



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201912632 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：107131525

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D251/48 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/07

中國大陸

201710801364.3

(71)申請人：大陸商和記黃埔醫藥（上海）有限公司（中國大陸） HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (CN)

中國大陸

(72)發明人：蘇 慰國 SU, WEI-GUO (US)；戴廣袖 DAI, GUANGXIU (CN)；肖坤 XIAO, KUN (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：6 共 183 頁

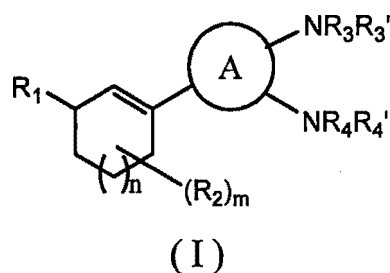
(54)名稱

環烯烴取代的雜芳環類化合物及其用途

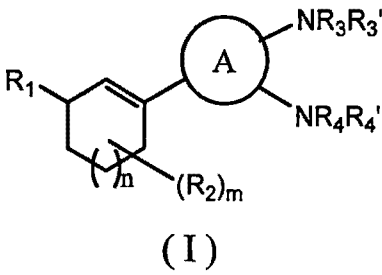
CYCLOOLEFIN SUBSTITUTED HETEROAROMATIC COMPOUNDS AND THEIR USE

(57)摘要

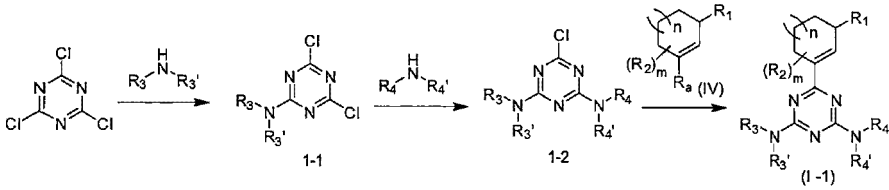
本發明涉及式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中：A、R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₆、R₇、R₈、m和n如本發明發明詳述中所定義。



The present invention relates to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or solvates, racemic mixtures, enantiomers, diastereomers, and tautomers thereof, wherein A, R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, m, and n are as defined in the detailed description of the invention.

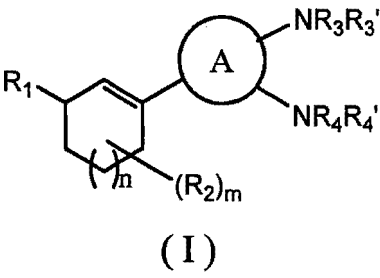


指定代表圖：



第 1 圖

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

環烯烴取代的雜芳環類化合物及其用途

CYCLOOLEFIN SUBSTITUTED HETEROAROMATIC
COMPOUNDS AND THEIR USE

【技術領域】

本發明涉及環烯烴取代的雜芳環類化合物及其在治療由 IDH 突變誘發的疾病中的用途。

【先前技術】

腫瘤細胞與正常細胞的生存方式不同，能量的攝取和利用與正常細胞也有所不同。三羧酸循環(tricarboxylic acid cycle)是需氧生物體內普遍存在的代謝途徑，其中異檸檬酸脫氫酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)催化異檸檬酸轉化為 α -酮戊二酸(α -KG)是三羧酸循環中的限速步驟。目前已知的 IDH 家族成員包括 IDH1、IDH2 和 IDH3 三種亞型，它們定位在不同的細胞器中，行使相同的生物學功能，即催化 α -KG 的生成。近年來的研究發現多種腫瘤均存在一定比例的 IDH1/2 基因的雜合突變，如神經膠質瘤(60~80%)、軟骨肉瘤(55%)、急性髓細胞性白血病(15~25%)等。突變的 IDH1 或 IDH2 喪失了正常催化異檸檬酸到 α -KG 的功能，而獲得了催化 α -KG 轉化為 α -羥基戊二酸(2HG)的能力。由於 2HG 與 α -KG 結構非常類似，當 α -KG 累積到一定程度時，其會競爭性抑制很多 α -KG 依賴酶(例如：

組蛋白去甲基化酶、TET 家族甲基嘧啶羧化酶等)的活性，影響組蛋白及 DNA 的去甲基化，干擾正常的細胞分化，從而導致未成熟細胞的增殖。

Agios Pharmaceuticals 公司 2013 年在 Science 雜誌上公佈了其研究成果：該公司開發的突變 IDH1 酶抑制劑 AGI-5198(Science, 2013, 340, 626-630)和突變 IDH2 酶抑制劑 AGI-6780(Science, 2013, 340, 622-626)能有效抑制細胞中突變的 IDH1/IDH2 介導的 2HG 的產生，誘導異常增殖的癌細胞的分化。用 AGI-5198 治療攜帶 IDH1 基因突變的神經膠質瘤細胞及用 AG-6780 治療攜帶 IDH2 基因突變的白血病細胞，均導致了致細胞中成熟標記物表達增高。

Agios Pharmaceuticals 公司開發的突變 IDH1 抑制劑 AG-120，其 I 期臨床試驗顯示：在具有 IDH1 基因突變的急性髓細胞性白血病(AML)或骨髓增生異常綜合症(MDS)患者中，可以觀察到 98%的病人的 α -羥基戊二酸(2HG)水準有所下降。

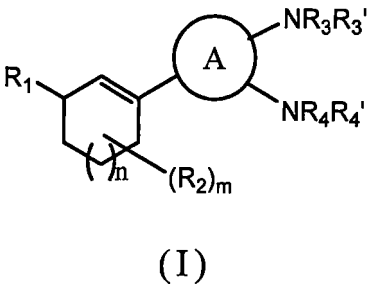
急性髓細胞性白血病(AML) 是常見血液腫瘤中較難控制的疾病之一，其復發率高，新藥開發進展緩慢，缺少有效的藥物治療。研究顯示約有 15%的急性髓細胞性白血病患者有 IDH2 基因變異。Agios Pharmaceuticals 和 Celgene 公司開發的突變 IDH2 抑制劑 enasidenib (曾用名 AG-221)在其臨床試驗中顯示：對具有 IDH2 基因突變的復發的、難治型急性髓細胞性白血病療效顯著。

為了滿足患者在血液系統腫瘤，特別是急性髓細胞性

白血病、神經膠質瘤以及其他 IDH 基因突變相關腫瘤中的治療需求，仍然需要研究開發新的突變 IDH 酶抑制劑。本發明解決了這些需求。

【發明內容】

本發明提供了式(I)的化合物：



或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中：A、R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₆、R₇、R₈、m 和 n 如本發明發明詳述中所定義。

本發明還提供了一種藥物組合物，其包含本發明的式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽，並且視需要地包含至少一種藥學上可接受的賦形劑(例如，一種藥學上可接受的載體)。

本發明還提供了一種治療由 IDH 突變誘發的疾病的方法，其包括給需要其的個體施用有效量的至少一種本發明的式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽。

本發明還提供了本發明的式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽在治療由 IDH 突變誘發的疾病中的用途。

本發明還提供了本發明的式(I)的化合物(例如,本文中的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽在製備藥物中的用途,所述藥物用於治療由 IDH 突變誘發的疾病。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示了製備本發明的化合物的通用合成路線 I。

第 2 圖顯示了製備本發明的化合物的通用合成路線 II。

第 3 圖顯示了製備本發明的化合物的通用合成路線 III。

第 4 圖顯示了製備本發明的化合物的通用合成路線 IV。

第 5 圖顯示了製備本發明的化合物的通用合成路線 V。

第 6 圖顯示了製備本發明的化合物的通用合成路線 VI。

【實施方式】

發明詳述

定義

本申請中所用的下列單詞、短語和符號具有如下所述的含義,其所處的上下文中另有說明的除外。

不在兩個字母或符號之間的短橫("-")表示取代基的連接位點。例如,-OR₄是指通過氧原子與分子的其餘部分連接。當取代基的連接位點為本領域技術人員所熟知時,

可以省略“-”，例如鹵素取代基。

除非有特別說明，本文所用的術語“一”及其類似詞語是指一個或多個。

本文所用的術語“烷基”是指含有 1-18 個碳原子、較佳 1-10 個碳原子、特別較佳 1-6 個碳原子、進一步較佳 1-4 個碳原子的直鏈或支鏈的飽和烴基。例如，“C1-6 烷基”表示具有 1-6 個碳原子的烷基。烷基的例子包括但不限於甲基(“Me”)、乙基(“Et”)、正丙基(“n-Pr”)、異丙基(“i-Pr”)、正丁基(“n-Bu”)、異丁基(“i-Bu”)、第二丁基(“s-Bu”)和第三丁基(“t-Bu”)。

本文所用的術語“烯基”是指含有一個或多個、例如 1、2 或 3 個碳碳雙鍵($C=C$)的、含有 2-10 個碳原子、較佳 2-6 個碳原子、更佳 2-4 個碳原子的直鏈或支鏈的不飽和烴基。例如，“C2-6 烯基”表示具有 2-6 個碳原子的烯基。烯基的例子包括但不限於乙烯基、2-丙烯基和 2-丁烯基。烯基的連接點可以在雙鍵上，也可以不在雙鍵上。

本文所用的術語“炔基”是指含有一個或多個、例如 1、2 或 3 個碳碳三鍵($C\equiv C$)的、含有 2-10 個碳原子、較佳 2-6 個碳原子、更佳 2-4 個碳原子的直鏈或支鏈的不飽和烴基。例如，“C2-6 炔基”表示具有 2-6 個碳原子的炔基。炔基的例子包括但不限於乙炔基、2-丙炔基和 2-丁炔基。炔基的連接點可以在三鍵上，也可以不在三鍵上。

本文所用的術語“鹵素”或“鹵代”是指氟、氯、溴和碘，較佳氟、氯和溴，更佳氟和氯。

本文所用的術語“鹵代烷基”是指其中一個或多個氫原子、例如 1、2、3、4 或 5 個氫原子被鹵素原子替代的本文所定義的烷基，並且當超過一個氫原子被鹵素原子替代時，所述鹵素原子可以彼此相同或不同。在一個實施方案中，本文所用的術語“鹵代烷基”是指其中兩個或更多個氫原子、例如 2、3、4 或 5 個氫原子被鹵素原子替代的本文所定義的烷基，其中所述鹵素原子彼此相同。在另一個實施方案中，本文所用的術語“鹵代烷基”是指其中兩個或更多個氫原子、例如 2、3、4 或 5 個氫原子被鹵素原子替代的本文所定義的烷基，其中所述鹵素原子彼此不同。鹵代烷基的例子包括但不限於 -CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃ 等。

本文所用的術語“烷氧基”是指基團-O-烷基，其中烷基如上文所定義。烷氧基的例子包括但不限於 C1-6 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基和己氧基，包括它們的異構體。

本文所用的術語“環烷基”是指含有 3-12 個環碳原子(例如含有 3-8 個環碳原子、5-7 個環碳原子、4-7 個環碳原子或 3-6 個環碳原子)的飽和的或部分不飽和的環狀烴基；其可以具有一個或多個環，例如 1、2 或 3 個，較佳具有 1 個或 2 個環。例如，“C3-12 環烷基”表示具有 3-12 個環碳原子的環烷基。環烷基可包括稠合的或橋連的環以及螺環。環烷基的環可以是飽和的，其環上也可以含有一個或多個，例如一個或兩個雙鍵(即部分不飽和的)，但是其不是完全

共軛的，也不是本發明中所定義的“芳基”。環烷基的例子包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙[4.1.0]庚烷基、雙環[3.1.1]庚烷基、螺[3.3]庚烷基、螺[2.2]戊烷基、環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基和雙環[3.1.1]庚-2-烯。

本文所用的術語“雜環烷基”是指：具有 3-12 個環原子(例如具有 3-8 個環原子、5-7 個環原子、4-7 個環原子或 3-6 個環原子)的飽和的或部分不飽和的單環、雙環或三環，環中包含一個或多個(例如 1、2 或 3 個、較佳 1 或 2 個)獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子，其餘環原子是碳原子。其中，N 和 S 可視需要地被氧化成各種氧化狀態，雜環烷基的連接點可以在 N 雜原子上或碳原子上。例如“3-8 員雜環烷基”表示具有 3-8 個環原子的雜環烷基，其包含至少一個選自 N、O 和 S 的雜原子。

雜環烷基可包括稠合的或橋連的環以及螺環，其中至少一個環包含至少一個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子，並且其餘的環不是本發明中所定義的“芳基”或“雜芳基”。雜環烷基的環可以是飽和的，其環上也可以含有一個或多個，例如一個或兩個雙鍵(即部分不飽和的)，但是其不是完全共軛的，也不是本發明中所定義的“雜芳基”。雜環烷基的例子包括但不限於：氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、吡咯烷基、四氫呋喃基、二氧戊環基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶烷基和氧雜螺[3.3]庚烷基。

本文所用的術語“芳基”是指由一個環或多個稠環組成的含有 6-14 個碳原子的碳環烴基，其中至少一個環是芳族環。芳基的例子包括但不限於：苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茛基、茛滿基、萵基，較佳苯基和萘基。

本文所用的術語“雜芳基”是指：

具有 5、6 或 7 個環原子(較佳具有 6 個環原子)的單環芳族烴基，其在環中包含一個或多個、例如 1、2 或 3 個、更佳 1 或 2 個獨立地選自 N、O 和 S (較佳 N)的環雜原子，其餘環原子是碳原子；和

具有 8-12 個環原子(較佳具有 9 或 10 個環原子)的雙環芳族烴基，其在環中包含一個或多個、例如 1、2、3 或 4 個、較佳 2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S (較佳 N)的環雜原子，其餘環原子是碳原子，其中至少一個環是芳族環。例如，雙環雜芳基包括與 5-6 員環烷基環稠合的 5-6 員雜芳基環。

當雜芳基中的 S 和 O 原子的總數超過 1 時，這些 S 和 O 雜原子彼此不相鄰。

雜芳基也包括其中的 N 環原子是 N-氧化物形式的那些雜芳基，例如 N-氧化吡啶。

雜芳基的例子包括但不限於：吡啶基、N-氧化吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、噻吩基、苯並間二氧雜環戊烯基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻吩基、苯並噻唑

基、苯並異噻唑基、咪唑並吡啶基(例如咪唑並[1,2-a]吡啶基)、吡咯並吡啶基、吡咯並嘧啶基、吡唑並吡啶((例如吡唑並[1,5-a]吡啶基)、吡唑並嘧啶基、三唑並吡啶基(例如[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶基)、四唑並吡啶基、四氫吡唑並吡啶基(例如4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶基)、苯並呋喃基、苯並咪唑啉基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基和異喹啉基。

本文所述的術語“羥基”是指-OH基團。

本文所用的術語“巯基”是指-SH基團。

本文所用的術語“側氧基”是指=O基團。

如果本文的某個結構式包含星號“*”，則表示該化合物中“*”標記處的手性中心為(R)構型或(S)構型的單一構型；其中所述標記“*”的單一構型的化合物的含量至少為90%(例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、100%，或任何在這些列舉的數值之間的數值)。化合物的構型可以由本領域技術人員使用多種分析技術，例如單晶X-射線晶體學和/或光學旋光測定法並根據常規方案來確定。

如果本文的某個結構式中包含“(RS)”，則表示該化合物中“(RS)”標記處的手性中心含有(R)和(S)兩種構型。

本文所用的術語“視需要”、“視需要的”或“視需要地”意指隨後描述的事件或情況可以發生或可以不發生，並且該描述包括所述事件或情況發生的情形以及所述事件或情況不發生的情形。例如，“視需要被取代的烷基”包括本文

定義的“未被取代的烷基”和“被取代的烷基”。本領域技術人員應當理解的是，對於含有一個或多個取代基的任意基團而言，所述基團不包括任何在空間上不切實際的、化學上不正確的、合成上不可行的和/或內在不穩定的取代模式。

本文所用的術語“被取代的”或“被……取代”意指給定原子或基團上的一個或多個氫原子被一個或多個選自給定的取代基組的取代基替換，條件是不超過該給定原子的正常化合價。當取代基是側氧基(即=O)時，則單個原子上的兩個氫原子被替換。只有當取代基和/或變數的組合導致化學上正確的且穩定的化合物時，這類組合才是允許的。化學上正確的且穩定的化合物意味著化合物足夠穩定，以至於能從反應混合物中被分離出來，並且隨後能被配製成至少具有實際效用的製劑。

除非另有說明，取代基被命名入核心結構中。例如，應當理解的是，當(環烷基)烷基被列為一種可能的取代基時，其表示該取代基與核心結構的連接點在烷基部分。

本文所用的術語“被一個或多個取代基取代”意指給定的原子或基團上的一個或多個氫原子獨立地被一個或多個選自給定基團的取代基替換。在一些實施方案中，“被一個或多個取代基取代”意指給定的原子或基團被 1、2、3 或 4 個獨立地選自給定基團的取代基取代。

本領域技術人員應當理解的是，一些式(I)的化合物可以包含一個或多個手性中心，因此存在兩個或更多個立體

異構體。這些異構體的外消旋混合物、單個異構體和一種對映異構體富集的混合物，以及當有兩個手性中心時的非對映異構體和特定的非對映異構體部分富集的混合物均在本發明的範圍內。本領域技術人員還應當理解的是，本發明包括式(I)的化合物的所有單個立體異構體(例如對映異構體)、外消旋混合物或部分拆分的混合物，以及在適當的情況下，包括其單個互變異構體。

換言之，在一些實施方案中，本發明提供了含有多種立體異構體純度的化合物，即以不同“ee”或“de”值表示的對映體或非對映體純度。在一些實施方案中，式(I)的化合物(例如如本文所述)有至少 60% ee (例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% ee，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的對映體純度。在一些實施方案中，式(I)的化合物(例如如本文所述)有大於 99.9% ee、達到 100% ee 的對映體純度。在一些實施方案中，式(I)的化合物(例如如本文所述)有至少 60% de (例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% de，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的非對映體純度。在一些實施方案中，式(I)的化合物(例如如本文所述)有大於 99.9% de 的非對映體純度。

術語“對映體過量”或“ee”表示一種對映異構體相對於另一種對映異構體的多少。對於 R 和 S 對映異構體的混合

物，對映體過量的百分數定義為 $|R-S| * 100$ ，其中 R 和 S 為混合物中各自對映異構體的莫耳或重量分數， $R + S = 1$ 。若已知一手性物質的旋光度，則對映體過量的百分數定義為 $([a]_{\text{obs}}/[a]_{\text{max}}) * 100$ ，其中 $[a]_{\text{obs}}$ 為對映異構體混合物的旋光度， $[a]_{\text{max}}$ 為純的對映異構體的旋光度。

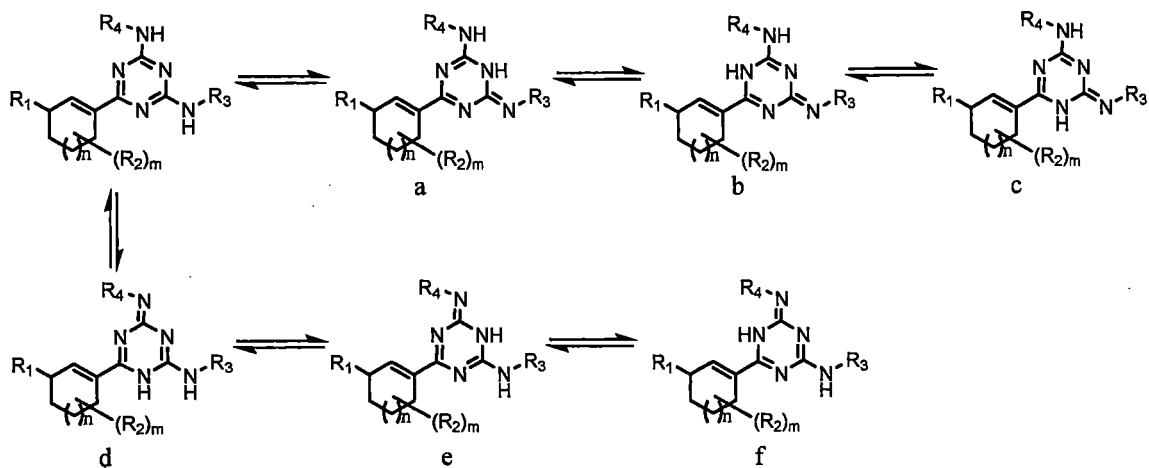
術語“非對映體過量”或“de”表示一種非對映異構體相對於另一種非對映異構體的多少，並用類推的方法根據對映體過量來定義。因此，對於非對映異構體 $D1$ 和 $D2$ 的混合物，非對映體過量的百分數定義為 $|D1 - D2| * 100$ ，其中 $D1$ 和 $D2$ 為混合物中各自非對映異構體的莫耳或重量分數， $D1 + D2 = 1$ 。

非對映體和/或對映體過量的測定可採用多種分析技術，包括核磁共振光譜法、手性柱色譜法和/或光學旋光測定法，並根據本領域技術人員所熟悉的常規方案來完成。

外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者可以被拆分成它們的單個異構體。通過拆分可以得到立體化學上的純的化合物或者富集一種或多種異構體的混合物。分離異構體的方法是眾所周知的(參見 Allinger N. L. 和 Eliel E. L., "Topics in Stereochemistry", 第 6 卷, Wiley Interscience, 1971)，包括物理方法，例如使用手性吸附劑的色譜法。可以由手性前體製備得到手性形式的單個異構體。或者，可以通過與手性酸(例如 10-樟腦磺酸鹽、樟腦酸鹽、 α -溴樟腦酸鹽、酒石酸、二乙醯基酒石酸、蘋果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的單個對映異構體)形成非對映異構體鹽而由混合

物化學分離得到單個異構體，將所述的鹽分級結晶，然後游離出拆分的鹼中的一個或兩個，視需要地重複這一過程，從而得到一個或兩個基本上不包含另一種異構體的異構體，即，光學純度至少為 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 99.5%的異構體。或者，可以將外消旋物共價連接到手性化合物(輔助物)上，得到非對映異構體，可通過色譜法或分級結晶法將其分離，之後化學除去手性輔助物，得到純的對映異構體。

術語“互變異構體”指的是因分子中某一原子在兩個位置迅速移動而產生的官能團異構體。互變異構體之間可以互相轉換，例如烯醇式和酮式是典型的互變異構體。再例如，本發明的一些化合物，也可能以如下圖中所示的 a、b、c、d、e、f 等結構形式存在，即化合物 a、b、c、d、e、f 可能成為本發明的式(I)化合物的互變異構體；這些單個的互變異構體及這些互變異構體以任意比例形成的混合物均屬於本發明的化合物。



“藥學上可接受的鹽”，指的是無毒的、生物學上可耐受的或其他生物學上適合於給予治療個體的式(I)的化合

物的游離酸或鹼的鹽。一般參見例如：S. M. Berge 等人，
“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66 : 1-19, 以
及 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection,
and Use, Stahl 和 Wermuth 編，Wiley-VCH and VHCA,
Zurich, 2002。

此外，如果本文所述的化合物是以酸加成鹽的形式得到的，其游離鹼形式可以通過鹼化該酸加成鹽的溶液獲得。相反地，如果產物是游離鹼形式，則其酸加成鹽、特別是藥學上可接受的酸加成鹽可以按照由鹼性化合物製備酸加成鹽的常規操作通過將游離鹼溶於合適的溶劑並且用酸處理該溶液來得到。本領域技術人員無需過多實驗即可確定各種可用來製備無毒的藥學上可接受的酸加成鹽或鹼加成鹽的合成方法。

術語“溶劑合物”意指包含化學計量的或非化學計量的溶劑的溶劑加成形式。一些化合物具有在固體狀態中網羅固定莫耳比的溶劑分子的傾向，從而形成溶劑合物。如果溶劑是水，則形成的溶劑合物是水合物，當溶劑是乙醇時，則形成的溶劑合物是乙醇合物。水合物是通過一個或多個分子的水與一分子所述物質形成的，其中水保留其 H₂O 的分子狀態，這樣的組合能形成一種或多種水合物，例如半水合物、一水合物和二水合物，以及可變的水合物。

本文所用的術語“基團”和“基”是同義詞，用於表示可與其它分子片段連接的官能團或分子片段。

術語“活性成分”用來表示具有生物活性的化學物質。

在一些實施方案中，“活性成分”是具有製藥用途的化學物質。在美國，實際的藥物活性可通過適當的無論是體外的或體內的臨床前試驗來確定。但是能夠足以被監管機構(例如美國的FDA)接受的藥物活性，要有比臨床前試驗更高的標準。這樣一種更高標準的藥物活性，其是否能成功獲得一般不能從臨床前的試驗結果合理地預期到，但可以通過在人體中進行的適當並有效的隨機、雙盲、可控的臨床試驗來確立。

術語“處置”或“治療”疾病或障礙是指給患有所述疾病或障礙、或者具有所述疾病或障礙的症狀、或者具有易患所述疾病或障礙的體質的個體施用一種或多種藥物物質、特別是本文所述的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，用以治癒、癒合、緩解、減輕、改變、醫治、改善、改進或影響所述疾病或障礙、所述疾病或障礙的症狀或者易患所述疾病或障礙的體質。在一些實施方案中，所述疾病或障礙是癌症。

當涉及化學反應時，術語“處理”、“接觸”和“反應”意指在適當的條件下加入或混合兩種或更多種試劑，以產生所示的和/或所需的產物。應當理解的是，產生所示的和/或所需的產物的反應可能不一定直接來自最初加入的兩種試劑的組合，即，在混合物中可能存在生成的一個或多個中間體，這些中間體最終導致了所示的和/或所需的產物的形成。

本文所用的術語“有效量”是指通常足以對需要治療具

有由 IDH 突變誘發的疾病或障礙的患者產生有益治療效果的 IDH 突變抑制劑的量或劑量。可以通過常規方法(例如建模、劑量遞增研究或臨床試驗)結合常規影響因素(例如給藥或施藥的方式或途徑、藥物成分的藥物代謝動力學、疾病或障礙的嚴重程度和病程、個體先前的或正在進行的治療、個體的健康狀況和對藥物的反應、以及主治醫生的判斷)來確定本發明中活性成分的有效量或劑量。在美國，有效劑量的確定一般難以從臨床前試驗中預知。事實上，劑量是完全不可預知的，劑量在原始用於隨機的、雙盲的、可控的臨床試驗後會發展出新的不可預知的劑量方案。

典型的劑量範圍是從約 0.0001 至約 200 毫克活性成分每公斤個體體重每天，例如從約為 0.001 至 100 毫克/公斤/天，或者約為 0.01 至 35 毫克/公斤/天，或者約為 0.1 至 10 毫克/公斤，每日一次或分劑量單位服用(例如，每日兩次、每日三次、每日四次)。對於一個 70 公斤的人而言，合適劑量例證範圍是從約 0.05 至約 7 克/天，或者約為 0.2 至約 5 克/天。一旦患者的疾病或障礙出現改善，可以調整劑量以維持治療。例如，根據症狀的變化可以將給藥劑量或給藥次數，或者將給藥劑量和給藥次數減少至維持所期望的治療效果的水準。當然，如果症狀減輕到了適當的水準，可以停止治療。然而，對於症狀的復發，患者可能需要間歇性長期治療。

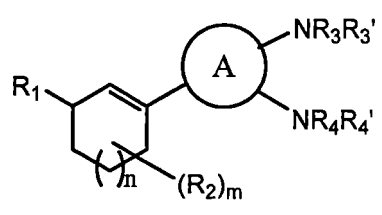
本文所用的術語“個體”是指哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物是指哺乳類的任何成員，其包括但不限於：人；

非人靈長類動物，如黑猩猩及其它猿類和猴類物種；農場動物，如牛、馬、綿羊、山羊和豬；家畜，如兔、狗和貓；實驗室動物，包括齧齒類動物，如大鼠、小鼠和豚鼠；等。非哺乳動物的例子包括但不限於鳥等。術語“個體”並不限定特定的年齡或性別。在一些實施方案中，個體是人。

一般而言，術語“約”在本文中用於將所給出的數值調整至高於或低於該數值 20%。

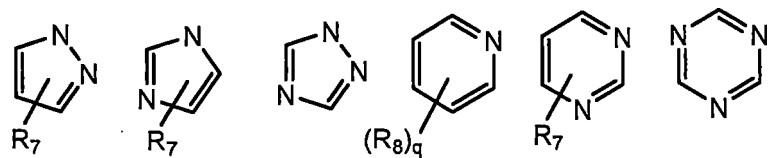
本文所用的未具體定義的技術和科學術語具有本發明所屬領域的技術人員通常理解的含義。

本發明提供了式(I)的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中：

A 為選自以下結構，



其中：R₇ 選自氫、鹵素、-CN、羥基或胺基，R₈ 選自鹵素、-CN、羥基或胺基，q 為 1 或 2；

R₁ 選自氫、羥基、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、胺基、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、側氧基或 C₃₋₈ 環烷基；
每個 R₂ 獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、胺基、-CN、

巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、側氧基、 $-OR_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-COR_5$ 、 $-NHCOR_5$ 或 3-8 員雜環烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基或 3-8 員雜環烷基各自視需要地被一個或多個獨立選自以下的取代基取代：氫、鹵素、 $-CN$ 、羥基、巰基、胺基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 或 C_{1-6} 烷氧基；或者同一個碳原子上的兩個 R_2 與它們共同連接的碳原子一起形成一個視需要被一個或多個鹵素或氫取代的 3-5 員的環烷基；

R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基、 $-C(O)R_5$ 、 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基各自視需要地被一個或多個 R_6 取代；其中， R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 不同時為氫；條件是，當 R_3 和 R_4 之一為視需要被取代的苯基或視需要被取代的 5-6 員雜芳基時，另一個為 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ；

或者， R_3 和 R_3' 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基、 $-C(O)R_5$ 、 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基各自視需要地被一個或多個 R_6 取代； R_4 和 R_4' 與它們共同連接的 N 原子一起形成一個視需要被一個或多個 R_6 取代的 3-8 員雜環烷基；

R_5 選自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基各自視需要地被一個或多個獨立選自以下的取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、羥基、巰基、胺基或 C_{1-6} 烷氧基；

每個 R_6 獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、羥基、巰基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基各自視需要地被一個或多個獨立選自以下的取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、羥基、巰基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基；

m 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 為 0、1 或 2。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_1 選自氫、羥基或鹵素。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_1 選自羥基或鹵素。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_1 為羥基。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_1 為鹵素，選自 F、Cl 或 Br。在式(I)化合物的一些實施方案中， R_1 為 F。

在式(I)化合物的一些實施方案中，同一個碳原子上的兩個 R_2 與它們共同連接的碳原子一起形成一個視需要被一個或多個 F 取代的 3-5 員的環烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中，同一個碳原子上的兩個 R_2 與它們共同連接的碳原子一起形成一個環丙基。

在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_2 獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、胺基、 $-\text{CN}$ 、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、側氧基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{OCOR}_5$ 、 $-\text{NHR}_5$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHCOR}_5$ 或 3-8 員雜環烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_2 獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、胺基、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、側氧基、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NHR}_5$ 、或 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_2 獨立地選自氫、氖、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵代烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_2 獨立地選自鹵素，例如 F、Cl 或 Br。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_2 為 F。

在式(I)化合物的一些實施方案中， m 為 0、1、2、3 或 4。

在式(I)化合物的一些實施方案中， m 為 0、1 或 2。

在式(I)化合物的一些實施方案中， m 為 1。在式(I)化合物的一些實施方案中， m 為 2。在式(I)化合物的一些實施方案中， m 為 3。在式(I)化合物的一些實施方案中， m 為 4。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3 和 R_4 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 或 $-\text{NHR}_5$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基和 5-12 員雜芳

基各自視需要地被一個或多個 R_6 取代； R_3' 和 R_4' 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3' 和 R_4' 均為氫。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3 和 R_4 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基或 3-12 員雜環烷基，它們各自視需要地被一個或多個 R_6 取代； R_3' 和 R_4' 均為氫。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3 和 R_4 各自獨立地選自被一個或多個鹵素取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 鹵代烷基取代的 5-12 員雜芳基或 $-OR_5$ ； R_3' 和 R_4' 均為氫。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3 和 R_4 各自獨立地選自被一個或多個鹵素取代的 C_{1-6} 烷基； R_3' 和 R_4' 均為氫。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3 為被 C_{1-6} 鹵代烷基取代的 5-12 員雜芳基， R_4 為 C_{1-6} 烷氧基； R_3' 和 R_4' 均為氫。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3 為被 CF_3 取代的 5-7 員雜芳基， R_4 為 C_{1-6} 烷氧基； R_3' 和 R_4' 均為氫。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_3 選自氫、視需要被 C_{1-6} 鹵代烷基取代的 C_{1-6} 烷基、或視需要被 C_{1-6} 鹵代烷基取代的 5-12 員雜芳基； R_3' 為氫； R_4 和 R_4' 與它們共同連接的 N 原子一起形成一個視需要被一個或多個選自鹵素、 $-OH$ 或 C_{1-6} 鹵代烷基的基團取代的 3-8 員雜環烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_5 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_5 為視需要被一個或多個鹵素取代的 C_{1-6} 烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_6 獨立地選自氬、鹵素、 $-CN$ 、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基；所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基各自視需要地被一個或多個鹵素取代。

在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_6 獨立地選自氬、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基。

在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_6 獨立地選自氬、鹵素、 $-CN$ 、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基或 C_{3-8} 環烷基。

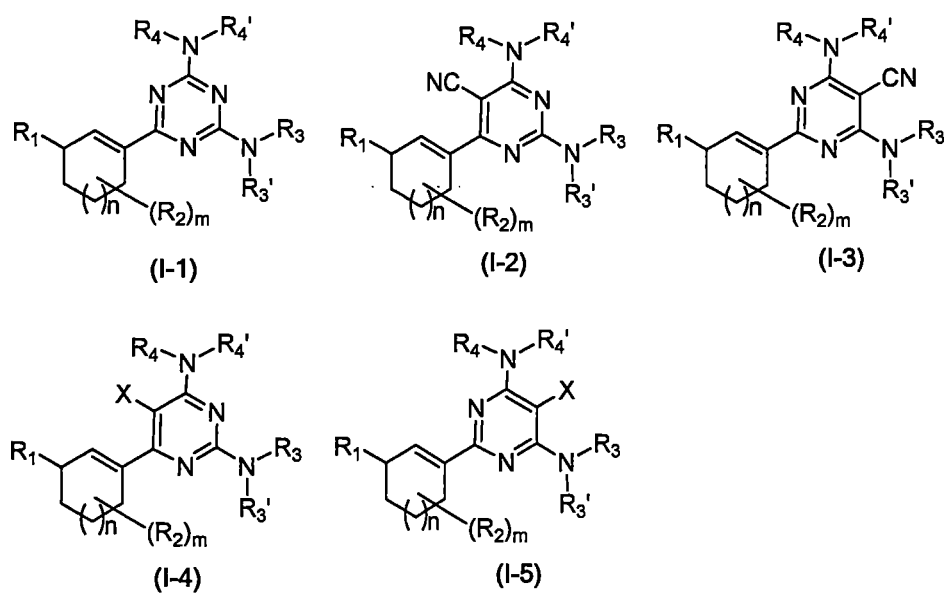
在式(I)化合物的一些實施方案中，每個 R_6 獨立地選自氬、鹵素或 C_{1-6} 鹵代烷基。

在式(I)化合物的一些實施方案中， n 為 1。

在式(I)化合物的一些實施方案中， R_7 和 R_8 分別獨立地選自鹵素或 $-CN$ 。

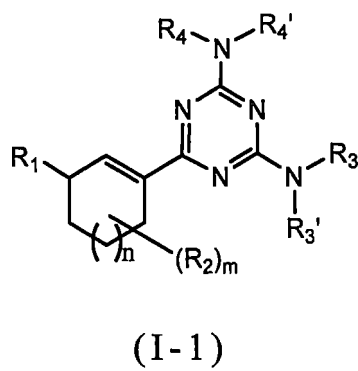
在式(I)化合物的一些實施方案中， R_7 和 R_8 分別獨立地選自 F 或 $-CN$ 。

在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(I)化合物選自

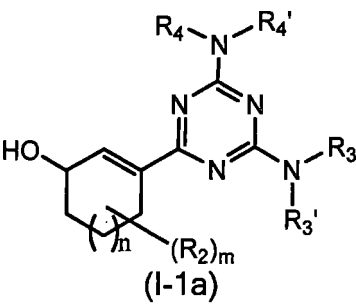


其中 X 為鹵素， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如式(I)化合物中所定義。

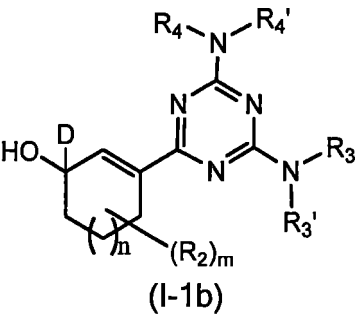
在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(I)化合物具有式(I-1)的結構，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本發明中所定義。



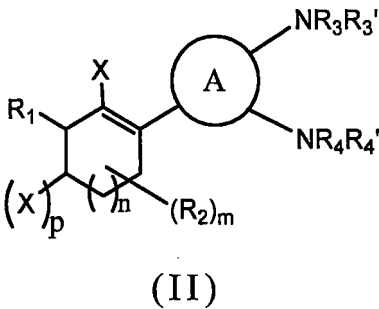
在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(I)化合物具有式(I-1a)的結構，其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本發明中所定義。



在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(I)化合物具有式(I-1b)的結構，其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本發明中所定義。



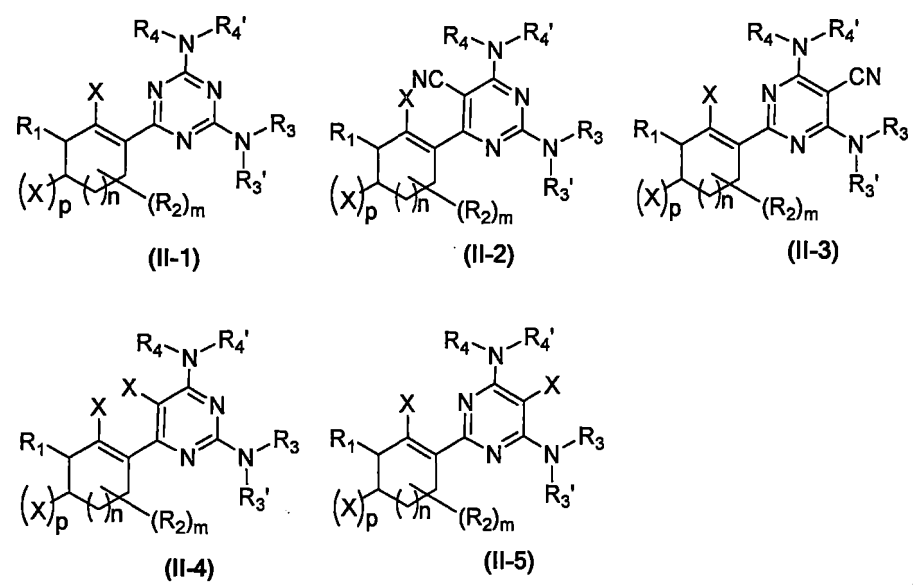
在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(I)化合物具有式(II)的結構，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 n 和 A 如式(I)化合物中所定義， X 為鹵素， p 為 0、1 或 2， m 為 0、1 或 2。



- 在式(II)化合物的一些實施方案中， X 為 F 。
- 在式(II)化合物的一些實施方案中， R_1 為 F 。
- 在式(II)化合物的一些實施方案中， R_1 為 $-OH$ 。
- 在式(II)化合物的一些實施方案中， p 為 0。
- 在式(II)化合物的一些實施方案中， p 為 1。

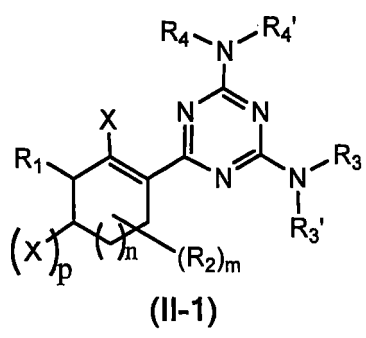
在式(II)化合物的一些實施方案中，p 為 2。

在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(II)選自



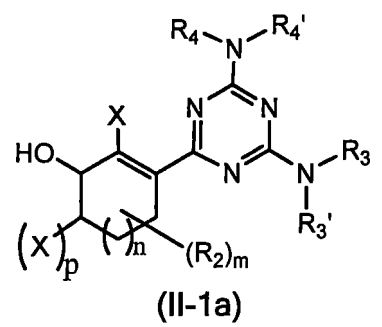
其中 R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、m 和 n 如中所定義，
X 為鹵素，p 為 0、1 或 2，m 為 0、1 或 2。

在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(II)化合物具有式(II-1)的結構，其中 R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、m 和 n 如式(I)化合物中所定義，X 為鹵素，p 為 0、1 或 2，m 為 0、1 或 2；

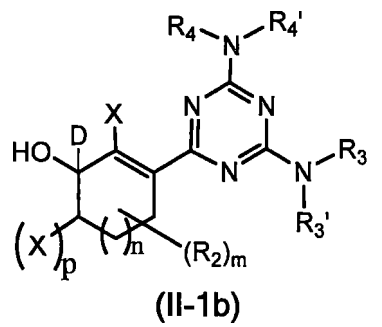


在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(II)化合物具有式(II-1a)的結構，其中 R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、m 和 n 如式(I)化合物中所定義，X 為鹵素，p 為 0、1 或 2，m 為

0、1 或 2；



在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(II)化合物具有式(II-1b)的結構，其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如式(I)化合物中所定義， X 為鹵素， p 為 0、1 或 2， m 為 0、1 或 2；



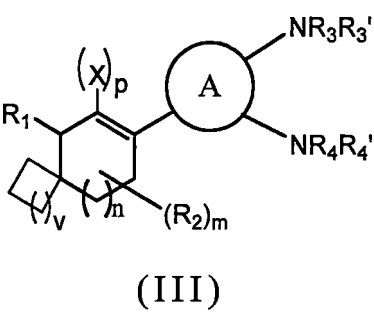
在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些實施方案中， X 為 F 。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中， R_1 為 F 。

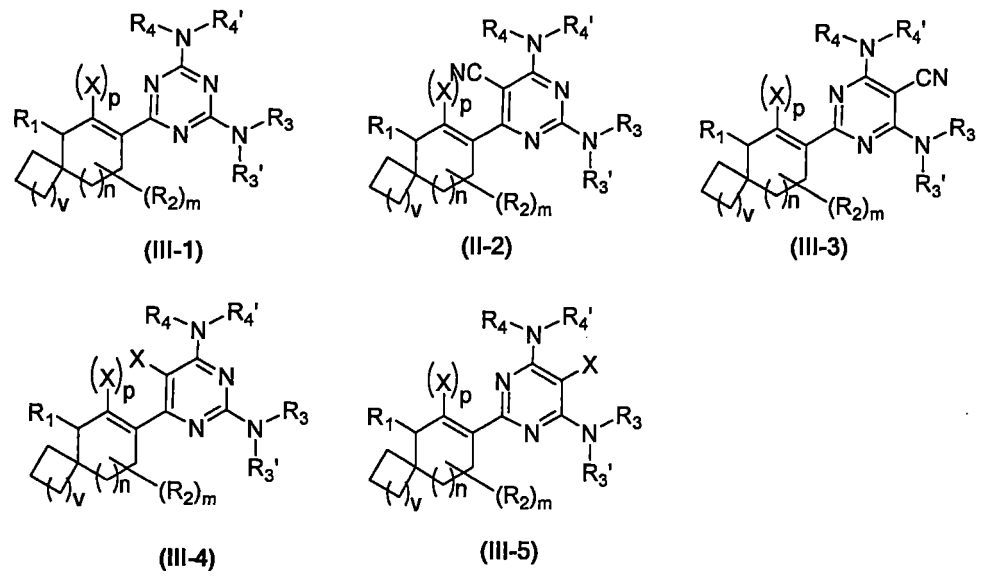
在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中， R_1 為 $-OH$ 。

- 在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些實施方案中， p 為 0。
- 在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些實施方案中， p 為 1。
- 在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些實施方案中， p 為 2。

在式(I)化合物的一些實施方案中，所述化合物具有式(III)的結構，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 n 和 A 如式(I)化合物中所定義， X 為鹵素， p 為 0、1 或 2， m 為 0、1 或 2， v 為 0、1 或 2。

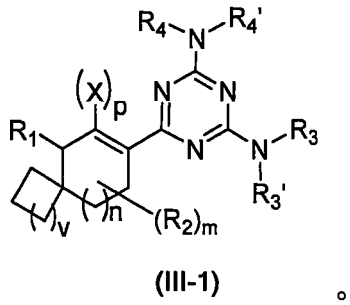


- 在式(III)化合物的一些實施方案中， X 為 F 。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， R_1 為 F 。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， R_1 為 $-OH$ 。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， p 為 0。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， p 為 1。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， p 為 2。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， v 為 0。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， v 為 1。
- 在式(III)化合物的一些實施方案中， v 為 2。
- 在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(III)的化合物選自



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如式(I)化合物中所定義， X 為鹵素， p 為 0、1 或 2， m 為 0、1 或 2， v 為 0、1 或 2。

在式(I)化合物的一些實施方案中，所述式(III)化合物具有式(III-1)的結構，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如式(I)化合物中所定義， X 為鹵素， p 為 0、1 或 2， m 為 0、1 或 2， v 為 0、1 或 2；



在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中， X 為 F 。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中， R_1 為 F 。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中， R_1 為

OH。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中，p 為 0。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中，p 為 1。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中，p 為 2。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中，v 為 0。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中，v 為 1。

在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些實施方案中，v 為 2。

本發明還提供了選自在實驗部分編號為化合物 1-87, 89-184, 186-301 的化合物，和/或其藥學上可接受的鹽。

另一方面，本發明還提供了一種藥物組合物，其包含一種式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或一種其藥學上可接受的鹽，並且視需要地包含至少一種藥學上可接受的賦形劑(例如，一種藥學上可接受的載體)。

另一方面，本發明還提供了一種治療個體中由 IDH 突變誘發的疾病的方法，其包括給需要其的個體施用能有效抑制所述個體中由於 IDH 突變導致的 α -羥基戊二酸(2HG)水準升高的量的一種式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或一種其藥學上可接受的鹽。

另一方面，本發明還提供了一種治療個體中由 IDH 突變誘發的疾病的方法，其包括給需要其的個體施用能有效抑制所述個體中由於 IDH 突變導致的 α -羥基戊二酸 (2HG) 水準升高的量的一種藥物組合物，所述藥物組合物包含一種式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或一種其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的賦形劑(例如，一種藥學上可接受的載體)。

另一方面，本發明還提供了本文所述的一種式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或一種其藥學上可接受的鹽在通過抑制所述個體中由於 IDH 突變導致的 α -羥基戊二酸 (2HG) 水準升高以治療由 IDH 突變誘發的疾病中的用途。

另一方面，本發明還提供了本文所述的一種式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或一種其藥學上可接受的鹽在製備藥物中的用途，所述藥物用於治療由 IDH 突變誘發的疾病。

在一些實施方案中，所述的 IDH 突變是指 IDH1 基因突變。

在一些實施方案中，所述的 IDH 突變是指 IDH2 基因突變。

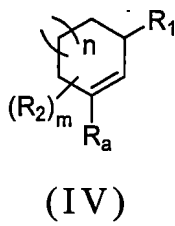
在一些實施方案中，所述的 IDH 突變是指 IDH1-R132H 或 IDH2-R140Q 基因突變。

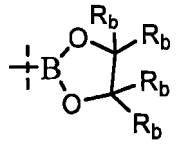
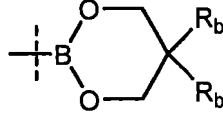
在一些實施方案中，所述的由 IDH 突變誘發的疾病是癌症。

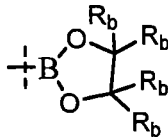
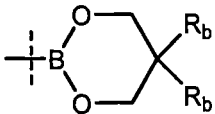
在一些實施方案中，所述的癌症選自實體瘤、神經膠質細胞瘤或血液系統惡性腫瘤，例如：白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

在一些實施方案中，所述的癌症選自急性髓細胞性白血病(AML)、急性早幼粒細胞白血病(APL)、成膠質細胞瘤(GBM)、骨髓增生異常綜合征(MDS)、骨髓增殖性腫瘤(MPN)、膽管癌例如肝內膽管癌(IHCC)、軟骨肉瘤、骨巨細胞瘤、腸癌、黑色素瘤、肺癌或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

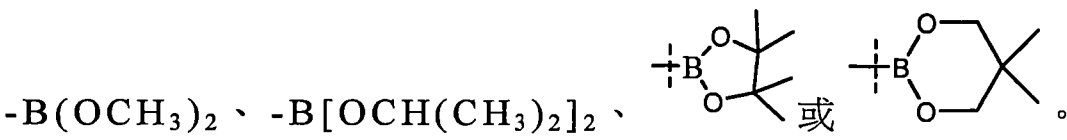
另一方面，本發明還提供了式(IV)的化合物、和/或其鹽、外消旋混合物或對映異構體，其用於製備本發明的式(I)化合物(例如：本文中的任何化合物)：



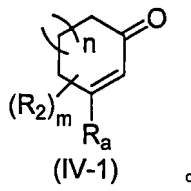
其中： R_1 、 R_2 、 m 和 n 如式(I)化合物中所定義； R_a 選自鹵素、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、或 ； R_b 為氫或 C_{1-6} 烷基。

在式(IV)化合物的一些實施方案中， R_a 選自 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、或 ； R_b 為氫或 C_{1-6} 烷基。

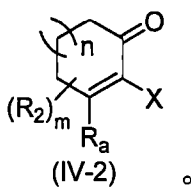
在式(IV)化合物的一些實施方案中， R_a 為 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、



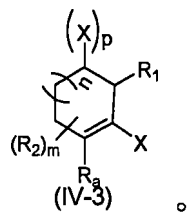
在式(IV)化合物的一些實施方案中，式(IV)化合物具有式(IV-1)的結構，其中 m 為 0、1 或 2；



在式(IV)化合物的一些實施方案中，式(IV)化合物具有式(IV-2)的結構，其中 X 為鹵素， m 為 0、1 或 2；



在式(IV)化合物的一些實施方案中，式(IV)化合物具有式(IV-3)的結構，其中 X 為鹵素， p 為 0、1 或 2， m 為 0、1 或 2；



在式(IV)化合物的一些實施方案中， R_1 為羥基或側氧基。

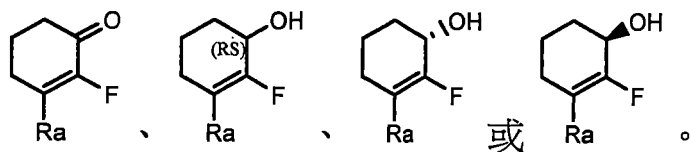
在式(IV)化合物的一些實施方案中， X 為 F 。

在式(IV)化合物的一些實施方案中， p 為 0。

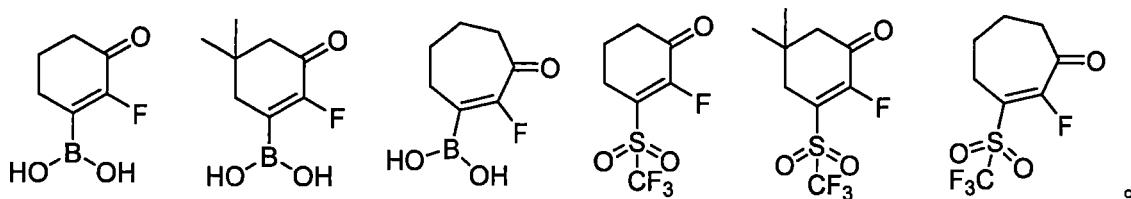
在式(IV)化合物的一些實施方案中， p 為 1。

在式(IV)化合物的一些實施方案中， p 為 2。

在式(IV)化合物的一些實施方案中，式(IV)化合物具有以下結構：



在式(IV)化合物的一些實施方案中，式(IV)化合物選自：



公開的實施方案的通用合成方法

本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽可以用商業上可獲得的原料、通過本領域已知的方法或本專利申請所公開的方法合成。第 1 至 6 圖中所示的合成路線舉例說明了本發明的化合物的通用合成方法。

如第 1 圖所示，2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪與 R_3 ， R_3' 基團取代的胺發生取代反應得到式 1-1 的化合物。式 1-1 的化合物與 R_4 、 R_4' 基團取代的胺發生取代反應得到式 1-2 的化合物。式 1-2 的化合物在適當的鈀試劑催化下，與式(IV)所示的中間體通過 Suzuki 偶聯反應得到本發明的式 (I-1) 的化合物。其中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_a 、m 和 n 如本發明中所定義。鈀催化的碳-碳偶聯反應在合適的條件下進行，所用的溶劑可以選自極性溶劑例如 1,4-二噁烷、DMF、THF、或 1,4-二噁烷與水的混合溶劑等，所用的鹼可以選自 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 等，所用的催化劑可以

選自 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 Pd(OAc)_2 等。

如第 2 圖所示，式 1-1 的化合物在適當的鈀試劑催化下，與式(IV)所示的中間體通過 Suzuki 偶聯反應得到式 2-1 的化合物。式 2-1 的化合物與 R_4 、 R_4' 基團取代的胺發生取代反應得到本發明的式 (I-1) 的化合物。其中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_a 、 m 和 n 如本發明中所定義。

如第 3 圖所示，式 1-2 的化合物在適當的鈀試劑催化下，與式(IV-1)所示的中間體通過 Suzuki 偶聯反應得到式 3-1 的化合物。鈀催化的碳-碳偶聯反應在合適的條件下進行，所用的溶劑可以選自極性溶劑例如 1,4-二噁烷、DMF、THF、或 1,4-二噁烷與水的混合溶劑等，所用的鹼可以選自 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 等，所用的催化劑可以選自 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 Pd(OAc)_2 等。式 3-1 的化合物還原得到本發明的式(I-1a)的化合物。

如第 4 圖所示，式 1-1 的化合物在適當的鈀試劑催化下，與式(IV-1)所示的中間體通過 Suzuki 偶聯反應得到式 4-1 的化合物。式 4-1 的化合物還原得到式 4-2 的化合物。式 4-2 的化合物與 R_4 、 R_4' 基團取代的胺發生取代反應得到本發明的式(I-1a)的化合物。

如第 5 圖所示，式 1-2 的化合物在適當的鈀試劑催化下，與式(IV-2)所示的中間體通過 Suzuki 偶聯反應得到式 5-1 的化合物。式 5-1 的化合物在鹼性條件下與鹵化試劑發生取代反應得到式 5-2 的化合物，鹵化試劑可以選 NFSI，所用的溶劑可以選自極性溶劑例如 THF、DCM 等，所用的

鹼可以選自 LiHMDS、KHMDS、LDA 等，式 5-2 的化合物還原得到本發明的式(II-1a)的化合物。

如第 6 圖所示，式 3-1 的化合物與氙代試劑反應得到本發明的式(I-1b)的化合物，所用的氙代試劑可以選自硼氙化鈉、氙代硼烷等。

可以進一步修飾通過上述方法獲得的化合物的取代基，從而得到其它的所需化合物。合成化學轉化方法可參考例如：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)；L. Fieser 和 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994)；和 L. Paquette 編，*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。

在使用前，本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽可以通過柱色譜、高效液相色譜、結晶或其它適當的方法進行純化。

藥物組合物和實際用途

本文所述的式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可單獨或者與一種或多種另外的活性成分聯合配製成藥物組合物。藥物組合物包括：(a)有效量的本文所述的一種式(I)的化合物和/或一種其藥學上可接受的鹽；和(b)一種藥學上可接受的賦形劑(例如，一種藥學上可接受的載體)。

藥學上可接受的載體是指能與組合物中的活性成分

相容(在一些實施方案中，能穩定活性成分)並且對所治療的個體無害的載體。例如，增溶劑如環糊精(其能與本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽形成特定的、溶解性更強的複合物)可用作藥物賦形劑來遞送活性成分。其它載體的例子包括膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、十二烷基硫酸鈉以及色素如 D&C 黃色 10 號(D&C Yellow # 10)。合適的藥學上可接受的載體在本領域一本標準的參考書 (Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol) 中公開。

包含本文所述的式(I)化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽的藥物組合物可以以各種已知的方式、例如口服、局部、直腸、腸胃外、吸入或植入等方式施用。本文所用的術語“腸胃外”包括皮下、皮內、靜脈、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、脊椎內、患處內以及顱內注射或輸注。

本文所述的藥物組合物被製備成的形式可以是片劑、膠囊、袋裝沖劑、糖衣丸、散劑、顆粒劑、含片、粉針劑、液體製劑或栓劑。在一些實施方案中，包含式(I)化合物和/或其藥學上可接受的鹽的藥物組合物可被配製成用於靜脈滴注、局部給藥或口服給藥的形式。

口服施用的組合物可以是任何口服可接受的劑型，包括但不限於：片劑、膠囊、乳劑以及水性的混懸劑、分散劑和溶液。常用的片劑載體包括乳糖和玉米澱粉。潤滑劑如硬脂酸鎂也常加入到片劑中。以膠囊形式口服施用時，

有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥的玉米澱粉。當以水性混懸劑或乳劑形式口服施用時，可用乳化劑或助懸劑使活性成分混懸或溶解於油相中。若有需要，還可添加某些甜味劑、矯味劑或色素。

在一些實施方案中，式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽在片劑中的量可以是 1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400 和 500 毫克。在一些實施方案中，式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽在膠囊中的量可以是 1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400 和 500 毫克。

無菌可注射組合物(如水性或油性混懸劑)可按照本領域已知的技術，使用適合的分散劑或潤濕劑(例如，吐溫 80)以及助懸劑來配製。無菌可注射中間介質也可以是在無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或混懸液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。藥學上可接受的載體和溶劑尤其可使用是甘露醇、水、林格氏液和生理鹽水。此外，無菌的不易揮發的油例如合成的單或二甘油酯通常用作溶劑或混懸介質。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物以及天然的藥學上可接受的油例如橄欖油或蓖麻油(尤其是其聚氧乙基化形式)常用作可注射中間介質。這些油溶液或混懸液也可含有長鏈的醇類稀釋劑或分散劑、或羧甲基纖維素或類似的分散劑。

使用苯甲醇或其它適宜的防腐劑、使用提高生物利用

度的吸收促進劑、使用碳氟化合物和/或其它本領域已知的增溶劑或分散劑，可以根據藥物製劑領域眾所周知的技術製備吸入組合物，也可將其製成在鹽水中的溶液。

局部組合物可配製為油、乳膏劑、洗劑、軟膏劑等形式。用於組合物的適合載體包括植物油或礦物油、白凡士林(白軟石蠟)、支鏈脂肪或油、動物脂肪和高分子量的醇(即，碳原子數大於 12 的醇)。在一些實施方案中，藥學上可接受的載體是活性成分能溶解於其中的載體。如有需要，組合物還可以包含乳化劑、穩定劑、濕潤劑和抗氧化劑，以及賦予其顏色或香味的物質。此外，局部製劑中還可加入透皮滲透促進劑。這類促進劑的例子可見於美國專利 No. 3,989,816 和 4,444,762。

乳膏劑可以由礦物油、自乳化蜂蠟和水的混合物配製，將溶解於少量油脂例如杏仁油中的活性成分混合在其中。乳膏劑的一個例子包含以重量計約 40 份水、約 20 份蜂蠟、約 40 份礦物油以及約 1 份杏仁油。軟膏劑可通過將活性成分在植物油例如杏仁油中的溶液與溫熱的軟石蠟混合並將混合物冷卻來配製。軟膏劑的一個例子包含以重量計約 30%杏仁油和約 70%白軟石蠟。

合適的體外實驗可用於評價本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽在抑制 IDH 突變中的實際用途。可進一步通過體內試驗檢測本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽在治療癌症中的另外的實際用途。例如，可將本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可

接受的鹽施用給患有癌症的動物(如小鼠模型)，然後評估其治療效果。如果臨床前試驗的結果是成功的，還可以預測其對動物例如人的劑量範圍和施用途徑。

本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽可顯示有足夠的臨床前的實際用途以值得進行臨床試驗，並期望顯示有益的治療或預防效果，例如，在患有癌症的個體中顯示有益的治療或預防效果。

本文所用的術語“癌症”是指以失控或失調的細胞增殖、減少的細胞分化、不恰當的侵入周圍組織的能力和/或在其它部位建立新生長灶的能力為特徵的細胞障礙。術語“癌症”包括但不限於：實體瘤和血液系統惡性腫瘤。術語“癌症”包括皮膚、組織、器官、骨骼、軟骨、血液和血管的癌症。術語“癌症”既包括原發性癌症，也包括轉移性癌症。

實體瘤的非限制性例子包括胰腺癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳腺癌，包括轉移性乳腺癌；前列腺癌，包括雄性激素依賴性和非雄性激素依賴性前列腺癌；腎癌，包括例如轉移性腎細胞癌；肝細胞癌；肺癌，包括例如非小細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)和肺腺癌；卵巢癌，包括例如進行性上皮癌或原發性腹膜癌；宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸部鱗狀細胞癌；皮膚癌，包括例如惡性黑素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌瘤；腦瘤，包括例如神經膠質瘤、間變性少突神經膠質瘤(anaplastic oligodendroglioma)、成人多形性成膠質細胞瘤和成人間變型星形細胞瘤；骨癌；軟組織肉瘤；和甲

狀腺癌。

血液系統惡性腫瘤的非限制性例子包括急性髓細胞性白血病(AML)；慢性髓細胞性白血病(CML)，包括加速期 CML 和 CML 急變期(CML-BP)；急性淋巴細胞白血病(ALL)；慢性淋巴細胞白血病(CLL)；霍奇金淋巴瘤；非霍奇金淋巴瘤(NHL)，包括濾泡型淋巴瘤和套細胞淋巴瘤；B 細胞淋巴瘤；T 細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓增生異常綜合症(myelodysplastic syndrome, MDS)，包括頑固性貧血(refractory anemia, RA)、環狀鐵粒幼細胞頑固性貧血(refractory anemia with ringed siderblast, RARS)、過量芽細胞頑固性貧血(refractory anemia with excess blast, RAEB)和過量芽細胞頑固性貧血合併急性轉化(refractory anemia with excess blast in transformation, RAEB-T)；以及骨髓增生綜合症(myeloproliferative syndrome)。

在一些實施方案中，典型的血液系統惡性腫瘤包括白血病，例如急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性髓細胞性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)和慢性髓細胞性白血病(CML)；多發性骨髓瘤(MM)；以及淋巴瘤，例如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡型淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤和彌散性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽

可用來達到有益的治療或預防效果，例如，在患有癌症的個體中達到有益的治療或預防效果。

此外，本文所述的式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可與另外的活性成分聯合用藥，用於治療癌症。另外的活性成分可以與本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽分開給藥，或者可以根據本公開將其包含在藥物組合物中，例如固定劑量的複方藥品。在一些實施方案中，另外的活性成分是那些已知的或已被發現對治療由 IDH 突變誘發的疾病有效的成分，例如另一種 IDH 突變抑制劑或一種能有效拮抗與該特定的疾病相關的另一個靶點的化合物。聯合用藥可用於提高療效(例如，通過將一種能增強本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽的效力或有效性的化合物包含入聯合用藥中)，降低一種或多種副作用，或者減少所需的本文所述的式(I)的化合物和/或其藥學上可接受的鹽的劑量。

在一些實施方案中，本文所述的式(I)的化合物(例如，本文中的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可與抗腫瘤藥劑聯合用藥。本文使用的術語“抗腫瘤藥劑”指給予患有癌症的物件的、用於治療癌症目的的任何藥劑，包括但不限於放療劑、免疫療法製劑、DNA 損傷的化療劑和干擾細胞複製的化療劑。

DNA 損傷的化療劑的非限定性例子包括拓撲異構酶 I 抑制劑(例如依立替康、托泊替康、喜樹鹼及其類似物或代

謝物以及阿黴素)；拓撲異構酶 II 抑制劑(例如依託泊苷、替尼泊苷、米托蒽醌、去甲氧基柔紅黴素和道諾黴素)；烷化劑(例如美法侖、苯丁酸氮芥、白消安、噻替派、異環磷醯胺、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、甲基環己亞硝脲、鏈脲黴素、胺烯咪胺、甲胺喋呤、絲裂黴素 C 和環磷醯胺)；DNA 嵌入劑(例如順鉑、奧沙利鉑和卡波鉑)；DNA 嵌入劑和自由基產生劑如博來黴素；以及核苷類似物(例如 5-氟尿嘧啶、卡培他濱、吉西他濱、氟達拉濱、阿糖胞苷、阿紫胞苷(VIDAZA®)、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁和羥基脲)。

干擾細胞複製的化療劑包括：紫杉醇、紫杉萜及有關的類似物；長春新鹼、長春鹼及有關的類似物；鎮靜劑及有關的類似物(例如 CC-5013 和 CC-4047)；蛋白酪胺酸激酶抑制劑(例如甲磺酸伊馬替尼和吉非替尼)；蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)；NF- κ B 抑制劑，包括 I κ B 激酶抑制劑；與癌症中過度表達的蛋白結合從而下調細胞複製的抗體(例如曲妥單抗、利妥昔單抗、西妥昔單抗和貝伐單抗)；以及其他的蛋白或酶抑制劑，已知這些蛋白或酶在癌症中會被上調、過度表達或啟動，並且對它們的抑制能夠下調細胞複製。

實施例

下述實施例是對本發明的舉例說明，不以任何方式限制本發明。所給出的資料(如，量、溫度等)力爭保證其準確性，但是本領域技術人員應當理解其會有一些實驗誤差

和偏移。除非另外說明，否則所有份數均是重量份數，溫度為攝氏溫度，壓力為大氣壓或接近大氣壓。所有質譜資料均由安捷倫(Agilent) 6120 和 1100 測得。除了合成的中間體外，本發明所用的所有試劑均為商業管道獲得。除試劑外所有化合物的名稱均由 Chemdraw 12.0 生成。

在本申請的任何結構式中，如果任何原子上存在空餘化合價，該空餘化合價實際上是為了簡便沒有具體描繪的氫原子。

在本申請中，如果針對一個化合物同時給出了該化合物的名稱和結構式，在二者不一致的情況下，以化合物的結構為準，除非上下文表明化合物的結構不正確、而名稱正確。

以下實施例中使用的縮寫表：

AcOK	乙酸鉀
BAST	雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫
BINAP	1,1'-聯萘-2,2'-雙二苯膦
t-BuONa	第三丁醇鈉
(n-Bu ₃ Sn) ₂	1,1,1,2,2,2-六丁基二錫
(S)-CBS	(S)-3,3-二苯基-1-甲基吡咯烷基 [1,2-c]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷
CD ₃ OD	氘代甲醇
DAST	二乙胺基三氟化硫
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺

DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO-d ₆	氘代二甲亞砜
EtOAc/EtA	乙酸乙酯
Et ₃ N	三乙胺
EtOH	乙醇
Et ₂ Zn	二乙基鋅
G	克
HC(OMe) ₃	原甲酸三甲酯
L	升
LiHMDS	雙三甲基矽基胺基鋰
M	莫耳/升
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫莫耳
mol	莫耳
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NaOMe	甲醇鈉
NaOEt	乙醇鈉
NCS	N-氯代丁二醯亞胺
NFSI	N-氟代雙苯磺醯胺
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	二(三苯基膦)二氯化鈀
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀

Pd(dppf)Cl_2	[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈰
$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈰 二氯甲烷絡合物
$\text{Pd(PPh}_3)_4$	四(三苯基膦)鈰
PE	石油醚
Selectfluor®	氟試劑，1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二 環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸)鹽
TBAF	四丁基氟化銨
TBSOTf	第三丁基二甲矽基三氟甲磺酸酯
TFA	三氟乙酸
Tf_2O	三氟甲磺酸酐
THF	四氫呋喃
$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	一水合對甲基苯磺酸

實施例 1

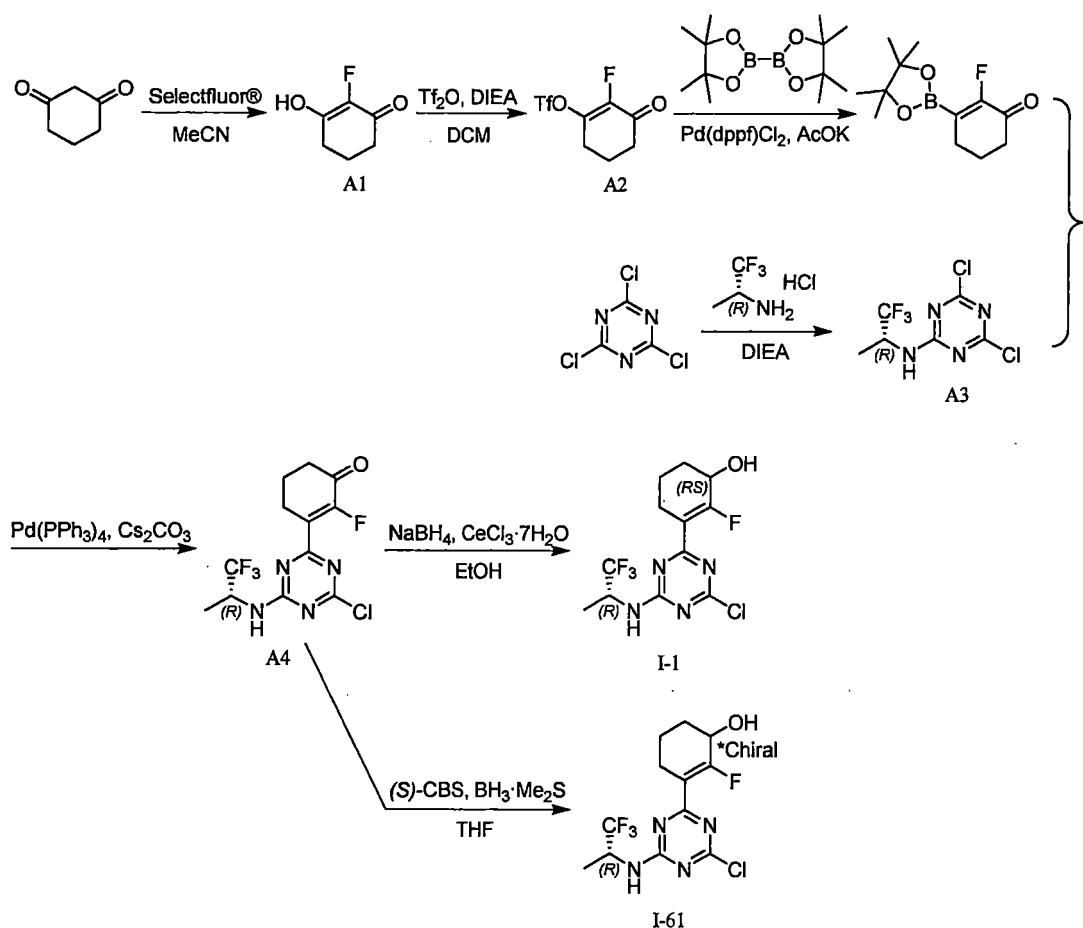
中間體的製備

中間體 I-1

3-(4-氯-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-
基)-2-氟環己-2-烯-1-醇和

中間體 I-61

(*)3-(4-氯-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-
基)-2-氟環己-2-烯-1-醇



(A) 2-氟-3-羟基环己-2-烯-1-酮(A1)

室溫下在反應瓶中依次加入 MeCN(1.2 L)、1,3-環己二酮(30 g, 268 mmol)、Selectfluor® (94.8 g, 268 mmol)。氮氣保護下，反應在 70℃ 攪拌 96 小時。反應結束後，減壓蒸乾，加入 DCM(1.2 L)。過濾，濾液濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 100：0-0：100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物化合物 A1(7.7 g, 收率 22%)。MS (m/z): 131.1 [M+H]⁺

(B) 2-氟-3-側氧基環己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯(A2)

將化合物 A 1 (208 mg, 1.6 mmol)溶解在 DCM 中，冷卻至 0℃。依次加入 DIEA (415 mg, 3.2 mmol)和 Tf₂O (540 mg, 1.92 mmol)。氮氣保護下，反應在 0℃ 攪拌 2 小時。反應結束後加入水，用 DCM 萃取，濃縮，用閃式柱色譜

法(PE/EA)純化得到黃色油狀產物化合物 A2 (220 mg, 收率 52.5%)。MS (m/z): 263.0 [M+H]⁺

(C) (R)-4,6-二氯-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺 (A3)

將 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(9.1 g, 49.3 mmol)溶於乾燥的 THF 中, 冷卻至 0℃, 向溶液加入(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(7.37 g, 49.3 mmol)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。反應結束後, 用碳酸氫鈉水溶液調節 pH 至 7, EtOAc 萃取, 收集有機相, 濃縮, 用閃式柱色譜法(PE/EA= 100 : 0-0:100 梯度洗脫)純化得到無色油狀產物化合物 A3 (7.8 g, 收率 60.6%)。MS (m/z): 260.9[M+H]⁺

(D) (R)-3-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮(A4)

氮氣保護下, 在反應瓶中, 依次加入化合物 A2 (4.0 g, 15.3 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (4.3 g, 16.8 mmol)、AcOK (3.8, 38.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.63 g, 0.77 mmol)以及 1,4-二噁烷(40 mL)。加熱至回流攪拌 2 小時。反應結束後, 冷卻至室溫, 依次加入化合物 A3 (4.0 g, 15.3 mmol)、碳酸銨(14.4 g, 38.3 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.89 g, 0.77 mmol)以及水(8 mL)。加熱至 80℃攪拌 2 小時。冷卻至室溫, 濃縮, 用閃式柱色譜法(PE/EA= 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物化合物 A4 (0.8 g, 收率 15.4%)。MS (m/z): 339.0[M+H]⁺

(E) 3-(4-氯-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪

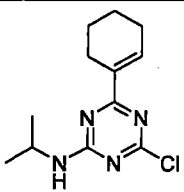
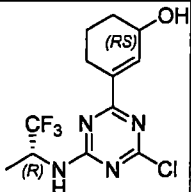
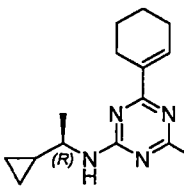
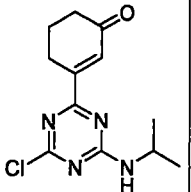
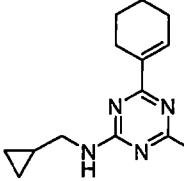
-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-醇(I-1)

在反應瓶中加入化合物 A4 (1150 mg, 3.41 mmol), 七水三氯化銻(1269 mg, 3.41 mmol)以及乙醇(20 mL)。反應液冷卻至 0°C, 加入硼氫化鈉(130 mg, 3.41 mmol)。反應在 0°C 攪拌 2 小時。反應結束後, 加入飽和氯化銨水溶液(10 mL)和水(50 mL), EtOAc 萃取, 收集有機相, 濃縮, 用閃式柱色譜法(PE/EA= 100: 0-0: 100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物中間體 I-1 (800 mg, 收率 68.9%)。MS (m/z): 341.2 [M+H]⁺

(F) (*)3-(4-氯-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-醇(I-61)

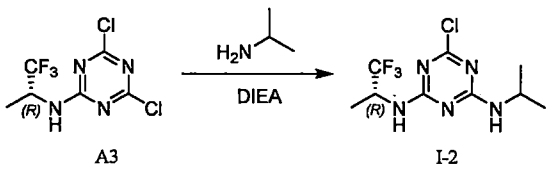
氮氣保護, 冰浴冷卻, 將 1 mol/L (S)-CBS/THF 溶液(2.4 mL, 2.4 mmol)加入無水 THF (5 mL)中, 然後將 2 mol/L 硼烷二甲硫醚/THF 溶液(2.4 mL, 4.8 mmol)快速加入其中, 攪拌 2 分鐘後, 滴加化合物 A4 (800 mg, 2.4 mmol)/THF (3 mL)溶液。冰浴下攪拌一小時, 加入甲醇(0.5 mL), EtOAc (10 mL)和水(20 mL), 收集有機相, 水相再用 10 mL EtOAc 萃取, 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 粗產品通過閃式柱色譜法(PE/EA= 100: 0-0: 100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物中間體 I-61 (360 mg)。MS (m/z): 341.2 [M+H]⁺

下表中的化合物是參照中間體 I-1 的製備過程, 採用相應的試劑和中間體, 在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

中間體	結構式	MS (M+H) ⁺	中間體	結構式	MS (M+H) ⁺
I-22		314.0	I-25		323.0
I-23		279.1	I-80		285.0
I-24		265.1			

中間體 I-2

(R)-6-氯-N2-異丙基-N4-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪
-2,4-二胺



在封管中，依次加入化合物 A3 (3.5 g，13.4 mmol)、異丙胺(872 mg，14.7 mmol)、DIEA (3.5 g，26.8 mmol)和 THF (20 mL)。加熱至 50℃ 攪拌過夜。反應結束後，冷卻到室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA)純化得到白色固體產物中間體 I-2 (3.8 g，收率 100%)。MS (m/z)： 284.0 [M+H]⁺

下表中的化合物是參照中間體 I-2 的製備過程，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員公認的適宜的條

件下製備的。

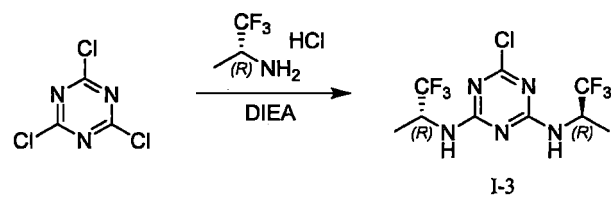
中間體	結構式	MS (M+H) ⁺	中間體	結構式	MS (M+H) ⁺
I-7		314.0	I-50		318.0
I-8		312.0	I-51		321.0
I-9		332.0	I-54		332.0
I-11		346.0	I-55		362.1
I-12		310.0	I-71		284.0
I-13		298.1	I-72		320.4
I-14		346.0	I-73		308.1
I-15		296.0	I-74		296.1
I-16		282.0	I-75		350.9
I-17		300.0	I-76		323.9
I-18		284.0	I-77		296.0

I-19		270.0	I-78		284.0
I-20		324.1	I-79		351.0
I-21		333.0	I-81		321.0
I-30		332.0	I-82		346.0
I-31		310.0	I-83		288.0
I-33		352.2	I-84		318.0
I-35		298.1	I-85		282.2
I-36		276.0	I-86		324.0
I-37		278.0	I-87		333.0
I-38		290.0	I-89		338.0
I-39		291.1	I-90		314.1
I-40		291.1	I-91		314.1

I-42		285.1	I-101		318.0
I-49		318.0	I-102		318.1

中間體 I-3

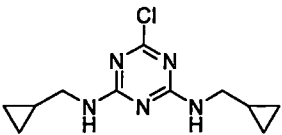
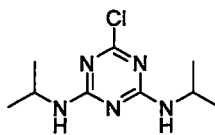
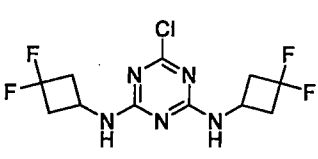
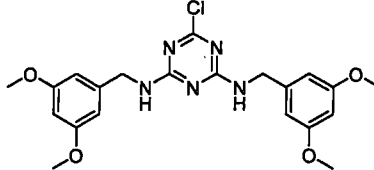
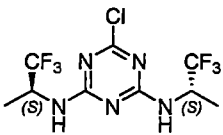
6-氯-N2,N4-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



0℃ 下，在反應瓶中依次加入 1,4-二噁烷(50 mL)、2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(1.84 g，10 mmol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(2.99 g，20 mmol)和 DIEA (5.17 g，40 mmol)。加熱至 60℃ 攪拌 4 小時。反應結束後，濃縮，用閃式柱色譜法(水/甲醇 = 100：0-0：100 梯度洗脫)純化，得到黃色固體產物中間體 I-3(2.50 g，收率 74%)。MS (m/z)： 338.0 [M+H]⁺

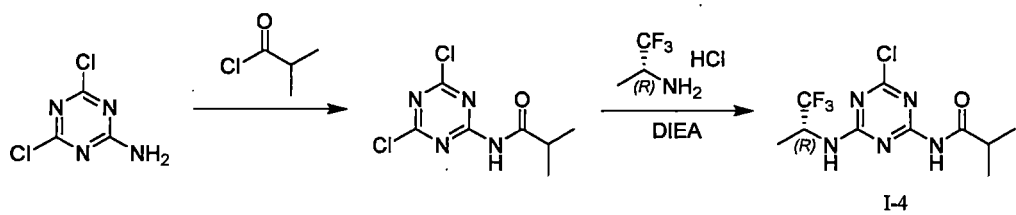
下表中的化合物是參照中間體 I-3 的製備過程，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

中間體	結構式	MS (M+H) ⁺	中間體	結構式	MS (M+H) ⁺
-----	-----	-----------------------	-----	-----	-----------------------

I-6		254.1	I-34		230.1
I-10		326.0	I-106		446.0
I-32		338.0			

中間體 I-4

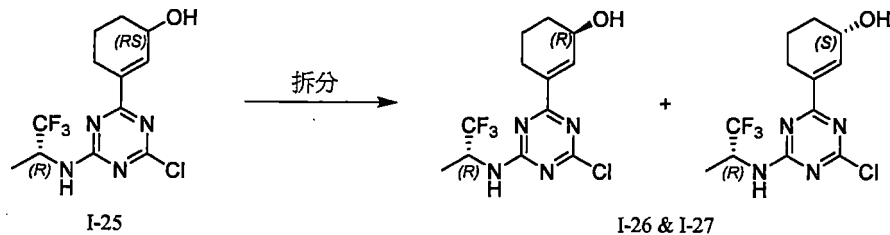
(R)-N-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)
異丁醯胺



將 4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-胺(1 g, 6.06 mmol)加入異丁醯氯(5 mL)中，加熱至 100°C 反應兩小時。反應結束後，冷卻至室溫，濃縮，得到黃色固體 N-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)異丁醯胺。將得到的 N-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)異丁醯胺，(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(900 mg, 6.06 mmol)和 DIEA (2.34 g, 18.18 mmol)加入到 1,4-二噁烷(10 mL) 中，加熱至回流，反應 2 小時。反應結束後，加入水淬滅，用 EtOAc (20 mL) 萃取，有機相減壓蒸除溶劑，用閃式柱色譜法(PE/EA)純化，得到中間體 I-4 (80 mg)。MS (m/z): 312.1 [M+H]⁺

中間體 I-26 & I-27

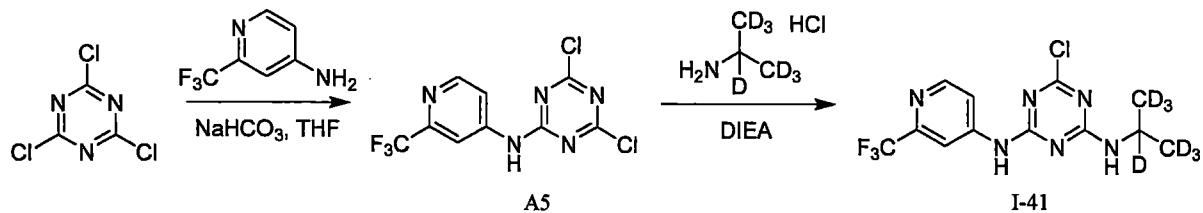
3-(4-氯-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇光學純非對映異構體



中間體 I-25 通過手性 HPLC 拆分得到光學純的非對映異構化合物中間體 I-26 和 I-27 (手性 HPLC 條件: 柱: AS-H; 流動相: 正庚烷/異丙醇 = 80:20; 流速: 0.5 mL/分鐘; 檢測波長: UV 254 nm)。第一個洗脫液 (RT = 1.703 分鐘) 蒸乾後得到的異構體, 命名為 I-26, de 值為 100%, MS (m/z): 400.1 [M+H]⁺。第二個洗脫液 (RT = 2.067 分鐘) 蒸乾後得到的異構體, 命名為 I-27, de 值為 99.4%, MS (m/z): 400.1 [M+H]⁺。

中間體 I-41

6-氯-N2-(丙-2-基-d7)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



(A) 4,6-二氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺 (A5)

將 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (1.84 g, 10 mmol) 和 2-(三氟甲基)吡啶-4-胺 (1.62 g, 10 mmol) 溶於乾燥的 THF (20 mL) 中, 於 0°C 加入碳酸氫鈉 (1.68 g, 20 mmol)。反應在室溫

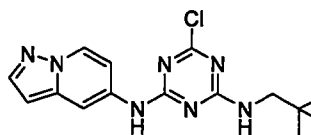
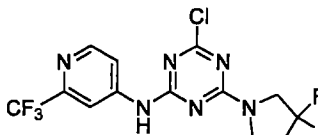
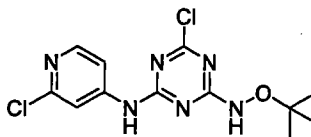
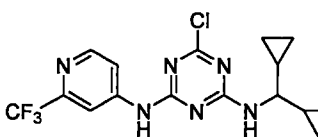
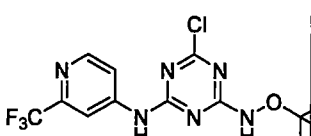
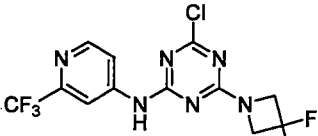
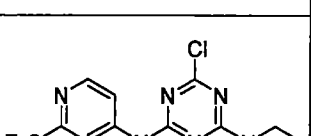
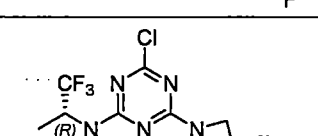
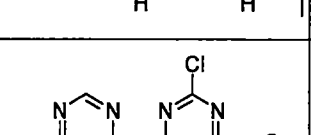
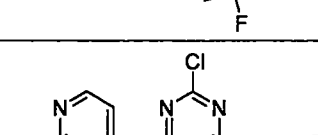
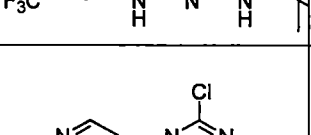
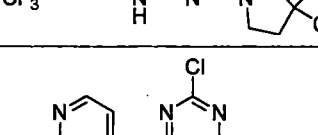
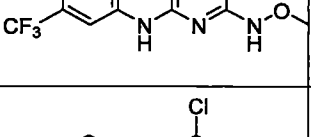
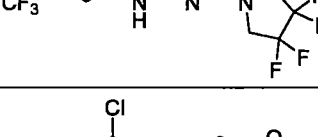
下攪拌 16 小時。反應結束後，過濾，濾液濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物化合物 A5 (2.68 g，收率 86%)。MS (m/z)： 309.9 [M+H]⁺

(B) 6-氯-N2-(丙-2-基-d7)-N4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

在封管中，依次加入化合物 A5 (465 mg，1.5 mmol)、丙-d7-2-胺鹽酸鹽(154 mg，1.5 mmol)、二異丙基乙基胺(388 mg，3.0 mmol)和 1,4-二噁烷(20 mL)。加熱至 60℃ 攪拌 5 小時。反應結束後，冷卻到室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物中間體 I-41 (485 mg，收率 95%)。MS (m/z)： 340.0 [M+H]⁺

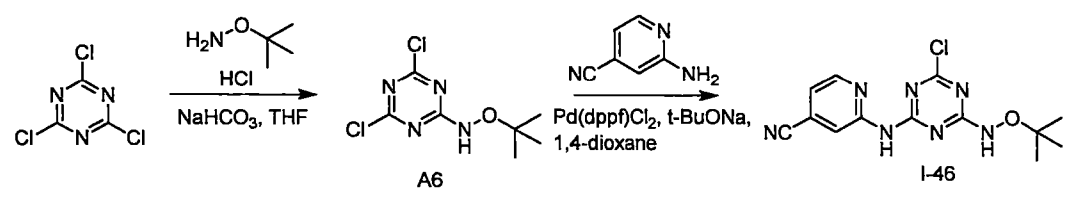
下表中的化合物是參照中間體 I-41 的製備過程，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

中間體	結構式	MS (M+H) ⁺	中間體	結構式	MS (M+H) ⁺
I-43		268.0	I-94		361.1
I-44		308.0	I-96		329.0
I-45		304.0	I-97		349.1

I-53		334.0	I-98		381.1
I-59		329.0	I-99		385.0
I-63		363.0	I-100		366.9
I-66		363.0	I-101		318.0
I-68		364.0	I-103		428.9
I-92		321.1	I-104		416.9
I-93		335.1	I-105		362.1

中間體 I-46

2-((4-(第三丁氧胺基)-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)異煙膈



(A) O-第三丁基-N-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)脛胺 (A6)

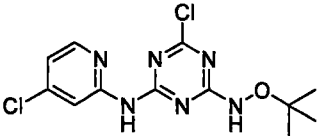
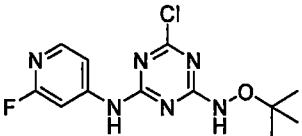
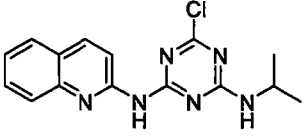
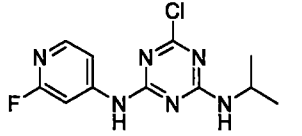
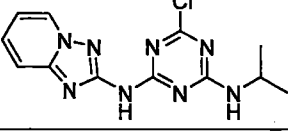
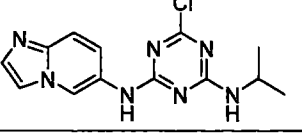
將 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(0.92 g, 5 mmol)和 O-第三丁基脛胺鹽酸鹽(0.63 g, 5 mmol)溶於乾燥的 THF (50 mL) 中，

於 0℃ 加入碳酸氫鈉 (1.26 g, 15 mmol)。反應在 0℃ 下攪拌 2 小時。反應結束後，過濾，濾液濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 100：0-0：100 梯度洗脫)純化得到無色油狀產物化合物 A6 (0.83 g, 收率 80%)。MS (m/z): 237.0 [M+H]⁺

(B) 2-((4-(第三丁氧胺基)-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)異煙腈

在封管中，依次加入化合物 A6 (0.83 g, 4.0 mmol)、2-胺基異煙腈(0.48 g, 4.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.15 g, 0.2 mmol)、第三丁醇鈉 (0.77 g, 8.0 mmol)和 1,4-二噁烷(10 mL)。加熱至 90℃ 攪拌 3 小時。反應結束後，冷卻到室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 100：0-0：100 梯度洗脫)純化得到黃色固體產物中間體 I-46 (109 mg, 收率 8%)。MS (m/z): 320.0 [M+H]⁺

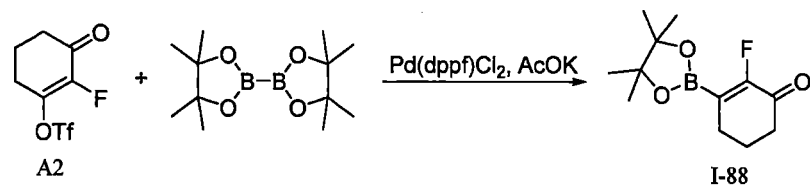
下表中的化合物是參照中間體 I-46 的製備過程，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

中間體	結構式	MS (M+H) ⁺	中間體	結構式	MS (M+H) ⁺
I-47		329.0	I-65		313.0
I-48		315.0	I-67		283.0
I-52		305.0	I-69		304.0

I-56		358.0	I-70		308.0
I-57		304.1	I-5		304.0
I-58		295.0	I-28		309.0
I-60		295.1	I-29		310.0
I-62		369.0	I-95		363.9
I-64		385.0			

中間體 I-88

2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環己-2-烯-1-酮



氮氣保護下，向反應瓶中依次加入化合物 A2 (80 g, 305 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(80 g, 315 mmol)、AcOK (74.8 g, 763 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CHCl₂ (12.4 g, 15.3 mmol)和 1,4-二噁烷(1.4 L)。反應物在 90℃ 下攪拌 4 小時，冷卻至室溫，過濾。濾液濃

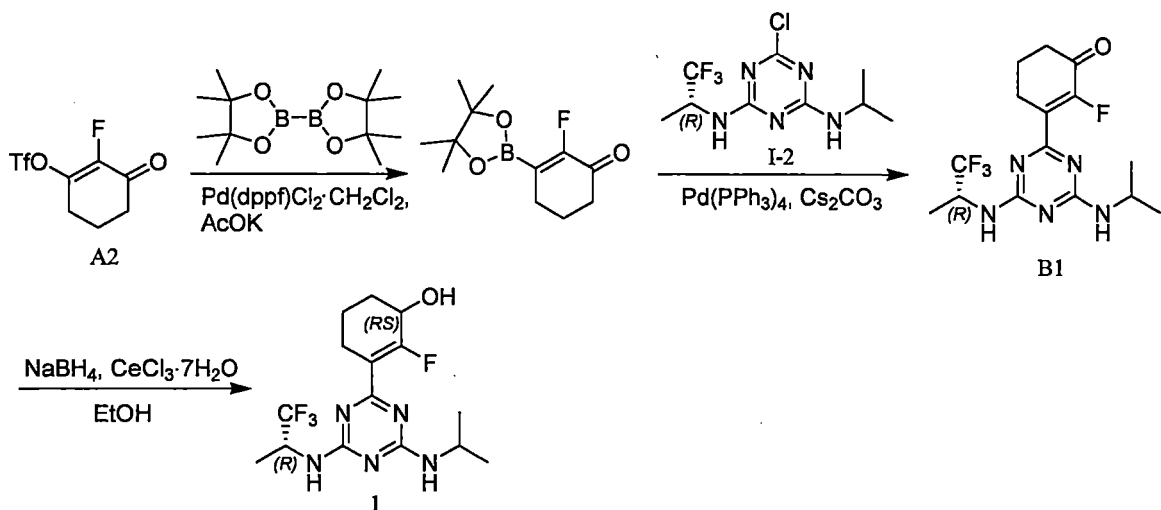
縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 4/1 洗脫)純化得到黃色固體產物中間體 I-88 (76 g，收率 100%)。MS (m/z): 159.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.47- 2.36 (m, 4H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.22 (s, 12H)。

實施例 2

化合物 1-87, 89-184, 186-301 的合成

化合物 1

2-氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇



(A) (R)-2-氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮(B1)

氮氣保護下，在反應瓶中，依次加入化合物 A2 (220 mg，0.84 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (234 mg，0.92 mmol)、AcOK (206 mg，2.10 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CHCl₂ (32 mg，0.04 mmol)以及 1,4-二噁烷(20 mL)。加熱至回流攪拌 16 小時。反應結束後，冷卻至室溫，依次加入中間體 I-2 (238 mg，0.84 mmol)、

碳酸銨 (682 mg, 2.1 mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (46.2 mg, 0.04 mmol) 以及水 (4 mL)。加熱至 80°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫，濃縮，用閃式柱色譜法 (PE/EA = 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫) 純化得到白色固體產物化合物 B1 (160 mg, 收率 52.8%)。MS (m/z): 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(B) 2-氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇

將化合物 B1 (80 mg, 0.22 mmol) 和七水三氯化銻 (107 mg, 0.29 mmol) 溶於乙醇 (5 mL)。反應液冷到 0°C，加入硼氫化鈉 (11 mg, 0.29 mmol)。反應在 0°C 下攪拌 2 小時。反應結束後，加入飽和氯化銨溶液 (2 mL) 和水 (20 mL)，用 EtOAc 萃取，有機相濃縮，用閃式柱色譜法 (PE/EA = 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫) 純化得到白色固體產物化合物 1 (61 mg, 收率 76.3%)。MS (m/z): 364.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.99-4.87 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.22-1.16 (m, 6H)。

下表中的化合物是參照化合物 1 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
2		418.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01- 4.88 (m, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.97-1.60 (m, 4H), 1.38- 1.30 (m, 6H) °	I-3
3		392.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.06-4.90 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.73- 3.60 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 1H), 2.44-2.14 (m, 2H), 2.01-1.60 (m, 5H), 1.45-1.30 (m, 3H) °	I-8
4		412.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01-4.87 (m, 1H), 4.37-4.15 (m, 2H), 3.05-2.84 (m, 2H), 2.77-2.49 (m, 3H), 2.42-2.24 (m, 1H), 1.96- 1.56 (m, 4H), 1.44-1.31 (m, 3H) °	I-30
5		406.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.37-4.22 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 4H), 2.73-2.50 (m, 5H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 3H), 1.72- 1.62 (m, 1H) °	I-10
6		426.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.90 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 3H) °	I-11
7		376.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.89 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 2.63-2.47 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.92-1.60 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.23-1.15 (m, 6H) °	I-15
8		390.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.99-4.87 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.66-2.47 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.91-1.62 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 3H), 1.01-0.85 (m, 1H), 0.55-0.15 (m, 4H) °	I-31

9		392.3	^1H NMR (400MHz, CD ₃ OD) : δ 4.99-4.88 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.22-1.15 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) °.	I-2
10		390.1	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.89 (m, 1H), 4.37-4.16 (m, 2H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 2.04-1.44 (m, 12H), 1.39- 1.31 (m, 3H) °.	I-12
11		418.1	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.04-4.90 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 6H) °.	I-3
12		378.1	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.89 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 2H), 2.66-2.48 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 1.97-1.59 (m, 5H), 1.41-1.30 (m, 3H), 0.96-0.88 (m, 6H) °.	I-13
13		426.1	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.89 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.63-3.40 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 3H), 2.47-2.21 (m, 4H), 1.89- 1.61 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 3H) °.	I-14
14		418.1	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.90 (m, 2H), 4.36-4.23 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.94-1.61 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 6H) °.	I-32
15		432.3	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.04-4.93 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 1.91- 1.74 (m, 4H), 1.71-1.61 (br, 2H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.04-0.93 (m, 3H) °.	I-33

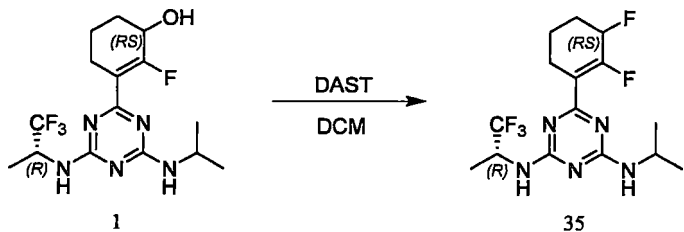
63

24		427.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.99-4.86 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.39-1.13 (m, 3H) °	I-9
25		310.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4.36-4.24 (m, 1H), 4.24-4.00 (m, 2H), 2.62-2.43 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.19 (s, 12H) °	I-34
26		378.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 5.19-4.88 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.68-2.49 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.35 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H) °	I-35
27		356.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.42-4.13 (m, 2H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.83-2.46 (m, 4H), 2.44-2.21 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 2H), 0.82-0.67 (m, 2H), 0.60-0.45 (m, 2H) °	I-36
28		358.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.36-4.20 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.71-2.45 (m, 3H), 2.40-2.23 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 2H), 1.20 (s, 6H) °	I-37
29		372.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.98-4.88 (m, 1H), 2.65-2.43 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 3H) °	I-39
30		372.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.97-4.89 (m, 1H), 2.70-2.42 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 3H) °	I-40
31		412.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.89 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.80-2.49 (m, 3H), 2.44-2.26 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 3H) °	I-9

65

化合物 35

6-(2,3-二氟環己-1-烯-1-基)-N2-異丙基-N4-((R)-1,1,1-三
 氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,4-二胺



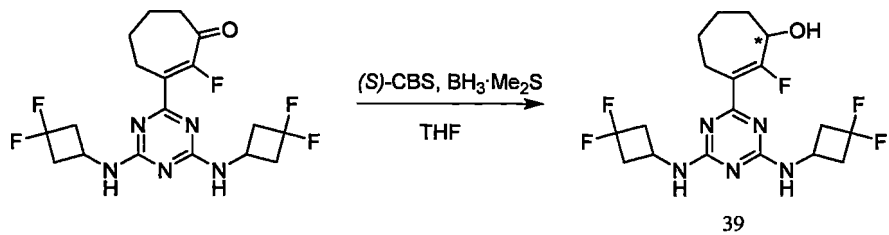
0℃ 下，化合物 1 (20 mg, 0.06 mmol) 溶於 DCM (3 mL)，加入 DAST (17 mg, 0.12 mmol)。反應在 0℃ 下攪拌 2.5 小時。反應結束後，加入飽和氯化銨溶液 (5 mL) 和水 (5 mL)，用 EtOAc 萃取，收集有機相，濃縮，用閃式柱色譜法 (PE/EA= 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫) 純化得到白色固體產物 (14 mg, 收率 70%)。MS (m/z): 366.2 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.15-4.86 (m, 2H), 4.21-4.08 (m, 1H), 2.70-2.51 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 3H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.21-1.16 (m, 6H)。

下表中的化合物是參照化合物 35 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
36		348.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.16-6.94 (m, 1H), 5.25-5.06 (m, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 4.27-4.06 (m, 1H), 2.63-2.26 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 4H), 1.39-1.30 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.24- 1.16 (m, 6H) °	化合物 124
37		348.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.26-7.00 (m, 1H), 5.08-4.85 (m, 2H), 4.26-4.07 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 6H) °	化合物 144
38		348.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.13-6.85 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 2H), 4.24-4.07 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 4H), 2.01-1.82 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 6H) °	化合物 145

化合物 39

(*)3-(4,6-雙((3,3-二氟環丁基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-
氟環庚-2-烯-1-醇

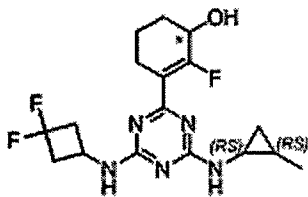


氮氣保護，冰浴冷卻，將 1 mol/L (S)-CBS/THF 溶液

(1.4 mL, 1.4 mmol)加入無水 THF (5 mL)中，然後將 2 mol/L 硼烷二甲硫醚/THF 溶液(1.4 mL, 2.8 mmol)快速加入其中，攪拌 2 分鐘後，滴加 3-(4,6-雙((3,3-二氟環丁基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環庚-2-烯-1-酮(使用中間體 I-10 參考化合物 1 的合成步驟得到, 600 mg, 1.4 mmol)/THF (3 mL)溶液。冰浴下攪拌一小時，加入甲醇(0.5 mL)，EtOAc (10 mL)和水(20 mL)，收集有機相，水相再用 EtOAc (10 mL)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，粗產品通過閃式柱法(PE/EA= 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物(60 mg, 收率 10%)。MS (m/z): 420.1 [M+H]⁺
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4.52-4.38 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 2H), 2.99-2.84 (m, 4H), 2.71-2.48 (m, 5H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 3H)。

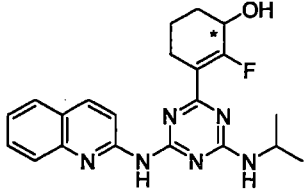
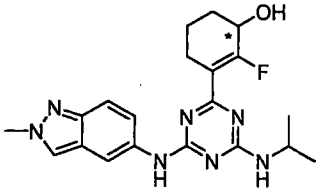
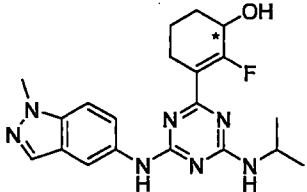
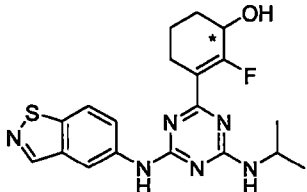
下表中的化合物是參照化合物 39 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用 中間體
40		426.1	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) : δ 4.98-4.87 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 2.97- 2.84 (m, 2H), 2.73-2.49 (m, 3H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.39- 1.30 (m, 3H) °	I-9
41		400.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.89 (m, 1H), 4.69-4.44 (m, 5H), 4.34-4.22 (m, 1H), 2.65- 2.50 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.89- 1.57 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 3H) °	I-72
42		388.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.89 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.62- 2.47 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 4H), 1.37-1.30 (m, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.00- 0.71 (m, 5H) °	I-73
43		376.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.51-4.18 (m, 5H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.71-2.45 (m, 3H), 2.38- 2.20 (m, 1H), 1.87-1.59 (m, 4H), 1.27- 1.19 (m, 3H) °	I-74
44		438.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.47-8.11 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 1H), 7.18- 7.05 (m, 1H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.51- 2.37 (m, 1H), 1.92-1.66 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 3H) °	I-56

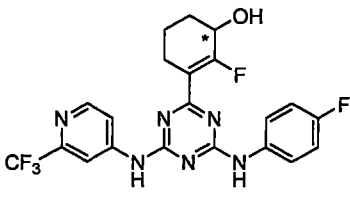
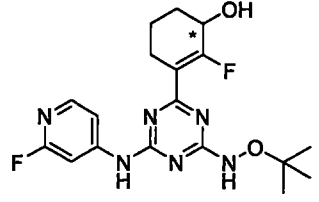
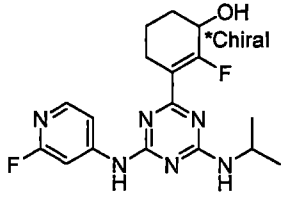
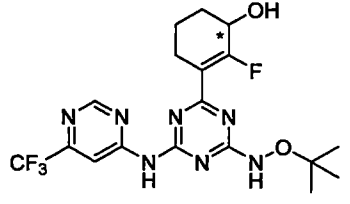
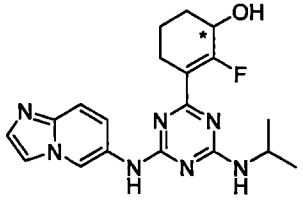
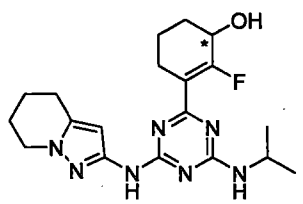
45		384.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.37-8.29 (br, 1H), 8.29-8.16 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.15-6.99 (m, 1H), 4.37-4.18 (m, 2H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 1H), 1.90-1.64 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 6H) °	I-57
46		375.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.63-8.10 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.22-4.04 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.68-2.50 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.23-1.16 (m, 6H) °	I-58
47		409.2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) : δ 8.48-8.19 (m, 1H), 8.14-8.04 (m, 1H), 7.65-7.46 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.49- 2.34 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 4H), 1.32 (s, 9H) °	I-59
48		375.2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) : δ 7.50-7.42 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.81-6.68 (m, 1H), 4.36-4.13 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.74-2.55 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 6H) °	I-60
49		356.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.39-4.18 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.80-2.46 (m, 4H), 2.39-2.23 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.81- 1.62 (m, 2H), 0.79-0.67 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H) °	I-36
50		370.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.45-4.14 (m, 2H), 3.05-2.82 (m, 2H), 2.79-2.23 (m, 5H), 1.91-1.61 (m, 4H), 1.18-0.45 (m, 6H) °	I-38

51		358.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.35-4.20 (m, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.70-2.45 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.89- 1.82 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 2H), 1.19 (s, 6H) °	I-37
52		371.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.99-4.87 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 2.64-2.45 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.70- 1.58 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 3H) °	I-39
53		371.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.98-4.88 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 3H), 1.70- 1.53 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 3H) °	I-40
54		420.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.60-8.22 (m, 2H), 8.09-7.74 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 1.91- 1.75 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H) °	I-41
55		365.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.36-4.15 (m, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.73-2.41 (m, 3H), 2.40-2.19 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.70- 1.59 (m, 1H) °	I-42
56		360.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.32-4.19 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.72-2.43 (m, 3H), 2.39-2.21 (m, 1H), 1.80- 1.70 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.25-1.11 (br, 6H) °	I-37

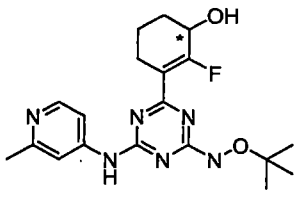
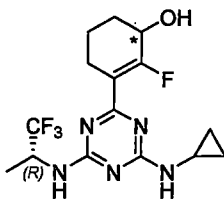
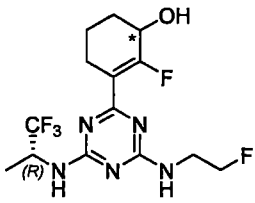
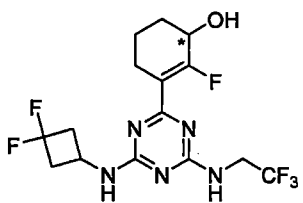
57		348.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.16-7.44 (m, 2H), 4.38-4.24 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.72- 1.61 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 6H) °	I-43
58		388.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.61-8.24 (m, 2H), 8.04-7.81 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.51-2.31 (m, 1H), 1.92- 1.75 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H) °	I-44
59		348.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.39-8.25 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.26- 4.15 (m, 1H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 6H) °	I-45
60		400.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 9.07-8.95 (m, 1H), 8.49-8.43 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.33 (s, 9H) °	I-46
61		409.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.91-8.64 (m, 1H), 8.27-8.16 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.48- 2.33 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.33 (s, 9H) °	I-47

62		395.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.75-8.53 (m, 1H), 8.25-8.15 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 4.39- 4.28 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 2.73-2.56 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.85- 1.75 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.27- 1.20 (m, 6H) °	I-48
63		398.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.18-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.70-2.29 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 6H) °	I-49
64		398.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.25-8.10 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.66-7.39 (m, 2H), 4.35-4.25 (br, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.70-2.51 (m, 1H), 2.45-4.28 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.83- 1.74 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 6H) °	I-50
65		401.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.89-8.84 (m, 1H), 8.83-8.66 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.25- 4.18 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.91-1.85 m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 6H) °	I-51

66		385.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃ = 2/1) : δ 8.63-8.54 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.13- 7.04 (m, 1H), 4.38-4.12 (m, 2H), 2.70-2.32 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.73- 1.63 (m, 1H), 1.25- 1.20 (m, 6H) °	I-52
67		414.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.38-8.22 (m, 2H), 7.89-7.76 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.45-6.34 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.51- 3.42 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 6H) °	I-53
68		449.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.86-7.07 (m, 6H), 5.19-4.97 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.53-2.37 (m, 1H), 1.94- 1.78 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 3H) °	I-62
69		418.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.87 (m, 2H), 4.36-4.22 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 4H), 1.38- 1.29 (m, 6H) °	I-32
70		443.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.64-7.73 (m, 3H), 4.43-4.27 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.79-2.61 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 1H), 1.92- 1.67 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 6H) °	I-66
71		443.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.55-8.36 (m, 2H), 8.01-7.90 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 1H), 1.96- 1.64 (m, 4H), 1.31 (s, 9H) °	I-63

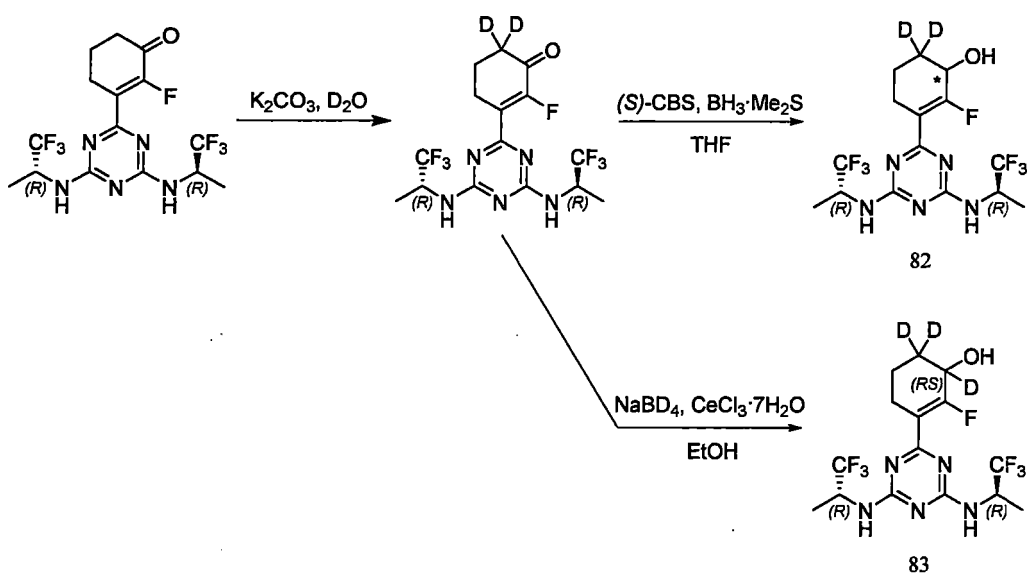
72		465.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.58-7.52 (m, 5H), 7.14-6.94 (m, 2H), 4.42-4.27 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.56-2.37 (m, 1H), 1.94- 1.66 (m, 4H) °	I-64
73		393.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.09-7.85 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 1H), 4.41- 4.26 (m, 1H), 2.74-2.57 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 1.96- 1.64 (m, 4H), 1.32-1.29 (m, 9H) °	I-65
74		363.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.02-7.88 (m, 1H), 7.85-7.72 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 2.76- 2.56 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 1.99-1.61 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 6H) °	I-67
75		444.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 9.18-8.77 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 1H), 2.00-1.66 (m, 4H), 1.37- 1.26 (m, 9H) °	I-68
76		384.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 9.63-9.01 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 2.73- 2.55 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 1H), 1.96-1.63 (m, 4H), 1.29-1.18 (m, 6H) °	I-69
77		388.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 6.59-6.32 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.65- 2.51 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.90 -1.63 (m, 6H), 1.25-1.16 (m, 6H) °	I-70

78		378.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.04-4.89 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.65-2.48 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 1.96- 1.59 (m, 5H), 1.38-1.30 (m, 3H), 0.95-0.87 (m, 6H) °	I-13
79		404.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.90 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.21-4.00 (m, 2H), 2.65-2.49 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 1H), 1.93- 1.59 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 3H) °	I-76
80		376.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.50-4.87 (m, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.89- 1.82 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.71-1.63 (br, 1H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.14-0.99 (m, 1H), 0.51-0.42 (m, 2H), 0.26-0.19 (m, 2H) °	I-77
81		364.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01-4.87 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.38- 2.22 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 3H), 0.96-0.89 (m, 3H) °	I-78
199		431.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.80-8.66 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.53- 3.40 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.48-4.34 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 6H) °	I-79

204		389.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.30-8.09 (m, 1H), 7.93 -7.58 (m, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 4H), 1.95- 1.65 (m, 4H), 1.32 (s, 9H) °	I-28
224		362.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.12-4.89 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 1H), 1.90- 1.82 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 3H), 0.77-0.68 (m, 2H), 0.55-0.47 (m, 2H) °	I-16
240		368.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.98-4.90 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.74-3.54 (m, 2H), 2.68- 2.45 (m, 1H), 2.43-2.22 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.34 (s, 3H) °	I-83
241		398.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.35-4.17 (m, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.71-2.48 (m, 3H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.91- 1.82 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H) °	I-84

化合物 82 和 83

(*)3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯 6,6- 雙氘-1-醇和
3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1,6,6-三氘-1-醇



(A) 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮-6,6-雙氘

將 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮(使用中間體 I-3 參考化合物 1 的合成步驟得到，114 mg，0.27 mmol)溶於 1,4-二噁烷(6 mL)，加入重水(2 mL)和碳酸鉀 (75 mg，0.54 mmol)，在 80℃下攪拌 4.5 小時。蒸乾溶劑，用閃式柱色譜法(PE/EA=100：0-0：100 梯度洗脫)純化得到黃色油狀產物(64 mg，收率 56%)。MS (m/z)： 418.0 [M+H]⁺

(B) (*)3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯 6,6- 雙氘-1-醇

參照化合物 39 的合成，得到化合物 82。MS (m/z)：420.1 [M+H]⁺
¹H NMR (400MHz, CD₃OD)： δ 5.00-4.87 (m, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 6H)。

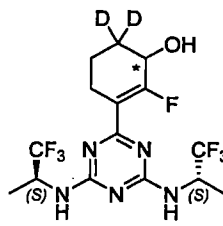
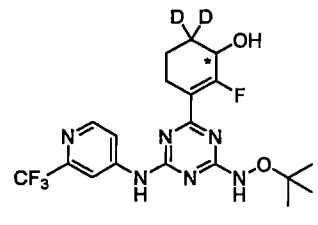
(C) 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1,6,6-三氘-1-醇

使用 NaBD_4 ，參考化合物 1 的反應步驟(B)，得到化合物 83。MS (m/z)： 421.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

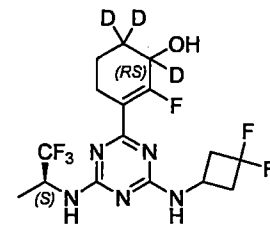
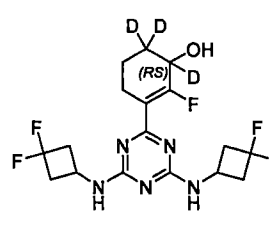
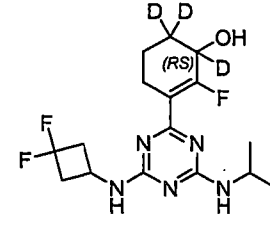
^1H NMR (400MHz, CD_3OD)： δ 5.00-4.87 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 6H)。

下表中的化合物是參照化合物 82 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認適宜的條件製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
84		414.1	¹ H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 4.98-4.89 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.75-2.46 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H)。	I-54
85		408.1	¹ H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 4.36-4.14 (m, 3H), 2.98-2.85 (m, 4H), 2.67-2.46 (m, 5H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H)。	I-10
86		422.1	¹ H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 8.60-8.23 (m, 2H), 8.10-7.75 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H)。	I-41

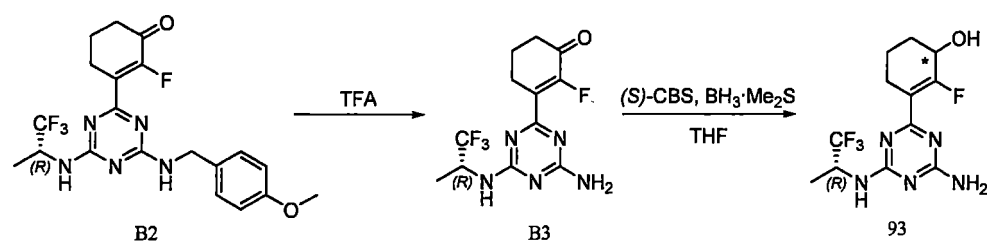
87		420.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.88 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 6H) °	I-32
89		445.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.54-8.35 (m, 2H), 8.03-7.83 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.31 (s, 9H) °	I-63

下表中的化合物是參照化合物 83 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認適宜的條件製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
90		415.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.98-4.89 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.75-2.46 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H) °	I-54
91		409.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.36-4.14 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 4H), 2.67-2.46 (m, 5H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H) °	I-10
92		361.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.34-4.18 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.72-2.41 (m, 3H), 2.41-2.18 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.25-1.11 (br, 6H) °	I-37

化合物 93

(*)3-(4-胺基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-醇



(A) (R)-2-氟-3-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮(B2)

使用中間體 I-55，參照化合物 1 的方法合成得到標題化合物 B2。MS (m/z)： 440.1 [M+H]⁺

(B) 3-(4-胺基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-醇(B3)

將化合物 B2 (1.1 g，2.5 mmol)溶於 TFA (10 mL)，加熱回流 4 小時。蒸乾溶劑，用碳酸氫鈉溶液洗滌。殘留物通過用閃式柱色譜法(PE/EA= 100：0-0：100 梯度洗脫)純化得到淺黃色固體化合物 B3。MS (m/z)： 320.0 [M+H]⁺

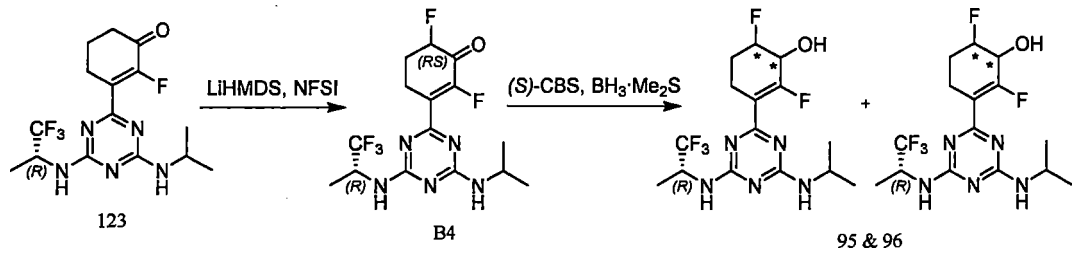
(C) (*)3-(4-胺基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-醇

參照化合物 39 的合成步驟，得到化合物 93。MS (m/z)： 322.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD)： δ 5.01-4.89 (m, 1H), 4.38-4.19 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.36-1.29 (m, 3H)。

化合物 95 和 96

2,6-雙氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇光學純非對映異構體



(A) (R)-2,6-雙氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮(B4)

氮氣保護， -78°C 下，向 1 mol/L LiHMDS/THF 溶液 (14.85 mL, 14.85 mmol) 滴加化合物 123 (1.2 g, 3.30 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液。滴加完畢，反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。然後向反應液慢慢滴加 NFSI (3.12 g, 9.90 mmol) 的 THF 溶液，使溫度升至室溫並攪拌 3 小時。向反應液加入 NH_4Cl 水溶液 (30 mL)。收集有機相，水相用 EtOAc 萃取。合併有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥。真空除去溶劑，所得殘餘物用閃式柱色譜法 (PE/EA = 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫) 純化得到白色固體產物化合物 B4 (190 mg, 收率 15.2%)。MS (m/z): 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(B) 2,6-雙氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇

參照化合物 39 的製備過程，並用製備薄層色譜 (PE/EA = 2/1) 分離純化得到化合物 95 和 96。

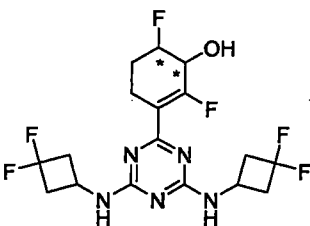
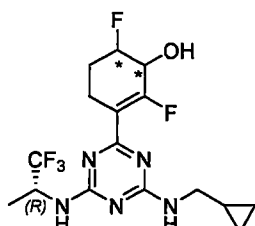
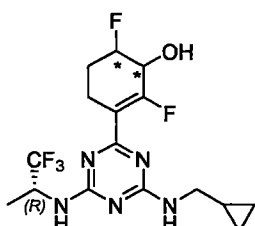
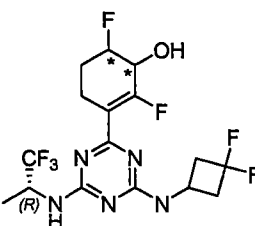
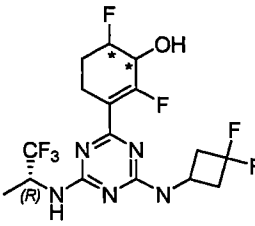
化合物 95, $R_f \approx 0.55$, MS (m/z): 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.97-4.90 (m, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H),

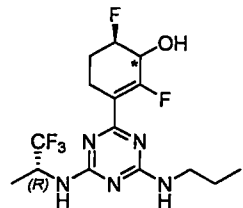
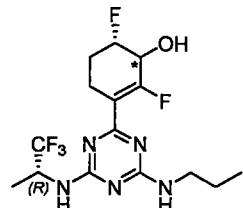
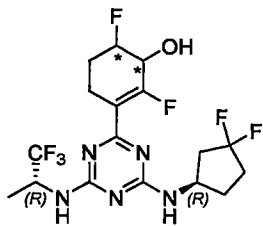
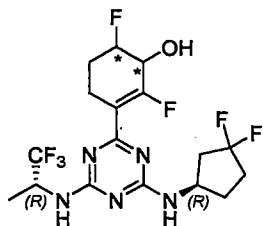
4.38-4.03 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.23-1.13 (s, 6H)。

化合物 96， $R_f \approx 0.50$ ，MS (m/z)： 382.2 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (400MHz, CD_3OD)： δ 4.97-4.90 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 6H)。

下表中的化合物是參照化合物 95 和 96 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
97	 $R_f \approx 0.55$	436.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 4.98-4.88 (m, 2H), 4.82-4.63 (m, 1H), 4.35-4.18 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 6H)。	I-3
98	 $R_f \approx 0.50$	436.1	^1H NMR (400MHz, CD_3OD)： δ 5.03-4.89 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 6H)。	I-3
201	 $R_f \approx 0.50$	424.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 4.79-4.64 (m, 1H), 4.37-4.15 (m, 3H), 2.99-2.83 (m, 4H), 2.70-2.47 (m, 6H), 2.06-1.88 (m, 2H)。	I-10

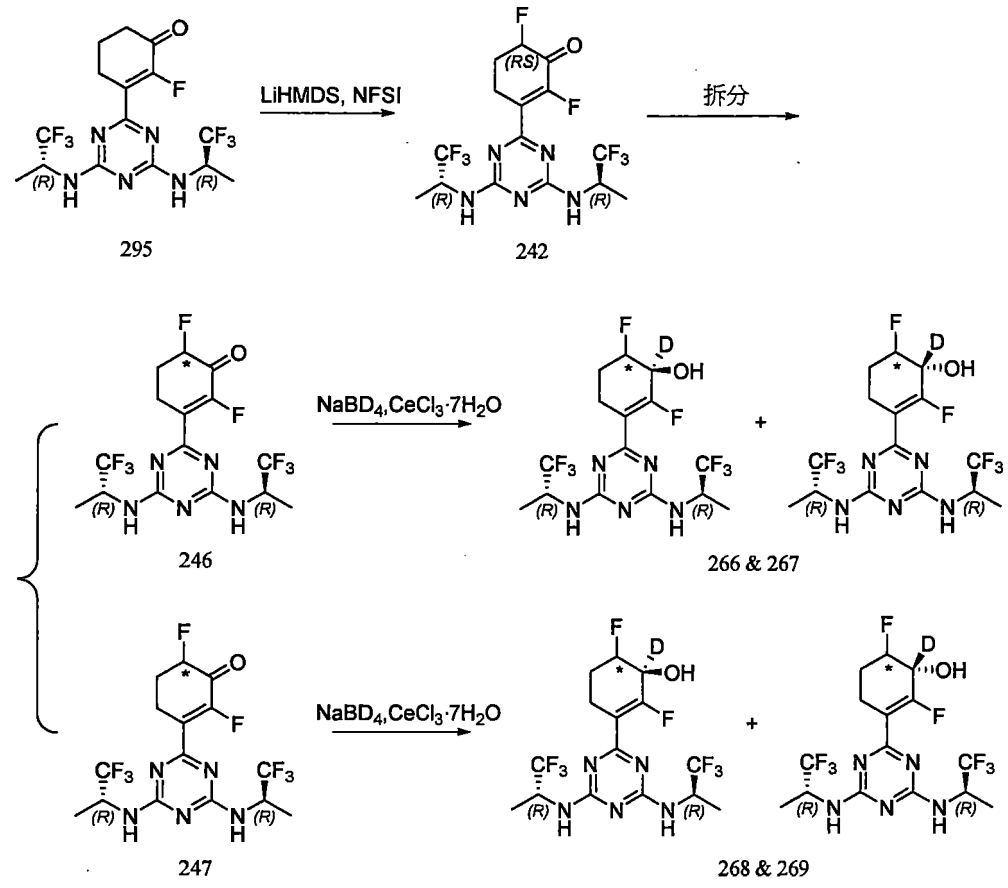
	$R_f \approx 0.55$			
202	 $R_f \approx 0.50$	424.2	^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 4.81-4.64 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 2.99-2.83 (m, 4H), 2.70-2.32 (m, 6H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H) °	I-10
225	 $R_f \approx 0.55$	394.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.01-4.90 (m, 1H), 4.79-4.62 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.65-2.43 (m, 2H), 2.07-1.87 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.13-1.00 (m, 1H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.31-0.15 (m, 2H) °	I-77
226	 $R_f \approx 0.50$	394.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.00-4.89 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.78-2.57 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 3H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.30-0.14 (m, 2H) °	I-77
227	 $R_f \approx 0.55$	430.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.01-4.90 (m, 1H), 4.80 -4.63 (m, 1H), 4.35-4.11 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 3H) °	I-9
228	 $R_f \approx 0.50$	430.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.05-4.88 (m, 1H), 4.82-4.64 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.77-2.34 (m, 4H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 3H) °	I-9

230 &231		382.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 7.89-7.69 (m, 1H), 7.54-7.36 (m, 1H), 5.82-5.56 (m, 1H), 4.93-4.59 (m, 2H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.86-0.79 (m, 3H) °	I-18
		382.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 7.92-7.69 (m, 1H), 7.60-7.34 (m, 1H), 6.11-5.82 (m, 1H), 4.96-4.59 (m, 2H), 4.24-4.08 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 3H), 0.86-0.78 (m, 3H) °	I-18
232	 Rf ≈ 0.55	444.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.89 (m, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 3H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 3H) °	I-82
233	 Rf ≈ 0.50	444.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01-4.89 (m, 1H), 4.80-4.62 (m, 1H), 4.57-4.29 (m, 2H), 2.74-2.34 (m, 3H), 2.29-1.71 (m, 7H), 1.41-1.27 (m, 3H) °	I-82

註：化合物 230 和 231 通過閃式柱色譜法(H₂O/MeOH=100：0-0：100 梯度洗脫)分離得到，其中：第一個洗脫液中得到的化合物命名為化合物 230，第二個洗脫液中得到的化合物命名為化合物 231。

化合物 242、266-269

3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6-二氟環己-2-烯-1-炔-1-醇光學純非對映異構體



(A) 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6-二氟環己-2-烯-1-酮

參照化合物 95 和 96 的製備步驟(A)，使用化合物 295 和相應試劑得到化合物 242。MS (m/z): 434.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.31-5.06 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 3.09-3.00 (br, 1H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 6H)。

(B) 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6-二氟環己-2-烯-1-酮非對映異構體

化合物 242 通過手性 HPLC 拆分得到一對光學純的非

對映異構體化合物 246 和 247 (手性 HPLC 條件：柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L); 流動相：正庚烷/異丙醇 = 80/20 ; 流速：0.5 mL/分鐘；檢測器：UV 254 nm)。第一個洗脫液 (化合物 246, RT = 2.025 分鐘) de 值為 100%, MS (m/z): 434.0 [M+H]⁺。第二個洗脫液 (化合物 247, RT = 2.083 分鐘) de 值為 100%, MS (m/z): 434.0 [M+H]⁺。

(C) 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6-二氟環己-2-烯-1-炔-1-醇光學純非對映異構體

參照化合物 1 的製備過程, 使用化合物 246 和 NaBD₄, 經過閃式柱色譜法 (PE/EA 洗脫) 純化得到非對映異構體化合物 266 和 267。

化合物 266, R_f ≈ 0.55, MS (m/z): 437.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4.93-4.80 (m, 2H), 4.71-4.55 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 6H)。

化合物 267, R_f ≈ 0.50, MS (m/z): 437.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4.95-4.79 (m, 2H), 4.75-4.57 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 6H)。

參照化合物 1 的製備過程, 使用化合物 247 和 NaBD₄, 經過閃式柱色譜法 (PE/EA 洗脫) 純化得到非對映異構體化合物 268 和 269。

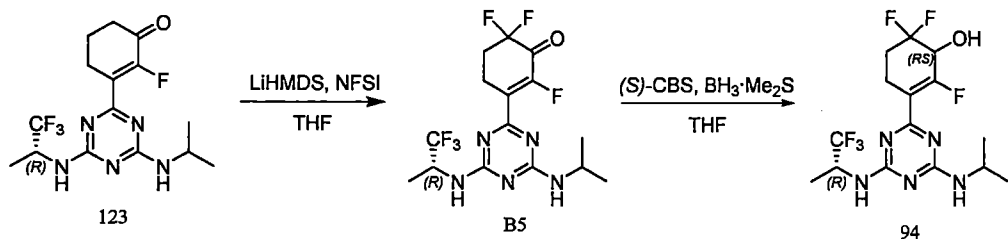
化合物 268, R_f ≈ 0.55, MS (m/z): 437.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4.93-4.80 (m, 2H), 4.71-4.55 (m, 1H),

2.54-2.40 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 6H)。

化合物 269, $R_f \approx 0.50$, MS (m/z): 437.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 4.95-4.79 (m, 2H), 4.75-4.57 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 6H)。

化合物 94

2,6,6-三氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇



(A) (R)-2,6,6-三氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮

氮氣保護， $-78^\circ C$ 下，向 1 mol/L LiHMDS/THF 溶液 (14.85 mL, 14.85 mmol) 滴加化合物 123 (1.2 g, 3.30 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液。滴加完畢，反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 2 小時。然後向反應液慢慢滴加 NFSI (3.12 g, 9.90 mmol) 的 THF 溶液，使溫度升至室溫並攪拌 3 小時。向反應液加入 NH_4Cl 水溶液 (30 mL)。收集有機相，水相用 EtOAc 萃取。合併有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥。真空除去溶劑，所得殘餘物用閃式柱色譜法 (PE/EA = 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫) 純化得到白色固體產物化合物 B5 (25 mg, 收率 1.9%)。MS (m/z): 398.1 $[M+H]^+$

(B) 2,6,6-三氟-3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-

基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇

參照化合物 39 的製備過程，採用化合物 B5 和相應的試劑得到化合物 94。MS (m/z)： 400.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD)：δ 4.97-4.88 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.59-2.40 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 3H), 1.21-1.12 (m, 6H)。

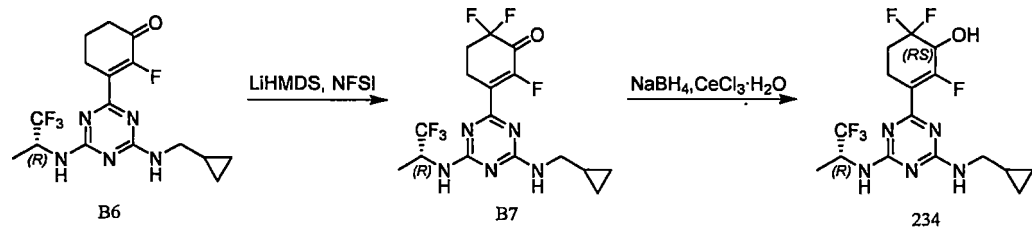
下表中的化合物是參照化合物 94 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
196		454.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)：δ 5.00-4.86 (m, 2H), 4.36-4.17 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.37- 1.31 (m, 6H)。	I-3
203		442.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)：δ 4.37-4.14 (m, 3H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.74-2.44 (m, 6H), 2.24-2.02 (m, 2H)。	I-10
208		440.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)：δ 5.01-4.92 (m, 1H), 4.35-4.01 (m, 3H), 2.77-2.67 (br, 1H), 2.63-2.46 (m, 1H), 2.33-2.01 (m, 2H), 1.41- 1.32 (m, 3H).	I-77

209		412.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.99-4.90 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.23- 2.03 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.13-0.99 (m, 1H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.28-0.17 (m, 2H).	I-78
210		400.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.89 (m, 1H), 4.55-4.37 (m, 1H), 4.02-3.77 (m, 2H), 2.81-2.61 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 1H), 2.17- 2.05 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.81-1.51 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 3H) °	I-18
239		448.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.89 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 2H), 3.03- 2.86 (m, 2H), 2.78-2.44 (m, 4H), 2.30-2.01 (m, 2H), 1.42- 1.30 (m, 3H) °	I-54
245		440.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01-4.92 (m, 1H), 4.35-4.01 (m, 3H), 2.77-2.67 (br, 1H), 2.63-2.46 (m, 1H), 2.33-2.01 (m, 2H), 1.41- 1.32 (m, 3H) °	I-76

化合物 234

3-(4-((環丙基甲基)胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇



(A) (R)- 3-(4-((環丙基甲基)胺基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-酮(B7)

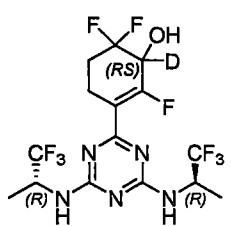
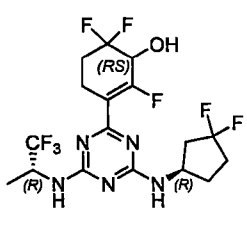
參照化合物 94 的製備步驟(A)，採用化合物 B6 (參照

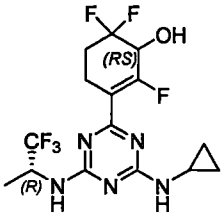
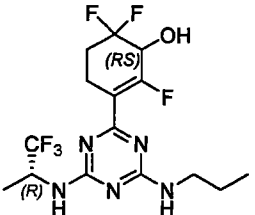
化合物 1 的製備過程，採用中間體 I-77 得到)和相應試劑得到標題化合物 B7。

(B) 3-(4-((環丙基甲基)胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇

參照化合物 1 的製備步驟，採用化合物 B7 和相應試劑，得到化合物 234。MS (m/z): 412.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4.99-4.90 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.23-2.03 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.13-0.99 (m, 1H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.28-0.17 (m, 2H)。

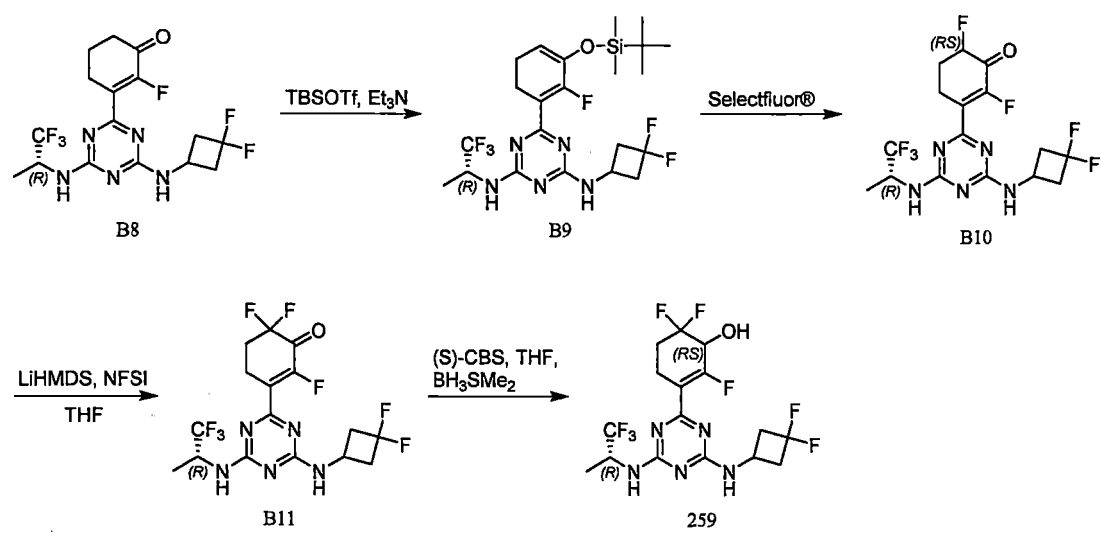
下表中的化合物是參照化合物 234 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	相應的 中間體
211		455.1	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 5.03-4.87 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 6H)。	I-3
235		462.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.02-4.88 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 2H), 2.29-2.00 (m, 6H), 1.90-1.67 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 3H)。	I-82

238		398.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.05-4.91 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 2.86-2.60 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 3H), 0.78-0.66 (m, 2H), 0.57-0.44 (m, 2H) .	I-16
248		400.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 4.98-4.90 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.80-2.61 (m, 1H), 2.60-2.41 (m, 1H), 2.28-2.02 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 3H), 0.99-0.87 (m, 3H) .	I-18

化合物 259

3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇



(A) (R)-6-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧)-2-氟環己-1,3-二烯-1-基)-N2-(3,3-二氟環丁基)-N4-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (B9)

0~5 ℃ 下，在反應瓶中依次加入無水 DCM(15 mL)、

(R)-3-(4-((3,3-二氟環丁基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮(參照化合物 39 的製備過程，採用中間體 I-9 製備得到，750 mg，1.83 mmol)和 Et₃N(371 mg，3.66 mmol)，然後置換氮氣，滴加 TBSOTf(726 mg，2.75 mmol)的無水 DCM(5 mL)溶液並攪拌 30 分鐘。反應結束後，將反應液倒入水中，用 DCM 萃取，收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA 洗脫)純化得到黃色油狀產物化合物 B9 (958 mg，收率 100%)。MS (m/z): 524.1 [M+H]⁺

(B) 3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6-二氟環己-2-烯-1-酮(B10)

0~5℃ 下，在反應瓶中依次加入無水乙腈(20 mL)和 Selectfluor®(778 mg, 2.20 mmol)，然後置換氮氣，滴加化合物 B9 (958 mg，1.83 mmol)的無水乙腈(20 mL) 溶液，攪拌 2 小時。反應結束後，將反應液倒入水中，用 EtOAc 萃取，收集有機相，減壓濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA 洗脫)純化，得到白色固體產物化合物 B10 (512 mg，收率 66%)。MS (m/z): 428.0 [M+H]⁺。

(C) (R)-3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-酮(B11)

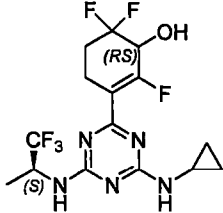
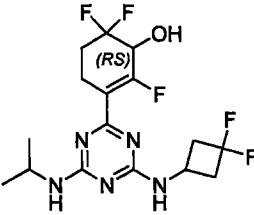
氮氣保護，-78℃ 下，向化合物 B10 (512 mg，1.12 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液滴加 1 mol/L LiHMDS/THF 溶液(3.47 mL，3.47 mmol)並攪拌 30 分鐘。然後在 -78℃ 下，向反應液慢慢滴加 NFSI (388 mg，1.23 mmol)的無水四氫

呋喃(10 mL)溶液並攪拌 2 小時。反應結束後，向反應液加入飽和 NH₄Cl 水溶液，用 EtOAc 萃取。收集合併有機相，減壓濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA 洗脫)純化，得到黃色固體產物化合物 B11 (230 mg, 收率 46%)。MS (m/z): 446.2 [M+H]⁺

(D) 3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇

參照化合物 39 的製備過程，化合物 B11 和相應試劑，得到化合物 259。MS (m/z): 448.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4.91-4.81 (s, 1H), 4.26- 4.09 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.72-2.33 (m, 4H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 3H)。

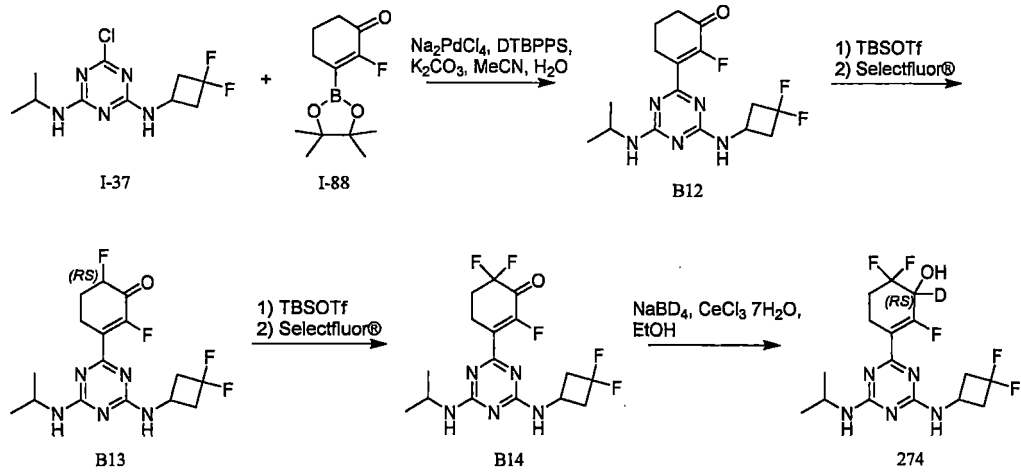
下表中的化合物是參照化合物 259 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	相應的 中間體
260		398.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.99-4.83 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 2.76-2.53 (m, 2H), 2.51-2.34 (m, 1H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 3H), 0.69-0.59 (m, 2H), 0.48-0.38 (m, 2H)。	I-85
261		394.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.36-4.09 (m, 3H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.79-2.43 (m, 4H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 6H)。	I-37

270		440.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4.92-4.82 (m, 1H), 4.28-3.90 (m, 3H), 2.72-2.38 (m, 2H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 3H) °	I-86
271		449.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.31-8.20 (m, 1H), 7.63-7.50 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 1H), 2.57-2.18 (m, 2H), 2.08-1.78 (m, 2H), 1.18 -1.00 (m, 3H) °	I-87

化合物 274

3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-炔-1-醇



(A) 3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮(B12)

在反應瓶中依次加入中間體 I-37(4.17 g, 15.0 mmol)、中間體 I-88(4.32 g, 18.0 mmol)、Na₂PdCl₄ (221 mg, 0.75 mmol)、DTBPPS(402 mg, 1.5 mmol)、K₂CO₃(5.18 g, 37.5 mmol), MeCN(40 mL)和 H₂O(10 mL), 然後置換氮氣, 加熱至 60 °C 並攪拌 2 小時。反應結束後, 冷卻至室溫, 收

集有機相，減壓濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA 洗脫)純化，得到黃色固體產物化合物 B12 (4.98 g，收率 93%)。MS (m/z)： 356.1 [M+H]⁺。

(B) 3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(異丙基胺基)- 1,3,5-三嗪-2-基)-2,6-二氟環己-2-烯-1-酮(B13)

參照化合物 259 的製備步驟(A)和(B)，採用化合物 B12 和相應試劑，得到標題化合物 B13。MS (m/z)： 374.1 [M+H]⁺

(C) 3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(異丙基胺基)- 1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-酮(B14)

參照化合物 259 的製備步驟(A)和(B)，採用化合物 B13 和相應試劑，得到標題化合物。MS (m/z)： 392.0 [M+H]⁺

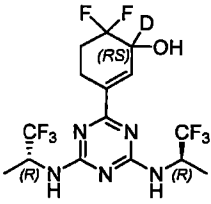
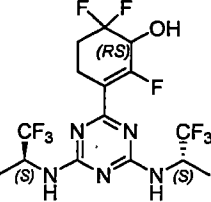
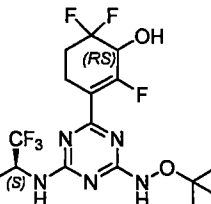
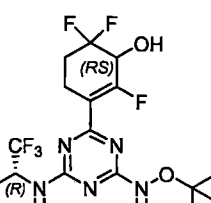
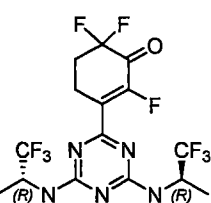
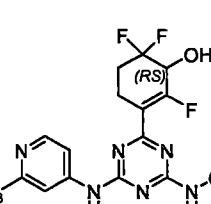
(D) 3-(4-((3,3-二氟環丁基)胺基)-6-(異丙基胺基)- 1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-氘-1-醇

參照化合物 1 的製備步驟(B)，採用化合物 B14、NaBD₄ 和相應試劑，得到化合物 274。MS (m/z)： 395.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400MHz, CD₃OD)： δ 4.33-4.20 (m, 1H), 4.20-4.03 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.80-2.41 (m, 4H), 2.29-2.02 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 6H)。

下表中的化合物是參照化合物 274 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

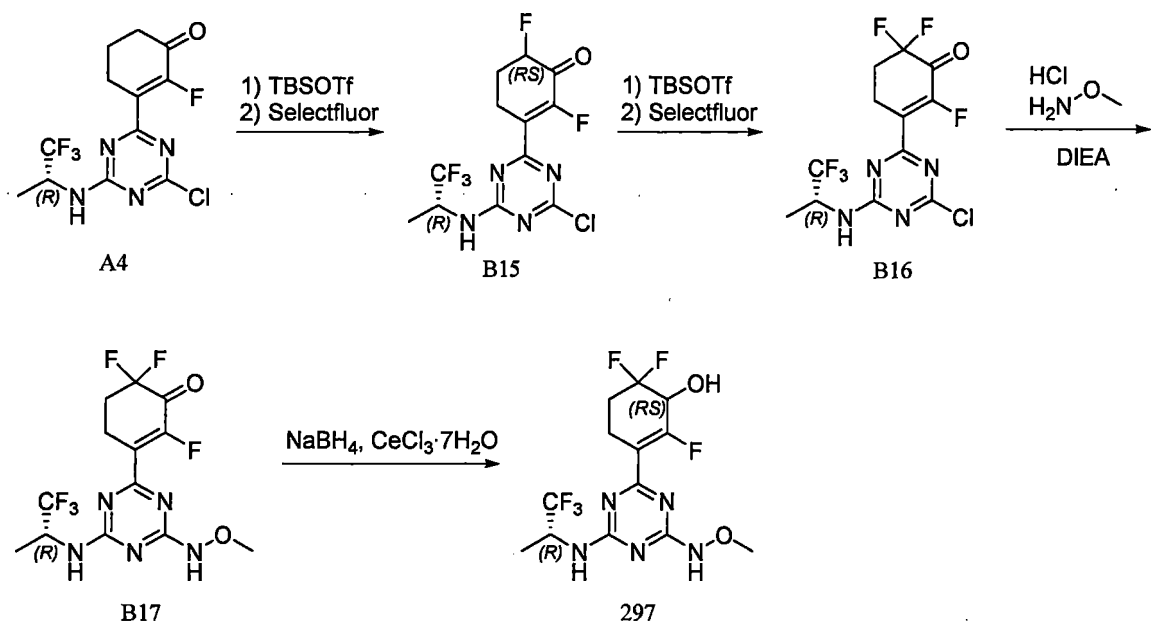
化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	相應的 中間體
-----	-----	--------------------------	--------------------	------------

275		479.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.67-8.30 (m, 2H), 8.06-7.80 (m, 1H), 4.45-4.23 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 9H) °	I-63
276		480.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.67-8.32 (m, 2H), 8.08-7.80 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 9H) °	I-63
277		454.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.05-4.91 (m, 2H), 4.38-4.16 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.29-2.03 (m, 2H), 1.44-1.26 (m, 6H) °	I-89
278		399.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.14-4.92 (m, 1H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.32-1.99 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 3H), 0.82-0.66 (m, 2H), 0.58-0.45 (m, 2H) °	I-85
279		399.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.13-4.93 (m, 1H), 2.90-2.64 (m, 2H), 2.61-2.41 (m, 1H), 2.33-1.99 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 3H), 0.86-0.67 (m, 2H), 0.62-0.46 (m, 2H) °	I-16
281		436.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.87 (m, 1H), 5.10-4.91 (m, 2H), 4.49-4.21 (m, 1H), 2.90-2.54 (m, 2H), 2.34-1.98 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 6H) °	I-3

282		437.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.87 (m, 1H), 5.10-4.91 (m, 2H), 2.90-2.54 (m, 2H), 2.34-1.98 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 6H) °	I-3
283		454.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.05-4.90 (m, 2H), 4.40-4.19 (m, 1H), 2.84-2.66 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 6H) °	I-32
293		430.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.09-4.91 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.29-1.26 (m, 9H) °	I-90
294		430.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.09-4.91 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.29-1.26 (m, 9H) °	I-91
296		452.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01-4.88 (m, 2H), 3.07-2.09 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 6H) °	I-3
298		437.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.77-8.34 (m, 2H), 8.01-7.69 (m, 1H), 4.47-4.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.30-2.06 (m, 2H) °	I-92

化合物 297

2,6,6-三氟-3-(4-(甲氧基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇



(A) (R)-3-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三噁-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-酮(B16)

參照化合物 274 的製備步驟(B)和(C)，採用中間體 A4 和相應試劑，得到標題化合物 B16。MS (m/z): 375.1 [M+H]⁺

(B) (R)-2,6,6-三氟-3-(4-(甲氧基胺基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三噁-2-基)環己-2-烯-1-酮(B17)

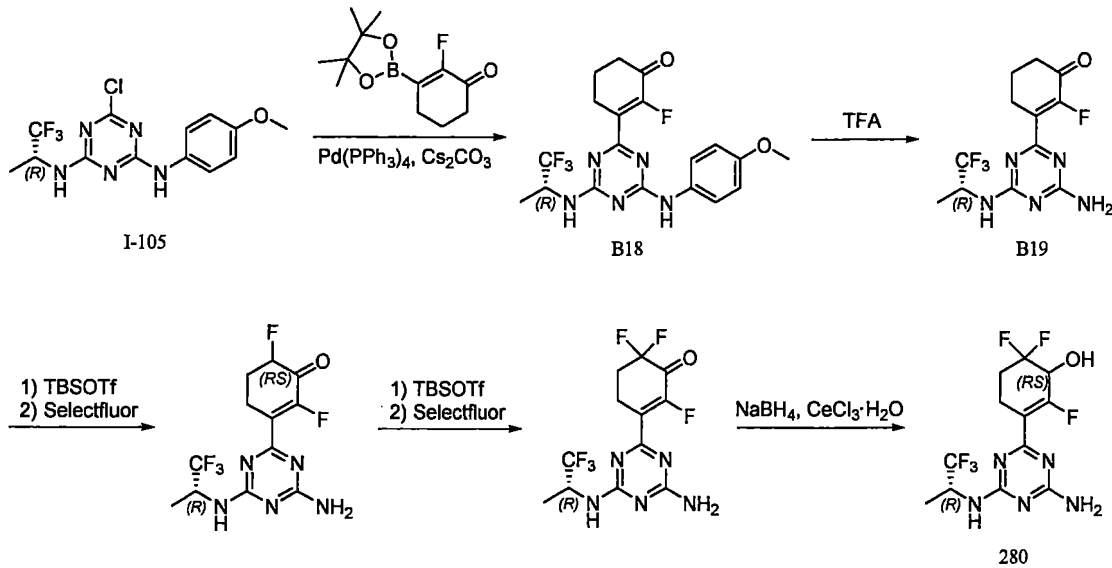
參照化合物 190 的製備過程，採用化合物 B16 和相應試劑，得到標題化合物 B17。MS (m/z): 386.1 [M+H]⁺

(C) 2,6,6-三氟-3-(4-(甲氧基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三噁-2-基)環己-2-烯-1-醇

參照化合物 1 的製備步驟(B)，採用化合物 B17 和相應試劑，得到化合物 297。MS (m/z): 388.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 5.04-4.92 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 3H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.59- 2.44 (m, 1H), 2.31-2.04 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 3H)。

化合物 280

3-(4-胺基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇



(A) (R)-2-氟-3-(4-((4-甲氧基苯基)胺基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮(B18)

參照化合物 1 的製備過程，採用中間體 I-105 和相應試劑，得到標題化合物 B18。MS (m/z): 440.2 [M+H]⁺

(B) (R)-3-(4-胺基-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮(B19)

將化合物 B18 (1.4 g, 3.19 mmol)溶於 TFA (10 mL)，加熱至回流，攪拌 2 小時。減壓濃縮，殘餘物溶於 EtOAc，用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。收集有機相，減壓濃縮，得到黃色固體產物(800 mg，收率 79%)，直接用於下一步反應。

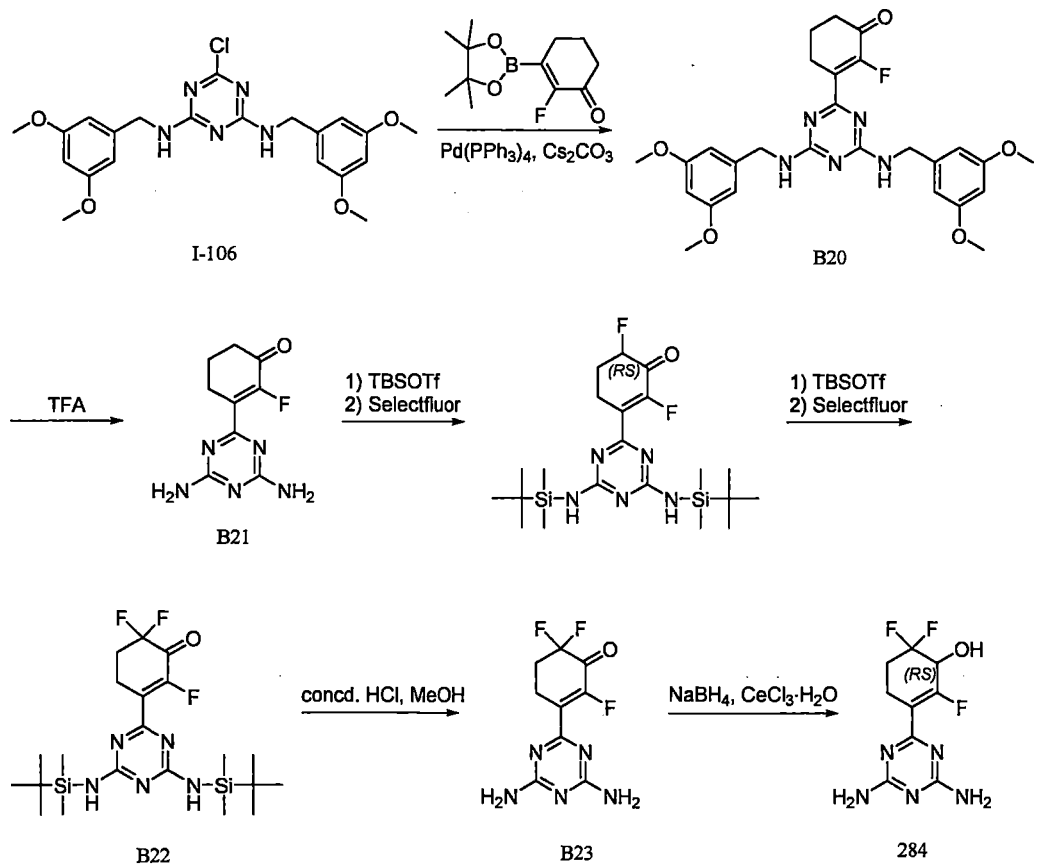
(C) 3-(4-胺基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇

參照化合物 274 的製備過程，採用化合物 B19 和相應

試劑，得到化合物 280。MS (m/z): 358.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 5.00-4.92 (m, 1H), 4.38-4.18 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 3H)。

化合物 284

3-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇



(A) 3-(4,6-雙((3,5-二甲氧基苯基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-三氟環己-2-烯-1-酮(B20)

參照化合物 1 的製備過程，採用中間體 I-106 和相應試劑，得到標題化合物 B20。MS (m/z): 542.1 [M+H]⁺

(B) 3-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮(B21)

參照化合物 280 的製備步驟(B)，採用化合物 B20 和

相應試劑，得到標題化合物 B21。MS (m/z): 224.0 [M+H]⁺
(C) 3-(4,6-雙((第三丁基二甲基矽基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-酮(B22)

參照化合物 274 的製備步驟(B)和(C)，採用化合物 B21 和相應試劑，得到標題化合物 B22。MS (m/z): 488.1 [M+H]⁺

(D) 3-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-酮(B23)

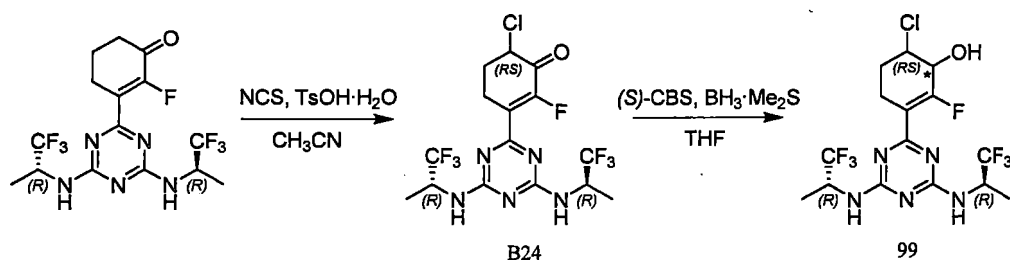
將化合物 B22(410 mg, 0.84 mmol)溶於濃鹽酸(1 mL)和甲醇(5 mL)，在室溫下攪拌 30 分鐘。反應液用 EtOAc 稀釋，用飽和 NaHCO₃ 水溶液調節 pH = 8。收集有機相，減壓濃縮，所得殘餘物用閃式柱色譜法(甲醇/水洗脫)純化得到白色固體標題化合物 B23(150 mg，收率 69%)。MS (m/z): 260.0 [M+H]⁺

(E) 3-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇

參照化合物 1 的製備步驟(B)，採用化合物 B23 和相應試劑，得到化合物 284。MS (m/z): 262.0 [M+H]⁺
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4.33-4.20 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 2H)。

化合物 99

3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯-2-氟環己-2-烯-1-醇



(A) 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯-2-氟環己-2-烯-1-酮(B24)

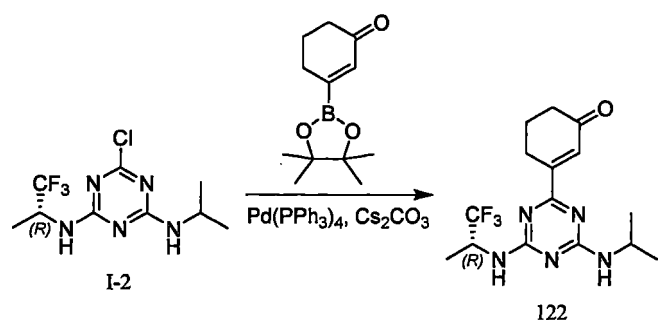
在封管中，依次加入 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟環己-2-烯-1-酮(使用中間體 I-3 參照化合物 1 的合成步驟得到，700 mg，1.69 mmol)，NCS (224 mg，1.69 mmol)，TsOH·H₂O (321 mg，1.69 mmol) 和乙腈 (10 mL)。加熱至 80℃ 攪拌 16 小時。反應結束後，冷卻到室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 100：0-0：100 梯度洗脫)純化得到白色固體標題化合物 B24(320 mg，收率 42.2%)。MS (m/z)： 450.1，452.1 [M+H]⁺

(B) 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯-2-氟環己-2-烯-1-醇

參照化合物 39 的製備過程，採用化合物 B24 和相應試劑，得到化合物 99。MS (m/z)： 452.1 [M+H]⁺
¹H NMR (400MHz, CD₃OD)： δ 5.02-4.90 (m, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 6H)。

化合物 122

(R)-3-(4-(異丙基胺基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮



在反應器中，依次加入中間體 I-2 (500 mg, 1.76 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環己-2-烯-1-酮(391 mg, 1.76 mmol)、碳酸銨(1144 mg, 3.52 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (101 mg, 0.09 mmol)、1,4-二噁烷(20 mL)和水(4 mL)。加熱至 80℃ 攪拌兩小時。冷卻到室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(石油醚/乙酸乙酯)純化得到白色固體產物(350 mg, 收率 57.9%)。MS (m/z): 344.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.00 (s, 1H), 5.05-4.86 (m, 1H), 4.26-4.04 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 3H), 1.23-1.17 (m, 6H)。

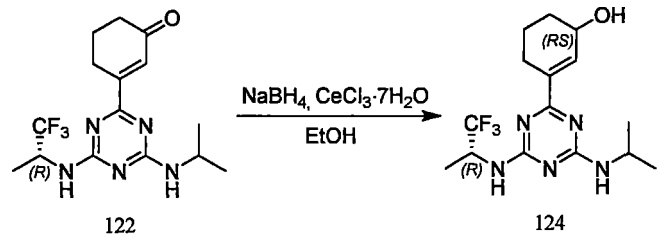
下表中的化合物是參照化合物 122 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
-----	-----	--------------------------	--------------------	------------

123		362.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01-4.90 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 3H), 1.23-1.17 (m, 6H) .	I-2
295		416.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.88 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 6H) .	I-3

化合物 124

3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇



化合物 122 (250 mg, 0.73 mmol)和七水三氯化銻(353 mg, 0.95 mmol)溶解在乙醇(10 mL)中。反應液冷卻至 0℃ , 加入硼氫化鈉(36 mg, 0.95 mmol)。反應在 0℃ 攪拌 2 小時。反應結束後, 加入飽和氯化銨溶液(3 mL)和水(20 mL), EtOAc 萃取, 收集有機相, 濃縮, 用閃式柱色譜法(PE/EA)純化得到白色固體產物(210 mg, 收率 83.3%)。MS (m/z) : 346.0 [M+H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.19-6.92 (m, 1H), 5.10-4.87 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.38-1.30

(m, 3H), 1.23-1.12 (m, 6H)。

下表中的化合物是參照化合物 124 的製備過程，採用相應的試劑製備。

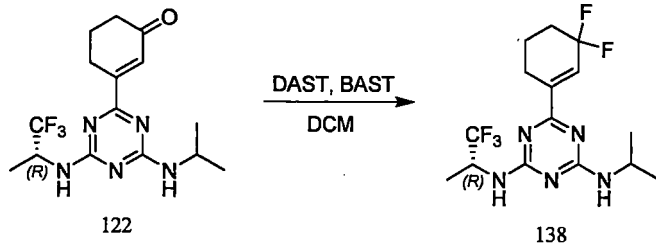
化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
125		332.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 6.88-6.70 (m, 1H), 5.07-4.87 (m, 2H), 4.23-4.08 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 3H), 1.22-1.17 (m, 6H)。	I-2
126		400.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.23-7.01 (m, 1H), 5.08-4.87 (m, 2H), 4.37-4.27 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 6H)。	I-3
127		388.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.93 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 3H), 2.97-2.87 (m, 4H), 2.69-2.50 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H)。	I-10
128		358.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.26-6.90 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.60-4.26 (m, 2H), 2.56-2.23 (m, 4H), 2.11-1.81 (m, 4H), 1.79-1.49 (m, 4H), 1.42-1.28 (m, 3H)。	I-15
129		344.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.27-6.85 (m, 1H), 5.17-4.95 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 1H), 2.84-2.63 (m, 1H), 2.53-2.27 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 3H), 0.84-0.67 (m, 2H), 0.58-0.46 (m, 2H)。	I-16

130		372.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.22-6.89 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 1H), 4.41-4.18 (m, 2H), 2.54-2.31 (m, 2H), 2.09-1.82 (m, 4H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 3H) .	I-12
131		376.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.24-6.95 (m, 1H), 5.12-4.90 (m, 1H), 4.43-4.25 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 3H), 1.19 (s, 6H) .	I-7
132		362.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.23-6.91 (m, 1H), 5.12-4.91 (m, 1H), 4.43-4.25 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.53-2.32 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 3H) .	I-17
133		346.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.02-6.87 (m, 1H), 5.11-4.90 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.55-2.28 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 3H), 0.97- 0.89 (m, 3H) .	I-18
134		360.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.23-6.90 (m, 1H), 5.14-4.89 (m, 1H), 4.45-4.21 (m, 1H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.74- 1.51 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 6H) .	I-13
135		332.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.28-6.88 (m, 1H), 5.14-4.93 (m, 1H), 4.40-4.22 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.57-2.27 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.20-1.13 (m, 3H) .	I-19

136		386.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.92 (m, 1H), 5.11-4.88 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 1H), 2.53-2.31 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 3H), 1.41-1.20 (m, 8H) .	I-20
137		374.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.31-7.215 (m, 1H), 5.09-4.95 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 3.16-2.81 (m, 1H), 2.51-2.37 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 3H), 1.22-1.11 (m, 6H) .	I-4

化合物 138

(R)-6-(3,3-二氟環己-1-烯-1-基)-N2-異丙基-N4-(1,1,1-三
氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

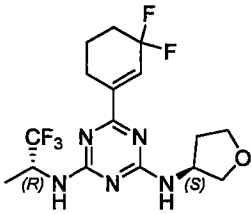


將化合物 122 (100 mg , 0.29 mmol)、DAST (1 mL)和
BAST (1 mL) 混合於 DCM (10 mL) 中，並置於封管中，加
熱至 80 °C 攪拌 48 小時。反應結束後，冷卻至室溫，濃縮，
用閃式柱色譜法(PE/EA)純化，得到白色固體(40 mg，收率
38.1%)。MS (m/z) : 366.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.00-6.82 (m, 1H), 5.05-4.88
(m, 1H), 4.27-4.05 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.14-2.00
(m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 3H), 1.22-1.17

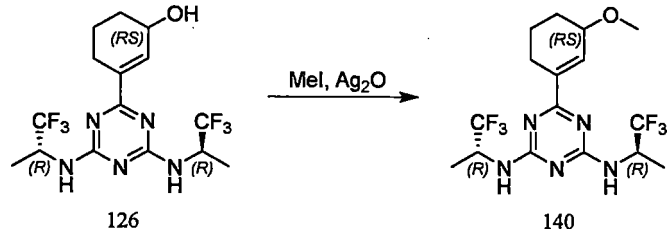
(m, 6H)。

下表中的化合物 139 是參照化合物 138 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
139		394.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.12-6.83 (m, 1H), 5.07-4.92 (m, 1H), 4.64-4.41 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.64-2.46 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 3H)。	I-8

化合物 140

6-(3-甲氧基環己-1-烯-1-基)-N2,N4-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

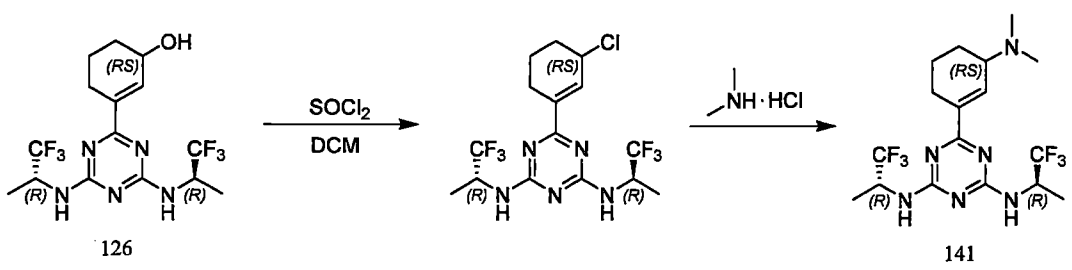


化合物 126 (100 mg，0.25 mmol)和氧化銀(115 mg，0.5 mmol)加入碘甲烷(4 mL)中，加熱至回流，攪拌 16 小時。反應結束後，冷卻至室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA)純化，得到白色固體(60 mg，收率 58.3%)。MS (m/z) : 414.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.27-7.08 (m, 1H), 5.05-4.87 (m, 2H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.51-2.34 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H),

1.38-1.29 (m, 6H)。

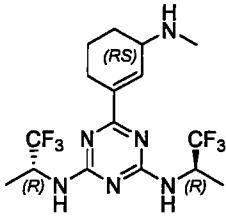
化合物 141

6-(3-(二甲基胺基)環己-1-烯-1-基)-N2,N4-雙((R)-1,1,1-三
氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



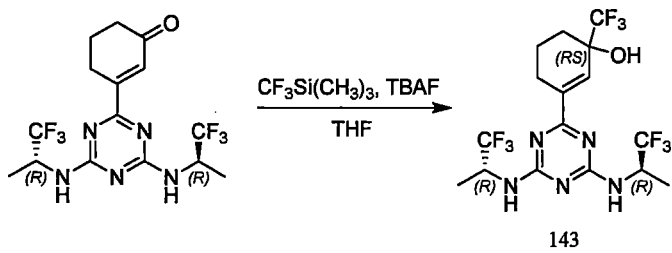
化合物 126 (50 mg, 0.125 mmol)溶解在無水 DCM(3 mL)中，冰浴下加入二氯亞砷(16 mg, 0.137 mmol)，冰浴下攪拌 30 分鐘後，將反應液置於密閉封管中，加入二甲胺鹽酸鹽(20 mg, 0.25 mmol)，加熱至回流，密閉反應過夜。反應結束後，冷卻至室溫，加入水和 EtOAc 萃取，EtOAc 層濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA)純化，得到白色固體(10 mg, 收率 18.9%)。MS (m/z): 427.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.27-7.11 (m, 1H), 5.06-4.89 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 6H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 6H)。

下表中的化合物是參照化合物 141 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
142		413.1	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) : δ 7.26- 7.06 (m, 1H), 5.08-4.91 (m, 2H), 3.89- 3.73 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 3H), 2.63- 2.44 (m, 2H), 2.19-2.07(m, 1H), 2.02- 1.92 (m, 1H), 1.76-1.57(m, 2H), 1.38- 1.33 (m, 6H) .	化合物 126

化合物 143

3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1-(三氟甲基)環己-2-烯-1-醇

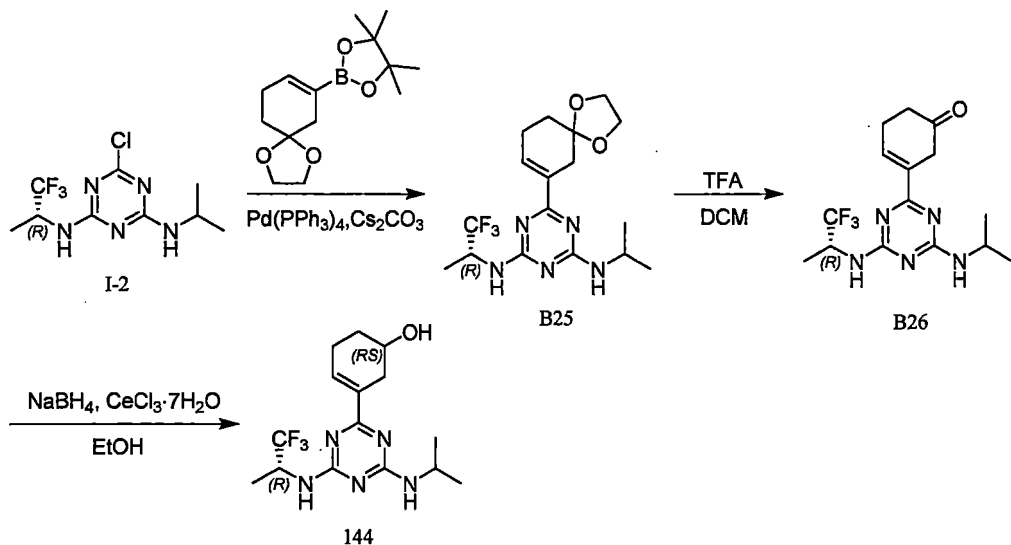


參照化合物 122 製備得到 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮。將 3-(4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-酮(100 mg, 0.25 mmol)和(三氟甲基)三甲基矽烷(142 mg, 1.25 mmol)加入到無水 THF (10 mL)中，冰浴下加入 TBAF (1M, 1.25 mL)，加熱至回流，反應兩小時後，加入飽和氯化銨水溶液淬滅，EtOAc 萃取，有機相濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA)純化，得到白色固體(10 mg, 收率 8.6%)。MS (m/z): 468.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.10

(s, 1H), 5.05-4.88 (m, 2H), 2.81-2.63 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 6H)。

化合物 144

3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-3-烯-1-醇



(A) (R)-N2-異丙基-6-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基)-N4-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(B25)

在反應瓶中，氮氣保護下，依次加入中間體 I-2 (320 mg, 1.13 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (300 mg, 1.13 mmol)、碳酸銨 (734 mg, 2.26 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol)、1,4-二噁烷 (10 mL) 和水 (2 mL)。加熱至 80 °C 攪拌 2 小時。反應結束後，冷卻至室溫，濃縮，用閃式柱色譜法 (PE/EA) 純化，得到白色固體標題化合物 B25。

(B) (R)-3-(4-(異丙基胺基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-3-烯-1-酮(B26)

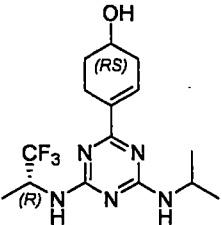
將化合物 B25 溶於 DCM (3 mL) 中，加入 TFA (3 mL)，

室溫反應過夜，反應結束後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，EtOAc 萃取，EtOAc 層濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA)純化，得到淡黃色固體標題化合物 B26(200 mg，收率 51.5%)。MS (m/z)： 344.3 [M+H]⁺

(C) 3-(4-(異丙基胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)環己-3-烯-1-醇

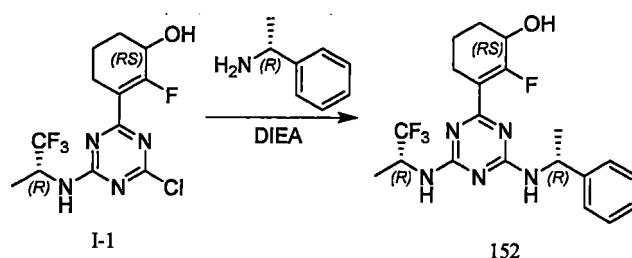
參照化合物 124 的製備過程，採用化合物 B26 和相應的試劑製備化合物 144。MS (m/z)： 346.3 [M+H]⁺
¹H NMR (400MHz, CD₃OD)： δ 7.27-6.96 (m, 1H),), 5.08-4.89 (m, 1H), 4.28-4.07 (m, 1H), 4.02-3.83 (m, 1H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.47-2.20 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H), 1.24-1.13 (m, 6H)。

下表中的化合物 145 是參照化合物 144 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
145		346.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)： δ 7.1-6.90 (m, 1H), 5.04-4.88 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.57- 2.48 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.97-1.87(m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 3H), 1.21-1.14 (m, 6H)。	I-2

化合物 152

2-氟-3-(4-(((R)-1-苯基乙基)胺基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-三嗪-2-基)環己-2-烯-1-醇



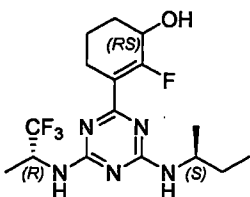
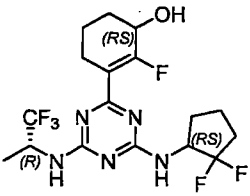
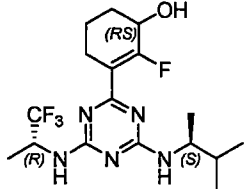
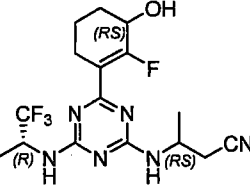
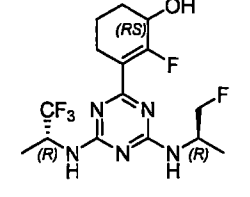
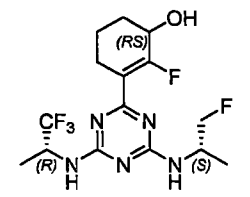
在封管中，依次加入中間體 I-1(50 mg，0.15 mmol)、(R)-1-苯基乙-1-胺(36 mg，0.30 mmol)、DIEA (77 mg，0.60 mmol)和 1,4-二噁烷(3 mL)。加熱至 100℃ 攪拌 2 小時。反應結束後，冷卻至室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA)純化得到白色固體產物(15 mg，收率 23.4%)。MS (m/z)：426.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)：δ 7.35-7.15 (m, 5H), 5.22-4.60 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 2.62-2.23 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 1H)。

下表中的化合物是參照化合物 152 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

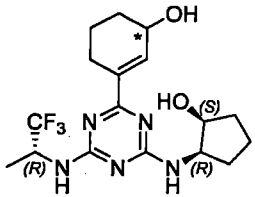
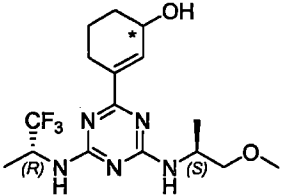
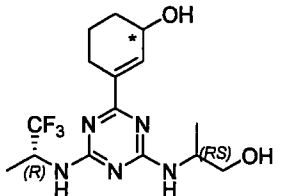
化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
153		394.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.21-6.96 (m, 1H), 5.09-4.88 (m, 1H), 4.39-4.13 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.71-2.50 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 3H) .	I-25
154		386.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.26-7.03 (m, 1H), 5.07-4.90 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.21-4.02 (m, 2H), 2.49-2.33 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 3H) .	I-25
155		360.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.21-6.89 (m, 1H), 5.07-4.87 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38-1.32 (m, 3H) .	I-25
156		358.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.25-6.90 (m, 1H), 5.13-4.93 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 2.54-2.31 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 6H), 0.80-0.72 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H) .	I-25
157		426.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.40-7.15 (m, 5H), 5.23-4.62 (m, 2H), 4.34-4.18 (m, 1H), 2.62-2.24 (m, 2H), 1.88-1.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 1H) .	I-1
158		390.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.99-4.88 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.61- 3.40 (m, 1H), 2.65- 2.47 (m, 1H), 2.43-2.25 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 3H), 1.70- 1.59 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 3H), 1.03 – 0.86 (m, 1H), 0.56-0.30 (m, 3H), 0.26-0.15 (m, 1H) .	I-1

159		416.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.97-4.88 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 9H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 3H) °	I-1
160		452.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.97-4.89 (s, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 2.68-2.43 (m, 7H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.121-2.06 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 3H) °	I-1
161		418.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.97-4.88 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 2H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.37-4.14 (m, 2H), 2.70-2.48 (m, 3H), 2.38-2.12 (m, 3H), 1.90-1.61 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 3H) °	I-1
162		362.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.10-4.89 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.64-2.48 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H), 1.70-1.59 (br, 1H), 1.40-1.31 (m, 3H), 0.77-0.67 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H) °	I-1
163		392.3	^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 4.98-4.89 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.15-1.07 (m, 3H), 0.96-0.88 (m, 6H) °	I-1
164		378.3	^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 4.97-4.90 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 2.63-2.48 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.19-1.11 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 3H) °	I-1

165		378.3	^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 4.97-4.90 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 2.63-2.48 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.90-1.73(m, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.19-1.11 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 3H) .	I-1
166		426.3	^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 5.02-4.95 (m, 1H), 4.78-4.57 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.27-2.05 (m, 3H), 1.95-1.62 (m, 7H), 1.43-1.31 (m, 3H) .	I-1
167		392.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.00-4.93 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 1.90-1.63 (m, 5H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 3H), 0.98-0.88 (m, 6H) .	I-1
168		389.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 4.99-4.93 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 6H) .	I-1
169		382.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.01-4.92 (m, 1H), 4.51-4.26 (m, 4H), 2.64-2.49 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.90-1.61 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.27-1.19 (m, 3H) .	I-1
170		382.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.01-4.92 (m, 1H), 4.51-4.26 (m, 4H), 2.64-2.49 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.90-1.61 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.27-1.19 (m, 3H) .	I-1

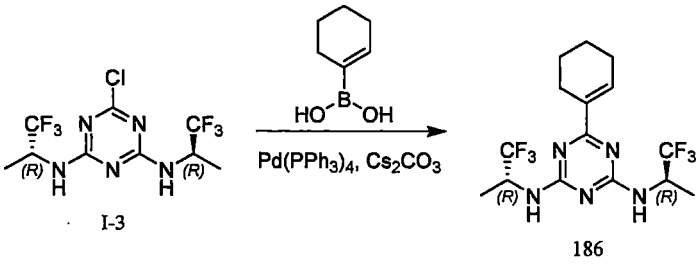
171		426.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.99-4.91 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.67-3.44 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 4H), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 3H) °	I-1
172		394.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.93 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 3H), 1.28 (s, 9H) °	I-1
173		405.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01- 4.90 (m, 1H), 4.58-4.43 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.71-2.42 (m, 4H), 2.40-2.21 (m, 5H), 1.89-1.58 (m, 5H), 1.40-1.28 (m, 3H) °	I-61
174		400.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 6.07-5.70 (m, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.52-4.35 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.28-1.21 (m, 3H) °	I-61
175		414.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.89 (m, 1H), 4.69-4.51 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.28-1.22 (m, 3H) °	I-61
176		408.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.27-6.94 (m, 1H), 5.10-4.87 (m, 1H), 4.57-4.38 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 3H), 1.66- 1.50 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 3H) °	I-26

177		408.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.27-6.94 (m, 1H), 5.10-4.87 (m, 1H), 4.57-4.38 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 3H), 1.66- 1.50 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 3H) °	I-27
178		360.0	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) : δ 7.17-6.98 (m, 1H), 5.18-4.90 (m, 2H), 4.90-4.86 (m, 2H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 3H) °	I-27
179		374	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.23-6.95 (m, 1H), 5.08-4.90 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H) °	I-27
180		374	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.23-6.95 (m, 1H), 5.08-4.90 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H) °	I-27
181		422.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.23-6.93 (m, 1H), 5.13-4.88 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.14-3.91 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.14-1.81 (m, 8H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 3H) °	I-27

182		388.2	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.24-6.90 (m, 1H), 5.10-4.88 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.23-4.08 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.70-1.52 (m, 5H), 1.37-1.31 (m, 3H) .	I-27
183		376.3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.20-6.93 (m, 1H), 5.07-4.89 (m, 1H), 4.37-4.19 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H) .	I-27
184		362.2	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.19-6.91 (m, 1H), 5.06-4.90 (m, 1H), 4.35-4.07 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.22-1.16 (m, 3H) .	I-27

化合物 186

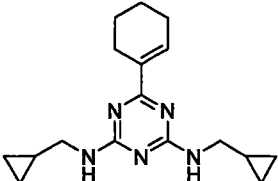
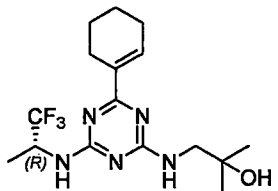
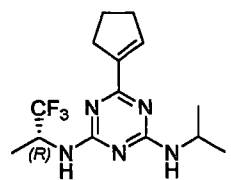
6-(環己-1-烯-1-基)-N2,N4-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



在反應瓶中，氮氣保護下，依次加入中間體 I-3 (150 mg, 0.44 mmol)、環己-1-烯-1-基硼酸 (85 mg, 0.66 mmol)、碳酸銫 (290 mg, 0.88 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26 mg, 0.022 mmol)、1,4-二噁烷 (10 mL) 和水 (2 mL)。加熱至 100 °C 攪拌 16 小

時。反應結束後，冷卻至室溫，濃縮，用閃式柱色譜法 (PE/EA)純化，得到白色固體 (154 mg，收率 90.4%)。MS (m/z): 384.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.84-7.60 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.07-4.76 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 6H)。

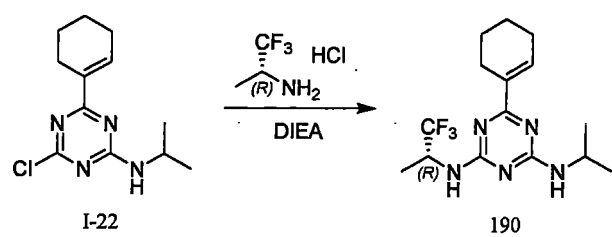
下表中的化合物是參照化合物 186 的製備過程，採用相應的中間體和試劑，在本領域技術人員公認的適宜的條件下製備的。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
187		300.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.20-6.87 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.53-0.39 (m, 4H), 0.29-0.16 (m, 4H)。	I-6
188		360.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.41-6.99 (m, 1H), 5.11-4.88 (m, 1H), 3.60-3.34 (m, 2H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.81-1.57 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.19 (s, 6H)。	I-7
189		316.1	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 6.96-6.78 (m, 1H), 5.06-4.87 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.22-1.15 (m, 6H)。	I-2

化合物 190

(R)-6-(環己-1-烯-1-基)-N2-異丙基-N4-(1,1,1-三氟丙-2-

基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



將中間體 I-22 (85 mg，0.33 mmol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2 胺鹽酸鹽(201 mg，1.34 mmol)和 DIEA (0.47mL，2.69 mmol)加入到 1,4-二噁烷(3 mL)中，加熱至 150℃ 微波反應 3 小時。反應結束後，冷卻至室溫，濃縮，殘留物通過閃式柱色譜法(PE/EA)純化，得到黃色固體(18 mg，收率 14%)。MS (m/z)： 330.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)： δ 7.32-6.94 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 4.32-4.02 (m, 1H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 6H)。

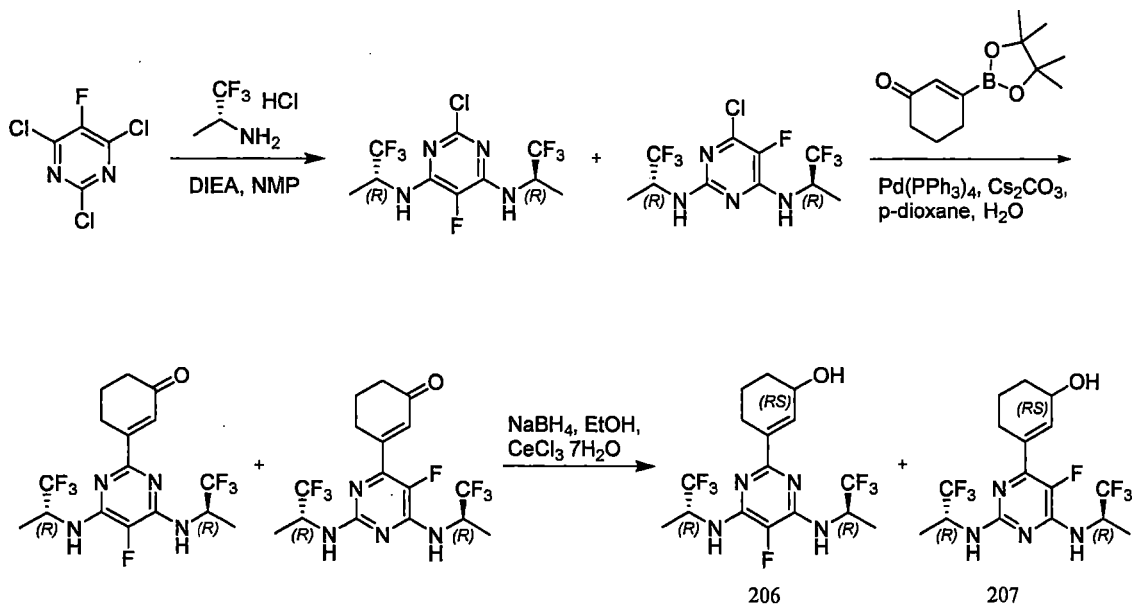
下表中的化合物是參照化合物 190 的製備過程，採用相應的試劑製備。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中間體
191		328.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)： δ 7.19-6.85 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.97-0.85 (m, 2H), 0.53-0.30 (m, 6H), 0.23-0.15 (m, 2H)。	I-23
192		342.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)： δ 7.30-7.02 (m, 1H), 5.08-4.90 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.15-1.01 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 2H), 0.30-0.19 (m, 2H)。	I-24

193		260.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.25-6.82 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.14-0.99 (m, 1H), 0.53-0.42 (m, 2H), 0.31-0.17 (m, 2H) .	I-24
194		288.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.24-6.85 (m, 1H), 4.27-4.06 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.53-0.43 (m, 2H), 0.29-0.18 (m, 2H) .	I-24
195		318.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.26-6.89 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.52-0.43 (m, 2H), 0.26-0.19 (m, 2H) .	I-24

化合物 206 和 207

3-(5-氟-4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-醇和 3-(5-氟-2,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-4-基)環己-2-烯-1-醇



(A) 2-氯-5-氟-N4,N6-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-4,6-二胺和 6-氯-5-氟-N2,N4-雙((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-2,4-二胺的混合物

氮氣保護下，在微波反應瓶中，依次加入中間體 2,4,6-三氯-5-氟嘧啶 (1.12g, 5.6 mmol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺鹽酸鹽(2.51g, 16.8 mmol)、DIEA (4.22g, 56mmol)和 N-甲基吡咯烷酮(5 mL)。在微波反應器中加熱至 200℃ 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，反應液直接注射進 RP-C18 柱中(水/甲醇 = 100:0-0:100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物(80 mg, 收率 4.2%)。MS (m/z): 354.9 [M+H]⁺

(B) 3-(5-氟-4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-酮和 3-(5-氟-2,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-4-基)環己-2-烯-1-酮的混合物

氮氣保護下，在微波反應瓶中，依次加入步驟(A)中得到的固體產物(80mg, 0.23 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)環己-2-烯-1-酮(50mg, 0.23 mmol)、碳酸銨(150mg, 0.46mmol)、1,4-二噁烷(5 mL)和水(1.5 mL)。在微波反應器中加熱至 130℃ 攪拌 40 分鐘。冷卻至室溫，濃縮，用閃式柱色譜法(PE/EA= 100:0-0:100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物(60 mg, 收率 63.2%)。MS (m/z): 415.0 [M+H]⁺

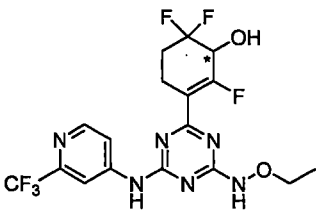
(C) 3-(5-氟-4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-醇和 3-(5-氟-2,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-4-基)環己-2-烯-1-醇

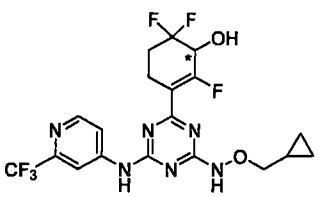
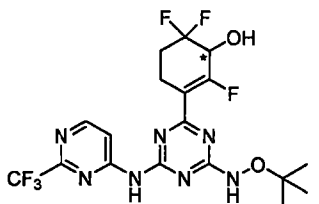
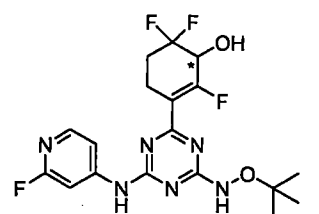
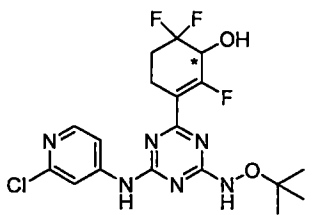
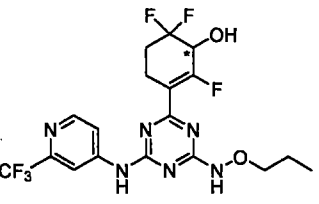
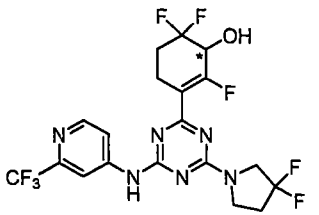
參照化合物 124 的製備過程，採用 3-(5-氟-4,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-2-基)環己-2-烯-1-酮和 3-(5-氟-2,6-雙(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)嘧啶-4-基)環己-2-烯-1-酮的混合物和相應的試劑製備，並用閃式柱色譜法(PE/EA= 100 : 0-0 : 100 梯度洗脫)純化得到白色固體產物化合物 206 和化合物 207。

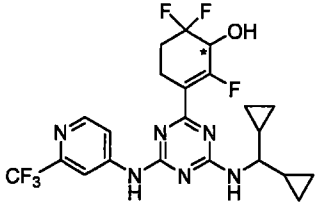
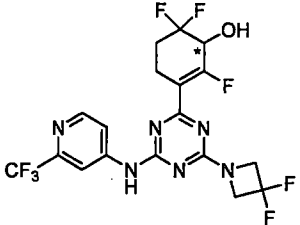
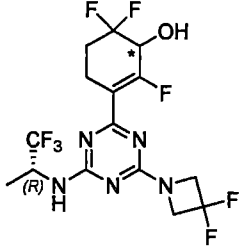
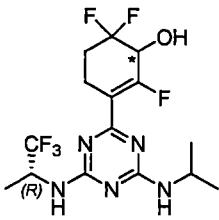
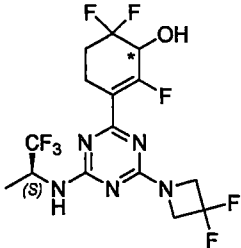
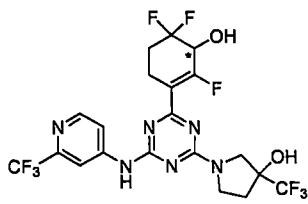
化合物 206，MS (m/z)： 417.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)： δ 6.97-6.89 (m, 1H), 5.21-5.03 (m, 2H), 4.38-4.26 (m, 1H), 2.55-2.34 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 6H)。

化合物 207，MS (m/z)： 417.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)： δ 6.47-6.40 (m, 1H), 5.10-4.97(m, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.35-4.26(m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

參照前文中描述的方法，採用相應的中間體和相關試劑還製備了以下化合物。

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用 中間體
212		451.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.54-8.35 (m, 2H), 7.98-7.78 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 2.89-2.72 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.33-2.05 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 3H)。	I-93

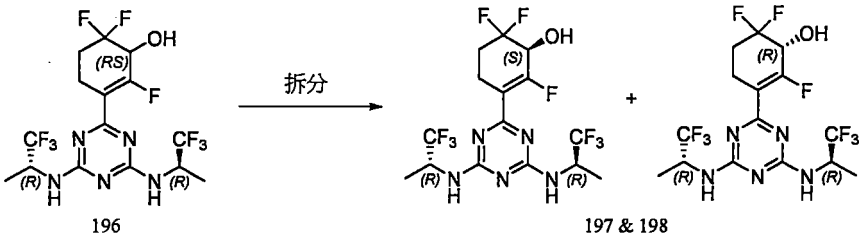
213		477.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.50-8.31 (m, 2H), 8.00-7.88 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 1H), 2.32-2.05 (m, 2H), 1.26-1.09 (m, 1H), 0.62-0.51 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H) °	I-94
214		480.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.92-8.76 (m, 1H), 8.73-8.64 (m, 1H), 4.40- 4.26 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.34-2.07 (m, 2H), 1.31 (s, 9H) °	I-95
215		429.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.05-7.88 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.31-2.06 (m, 2H), 1.32 (s, 9H) °	I-65
216		445.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.31 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 1H), 7.64-7.47 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.32-2.03 (m, 2H), 1.32 (s, 9H) °	I-96
217		465.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.61-8.28 (m, 2H), 8.07-7.76 (m, 1H), 4.42-4.16 (m, 1H), 4.03-3.82 (m, 2H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.67-2.50 (m, 1H), 2.31-2.06 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 3H) °	I-97
218		497.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.61-8.26 (m, 2H), 7.91-7.74 (m, 1H), 4.45-4.21 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 4H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.65-2.41 (m, 3H), 2.30-2.05 (m, 2H) °	I-98

220		501.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.77-7.63 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.39-4.18 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.89-2.45 (m, 2H), 2.33-2.02 (m, 2H), 1.17-0.98 (m, 2H), 0.60-0.47 (m, 2H), 0.44-0.27 (m, 6H) °	I-99
221		483.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.50-8.37 (m, 2H), 7.88-7.80 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 4H), 4.34-4.27 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 2H) °	I-100
243		434.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.03-4.86 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 4H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 3H) °	I-101
244		400.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.01-4.90 (br, 1H), 4.37-4.20 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 1H), 2.85-2.39 (m, 2H), 2.32-2.02 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 6H) °	I-2
299		434.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 5.04-4.86 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 4H), 4.31-4.20 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.29-1.98 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 3H) °	I-102
300		545.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.60-8.47 (m, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.86-7.70 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 4.01-3.66 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.41-2.06 (m, 4H) °	I-103

301		533.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.51-8.43 (m, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 4H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.36-2.06 (m, 2H) °	I-104
-----	--	-------	---	-------

化合物 197 和 198

3-(4,6-二(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟環己-2-烯-1-醇光學純非對映體



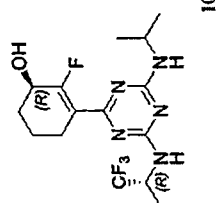
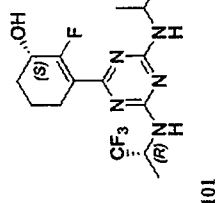
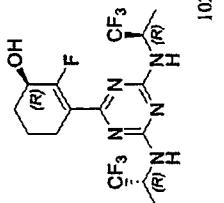
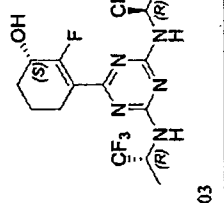
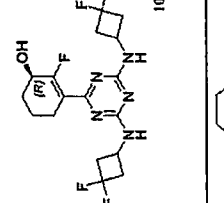
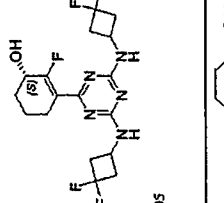
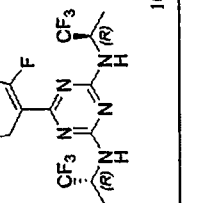
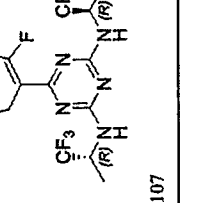
外消旋化合物 196 通過手性 HPLC 拆分得到一對光學純的非對映體化合物 197 和 198 (手性製備條件: 製備儀器: Shimadzu LC-10AD vp; 柱: Daicel AD-H (250mm*30mm, 5um); 流動相: 正庚烷/異丙醇 = 90/10; 流速: 40 mL/min; 柱溫: 40℃)。將第一個洗脫液(RT = 4.203 分鐘)濃縮並用閃式柱色譜法(PE/EA= 100: 0-0: 100 梯度洗脫)純化, 得到化合物命名為化合物 197, de 值為 99.27%, MS (m/z): 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。第二個洗脫液(RT = 5.906 分鐘)濃縮並用閃式柱色譜法(PE/EA= 100: 0-0: 100 梯度洗脫)純化, 得到的化合物命名為化合物 198, de 值為 97.82%, MS (m/z): 454.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

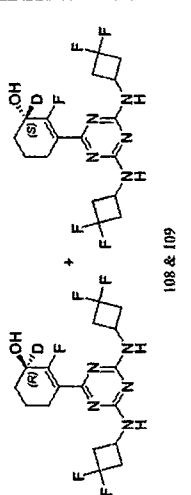
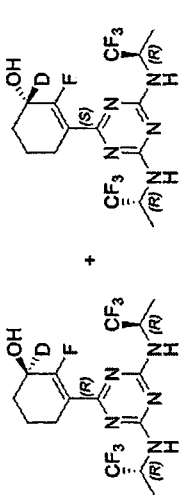
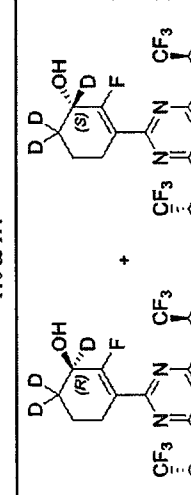
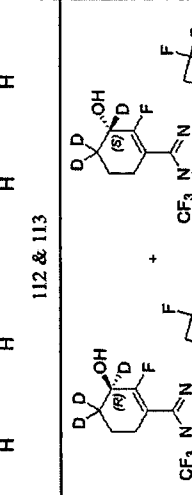
化合物 197: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.00-4.86 (m, 2H), 4.36-4.17 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.58-2.42 (m,

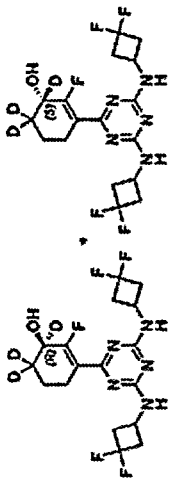
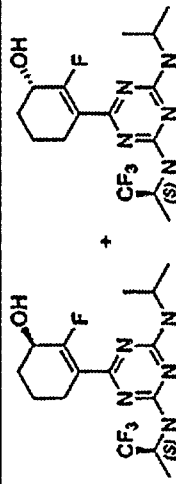
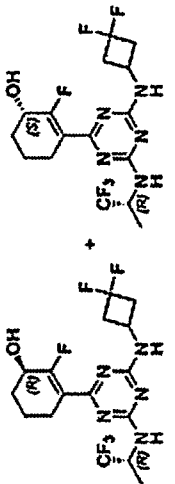
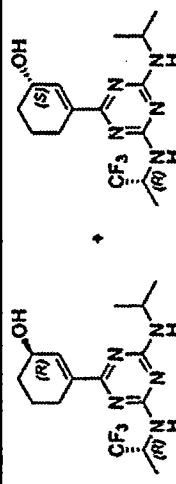
1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 6H)。

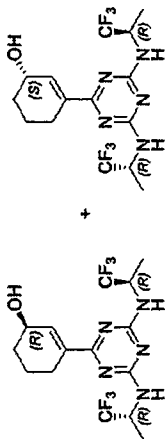
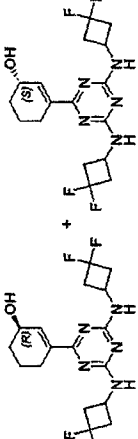
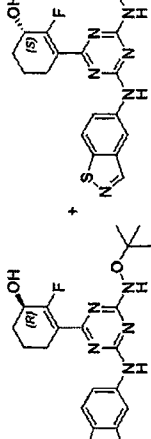
化合物 198: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.00-4.86 (m, 2H), 4.36-4.17 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 6H)。

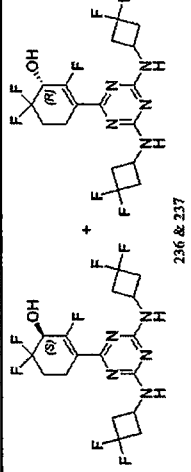
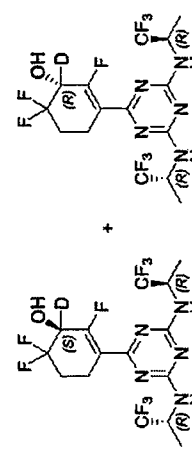
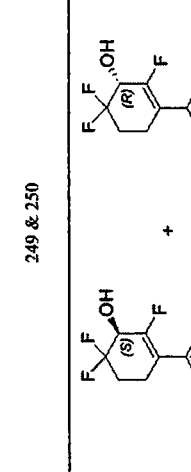
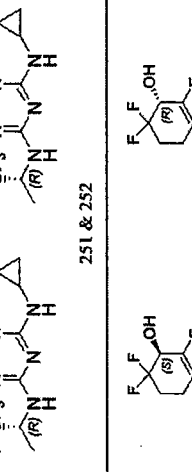
參照化合物 197 和 198 的製備方法，採用相應的外消旋化合物在適宜的 HPLC 條件下製備了下表中的化合物：

化合物	結構式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	RT (min)	純度	手性 HPLC 條件	拆分 化合物
100	 +  100 & 101	364.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.89 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.21-4.06 (m, 1H), 2.63-2.47 (m, 1H), 2.41-2.47 (br, 1H), 1.93-1.71 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.21-1.15 (m, 6H).	1.230	de%=100 %	柱：OJ-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氟化碳 / 異丙醇 (0.1% 二乙胺) = 90/10	1
101		364.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.01-4.90 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.21-1.14 (m, 6H).	1.316	de%=100 %		
102	 +  102 & 103	418.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.88 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 6H).	1.899	de%=100 %	柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氟化碳 / 異丙醇 (0.1% 二乙胺) = 80/20	2
103		418.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.87 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 3H), 1.69-1.71 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 6H).	2.263	de%=100 %		
104	 +  104 & 105	406.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.37-4.22 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 4H), 2.73-2.50 (m, 5H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H).	3.608	ee%=100 %	柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氟化碳 / 異丙醇 (0.1% 二乙胺) = 70/30	5
105		406.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.37-4.22 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 4H), 2.73-2.50 (m, 5H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H).	3.871	ee%=100 %		
106	 +  106 & 107	432.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.89 (m, 2H), 4.53-4.41 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 6H).	10.540	de% = 97.79%	柱：AS-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：正庚烷 / 異丙醇 = 90/10	19
107		432.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.89 (m, 2H), 4.53-4.41 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 6H).	18.120	de% = 97.84%		

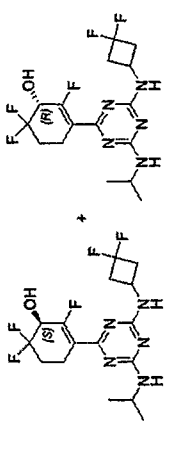
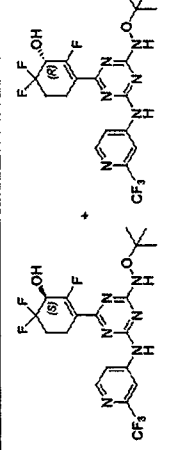
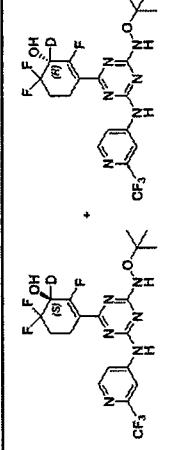
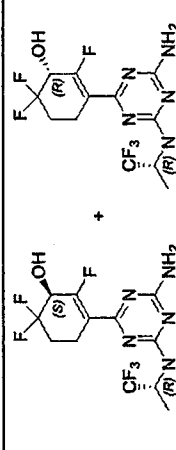
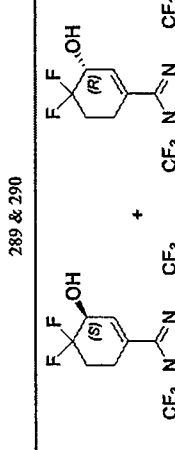
108	 108 & 109	407.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.38-4.15 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 4H), 2.72-2.48 (m, 5H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.90-1.61 (m, 4H)	4.596	ee% = 99.8%	柱: AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L); 流動相: 二氧化碳 / 異丙醇 = 70/30	
109		407.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.38-4.15 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 4H), 2.72-2.48 (m, 5H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.90-1.61 (m, 4H)	4.897	ee% = 99.32%		
110	 110 & 111	419.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.87 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 1.92-1.63 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 6H)	10.090	de% = 100%	柱: AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L); 流動相: 正庚烷 / 異丙醇 = 90/10	18
111		419.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.02-4.87 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 1.92-1.63 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 6H)	16.800	de% = 100%		
112	 112 & 113	421.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.87 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 6H)	5.500	de% = 100%	柱: AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L); 流動相: 正庚烷 / 異丙醇 = 80/20	83
113		421.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.87 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 6H)	7.420	de% = 97.54%		
114	 114 & 115	415.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.98-4.89 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.75-2.46 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H)	5.960	de% = 100%	柱: AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L); 流動相: 正庚烷 / 異丙醇 = 80/20	90
115		415.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.98-4.89 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.75-2.46 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H)	7.800	de% = 98.30%		

116	 116 & 117	409.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.36-4.14 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 4H), 2.67-2.46 (m, 5H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H)	10.170	cc% = 100%	91	柱: AD-H (0.46 cm I.D. x 15 cm) 流动相: 正庚烷/ 异丙醇 = 80/20
117		409.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.36-4.14 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 4H), 2.67-2.46 (m, 5H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H)	13.590	cc% = 99.160%		
118	 118 & 119	364.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.00-4.89 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.96-1.57 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.23-1.12 (m, 6H)	1.334	dc% = 97.56%	33	柱: AS-H (0.46 cm I.D. x 15 cm) 流动相: 二氟化 碳/异丙醇 = 90/10
119		364.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.01-4.89 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 2.64-2.48 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.93-1.59 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.22-1.15 (m, 6H)	1.403	dc% = 100%		
120	 120 & 121	412.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.05-4.89 (m, 1H), 4.41-4.13 (m, 2H), 3.08-2.80 (m, 2H), 2.78-2.24 (m, 4H), 2.01-1.60 (m, 4H), 1.47-1.24 (m, 3H)	2.589	dc% = 100%	31	柱: OJ-H (0.46 cm I.D. x 25 cm) 流动相: 二氟化 碳/乙醇 = 80/20
121		412.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.07-4.88 (m, 1H), 4.39-4.13 (m, 2H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.77-2.23 (m, 4H), 1.95-1.60 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 3H)	3.189	dc% = 100%		
146	 146 & 147	346.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.21-6.90 (m, 1H), 5.03-4.92 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.26-1.13 (m, 6H)	1.526	dc% = 100%	124	柱: AS-H (0.46 cm I.D. x 15 cm) 流动相: 二氟化 碳/异丙醇 = 80/20

147		346.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.18-6.93 (m, 1H), 5.06-4.91 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 1H), 2.51-2.28 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.22-1.15 (m, 6H)	1.995	de% = 99.774%	
148		400.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-7.03 (m, 1H), 5.06-4.87 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 6H)	1.169	de% = 100%	126 柱：AS-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氧乙烷/乙醇(0.1%)= 80/20
149		400.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-7.03 (m, 1H), 5.06-4.87 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 6H)	2.443	de% = 100%	
150		388.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.93 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 3H), 2.97-2.87 (m, 4H), 2.69-2.50 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H)	2.492	ee% = 100%	127 柱：AS-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氧乙烷/異丙醇 = 70/30
151		388.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.93 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 3H), 2.97-2.87 (m, 4H), 2.69-2.50 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H)	3.658	ee% = 100%	
222		431.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.93-8.78 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)	5.097	ee% = 99.89%	34 柱：IC-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：正庚烷/異丙醇= 60/40
223		431.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.93-8.75 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)	6.651	ee% = 97.67%	

236	 236 & 237	442.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.41-4.08 (m, 3H), 3.01-2.82 (m, 4H), 2.74-2.43 (m, 6H), 2.25-2.02 (m, 2H)	4.121	ee% = 100%	203 柱 : AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相 : 二氯化碳/異丙醇= 80/20
237		442.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.41-4.08 (m, 3H), 3.01-2.82 (m, 4H), 2.74-2.43 (m, 6H), 2.25-2.02 (m, 2H)	4.453	ee% = 100%	
249	 249 & 250	455.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.87 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 6H)	2.293	de% = 100%	211 柱 : AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相 : 二氯化碳/異丙醇= 80/20
250		455.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.03-4.87 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 6H)	2.898	de% = 100%	
251	 251 & 252	398.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.14-4.92 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 2H), 2.60-2.41 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 3H), 0.77-0.69 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H)	2.179	de% = 100%	238 柱 : OJ-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相 : 二氯化碳/乙醇= 90/10
252		398.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.04-4.94 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 2.83-2.61 (m, 2H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 3H), 0.77-0.69 (m, 2H), 0.57-0.47 (m, 2H)	2.465	de% = 99.76%	
253	 253 & 254	448.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.04-4.89 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.81-2.43 (m, 4H), 2.31-1.96 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 3H)	3.225	de% = 100%	239 柱 : OJ-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相 : 二氯化碳/乙醇= 80/20
254		448.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.05-4.92 (m, 1H), 4.34-4.14 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.80-2.45 (m, 4H), 2.29-2.01 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 3H)	3.790	de% = 100%	

255		440.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.97-4.83 (m, 1H), 4.29-3.90 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.26-1.93 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 3H)	3.119	de% = 100%	245 柱: OI-H (0.46 cm I.D. × 15 cm) L): 流動相: 二氯化碳/異丙醇 = 80/20
256		440.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.03-4.82 (m, 1H), 4.27-3.84 (m, 3H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.52-2.35 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 3H)	3.644	de% = 100%	
257		400.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.90-4.81 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.33-3.14 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.17-2.96 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.88-0.80 (m, 3H)	3.436	de% = 99.24%	248 柱: AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm) L): 流動相: 二氯化碳/異丙醇 = 80/20
258		400.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.90-4.83 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.34-3.13 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.54-2.33 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 3H), 0.89-0.81 (m, 3H)	4.005	de% = 99.74%	
262		447.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.04-4.95 (m, 1H), 4.42-4.14 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.84-2.45 (m, 4H), 2.31-2.06 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 3H)	3.388	de% = 100%	259 柱: AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm) L): 流動相: 二氯化碳/異丙醇 = 70/30
263		448.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.92-4.83 (m, 1H), 4.31-4.04 (m, 2H), 2.94-2.73 (m, 2H), 2.72-2.34 (m, 4H), 2.18-1.91 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 3H)	3.968	de% = 99.48%	
264		398.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.00-4.83 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 2.73-2.53 (m, 2H), 2.53-2.34 (m, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 3H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.47-0.39 (m, 2H)	3.524	de% = 99.56%	260 柱: AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm) L): 流動相: 二氯化碳/異丙醇 = 80/20
265		398.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.03-4.83 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 2.78-2.54 (m, 2H), 2.52-2.32 (m, 1H), 2.19-1.94 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 3H), 0.71-0.53 (m, 2H), 0.51-0.35 (m, 2H)	3.737	de% = 99.58%	

272	 272 & 273	394.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.36-4.09 (m, 3H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.79-2.43 (m, 4H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 6H)	4.176	ee% = 100%	261 柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氯化 碳/異丙醇= 80/20
273		394.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.36-4.09 (m, 3H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.79-2.43 (m, 4H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 6H)	4.696	ee% = 100%	
285	 285 & 286	479.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.67-8.30 (m, 2H), 8.06-7.80 (m, 1H), 4.45-4.23 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 9H)	3.399	ee% = 100%	275 柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氯化 碳/乙醇= 70/30
286		479.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.67-8.30 (m, 2H), 8.06-7.80 (m, 1H), 4.45-4.23 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 9H)	4.089	ee% = 100%	
287	 287 & 288	480.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.67-8.32 (m, 2H), 8.08-7.80 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 9H)	3.400	ee% = 100%	276 柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氯化 碳/乙醇= 70/30
288		480.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.67-8.32 (m, 2H), 8.08-7.80 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 9H)	4.086	ee% = 100%	
289	 289 & 290	358.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.92 (m, 1H), 4.38-4.18 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 3H)	3.506	de% = 100%	280 柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氯化 碳/異丙醇 = 80/20
290		358.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 5.00-4.92 (m, 1H), 4.38-4.18 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 3H)	3.754	de% = 100%	
291	 291 & 292	436.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.87 (m, 1H), 5.10-4.91 (m, 2H), 4.49-4.21 (m, 1H), 2.90-2.54 (m, 2H), 2.34-1.98 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 6H)	2.376	de% = 100%	281 柱：AD-H (0.46 cm I.D. × 15 cm L) ; 流動相：二氯化 碳/異丙醇 = 80/20
292		436.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 7.22-6.87 (m, 1H), 5.10-4.91 (m, 2H), 4.49-4.21 (m, 1H), 2.90-2.54 (m, 2H), 2.34-1.98 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 6H)	3.321	de% = 100%	

實施例 3 螢光法測定 IDH2-R140Q 細胞的活性

材料

U87MGR140Q 細胞：U87MG 細胞購自 ATCC 細胞庫，然後轉染含 IDH2-R140Q 突變的質粒，經單純株挑選出穩定表達 R140Q 突變的細胞用於實驗。該細胞培養在含 10% FBS 的 MEM 培養基中。

96 孔板 a：Beckman Dickinson，貨號 353072；

96 孔板 b：Thermo，貨號 249952；

96 孔板 c：Greiner，貨號 675076。

溶液製備

酶反應液：在 40mM Tris.HCl pH8.8 測定緩衝液中包含 1mM 煙醯胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)、0.6ng/ μ L D-2-羥基戊二酸脫氫酶(D2HGDH)、0.8U/mL 硫辛醯胺脫氫酶(Diaphorase)和 60 μ M 刃天青(Resazurin)。

標準曲線儲備溶液：用無血清 MEM 培養基梯度稀釋 2-HG 鈉鹽標準品，製成標準曲線儲備溶液。最終梯度濃度為：500 μ M、167 μ M、56 μ M、18.5 μ M、6 μ M、2 μ M、0.7 μ M、0.2 μ M。

方法

在 96 孔板 a 中每孔以 6×10^4 /mL 密度種入 100 μ L U87MGR140Q 細胞，每孔種入 6000 個細胞。於 37℃、5% CO₂ 下培養過夜後，每孔加入 10 μ L 用無血清 MEM 培養基稀釋的不同濃度的待測化合物溶液(待測化合物的終濃度為：10 μ M、3.3 μ M、1.1 μ M、0.37 μ M、0.12 μ M、0.041 μ M、

0.014 μ M 和 0.005 μ M，DMSO 終濃度為 0.5%)或 10 μ L 對照液(終濃度含 0.5%DMSO 的 無血清 MEM 培養基)，孵育 72 小時。

於 96 孔板 a 的各孔中，取出 50 μ L 的培養上清液加入到 96 孔板 b 的相應的孔中；同時在其它孔中再加入 50 μ L 標準曲線儲備溶液。然後在所有的孔中加入 10 μ L 的 360mM 的鹽酸，震盪混勻後，在冰上放置 10 分鐘；再加入 10 μ L 的 420mM Tris-base，震盪混勻後，在冰上放置 5 分鐘。然後在 2500rpm 轉速下離心 10 分鐘。

於離心後的 96 孔板 b 的各孔中，取出 20 μ L 的上清液加入到 96 孔板 c 中，各孔中再加入 80 μ L 的酶反應液，在 25 $^{\circ}$ C 孵育 90 分鐘後。

檢測

在 Tecan Infinite F500 Reader 儀器上檢測 544nm 激發下，590nm 的螢光值。以螢光值對相應的 2-HG 濃度作出標準曲線，算出化合物各濃度點對應的 2-HG 濃度，然後計算出抑制率，並使用 XLfit5(ID Business Solutions Limited)軟體來分析資料，獲得 IC₅₀ 值。

抑制率計算如下：抑制率%(IH%)=(1- 待測化合物細胞孔中的 2-HG 濃度/對照細胞的 2-HG 濃度) $\times$ 100%。

下面是在本實施例中測定的一些本發明的化合物的活性值。

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	0.097	73	0.064	148	1.558	221	0.487
2	0.137	74	0.034	149	0.177	222	0.065
3	0.866	75	0.218	150	0.541	224	0.137
4	0.080	78	0.069	151	0.039	225	0.036
5	0.093	79	0.106	152	0.300	226	0.361
6	0.115	80	0.079	153	0.099	227	0.048
7	0.087	81	0.099	154	0.202	228	0.417
8	0.216	82	0.075	155	0.319	229	0.383
9	0.571	83	0.203	156	0.657	230	0.658
10	0.113	84	0.048	157	0.141	231	0.037
11	0.284	85	0.035	158	0.278	232	0.040
12	0.199	86	0.021	159	0.205	233	0.368
13	0.373	87	0.205	160	0.180	234	0.078
14	0.230	89	0.057	162	0.177	235	0.130
15	0.259	90	0.065	163	0.162	236	0.045
16	0.326	91	0.058	164	0.176	237	1.492
17	1.616	92	0.143	165	0.198	238	0.139
18	0.110	94	0.131	166	0.180	239	0.046
19	0.083	95	0.043	167	0.327	240	0.984
20	0.232	96	0.675	169	0.738	241	0.100
21	0.099	97	0.052	170	1.382	242	0.802
22	0.336	98	0.344	171	0.268	243	1.175
23	0.192	99	0.553	172	0.344	244	0.053
24	0.197	100	2.905	174	0.096	245	0.102
25	0.665	101	0.080	175	0.291	248	0.093
27	0.148	102	0.051	176	0.612	249	0.072
28	0.123	103	1.002	177	0.046	250	2.473

29	0.177	104	2.079	178	0.934	252	0.050
30	0.228	105	0.040	179	0.598	254	0.025
31	0.110	106	0.106	180	0.531	255	0.078
32	0.080	107	0.554	181	0.177	257	0.056
34	0.145	108	2.226	182	1.231	259	0.057
35	0.591	109	0.057	183	0.507	260	0.094
36	0.181	110	0.070	184	3.779	261	0.094
37	1.911	111	2.257	186	0.677	262	0.056
38	1.619	112	0.098	187	0.742	263	1.394
39	0.164	113	2.059	188	5.015	264	0.084
40	0.106	114	1.716	189	1.415	266	0.033
41	0.297	115	0.059	190	0.413	267	1.327
42	0.152	116	2.620	191	0.999	268	0.349
43	0.328	117	0.095	192	0.314	269	0.137
44	3.149	118	0.106	196	0.094	270	0.109
47	0.059	119	3.393	197	0.041	272	0.051
49	0.210	120	2.397	198	0.845	273	1.228
50	0.072	121	0.068	199	1.504	274	0.084
51	0.125	122	1.340	200	0.632	275	0.062
52	0.229	124	0.137	201	0.045	276	0.081
53	0.131	125	1.671	202	0.383	277	0.156
54	0.015	126	0.086	203	0.098	278	0.148
55	0.103	127	0.064	204	0.209	279	0.170
56	0.093	128	0.092	205	0.803	280	>10
57	2.180	129	0.171	207	0.564	281	0.690
58	0.169	130	0.067	208	0.102	282	0.343
59	0.221	131	2.798	209	0.078	283	0.174
60	0.590	133	0.174	210	0.093	285	0.034

61	0.170	134	0.100	211	0.097	286	0.165
62	1.343	135	0.336	212	0.063	287	0.095
64	1.628	136	0.296	213	0.038	288	0.035
65	0.152	137	1.540	214	0.108	291	0.201
67	2.374	138	0.504	215	0.079	292	3.456
68	0.435	139	2.505	216	0.082	293	0.637
69	0.173	140	2.390	217	0.069	294	0.425
70	0.112	144	2.748	218	0.381	296	0.423
71	0.050	146	0.999	219	0.707	297	2.660
72	0.042	147	0.067	220	0.059	298	0.620

實施例 4 螢光法測定 IDH1-R132H 細胞的活性

按照實施例 3 中完全相同的方法，測定本發明的化合物對轉染了 IDH1-R132H 突變質粒的 U87MGR132H 細胞中 2-HG 的抑制活性。

下面是在本實施例中測定的一些本發明的化合物的活性值。

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
2	0.365	94	1.144	198	1.893	245	1.499
4	0.750	95	0.317	199	>10	248	4.338
5	0.869	96	2.703	200	>10	249	0.134
6	0.670	97	0.047	201	0.109	250	2.480
7	1.503	98	0.254	202	1.101	252	2.621
8	1.221	99	0.938	203	0.733	254	0.262
11	1.016	101	1.141	204	>10	255	0.715
13	2.076	102	0.232	205	>10	257	1.380
14	1.326	103	2.501	207	1.510	259	0.213

15	0.619	105	0.351	208	1.499	260	>10
18	0.219	106	0.272	209	1.763	261	2.231
19	0.421	107	1.751	210	4.338	262	0.182
21	0.234	109	0.279	211	0.175	263	3.513
24	0.769	110	0.160	212	>10	264	>10
31	0.280	118	2.141	213	>10	266	0.043
32	0.610	119	>10	214	>10	267	3.566
34	>10	121	0.186	215	>10	268	0.939
39	1.913	124	0.658	216	8.519	269	0.296
40	0.450	126	0.289	217	>10	270	2.853
41	1.627	127	0.203	218	>10	272	2.086
47	5.636	130	0.733	219	3.232	273	>10
51	6.042	134	2.472	220	2.878	274	3.284
52	2.245	136	1.342	221	>10	275	8.017
54	1.683	147	0.372	222	>10	276	8.367
60	>10	149	0.693	224	4.650	277	1.030
61	>10	151	0.256	225	0.917	278	>10
62	2.703	152	2.008	226	5.123	279	9.426
64	>10	153	0.447	227	0.081	280	>10
65	>10	155	2.245	228	0.705	281	0.455
67	>10	157	4.350	229	>10	282	0.444
71	3.054	158	1.520	230	>10	283	1.319
73	>10	159	2.717	231	1.528	285	3.587
74	7.441	163	0.809	232	0.070	286	>10
75	>10	166	1.347	233	0.628	287	>10
78	1.407	167	3.171	234	1.763	288	2.695
79	1.296	169	9.464	235	0.246	291	0.179
80	2.695	170	6.933	236	0.252	292	3.639

81	3.571	171	1.575	238	7.355	293	>10
82	0.181	174	0.343	239	0.344	294	9.184
83	0.282	175	0.495	240	>10	296	1.135
84	0.268	177	0.094	241	2.060	297	>10
85	0.207	181	0.476	242	3.523	298	>10
87	0.781	196	0.210	243	>10		
89	2.957	197	0.120	244	1.082		

實施例 5 肝微粒體穩定性測試

實驗材料：

雄性 CD-1 小鼠混合肝微粒體：購自瑞德肝臟疾病研究(上海)有限公司；雄性 SD 大鼠混合肝微粒體：購自美國 BioreclamationIVT 公司。

非那西汀、葡萄糖-6-磷酸鹽(G-6-P)、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(G-6-PDH)及煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)均購自美國 Sigma-Aldrich 公司。

溶液配製：

10 mM 待測化合物儲備液：稱取一定量的待測化合物，採用適量體積的 DMSO 溶解，配成濃度為 10mM 的儲備液備用。

反應終止液：將適量內標化合物非那西汀溶於乙腈中配成濃度為 1000 ng/mL 的反應終止液，常溫備用。

實驗方法：

將待測化合物儲備液用有機溶劑(通常為乙腈、甲醇和水不同比例的混合液，視化合物溶解度而定)稀釋到目標濃

度以使最終反應體系濃度為 $1\ \mu\text{M}$ 且有機溶劑在孵育體系中的濃度比例不超過 1%(其中 DMSO 的比例要求不超過 0.1%)。將 100 mM NADP、500 mM G-6-P 和 100 Unit/mL G-6-PDH 混合並用超純水稀釋，以使最終體系含 1 mM NADP、5 mM G-6-P 和 1 U/mL G-6-PDH，配好後在 37°C 水浴中預孵育 10 分鐘後置於冰上備用，作為 NADPH 再生溶液。將 20 mg/mL 肝微粒體溶液與 200 mM 磷酸鹽緩衝液混合，並用超純水稀釋到最終反應體系濃度為 0.5 mg/mL 肝微粒體和 50 mM 磷酸鹽緩衝液。將稀釋好的肝微粒體溶液與配好的 NADPH 再生溶液混合，加入適量體積 100 mM 的 EDTA 和 300 mM 的 MgCl_2 溶液(最終體系為 3 mM MgCl_2 和 1 mM EDTA)並置於 37°C 水浴中，通過加入待測化合物儲備液啟動反應，反應時間為 30 分鐘。通過加入反應終止液來終止反應。在孵育體系置於水浴之前加入待測化合物儲備液並將反應終止得到的樣品作為 0 分鐘樣品。加入終止反應液的樣品經過旋震盪混勻後，於 4400 rpm 離心 10 分鐘，取上清液進行 LC-MS/MS 分析。

分析方法：

採用液相色譜-串聯質譜(LC-MS/MS)分析方法，測定樣品中化合物的濃度。以化合物和內標的峰面積比作為指標，與 0 分鐘樣品相比，計算孵育 30 分鐘後的剩餘化合物百分比，評價化合物的代謝穩定性。

經上述測試，本發明的化合物的代謝穩定性較好。本發明的一些代表性的化合物的代謝穩定性如下：

化合物	大鼠肝微粒 體穩定性	小鼠肝微粒 體穩定性	化合物	大鼠肝微粒 體穩定性	小鼠肝微粒 體穩定性
1	73.8%	83.5%	124	74.1%	44.1%
2	99.0%	83.8%	126	79.8%	58.2%
4	62.9%	82.1%	127	49.8%	28.7%
5	76.8%	58.6%	128	34.0%	15.9%
6	70.0%	76.3%	147	65.0%	48.1%
7	50.3%	49.8%	149	66.8%	59.7%
11	87.6%	80.3%	153	41.7%	46.9%
18	91.5%	82.7%	177	45.9%	31.0%
19	83.8%	66.2%	196	100.0%	95.2%
82	92.9%	93.1%	197	99.5%	98.4%
83	96.6%	83.7%	201	91.6%	79.3%
84	67.8%	78.9%	202	94.2%	96.4%
85	78.1%	64.0%	203	92.1%	91.3%
87	97.9%	88.5%	211	98.8%	99.7%
90	82.4%	80.9%	227	88.8%	81.4%
91	86.6%	70.5%	232	86.6%	76.3%
94	82.6%	65.4%	235	89.0%	75.5%
95	74.8%	80.1%	236	91.3%	83.9%
97	98.5%	89.5%	239	93.0%	91.8%
98	99.2%	83.7%	249	98.0%	100.0%
101	88.0%	84.6%	254	100.0%	90.9%
102	92.7%	86.2%	259	95.1%	86.9%
103	89.7%	78.5%	262	98.3%	92.2%
105	84.0%	67.3%	266	98.2%	91.5%
109	85.4%	58.8%	291	100.0%	98.9%

實施例 6 溶解度測試

1. 樣品溶液製備

樣品標準溶液：精確稱量約 3-5mg 待測化合物置於 5 mL 樣品管中，加入 5 mL DMSO，搖勻；超聲一小時後待用；

pH 2.1 樣品溶液：精確稱取約 1mg 待測化合物置於 1mL 樣品管中，加入 1mL pH 2.1 磷酸鈉緩衝液，搖勻；如目測溶液澄清，則適量增加待測化合物至溶液中有明顯不溶物；超聲一小時後待用；

pH 7.4 樣品溶液：精確稱取約 1mg 待測化合物置於 1mL 樣品管中，加入 1mL pH 7.4 磷酸鈉緩衝液，搖勻；如目測溶液澄清，則適量增加待測化合物至溶液中有明顯不溶物；超聲一小時後待用。

2. 測試

精確吸取 1mL 樣品標準溶液置於 HPLC 樣品瓶中，HPLC 測定峰面積。

pH 2.1 樣品溶液用針式篩檢程式過濾並精確吸取 0.5mL 溶液置於 HPLC 樣品瓶中，精確加入 0.5mL pH 2.1 磷酸鈉緩衝液，搖勻；HPLC 測定峰面積。

pH 7.4 樣品溶液用針式篩檢程式過濾並精確吸取 0.5ml 溶液置於 HPLC 樣品瓶中，精確加入 0.5mL pH 7.4 磷酸鈉緩衝液，搖勻；HPLC 測定峰面積。

HPLC 測試條件為：

儀器：Agilent 1200

色譜柱：Agilent SB-C18 5u 4.6*150mm

流動相：

流動相 A：水 (含 0.1% 甲酸)

流動相 B：MeOH (含 0.1%甲酸)

梯度表：

時間(min)	% A	% B
0	95	5
10	5	95
13	5	95
14	95	5
16	95	5

3. 計算溶解度

待測化合物在 pH 2.1 和 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中的溶解度由以下方法計算得出：

pH 2.1 樣品溶解度 (mg/mL)= $2 \times A \times Y \div X$

pH 7.4 樣品溶解度 (mg/mL)= $2 \times A \times Z \div X$

其中：A 為樣品標準溶液中待測化合物的濃度，
mg/mL;

X 為樣品標準溶液的峰面積；

Y 為 pH 2.1 樣品溶液的峰面積；

Z 為 pH 7.4 樣品溶液的峰面積。

本發明的一些代表性的化合物的代謝穩定性如下：

化合物	溶解度(mg/mL)		化合物	溶解度(mg/mL)	
	pH 2.1	pH 7.4		pH 2.1	pH 7.4
3	>1.000	0.716	125	0.448	0.019
9	>1.000	0.085	219	0.190	0.060
20	0.570	0.062	223	0.060	0.016
68	0.141	<0.005	243	0.055	<0.005
71	0.064	0.055	249	0.036	0.011
82	0.146	0.037	262	0.237	0.013
97	0.077	0.021	271	0.974	0.124
102	0.729	<0.005	284	0.789	0.818

【符號說明】

無。

發明摘要

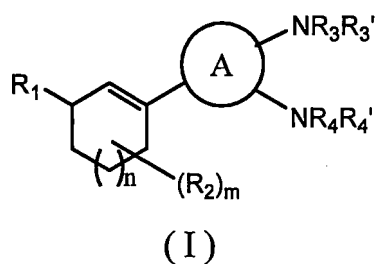
【發明名稱】(中文/英文)

環烯烴取代的雜芳環類化合物及其用途

CYCLOOLEFIN SUBSTITUTED HETEROAROMATIC
COMPOUNDS AND THEIR USE

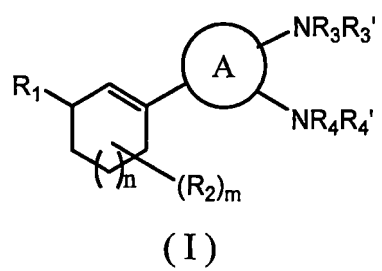
【中文】

本發明涉及式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中：A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、m和n如本發明發明詳述中所定義。



【英文】

The present invention relates to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or solvates, racemic mixtures, enantiomers, diastereomers, and tautomers thereof, wherein A, R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, m, and n are as defined in the detailed description of the invention.



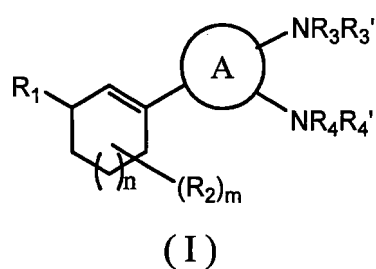
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

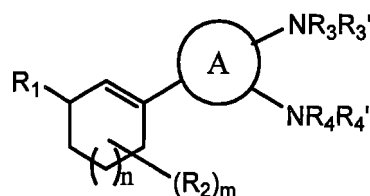
該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

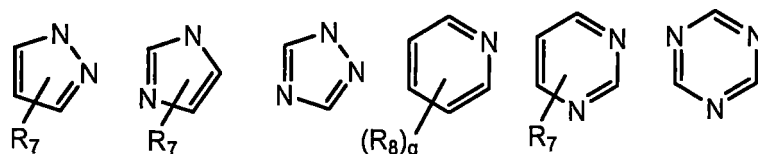
1. 一種式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，



(I)

其中：

A 選自以下結構，其中： R_7 選自氫、鹵素、-CN、羥基或胺基， R_8 選自鹵素、-CN、羥基或胺基， q 為 1 或 2；



R_1 選自氫、羥基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、側氧基或 C_{3-8} 環烷基；

每個 R_2 獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、胺基、-CN、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、側氧基、 $-OR_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-COR_5$ 、 $-NHCOR_5$ 或 3-8 員雜環烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基或 3-8 員雜環烷基各自視需要地被一個或多個獨立選自以下的取代基取代：氘、鹵素、-CN、羥基、巰基、胺基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 或 C_{1-6} 烷氧基；

或者同一個碳原子上的兩個 R_2 與它們共同連接的碳原子一起形成一個視需要被一個或多個鹵素或氬取代的 3-5 員的環烷基；

R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基、 $-C(O)R_5$ 、 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基各自視需要地被一個或多個 R_6 取代；其中， R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 不同時為氫；條件是，當 R_3 和 R_4 之一為視需要被取代的苯基或視需要被取代的 5-6 員雜芳基時，另一個為 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ；

或者， R_3 和 R_3' 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基、 $-C(O)R_5$ 、 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基各自視需要地被一個或多個 R_6 取代； R_4 和 R_4' 與它們共同連接的 N 原子一起形成一個視需要被一個或多個 R_6 取代的 3-8 員雜環烷基；

R_5 選自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基各自視需要地被一個或多個獨立選自以下的取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、羥基、巰基、胺基或 C_{1-6} 烷氧基；

每個 R_6 獨立地選自氫、鹵素、 $-CN$ 、羥基、巰基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基，所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基各自視需要地被一個或多個獨立選自以下的取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、羥基、巰基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基；

m 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

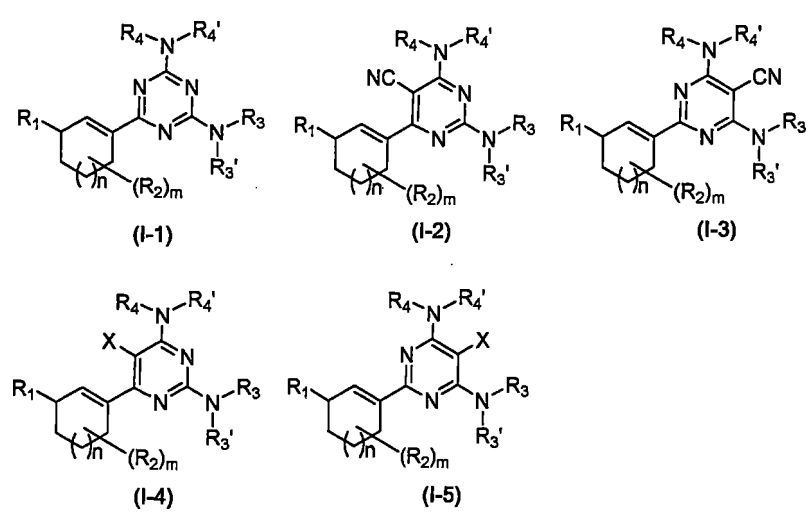
n 為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中， R_1 選自氫、羥基或鹵素。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中， R_1 為羥基。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中，每個 R_2 獨立地選自氫、氫、鹵素、羥基、胺基、 $-CN$ 、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、側氧基、 $-OR_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NHCOR_5$ 或 3-8 員雜環烷基。

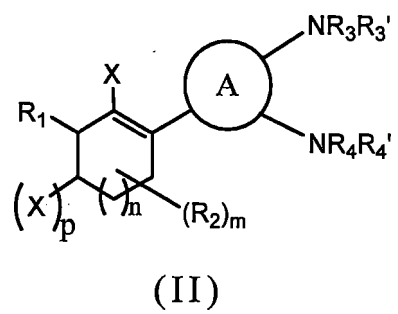
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中，每個 R_2 獨立地選自氫、氖、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵代烷基。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中， R_3 和 R_4 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基、5-12 員雜芳基、 $C(O)R_5$ 、 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環烷基、苯基和 5-12 員雜芳基各自視需要地被一個或多個 R_6 取代； R_3' 和 R_4' 各自獨立地選自氫或 C_{1-6} 烷基。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中， R_3 和 R_4 各自獨立地選自被一個或多個鹵素取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 鹵代烷基取代的 5-12 員雜芳基或 $-OR_5$ ； R_3' 和 R_4' 均為氫。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中， R_5 為視需要被一個或多個鹵素取代的 C_{1-6} 烷基。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)的化合物或其藥學

上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中，每個 R_6 獨立地選自氫、鹵素、-CN、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基；所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環烷基、苯基或 5-6 員雜芳基各自視需要地被一個或多個鹵素取代。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中， n 為 1。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，其中， R_3 選自氫、視需要被 C_{1-6} 鹵代烷基取代的 C_{1-6} 烷基、或視需要被 C_{1-6} 鹵代烷基取代的 5-12 員雜芳基； R_3' 為氫； R_4 和 R_4' 與它們共同連接的 N 原子一起形成一個視需要被一個或多個選自鹵素、-OH 或 C_{1-6} 鹵代烷基的基團取代的 3-8 員雜環烷基。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，所述的式(I)的化合物選自以下結構，其中 X 為鹵素；



13. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，所述的式(I)的化合物具有式(II)的結構，其中 X 為鹵素，p 為 0、1 或 2，m 為 0、1 或 2；

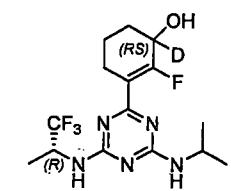
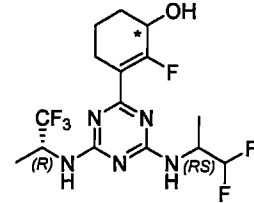
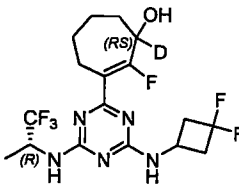
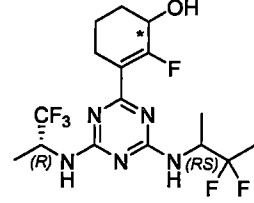
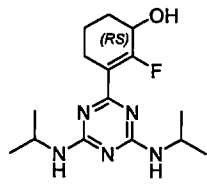
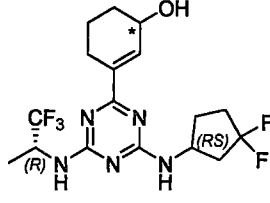
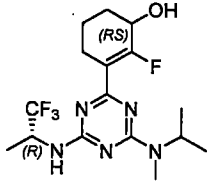
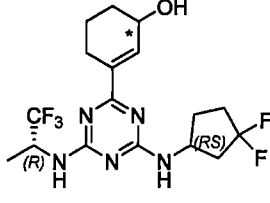
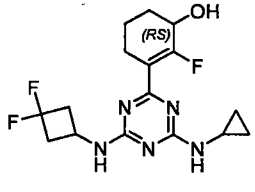
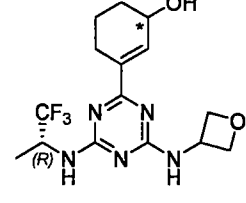
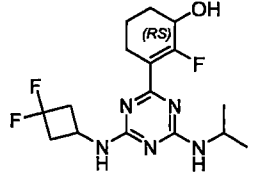
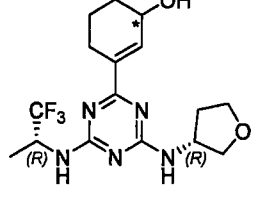
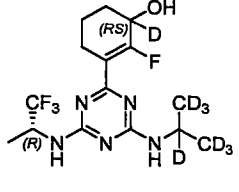
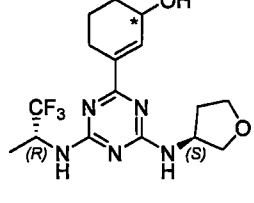


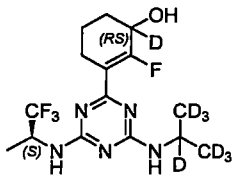
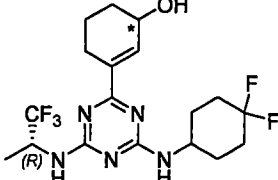
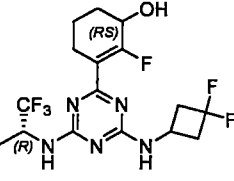
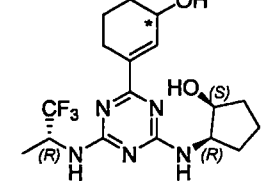
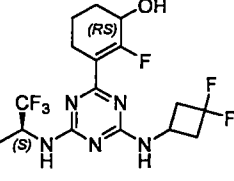
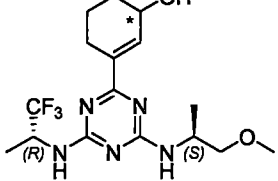
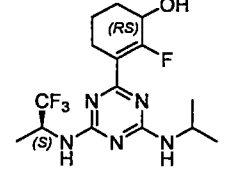
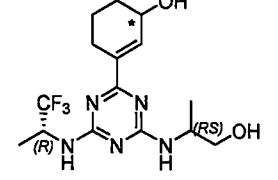
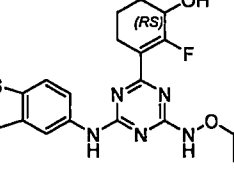
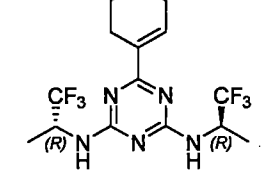
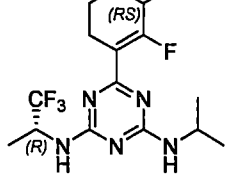
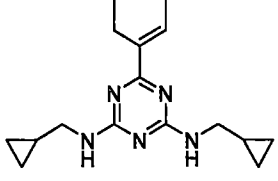
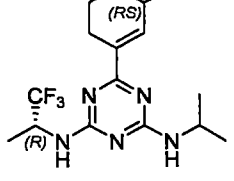
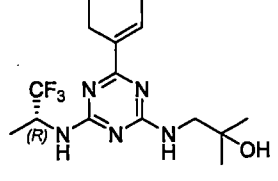
14. 如申請專利範圍第 13 項所述的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體和互變異構體，所述的式(I)的化合物選自以下結構，其中 X 為鹵素，p 為 0、1 或 2，m 為 0、1 或 2；

2		153	
3		154	
4		155	
5		156	
6		157	
7		158	
8		159	

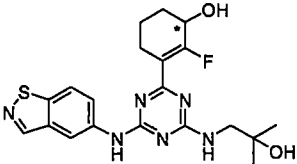
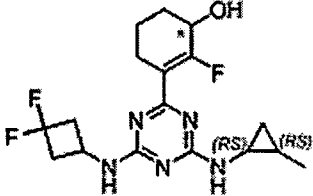
9		160	
10		161	
11		162	
12		163	
13		164	
14		165	
15		166	

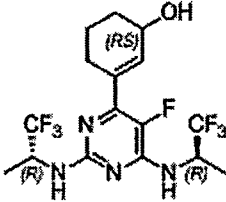
16		167	
17		168	
18		169	
19		170	
20		171	
21		172	
22		173	

23		174	
24		175	
25		176	
26		177	
27		178	
28		179	
29		180	

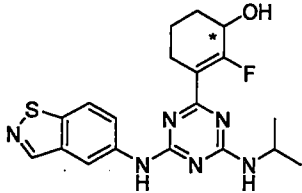
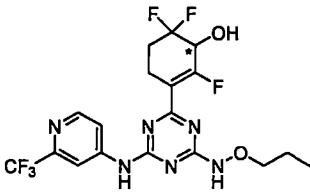
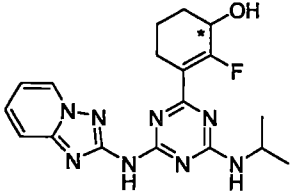
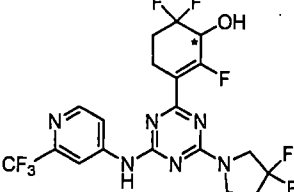
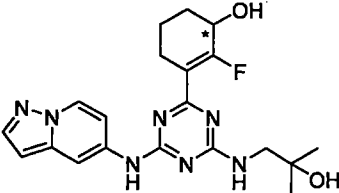
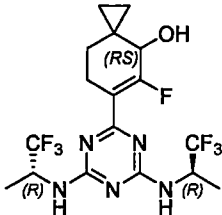
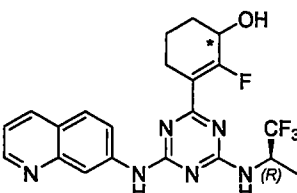
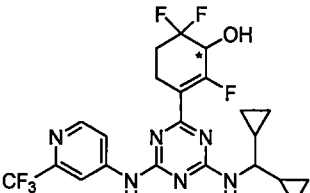
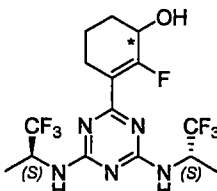
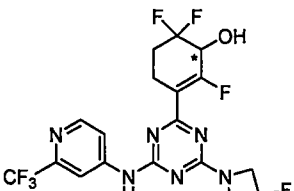
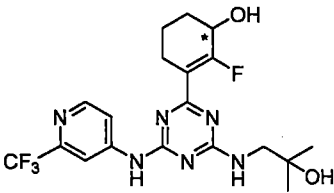
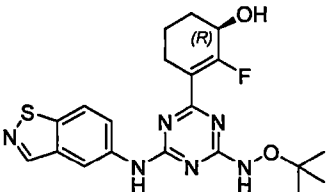
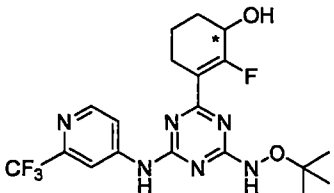
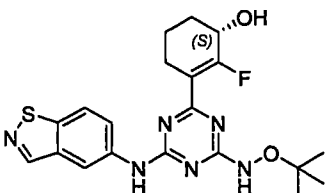
30		181	
31		182	
32		183	
33		184	
34		186	
35		187	
36		188	

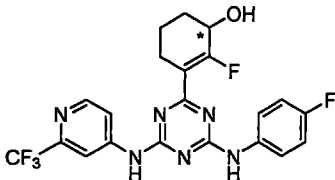
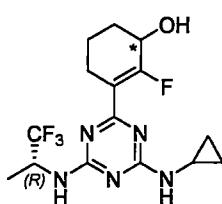
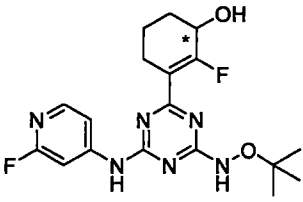
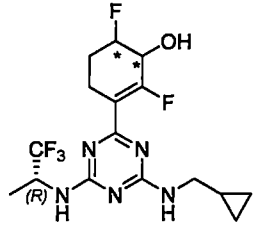
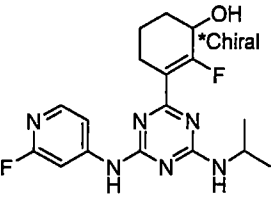
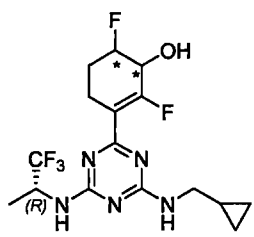
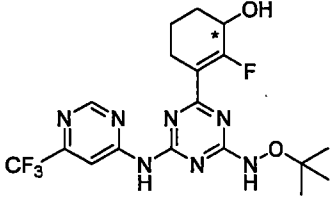
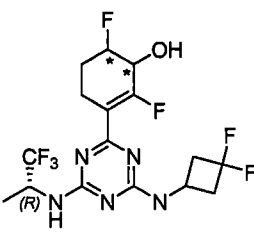
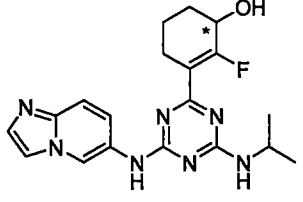
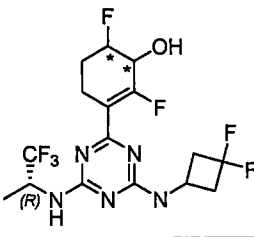
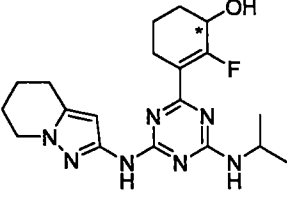
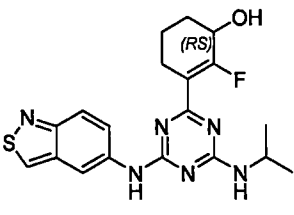
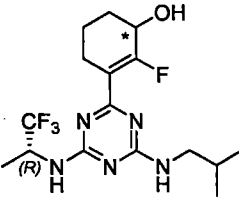
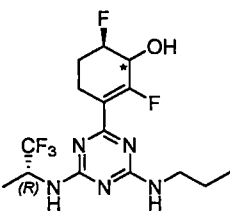
37		189	
38		190	
39		191	
40		192	
41		193	
42		194	
43		195	

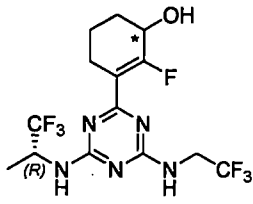
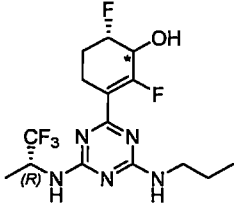
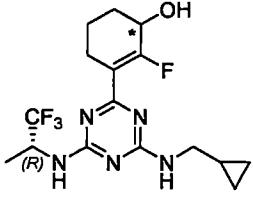
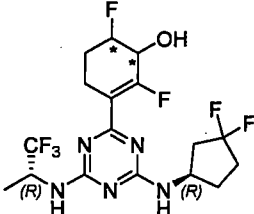
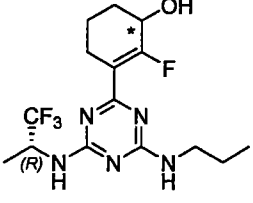
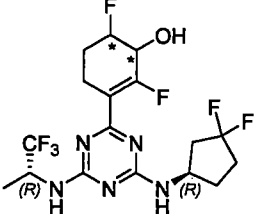
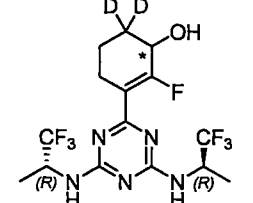
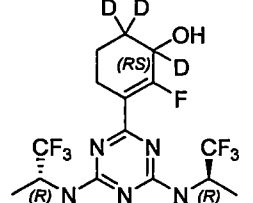
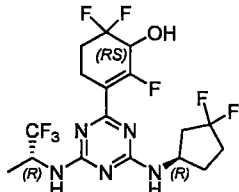
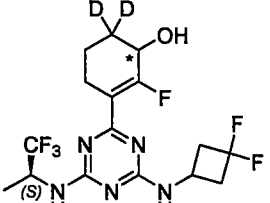
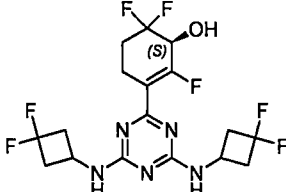
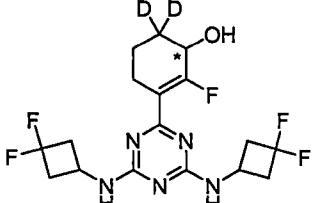
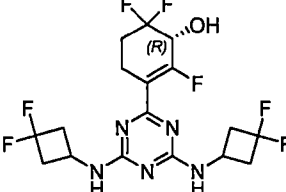
44		196	
45		197 & 198	
46			
47		199	
48		200	
49		201 & 202	
50			

51		203	
52		204	
53		205	
54		206	
55		207	
56		208	
57		209	

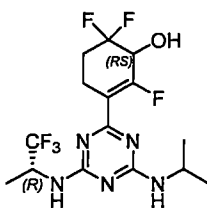
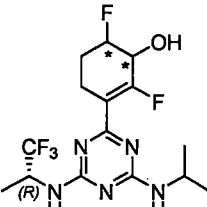
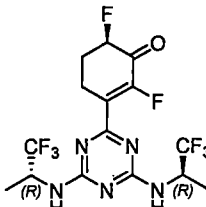
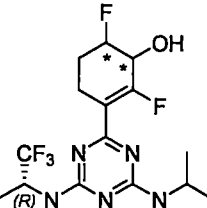
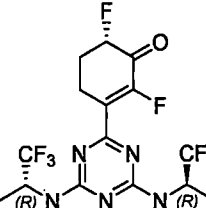
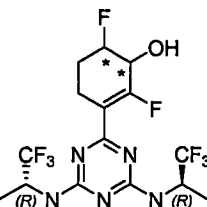
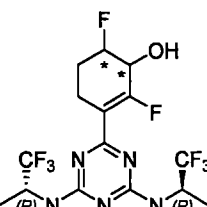
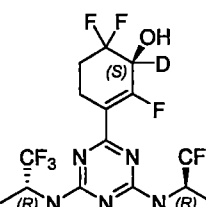
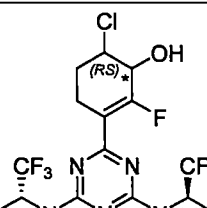
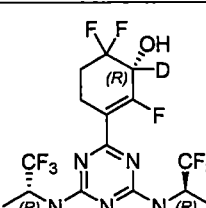
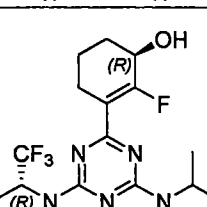
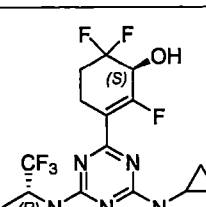
58		210	
59		211	
60		212	
61		213	
62		214	
63		215	
64		216	

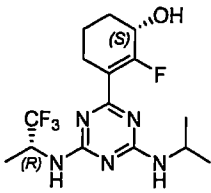
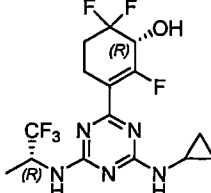
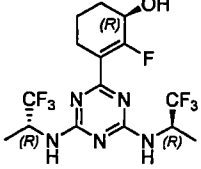
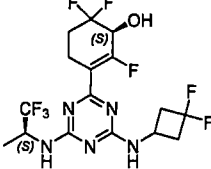
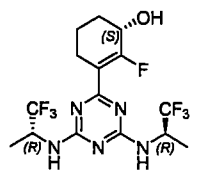
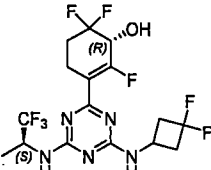
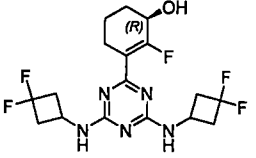
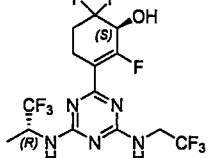
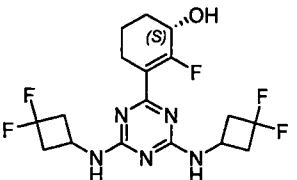
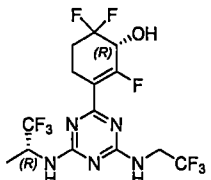
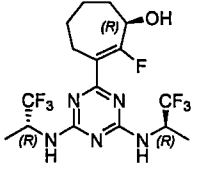
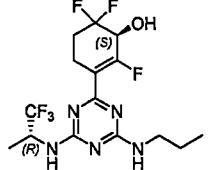
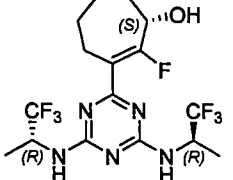
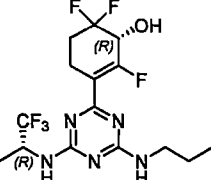
65		217	
66		218	
67		219	
68		220	
69		221	
70		222 & 223	
71			

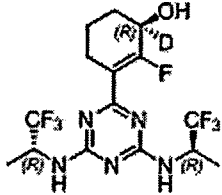
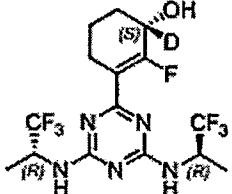
72		224	
73		225	
74		226	
75		227	
76		228	
77		229	
78		230 & 231	

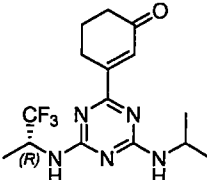
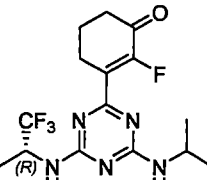
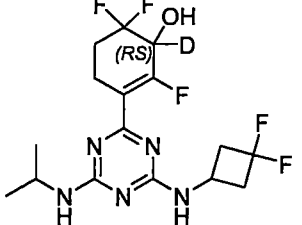
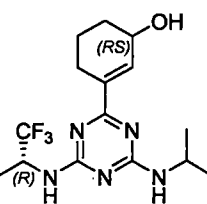
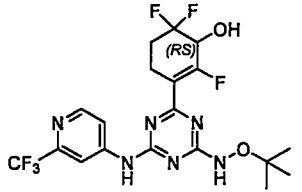
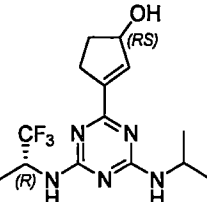
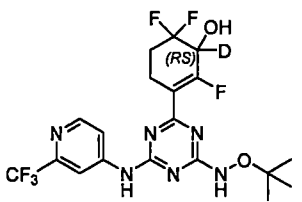
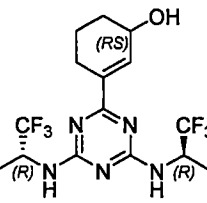
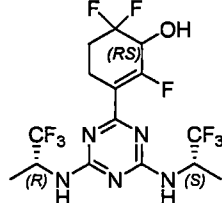
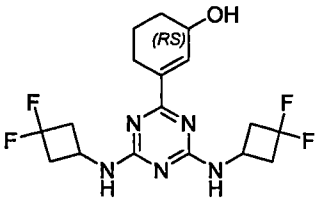
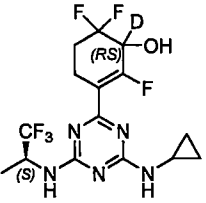
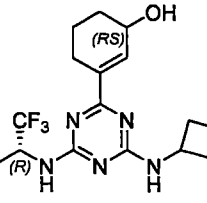
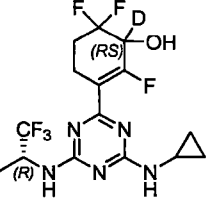
79			
80		232	
81		233	
82			
83		235	
84		236 & 237	
85			

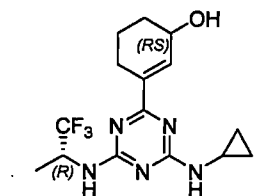
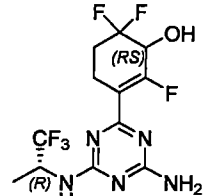
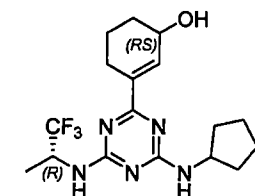
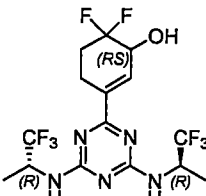
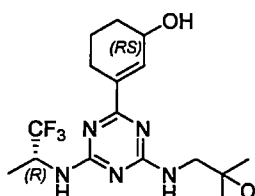
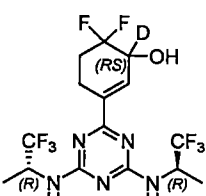
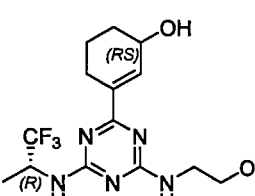
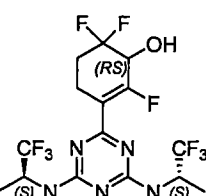
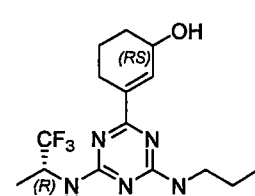
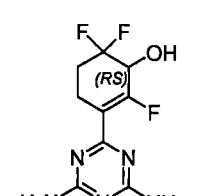
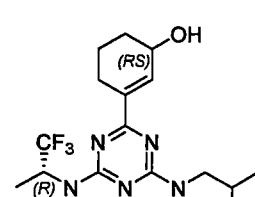
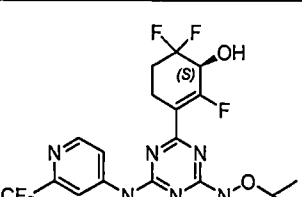
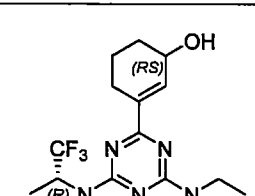
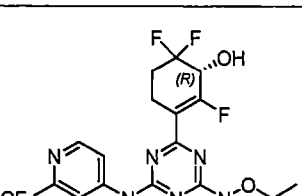
86		238	
87		239	
89		240	
90		241	
91		242	
92		243	
93		244	

94			
95 & 96		246 & 247	
			
97 & 98		249 & 250	
			
99			
100 & 101		251 & 252	

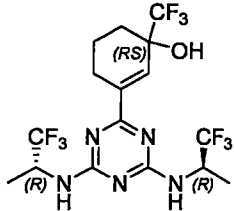
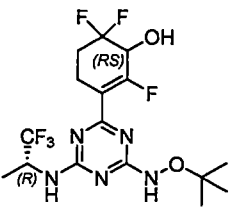
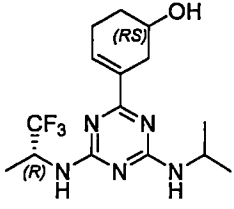
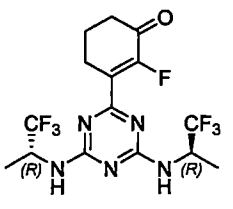
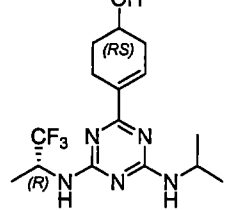
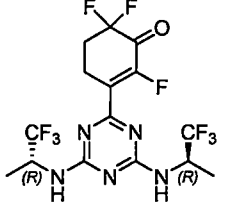
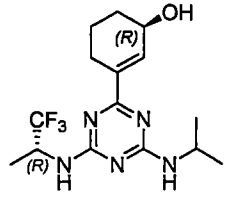
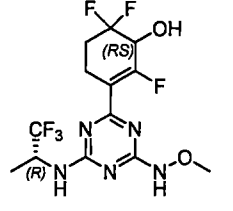
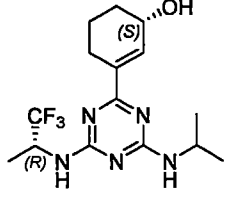
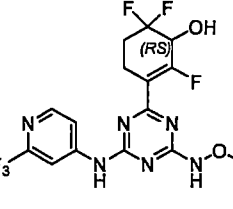
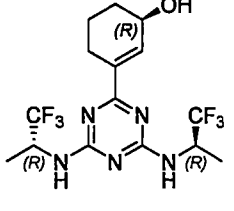
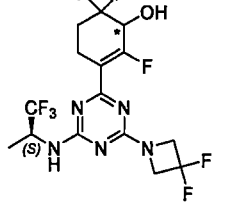
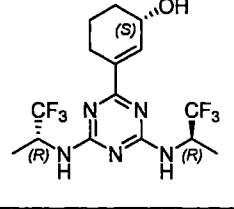
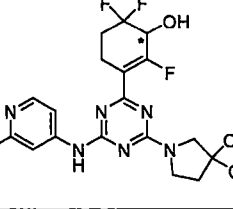
			
102 & 103		253 & 254	
			
104 & 105		255 & 256	
			
106 & 107		257 & 258	
			

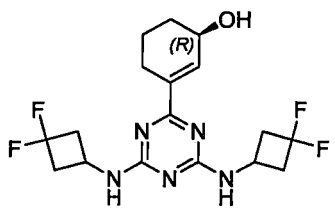
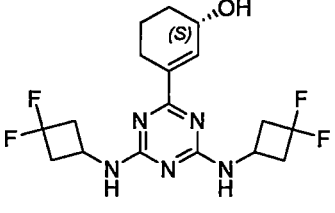
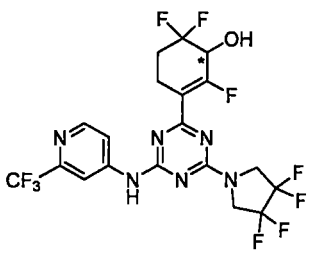
108 & 109		259	
		260	
110 & 111		261	
		262 & 263	
112 & 113			
114 & 115		264 & 265	

122			
123		274	
124		275	
125		276	
126		277	
127		278	
128		279	

129		280	
130		281	
131		282	
132		283	
133		284	
134		285 & 286	
135			

136		287 & 288	
137			
138		289 & 290	
139			
140		291 & 292	
141			
142		293	

143		294	
144		295	
145		296	
146 & 147		297	
		298	
148 & 149		299	
		300	

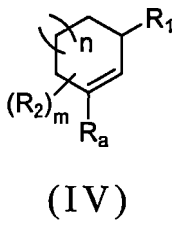
150 & 151		301	
			

或其藥學上可接受的鹽。

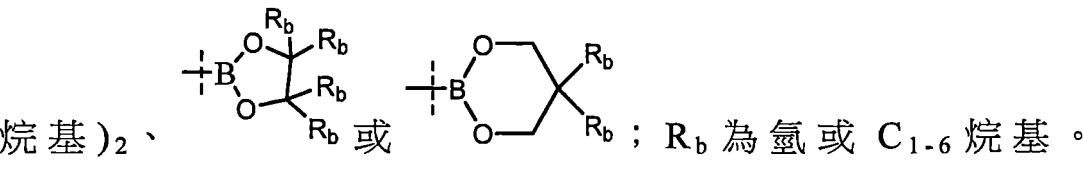
17. 一種藥物組合物，其包含申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，並且視需要地包含藥學上可接受的賦形劑。
18. 一種申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療個體中由 IDH 突變誘發的疾病的藥物中的用途。
19. 如申請專利範圍第 18 項所述的用途，其中，所述的由 IDH 突變誘發的疾病是癌症，其選自實體瘤、神經膠質細胞瘤或血液系統惡性腫瘤，例如：白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述的用途，其中，所述的癌症選自急性髓細胞性白血病(AML)、急性早幼粒細胞白血病(APL)、成膠質細胞瘤(GBM)、骨髓增生異常綜合症(MDS)、骨髓增殖性腫瘤(MPN)、膽管癌例如肝內膽

管癌(IHCC)、軟骨肉瘤、骨巨細胞瘤、腸癌、黑色素瘤、肺癌或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

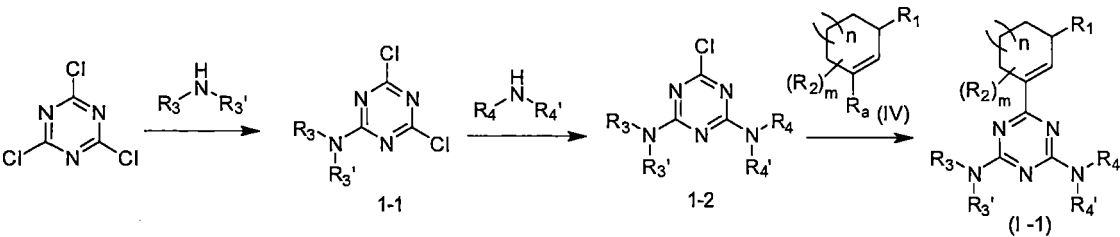
21. 一種式(IV)的化合物及其外消旋混合物或對映異構體，



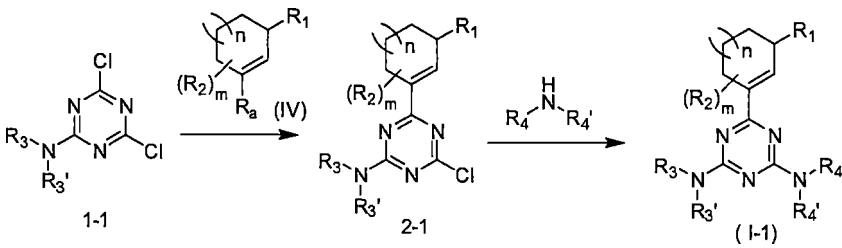
其中：
 R_1 、 R_2 、 m 和 n 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所定義； R_a 為鹵素、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OC}_{1-6}$



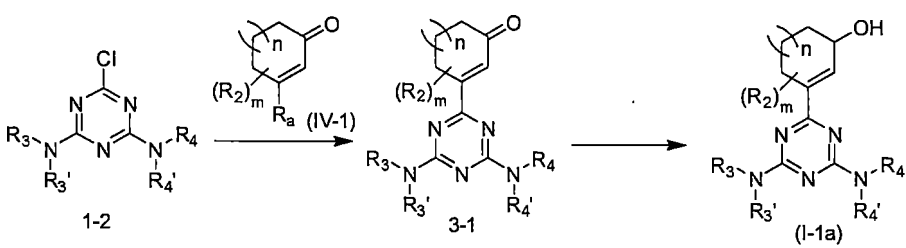
說明書圖式



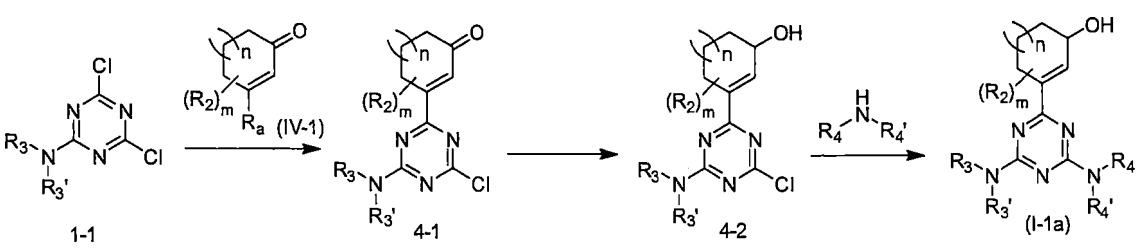
第1圖



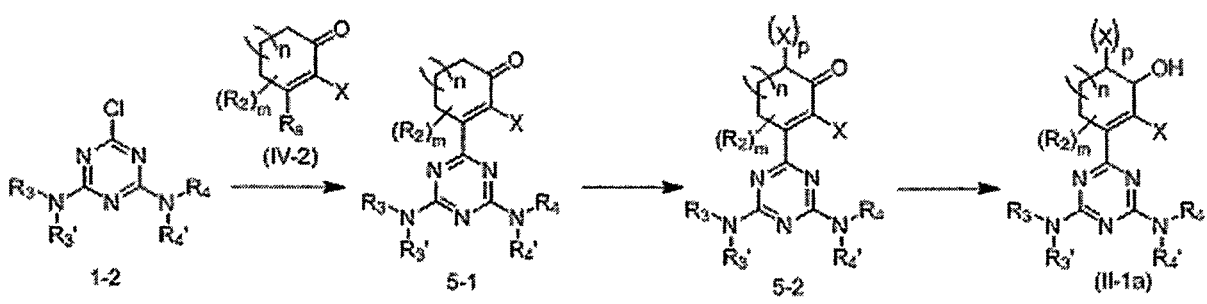
第2圖



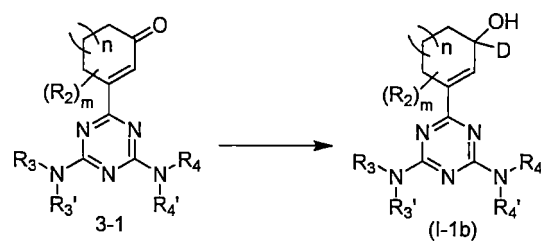
第3圖



第4圖



第 5 圖



第 6 圖