



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109641887 B

(45) 授权公告日 2022.09.20

(21) 申请号 201780051410.0

(22) 申请日 2017.06.21

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109641887 A

(43) 申请公布日 2019.04.16

(30) 优先权数据

62/353,298 2016.06.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/038549 2017.06.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/223202 EN 2017.12.28

(73) 专利权人 美国政府健康及人类服务部

地址 美国马里兰州

专利权人 北卡罗来纳大学查珀尔希尔分校

(72) 发明人 马修·布莱恩·博克瑟 王晓东

凯勒·瑞恩·布里马科姆

曼迪·伊雷妮·艾米丽·戴维斯

方育红 马修·霍尔

阿吉特·贾达夫

苏伦德拉·卡拉瓦迪 刘莉

纳塔利娅·马丁内斯

安德鲁·路易斯·麦基弗

拉詹·普拉加尼

杰森·马修·罗德

安东·西梅奥诺夫 赵炜 沈敏

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

专利代理师 徐丽华

(51) Int.Cl.

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2016/106331 A1, 2016.06.30

CN 107428690 A, 2017.12.01

CN 105209460 A, 2015.12.30

CN 102985557 A, 2013.03.20

Zheng, BS et al.. Crystallographic Investigation and Selective Inhibition of Mutant Isocitrate Dehydrogenase. 《ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS》. 2013, 第4卷 (第6期), 第542-546页.

审查员 刘露

权利要求书6页 说明书45页

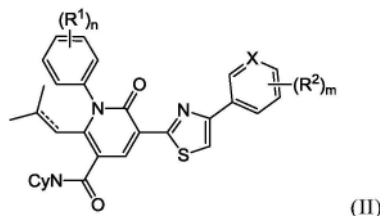
(54) 发明名称

可用于治疗癌症的突变IDH1抑制剂的噻唑衍生物

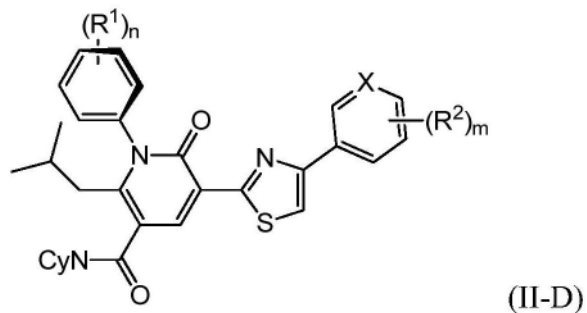
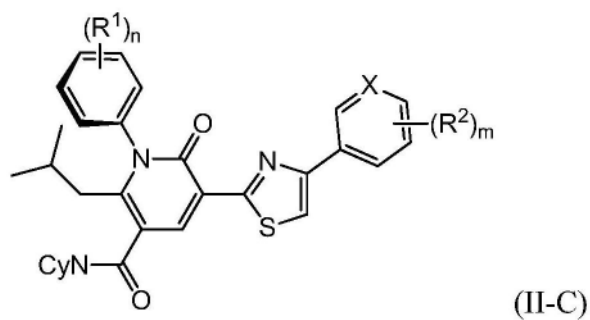
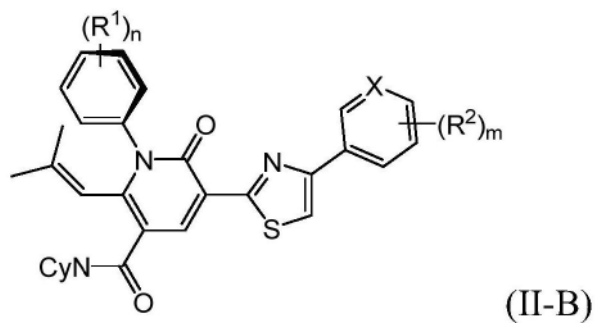
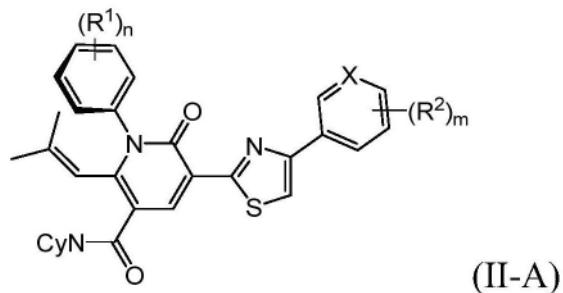
(57) 摘要

一种式II的化合物或其药学上可接受的盐, 其中CyN是通过氮原子结合的环胺基团; X是C或N; R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地是卤素、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基)氨基; m和n各自独立地为1、2或3, 并且表示单键或双键, 其中不包括3-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)-1-(2-乙基-5-甲氧基苯基)-6-(2-甲基丙-1-烯-1-

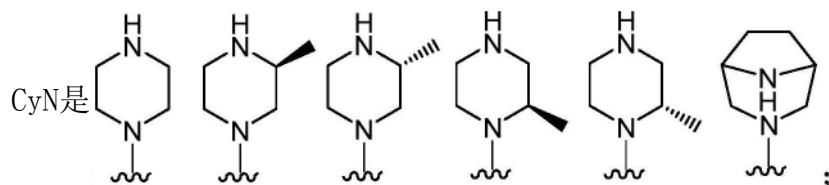
基)-5-(哌嗪-1-羰基)吡啶-2(1H)-酮阻转异构体的外消旋混合物。



1. 一种式II-A、II-B、II-C或II-D的阻转异构体化合物或其药学上可接受的盐：



其中



当X是C时,  $R^2$ 为4-Cl、4- $CF_3$ 、4- $CHF_2$ 或4-CN;

当X为N时,  $R^2$ 为4- $CF_3$ 、4- $CHF_2$ 或4- $CH_3O$ ;

$R^1$ 为2- $C_2H_5$ 、5- $CH_3O$ ;或2- $C_2H_5$ 、5-Cl;或2-Cl、5- $(CH_3)_2N$ ;或2- $C_2H_5O$ 、5- $C_2H_5O$ ;或2- $C_2H_5O$ 、5-Cl;或3- $C_2H_5O$ 、5-NC或二-2,6- $C_2H_5$ ;

m为1;

n为2;和

至少一个R<sup>1</sup>基团是邻位取代基并且式II-A、II-B、II-C或II-D的阻转异构体超过其相应的对映体存在。

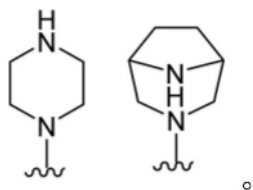
2. 根据权利要求1所述的阻转异构体化合物或盐,其中所述阻转异构体基本上不含相应的对映体。

3. 根据权利要求1或2所述的阻转异构体化合物或盐,其中X为C并且R<sup>2</sup>为4-Cl、或4-CF<sub>3</sub>。

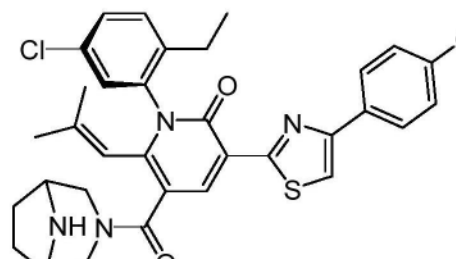
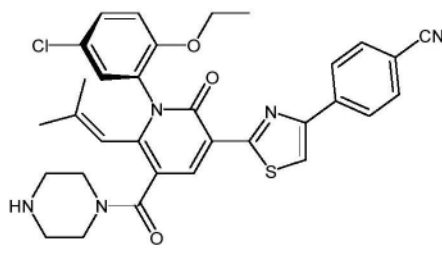
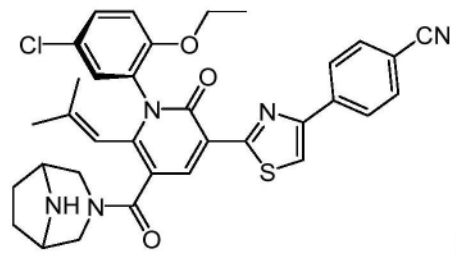
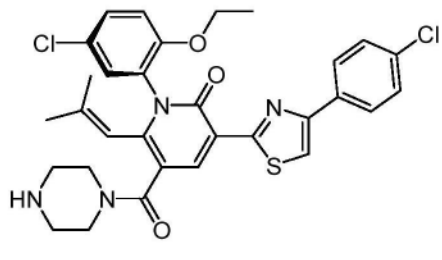
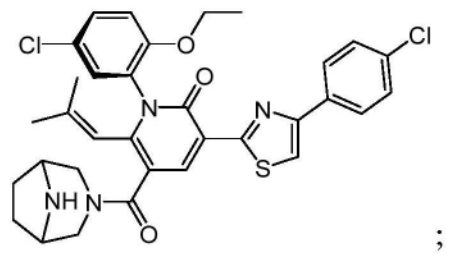
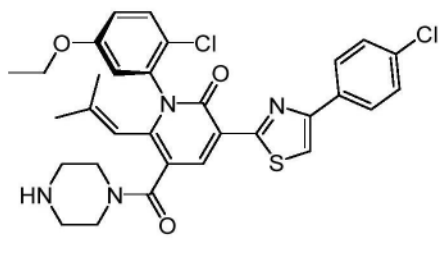
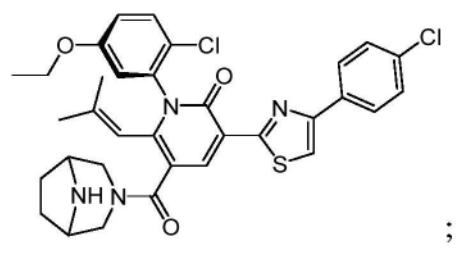
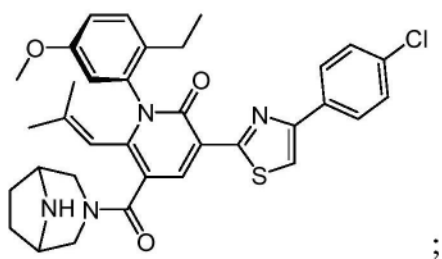
4. 根据权利要求1或2所述的阻转异构体化合物或盐,其中X为N并且R<sup>2</sup>为4-CF<sub>3</sub>。

5. 根据权利要求1或2所述的阻转异构体化合物或盐,其中n为2并且R<sup>1</sup>为2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、5-CH<sub>3</sub>O;或2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、5-Cl;或2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O、5-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O;或2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O、5-Cl;或二-2,6-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。

6. 根据权利要求1或2所述的阻转异构体化合物或盐,其中CyN-是:

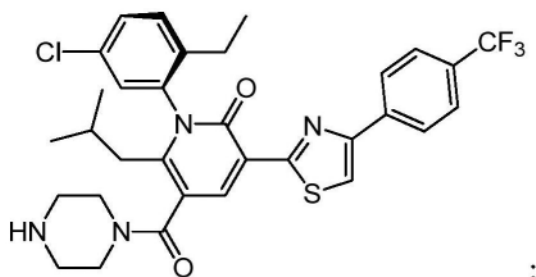


7. 一种阻转异构体化合物或其盐,其中所述阻转异构体化合物是下列化合物中的一种:

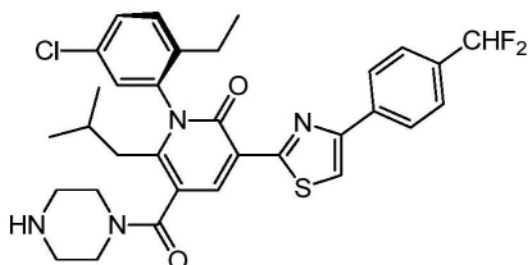




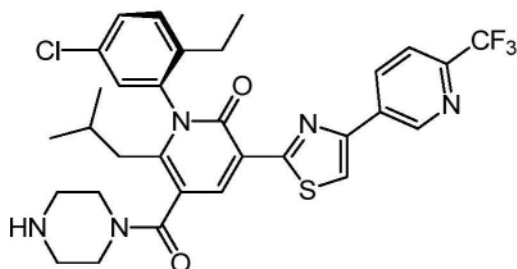




;



; 或



,

其中所述阻转异构体化合物超过其相应的对映体存在。

8. 一种包括根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或盐、以及药学上可接受的载体的药物组合物。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或盐、或者根据权利要求8所述的组合物在制备用于治疗通过存在IDH1突变表征的癌症的药物中的用途,其中所述IDH1突变引起酶在患者中催化 $\alpha$ -酮戊二酸到R(-)-2-羟基戊二酸的NADPH-依赖性还原的新能力。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述IDH1突变是IDH1 R132H或IDH1 R132C突变。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述癌症选自神经胶质瘤、急性髓性白血病、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、肉瘤、慢性粒单核细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、软骨肉瘤或结肠癌。

12. 根据权利要求9所述的用途,其中所述癌症为胶质母细胞瘤。

13. 根据权利要求9所述的用途,其中所述癌症为急性髓系白血病。

14. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或盐、或者根据权利要求8所述的组合物在制备用于治疗Ollier病或Maffucci综合征的药物中的用途。

15. 根据权利要求9至14中任一项所述的用途,其中所述治疗进一步包括给予至少一种其他治疗剂。

## 可作用于治疗癌症的突变IDH1抑制剂的噻唑衍生物

[0001] 相关申请的交叉引证

[0002] 本申请要求于2016年6月22日提交的美国临时申请号62/353,298的 优先权,由此通过引证将其全部内容并入本文中。

### 背景技术

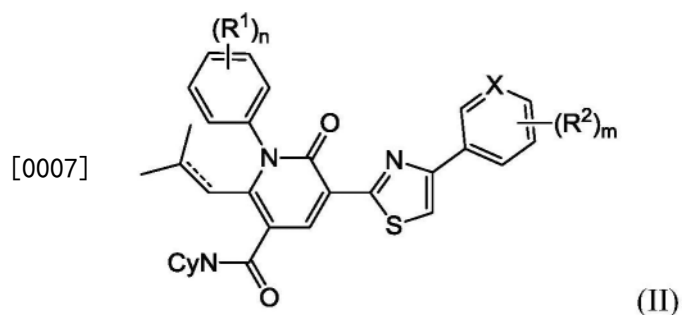
[0003] 异柠檬酸脱氢酶1 (IDH1, 蛋白质登录号NP\_005887.2) 是一种酶,其 正常功能是将异柠檬酸转化为 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutarate)。该酶的突变 形式,其中精氨酸132突变为组氨酸的最常见的IDH1 (R132H),在包括神 经胶质瘤、胆管癌、软骨肉瘤和AML的多种癌症中是常见的。IDH1 (R132H、R132C、R132S) 突变和类似的IDH1突变是获得性功能突变, 其引起酶获得催化 $\alpha$ -酮戊二酸到R-2-羟基戊二酸(2HG)的NADPH-依赖性 还原的能力。已显示2HG水平升高导致人类脑肿瘤风险升高。2HG被描 述为一种代谢产物,并且提出的作用模式是它导致组蛋白的高甲基化,从 而抑制细胞分化和癌细胞的发展。

[0004] 突变IDH1是抗癌治疗的有吸引力的靶标。抑制突变IDH1降低了2HG 的水平。预计较低的2HG水平会产生较少的未分化的癌细胞。此外,抑 制突变IDH1预计对非癌细胞具有较小影响,因为这些细胞不表达IDH1 突变,从而与典型的细胞毒性抗癌剂相比具有较低的毒性。

[0005] 由于这些原因,需要突变IDH1抑制剂来进行抗癌治疗。本公开内容 提供了突变IDH1抑制剂并且具有以下说明书中阐述的另外的优点。

### 发明内容

[0006] 本公开内容包括式II的化合物或其药学上可接受的盐:



[0008] 其中

[0009] CyN是通过氮原子结合(键合)的环胺基团(cyclic amine group),该环胺 基团可选地被一个或多个独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_2$ 烷基和 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的取 代基取代;

[0010] X是C或N;

[0011]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为卤素、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、二( $C_1$ - $C_5$  烷基)氨基;

[0012] m和n各自独立地为1、2或3;和

[0013] -----表示单键或双键,



[0014] 其中不包括3-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)-1-(2-乙基-5-甲氧基苯基)-6-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-5-(哌嗪-1-羰基)吡啶-2(1H)-酮阻转异构体(atropisomer)的外消旋混合物(消旋混合物)。

[0015] 还公开了包括式II的化合物或盐以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0016] 还公开了治疗通过存在IDH1突变表征的癌症的方法,其中IDH1突变引起酶在患者中催化 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutarate)到R(-)-2-羟基戊二酸(R(-)-2-hydroxyglutarate)的NADPH-依赖性还原(NADPH-dependent reduction)的新能力,该方法包括将式II的化合物或其盐给予需要其的患者 的步骤。

[0017] 在一些实施方式中,IDH1突变是IDH1R132H或IDH1R132C突变。

[0018] 还公开了治疗通过存在IDH1突变表征的癌症,诸如神经胶质瘤(glioma)(胶质母细胞瘤(glioblastoma))、急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia)、急性髓样白血病(急性髓系白血病,acute myeloid leukemia)、骨髓增生异常(骨髓增生异常综合征,myelodysplastic)/骨髓增殖性肿瘤、肉瘤、慢性粒单核细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、星形细胞瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、软骨肉瘤或结肠癌的方法,该方法包括将治疗有效量的本公开内容的化合物或盐给予需要这种治疗的患者。本公开内容还包括治疗Ollier病(Ollier disease)和Maffucci综合征(Maffucci syndrome)的方法,该方法包括将治疗有效量的本公开内容的化合物给予需要这种治疗的患者。

## 具体实施方式

[0019] 术语

[0020] 使用标准命名法描述化合物。除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0021] 术语“一个”和“一种”不表示数量的限制,而是表示存在至少一个所引用的项目。术语“或”表示“和/或”。术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应被解释为开放式术语(即,意味着“包括,但不限于”)。

[0022] 除非本文另有说明,否则对数值范围的描述仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独的值被并入说明书中,如同其在本文中单独引用。所有范围的端点都包括在该范围内,并且可独立地组合。

[0023] 除非本文另有说明或上下文另外明显矛盾,否则本文所述的所有方法均可以任何合适的顺序进行。除非另外声明,否则任何和所有示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用旨在用于说明,并不对本公开内容的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被理解为,表明任何未要求保护的要素对于本发明的实施来说是必不可少的。除非另外定义,否则本文中使用的技术和科学术语具有与本公开领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0024] 此外,本公开内容包含将一个或多个所列权利要求中的一个或多个限制、要素、条款和描述性术语引入到另一个权利要求中的所有的变型、组合和置换。例如,从属于另一个权利要求的任何权利要求可以修改成包括在从属于同样的基础权利要求的任何其它权利要求中发现的一个或多个限制。在要素以列表形式,例如以马库什组形式呈现的情况下,还公开了要素的每个亚组,并且可以从组中移除任何一个或多个要素。

[0025] 所有化合物应理解为包括化合物中存在的原子所有可能的同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通常举例来说,但不限于此,氢的同位素包括氕和氘,并且碳的同位素包括 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。

[0026] 式I包括式I的所有药学上可接受的盐。

[0027] 式II包括式II的所有药学上可接受的盐和所有子式,例如式II-A和 II-B。

[0028] 开放式结束术语“包括”,包含中间和封闭术语“基本上由.....组成”和“由.....组成”。

[0029] 术语“取代的”是指指定原子或基团上的任意一个或多个氢被选定的基团所取代,条件是不超过指定原子的正常化合价。当取代基是氧代基(oxo)(即=O)时,则原子上的2个氢被取代。当芳香族部分被氧代基取代时,芳环被相应的部分不饱和环取代。例如,被氧代基取代的吡啶基团是吡啶酮。只有当这种组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体时,取代基和/或变量的组合才是被允许的。稳定的化合物或稳定的结构是指化合物足够强健(robust)以从反应混合物中经受分离,并随后配制成有效的治疗剂。

[0030] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。

[0031] “烷基”包括支链和直链饱和脂族烃基,具有特定数目的碳原子,通常为1至约8个碳原子。本文所用的术语 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。其它实施方式包括具有1至8个碳原子,1至4个碳原子,或1或2个碳原子的烷基,例如 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基。当 $\text{C}_0\text{-C}_n$ 烷基在本文中与另一基团结合使用时,例如, $\text{-C}_0\text{-C}_2$ 烷基(苯基),所示基团,在这种情况下为苯基,或者通过单个共价键( $\text{C}_0$ 烷基)直接结合,或通过具有特定数目的碳原子,在这种情况下为1、2、3或4个碳原子的烷基链连接。如在 $\text{-O-C}_0\text{-C}_4$ 烷基( $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基)中烷基也可以通过其它基团如杂原子连接。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、3-甲基丁基、叔丁基、正戊基和仲戊基。

[0032] “烯基”是具有特定数目的碳原子且具有一个或多个碳-碳双键的支链或直链脂族烃基,双键可以出现在沿链的任何稳定点。烯基的实例包括但不限于乙烯基和丙烯基。

[0033] “炔基”是具有特定数目的碳原子且具有一个或多个双碳-碳三键的支链或直链脂族烃基,三键可以出现在沿链的任何稳定点。

[0034] “烷氧基”是如上文定义的烷基,其指定数目的碳原子通过氧桥( $\text{-O-}$ )与它取代的基团共价结合。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-己氧基和3-甲基戊氧基。类似地,“烷硫基”或“硫代烷基”是如上文定义的烷基,其中指定数目的碳原子通过硫桥( $\text{-S-}$ )与它取代的基团共价结合。

[0035] “卤”或“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

[0036] “环胺”(CyN)是含氮杂环,其是饱和的、不饱和的或芳香族环状基团,具有指定数目的环原子,含有1至约3个选自N、O和S的另外的杂原子,其余环原子是碳。环胺基团包括桥接的环胺基团,诸如3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷。环胺基团的实例包括哌嗪、哌啶、噻唑和桥接的环胺基团,诸如3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷基团。

[0037] “药物组合物”是指包含至少一种活性剂诸如式(I)的化合物或盐,和至少一种其它物质诸如载体的组合物。药物组合物符合美国FDA对人类或非人类药物的GMP(良好生产规范)标准。

[0038] “载体”是指与活性化合物一起给予的稀释剂、赋形剂或载体。“药学上可接受的载体”是指用于制备药物组合物的物质,例如赋形剂、稀释剂或载体,该药物组合物通常是安全、无毒的,既不是生物学上也不是其它不需要的,并且包括兽医用途以及人药物用途可接受的载体。“药学上可接受的载体”包括一种和多种这样的载体。

[0039] “患者”是指需要医学治疗的人或非人类动物。医学治疗可包括治疗现有病症,诸如疾病或病症或诊断治疗。在一些实施方式中,患者是人类患者。

[0040] “提供”是指给予、给药、销售、分发、转让(是否营利)、制造、混合或分配。

[0041] “治疗”或“处理”是指以向患者提供活性化合物,其量达到足以测量地减少任何癌症症状,减缓癌症发展,实现癌症消退。在一些实施方式中,可以在患者表现出疾病症状之前开始癌症的治疗。

[0042] 药物组合物的“治疗有效量”是指在给予患者时有效提供治疗益处诸如改善症状,减少癌症发展或引起癌症消退的量。

[0043] 显著变化是任何可检测的变化,其在统计显著性的标准参数测试中具有统计学显著性,诸如Student's T-检验,其中 $p < 0.05$ 。

[0044] 化学描述

[0045] 式I或式II的化合物可含有一个或多个不对称要素(元素),诸如立体中心、立体轴等,例如不对称碳原子,使得化合物可以以不同的立体异构形式存在。这些化合物可以是例如外消旋体或光学活性形式。对于具有两个以上不对称要素的化合物,这些化合物可以另外是非对映体的混合物。对于具有不对称中心的化合物,包括所有以纯净形式的光学异构体及其混合物。在这些情况下,单一对映体,即光学活性形式可通过非对称合成,从光学纯前体合成,或通过拆分外消旋体获得。外消旋体的拆分也可以例如通过常规方法,诸如在拆分试剂存在下结晶,或使用例如手性HPLC柱的色谱法完成。无论采用何种方法获得它们,本文都考虑了所有形式。

[0046] 活性剂的所有形式(例如溶剂化物、光学异构体、对映体形式、互变异构体、多晶型物、游离化合物和盐)可以单独或组合使用。

[0047] 术语“手性”是指具有镜像配偶体的不可重叠性特性的分子。

[0048] 术语“阻转异构体”是指构象立体异构体,其在分子中单个键的旋转被阻止或大大减缓时产生,这是由于与分子的其它部分的空间相互作用和单键两端的取代基是非对称的,即它们不需要立体中心。当单键周围的旋转屏障足够高,并且构象之间的相互转换足够缓慢时,可以分开和分离异构物质。阻转异构体可以是没有单个不对称原子的对映体。

[0049] 如本文所用,阻转异构体“基本上不含”其相应的对映体是指组合物含有至少90重量%的一种阻转异构体和10重量%或更少的其立体异构阻转异构体。在一些实施方式中,组合物含有至少95重量%的一种阻转异构体和5重量%或更少的其立体异构体。在一些实施方式中,组合物含有至少98重量%的一种阻转异构体和2重量%或更少的其立体异构体。可替换地,主要异构体和任何次要对映体的相对量为至少9:1,或至少19:1,或至少98:2。在一些实施方式中,组合物含有至少99重量%的一种阻转异构体和1重量%或更少的其立体异构体。在一些实施方式中,组合物含有至少99.5重量%的一种阻转异构体和0.5重量%或更少的其立体异构体。

[0050] “超过”其相应对映体或“对映体富集混合物”存在的阻转异构体是指阻转异构体以大于其对映体的量存在,使得阻转异构体混合物具有光学活性。通常,这意味着“过量”存在的化合物相对于其对映体占至少60/40的比例。

[0051] 对阻转异构体的热外消旋化的能垒,可以通过对一个或多个形成手性轴的键的自由旋转的空间位阻来确定。一些联芳基化合物表现出阻转异构现象,其中围绕缺乏C2对称性的环间键(层间键,interannular bond)的旋转受到限制。异构化(对映异构化)的自由能垒是环间键对于旋转的稳定性度量。光学和热能激发可以促进这些异构体的外消旋化,这取决于电子和空间因素。

[0052] 包括两个芳香族或假芳环的邻位取代的化合物可以表现出这种类型的构象旋转异构。这些化合物是对映体、手性阻转异构体,其中 $sp^2$ - $sp^2$ 碳-碳或 $sp^2$ - $sp^2$ 碳-氮,环之间的环间键具有足够高的能垒以防止自由旋转,且其中芳环或假芳环上的邻位取代基使得分子是不对称的。

[0053] 不同环的邻位取代基之间的空间相互作用大到足以使平面构象达到能量最大值。然后,当它们的相互转化足够缓慢使得它们可以彼此自由地分离时,两种非平面的轴向手性对映体可作为阻转异构体存在。通过一种定义,阻转异构现象被定义为存在下述:其中异构体在300K下的半衰期  $t_{1/2}$  为至少1,000秒,自由能垒为 $22.3\text{ kcal mol}^{-1}$  ( $93.3\text{ kJ mol}^{-1}$ ) (Oki, M. “Recent Advances in Atropisomerism,” Topics in Stereochemistry (1983) 14:1)。上面示出的图式中的粗线和虚线表示由于旋转能垒而在空间上受限制的那些部分或分子的部分。粗体部分正交地(orthogonally)存在于页面平面上方,而虚线部分正交地存在于页面平面下方。分子的“平坦”部分位于页面平面中。

[0054] 出于本发明的目的,阻转异构体优选地足够稳定地被储存和使用,而基本上不会发生热相互转化。通常,当处于室温固体形式下,阻转异构体具有大于1周的半衰期。

[0055] 术语“立体异构体”是指具有相同的化学组成,但在空间中原子或基团的排列方面不同的化合物。

[0056] 术语“非对映体”是指具有两个或更多个手性中心并且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映体的混合物可以在高分辨率分析过程,诸如电泳、在拆分试剂存在下结晶、或使用例如手性HPLC柱的色谱法中分离。

[0057] 术语“对映体”是指彼此镜像不重叠的化合物的两种立体异构体。对映体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下出现。

[0058] 本文使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面旋转的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其一种或多种手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物平面偏振光旋转的符号,(-)或l表示该化合物是左旋的。以(+)或d为前缀的化合物是右旋的。

[0059] “外消旋混合物”或“外消旋体”是两种对映体物质的等摩尔(50:50)混合物,没有

光学活性。外消旋混合物可以在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下出现。

[0060] “互变异构体”或“互变异构形式”是通常通过氢原子的迁移以及单键和双键的转换易于相互转化的结构异构体。

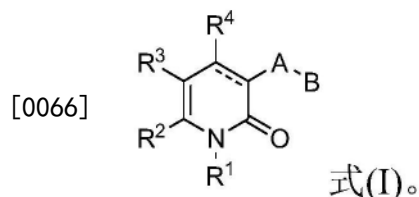
[0061] “药学上可接受的盐”包括所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其无机和有机、无毒、酸或碱加成盐而被改性。本发明化合物的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这些盐可以通过这些化合物的游离酸形式与化学计算量的适当碱(诸如Na、Ca、Mg或K氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过这此化合物的游离碱形式与化学计算量的适当酸反应来制备。此类反应通常在水中或有机溶剂中或在两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下使用非水介质,诸如乙醚(醚)、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。本发明化合物的盐还包括化合物和化合物盐的溶剂化物。

[0062] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱性或有机盐等。药学上可接受的盐包括,例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的传统无毒盐和季铵盐。例如,传统无毒酸盐包括衍生自无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些盐;以及由有机酸,诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 制备的盐等,其中n为0-4。其他合适的盐的列表可以例如参见G.Steffen Paulekuhn, et al., Journal of Medicinal Chemistry 2007,50,6665和Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts: Properties, Selection and Use, P.Heinrich Stahl and Camille G.Wermuth Editors, Wiley-VCH, 2002。

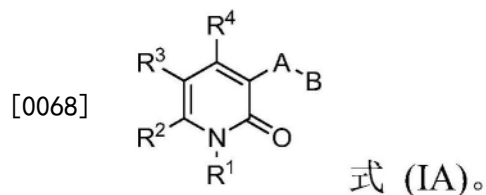
[0063] 化学描述

[0064] 本文公开了抑制突变IDH1的分子。

[0065] 除了发明内容部分中所示的式I、式II的化合物之外,本公开内容还包括其中变量例如A、B、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、Y、Z、 $\text{R}^1$ 至 $\text{R}^{26}$ 具有以下定义的化合物。本公开内容包括这些定义的所有组合,只要产生稳定化合物。本公开内容包括下式(I)的具体实施方式



[0067] 在一些实施方式中,式I的化合物是式(IA)的化合物



[0069]  $\text{R}^1$ 是被0-3个取代基取代的苯基或吡啶基,所述取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、硝基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷硫基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 卤代烷氧基、-( $\text{C}_0$ - $\text{C}_6$ 烷

基)  $C_3-C_6$  环烷基、 $-O-(C_0-C_6\text{烷基}) C_3-C_6$  环烷基、 $-(C_0-C_2\text{烷基})$  苯基、 $-O-(C_0-C_2\text{烷基})$  苯基、 $-(C_0-C_6\text{烷基}) CO_2R^5$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基}) C(O) NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基}) OR^5$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基}) NR^5R^6$  和  $-(C_0-C_6\text{烷基}) NR^5C(O) R^6$ 。

[0070]  $R^2$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、或  $-(C_0-C_6\text{烷基})$  环烷基。

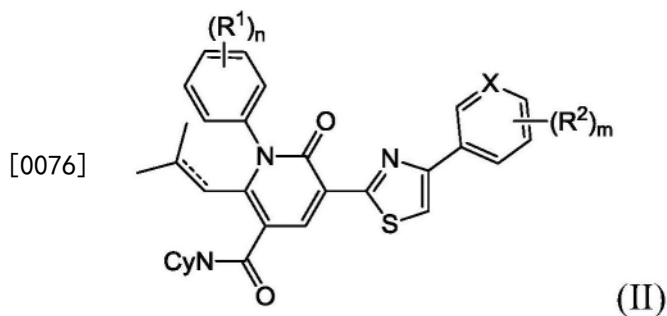
[0071]  $R^3$  是  $C(O) NR^7R^8$ 。

[0072]  $R^4$  是氢或  $C_1-C_6$  烷基。

[0073] A 是具有 5 或 6 个环原子的单环杂芳基, 其具有 1 至 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环原子, 其中 A 被 0-2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基和  $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$  环烷基、 $-O-(C_0-C_6\text{烷基})$  环烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基}) CO_2R^5$  和  $-(C_0-C_6\text{烷基}) C(O) NR^5R^6$ 。

[0074] B 是被 0-3 个取代基取代的苯基或吡啶基, 所述取代基独立地选自羟基、卤素、氰基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$  环烷基、 $-O-(C_0-C_6\text{烷基})$  环烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$  苯基、 $-O-(C_0-C_6\text{烷基})$  苯基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$  环烷基、 $-O-(C_0-C_6\text{烷基})$  环烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基}) CO_2R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基}) C(O) NR^9R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基}) NR^9R^{10}$  和  $-(C_1-C_6\text{烷基}) OR^9$ 。

[0075] 在一些实施方式中, 式 I 的化合物是式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0077] CyN 是通过氮原子结合的环胺基团, 其可选地被一个或多个独立地选自卤素、 $C_1-C_2$  烷基和  $C_1-C_2$  烷氧基的取代基取代; 在一些实施方式中, CyN 是未取代的。在一些实施方式中, CyN 被一个甲基取代。

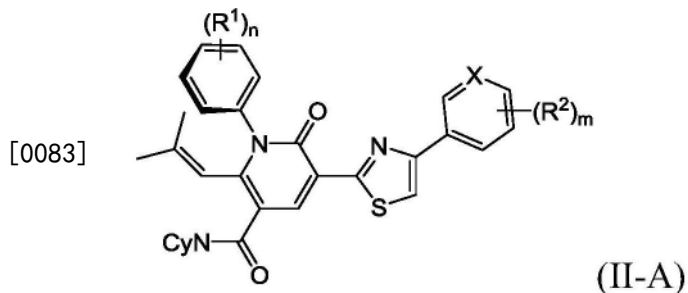
[0078] X 是 C 或 N。

[0079]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地为卤素、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_1-C_{10}$  烷氧基、二 ( $C_1-C_5$  烷基) 氨基。

[0080] m 和 n 各自独立地为 1、2 或 3。

[0081] ----- 代表单键或双键。

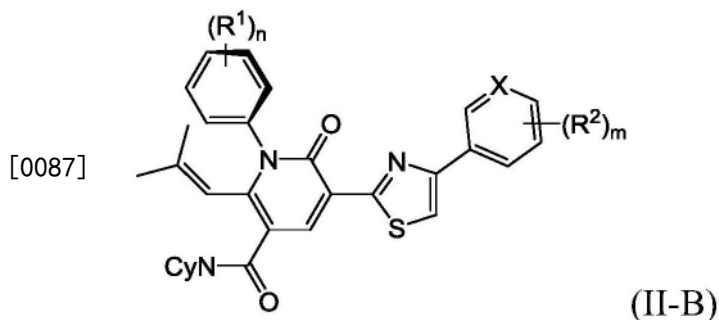
[0082] 在一些实施方式中, 式 I 的化合物是式 II-A 的阻转异构体:



[0084] 在式II-A中,至少一个 $R^1$ 基团是邻位取代基(ortho substituent)。

[0085] 式II-A的阻转异构体超过其相应的对映体存在。

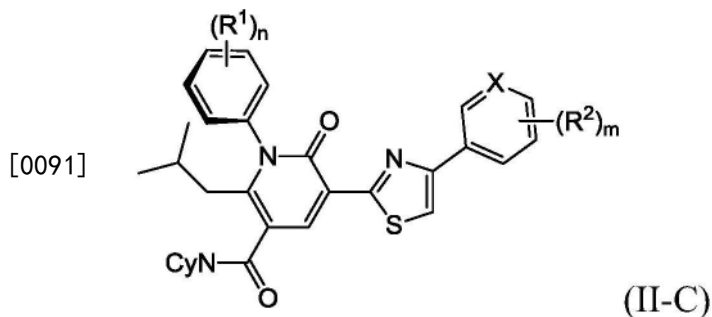
[0086] 在一些其他实施方式中,式I的化合物是式II-B的阻转异构体:



[0088] 在式II-B中,至少一个 $R^1$ 基团是邻位取代基。

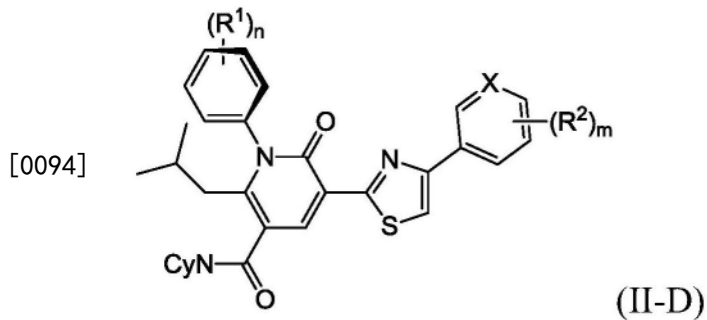
[0089] 式II-B的阻转异构体超过其相应的对映体存在。

[0090] 在一些实施方式中,式I的化合物是式II-C的阻转异构体:



[0092] 式II-C的阻转异构体超过其相应的对映体存在。

[0093] 在一些实施方式中,式I的化合物是式II-D的阻转异构体:



[0095] 式II-D的阻转异构体超过其相应的对映体存在。

[0096] 式II-A至II-D的阻转异构体化合物或盐基本上不含相应的对映体。

[0097] 在式II和II-A至II-D中, $m$ 为1,并且 $R^2$ 为4-取代基。

[0098]  $R^2$ 是4-Cl、4- $CF_3$ 、4- $CHF_2$ 、4- $CH_3O$ 或4-CN。

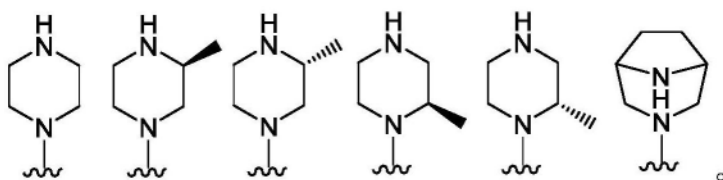
[0099]  $X$ 是C,并且 $R^2$ 是4-Cl、4- $CF_3$ 、4- $CHF_2$ 或4-NC。

[0100]  $X$ 是N,并且 $R^2$ 是4- $CF_3$ 、4- $CHF_2$ 或4- $CH_3O$ 。

[0101]  $n$ 为2,并且 $R^1$ 为2,2- $C_2H_5$ ;或2- $C_2H_5$ 、5- $CH_3O$ ;或2- $C_2H_5$ 、5-Cl;或2-Cl、5- $(CH_3)_2N$ ;或2- $C_2H_5O$ 、5- $C_2H_5O$ ;或2- $C_2H_5O$ 、5-Cl;或3- $C_2H_5O$ 、5-NC或二-2,6- $C_2H_5$ 。

[0102] CyN-是:

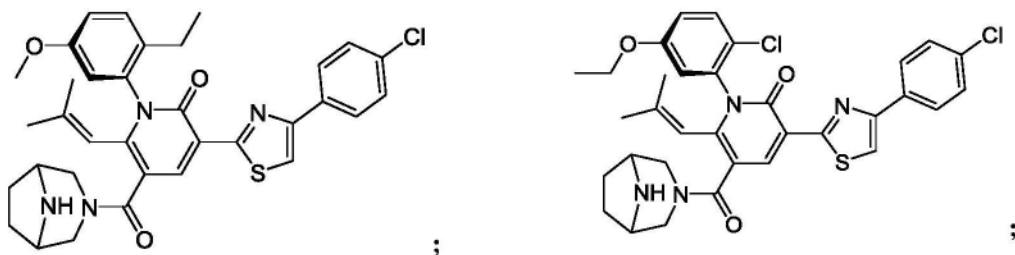
[0103]



[0104]

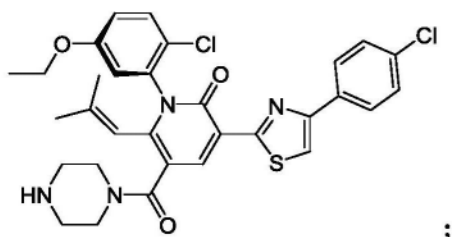
式II-A的阻转异构体是下列化合物中的一种：

[0105]

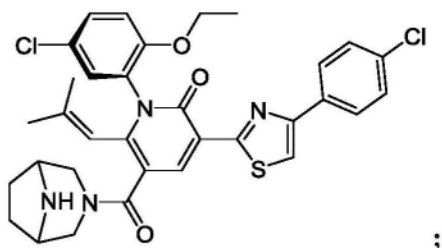




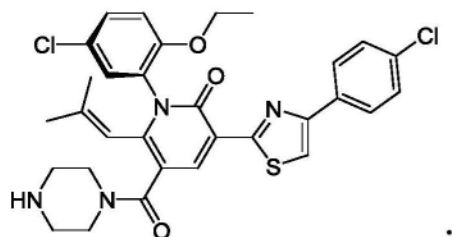
[0106]



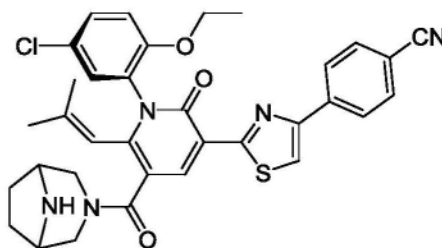
;



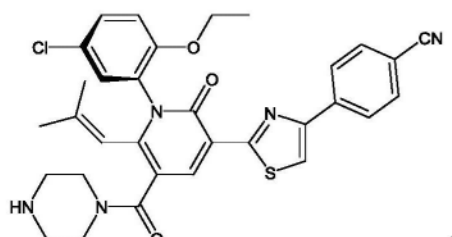
;



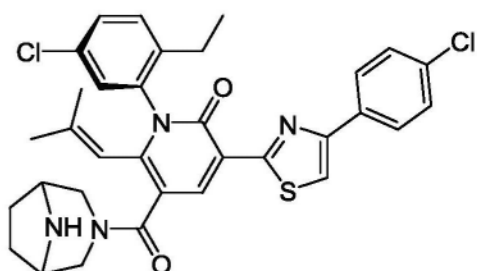
;



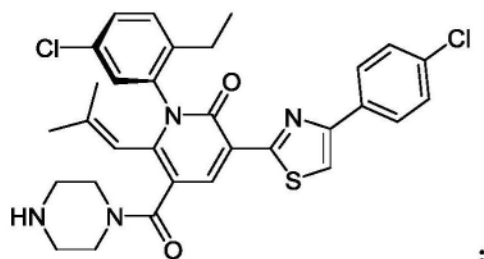
;



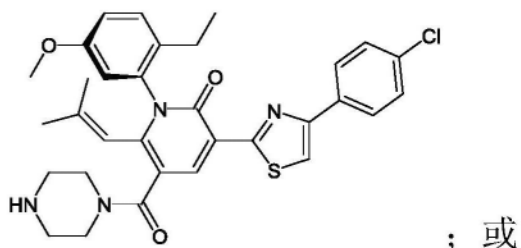
;



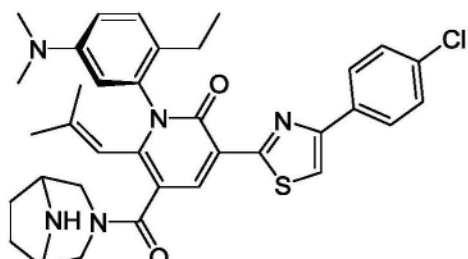
;



;



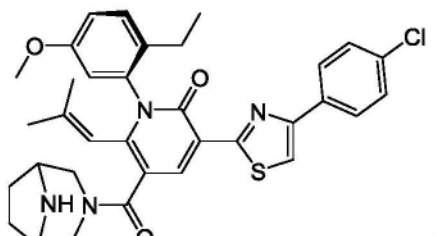
; 或



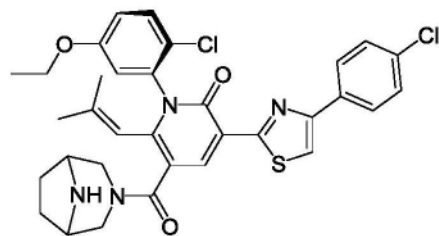
。

[0107] 式II-B的阻转异构体是下列化合物中的一种:

[0108]

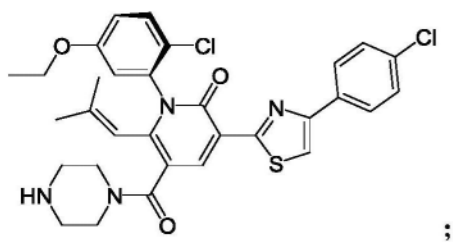


;

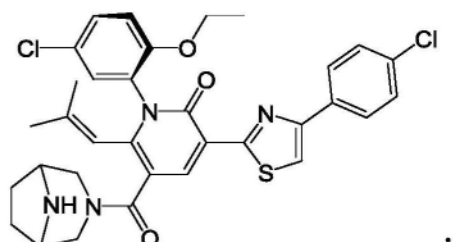


;

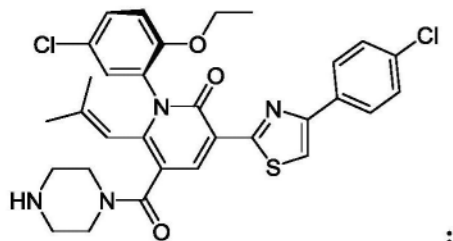
[0109]



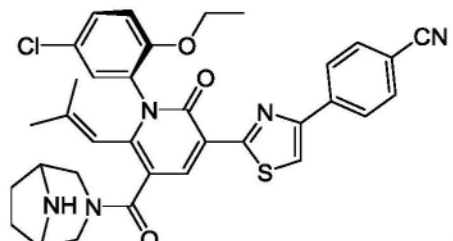
;



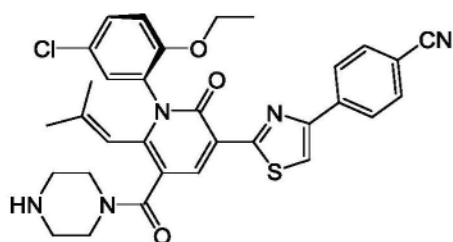
;



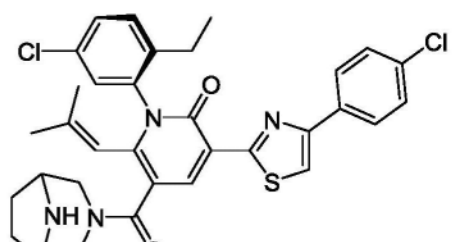
;



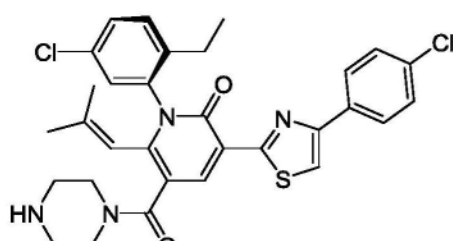
;



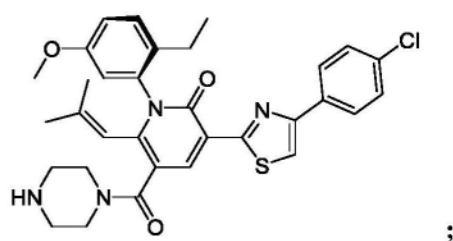
;



;

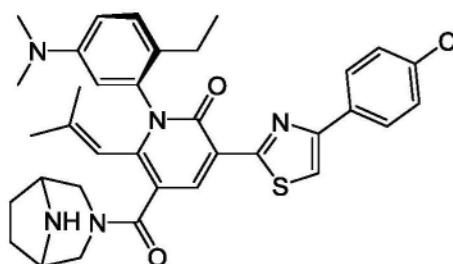


;



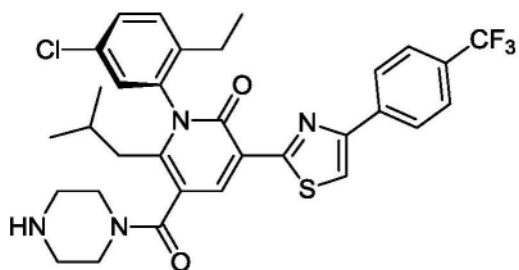
;

或

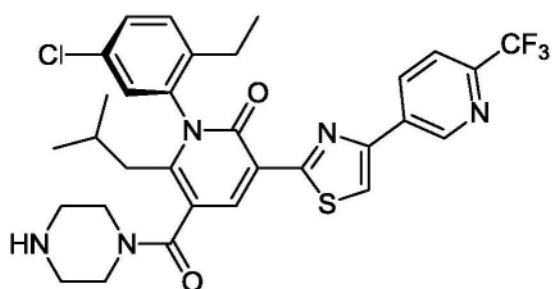
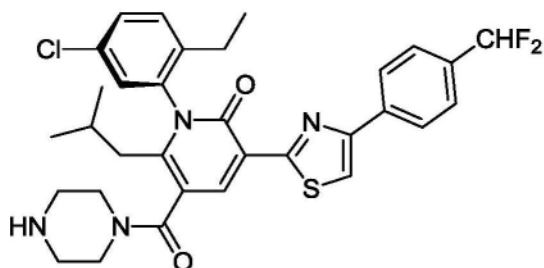


。

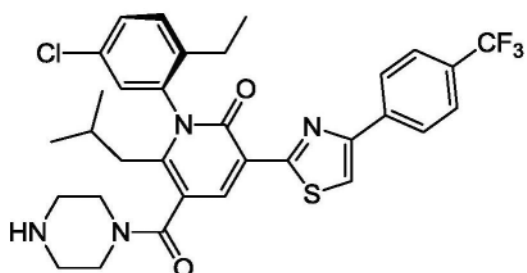
[0110] 式II-C的阻转异构体是下列化合物中的一种：



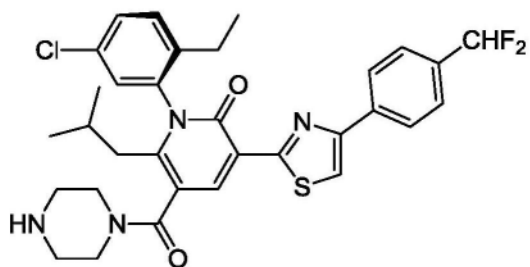
[0111]



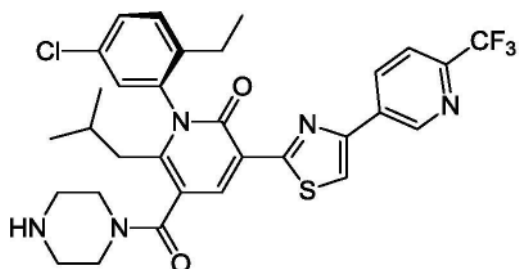
[0112] 式II-D的阻转异构体是下列化合物中的一种：



[0113]



[0114]



[0115] 本公开内容包括具有表1中所示结构的化合物或其药学上可接受的 盐。

[0116] 治疗方法

[0117] 式I、式II或式II-A和II-B的化合物或其盐,以及包含化合物的药物组合物可用于治疗癌症,包括在体内实现肿瘤消退。治疗癌症或实现肿瘤消退的方法包括向患者提供有效量的式I、式II或式II-A和II-B的化合物。在一个实施方式中,患者是哺乳动物,并且更具体地是人。本公开内容还提供了治疗非人类患者,诸如伴侣动物,例如猫、狗和家畜的方法。药物组合物的有效量可以是足以抑制癌症或癌性肿瘤发展或引起癌症或癌性肿瘤消退的量。

[0118] 当给予患者时,有效量的本文所述的化合物或药物组合物还将提供足够浓度的式I、式II或式II-A和II-B的化合物。足够的浓度是对抗该病症所需的患者体内化合物的浓度。这样的量可以通过实验确定,例如通过测定化合物的血液浓度,或理论上通过计算生物利用度来确定。

[0119] 治疗方法包括向患者提供特定剂量的式I、式II或式II-A和II-B的化合物。可用于治疗上述病症的每种化合物的剂量水平为每天每千克体重约0.1mg至约140mg(每位患者每天约0.5mg至约7g)。可以与载体材料组合形成单一剂型的化合物的量将根据所治疗的患者和特定的给药方式而变化。剂量单位形式通常含有约1mg至约500mg之间的每种活性化合物。在一些实施方式中,每天向患者提供25mg至500mg、或25mg至200mg的式I、式II或式II-A和II-B的化合物。给药频率也可根据所用化合物和所治疗的特定疾病而变化。然而,对于大多数疾病和病症的治疗,可以使用每日4次或更少的剂量方案(给药方案),并且在一些实施方式中,使用每日1或2次的剂量方案。

[0120] 式I、式II或式II-A和II-B的化合物可用于治疗癌症并实现肿瘤包括癌性肿瘤的消退。在一些实施方式中,患者患有细胞增殖性病症或疾病。细胞增殖性病症可以是癌症、肿瘤(癌性或良性)、瘤、新生血管形成或黑色素瘤。治疗的癌症包括实体和播散性癌症。可通过本文提供的方法治疗的示例性实体癌(肿瘤)包括例如:肺癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、肾癌、胰腺癌、脑癌、包括恶性黑色素瘤和卡波西氏肉瘤的皮肤癌、睾丸或卵巢癌、癌、肾癌(肾细胞)和肉瘤。可以用式I、式II或式II-A和II-B的化合物治疗的癌症还包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肺癌、支气管癌、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、血癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、脑癌或脊髓癌以及白血病。示例性播散性癌症包括白血病或淋巴瘤,包括霍奇金病、多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)(MCL),慢性淋巴细胞白血病(CLL)、T细胞白血病、多发性骨髓瘤和伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。本文特别包括通过向患者提供式I、式II或式II-A和II-B的化合物来治疗癌症的方法,其中所述癌症是实体瘤或播散性癌症。

[0121] 还包括通过向患者提供式I、式II或式II-A和II-B的化合物来治疗癌症的方法,其中癌症选自神经胶质瘤(胶质母细胞瘤)、急性髓性白血病、急性髓样白血病、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、肉瘤、慢性粒单核细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、软骨肉瘤或结肠癌。

[0122] 本公开内容的化合物还可用于治疗引起软骨瘤的病症,例如Ollier病(Ollier's disease)和Maffucci综合征。

[0123] 然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、以及排泄率、药物组合和接受治疗的特定疾病的严重程度。

[0124] 式I、式II或式II-A和II-B的化合物可以单独给药(即,方案的唯一 治疗剂)来治疗疾病和病症,诸如不期望的细胞增殖、癌症和/或肿瘤生长,或者可以与另一种活性剂联合给药。一种或多种式I、式II或式II-A和II-B 的化合物可以与一种或多种其他化学治疗剂的方案配合给药,其他化学治疗剂诸如为抗肿瘤药物,例如烷化剂(例如,甲氯基乙胺苯(mechloroethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、美法仑(melphalan)或异环磷酰胺(ifosfamide),抗代谢物诸如叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤(methotrexate)),嘌呤拮抗剂(例如6-巯基嘌呤)或嘧啶拮抗剂(例如5-氟尿嘧啶)。可以与一种或多种式I、式II或式II-A和II-B的化合物 配合使用的化学治疗剂的其他非限制性实例包括紫杉烷类和拓扑异构酶 抑制剂。此外,活性治疗剂的其他非限制性实例包括生物制剂,诸如单克隆抗体或IgG嵌合分子,其通过与癌症相关的信号转导途径中的受体或配体特异性结合而实现其治疗效果(例如,针对CD20的治疗性抗体(例如利妥昔单抗)或针对VEGF的治疗性抗体(例如贝伐单抗))。

[0125] 本文提供的治疗方法还可用于治疗除人以外的哺乳动物,包括兽医应用,诸如治疗马和家畜,例如牛、羊、奶牛、山羊、猪等,以及宠物(伴侣动物)诸如狗和猫。

[0126] 对于诊断或研究应用,多种哺乳动物是合适的受试者,包括啮齿动物(例如小鼠、大鼠、仓鼠)、兔、灵长类动物和猪,诸如近交系猪等。另外,对于体外应用,诸如体外诊断和研究应用,上述受试者的体液(例如,血液、血浆、血清、细胞间质液、唾液、粪便和尿液)和细胞和组织样品将 适合于使用。

[0127] 在一个实施方式中,本发明提供了在被鉴定为需要这种治疗的患者中 治疗癌症病症的方法,该方法包括向患者提供有效量的式I、式II或式II-A 和II-B的化合物。本文提供的式I、式II或式II-A和II-B的化合物和盐 可以单独给药,或与一种或多种其他活性剂组合给药。

[0128] 在一个实施方式中,待治疗的癌症通过IDH1的突变等位基因表征,其中IDH1突变引起酶在患者中催化 $\alpha$ -酮戊二酸到R(-)-2-羟基戊二酸的 NADPH-依赖性还原的新能力。在该实施方式的一个方面,突变IDH1具有R132X突变。在该实施方式的一个方面,R132X突变选自R132H、R132C、R132L、R132V、R132S和R132G。在另一方面,R132X突变是 R132H或R132C。在又一个方面,R132X突变是R132H。

[0129] 在该实施方式的一个方面,通过测量受试者中2HG的水平来监测癌症治疗的功效。通常在治疗前测量2HG的水平,其中升高的水平表明需要使用式I化合物来治疗癌症。一旦建立了升高的水平,在治疗过程中和/或治疗终止之后确定2HG的水平即可确定功效。在一些实施方式中,2HG 的水平仅在治疗过程中和/或治疗终止之后确定。在治疗过程中和治疗后 2HG水平降低表明具有功效。同样,在治疗过程中或治疗后测定2HG水平未升高也表明具有功效。通常,这些2HG测量将与其他众所周知的癌症治疗功效的测定一起使用,该测定为诸如肿瘤和/或其他癌症相关病变的数量和大小的减少,受试者总体健康状况的改善,以及与癌症治疗功效相关的其他生物标志物的改变。在不同的实施方式中,可以通过直接测量或 通过测量衍生物或代谢物诸如通过HPLC方法来检测样品中的2HG。

[0130] 实施例

[0131] 缩写

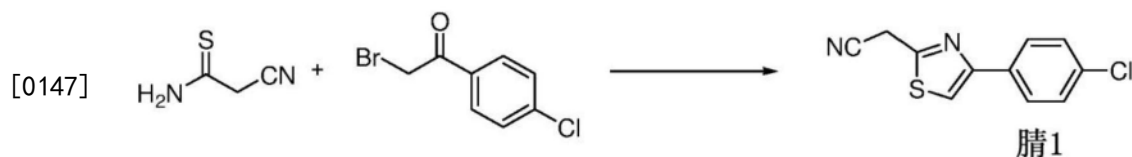
[0132] BSA 牛血清白蛋白

- [0133] DCM 二氯甲烷  
 [0134] DMF 二甲基甲酰胺  
 [0135] DMSO 二甲基亚砜  
 [0136] EtOAc 乙酸乙酯  
 [0137] LCMS 液相色谱/质谱  
 [0138] NADPH 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐,还原形式  
 [0139] NMR 核磁共振  
 [0140] RPMI 洛斯维·帕克纪念研究所培养基(细胞培养基)  
 [0141] THF 四氢呋喃  
 [0142] TFA 三氟乙酸  
 [0143] 通用方法

[0144] 所有对空气或湿气敏感的反应均在氮气正压下,在烘箱干燥的玻璃器皿中进行。无水溶剂或试剂如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈、甲醇和三乙胺购自Sigma-Aldrich。在Waters半制备HPLC系统上进行制备纯化。使用的柱是Phenomenex Luna C18(5微米,30×75mm),流量为45mL/min。流动相由乙腈和水(各自含有0.1%三氟乙酸)组成。在纯化过程中在8分钟内使用10%至50%乙腈的梯度。通过UV检测(220nm)触发馏分收集。在Agilent LC/MS(Agilent Technologies,Santa Clara,CA)上进行解析分析。使用4%至100%乙腈(含有0.025%三氟乙酸)和水(含有0.05%三氟乙酸)的7分钟梯度,8分钟的运行时间,1mL/min的流量测定纯度分析。在50℃的温度下,使用Phenomenex Luna C18柱(3微米,3×75mm),使用Agilent二极管阵列检测器。使用Agilent 6130质谱仪以正模式进行电喷雾电离进行质量测定。在Varian 400MHz光谱仪上记录<sup>1</sup>H NMR光谱。化学位移以ppm报告,使用非氘代溶剂(2.50ppm DMSO-h6)作为DMSO-d6溶液的内标。基于LCMS分析,在生物测定中测试的所有类似物的纯度大于95%。在Agilent 6210飞行时间LC/MS系统上记录高分辨率质谱。采用4%至100%的乙腈(含0.025%三氟乙酸)和水(含有0.05%三氟乙酸)的梯度,4.5分钟的运行时间,1mL/min的流量。在50℃的温度下,使用Agilent Extend-C18柱(3.5微米,4.6×100mm),使用Agilent二极管阵列检测器。使用Agilent Masshunter软件(B.02版本)以正模式使用电喷雾电离完成分子式的确认。

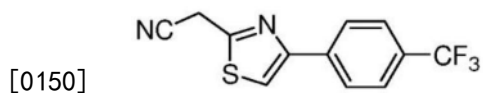
[0145] 实施例

[0146] 实施例1.所选化合物的合成



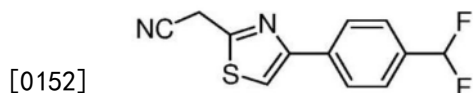
[0148] 方法1-腈1:

[0149] 向2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮(2.33g,10mmol)在乙醇(25mL)中的溶液中加入2-氨基乙硫基酰胺(1g,10mmol)。将反应混合物加热回流15.5小时。将反应混合物冷却至0℃。形成沉淀,通过过滤去除沉淀,用己烷洗,然后真空干燥。产物2-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)乙腈(腈N1)是棕色粉末;LCMS:m/z (M+H)<sup>+</sup>=235.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ7.88-7.77(m,2H),7.48(s,1H),7.44-7.35(m,2H),4.17(s,2H)。



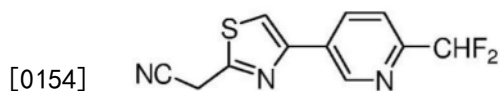
腈7

[0151] 腈7:通过方法1合成,原料换成2-溴-1-(4-三氟甲基苯基)乙酮。反应后,浓缩混合物并通过硅胶色谱法纯化(0至40%EtOAc/己烷);LCMS:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=269.0。



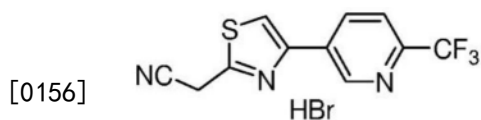
腈24

[0153] 腈24:用方法1合成,原料换成2-溴-1-(4-(二氟甲基)苯基)乙酮; LCMS: $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=251.0。



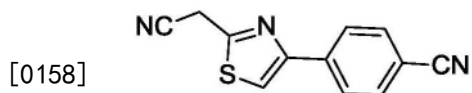
腈25

[0155] 腈25:通过方法1合成,原料换成2-溴-1-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)乙酮;LCMS:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=252.0。



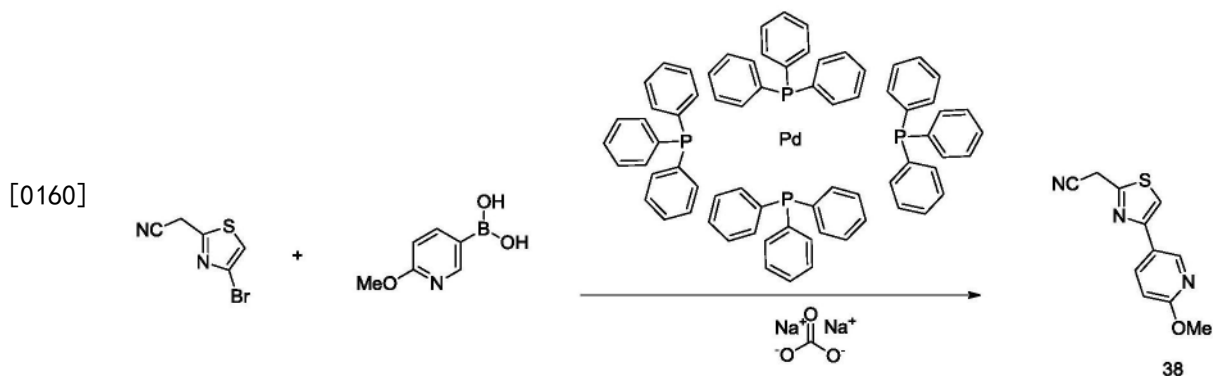
腈26

[0157] 腈26:通过方法1合成,原料换成2-溴-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酮;LCMS:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=270.0。



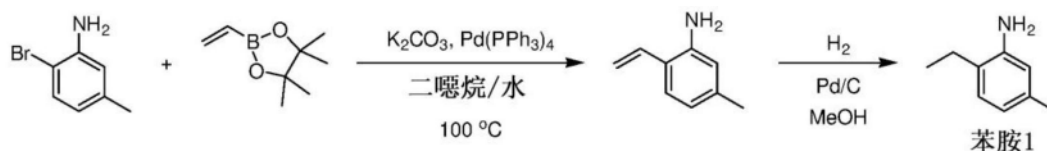
37

[0159] 腈37:通过方法1合成,原料换成4-(2-溴乙酰基)苄腈;LCMS: $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=226.0。

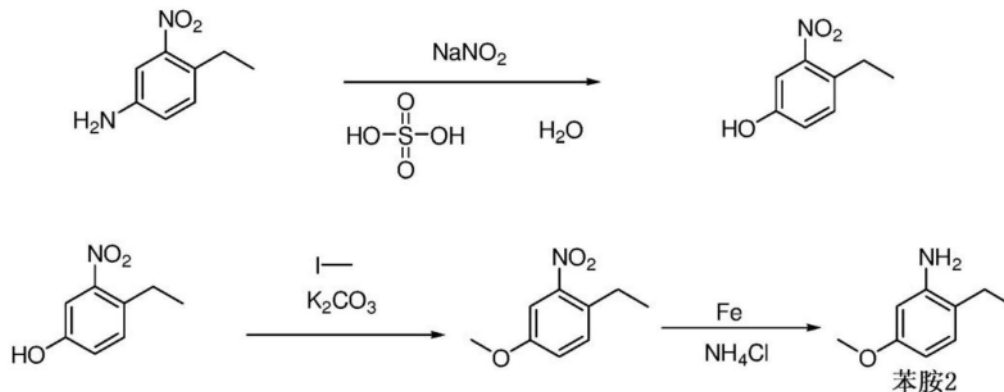


[0161] 腈38:用碳酸钠(10.86ml,21.72mmol) 2M溶液和Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.418g, 0.362mmol)处理2-(4-溴噻唑-2-基)乙腈(1.47g,7.24mmol)和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(2.214g,14.48mmol)在DMF(体积:20ml)中的混合物。将混合物在密封管中于125℃加热4小时,冷却至室温,然后用乙酸乙酯通过硅藻土过滤。浓缩的滤液通过色谱法纯化(己烷至10:90EA/

Hex), 得到腈 38, 收率90% (1.51g); LCMS:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 232.0。



[0162]

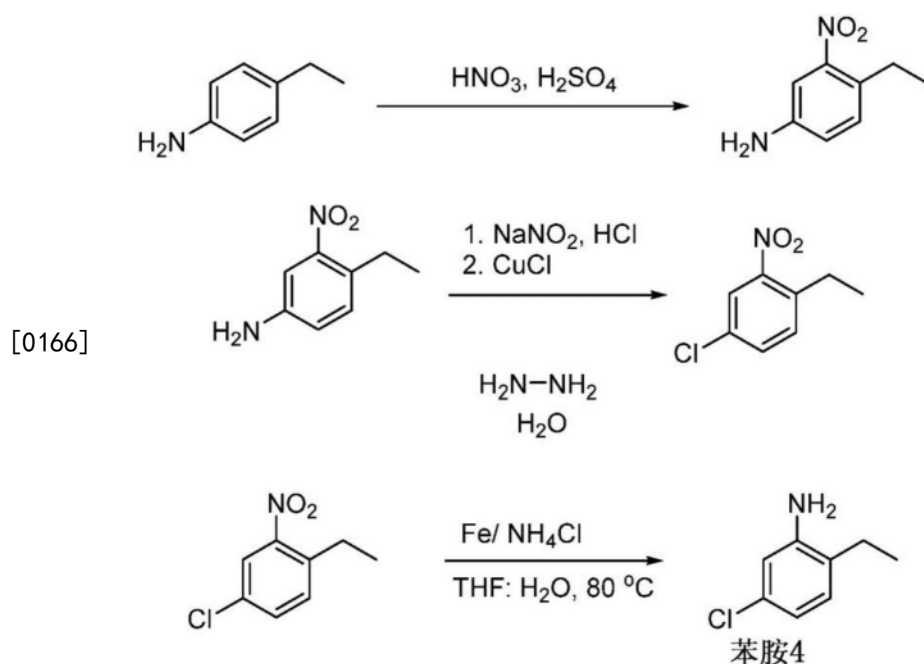


[0163] 苯胺2: 步骤1: 将5ml 55%硫酸和4-乙基-3-硝基苯胺(1.2g, 7.22mmol) 的混合物悬浮, 然后在0℃下用2ml 20%亚硝酸钠重氮化。然后将该重氮盐溶液缓慢加入到25ml 55%硫酸的沸腾溶液中。在添加完成后, 将混合物煮沸30分钟, 冷却, 然后用乙醚提取。用水洗涤乙醚溶液, 然后用稀氢氧化钠溶液提取, 酸化后得到苯酚。将其用乙醚提取, 并且醚溶液用硫酸钠干燥并蒸馏。

[0164] 步骤2: 将4-乙基-3-硝基苯酚(460mg, 2.75mmol) 溶于丙酮(25ml) 中, 然后加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1141mg, 8.26mmol) 和MeI (0.344ml, 5.50mmol) 并回流 12h, 浓缩溶剂, 并且4-甲氧基-1-乙基-2-硝基苯无需进一步纯化用于下一步。

[0165] 步骤3: 在4-甲氧基-1-乙基-2-硝基苯在THF (体积: 10ml) 和水 (体积: 3.33ml) 中的悬浮液中加入氯化铵 (294mg, 5.50mmol), 然后加入铁 (768mg, 13.76mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。冷却后, 加入EtOAc, 使反应混合物通过硅藻土。将有机层干燥并浓缩, 并通过柱色谱纯化, 得到苯胺 2 (3个步骤收率为20%)。

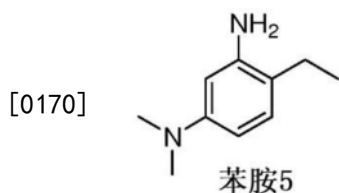




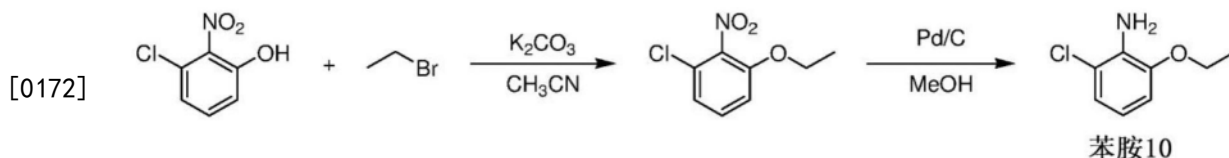
[0167] 苯胺4:步骤1:在0℃下将4-乙基苯胺(1.8ml,14.5mmol)缓慢加入 到硫酸(11ml)中。材料结块,形成浓稠的深棕色混合物。对混合物进行超声处理,使大部分溶解。向保持在0℃的混合物中加入硝酸(0.7ml)和另外的硫酸(1.75ml)。将反应物搅拌15分钟并超声处理以使剩余的物质溶解。将混合物在0℃搅拌1小时,然后倒入冰中,形成棕色沉淀。通过过滤除去沉淀物并用少量水洗涤。将固体重悬并用氢氧化铵溶液中中和。过滤固体并干燥。将一些产物用氢氧化铵溶解,并且用氢氧化钠颗粒碱化,然后将该层与初始沉淀洗涤液(其为酸性)合并。将固体重新溶解在该水溶液中。合并的水层用DCM(4x)提取,用硫酸镁干燥(随后过滤),浓缩,得到棕色油状物,4-乙基-3-硝基苯胺,其不经纯化用于后续步骤(2.14g,89%);LCMS: $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=167.1。

[0168] 步骤2:将4-乙基-3-硝基苯胺(1g,6mmol)溶于浓HCl(20ml)中。该化合物最初固化但大部分材料最终是可溶的。将混合物冷却至0℃。加入在水(2.3ml)中的亚硝酸钠(0.57g,8.3mmol),放出气体。对混合物进行超声处理以进一步溶解材料(\*\*该步骤不能重复,因为这种材料可能是爆炸性的!)。将混合物在该温度下搅拌1小时。可见重氮中间体(LCMS: $m/z$  (M)<sup>+</sup>=178.0)。向混合物中加入氯化亚铜(I)(1g,10.5mmol),放出大量气体。反应混合物变为深绿色。气体释放在3分钟内停止,但是在室温下继续搅拌1.5小时。将混合物用DCM(3x)/水提取,用硫酸镁干燥(随后过滤),浓缩,随后通过硅胶色谱法纯化(0至20%EtOAc/己烷梯度),得到浅黄色油状物,4-氯-1-乙基-2-硝基苯(0.9g,81%)。

[0169] 步骤3:向4-氯-1-乙基-2-硝基苯(2g,10.78mmol)在THF(15mL)和水(5mL)中的混合物中加入氨盐酸盐(ammonia hydrochloride)(1.729g,32.3mmol)。然后加入铁(1.729g,32.3mmol)。将反应混合物在80℃下加热12小时。将反应混合物冷却至室温,加入EtOAc并使反应混合物通过硅藻土。用水和盐水洗涤有机层。将有机层干燥并浓缩。通过柱色谱(10:90EA/Hex至100%EA)纯化粗产物,得到产物5-氯-2-乙基苯胺,棕色油状物;LCMS: $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=156.0。收率~90%;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ6.86(dd,J=8.0,0.7Hz,1H),6.59(d,J=2.2Hz,1H),6.44(dd,J=8.0,2.2Hz,1H),5.11(s,2H),2.43-2.31(m,2H),1.06(t,J=7.5Hz,3H)。



[0171] 苯胺5:通过与用于制备苯胺2相同的方法合成,原料换成4-乙基-3-硝基苯胺(2个步骤收率90%)。

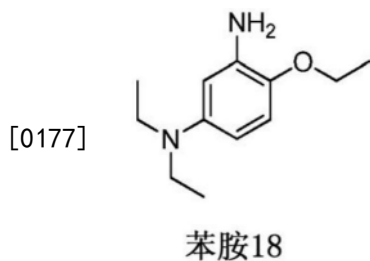


[0173] 苯胺10:步骤1:用碳酸钾(276mg,2mmol)处理3-氯-2-硝基苯酚(173mg,1mmol)和溴乙烷(109mg,1.2mmol)在乙腈(4:1,体积:2.5ml)中的混合物。将混合物在室温下搅拌2小时。用水淬灭反应,并且水层用乙酸乙酯提取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过色谱法(己烷至10:90EA/Hex)纯化粗产物,得到产物。

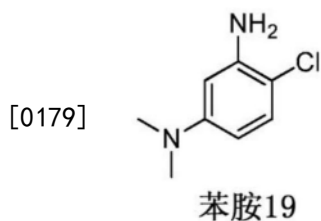
[0174] 步骤2:与合成苯胺1中的步骤2相同,得到苯胺10,为油状物(2个步骤收率15%)。



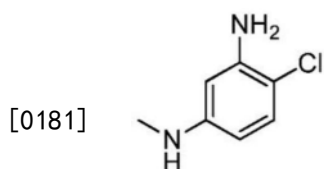
[0176] 苯胺14:通过与用于制备苯胺10相同的方法合成,用4-氯-3-硝基苯酚代替步骤1中的原料(2个步骤收率30%)。



[0178] 苯胺18:通过与用于制备苯胺10相同的方法合成,用溴乙烷代替步骤1中的原料(2个步骤收率87%)。

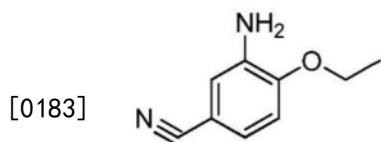


[0180] 苯胺19:通过与用于制备苯胺2相同的方法合成,用碘乙烷代替步骤1中的原料(2个步骤收率90%)。



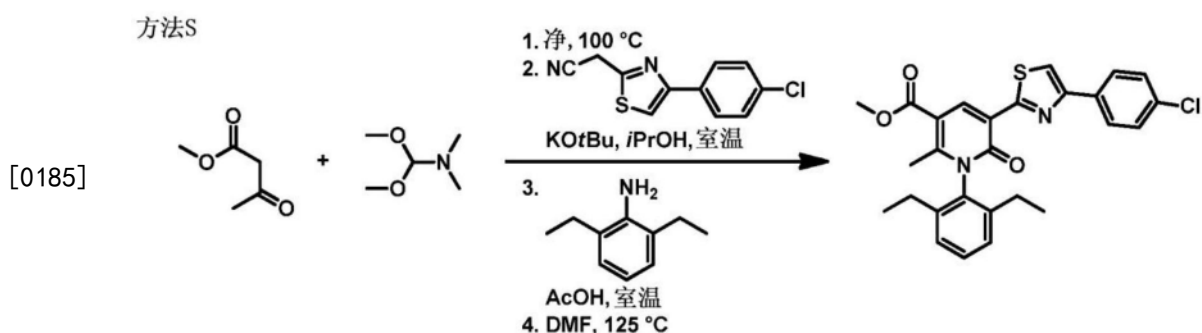
苯胺20

[0182] 苯胺20:通过与用于制备苯胺2相同的方法合成,用碘代乙烷代替步骤1中的原料(2个步骤收率75%)。



苯胺21

[0184] 苯胺21:通过与用于制备苯胺10相同的方法合成,用溴乙烷代替步骤1中的原料(2个步骤收率80%)。

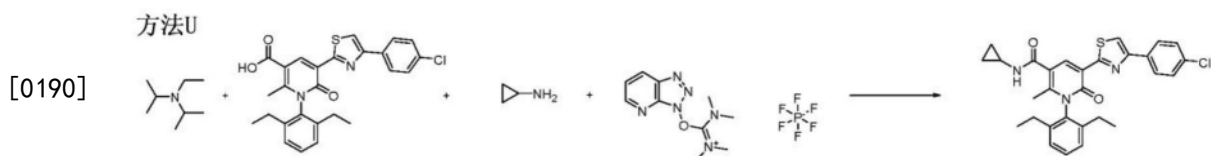


[0186] 方法S-化合物268:

[0187] 步骤1:在小瓶中,将3-氧代丁酸甲酯(0.385mL,3.57mmol)和 DMF-DMA (0.474mL, 3.57mmol) 混合并在100℃下净(neat)加热15分钟。反应混合物变成红色油状物。

[0188] 步骤2:向混合物中加入*i*-PrOH (40mL), 2-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)乙腈(837mg,3.57mmol)和叔丁醇钾(400mg,3.57mmol)。使反应物在室温下搅拌2小时,此时除去溶剂。

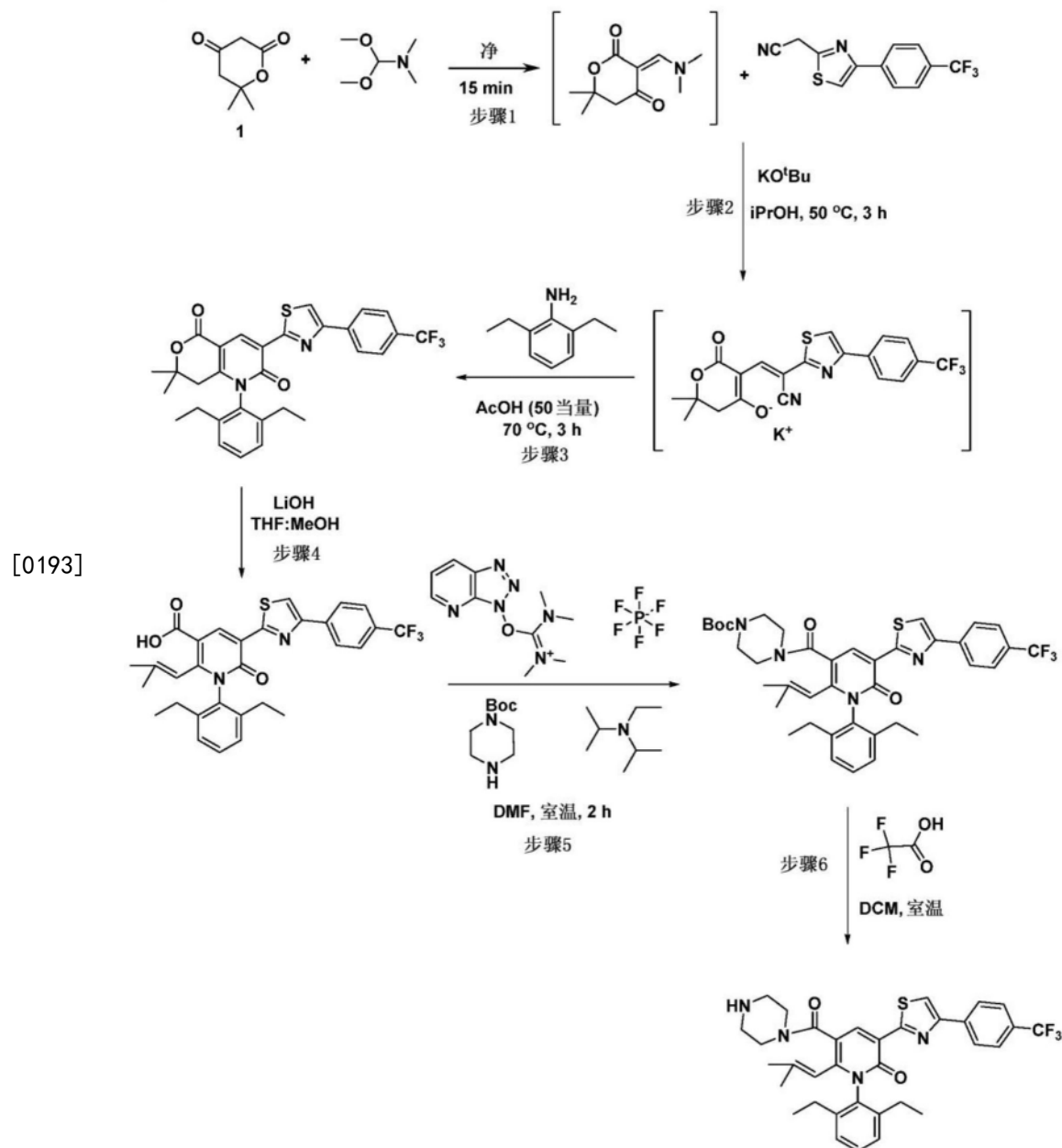
[0189] 步骤3:向得到的残余物中加入乙酸(30mL)和2,6-二甲基苯胺(646μL, 3.9mmol)。将反应物搅拌15分钟,并且将混合物用水稀释,提取(EtOAc×2)。合并有机层(不用硫酸镁干燥)并浓缩。将残余物溶于DMF(40mL)中,在125℃下加热1.5小时。将反应混合物用水和EtOAc稀释,提取(2x),合并有机层,用硫酸镁干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(干法加载)(0至25% EtOAc/己烷)纯化,得到5-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)-1-(2,6-二乙基苯基)-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(化合物268,1.05g,60%);LCMS:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=493.0。



[0191] 方法U-化合物265:

[0192] 将二异丙基乙胺 (0.044mL, 0.25mmol) 和 HATU (38mg, 0.10mmol) 加入 5-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)-1-(2,6-二乙基苯基)-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸 (40mg, 0.084mmol)、环丙胺 (0.009mL, 0.125mmol) 在 DMF (1.3mL) 中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 2.25 小时, 并通过空气流部分浓缩。将残余物溶于 DMSO 中, 随后通过反相色谱法纯化, 得到化合物 265:

## 方法V



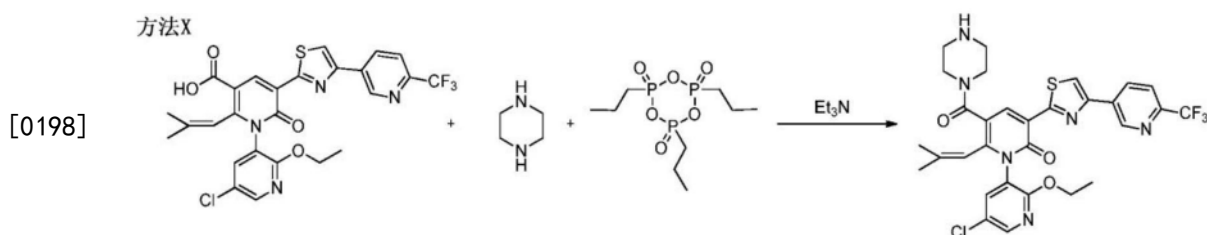
[0194] 方法V-化合物154:

[0195] 步骤1-3: 将 6,6-二甲基-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮 (0.530g, 3.73mmol) 和 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (0.495mL, 3.73mmol) 的混合物在室温下搅拌 15 分钟。用 IPA (体积: 10mL) 稀释混合物并加入 2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-5-基)乙腈 (1.0g, 3.73mmol) 和  $\text{KtOBu}$  (0.837g, 7.46mmol)。将混合物在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时。除去溶剂。向残余物中加入 2,6-二乙基苯胺 (0.665mL, 4.10mmol) 和乙酸 (10.7mL, 186mmol)。将混合物在  $70^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小

时,并冷却至室温,并且用EtOAc稀释,并且用水洗涤。将有机层干燥并浓缩,通过柱色谱法纯化。产物为1-(2,6-二乙基苯基)-7,7-二甲基-3-(2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-基)-7,8-二氢-1H-吡喃[4,3-b]吡啶-2,5-二酮;LCMS: $m/z (M+H)^+ = 553.0$ 。

[0196] 步骤4:向1-(2,6-二乙基苯基)-7,7-二甲基-3-(2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-基)-7,8-二氢-1H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2,5-二酮(1g,1.810mmol)在THF(10ml)和MeOH(10ml)的溶液中加入氢氧化锂(0.303g,12.67mmol),混合物变黄。在70℃下搅拌1小时。用空气流浓缩,并且用DCM稀释。使用1N HCl将水层的pH调节至pH 7,用2×25mL DCM提取,用硫酸镁干燥有机层,并浓缩。产物为1-(2,6-二乙基苯基)-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-6-氧代-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸;LCMS:  $m/z (M+H)^+ = 553.0$ 。粗产物无需进一步纯化用于下一步骤。

[0197] 步骤5和6:向1-(2,6-二乙基苯基)-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-6-氧代-5-(4-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(1.0g,1.810mmol)在DMF(体积:5ml)中的溶液中加入2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)(1.376g,3.62mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.740ml,4.52mmol)和叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(0.674g,3.62mmol),混合物变为黄色,将反应混合物在室温下搅拌2小时,用水稀释,用3×10mL DCM提取,用盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。粗产物无需进一步纯化用于下一步骤。将粗产物用DCM(5ml)稀释,并用2,2,2-三氟乙酸(1.4mL,18.10mmol)处理,将反应混合物在室温下搅拌3小时。浓缩溶剂并通过柱色谱法纯化。产物为1-(2,6-二乙基苯基)-6-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-5-(哌嗪-1-羰基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮,化合物154;LCMS: $m/z (M+H)^+ = 621.0$ 。



[0199] 实施例2.酶促测定

[0200] 测定在1536孔黑色实心底板中进行,最终测定体积为9μL。突变IDH1 酶对辅因子NADPH的消除与第二种酶心肌黄酶及其相应的底物刃天青结合。

[0201] 具体地,对于IDH1R132H,将3μL酶(4mMβ-ME,0.0005mg/mL IDH1 R132H,150mM NaCl,20mM Tris pH 7.5,10mM MgCl<sub>2</sub>,0.05%BSA)加入板中,然后加入23nL的在DMSO中的试验化合物。将板盖上盖子并在室温下培养30分钟,此时加入3μL底物(0.016mM NADPH,2mMα-KG,150mM NaCl,20mM Tris pH 7.5,10mM MgCl<sub>2</sub>,0.05%BSA)。将该反应液在室温下培养60分钟,此时加入检测混合物(0.06mg/mL心肌黄酶,0.036mM刃天青,150mM NaCl,20mM Tris pH 7.5,10mM MgCl<sub>2</sub>,0.05%BSA)。培养5分钟后,检测由刃天青转化为试卤灵所产生的荧光(激发544nm,发射590nm)。

[0202] 对于IDH1R132C,将3μL酶(0.00032mg/mL IDH1R132H,10%甘油,50mM磷酸钾pH 6.5,5mM MgCl<sub>2</sub>,0.03%BSA)加入板中,然后加入23nL的在DMSO中的测试化合物。将板盖上盖子并在室温下培养30分钟,此时加入3μL底物(0.012mM NADPH,0.6mMα-KG,10%甘油,50mM磷酸钾pH 6.5,5mM MgCl<sub>2</sub>,0.03%BSA)。将该反应液在室温下培养105分钟,此时加

入检测混合物(0.03mg/mL心肌黄酶,0.03mM刃天青,10%甘油,50mM磷酸钾pH 6.5,5mM  $MgCl_2$ ,0.03%BSA)。培养5分钟后,检测由刃天青转化为试卤灵所产生的荧光(激发544nm,发射590nm)。

[0203] 实施例3.基于细胞的测定

[0204] 在96孔透明板中进行基于细胞的2HG定量测定,最终测定体积为100 $\mu$ L。使用基于LC/MS的检测测定培养细胞中的2HG水平。

[0205] 简而言之,将4,000个细胞/孔(表达突变R132H IDH1的转基因U87 细胞或内源性表达R132C突变IDH1的HT1080细胞)接种在96孔透明组织培养板中,并在37 $^{\circ}$ C下附着过夜。然后除去覆盖的培养基,用含有化合物滴定液的100 $\mu$ L新鲜RPMI (10%FBS,无酚红)代替,在37 $^{\circ}$ C下培养48 小时。培养后,取出75 $\mu$ L覆盖的培养基进行2HG分析,并在干冰上快速冷冻。

[0206] 将样品解冻,与2x体积的100%乙腈混合,并在4 $^{\circ}$ C下以4,000rpm离心15分钟。收集所得上清液在RF-MS系统上分析2-羟基戊二酸水平。RF-MS系统由RapidFire RF200系统(Agilent,Santa Clara,CA)与API4000 质谱仪(AB Sciex,Foster City,CA)连接组成。Zymark Twister机器人手臂 可用于处理标准微量滴定板。整个系统中对于RF200系统和质谱仪分别使用RapidFire软件和Analyst软件运行。流动相由在100%乙腈中的0.1%甲酸(溶剂A)和在水中的0.1%甲酸(溶剂B)组成。将样品直接从384孔板吸入10 $\mu$ L样品环中,并通过具有石墨碳盒(Agilent)的在线纯化SPE系统,其中溶剂A以1.5mL/min的流量持续1秒。在脱盐步骤后,保留在盒上的分析物,用溶剂B以0.4mL/min的流量洗脱8秒,转移到质谱仪中。将盒用溶剂A以1.5mL/min的流量重新平衡0.5秒。总的来说,整个采样周期为每孔10秒。每种代谢物都可以通过以多反应监测(MRM)模式运行的API4000三重四极杆质谱仪上的负电喷雾电离来监测,其中MS参数在输入的代谢物标准溶液上优化。可以通过将峰面积与已知浓度的纯代谢物标准进行比较来量化代谢物。

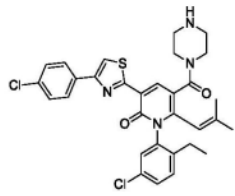
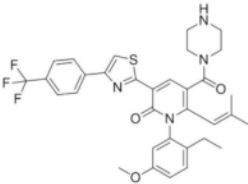
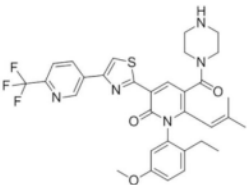
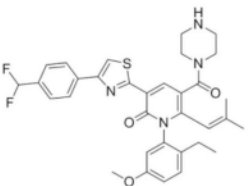
[0207] 然后使用2HG标准曲线测定和定量2HG代谢物水平,并使用媒介物处理和仅培养基对照计算2HG的抑制率%。

[0208] 实施例4.其他化合物

[0209] 表1显示具有生物学和其他数据的实施例1的化合物,并显示通过实施例1中所示的方法制备的其他化合物。受阻旋转以及溶剂峰(DMSO和水)都使NMR信号复杂化并且在许多光谱中隐藏一些质子共振。使用对于本领域技术人员显而易见的原料和反应条件的常规变化来制备表1中公开的具体化合物。“A”用于表示 $IC_{50}$ 小于0.3微摩尔的化合物,“B”表示 $IC_{50}$ 在0.3微摩尔和1.0微摩尔之间的化合物,“C”表示 $IC_{50}$ 在1.0微摩尔和5.0微摩尔之间的化合物,“D”表示 $IC_{50}$ 在5.0微摩尔和20微摩尔之间的化合物,以及“E”表示 $IC_{50}$ 大于20微摩尔的化合物。使用标准酶抑制测定,诸如实施例2的测定,来测定化合物的 $IC_{50}$ 。

[0210] 表1.所选化合物的表征和酶抑制数据

[0211]

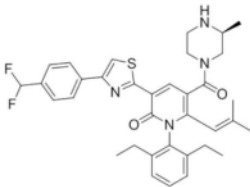
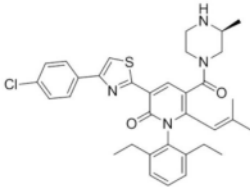
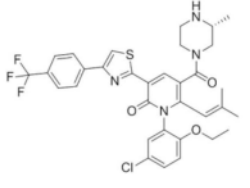
化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=1$ , $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
101		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 4(步骤 3); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.70-7.26 (m, 5H), 5.50-5.26 (m, 1H, 旋转异构的), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.41-3.11 (m, 3H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.37-2.02 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.15-0.91 (m, 3H).		
102		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 苯胺 2(步骤 3); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.80 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39-6.70 (m, 3H), 5.57-5.31 (m, 1H, 旋转异构的), 4.15-2.83 (m, 13H), 2.25-1.99 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.13-0.85 (m, 3H).		
103		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 30(步骤 2), 苯胺 2(步骤 3); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.51-9.38 (m, 1H), 8.91-8.63 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37-6.70 (m, 3H), 5.56-5.34 (m, 1H, 旋转异构的), 4.25-2.91 (m, 13H), 2.26-1.97 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 6H), 1.14-0.91 (m, 3H).		
104		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), 苯胺 2(步骤 3); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40-6.70 (m, 3H), 5.60-5.24 (m, 1H, 旋转异构的), 4.29-2.82 (m, 13H), 2.31-1.98 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 6H), 1.18-0.85 (m, 3H).		

[0212]

化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=\text{1},$ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
105		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 苯胺 14(步骤 3), 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.63 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33-8.26 (m, 2H), 7.81 (dq, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J = 18.3, 8.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 5.46 (d, $J = 31.4$ Hz, 1H), 4.25-3.86 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 54.3$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.44-2.16 (m, 1H), 1.31 (dt, $J = 20.2, 6.9$ Hz, 3H).		
106		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), 苯胺 14(步骤 3); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70-7.48 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 1H), 7.26-6.88 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.69-3.33 (m, 2H), 2.94-2.54 (m, 6H), 2.38-1.81 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.44-1.22 (m, 4H).		
107		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3); (S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.89-8.67 (m, 1H, 旋转异构的), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.24-7.06 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.70-4.38 (m, 1H), 4.12-2.49 (m, 8H), 1.71-1.42 (m, 7H), 1.28-0.95 (m, 6H).		



[0213]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=\text{1},$ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
108		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2); (S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.66 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 8.21 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (t, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J$ = 19.4, 5.9 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.19-1.04 (m, 6H), 0.98 (td, $J$ = 7.4, 3.3 Hz, 6H), 0.84 (d, $J$ = 6.0 Hz, 2H).		
109		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), (S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.73-8.53 (m, 1H), 8.22 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 8.12-7.97 (m, 2H), 7.51 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, $J$ = 18.4 Hz, 2H), 5.37-5.06 (m, 1H), 4.33 (dd, $J$ = 24.9, 12.4 Hz, 0H), 4.18 (d, $J$ = 10.0 Hz, 0H), 3.29 (s, 14H), 3.05-2.69 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 3H), 2.09 (td, $J$ = 18.0, 15.3, 8.8 Hz, 2H), 1.66-1.42 (m, 4H), 1.21-1.04 (m, 3H), 0.99 (dt, $J$ = 10.4, 5.1 Hz, 4H), 0.84 (d, $J$ = 5.9 Hz, 2H).		
110		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3); (R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.89-8.68 (m, 1H, 旋转异构的), 8.11 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.37 (dd, $J$ = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.23-7.04 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.71-4.41 (m, 1H), 4.14-2.41 (m, 8H), 1.72-1.43 (m, 7H), 1.29-0.98 (m, 6H).		

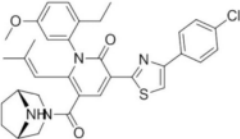
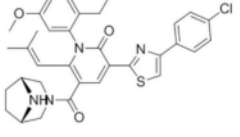
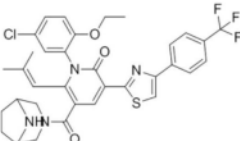
[0214]

化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=\text{1},$ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
111		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), (R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 19.2, 4.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.43-4.12 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.05-2.71 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.39-2.19 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.24-1.02 (m, 3H), 0.98 (dp, $J = 7.5, 3.5$ Hz, 5H), 0.89-0.76 (m, 2H).		
112		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), (R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.78-8.55 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.16-7.99 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47-7.36 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 17.9$ Hz, 2H), 5.34-5.03 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 24.9, 12.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 13.1$ Hz, 0H), 3.29 (s, 8H), 3.07-2.52 (m, 3H), 2.41-2.22 (m, 3H), 2.11 (ddp, $J = 22.6, 14.9, 7.9, 7.2$ Hz, 2H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 3H), 0.99 (dt, $J = 10.6, 5.1$ Hz, 4H), 0.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).		
113		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3), (1R, 5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- $d$ ) $\delta$ 8.78 (s, 1H), 8.77 - 8.30 (dd, 1H, 旋转异构的), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.57-2.71 (m, 9H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.62		

[0215]

化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
				辛烷-8-羧酸叔丁酯(步骤5); 方法: V	(s, 6H), 1.30-1.09 (m, 3H).		
113 -1		A	A	113 的手性分离 : ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 $\mu$ m); Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.89-8.58 (m, 1H, 旋转异构的), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.24-7.02 (m, 1H), 7.02-6.81 (m, 1H), 5.52-5.38 (m, 1H, 旋转异构的), 4.68-2.82 (m, 7H), 2.12-1.47 (m, 12H), 1.28-0.77 (m, 3H).	-1.7	>98
113 -2		C	B	113 的手性分离 : ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 $\mu$ m); Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.88-8.57 (m, 1H, 旋转异构的), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.22-7.03 (m, 1H), 7.02-6.80 (m, 1H), 5.54-5.37 (m, 1H, 旋转异构的), 4.69-2.84 (m, 7H), 2.14-1.46 (m, 12H), 1.28-0.79 (m, 3H).	+1.8	96.5
114		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤1), 腈1(步骤2), 苯胺2(步骤3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(步骤5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 3H), 7.61-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.43 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17-3.80 (m, 4H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.17-1.70 (m, 6H), 1.56 (dd, J = 21.7, 13.9 Hz, 8H), 1.16-0.86 (m, 4H).		

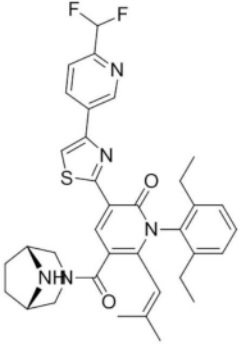
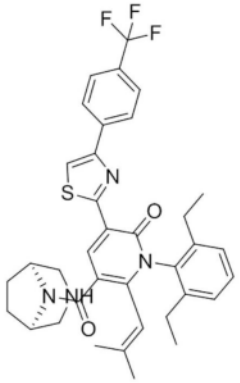
[0216]

化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=\text{1, CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
114 -1		A	A	第一次洗脱- 手性分离- 柱 : CHIRALPAK IA 流 动 相 : Hex/EtOH/DE A 40:60:0.04 流 量 : 40 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.86 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 79.1$ Hz, 1H), 5.60-5.30 (m, 1H), 4.47 (dd, $J = 22.7, 12.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.32 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.50-2.07 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.67-1.54 (m, 23H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H).	-2.7	93.6
114 -2		B	B	第二次洗脱- 手性分离-柱: CHIRALPAK IA 流 动 相 : Hex/EtOH/DE A 40:60:0.04 流 量 : 40 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.86 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.72-6.45 (m, 1H), 5.62-5.29 (m, 1H), 4.47 (dd, $J = 22.3, 12.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.42-3.21 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.42-2.07 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.72 (d, $J = 17.3$ Hz, 2H), 1.58 (s, 7H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1.3H), 1.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 1.6H).	+2.5	>99 %
115		A	A	原料: 6,6-二 甲基二氢-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 5-氯-2-乙氧 基苯胺(步骤	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.84 (bs, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.55-4.40 (m,		

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
				3) ; (1R,5S)-3,8- 二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-8- 羧酸叔丁酯 (步骤 5); 方 法: V	1H), 4.10-3.81 (m, 2H), 3.64-2.75 (m, 6H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H).		
116		A	A	原料: 6,6-二 甲基二氢-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), (1R,5S)-3,8- 二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-8- 羧酸叔丁酯 (用于方法 V, 步骤 5); 方 法: V			
117		A	A	原料: 5-甲基 -3-氧代己酸 甲酯(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 苯胺 4(步骤 3), 哌嗪(用于 方法 V); 方 法: S, 酯用 LiOH 水解 (xs), THF/MeOH/ 水, 60 $^{\circ}\text{C}$ ; U			
118		B	B	原料: 5-甲基 -3-氧代己酸 甲酯(步骤 1), 腈 24(步骤 2), 苯胺 4(步骤 3), 哌嗪(用于 方法 V); 方 法: S, 酯用 LiOH 水解 (xs), THF/MeOH/ 水, 60 $^{\circ}\text{C}$ ; U			

[0217]

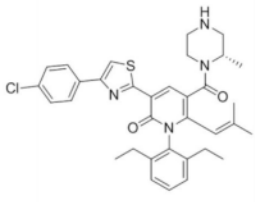
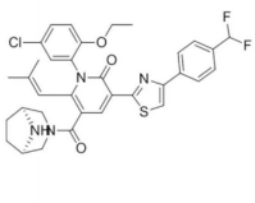
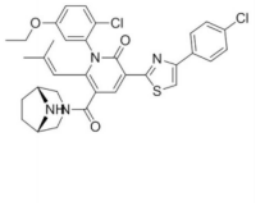
[0218]

化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
119		A	A	原料：6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 25(步骤 2), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.36 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (dd, $J$ = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.15 (s, 0H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (s, 0H), 5.24 (s, 1H), 4.20 (d, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 3.78 (d, $J$ = 12.7 Hz, 0H), 3.39 (s, 2H), 3.30 (s, 5H), 3.18 (d, $J$ = 12.3 Hz, 1H), 3.06 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 2.91 (d, $J$ = 12.9 Hz, 0H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 2H), 2.08 (qp, $J$ = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.73-1.39 (m, 11H), 1.19-1.02 (m, 4H), 0.99 (dt, $J$ = 10.5, 7.6 Hz, 4H).		
120		A	A	原料：6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈(步骤 2), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯 (用于方法 V, 步骤 5); 方法: V; 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.82-8.75 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, $J$ = 9.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.66 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.32 - 2.03 (m, 4H), 1.81 (q, $J$ = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, $J$ = 16.9 Hz, 6H), 1.07 (d, $J$ = 34.7 Hz, 7H).		

[0219]

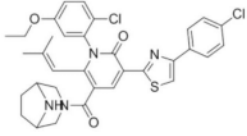
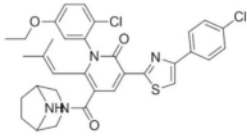
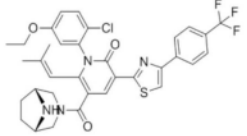
化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
121		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V, 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.65 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.63 (d, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.82 (p, $J$ = 8.9, 7.9 Hz, 2H), 1.71 (dt, $J$ = 12.7, 7.6 Hz, 2H), 1.57 (d, $J$ = 16.6 Hz, 6H), 1.46 (s, 1H), 1.13-0.98 (m, 8H).		
122		B	C	原料: 5-甲基-3-氧代己酸甲酯(步骤 1), 腈 26(步骤 2), 苯胺 4(步骤 3), 哌嗪(用于方法 V); 方法: S, 酯用 LiOH 水解(xs), THF/MeOH/水, 60 $^{\circ}\text{C}$ ; U			
123		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), (R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J$ = 23.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, $J$ = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 2H), 7.41 (td, $J$ = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 5.23 (d, $J$ = 34.4 Hz, 1H), 4.68-4.26 (m, 1H), 4.00 (d, $J$ = 13.1 Hz, 0H), 3.57 (s, 0H), 3.24-2.96 (m, 1H), 2.96-2.53 (m, 3H), 2.42-2.19 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.49 (d, $J$ = 1.4 Hz, 2H), 1.19 (dd, $J$ = 34.8, 6.7 Hz, 1H), 1.09 (t, $J$ = 7.5 Hz,		

[0220]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=\text{1},$ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
124		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), (S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	2H), 1.04-0.90 (m, 3H). $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J$ = 23.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, $J$ = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.41 (td, $J$ = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, $J$ = 17.5, 7.4 Hz, 2H), 5.23 (d, $J$ = 34.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, $J$ = 107.9, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (d, $J$ = 12.8 Hz, 0H), 3.57 (s, 0H), 3.23-2.98 (m, 1H), 2.98-2.52 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 1H), 2.10 (ddt, $J$ = 20.9, 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.49 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 1.31-1.12 (m, 1H), 1.09 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 1.06-0.87 (m, 4H).		
125		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.36-8.12 (m, 3H), 7.69-7.42 (m, 2H), 7.29-6.85 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 4.29-3.70 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.25-2.88 (m, 2H), 2.37-1.79 (m, 2H), 1.77-1.39 (m, 10H), 1.26-0.96 (m, 5H).		
126		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 14(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3 H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H), 7.42-7.26 (m, 1H), 7.07 (d, $J$ = 9.6 Hz, 1H), 5.61-5.27 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.02-3.69 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H),		



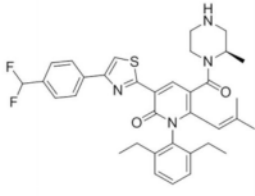
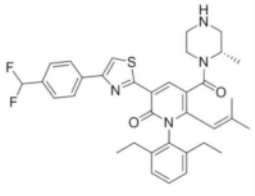
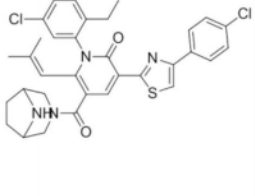
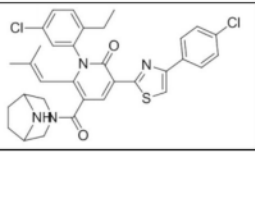
[0221]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=1$ , $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
				酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	3.27-2.85 (m, 1.3H), 2.76-2.51 (m, 0.6H), 2.43-2.23 (m, 0.28 H), 1.76-1.45 (m, 7H), 1.45-1.14 (m, 3H).		
126 -1		A	A	第一次洗脱-手性分离-柱: CHIRALPAK IA 流动相: Hex/EtOH/Me OH/DEA 20:40:40:0.1 流量: 40 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 1H), 5.61-5.28 (m, 1H), 4.20 (t, $J$ = 14.5 Hz, 1H), 4.07 (q, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 4.01-3.73 (m, 0.7H), 3.39 (m, 1.4H), 3.27-2.79 (m, 2.8H), 2.72-2.54 (m, 0.3H), 2.43-2.24 (m, 1.2H), 1.76-1.45 (m, 7H), 1.43-1.20 (m, 3H).	-5.3	>99 %
126 -2		C	C	第二次洗脱-手性分离-柱: CHIRALPAK IA 流动相: Hex/EtOH/Me OH/DEA 20:40:40:0.1 流量: 40 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.07 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 5.62-5.31 (m, 1H), 4.20 (t, $J$ = 14.4 Hz, 1H), 4.07 (q, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 4.00-3.70 (m, 0.7H), 3.39 (m, 1.4H), 3.25-2.80 (m, 1.8H), 2.78-2.51 (m, 0.2H), 2.44-2.19 (m, 0.8H), 1.74-1.46 (m, 7H), 1.44-1.20 (m, 3H).	+4.6	96.1
127		A	A	原料: 6,6-二 甲基-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 苯胺 14(步骤 3), (1R,5S) 3,8-二氮杂双 环[3.2.1]辛烷	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.63 (s, 0H), 8.53 (d, $J$ = 11.7 Hz, 0H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, $J$ = 21.9, 8.9 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 1H), 7.07 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 5.63-5.31 (m, 1H),		

[0222]

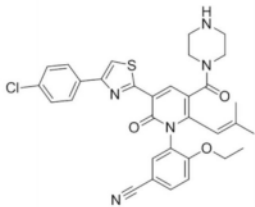
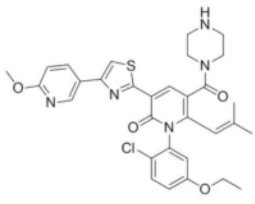
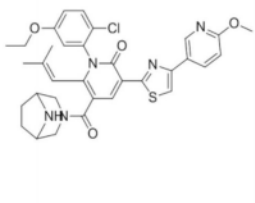
化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
				-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	4.33-4.12 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.99-3.73 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 0H), 3.25-2.79 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 0H), 2.30 (p, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.78-1.46 (m, 7H), 1.46-1.19 (m, 3H).		
128		A	B	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3); (S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.89-8.67 (m, 1H, 旋转异构的), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74-7.61 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23-7.07 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 5.47 (m, 1H, 旋转异构的), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.12-2.51 (m, 7H), 1.71-1.43 (m, 8H), 1.38-1.13 (m, 6H).		
129		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 7(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3); (R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(步骤 5); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.88-8.65 (m, 1H, 旋转异构的), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 1H), 5.46 (m, 1H, 旋转异构的), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.15-2.53 (m, 7H), 1.70-1.45 (m, 8H), 1.40-1.15 (m, 6H).		
130		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), 苯胺 14(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V,	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.34-8.14 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.25-6.83 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.37-3.85 (m, 2H), 3.66-3.38 (m, 2H), 3.09-2.57 (m, 2H), 2.30 (p, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.15-1.79 (m, 2H), 1.81-1.48 (m, 5H).		

[0223]

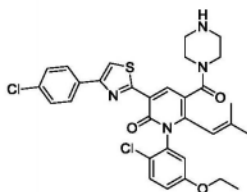
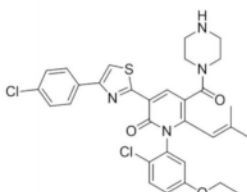
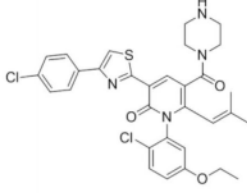
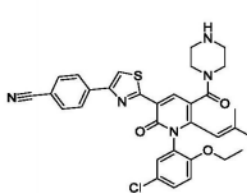
化合物 #	结构	R132 H 数据 (μM)	R132 C 数据 (μM)	合成方法	<sup>1</sup> H-NMR	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (C=1, CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> )	ee (%)
				步骤 5); 方法: V	1.47-1.26 (m, 4H), 1.22-0.84 (m, 2H).		
131		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), (R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.78 (s, 1H), 8.38-8.13 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.15 (m, 2H), 7.00 (d, J = 55.9 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 34.7 Hz, 1H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.80-2.54 (m, 2H), 2.37-1.94 (m, 3H), 1.68-1.40 (m, 9H), 1.29-0.90 (m, 12H).		
132		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 24(步骤 2), (S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70-8.55 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.41 (td, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 3H), 7.00 (d, J = 55.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.09-3.91 (m, 0H), 2.83-2.61 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 8H), 1.29-1.05 (m, 5H), 1.06-0.92 (m, 6H).		
133		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 4(步骤 3), (1R,5S) 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(步骤 5); 方法: V	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.76-7.26 (m, 5H), 5.54-5.25 (m, 1H, 旋转异构的), 4.28-3.73 (m, 1H), 3.52-3.21 (m, 4H), 3.13-2.85 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.37-2.02 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 8H), 1.15-0.91 (m, 3H).		
133-1		B	A	133 的手性分离: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 μm); Hex/EtOH/DE	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.92-8.65 (m, 1H, 旋转异构的), 8.00 - 7.89 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz,	+2.1	>99

化合物 #	结构	R132 H 数据 (μM)	R132 C 数据 (μM)	合成方法	<sup>1</sup> H-NMR	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (C=1, CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> )	ee (%)
				A (40:60:0.04); 35 mL/min	2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 83.1 Hz, 1H), 5.59-5.22 (m, 1H, 旋转异构的), 4.63-4.14 (m, 1H), 3.78-2.85 (m, 6H), 2.49-1.42 (m, 12H), 1.09-0.83 (m, 3H).		
133 -2		C	B	133 的手性分离: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 μm); Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.91-8.66 (m, 1H, 旋转异构的), 8.01 - 7.88 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 83.1 Hz, 1H), 5.58-5.21 (m, 1H, 旋转异构的), 4.63-4.16 (m, 1H), 3.79-2.82 (m, 6H), 2.48-1.40 (m, 12H), 1.08-0.80 (m, 3H).	--2.5	93.7
134		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 5(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.20 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 6.86-6.73 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.43 (t, J = 17.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 55.4, 14.6 Hz, 2H), 3.01-2.71 (m, 4H), 2.35-2.16 (m, 1H), 2.04-1.77 (m, 5H), 1.56 (dd, J = 23.6, 13.5 Hz, 8H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 0.91 (dt, J = 14.9, 7.6 Hz, 3H).		
135		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2) 苯胺 21(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18-7.87 (m, 4H), 7.59-7.31 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.52-3.83 (m, 2H), 3.77-3.50 (m, 2H), 3.07-2.85 (m, 2H), 1.87 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 1.71-1.38 (m, 9H),		

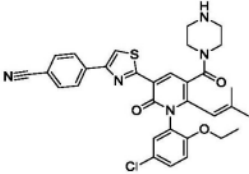
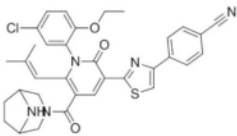
[0225]

化合物 #	结构	R132 H 数据 ( $\mu$ M)	R132 C 数据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=\text{1},$ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
				羧酸叔丁酯 (用于方法 V, 步骤 5); 方 法: V	1.31-0.95 (m, 3H).		
136		A	A	原料: 6,6-二 甲基二氢-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 21(步骤 3), 方法: V	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17-7.88 (m, 4H), 7.68-7.25 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.31-3.78 (m, 2H), 3.71-3.38 (m, 2H), 3.26-2.78 (m, 4H), 1.54 (dd, $J = 29.8, 1.3$ Hz, 9H), 1.34-0.94 (m, 4H).		
137		A	A	原料: 6,6-二 甲基二氢-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 38(步骤 2), 苯胺 14(步骤 3), 方法: V	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.85 (d, $J =$ 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.6,$ 2.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.59-7.41 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 0.7$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.13-3.91 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 12H), 1.20-0.99 (m, 3H).		
138		A	A	原料: 6,6-二 甲基二氢-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 38(步骤 2), 苯胺 14(步骤 3), (1R,5S)-3,8- 二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-8- 羧酸叔丁酯 (用于方法 V, 步骤 5); 方 法: V	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.92-8.82 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.64-7.44 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.41 (t, $J =$ 17.3 Hz, 2H), 4.15-3.92 (m, 2H), 3.74-3.29 (m, 6H), 2.97 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.89-1.46 (m, 9H), 1.18-1.01 (m, 2H).		

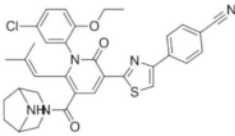
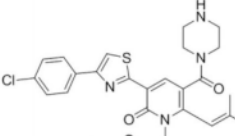
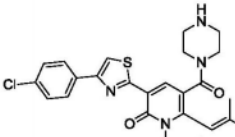
[0226]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
139		A	A	原料: 6,6-二甲基-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1 方法 V); 腈 1(步骤 2 方法 V); 苯胺 14(步骤 3), 方法: V	TFA 盐: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.86 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.18-6.99 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 4.35-3.99 (m, 4H), 3.86-3.54 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.40 (m, 3H) 酰胺旋转异构体使脂肪族区域显著复杂化。		
139 -1		A	A	第一次洗脱-手性分离-柱: CHIRALPAK IA 流动相: Hex/EtOH/DE A 40:60:0.04 流量: 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.01 (m, 3H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.16-7.02 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.90-2.57 (m, 4H), 1.66-1.49 (m, 7H), 1.41-1.13 (m, 5H).	+2.9	91.2
139 -2		B	C	第二次洗脱-手性分离-柱: CHIRALPAK IA 流动相: Hex/EtOH/DE A 40:60:0.04 流量: 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 3H), 7.17-7.02 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.82-2.53 (m, 4H), 1.81-1.50 (m, 7H), 1.42-1.13 (m, 5H).	-2.9	96.3
140 -1		A	A	原料: 6,6-二甲基-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 37(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3), 方法: V; 然后手性分离条件: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 $\mu$ m);	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33-8.21 (m, 2H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 27.5, 8.9$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.14-3.78 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.80-2.52 (m, 1H), 1.54 (dd, $J = 24.8, 1.4$ Hz, 10H), 1.24-1.00 (m, 4H).	+2.4	98.1

[0227]

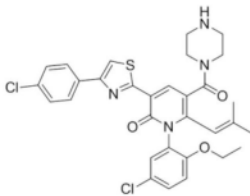
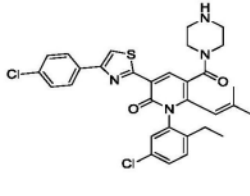
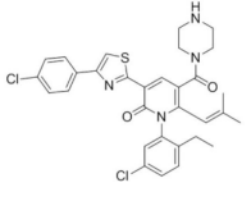
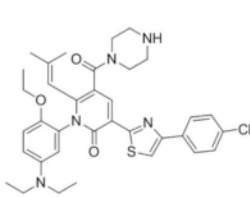
化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) ( $\text{C}=\text{1},$ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
				Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min. 第一次洗脱			
140 -2		A	B	原料: 6,6-二 甲基二氢-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 37(步骤 2), 5-氯-2-乙氧 基苯胺(步骤 3), 方法: V; 然后手性分 离条件: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 um); Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min. 第二次洗脱	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34-8.21 (m, 2H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.70-7.45 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 27.5, 8.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.13-3.78 (m, 2H), 3.46 (d, J = 44.2 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 13.6, 9.7 Hz, 2H), 2.78-2.52 (m, 2H), 1.54 (dd, J = 24.7, 1.4 Hz, 9H), 1.33-0.88 (m, 3H).	-3.3	89.0
141 -1		A	A	原料: 6,6-二 甲基二氢-2H- 吡喃-2,4(3H)- 二酮(步骤 1), 腈 37(步骤 2), 5-氯-2-乙氧 基苯胺(步骤 3), (1R,5S) -3,8-二氮杂双 环[3.2.1]辛烷 -8-羧酸叔丁 酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V; 然 后手性分 离条件: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 um); MeOH/DEA (100:0.1); 40 mL/min	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 31.3, 8.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.27-3.93 (m, 2H), 3.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.28-2.96 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 1.72-1.32 (m, 10H), 1.23-0.97 (m, 4H).	+2.6	>98

[0228]

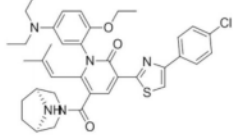
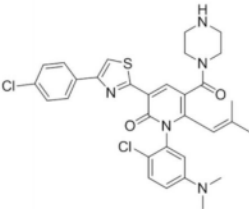
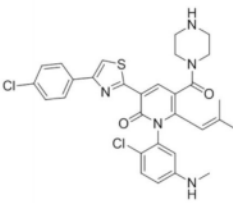
化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
141 -2		B	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 38(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V; 然后手性分离条件: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 $\mu$ m); MeOH/DEA (100:0.1); 40 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 8.9, 3.3 Hz, 2H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.30-2.96 (m, 2H), 2.73-2.53 (m, 1H), 1.71-1.34 (m, 9H), 1.26-0.98 (m, 4H), 0.95-0.71 (m, 2H).	-2.9	89
143		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 5-氯-2-乙氧基苯胺(步骤 3); 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.79 (s, 1H), 8.77 - 8.30 (dd, 1H, 旋转异构的), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.10-3.25 (m, 5H), 2.95-2.85 (m, 5H), 1.66-1.61 (m, 6H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).		
143 -1		A	B	463 的手性分离: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 $\mu$ m); Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04); 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16-7.99 (m, 3H), 7.62-7.37 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.22-3.18 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 3H), 1.65-1.45 (m, 9H), 1.23-0.90 (m, 4H).	-3.6	>98



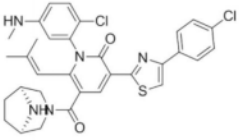
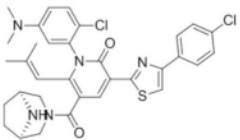
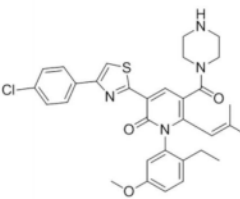
[0229]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
143 -2		A	A	463 的手性分离: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 $\mu$ m); Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.12-3.79 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.23 (t, J = 14.2 Hz, 3H), 2.79-2.54 (m, 5H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.18-0.96 (m, 3H).	+3.7	>95
144 -1		A	A	手性分离: 柱: CHIRALPAK IA 流动相: Hex/EtOH/DE A 40:60:0.04 流量: 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.80-2.53 (m, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 7H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.13 (s, 0H), 1.13-0.89 (m, 4H).	+0.7	>98
144 -2		A	B	手性分离: 柱: CHIRALPAK IA 流动相: Hex/EtOH/DE A 40:60:0.04 流量: 35 mL/min	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17-8.02 (m, 3H), 7.59-7.39 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 2.94-2.56 (m, 4H), 2.24-2.01 (m, 2H), 1.56 (d, J = 13.8 Hz, 8H), 1.29-0.90 (m, 7H).	-0.8	87
145		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 18(步骤 3), 方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.15-8.01 (m, 2H), 7.65-7.42 (m, 3H), 7.11-6.36 (m, 2H), 5.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01-3.41 (m, 2H), 3.32-3.03 (m, 7H), 2.80-2.52 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 14.2, 2.1 Hz, 9H), 1.03 (ddt, J = 23.2, 13.8, 6.9 Hz, 9H).		

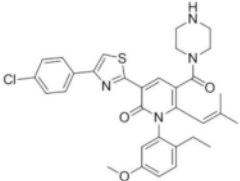
[0230]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
146		A	B	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 18(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-7.99 (m, 2H), 7.51 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H), 7.13-6.43 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.20-3.61 (m, 5H), 3.39 (q, $J$ = 9.1, 7.6 Hz, 3H), 3.31-2.84 (m, 9H), 2.71-2.54 (m, 1H), 1.69-1.33 (m, 10H), 1.21-0.82 (m, 7H).		
147		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 19(步骤 3), 方法: V	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 8.18-7.99 (m, 2H), 7.59-7.43 (m, 2H), 7.37 (dd, $J$ = 19.2, 9.0 Hz, 1H), 6.91-6.63 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.53 (d, $J$ = 31.7 Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.89 (d, $J$ = 20.1 Hz, 6H), 2.78-2.53 (m, 2H), 1.57 (dd, $J$ = 5.3, 2.3 Hz, 6H), 1.35-1.14 (m, 2H).		
148		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 20(步骤 3), 方法: V.	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.28 (dd, $J$ = 20.1, 8.8 Hz, 1H), 6.80-6.34 (m, 1H), 6.09 (q, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.66-3.37 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.79-2.53 (m, 6H), 2.30 (p, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 1.57 (d, $J$ = 15.2 Hz, 7H).		

[0231]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 ( $\mu$ M)	R132 C 数 据 ( $\mu$ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ( $^{\circ}$ ) (C=1, $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ )	ee (%)
149		A	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 20(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 24.9, 9.3 Hz, 1H), 6.87-6.55 (m, 2H), 5.46 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.28-2.99 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 5H), 2.38-1.95 (m, 2H), 1.78-1.40 (m, 6H), 1.22 (d, J = 10.6 Hz, 2H).		
150		B	A	原料: 6,6-二甲基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(步骤 1), 腈 1(步骤 2), 苯胺 19(步骤 3), (1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(用于方法 V, 步骤 5); 方法: V.	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 23.5, 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.89 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 2.64 (p, J = 1.9 Hz, 3H), 2.30 (p, J = 1.8 Hz, 3H), 1.71-1.46 (m, 9H), 1.31-1.14 (m, 3H).		
151 -1		A	A	151 的手性分离: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 $\mu$ m); Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 氯仿-d) $\delta$ 8.82 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.68-6.46 (m, 1H, 旋转异构的), 5.60-5.28 (m, 1H, 旋转异构的), 4.16-2.84 (m, 9H), 2.42-2.02 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.16-0.81 (m, 3H).	+3.8	>98

[0232]

化合物 #	结构	R132 H 数 据 (μM)	R132 C 数 据 (μM)	合成方法	<sup>1</sup> H-NMR	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (C=1, CH <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> )	ee (%)
151 -2		A	B	151 的手性分离: ChiralPak IA (5 x 50cm, 20 μm); Hex/EtOH/DE A (40:60:0.04); 35 mL/min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.81 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.67-6.49 (m, 1H, 旋转异构的), 5.61-5.29 (m, 1H, 旋转异构的), 4.14-2.86 (m, 9H), 2.41-2.03 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.17-0.80 (m, 3H).	-2.8	80.9