(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/255863 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/099307

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 14 日 (14.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310719387.5 2023年6月16日 (16.06.2023) CN
202311410328.6 2023年10月27日 (27.10.2023) CN
202410329417.6 2024年3月21日 (21.03.2024) CN

(71) 申请人:中山优理生物医药有限公司(**EUREGEN BIOPHARMA CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国广东省中山市翠亨新区和清路10号中山生命科学园2号楼第五层A2-2-1, Guangdong 528449 (CN)。

(72) 发明人:陈旭星(**CHEN, Xuxing**); 中国广东省中山市翠亨新区和清路10号中山生命科学园2号楼第五层A2-2-1, Guangdong 528449 (CN)。李京(**LI, Jing**); 中国广东省中山市翠亨新区和清路10号中山生命科学园2号楼第五层A2-2-1, Guangdong 528449 (CN)。陈艳红(**CHEN, Yanhong**); 中国广东省中山市翠亨新区和清路10号中山生命科学园2号楼第五层A2-2-1, Guangdong 528449 (CN)。邓文佳(**DENG, Wenjia**); 中国广东省中山市翠亨新区和清路10号中山生命科学园2号楼第五层A2-2-1, Guangdong 528449 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (**XU & PARTNERS, LLC.**); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

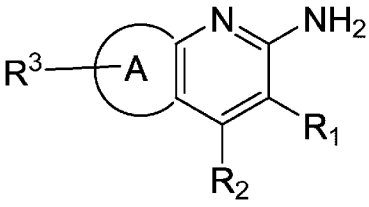
(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,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

根据细则4.17的声明:
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** AMINOPYRIDINE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种氨基吡啶类化合物、其制备方法、包含其药物组合物及其应用



I

(57) **Abstract:** Provided in the present invention are an aminopyridine compound, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition comprising same, and the use thereof. Specifically, the compound has the structure as shown in formula (I), can synergistically inhibit PRMT5 with MTA, and can be used for preparing a drug for treating $MTAP^{-/-}$-related cancers.

(57) 摘要: 本发明提供了一种氨基吡啶类化合物、其制备方法、包含其药物组合物及其应用，具体地，所述化合物具有式（I）所示结构，其可与MTA协同抑制PRMT5，可用于制备治疗与$MTAP^{-/-}$相关的癌症的药物。

WO 2024/255863 A1

说明书

发明名称: 一种氨基吡啶类化合物、其制备方法、包含其药物组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域，更具体而言，本发明涉及一种氨基吡啶类化合物，其可以作为MTA协同的PRMT5抑制剂，制备用于治疗$MTAP^{-/-}$相关的癌症的药物。

背景技术

[0002] 蛋白质精氨酸N-甲基转移酶(PRMT)根据产生的甲基精氨酸的种类分为I型、II型和III型。I型主要催化甲基从S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM)转移到蛋白质L-精氨酸的胍基的ω氨氮上生成单甲基精氨酸(MMA)以及将第二个甲基转移到胍基的同一个ω氨氮上产生不对称二甲基精氨酸(aDMA)；II型主要催化生成MMA以及将第二个甲基转移到另一个ω氨氮上产生对称二甲基精氨酸(sDMA)；III型仅催化生成MMA。其中，PRMT5是一种II型蛋白精氨酸甲基转移酶，在调节细胞进程中起着重要作用，包括DNA修复、细胞周期进展、转录调控和RNA剪接等。PRMT5的上调可导致多种癌症，包括肝癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌、头颈癌、肠癌、肺癌、胃癌、食管癌、肾癌、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、卵巢癌、阴道癌、输卵管癌症、胆管癌、多发性骨髓瘤、脊髓神经纤维瘤、星形细胞瘤、神经胶质瘤、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、肉瘤。

[0003] 甲硫腺苷磷酸化酶(MTAP)位于p16/CDKN2a基因附近，并在大约15％的人类癌症中与p16/CDKN2a共缺失。这种共缺失导致恶性肿瘤的预后差，缺乏有效的分子靶向治疗。MTAP是甲硫腺苷(MTA)的代谢酶，催化MTA转化为腺苷和5-甲硫基核糖-1-磷酸。在肿瘤细胞中，MTAP缺失导致MTA的积聚，由于MTA结构上和SAM类似，可竞争性抑制PRMT5，形成PRMT5-MTA复合物。基于这

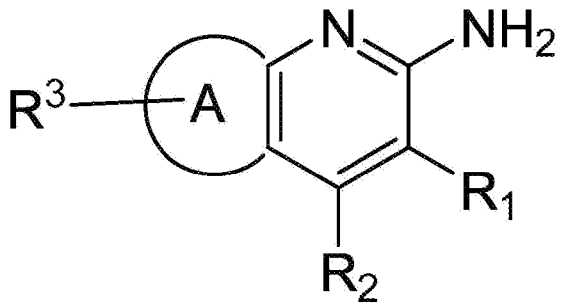
一复合物设计的小分子抑制剂，可以选择性地杀死肿瘤细胞，对正常细胞影响小，提高药物安全性。

[0004] 我们相信在MTAP缺失的癌症中，MTA协同抑制PRMT5活性将为多种癌症提供治疗益处。目前缺乏有效的分子靶向治疗，因此有必要开发新的MTA协同的PRMT5抑制剂，其能够在MTA浓度升高的情况下抑制PRMT5活性，用于治疗MTAP缺失的相关癌症。

[0005] 发明内容

[0006] 本发明目的是提供一种更加高效、成药性更好的MTA协同的PRMT5抑制剂。

[0007] 本发明的第一方面，提供了一种式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，



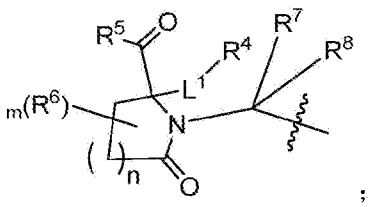
I

[0008] 其中，

[0009] R^1、R^2各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、C2−C4烯基、C2−C4卤代烯基、C2−C4炔基、C2−C4卤代炔基、3−6元环烷基、3−6元卤代环烷基、3−6元杂环基、C1−C3烷氧基、$-NH_2$、−NH(C1−C3烷基)、$-N(C1-C3烷基)_2$、C1−C6烷基−S−、$-S(O)_2-C1-C6烷基$、−S(O)−C1−C6烷基、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NH(C1-C6烷基)$、$-NHS(O)_2(C1-C6烷基)$、−C(O)H、−C(O)−C1−C6烷基、−C(O)−3−6环烷基、−C(O)−3−6元杂环基、−C(O)O−C1−C6烷基、$-CONR^{1a}R^{1b}$(其中R^{1a}和R^{1b}是H、D、C1−C3烷基、3−6元环烷基、3−6元杂环基)、$-SF_5$、$-P(O)(C1-C3烷基)_2$；其中所述的烷基、环烷

基和杂环基可任选地被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：氢、氘、卤素、C1−C3烷基；

[0010] A环为任选取代的5−7元杂环基、任选取代的苯环或任选取代的5−7元杂芳环；所述取代是指被一个或多个R^A取代；各个R^A独立地选自氢、氘、C1−C4烷基、卤代C1−C4烷基、C3−C6环烷基、3−8元杂环基、氧代、卤素、C1−C4烷氧基、羟基和氨基；

[0011] R^3为 ；

[0012] L^1为不存在、C1−C3亚烷基或C1−C3卤代亚烷基；

[0013] n为亚甲基的个数，n选自0、1、2、3、4；

[0014] R^4为任选取代的C1−C6烷基、C2−C6烯基、C2−C6炔基、任选取代的C3−C12碳环基、任选取代的C3−C12杂环基、任选取代的6−10元芳环基或任选取代的5−10元芳杂环基；所述取代是指被一个或多个R取代；

[0015] R^5为任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C3−C12碳环基、任选取代的C3−C12杂环基、任选取代的6−10芳环、任选取代的5−10元杂芳环、$-NR^aR^b$、$-OR^a$或$-SR^a$；每个R^a和R^b各自独立的为氢、任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C3−C6碳环基、任选取代的C3−C6杂环基、任选取代的6−10芳环或任选取代的5−10元芳杂环；所述取代是指被一个或多个R取代；

[0016] 每个R^6各自独立的为氢、卤素、羟基、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、C3−C4环烷基、C3−C4卤代环烷基、C1−C3烷氧基、−NH2、−NH(C1−C3烷基)或−N(C1−C3烷基)$_2$；

[0017] m为R^6的个数，m选自0、1、2、3、4；

[0018] R^7、R^8各自独立地为氢、氘、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、3−4元环烷基或3−4元卤代环烷基；或者R^7、R^8与相连的碳原子形成3−5元碳环；

[0019] 每一个R各自独立地选自：H、氘、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、氧代基()、硫代(=S)、$-SF_5$、任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C2−C6烯基、任选

取代的C2−C6炔基、任选取代的C1−C6烷氧基、−OC2−C6烯基、−O环烷基、−O杂环基、−O−芳基、−O−杂芳基、−N(任选取代的C_1−C_6烷基)$_2$、−NH(任选取代的C_1−C_6烷基)、−N(任选取代的C_1−C_6烷基)(任选取代的C_1−C_6烷基苯基)、−NH(任选取代的C_1−C_6烷基苯基)、−N(C1−C6烷基)(芳基)、−N(C1−C6烷基)(杂芳基)、−NH(芳基)、−NH(杂芳基)、−P(O)(C1−C3烷基)$_2$、任选取代的C1−C6烷基−S−、−S(O)$_2$−任选取代的C1−C6烷基、−S(O)−任选取代的C1−C6烷基、−S(O)$_2$−任选取代的苯基、−S(O)$_2$NH$_2$、−S(O)$_2$NH(任选取代的C1−C6烷基)、−S(O)$_2$NH(任选取代的苯基)、−NHS(O)$_2$(任选取代的C1−C6烷基)、−NHS(O)$_2$(任选取代的苯基)、任选取代的C3−C16碳环基、任选取代的4−16元杂环基、任选取代的C6−C16芳基或任选取代的5−16元杂芳基；或任意相邻的2个R和与其相连的原子形成任选取代的4−8元杂环基或任选取代的C3−C8元碳环基；其中，R中所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：H、氘、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、氧代基()、硫代(=S)、−SF$_5$、−P(O)(C1−C3烷基)$_2$、R’取代或未取代的C1−C6烷基、R’取代或未取代的C1−C6烷氧基、R’取代或未取代的C1−C6烷基砜基、R’取代或未取代的C3−C16碳环基、R’取代或未取代的4−16元杂环基、R’取代或未取代的C6−C16芳基、R’取代或未取代的5−16元杂芳基、−NH(R’取代或未取代的C1−C6烷基)、−N(R’取代或未取代的C1−C6烷基)$_2$、−CH$_2$−NH(R’取代或未取代的C1−C6烷基)和−CH$_2$−N(R’取代或未取代的C1−C6烷基)$_2$，其中，R’选自下组的一个或多个基团：H、卤素、氘(D)、卤素、−OH、硝基、氨基、氧代(=O)、巯基、氰基、−CD$_3$、C1−C6烷基、C1−C6烷氧基、C2−C6烯基、C2−C6炔基、C3−C8环烷基和4−8元杂环基，其中，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环基中的每一个任选被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：H、氘、C1−C6烷基、C1−C6烷氧基、卤素、−OH、氧代(=O)、−NH$_2$、−N(R”取代或未取代的C1−C6烷基)$_2$、−NH(C1−C6烷基)、−N(C1−C6烷基)(C1−C6烷基苯基)、−NH(C1−C6烷基苯基)、−N(C1−C6烷基)(芳基)、−NH(芳基)、C3−C8环烷基、4−8元杂环基、C1−C4卤代烷基−、−C1−C4烷基−OH、−C1−C4烷基−O−C1−C4烷基、−OC1−C4

卤代烷基、氰基、硝基、−C(O)−OH、−C(O)OC1−C6烷基、−CON(C1−C6烷基)$_2$、−CONH(C1−C6烷基)、−CONH$_2$、−NHC(O)(C1−C6烷基)、−NH(C1−C6烷基)C(O)(C1−C6烷基)、−SO$_2$(C1−C6烷基)、−SO$_2$(苯基)、−SO$_2$(C1−C6卤代烷基)、−SO$_2$NH$_2$、−SO$_2$NH(C1−C6烷基)、−SO$_2$NH(苯基)、−NHSO$_2$(C1−C6烷基)、−NHSO$_2$(苯基)、−NHSO$_2$(C1−C6卤代烷基)或−C1−C6烷基−NH$_2$，其中，R”选自下组的一个或多个基团：H、卤素、氰基、氨基、羟基、氧代基()、C1−C6烷基和C1−C6烷氧基；

[0020] 表示基团的连接位置。

[0021] 在部分实施方式中，

[0022] A环选自：任选取代的苯环、任选取代的吡啶、任选取代的噻吩、任选取代的吡咯、任选取代的呋喃、任选取代的咪唑、任选取代的吡唑和任选取代的噻唑；优选地，A环为任选取代的吡咯；所述取代是指被一个或多个R^{A}取代；各个R^{A}独立地选自氢、氘、C1−C4烷基、卤代C1−C4烷基、C3−C6环烷基、3−8元杂环基、氧代、卤素、C1−C4烷氧基、羟基和氨基。

[0023] 在部分实施方式中，

[0024] R^{1}为氢、卤素、氰基、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、3−4元环烷基、−C(O)NH$_2$、−C(O)NH(C1−C3烷基)、−C(O)N(C1−C3烷基)$_2$；

[0025] R^{2}为氢、卤素、氰基、C1−C3烷基。

[0026] 在部分实施方式中，

[0027] L^{1}为不存在或亚甲基；

[0028] n选自1、2；

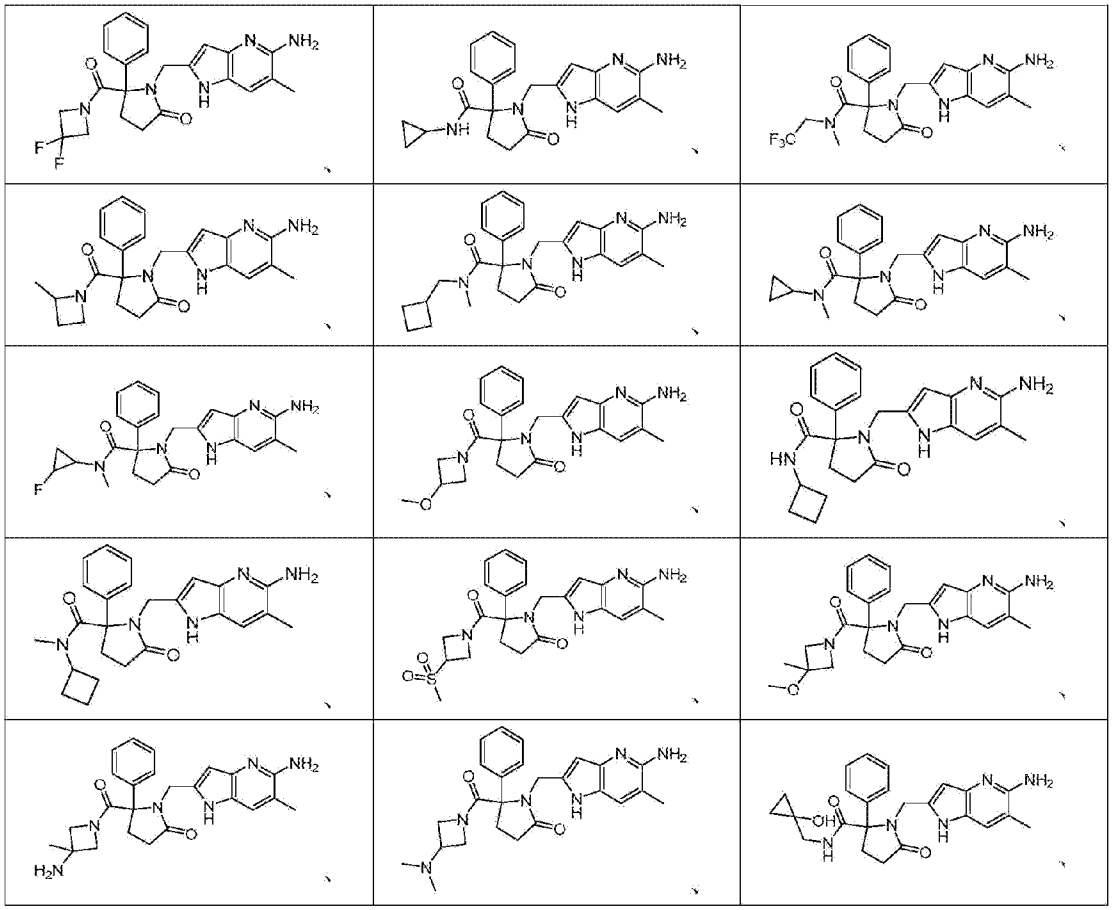
[0029] R^{4}为任选取代的C1−C6烷基、C2−C6烯基、C2−C6炔基、任选取代的C3−C8碳环基、任选取代的C3−C8杂环基、任选取代的苯环或任选取代的5−7元芳杂环基；所述取代是指被一个或多个R取代；

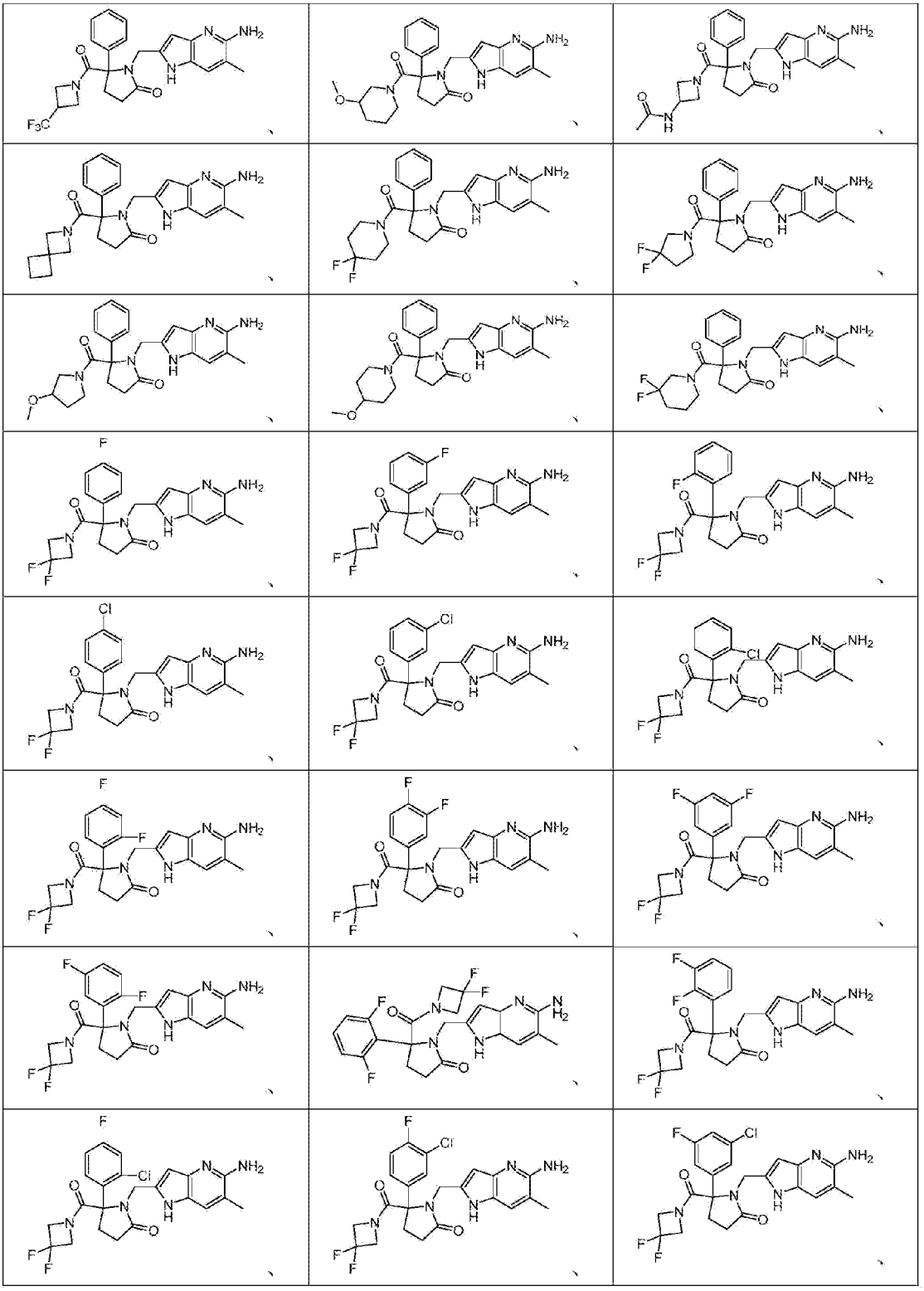
[0030] R^{5}为任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C3−C8碳环基、任选取代的C3−C8杂环基或−NR^{a}R^b；每个R^{a}和R^{b}各自独立的为氢、任选取代的C1−C6烷基、任选

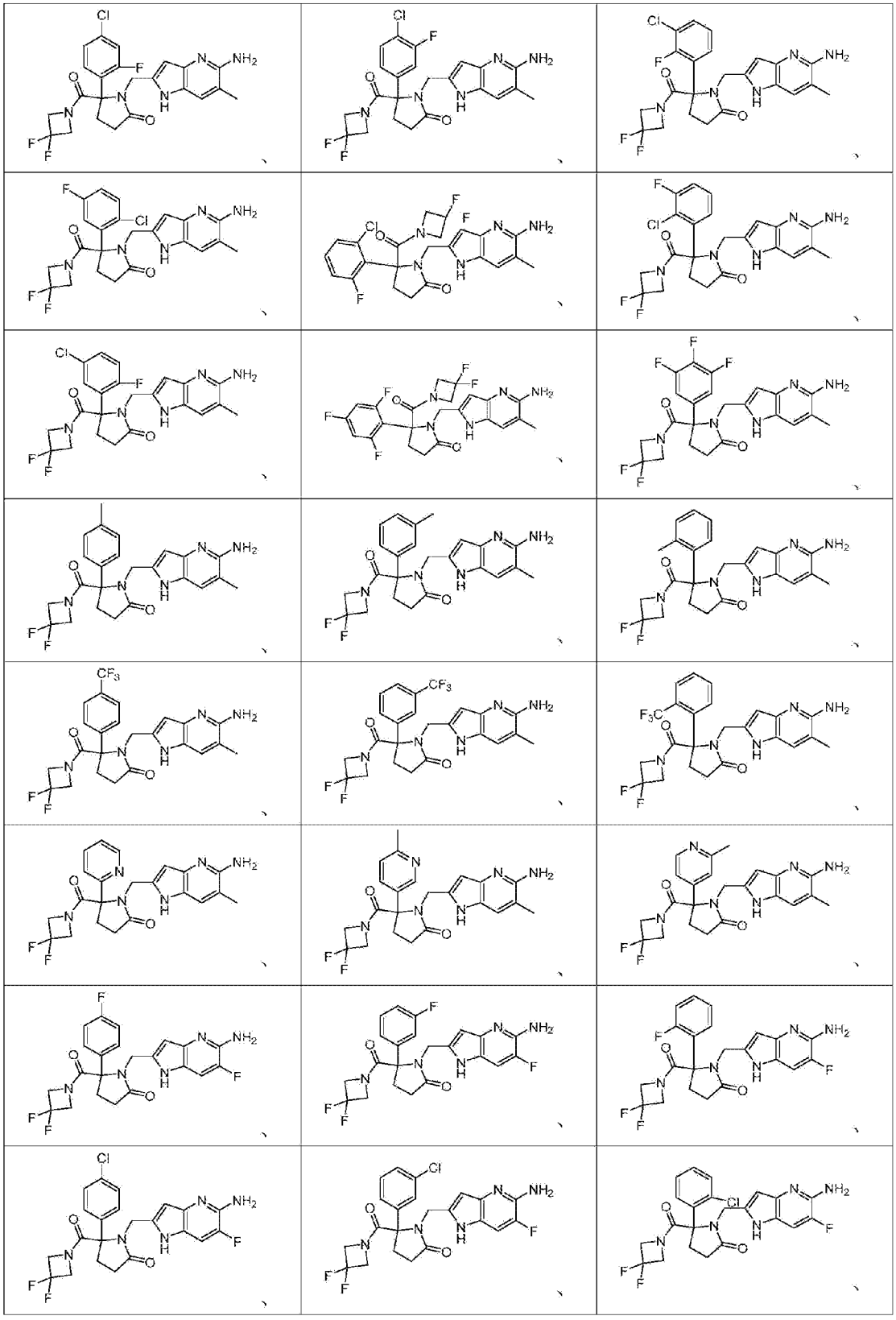
取代的C3-C6碳环基、任选取代的C3-C6杂环基、任选取代的6-10芳环或任选取代的5-10元芳杂环；所述取代是指被一个或多个R取代；

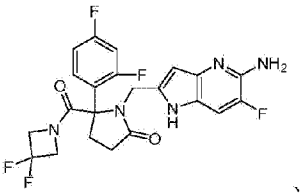
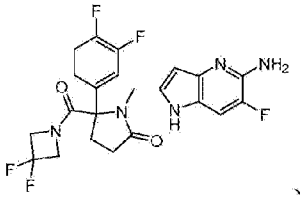
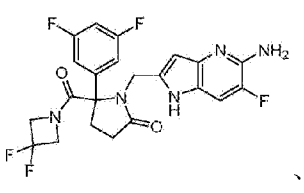
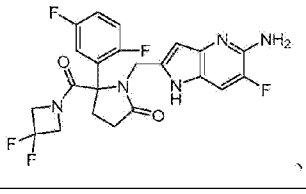
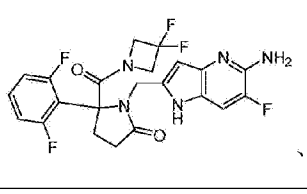
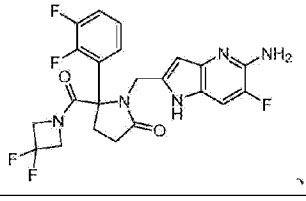
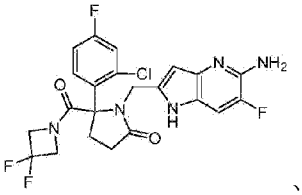
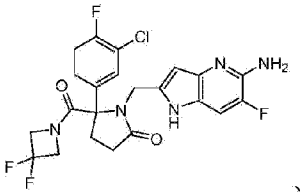
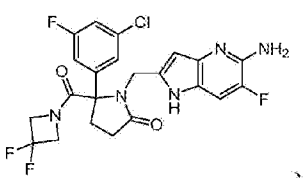
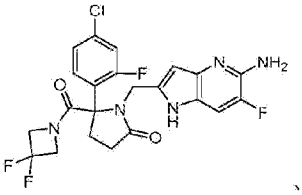
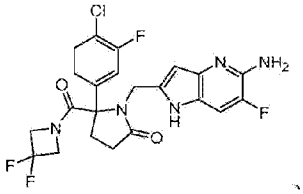
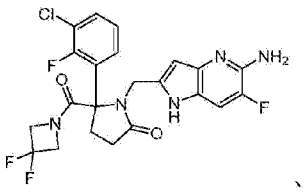
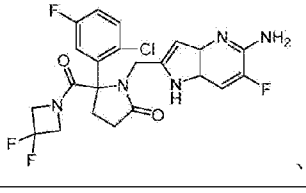
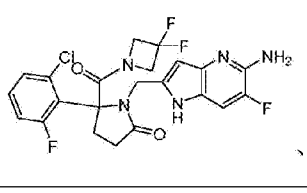
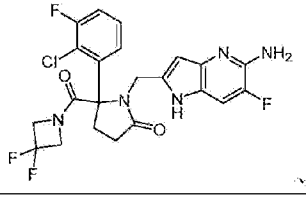
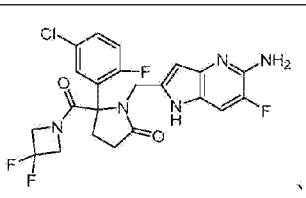
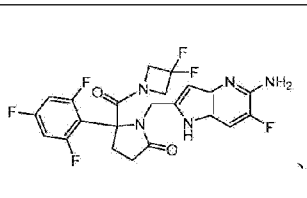
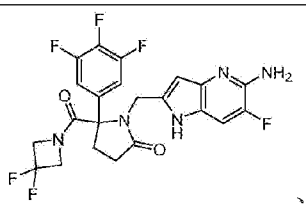
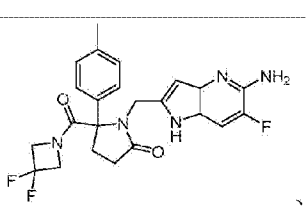
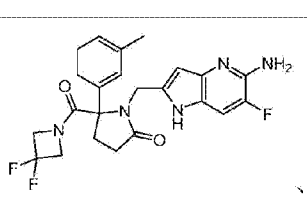
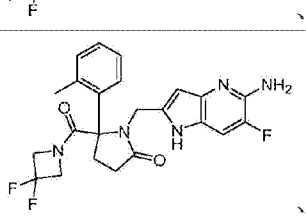
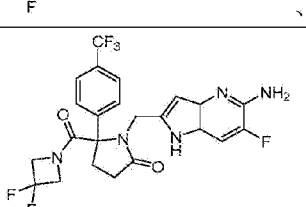
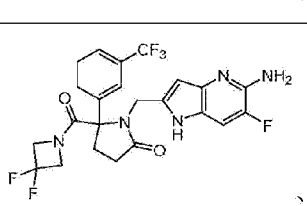
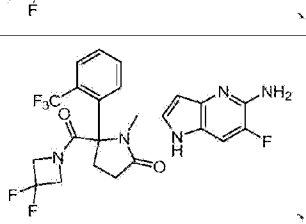
[0031] R的定义如权利要求1中所述。

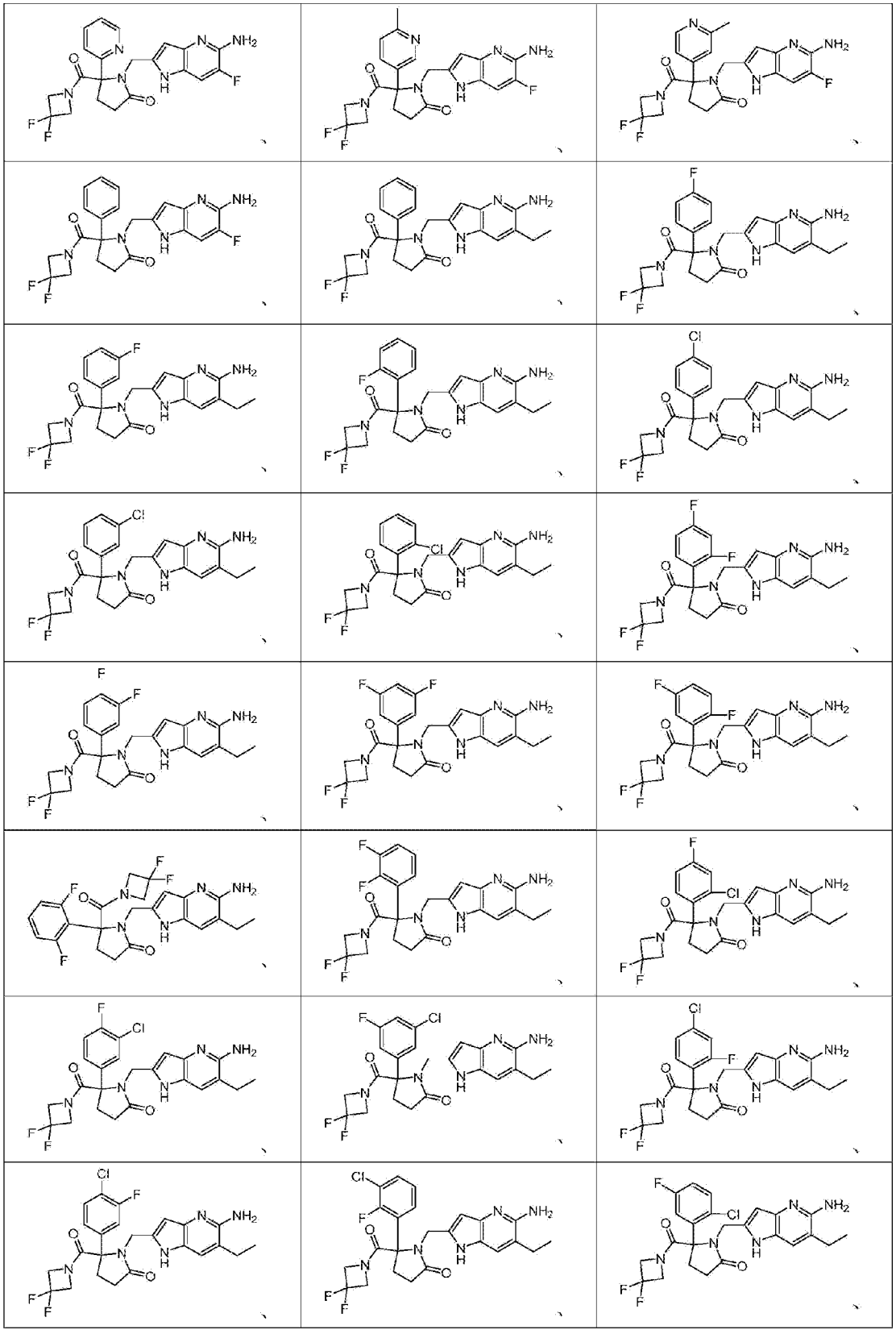
[0032] 在部分实施方式中，所述化合物选自下组：

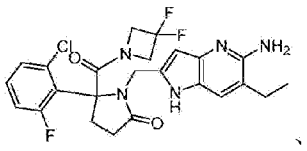
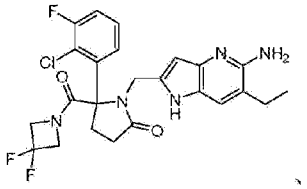
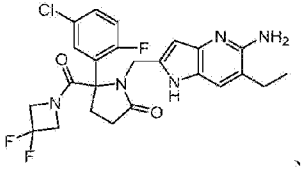
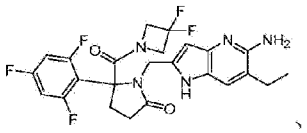
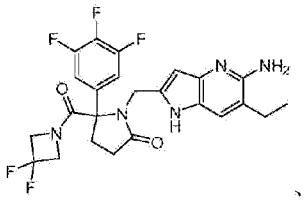
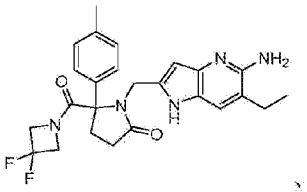
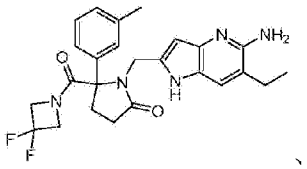
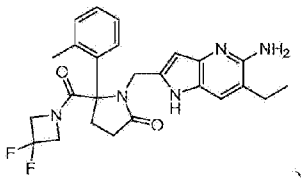
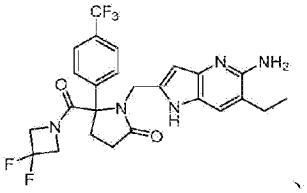
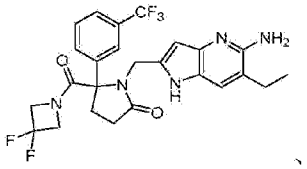
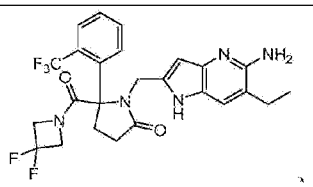
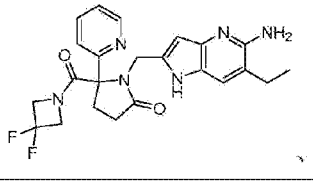
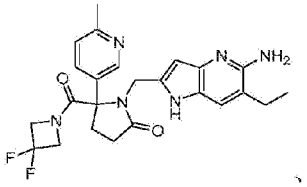
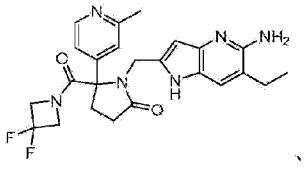
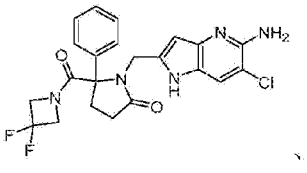
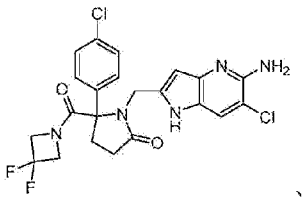
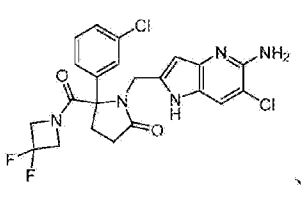
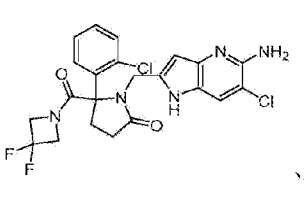
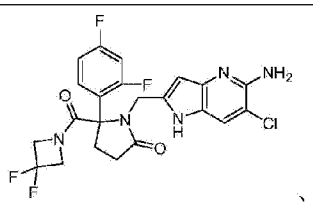
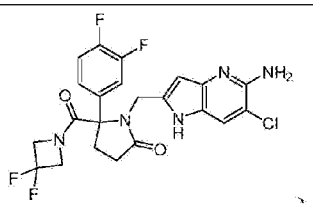
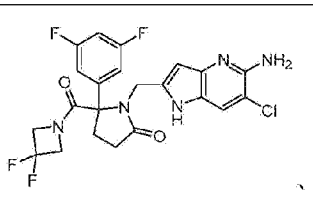
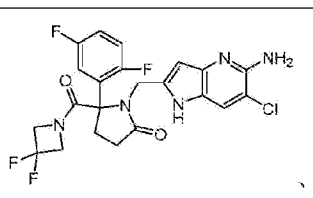
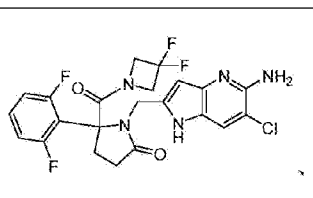
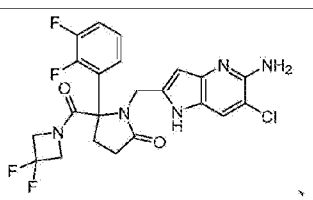


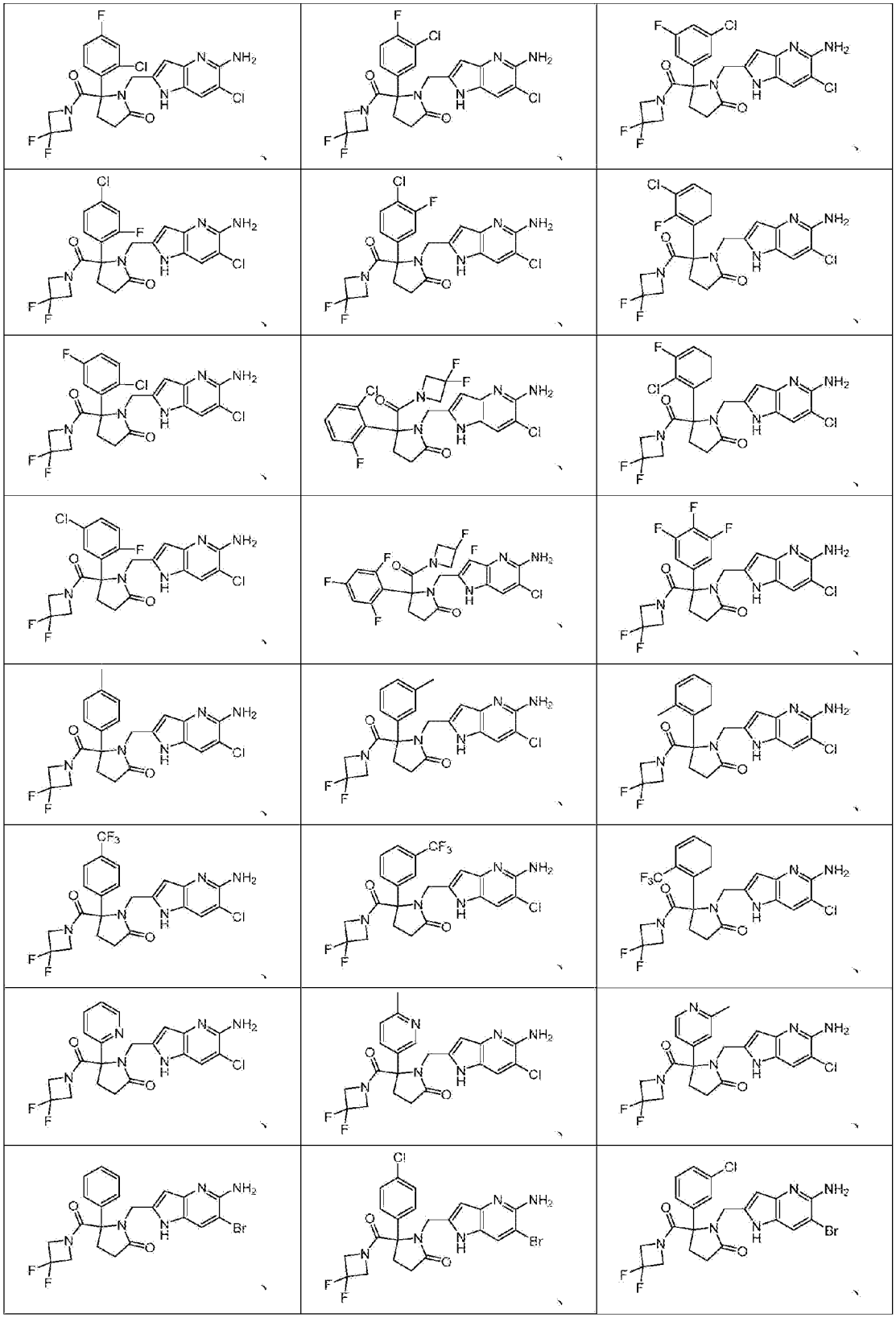


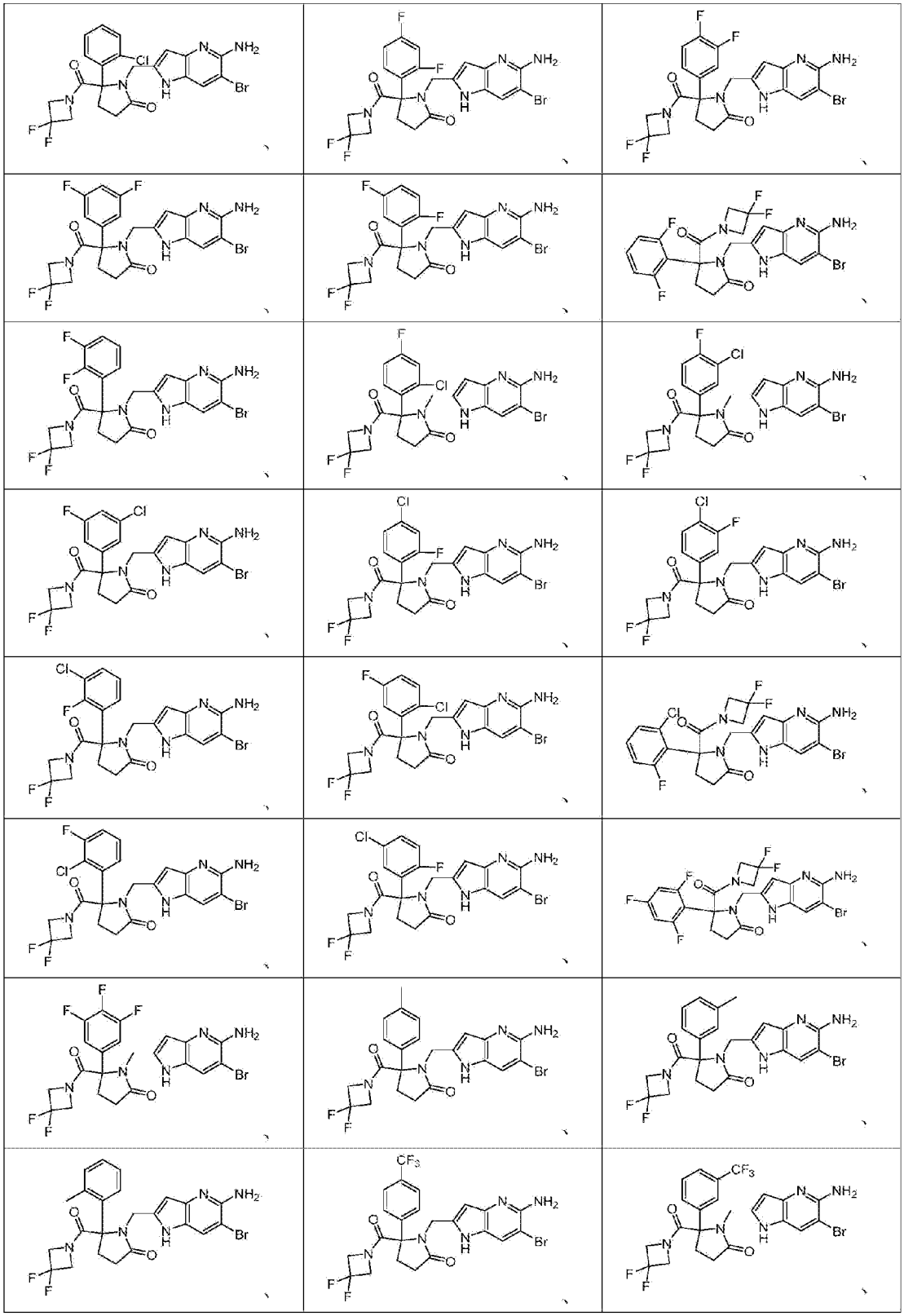


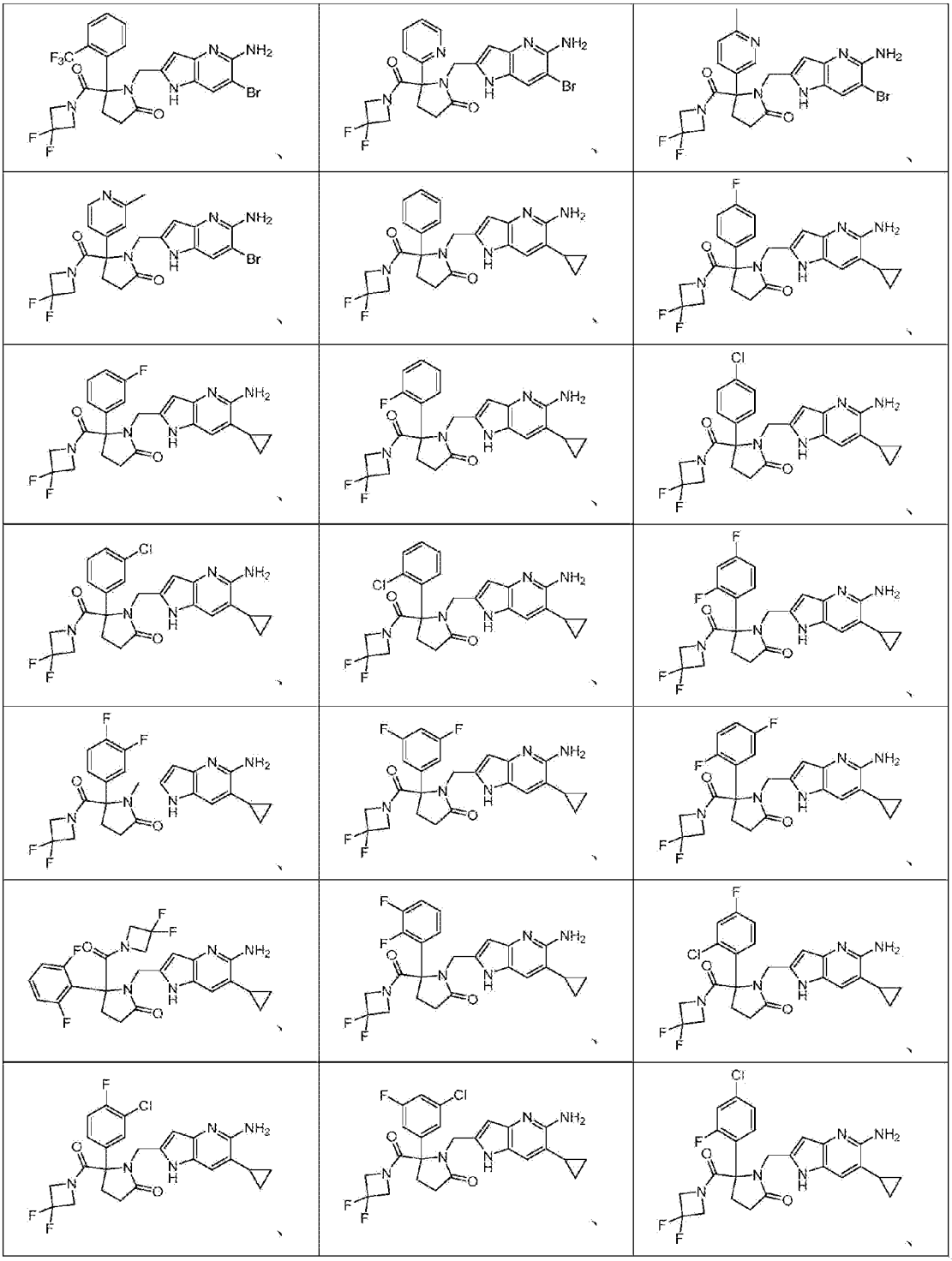
		
		
		
		
		
		
		
		
		

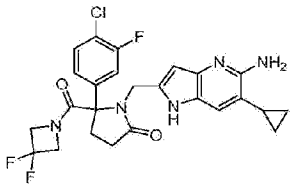
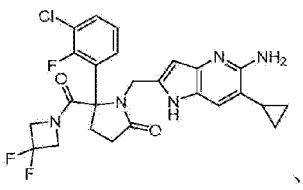
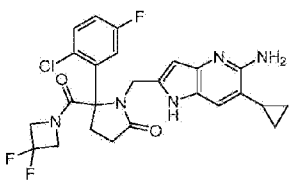
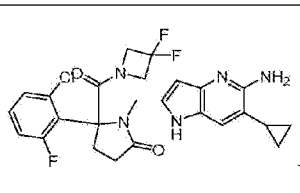
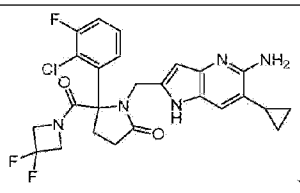
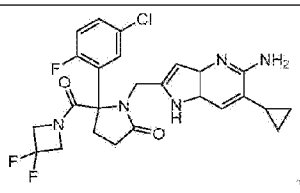
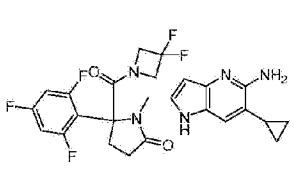
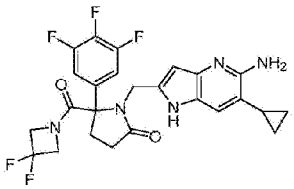
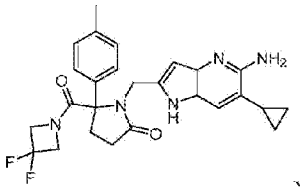
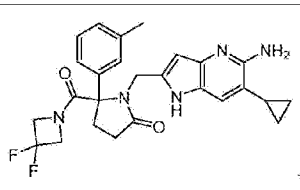
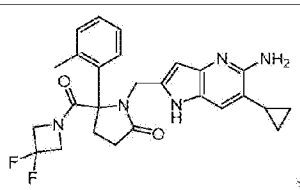
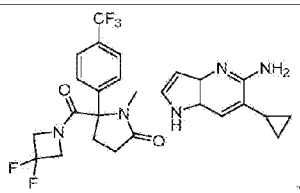
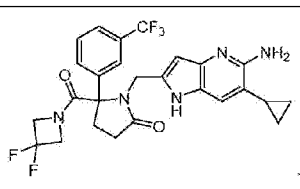
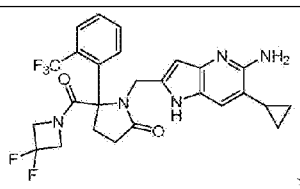
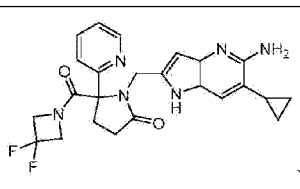
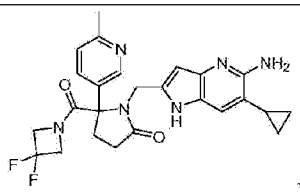
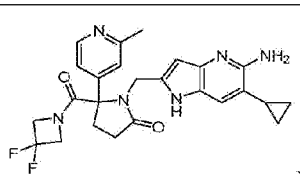
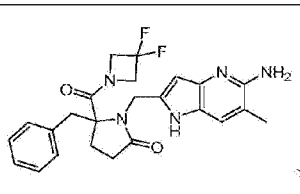
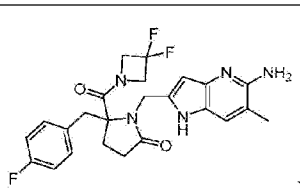
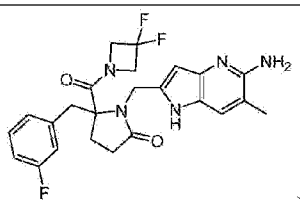
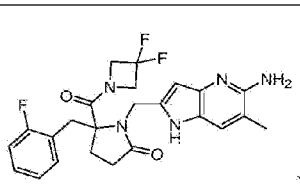
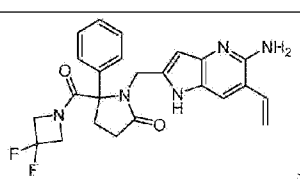
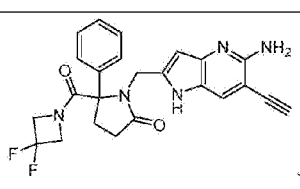
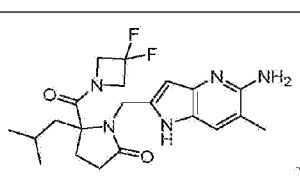


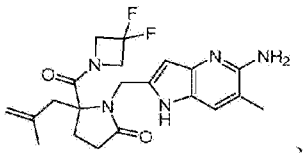
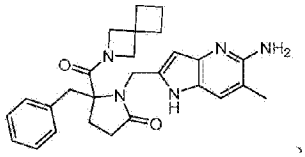
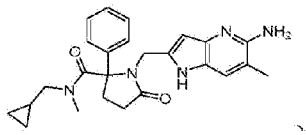
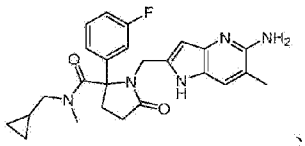
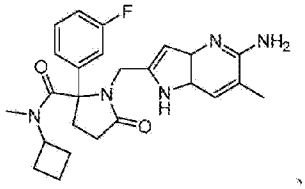
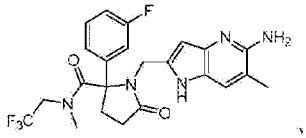
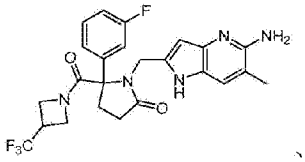
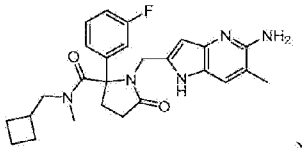
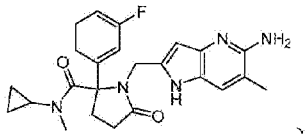
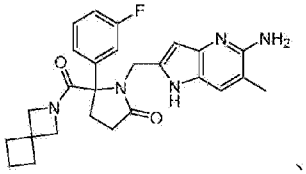
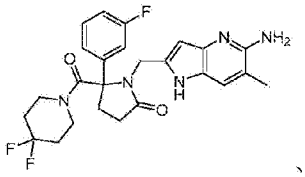
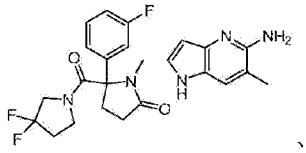
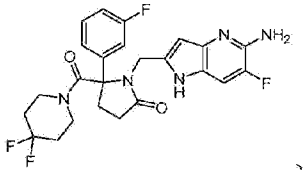
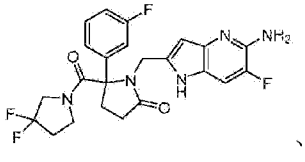
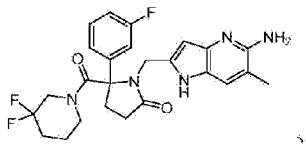
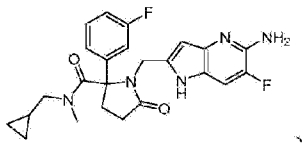
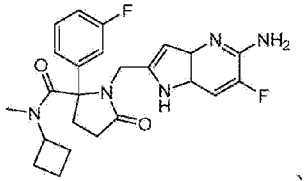
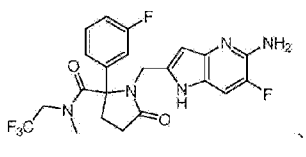
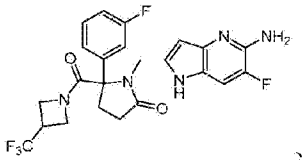
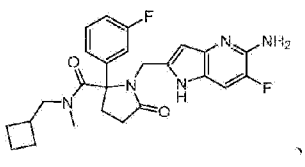
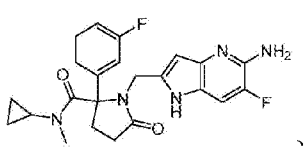
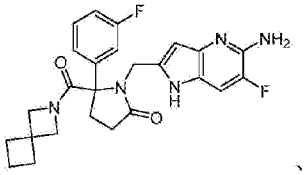
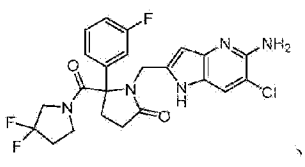
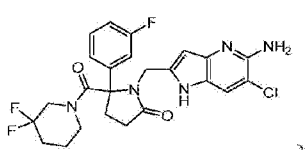
		
		
		
		
		
		
		
		

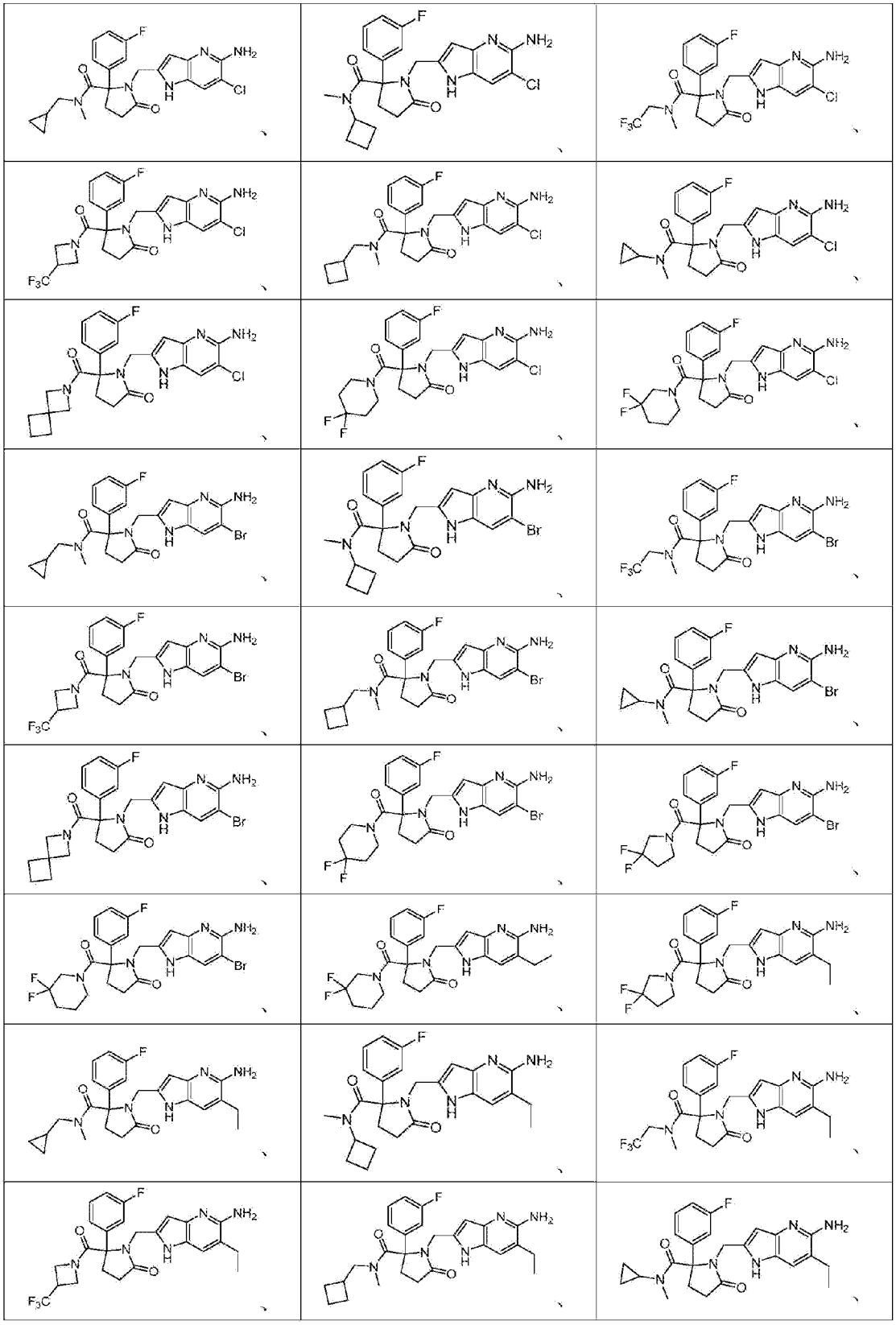


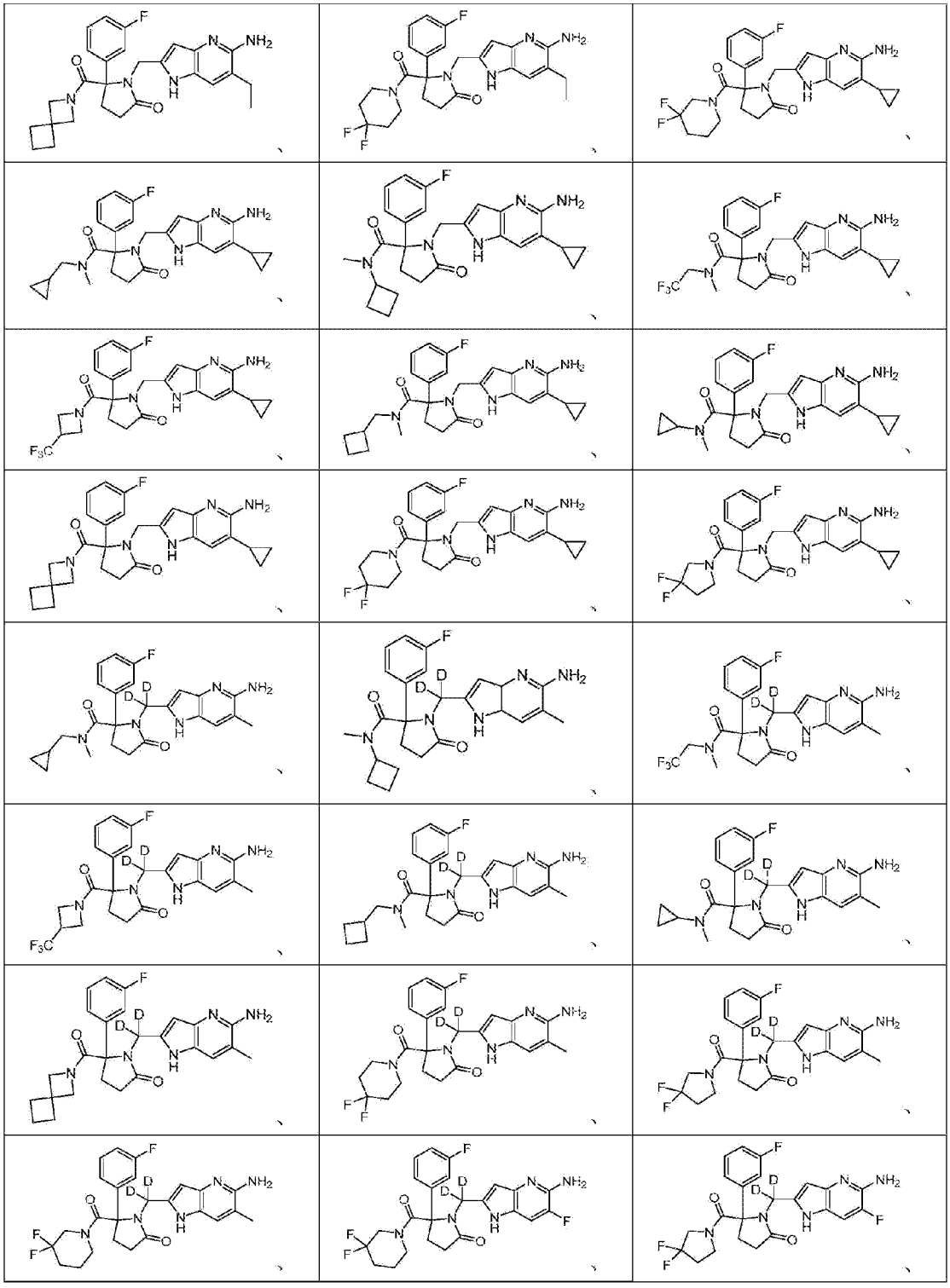


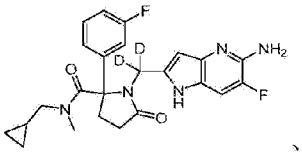
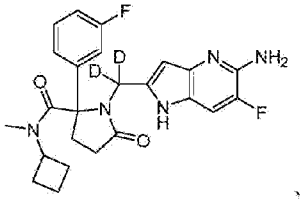
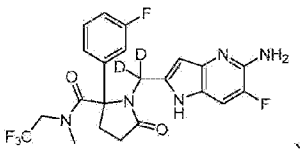
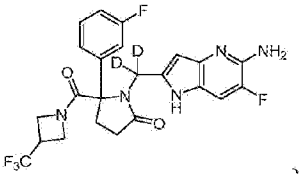
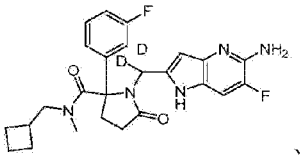
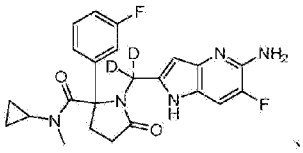
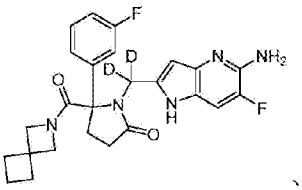
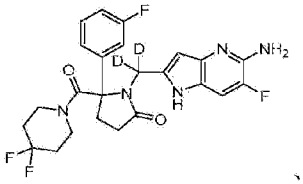
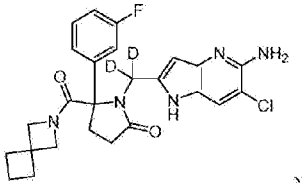
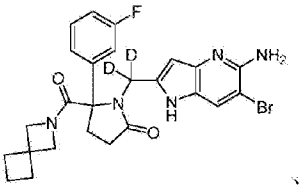
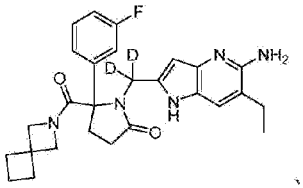
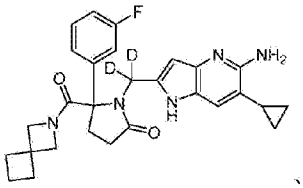
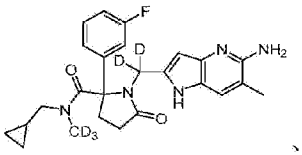
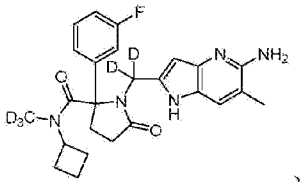
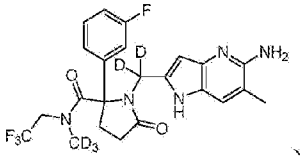
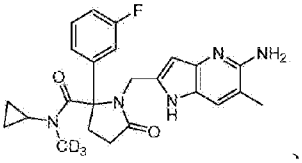
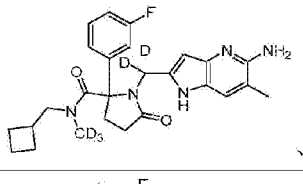
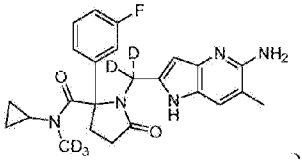
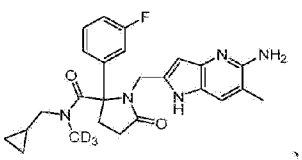
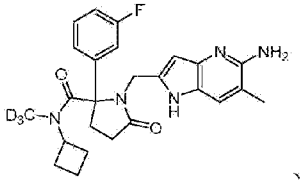
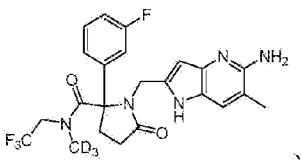
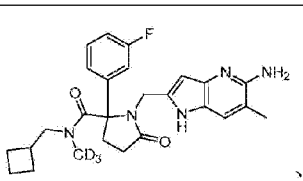
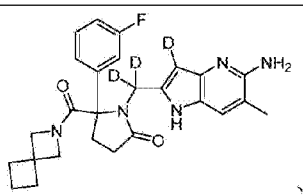
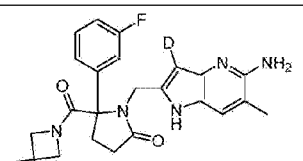
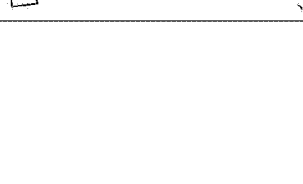
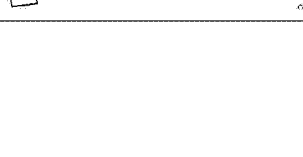


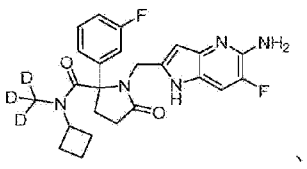
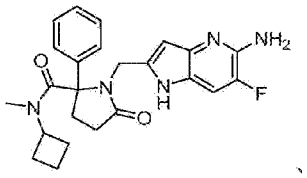
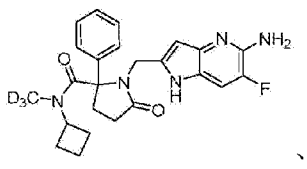
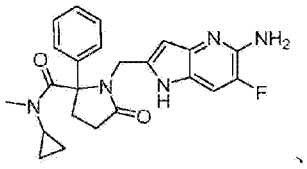
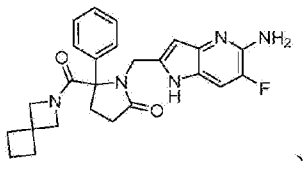
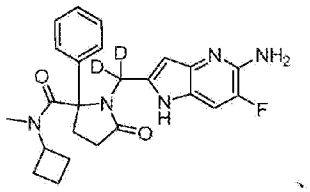
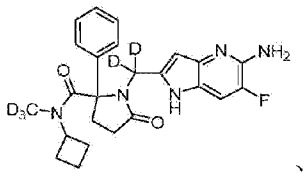
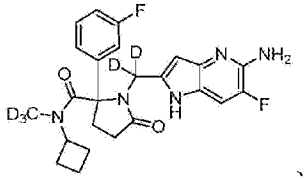
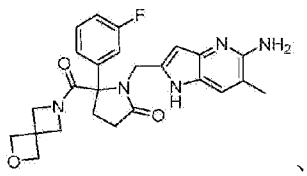
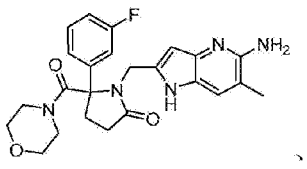
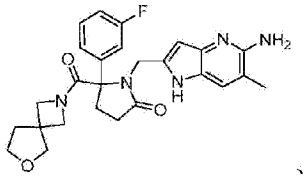
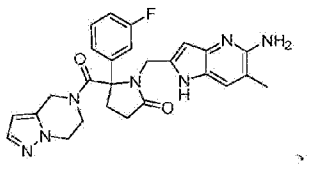
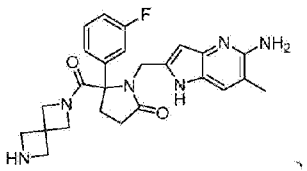
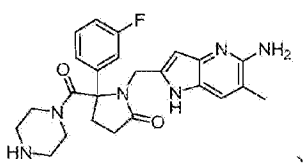
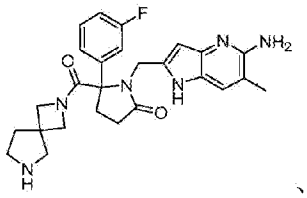
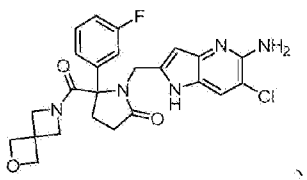
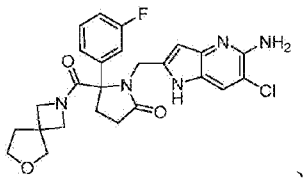
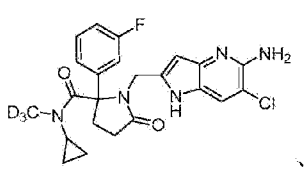
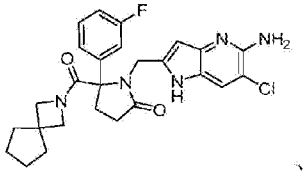
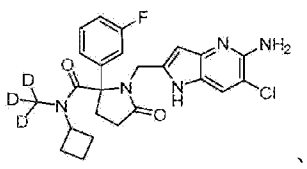
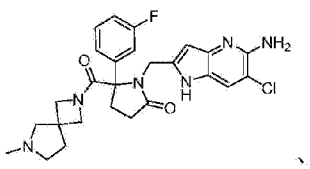
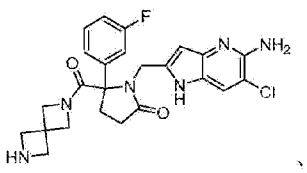
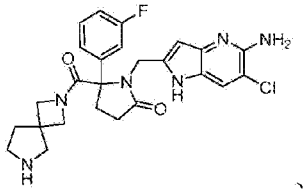
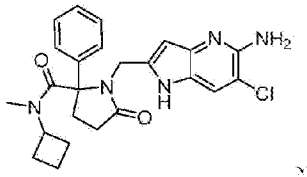
		
		
		
		
		
		
		
		

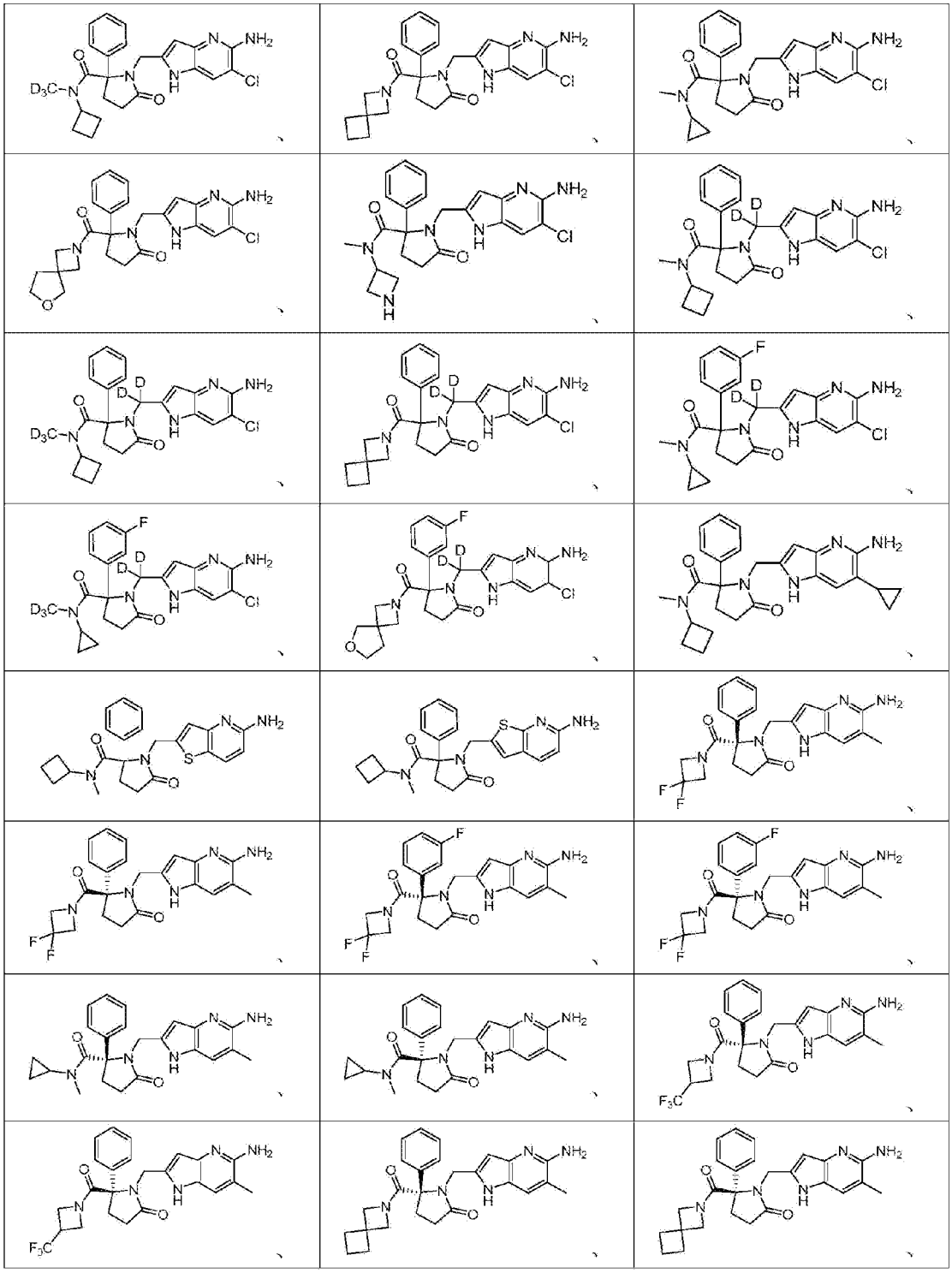
		
		
		
		
		
		
		
		

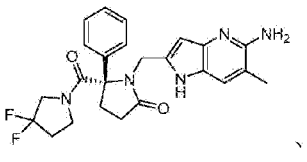
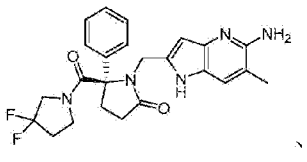
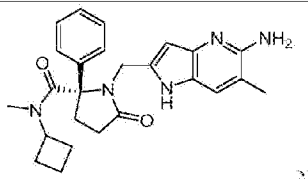
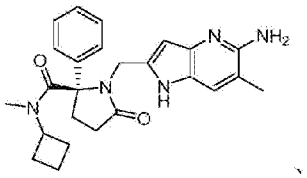
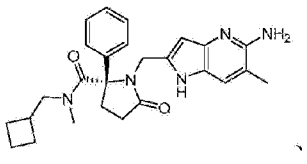
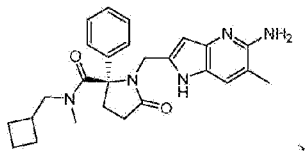
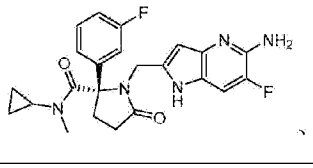
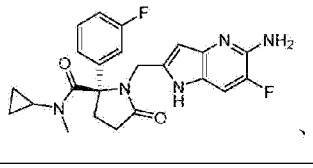
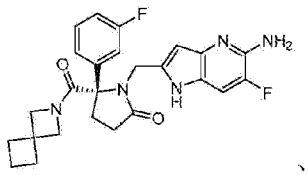
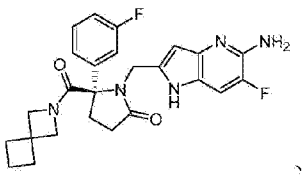
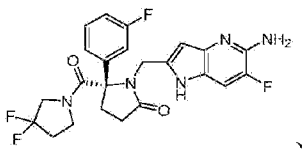
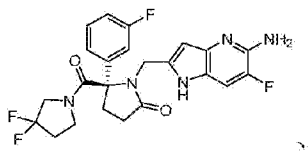
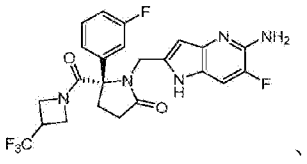
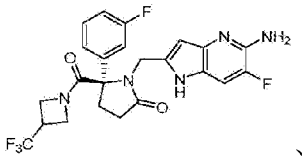
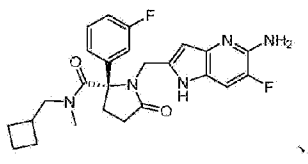
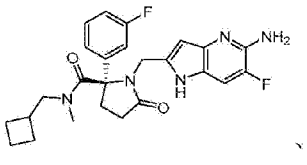
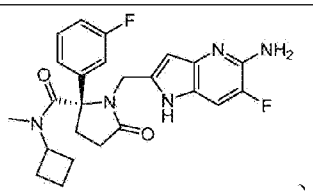
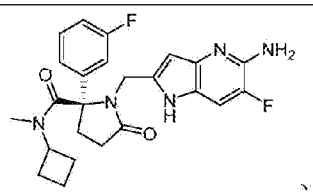
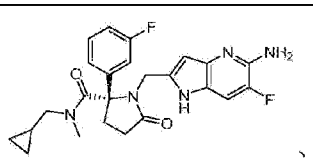
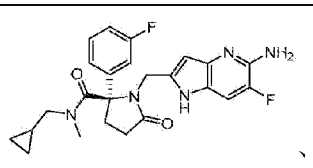
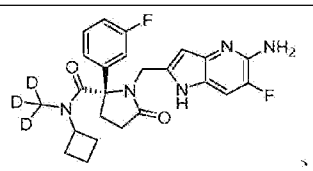
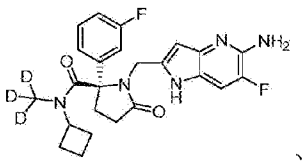
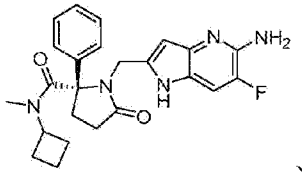
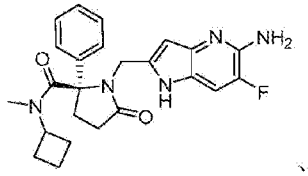
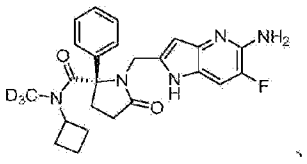
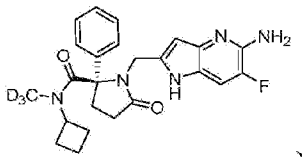
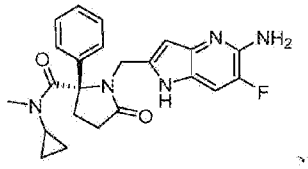


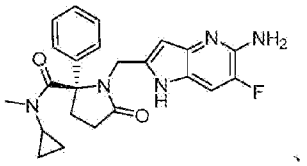
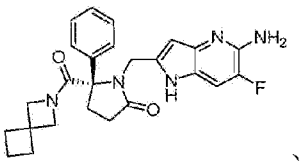
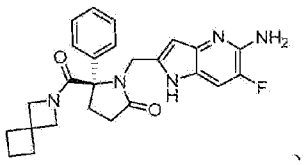
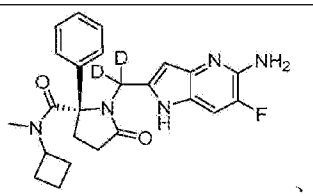
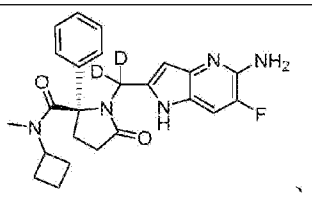
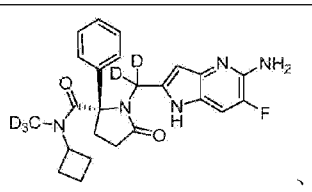
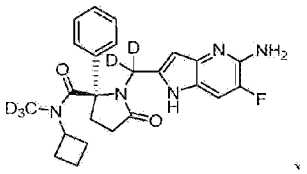
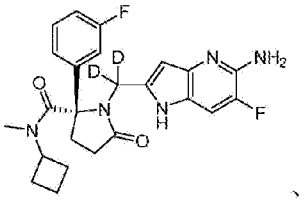
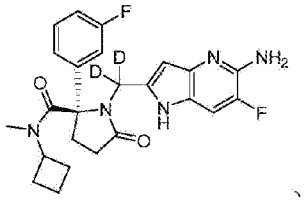
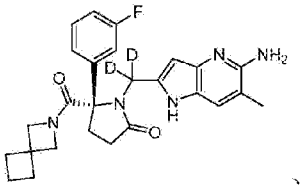
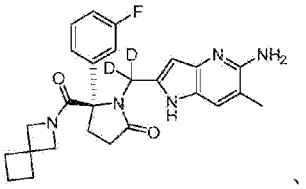
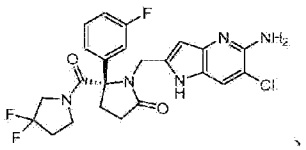
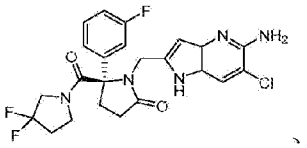
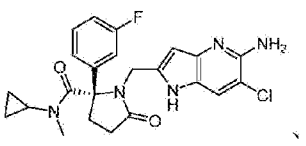
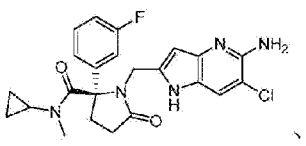
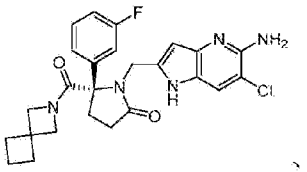
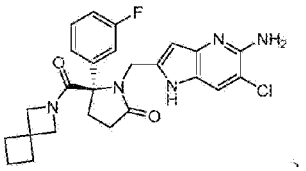
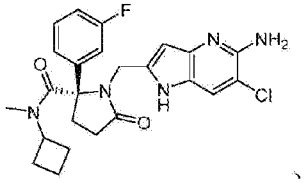
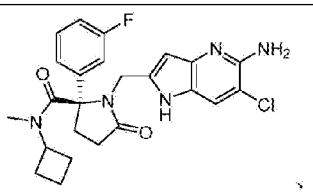
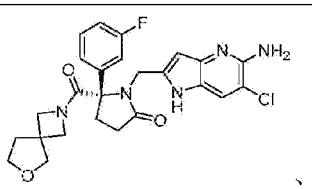
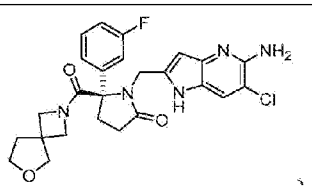
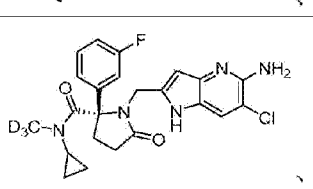
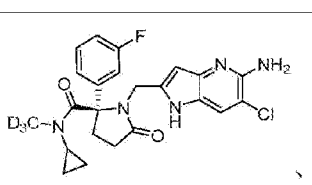
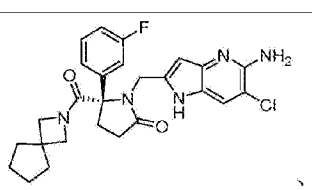


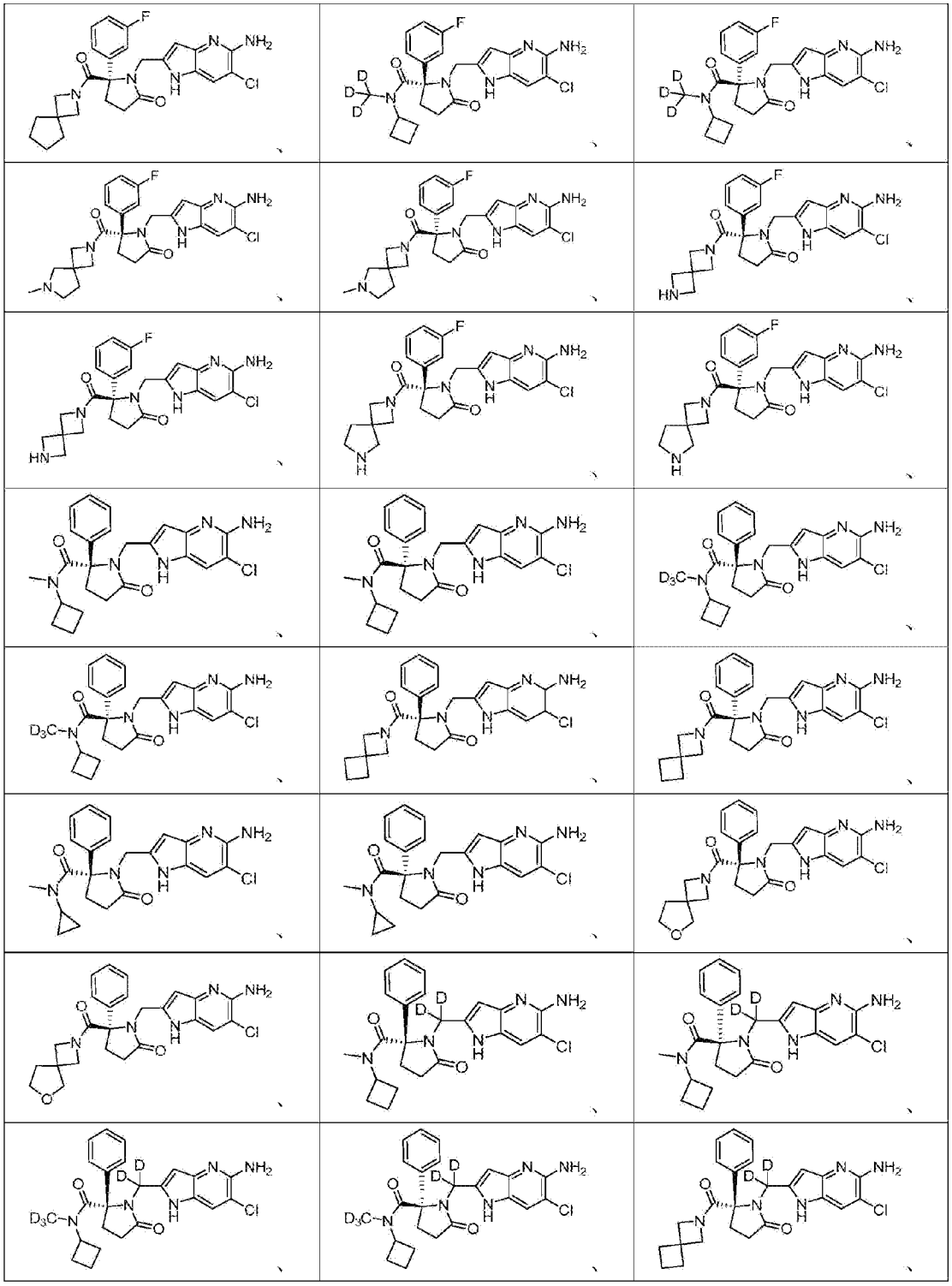
		
		
		
		
		
		
		
		
		

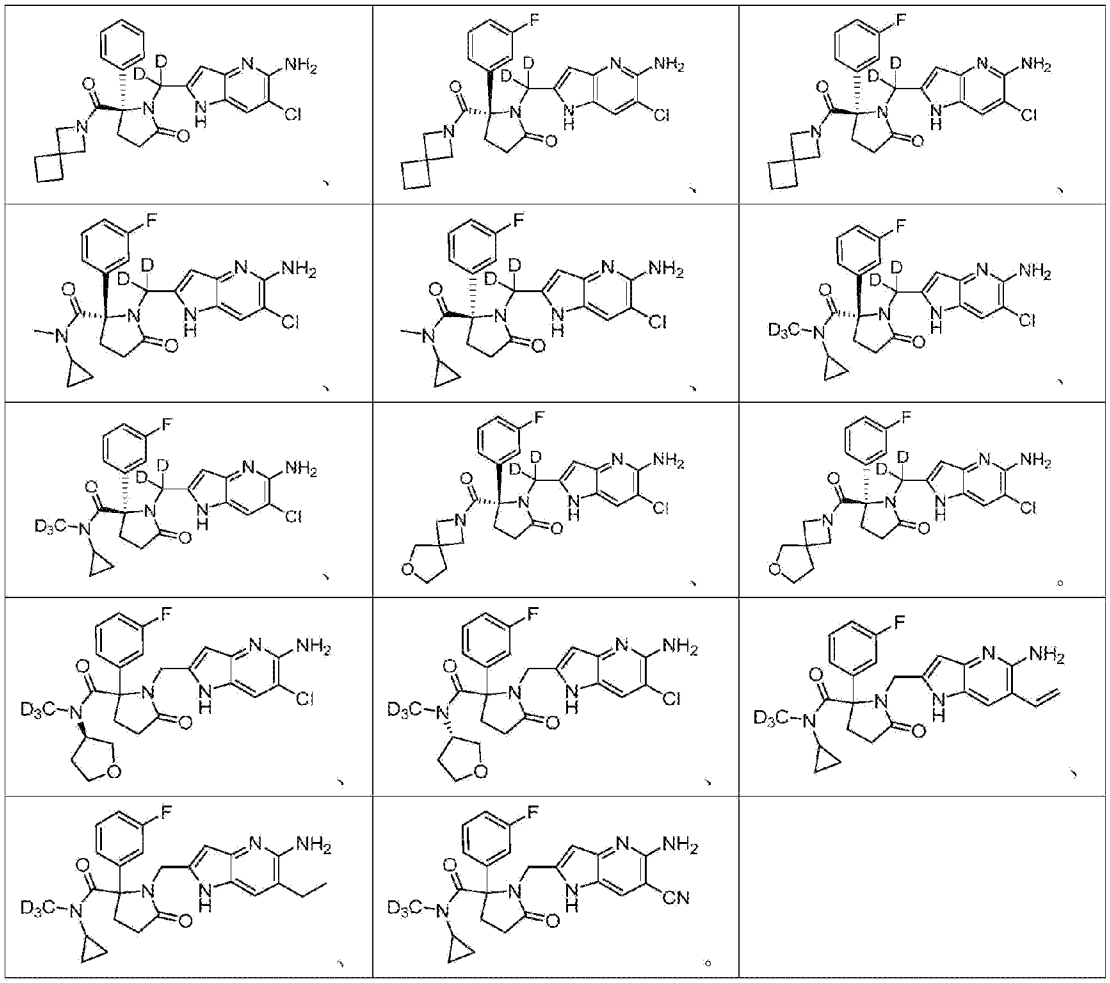
		
		
		
		
		
		
		
		
		







[0033] 在本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：

[0034] (1)治疗有效量的如本发明第一方面所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物和氘代物中的一种或多种作为活性成分；和

[0035] (2)任选的药学上可接受的载体。

[0036] 在本发明的第三方面，提供了如本发明第一方面所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物或氘代物或如本发明第二方面所述的药物组合物在制备用于预防或治疗MTAP$^{-/-}$相关的癌症的药物中的用途。

[0037] 在部分实施方式中，所述癌症选自：肝癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌、头颈癌、肠癌、肺癌、胃癌、食管癌、肾癌、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、卵巢癌、阴道癌、输卵管癌症、胆管癌、多发性骨髓瘤、脊髓神经纤

维瘤、星形细胞瘤、神经胶质瘤、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、肉瘤。

[0038] 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

[0039] 本发明人经过广泛而深入地研究，首次意外地开发了一种可有效抑制MTA协同的PRMT5的氨基吡啶类化合物，可用于制备治疗与$MTAP^{-/-}$相关的癌症的药物。在此基础上，完成了本发明。

[0040] 术语说明

[0041] 除非另外定义，否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0042] 如本文所用，术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由…构成”、或“由…构成”。

[0043] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

[0044] 基团定义

[0045] 可在参考文献(包括Carey and Sundberg"ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED."Vols.A(2000)and B(2001),Plenum Press,New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR和UV/VIS光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规

方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

[0046] 当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言，$-CH_2O-$等同于$-OCH_2-$。

[0047] 本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

[0048] 在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如，C1-C6烷基是指具有总共1至6个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

[0049] 除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

[0050] 在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0051] “羟基”是指-OH基团。

[0052] “羟基烷基”是指被羟基(-OH)取代的如下文所定义的烷基。

[0053] “羰基”是指-C(=O)-基团。

[0054] “硝基”是指$-NO_2$。

[0055] “氰基”是指-CN。

[0056] “氨基”是指$-NH_2$。

[0057] “取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳基烷基、杂芳基烷基取代的氨基，例如，单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳基烷基氨基、杂芳基烷基氨基。

[0058] “羧基”是指-COOH。

[0059] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中)，术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链的烃链基，仅由碳原子和氢原子组成、具有例如1至12个(优选为1至8个，更优选为1至6个)碳原子，且通过1个或多个单键与分子的其余部分连接，例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、

异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。就本发明而言，术语“烷基”优选指含有1至6个碳原子的烷基。

[0060] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如2至14个(优选为2至10个，更优选为2至6个)碳原子且通过1个或多个单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

[0061] 本文中作为基团或是其它基团的一部分，术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳-碳三键、具有例如2至14个(优选为2至10个，更优选为2至6个)碳原子且通过1个或多个单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0062] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“碳环(基)”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，具有3至15个碳原子，优选具有3至10个碳原子，更优选具有3至8个碳原子，更优选3至6个碳原子(即C3-C6)，且其为饱和或不饱和环(即环烷基、环烯基等)并可经由任何适宜的碳原子通过1个或多个单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明，碳环基中的碳原子可以任选地被氧化。碳环基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、1H-茚基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、芴基、二环[1.1.1]戊烷、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

[0063] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”是指上述完全饱和的碳环(基)，典型的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基等。

[0064] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烯基”是指部分不饱和的碳环(基)，典型的环烯基包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0065] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环(基)”意指由2至14个碳原子以及1至6个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的3元至20元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过1个或多个单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至11元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至8元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹嗪基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

[0066] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“芳基”意指具有6至18个碳原子(优选具有6至10个碳原子，即C6-C10芳基)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言，芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的碳环基或杂环基稠合，条件是芳基经由芳香环上的原子通过1个或多个单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽

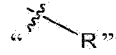
基、菲基、芴基、2,3-二氢-1H-异吲哚基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

[0067] 在本申请中，术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

[0068] 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”意指环内具有1至15个碳原子(优选具有1至10个碳原子)和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至16元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的碳环基或杂环基稠合，条件是杂芳基经由杂芳香环上的原子通过1个或多个单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言，杂芳基优选为包含1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至12元芳香性基团，更优选为包含1至4个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的5元至10元芳香性基团或者包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至6元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、咔唑基、咔啉基、菲啶基、菲咯啉基、吖啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噌啉基、喹唑啉基、苯硫基、中氮茚基、邻二氮杂菲基、异噁唑基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

[0069] 在本申请中，术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

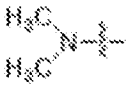
[0070] 在本申请中，术语“不存在”是指被上文所定义的基团的两侧直接通过化学键相连。例如，“A-B-C中B是不存在”表示“A-C”。

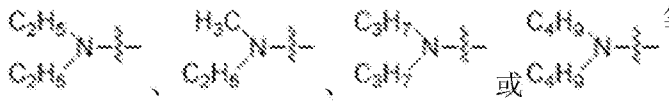
[0071] 在本申请中，“”中的“”表示基团R的连接位置。

[0072] 在本申请中，除权利要求中特殊说明外，“任选地”、“任选”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选取代的芳基”表示芳基上的氢被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。例如，在没有明确列出取代基的情况下，本文所用的术语“任选取代的”、“被取代的”或“被……取代”意指给定的原子或基团上的一个或多个氢原子独立地被一个或多个、例如1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自：氘(D)、卤素、−OH、氧代(=O)、巯基、氰基、$-CD_3$、−C1−C6烷基(优选−C1−3烷基)、C2−C6烯基、C2−C6炔基、环烷基(优选C3−C8环烷基)、芳基、杂环基(优选3−8元杂环基)、杂芳基、芳基−C1−C6烷基−、杂芳基−C1−C6烷基−、C1−C6卤代烷基−、−OC1−C6烷基(优选−OC1−C3烷基)、−OC2−C6烯基、−O环烷基、−O杂环基、−O芳基、−O杂芳基、−OC1−C6烷基苯基、−C1−C6烷基−OH(优选−C1−C4烷基−OH)、−C1−C6烷基−SH、−C1−C6烷基−O−C1−C6烷基、−OC1−C6卤代烷基、$-NH_2$、−C1−C6烷基$-NH_2$(优选−C1−C3烷基$-NH_2$)、$-N(C1-C6烷基)_2$(优选$-N(C1-C3烷基)_2$)、−NH(C1−C6烷基)(优选−NH(C1−C3烷基))、−N(C1−C6烷基)(C1−C6烷基苯基)、−NH(C1−C6烷基苯基)、−N(C1−C6烷基)(芳基)、−NH(芳基)、硝基、−C(O)−OH、−C(O)OC1−C6烷基(优选−C(O)OC1−C3烷基)、$-CONR^iR^{ii}$(其中R^i和R^{ii}是H、D和C1−6烷基，优选C1−3烷基)、−NHC(O)(C1−C6烷基)、−NHC(O)(苯基)、−N(C1−C6烷基)C(O)(C1−C6烷基)、−N(C1−C6烷基)C(O)(苯基)、−C(O)C1−C6烷基、−C(O)杂芳基(优选−C(O)−5−7元杂芳基)、−C(O)C1−C6烷基苯基、−C(O)C1−C6卤代烷基、−OC(O)C1−C6烷基(优选−OC(O)C1−C3烷基)、$-S(O)_2$−C1−C6烷基、−S(O)−C1−C6烷基、$-S(O)_2$−苯基、$-S(O)_2$−C1−C6卤代烷基、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NH(C1-C6烷基)$、$-S(O)_2NH(苯基)$、$-NHS(O)_2(C1-C6烷基)$、$-NHS(O)_2(苯基)$和$-NHS(O)_2(C1-C6卤代烷基)$，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基、芳基、杂环基和杂芳基中的每一个任选被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素、−OH、氧代(=O)、$-NH_2$、环烷基、3−8元杂环基、C1−C4烷基、C1−C4卤代烷基−、−OC1−C4烷基、−C1−C4烷基−OH、−C1−C4烷基−

O−C1−C4烷基、−OC1−C4卤代烷基、氰基、硝基、−C(O)−OH、−C(O)OC1−C6烷基、−CON(C1−C6烷基)$_2$、−CONH(C1−C6烷基)、−CONH$_2$、−NHC(O)(C1−C6烷基)、−NH(C1−C6烷基)C(O)(C1−C6烷基)、−SO$_2$(C1−C6烷基)、−SO$_2$(苯基)、−SO$_2$(C1−C6卤代烷基)、−SO$_2$NH$_2$、−SO$_2$NH(C1−C6烷基)、−SO$_2$NH(苯基)、−NHSO$_2$(C1−C6烷基)、−NHSO$_2$(苯基)和−NHSO$_2$(C1−C6卤代烷基)。当一个原子或基团被多个取代基取代时，所述取代基可以相同或不同。本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

[0073] 在本发明中，(C1−C4烷基)$_2$氨基，代表2个C1−C4烷基取代的胺，例如可以是

、

等。

[0074] 本发明中“多个”是指2、3或4个。

[0075] 活性成分

[0076] 如本文所用，“本发明化合物”或“活性成分”指式I所示的化合物，并且还包含其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合。

[0077] “立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

[0078] 当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含E−和Z−几何异构体。

[0079] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

[0080] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可

以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

[0081] 制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见Gerald G ü bitz and Martin G.Schmid(Eds.),Chiral Separations,Methods and Protocols,Methods in Molecular Biology,Vol.243,2004；A.M.Stalcup,Chiral Separations,Annu.Rev.Anal.Chem.3:341-63,2010；Fumiss et al.(eds.),VOGEL’SENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED.,Longman Scientific and Technical Ltd.,Essex,1991,809-816；Heller,Acc.Chem.Res.1990,23,128。

[0082] 在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0083] “药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

[0084] “药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的

无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

[0085] 药物组合物和施用方法

[0086] 在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0087] 通式(I)所述化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其他药物联用。联合给药时，原来药物的给药方式和剂量可以保持不变，而同时或随后服用式I的化合物。当式I化合物与其它一种或几种药物同时服用时，可以优选使用同时含有一种或几种已知药物和式I化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用式I化合物与其它一种或几种已知药物。当式I化合物与其它一种或几种药物进行药物联用时，式I化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药的剂量低。

[0088] 可以与通式(I)所述化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不局限为：PD-1抑制剂(如纳武单抗、派姆单抗等)、PD-L1抑制剂(如度伐单抗、阿特珠单抗atezolizumab等)、CD47抗体(如Hu5F9-G4，CC-90002等)、CD20抗体(如利妥昔单抗、伊布单抗等)、KRAS抑制剂(如AMG510等)、ALK抑制剂(如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼)、EGFR抑制剂(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、艾克替尼、奥希替尼等)、VEGFR抑制剂(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、卡博替尼、舒尼替尼等)、PI3K抑制剂(如Dactolisib、Taselisib等)、BTK抑制剂(如依鲁替尼、替拉布替尼、阿卡布替尼、泽布替尼、维卡布替尼等)、HDAC抑制剂(如

Vorinostat、Fimepinostat、Givinostat、Tucidinostat等)、CDK抑制剂(如帕博西尼、Ribociclib、Abemaciclib等)、MEK抑制剂(如司美替尼(AZD6244)、Tram etinib等)、ERK抑制剂(如BVD523、HH2710等)、mTOR抑制剂(如Vistusert ib等)、SHP2抑制剂(如RMC-4630、JAB-3068)、SOS1抑制剂(如BI1701963等)、PRMT1抑制剂、MAT2A抑制剂或其组合。

[0089] 本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

[0090] 在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0091] 本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

[0092] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a)填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b)粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，例如，甘油；(d)崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e)缓溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸附剂，例如，高岭土；和(i)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

[0093] 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用

的包埋组分的实例是聚合物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

[0094] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酊剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3−丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

[0095] 除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0096] 除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

[0097] 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

[0098] 本发明所述“肿瘤”包括但不限于肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌等疾病。本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

[0099] 本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

[0100] (i)预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

[0101] (ii)抑制疾病或病症，即遏制其发展；

[0102] (iii)缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者

[0103] (iv)减轻该疾病或病症所造成的症状。

[0104] 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

[0105] 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在Goodman and Gilman,The Pharmacological Basis of Therapeutics,current ed.；Pergamon；and Remington’s,Pharmaceutical Sciences(current edition),Mack Publishing Co.,Easton,Pa中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

[0106] 本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

[0107] 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有10-1000mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

[0108] 相对于现有技术，本发明具有以下有益效果：

[0109] (1)本发明提供了一种结构新颖的如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐；

[0110] (2)本发明化合物可与MTA协同抑制PRMT5，其可用于制备治疗与$MTAP^{-/-}$相关的癌症的药物。

[0111] 下面通过具体实施方式来进一步说明本发明的技术方案。本领域技术人员应该明了，所述实施例仅仅是帮助理解本发明，不应视为对本发明的具体限制。

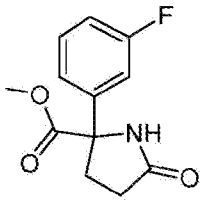
[0112] 下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

[0113] 以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

[0114] 各实施例中，^{1}H NMR由BRUKER AVANCE NEO 400MHz型核磁共振仪记录，化学位移以δ (ppm)表示；液质联用(LCMS)由Shimadzu LC-20AD，SIL-20A，CTO-20AC，SPD-M20A，CBM-20A，LCMS-2020型质谱仪记录；制备HPLC分离使用Gilson-281型号液相色谱仪。

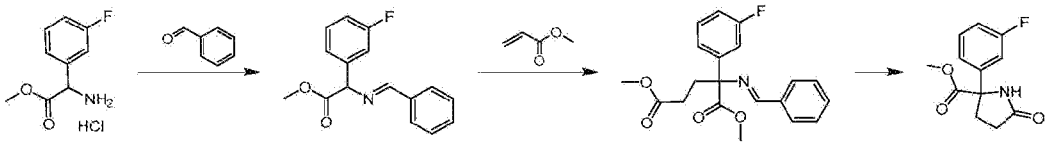
[0115] 实施例

[0116] 1、中间体A的制备



A

[0117] 中间体A的合成路线如下所示：



A-1 A-2 A-3 A

[0118] (1)向化合物A-1(5.00g,22.8mmol,盐酸盐)的二氯甲烷溶液(50.0mL)中加入三乙胺(2.76g,27.3mmol,3.80mL),硫酸镁(27.4g,228mmol)。随后加入苯甲醛(2.42g,22.8mmol,2.30mL),反应液在氮气保护下25液搅拌8小时。反应液过滤,滤液减压浓缩得到化合物A-2。

[0119] MS-ESI$[M+H]^+$,计算值272,实测值272。

[0120] (2)向化合物A-2(6.18g,22.8mmol)的乙腈溶液(60.0mL)中加入碳酸钾(9.45g,68.3mmol),丙烯酸甲酯(6.31g,73.3mmol,6.60mL)。反应液在氮气保护下25应搅拌5小时。反应液加入水(60.0mL),用乙酸乙酯(300mL×3)萃取,合并有机相用饱和食盐水(300mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到20:1)分离得到化合物A-3。

[0121] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值358,实测值358。

[0122] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.13(s,1H),7.78(dd,J=7.6,1.6Hz,2H),7.37-7.50(m,5H),6.90-6.99(m,2H),3.68(s,3H),3.50(s,3H),2.50-2.56(m,2H),2.29-2.39(m,1H),2.22(dd,J=10,6.0Hz,1H)。

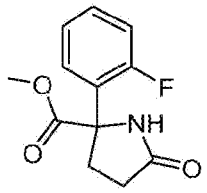
[0123] (3)将化合物A-3(3.39g,9.49mmol)装入反应瓶中,在氮气保护下120保搅拌12小时。反应液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到30:1)分离得到化合物A。

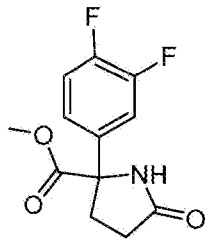
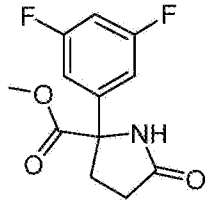
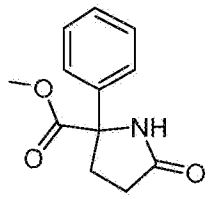
[0124] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.37(td,J=8.0,6.0Hz,1H),6.99-7.23(m,3H),3.78(s,3H),3.04(ddd,J=12.4,8.4,6.4Hz,1H),2.26-2.52(m,3H)。

[0125] 中间体A的第二种合成路线如下所示:

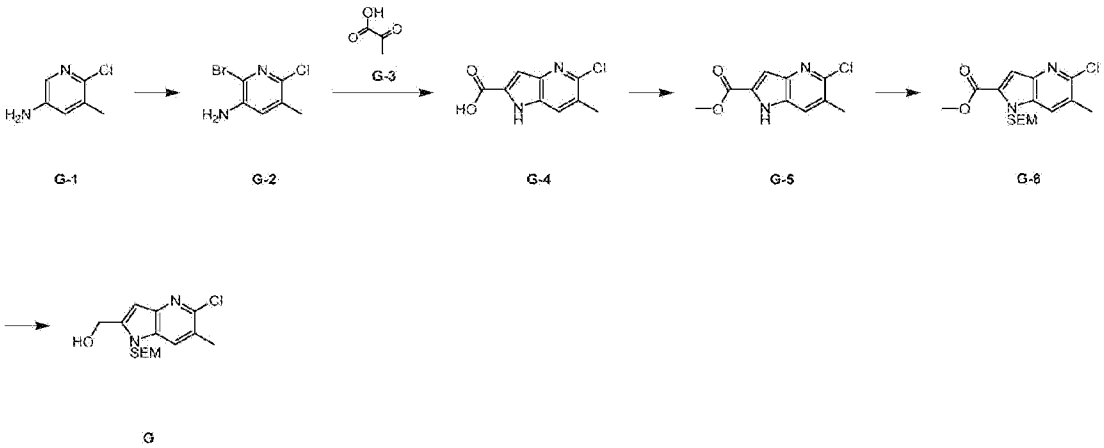
[0126] 2、中间体B,C,D,F的制备

[0127] 中间体B,C,D,D的制备参考中间体A

 B	MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 238, 实测值 238

 C	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 256, 实测值 256
 D	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 256, 实测值 256
 F	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 220, 实测值 220

[0128] 3、中间体G的制备



[0129] (1)0下向化合物G-1(12.5g,87.6mmol)的乙腈(100mL)溶液中,加入N-溴代丁二酰亚胺(15.6g,87.6mmol)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入水(200mL),用二氯甲烷(500mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到4:1)分离得到化合物G-2。

[0130] (2)向化合物1-2(9.00g,40.64mmol)的二氧六环(100mL)溶液中,加入化合物G-3(10.7g,121mmol,8.59mL),三乙胺(18.1g,178mmol,24.9mL),醋酸钯(2.01g,8.94mmol),三苯基膦(2.13g,8.13mmol)。反应液在氮气保护下100液搅拌12小时。反应液加入氢氧化钠水溶液(50.0mL,2mol/L),用甲基叔丁基醚(200mL)洗涤,有机相用氢氧化钠水溶液(30.0mL,2mol/L)萃取,合并水相加入稀盐酸酸化至棕色固体析出,过滤得到化合物G-4。

[0131] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值211,实测值211。

[0132] (3)0下向化合物G-4(15.0g,71.2mmol)的甲醇(200mL)溶液中,加入硫酸(6.99g,71.22mmol,3.80mL)。反应液在氮气保护下80应搅拌12小时。反应液加入水(100mL),用二氯甲烷(500mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到4:1)分离得到化合物G-5。

[0133] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值225,实测值225。

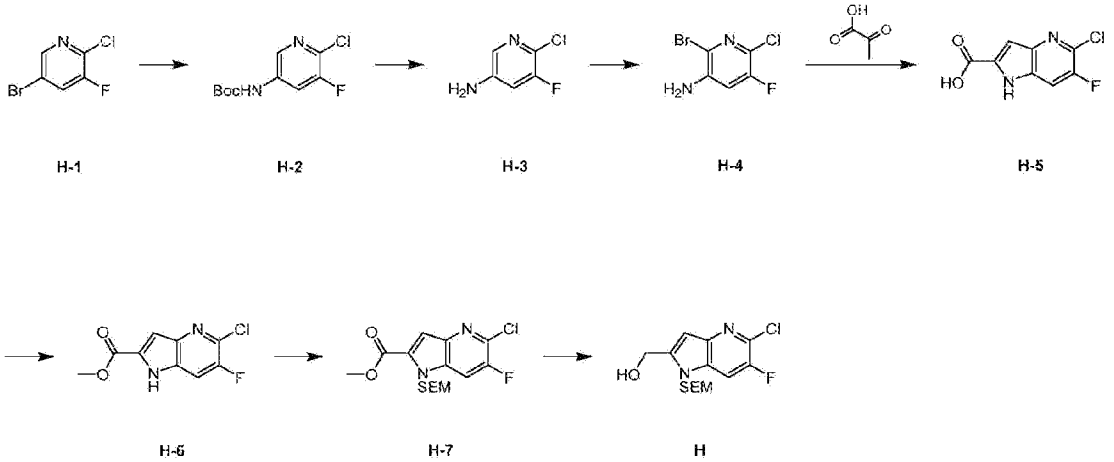
[0134] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.85-9.13(m,1H),7.63(s,1H),3.98(s,3H),2.51(s,3H)。

[0135] (4)0下向化合物G-5(1.00g,4.45mmol)的四氢呋喃(15.0mL)溶液中,加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(5.34mL,1mol/L)。反应液在氮气保护下5反搅拌0.5小时。加入2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(890mg,5.34mmol,945 μL),继续在氮气保护下5氮搅拌1小时。反应液加入氯化铵水溶液(20.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到4:1)分离得到化合物G-6。

[0136] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值355,实测值355。

[0137] (5)0下向化合物G-6(1.20g,3.38mmol)的二氯甲烷(25.0mL)溶液中,加入二异丙基氢化铝(7.44mL,1mol/L)。反应液在氮气保护下0反搅拌0.5小时。反应液加入氢氧化钠水溶液(30.0mL,2mol/L),用二氯甲烷(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物G。

[0138] 4、中间体H的制备



[0139] (1)向化合物H-1(25.0g,118mmol)的二氧六环(200mL)溶液中,加入氨基甲酸叔丁酯(15.3g,130.68mmol)、碳酸铯(77.4g,237mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(4.35g,4.75mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(4.12g,7.13mmol)。反应液在氮气保护下80应搅拌12小时,反应液过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到10:1)分离得到化合物H-2。

[0140] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值247,实测值247。

[0141] (2)向化合物H-2(23.0g,93.24mmol)的二氯甲烷(10.0mL)溶液中,加入三氟乙酸(15.3g,134mmol,10.0mL)。反应液在氮气保护下50应搅拌24小时。反应液在0时下加入碳酸钠水溶液调节pH值到7,用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物H-3。

[0142] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值147,实测值147。

[0143] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.70(d,J=2.4Hz,1H),6.82(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),3.09-3.39(m,2H)。

[0144] (3)0下向化合物H-3(5.80g,39.5mmol)的乙腈(10.0mL)溶液中,加入N-溴代丁二酰亚胺(7.04g,39.5mmol)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入水(20.0mL),用乙酸乙酯(50.0mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到20:1)分离得到化合物H-4。

[0145] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值227,实测值227。

[0146] (4)向化合物H-4(8.00g,35.4mmol)的二氧六环(100mL)溶液中,加入化合物丙酮酸(9.37g,106mmol,7.50mL),三乙胺(10.7g,106mmol,14.8mL),醋酸钯(796mg,3.55mmol),三苯基膦(1.86g,7.10mmol)。反应液在氮气保护下110液搅拌12小时。反应液加入氢氧化钠水溶液(50.0mL,2mol/L),用甲基叔丁基醚(200mL)洗涤,有机相用氢氧化钠水溶液(30.0mL,2mol/L)萃取,合并水相加入稀盐酸酸化至棕色固体析出,过滤得到化合物H-5。

[0147] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值215,实测值215。

[0148] (5)0下向化合物H-5(9.40g,43.8mmol)的甲醇(100mL)溶液中,加入硫酸(8.59g,87.6mmol,4.67mL)。反应液在氮气保护下80应搅拌12小时。反应液在0时下加入碳酸钠水溶液调节pH值到7,随后加入水(100mL),用二氯甲烷(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到6:1)分离得到化合物H-6。

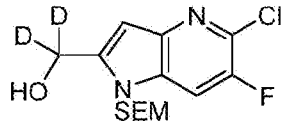
[0149] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值229,实测值229。

[0150] (6)0下向化合物H-6(3.60g,15.75mmol)的四氢呋喃(30.0mL)溶液中,加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(28.3mL,1mol/L)。反应液在氮气保护下0反搅拌0.5小时。加入2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(5.25g,31.5mmol,5.57mL),继续在氮气保护下5续搅拌1小时。反应液加入氯化铵水溶液(50.0mL),用乙酸乙酯(500mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到4:1)分离得到化合物H。

[0151] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值359实测值359。

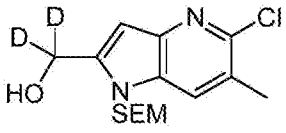
[0152] 5、中间体I的制备

[0153] 中间体I的制备参考中间体H，最后一步使用二异丙基氘代铝替换二异丙基氢化铝

 I	MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 333, 实测值 333

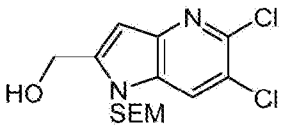
[0154] 5、中间体J的制备

[0155] 中间体J的制备参考中间体G，最后一步使用二异丙基氘代铝替换二异丙基氢化铝

 J	MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 329，实测值 329

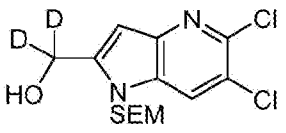
[0156] 6、中间体K的制备

[0157] 中间体K的制备参考中间体G，使用5−氨基−2,3−二氯吡啶作为起始原料

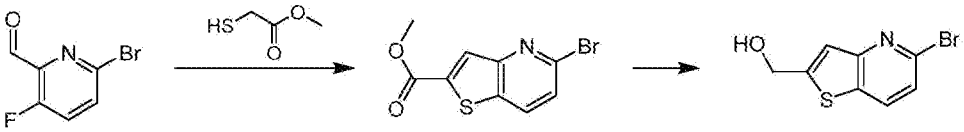
 K	MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 347，实测值 347

[0158] 7、中间体L的制备

[0159] 中间体L的制备参考中间体G，使用5−氨基−2,3−二氯吡啶作为起始原料并在最后一步使用二异丙基氘代铝替换二异丙基氢化铝

 L	MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 349，实测值 349

[0160] 8、中间体M的制备



M-1 M-2 M

[0161] (1)向化合物M-1(2.00g,9.80mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(20.0mL)中加入三乙胺(1.98g,19.6mmol,2.73mL),硫代乙酸甲酯(1.27g,11.9mmol,1.09mL)。反应液在氮气保护下100℃搅拌4小时。反应液加入水(200mL)，过滤得到化合物M-2。

[0162] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值274,实测值274。

[0163] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.15(s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.52(d,J=8.4Hz,1H),3.99(s,3H)。

[0164] (2)0下向化合物M-2(1.00g,3.67mmol)的二氯甲烷(10.0mL)溶液中,加入二异丙基氢化铝(7.35mL,1mol/L)。反应液在氮气保护下0反搅拌1小时。反应液加入氢氧化钠水溶液(0.35mL,15%)和水(10.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物M。

[0165] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值246,实测值246。

[0166] 9、中间体N的制备

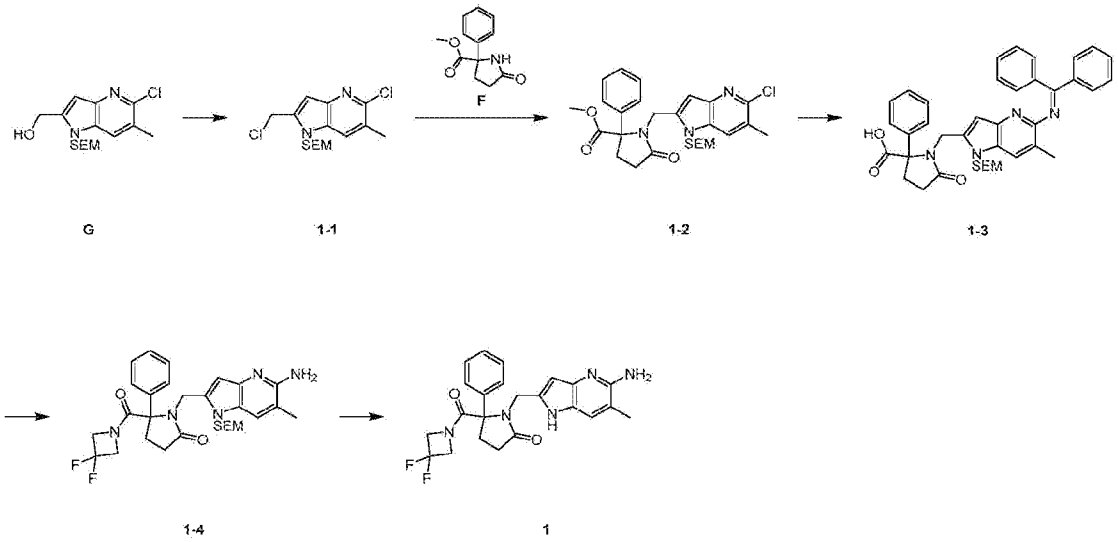


N-1 N

[0167] 0℃下向化合物N-1(800mg,3.74mmol)的四氢呋喃(15.0mL)溶液中,加入硼烷四氢呋喃(11.2mL,1mol/L)。反应液在氮气保护下25℃搅拌12小时。反应液加入甲醇(15mL)和水(10.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到5:1)分离得到化合物N。

[0168] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值200,实测值200。

[0169] 实施例1合成化合物1



[0170] (1)向化合物G(300mg,917μmol)的二氯甲烷(10.0mL)溶液中,加入二氯亚砜(327mg,2.75mmol,199μL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液(5.0mL),用二氯甲烷(50.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物1-1。

[0171] (2)0-下向化合物1-1(300mg,868μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液中,加入碳酸铯(849mg,2.61mmol)和化合物F(200mg,912μmol)。反应液在氮气保护下60℃搅拌2小时。反应液加入水(10.0mL),用二氯甲烷(50.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到1:1)分离得到化合物1-2。

[0172] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值530,实测值530。

[0173] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.50(s,1H),7.15-7.26(m,5H),6.00(s,1H),5.39(s,2H),4.50-4.89(m,2H),3.61(s,3H),3.44(t,J=8.0Hz,2H),2.89(ddd,J=13.2,7.6,5.6Hz,1H),2.55(s,2H),2.46(s,3H),2.33-2.43(m,1H),0.85(td,J=8.0,2.4Hz,2H),0.06(s,9H)。

[0174] (3)向化合物1-2(100mg,189μmol)的甲苯(2.0mL)溶液中,加入二苯甲酮亚胺(68.6mg,378μmol,63.5μL),叔丁醇钠(36.3mg,378μmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(17.3mg,18.9μmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(2.13g,8.13mmol),碘化钾(157mg,946μmol)。反应液在氮气保护下120在搅拌12小时,反应液过滤,减压浓缩。粗品经制备液相色谱法分离得到化合物1-3。

[0175] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值659,实测值659。

[0176] (4)向化合物1-3(40.0mg,80.8μmol)的二氯甲烷(3.0mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(31.3mg,242μmol,42.2μL)和N,N,Nmg,-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(46.mg,121μmol),室温下搅拌25分钟,随后加入3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(12.5mg,97.0μmol),反应液在氮气保护下25℃搅拌5小时。反应液加入水(10.0mL),用二氯甲烷(30.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇=1:0到16:1)分离得到化合物1-4。

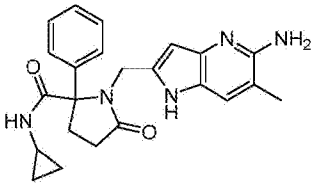
[0177] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值570,实测值570。

[0178] (5)05下向化合物1-4(5.00mg,8.78μmol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中,加入三氟乙酸(200μL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入碳酸钾并继续搅拌2小时。过滤,减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18,150 mm×40mm 10μm,A:水(甲酸);B:乙腈,0%-30%:25分钟)分离得到化合物1的甲酸盐。

[0179] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值440,实测值440。

[0180] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.63(s,1H),7.27-7.48(m,5H),5.53(s,1H),4.80(s,1H),4.33-4.63(m,3H),4.28(d,J=16.4Hz,1H),3.52-3.71(m,1H),2.85-2.97(m,1H),2.54-2.79(m,3H),2.22(s,3H)。

[0181] 实施例2合成化合物2

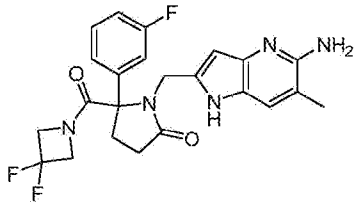


2

[0182] 合成参考实施例1,使用环丙基胺替换3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐得到化合物2。MS-ESI[M+H]$^+$,计算值404,实测值404。

[0183] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.31-7.34(m,6H),5.58(s,1H),4.38-4.56(m,2H),2.63-2.73(m,3H),2.54-2.56(m,2H),2.20(s,3H),0.63-0.68(m,2H),0.34-0.38(m,2H)。

[0184] 实施例3合成化合物3

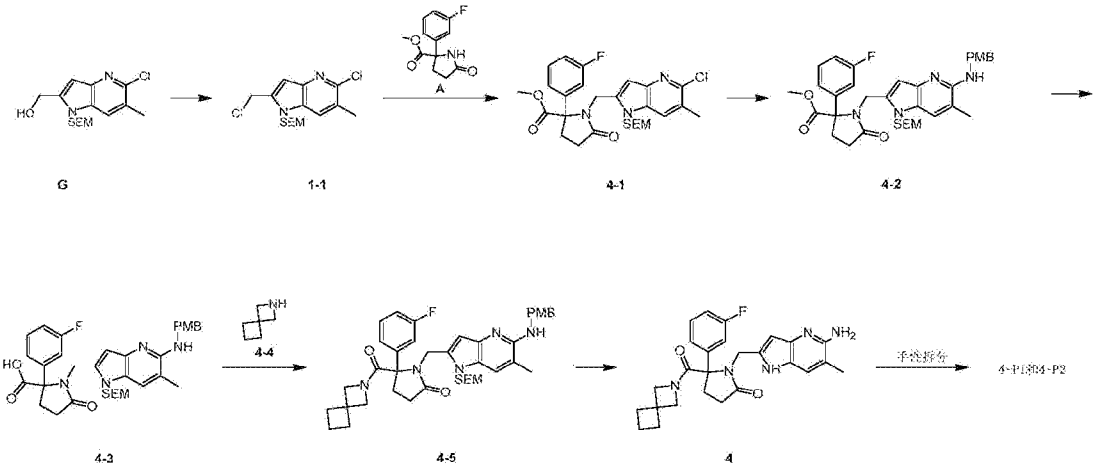


3

[0185] 合成参考实施例1，使用中间体A替换化合物1-9得到化合物3。MS-ESI[M+H]$^+$,计算值458,实测值458。

[0186] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.54(s,1H),7.35-7.37(m,1H),7.16-7.24(m,2H),7.03-7.04(m,1H),5.55(s,1H),4.28-4.57(m,5H),3.71-3.72(m,1H),2.59-2.87(m,4H),2.22(s,3H)。

[0187] 实施例4合成化合物4



[0188] (1)化合物1-1的合成参考实施例1,0下向化合物1-1(809mg,2.11mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(15.0mL)溶液中,加入碳酸铯(2.06g,6.32mmol)和化合物A(500mg,2.11mmol)。反应液在氮气保护下60应搅拌2小时。反应液加入水(10.0mL),用乙酸乙酯(30.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:0到4:1)分离得到化合物4-1。

[0189] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值546,实测值546。

[0190] (2)向化合物4-1(500mg,590 μ mol)的甲苯(10.0mL)溶液中,加入对甲氧基苄胺(162mg,1.18mmol),碳酸铯(384mg,1.18mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(54.0mg,59.0 μ mol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(73.4mg,118 μ mol)。反应液在氮

气保护下120在搅拌12小时,反应液过滤,减压浓缩。加入水(10.0mL),用乙酸乙酯(30.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:0到3:1)分离得到化合物4-2。

[0191] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值647,实测值647。

[0192] (3)向化合物4-2(353mg,546μmol)的四氢呋喃(2.00mL)溶液中加入水(0.5mL),甲醇(1.00mL)和一水合氢氧化锂(183mg,4.37mmol),反应液在25液下搅拌8小时。反应液减压浓缩，加入水(5.0mL),用稀盐酸调节pH值到3-4,用二氯甲烷(30.0mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到化合物4-3。

[0193] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值633,实测值633。

[0194] (4)向化合物4-4(633mg,4.74mmol,盐酸盐)的吡啶(4.0mL)溶液中加入化合物4-3(300mg,474μmol)和N,N,Ng,′ ,-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(270mg,711μmol),反应液在氮气保护下25液搅拌12小时。反应液加入水(20.0mL),用乙酸乙酯(50.0mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇＝1:0到0:1)分离得到化合物4-5。

[0195] (5)05下向化合物4-5(50.0mg,70.2μmol)中,加入三氟乙酸(1.0mL)。反应液在氮气保护下25应搅拌2小时。减压浓缩后加入甲醇(1.00mL)和氨水(910mg,7.79mmol,1.00mL,30%)并继续搅拌4小时。反应液加入水(10.0mL),用乙酸乙酯(20.0mL)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤, 减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18,150mm×40mm 10μm,A:水(甲酸)；B:乙腈,0%-38%:25分钟)分离得到化合物4的甲酸盐。

[0196] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值462,实测值462。

[0197] (6)化合物4的甲酸盐经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物4-P1和4-P2。

[0198] 分离条件:色谱柱型号:CHIRALPAK IG；色谱柱规格:250×30mm I.D.,10μm；进样量:10.0μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.1%氨水),B%:50%洗脱3.5分钟；检测波长:254nm；柱温:35℃。

[0199] 化合物4-P1保留时间1.481分钟,ee值100%。

[0200] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值462,实测值462。

[0201] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.22−7.42(m,1H),7.32(td,J＝8.0,6.0Hz,1H),7.16(dd,J＝8.0,0.8Hz,1H),7.10(dt,J＝10.4,2.0Hz,1H),7.01(td,J＝8.0,2.4Hz,1H),5.51(s,1H),4.78(br d,J＝16.1Hz,1H),4.29(d,J＝16.1Hz,1H),4.02(s,2H),3.88(d,J＝9.6Hz,1H),3.20(br d,J＝9.6Hz,1H),2.65−2.79(m,2H),2.52−2.63(m,2H),2.20(s,3H),1.97−2.16(m,4H),1.70−1.83(m,2H).

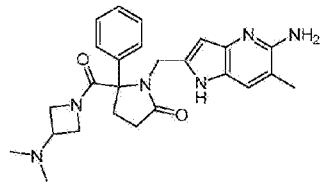
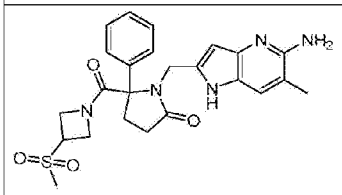
[0202] 化合物4−P2保留时间2.059分钟,ee值100％。

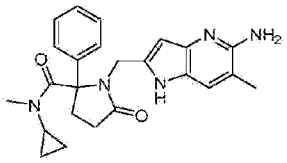
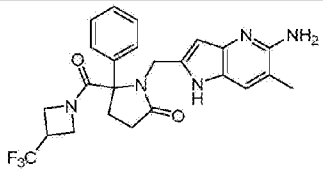
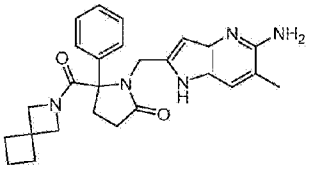
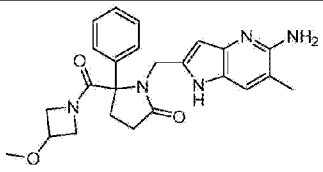
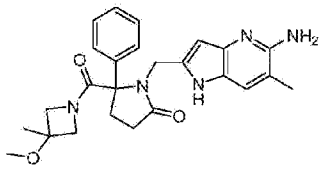
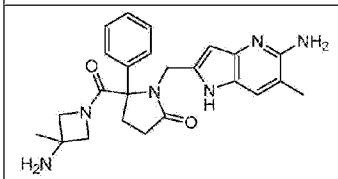
[0203] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值462,实测值462。

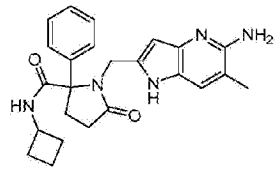
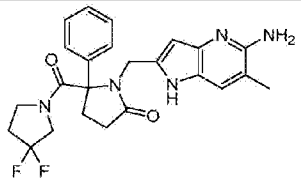
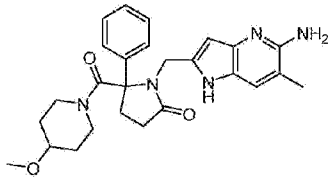
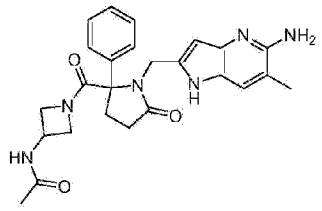
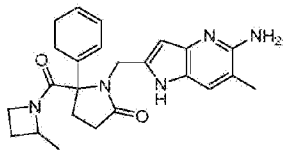
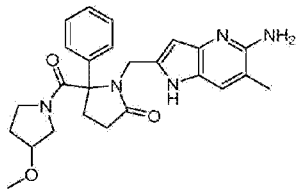
[0204] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.28−7.35(m,2H),7.15(d,J＝8.0Hz,1H),7.09(dt,J＝10.0,2.0Hz,1H),6.97−7.04(m,1H),5.45(s,1H),4.74(s,1H),4.29(d,J＝16.0Hz,1H),4.01(s,2H),3.85(br d,J＝9.6Hz,1H),3.41(d,J＝9.6Hz,1H),2.64−2.79(m,2H),2.54−2.62(m,2H),2.18(s,3H),1.99(br s,4H),1.65−1.83(m,2H)。

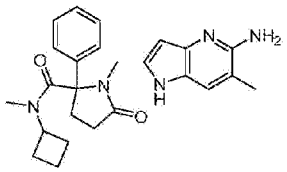
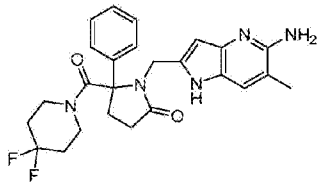
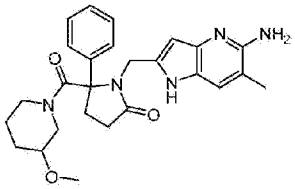
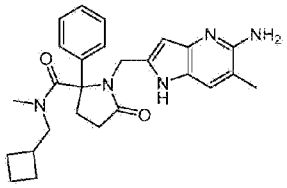
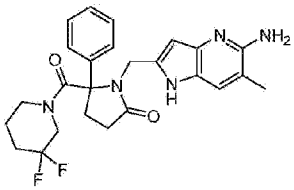
[0205] 实施例5−23合成化合物5−23

[0206] 化合物5−23的制备参考实施例4，使用对应的胺替换4−4，使用化合物1−9替换中间体A，并且不进行手性拆分。

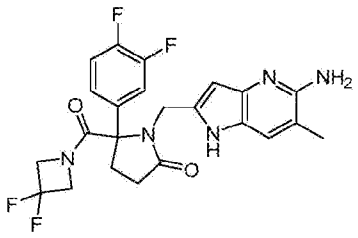
 5	MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值447, 实测值447。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38-7.40 (m, 2H), 7.33-7.34 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 5.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.72-4.74 (m, 1H), 3.85-4.25 (m, 4H), 3.27-3.46 (m, 1H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。
 6	MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值482, 实测值482。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.65-7.66 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 5.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.72-4.74 (m, 1H), 4.08-4.38 (m, 5H), 3.66-3.67 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 4H), 2.57-2.70 (m, 3H), 2.22 (s, 3H)。

 7	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 418, 实测值 418。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26-7.29 (m, 6H), 5.18 (s, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 2.47-2.74 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 0.70-0.88 (m, 4H)。
 8	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 472, 实测值472。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32-7.41 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.33-5.39 (m, 1H), 4.73-4.77 (m, 2H), 4.10-4.31 (m, 4H), 3.60-3.72 (m, 1H), 2.54-2.88 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)。
 9	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 444, 实测值 444。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 4.73-4.77 (m, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 2.55-2.83 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.72-2.14 (m, 6H)。
 10	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 434, 实测值 434。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.75-4.77 (m, 2H), 4.22-4.27 (m, 2H), 4.09-4.23 (m, 1H), 3.51-3.92 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 3H), 2.58-2.88 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。
 11	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 448, 实测值448。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.75-4.77 (m, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.68-3.92 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 3H), 2.57-2.89 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.31-1.41 (m, 3H)。
 12	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 433, 实测值 433。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.31-7.41 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.70-3.93 (m, 3H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.32-1.32 (m, 3H)。

 13	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值418, 实测值418。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 5H), 5.66 (s, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 6H), 1.60-1.95 (m, 4H)。
 14	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值454, 实测值454。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 3.84-4.16 (m, 3H), 3.40-3.62 (m, 2H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.01-3.02 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 3H), 2.12-2.38 (m, 4H)
 15	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 462, 实测值 462。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29-7.36 (m, 6H), 5.18 (s, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.00-3.13 (m, 3H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 1H)。
 16	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 461, 实测值 461。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28-7.38 (m, 6H), 5.33-5.37 (m, 1H), 4.73-4.88 (m, 2H), 3.94-4.41 (m, 5H), 3.60-3.74 (m, 1H), 2.55-2.86 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。
 17	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 418, 实测值 418。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.31-7.38 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.50-4.76 (m, 3H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.52-2.83 (m, 4H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.49-1.50 (m, 3H)。
 18	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 448, 实测值 448。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.37 (m, 6H), 5.20-5.24 (m, 1H), 3.95-4.12 (m, 2H), 3.64-3.83 (m, 3H), 2.90-3.31 (m, 5H), 2.54-2.75 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.89 (m, 2H), 1.44-1.68 (m, 1H)。

 19	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值432, 实测值432。	^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 3H), 2.21-2.31 (m, 7H), 1.57-1.77 (m, 2H)。
 20	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值468, 实测值468。	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.45 (m, 6H), 5.16 (s, 1H), 4.70-4.74 (m, 2H), 3.77-4.10 (m, 3H), 3.11-3.49 (m, 3H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.19 (s, 3H) , 2.07-2.09 (m, 2H)。
 21	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值462, 实测值462。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26-7.44 (m, 6H), 5.15 (s, 1H), 3.97-4.43 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 4H), 3.00-3.13 (m, 3H), 2.53-2.86 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.07-1.83 (m, 4H)。
 22	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值446, 实测值446。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H),7.28-7.43 (m, 5H), 5.31 (s, 1H), 4.03-4.41 (m, 2H), 4.49-4.60 (m, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.75-2.00 (m, 6H)。
 23	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值468, 实测值468。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 1H), 4.05-4.27 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.96-1.97 (m, 2H), 1.43 (s, 2H)。

[0207] 实施例24化合物24的合成

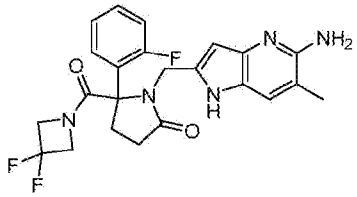


24

[0208] 合成参考实施例4，使用中间体C替换化合物A得到化合物24。MS−ESI$[M+H]^+$, 计算值476,实测值476。

[0209] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.61(s,1H),7.33−7.38(m,1H),7.19−7.24(m,2H),5.61(s,1H),4.44−4.48(m,4H),4.27(d,J＝16.4Hz,1H),3.66(s,1H),2.59−2.81(m,4H),2.24(s,3H)。

[0210] 实施例25化合物25的合成

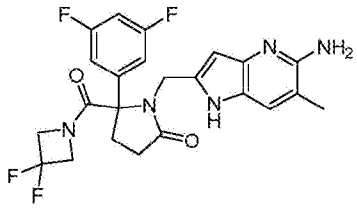


25

[0211] 合成参考实施例4，使用中间体B替换化合物A得到化合物25。MS−ESI[M+H]$^+$,计算值458,实测值458。

[0212] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.34−7.37(m,2H),7.28(s,1H),7.18−7.20(m,1H),7.00−7.03(m,1H),5.57(s,1H),4.55−4.79(m,2H),4.23−4.29(m,3H),3.80−3.90(m,1H),2.61−2.77(m,4H),2.17(s,3H)。

[0213] 实施例26化合物26的合成

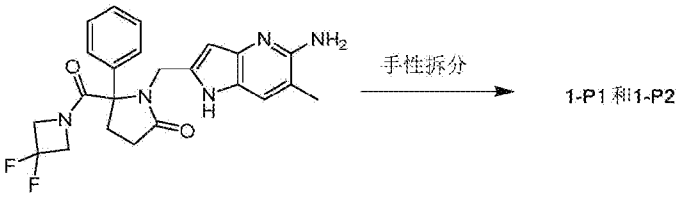


26

[0214] 合成参考实施例4，使用中间体D替换化合物A得到化合物25。MS−ESI[M+H]$^+$,计算值476,实测值476。

[0215] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.61(s,1H),7.05−7.08(m,2H),6.85−6.89(m,1H),5.68(s,1H),4.86−4.93(m,1H),4.2−4.48(m,4H),3.81−3.84(s,1H),2.60−2.81(m,4H),2.17(s,3H)。

[0216] 实施例27合成化合物1−P1和化合物1−P2



1

[0217] 化合物1经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物1-P1和1-P2。

[0218] 分离条件:色谱柱型号:Chiralpak IH-3；色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:20%-40%梯度洗脱1.5分钟,40%固定浓度洗脱1分钟,20%固定浓度洗脱1分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0219] 化合物1-P1保留时间0.934分钟,ee值99.628%。

[0220] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值440,实测值440。

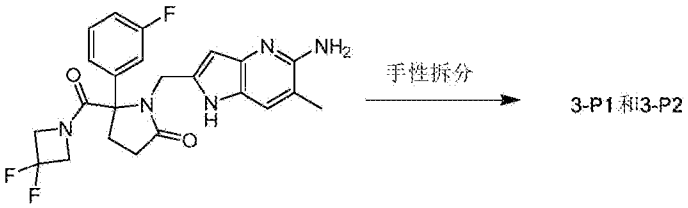
[0221] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.40-7.42(m,2H),7.34-7.36(m,3H),7.27(s,1H),5.35(s,1H), 4.58-4.67(m,2H),4.41-4.44(m,2H),4.26(d,J=8.0Hz,1H),3.66(s,1H),2.57-2.89(m,4H),2.17(s,3H)。

[0222] 化合物1-P2保留时间1.335分钟,ee值98.29%。

[0223] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值440,实测值440。

[0224] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.34-7.43(m,6H),5.43(s,1H),4.60(s,2H),4.39(s,2H),4.30(d,J=8.0Hz,1H),3.66(s,1H),2.58-2.90(m,4H),2.20(s,3H)。

[0225] 实施例28合成化合物3-P1和化合物3-P2



3

[0226] 化合物3经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物3-P1和3-P2。

[0227] 分离条件:色谱柱型号:Chiralpak IC-3；色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:40%固定浓度洗脱7分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0228] 化合物3-P1保留时间2.888分钟,ee值99.80%。

[0229] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值458,实测值458。

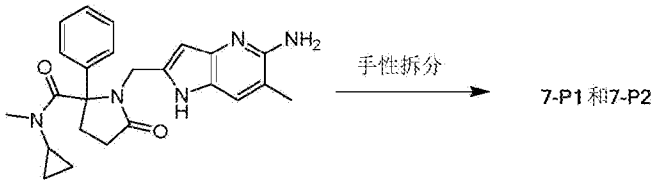
[0230] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.30-7.35(m,2H),7.02-7.23(m,3H),5.44(s,1H),4.27-4.44(m,5H),3.67-3.79(m,1H),2.57-2.81(m,4H),2.17(s,3H)。

[0231] 化合物3-P2保留时间4.069分钟,ee值99.46%。

[0232] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值458,实测值458。

[0233] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.29-7.35(m,2H),7.02-7.22(m,3H),5.43(s,1H),4.27-4.47(m,5H),3.67-3.79(m,1H),2.59-2.81(m,4H),2.18(s,3H)。

[0234] 实施例29合成化合物7-P1和化合物7-P2



7

[0235] 化合物7经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物7-P1和7-P2。

[0236] 分离条件:色谱柱型号:Chiralpak AS-3；色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:5%-40%梯度洗脱1.5分钟,40%固定浓度洗脱1分钟,5%固定浓度洗脱0.5分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0237] 化合物7-P1保留时间1.530分钟,ee值99.82%。

[0238] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值418,实测值418。

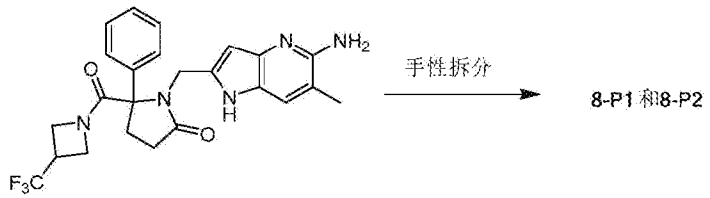
[0239] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.27-7.28(m,6H),5.18(s,1H),4.79-4.80(m,1H),4.02-4.06(m,1H),2.50-3.03(m,8H),2.17(s,3H),0.71-0.88(m,4H)。

[0240] 化合物7-P2保留时间1.968分钟,ee值99.20%。

[0241] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值418,实测值418。

[0242] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.27−7.28(m,6H),5.18(s,1H),4.81−4.82(m,1H),4.02−4.06(m,1H),2.51−2.97(m,8H),2.17(s,3H),0.71−0.88(m,4H)。

[0243] 实施例30合成化合物8−P1和化合物8−P2



8

[0244] 化合物8经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物8−P1和8−P2。

[0245] 分离条件:色谱柱型号:Chiralpak AD−3；色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:5%−40%梯度洗脱1.5分钟,40%固定浓度洗脱1分钟,5%固定浓度洗脱0.5分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0246] 化合物8−P1保留时间1.695分钟,ee值100%。

[0247] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值472,实测值472。

[0248] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.27−7.41(m,6H),5.33−5.40(m,1H),4.74−4.80(m,2H),4.01−4.30(m,4H),3.65−3.83(m,1H),2.54−2.88(m,4H),2.17(s,3H)。

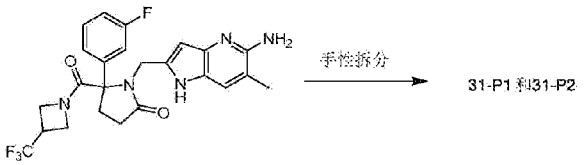
[0249] 化合物8−P2保留时间2.366分钟,ee值99.32%。

[0250] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值472,实测值472。

[0251] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.29−7.41(m,6H),5.34−5.40(m,1H),4.74−4.81(m,2H),4.01−4.30(m,4H),3.62−3.83(m,1H),2.52−2.88(m,4H),2.17(s,3H)。

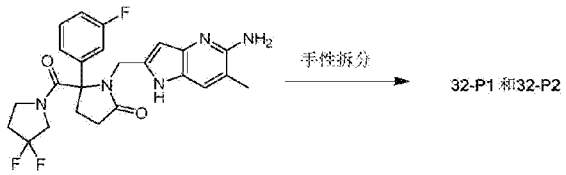
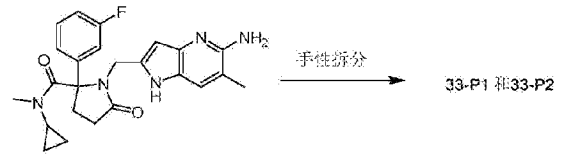
[0252] 实施例31−35合成化合物31−P1,31−P2至35−P1,35−P2

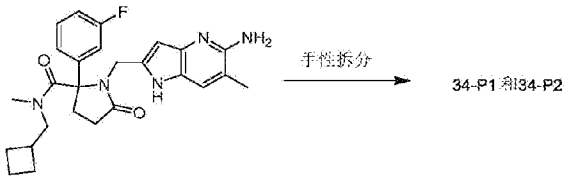
[0253] 化合物31−P1,31−P2至35−P1,35−P2的制备参考实施例4，使用对应的胺替换4−4。

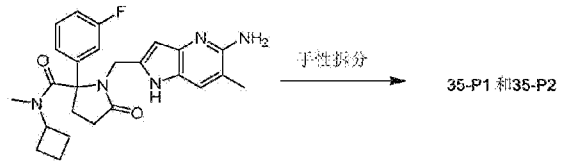


31

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AD-3；色谱柱规格：50 × 4.6mm I.D., 3 μm；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇（0.05% 二乙胺），B%：5%-40%梯度洗脱1.5分钟，40%固定浓度洗脱1分钟，5%固定浓度洗脱0.5分钟；检测波长：254 nm；柱温：40℃。		
31-P1	保留时间 1.532 分钟，ee 值 100%。 MS-ESI [M+H]$^+$，计算	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 1H), 5.41-5.44 (m, 1H), 4.13-4.31 (m, 4H), 3.65 -3.94 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 2H), 2.56-2.83 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)。

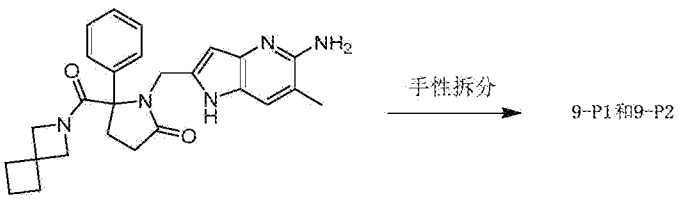
	值 490，实测值 490。	
31-P2	保留时间2.062分钟，ee值99.92%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值490，实测值490。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.30-7.33 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.01-7.02 (m, 1H), 5.42-5.45 (m, 1H), 4.13-4.32 (m, 4H), 3.65 -3.94 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.55-2.82 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。
 32		
分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AD-3；色谱柱规格：50 × 4.6mm I.D., 3 μm；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：异丙醇（0.05% 二乙胺），B%：40%梯度固定浓度洗脱4分钟；检测波长：254 nm；柱温：40℃。		
32-P1	保留时间0.690分钟，ee值100%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值472，实测值472。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29-7.32 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.84-4.16 (m, 3H), 3.40-3.62 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 2H), 2.34-2.78 (m, 5H), 2.18 (s, 3H)。
32-P2	保留时间1.521分钟，ee值98.88%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值472，实测值472。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29-7.32 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.84-4.16 (m, 3H), 3.42-3.62 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 2.34-2.78 (m, 5H), 2.18 (s, 3H)。
 33		
分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AD-3；色谱柱规格：50 × 4.6mm I.D., 3 μm；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇（0.05% 二乙胺），B%：40%恒定浓度洗脱4分钟；检测波长：254 nm；柱温：40℃。		
33-P1	保留时间0.714分钟，ee值98.96%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值436，实测值436。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.28 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 5.26-5.27 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 2.69-2.95 (m, 4H), 2.49-2.61 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 0.71-0.90 (m, 4H)。
33-P2	保留时间2.050分钟，ee值97.28%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值436，实测值436。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.32 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 5.27-5.28 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 2.70-2.97 (m, 4H), 2.52-2.61 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 0.70-0.93 (m, 4H)。

<table>
<tr><td colspan="3">

34</td></tr>
<tr><td colspan="3">分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AS-3；色谱柱规格：50 × 4.6mm I.D., 3 μm；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇（0.05% 二乙胺），B%：5%-40%梯度洗脱1.5分钟，40%固定浓度洗脱1分钟，5%固定浓度洗脱0.5分钟；检测波长：254 nm；柱温：40℃。</td></tr>
<tr><td>34-P1</td><td>保留时间1.401分钟，ee值100%。
MS-ESI [M+H]+，计算值464，实测值464。</td><td>1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26-7.28 (m, 2H), 6.96-7.14 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 2H), 2.75-2.97 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.86-2.12 (m, 6H)。</td></tr>
<tr><td>34-P2</td><td>保留时间1.821分钟，ee值99.56%。
MS-ESI [M+H]+，计算值464，实测值464。</td><td>1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26-7.28 (m, 2H), 6.96-7.14 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 2H), 2.75-2.97 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.86-2.12 (m, 6H)。</td></tr>
<tr><td colspan="3">

35</td></tr>
<tr><td colspan="3">分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AD-3；色谱柱规格：50 × 4.6mm I.D., 3 μm；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇（0.05% 二乙胺），B%：40%固定浓度洗脱4.0分钟；检测波长：254 nm；柱温：40℃。</td></tr>
<tr><td>35-P1</td><td>保留时间0.894分钟，ee值100%。
MS-ESI [M+H]+，计算值450，实测值450。</td><td>1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27-7.34 (m, 2H), 6.97-7.08 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 3.89-4.06 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.23-2.72 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H) , 1.59-1.75 (m, 2H) , 1.29-1.36 (m, 2H)。</td></tr>
<tr><td>35-P2</td><td>保留时间1.821分钟，ee值99.56%。
MS-ESI [M+H]+，计算值450，实测值450。</td><td>1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26-7.32 (m, 2H), 6.96-7.08 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 3.89-4.06 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.23-2.72 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H) , 1.59-1.75 (m, 2H) , 1.29-1.33 (m, 2H)。</td></tr>
</table>

[0254] 实施例36合成化合物9−P1和化合物9−P2



9

[0255] 化合物9经手性高效液相色谱法拆分得到化合物9−P1和9−P2。

[0256] 分离条件:色谱柱型号:ChiralPAK IE-3；色谱柱规格:100×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:环己烷,B:乙醇和乙腈(0.1%二乙胺),B%:70%固定浓度洗脱10分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0257] 化合物9-P1保留时间3.804分钟,ee值99.88%。

[0258] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值444,实测值444。

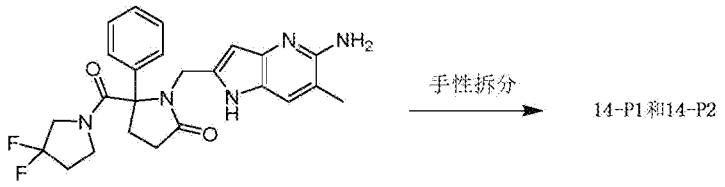
[0259] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.20(br s,1H),7.31-7.39(m,3H),7.21-7.24(m,3H),5.45(s,1H),4.59(d,J=15.6Hz,1H),4.19-4.36(m,3H),4.06(br d,J=6.0Hz,2H),3.69(br d,J=9.2Hz,1H),3.47(br d,J=9.2Hz,1H),2.55-2.59(m,4H),2.20(s,3H),2.01-2.15(m,5H)。

[0260] 化合物9-P2保留时间4.625分钟,ee值95.20%。

[0261] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值444,实测值444。

[0262] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.20(br s,1H),7.33-7.39(m,3H),7.21-7.25(m,3H),5.45(s,1H),4.59(d,J=15.6Hz,1H),4.20-4.34(m,3H),4.01-4.11(m,2H),3.69(br d,J=9.2Hz,1H),3.43-3.51(m,1H),2.55-2.60(m,4H),2.19-2.21(m,3H),2.05-2.15(m,2H),2.03(s,3H)。

[0263] 实施例37合成化合物14-P1和化合物14-P2



14

[0264] 化合物14经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物14-P1和14-P2。

[0265] 分离条件:色谱柱型号:Chiralpak AD-3；色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:40%固定浓度洗脱3分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0266] 化合物14-P1保留时间0.768分钟,ee值99.64%。

[0267] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值454,实测值454。

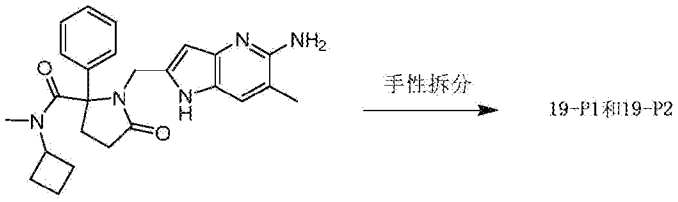
[0268] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.11(br s,1H),7.34−7.45(m,3H),7.23(br d,J＝4.0Hz,3H),5.21(br d,J＝14.2Hz,1H),4.69(br d,J＝5.6Hz,1H),4.43−4.62(m,2H),4.03−4.09(m,1H),3.87−3.94(m,1H),3.29−3.44(m,1H),3.06−3.21(m,1H),2.77−2.88(m,1H),2.59−2.71(m,2H),2.44−2.56(m,1H),2.31−2.40(m,1H),2.18(s,4H)。

[0269] 化合物14−P2保留时间1.345分钟,ee值97.98%。

[0270] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值454,实测值454。

[0271] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.14(br s,1H),7.35−7.43(m,3H),7.21−7.24(m,3H),5.22(br d,J＝14.4Hz,1H),4.51−4.73(m,3H),4.02−4.08(m,1H),3.87−3.93(m,1H),3.29−3.45(m,1H),3.09−3.21(m,1H),2.77−2.89(m,1H),2.60−2.69(m,2H),2.41−2.58(m,3H),2.18(s,3H)。

[0272] 实施例38合成化合物19−P1和化合物19−P2



19

[0273] 化合物19经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物19−P1和19−P2。

[0274] 分离条件:色谱柱型号:Chiralpak AD−3；色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:40%固定浓度洗脱3分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0275] 化合物19−P1保留时间1.054分钟,ee值100%。

[0276] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值432,实测值432。

[0277] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.13(br s,1H),7.29−7.40(m,3H),7.11−7.22(m,3H),5.01−5.11(m,1H),4.75(d,J＝15.6Hz,1H),4.29(br s,2H),3.91(br d,J＝15.6Hz,2H),3.07(s,2H),2.77−2.93(m,1H),2.54−2.65(m,3H),2.35−2.47(m,1H),2.25(br d,J＝10.4Hz,1H),2.18(s,3H),2.09−2.15(m,1H),1.96−2.05(m,2H),1.56−1.67(m,1H)。

[0278] 化合物19−P2保留时间2.077分钟,ee值98.96%。

[0279] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值432,实测值432。

[0280] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.16(br s,1H),7.29−7.40(m,3H),7.12−7.23(m,3H),5.04−5.11(m,1H),4.74(d,J＝15.6Hz,1H),4.41(br s,2H),3.85−3.99(m,2H),3.07(s,2H),2.78−2.91(m,1H),2.54−2.65(m,3H),2.41(ddd,J＝12.8,8.8,4.0Hz,1H),2.25(br d,J＝10.4Hz,1H),2.18(s,3H),2.09−2.14(m,3H),1.97−2.04(m,1H)。

[0281] 实施例39合成化合物22−P1和化合物22−P2



22

[0282] 化合物22经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物22−P1和22−P2。

[0283] 分离条件:色谱柱型号:Chiralpak IH−3；色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm；进样量:10μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:5%−40%梯度洗脱1.5分钟,40%固定浓度洗脱1.5分钟,5%固定浓度洗脱1分钟；检测波长:254nm；柱温:40℃。

[0284] 化合物22−P1保留时间1.551分钟,ee值100%。

[0285] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值446,实测值446。

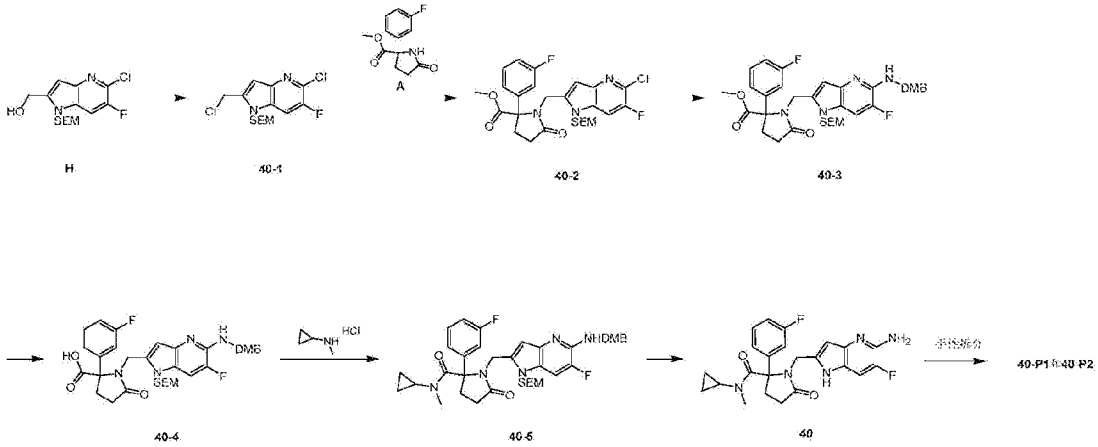
[0286] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.26(br s,1H),7.31−7.40(m,3H),7.19−7.25(m,3H),5.13(s,1H),4.48−4.78(m,3H),3.96(d,J＝15.6Hz,1H),3.46−3.66(m,2H),2.99(s,1H),2.71−2.86(m,2H),2.57−2.65(m,5H),2.45−2.55(m,1H),2.07−2.20(m,7H)。

[0287] 化合物22−P2保留时间1.944分钟,ee值98.00%。

[0288] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值446实测值446。

[0289] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.26(br s,1H),7.31−7.40(m,3H),7.19−7.25(m,3H),5.13(s,1H),4.48−4.78(m,3H),3.96(d,J＝15.6Hz,1H),3.46−3.66(m,2H),2.99(s,1H),2.71−2.86(m,2H),2.57−2.65(m,5H),2.45−2.55(m,1H),2.07−2.20(m,7H)。

[0290] 实施例40合成化合物40



[0291] (1)01下向化合物H(1.40g,4.23mmol)的二氯甲烷(20.0mL)溶液中,加入二氯亚砜(1.51g,12.7mmol,922μL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液(50.0mL),用二氯甲烷(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物40-1。

[0292] (2)02下向化合物40-1(1.47g,4.22mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(30.0mL)溶液中,加入碳酸铯(2.75g,8.43mmol)和中间体A(1.00g,4.22mmol)。反应液在氮气保护下60应搅拌1小时。反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到4:1)分离得到化合物40-2。

[0293] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值550,实测值550。

[0294] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.48(d,J=8.8Hz,1H),7.19-7.26(m,1H),6.88-7.01(m,3H),6.03(s,1H),5.35-5.49(m,2H),4.61-4.84(m,2H),3.65(s,3H),3.49(t,J=8.0Hz,2H),2.86-2.93(m,2H),2.51-2.60(m,2H),0.86-0.96(m,2H),0.03(s,9H)。

[0295] (3)向化合物40-2(1.70g,3.09mmo)的甲苯(30.0mL)溶液中,加入2,4-二甲氧基苄胺(1.03g,6.18mmol,928μL),碳酸铯(2.01g,6.18mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(283mg,309μmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(384mg,618μmol)。反应液在氮气保护下120液搅拌12小时,反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物40-3。

[0296] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值681,实测值681。

[0297] (4)向化合物40-3(1.90g,2.79mmol)的四氢呋喃(30.0mL)溶液中,加入一水合氢氧化锂(10.0mL,2mol/L)。反应液在氮气保护下25℃搅拌12小时。反应液在0℃下加入盐酸水溶液调节pH值到7,用二氯甲烷(100mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物40-4。

[0298] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值667,实测值667。

[0299] (5)向化合物40-4(300mg,449μmol)的二氯甲烷(8.0mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(407mg,3.15mmol,548μL)和N,N,Nmg,′ ,-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(256mg,674μmol),室温下搅拌25分钟，随后加入甲基环丙基胺盐酸盐(242mg,2.25mmol),反应液在氮气保护下25液搅拌24小时。反应液加入水(30.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇＝1:0到10:1)分离得到化合物40-5。

[0300] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值720,实测值720。

[0301] (6)06下将化合物40-5(100mg,138μmol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中,加入三氟乙酸(10μL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入甲醇(1.0mL)和氨水(1.37g,11.6mmol,1.50mL)并在氮气保护下40℃搅拌0.5小时。反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(50.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18,200mm×40mm 7μm,A:水(甲酸)；B:乙腈,0%-32%:25分钟)分离得到化合物40的甲酸盐。

[0302] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值440,实测值440。

[0303] (7)化合物40的甲酸盐经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物40-P1和40-P2。

[0304] 分离条件:色谱柱型号:CHIRALPAK AS；色谱柱规格:250×30mm I.D.,10μm；进样量:10.0μL；流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.1%氨水),B%:50%洗脱3.0分钟；检测波长:254nm；柱温:35℃。

[0305] 化合物40-P1保留时间1.157分钟,ee值99.30%。

[0306] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值440,实测值440。

[0307] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.24-7.32(m,2H),7.01-7.17(m,2H),6.90-7.00(m,1H),5.28(s,1H),4.92(s,1H),4.06(br d,J＝15.6Hz,1H),2.83-2.98(m,2H),2.68-

2.77(m,1H),2.58(s,3H),2.51−2.55(m,1H),1.27−1.34(m,1H),0.78−0.93(m,3H),0.64−0.75(m,1H)

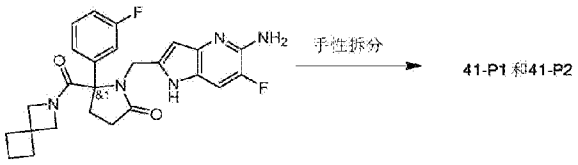
[0308] 化合物40−P2保留时间1.731分钟,ee值98.58%。

[0309] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值440,实测值440。

[0310] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.22−7.34(m,2H),7.01−7.16(m,2H),6.92−7.00(m,1H),5.28(s,1H),4.92(s,1H),3.98−4.17(m,1H),2.82−3.00(m,2H),2.68−2.78(m,1H),2.58(s,3H),2.47−2.55(m,1H),1.27−1.35(m,1H),0.74−0.94(m,3H),0.65−0.74(m,1H)。

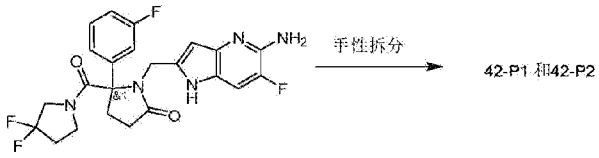
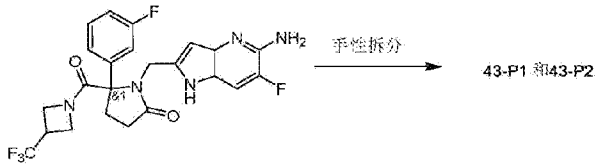
[0311] 实施例41−47合成化合物41−P1,41−P2至47−P1,47−P2

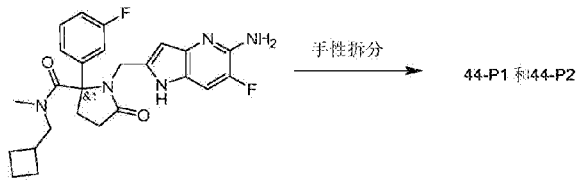
[0312] 化合物41−P1,41−P2至47−P1,47−P2的制备参考实施例40，使用对应的胺替换甲基环丙基胺。



41

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AD; 色谱柱规格: 50 × 4.6mm I.D., 3 μm; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇 (0.1% 氨水), B%: 5%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 5%

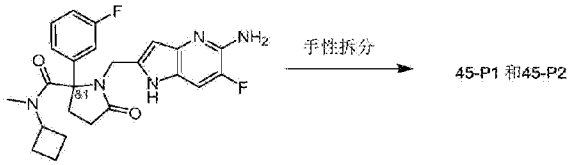
固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 40℃。		
41-P1	保留时间 1.711 分钟, ee 值 100%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 466, 实测值 466。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.23-7.40 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.76-4.81 (m, 2H), 4.28 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.49-2.82 (m, 4H), 1.91-2.19 (m, 4H), 1.64-1.86 (m, 2H)。
41-P2	保留时间 1.937 分钟, ee 值 98.26%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 466, 实测值 466。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26-7.39 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.78 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.50-2.82 (m, 4H), 1.95-2.18 (m, 4H), 1.68-1.84 (m, 2H)。
 42		
分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50 × 4.6mm I.D., 10 μm; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 5%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 40℃。		
42-P1	保留时间 1.087 分钟, ee 值 100%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 476, 实测值 476。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.36 (m, 2H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.00 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.13 (dd, J = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 3.78-4.07 (m, 2H), 3.41-3.65 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 2H)。
42-P2	保留时间 1.413 分钟, ee 值 99.80%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 476, 实测值 476。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.23-7.35 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.92 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.08-4.19 (m, 1H), 3.79-4.06 (m, 2H), 3.39-3.67 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 2H), 2.15-2.42 (m, 2H)。
 43		
分离条件: 色谱柱型号: Chiralcel OJ-3; 色谱柱规格: 100 × 4.6mm I.D., 3 μm; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-50%梯度洗脱 1.4 分钟, 50%固定浓度洗脱 1 分钟, 5%固定浓度洗脱 0.6 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 40℃。		
43-P1	保留时间 1.374 分钟, ee 值 99.74%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 494, 实测值 494。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.39 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.39-5.51 (m, 1H), 4.00-4.37 (m, 4H), 3.60-3.96 (m, 1H), 3.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.88 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 2H)。
43-P2	保留时间 1.510 分钟, ee 值 98.30%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 494, 实测值 494。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.38 (m, 2H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 4.02-4.36 (m, 4H), 3.65-3.94 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.89 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H)。



44

分离条件：色谱柱型号：Chiralcel IC-3；色谱柱规格：50 × 4.6mm I.D., 3 μm；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇（0.05% 二乙胺），B%：40%固定浓度洗脱 4 分钟；检测波长：254 nm；柱温：40℃。

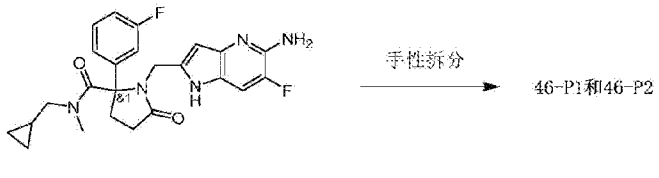
44-P1	保留时间 1.002 分钟，ee 值 99.62%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 468，实测值 468。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.30 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.48-2.58 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.80-2.02 (m, 4H)。
44-P2	保留时间 1.868 分钟，ee 值 99.78%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 468，实测值 468。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.30 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 2.87-3.06 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.46-2.57 (m, 2H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.81-2.03 (m, 4H)。



45

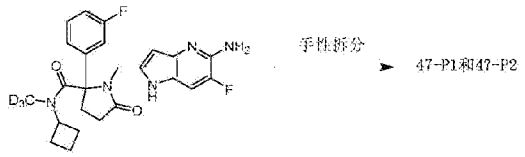
分离条件：色谱柱型号：Chiralcel AS-3；色谱柱规格：50 × 4.6mm I.D., 3 μm；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇（0.05% 二乙胺），B%：5%-40%梯度洗脱 1.5 分钟，40%固定浓度洗脱 1 分钟，5%固定浓度洗脱 0.5 分钟；检测波长：254 nm；柱温：40℃。

45-P1	保留时间 1.134 分钟，ee 值 100%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 454，实测值 454。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.22-7.34 (m, 2H), 6.92-7.15 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 3.83-4.10 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 3H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.39-2.62 (m, 3H), 2.15-2.36 (m, 3H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.60 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 1.31-1.41 (m, 2H)。
45-P2	保留时间 1.856 分钟，ee 值 99.42%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 454，实测值 454。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.23-7.32 (m, 2H), 6.93-7.14 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 3.84-4.09 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 3H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.40-2.63 (m, 3H), 2.13-2.38 (m, 3H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.31-1.44 (m, 2H)。

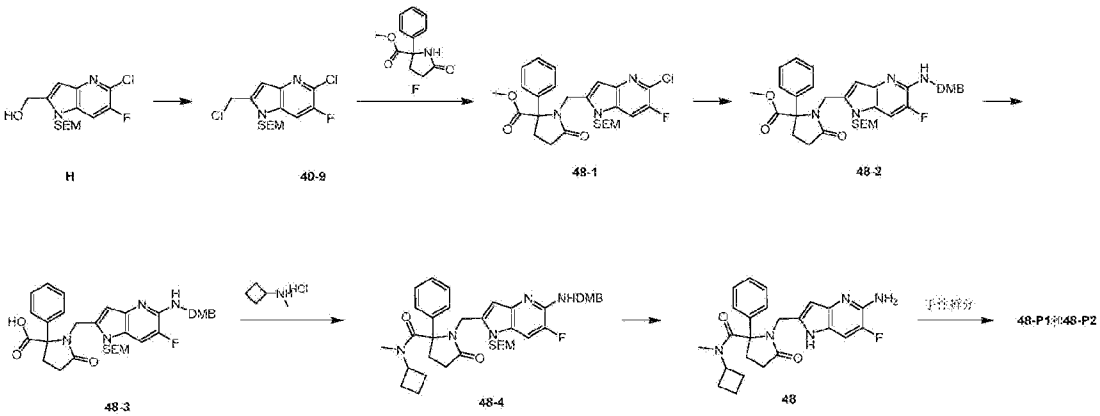


46

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AS-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D., 3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇（0.05% 二乙胺），B%：5%-40%梯度洗脱 1.5 分钟，40%固定浓度洗脱 1 分钟，5%固定浓度洗脱 0.5 分钟；检测波长：254 nm；柱温：35℃。

46-P1	保留时间1.107分钟，ee值100.00%。MS-ESI [M+H]$^+$，计算值454，实测值454。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.23-7.34 (m, 2H), 7.07-7.22 (m, 2H), 6.98-6.98 (m, 1H), 6.97 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.04 (br dd, J = 16.0, 4.3 Hz, 1H), 3.42-3.61 (m, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.15 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.91-3.04 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 3H), 2.48-2.64 (m, 2H), 1.07-1.25 (m, 1H), 0.53-0.75 (m, 2H), 0.22-0.48 (m, 2H)。
46-P2	保留时间1.646分钟，ee值99.44%。MS-ESI [M+H]$^+$，计算值454，实测值454。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.23-7.32 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.27 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 2H), 1.09-1.23 (m, 1H), 0.60 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.35 (br dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 2H)。
 **47**		
分离条件：色谱柱型号：Chiralpak IH-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D., 3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇(0.05% 二乙胺)，B%：20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟，40%固定浓度洗脱 1 分钟，20%固定浓度洗脱 0.5 分钟；检测波长：254 nm；柱温：35℃。		
47-P1	保留时间0.704分钟，ee值98.78%。MS-ESI [M+H]$^+$，计算值457，实测值457。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.29 (br s, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 5.16-5.30 (m, 1H), 4.76 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24-4.48 (m, 2H), 3.79-4.05 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 2.36-2.51 (m, 1H), 2.10-2.34 (m, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.26-1.38 (m, 2H)。
47-P2	保留时间1.732分钟，ee值99.70%。MS-ESI [M+H]$^+$，计算值457，实测值457。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.14-9.35 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 1H), 4.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.79-4.04 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.45 (dt, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 2.11-2.33 (m, 3H), 1.95-2.09 (m, 1H), 1.26-1.38 (m, 2H)。

[0313] 实施例48合成化合物48



[0314] (1)化合物40−9的合成参考实施例40。00下向化合物40−9(660mg,1.89mmol)的N,N−二甲基甲酰胺(10.0mL)溶液中,加入碳酸铯(1.54g,4.72mmol)和中间体F(414mg,1.89mmol)。反应液在氮气保护下60应搅拌3小时。反应液加入水

(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:0到1:1)分离得到化合物48-1。

[0315] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值532,实测值532。

[0316] (2)向化合物48-1(750mg,1.41mmol)的甲苯(10.0mL)溶液中,加入2,4-二甲氧基苄胺(471mg,2.82mmol,423μL),碳酸铯(918mg,2.82mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(129mg,140μmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(175mg,281μmol)。反应液在氮气保护下120℃搅拌12小时,反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯＝1:0到3:1)分离得到化合物48-2。

[0317] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值663,实测值663。

[0318] (3)向化合物48-2(900mg,1.36mmol)的四氢呋喃(9.0mL)溶液中,加入一水合氢氧化锂(3.0mL,2mol/L)。反应液在氮气保护下30℃搅拌12小时。反应液在0℃下加入盐酸水溶液调节pH值到7,用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物48-3。

[0319] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值650,实测值650。

[0320] (4)向化合物48-3(300mg,462μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(298mg,2.31mmol,402μL)和N,N,Nmg,-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(263mg,693μmol),室温下搅拌25分钟,随后加入甲基环丁基胺盐酸盐(281mg,2.31mmol),反应液在氮气保护下25液搅拌2小时。反应液加入水(30.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/四氢呋喃＝1:0到2:1)分离得到化合物48-4。

[0321] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值716,实测值716。

[0322] (5)05下将化合物48-4(220mg,307μmol)的二氯甲烷(3.0mL)溶液中,加入三氟乙酸(1.0mL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入甲醇(1.0mL)和氨水(0.91g,7.78mmol,1.0mL)并在氮气保护下30℃搅拌2小时。反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(50.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18,200mm×40mm 7μm,A:水(甲酸)；B:乙腈,0%-38%:25分钟)分离得到化合物48的甲酸盐。

[0323] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值436,实测值436。

[0324] (6)化合物48的甲酸盐经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物48-P1和48-P2。

[0325] 分离条件:色谱柱型号:CHIRALPAK AS-3;色谱柱规格:50×4.6mm I.D.,3μm;进样量:10.0μL;流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%二乙胺),B%:20%-40%梯度洗脱1.5分钟,40%固定浓度洗脱1分钟,20%固定浓度洗脱0.5分钟;检测波长:254nm;柱温:35℃。

[0326] 化合物48-P1保留时间0.765分钟,ee值99.10%。

[0327] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值436,实测值436。

[0328] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.35(br s,1H),7.32-7.38(m,3H),7.15-7.21(m,3H),5.12-5.20(m,1H),4.71(d,J=15.6Hz,1H),4.45(br d,J=2.4Hz,2H),3.88-3.92(m,1H),3.08(s,3H),2.84-2.92(m,1H),2.62(br s,1H),2.58(s,1H),2.43(ddd,J=13.2,9.2,4.0Hz,1H),2.26(br d,J=10.0Hz,1H),2.16(br d,J=10.4Hz,1H),2.02(br d,J=6.8Hz,1H),1.74-1.81(m,1H),1.61(br d,J=11.2Hz,1H),1.43-1.53(m,1H),1.28(br d,J=13.2Hz,1H)

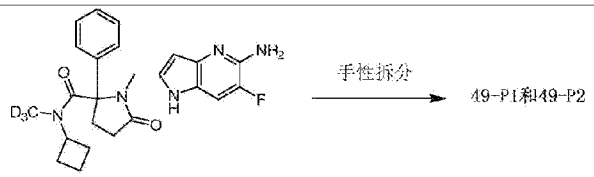
[0329] 化合物48-P2保留时间1.548分钟,ee值99.74%。

[0330] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值436,实测值436。

[0331] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.31(br s,1H),7.24-7.30(m,3H),7.07-7.14(m,3H),5.08(s,1H),4.62(d,J=15.6Hz,1H),4.45(br s,2H),3.83(br s,1H),3.00(s,3H),2.75-2.84(m,1H),2.55(br d,J=5.2Hz,1H),2.51(s,1H),2.32-2.38(m,1H),2.13-2.19(m,1H),2.07(s,1H),1.92-1.96(m,1H),1.66-1.74(m,1H),1.53(br d,J=10.0Hz,1H),1.37-1.44(m,1H),1.22-1.27(m,1H)。

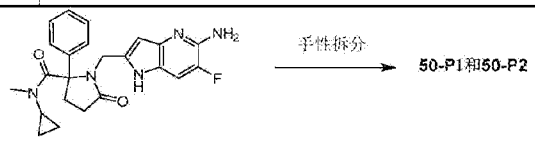
[0332] 实施例49-51合成化合物49-P1,49-P2至51-P1,51-P2

[0333] 化合物49-P1,49-P2至51-P1,51-P2的制备参考实施例48,使用对应的胺替换甲基环丁基胺。



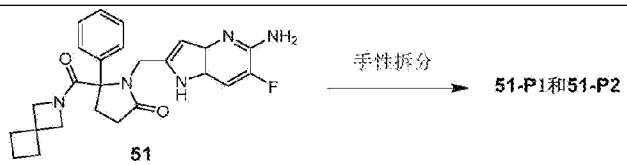
49

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AS-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D.，3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇(0.05% 二乙胺)，B%：20%-40%梯度洗脱1.5分钟，40%固定浓度洗脱1分钟，20%固定浓度洗脱0.5分钟；检测波长：254 nm；柱温：35℃。		
49-P1	保留时间0.725分钟，ee值99.60%。MS-ESI [M+H]$^+$，计算值439，实测值439。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.29 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.11-7.22 (m, 3H), 5.07-5.18 (m, 1H), 4.73 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.85-3.98 (m, 2H), 2.78-3.00 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 1H), 1.25-1.37 (m, 1H)。
49-P2	保留时间1.533分钟，ee值98.42%。MS-ESI [M+H]$^+$，计算值439，实测值439。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.33 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H), 7.10-7.24 (m, 2H), 5.08-5.25 (m, 1H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.29-4.59 (m, 2H), 3.83-4.05 (m, 2H), 2.88 (br dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.11-2.34 (m, 3H), 2.02 (br s, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.25-1.39 (m, 1H)。



50

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AS-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D.，3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇(0.05% 二乙胺)，B%：20%-40%梯度洗脱1.5分钟，40%固定浓度洗脱1分钟，20%固定浓度洗脱0.5分钟；检测波长：254 nm；柱温：352。		
50-P1	保留时间0.788分钟，ee值99.90%。MS-ESI [M+H]$^-$，计算值422，实测值422。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.20-7.40 (m, 6H), 5.20 (s, 1H), 4.86-4.87 (m, 1H), 4.04 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.64-3.19 (m, 4H), 2.57 (br s, 3H), 2.46-2.54 (m, 1H), 0.63-0.97 (m, 4H)。
50-P2	保留时间1.346分钟，ee值98.80%。MS-ESI [M+H]$^-$，计算值422，实测值422。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.21-7.36 (m, 6H), 5.20 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.04 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.62-3.10 (m, 4H), 2.57 (br s, 3H), 2.47-2.54 (m, 1H), 0.56-1.05 (m, 4H)。

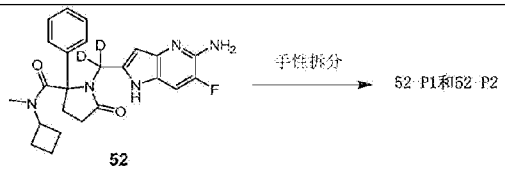


51

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 5%-40%梯度洗脱1.5分钟, 40%固定浓度洗脱1分钟, 5%固定浓度洗脱0.5分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
51-P1	保留时间1.321分钟, ee值99.06%。MS-ESI [M+H]+, 计算值448, 实测值448。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.39 (br s, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 4.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.32 (br s, 2H), 4.21 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.73 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.47 (br d, J = 8.80 Hz, 1H), 2.53-2.64 (m, 4H), 2.07-2.21 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H)。
51-P2	保留时间1.456分钟, ee值97.82%。MS-ESI [M+H]+, 计算值448, 实测值448。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.42 (br s, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.56 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.24-4.52 (m, 2H), 4.20 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 3.73 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 4H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.72 (br dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H)。

[0334] 实施例52化合物52的合成

[0335] 合成参考实施例48，使用中间体I替换中间体H，得到化合物52−P1和52−P2。

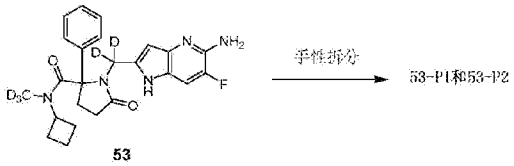


52

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 20%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
52-P1	保留时间 0.679 分钟, cc 值 99.92%。MS-ESI [M+H]+, 计算值 438, 实测值 438。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.28 (s, 6H), 5.18 (s, 1H), 3.87-4.03 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 3H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.39-2.60 (m, 3H), 2.09-2.34 (m, 3H), 2.04 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.68-1.86 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 1H)。
52-P2	保留时间 1.443 分钟, cc 值 99.62%。MS-ESI [M+H]+, 计算值 438, 实测值 438。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.61 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 5H), 5.36 (s, 1H), 3.95 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.03-3.15 (m, 3H), 2.66-2.80 (m, 1H), 2.38-2.65 (m, 3H), 1.95-2.38 (m, 4H), 1.65-1.91 (m, 1H), 1.44-1.64 (m, 1H)。

[0336] 实施例53化合物53的合成

[0337] 合成参考实施例52，使用氘代甲基环丁基胺替换甲基环丁基胺，得到化合物53−P1和53−P2。



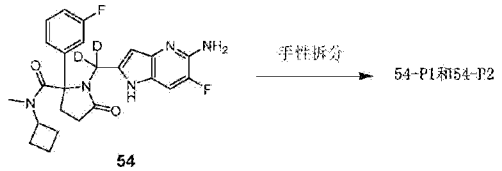
53

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 20%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

53-P1	保留时间 0.692 分钟, ee 值 98.24%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 441, 实测值 441。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.28 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 4H), 7.15-7.18 (m, 2H),5.08-5.13(m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.96-3.92(m, 1H), 2.82-2.92(m, 1H), 2.57-2.60(m, 2H), 2.36-2.49(m, 1H), 2.26-2.33(m, 1H), 2.12-2.17(m, 1H), 1.96-2.05(m, 1H), 1.65-1.8(m, 1H), 1.45-1.52(m, 1H), 1.26-1.35(m, 1H)。
53-P2	保留时间 1.447 分钟, ee 值 99.54%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 441, 实测值 441。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.28 (s, 1H), 7.26-7.43 (m, 4H), 7.14-7.18 (m, 2H),5.08-5.17(m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.96-3.92(m, 1H), 2.82-2.92(m, 1H), 2.57-2.60(m, 2H), 2.36-2.49(m, 1H), 2.26-2.33(m, 1H), 2.12-2.17(m, 1H), 1.96-2.05(m, 1H), 1.65-1.8(m, 1H), 1.45-1.52(m, 1H), 1.26-1.34(m, 1H)。

[0338] 实施例54化合物54的合成

[0339] 合成参考实施例40，使用中间体I替换中间体H，得到化合物54−P1和54−P2。

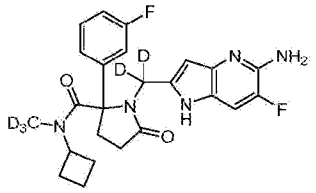


54

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 5%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 5%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

54-P1	保留时间 1.093 分钟, ee 值 98.54%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 456, 实测值 456。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.27 (br s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.07 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 5.18-5.27 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.64 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.51 (br s, 1H), 1.31-1.38 (m, 1H)。
54-P2	保留时间 1.739 分钟, ee 值 99.76%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 456, 实测值 456。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.27 (br s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.44 (ddd, J = 12.8, 8.9, 3.9 Hz, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.35 (br d, J = 10.0 Hz, 1H)。

[0340] 实施例55化合物55的合成



55

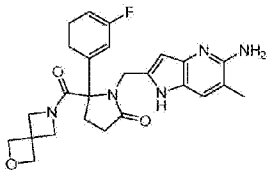
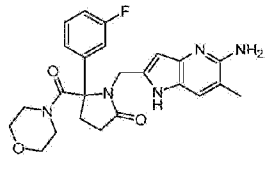
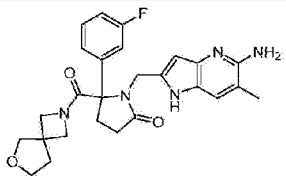
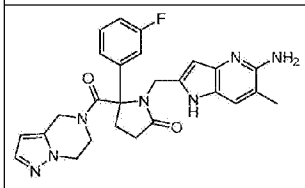
[0341] 合成参考实施例54，使用氘代甲基环丁基胺替换甲基环丁基胺，得到化合物55。

[0342] MS-ESI$[M+H]^+$,计算值459,实测值459。

[0343] ^{1}H NMR:($CDCl_3$,400MHz) δ 8.41(s,1H),7.29-7.37(m,2H),7.06-7.14(m,1H),6.91-7.01(m,1H),6.85(br d,J=9.6Hz,1H),5.26-5.38(m,1H),3.77-3.99(m,1H),2.78-2.86(m,1H),2.61-2.67(m,2H), 2.37-2.51(m,1H),2.12-2.29(m,3H),1.98-2.08(m,1H),1.57-1.89(m,2H),1.52(br d,J=4.0Hz,1H),1.30-1.42(m,1H)。

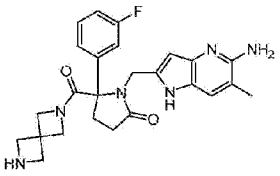
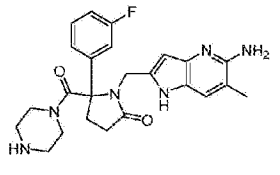
[0344] 实施例56-59合成化合物56至59

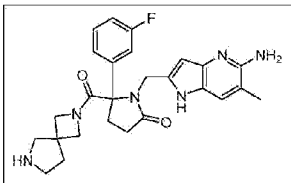
[0345] 化合物56至59的制备参考实施例4，使用对应的胺替换4-4。

 56	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值464, 实测值464。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (td, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.02 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.82 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.72 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.55 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.13 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.58 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.48-2.90 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。
 57	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值452, 实测值452。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27-7.34 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.15 (dt, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.65-3.84 (m, 4H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.89-3.04 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 1H), 2.49-2.63 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)。
 58	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值478, 实测值478。	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (br s, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.97 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.57 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 4.01-4.09 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 5H), 3.50-3.56 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 3H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H)。
 59	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值488, 实测值488。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37-7.53 (m, 1H), 7.03-7.37 (m, 4H), 6.84-7.03 (m, 1H), 5.70-6.27 (m, 1H), 5.25 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87-5.04 (m, 2H), 4.42 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.04-4.35 (m, 3H), 3.74-4.04 (m, 1H), 3.41-3.68 (m, 1H), 2.96-3.19 (m, 1H), 2.48-2.83 (m, 3H), 2.17 (s, 3H)。

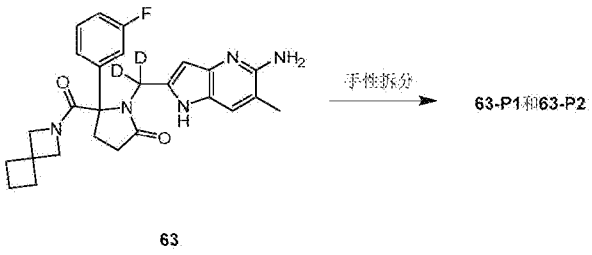
[0346] 实施例60-62合成化合物60至62

[0347] 化合物60-至62的制备参考实施例4，使用对应的叔丁氧羰基保护的胺替换4-4。

 60	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 463, 实测值 463。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29-7.38 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 5.48-5.63 (m, 1H), 4.56-4.73 (m, 2H), 4.37-4.53 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 3.76-3.98 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)。
 61	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 451, 实测值 451。	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (br s, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.66-3.88 (m, 2H), 3.05 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.90-3.00 (m, 3H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.64 (dt, J = 8.8, 4.4 Hz, 4H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

 62	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 477, 实测值 477。	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (br s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 6.97 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.57 (br d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.01 (br s, 2H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.48 (br d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.01 (br d, J = 6.80 Hz, 4H), 2.83-2.94 (m,3H), 2.57-2.60 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。

[0348] 实施例63化合物63的合成

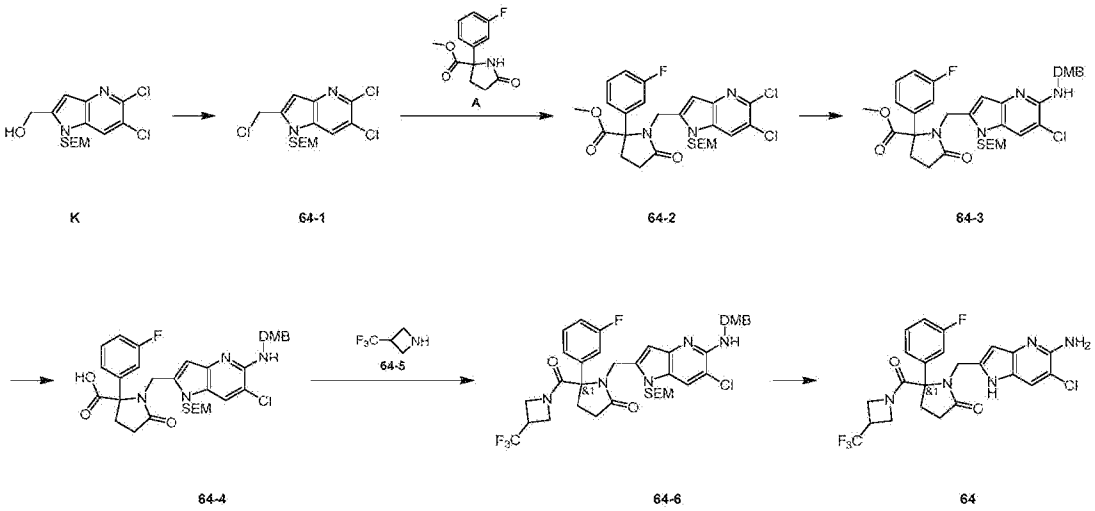


63

[0349] 合成参考实施例4，使用中间体J替换中间体G，得到化合物63-P1和63-P2。

分离条件: 色谱柱型号: Chiralcel OX-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇+乙腈 (0.1% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
63-P1	保留时间 1.705 分钟, ee 值 99.30%。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 464, 实测值 464。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.28-7.36 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.10 (dt, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.49-2.78 (m, 4H), 1.93-2.20 (m, 7H), 1.65-1.85 (m, 2H)。
63-P2	保留时间 2.316 分钟, ee 值 99.32%。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 464, 实测值 464。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.27-7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.48-2.80 (m, 4H), 1.94-2.23 (m, 7H), 1.64-1.86 (m, 2H)。

[0350] 实施例64化合物64的合成



[0351] (1)01下向化合物K(200mg,579μmol)的二氯甲烷(4.0mL)溶液中,加入二氯亚砜(343mg,2.88mmol)。反应液在氮气保护下25应搅拌0.5小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液(50.0mL),用二氯甲烷(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物64-1。

[0352] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值367,实测值367。

[0353] (2)02下向化合物64-1(200mg,547μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中,加入碳酸铯(534mg,1.64mmol)和中间体A(130mg,547μmol)。反应液在氮气保护下50反搅拌2小时。反应液加入水(10.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到2:1)分离得到化合物64-2。

[0354] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值566,实测值566。

[0355] (3)向化合物64-2(130mg,229μmol)的甲苯(5.0mL)溶液中,加入2,4-二甲氧基苄胺(95.9mg,574μmol),碳酸铯(150mg,459μmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(21.0mg,22.9μmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(28.6mg,45.9μmol)。反应液在氮气保护下120℃搅拌3小时,反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物64-3。

[0356] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值697,实测值697。

[0357] (4)向化合物64-3(130mg,186μmol)的四氢呋喃(2.0mL)溶液中,加入一水合氢氧化锂(39.1mg,932μmol)。反应液在氮气保护下25应搅拌12小时。反应液在0℃下加入盐酸水溶液调节pH值到7,用二氯甲烷(100mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物64-4。

[0358] (5)向化合物64-4(100mg,146μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(75.7mg,585μmol)和N,N,N mg,-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(83.5mg,220μmol),室温下搅拌25分钟,随后加入化合物64-5(47.3mg,293μmol),反应液在氮气保护下25液搅拌3小时。反应液加入水(30.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18,200mm×40mm 7μm,A:水(甲酸);B:乙腈,0%-18%:25分钟)分离得到化合物64-6。

[0359] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值790,实测值790。

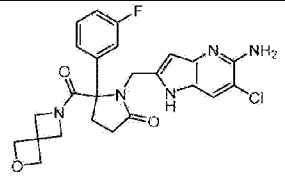
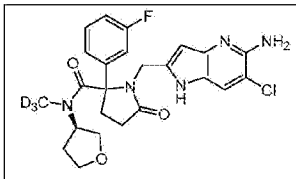
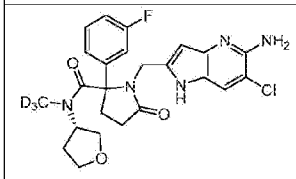
[0360] (5)05下将化合物64-6(28.0mg,35.4μmol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中,加入三氟乙酸(500μL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入甲醇(1.0mL)和氨水(1.0mL)并在氮气保护下25℃搅拌8小时。反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(50.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18,200mm×40mm 7μm,A:水(甲酸);B:乙腈,40%-50%:25分钟)分离得到化合物64的甲酸盐。

[0361] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值510,实测值510。

[0362] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.11-9.31(m,1H),7.47(br s,1H),7.33-7.43(m,1H),7.03-7.18(m,2H),6.93-7.02(m,1H),5.49-5.58(m,1H),4.58-4.62(m,2H),4.22-4.31(m,2H),3.77-3.97(m,1H),3.57-3.72(m,1H),3.03-3.32(m,1H),2.51-2.69(m,4H)。

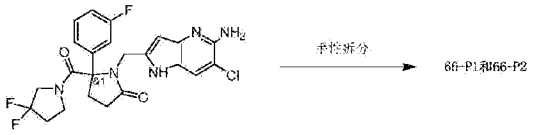
[0363] 实施例65合成化合物65,93,94

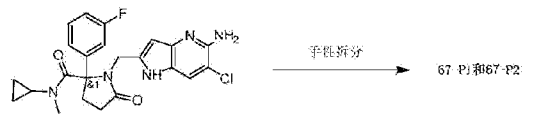
[0364] 化合物65,93,94的制备参考实施例64,使用对应的胺替换64-5。

 65	MS-ESI [M+H]$^+$，计算值 484，实测值 484。	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19-9.37 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.00 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.65-4.79 (m, 2H), 4.49-4.62 (m, 2H), 4.38-4.49 (m, 2H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 2H), 2.44-2.69 (m, 4H), 1.26-1.32 (m, 2H)。
 93	MS-ESI [M+H]$^+$，计算值 489，实测值 489。	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.89-7.02 (m, 2H), 5.24-5.26 (m, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.76-3.89 (m, 3H), 3.07-3.50 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.30-2.72 (m, 4H) , 1.89-1.95 (m, 1H)。
 94	MS-ESI [M+H]$^+$，计算值 489，实测值 489。	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 5.39-5.41 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.74-3.89 (m, 3H), 3.35-3.50 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 4H) , 1.79-1.94 (m,1H)。

[0365] 实施例66−74合成化合物66−P1，66−P2至74−P1，74−P2

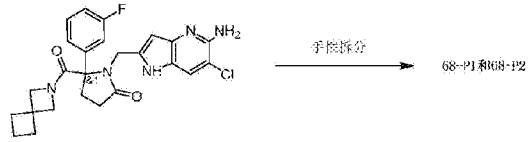
[0366] 化合物66−P1，66−P2至74−P1，74−P2的制备参考实施例64，使用对应的胺替换化合物64−5，并进行手性拆分。

<table>
<tr><td colspan="3">

66</td></tr>
<tr><td colspan="3">分离条件: 色谱柱型号: Chiralcel AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 5%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。</td></tr>
<tr><td>66-P1</td><td>保留时间 1.232 分钟, ee 值 99.74%。
MS-ESI [M+H]+, 计算值 492, 实测值 492。</td><td>^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 6.94-7.04 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.93-4.94 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 16.0, 4.8 Hz, 1H), 3.81-3.94 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 2H), 2.18-2.42 (m, 2H)。</td></tr>
<tr><td>66-P2</td><td>保留时间 1.637 分钟, ee 值 99.16%。
MS-ESI [M+H]+, 计算值 492, 实测值 492。</td><td>^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 1H), 5.34 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.93 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 16.0, 5.1 Hz, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.14-2.40 (m, 2H)。</td></tr>
<tr><td colspan="3">

67</td></tr>
<tr><td colspan="3">分离条件: 色谱柱型号: Chiralcel IB N-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 20%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。</td></tr>
<tr><td>67-P1</td><td>保留时间 1.046 分钟, ee 值 98.18%。
MS-ESI [M+H]+, 计算值 456, 实测值 456。</td><td>^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.27 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.03-7.15 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.08 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.85 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.73 (br dd, J = 14.0, 10.6 Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 4H), 0.78-0.92 (m, 3H), 0.66-0.74 (m, 1H)。</td></tr>
<tr><td>67-P2</td><td>保留时间 1.210 分钟, ee 值 95.18%。</td><td>^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.02-7.17 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H),</td></tr>
</table>

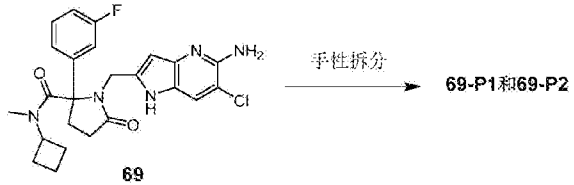
	MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值456, 实测值456。	4.92-4.98 (m, 2H), 4.08 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 4H), 0.78-0.94 (m, 3H), 0.65-0.75 (m, 1H)。



68

分离条件: 色谱柱型号: Chiralcel AD-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱 4 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

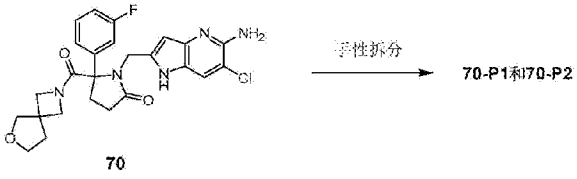
68-P1	保留时间 1.880 分钟, ee 值 99.60%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值482, 实测值482。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.00 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 2.49-2.85 (m, 5H), 1.93-2.21 (m, 5H), 1.67-1.83 (m, 2H)。
68-P2	保留时间 2.702 分钟, ee 值 98.04%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值482, 实测值482。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.31 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.00 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.39 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.49-2.82 (m, 5H), 1.94-2.20 (m, 5H), 1.67-1.83 (m, 2H)。



69

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱1.5分钟, 40%固定浓度洗脱1分钟, 20%固定浓度洗脱0.5分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 352。

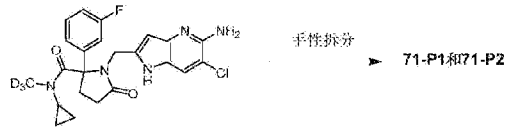
69-P1	保留时间0.721分钟, ee值97.68%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值470, 实测值470。	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53-9.82 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.94 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.33-5.39 (m, 1H), 4.64 (br d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.86 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.46 (td, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.03 (br dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.36 (br dd, J = 18.8, 8.8 Hz, 1H)。
69-P2	保留时间1.781分钟, ee值99.40%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值470, 实测值470。	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.84-7.01 (m, 2H), 5.16-5.31 (m, 1H), 4.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.95 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.81 (br dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.65 (br dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 1H), 1.64 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.32-1.40 (m, 1H)。



70

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AD-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇(0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

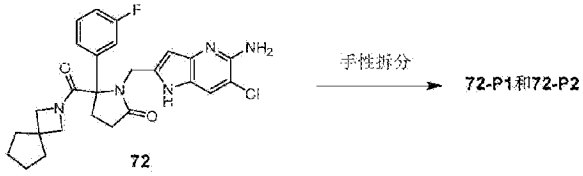
70-P1	保留时间0.627分钟, ee值99.34%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值498, 实测值498。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 7.34 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.13-7.24 (m, 2H), 7.02 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 16.0, 2.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 3H), 1.90-2.22 (m, 3H), 1.28-1.36 (m, 3H)。
70-P2	保留时间0.933分钟, ee值97.12%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值498, 实测值498。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.78 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.03 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.30 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 4H)。



71

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak IB N-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱1.5分钟, 40%固定浓度洗脱1分钟, 20%固定浓度洗脱0.5分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

71-P1	保留时间0.911分钟, ee值99.54%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值459, 实测值459。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.50 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.08 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.81-3.03 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 2H), 0.78-0.94 (m, 3H), 0.64-0.73 (m, 1H)。
71-P2	保留时间1.065分钟, ee值97.44%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值459, 实测值459。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.50 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 1H), 7.02-7.21 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.08 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.83-3.09 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 1H), 2.45-2.61 (m, 2H), 0.65-0.94 (m, 4H)。

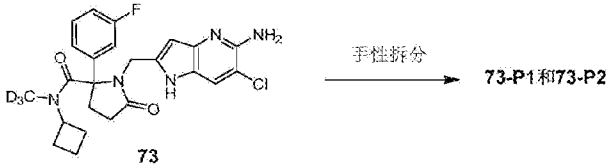


72

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AD-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇(0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

72-P1	保留时间0.855分钟, ee值98.90%。MS-ESI [M+H]$^-$, 计算值496, 实测值496。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.61-7.81 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.09 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.78-5.97 (m, 1H), 4.33-4.61 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.98 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.30 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.54-2.70 (m, 4H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.62 (br d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.20-1.43 (m, 2H)。
72-P2	保留时间1.102分钟, ee值96.94%。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.63 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.07 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.70-5.85 (m, 1H), 4.40-4.56 (m, 1H), 4.17-4.29 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 2H), 3.69 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.24-3.41 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 4H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.61 (br d, J =

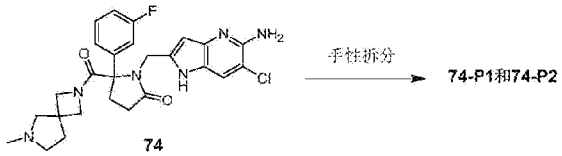
	MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值496, 实测值496。	13.6 Hz, 6H), 1.18-1.40 (m, 2H)。



73

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱1.5分钟, 40%固定浓度洗脱1分钟, 20%固定浓度洗脱0.5分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

73-P1	保留时间0.667分钟, ee值99.26%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值473, 实测值473。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 2H), 6.91-7.00 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.84-4.10 (m, 2H), 2.93-3.09 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.40-2.62 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.55-1.81 (m, 1H), 1.27-1.34 (m, 2H)。
73-P2	保留时间1.741分钟, ee值98.70%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值473, 实测值473。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.83-4.11 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.40-2.62 (m, 2H), 2.14-2.37 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.54-1.82 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H)。



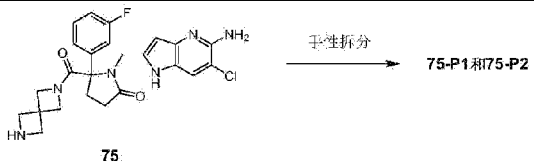
74

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AD; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱1.5分钟, 40%固定浓度洗脱1分钟, 20%固定浓度洗脱0.5分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

74-P1	保留时间1.348分钟, ee值99.48%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值511, 实测值511。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.08-7.25 (m, 2H), 6.95-7.07 (m, 1H), 5.42-5.57 (m, 1H), 4.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.26-4.41 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 13.2, 9.2 Hz, 1H), 2.62-2.78 (m, 3H), 2.49-2.61 (m, 5H), 2.28 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.82-2.13 (m, 2H)。
74-P2	保留时间1.692分钟, ee值98.32%。 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值511, 实测值511。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 1H), 7.08-7.24 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43-5.57 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 12.4, 9.2 Hz, 1H), 2.63-2.82 (m, 3H), 2.53-2.63 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.85-2.15 (m, 2H)。

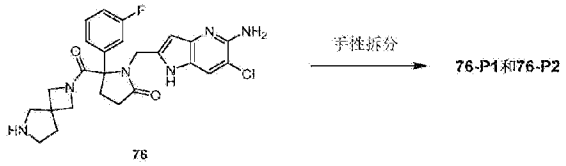
[0367] 实施例75-76合成化合物75-P1，75-P2至76-P1，76-P2

[0368] 化合物75-P1，75-P2至76-P1，76-P2的制备参考实施例64，使用对应的叔丁基氧羰基保护的胺替换化合物64-5，并进行手性拆分。



75

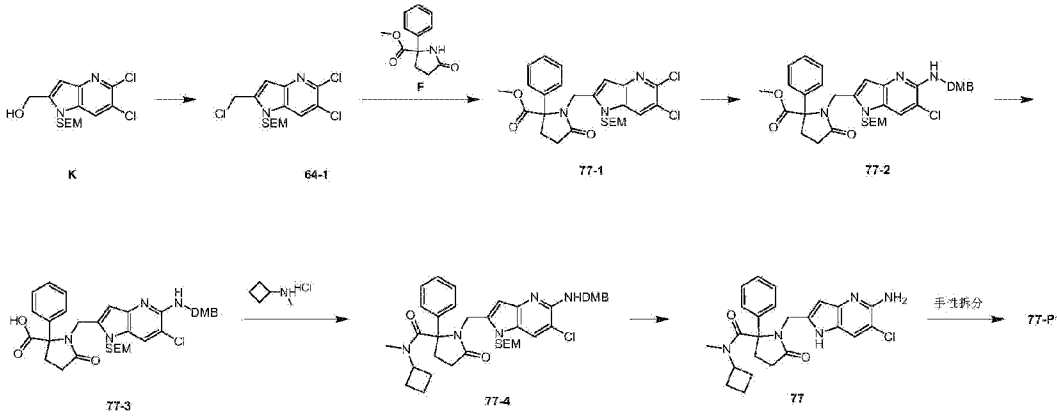
分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak IB N-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.1% 乙醇胺), B%: 20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 20%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
75-P1	保留时间 1.628 分钟, ee 值 91.42%。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 483, 实测值 483。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.50-7.60 (m, 1H), 7.30-7.49 (m, 1H), 7.25-7.49 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 1H), 5.28-5.58 (m, 2H), 4.75 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 3.79-4.02 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 2H), 2.53-2.74 (m, 4H)。
75-P2	保留时间 2.040 分钟, ee 值 91.10%。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 483, 实测值 483。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.54 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 5.11-5.74 (m, 2H), 4.75 (br d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 4H)。



76

分离条件: 色谱柱型号: Chiralcel OX-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇+乙腈(0.1% 二乙胺), B%: 50%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
76-P1	保留时间1.221分钟, ee值92.98%。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 497, 实测值 497。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.49-7.55 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.56-3.04 (m, 8H), 1.75-2.12 (m, 3H)。
76-P2	保留时间1.687分钟, ee值95.34%。MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 497, 实测值 497。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.48-7.56 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.79-3.91 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 2.53-3.02 (m, 8H), 1.77-2.09 (m, 3H)。

[0369] 实施例77合成化合物77



[0370] (1)化合物64-1的合成参考实施例64。04下向化合物64-1(1.14g,5.19mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(25.0mL)溶液中,加入碳酸铯(1.54g,4.72mmol)和中间体F(1.90g,5.19mmol)。反应液在氮气保护下60应搅拌2小时。反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物77-1。

[0371] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值548,实测值548。

[0372] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.75(s,1H),7.27-7.30(m,1H),7.23-7.27(m,2H),7.16-7.21(m,2H),6.01(s,1H),5.38(s,2H),4.71-4.82(m,1H),4.54-4.66(m,1H),3.66(s,3H),3.45(t,J=8.4Hz,2H),2.90(ddd,J=12.8,8.0,4.8Hz,1H),2.51-2.59(m,2H),2.36-2.48(m,1H),0.85-0.88(m,2H),-0.04(s,9H)。

[0373] (2)向化合物77-1(1.98g,3.61mmol)的甲苯(20.0mL)溶液中,加入2,4-二甲氧基苄胺(1.51g,9.02mmol),碳酸铯(2.35g,7.22mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(331mg,361 μmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(450mg,722 μmol)。反应液在氮气保护下120℃搅拌3小时,反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物77-2。

[0374] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值679,实测值679。

[0375] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.43-7.53(m,1H),7.28-7.33(m,3H),7.16-7.23(m,2H),6.49(d,J=2.4Hz,1H),6.42-6.47(m,1H),6.05(s,1H),5.31(s,2H),5.23(br t,J=5.6Hz,1H),5.19(s,1H),4.80(d,J=16.0Hz,1H),4.62(dd,J=5.6,2.0Hz,2H),4.53(d,J=16.0Hz,1H),3.86(s,3H),3.81(s,3H),3.57(s,3H),3.39(t,J=8.0Hz,2H),2.92(dt,J=13.2,6.4Hz,1H),2.49-2.60(m,2H),2.29-2.37(m,1H),0.78-0.88(m,2H),-0.11--0.01(m,9H)。

[0376] (3)向化合物77-2(2.50g,3.68mmol)的四氢呋喃(16.0mL)溶液中,加入一水合氢氧化锂(1.08g,25.8mmol)。反应液在氮气保护下25℃搅拌4小时。反应液在0℃下加入盐酸水溶液调节pH值到7,用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物77-3。

[0377] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值665,实测值665。

[0378] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.46(s,1H),7.34(d,J＝7.2Hz,2H),7.16−7.27(m,4H),6.47(d,J＝2.4Hz,1H),6.35−6.40(m,2H),5.31−5.33(m,2H),5.15(d,J＝12.0Hz,1H),4.93(d,J＝16.0Hz,1H),4.55(s,3H),3.83(s,3H),3.79(s,3H),3.37(t,J＝8.0Hz,2H),2.96−3.06(m,1H),2.44−2.71(m,2H), 2.22−2.35(m,1H),0.77−0.85(m,2H),−0.08(s,9H)。

[0379] (4)向化合物77−3(160mg,241 μ mol)的N,N−二甲基甲酰胺(4.0mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(218mg,1.68mmol)和N,N,Nm,N,−四甲基−O−(7−氮杂苯并三唑−1−基)六氟磷酸脲(137mg,361 μ mol),室温下搅拌25分钟,随后加入甲基环丁基胺盐酸盐(146mg,1.20mmol),反应液在氮气保护下25液搅拌2小时。反应液加入水(30.0mL),用二氯甲烷(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇＝1:0到30:1)分离得到化合物77−4。

[0380] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值732,实测值732。

[0381] (5)05下将化合物77−4(190mg,259 μ mol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中,加入三氟乙酸(1.0mL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入甲醇(1.0mL)和氨水(0.91g,7.78mmol,1.00mL)并在氮气保护下30氮搅拌8小时。反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(50.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(Xtimate C18,200mm × 40mm 7 μ m,A:水(氨水)；B:乙腈,18%−58%:25分钟)分离得到化合物77。

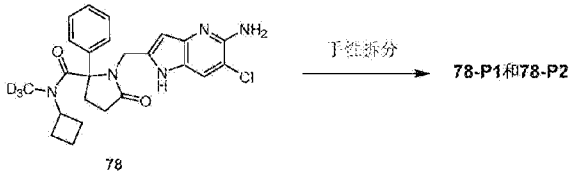
[0382] MS−ESI[M+H]$^+$,计算值452,实测值452。

[0383] (7)化合物77经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物77−P1和77−P2。

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
77-P1	保留时间 0.366 分钟, ee 值 100.00%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 452, 实测值 452。	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.28 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 2H), 5.10-5.15 (m, 1H), 4.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.82-4.04 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.79-2.93 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H)。
77-P2	保留时间 1.124 分钟, ee 值 99.80%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 452, 实测值 452。	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.28 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.12-7.20 (m, 2H), 5.10-5.15 (m, 1H), 4.71 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.85-4.00 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 3H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.10-2.31 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 1H)。

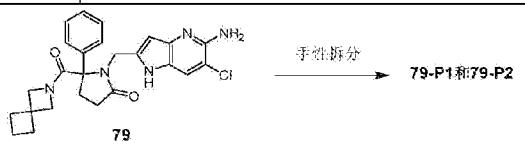
[0384] 实施例78−81合成化合物78−P1，78−P2至81−P1，81−P2

[0385] 化合物78-P1，78-P2至81-P1，81-P2的制备参考实施例77，使用对应的胺替换甲基环丁基胺。

<table>
<tr><td colspan="3">

78</td></tr>
<tr><td colspan="3">分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak IH-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 20%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。</td></tr>
<tr><td>78-P1</td><td>保留时间 1.114 分钟, ee 值 100.00%。
MS-ESI [M+H]+, 计算值 455, 实测值 455。</td><td>1H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 5.21 (s, 1H), 3.88-4.08 (m, 2H), 3.04-3.15 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 2.40-2.59 (m, 2H), 2.14-2.33 (m, 3H), 2.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.52-1.82 (m, 2H), 1.20-1.28 (m, 1H)。</td></tr>
<tr><td>78-P2</td><td>保留时间 2.376 分钟, ee 值 99.32%。</td><td>1H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 5.20 (s, 1H), 3.87-4.08 (m, 2H), 3.04-3.15 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 2.40-2.59</td></tr>
</table>

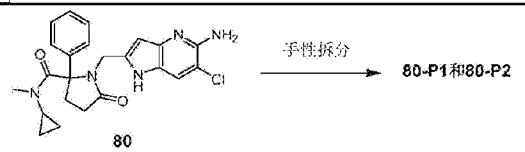
	MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值455, 实测值455。	(m, 2H), 2.14-2.34 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.53-1.82 (m, 2H), 1.19-1.28 (m, 1H)。



79

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AD-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇(0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

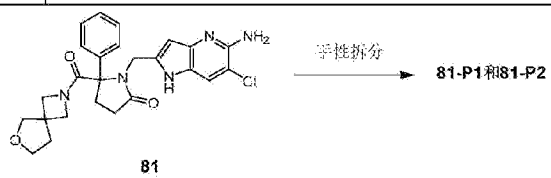
79-P1	保留时间0.900分钟, ee值99.06%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值464, 实测值464。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.50 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 5.39 (s, 1H), 4.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 3H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 2H)。
79-P2	保留时间1.395分钟, ee值99.80%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值464, 实测值464。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.50 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 5.39 (s, 1H), 4.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 3H), 1.94 (td, J = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 1.65-1.84 (m, 2H)。



80

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱1.5分钟, 40%固定浓度洗脱1分钟, 20%固定浓度洗脱0.5分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

80-P1	保留时间0.935分钟, ee值99.20%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值438, 实测值438。	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.19-9.36 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H), 5.15 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.55-4.70 (m, 2H), 4.01 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.45-2.96 (m, 8H), 0.70-0.98 (m, 4H)。
80-P2	保留时间1.654分钟, ee值99.04%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值438, 实测值438。	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.27 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.19 (br s, 2H), 5.14 (br s, 1H), 4.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.01 (br d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.71-2.98 (m, 3H), 2.52-2.66 (m, 5H), 0.67-0.99 (m, 4H)。



81

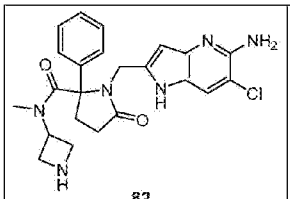
分离条件: 色谱柱型号: (S,S)-Whelk-0-1.8; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇+乙腈(0.1% 二乙胺), B%: 50%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

81-P1	保留时间1.581分钟, ee值99.52%。MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.36 (br dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.54-4.72 (m, 3H), 4.17-4.29 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H),

	480，实测值480。	3.68-3.83 (m, 5H), 3.36-3.54 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 3H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H)。
81-P2	保留时间1.998分钟，ee值81.38%。 MS-ESI [M+H]$^+$，计算值480，实测值480。	^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.39 (br s, 1H), 7.50-7.63 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 4.55-4.77 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.68 (br s, 5H), 3.44 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.60-2.67 (m, 3H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H)。

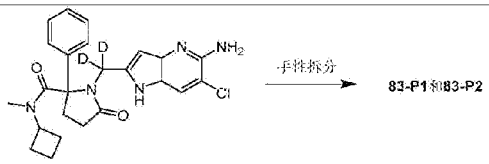
[0386] 实施例82合成化合物82

[0387] 化合物82的制备参考实施例77，使用对应的叔丁基氧羰基保护的胺替换甲基环丁基胺。

 82	MS-ESI [M+H]$^+$，计算值453，实测值453。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95-8.05 (m, 1H), 7.16-7.48 (m, 4H), 5.35-5.42 (m, 1H), 5.12-5.22 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 1H), 3.86-4.31 (m, 5H), 3.60-3.79 (m, 1H), 2.59-2.91 (m, 7H)。

[0388] 实施例83化合物83的合成

[0389] 合成参考实施例77，使用中间体I替换中间体H，得到化合物83−P1和83−P2。

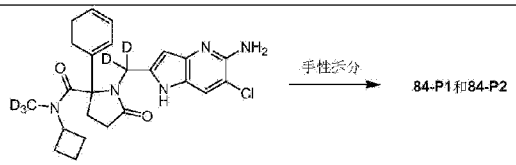


83

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AS-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D., 3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇(0.05% 二乙胺)，B%：20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟，40%固定浓度洗脱 1 分钟，20%固定浓度洗脱 0.5 分钟；检测波长：254 nm；柱温：35℃。		
83-P1	保留时间 0.898 分钟，ee 值 100.00%。 MS-ESI [M+H]$^+$，计算值 454，实测值 454。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 5.20 (s, 1H), 3.91-4.02 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.37-2.64 (m, 3H), 2.10-2.37 (m, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.53-1.81 (m, 1H), 1.18-1.29 (m, 1H)。
83-P2	保留时间 1.888 分钟，ee 值 99.86%。 MS-ESI [M+H]$^+$，计算值 454，实测值 454。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 5.20 (s, 1H), 3.89-4.05 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 3H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.38-2.64 (m, 3H), 2.11-2.37 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H), 1.53-1.81 (m, 1H), 1.18-1.29 (m, 1H)。

[0390] 实施例84化合物84的合成

[0391] 合成参考实施例83，使用氘代甲基环丁基胺替换甲基环丁基胺，得到化合物84−P1和84−P2。

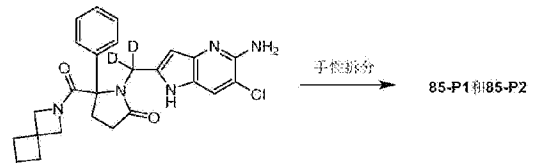


84

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AS-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 1 分钟, 20%固定浓度洗脱 0.5 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
84-P1	保留时间 0.925 分钟, ee 值 99.78%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 457, 实测值 457。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 6H), 5.20 (s, 1H), 3.89-4.02 (m, 1H), 2.97-3.12 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.12-2.32 (m, 3H), 1.45-1.85 (m, 2H)。
84-P2	保留时间 1.878 分钟, ee 值 99.12%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 457, 实测值 457。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 7.23-7.38 (m, 6H), 5.23 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 3.96 (br dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 2.97-3.15 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.43-2.58 (m, 2H), 2.14-2.32 (m, 3H), 1.51-1.84 (m, 2H)。

[0392] 实施例85化合物85的合成

[0393] 合成参考实施例85，使用2-氮杂螺[3.3]庚烷替换甲基环丁基胺，得到化合物85-P1和85-P2。

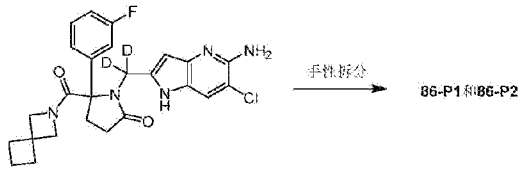


85

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AD-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 异丙醇(0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
85-P1	保留时间 0.876 分钟, ee 值 97.78%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 466, 实测值 466。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.52 (s, 1H), 7.24-7.43 (m, 5H), 5.30-5.46 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.43-2.72 (m, 3H), 1.90-2.21 (m, 4H), 1.61-1.88 (m, 2H)。
85-P2	保留时间 1.356 分钟, ee 值 98.32%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 466, 实测值 466。	^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.51 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 5.29-5.48 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.75-2.90 (m, 1H), 2.43-2.74 (m, 3H), 1.91-2.23 (m, 4H), 1.63-1.87 (m, 2H)。

[0394] 实施例86化合物86的合成

[0395] 合成参考实施例85，使用中间体I替换中间体H，得到化合物86-P1和86-P2。



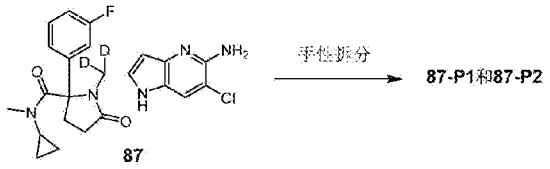
86

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak AD-3; 色谱柱规格: 50×4.6mm I.D., 3um; 进样量: 10 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇(0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。		
86-P1	保留时间 1.698 分钟, ee 值 96.12%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计算值 484, 实测值 484。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.00 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 3.88 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.48-2.82 (m, 4H), 1.92-2.20 (m, 4H), 1.65-1.85 (m, 2H)。
86-P2	保留时间 2.496 分钟, ee 值 96.30%。 MS-ESI [M+H]$^+$, 计	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.50-2.81 (m, 4H), 1.93-2.20 (m,

	算值 484, 实测值 484。	4H), 1.67-1.85 (m, 2H)。

[0396] 实施例87−89合成化合物87−P1，87−P2至89−P1，89−P2

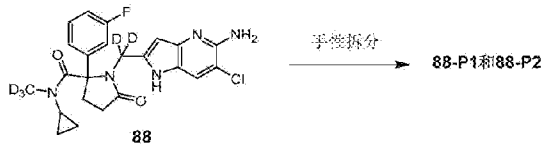
[0397] 化合物87−P1，87−P2至89−P1，89−P2的制备参考实施例86，使用对应的胺替换2−氮杂螺[3.3]庚烷。



87

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak IB N-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D., 3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇(0.05% 二乙胺)，B%：20%-40%梯度洗脱 1.5 分钟，40%固定浓度洗脱 1 分钟，20%固定浓度洗脱 0.5 分钟；检测波长：254 nm；柱温：35℃。

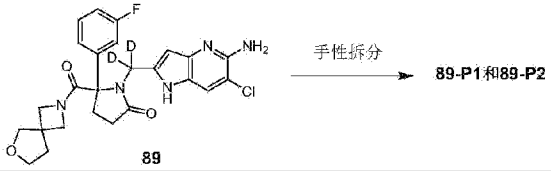
87-P1	保留时间 0.926 分钟，ee 值 93.68%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 458，实测值 458。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 1H), 7.01-7.21 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 2.61-3.11 (m, 4H), 2.46-2.61 (m, 4H), 0.63-0.97 (m, 4H)。
87-P2	保留时间 1.079 分钟，ee 值 95.18%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值 458，实测值 458。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 1H), 7.01-7.21 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.23-5.39 (m, 1H), 2.62-3.08 (m, 4H), 2.45-2.61 (m, 4H), 0.63-0.98 (m, 4H)。



88

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak IB N-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D., 3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：乙醇(0.05% 二乙胺)，B%：20%-40%梯度洗脱1.5分钟，40%固定浓度洗脱1分钟，20%固定浓度洗脱0.5分钟；检测波长：254 nm；柱温：35℃。

88-P1	保留时间0.926分钟，ee值97.16%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值461，实测值461。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.01-7.22 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.25-5.39 (m, 1H), 2.80-3.08 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.45-2.63 (m, 2H), 0.63-0.98 (m, 4H)。
88-P2	保留时间1.082分钟，ee值97.10%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值461，实测值461。	^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.01-7.22 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.25-5.40 (m, 1H), 2.82-3.08 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 1H), 2.43-2.64 (m, 2H), 0.63-0.97 (m, 4H)。

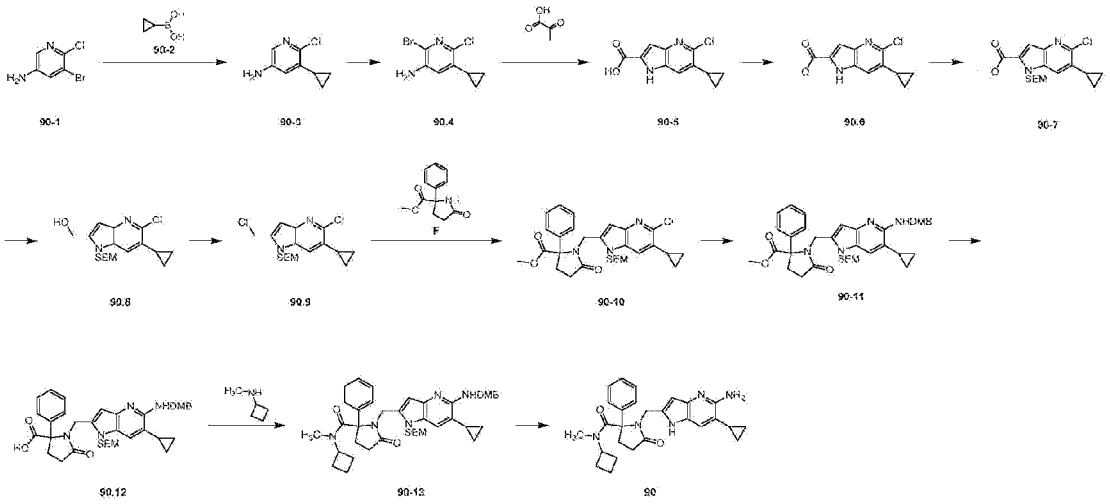


89

分离条件：色谱柱型号：Chiralpak AD-3；色谱柱规格：50×4.6mm I.D., 3um；进样量：10 μL；流动相：A：二氧化碳，B：异丙醇 (0.05% 二乙胺)，B%：40%固定浓度洗脱；检测波长：254 nm；柱温：35℃。

89-P1	保留时间0.624分钟，ee值98.88%。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.23-9.38 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.11 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.47-3.84 (m, 6H), 2.55-2.66 (m, 4H), 1.85-2.18 (m, 2H)。
	MS-ESI $[M+H]^+$，计算值500，实测值500。	
89-P2	保留时间0.938分钟，ee值98.22%。 MS-ESI $[M+H]^+$，计算值500，实测值500。	^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 9.32 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.05 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 4.55-4.70 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 2H), 3.47-3.84 (m, 6H), 2.55-2.66 (m, 4H), 1.85-2.17 (m, 2H)。

[0398] 实施例90化合物90的合成



[0399] (1)向化合物90-1(1.00g,4.82mmol)的甲苯(15mL)溶液中,加入化合物90-2(538mg,6.27mmol)、磷酸钾(2.56g,12.1mmol)、醋酸钯(108mg,482 μ mol)、三环己基膦(946mg,3.37mmol,1.09mL)。反应液在氮气保护下120℃搅拌12小时,反应液加入水(200mL),用乙酸乙酯(500mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到0:1)分离得到化合物90-3。

[0400] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值169,实测值169。

[0401] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.67(d,J=2.8Hz,1H),6.56(d,J=2.8Hz,1H),2.05-2.14(m,1H),0.99-1.07(m,2H),0.60-0.68(m,2H)。

[0402] (2)02下向化合物90-3(500mg,2.97mmol)的乙腈(10.0mL)溶液中,加入N-溴代丁二酰亚胺(528mg,2.97mmol)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入水(200mL),用二氯甲烷(500mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到0:1)分离得到化合物90-4。

[0403] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值249,实测值249。

[0404] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 6.58(s,1H),4.02(br s,2H),2.05(tt,J=8.4,5.3Hz,1H),1.01-1.08(m,2H),0.60-0.67(m,2H)。

[0405] (3)向化合物90-4(550mg,2.22mmol)的二氧六环(8.0mL)溶液中,加入丙酮酸(587mg,6.67mmol)、三乙胺(967mg,9.55mmol,1.33mL)、醋酸钯(99.8mg,444 μ mol)、三苯基膦(117mg,444 μ mol)。反应液在氮气保护下100℃搅拌12小时。反应液加入氢氧化钠水溶液(50.0mL,2mol/L),用甲基叔丁基醚(200mL)洗

涤,有机相用氢氧化钠水溶液(30.0mL,2mol/L)萃取,合并水相加入稀盐酸酸化至棕色固体析出,过滤得到化合物90-5。

[0406] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值237,实测值237。

[0407] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 11.97(br s,1H),7.45(s,1H),7.01(s,1H),2.15(tt,J=8.4,5.2Hz,1H),1.01-1.07(m,2H),0.67-0.72(m,2H)。

[0408] (4)04下向化合物90-5(470mg,1.99mmol)的甲醇(5.0mL)溶液中,加入硫酸(584mg,5.96mmol,318μL)。反应液在氮气保护下80应搅拌12小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液调节pH值到8,用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到6:1)分离得到化合物90-6。

[0409] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值251,实测值251。

[0410] (5)05下向化合物90-6(200mg,798μmol)的四氢呋喃(3.0mL)溶液中,加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(1.6mL,1mol/L)。反应液在氮气保护下5反搅拌0.5小时。加入2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(200mg,1.20mmol,212μL),继续在氮气保护下5氮搅拌1小时。反应液加入氯化铵水溶液(20.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到6:1)分离得到化合物90-7。

[0411] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值381,实测值381。

[0412] (6)06下向化合物90-7(195mg,512μmol)的二氯甲烷(4.0mL)溶液中,加入二异丁基氢化铝(1.28mL,1mol/L)。反应液在氮气保护下25℃搅拌0.5小时。反应液加入盐酸水溶液(5.0mL,1mol/L),用二氯甲烷(30mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物90-8。

[0413] (7)07下向化合物90-8(170mg,482μmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中,加入二氯亚砜(115mg,963μmol,70.1μL)。反应液在氮气保护下25应搅拌0.5小时。反应液加入碳酸氢钠水溶液(50.0mL),用二氯甲烷(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物90-9。

[0414] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值371,实测值371。

[0415] (8)08下向化合物90-9(173mg,466μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)溶液中,加入碳酸铯(455mg,1.40mmol)和中间体F(102mg,466μmol)。反应液在氮气保护下60反搅拌2小时。反应液加入水(10.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到2:1)分离得到化合物90-10。

[0416] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值554,实测值554。

[0417] (9)向化合物90-10(80.0mg,144μmol)的甲苯(5.0mL)溶液中,加入2,4-二甲氧基苄胺(48.3mg,289μmol,43.4μL),碳酸铯(94.1mg,289μmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(13.2mg,14.4μmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(18.0mg,29.0μmol)。反应液在氮气保护下120℃搅拌16小时,反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯(200mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=1:0到3:1)分离得到化合物90-11。

[0418] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值685,实测值685。

[0419] (10)向化合物90-11(67.0mg,97.8μmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液中,加入一水合氢氧化锂(2mol/L,0.50mL)。反应液在氮气保护下25应搅拌12小时。反应液在0℃下加入盐酸水溶液调节pH值到7,用二氯甲烷(100mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到化合物90-12。

[0420] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值671,实测值671。

[0421] (11)向化合物90-12(70.0mg,104μmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(12.7mg,104μmol)和N,N,N mg,-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(59.5mg,157μmol),室温下搅拌25分钟,随后加入甲基环丁基胺(47.3mg,293μmol),反应液在氮气保护下25液搅拌3小时。反应液加入水(30.0mL),用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经硅胶柱层析法(石油醚/四氢呋喃=1:0到30:1)分离得到化合物90-13。

[0422] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值738,实测值738。

[0423] (11)01下将化合物90-13(80.0mg,108μmol)的二氯甲烷(3.0mL)溶液中,加入三氟乙酸(500μL)。反应液在氮气保护下25应搅拌1小时。反应液加入甲醇(1.0mL)和氨水(1.0mL)并在氮气保护下25氮搅拌8小时。反应液加入水(50.0mL),用乙酸乙酯

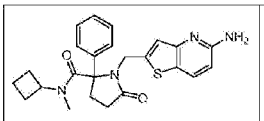
(50.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗品经制备高效液相色谱法(F-Prepulite XP tC,200mm×40mm 7μm,A:水(甲酸)；B:乙腈,0%-40%:25分钟)分离得到化合物90的甲酸盐。

[0424] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值458,实测值458。

[0425] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.75(s,1H),7.40-7.44(m,2H),7.34-7.38(m,2H),7.12-7.17(m,2H),6.90-7.03(m,1H),5.30-5.35(m,1H),4.58(br d,J=15.6Hz,1H),3.90-3.94(m,1H),3.07(s,3H),2.83-2.93(m,1H),2.61-2.65(m,1H),2.58-2.60(m,1H),2.43(d ddd,J=13.2,8.8,4.4Hz,1H),2.22-2.27(m,1H),2.11-2.18(m,1H),1.96-2.08(m,1H),1.59-1.70(m,2H),1.48(br s,1H),1.27-1.36(m,1H),0.96-1.00(m,2H),0.57-0.60(m,2H)。

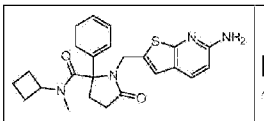
[0426] 实施例91合成化合物91

[0427] 化合物91的制备参考实施例77，使用中间体M替换中间体K，并且不进行手性拆分。

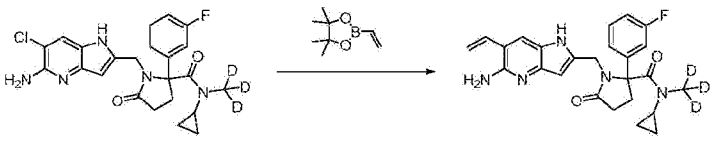
 91	MS-ESI [M+H]$^+$，计算值435，实测值435。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.99 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.98 (quin, J = 8.4 Hz, 1H), 3.03-3.11 (m, 3H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.38-2.62 (m, 3H), 2.06-2.36 (m, 3H), 1.16-1.86 (m, 3H)。

[0428] 实施例92合成化合物92

[0429] 化合物92的制备参考实施例77，使用中间体N替换中间体K，并且不进行手性拆分。

 92	MS-ESI [M+H]$^+$，计算值435，实测值435。	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.01-4.14 (m, 1H), 3.85-4.00 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.35-2.61 (m, 3H), 2.05-2.34 (m, 3H), 1.15-1.83 (m, 3H)。

[0430] 实施例95化合物95的合成


71 95

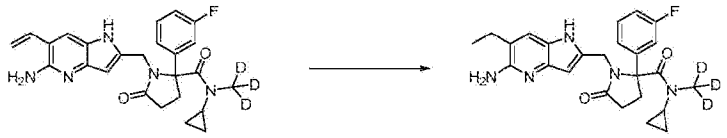
[0431] 将化合物71(150mg,0.33mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二恶硼烷(151.02mg,0.98mmol)溶于水(0.3mL)和二氧六环(3mL)中。向反应液中加入碳酸铯(266.23mg,0.82mmol)和甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯

基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(138.97mg,0.16mmol),然后在氮气保护110℃下搅拌16小时。反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压除去溶剂。柱层析(二氯甲烷：甲醇＝10:1)纯化得到化合物95。

[0432] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值451,实测值451。

[0433] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.66-9.43(m,1H),7.59-7.48(m,1H),7.40-7.31(m,1H),7.16-7.08(m,1H),7.05-6.87(m,2H),6.75-6.64(m,1H),5.68-5.59(m,1H),5.48-5.14(m,4H),4.80-4.67(m,1H),4.12-4.00(m,1H),2.67(m,5H),1.05-0.82(m,4H)。

[0434] 实施例96化合物96的合成



95 96

[0435] 将化合物95(25mg,0.06mmol)溶于甲醇(2mL),向反应液加入钯碳(20mg,0.19mmol,10%)。反应液在15psi氢气氛围下25℃搅拌3小时。监测反应完全后,反应液用滤头过滤,滤液减压除去溶剂得到粗品。粗品化合物通过高效液相色谱法(waters-xbridge-C18,250mm×19mm 10μm,A:水(10mM NH_4HCO_3/H_2O)；B:乙腈,80%-50%-80%:0-11.3-17.4(min))制备得到化合物96。

[0436] MS-ESI[M+H]$^+$,计算值453,实测值453。

[0437] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.25(s,1H),7.32-7.27(m,2H),7.16-7.07(m,1H),7.06-6.86(m,2H),5.49-5.17(m,2H),4.80(d,J＝16Hz,1H),4.60(s,2H),4.05(d,J＝16Hz,1H),3.00-2.72(m,2H),2.58-2.47(m,4H),1.28-1.27(m,3H),1.00-0.86(m,2H),0.79-0.66(m,2H)。

[0438] 生物实验例

[0439] I.HCT116 MTAP$^{-/-}$和HCT 116^{wt}细胞增殖抑制活性

[0440] 实验原理：HCT116 MTAP$^{-/-}$细胞MTAP缺失，MTA水平升高；HCT 116^{wt}细胞MTAP未缺失，MTA水平正常。通过这两株细胞确定化合物是否表现出MTA协同抑制活性。

[0441] 实验材料：HCT116 MTAP$^{-/-}$和HCT 116^{wt}细胞购自Horizon；CellTiter-Glo试剂购自Promega(货号为G7571)；RPMI-1640购自ATCC(货号为30-2001)：胎牛血清(FBS)购自EXCELL(货号为FND500)；青霉素-链霉素购自Gibco(货号为15140-122)；0.25%胰蛋白酶-乙二胺四乙酸消化液(Trypsin-EDTA)购自Gibco(货号为25200-072)；二甲亚砜(DMSO)购自Sigma(货号为D2650)；96孔板购自Corning(货号为3610)；培养箱购自NuAire(型号为NU-5700E)；倒置显微镜购自Nikon(型号为TS-100)；自动细胞计数仪购自Life technologies(型号为Countess II)；酶标仪购自PerkinElmer(型号为Envision)；数据处理软件为GraphPad Prism 5.0。

[0442] 试验方法：将处于对数生长期的HCT116 MTAP$^{-/-}$或者HCT116^{wt}细胞重新悬浮于生长培养基(RPMI-1640+10%FBS)并稀释至目标密度(5000/mL)。将上述细胞悬浮液按照每孔100μL接种至96孔板中；在37；在L悬浮液按照$_2$培养箱中孵育过夜。培养基作为背景对照组。用80μL无血清的培养基饥饿细胞4小时。将待测化合物溶解在DMSO中，配制成浓度为10mmol/L的储备液。首先用DMSO将储备液稀释至2mmol/L(200X)，再3倍梯度稀释，共10个浓度。取各浓度的上述溶液3μL，分别用297μL生长培养基稀释(2X)。然后按80μL/孔加入接种细胞的96孔板中。将加入待测化合物的细胞置于37℃，5% CO_2培养箱中孵育120小时。室温下平衡96孔板，每孔中加入40μL CellTiter-Glo试剂，涡旋器上混合2分钟，室温孵育60分钟，EnVision酶标仪读取发光值，用GraphPad Prism 5.0software软件计算化合物的IC_{50}。其结果见表2。其中A代表IC_{50}<100nM,B代表100nM<IC_{50}<1μM,C代表1μM<IC_{50}<10μM,D代表IC_{50}>10μM。

[0443] 表2

化合物	IC_{50} (nM)	
	HCT116 $MTAP^{-/-}$	HCT116 ^{wt}
1 的甲酸盐	B	ND
2	C	ND
3	A	ND
4-P1	C	ND
4-P2	A	ND
5	C	ND
6	D	ND
7	A	ND
8	A	ND
9	B	ND
10	B	ND
11	B	ND
12	D	ND
13	C	ND
14	B	ND
15	B	ND
16	D	ND
17	C	ND
18	B	ND
19	A	ND
20	B	ND
21	C	ND
22	B	ND
23	C	ND
24	B	ND
25	C	ND
26	B	ND
1-P1	B	ND

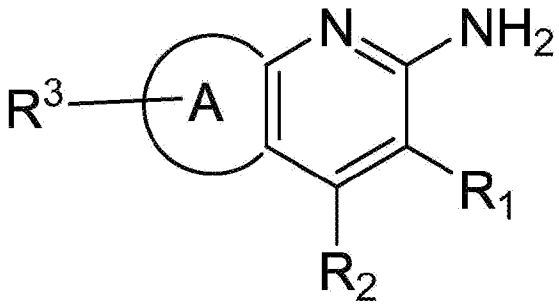
1-P2	D	ND
3-P1	A	ND
3-P2	D	ND
7-P1	B	ND
7-P2	D	ND
8-P1	A	ND
8-P2	D	ND
31-P1	A	ND
31-P2	D	ND
32-P1	D	ND
32-P2	B	ND
33-P1	B	ND
33-P2	D	ND
34-P1	B	ND
34-P2	C	ND
35-P1	A	ND
35-P2	D	ND
40-P1	C	ND
41-P1	B	ND
42-P1	C	ND
43-P2	B	ND
44-P1	C	ND
45-P1	A	ND
46-P1	B	ND
47-P1	B	ND
48-P1	B	ND
49-P1	B	ND
50-P1	B	ND
52-P1	B	ND
53-P1	B	ND
54-P1	B	ND
55	B	ND
56	B	ND
57	C	ND
58	B	ND
59	C	ND
63-P1	A	ND
64	A	ND
65	C	ND
66-P1	A	ND
67-P1	A	C
68-P1	A	ND
69-P1	B	ND
70-P1	B	ND
71-P1	A	C

72-P1	B	ND
73-P1	A	ND
74-P1	B	ND
77-P1	B	ND
78-P1	A	ND
79-P1	B	ND
80-P1	B	ND
81-P2	B	ND
83-P1	A	ND
84-P1	B	ND
85-P1	B	ND
86-P1	A	ND
87-P1	A	ND
88-P1	B	ND
89-P1	B	ND
90	B	ND
95	A	ND
96	A	ND

[0444] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求书

[权利要求 1] 一种式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，



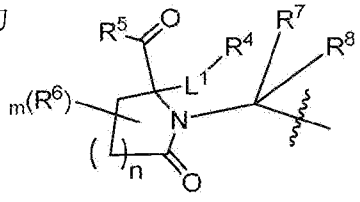
I

其中，

R^1、R^2各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、C2−C4烯基、C2−C4卤代烯基、C2−C4炔基、C2−C4卤代炔基、3−6元环烷基、3−6元卤代环烷基、3−6元杂环基、C1−C3烷氧基、$-NH_2$、−NH(C1−C3烷基)、−N(C1−C3烷基)$_2$、C1−C6烷基−S−、$-S(O)_2$−C1−C6烷基、−S(O)−C1−C6烷基、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2$NH(C1−C6烷基)、$-NHS(O)_2$(C1−C6烷基)、−C(O)H、−C(O)−C1−C6烷基、−C(O)−3−6环烷基、−C(O)−3−6元杂环基、−C(O)O−C1−C6烷基、$-CONR^{1a}R^{1b}$(其中R^{1a}和R^{1b}是H、D、C1−C3烷基、3−6元环烷基、3−6元杂环基)、$-SF_5$、−P(O)(C1−C3烷基)$_2$；其中所述的烷基、环烷基和杂环基可任选地被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：氢、氘、卤素、C1−C3烷基；

A环为任选取代的5−7元杂环基、任选取代的苯环或任选取代的5−7元杂芳环；所述取代是指被一个或多个R^A取代；各个R^A独立地选

自氢、氘、C1−C4烷基、卤代C1−C4烷基、C3−C6环烷基、3−8元杂环基、氧代、卤素、C1−C4烷氧基、羟基和氨基；

R^3为  ；

L^1为不存在、C1−C3亚烷基或C1−C3卤代亚烷基；

n为亚甲基的个数，n选自0、1、2、3、4；

R^4为任选取代的C1−C6烷基、C2−C6烯基、C2−C6炔基、任选取代的C3−C12碳环基、任选取代的C3−C12杂环基、任选取代的6−10元芳环基或任选取代的5−10元芳杂环基；所述取代是指被一个或多个R取代；

R^5为任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C3−C12碳环基、任选取代的C3−C12杂环基、任选取代的6−10芳环、任选取代的5−10元杂芳环、$-NR^aR^b$、$-OR^a$或$-SR^a$；每个R^a和R^b各自独立的为氢、任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C3−C6碳环基、任选取代的C3−C6杂环基、任选取代的6−10芳环或任选取代的5−10元芳杂环；所述取代是指被一个或多个R取代；

每个R^6各自独立的为氢、卤素、羟基、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、C3−C4环烷基、C3−C4卤代环烷基、C1−C3烷氧基、−NH2、−NH(C1−C3烷基)或$-N(C1-C3烷基)_2$；

m为R^6的个数，m选自0、1、2、3、4；

R^7、R^8各自独立地为氢、氘、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、3−4元环烷基或3−4元卤代环烷基；或者R^7、R^8与相连的碳原子形成3−5元碳环；

每一个R各自独立地选自：H、氘、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、氧代基 、硫代(=S)、$-SF_5$、任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C2−C6烯基、任选取代的C2−C6炔基、任选取代的

C1−C6烷氧基、−OC2−C6烯基、−O环烷基、−O杂环基、−O−芳基、−O−杂芳基、−N(任选取代的C_1−C_6烷基)$_2$、−−NH(任选取代的C_1−C_6烷基)、−N(任选取代的C_1−C_6烷基)(任选取代的C_1−C_6烷基苯基)、−NH(任选取代的C_1−C_6烷基苯基)、−N(C1−C6烷基)(芳基)、−N(C1−C6烷基)(杂芳基)、−NH(芳基)、−NH(杂芳基)、−P(O)(C1−C3烷基)$_2$、任选取代的C1−C6烷基−S−、−S(O)$_2$−任选取代的C1−C6烷基、−S(O)−任选取代的C1−C6烷基、−S(O)$_2$−任选取代的苯基、−S(O)$_2$NH$_2$、−S(O)$_2$NH(任选取代的C1−C6烷基)、−S(O)$_2$NH(任选取代的苯基)、−NHS(O)$_2$(任选取代的C1−C6烷基)、−NHS(O)$_2$(任选取代的苯基)、任选取代的C3−C16碳环基、任选取代的4−16元杂环基、任选取代的C6−C16芳基或任选取代的5−16元杂芳基；或任意相邻的2个R和与其相连的原子形成任选取代的4−8元杂环基或任选取代的C3−C8元碳环基；其中，R中所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：H、氘、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、氧代基()、硫代(=S)、−SF$_5$、−P(O)(C1−C3烷基)$_2$、R’取代或未取代的C1−C6烷基、R’取代或未取代的C1−C6烷氧基、R’取代或未取代的C1−C6烷基砜基、R’取代或未取代的C3−C16碳环基、R’取代或未取代的4−16元杂环基、R’取代或未取代的C6−C16芳基、R’取代或未取代的5−16元杂芳基、−NH(R’取代或未取代的C1−C6烷基)、−N(R’取代或未取代的C1−C6烷基)$_2$、−CH$_2$−NH(R’取代或未取代的C1−C6烷基)和−CH$_2$−N(R’取代或未取代的C1−C6烷基)$_2$，其中，R’选自下组的一个或多个基团：H、卤素、氘(D)、卤素、−OH、硝基、氨基、氧代(=O)、巯基、氰基、−CD$_3$、C1−C6烷基、C1−C6烷氧基、C2−C6烯基、C2−C6炔基、C3−C8环烷基和4−8元杂环基，其中，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基和杂环基中的每一个任选被一个或多个选自以下的取代基进一步

取代：H、氘、C1−C6烷基、C1−C6烷氧基、卤素、−OH、氧代(=O)、$-NH_2$、−N(R”取代或未取代的C1−C6烷基)$_2$、−NH(C1−C6烷基)、−N(C1−C6烷基)(C1−C6烷基苯基)、−NH(C1−C6烷基苯基)、−N(C1−C6烷基)(芳基)、−NH(芳基)、C3−C8环烷基、4−8元杂环基、C1−C4卤代烷基−、−C1−C4烷基−OH、−C1−C4烷基−O−C1−C4烷基、−OC1−C4卤代烷基、氰基、硝基、−C(O)−OH、−C(O)OC1−C6烷基、−CON(C1−C6烷基)$_2$、−CONH(C1−C6烷基)、$-CONH_2$、−NHC(O)(C1−C6烷基)、−NH(C1−C6烷基)C(O)(C1−C6烷基)、$-SO_2$(C1−C6烷基)、$-SO_2$(苯基)、$-SO_2$(C1−C6卤代烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2$NH(C1−C6烷基)、$-SO_2$NH(苯基)、$-NHSO_2$(C1−C6烷基)、$-NHSO_2$(苯基)、$-NHSO_2$(C1−C6卤代烷基)或−C1−C6烷基−NH_2，其中，R”选自下组的一个或多个基团：H、卤素、氰基、氨基、羟基、氧代基、C1−C6烷基和C1−C6烷氧基；

表示基团的连接位置。

[权利要求 2] 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，

A环选自：任选取代的苯环、任选取代的吡啶、任选取代的噻吩、任选取代的吡咯、任选取代的呋喃、任选取代的咪唑、任选取代的吡唑和任选取代的噻唑；优选地，A环为任选取代的吡咯；所述取代是指被一个或多个R^A取代；各个R^A独立地选自氢、氘、C1−C4烷基、卤代C1−C4烷基、C3−C6环烷基、3−8元杂环基、氧代、卤素、C1−C4烷氧基、羟基和氨基。

[权利要求 3] 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，

R^1为氢、卤素、氰基、C1−C3烷基、C1−C3卤代烷基、3−4元环烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH$(C1−C3烷基)、$-C(O)N$(C1−C3烷基)$_2$；

R^2为氢、卤素、氰基、C1−C3烷基。

[权利要求 4] 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，

L^1为不存在或亚甲基；

n选自1、2；

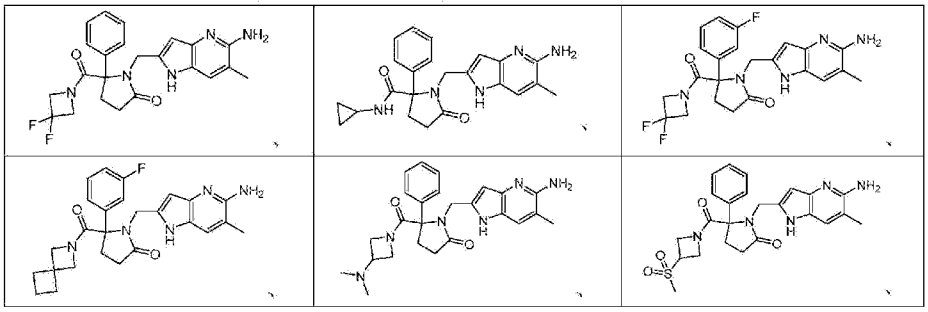
R^4为任选取代的C1−C6烷基、C2−C6烯基、C2−C6炔基、任选取代的C3−C8碳环基、任选取代的C3−C8杂环基、任选取代的苯环或任选取代的5−7元芳杂环基；所述取代是指被一个或多个R取代；

R^5为任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C3−C8碳环基、任选取代的C3−C8杂环基或$-NR^aR^b$；每个R^a和R^b各自独立的为氢、任选取代的C1−C6烷基、任选取代的C3−C6碳环基、任选取代的C3−C6杂环基、任选取代的6−10芳环或任选取代的5−10元芳杂环；所述取代是指被一个或多个R取代；

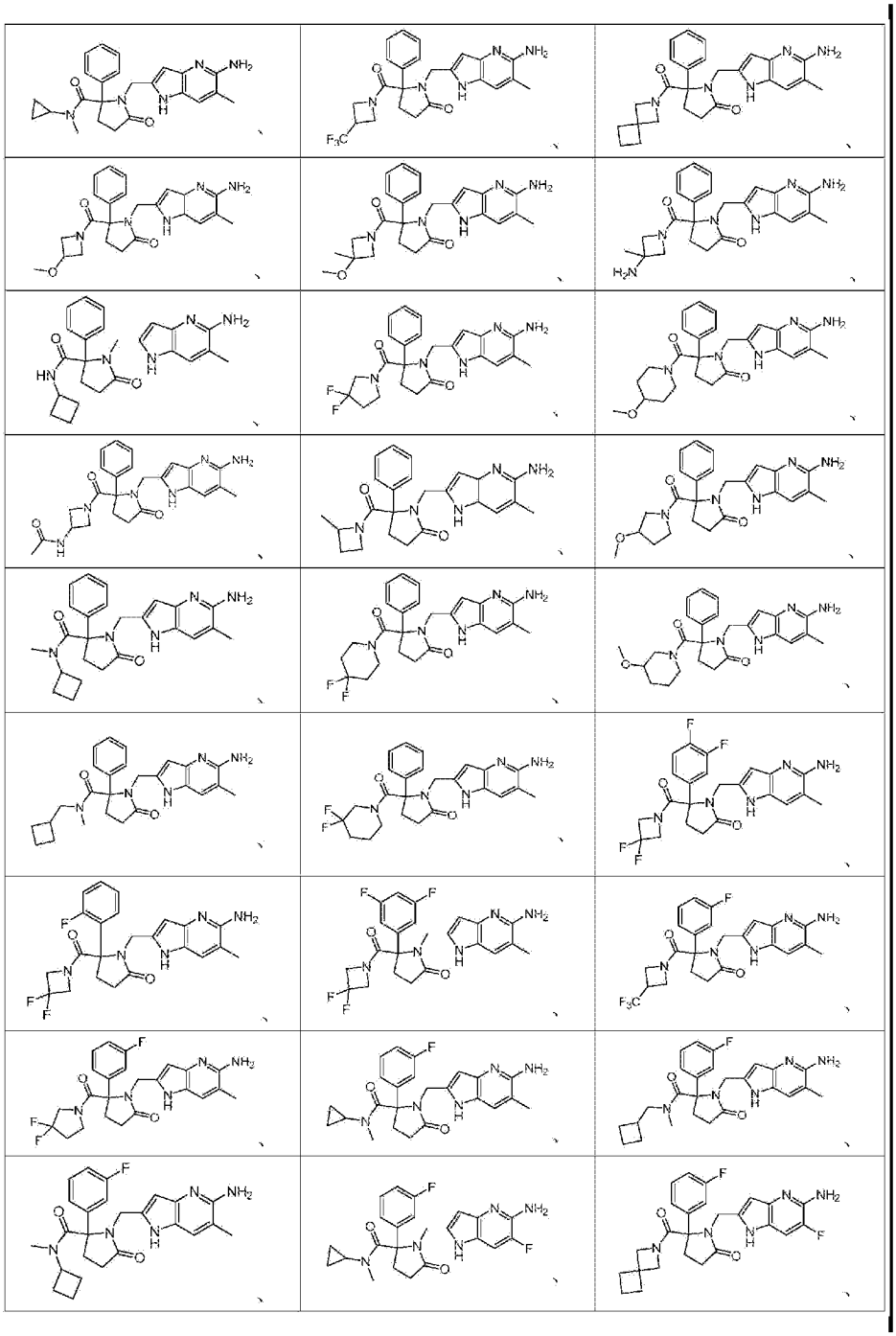
R的定义如权利要求1中所述。

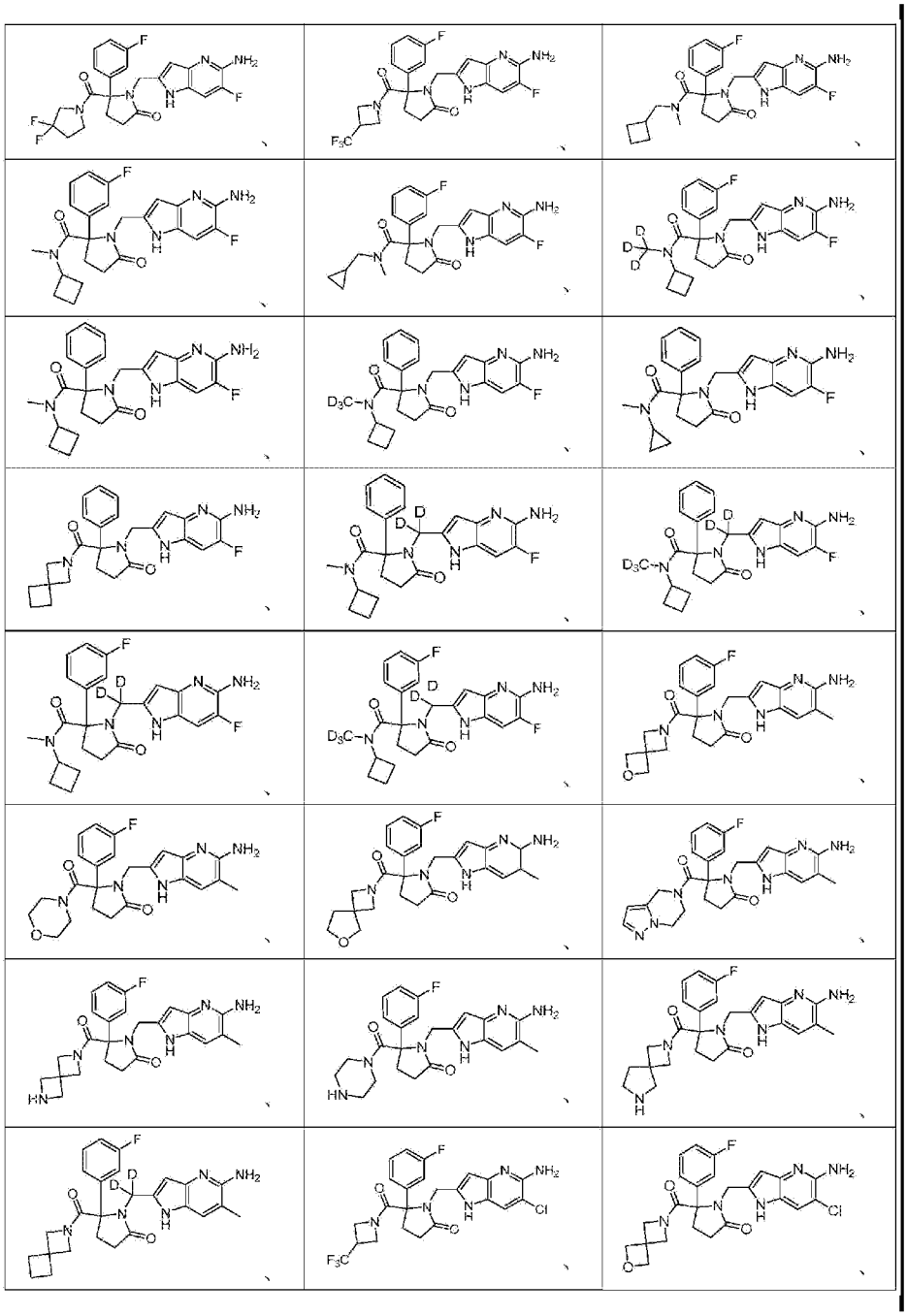
细则 26, 28.06.2024

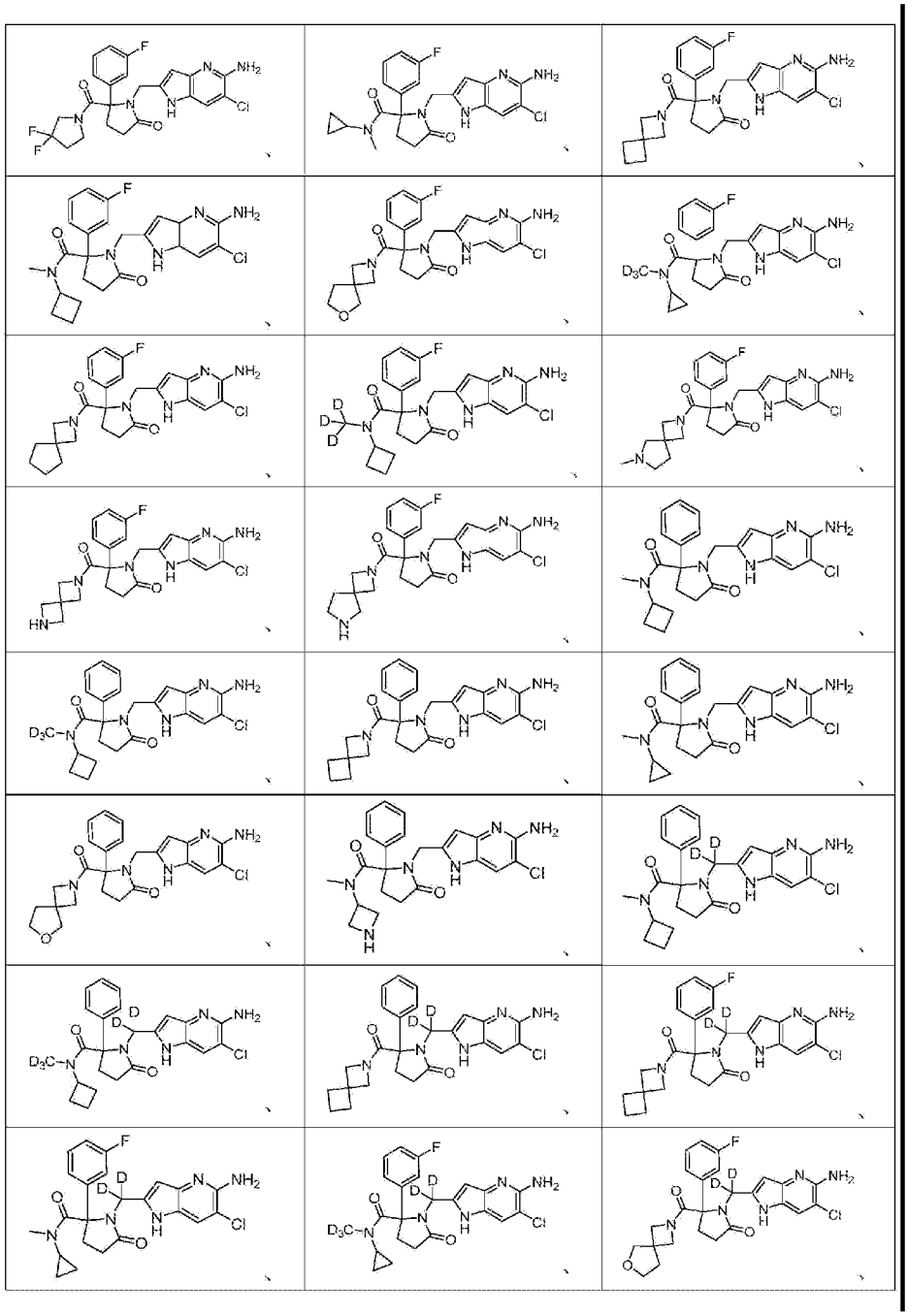
[权利要求 5] 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，所述化合物选自下组：

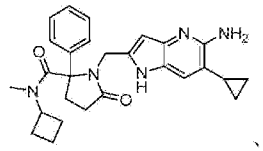
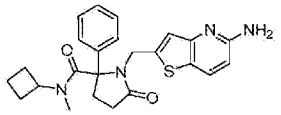
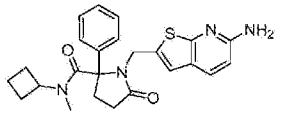
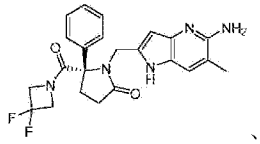
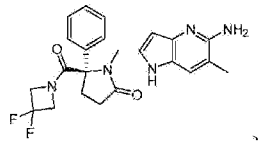
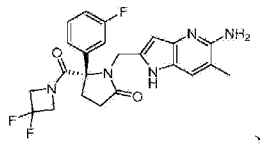
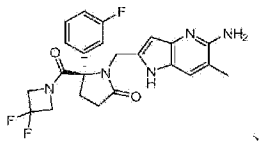
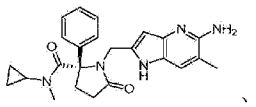
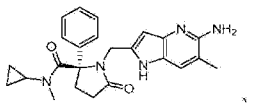
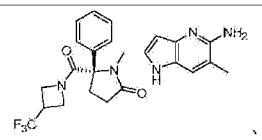
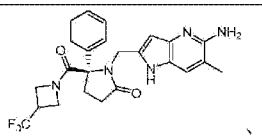
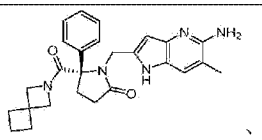
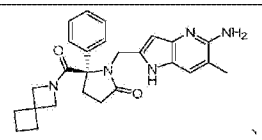
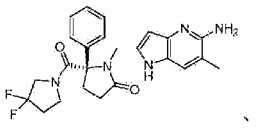
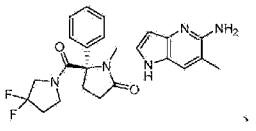
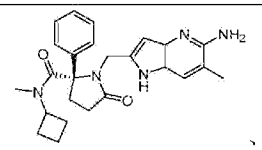
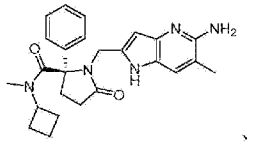
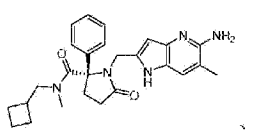
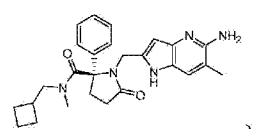
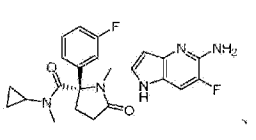
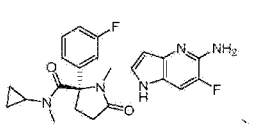
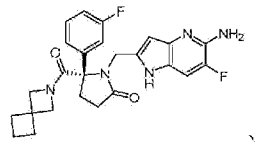
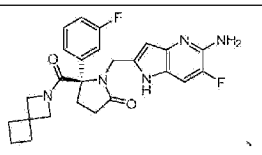
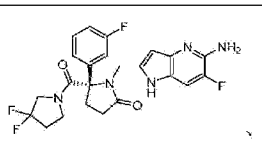
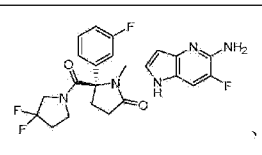


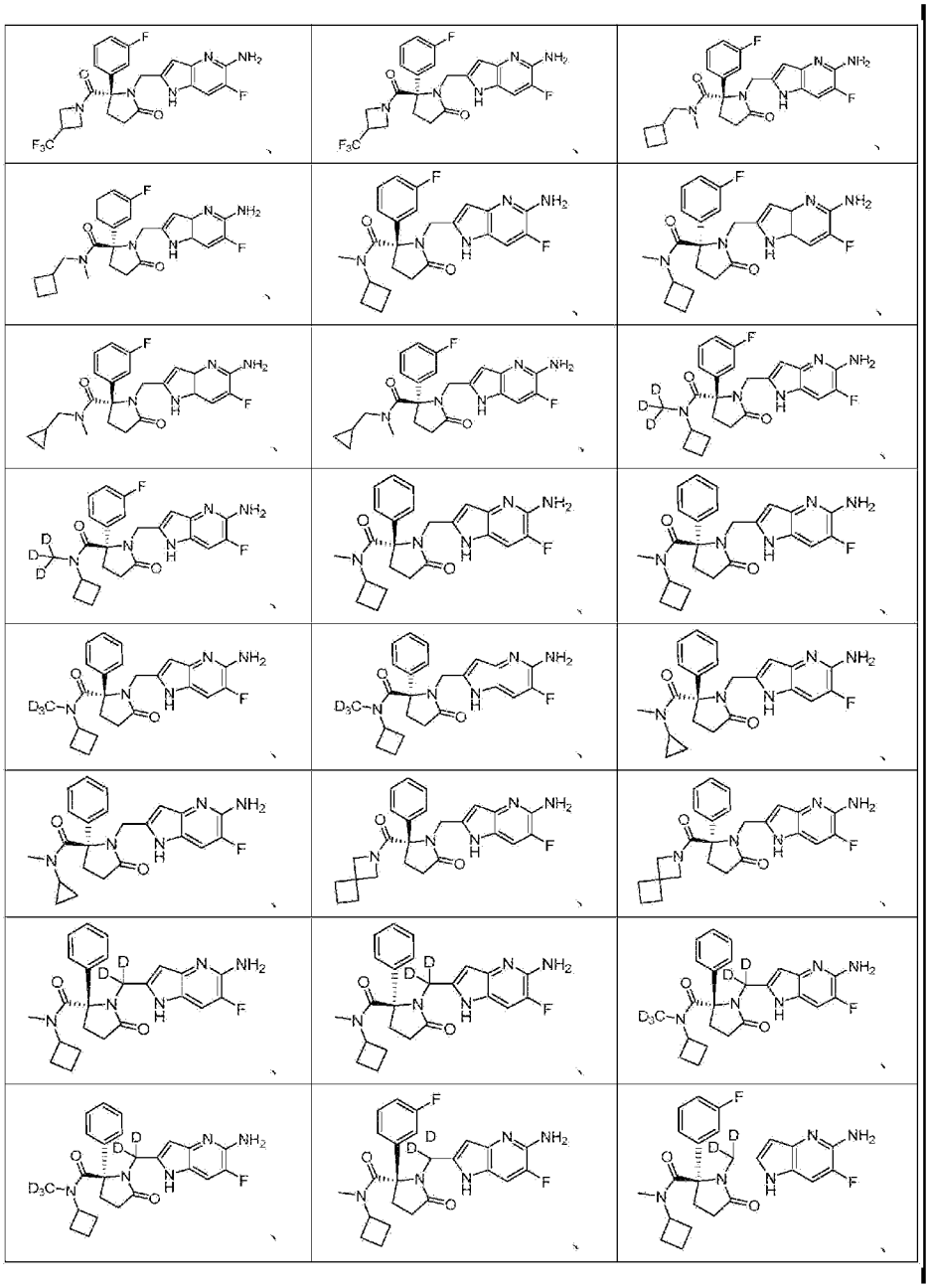
细则 26, 28.06.2024

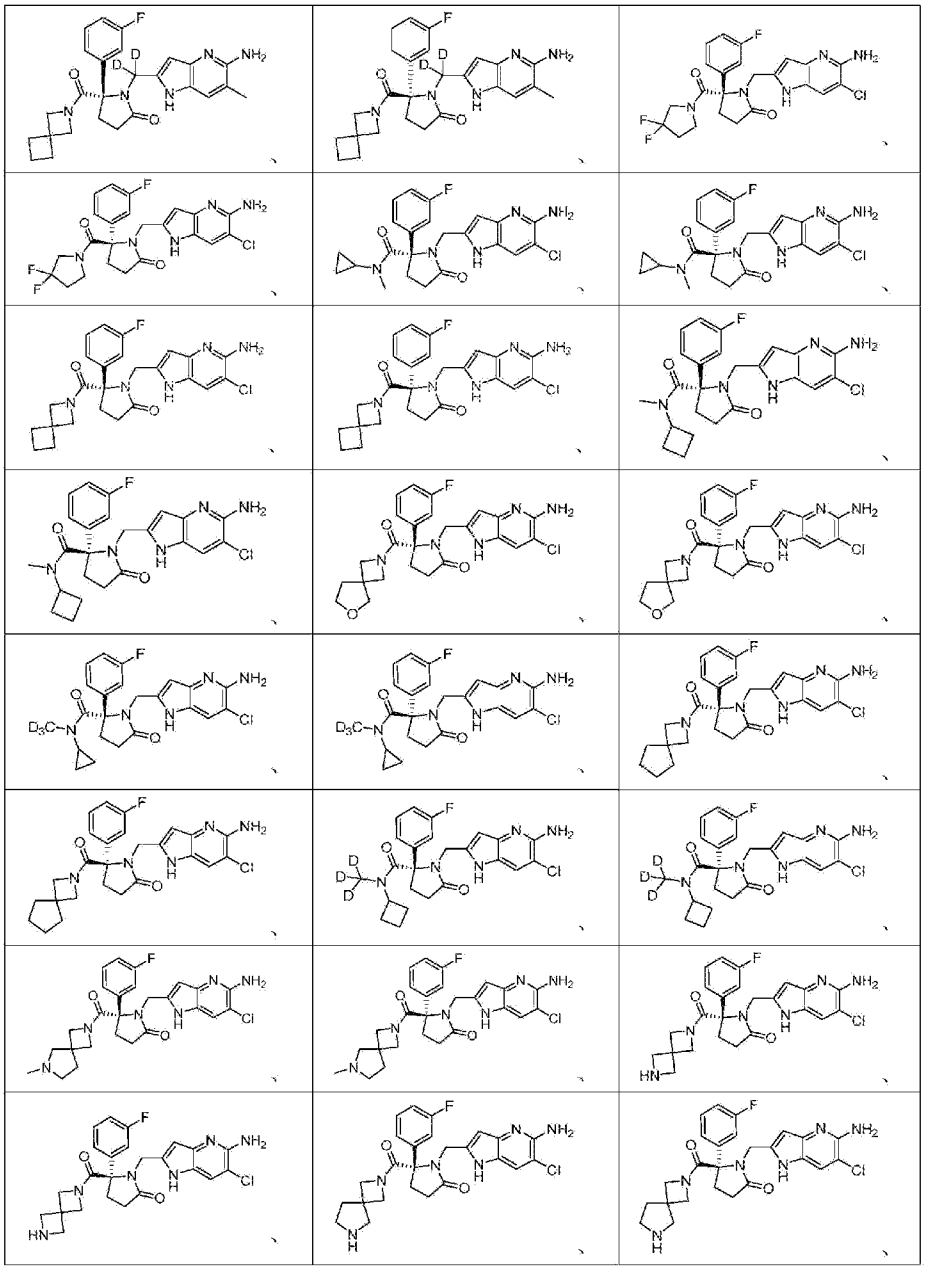


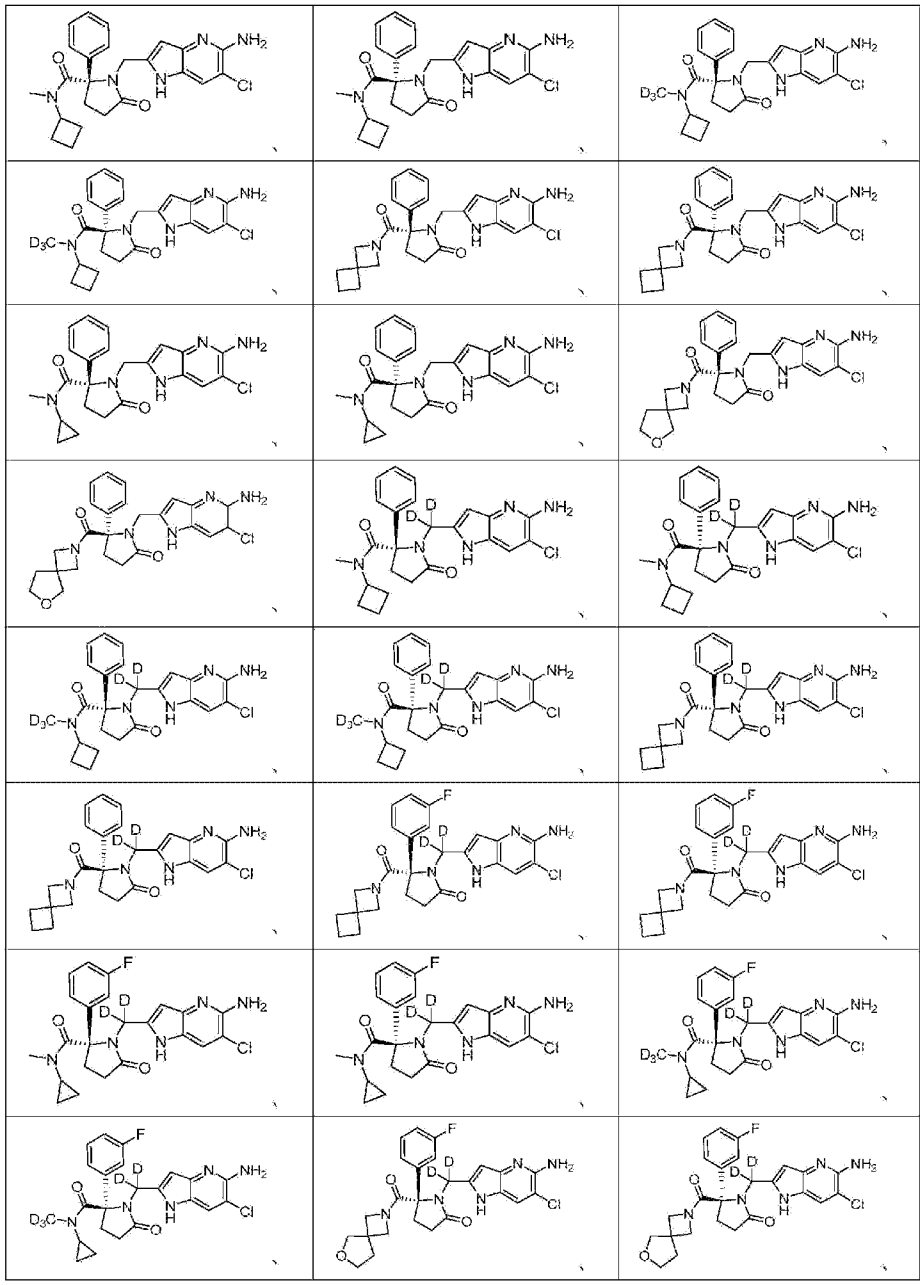










[权利要求 6] 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：

(1)治疗有效量的选自权利要求1～5中任一项中所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物和氘代物中的一种或多种作为活性成分；和

(2)任选的药学上可接受的载体。

[权利要求 7] 如权利要求1−5中任一项所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物或氘代物或如权利要求6所述的药物组合物在制备用于预防或治疗$MTAP^{-/-}$相关的癌症的药物中的用途。

[权利要求 8] 如权利要求7所述的用途，其特征在于，所述癌症选自：肝癌、乳腺癌、皮肤癌、胰腺癌、头颈癌、肠癌、肺癌、胃癌、食管癌、肾癌、膀胱癌、尿道癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、卵巢癌、阴道癌、输卵管癌症、胆管癌、多发性骨髓瘤、脊髓神经纤维瘤、星形细胞瘤、神经胶质瘤、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、肉瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/099307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:C07D487/-,A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, CNKI, VCN, VEN, DWPI, STN (CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 优理, 吡咯, 吡啶, 蛋白质精氨酸甲基转移酶, 甲硫腺苷磷酸化酶, 肿瘤, 癌症, pyrrolo, pyridin, MTA, PRMT, MTAP, cancer, neoplasm, 根据式I的结构式进行的子结构检索, substructure search according to structural formula of formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 114728912 A (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 08 July 2022 (2022-07-08) claims 1-97	1-8
A	CN 115141202 A (WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG R & D CENTER CO., LTD.; HUMANWELL HEALTHCARE (GROUP) CO., LTD.) 04 October 2022 (2022-10-04) claims 1-28	1-8
A	WO 2022192745 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 15 September 2022 (2022-09-15) claims 1-35	1-8
A	WO 2023036974 A1 (ASTRAZENECA AB) 16 March 2023 (2023-03-16) claims 1-17	1-8
A	詹康宁等 (ZHAN, Kangning et al.). "蛋白精氨酸甲基转移酶 5 抑制剂研究进展 (Research Progress of Protein Arginine Methyltransferase 5 Inhibitors)" *中国药科大学学报 (Journal of China Pharmaceutical University)*, 31 December 2021 (2021-12-31), pp. 373-377	1-8

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2024	**29 September 2024**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/099307

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Christopher R. S. et al. "Design and Evaluation of Achiral, Non-Atropisomeric 4-(Aminomethyl) Phthalazin-1(2H)-One Derivatives as Novel PRMT5/MTA Inhibitors" *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 26 July 2022 (2022-07-26), pp. 116947-116947	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/099307

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114728912	A	08 July 2022	IL	290341	A	01 April 2022
				IL	290341	B1	01 July 2024
				US	2023054883	A1	23 February 2023
				AU	2020345899	A1	03 March 2022
				US	2021079003	A1	18 March 2021
				US	11492351	B2	08 November 2022
				NO	20220309	A1	11 March 2022
				JP	2022548255	A	17 November 2022
				WO	2021050915	A1	18 March 2021
				TW	202122387	A	16 June 2021
				CL	2022000603	A1	27 January 2023
				CA	3150515	A1	18 March 2021
				CO	2022004513	A2	21 June 2022
				US	2021078994	A1	18 March 2021
				US	11479551	B2	25 October 2022
				IL	313281	A	01 August 2024
				MX	2022002938	A	26 May 2022
				BR	112022004248	A2	31 May 2022
				KR	20220083691	A	20 June 2022
				EP	4028388	A1	20 July 2022
CN	115141202	A	04 October 2022	WO	2022206730	A1	06 October 2022
				WO	2022206730	A8	22 February 2024
WO	2022192745	A1	15 September 2022	US	2024208912	A1	27 June 2024
				EP	4304720	A1	17 January 2024
WO	2023036974	A1	16 March 2023	AU	2022343903	A1	02 May 2024
				PE	20240886	A1	24 April 2024
				IL	311254	A	01 May 2024
				DOP	2024000041	A	15 April 2024
				US	2024270757	A1	15 August 2024
				MX	2024003076	A	27 March 2024
				JP	2023549418	A	24 November 2023
				JP	7406674	B2	27 December 2023
				EP	4402143	A1	24 July 2024
				TW	202330538	A	01 August 2023
				ECSP	24028270	A	31 May 2024
				US	2023357279	A1	09 November 2023
				US	11939344	B2	26 March 2024
				CO	2024002844	A2	18 March 2024
				CA	3230648	A1	16 March 2023
				AR	127050	A1	13 December 2023
				KR	20230091198	A	22 June 2023
				KR	102624567	B1	11 January 2024

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/099307

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i；A61K 31/40(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C07D487/−,A61P35/−

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT,CNKI,VCN,VEN,DWPI,STN(CAPLUS,REGISTRY,MARPAT):优理，吡咯，吡啶，蛋白质精氨酸甲基转移酶，甲硫腺苷磷酸化酶,肿瘤，癌症，pyrrolo,pyridin,MTA,PRMT,MTAP,cancer,neoplasm,根据式I的结构式进行的子结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 114728912 A (米拉蒂医疗股份有限公司) 2022年7月8日 (2022 - 07 - 08) 权利要求1−97	1−8
A	CN 115141202 A (武汉人福创新药物研发中心有限公司 人福医药集团股份公司) 2022年10月4日 (2022 - 10 - 04) 权利要求1−28	1−8
A	WO 2022192745 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC) 2022年9月15日 (2022 - 09 - 15) 权利要求1−35	1−8
A	WO 2023036974 A1 (ASTRAZENECA AB) 2023年3月16日 (2023 - 03 - 16) 权利要求1−17	1−8
A	詹康宁等. "蛋白精氨酸甲基转移酶 5 抑制剂研究进展" 《中国药科大学学报》, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第373−377页	1−8

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2024年9月26日	2024年9月29日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 李莎莎 电话号码 (+86) 010−62086331

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	Christopher R. Smith等. "Design and evaluation of achiral, non-atropisomeric 4-(aminomethyl) phthalazin-1(2H)-one derivatives as novel PRMT5/MTA inhibitors" 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》, 2022年7月26日 (2022 - 07 - 26), 第116947-116947页	1-8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/099307

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114728912	A	2022年7月8日	IL	290341	A	2022年4月1日
				IL	290341	B1	2024年7月1日
				US	2023054883	A1	2023年2月23日
				AU	2020345899	A1	2022年3月3日
				US	2021079003	A1	2021年3月18日
				US	11492351	B2	2022年11月8日
				NO	20220309	A1	2022年3月11日
				JP	2022548255	A	2022年11月17日
				WO	2021050915	A1	2021年3月18日
				TW	202122387	A	2021年6月16日
				CL	2022000603	A1	2023年1月27日
				CA	3150515	A1	2021年3月18日
				CO	2022004513	A2	2022年6月21日
				US	2021078994	A1	2021年3月18日
				US	11479551	B2	2022年10月25日
				IL	313281	A	2024年8月1日
				MX	2022002938	A	2022年5月26日
				BR	112022004248	A2	2022年5月31日
				KR	20220083691	A	2022年6月20日
				EP	4028388	A1	2022年7月20日
CN	115141202	A	2022年10月4日	WO	2022206730	A1	2022年10月6日
				WO	2022206730	A8	2024年2月22日
WO	2022192745	A1	2022年9月15日	US	2024208912	A1	2024年6月27日
				EP	4304720	A1	2024年1月17日
WO	2023036974	A1	2023年3月16日	AU	2022343903	A1	2024年5月2日
				PE	20240886	A1	2024年4月24日
				IL	311254	A	2024年5月1日
				DOP	2024000041	A	2024年4月15日
				US	2024270757	A1	2024年8月15日
				MX	2024003076	A	2024年3月27日
				JP	2023549418	A	2023年11月24日
				JP	7406674	B2	2023年12月27日
				EP	4402143	A1	2024年7月24日
				TW	202330538	A	2023年8月1日
				ECSP	24028270	A	2024年5月31日
				US	2023357279	A1	2023年11月9日
				US	11939344	B2	2024年3月26日
				CO	2024002844	A2	2024年3月18日
				CA	3230648	A1	2023年3月16日
				AR	127050	A1	2023年12月13日
				KR	20230091198	A	2023年6月22日
				KR	102624567	B1	2024年1月11日