

(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
2018 年 12 月 20 日 (20.12.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/228476 A1

(51) 国际专利分类号:

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

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/091270

(22) 国际申请日: 2018 年 6 月 14 日 (14.06.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710452439.1 2017年6月15日 (15.06.2017) CN

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

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

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

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

根据细则4.17的声明:

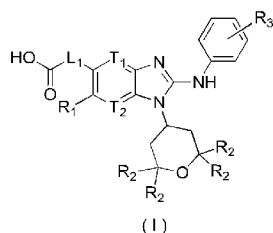
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 苯并咪唑类化合物及其应用



(57) Abstract: The present invention relates to a series of benzimidazole compounds and application thereof as IDH mutant inhibitors, in particular, to a compound as represented by formula (I), tautomers thereof, or pharmaceutically-acceptable salts thereof.

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

WO 2018/228476 A1

苯并咪唑类化合物及其应用

相关申请的引用

本申请主张于 2017 年 06 月 15 日提交的中国专利申请 CN201710452439.1 的优先权，其内容在此并入本申请。

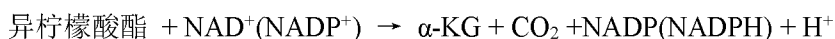
技术领域

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

技术背景

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

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

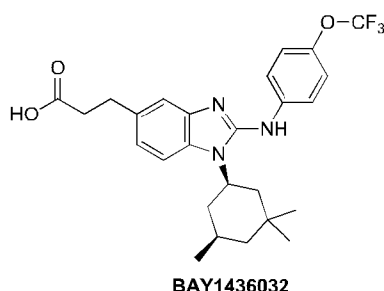


已经在多种肿瘤，包括胶质瘤、急性髓性白血病 (AML)、软骨肉瘤、肝内胆管瘤、黑色素瘤、前列腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤中，发现 IDH 1/2突变蛋白 (IDH 1/2 m)。胶质瘤中，非原发性胶质母细胞瘤中70%以上具有IDH1突变，IDH1突变肿瘤中92.7%是精氨酸被组氨酸替代(即IDH1 R132H)。

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

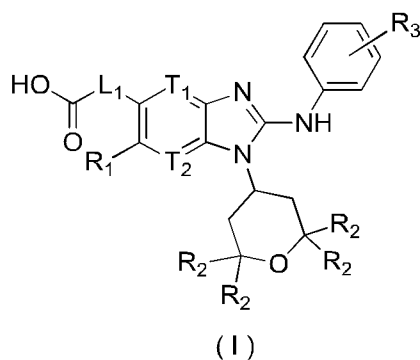
因此突变 IDH 及其新活性的抑制是用于癌症治疗的潜在方法，也就存在需要获得 IDH 突变体的抑制剂来抑制其产生 2-HG 的新作用。

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



发明内容

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

T₁、T₂ 分别独立地选自：N 或 CH；

R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基；

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂，或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基；

R₃ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基；

L₁ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：-C₁₋₆ 烷基-、-C₁₋₆ 杂烷基-、-3~6 元杂环烷基-、-C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-；

R 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基；

R' 选自：F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me；

所述 C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基之“杂”选自 N、-O-、-S-、-NH-；

上述杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2、3 或 4。

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

本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：Me、Et、。

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

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙基。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、Et、、、



本发明的一些方案中, 上述 R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 , 或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、Me。

本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基。

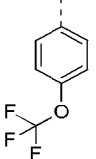
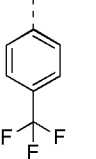
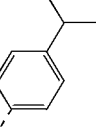
本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: Me、Et、。

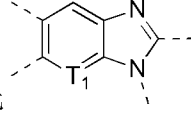
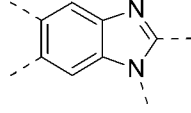
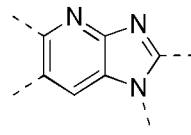
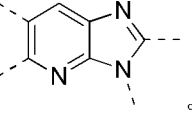
本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自: Me、 CF_3 、Et、、 $CH(CH_3)_2$ 、。

本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: $-C_{1-3}$ 烷基-、 $-C_{1-3}$ 烷基-O-、4 元杂环烷基-、-环丙基- C_{1-3} 烷基-。

本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、-吡啶基-、-环丙基- CH_2- 。

本发明的一些方案中, 上述 L_1 选自: $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、、。

本发明的一些方案中, 上述结构单元 R_3 选自: 、、、。

本发明的一些方案中, 上述结构单元 T_1 选自: 、、 或 。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: Me、Et、, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 CF_3 、Et、, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙基, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、Et、、、，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂，或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基，其他变量如本发明所定义。

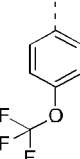
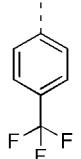
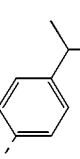
本发明的一些方案中，上述 R_3 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：Me、Et、，其他变量如本发明所定义。

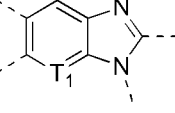
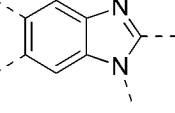
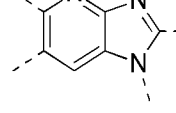
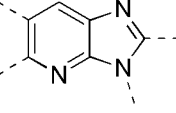
本发明的一些方案中，上述 R_3 选自：Me、CF₃、Et、、CH(CH₃)₂、，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 L_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-O-、-4 元杂环烷基-、-环丙基- C₁₋₃ 烷基-，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 L_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：-(CH₂)₂-、-CH₂-O-、-吡啶基-、-环丙基-CH₂-，其他变量如本发明所定义。

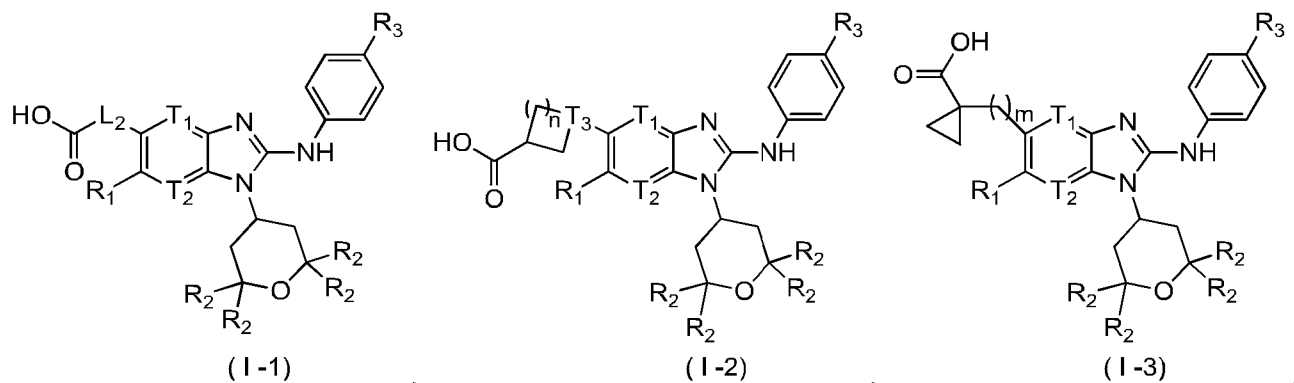
本发明的一些方案中，上述 L_1 选自：-(CH₂)₂-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂-O-、、，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  R_3 选自：、、，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  T_1 选自：、 或 ，其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

n 选自：0、1 或 2；

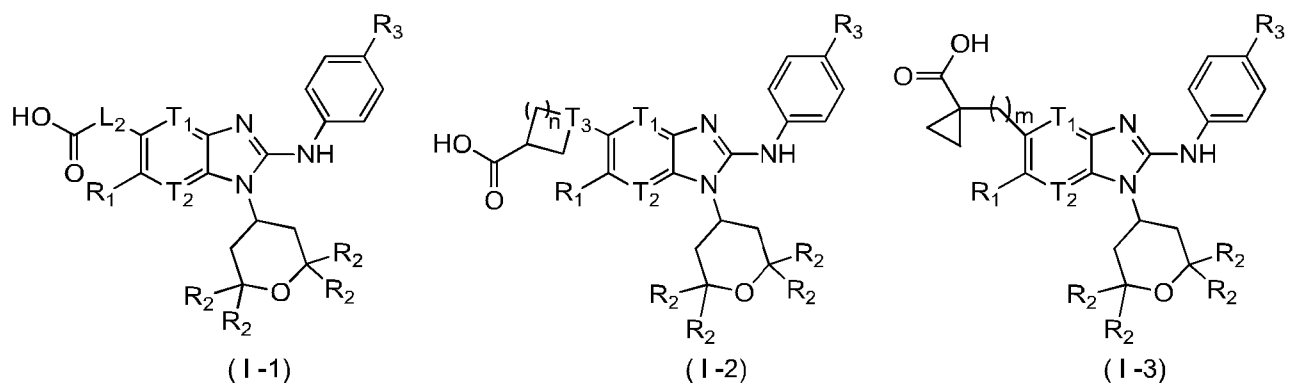
m 选自：1、2 或 3；

T₁、T₂、T₃ 分别独立地选自：N 或 CH；

L₂ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷氧基-；

R、R₁、R₂、R₃ 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

n 选自：0、1 或 2；

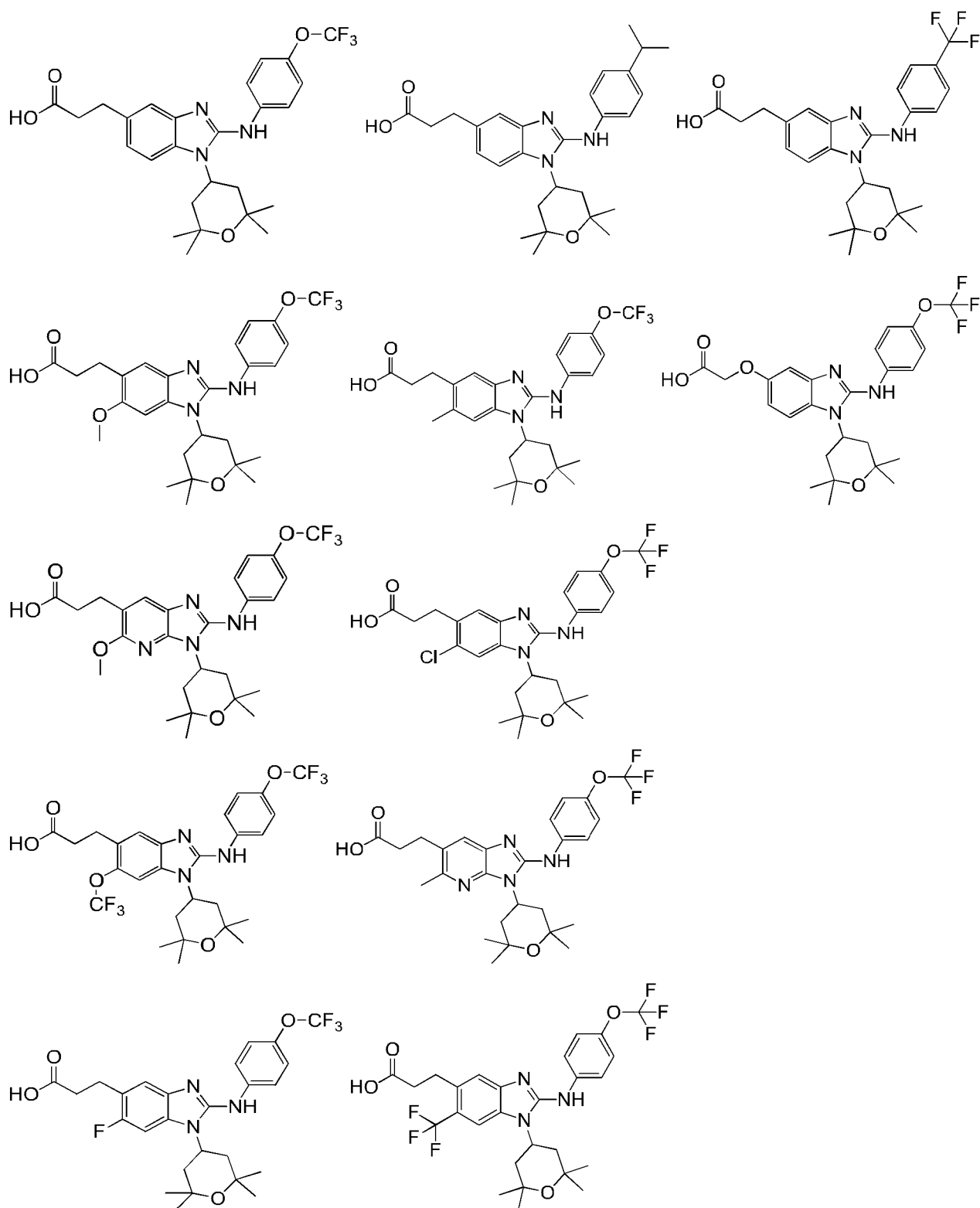
m 选自：1、2 或 3；

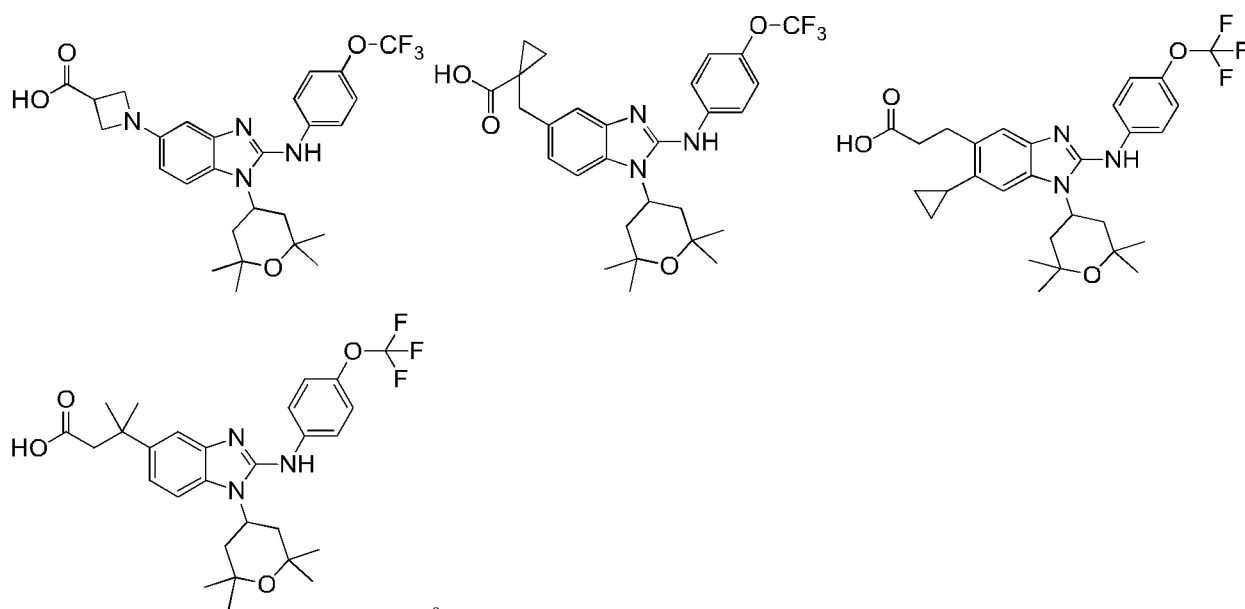
T₁、T₂、T₃ 分别独立地选自：N 或 CH；

L₂ 选自：-(CH₂)₂-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂-O-；

R、R₁、R₂、R₃ 如权利要求本发明所定义。

本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：





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

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

定义和说明

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

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成

盐。

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

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，用楔形键和虚线键（ ）表示一个立体中心的绝对构型，用波浪线  表示楔形键或虚线键（ 或 ），用   表示立体中心的相对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它任何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

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

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（³H），碘-125（¹²⁵I）或 C-14（¹⁴C）。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

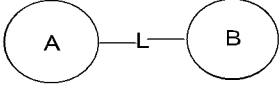
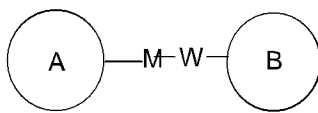
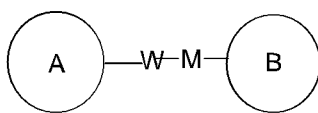
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非

另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示该连接基团为单键。

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

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 ，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团（即含有杂原子的原子团），包括碳（C）和氢（H）以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、硅（Si）、锗（Ge）、铝（Al）、硼（B）、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任选被取代的 -C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)- 或 -S(=O)N(H)-。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子。除非另有规定，该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此，“5~7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的（芳族的），它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。氮原子可以是取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基）。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优

选方案是，当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是，杂环中 S 及 O 原子的总数不超过 1。如本文所用，术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂环基的芳香环，它包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基）。氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。值得注意的是，芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子（即 C、O、N 或 S）连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并巯基呋喃基、苯并巯基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢噌啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡唑烯基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、蔡啶基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟吡唑基、噻啉基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、芳基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的（如烷基）、单元或多元不饱和的（如烯基、炔基、芳基），可以是单取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₂ 表示 1 至 12 个碳，C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂；C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂。）。 “烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和

的,可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键,其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基,3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定,术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置,包括该烃基附着于分子其余部分的位置,但术语“烷氧基”、“氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

除非另有规定,术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外,就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基,1-哌嗪基和2-哌嗪基。

除非另有规定,术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基,可以是单取代(如 $-\text{CH}_2\text{F}$)或多取代的(如 $-\text{CF}_3$),可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me),乙基(Et),丙基(如,n-丙基和异丙基),丁基(如,n-丁基,异丁基,s-丁基,t-丁基),戊基(如,n-戊基,异戊基,新戊基)等。

除非另有规定,环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基,任何碳原子都是饱和的,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C_1-C_4)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。除非另有规定,卤代烷基的实例包括但不

仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯基-恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；r.t. 代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；EDCI 代表 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

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

本发明化合物具有显著的 IDH1 突变体抑制作用和良好的选择性，同时在脑瘤和脑旁组织中的具有更

好的分布比例，可降低对正常脑组织的潜在副作用。

附图说明

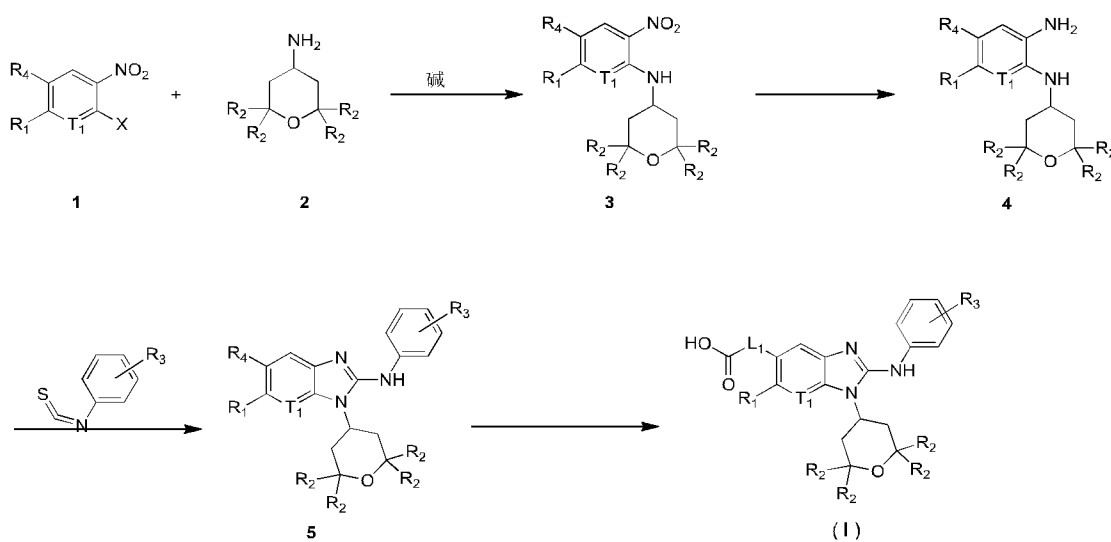
图 1：实施例 1 抑制 Balb/c 小鼠脑瘤、血浆和癌旁脑组织中 2-HG 的水平

- a) 给药 0.25 小时、2 小时和 8 小时后，小鼠脑瘤内 2-HG 含量；
- b) 给药 0.25、2 小时和 8 小时后，小鼠血浆内 2-HG 含量；
- c) 给药 0.25、2 小时和 8 小时后，小鼠癌旁脑组织内 2-HG 含量。

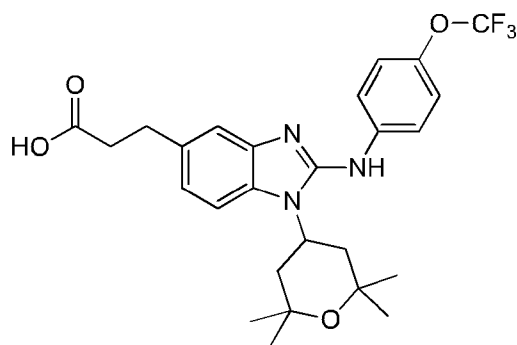
具体实施方式

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

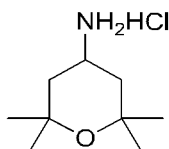
流程 A



实施例 1

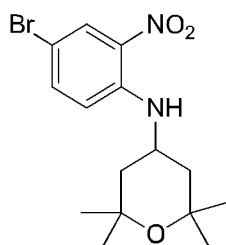


实施例 1A



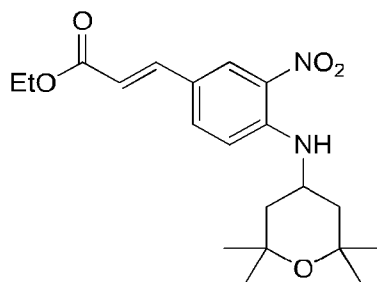
向 2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-酮 (2.00 克, 12.80 毫摩尔) 的甲醇 (60.00 毫升) 和水 (6.00 毫升) 溶液中加入甲酸铵 (8.07 克, 128.00 毫摩尔)。在完全溶解后加入钨碳 (1.00 克, 10% 的纯度), 反应液在 20℃ 下搅拌 32 小时。对反应液进行过滤, 对滤液进行减压浓缩得到一个残余物。用甲醇 (30 毫升) 溶解残余物, 然后加入 37% 的盐酸 (3 毫升)。将混合物减压浓缩得到一个粗产物实施例 1A。直接用于下一步, 没有进一步纯化。

实施例 1B



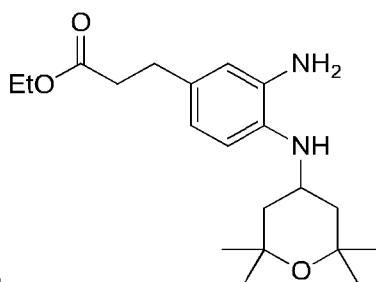
向 4-溴-1-氟-2-硝基苯 (2.80 克, 12.72 毫摩尔, 1.56 毫升) 和实施例 1A (2.00 克, 12.72 毫摩尔) 的四氢呋喃 (30.00 毫升) 溶液中加入碳酸钾 (3.52 克, 25.44 毫摩尔), 反应液在 50℃ 搅拌 16 小时。反应液用水 (100 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (60 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (80 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 1B。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.06 - 1.32 (m, 6 H) 1.32 - 1.43 (m, 8 H) 2.03 (dd, J=12.90, 3.48 Hz, 2 H) 3.87 - 4.02 (m, 1 H) 6.78 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=9.17, 2.32 Hz, 1 H) 7.91 (br d, J=7.09 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=2.45 Hz, 1 H).

实施例 1C



实施例 1B (1.00 克, 2.80 毫摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯 (949.28 毫克, 4.20 毫摩尔), 1,1'-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钨 (204.82 毫克, 279.92 微摩尔), 碳酸钾 (1.16 克, 8.40 毫摩尔) 的二氧六环 (15.00 毫升) 和水 (1.50 毫升) 混合溶液用氮气置换三次, 然后加热到 95℃ 搅拌 4 小时, 反应液减压浓缩干燥, 残余物用水 (100 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (50 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (60 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物, 残余物通过柱色谱纯化

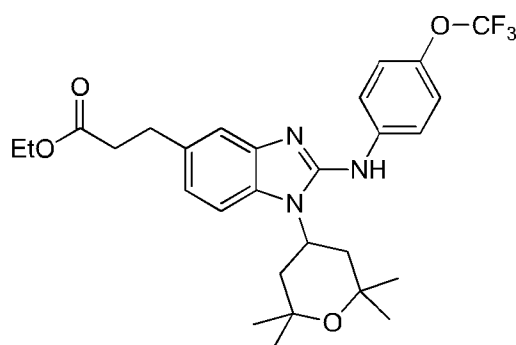
得到实施例 1C。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.20 - 1.26 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.38 - 1.45 (m, 6 H) 2.06 (dd, J=12.86, 3.70 Hz, 2 H) 3.96 - 4.10 (m, 1 H) 4.26 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 6.31 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.91, 2.01 Hz, 1 H) 8.17 (br d, J=7.15 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=1.88 Hz, 1 H).



实施例 1D

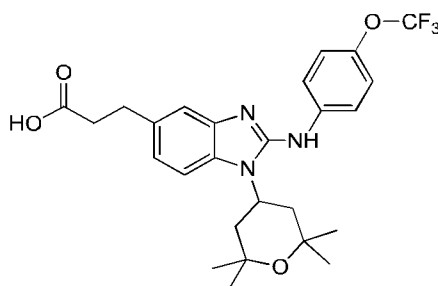
实施例 1C (750.00 毫克, 1.99 毫摩尔) 和钯碳 (130.00 毫克, 10%纯度) 的甲醇 (20.00 毫升) 溶液置换氢气三次然后在氢气 (15psi) 氛围下 20°C 搅拌 16 小时。对反应液进行过滤, 对滤液进行减压浓缩得到一个残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 1D。

实施例 1E



在 30°C 下, 实施例 1D (200.00 毫克, 573.92 微摩尔) 的四氢呋喃 (3.00 毫升) 溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基) 苯 (125.79 毫克, 573.92 微摩尔, 93.18 微升), 搅拌三小时, 然后再加入 EDCI (220.04 毫克, 1.15 毫摩尔), 使反应液升温到 70°C 搅拌 3 小时, 对反应液进行减压浓缩得到一个残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 1E。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.11 (s, 6 H) 1.20 - 1.31 (m, 9 H) 1.74 (br dd, J=12.61, 3.20 Hz, 2 H) 2.19 (t, J=12.80 Hz, 2 H) 2.68 (t, J=7.84 Hz, 2 H) 3.06 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 4.08 - 4.25 (m, 2 H) 4.63 (br t, J=12.80 Hz, 1 H) 6.99 - 7.20 (m, 5 H) 7.37 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.81 (br s, 1 H).

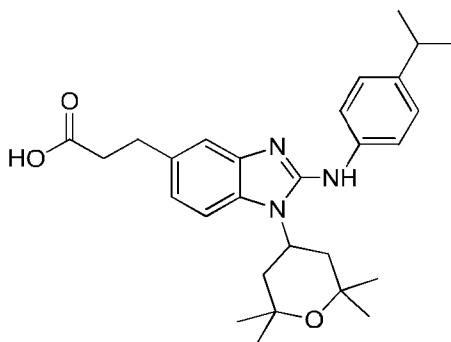
实施例 1



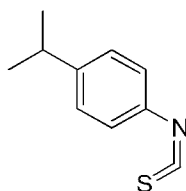
实施例 1D (300.00 毫克, 562.24 微摩尔) 的四氢呋喃 (5.00 毫升) 和水 (5.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (117.96 毫克, 2.81 毫摩尔), 反应液在 70°C 搅拌 16 小时, 反应混合物减压浓缩去除四氢呋喃, 残余物再用水 (10.00 毫升) 稀释, 然后用 1N 盐酸酸化调节 pH 值为 6, 过滤并收集沉淀物, 得到实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.86 (s, 6 H) 1.20 (s, 6 H) 1.65 (dd, J=12.42, 2.76 Hz, 2 H) 2.10 (br t, J=12.74 Hz, 2 H) 2.66 - 2.81 (m, 2 H) 3.03 - 3.18 (m, 2 H) 4.46 (br t, J=12.80 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=8.91 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.37 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H).

实施例 2



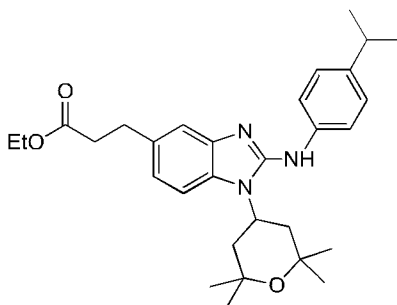
实施例 2A



0°C 下, 向硫光气 (215.01 毫克, 1.87 毫摩尔, 143.34 微升) 的 DCM (3.00 毫升) 和水 (3.00 毫升) 溶液中加入碳酸钙 (425.38 毫克, 4.25 毫摩尔), 搅拌 10 分钟, 在 0°C 下再加入 4-异丙基苯胺 (230.00 毫克, 1.70 毫摩尔, 242.11 微升), 然后再升温到 20°C 搅拌 20 分钟。反应液用水 (20 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 毫升 × 2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20 毫升 × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 2A。

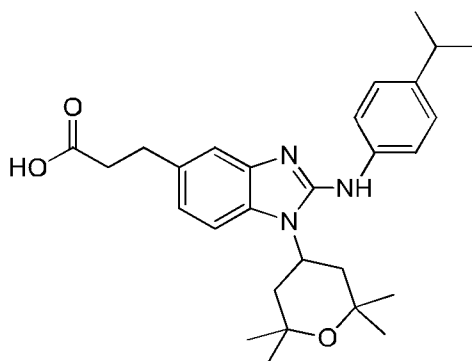
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.25 (d, J=6.90 Hz, 6 H) 2.92 (dt, J=13.80, 6.90 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 4 H).

实施例 2B



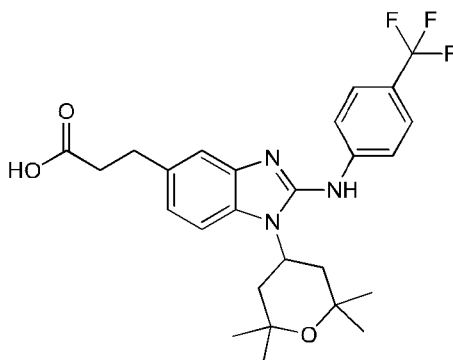
在 20℃ 下, 向乙基-3-[3-氨基-4-[(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)氨基]苯基]丙酸 (120.00 毫克, 344.35 微摩尔) 的四氢呋喃 (3.00 毫升) 溶液中加入实施例 2A (122.09 毫克, 688.70 微摩尔), 搅拌 2 小时, 然后再加入 EDCI (132.02 毫克, 688.70 微摩尔), 反应液在 70℃ 搅拌 2 小时。反应液通过减压浓缩得到残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 2B。

实施例 2

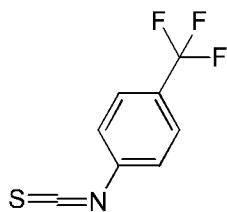


实施例 2B (35.00 毫克, 71.19 微摩尔) 的四氢呋喃 (2.00 毫升) 和水 (2.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (14.94 毫克, 355.95 微摩尔), 反应液在 70℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物减压浓缩得到残余物, 残余物通过高效液相色谱纯化得到实施例 2。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.77 (s, 6 H) 1.10 - 1.24 (m, 13 H) 1.63 (dd, J=12.49, 2.95 Hz, 2 H) 2.06 (br t, J=12.74 Hz, 2 H) 2.63 - 2.74 (m, 2 H) 2.85 (spt, J=6.82 Hz, 1 H) 3.03 - 3.15 (m, 2 H) 4.49 (br t, J=12.92 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 7.06 (dd, J=8.41, 1.25 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.41 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H).

实施例 3

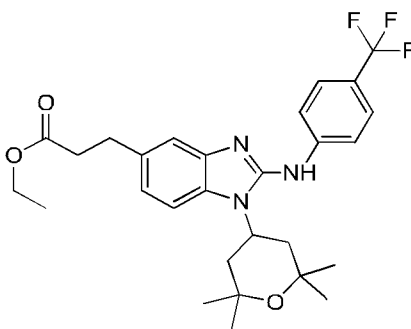


实施例 3A



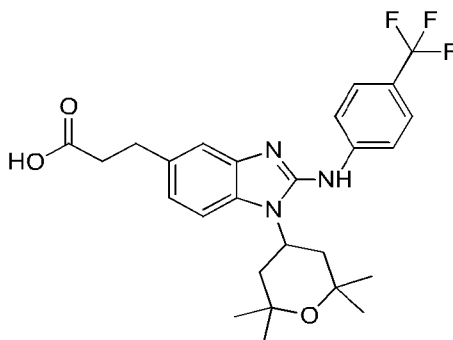
在 0℃下, 向硫光气(157.00 毫克, 1.37 毫摩尔, 104.67 微升)和碳酸钙(310.61 毫克, 3.10 毫摩尔)的 DCM (10.00 毫升)和水 (10.00 毫升) 的混合溶液中加入 4-(三氟甲基) 苯胺(200.00 毫克, 1.24 毫摩尔, 153.85 微升), 反应逐渐升温到 15℃搅拌 10 分钟, 向反应液加入水 (5 毫升), 然后用 DCM (10 毫升×2) 萃取, 合并有机相并依次用水 (10 毫升)、盐水 (10 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 3A。产物直接用于下一步, 不需要进一步纯化。

实施例 3B



3-[3-氨基-4-[(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)氨基]苯基]丙酸乙酯 (130.00 毫克, 373.05 微摩尔) 和实施例 3A(90.96 毫克, 447.66 微摩尔)溶于四氢呋喃 (5.00 毫升), 混合溶液在 30℃搅拌 30 小时, 然后再加入 EDCI (143.03 毫克, 746.10 微摩尔), 反应液在 70℃反应 3 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (5 毫升), 水相再用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机相依次用水 (10 毫升) 和盐水 (10 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的粗产物, 粗产物通过柱色谱纯化得到实施例 3B。

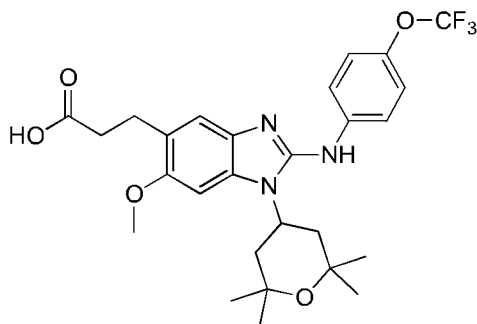
实施例 3



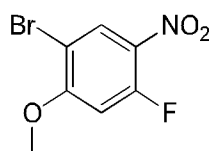
实施例 3B (120.00 毫克, 231.85 微摩尔) 和一水合氢氧化锂(24.32 毫克, 579.63 微摩尔)溶于甲醇 (5.00 毫升) 和水 (1.00 毫升)。混合溶液在 15℃反应 16 小时后。反应完毕后, 减压浓缩得到粗产物, 粗产物通过高效液相色谱纯化得到实施例 3。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.52 (d,

J=8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.01 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.64 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.34 (br t, J=12.7 Hz, 2H), 1.88 (dd, J=3.4, 12.8 Hz, 2H), 1.31 (d, J=7.9 Hz, 12H).

实施例 4

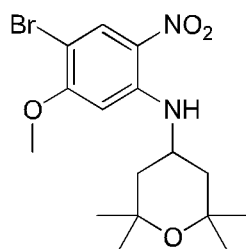


实施例 4A



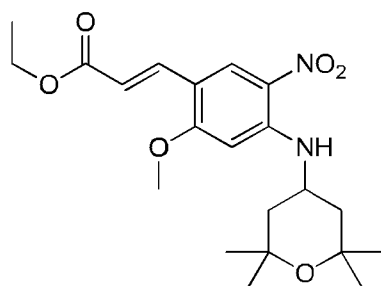
冰水浴中将 1-溴-4 氟-2-甲氧基苯 (2.5 克, 12.19 毫摩尔) 溶于 30mL 浓硫酸中, 缓慢滴加 HNO_3 (0.806 克, 12.8 毫摩尔) 和 H_2SO_4 (2.21 克, 22.55 毫摩尔) 的混合物。反应液在 0°C 继续搅拌 30 分钟。反应液缓慢倒入冰水中, 用 150 毫升的乙酸乙酯萃取, 100 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。通过快速硅胶柱层析纯化得到实施例 4A。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

实施例 4B



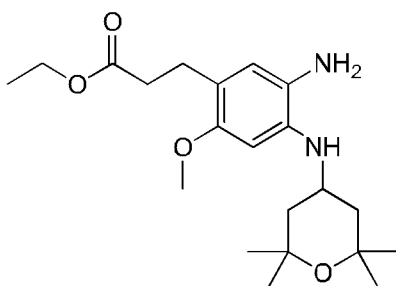
将 600 毫克实施例 4A 溶于 30 毫升四氢呋喃中, 加入 995 毫克碳酸钾和 755 毫克 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺。反应液在 60°C 搅拌 16 小时。反应液加水稀释, 用 150 毫升 (50 毫升*3) 萃取, 合并有机层, 有机层用 50 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。通过快速硅胶柱色谱纯化得到实施例 4B。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.42 (s, 1H), 8.21 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 2.07 (dd, J=3.5, 12.8 Hz, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

实施例 4C



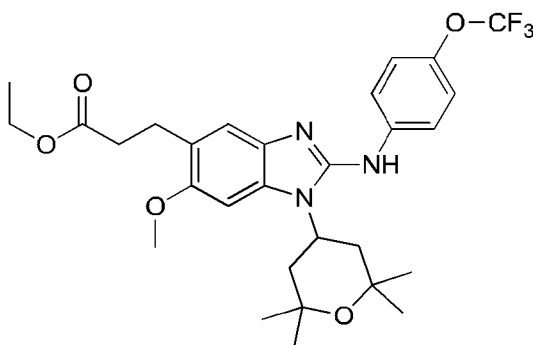
将实施例 4B (800 毫克, 2.07 毫摩尔), 乙基-(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)丙烯酸乙酯 (1.4 克, 6.20 毫摩尔), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (302 毫克, 0.42 毫摩尔), 碳酸铯 (1.35 克, 4.13 毫摩尔) 加入二氧六环 (8 ml) 和水 (2 ml) 中, 用氮气脱气保护 3 次, 然后反应液在氮气保护下 90℃ 反应 16 小时。反应液过滤, 用 50 毫升水稀释, 用 150 毫升 (50 毫升*3) 萃取, 合并有机层, 有机层用 100 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。通过快速硅胶柱色谱纯化得到实施例 4C。

实施例 4D



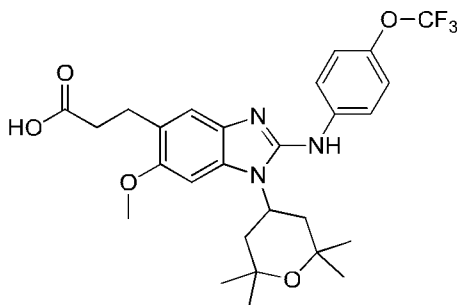
实施例 4C (900 毫克, 2.21 毫摩尔) 溶于 30 毫升甲醇中, 在氮气保护下加入 0.6 克 10% 含量的钯碳, 反应液用 H₂ 置换 3 次, 并在氢气环境中 10℃ 搅拌 16 小时。反应液过滤浓缩得到实施例 4D。

实施例 4E



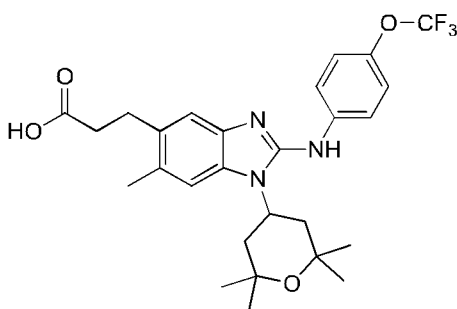
实施例 4D (400 毫克, 1.06 毫摩尔) 溶于 15 毫升四氢呋喃中, 加入 1-异硫氰酸酯基-4-(三氟甲氧基)苯 (255.56 毫克, 1.17 毫摩尔)。反应液在 15℃ 搅拌 2 小时。然后加入 EDCI (243.84 毫克, 1.27 毫摩尔)。反应液在 70℃ 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 通过快速硅胶柱色谱纯化得到实施例 4E。

实施例 4

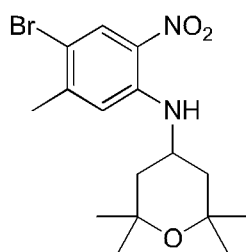


实施例 4E (500 毫克, 0.89 毫摩尔) 加入 15 毫升四氢呋喃和 15 毫升水中, 加入一水合氢氧化锂 (186.12 毫克, 4.44 毫摩尔), 反应液在 40℃ 搅拌 16 小时。将反应液 pH 调节到 3-4, 用 100 毫升乙酸乙酯萃取, 通过制备分离得到实施例 4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.12 (s, 1H), 7.59 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 7.48 (br s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.22 (br t, J=12.7 Hz, 2H), 1.92 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

实施例 5

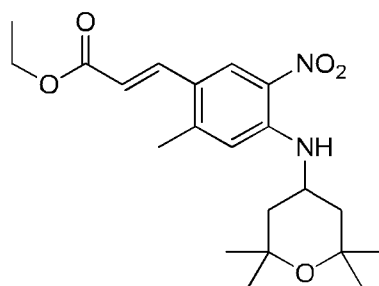


实施例 5A



将 1-溴-4-氟-2-甲基-5-硝基苯 (600 毫克, 2.56 毫摩尔) 溶于 20 毫升 DMF 中, 加入碳酸钾 (884.54 毫克, 6.4 毫摩尔) 和 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺 (805.12 毫克, 5.12 毫摩尔)。反应液在 60℃ 搅拌 16 小时。反应液用 50 毫升水稀释, 用 150 毫升 (50 毫升*3) 萃取 3 次, 合并有机层, 用 50 毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。通过快速硅胶柱色谱纯化得到实施例 5A. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.36 (s, 1H), 7.89 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.96 (tdt, J=3.8, 7.7, 11.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.44 (d, J=4.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.29 (s, 6H)。

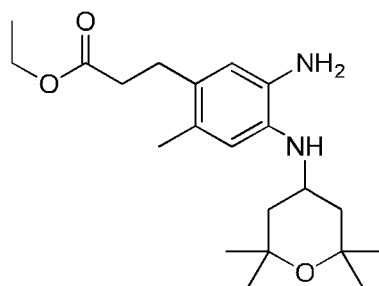
实施例 5B



将实施例 5A (870 毫克, 2.34 毫摩尔), 乙基-(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)丙烯酸乙酯 (1.59 克, 7.03 毫摩尔), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (343 毫克, 0.469 毫摩尔), 碳酸铯 (1.53 克, 4.69 毫摩尔) 溶于 8 毫升二氧六环和 2 毫升水中, 用氮气置换 3 次。反应液在氮气保护下 90℃ 搅拌 16 小时。反应液过滤, 加 50 毫升水稀释, 用 150 毫升 (50 毫升*3) 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相, 用 100 毫升食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。通过快速硅胶柱色谱层析得到实施例 5B。

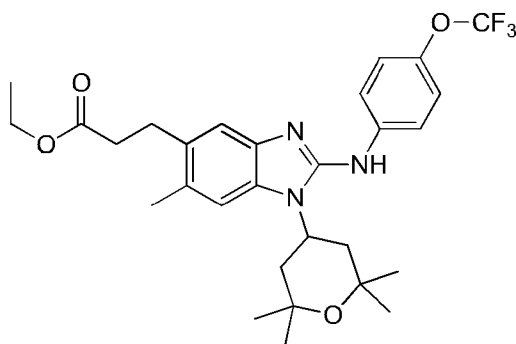
¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.48 (s, 1H), 8.07 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.36 (d, J=15.8 Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.02 (dtd, J=3.5, 7.8, 11.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.38 (s, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H)。

实施例 5C



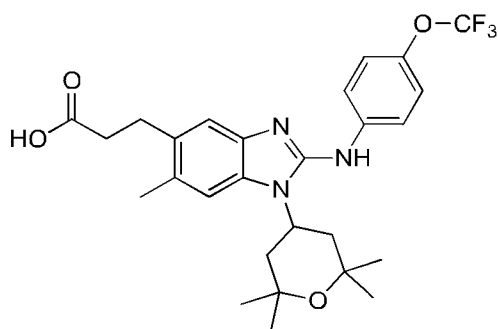
实施例 5B (600 毫克, 1.54 毫摩尔) 溶于 30 毫升甲醇中, 在氮气环境下, 加入 10% 含量 0.6 克钯碳, 反应液用 H₂ 置换 3 次, 并在氢气环境中 10℃ 搅拌 16 小时。反应液过滤浓缩得到实施例 5C。

实施例 5D



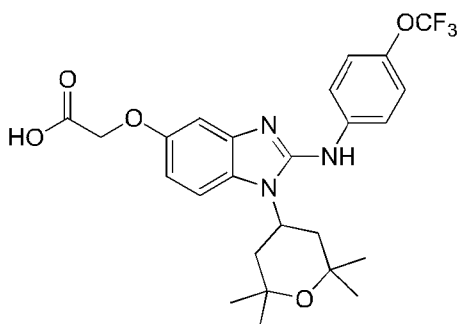
实施例 5C (300 毫克, 0.828 毫摩尔) 溶于 15 毫升四氢呋喃中, 加入 1-异硫氰酸酯基-4-(三氟甲氧基)苯 (199.53 毫克, 0.91 毫摩尔)。反应液在 15℃ 搅拌 2 小时。加入 EDCI (190.38 毫克, 0.99 毫摩尔), 反应液在 70℃ 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 通过快速硅胶柱色谱层析得到实施例 5D。

实施例 5

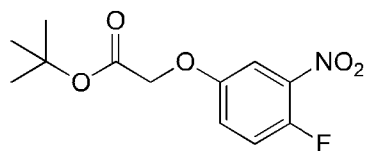


实施例 5D (350 毫克, 0.64 毫摩尔) 溶于 15 毫升四氢呋喃和 15 毫升水中, 加入一水合氢氧化锂 (134.09 毫克, 3.2 毫摩尔)。反应液在 40℃ 搅拌 16 小时。将反应液 pH 调节到 3-4, 用 100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩。通过高效液相色谱分离得到实施例 5。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.76 - 11.65 (m, 1H), 10.20 - 10.50 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.88 (br t, J=12.7 Hz, 1H), 2.87 (br t, J=7.4 Hz, 2H), 2.52 (br s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (br t, J=12.5 Hz, 2H), 1.91 (br d, J=9.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)。

实施例 6

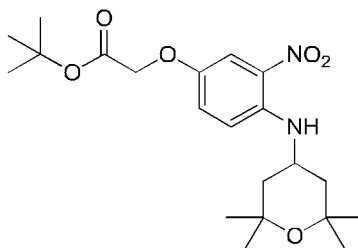


实施例 6A



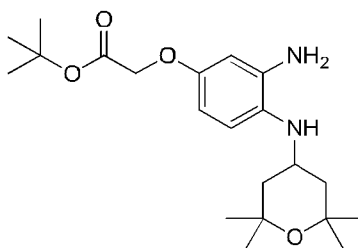
向 4-氟-3-硝基酚 (3.00 克, 19.10 毫摩尔) 的二甲基甲酰胺 (30.00 毫升) 溶液中加入氢化钠 (840.40 毫克, 21.01 毫摩尔, 60%纯度), 混合物在 10℃ 搅拌 30 分钟, 然后在 10℃ 下再加入 2-溴乙酸叔丁酯 (3.73 克, 19.10 毫摩尔, 2.82 毫升) 搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩去除二甲基甲酰胺, 残余物再用水 (20.00 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 毫升×4) 萃取, 合并的有机层用盐水 (30 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 6A。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 9H)。

实施例 6B



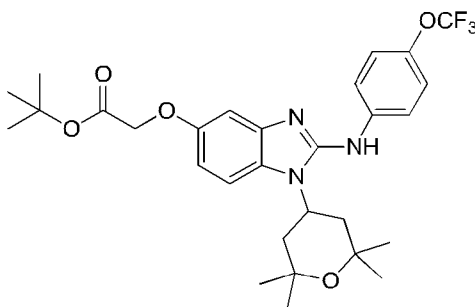
实施例 6A (1.00 克, 3.69 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10.00 毫升) 溶液加入碳酸钾 (1.02 克, 7.38 毫摩尔) 和 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺 (580.26 毫克, 3.69 毫摩尔), 混合物在 50°C 下搅拌 16 小时, 然后再加入 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺 (580.26 毫克, 3.69 毫摩尔), 使反应液在 70°C 搅拌 16 小时, 反应液用乙酸乙酯 (50 毫升) 稀释, 再用盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 6B。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.90 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.98 (tdt, J=3.7, 7.6, 11.5 Hz, 1H), 2.05 (dd, J=3.3, 13.2 Hz, 2H), 1.79 (dd, J=3.8, 12.8 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.40 (s, 6H), 1.29 (s, 6H)。

实施例 6C



氮气的保护下, 实施例 6B (1.50 克, 3.67 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (20.00 毫升) 溶液中加入钯碳 (10%, 0.5 克)。这悬浮物在抽真空用氢气置换多次, 混合物在氢气 (15 psi) 氛围下 15°C 搅拌 24 小时。反应液过滤, 并将滤液减压浓缩得到实施例 6C。粗产物直接用于下一步, 不需要进一步纯化。

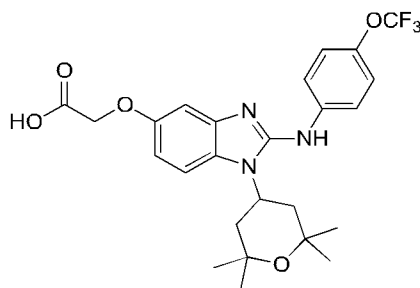
实施例 6D



实施例 6C (200.00 毫克, 528.40 微摩尔) 的四氢呋喃 (4.00 毫升) 溶液加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基) 苯 (115.82 毫克, 528.40 微摩尔, 85.79 微升), 混合物在 30°C 搅拌 2 小时之后, 再加入 EDCI (202.59 毫克, 1.06 毫摩尔), 混合物在 70°C 搅拌 3 小时, 反应混合物用乙酸乙酯 (10 毫升) 稀释, 用水 (2 毫升×3) 和盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过板分离纯化和高效液相色谱纯化得到实施例 6D。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 7.02 (d, J=2.3

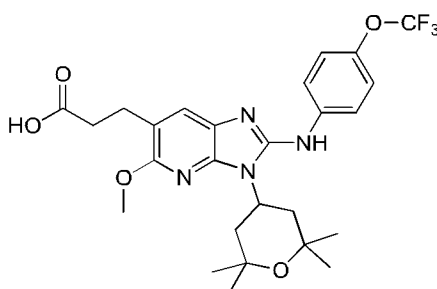
Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.2, 9.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (s, 6H), 0.77 (s, 6H)。

实施例 6

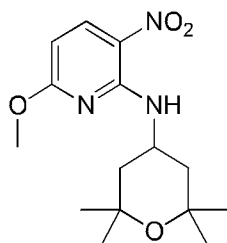


实施例 6C (70.00 毫克, 124.20 微摩尔)的盐酸/二氧六环(4 M, 2.80 毫升)溶液在 15℃搅拌 16 小时。反应混合物通过减压浓缩得到一个残余物, 残余物通过高效液相色谱纯化得到实施例 6。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ= 7.73 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.04 (dd, J=2.4, 9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.38 (br t, J=12.8 Hz, 2H), 2.08 (br dd, J=3.7, 12.7 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.37 (s, 6H)。

实施例 7

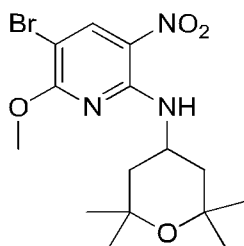


实施例 7A



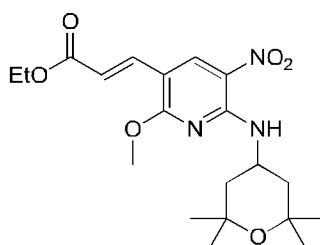
向 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(0.5 克, 2.65 毫摩尔)和 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺(625.08 毫克, 3.98 毫摩尔)的四氢呋喃(10 毫升)溶液加入碳酸钾(1.10 克, 7.95 毫摩尔), 反应液在 60-70 °C 搅拌 16 小时。反应混合物减压浓缩去除四氢呋喃, 残余物用水 (30 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (40 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 7A。产物直接用于下一步, 没有进一步纯化。

实施例 7B



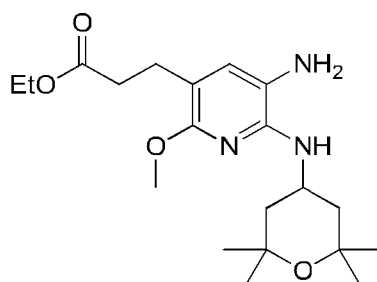
实施例 7A(0.775 克, 2.51 毫摩尔)的二甲基甲酰胺(10 毫升)加入 NBS(490.47 毫克, 2.76 毫摩尔), 反应液在 40 °C 搅拌 16 小时, 反应混合物用水 (30 毫升) 稀释, 并且通过过滤收集沉淀物得到实施例 7B。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.28 (s, 6 H), 1.35-1.45 (m, 8 H), 2.06 (dd, J=12.59, 3.67 Hz, 2 H), 3.99 - 4.12 (m, 3 H), 4.53 - 4.75 (m, 1 H), 8.36 (br d, J=6.72 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H).

实施例 7C



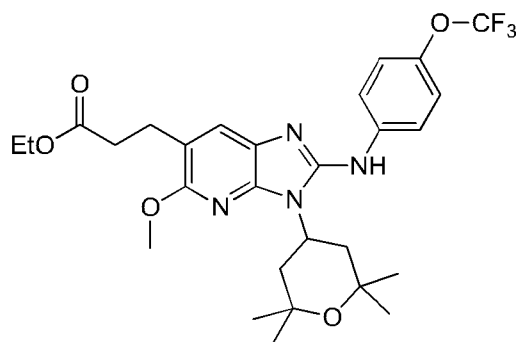
实施例 7B(0.82 克, 1.39 毫摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯(472.70 毫克, 2.09 毫摩尔), 1,1, -二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钯 (101.99 毫克, 139.39 微摩尔), 碳酸钾(577.96 毫克, 4.18 毫摩尔)的二氧六环 (10.00 毫升) 和水 (1.00 毫升) 混合物用氮气置换三次, 然后加热到 90°C 搅拌 16 小时。反应液用水 (60 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (30 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (30 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 7C。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.25 - 1.41 (m, 17 H), 2.07 (dd, J=12.59, 3.67 Hz, 2 H), 4.04 - 4.10 (m, 3 H), 4.25 (q, J=7.09 Hz, 2 H), 4.71 (ddt, J=11.72, 7.99, 4.14, 4.14 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=16.02 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=16.02 Hz, 1 H), 8.47 - 8.57 (m, 2 H).

实施例 7D



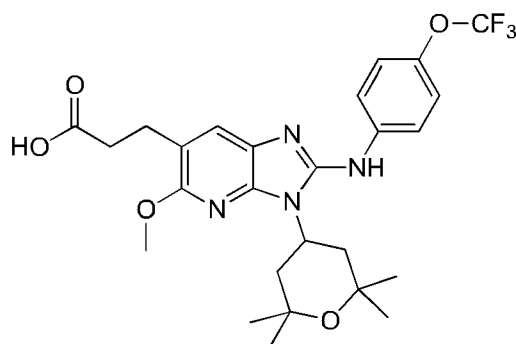
氮气的保护下, 实施例 7C (0.55 克, 1.35 毫摩尔)的甲醇(12 毫升)溶液中加入钯碳 (100.00 毫克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气 (15 psi) 氛围下 25°C 搅拌 1 小时。对反应液进行过滤, 对滤液进行减压浓缩得到实施例 7D, 产物直接用于下一步, 不需要进一步纯化。

实施例 7E



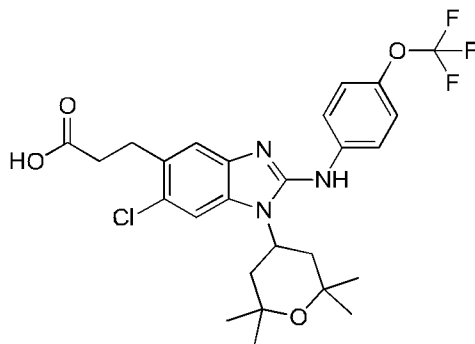
25℃下, 实施例7D (0.51克, 1.34毫摩尔)的四氢呋喃(10.00 毫升)溶液中加入1-异硫氰基-4- (三氟甲氧基) 苯(294.56 毫克, 1.34毫摩尔, 218.19微升), 搅拌2小时, 然后再加入EDCI (515.25毫克, 2.69毫摩尔), 使反应液升温到70℃搅拌2小时, 对反应液进行减压浓缩得到一个残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 7E。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.07 (s, 6 H), 1.14 - 1.24 (m, 9 H), 1.63 (dd, J=12.72, 3.42 Hz, 2 H), 2.51 - 2.69 (m, 4 H), 2.90 (t, J=7.58 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.98 - 4.14 (m, 2 H), 4.54 (tt, J=12.61, 3.29 Hz, 1 H), 7.00 - 7.11 (m, 4 H), 7.33 (br s, 1 H), 7.54 (s, 1 H).

实施例 7

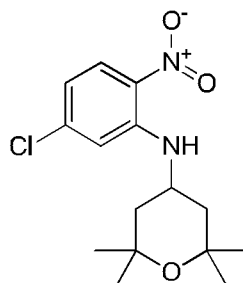


实施例 7E (0.5 克, 888.70 微摩尔)的四氢呋喃 (8.00 毫升) 和水 (8.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (186.45 毫克, 4.44 毫摩尔), 反应液在 15℃搅拌 16 小时, 反应混合物减压浓缩去除四氢呋喃, 残余物再用 1N 盐酸酸化调节 pH 值为 4, 然后用乙酸乙酯 (40 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (40 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过高效液相色谱纯化得到实施例 7。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ = 1.22 - 1.41 (m, 12 H), 1.81 (dd, J=12.72, 3.67 Hz, 2 H), 2.59 (t, J=7.52 Hz, 2 H), 2.77 - 2.97 (m, 4 H), 3.35 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 7.23 (d, J=8.44 Hz, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H)。

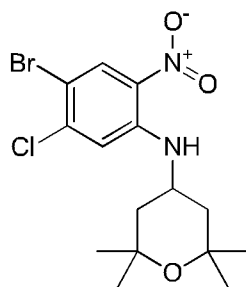
实施例 8



实施例 8A



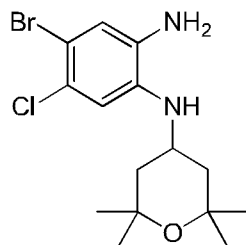
实施例 8B



实施例 8C

将碳酸钾 (472.38 毫克, 3.42 毫摩尔) 和 2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-胺 (671.85 毫克, 4.27 毫摩尔) 加入到 4-氯-2-氟-1-硝基-苯 (500.00 毫克, 2.85 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液中, 室温下搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯 (15 毫升 $\times$ 2) 和水 (50 毫升) 分层, 有机相用盐水 (20.00 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 8A。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.14 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.99 (br d, J =6.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J =2.1, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (tdt, J =3.6, 7.6, 11.5 Hz, 1H), 2.05 (dd, J =3.6, 12.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (s, 1H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 1.29 (s, 6H).

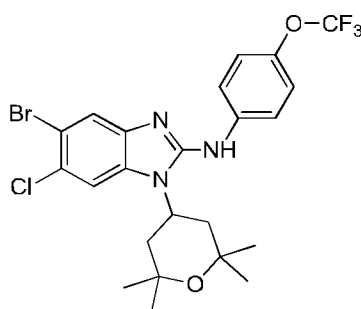
将 NBS (381.24 毫克, 2.14 毫摩尔) 加入到实施例 8A (670.00 毫克, 2.14 毫摩尔) 的乙腈 (20 毫升) 溶液中, 70°C 下搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯 (20 毫升 $\times$ 2) 和水 (50 毫升) 分层, 有机相用盐水 (20.00 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 8B。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.45 (s, 1H), 7.87 (br d, J =6.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.91 (tdt, J =3.7, 7.6, 11.5 Hz, 1H), 2.03 (dd, J =3.5, 12.8 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).



将保险粉(1.23 克, 7.06 毫摩尔)和碳酸钠(1.07 克, 10.08 毫摩尔)加入到实施例 8B (790.00 毫克, 2.02 毫摩尔)的乙醇(10 毫升)和水(10 毫升)的混合溶液中, 70℃下搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯(50 毫升×2)和水(50 毫升)分层, 有机相用盐水(50.00 毫升×2)洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 8C。

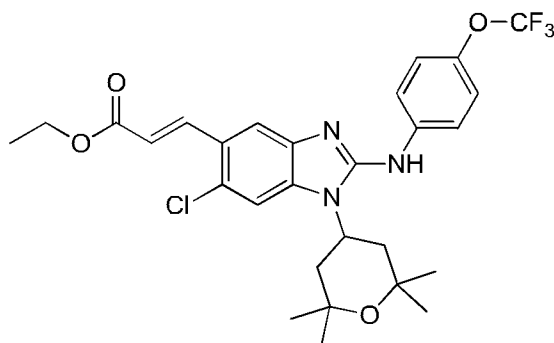
¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.94 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.70 (br t, J=11.8 Hz, 1H), 3.29 (br s, 2H), 2.01 (br dd, J=3.6, 12.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.28 - 1.24 (m, 8H).

实施例 8D



将 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯(413.27 毫克, 1.89 毫摩尔)加入到实施例 8C (620 毫克, 1.71 毫摩尔)的四氢呋喃(15 毫升)的溶液中, 40℃下搅拌 16 小时。再将 EDCI (394.32 毫克, 2.06 毫摩尔)加入到反应液中, 80℃下搅拌 4 小时。反应液用乙酸乙酯(15 毫升×2)和水(15 毫升)分层, 有机相用盐水(20.00 毫升×2)洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经过柱色谱分离得到实施例 8D。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.81 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 4H), 7.02 (br s, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 2.11 (br t, J=12.8 Hz, 2H), 1.79 (dd, J=3.3, 12.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).

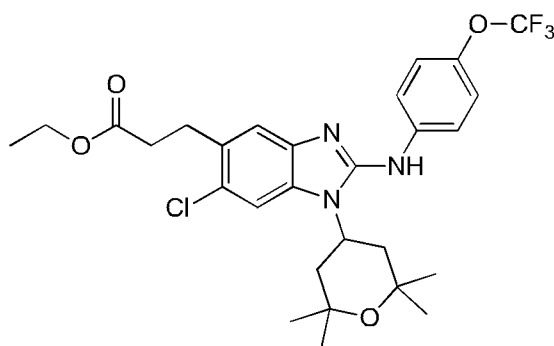
实施例 8E



将 (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)丙烯酸酯 (310.09 毫克, 1.37 毫摩尔)和碳酸钾 (284.34 毫克, 2.06 毫摩尔)加入到实施例 8D (375 毫克, 685.80 微摩尔)的 1,4-二氧六环(12 毫升)和

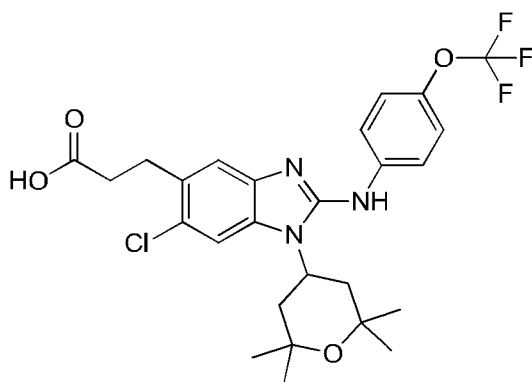
水（3 毫升）的混合溶液中，再在氮气保护下加入 Pd（dppf）Cl₂（50.18 毫克, 68.58 微摩尔）。在氮气保护，100℃下搅拌 4 小时。反应液用乙酸乙酯（20 毫升×2）和水（30 毫升）分层，有机相用盐水（20.00 毫升×2）洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经过柱色谱分离得到实施例 8E。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.20 (br d, J=16.1 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.23 (br d, J=8.8 Hz, 3H), 6.43 (br d, J=15.6 Hz, 2H), 4.30 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.13 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.83 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 1.37 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

实施例 8F



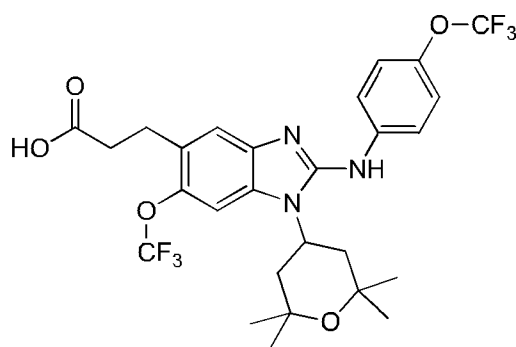
将六水合二氯化镍（503.93 毫克, 2.12 毫摩尔）加入到实施例 8E（300 毫克, 530.03 微摩尔）的甲醇（4 毫升）的溶液中，再在零度下滴加硼氢化钠（40.10 毫克, 1.06 毫摩尔）的 DMF（2 毫升）溶液。在室温下搅拌 16 小时。向反应液中加入用乙酸乙酯（15 毫升）和水（15 毫升），用硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯（150 毫升×2）分层，有机相用盐水（20.00 毫升×2）洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得到，实施例 8F。

实施例 8

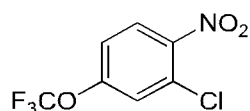


将一水合氢氧化锂（110.81 毫克, 2.64 毫摩尔）加入到实施例 8F（300 毫克, 528.14 微摩尔）的四氢呋喃（3 毫升）和水（3 毫升）的混合溶液中。在 40℃下搅拌 16 小时。用 1 摩尔的盐酸调 pH 到 5，旋干得到残余物，残余物通过制备分离得到实施例 8。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.69 (br d, J=8.8 Hz, 3H), 7.43 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.87 (br t, J=12.8 Hz, 1H), 2.97 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.59 - 2.56 (m, 2H), 2.16 (br t, J=12.5 Hz, 2H), 1.86 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)。

实施例 9

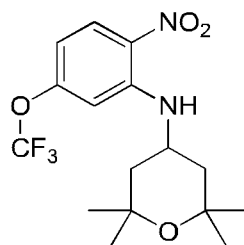


实施例 9A



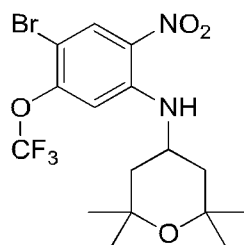
在-10℃下,向 1-氯-3-(三氟甲氧基)苯(3 克, 15.26 毫摩尔)的硫酸(8 毫升)溶液中用注射器滴加硝酸(2.80 克, 44.44 毫摩尔, 2 毫升),反应液降温-10℃搅拌 1 小时,通过另外加入水(100 毫升)对反应液进行淬灭,然后用乙酸乙酯(50 毫升×2)萃取,合并的有机层用盐水(50 毫升×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 9A。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.96 - 8.05 (m, 1 H) 7.99 (br s, 1 H) 7.99 (s, 1 H)。

实施例 9B



向实施例 9A(1 克, 4.14 毫摩尔)和 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺(976.51 毫克, 6.21 毫摩尔)的二氧六环(20 毫升)溶液中加入碳酸钾(1.72 克, 12.42 毫摩尔),反应液在 95℃搅拌 16 小时。反应混合物减压浓缩去除二氧六环,残余物用水(100 毫升)稀释,然后用乙酸乙酯(40 毫升×2)萃取,合并的有机层用盐水(40 毫升×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 9B。

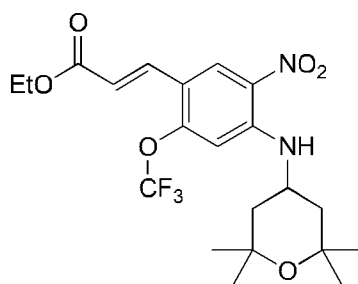
实施例 9C



实施例 9B (0.4 克, 1.10 毫摩尔)的二甲基甲酰胺(10 毫升)加入 NBS(216.13 毫克, 1.21 毫摩尔),反应液在

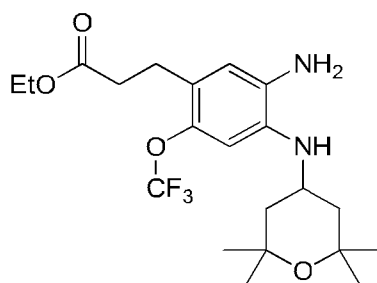
15 °C 搅拌 16 小时, 反应液用水 (50 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 9C。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.21 (s, 6 H), 1.27 - 1.37 (m, 8 H), 1.96 (dd, J=12.72, 3.79 Hz, 2 H), 3.82 (dtd, J=14.90, 7.56, 7.56, 3.48 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H) 7.87 (br d, J=6.85 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H)。

实施例 9D



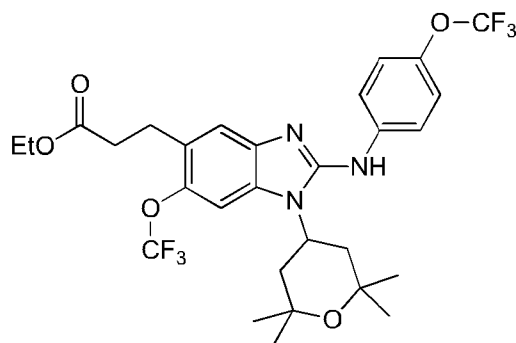
实施例 9C (0.45 克, 673.10 微摩尔), (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 2-氧硼烷-2-基) 丙烯酸乙酯(228.26 毫克, 1.01 毫摩尔), 1,1,-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(49.25 毫克, 67.31 微摩尔), 碳酸钾(279.09 克, 1.01 毫摩尔)的二氧六环(10.00 毫升)和水(1.00 毫升)混合溶液用氮气置换三次, 然后加热到 90°C 搅拌 16 小时, 反应混合物减压浓缩去除二氧六环, 残余物用水(50 毫升)稀释, 然后用乙酸乙酯(30 毫升×2)萃取, 合并的有机层用盐水(40 毫升×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过板分离纯化得到实施例 9D。

实施例 9E



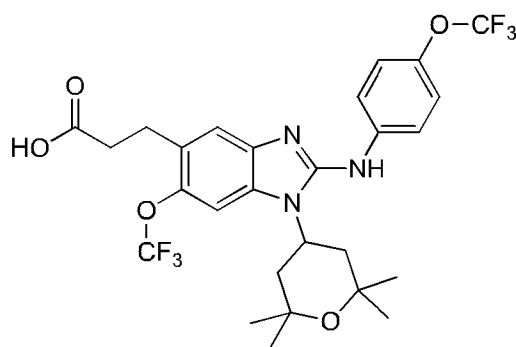
在氮气的保护下, 实施例 9D (0.16 克, 347.49 微摩尔) 的甲醇(2 毫升)和 DCM (2 毫升) 溶液中加入钯碳(0.03 克, 10% 纯度), 把悬浮液抽真空置换氢气多次然后在氢气(15 psi)氛围下 15°C 搅拌 16 小时。对反应液进行过滤, 对滤液进行减压浓缩得到实施例 9E, 产物直接用于下一步, 不需要进一步纯化。

实施例 9F



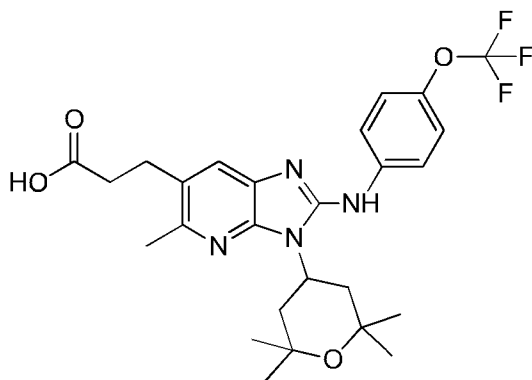
在 30℃下, 实施例 9E (0.15 克, 346.84 微摩尔)的四氢呋喃(5.00 毫升)溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯(83.62 毫克, 381.52 微摩尔, 61.94 微升), 搅拌 1 小时, 然后再加入 EDCI (132.98 毫克, 693.68 微摩尔), 使反应液升温到 70℃搅拌 1 小时, 对反应液进行减压浓缩得到一个残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 9F。

实施例 9

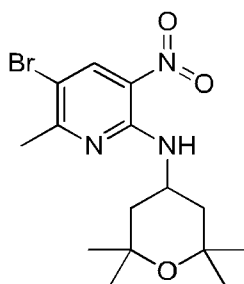


实施例 9F (3.00 毫升) 和水 (3.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (54.36 毫克, 1.30 毫摩尔), 反应液在 15℃搅拌 16 小时, 反应混合物减压浓缩去除四氢呋喃, 残余物再用水 (5 毫升) 稀释, 然后再用 1N 盐酸溶液调节 pH 值为 3, 通过过滤收集沉淀物得到实施例 9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.23 (s, 6 H), 1.37 (s, 6 H), 1.80 - 1.98 (m, 2 H), 2.10 (br t, J=12.55 Hz, 2 H), 2.55 - 2.60 (m, 2 H), 2.92 (br t, J=7.47 Hz, 2 H), 4.86 - 5.05 (m, 1 H), 4.92-4.98 (m, 1 H), 7.32 - 7.45 (m, 3 H), 7.51 (br s, 1 H), 7.72 (br d, J=8.66 Hz, 2 H), 12.25 (br s, 1 H).

实施例 10

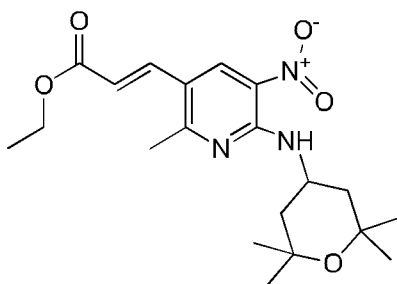


实施例 10A



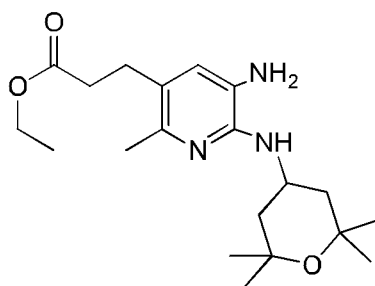
将碳酸钾 (329.76 毫克, 2.39 毫摩尔) 和 2,2,6,6-四甲基-4-氢-2H-吡喃-4-胺 (469.01 毫克, 2.98 毫摩尔) 加入到 5-溴-2-氯-6-甲基-3-硝基-吡啶 (500.00 毫克, 1.99 毫摩尔) 的 THF (10 毫升) 溶液中, 70℃ 搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯 (15 毫升×2) 和水 (15 毫升) 分层, 有机相用盐水 (20.00 毫升×2) 洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 10A。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.50 (s, 1H), 7.97 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.73 (tdt, J=3.7, 7.9, 11.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.04 (dd, J=3.6, 12.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (s, 6H).

实施例 10B



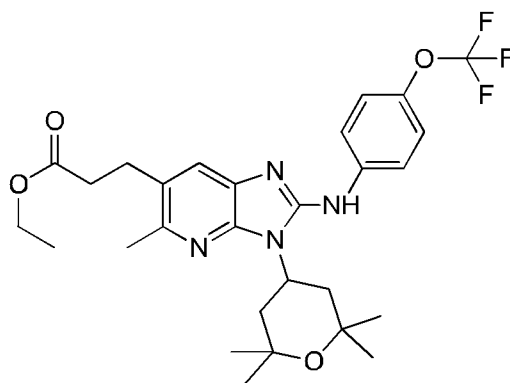
将 (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基) 丙烯酸酯 (273.29 毫克, 1.21 毫摩尔) 和碳酸钾 (334.14 毫克, 2.42 毫摩尔) 加入到实施例 10A (300 毫克, 805.89 微摩尔) 的 1,4-二氧六环 (8 毫升) 和水 (2 毫升) 的混合溶液中, 再在氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (58.97 毫克, 80.59 微摩尔)。在氮气保护, 90℃ 下搅拌 5 小时。反应液用乙酸乙酯 (30 毫升×2) 和水 (30 毫升) 分层, 有机相用盐水 (30.00 毫升×2) 洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经过柱色谱分离得到实施例 10B。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.61 (s, 1H), 8.15 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J=15.8 Hz, 1H), 4.81 (dtd, J=3.9, 8.1, 11.9 Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.06 (dd, J=3.8, 12.5 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.38 - 1.31 (m, 5H), 1.28 (s, 6H).

实施例 10C



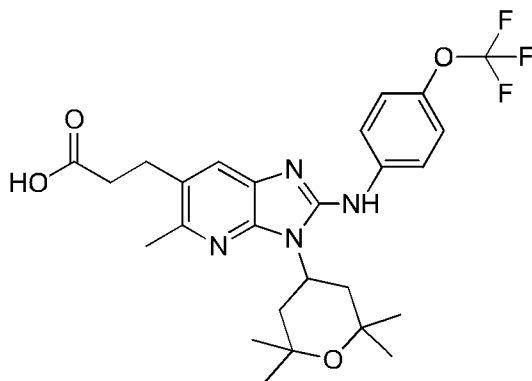
将钯炭(26 毫克)加入到实施例 10B (210.00 毫克, 557.84 微摩尔) 的甲醇 (20 毫升) 的溶液中, 用氢气球置换三次, 在氢气气氛下室温搅拌 16 小时。反应液用硅藻土过滤, 用乙醇(10 mL)洗涤四次。滤液旋干得到实施例 10C。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.68 (s, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.78 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (dd, J=3.5, 12.3 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.22 - 1.11 (m, 3H).

实施例 10D



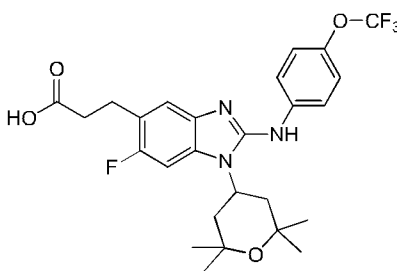
将 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯 (152.56 毫克, 696.02 微摩尔) 加入到实施例 10C (230 毫克, 632.75 微摩尔) 的四氢呋喃 (8 毫升) 的溶液中, 40°C 下搅拌 16 小时。再将 EDCI (145.56 毫克, 759.30 微摩尔) 加入到反应液中, 80°C 下搅拌 3 小时。反应液用乙酸乙酯 (15 毫升×2) 和水 (15 毫升) 分层, 有机相用盐水 (20.00 毫升×2) 洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经过柱色谱分离得到实施例 10D。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.54 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22 (br, d, J=8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.82 (br t, J=12.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.02 (br, t, J=7.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.78 (dd, J=3.3, 12.5 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.28 - 1.27 (m, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.26 (br s, 2H).

实施例 10

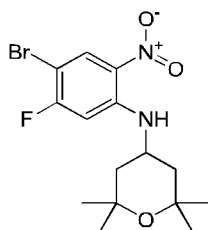


将一水合氢氧化锂 (84.14 毫克, 2.01 毫摩尔) 加入到实施例 10D (220 毫克, 401.02 微摩尔) 的四氢呋喃 (2 毫升) 和水 (2 毫升) 的混合溶液中。在 40℃ 下搅拌 16 小时。用 1 摩尔的盐酸调 pH 到 5, 旋干得到残余物, 残余物用制备分离得到实施例 10。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.80 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 4.48 (br t, J=12.4 Hz, 1H), 3.07 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.59 (br, dd, J=2.8, 12.3 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.88 (s, 6H)。

实施例 11

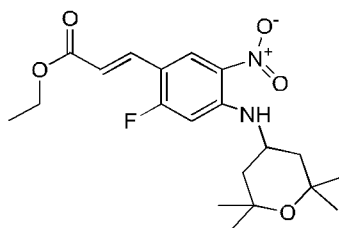


实施例 11A



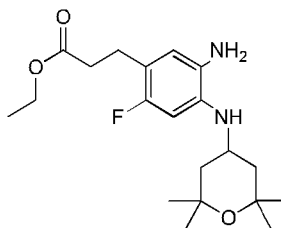
20℃ 下, 1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯 (2 克, 8.4 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液中加入碳酸钾 (1.74 克, 12.61 毫摩尔) 及 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺 (2.64 克, 16.81 毫摩尔)。然后反应液在 60℃ 下搅拌 1 小时。薄板层析显示反应有一部分原料未反应完。反应液旋干后硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 20 / 1 - 10 / 1) 纯化得到实施例 11A。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.03 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 2.03 (dd, J=3.6, 12.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.35 - 1.32 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)。

实施例 11B



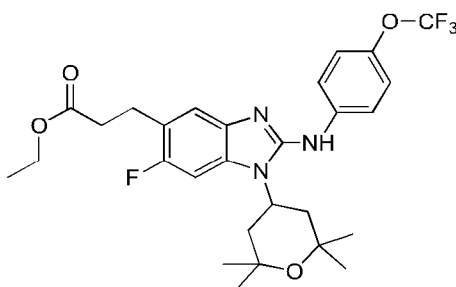
20℃下，实施例 11A (1 克, 2.67 毫摩尔) 的 1,4-二氧六环溶液中分别加入乙基-(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)丙-2-烯酸酯(903.75 毫克, 4 毫摩尔), Pd(dppf)Cl₂ (195.0 毫克, 266.5 毫摩尔)和氟化钾(232.24 毫克, 4 毫摩尔)。反应液在 80℃下搅拌 1 小时，薄板层析显示原料反应完全。反应液旋干后柱层析(石油醚：乙酸乙酯 10/1 -5/1)得到实施例 11B。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J=13.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 2.05 (dd, J=3.5, 12.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.25 - 1.21 (m, 2H).

实施例 11C



实施例 11B (0.75 克, 1.9 毫摩尔)的甲醇溶液中加入 20%湿 Pd/C(1.01 克, 1.9 毫摩尔)。反应液在 20℃下氢气球的气氛中搅拌半小时。薄板层析显示原料反应完全。反应液过滤后母液旋干得到实施例 11C，直接用于下一步反应。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 3H), 3.68 (tt, J=3.6, 11.7 Hz, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.24 - 1.23 (m, 2H), 1.22 (s, 3H).

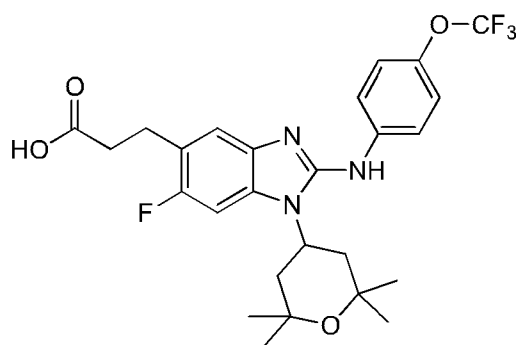
实施例 11D



20℃下，往含有乙基-(E)-3-[5-氨基-2-氟-4-[(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)氨基苯基]丙酸酯(0.7 克, 1.91 毫摩尔)的四氢呋喃溶液中加入 4-三氟甲氧基苯异硫氰酸酯 (0.418 克, 2.87 毫摩尔)。反应液在 40℃下搅拌一小时后加入 EDCI(0.549 克, 2.87 毫摩尔)，80℃下继续搅拌一小时。薄板层析显示原料反应完全。反应液旋干后柱层析(石油醚：乙酸乙酯 10/1 -5/1)得到实施例 11D。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =

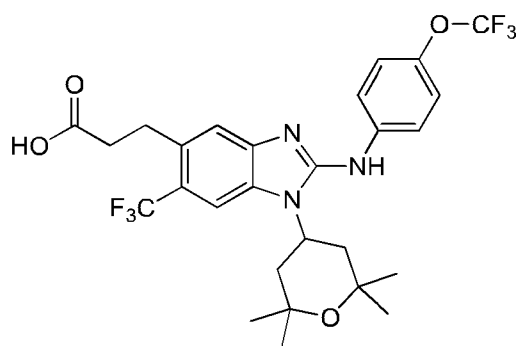
7.41 (br s, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 5H), 6.30 (br s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.07 (br t, J=7.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.13 (t, J=12.8 Hz, 2H), 1.76 (dd, J=3.3, 12.5 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.27 - 1.24 (m, 3H), 1.16 (s, 6H).

实施例 11

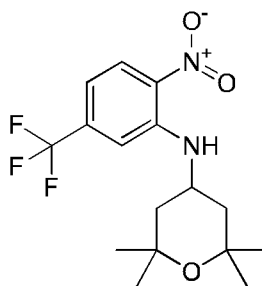


20℃下，实施例 11D 的甲醇水（4 毫升/4 毫升）溶液中加入 LiOH·H₂O (0.266 克，6.35 毫摩尔)。然后在 40℃下搅拌一小时，薄板层析显示原料反应完全。反应液旋干后柱层析(二氯甲烷：乙酸乙酯 10 / 1 -1/1)得到实施例 11。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.74 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.18 (br, d, J=8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.00 (br, d, J=8.8 Hz, 2H), 4.44 (br t, J=12.7 Hz, 1H), 3.12 (br, d, J=5.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.04 (br, d, J=13.6 Hz, 2H), 1.63 (br, d, J=9.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H), 0.85 (s, 6H).

实施例 12



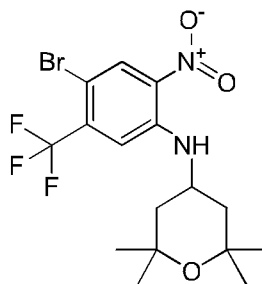
实施例 12A



将碳酸钾 (735.29 毫克, 5.32 毫摩尔) 和 2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-胺 (1.05 克, 6.65 毫摩尔) 加入到 2-氯-1-硝基-4-(三氟甲基)苯 (1.0 克, 4.43 毫摩尔) 的 THF (20 毫升) 溶液中，70℃搅拌 16 小时。反应液

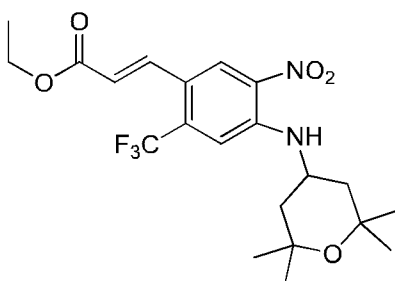
用乙酸乙酯（60 毫升×2）和水（60 毫升）分层，有机相用盐水（50.00 毫升×2）洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物通过柱色谱纯化得到实施例 12A。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.31 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 4.01 (dtd, J=3.6, 7.8, 11.5 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=3.6, 12.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.33 (d, J=1.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H).

实施例 12B



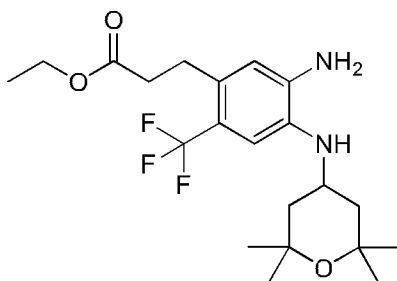
将 NBS (30.83 毫克, 173.24 微摩尔) 加入到实施例 12A (50 毫克, 144.37 微摩尔) 的 DMF (2 毫升) 溶液中, 50℃ 搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯 (15 毫升×2) 和水 (15 毫升) 分层, 有机相用饱和碳酸氢钠 (20.00 毫升×2), 盐水 (20.00 毫升×2) 洗涤, 干燥, 过滤, 减压干得到实施例 12B。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.50 (s, 1H), 7.90 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 2.04 (dd, J=2.8, 12.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

实施例 12C



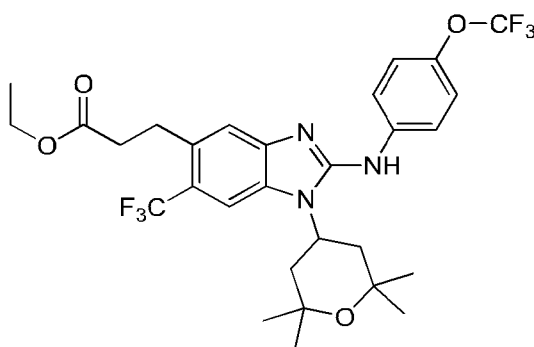
将 (E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基) 丙烯酸酯 (398.73 毫克, 1.76 毫摩尔) 和碳酸钾 (487.51 毫克, 3.53 毫摩尔) 加入到实施例 12B (500 毫克, 1.18 毫摩尔) 的 1,4-二氧六环 (12 毫升) 和水 (3 毫升) 的混合溶液中, 再在氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (86.03 毫克, 117.58 微摩尔)。在氮气保护, 90℃ 下搅拌 5 小时。反应液用乙酸乙酯 (30 毫升×2) 和水 (30 毫升) 分层, 有机相用盐水 (30.00 毫升×2) 洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩得到残余物, 残余物经过柱色谱分离得到实施例 12C。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.61 (s, 1H), 8.07 (br, d, J=6.8 Hz, 1H), 7.86 (br, d, J=13.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.41 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 2.06 (dd, J=3.5, 12.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.39 (s, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H).

实施例 12D



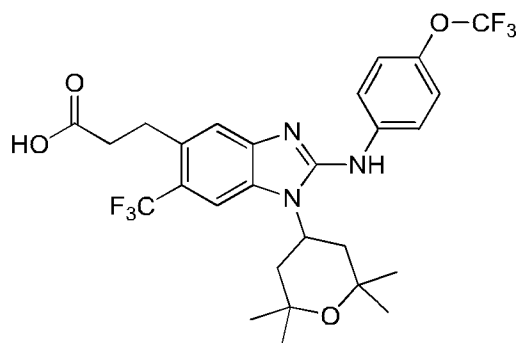
将六水和二氯化镍（470.63 毫克, 1.98 毫摩尔）加入到实施例 12C（220.00 毫克, 495.00 微摩尔）的甲醇（5 毫升）的溶液中，再滴加硼氢化钠（37.45 毫克, 999.00 微摩尔）的 DMF（2 毫升）的溶液。在室温下搅拌 16 小时。反应液加入水（15 毫升）和乙酸乙酯（15 毫升），用硅藻土过滤，用乙酸乙酯（5 mL）洗涤两次，分层有机相用盐水（20.00 毫升×2）洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得到实施例 12D。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.91 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 3.74 (br t, J=11.5 Hz, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.01 (dd, J=3.5, 12.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.27 - 1.24 (m, 9H), 1.21 - 1.15 (m, 2H).

实施例 12E



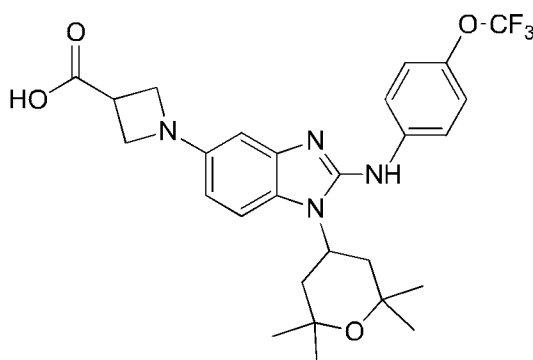
1-异硫氰基-4-（三氟甲氧基）苯（109.99 毫克, 501.83 微摩尔）加入到实施例 12D（190 毫克, 450.21 微摩尔）的四氢呋喃（3 毫升）的溶液中，40℃下搅拌 16 小时。再将 EDCI（104.95 毫克, 547.45 微摩尔）加入到反应液中，80℃下搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯（15 毫升×2）和水（15 毫升）分层，有机相用盐水（20.00 毫升×2）洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经过柱色谱分离得到实施例 12E。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.62 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.33 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.45 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 3.21 (br t, J=8.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.84 (dd, J=3.4, 12.7 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.29 - 1.27 (m, 3H), 1.24 (s, 6H).

实施例 12

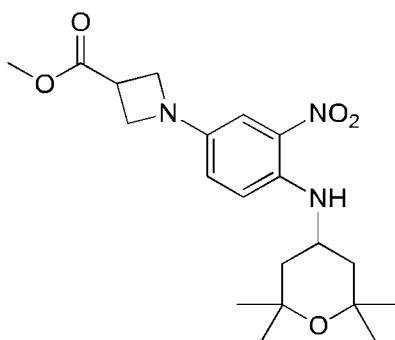


将一水合氢氧化锂 (69.76 毫克, 1.66 毫摩尔) 加入到实施例 12E (200 毫克, 332.46 微摩尔) 的四氢呋喃 (2 毫升) 和水 (2 毫升) 的混合溶液中。在 40°C 下搅拌 16 小时。用 1 摩尔的盐酸调 pH 到 5, 旋干得到残余物, 残余物用制备分离得到实施例 12。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 (br d, J=16.8 Hz, 2H), 7.29 (br s, 4H), 4.63 (br s, 1H), 3.26 (br s, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.06 (br d, J=9.8 Hz, 2H), 1.73 (br d, J=9.3 Hz, 2H), 1.26 (br s, 6H), 0.88 (br s, 6H)。

实施例 13



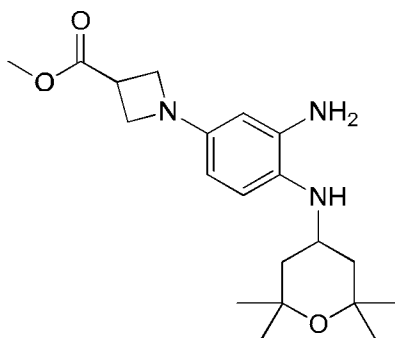
实施例 13A



N-(4-溴-2-硝基苯基)-4,4,6,6-四甲基四氢吡喃-2-胺 (0.4 克, 1.12 毫摩尔), 氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(203.68 毫克, 1.34 毫摩尔, 盐酸盐), [2-(二环己基磷)-3,6-甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯][2-(2-氨基乙基)苯]氯化钾 (44.72 毫克, 55.98 微摩尔), 碳酸钾(619.01 毫克, 4.48 毫摩尔)的甲苯(8 毫升) 混合溶液用氮气置换三次, 然后加热到 100°C 搅拌 16 小时。反应混合物减压浓缩去除甲苯, 残余物用水 (50 毫升) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (30 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 13A。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.27 (s, 6 H),

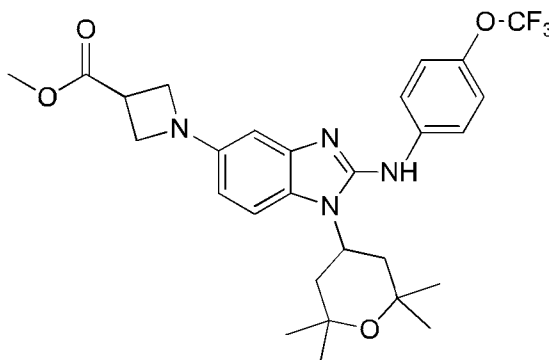
1.32 - 1.44 (m, 8 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.89 - 4.10 (m, 5 H), 6.78 - 6.91 (m, 2 H), 7.23 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J=7.15 Hz, 1 H).

实施例 13B



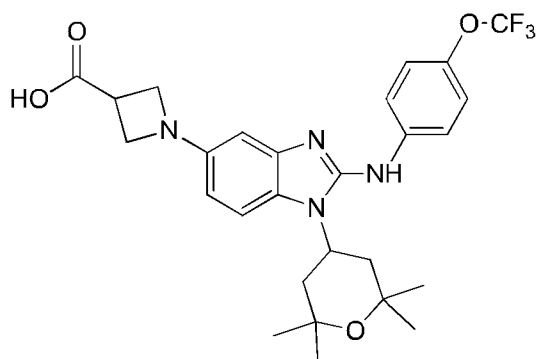
在氮气的保护下，向实施例 13A(0.39 克，996.27 微摩尔)的甲醇(10.00 毫升)溶液中加入钯碳(0.1 克，10% 纯度)。把悬浮液抽真空用氢气多次置换，然后在氢气 (15 psi) 氛围下 20℃ 搅拌 2 小时。对反应液进行过滤，对滤液进行减压浓缩得到实施例 13B，产物直接用于下一步，不需要进一步纯化。

实施例 13C



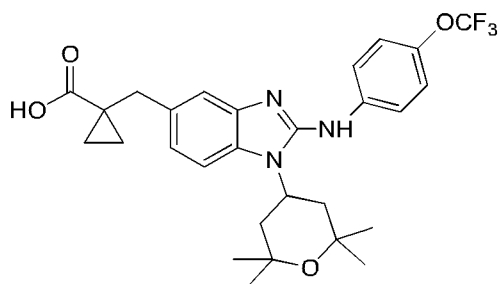
在 25℃ 下，实施例 13B (0.32 克，885.26 微摩尔)的四氢呋喃(10.00 毫升)溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯(213.44 毫克，973.78 微摩尔，158.10 微升)，搅拌 1 小时，然后再加入 EDCI (339.41 毫克，1.77 微摩尔)，使反应液升温到 70℃ 搅拌 1 小时，对反应液进行减压浓缩得到一个残余物，残余物通过柱色谱纯化得到实施例 13C。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 1.30 (d, J=10.79 Hz, 12 H), 1.83 (dd, J=12.74, 3.58 Hz, 2 H), 2.29 (t, J=12.80 Hz, 2 H), 3.50 - 3.66 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.95 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 4.01 - 4.09 (m, 2 H), 4.81 (br d, J=3.64 Hz, 1 H), 6.43 (dd, J=8.66, 2.13 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=1.38 Hz, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 4 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.40 (d, J=8.66 Hz, 1 H).

实施例 13

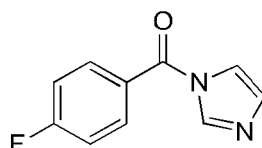


实施例 13C (0.12 克, 214.72 微摩尔) 的四氢呋喃 (2.00 毫升) 和水 (2.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (27.03 毫克, 644.15 微摩尔), 反应液在 20℃ 搅拌 16 小时, 反应混合物用 1N 盐酸酸化调节 pH 值为 3, 然后用乙酸乙酯 (20 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物, 残余物通过高效液相色谱纯化得到实施例 13。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 0.87 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H), 1.68 (br d, J=9.66 Hz, 2 H), 2.08 (br t, J=12.74 Hz, 2 H), 3.61 (quin, J=7.47 Hz, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 5 H), 4.47 (br t, J=12.74 Hz, 2 H), 6.43 (dd, J=8.72, 1.69 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.10 - 7.25 (m, 4 H), 7.30 (d, J=8.78 Hz, 1 H).

实施例 14

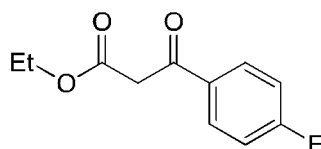


实施例 14A



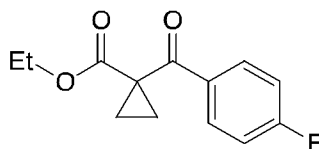
向 4-氟苯甲酸 (9 克, 64.23 毫摩尔) 的四氢呋喃 (120 毫升) 溶液中加入咪唑 (874.58 毫克, 12.85 毫摩尔) 和羰基咪唑 (11.46 克, 70.66 毫摩尔), 反应液在 15℃ 搅拌 16 小时。反应液直接通过丙酮: 水为 1:1 打浆得到实施例 14A。

实施例 14B



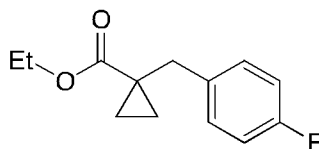
向实施例 14A (12.2 克, 64.15 毫摩尔)的四氢呋喃 (200 毫升)溶液中加入氯化镁(7.33 克, 76.98 毫摩尔, 3.16 毫升)和 3-乙氧基-3-氧丙酸钾(21.84 克, 128.30 毫摩尔), 反应液在 55℃搅拌 16 小时。将反应物倾倒入水(500 毫升)中, 然后用乙酸乙酯 (200 毫升×2) 萃取, 合并的有机层用盐水 (200 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过水: 丙酮为 1:1 打浆得到实施例 14B。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.00 (br s, 2H), 7.16 (br s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.97 (br s, 2H), 1.27 (br s, 3H).

实施例 14C



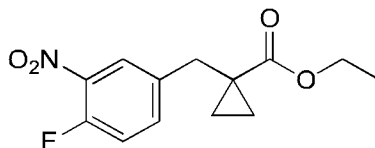
向实施例 14B (11.5 克, 54.71 毫摩尔)的二甲基亚砜(150 毫升)溶液中加入碳酸钾 (15.12 克, 109.42 毫摩尔) 和甲醇(7.01 克, 218.84 毫摩尔, 8.86 毫升), 混合物在 10℃下搅拌 30 分钟, 然后再加入 1,2-二溴乙烷 (41.11 克, 218.84 毫摩尔, 16.51 毫升), 反应液在 60℃下搅拌两天, 向反应液加入水 (800 毫升) 淬灭, 然后用 DCM (100 毫升×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (200 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物, 残余物通过柱色谱纯化得到实施例 14C。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H).

实施例 14D



在 0℃和氮气的保护下, 用注射器将三乙基硅烷(7.75 克, 66.67 毫摩尔, 10.65 毫升)加入实施例 14C (6.3 克, 26.67 毫摩尔)的三氟乙酸 (60 毫升) 溶液中, 反应液在 15℃搅拌 16 小时。将反应液倒入冰水 (200 毫升) 中, 之后再加入乙酸乙酯 (200 毫升), 混合液加入碳酸钠碱化调节 pH 为 9, 合并的有机层用盐水 (200 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 14D。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.21 (dd, J=5.5, 8.3 Hz, 2H), 6.96 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.83 - 0.76 (m, 2H).

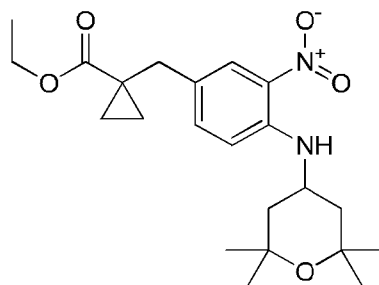
实施例 14E



在 0℃下, 硝酸钾 (1.90 克, 18.81 毫摩尔) 滴加到 1-[(4-氟苯基)甲基]环丙基羧酸乙酯 的硫酸(40 毫升)溶液

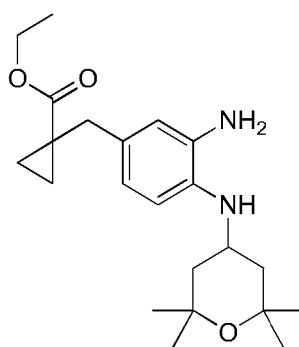
中, 混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=11, 然后用乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取两次, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 14E。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.98 (dd, J=2.1, 7.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=2.1, 4.2, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 10.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 2H)。

实施例 14F



实施例 14D 的 DMF(3 毫升)溶液中加入碳酸钾 (116.36 毫克, 841.90 微摩尔) 和 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺(132.39 毫克, 841.90 微摩尔), 混合物在 90°C 下搅拌 16 小时。混合物倒入水 (20 毫升) 中, 再用然后用乙酸乙酯 (20 毫升×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 14F。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.87 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.8, 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.05 (dd, J=3.5, 12.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.36 (s, 1H), 1.32 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.30 (d, J=2.5 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 2H)。

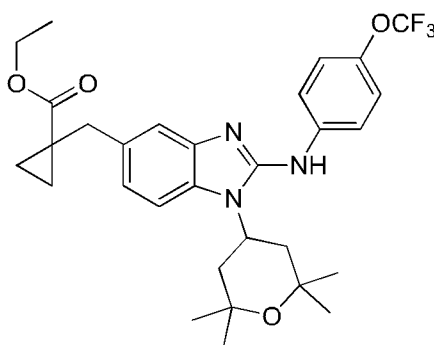
实施例 14G



在 10 °C 下, 实施例 14F (160 毫克, 395.55 微摩尔) 的甲醇(3 毫升) 溶液中加入 NiCl₂·6H₂O (376.07 毫克, 1.58 微摩尔), 然后加入 NaBH₄ (29.93 毫克, 791.10 微摩尔) 的 DMF (0.5 毫升) 溶液, 反应液在 10 °C 下搅拌 1 小时, 混合物倒入水 (15 毫升), 乙酸乙酯 (15 毫升) 中, 用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5 毫升×2) 洗涤, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到实施例 14G。

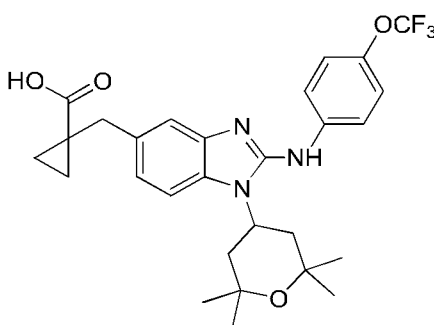
MS-ESI (m/z): 375 (M+H)⁺.

实施例 14H



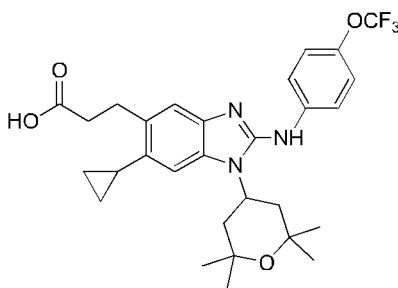
实施例 14G (140 毫克, 373.81 毫摩尔) 的四氢呋喃(5 毫升) 溶液中加入 1-异硫氰基-4- (三氟甲氧基) 苯 (90.13 毫克, 411.20 微摩尔) 后在 40 °C 下搅拌 16 小时。然后加入 EDCI (85.99 毫克, 448.58 微摩尔), 该反应液在 80 °C 下搅拌 2 小时。混合物倒入水 (15 毫升), 用乙酸乙酯 (15 毫升×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到的残留物, 通过 TLC 板分离得到实施例 14H。 **MS-ESI (m/z):**560 (M+H)⁺.

实施例 14

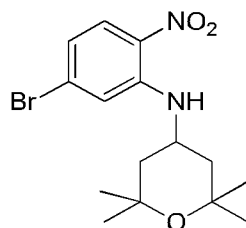


实施例 14H (170 毫克, 303.78 微摩尔) 的四氢呋喃 (2 毫升) 和水 (2 毫升) 溶液中加入 NaOH (60.75 毫克, 1.52 毫摩尔)。混合物在 80 °C 下 16 小时。反应混合物用 1 摩尔的盐酸溶液调 pH=3, 然后用乙酸乙酯 (15 毫升×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到的残留物, 通过高效液相色谱法分离得到实施例 14。 **¹H NMR** (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.53 (br s, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.24 (s, 4H), 4.62 (br t, J=12.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.14 (br t, J=12.7 Hz, 2H), 1.72 (br dd, J=2.9, 12.4 Hz, 2H), 1.40 (br s, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.90 (s, 6H). **MS-ESI (m/z):**532 (M+H)⁺.

实施例 15

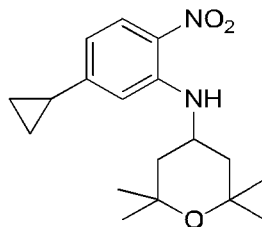


实施例 15A



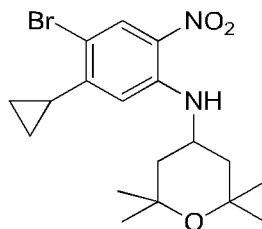
4-溴-2-氟-1-硝基苯(2 克, 9.09 毫摩尔)和 2,2,6,6 四甲基四氢吡喃盐酸盐(1.76 克, 9.09 毫摩尔)的 DMF(20.00 毫升)的混合溶液中加入碳酸钾(2.51 克, 18.18 毫摩尔), 混合液在 80℃ 反应 16 小时后, 向反应液加入水(40 毫升), 然后用乙酸乙酯(20 毫升×2)萃取, 合并有机相并依次用水(20 毫升)、盐水(20 毫升×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 15A。产物直接用于下一步, 不需要进一步纯化。

实施例 15B



实施例 15A(2.5 克, 7.00 毫摩尔), 环丙基硼酸(721.34 毫克, 8.40 毫摩尔), Pd(dppf)Cl₂(1.02 克, 1.04 毫摩尔)和碳酸铯(4.56 克, 14.00 毫摩尔)溶于二氧六环(25 毫升)和水(2.5 毫升)的混合溶液中, 并在惰性气体的保护下 90℃ 反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 浓缩后加入水(40 毫升), 然后用乙酸乙酯(20 毫升×3)萃取, 合并有机相并依次用水(20 毫升)、盐水(20 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 并通过柱色谱纯化得到实施例 15B。

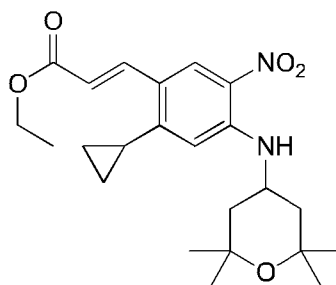
实施例 15C



实施例 15B(2.5 克, 7.00 毫摩尔)溶于 DMF(15 毫升)中, 并加入 N-溴代琥珀酰亚胺(1.17 克, 6.60 毫摩

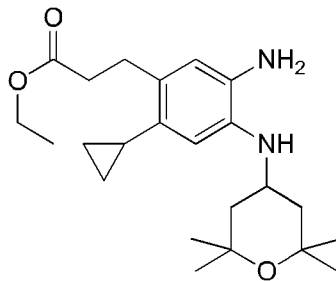
尔) 混合液在 20℃反应 16 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水(50 毫升), 然后用乙酸乙酯(20 毫升×3) 萃取, 合并有机相并依次用水(20 毫升)、盐水(20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到实施例 15C, 粗产品不需要进一点纯化, 直接用于下一步反应。

实施例 15D



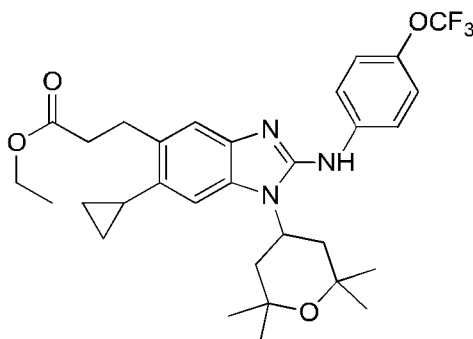
实施例 15C(1.8 克, 4.53 毫摩尔), 乙基-(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧硼烷-2-基)丙烯酸-2-乙酸甲酯(1.23 克, 5.44 毫摩尔), Pd(dppf)Cl₂(663 毫克, 906.1 微摩尔) 和碳酸铯(2.95 克, 9.06 毫摩尔)溶于二氧六环(20 毫升) 和水(2 毫升)的混合溶液中, 并在惰性气体的保护下 90℃反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 浓缩后加入水(20 毫升), 然后用乙酸乙酯(20 毫升×3) 萃取, 合并有机相并依次用水(20 毫升)、盐水(20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 并通过柱色谱纯化得到实施例 15D。

实施例 15E



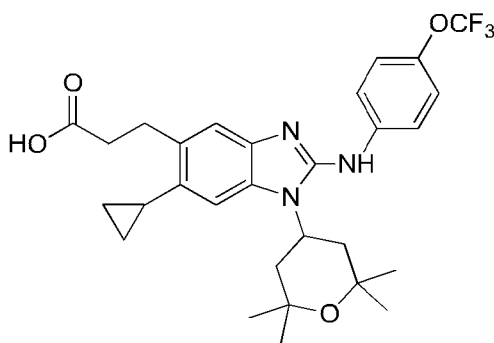
实施例 15D(1.11 克, 2.67 毫摩尔)溶于甲醇(12 毫升)中, 在 0℃下加入六水合氯化镍(2.53 克, 10.66 毫摩尔) 和 DMF(973.98 毫克, 13.33 毫摩尔, 1.03 毫升)。混合液在 0℃反应 10 分钟后, 加入硼氢化钠(403.3 毫克, 10.66 毫摩尔) 混合液在 20℃反应 16 小时。反应完毕后, 反应液过滤浓缩, 并向残渣中加入水(10 毫升), 然后用乙酸乙酯(20 毫升×3) 萃取, 合并有机相并依次用水(20 毫升)、盐水(20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到实施例 15E, 粗产品不需要进一步纯化, 直接用于下一步反应。

实施例 15F



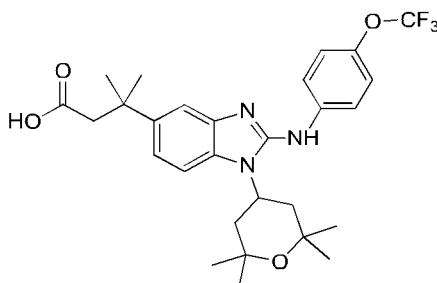
实施例 15E (200.00 毫克, 514.74 微摩尔) 和 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基) 苯(124.11 毫克, 566.22 微摩尔) 溶于四氢呋喃 (5.00 毫升) 混合溶液在 30℃ 搅拌 3 小时, 然后再加入 EDCI (197.35 毫克, 71.03 毫摩尔), 反应液在 70℃ 反应 3 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (5 毫升), 水相再用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并的有机相依次用水 (10 毫升) 和盐水 (10 毫升×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的粗产物, 粗产物通过柱色谱纯化得到实施例 15F。

实施例 15

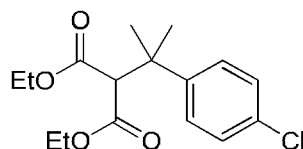


实施例 15F (170 毫克, 296.35 微摩尔) 和一水合氢氧化锂(62.18 毫克, 1.48 毫摩尔)溶于甲醇 (5.00 毫升) 和水 (1.00 毫升) 混合溶液中。混合溶液在 20℃ 反应 16 小时后。反应液减压浓缩得到粗产物, 粗产物通过高效液相色谱纯化得到实施例 15。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.27 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.22 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.28 (t, J=12.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.89 (dd, J=3.7, 12.8 Hz, 2H), 1.33 (d, J=11.6 Hz, 12H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H).

实施例 16

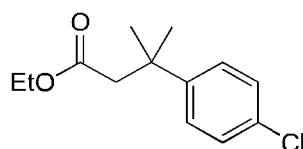


实施例 16A



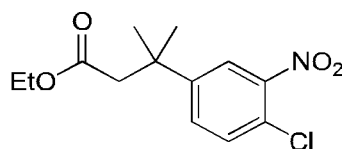
溴-(4-氯苯基)镁(1M)的四氢呋喃(10.99 毫升)溶液中加入氯化亚铜(19.78 毫克, 199.77 微摩尔, 4.78 微升), 反应液在 20℃ 搅拌 30 分钟, 然后在 0℃ 下用注射器加入 2-亚异丙基丙二酸二乙酯(2 克, 9.99 毫摩尔), 反应液升温到 40℃ 搅拌 3 小时, 反应混合物缓慢加入盐酸(1N, 10 毫升)淬灭, 然后用水(40 毫升)稀释, 然后用乙酸乙酯(30 毫升×2)萃取, 合并的有机层用盐水(30 毫升×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过柱色谱纯化得到实施例 16A。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.16 (t, J=7.09 Hz, 6 H), 1.57 (s, 6 H), 3.77 (s, 1 H), 4.08 (q, J=7.13 Hz, 4 H), 7.25 - 7.37 (m, 4 H).

实施例 16B



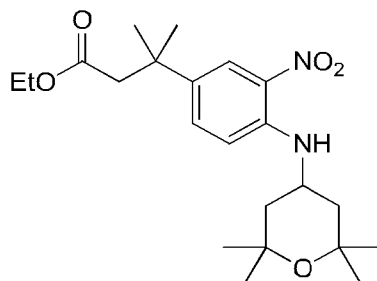
实施例 16A (1 克, 3.20 毫摩尔)的二甲基亚砜(10 毫升)溶液中加入氯化锂(271.07 毫克, 6.39 毫摩尔, 130.95 毫升)和水(300.00 毫克, 16.65 毫摩尔, 0.3 毫升), 反应液在 180℃ 搅拌 12 小时, 反应混合物用水(40 毫升)稀释, 然后用乙酸乙酯(30 毫升×2)萃取, 合并的有机层用盐水(30 毫升×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 16B。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.12 (t, J=7.15 Hz, 3 H), 1.46 (s, 6 H), 2.59 - 2.65 (m, 2 H), 4.00 (q, J=7.15 Hz, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 4 H).

实施例 16C



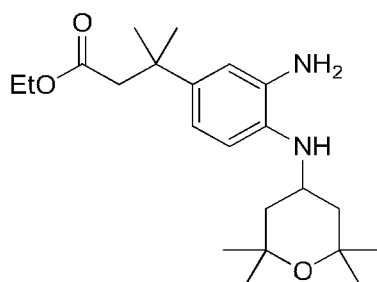
在 0℃ 下, 实施例 16B (0.58 克, 2.41 毫摩尔)的硫酸(8 毫升)溶液中加入硝酸钾(255.78 毫克, 2.53 毫摩尔), 搅拌 30 分钟。在 0℃ 下向反应液加入冰水(40 毫升)淬灭, 然后用乙酸乙酯(30 毫升×2)萃取, 合并的有机层用盐水(30 毫升×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到实施例 16C。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.12 (t, J=7.15 Hz, 3 H), 1.48 (s, 6 H), 2.65 (s, 2 H), 4.00 (q, J=7.15 Hz, 2 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.87 (d, J=2.13 Hz, 1 H).

实施例 16D



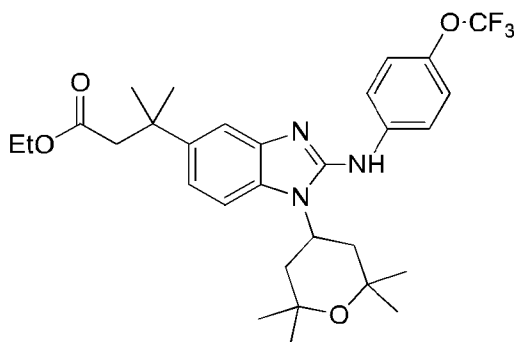
实施例 16C (0.47 克, 1.64 毫摩尔)的二甲基亚砜 (8 毫升)溶液中加入碳酸钾(682.05 毫克, 4.93 毫摩尔)和 2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-胺(310.41 毫克, 1.97 毫摩尔)。反应液在 130℃搅拌 24 小时。反应液加入氯化铵 (20 毫升)淬灭,然后用乙酸乙酯 (30 毫升×2)萃取,合并的有机层用盐水 (30 毫升×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到的残余物通过板分离纯化得到实施例 16D。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.11 - 1.19 (m, 3 H), 1.25 - 1.30 (m, 6 H), 1.31 - 1.42 (m, 7 H), 1.42 - 1.47 (m, 6 H), 2.05 (dd, J=12.78, 3.36 Hz, 2 H), 2.60 (s, 2 H), 3.92 - 4.08 (m, 3 H), 6.87 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 1 H), 7.88 (br d, J=7.46 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.32 Hz, 1 H).

实施例 16E



氮气的保护下,实施例 16D (0.15 克, 368.99 微摩尔)的甲醇(5 毫升)溶液中加入钨碳(0.03 克, 10% 纯度),把悬浮液抽真空用氢气置换多次然后在氢气 (15 psi) 氛围下 25℃搅拌 1 小时。对反应液进行过滤,对滤液进行减压浓缩得到实施例 16E,产物直接用于下一步,不需要进一步纯化。

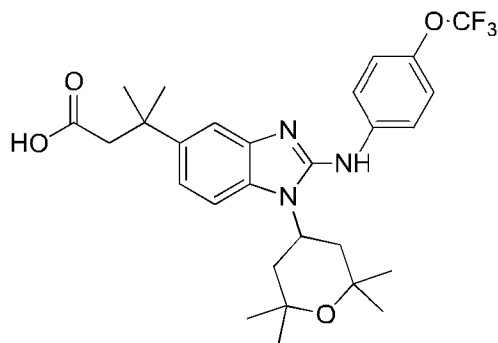
实施例 16F



在 25℃下,实施例 16E (138 毫克, 366.50 微摩尔)的四氢呋喃(5.00 毫升)溶液中加入 1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯(88.36 毫克, 403.15 微摩尔, 65.46 微升),搅拌 1 小时,然后再加入 EDCI (140.52 毫克, 733.01 微摩尔),使反应液升温到 70℃搅拌 1 小时,对反应液进行减压浓缩去除四氢呋喃,残余物用水 (50 毫升)

稀释，然后用乙酸乙酯（20 毫升×2）萃取，合并的有机层用盐水（30 毫升×1）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到的残余物通过板分离纯化得到实施例 16F。

实施例 16



实施例 16F (134 毫克, 238.59 微摩尔) 的四氢呋喃 (1.00 毫升) 和水 (1.00 毫升) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (30.04 毫克, 715.77 微摩尔), 反应液在 60℃ 搅拌 2 小时。反应混合物用盐酸 (1N) 酸化调节 PH 值为 3 然后通过过滤收集沉淀物即为实施例 16。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 1.30 - 1.45 (m, 11 H), 1.49 (s, 6 H), 1.99 (dd, J=12.86, 3.83 Hz, 2 H), 2.37 (br t, J=12.80 Hz, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 4.96 (br d, J=3.89 Hz, 1 H), 7.34 - 7.55 (m, 1 H), 7.34 - 7.55 (m, 6 H), 7.64 (d, J=8.66 Hz, 1 H).

实验例 1: IDH1 体外酶活性测试

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

试剂:

基础反应缓冲液: 50 mM KH₂PO₄, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 10% glycerol, 150 mM NaCl, 0.05% BSA, 2 mM b-ME, 0.003% Brij35

底物和辅助因子:

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

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

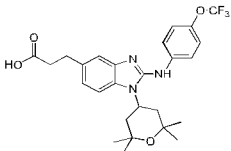
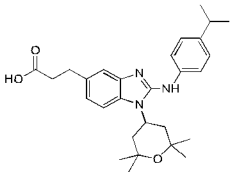
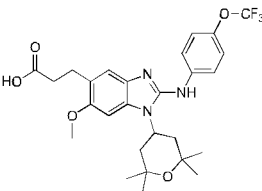
IDH1 (R132C): 500 μ M α -KG + 15 μ M NADPH

反应过程:

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

实验结果见表 1:

表1 IDH1体外酶(IDH1 R132H)活性IC₅₀测试结果

实施例	结构	IDH1 R132H (nM)
实施例 1		141.9
实施例 2		95.01
实施例 4		72.7

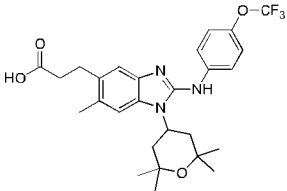
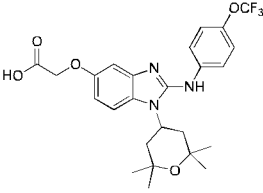
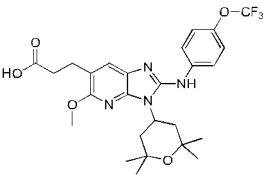
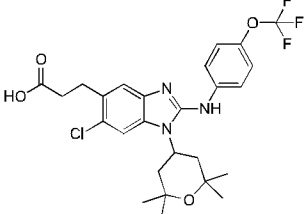
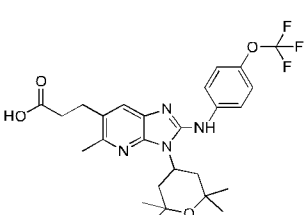
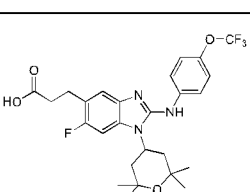
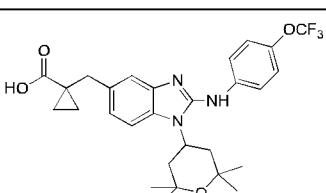
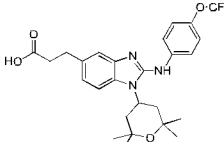
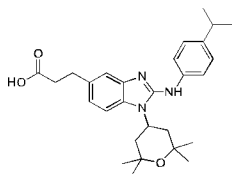
实施例 5		11.6
实施例 6		499.3
实施例 7		53.79
实施例 8		58.4
实施例 10		62.72
实施例 11		257.4
实施例 14		167.9

表2 IDH1体外酶(IDH1 R132C、WT)活性IC₅₀测试结果

实施例	结构	IDH1 R132C (nM)	IDH1 WT (nM)
实施例 1		90.2	无活性

实施例 2		115	11400
-------	---	-----	-------

实验例2：IDH1细胞学活性测试

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

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

实验流程如下：

- 1) 化合物用 DMSO 作 3 倍梯度稀释后加入到细胞培养板中，共 10 个浓度，每个浓度双复孔。阴性对照孔只含 DMSO，阳性对照孔含终浓度为 5 μ M 的 AGI-5198。所有孔的 DMSO 终浓度为 0.5%。
- 2) 将 IDH1 突变体细胞株以 40000 个细胞/孔的密度种入已含化合物的细胞培养板中。将细胞与化合物在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中共孵育 3 天。
- 3) 3 天后，取 10 μ l 细胞培养上清，用 ddH₂O 水稀释 20 倍至 200 μ l 并混匀，从中取出 50 μ l 稀释液加入 200 μ l 沉淀剂（含 0.4 μ g/ml D- α -Hydroxyglutaric acid-13C5 的乙腈）。4000 rpm 离心 10 分钟后，取 100 μ l 上清用 LC-MS 检测 2HG 的含量。
- 4) 同时平行用 ATPlite 1Step 试剂盒按说明书方法检测化合物对 IDH1 突变体细胞株细胞活力的影响。
- 5) 用 2HG 含量数据及时各浓度化合物对 IDH1 突变体的抑制率百分比（抑制率%），计算公式为：
抑制率% = (CPD - ZPE) / (HPE - ZPE) $\times$ 100% *

用细胞活力数据计算化合物对 IDH1 突变体细胞株的细胞毒性百分比（细胞毒性%），计算公式为：
细胞毒性% = (1 - CPD / ZPE) $\times$ 100% *

CPD：化合物孔的信号值

ZPE：阳性对照孔信号平均值，用 0.5%DMSO 代替化合物

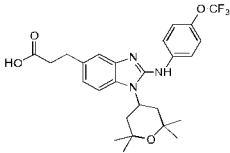
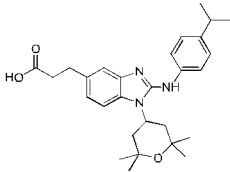
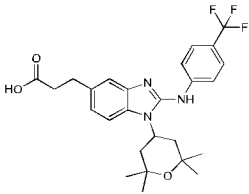
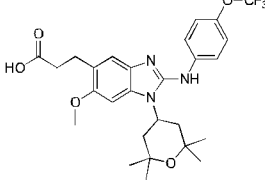
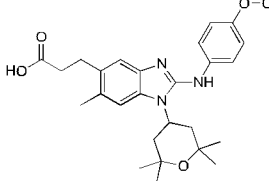
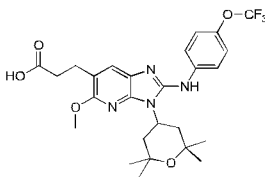
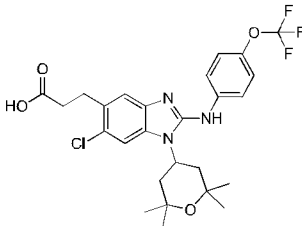
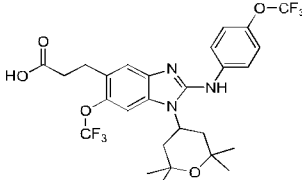
HPE：阳性对照孔信号平均值，含有 5 μ M AGI-5198

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

实验结果见表 3、表 4：

表3 IDH1体外细胞（U87MG）活性IC₅₀测试结果

实施例	结构	U87MG
-----	----	-------

		IDH1-R132H (nM)
实施例 1		183.9
实施例 2		100.6
实施例 3		212.4
实施例 4		240.3
实施例 5		87.72
实施例 7		173.2
实施例 8		118.9
实施例 9		729.1

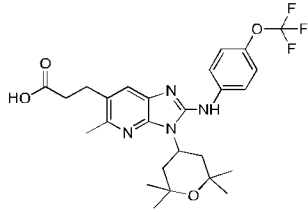
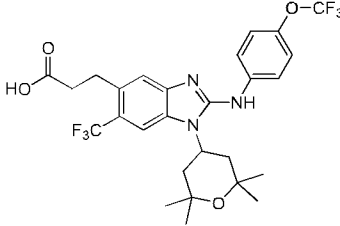
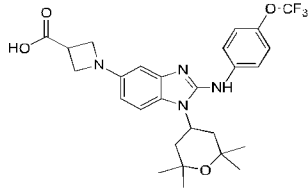
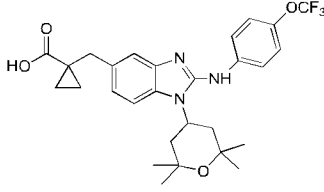
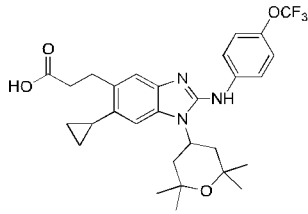
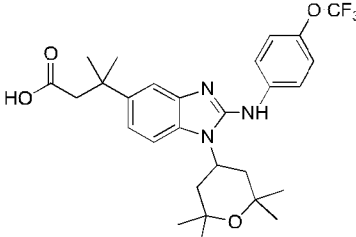
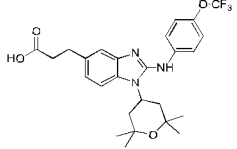
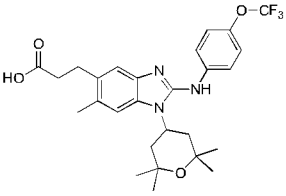
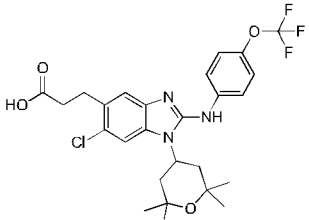
实施例 10		100.5
实施例 12		720.2
实施例 13		512.3
实施例 14		132.1
实施例 15		133.5
实施例 16		595.1

表4 IDH1体外细胞（HT1080）活性IC₅₀测试结果

实施例	结构	HT1080 IDH1 R132C (nM)
实施例 1		137.2

实施例 5		45.42
实施例 8		116.3

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

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

将荷有 U87-IDH1R132H 脑原位肿瘤的小鼠分为三组，分别给予 100 mg/kg BAY032 或者实施例 1 处理，每日给药两次，共给药 3 次，另一组小鼠不做任何处理作为阴性对照。给药 0.25 小时、2 小时和 8 小时后，分别取 3 只小鼠的脑瘤、癌旁脑组织和血浆检测 2-HG 的含量，以阴性对照组小鼠的相应组织作为对照。

实验结果如图 1 所示。给药 0.25 小时即可大大降低肿瘤及血浆中致癌代谢产物 2-HG 的含量，其效果与 BAY032 相当。这一效果能至少持续到 8 小时。在癌旁脑组织中，实施例 1 对 2-HG 含量的减低效果不明显且低于 BAY032。

实施例 1 在脑瘤和脑旁组织中的总暴露量(AUC)分别为 540777 nM·hr，58872 nM·hr，而 BAY032 在脑瘤和脑旁组织中的总暴露量(AUC)分别为 219710 nM·hr，102336 nM·hr。

结论：本发明化合物具有显著的 IDH1 突变体抑制作用和良好的选择性，同时在脑瘤和脑旁组织中的具有更好的分布比例，可降低对正常脑组织的潜在副作用。

实验例 4：动力学溶解度的测定

将受试化合物溶解在 DMSO 中，以制备 10 mmol/L 的储备液。用磷酸盐缓冲液稀释至理论浓度 200 μ M (含 2%DMSO)。室温震荡平衡 24 小时，抽滤，取上清液，采用 HPLC-UV 分析检测。用移液管 (Eppendorf Research 公司) 将 980 μ L 溶出介质加入到 2 mL 的螺旋盖的玻璃管形瓶中。将 20 μ L 各受试化合物的原液以及 QC 样品添加到相当于 pH 6.5 的动力学检测溶液的缓冲溶液中。受试化合物和 DMSO 溶液的终浓度分别是为 200 μ M 和 2%。药瓶压盖。最大浓度的理论值为 200 μ M。室温下以每分钟 880 转的速度旋转摇动该混合物 24 小时。将小瓶离心 30 分钟，每分钟 13000 转。用数字移液管将 200 μ L 上清液加入到 96-孔板中。用高效液相色谱法光谱测定的受试化合物的溶解度。

表 5 动力学溶解度的测试结果

化合物	溶解度(μ M) pH 2.0	溶解度(μ M) pH 6.5	溶解度(μ M) pH 7.4
BAY032	9.09	<1.0	20.48
实施例 1	185.85	4.96	62.07

如表 5 中所示, 与 BAY032 相比, 本发明实施 1 表现出优异的水溶解度 (在三个不同 pH 值条件下)。因此, 本发明的化合物比现有技术显然更易溶于水。

实验例 5: 体内药代动力学性质研究

实验方法: 该研究的目的是为了测定该化合物药代动力学参数, 并计算其在雄性 CD-1 小鼠中的口服生物利用度。该项目使用六只雄性 CD-1 小鼠, 三只小鼠进行静脉注射给药, 给药剂量为 1 mg/kg, 收集给药后 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 的血浆样品, 另外三只小鼠口服灌胃给药, 给药剂量为 20 mg/kg, 收集 0 h (给药前) 和给药后 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 的血浆样品, 然后对收集的样品进行 LC/MS/MS 分析并采集数据, 采集的分析数据用 Phoenix WinNonlin 6.3 软件计算相关药代动力学参数。

实验结果见表 6。

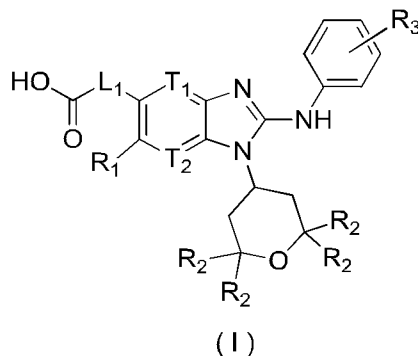
表 6 体内药代动力学实验结果

	$C_{\max}$ (ng/mL) 峰浓度	Cl (mL/min/kg) 清除率	V_{dss} (L/kg) 表观分布容积	$T_{1/2}$ (h) 半衰期	IV AUC _{0-inf} (ng•h/mL) 静脉注射暴露量	PO AUC _{0-inf} (ng•h/mL) 口服暴露量	F (%) 生物利用度
BAY032	14467	0.537	1.05	1.38	3800	71250	93.7
实施例 1	18867	9.54	2.16	2.75	3461	107157	155

结论: 与 BAY032 相比, 本发明化合物具有更好的生物利用度和暴露量。

权 利 要 求

1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

T₁、T₂ 分别独立地选自: N 或 CH;

R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基;

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂, 或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₆ 烷基;

R₃ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基;

L₁ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: -C₁₋₆ 烷基-、-C₁₋₆ 杂烷基-、-3~6 元杂环烷基-、-C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-;

R 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基;

R' 选自: F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me;

所述 C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基之“杂”选自 N、-O-、-S-、-NH-;

上述杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2、3 或 4。

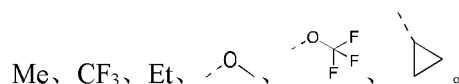
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基。

3. 根据权利要求 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: Me、Et、.

4. 根据权利要求 3 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、Et、.

5. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙基。

6. 根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自: H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、



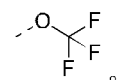
7.根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂，或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基。

8.根据权利要求 7 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me。

9.根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₃ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基。

10.根据权利要求 9 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₃ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：Me、Et、。

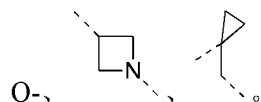
11.根据权利要求 10 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₃ 选自：Me、CF₃、Et、、CH(CH₃)₂、



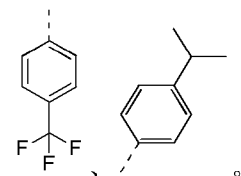
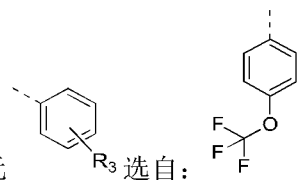
12.根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L₁ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-O-、4 元杂环烷基-、-环丙基-C₁₋₃ 烷基-。

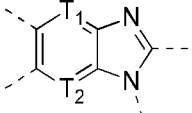
13.根据权利要求 12 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L₁ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：-(CH₂)₂-、-CH₂-O-、-吡啶基-、-环丙基-CH₂-。

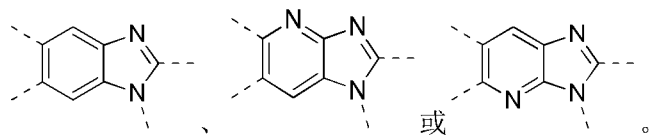
14.根据权利要求 13 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L₁ 选自：-(CH₂)₂-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂-



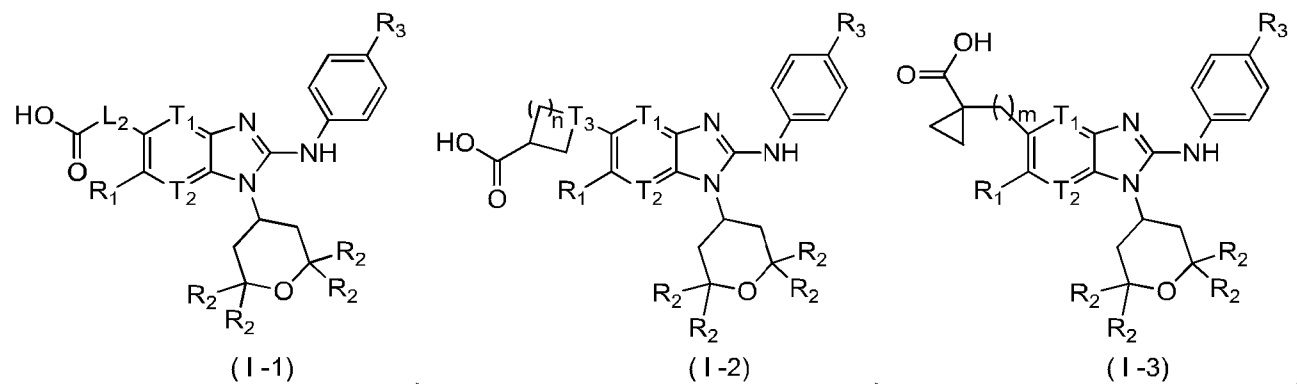
15.根据权利要求 1 或 11 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元



16. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自:



17. 根据权利要求 1~11 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:



其中,

n 选自: 0、1 或 2;

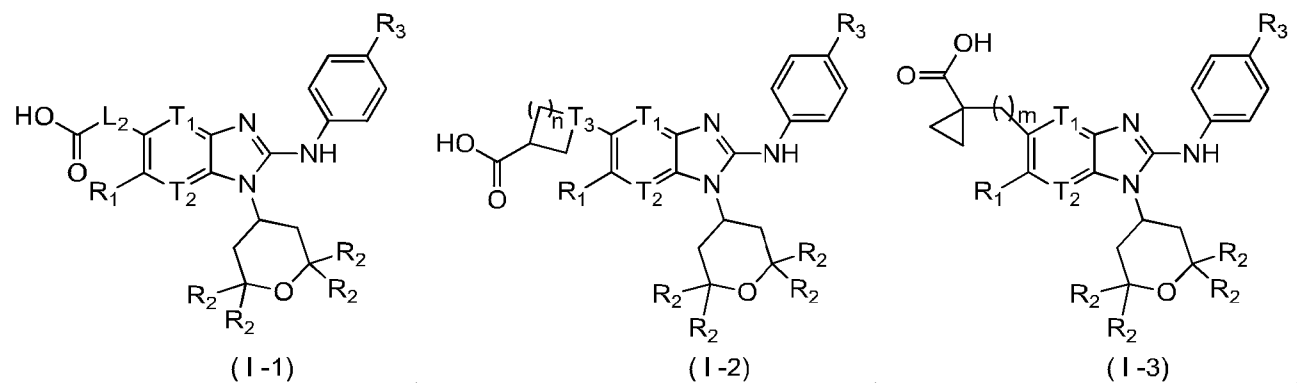
m 选自: 1、2 或 3;

T₁、T₂、T₃ 分别独立地选自: N 或 CH;

L₂ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: -C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷氧基-;

R、R₁、R₂、R₃ 如权利要求 1~11 所定义。

18. 根据权利要求 17 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:



其中,

n 选自: 0、1 或 2;

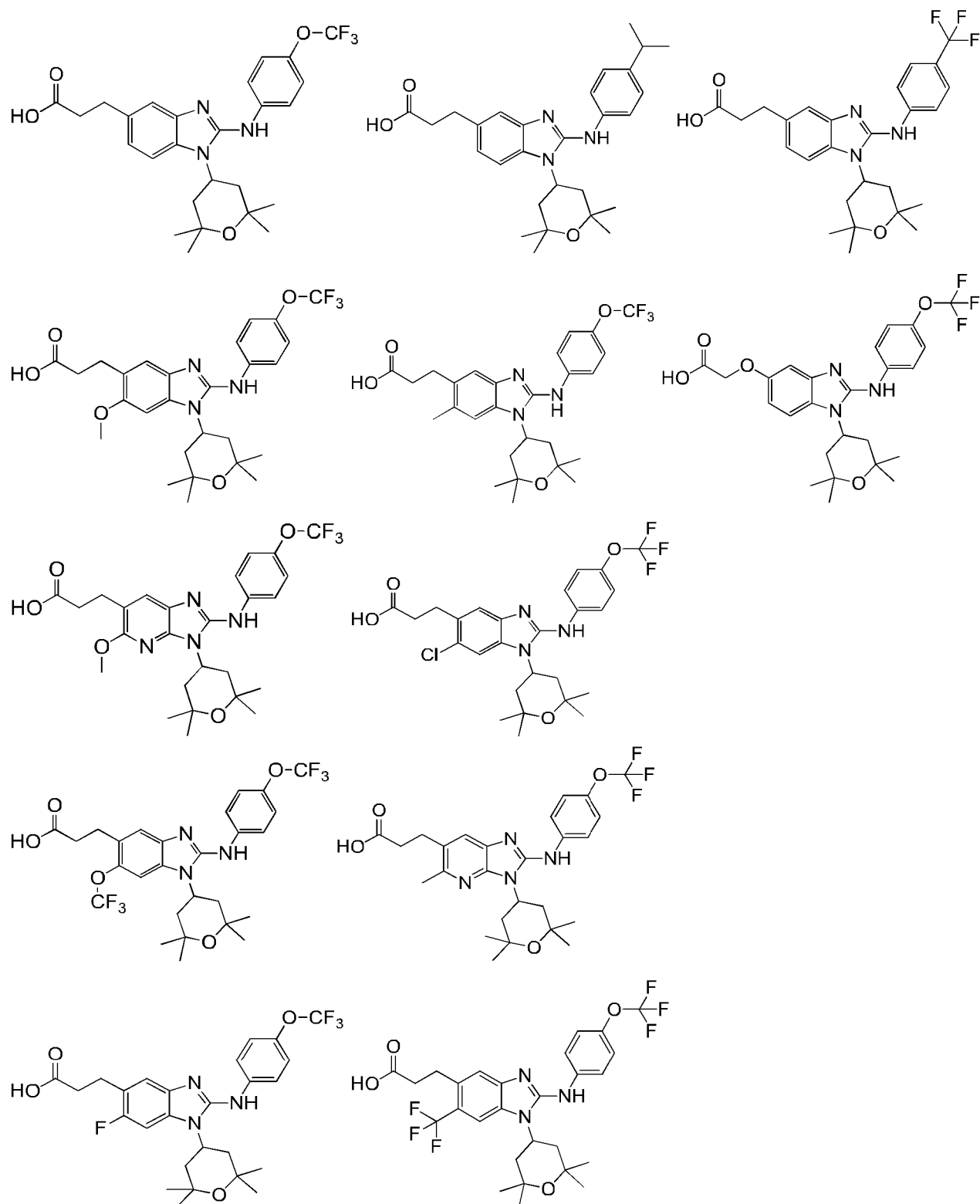
m 选自: 1、2 或 3;

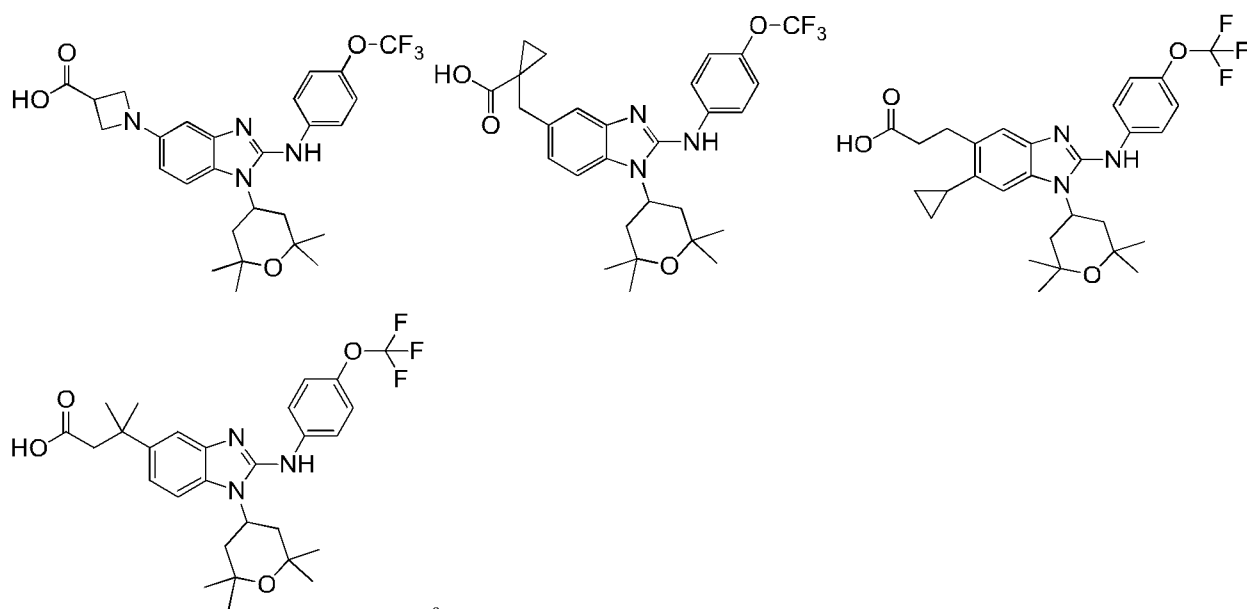
T₁、T₂、T₃ 分别独立地选自: N 或 CH;

L₂ 选自: $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-O-$;

R、R₁、R₂、R₃ 如权利要求 17 所定义。

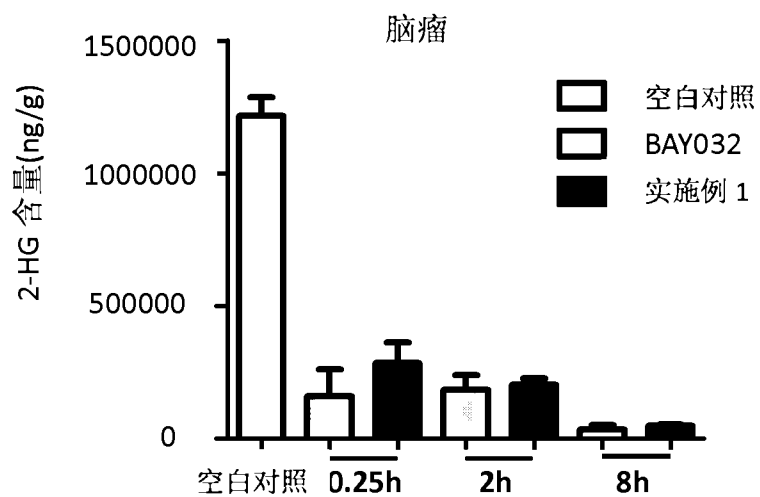
19. 下式化合物:



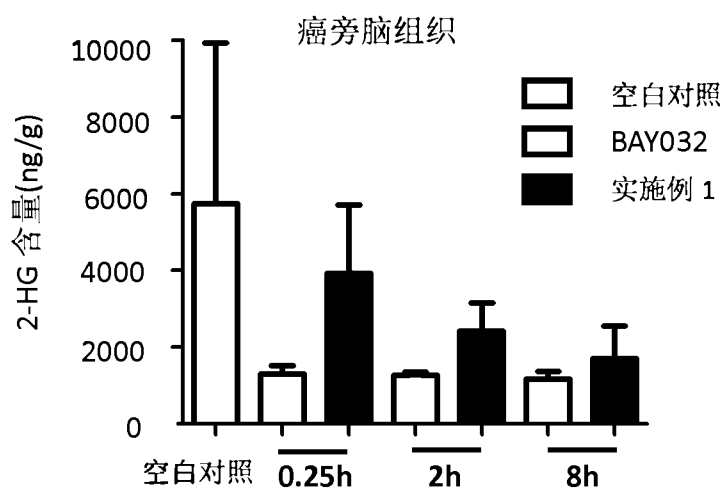


20. 一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~19 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

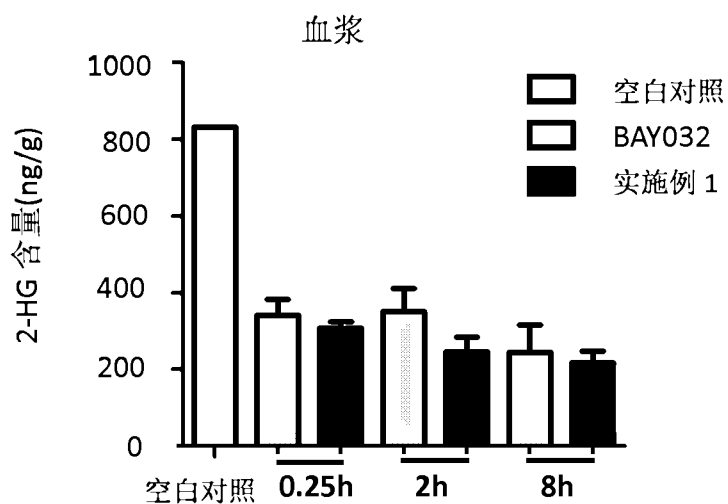
21. 根据权利要求 1~19 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 20 的组合物在制备 IDH 突变体抑制剂相关药物上的应用。



a



b



c

图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/091270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方 (WANFANG), REGISTRY, CAPLUS: 苯并咪唑, 四氢吡喃, 异柠檬酸脱氢酶, IDH, benzimidazol, isocitrate dehydrogenase?, tetrahydropyran?.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017012967 A1 (BAYER PHARMA AG) 26 January 2017 (2017-01-26) entire document, particularly description, page 4, paragraph 16 to page 6, paragraph 15	1-21
A	WO 2017005674 A1 (BAYER PHARMA AG) 12 January 2017 (2017-01-12) entire document	1-21
A	WO 2017009325 A1 (BAYER PHARMA AG) 19 January 2017 (2017-01-19) entire document	1-21
A	US 20160145240 A1 (KOREA INST SCI & TECH) 26 May 2016 (2016-05-26) entire document	1-21

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

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2018

Date of mailing of the international search report

29 August 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/091270

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017012967	A1	26 January 2017	EP	3121166	A1	25 January 2017
				CA	2992960	A1	26 January 2017
				EP	3325451	A1	30 May 2018
				CN	108026053	A	11 May 2018
WO	2017005674	A1	12 January 2017	CA	2991360	A1	12 January 2017
				CN	107949557	A	20 April 2018
				EP	3319945	A1	16 May 2018
WO	2017009325	A1	19 January 2017	CN	108026052	A	11 May 2018
				CA	2992364	A1	19 January 2017
				EP	3322694	A1	23 May 2018
				US	20180201585	A1	19 July 2018
US	20160145240	A1	26 May 2016	US	9586936	B2	07 March 2017
				KR	20160063026	A	03 June 2016
				WO	2016085221	A2	02 June 2016
				WO	2016085221	A3	15 September 2016
				KR	1850282	B1	31 May 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/091270

A. 主题的分类

C07D 235/30(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)n; A61K 31/437(2006.01)n; 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)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Registry, CAplus: 苯并咪唑, 四氢吡喃, 异柠檬酸脱氢酶, IDH, benzimidazol, isocitrate dehydrogenase?, tetrahydropyran?。

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	WO 2017012967 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 1月 26日 (2017 - 01 - 26) 全文, 特别是说明书第4页第16段-第6页第15段	1-21
A	WO 2017005674 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 1月 12日 (2017 - 01 - 12) 全文	1-21
A	WO 2017009325 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 全文	1-21
A	US 20160145240 A1 (KOREA INST SCI & TECH) 2016年 5月 26日 (2016 - 05 - 26) 全文	1-21

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 8月 14日

国际检索报告邮寄日期

2018年 8月 29日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

受权官员

韦欣煜

传真号 (86-10)62019451

电话号码 86-(20)-28950956

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091270

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017012967	A1	2017年 1月 26日	EP	3121166	A1	2017年 1月 25日
				CA	2992960	A1	2017年 1月 26日
				EP	3325451	A1	2018年 5月 30日
				CN	108026053	A	2018年 5月 11日
WO	2017005674	A1	2017年 1月 12日	CA	2991360	A1	2017年 1月 12日
				CN	107949557	A	2018年 4月 20日
				EP	3319945	A1	2018年 5月 16日
WO	2017009325	A1	2017年 1月 19日	CN	108026052	A	2018年 5月 11日
				CA	2992364	A1	2017年 1月 19日
				EP	3322694	A1	2018年 5月 23日
				US	20180201585	A1	2018年 7月 19日
US	20160145240	A1	2016年 5月 26日	US	9586936	B2	2017年 3月 7日
				KR	20160063026	A	2016年 6月 3日
				WO	2016085221	A2	2016年 6月 2日
				WO	2016085221	A3	2016年 9月 15日
				KR	1850282	B1	2018年 5月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)