



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109467538 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201710801364.3

C07D 403/12(2006.01)

(22)申请日 2017.09.07

C07D 239/48(2006.01)

(71)申请人 和记黄埔医药(上海)有限公司

A61K 31/53(2006.01)

地址 上海市中国(上海)自由贸易试验区蔡
伦路720弄4号

A61K 31/505(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(72)发明人 苏慰国 戴广袖 肖坤

C07B 59/00(2006.01)

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 安佩东 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 251/48(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

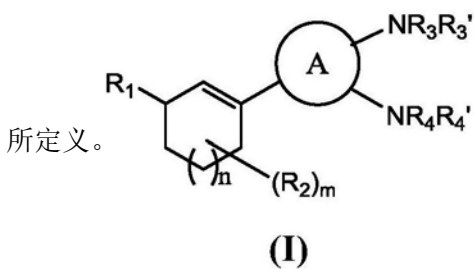
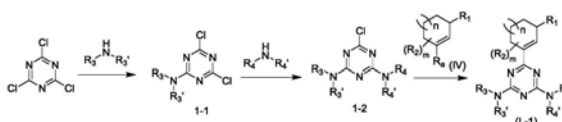
权利要求书17页 说明书96页 附图2页

(54)发明名称

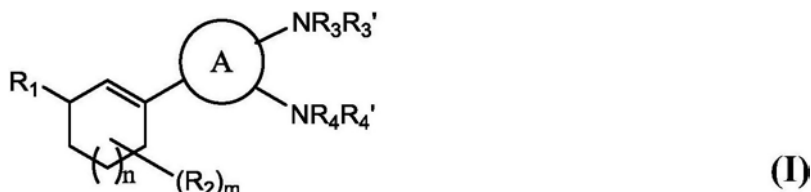
环烯烃取代的杂芳环类化合物及其用途

(57)摘要

本发明涉及式(I)的环烯烃取代的杂芳环类化合物及其在治疗由IDH突变诱发的疾病中的用途,其中R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₄'、A、m和n如说明书中

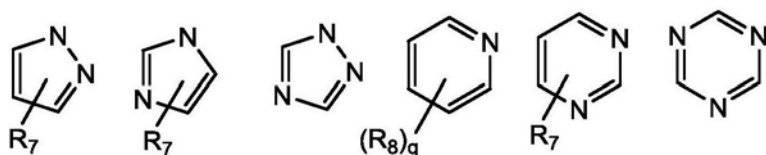


1. 式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:

A选自以下结构,其中: R_7 选自氢、卤素、-CN、羟基或氨基, R_8 选自卤素、-CN、羟基或氨基, q 为1或2;



R_1 选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂或 C_{3-8} 环烷基;

每个 R_2 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、-CN、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、氧代、-OR₅、-OCOR₅、-NHR₅、-N(R₅)(C_{1-4} 烷基)、-COR₅、-NHCOR₅或3-8元杂环烷基,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环烷基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代:氘、卤素、-CN、羟基、巯基、氨基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂或 C_{1-6} 烷氧基;或者同一个碳原子上的两个 R_2 与它们共同连接的碳原子一起形成一个任选被F或氘取代的3-5元的环烷基;

R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基、-C(O)R₅、-OR₅或-NHR₅,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基各自任选地被一个或多个 R_6 取代;其中, R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 不同时为氢;

条件是,当 R_3 和 R_4 之一为苯基或5-6元杂芳基时,另一个为-OR₅或-NHR₅;

R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、-CN、羟基、巯基、氨基或 C_{1-6} 烷氧基;

每个 R_6 独立地选自氘、卤素、-CN、羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基,所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、-CN、羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基;

m 为0、1、2、3、4、5或6;

n 为0、1或2。

2. 如权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中: R_1 选自氢、羟基或卤素。

3. 如权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中: R_1 为羟基。

4. 如权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消

旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:每个R₂独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、-CN、巯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、氧代、-OR₅、-OCOR₅、-NHR₅、-N(R₅) (C₁₋₄烷基)、-NHCOR₅或3-8元杂环烷基。

5. 如权利要求4所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:每个R₂独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

6. 如权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:R₃和R₄各自独立地选自C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基、C(O)R₅、-OR₅或-NHR₅,所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环烷基、苯基和5-12元杂芳基各自任选地被一个或多个R₆取代;R₃'和R₄'各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

7. 如权利要求6所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:R₃和R₄各自独立地选自被卤素取代的C₁₋₆烷基、被C₁₋₆卤代烷基取代的5-12元杂芳基或-OR₅;R₃'和R₄'均为氢。

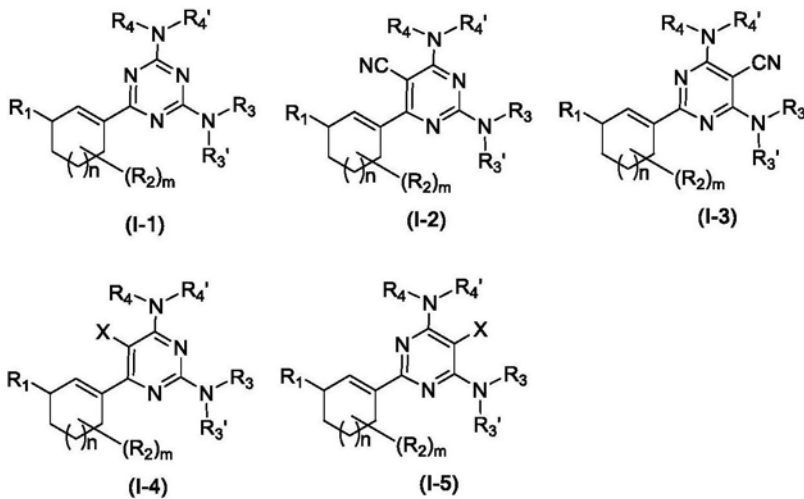
8. 如权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:R₅为任选被卤素取代的C₁₋₆烷基。

9. 如权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:每个R₆独立地选自氘、卤素、-CN、羟基、氨基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基;所述的C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基各自任选地被一个或多个卤素取代。

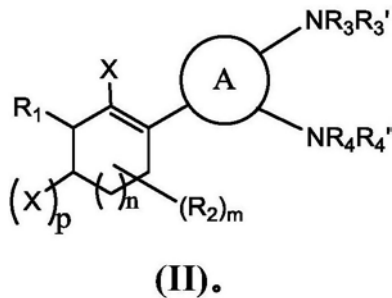
10. 如权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:n为1。

11. 如权利要求1-10中任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:R₇和R₈分别独立地选自卤素或-CN。

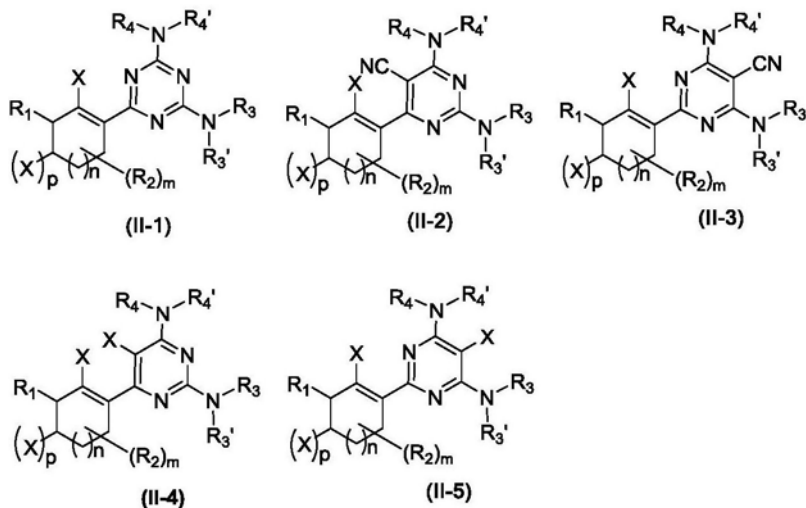
12. 如权利要求1-10中任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,所述的式(I)的化合物选自以下结构,其中X为卤素:



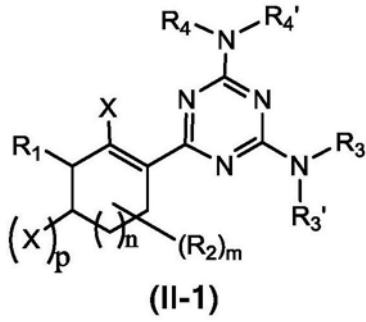
13. 如权利要求1-10中任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,所述的式(I)的化合物具有式(II)的结构,其中X为卤素,p为0、1或2,m为0、1或2;



14. 如权利要求13所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,所述的式(I)的化合物选自以下结构,其中X为卤素,p为0、1或2,m为0、1或2;

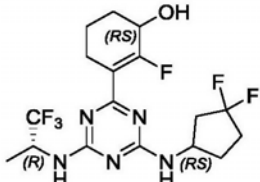
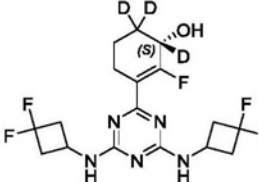
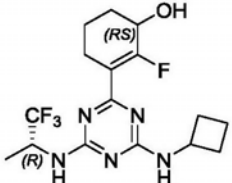
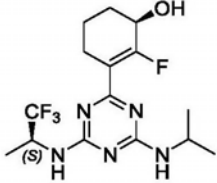
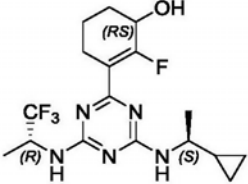
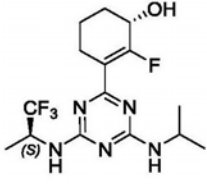
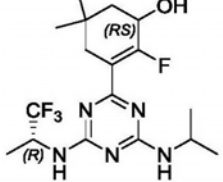
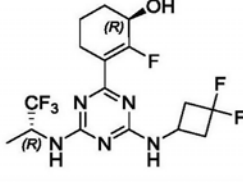
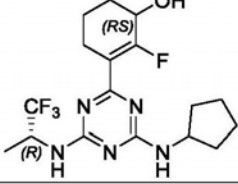

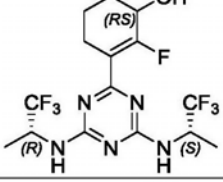
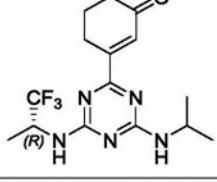
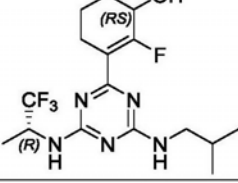
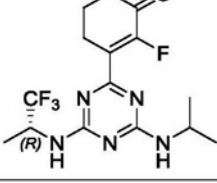
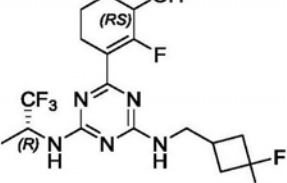
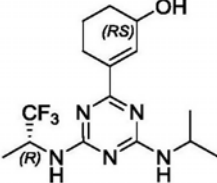
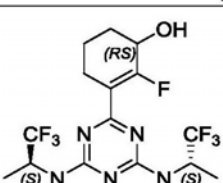
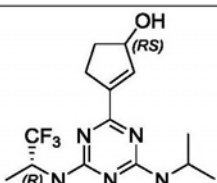


15. 如权利要求14所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,所述的式(I)的化合物具有式(II-1)的结构,其中X为卤素,p为0、1或2,m为0、1或2;

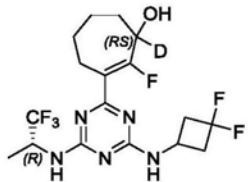
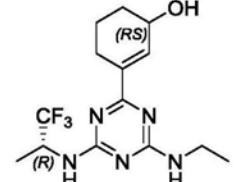
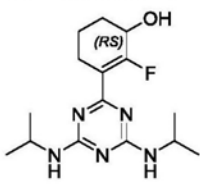
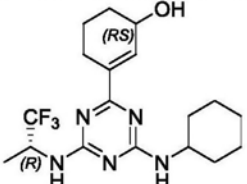
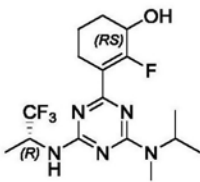
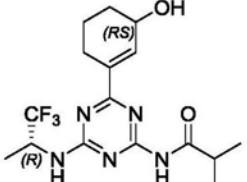
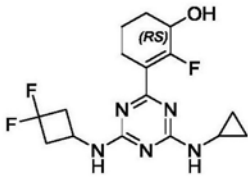
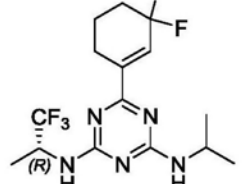
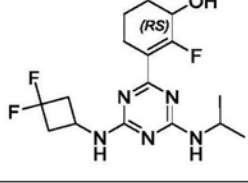
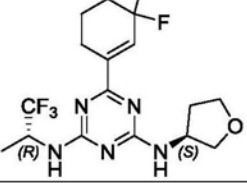
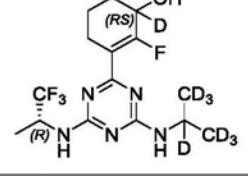
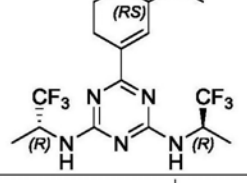
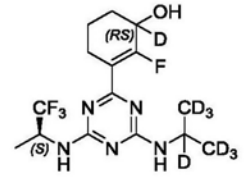
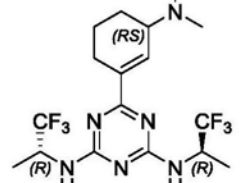
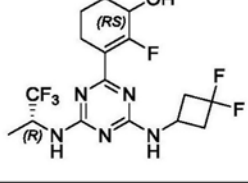
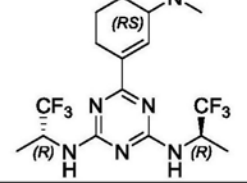


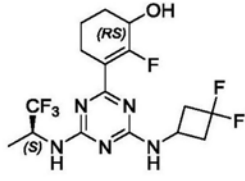
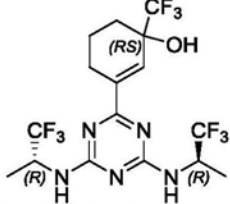
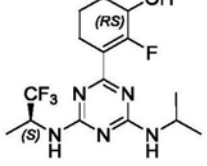
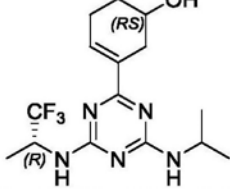
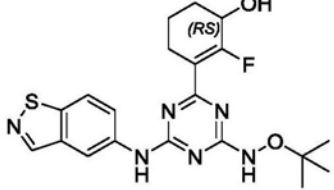
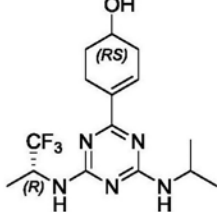
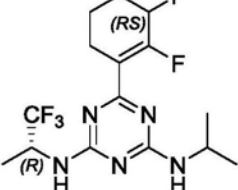
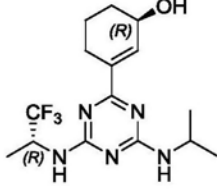
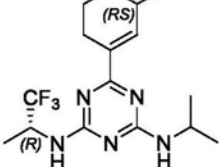
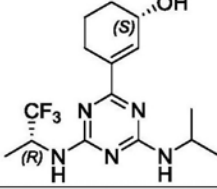
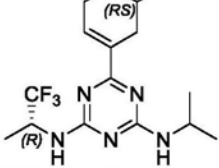
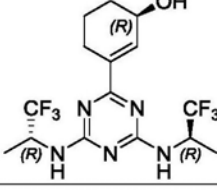
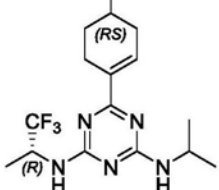
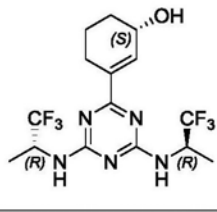
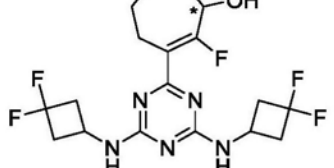
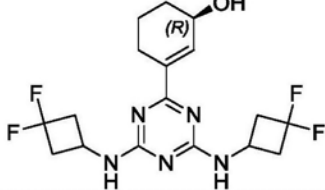
16. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其选自:

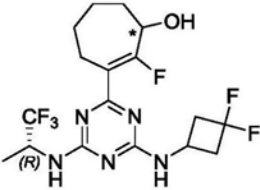
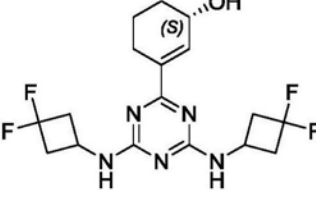
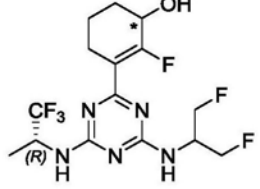
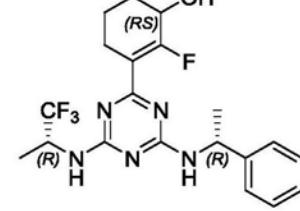
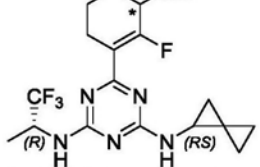
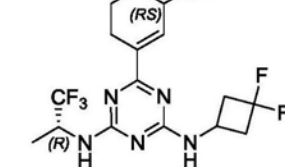
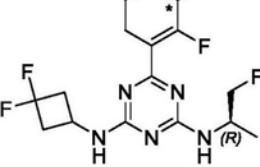
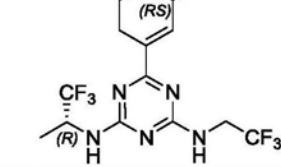
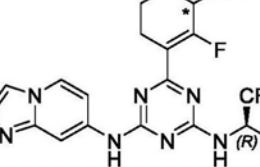
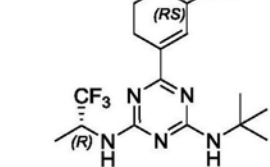
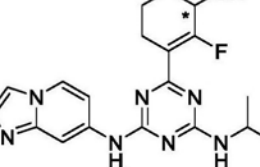
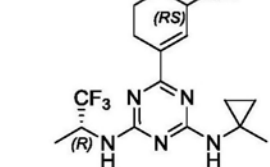
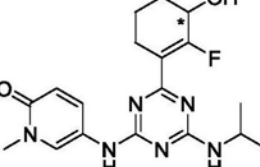
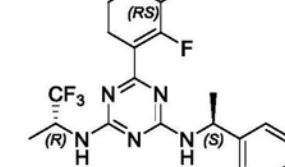
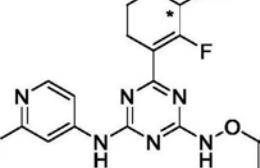
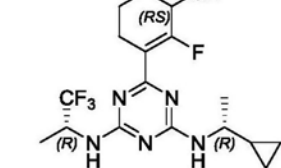
化合物	结构式	化合物	结构式
1		112 & 113	
2			
3		114 & 115	
4			
5		116 & 117	

6			
7		118 & 119	
8			
9		120 & 121	
10			
11		122	
12		123	
13		124	
14		125	

15		126	
16		127	
17		128	
18		129	
19		130	
20		131	
21		132	
22		133	
23		134	

24		135	
25		136	
26		137	
27		138	
28		139	
29		140	
30		141	
31		142	

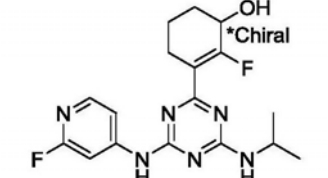
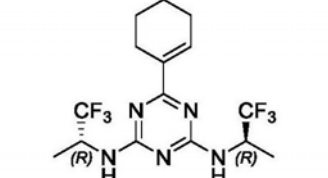
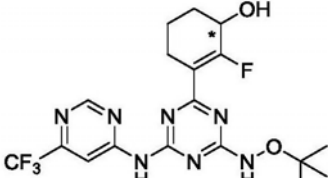
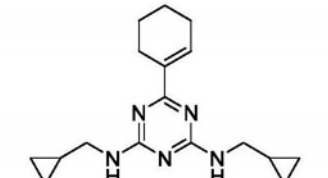
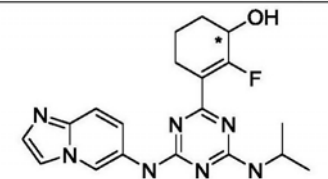
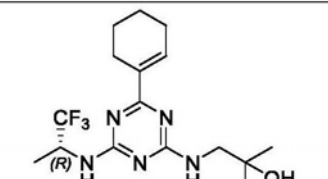
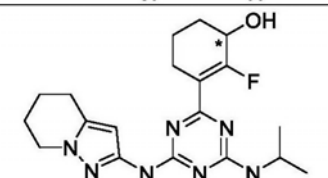
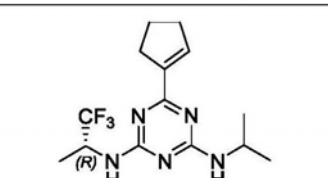
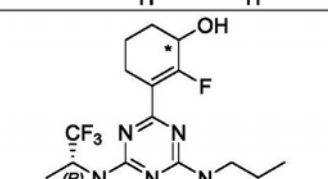
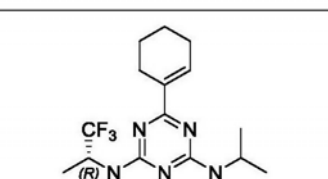
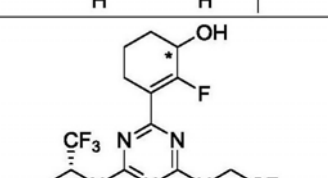
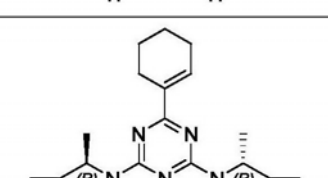
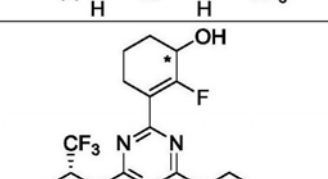
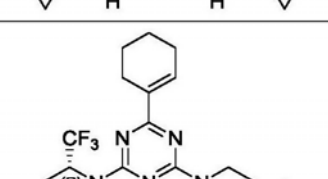
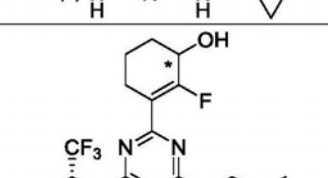
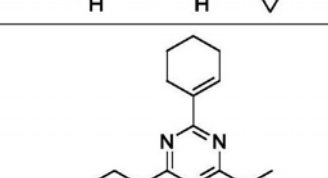
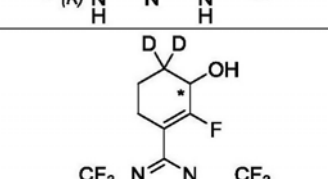
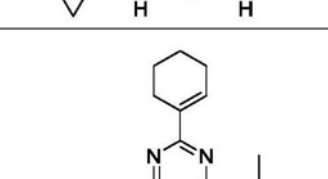
<p>32</p>		<p>143</p>	
<p>33</p>		<p>144</p>	
<p>34</p>		<p>145</p>	
<p>35</p>		<p>146 & 147</p>	
<p>36</p>			
<p>37</p>		<p>148 & 149</p>	
<p>38</p>			
<p>39</p>		<p>150 & 151</p>	

40			
41		152	
42		153	
43		154	
44		155	
45		156	
46		157	
47		158	

48		159	
49		160	
50		161	
51		162	
52		163	
53		164	
54		165	
55		166	
56		167	

57		168	
58		169	
59		170	
60		171	
61		172	
62		173	
63		174	
64		175	
65		176	

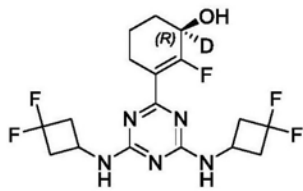
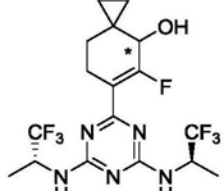
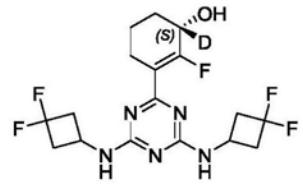
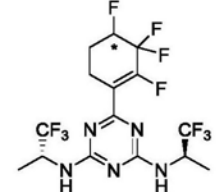
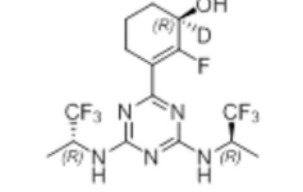
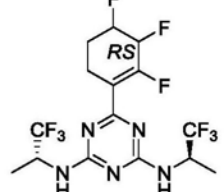
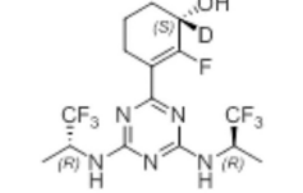
66		177	
67		178	
68		179	
69		180	
70		181	
71		182	
72		183	
73		184	

74		186	
75		187	
76		188	
77		189	
78		190	
79		191	
80		192	
81		193	
82		194	

83		195	
84		196	
85		197 & 198	
86			
87		199	
89		200	
90		201 & 202	
91			

92		203	
93		204	
94		205	
95 & 96		206	
		207	
97 & 98		208	
		209	
99		210	

100 & 101		211	
		212	
102 & 103		213	
		214	
104 & 105		215	
		216	
106 & 107		217	
		218	

108 & 109		219	
		220	
110 & 111		221	
			

或其药学上可接受的盐。

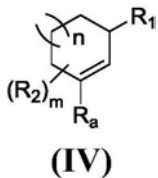
17. 药物组合物,其包含权利要求1-16中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,并且任选地包含药学上可接受的赋形剂。

18. 权利要求1-16中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗个体中由IDH突变诱发的疾病的药物中的用途。

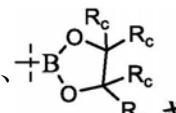
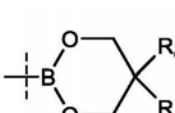
19. 如权利要求18所述的用途,其中:所述的由IDH突变诱发的疾病是癌症,其选自实体瘤、神经胶质细胞瘤或血液系统恶性肿瘤,例如:白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

20. 如权利要求19所述的用途,其中:所述的癌症选自急性髓细胞性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、成胶质细胞瘤(GBM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)、胆管癌例如肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、骨巨细胞瘤、肠癌、黑色素瘤、肺癌或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

21. 式(IV)的化合物:



及其外消旋混合物或对映异构体,其中: R_1 、 R_2 、 m 和 n 如权利要求1-15中任意一项所定义;

R_a 为卤素、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OC_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 或  R_c 为氢或 C_{1-6} 烷基。

烷基。

环烯炔取代的杂芳环类化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及环烯炔取代的杂芳环类化合物及其在治疗由IDH突变诱发的疾病中的用途。

背景技术

[0002] 肿瘤细胞与正常细胞的生存方式不同,能量的摄取和利用与正常细胞也有所不同。三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle)是需氧生物体内普遍存在的代谢途径,其中异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)催化异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸是三羧酸循环中的限速步骤。目前已知的IDH家族成员包括IDH1、IDH2和IDH3三种亚型,它们定位在不同的细胞器中,行使相同的生物学功能,即催化 α -酮戊二酸的生成。近年来的研究发现多种肿瘤均存在一定比例的IDH1/2基因的杂合突变,如神经胶质瘤(60~80%)、软骨肉瘤(55%)、急性髓细胞性白血病(15~25%)等。突变的IDH1或IDH2丧失了正常催化异柠檬酸到 α -酮戊二酸的功能,而获得了催化 α -酮戊二酸转化为 α -羟基戊二酸(2HG)的能力。由于 α -羟基戊二酸与 α -酮戊二酸结构非常类似,当 α -羟基戊二酸累积到一定程度时,其会竞争性抑制很多 α -酮戊二酸依赖酶(例如:组蛋白去甲基化酶、TET家族甲基嘧啶羟化酶等)的活性,影响组蛋白及DNA的去甲基化,干扰正常的细胞分化,从而导致未成熟细胞的增殖。

[0003] Agios Pharmaceuticals公司2013年在Science杂志上公布了其研究成果:该公司开发的突变IDH1酶抑制剂AGI-5198(Science, 2013, 340, 626-630)和突变IDH2酶抑制剂AGI-6780(Science, 2013, 340, 622-626)能有效抑制细胞中突变的IDH1/IDH2介导的 α -羟基戊二酸(2HG)的产生,诱导异常增殖的癌细胞的分化。用AGI-5198治疗携带IDH1基因突变的神经胶质瘤细胞及用AG-6780治疗携带IDH2基因突变的白血病细胞,均导致了致细胞中成熟标记物表达增高。

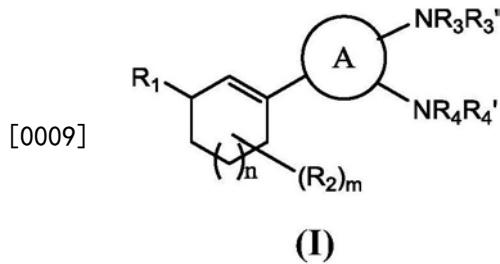
[0004] Agios Pharmaceuticals公司开发的突变IDH1抑制剂AG-120,其I期临床试验显示:在具有IDH1基因突变的急性髓细胞性白血病(AML)或骨髓增生异常综合征(MDS)患者中,可以观察到98%的病人的 α -羟基戊二酸(2HG)水平有所下降。

[0005] 急性髓细胞性白血病(AML)是常见血液肿瘤中较难控制的疾病之一,其复发率高,新药开发进展缓慢,缺少有效的药物治疗。研究显示约有15%的急性髓细胞性白血病患者有IDH2基因变异。Agios Pharmaceuticals和Celgene公司开发的突变IDH2抑制剂enasidenib(曾用名AG-221)在其临床试验中显示:对具有IDH2基因突变的复发的、难治型急性髓细胞性白血病疗效显著。

[0006] 为了满足患者在血液系统肿瘤,特别是急性髓细胞性白血病、神经胶质瘤以及其他IDH基因突变相关肿瘤中的治疗需求,仍然需要研究开发新的突变IDH酶抑制剂。本发明解决了这些需求。

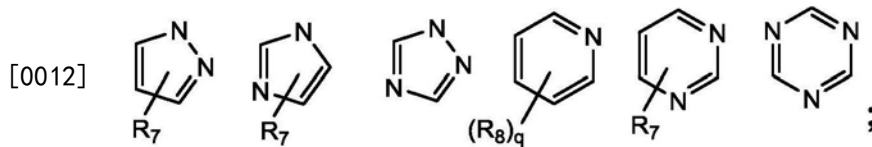
[0007] 发明简述

[0008] 本发明提供了式(I)的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:

[0011] A选自以下结构,其中: R_7 选自氢、卤素、-CN、羟基或氨基, R_8 选自卤素、-CN、羟基或氨基, q 为1或2;



[0013] R_1 选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂或 C_{3-8} 环烷基;

[0014] 每个 R_2 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、-CN、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、氧代、-OR₅、-OCOR₅、-NHR₅、-N(R₅)(C_{1-4} 烷基)、-COR₅、-NHCOR₅或3-8元杂环烷基,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环烷基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代:氘、卤素、-CN、羟基、巯基、氨基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂或 C_{1-6} 烷氧基;或者同一个碳原子上的两个 R_2 与它们共同连接的碳原子一起形成一个任选被F或氘取代的3-5元的环烷基;

[0015] R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基、-C(O) R_5 、-OR₅或-NHR₅,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基各自任选地被一个或多个 R_6 取代;其中, R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 不同时为氢;

[0016] 条件是,当 R_3 和 R_4 之一为苯基或5-6元杂芳基时,另一个为-OR₅或-NHR₅;

[0017] R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、-CN、羟基、巯基、氨基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0018] 每个 R_6 独立地选自氘、卤素、-CN、羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基,所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、-CN、羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基;

[0019] m 为0、1、2、3、4、5或6;

[0020] n 为0、1或2。

[0021] 上述化合物以及本发明在上下文中所公开的被该范围涵盖的活性化合物总称为“本发明的化合物”。

[0022] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含本发明的化合物,并且任选地包含药学上可接受的载体。

[0023] 本发明还提供了一种治疗由IDH突变诱发的疾病的方法,其包括给需要其的个体

施用有效量的本发明的化合物。

[0024] 本发明还提供了本发明的化合物在治疗由IDH突变诱发的疾病中的用途。

[0025] 本发明还提供了本发明的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗由IDH突变诱发的疾病。

附图说明

[0026] 图1显示了制备本发明的化合物的通用合成路线I。

[0027] 图2显示了制备本发明的化合物的通用合成路线II。

[0028] 图3显示了制备本发明的化合物的通用合成路线III。

[0029] 图4显示了制备本发明的化合物的通用合成路线IV。

[0030] 图5显示了制备本发明的化合物的通用合成路线V。

[0031] 图6显示了制备本发明的化合物的通用合成路线VI。

[0032] 发明详述

[0033] 定义

[0034] 本申请中所用的下列单词、短语和符号具有如下所述的含义,其所处的上下文中另有说明的除外。

[0035] 不在两个字母或符号之间的短横(“-”)表示取代基的连接位点。例如,-OR₄是指通过氧原子与分子的其余部分连接R₄。

[0036] 本文所用的术语“烷基”是指含有1-18个碳原子、优选1-10个碳原子、特别优选1-6个碳原子的直链或支链的饱和烃基。例如,-C₁₋₆烷基”表示所述的具有1-6个碳原子的烷基。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0037] 本文所用的术语“烯基”是指含有一个或多个、例如1、2或3个碳碳双键(C=C)的、含有2-10个碳原子、优选2-6个碳原子、更优选2-4个碳原子的直链或支链的不饱和烃基。例如,-C₂₋₆烯基”表示所述的具有2-6个碳原子的烯基,优选-C₂₋₄烯基”,即所述的具有2-4个碳原子的烯基。烯基的例子包括但不限于乙烯基、2-丙烯基和2-丁烯基。烯基的连接点可以在双键上,也可以不在双键上。

[0038] 本文所用的术语“炔基”是指含有一个或多个、例如1、2或3个碳碳三键(C≡C)的、含有2-10个碳原子、优选2-6个碳原子、更优选2-4个碳原子的直链或支链的不饱和烃基。例如,-C₂₋₆炔基”表示所述的具有2-6个碳原子的炔基,优选-C₂₋₄炔基”,即所述的具有2-4个碳原子的炔基。炔基的例子包括但不限于乙炔基、2-丙炔基和2-丁炔基。炔基的连接点可以在三键上,也可以不在三键上。

[0039] 本文所用的术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘,优选氟、氯和溴,更优选氟和氯。

[0040] 本文所用的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子、例如1、2、3、4或5个氢原子被卤素原子替代的本文所定义的烷基,并且当超过一个氢原子被卤素原子替代时,所述卤素原子可以彼此相同或不同。在一个实施方案中,本文所用的术语“卤代烷基”是指其中两个或更多个氢原子、例如2、3、4或5个氢原子被卤素原子替代的本文所定义的烷基,其中所述卤素原子彼此相同。在另一个实施方案中,本文所用的术语“卤代烷基”是指其中两

个或多个氢原子、例如2、3、4或5个氢原子被卤素原子替代的本文所定义的烷基，其中所述卤素原子彼此不同。卤代烷基的例子包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0041] 本文所用的术语“烷氧基”是指基团 $-\text{O}-$ 烷基，其中烷基如上文所定义。烷氧基的例子包括但不限于 C_{1-6} 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基，包括它们的异构体。

[0042] 本文所用的术语“环烷基”是指含有3-12个环碳原子（例如含有3-8个环碳原子、5-7个环碳原子、4-7个环碳原子或3-6个环碳原子）的饱和的或部分不饱和的环状烃基；其可以具有一个或多个环，例如1、2或3个，优选具有1个或2个环。例如，“ $-\text{C}_{3-12}$ 环烷基”表示所述的具有3-12个环碳原子的环烷基，“ $-\text{C}_{3-8}$ 环烷基”，即所述的具有3-8个环碳原子的环烷基。环烷基可包括稠合的或桥连的环以及螺环。环烷基的环可以是饱和的，其环上也可以含有一个或多个，例如一个或两个双键（即部分不饱和的），但是其不是完全共轭的，也不是本发明中所定义的一“芳基”。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双[4.1.0]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、螺[3.3]庚烷基、螺[2.2]戊烷基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和双环[3.1.1]庚-2-烯。

[0043] 本文所用的术语“杂环烷基”是指：具有3-12个环原子（例如具有3-8个环原子、5-7个环原子、4-7个环原子或3-6个环原子）的饱和的或部分不饱和的环、环中包含一个或多个（例如1、2或3个、优选1或2个）独立地选自N、O和S的环杂原子，其余环原子是碳原子；其可以具有一个或多个环，例如1、2或3个，优选具有1个或2个环。其中，N和S可任选地被氧化成各种氧化状态，杂环烷基的连接点可以在N杂原子上或碳原子上。例如“3-8元杂环烷基”表示所述的具有3-8个环原子的杂环烷基，其包含至少一个选自N、O和S的杂原子。杂环烷基可包括稠合的或桥连的环以及螺环。杂环烷基的环可以是饱和的，其环上也可以含有一个或多个，例如一个或两个双键（即部分不饱和的），但是其不是完全共轭的，也不是本发明中所定义的一“杂芳基”。杂环烷基的例子包括但不限于：氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氧戊环基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。

[0044] 本文所用的术语“芳基”是指由一个环或多个稠环组成的含有6-14个碳原子的碳环烃基，其中至少一个环是芳族环，例如苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茛基、茛满基、萹基，优选苯基和萘基。

[0045] 本文所用的术语“杂芳基”是指：

[0046] 具有5、6或7个环原子（优选具有6个环原子）的单环芳族烃基，其在环中包含一个或多个、例如1、2或3个、更优选1或2个独立地选自N、O和S（优选N）的环杂原子，其余环原子是碳原子；和

[0047] 具有8-12个环原子（优选具有9或10个环原子）的双环芳族烃基，其在环中包含一个或多个、例如1、2、3或4个、优选2、3或4个独立地选自N、O和S（优选N）的环杂原子，其余环原子是碳原子，其中至少一个环是芳族环。例如，双环杂芳基包括与5-6元环烷基环稠合的5-6元杂芳基环。当杂芳基中的S和O原子的总数超过1时，这些S和O杂原子彼此不相邻。

[0048] 杂芳基的例子包括但不限于：吡啶基、N-氧化吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、呋喃基、

吡喃基、吡咯基、哒嗪基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻吩基、苯并异噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、吲唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、四唑并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基和异喹啉基。

[0049] 本文所述的术语“羟基”是指-OH基团。

[0050] 本文所用的术语“巯基”是指-SH基团。

[0051] 如果本文的某个结构式包含星号“*”，则表示该化合物中“*”标记处的手性中心为(R)构型或(S)构型的单一构型；其中所述标记“*”的单一构型的化合物的含量至少为90%（例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、100%，或任何在这些列举的数值之间的数值）。

[0052] 如果本文的某个结构式中包含“(RS)”，则表示该化合物中“(RS)”标记处的手性中心含有(R)和(S)两种构型。

[0053] 本文所用的术语“任选”、“一任选的”或“一任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生，并且该描述包括所述事件或情况发生的情形以及所述事件或情况不发生的情形。例如，“一任选被取代的烷基”包括本文定义的一未被取代的烷基”和一被取代的烷基”。本领域技术人员应当理解的是，对于含有一个或多个取代基的任意基团而言，所述基团不包括任何在空间上不切实际的、化学上不正确的、合成上不可行的和/或内在不稳定的取代模式。

[0054] 本文所用的术语“被取代的”或“被……取代”意指给定原子或基团上的一个或多个氢原子被一个或多个选自给定的取代基组的取代基替换，条件是不超过该给定原子的正常化合价。当取代基是氧代（即=O）时，则单个原子上的两个氢原子被替换。只有当取代基和/或变量的组合导致化学上正确的且稳定的化合物时，这类组合才是允许的。化学上正确的且稳定的化合物意味着化合物足够稳定，以至于能从反应混合物中被分离出来，并且随后能被配制成至少具有实际效用的制剂。

[0055] 除非另有说明，取代基被命名入核心结构中。例如，应当理解的是，当（环烷基）烷基被列为一种可能的取代基时，其表示该取代基与核心结构的连接点在烷基部分。

[0056] 本文所用的术语“被一个或多个取代基取代”意指给定的原子或基团上的一个或多个氢原子独立地被一个或多个选自给定基团的取代基替换。在一些实施方案中，“被一个或多个取代基取代”意指给定的原子或基团被1、2、3或4个独立地选自给定基团的取代基取代。

[0057] 本领域技术人员应当理解的是，一些式(I)的化合物可以包含一个或多个手性中心，因此存在两个或更多个立体异构体。这些异构体的外消旋混合物、单个异构体和一种对映异构体富集的混合物，以及当有两个手性中心时的非对映异构体和特定的非对映异构体部分富集的混合物均在本发明的范围内。本领域技术人员还应当理解的是，本发明包括式(I)的化合物的所有单个立体异构体（例如对映异构体）、外消旋混合物或部分拆分的混合物，以及在适当的情况下，包括其单个互变异构体。

[0058] 换言之，在一些实施方案中，本发明提供了含有多种立体异构体纯度的化合物，即以不同“ee”或“de”值表示的对映体或非对映体纯度。在一些实施方案中，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,或任何在这些列举的数值之间的数值)的对映体纯度。在一些实施方案中,式(I)的化合物(例如如本文所述)有大于99.9%ee、达到100%ee的对映体纯度。在一些实施方案中,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,或任何在这些列举的数值之间的数值)的非对映体纯度。在一些实施方案中,式(I)的化合物(例如如本文所述)有大于99.9%de的非对映体纯度。

[0059] 术语“一对映体过量”或“ee”表示一种对映异构体相对于另一种对映异构体的多少。对于R和S对映异构体的混合物,对映体过量的百分数定义为 $|R-S|*100$,其中R和S为混合物中各自对映异构体的摩尔或重量分数, $R+S=1$ 。若已知一手性物质的旋光度,则对映体过量的百分数定义为 $([a]_{obs}/[a]_{max})*100$,其中 $[a]_{obs}$ 为对映异构体混合物的旋光度, $[a]_{max}$ 为纯的对映异构体的旋光度。

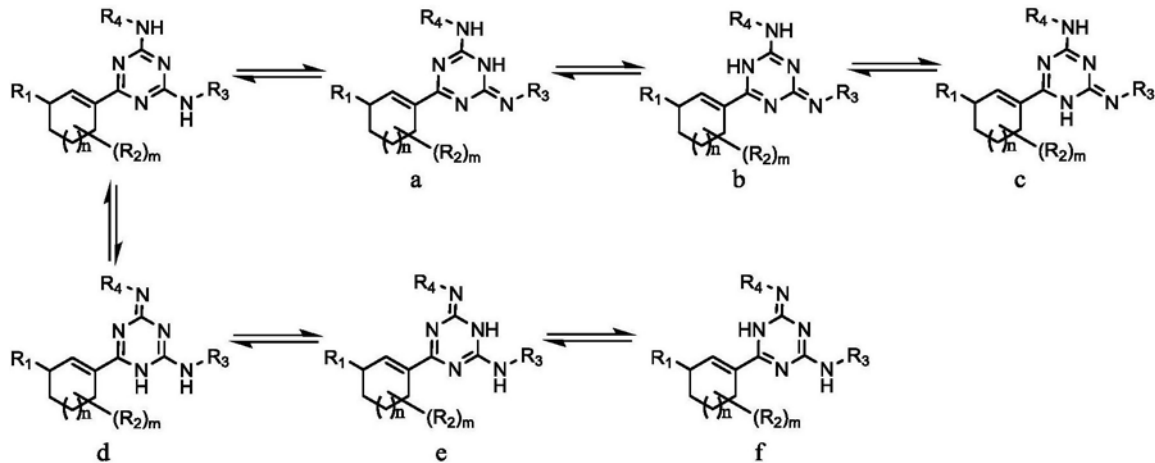
[0060] 术语“非对映体过量”或“de”表示一种非对映异构体相对于另一种非对映异构体的多少,并用类推的方法根据对映体过量来定义。因此,对于非对映异构体D1和D2的混合物,非对映体过量的百分数定义为 $|D1-D2|*100$,其中D1和D2为混合物中各自非对映异构体的摩尔或重量分数, $D1+D2=1$ 。

[0061] 非对映体和/或对映体过量的测定可采用多种分析技术,包括核磁共振光谱法、手性色谱法和/或光学旋光测定法,并根据本领域技术人员所熟悉的常规方案来完成。

[0062] 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们的单个异构体。通过拆分可以得到立体化学上的纯的化合物或者富集一种或多种异构体的混合物。分离异构体的方法是众所周知的(参见Allinger N.L.和Elieil E.L.,“Topics in Stereochemistry”,第6卷,Wiley Interscience,1971),包括物理方法,例如使用手性吸附剂的色谱法。可以由手性前体制备得到手性形式的单个异构体。或者,可以通过与手性酸(例如10-樟脑磺酸盐、樟脑酸盐、 α -溴樟脑酸盐、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的单个对映异构体)形成非对映异构体盐而由混合物化学分离得到单个异构体,将所述的盐分级结晶,然后游离出拆分的碱中的一个或两个,任选地重复这一过程,从而得到一个或两个基本上不包含另一种异构体的异构体,即光学纯度 $>95\%$ 的异构体。或者,可以将外消旋物共价连接到手性化合物(辅助物)上,得到非对映异构体,可通过色谱法或分级结晶法将其分离,之后化学除去手性辅助物,得到纯的对映异构体。

[0063] 术语“互变异构体”指的是因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。互变异构体之间可以互相转换,例如烯醇式和酮式是典型的互变异构体。再例如,本发明的一些化合物,也可能以如下图中所示的a、b、c、d、e、f等结构形式存在,即化合物a、b、c、d、e、f可能成为本发明的式(I)化合物的互变异构体;这些单个的互变异构体及这些互变异构体以任意比例形成的混合物均属于本发明的化合物。

[0064]



[0065] “药学上可接受的盐”，指的是无毒的、生物学上可耐受的或其他生物学上适合于给予治疗个体的式 (I) 的化合物的游离酸或碱的盐。一般参见例如：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 编, Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002。

[0066] 此外, 如果本文所述的化合物是以酸加成盐的形式得到的, 其游离碱形式可以通过碱化该酸加成盐的溶液获得。相反地, 如果产物是游离碱形式, 则其酸加成盐、特别是药学上可接受的酸加成盐可以按照由碱性化合物制备酸加成盐的常规操作通过将游离碱溶于合适的溶剂并且用酸处理该溶液来得到。本领域技术人员无需过多实验即可确定各种用来制备无毒的药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐的合成方法。

[0067] 术语“溶剂合物”意指包含化学计量的或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在固体状态中网罗固定摩尔比的溶剂分子的倾向, 从而形成溶剂合物。如果溶剂是水, 则形成的溶剂合物是水合物, 当溶剂是乙醇时, 则形成的溶剂合物是乙醇合物。水合物是通过一个或多个分子的水与一分子所述物质形成的, 其中水保留其 H₂O 的分子状态, 这样的组合能形成一种或多种水合物, 例如半水合物、一水合物和二水合物。

[0068] 本文所用的术语“基团”和“基”是 synonym, 用于表示可与其它分子片段连接的官能团或分子片段。

[0069] 术语“活性成分”用来表示具有生物活性的化学物质。在一些实施方案中, “活性成分”是具有制药用途的化学物质。在美国, 实际的药物活性可通过适当的无论是体外的或体内的临床前试验来确定。但是能够足以被监管机构 (例如美国的 FDA) 接受的药物活性, 要有比临床前试验更高的标准。这样一种更高标准的药物活性, 其是否能成功获得一般不能从临床前的试验结果合理地预期到, 但可以通过在人体中进行的适当并有效的随机、双盲、可控的临床试验来确立。

[0070] 术语“处置”或“治疗”疾病或障碍是指给患有所述疾病或障碍、或者具有所述疾病或障碍的症状、或者具有易患所述疾病或障碍的体质的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 用以治愈、愈合、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或障碍、所述疾病或障碍的症状或者易患所述疾病或障碍的体质。在一些实施方案中, 所述疾病或障碍是癌症。

[0071] 当涉及化学反应时,术语“处理”、“接触”和“反应”意指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂,以产生所示的和/或所需的产物。应当理解的是,产生所示的和/或所需的产物的反应可能不一定直接来自最初加入的两种试剂的组合,即,在混合物中可能存在生成的一个或多个中间体,这些中间体最终导致了所示的和/或所需的产物的形成。

[0072] 本文所用的术语“有效量”是指通常足以对需要治疗具有由IDH突变诱发的疾病或障碍的患者产生有益治疗效果的IDH突变抑制剂的量或剂量。可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药或施药的方式或途径、药物成分的药代动力学、疾病或障碍的严重程度和病程、个体先前的或正在进行治疗、个体的健康状况和对药物的反应、以及主治医师的判断)来确定本发明中活性成分的有效量或剂量。在美国,有效剂量的确定一般难以从临床前试验中预知。事实上,剂量是完全不可预知的,剂量在原始用于随机的、双盲的、可控的临床试验后会发展出新的不可预知的剂量方案。

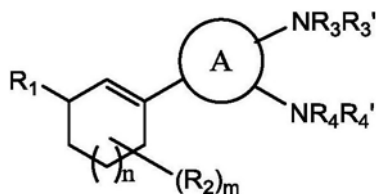
[0073] 典型的剂量范围是从约0.0001至约200毫克活性成分每公斤个体体重每天,例如从约为0.001至100毫克/公斤/天,或者约为0.01至35毫克/公斤/天,或者约为0.1至10毫克/公斤,每日一次或分剂量单位服用(例如,每日两次、每日三次、每日四次)。对于一个70公斤的人而言,合适剂量例证范围是从约0.05至约7克/天,或者约为0.2至约5克/天。一旦患者的疾病或障碍出现改善,可以调整剂量以维持治疗。例如,根据症状的变化可以将给药剂量或给药次数,或者将给药剂量和给药次数减少至维持所期望的治疗效果的水平。当然,如果症状减轻到了适当的水平,可以停止治疗。然而,对于症状的复发,患者可能需要间歇性长期治疗。

[0074] 本文所用的术语“个体”是指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物是指哺乳类的任何成员,其包括但不限于:人;非人灵长类动物,如黑猩猩及其它猿类和猴类物种;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊和猪;家畜,如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,如大鼠、小鼠和豚鼠;等。非哺乳动物的例子包括但不限于鸟等。术语“个体”并不限定特定的年龄或性别。在一些实施方案中,个体是人。

[0075] 一般而言,术语“约”在本文中用于将所给出的数值调整至高于或低于该数值20%。

[0076] 本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

[0077] 本发明提供了式(I)的化合物:

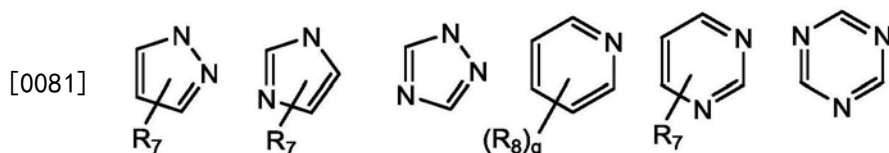


[0078]

(I)

[0079] 或其药学上可接受的盐,和/或其溶剂合物、外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体和互变异构体,其中:

[0080] A为选自以下结构,其中:R₇选自氢、卤素、-CN、羟基或氨基,R₈选自卤素、-CN、羟基或氨基,q为1或2;



[0082] R_1 选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂或 C_{3-8} 环烷基；

[0083] 每个 R_2 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $-CN$ 、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、氧代、 $-OR_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-COR_5$ 、 $-NHCOR_5$ 或3-8元杂环烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环烷基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代：氘、卤素、 $-CN$ 、羟基、巯基、氨基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂或 C_{1-6} 烷氧基；或者同一个碳原子上的两个 R_2 与它们共同连接的碳原子一起形成一个任选被F或氘取代的3-5元的环烷基；

[0084] R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基、 $-C(O)R_5$ 、 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基各自任选地被一个或多个 R_6 取代；其中， R_3 、 R_3' 、 R_4 和 R_4' 不同时为氢；

[0085] 条件是，当 R_3 和 R_4 之一为苯基或5-6元杂芳基时，另一个为 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$ ；

[0086] R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基，所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、巯基、氨基或 C_{1-6} 烷氧基；

[0087] 每个 R_6 独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基各自任选地被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 $-CN$ 、羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基；

[0088] m 为0、1、2、3、4、5或6；

[0089] n 为0、1或2。

[0090] 在式(I)化合物的一些实施方案中， R_1 选自氢、羟基或卤素。

[0091] 在式(I)化合物的一些实施方案中， R_1 选自羟基或卤素。

[0092] 在式(I)化合物的一些实施方案中， R_1 为羟基。

[0093] 在式(I)化合物的一些实施方案中， R_1 为卤素，选自F、Cl或Br。在式(I)化合物的一些实施方案中， R_1 为F。

[0094] 在式(I)化合物的一些实施方案中，同一个碳原子上的两个 R_2 与它们共同连接的碳原子一起形成一个3-5元的环烷基。

[0095] 在式(I)化合物的一些实施方案中，同一个碳原子上的两个 R_2 与它们共同连接的碳原子一起形成一个环丙基。

[0096] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个 R_2 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $-CN$ 、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、氧代、 $-OR_5$ 、 $-OCOR_5$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NHCOR_5$ 或3-8元杂环烷基。

[0097] 在式(I)化合物的一些实施方案中，每个 R_2 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、氧代、 $-OR_4$ 、 $-NHR_4$ 、或 $-N(R_4)(C_{1-4}$ 烷基)。

[0098] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R_2 独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0099] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R_2 独立地选自卤素,例如F、Cl或Br。

[0100] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_2 为F。

[0101] 在式(I)化合物的一些实施方案中, m 为0、1、2、3或4。

[0102] 在式(I)化合物的一些实施方案中, m 为0、1或2。

[0103] 在式(I)化合物的一些实施方案中, m 为1。在式(I)化合物的一些实施方案中, m 为2。在式(I)化合物的一些实施方案中, m 为3。在式(I)化合物的一些实施方案中, m 为4。

[0104] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 和 R_4 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基、5-12元杂芳基、 $C(O)R_5$ 、 $-OR_5$ 或 $-NHR_5$,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基、苯基和5-12元杂芳基各自任选地被一个或多个 R_6 取代; R_3' 和 R_4' 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基。

[0105] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3' 和 R_4' 均为氢。

[0106] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 和 R_4 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基或3-12元杂环烷基,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环烷基各自任选地被一个或多个 R_6 取代; R_3' 和 R_4' 均为氢。

[0107] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 和 R_4 各自独立地选自被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 卤代烷基取代的5-12元杂芳基或 $-OR_5$; R_3' 和 R_4' 均为氢。

[0108] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 和 R_4 各自独立地选自被卤素取代的 C_{1-6} 烷基; R_3' 和 R_4' 均为氢。

[0109] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 为被 C_{1-6} 卤代烷基取代的5-12元杂芳基, R_4 为 C_{1-6} 烷氧基; R_3' 和 R_4' 均为氢。

[0110] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_3 为被 CF_3 取代的5-7元杂芳基, R_4 为 C_{1-6} 烷氧基; R_3' 和 R_4' 均为氢。

[0111] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

[0112] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_5 为任选被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0113] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R_6 独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基;所述的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基各自任选地被一个或多个卤素取代。

[0114] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R_6 独立地选自氘、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基。

[0115] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R_6 独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基。

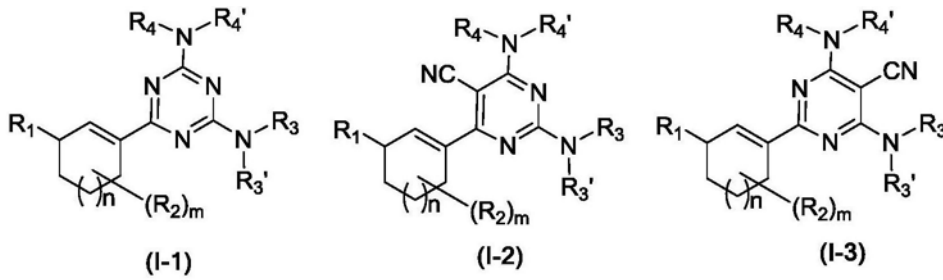
[0116] 在式(I)化合物的一些实施方案中,每个 R_6 独立地选自氘、卤素或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0117] 在式(I)化合物的一些实施方案中, n 为1。

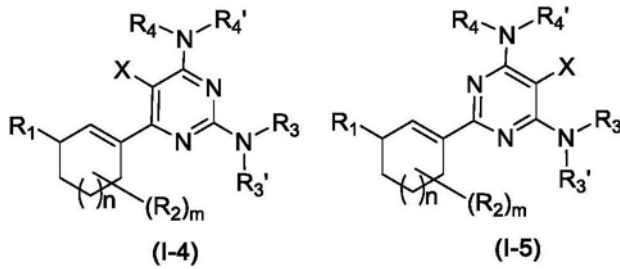
[0118] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_7 和 R_8 分别独立地选自卤素或 $-CN$ 。

[0119] 在式(I)化合物的一些实施方案中, R_7 和 R_8 分别独立地选自F或 $-CN$ 。

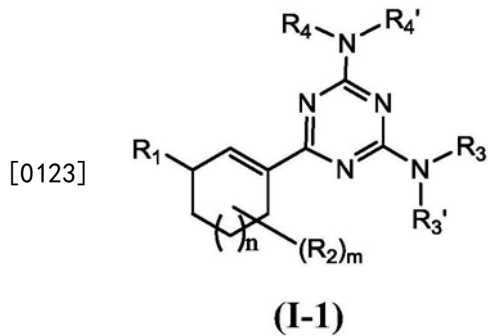
[0120] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述的式(I)的化合物选自以下结构,其中X为卤素, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义;



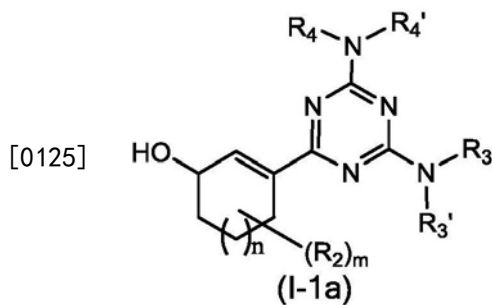
[0121]



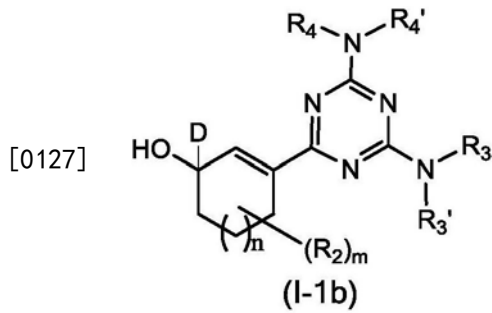
[0122] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(I-1)的结构,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义。



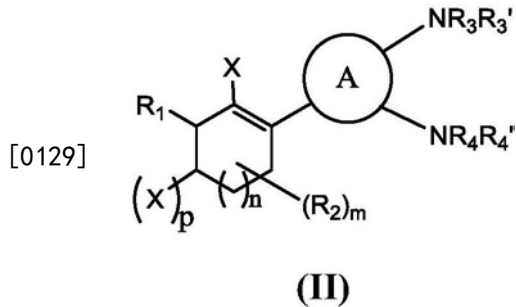
[0124] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(I-1a)的结构,其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义。



[0126] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(I-1b)的结构,其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义。



[0128] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(II)的结构,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 n 和 A 如本发明中所定义, X 为卤素, p 为0、1或2, m 为0、1或2。



[0130] 在式(II)化合物的一些实施方案中, X 为F。

[0131] 在式(II)化合物的一些实施方案中, R_1 为F。

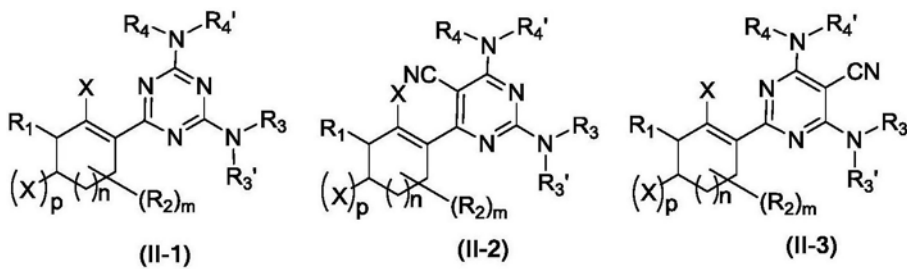
[0132] 在式(II)化合物的一些实施方案中, R_1 为OH。

[0133] 在式(II)化合物的一些实施方案中, p 为0。

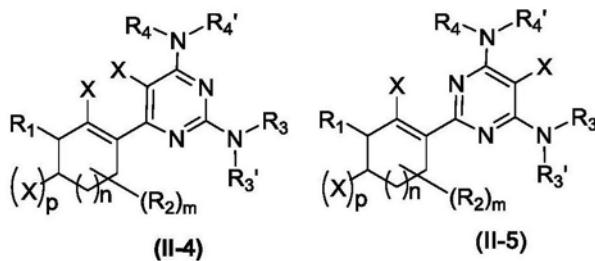
[0134] 在式(II)化合物的一些实施方案中, p 为1。

[0135] 在式(II)化合物的一些实施方案中, p 为2。

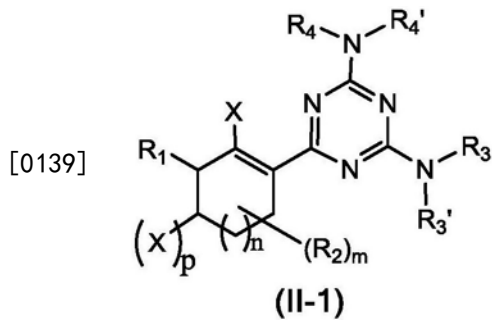
[0136] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述式(II)的化合物选自以下结构,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义, X 为卤素, p 为0、1或2, m 为0、1或2;



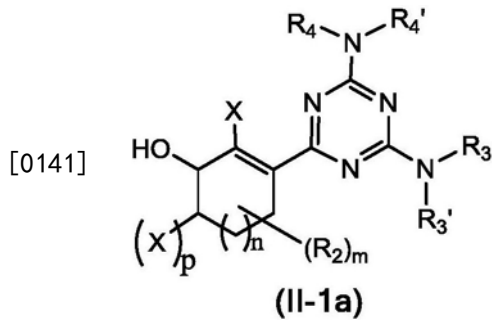
[0137]



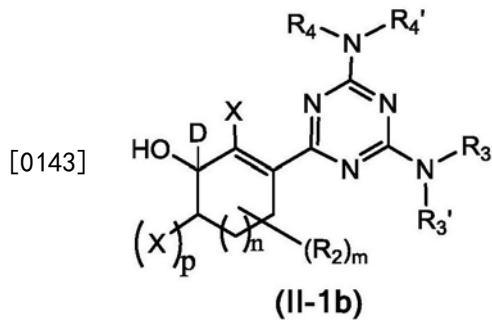
[0138] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述式(II)化合物具有式(II-1)的结构,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义, X 为卤素, p 为0、1或2, m 为0、1或2;



[0140] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述式(II)化合物具有式(II-1a)的结构,其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义, X 为卤素, p 为0、1或2, m 为0、1或2;



[0142] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述式(II)化合物具有式(II-1a)的结构,其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 和 n 如本发明中所定义, X 为卤素, p 为0、1或2, m 为0、1或2;



[0144] 在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些实施方案中, X 为F。

[0145] 在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些实施方案中, R_1 为F。

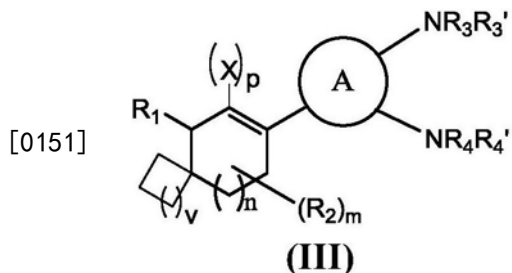
[0146] 在式(III-1)-式(III-5)化合物的一些实施方案中, R_1 为OH。

[0147] 在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些实施方案中, p 为0。

[0148] 在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些实施方案中, p 为1。

[0149] 在式(II-1)-式(II-5)化合物的一些实施方案中, p 为2。

[0150] 在式(I)化合物的一些实施方案中,所述化合物具有式(III)的结构,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 n 和A如本发明中所定义, X 为卤素, p 为0、1或2, m 为0、1或2, v 为0、1或2。



[0152] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, X 为 F。

[0153] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R_1 为 F。

[0154] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, R_1 为 OH。

[0155] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, p 为 0。

[0156] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, p 为 1。

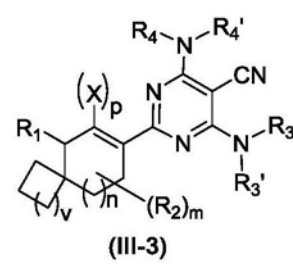
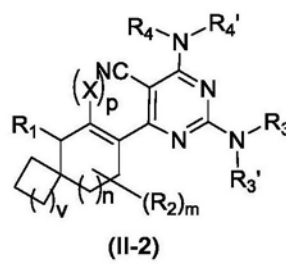
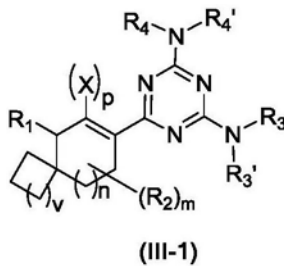
[0157] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, p 为 2。

[0158] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, v 为 0。

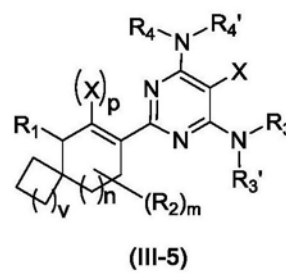
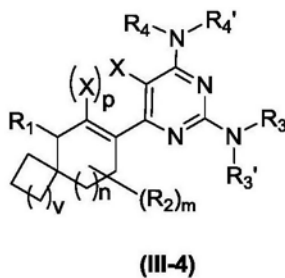
[0159] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, v 为 1。

[0160] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, v 为 2。

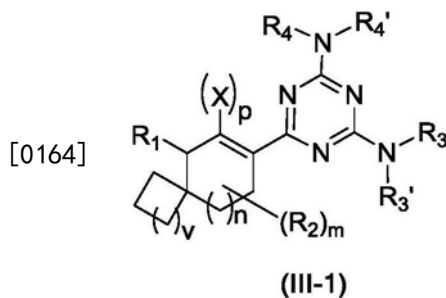
[0161] 在式 (I) 化合物的一些实施方案中, 所述式 (III) 的化合物选自以下结构, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、m 和 n 如本发明中所定义, X 为卤素, p 为 0、1 或 2, m 为 0、1 或 2, v 为 0、1 或 2;



[0162]



[0163] 在式 (I) 化合物的一些实施方案中, 所述式 (III) 化合物具有式 (III-1) 的结构, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、m 和 n 如本发明中所定义, X 为卤素, p 为 0、1 或 2, m 为 0、1 或 2, v 为 0、1 或 2;



[0165] 在式 (III-1) - 式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, X 为 F。

[0166] 在式 (III-1) - 式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, R_1 为 F。

[0167] 在式 (III-1) - 式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, R_1 为 OH。

[0168] 在式 (III-1) - 式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, p 为 0。

[0169] 在式 (III-1) - 式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, p 为 1。

[0170] 在式 (III-1) - 式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, p 为 2。

[0171] 在式 (III-1)-式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, v 为 0。

[0172] 在式 (III-1)-式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, v 为 1。

[0173] 在式 (III-1)-式 (III-5) 化合物的一些实施方案中, v 为 2。

[0174] 本发明还提供了选自在实验部分编号为化合物 1-221 的化合物, 和/或其药学上可接受的盐。

[0175] 另一方面, 本发明还提供了一种药物组合物, 其包含一种式 (I) 的化合物 (例如, 本文中的任何化合物) 和/或一种其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂 (例如, 一种药学上可接受的载体)。

[0176] 另一方面, 本发明还提供了一种治疗个体中由 IDH 突变诱发的疾病的方法, 其包括给需要其的个体施用能有效抑制所述个体中由于 IDH 突变导致的 α -羟基戊二酸 (2HG) 水平升高的量的一种式 (I) 的化合物 (例如, 本文中的任何化合物) 和/或一种其药学上可接受的盐。

[0177] 另一方面, 本发明还提供了一种治疗个体中由 IDH 突变诱发的疾病的方法, 其包括给需要其的个体施用能有效抑制所述个体中由于 IDH 突变导致的 α -羟基戊二酸 (2HG) 水平升高的量的一种药物组合物, 所述药物组合物包含一种式 (I) 的化合物 (例如, 本文中的任何化合物) 和/或一种其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂 (例如, 一种药学上可接受的载体)。

[0178] 另一方面, 本发明还提供了本文所述的一种式 (I) 的化合物 (例如, 本文中的任何化合物) 和/或一种其药学上可接受的盐在通过抑制所述个体中由于 IDH 突变导致的 α -羟基戊二酸 (2HG) 水平升高以治疗由 IDH 突变诱发的疾病中的用途。

[0179] 另一方面, 本发明还提供了本文所述的一种式 (I) 的化合物 (例如, 本文中的任何化合物) 和/或一种其药学上可接受的盐在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗由 IDH 突变诱发的疾病。

[0180] 在一些实施方案中, 所述的 IDH 突变是指 IDH1 基因突变。

[0181] 在一些实施方案中, 所述的 IDH 突变是指 IDH2 基因突变。

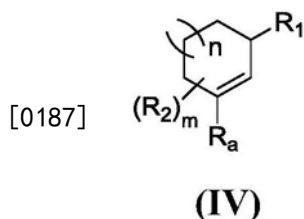
[0182] 在一些实施方案中, 所述的 IDH 突变是指 IDH1-R132H 或 IDH2-R140Q 基因突变。

[0183] 在一些实施方案中, 所述的由 IDH 突变诱发的疾病是癌症。

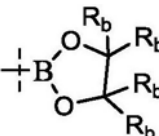
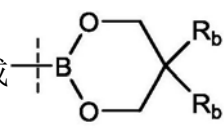
[0184] 在一些实施方案中, 所述的癌症选自实体瘤、神经胶质细胞瘤或血液系统恶性肿瘤, 例如: 白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

[0185] 在一些实施方案中, 所述的癌症选自急性髓细胞性白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、成胶质细胞瘤 (GBM)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增殖性肿瘤 (MPN)、胆管癌例如肝内胆管癌 (IHCC)、软组织瘤、骨巨细胞瘤、肠癌、黑色素瘤、肺癌或非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。

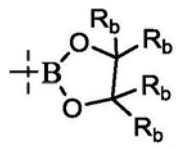
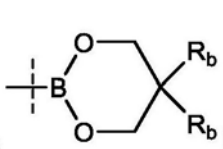
[0186] 本发明还提供了用于制备本发明的化合物的中间体——式 (IV) 的化合物:



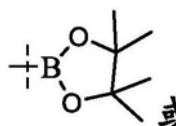
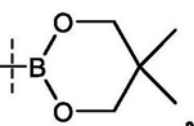
[0188] 及其外消旋混合物或对映异构体,其中: R_1 、 R_2 、 m 和 n 如本发明中所定义; R_a 为卤

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 为氢或 C_{1-6} 烷基。

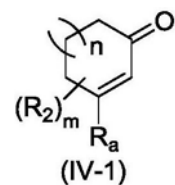
[0189] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R_a 为 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、

 或  R_b 为氢或 C_{1-6} 烷基。

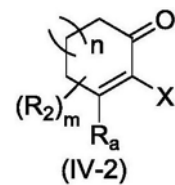
[0190] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R_a 为 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{B}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ 、

 或 。

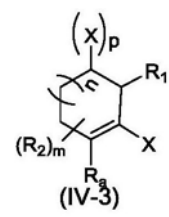
[0191] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,式(IV)化合物具有式(IV-1)的结构,其中 m 为0、1或2;

[0192]  (IV-1)。

[0193] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,式(IV)化合物具有式(IV-2)的结构,其中 X 为卤素, m 为0、1或2;

[0194]  (IV-2)。

[0195] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,式(IV)化合物具有式(IV-3)的结构,其中 X 为卤素, p 为0、1或2, m 为0、1或2;

[0196]  (IV-3)。

[0197] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, R_1 为羟基或氧代。

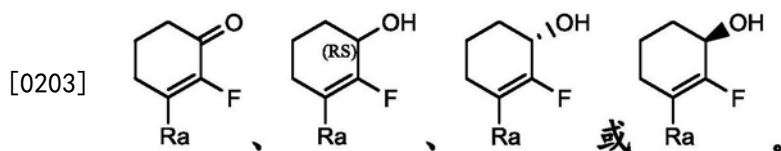
[0198] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, X 为F。

[0199] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, p 为0。

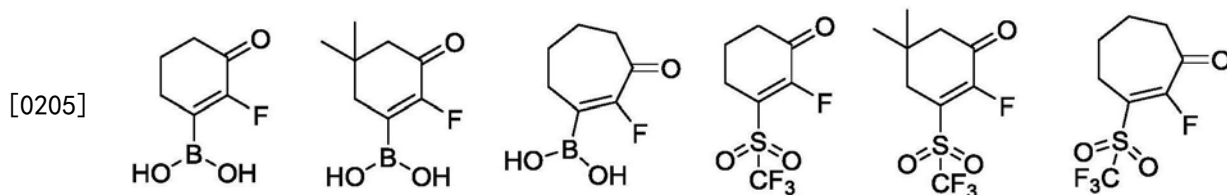
[0200] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, p 为1。

[0201] 在式(IV)化合物的一些实施方案中, p 为2。

[0202] 在式(IV)化合物的一些实施方案中,式(IV)化合物具有以下结构:



[0204] 在式 (IV) 化合物的一些实施方案中,式 (IV) 化合物选自:



[0206] 公开的实施方案的通用合成方法

[0207] 本文所述的式 (I) 的化合物和/或其药学上可接受的盐可以用商业上可获得的原料、通过本领域已知的方法或本专利申请所公开的方法合成。图1-6中所示的合成路线举例说明了本发明的化合物的通用合成方法。

[0208] 如图1所示,2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪与 R_3, R_3' 基团取代的胺发生取代反应得到式1-1的化合物。式1-1的化合物与 R_4, R_4' 基团取代的胺发生取代反应得到式1-2的化合物。式1-2的化合物在适当的钯试剂催化下,与式(IV)所示的中间体通过Suzuki偶联反应得到本发明的式(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 如本发明中所定义。钯催化的碳-碳偶联反应在合适的条件下进行,所用的溶剂可以选自极性溶剂例如1,4-二氧六环、DMF、THF、或1,4-二氧六环与水的混合溶剂等,所用的碱可以选自 $Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4$ 等,所用的催化剂可以选自 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2, Pd(PPh_3)_4, Pd(OAc)_2$ 等。

[0209] 如图2所示,式1-1的化合物在适当的钯试剂催化下,与式(IV)所示的中间体通过Suzuki偶联反应得到式2-1的化合物。式2-1的化合物与 R_4, R_4' 基团取代的胺发生取代反应得到本发明的式(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 如本发明中所定义。

[0210] 如图3所示,式1-2的化合物在适当的钯试剂催化下,与式(IV-1)所示的中间体通过Suzuki偶联反应得到式3-1的化合物。钯催化的碳-碳偶联反应在合适的条件下进行,所用的溶剂可以选自极性溶剂例如1,4-二氧六环、DMF、THF、或1,4-二氧六环与水的混合溶剂等,所用的碱可以选自 $Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4$ 等,所用的催化剂可以选自 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2, Pd(PPh_3)_4, Pd(OAc)_2$ 等。式3-1的化合物还原得到本发明的式(I-1a)的化合物。

[0211] 如图4所示,式1-1的化合物在适当的钯试剂催化下,与式(IV-1)所示的中间体通过Suzuki偶联反应得到式4-1的化合物。式4-1的化合物还原得到式4-2的化合物。式4-2的化合物与 R_4, R_4' 基团取代的胺发生取代反应得到本发明的式(I-1a)的化合物。

[0212] 如图5所示,式1-2的化合物在适当的钯试剂催化下,与式(IV-2)所示的中间体通过Suzuki偶联反应得到式5-1的化合物。式5-1的化合物在碱性条件下与卤化试剂发生取代反应得到式5-2的化合物,卤化试剂可以选NFSI,所用的溶剂可以选自极性溶剂例如THF、DCM等,所用的碱可以选自LiHMDS、KHMDS、LDA等,式5-2的化合物还原得到本发明的式(II-1a)的化合物。

[0213] 如图6所示,式3-1的化合物与氘代试剂反应得到本发明的式(I-1b)的化合物,所用的氘代试剂可以选自硼氘化钠、氘代硼烷等。

[0214] 可以进一步修饰通过上述方法获得的化合物的取代基,从而得到其它的所需化合

物。合成化学转化方法可参考例如: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编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本。

[0215] 在使用前,本文所述的式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐可以通过柱色谱、高效液相色谱、结晶或其它适当的方法进行纯化。

[0216] 药物组合物和实际用途

[0217] 本文所述的式(I)的化合物(例如,本文中的任何化合物)和/或其药学上可接受的盐可单独或者与一种或多种另外的活性成分联合配制成药物组合物。药物组合物包括:(a)有效量的本文所述的一种式(I)的化合物和/或一种其药学上可接受的盐;和(b)一种药学上可接受的赋形剂(例如,一种药学上可接受的载体)。

[0218] 药学上可接受的载体是指能与组合物中的活性成分相容(在一些实施方案中,能稳定活性成分)并且对所治疗的个体无害的载体。例如,增溶剂如环糊精(其能与本文所述的式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐形成特定的、溶解性更强的复合物)可用作药物赋形剂来递送活性成分。其它载体的例子包括胶态二氧化硅、硬脂酸镁、纤维素、十二烷基硫酸钠以及色素如D&C黄色10号(D&C Yellow#10)。合适的药学上可接受的载体在本领域一本标准的参考书(Remington's Pharmaceutical Sciences,A.0sol)中公开。

[0219] 包含本文所述的式(I)化合物(例如,本文中的任何化合物)和/或其药学上可接受的盐的药物组合物可以以各种已知的方式、例如口服、局部、直肠、肠胃外、吸入或植入等方式施用。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、皮内、静脉、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、脊椎内、患处内以及颅内注射或输注。

[0220] 本文所述的药物组合物被制备成的形式可以是片剂、胶囊、袋装冲剂、糖衣丸、散剂、颗粒剂、含片、粉针剂、液体制剂或栓剂。在一些实施方案中,包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐的药物组合物可被配制成用于静脉滴注、局部给药或口服给药的形式。

[0221] 口服施用的组合物可以是任何口服可接受的剂型,包括但不限于:片剂、胶囊、乳剂以及水性的混悬剂、分散剂和溶液。常用的片剂载体包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂如硬脂酸镁也常加入到片剂中。以胶囊形式口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当以水性混悬剂或乳剂形式口服施用,可用乳化剂或助悬剂使活性成分混悬或溶解于油相中。若有需要,还可添加某些甜味剂、矫味剂或色素。

[0222] 在一些实施方案中,式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐在片剂中的量可以是1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400和500毫克。在一些实施方案中,式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐在胶囊中的量可以是1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400和500毫克。

[0223] 无菌可注射组合物(如水性或油性混悬剂)可按照本领域已知的技术,使用适合的分散剂或润湿剂(例如,吐温80)以及助悬剂来配制。无菌可注射中间介质也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。药学上可接受的载体和溶剂尤其可使用的是甘露醇、水、林格氏液和生理盐水。此外,无菌的不易挥发的油例如合成的单或二甘油酯通常用作溶剂或混悬介质。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物以及天然的药学上可接受的油例如橄榄油或蓖麻油(尤其是其聚氧乙基化

形式)常用作可注射中间介质。这些油溶液或混悬液也可含有长链的醇类稀释剂或分散剂、或羧甲基纤维素或类似的分散剂。

[0224] 使用苯甲醇或其它适宜的防腐剂、使用提高生物利用度的吸收促进剂、使用碳氟化合物和/或其它本领域已知的增溶剂或分散剂,可以根据药物制剂领域众所周知的技术制备吸入组合物,也可将其制成在盐水中的溶液。

[0225] 局部组合物可配制为油、乳膏剂、洗剂、软膏剂等形式。用于组合物的适合载体包括植物油或矿物油、白凡士林(白软石蜡)、支链脂肪或油、动物脂肪和高分子量的醇(即,碳原子数大于12的醇)。在一些实施方案中,药学上可接受的载体是活性成分能溶解于其中的载体。如有需要,组合物还可以包含乳化剂、稳定剂、湿润剂和抗氧化剂,以及赋予其颜色或香味的物质。此外,局部制剂中还可加入透皮渗透促进剂。这类促进剂的例子可见于美国专利No.3,989,816和4,444,762。

[0226] 乳膏剂可以由矿物油、自乳化蜂蜡和水的混合物配制,将溶解于少量油脂例如杏仁油中的活性成分混合在其中。乳膏剂的一个例子包含以重量计约40份水、约20份蜂蜡、约40份矿物油以及约1份杏仁油。软膏剂可通过将活性成分在植物油例如杏仁油中的溶液与温热的软石蜡混合并将混合物冷却来配制。软膏剂的一个例子包含以重量计约30%杏仁油和约70%白软石蜡。

[0227] 合适的体外实验可用于评价本文所述的式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐在抑制IDH突变中的实际用途。可进一步通过体内试验检测本文所述的式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐在治疗癌症中的另外的实际用途。例如,可将本文所述的式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐施用给患有癌症的动物(如小鼠模型),然后评估其治疗效果。如果临床前试验的结果是成功的,还可以预测其对动物例如人的剂量范围和施用途径。

[0228] 本文所述的式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐可显示有足够的临床前的实际用途以值得进行临床试验,并期望显示有益的治疗或预防效果,例如,在患有癌症的个体中显示有益的治疗或预防效果。

[0229] 本文所用的术语“癌症”是指以失控或失调的细胞增殖、减少的细胞分化、不恰当的侵入周围组织的能力和/或在其它部位建立新生长灶的能力为特征的细胞障碍。术语“癌症”包括但不限于:实体瘤和血液系统恶性肿瘤。术语“癌症”包括皮肤、组织、器官、骨骼、软骨、血液和血管的癌症。术语“癌症”既包括原发性癌症,也包括转移性癌症。

[0230] 实体瘤的非限制性例子包括胰腺癌;膀胱癌;结肠直肠癌;乳腺癌,包括转移性乳腺癌;前列腺癌,包括雄性激素依赖性和非雄性激素依赖性前列腺癌;肾癌,包括例如转移性肾细胞癌;肝细胞癌;肺癌,包括例如非小细胞肺癌(NSCLC)、细支气管肺泡癌(BAC)和肺腺癌;卵巢癌,包括例如进行性上皮癌或原发性腹膜癌;宫颈癌;胃癌;食道癌;头颈癌,包括例如头颈部鳞状细胞癌;皮肤癌,包括例如恶性黑素瘤;神经内分泌癌,包括转移性神经内分泌瘤;脑瘤,包括例如神经胶质瘤、间变性少突神经胶质瘤(anaplastic oligodendroglioma)、成人多形性成胶质细胞瘤和成人间变型星形细胞瘤;骨癌;软组织肉瘤;和甲状腺癌。

[0231] 血液系统恶性肿瘤的非限制性例子包括急性髓细胞性白血病(AML);慢性髓细胞性白血病(CML),包括加速期CML和CML急变期(CML-BP);急性淋巴细胞白血病(ALL);慢性淋

巴细胞白血病 (CLL) ; 霍奇金淋巴瘤; 非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 包括滤泡型淋巴瘤和套细胞淋巴瘤; B细胞淋巴瘤; T细胞淋巴瘤; 多发性骨髓瘤 (MM) ; 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia) ; 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS), 包括顽固性贫血 (refractory anemia, RA)、环状铁粒幼细胞顽固性贫血 (refractory anemia with ringed siderblast, RARS)、过量芽细胞顽固性贫血 (refractory anemia with excess blast, RAEB) 和过量芽细胞顽固性贫血合并急性转化 (refractory anemia with excess blast in transformation, RAEB-T) ; 以及骨髓增生综合征 (myeloproliferative syndrome) 。

[0232] 在一些实施方案中, 典型的血液系统恶性肿瘤包括白血病, 例如急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性髓细胞性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和慢性髓细胞性白血病 (CML) ; 多发性骨髓瘤 (MM) ; 以及淋巴瘤, 例如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、滤泡型淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 。

[0233] 本文所述的式 (I) 的化合物和/或其药学上可接受的盐可用来达到有益的治疗或预防效果, 例如, 在患有癌症的个体中达到有益的治疗或预防效果。

[0234] 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/或其药学上可接受的盐可与另外的活性成分联合用药, 用于治疗癌症。另外的活性成分可以与本文所述的式 (I) 的化合物和/或其药学上可接受的盐分开给药, 或者可以根据本公开将其包含在药物组合物中, 例如固定剂量的复方药品。在一些实施方案中, 另外的活性成分是那些已知的或已被发现对治疗由IDH突变诱发的疾病有效的成分, 例如另一种IDH抑制剂或一种能有效拮抗与该特定的疾病相关的另一个靶点的化合物。联合用药可用于提高疗效 (例如, 通过将一种能增强本文所述的式 (I) 的化合物和/或其药学上可接受的盐的效力或有效性的化合物包含入联合用药中), 降低一种或多种副作用, 或者减少所需的本文所述的式 (I) 的化合物和/或其药学上可接受的盐的剂量。

[0235] 在一些实施方案中, 本文所述的式 (I) 的化合物 (例如, 本文中的任何化合物) 和/或其药学上可接受的盐可与抗肿瘤药剂联合用药。本文使用的术语“抗肿瘤药剂”指给予患有癌症的对象的、用于治疗癌症目的的任何药剂, 包括但不限于放疗剂、免疫疗法制剂、DNA损伤的化疗剂和干扰细胞复制的化疗剂。

[0236] DNA损伤的化疗剂的非限定性例子包括拓扑异构酶I抑制剂 (例如依立替康、托泊替康、喜树碱及其类似物或代谢物以及阿霉素) ; 拓扑异构酶II抑制剂 (例如依托泊苷、替尼泊苷、米托蒽醌、去甲氧基柔红霉素和道诺霉素) ; 烷化剂 (例如美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、噻替派、异环磷酰胺、亚硝基脲氮芥、环己亚硝脲、甲基环己亚硝脲、链脲霉素、氨烯咪胺、甲氨喋呤、丝裂霉素C和环磷酰胺) ; DNA嵌入剂 (例如顺铂、奥沙利铂和卡波铂) ; DNA嵌入剂和自由基产生剂如博来霉素; 以及核苷类似物 (例如5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、氟达拉滨、阿糖胞苷、阿扎胞苷(**VIDAZA®**)、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和羟基脲) 。

[0237] 干扰细胞复制的化疗剂包括: 紫杉醇、紫杉萜及有关的类似物; 长春新碱、长春碱及有关的类似物; 镇静剂及有关的类似物 (例如CC-5013和CC-4047) ; 蛋白酪氨酸激酶抑制剂 (例如甲磺酸伊马替尼和吉非替尼) ; 蛋白酶体抑制剂 (例如硼替佐米) ; NF- κ B抑制剂, 包括I κ B激酶抑制剂; 与癌症中过度表达的蛋白结合从而下调细胞复制的抗体 (例如曲妥单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗和贝伐单抗) ; 以及其他的蛋白或酶抑制剂, 已知这些蛋白或酶

在癌症中会被上调、过度表达或激活,并且对它们的抑制能够下调细胞复制。

实施例

[0238] 下述实施例是对本发明的举例说明,不以任何方式限制本发明。所给出的数据(如,量、温度等)力争保证其准确性,但是本领域技术人员应当理解其会有一些实验误差和偏移。除非另外说明,否则所有份数均是重量份数,温度为摄氏温度,压力为大气压或接近大气压。所有质谱数据均由安捷伦(Agilent) 6120和1100测得。除了合成的中间体外,本发明所用的所有试剂均为商业渠道获得。除试剂外所有化合物的名称均由Chemdraw 12.0生成。

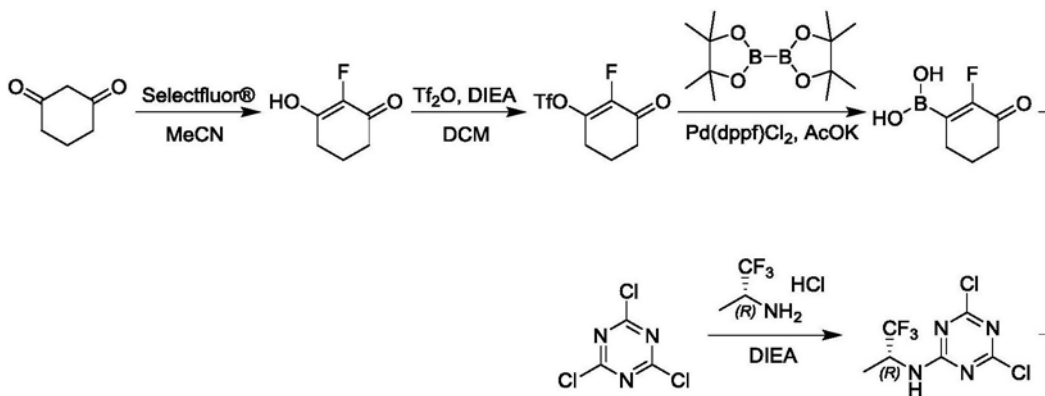
[0239] 在本申请的任何结构式中,如果任何原子上存在空余化合价,该空余化合价实际上是为了简便没有具体描绘的氢原子。

[0240] 在本申请中,如果针对一个化合物同时给出了该化合物的名称和结构式,在二者不一致的情况下,以化合物的结构为准,除非上下文表明化合物的结构不正确、而名称正确。

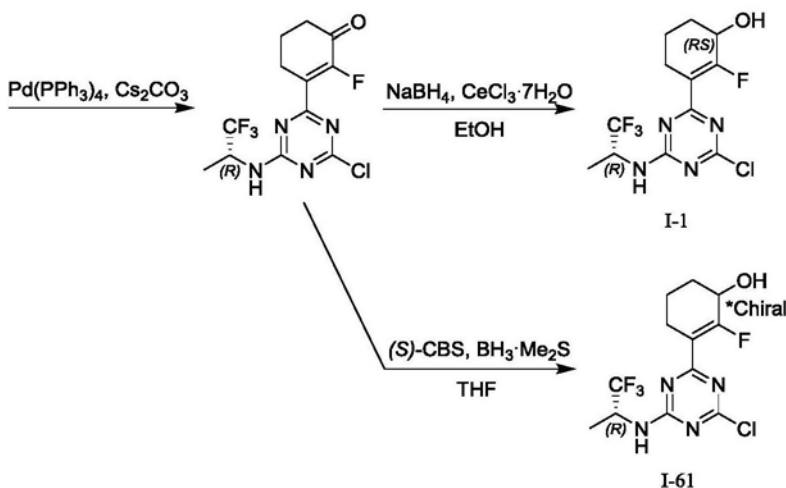
[0241] 以下实施例中使用的缩写表:

[0242]	AcOK	乙酸钾
[0243]	BAST	双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫
[0244]	BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
[0245]	t-BuONa	叔丁醇钠
[0246]	(n-Bu ₃ Sn) ₂	1,1,1,2,2,2-六丁基二锡
[0247]	(S)-CBS	(S)-3,3-二苯基-1-甲基吡咯烷基[1,2-c]-1,3,2-恶唑
[0248]		硼烷
[0249]	CD ₃ OD	氘代甲醇
[0250]	DAST	二乙胺基三氟化硫
[0251]	DCM	二氯甲烷
[0252]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0253]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0254]	DMSO-d ₆	氘代二甲亚砜
[0255]	EtOAc	乙酸乙酯
[0256]	Et ₃ N	三乙胺
[0257]	EtOH	乙醇
[0258]	Et ₂ Zn	二乙基锌
[0259]	g	克
[0260]	HC(OMe) ₃	原甲酸三甲酯
[0261]	L	升
[0262]	LiHMDS	双三甲基硅基胺基锂
[0263]	M	摩尔/升
[0264]	MeOH	甲醇
[0265]	MeCN	乙腈

[0266]	mg	毫克
[0267]	mL	毫升
[0268]	mmol	毫摩尔
[0269]	mol	摩尔
[0270]	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
[0271]	NaOMe	甲醇钠
[0272]	NaOEt	乙醇钠
[0273]	NCS	N-氯代丁二酰亚胺
[0274]	NFSI	N-氟代双苯磺酰胺
[0275]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	二(三苯基膦)二氯化钯
[0276]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
[0277]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯
[0278]	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物
[0279]	Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
[0280]	PE	石油醚
[0281]	Selectfluor®	氟试剂,1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸)盐
[0282]	TBAF	四丁基氟化铵
[0283]	TFA	三氟乙酸
[0284]	Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
[0285]	THF	四氢呋喃
[0286]	TsOH·H ₂ O	一水合对甲基苯磺酸
[0287]	实施例1	
[0288]	中间体的制备	
[0289]	中间体I-1	
[0290]	3-(4-氯-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇和中间体I-61	
[0291]	(*) 3-(4-氯-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇	



[0292]



[0293] (A) 2-氟-3-羟基环己-2-烯-1-酮

[0294] 室温下在反应瓶中依次加入MeCN (1.2L)、1,3-环己二酮 (30g, 268mmol)、**Selectfluor®** (94.8g, 268mmol)。氮气保护下,反应在70℃搅拌96小时。反应结束后,减压蒸干,加入二氯甲烷 (1.2L)。过滤,滤液浓缩,用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱) 纯化得到白色固体产物 (7.7g, 收率22%)。MS (m/z): 131.1 [M+H]⁺

[0295] (B) 2-氟-3-氧代环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯

[0296] 将2-氟-3-羟基环己-2-烯-1-酮 (208mg, 1.6mmol) 溶解在二氯甲烷中,冷却至0℃。依次加入DIEA (415mg, 3.2mmol) 和Tf₂O (540mg, 1.92mmol)。氮气保护下,反应在0℃搅拌2小时。反应结束后加入水,用二氯甲烷萃取,浓缩,用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化得到黄色油状产物 (220mg, 收率52.5%)。MS (m/z): 263.0 [M+H]⁺

[0297] (C) (R)-4,6-二氯-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺

[0298] 将2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (9.1g, 49.3mmol) 溶于干燥的THF中,冷却至0℃,向溶液加入(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐 (7.37g, 49.3mmol)。反应液在室温下搅拌16小时。反应结束后,用碳酸氢钠水溶液调节pH至7,乙酸乙酯萃取,收集有机相,浓缩,用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱) 纯化得到无色油状产物 (7.8g, 收率60.6%)。MS (m/z): 260.9 [M+H]⁺

[0299] (D) (R)-3-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-酮

[0300] 氮气保护下,在反应瓶中,依次加入2-氟-3-氧代环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯

(4.0g, 15.3mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(4.3g, 16.8mmol)、AcOK(3.8, 38.3mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.63g, 0.77mmol)以及1,4-二氧六环(40mL)。加热至回流搅拌2小时。反应结束后,冷却至室温,依次加入(R)-4,6-二氯-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(4.0g, 15.3mmol)、碳酸铯(14.4g, 38.3mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.89g, 0.77mmol)以及水(8mL)。加热至80℃搅拌2小时。冷却至室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(0.8g, 收率15.4%)。MS(m/z):339.0[M+H]⁺

[0301] (E) 3-(4-氯-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇

[0302] 在反应瓶中加入(R)-3-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-酮(1150mg, 3.41mmol),七水三氯化铯(1269mg, 3.41mmol)以及乙醇(20mL)。反应液冷却至0℃,加入硼氢化钠(130mg, 3.41mmol)。反应在0℃搅拌2小时。反应结束后,加入饱和氯化铵水溶液(10mL)和水(50mL),乙酸乙酯萃取,收集有机相,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(800mg, 收率68.9%)。MS(m/z):341.2[M+H]⁺

[0303] (F) (*) 3-(4-氯-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇

[0304] 氮气保护,冰浴冷却,将1mol/L(S)-CBS/THF溶液(2.4mL, 2.4mmol)加入无水THF(5mL)中,然后将2mol/L硼烷二甲硫醚/THF溶液(2.4mL, 4.8mmol)快速加入其中,搅拌2分钟后,滴加(R)-3-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-酮(800mg, 2.4mmol)/THF(3mL)溶液。冰浴下搅拌一小时,加入甲醇(0.5mL),乙酸乙酯(10mL)和水(20mL),收集有机相,水相再用10mL乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,粗产品通过闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(360mg)。MS(m/z):341.2[M+H]⁺

[0305] 下表中的化合物是参照中间体I-1的制备过程,采用相应的试剂制备的。

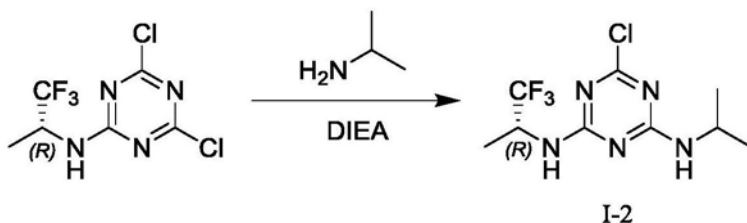
中间体	结构式	MS (M+H) ⁺
I-22		314.0
I-23		279.1
I-24		265.1
I-25		323.0
I-80		285.0

[0306]

[0307] 中间体I-2

[0308] (R)-6-氯-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0309]



[0310] 在封管中,依次加入 (R)-4,6-二氯-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺 (3.5g, 13.4mmol)、异丙胺 (872mg, 14.7mmol)、DIEA (3.5g, 26.8mmol) 和 THF (20mL)。加热至 50℃ 搅拌过夜。反应结束后,冷却到室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化得到白色固体产物 (3.8g, 收率 100%)。MS (m/z): 284.0 [M+H]⁺

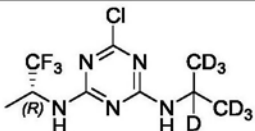
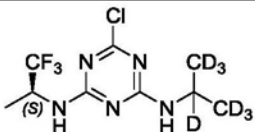
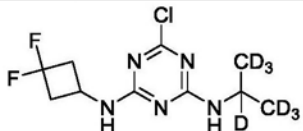
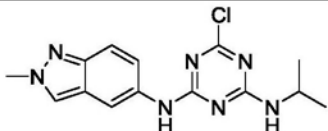
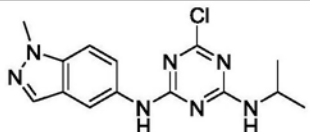
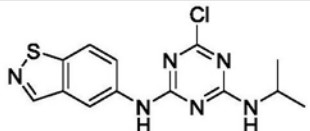
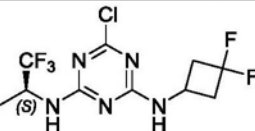
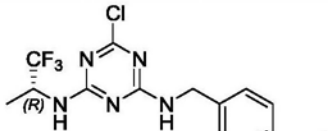
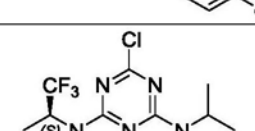
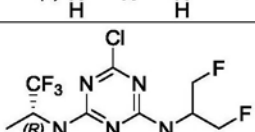
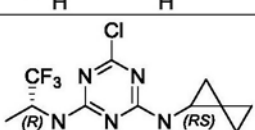
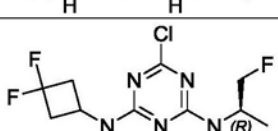
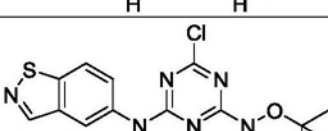
[0311] 下表中的化合物是参照中间体 I-2 的制备过程,采用相应的试剂制备的。

[0312]

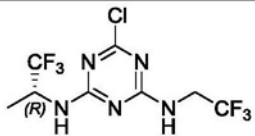
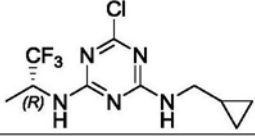
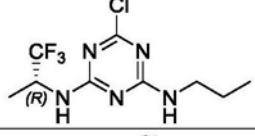
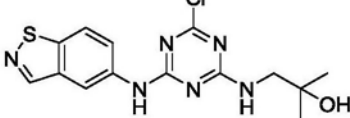
中间体	结构式	MS (M+H) ⁺
I-7		314.0
I-8		312.0
I-9		332.0
I-11		346.0
I-12		310.0
I-13		298.1
I-14		346.0
I-15		296.0

[0313]

I-16		282.0
I-17		300.0
I-18		284.0
I-19		270.0
I-20		324.1
I-21		333.0
I-30		332.0
I-31		310.0
I-33		352.2
I-35		298.1
I-36		276.0
I-37		278.0
I-38		290.0

I-39		291.1
I-40		291.1
I-42		285.1
I-49		318.0
I-50		318.0
I-51		321.0
I-54		332.0
I-55		362.1
I-71		284.0
I-72		320.4
I-73		308.1
I-74		296.1
I-75		350.9

[0314]

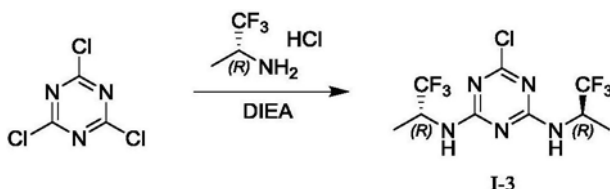
I-76		323.9
I-77		296.0
I-78		284.0
I-79		351.0

[0315]

[0316] 中间体I-3

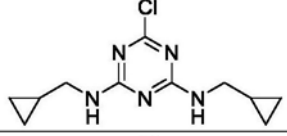
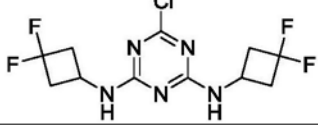
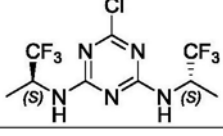
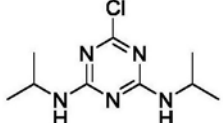
[0317] 6-氯-N²,N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0318]



[0319] 0℃下,在反应瓶中依次加入1,4-二氧六环(50mL)、2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(1.84g,10mmo)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(2.99g,20mmo1)和DIEA(5.17g,40mmo1)。加热至60℃搅拌4小时。反应结束后,浓缩,用闪式柱色谱法(水/甲醇=100:0-0:100梯度洗脱)纯化,得到黄色固体产物(2.50g,收率74%)。MS(m/z):338.0[M+H]⁺

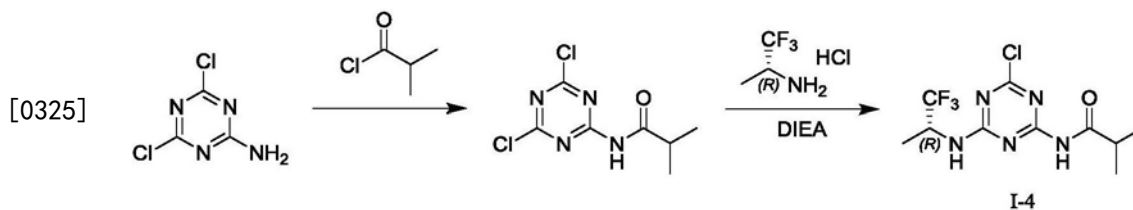
[0320] 下表中的化合物是参照中间体I-3的制备过程,采用相应的试剂制备的。

中间体	结构式	MS (M+H) ⁺
I-6		254.1
I-10		326.0
I-32		338.0
I-34		230.1

[0322]

[0323] 中间体I-4

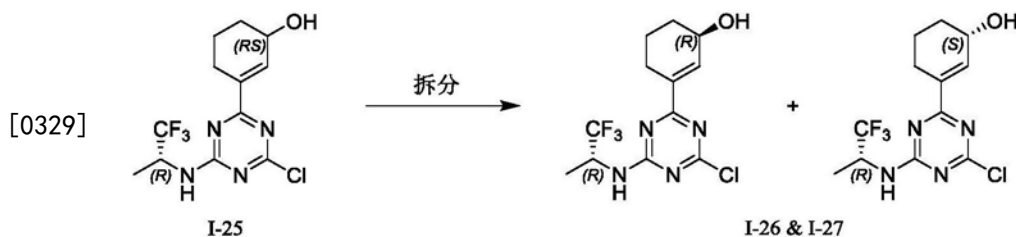
[0324] (R)-N-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)异丁酰胺



[0326] 将4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-胺(1g,6.06mmol)加入异丁酰氯(5mL)中,加热至100℃反应两小时。反应结束后,冷却至室温,浓缩,得到黄色固体N-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)异丁酰胺。将得到的N-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)异丁酰胺,(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(900mg,6.06mmol)和DIEA(2.34g,18.18mmol)加入到1,4-二氧六环(10mL)中,加热至回流,反应2小时。反应结束后,加入水淬灭,用乙酸乙酯(20mL)萃取,有机相减压蒸除溶剂,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到(R)-N-(4-氯-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)异丁酰胺(80mg)。MS(m/z):312.1[M+H]⁺

[0327] 中间体I-26&I-27

[0328] 3-(4-氯-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体

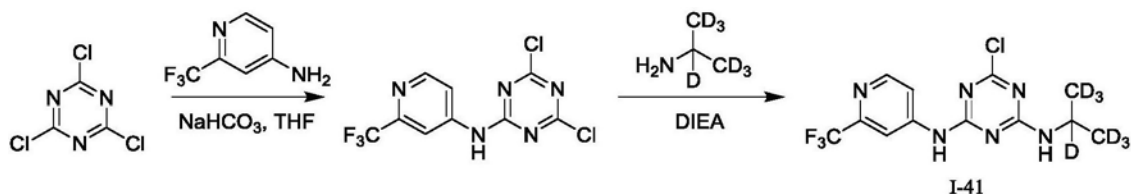


[0330] 中间体I-25通过手性HPLC拆分得到光学纯的非对映异构化合物(R)-3-(4-氯-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇和(S)-3-(4-氯-6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇(手性HPLC条件:柱:AS-H;流动相:正庚烷/异丙醇=80:20;流速:0.5mL/分钟;检测波长:UV 254nm)。第一个洗脱液(R_f=1.703分钟)蒸干后得到的异构体,命名为I-26,de值为100%,MS(m/z):400.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(R_f=2.067分钟)蒸干后得到的异构体,命名为I-27,de值为99.4%,MS(m/z):400.1[M+H]⁺。

[0331] 中间体I-41

[0332] 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

[0333]



[0334] (A) 4,6-二氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺

[0335] 将2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(1.84g,10mmol)和2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(1.62g,10mmol)溶于干燥的THF(20mL)中,冷却至0℃,加入碳酸氢钠(1.68g,20mmol)。反应在室温下搅拌16小时。反应结束后,过滤,滤液浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-

0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(2.68g,收率86%)。MS (m/z):309.9[M+H]⁺

[0336] (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

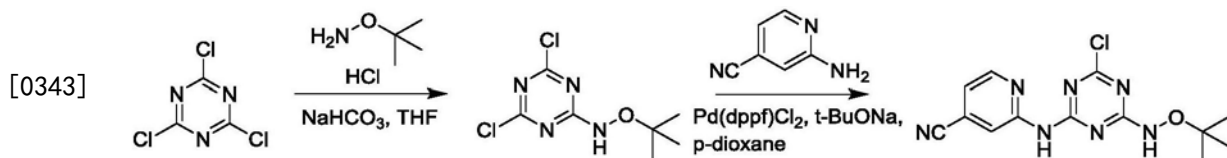
[0337] 在封管中,依次加入4,6-二氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(465mg,1.5mmol)、丙-d₇-2-胺盐酸盐(154mg,1.5mmol)、二异丙基乙基胺(388mg,3.0mmol)和1,4-二氧六环(20mL)。加热至60℃搅拌5小时。反应结束后,冷却到室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(485mg,收率95%)。MS (m/z):340.0[M+H]⁺

[0338] 下表中的化合物是参照中间体I-41的制备过程,采用相应的试剂制备的。

中间体	结构式	MS (M+H) ⁺
[0339] I-43		268.0
I-44		308.0
I-45		304.0
I-53		334.0
[0340] I-59		329.0
I-63		363.0
I-66		363.0
I-68		364.0

[0341] 中间体I-46

[0342] 2-((4-(叔丁氧氨基)-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)异烟腈



[0344] (A) 0-叔丁基-N-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)羟胺

[0345] 将2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(0.92g,5mmol)和0-叔丁基羟胺盐酸盐(0.63g,5mmol)溶于干燥的THF(50mL)中,冷却至0℃,加入碳酸氢钠(1.26g,15mmol)。反应在0℃下搅拌2小时。反应结束后,过滤,滤液浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到无色油状产物(0.83g,收率80%)。MS(m/z):237.0[M+H]⁺

[0346] (B) 2-((4-(叔丁氧氨基)-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)异烟腈

[0347] 在封管中,依次加入0-叔丁基-N-(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)羟胺(0.83g,4.0mmol)、2-氨基异烟腈(0.48g,4.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.15g,0.2mmol)、叔丁醇钠(0.77g,8.0mmol)和1,4-二氧六环(10mL)。加热至90℃搅拌3小时。反应结束后,冷却到室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到黄色固体产物(109mg,收率8%)。MS(m/z):320.0[M+H]⁺

[0348] 下表中的化合物是参照中间体I-46的制备过程,采用相应的试剂制备的。

[0349]

中间体	结构式	MS (M+H) ⁺
I-47		329.0
I-48		315.0
I-52		305.0
I-56		358.0
I-57		304.1
I-58		295.0
I-60		295.1
I-62		369.0
I-64		385.0

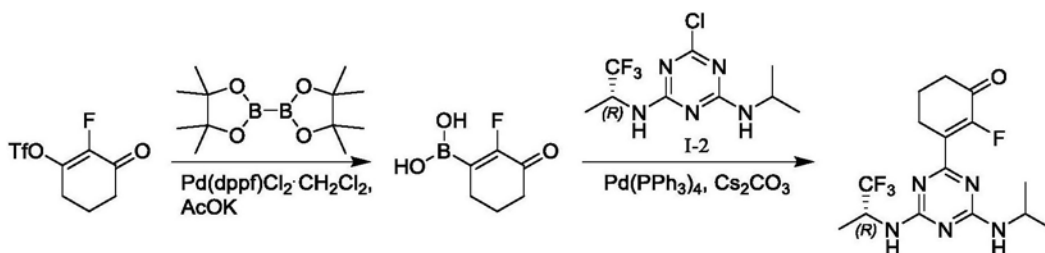
I-65		313.0
I-67		283.0
I-69		304.0
[0350] I-70		308.0
I-5		304.0
I-28		309.0
I-29		310.0

[0351] 实施例2

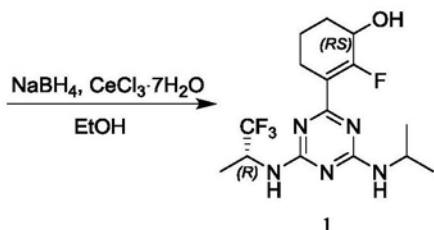
[0352] 化合物1-221的合成

[0353] 化合物1

[0354] 2-氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇



[0355]



[0356] (A) (R)-2-氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)庚-2-烯-1-酮

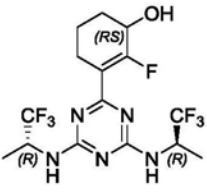
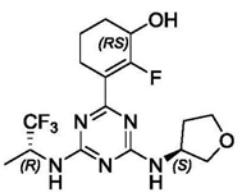
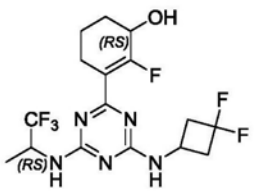
[0357] 氮气保护下,在反应瓶中,依次加入2-氟-3-氧代环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯(220mg,0.84mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(234mg,0.92mmol)、AcOK(206mg,2.10mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CHCl₂(32mg,0.04mmol)以及1,4-二氧六环(20mL)。加热至回流搅拌16小时。反应结束后,冷却至室温,依次加入中间体I-2(238mg,0.84mmol)、碳酸铯(682mg,2.1mmol)、Pd(PPh₃)₄(46.2mg,0.04mmol)以及水(4mL)。加热至80℃搅拌2小时。冷却至室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(160mg,收率52.8%)。MS(m/z):362.1[M+H]⁺

[0358] (B) 2-氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)庚-2-烯-1-醇

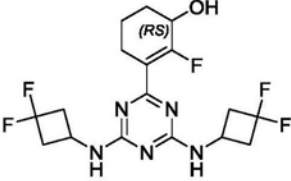
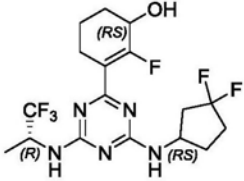
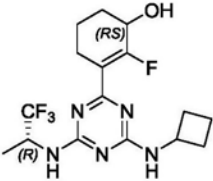
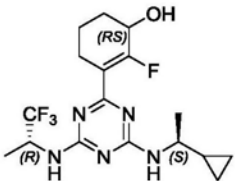
[0359] 将(R)-2-氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)庚-2-烯-1-酮(80mg,0.22mmol)和七水三氯化铈(107mg,0.29mmol)溶于乙醇(5mL)。反应液冷到0℃,加入硼氢化钠(11mg,0.29mmol)。反应在0℃下搅拌2小时。反应结束后,加入饱和氯化铵溶液(2mL)和水(20mL),用乙酸乙酯萃取,有机相浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(61mg,收率76.3%)。MS(m/z):364.1[M+H]⁺¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ4.99-4.87(m,1H),4.33-4.23(m,1H),4.19-4.07(m,1H),2.61-2.47(m,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)。

[0360] 下表中的化合物是参照化合物1的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

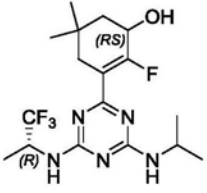
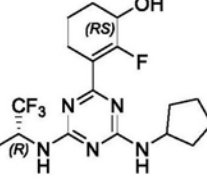
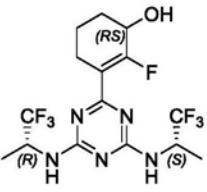
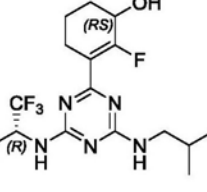
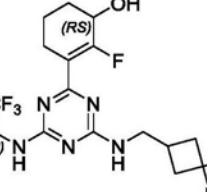
[0361]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
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

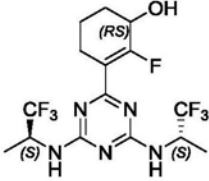
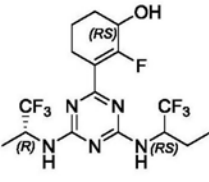
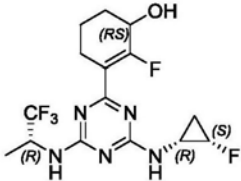
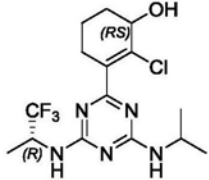
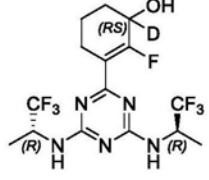
[0362]

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

[0363]

9		392.3	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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

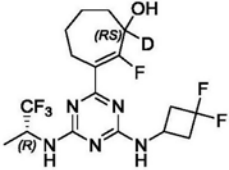
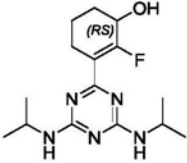
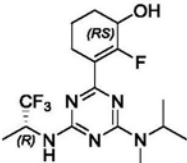
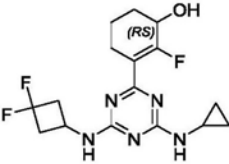
[0364]

14		418.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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
16		380.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.12-4.92 (m, 1H), 4.80-4.53 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 1H), 1.97-1.60 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 3H), 1.2-1.06 (m, 1H), 1.02-0.87 (m, 1H).	I-1
17		380.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 5.00-4.92 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 2.50-2.27 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 6H).	I-2
18		419.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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).	I-3

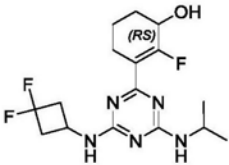
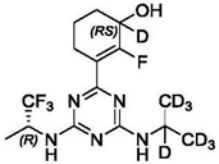
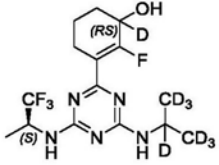
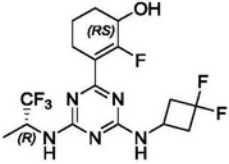
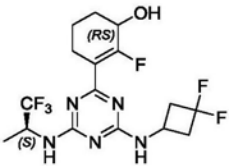
[0365]

19		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).	I-10
20		420.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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).	I-10
21		432.3	¹ H NMR (400MHz, 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).	I-3
22		421.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.36-4.16 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 4H), 2.73-2.50 (m, 5H), 2.39-2.21 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 3H).	I-10
23		365.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.99-4.86 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 6H).	I-2

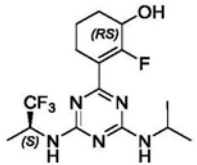
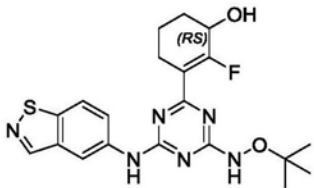
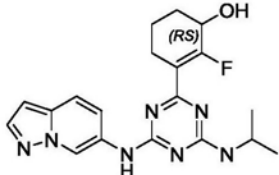
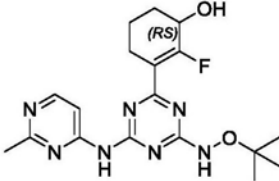
[0366]

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

[0367]

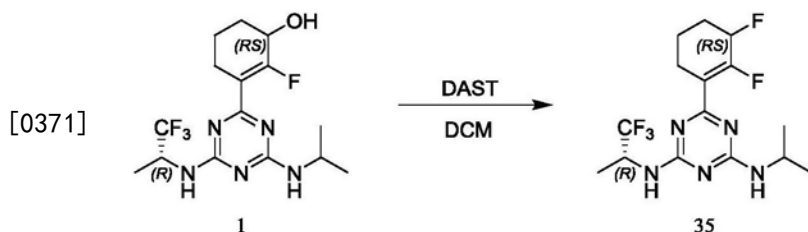
28		358.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.36-4.20 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.71-2.45 (m, 3H), 2.40-2.23 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).	I-37
29		372.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.98-4.88 (m, 1H), 2.65-2.43 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 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
32		412.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.03-4.90 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 2H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.82-2.50 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 1H), 1.94-1.60 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 3H).	I-54

[0368]

33		364.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.02-4.90 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 4.18-4.04(m, 1H), 2.66-2.49 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 1H), 2.03-1.58 (m, 4H), 1.42-1.29 (m, 3H), 1.23-1.10 (m, 6H).	I-71
34		431.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.93-8.75 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.83-8.77 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).	I-75
200		384.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.55 (s, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 1H), 7.33-7.13 (m, 1H), 6.62-6.47 (m, 1H), 4.41-4.14 (m, 2H), 2.72-2.32 (m, 2H), 1.91-1.63 (m, 4H), 1.29-1.20 (m, 6H).	I-5
205		390.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.59-8.34 (m, 2H), 4.39-4.28 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.51- 2.37 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 4H), 1.31 (s, 9H).	I-29

[0369] 化合物35

[0370] 6-(2,3-二氟环己-1-烯-1-基)-N²-异丙基-N⁴-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,4-二胺



[0372] 0℃下,化合物1(20mg,0.06mmol)溶于二氯甲烷(3mL),加入DAST(17mg,0.12mmol)。反应在0℃下搅拌2.5小时。反应结束后,加入饱和氯化铵溶液(5mL)和水(5mL),用乙酸乙酯萃取,收集有机相,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(14mg,收率70%)。MS(m/z):366.2[M+H]⁺

[0373] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.15-4.86(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)。

[0374] 下表中的化合物是参照化合物35的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

[0375]

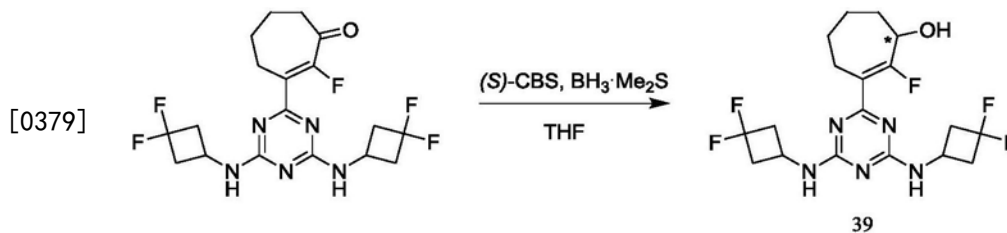
化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的中间体
36		348.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.16-6.94 (m, 1H), 5.25-5.06 (m, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 4.27-4.06 (m, 1H), 2.63-2.26 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 4H), 1.39-1.30 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.24-1.16 (m, 6H).	化合物 124

[0376]

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

[0377] 化合物39

[0378] (*) 3-(4,6-双((3,3-二氟环丁基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环庚-2-烯-1-醇

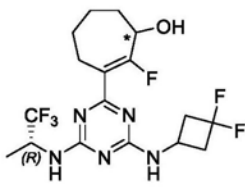
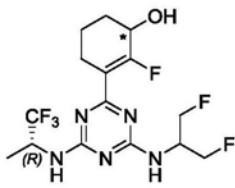
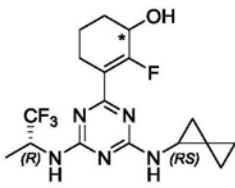


[0380] 氮气保护,冰浴冷却,将1mol/L(S)-CBS/THF溶液(1.4mL,1.4mmol)加入无水THF(5mL)中,然后将2mol/L硼烷二甲硫醚/THF溶液(1.4mL,2.8mmol)快速加入其中,搅拌2分钟后,滴加3-(4,6-双((3,3-二氟环丁基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环庚-2-烯-1-酮(使用中间体I-10参考化合物1的合成步骤得到,600mg,1.4mmol)/THF(3mL)溶液。冰浴下搅拌一小时,加入甲醇(0.5mL),乙酸乙酯(10mL)和水(20mL),收集有机相,水相再用乙酸乙酯(10mL)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,粗产品通过闪式柱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(60mg,收率10%)。MS(m/z):420.1[M+H]⁺

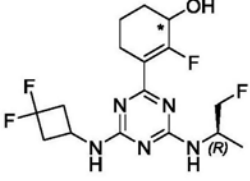
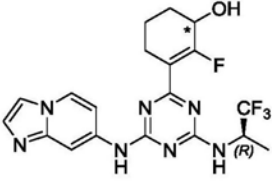
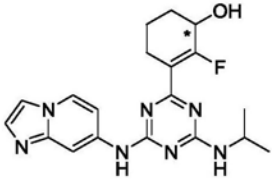
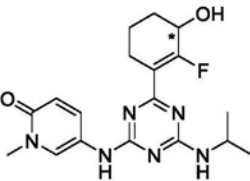
[0381] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ4.52-4.38(m,1H),4.33-4.17(m,2H),2.99-2.84(m,4H),2.71-2.48(m,5H),2.37-2.23(m,1H),2.01-1.82(m,3H),1.74-1.60(m,3H)。

[0382] 下表中的化合物是参照化合物39的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

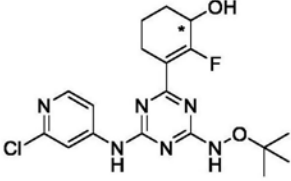
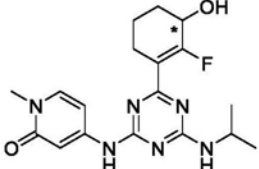
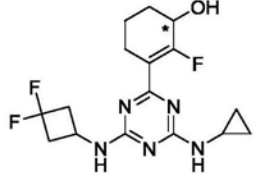
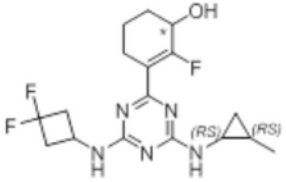
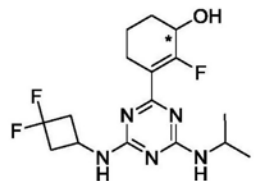
[0383]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
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

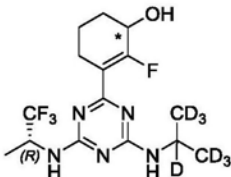
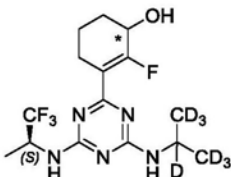
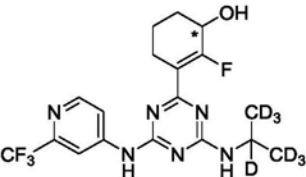
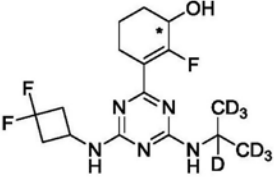
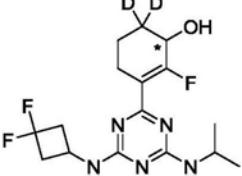
[0384]

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

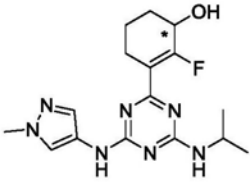
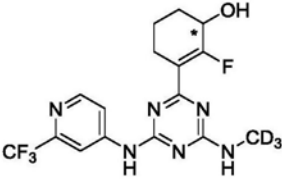
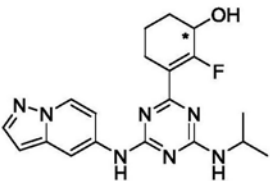
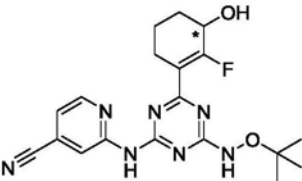
[0385]

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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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

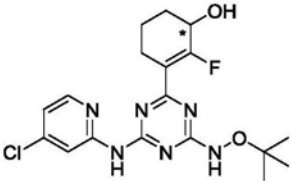
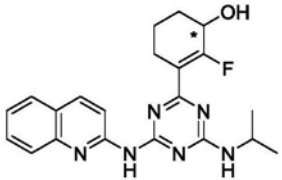
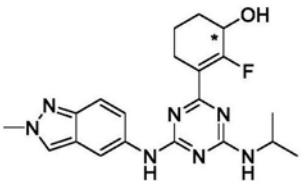
[0386]

52		371.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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

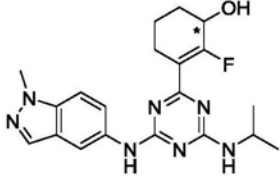
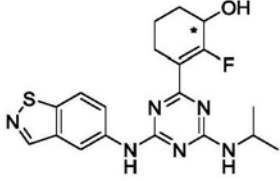
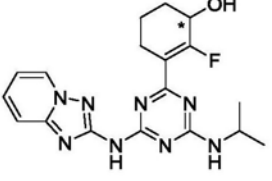
[0387]

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

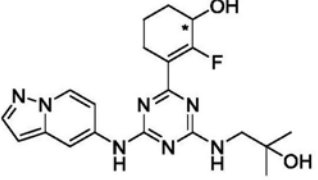
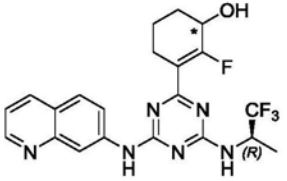
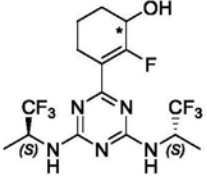
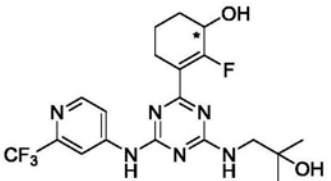
[0388]

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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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

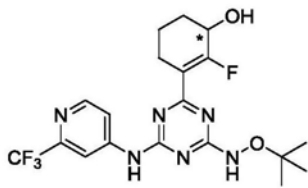
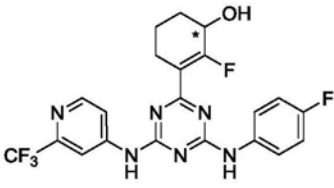
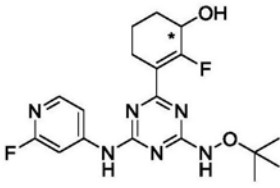
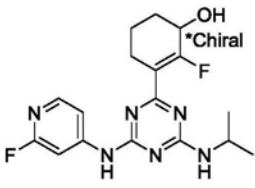
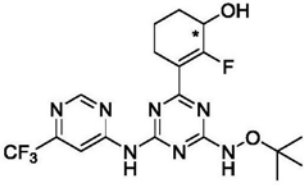
[0389]

64		398.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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

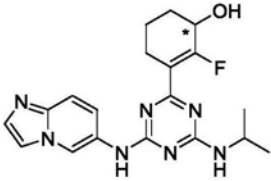
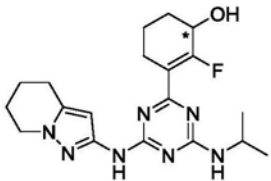
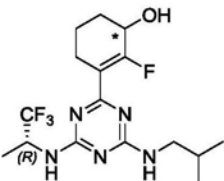
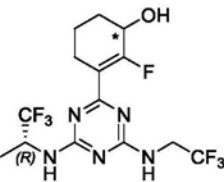
[0390]

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

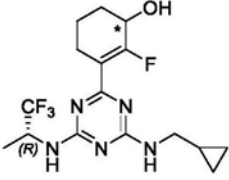
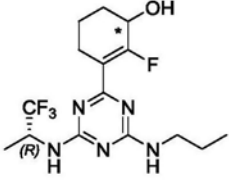
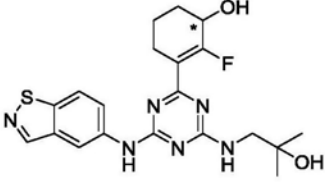
[0391]

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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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

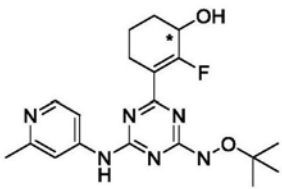
[0392]

76		384.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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

[0393]

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

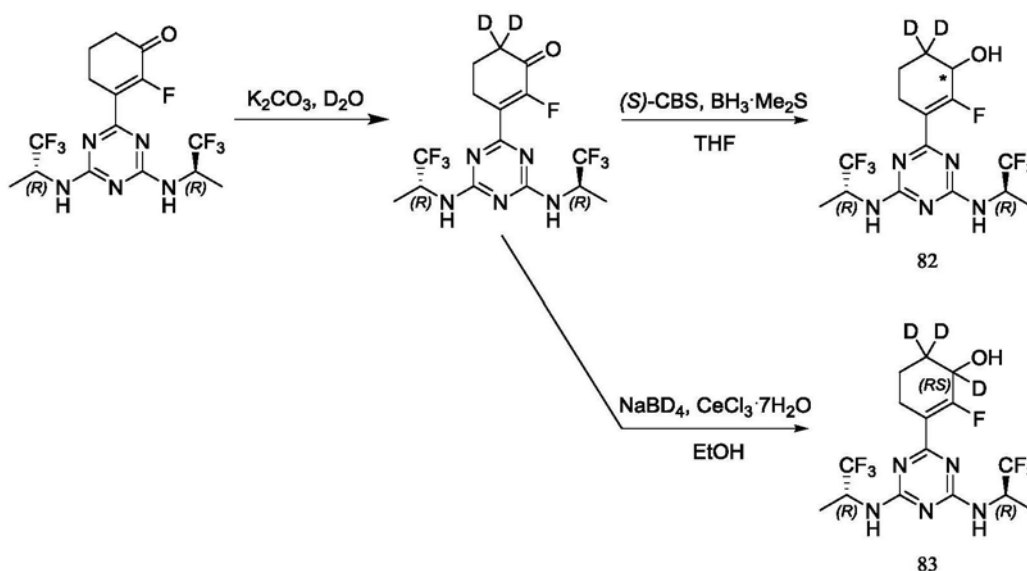
[0394]

204		389.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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
-----	---	-------	--	------

[0395] 化合物82和83

[0396] (*) 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-6,6-双氘-1-醇和

[0397] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1,6,6-三氘-1-醇



[0398]

[0399] (A) 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-酮-6,6-双氘

[0400] 将3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-酮(使用中间体I-3参考化合物1的合成步骤得到,114mg,0.27mmol)溶于1,4-二氧六环(6mL),加入重水(2mL)和碳酸钾(75mg,0.54mmol),在80℃下搅拌4.5小时。蒸干溶剂,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到黄色油状产物(64mg,收率56%)。MS (m/z):418.0[M+H]⁺ (B) (*) 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-6,6-双氘-1-醇[0401] 参照化合物39的合成,得到化合物82。MS (m/z):420.1[M+H]⁺[0402] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): 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)。

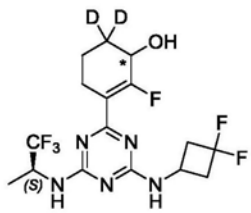
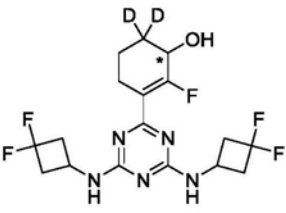
[0403] (C) 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1,6,6-三氘-1-醇

[0404] 使用硼氟化钠,参考化合物1的反应步骤(B),得到化合物83。MS (m/z) :421.1 [M+H]⁺

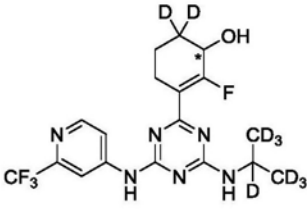
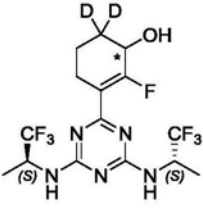
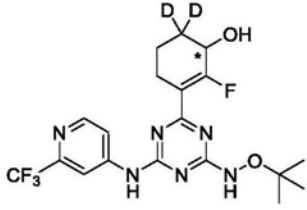
[0405] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) :δ5.00-4.87 (m, 2H) , 2.63-2.53 (m, 1H) , 2.37-2.26 (m, 1H) , 1.81-1.69 (m, 1H) , 1.67-1.60 (m, 1H) , 1.37-1.31 (m, 6H) 。

[0406] 下表中的化合物是参照化合物82的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

[0407]

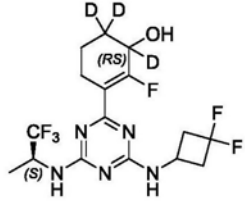
化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的中间体
84		414.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.98-4.89 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.75-2.46 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H).	I-54
85		408.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.36-4.14 (m, 3H), 2.98-2.85 (m, 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

[0408]

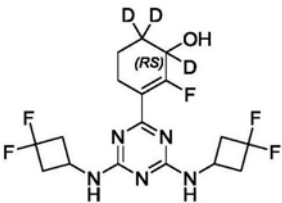
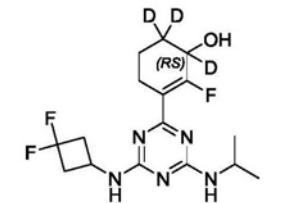
86		422.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.60-8.23 (m, 2H), 8.10-7.75 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H).	I-41
87		420.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.02-4.88 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.88-1.72 (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

[0409] 下表中的化合物是参照化合物83的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

[0410]

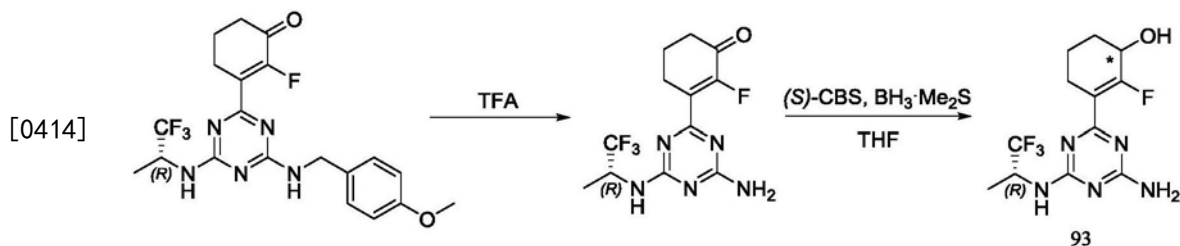
化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
90		415.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.98-4.89 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.75-2.46 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H).	I-54

[0411]

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

[0412] 化合物93

[0413] (*) 3-(4-氨基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇



[0415] (A) (R)-2-氟-3-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-酮

[0416] 使用中间体I-55,参照化合物1使用中间得到。MS (m/z): 440.1 [M+H]⁺ (B) 3-(4-氨基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇

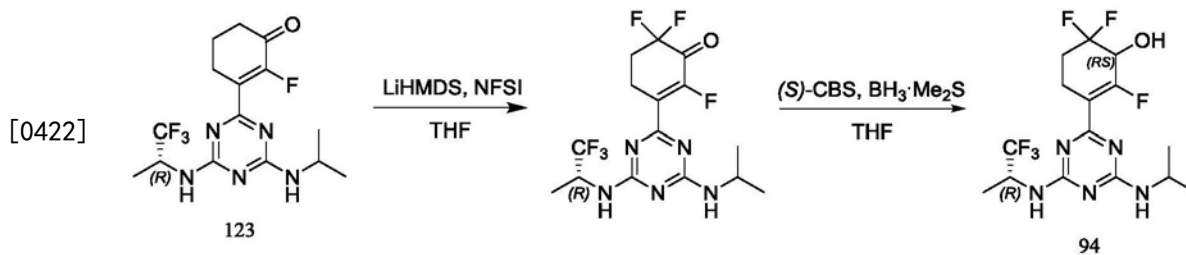
[0417] 将(R)-2-氟-3-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-酮(1.1g, 2.5mmol)溶于TFA(10mL),加热回流4小时。蒸干溶剂,用碳酸氢钠溶液洗涤。残留物通过用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到浅黄色固体。MS (m/z): 320.0 [M+H]⁺

[0418] (C) (*) 3-(4-氨基-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇

[0419] 参照化合物39的合成步骤,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)。

[0420] 化合物94

[0421] 2,6,6-三氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇



[0423] (A) (R)-2,6,6-三氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-酮

[0424] 氮气保护, -78°C 下, 向 1mol/L LiHMDS/THF 溶液 (14.85mL , 14.85mmol) 滴加化合物 123 (1.2g , 3.30mmol) 的 THF (20mL) 溶液。滴加完毕, 反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。然后向反应液慢慢滴加 NFSI (3.12g , 9.90mmol) 的 THF 溶液, 使温度升至室温并搅拌 3 小时。向反应液加入 NH_4Cl 水溶液 (30mL)。收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂, 所得残余物用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = $100:0-0:100$ 梯度洗脱) 纯化得到白色固体产物 (25mg , 收率 1.9%)。MS (m/z): 398.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0425] (B) 2,6,6-三氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇

[0426] 参照化合物 39 的制备过程, 得到化合物 94。MS (m/z): 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{H}$ NMR (400MHz , CD_3OD): $\delta 4.97-4.88$ (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)。

[0427] 下表中的化合物是参照化合物 94 的制备过程, 采用相应的中间体和试剂制备的。

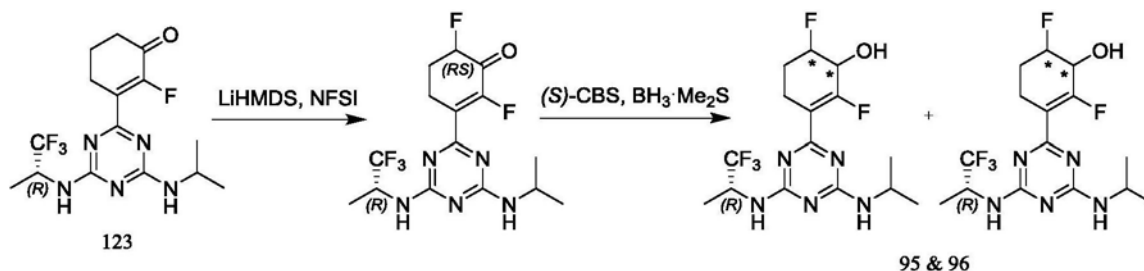
[0428]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
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				I-77
209				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). 400.0	I-79

[0429] 化合物95和96

[0430] 2,6-双氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体

[0431]



[0432] (A) (R)-2,6-双氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-酮

[0433] 氮气保护, -78°C 下, 向 1mol/L LiHMDS/THF 溶液 (14.85mL , 14.85mmol) 滴加化合物 123 (1.2g , 3.30mmol) 的 THF (20mL) 溶液。滴加完毕, 反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。然后向反应液慢慢滴加 NFSI (3.12g , 9.90mmol) 的 THF 溶液, 使温度升至室温并搅拌 3 小时。向反应液加入 NH_4Cl 水溶液 (30mL)。收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂, 所得残余物用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = $100:0:100$ 梯度洗脱) 纯化得到白色固体产物 (190mg , 收率 15.2%)。MS (m/z): $380.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[0434] (B) 2,6-双氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇

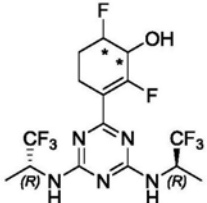
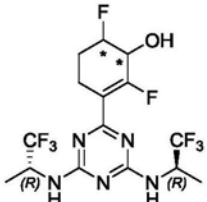
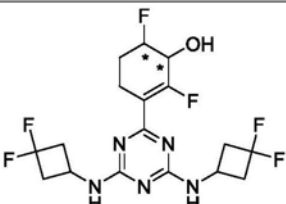
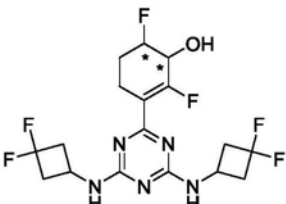
[0435] 参照化合物 39 的制备过程, 并用碱性硅胶板 (石油醚/乙酸乙酯 = $2/1$) 分离纯化得到一对非对映异构体。

[0436] 化合物 95, $R_f = 0.55$, MS (m/z): $382.1[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD): $\delta 4.97\text{--}4.90$ (m, 1H), $4.72\text{--}4.55$ (m, 1H), $4.38\text{--}4.03$ (m, 2H), $2.63\text{--}2.46$ (m, 2H), $2.06\text{--}1.90$ (m, 2H), $1.38\text{--}1.31$ (m, 3H), $1.23\text{--}1.13$ (s, 6H)。

[0437] 化合物 96, $R_f = 0.50$, MS (m/z): $382.2[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz , CD_3OD): $\delta 4.97\text{--}4.90$ (m, 1H), $4.71\text{--}4.55$ (m, 1H), $4.51\text{--}4.40$ (m, 1H), $4.20\text{--}4.05$ (m, 1H), $2.76\text{--}2.58$ (m, 1H), $2.48\text{--}2.31$ (m, 1H), $2.15\text{--}2.01$ (m, 1H), $1.98\text{--}1.81$ (m, 1H), $1.40\text{--}1.30$ (m, 3H), $1.22\text{--}1.12$ (m, 6H)。

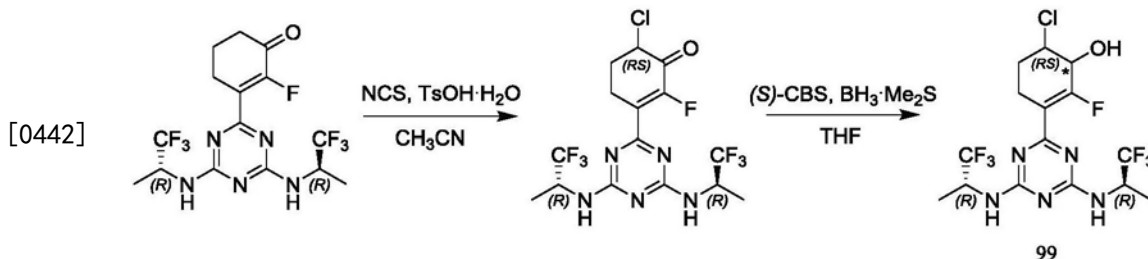
[0438] 下表中的化合物是参照化合物 95 和 96 的制备过程, 采用相应的中间体和试剂制备的。

[0439]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
97	 R _f 约= 0.55	436.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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 约= 0.50	436.1	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): 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 约= 0.55	424.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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
202	 R _f 约= 0.50	424.2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): 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

[0440] 化合物99

[0441] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯-2-氟环己-2-烯-1-醇



[0443] (A) 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯-2-氟

环己-2-烯-1-酮

[0444] 在封管中,依次加入3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-酮(使用中间体I-3参照化合物1的合成步骤得到,700mg,1.69mmol),NCS(224mg,1.69mmol),TsOH·H₂O(321mg,1.69mmol)和乙腈(10mL)。加热至80℃搅拌16小时。反应结束后,冷却到室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(320mg,收率42.2%)。MS(m/z):450.1,452.1[M+H]⁺

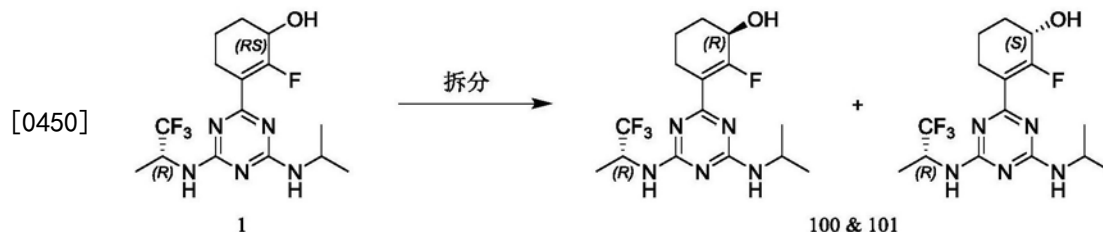
[0445] (B) 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯-2-氟环己-2-烯-1-醇

[0446] 参照化合物39的制备过程得到。MS(m/z):452.1[M+H]⁺

[0447] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.02-4.90(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)。

[0448] 化合物100和101

[0449] 2-氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



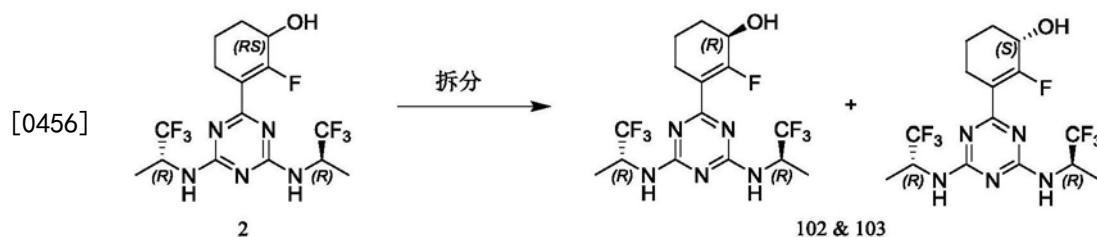
[0451] 化合物1通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物100和101(手性HPLC条件:柱:0J-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇(0.1%二乙胺)=90/10;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物100,R_f=1.230分钟)de值为100%,MS(m/z):364.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物101,R_f=1.316分钟)de值为100%,MS(m/z):364.1[M+H]⁺。

[0452] 化合物100:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.00-4.89(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)。

[0453] 化合物101:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.01-4.90(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)。

[0454] 化合物102和103

[0455] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



[0457] 化合物2通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物102和103(手性HPLC条件:柱:AD-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇(0.1%二乙胺)=80/20;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物102,Rf=1.899分钟)de值为100%,MS(m/z):418.0[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物103,Rf=2.263分钟)de值为100%,MS(m/z):418.1[M+H]⁺。

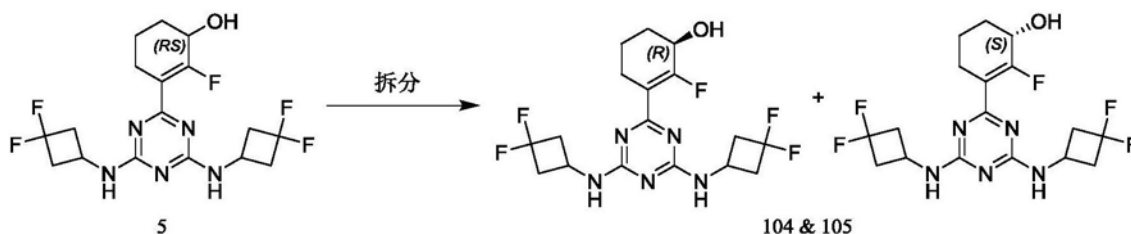
[0458] 化合物102:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.03-4.88(m,2H),4.34-4.25(m,1H),2.68-2.51(m,1H),2.41-2.26(m,1H),1.90-1.74(m,3H),1.70-1.58(m,1H),1.37-1.31(m,6H)。

[0459] 化合物103:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.02-4.87(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)。

[0460] 化合物104和105

[0461] 3-(4,6-双((3,3-二氟环丁基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇光学纯对映体

[0462]

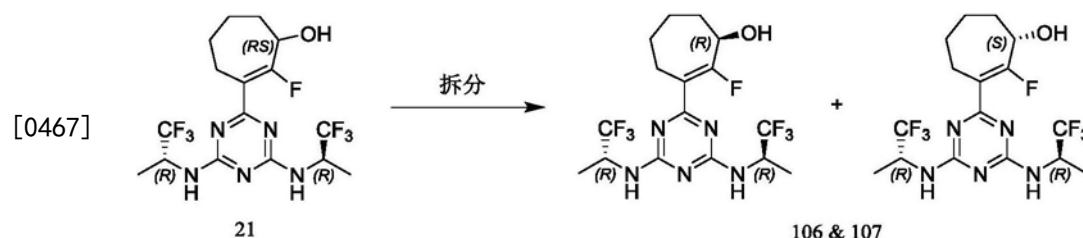


[0463] 外消旋化合物5通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的对映体化合物104和105(手性HPLC条件:柱:AD-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇(0.1%二乙胺)=70/30;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物104,Rf=3.608分钟)ee值为100%,MS(m/z):406.3[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物105,Rf=3.871分钟)ee值为100%,MS(m/z):406.3[M+H]⁺。

[0464] 化合物104:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ4.37-4.22(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)。化合物105:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ4.37-4.22(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)。

[0465] 化合物106和107

[0466] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环庚-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



[0468] 化合物21通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物106和107(手性HPLC条件:柱:AS-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=90/10;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物106,Rf=10.540分钟)de值为97.79%,MS(m/z):432.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物107,Rf=18.120分钟)de值为

97.84%, MS (m/z) : 432.2 [M+H]⁺。

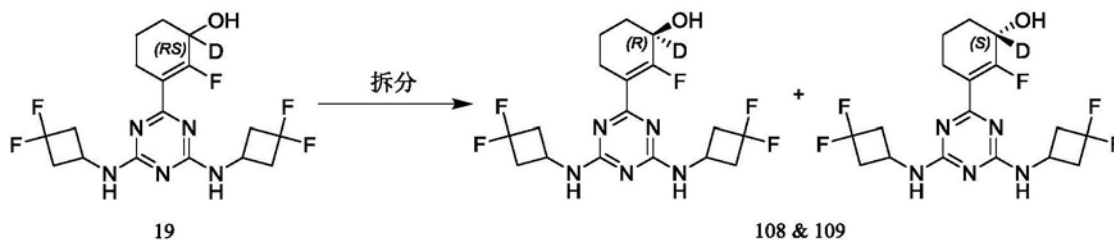
[0469] 化合物106: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ5.02-4.89 (m, 2H) , 4.53-4.41 (m, 1H) , 2.77-2.62 (m, 1H) , 2.40-2.27 (m, 1H) , 2.02-1.83 (m, 3H) , 1.74-1.61 (m, 3H) , 1.39-1.32 (m, 6H) 。

[0470] 化合物107: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ5.02-4.89 (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) 。

[0471] 化合物108和109

[0472] 3-(4,6-双((3,3-二氟环丁基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体

[0473]



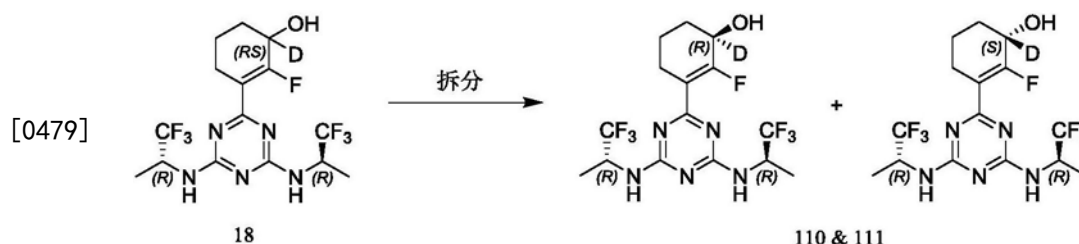
[0474] 化合物19通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物108和109(手性HPLC条件:柱:ADH-H(0.46cm I.D. × 15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=70/30;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物108, R_f=4.596分钟) de值为99.8%, MS (m/z) : 407.1 [M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物109, R_f=4.897分钟) de值为99.32%, MS (m/z) : 407.1 [M+H]⁺。

[0475] 化合物108: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ4.38-4.15 (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) 。

[0476] 化合物109: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ4.38-4.15 (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) 。

[0477] 化合物110和111

[0478] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



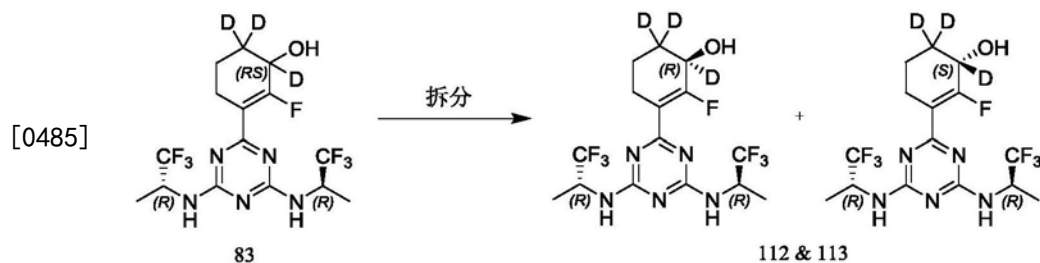
[0480] 化合物18通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物110和111(手性HPLC条件:柱:ADH-H(0.46cm I.D. × 15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=90/10;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物110, R_f=10.090分钟) de值为100%, MS (m/z) : 419.1 [M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物111, R_f=16.800分钟) de值为100%, MS (m/z) : 419.1 [M+H]⁺。

[0481] 化合物110: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ5.02-4.87 (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) 。

[0482] 化合物111: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 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)。

[0483] 化合物112和113

[0484] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1,6,6-三氘-1-醇光学纯非对映异构体



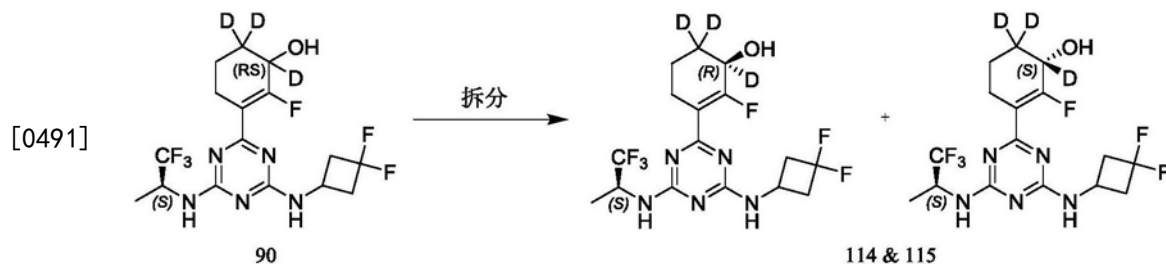
[0486] 化合物83通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物112和113(手性HPLC条件:柱:AD-H(0.46cm I.D. \times 15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=80/20;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物112, R_f =5.500分钟) de值为100%, MS (m/z): 421.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。第二个洗脱液(化合物113, R_f =7.420分钟) de值为97.54%, MS (m/z): 421.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0487] 化合物112: ^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)。

[0488] 化合物113: ^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)。

[0489] 化合物114和115

[0490] 3-(4-((3,3-二氟环丁基)氨基)-6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1,6,6-三氘-1-醇光学纯非对映异构体



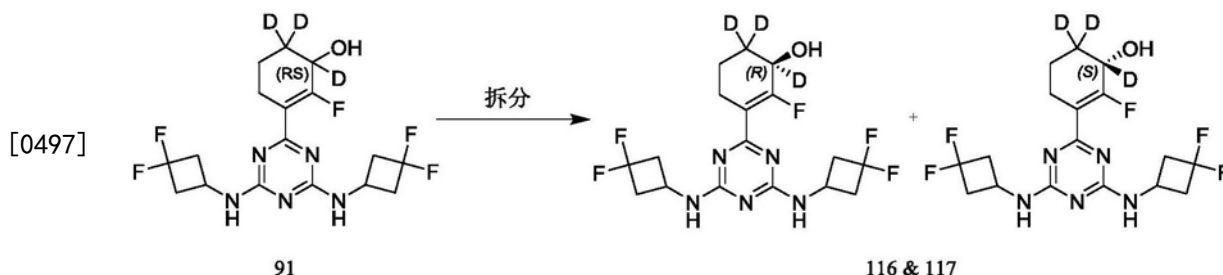
[0492] 化合物90通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物114和115(手性HPLC条件:柱:AD-H(0.46cm I.D. \times 15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=80/20;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物114, R_f =5.960分钟) de值为100%, MS (m/z): 415.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。第二个洗脱液(化合物115, R_f =7.800分钟) de值为98.30%, MS (m/z): 415.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0493] 化合物114: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 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)。

[0494] 化合物115: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): 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)。

[0495] 化合物116和117

[0496] 3-(4,6-双((3,3-二氟环丁基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1,6,6-三氘-1-醇光学纯非对映异构体



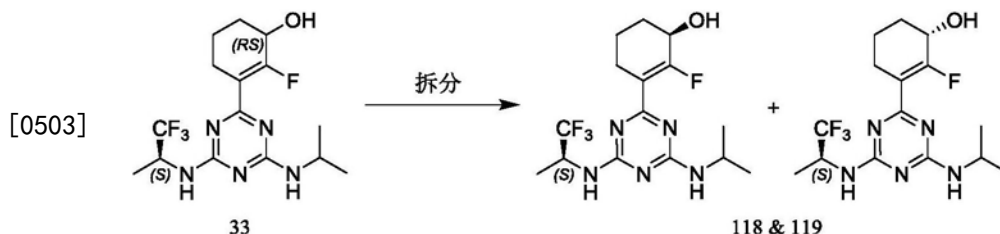
[0498] 化合物91通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物116和117(手性HPLC条件:柱:AD-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=80/20;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物116,Rf=10.170分钟)de值为100%,MS(m/z):409.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物117,Rf=13.590分钟)de值为99.160%,MS(m/z):409.1[M+H]⁺。

[0499] 化合物116:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ4.36-4.14(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)。

[0500] 化合物117:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ4.36-4.14(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)。

[0501] 化合物118和119

[0502] 2-氟-3-(4-(异丙基氨基)-6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



[0504] 化合物33通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物118和119(手性HPLC条件:柱:AS-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=90/10;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物119,Rf=1.334分钟)de值为97.56%,MS(m/z):364.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物118,Rf=1.403分钟)de值为100%,MS(m/z):364.1[M+H]⁺。

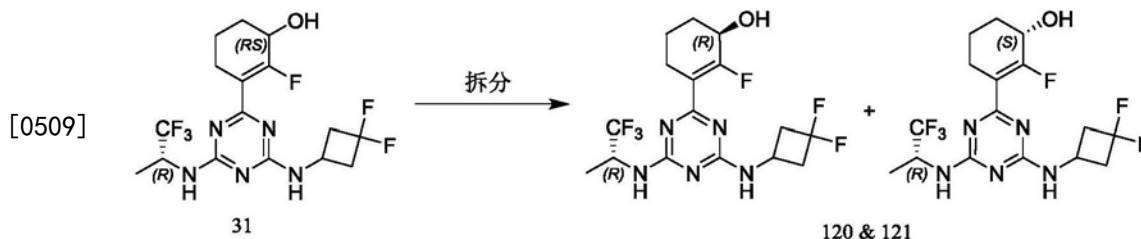
[0505] 化合物119:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.00-4.89(m,1H),4.36-4.25(m,1H),4.19-4.08(m,1H),2.68-2.50(m,1H),2.40-2.24(m,1H),1.96-1.57(m,4H),1.41-1.29(m,3H),1.23-1.12(m,6H)。

[0506] 化合物118:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.01-4.89(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)。

[0507] 化合物120和121

[0508] 3-(4-((3,3-二氟环丁基)氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三

嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



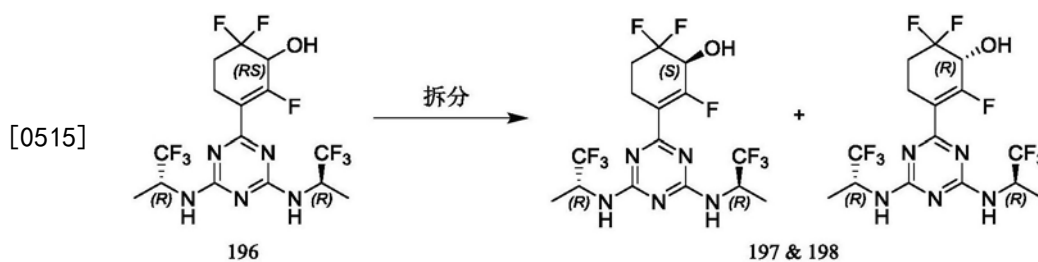
[0510] 化合物31通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物120和121(手性HPLC条件:柱:0J-H(0.46cm I.D.×25cm L);流动相:正庚烷/异丙醇(0.1%二乙胺)=90/10;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物120,Rf=2.589分钟)de值为100%,MS(m/z):412.0[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物121,Rf=3.189分钟)de值为100%,MS(m/z):412.0[M+H]⁺。

[0511] 化合物120:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.05-4.89(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)。

[0512] 化合物121:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.07-4.88(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)。

[0513] 化合物197和198

[0514] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2,6,6-三氟环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



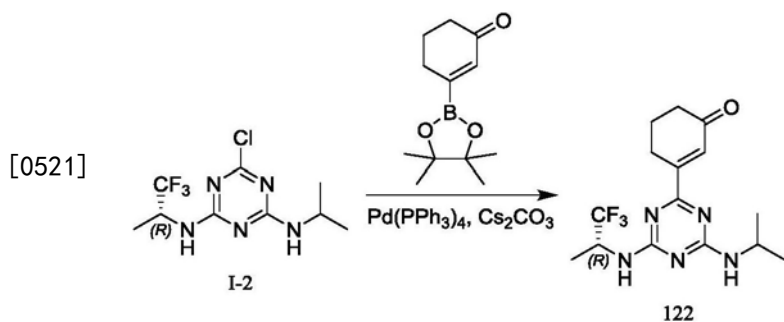
[0516] 外消旋化合物196通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的对映体化合物197和198(手性HPLC条件:柱:AD-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=90/10;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物197,Rf=4.203分钟)ee值为99.27%,MS(m/z):454.1[M+1]⁺。第二个洗脱液(化合物198,Rf=5.906分钟)ee值为97.82%,MS(m/z):454.2[M+1]⁺。

[0517] 化合物197:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.00-4.86(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)。

[0518] 化合物198:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ5.00-4.86(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)。

[0519] 化合物122

[0520] (R)-3-(4-(异丙基氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-酮



[0522] 在反应器中,依次加入中间体I-2 (500mg, 1.76mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环己-2-烯-1-酮 (391mg, 1.76mmol)、碳酸铯 (1144mg, 3.52mmol)、Pd (PPh₃)₄ (101mg, 0.09mmol)、1,4-二氧六环 (20mL) 和水 (4mL)。加热至80℃搅拌两小时。冷却到室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化得到白色固体产物 (350mg, 收率 57.9%)。MS (m/z): 344.1 [M+H]⁺

[0523] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.00 (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)。

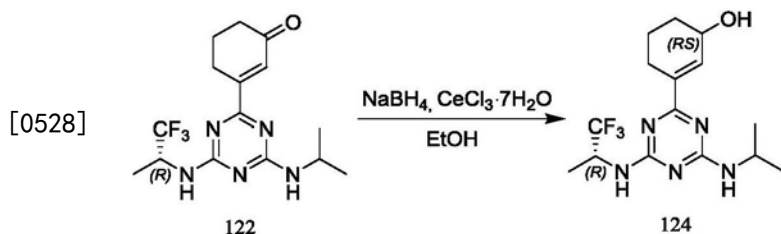
[0524] 下表中的化合物是参照化合物122的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

[0525]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的中间体
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

[0526] 化合物124

[0527] 3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇

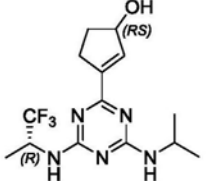
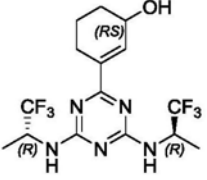


[0529] 化合物122 (250mg, 0.73mmol) 和七水三氯化铈 (353mg, 0.95mmol) 溶解在乙醇 (10mL) 中。反应液冷却至0℃,加入硼氢化钠 (36mg, 0.95mmol)。反应在0℃搅拌2小时。反应结束后,加入饱和氯化铵溶液 (3mL) 和水 (20mL),乙酸乙酯萃取,收集有机相,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化得到白色固体产物 (210mg, 收率83.3%)。MS (m/z): 346.0 [M+H]⁺

[0530] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : 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) 。

[0531] 下表中的化合物是参照化合物124的制备过程,采用相应的试剂制备。

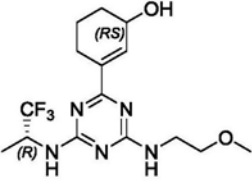
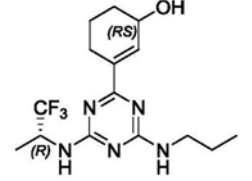
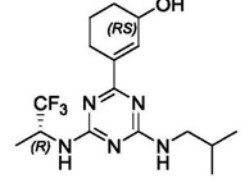
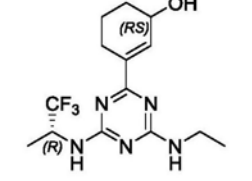
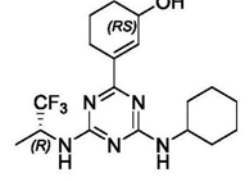
[0532]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	^1H NMR	所用的 中间体
125		332.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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

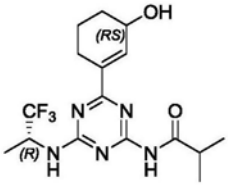
[0533]

127		388.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (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

[0534]

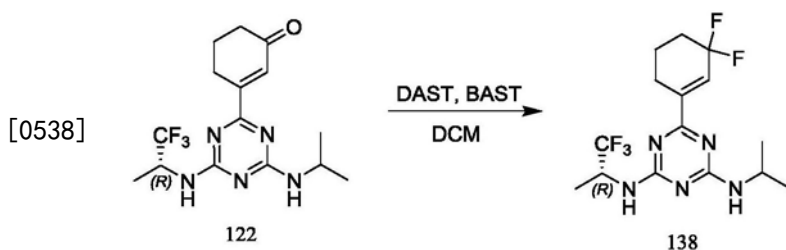
132		362.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.23-6.91 (m, 1H), 5.12-4.91 (m, 1H), 4.43-4.25 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.53-2.32 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 3H).	I-17
133		346.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.02-6.87 (m, 1H), 5.11-4.90 (m, 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	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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

[0535]

137		374.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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
-----	---	-------	---	-----

[0536] 化合物138

[0537] (R)-6-(3,3-二氟环己-1-烯-1-基)- N^2 -异丙基- N^4 -(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

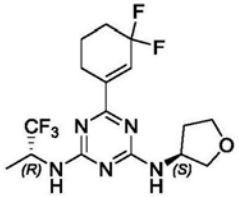


[0539] 将化合物122 (100mg, 0.29mmol)、DAST (1mL) 和BAST (1mL) 混合于二氯甲烷 (10mL) 中, 并置于封管中, 加热至80℃搅拌48小时。反应结束后, 冷却至室温, 浓缩, 用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化, 得到白色固体 (40mg, 收率38.1%)。MS (m/z): 366.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0540] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): 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)。

[0541] 下表中的化合物是参照化合物138的制备过程, 采用相应的中间体和试剂制备的。

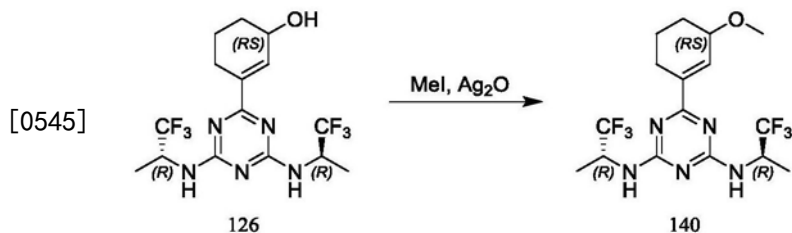
[0542]

化合物	结构式	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	$^1\text{H NMR}$	所用的 中间体
139		394.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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

[0543] 化合物140

[0544] 6-(3-甲氧基环己-1-烯-1-基)- N^2, N^4 -双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-

2,4-二胺

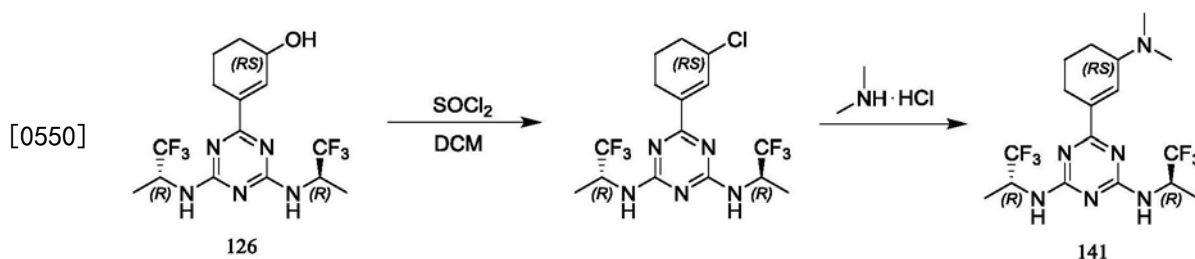


[0546] 化合物126 (100mg, 0.25mmol) 和氧化银 (115mg, 0.5mmol) 加入碘甲烷 (4mL) 中, 加热至回流, 搅拌16小时。反应结束后, 冷却至室温, 浓缩, 用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化, 得到白色固体 (60mg, 收率58.3%)。MS (m/z) : 414.0 [M+H]⁺

[0547] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ7.27-7.08 (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) 。

[0548] 化合物141

[0549] 6-(3-(二甲基氨基)环己-1-烯-1-基)-N², N⁴-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

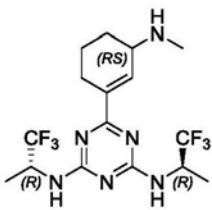


[0551] 化合物126 (50mg, 0.125mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (3mL) 中, 冰浴下加入二氯亚砷 (16mg, 0.137mmol) , 冰浴下搅拌30分钟后, 将反应液置于密闭封管中, 加入二甲胺盐酸盐 (20mg, 0.25mmol) , 加热至回流, 密闭反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入水和乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层浓缩, 用闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化, 得到白色固体 (10mg, 收率18.9%)。MS (m/z) : 427.0 [M+H]⁺

[0552] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ7.27-7.11 (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) 。

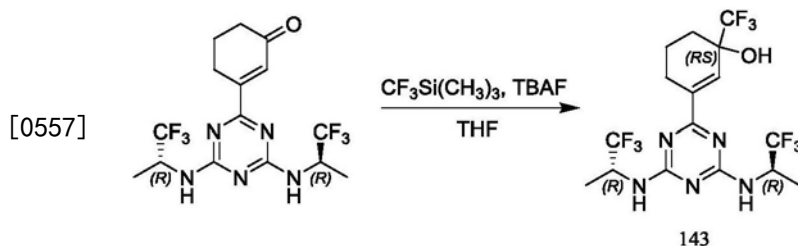
[0553] 下表中的化合物是参照化合物141的制备过程, 采用相应的中间体和试剂制备的。

[0554]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
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

[0555] 化合物143

[0556] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-1-(三氟甲基)环己-2-烯-1-醇

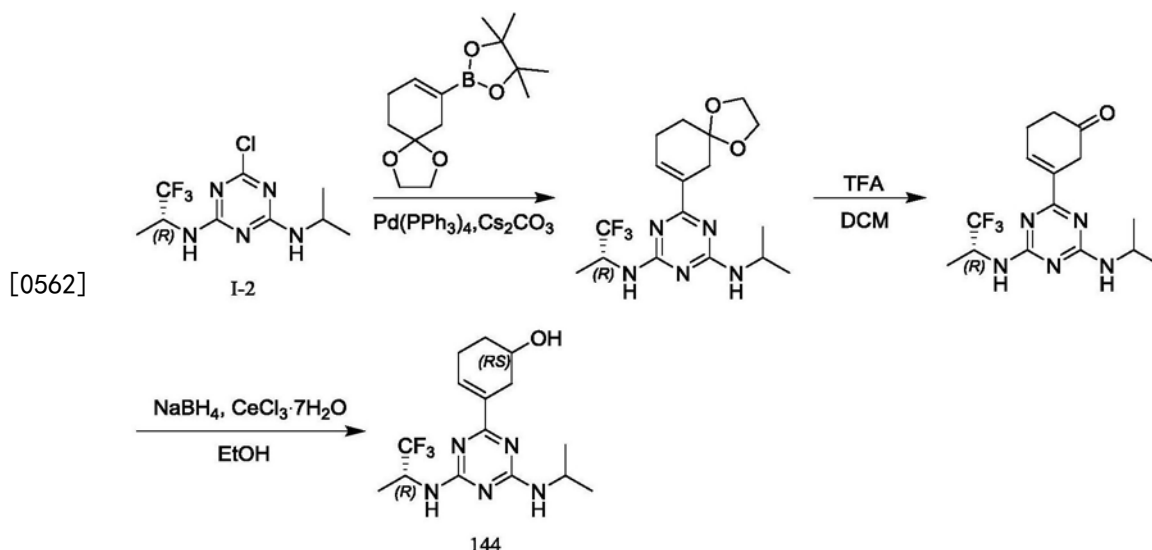


[0558] 参照化合物122制备得到3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-酮。将3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-酮(100mg,0.25mmol)和(三氟甲基)三甲基硅烷(142mg,1.25mmol)加入到无水THF(10mL)中,冰浴下加入TBAF(1M,1.25mL),加热至回流,反应两小时后,加入饱和氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到白色固体(10mg,收率8.6%)。MS (m/z):468.0[M+H]⁺

[0559] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.10 (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)。

[0560] 化合物144

[0561] 3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-3-烯-1-醇



[0563] (A) (R)-N²-异丙基-6-(1,4-二氧杂螺[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

[0564] 在反应瓶中,氮气保护下,依次加入中间体I-2(320mg,1.13mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(300mg,1.13mmol)、碳酸铯(734mg,2.26mmol)、Pd(PPh₃)₄(69mg,0.06mmol)、1,4-二氧六环(10mL)和水(2mL)。加热至80℃搅拌2小时。反应结束后,冷却至室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到白色固体。

[0565] (B) (R)-3-(4-(异丙基氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-3-烯-1-酮

[0566] 将(R)-N²-异丙基-6-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-基)-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺溶于二氯甲烷(3mL)中,加入TFA(3mL),室温反应过夜,反应结束后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,乙酸乙酯萃取,乙酸乙酯层浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到淡黄色固体(200mg,收率51.5%)。MS(m/z):344.3[M+H]⁺

[0567] (C) 3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-3-烯-1-醇

[0568] 参照化合物124的制备过程,采用(R)-3-(4-(异丙基氨基)-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-3-烯-1-酮和相应的试剂制备化合物144。MS(m/z):346.3[M+H]⁺

[0569] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.27-6.96(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)。

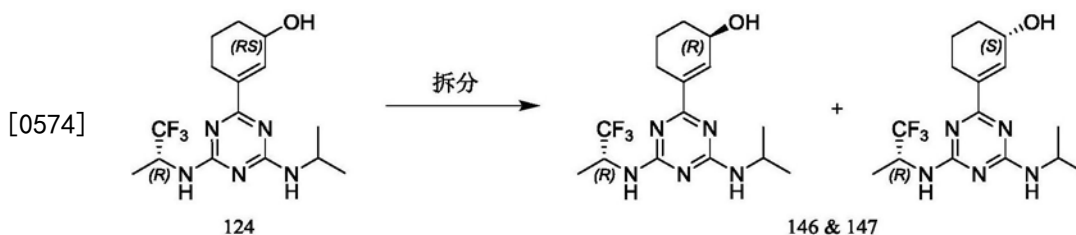
[0570] 下表中的化合物是参照化合物144的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

[0571]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
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

[0572] 化合物146和147

[0573] 3-(4-(异丙基氨基)-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



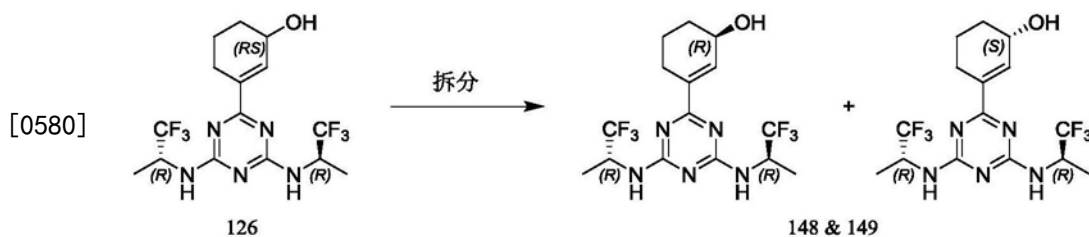
[0575] 化合物124通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物146和147(手性HPLC条件:柱:AS-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=80/20;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物146,R_f=1.526分钟)de值为100%,MS(m/z):346.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物147,R_f=1.995分钟)de值为99.774%,MS(m/z):346.1[M+H]⁺。

[0576] 化合物146:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.21-6.90(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)。

[0577] 化合物147:¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.18-6.93(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)。

[0578] 化合物148和149

[0579] 3-(4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇光学纯非对映异构体



[0581] 化合物126通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的非对映异构体化合物148和149 (手性HPLC条件:柱:AS-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇(0.1%二乙胺)=80/20;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物148,Rf=1.169分钟)de值为100%,MS(m/z):400.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物149,Rf=2.443分钟)de值为100%,MS(m/z):400.1[M+H]⁺。

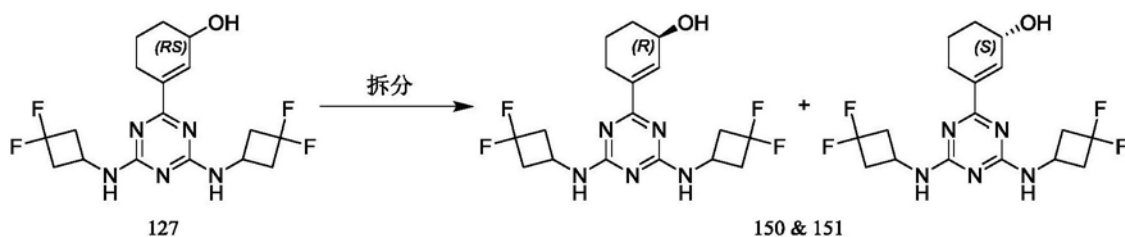
[0582] 化合物148:¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.22-7.03(m,1H),5.06-4.87(m,2H),4.36-4.26(m,1H),2.50-2.34(m,2H),1.99-1.81(m,2H),1.68-1.50(m,2H),1.38-1.31(m,6H)。

[0583] 化合物149:¹H NMR(400MHz,CD₃OD): 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)。

[0584] 化合物150和151

[0585] 3-(4,6-双((3,3-二氟环丁基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇光学纯对映体

[0586]



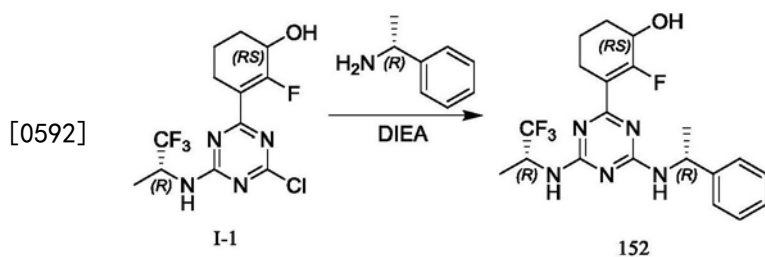
[0587] 外消旋化合物127通过手性HPLC拆分得到一对光学纯的对映体化合物150和151 (手性HPLC条件:柱:AS-H(0.46cm I.D.×15cm L);流动相:正庚烷/异丙醇=70/30;流速:0.5mL/分钟;检测器:UV 254nm)。第一个洗脱液(化合物150,Rf=2.492分钟)ee值为100%,MS(m/z):388.1[M+H]⁺。第二个洗脱液(化合物151,Rf=3.658分钟)ee值为100%,MS(m/z):388.1[M+H]⁺。

[0588] 化合物150:¹H NMR(400MHz,CD₃OD): 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)。

[0589] 化合物151:¹H NMR(400MHz,CD₃OD): 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)。

[0590] 化合物152

[0591] 2-氟-3-(4-(((R)-1-苯基乙基)氨基)-6-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-三嗪-2-基)环己-2-烯-1-醇



[0593] 在封管中,依次加入3-(4-氯-6-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-2-氟环己-2-烯-1-醇(50mg,0.15mmol)、(R)-1-苯基乙-1-胺(36mg,0.30mmol)、DIEA(77mg,0.60mmol)和1,4-二氧六环(3mL)。加热至100℃搅拌2小时。反应结束后,冷却至室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化得到白色固体产物(15mg,收率23.4%)。MS(m/z):426.3[M+H]⁺

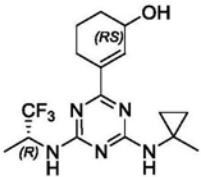
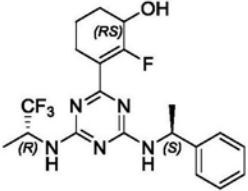
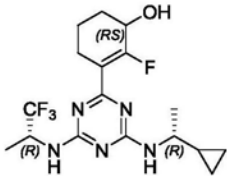
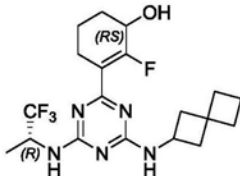
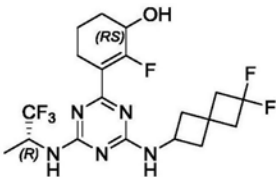
[0594] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.35-7.15(m,5H),5.22-4.60(m,2H),4.33-4.21(m,1H),2.62-2.23(m,2H),1.89-1.73(m,3H),1.67-1.58(m,1H),1.50-1.44(m,3H),1.34-1.28(m,2H),1.16-1.07(m,1H)。

[0595] 下表中的化合物是参照化合物152的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

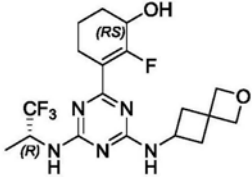
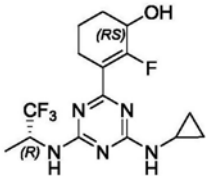
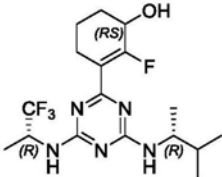
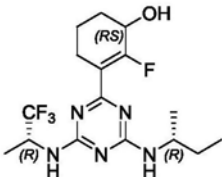
[0596]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的中间体
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

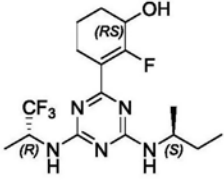
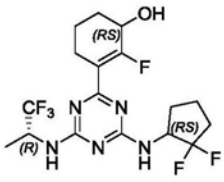
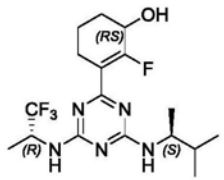
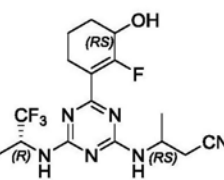
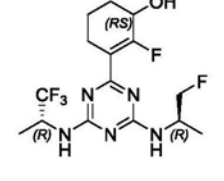
[0597]

156		358.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (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

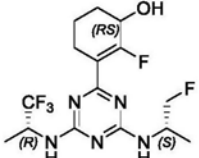
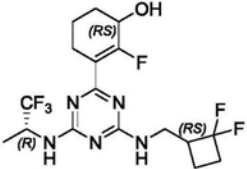
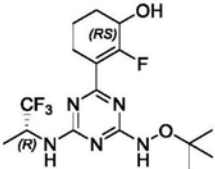
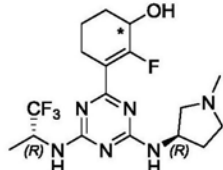
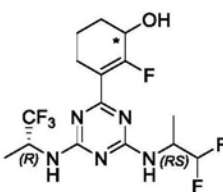
[0598]

161		418.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): 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	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): 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

[0599]

165		378.3	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (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

[0600]

170		382.3	$^1\text{H NMR}$ (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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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

[0601]

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

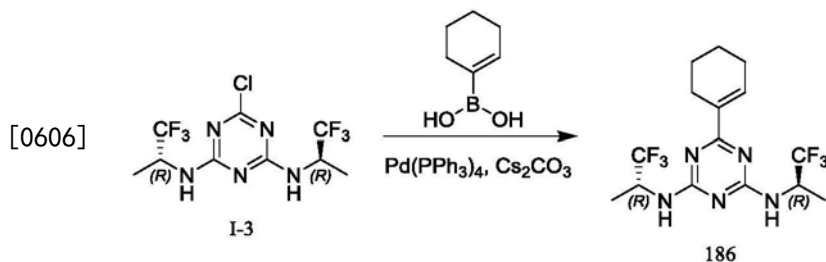
[0602]

179		374	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 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

[0603]

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

[0604] 化合物186

[0605] 6-(环己-1-烯-1-基)- N^2, N^4 -双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

[0607] 在反应瓶中,氮气保护下,依次加入中间体I-3 (150mg, 0.44mmol)、环己-1-烯-1-基硼酸 (85mg, 0.66mmol)、碳酸铯 (290mg, 0.88mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26mg, 0.022mmol)、1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (2mL)。加热至 100°C 搅拌16小时。反应结束后,冷却至室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到白色固体 (154mg, 收率90.4%)。MS (m/z): 384.1 [M+H] $^+$ $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): 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)。

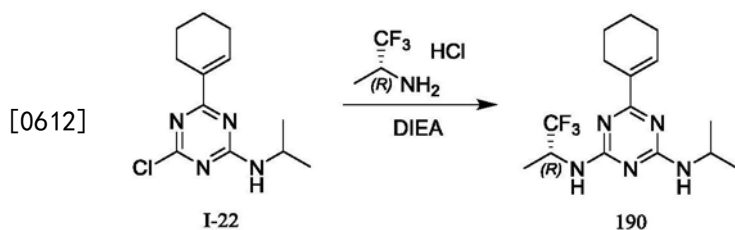
[0608] 下表中的化合物是参照化合物186的制备过程,采用相应的中间体和试剂制备的。

[0609]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的 中间体
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

[0610] 化合物190

[0611] (R)-6-(环己-1-烯-1-基)-N²-异丙基-N⁴-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



[0613] 将中间体I-22 (85mg, 0.33mmol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2胺盐酸盐 (201mg, 1.34mmol) 和DIEA (0.47mL, 2.69mmol) 加入到1,4-二氧六环 (3mL) 中, 加热至150℃微波反应3小时。反应结束后, 冷却至室温, 浓缩, 残留物通过闪式柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化, 得到黄色固体 (18mg, 收率14%)。MS (m/z): 330.1 [M+H]⁺

[0614] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.32-6.94 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 4.32-4.02 (m, 1H),

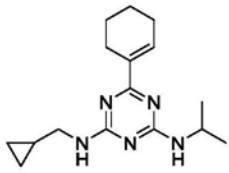
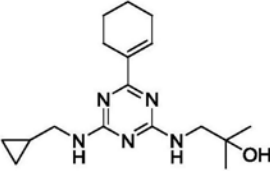
2.52-2.33 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 6H)。

[0615] 下表中的化合物是参照化合物190的制备过程,采用相应的试剂制备。

[0616]

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR	所用的中间体
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

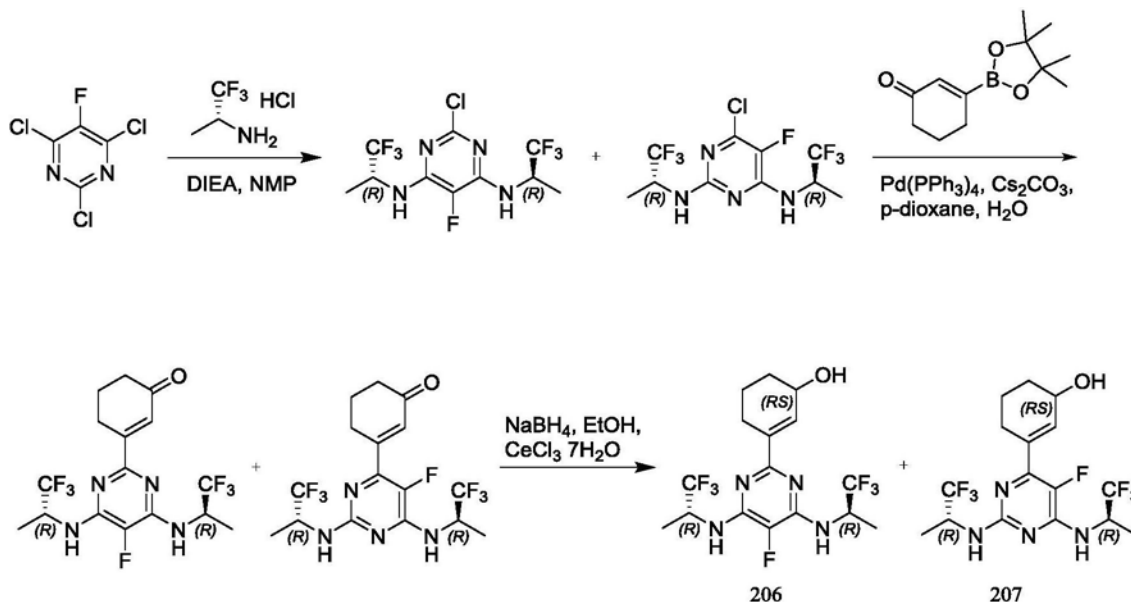
[0617]

194		288.2	$^1\text{H NMR (400 MHz, CD}_3\text{OD): } \delta$ 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	$^1\text{H NMR (400 MHz, CD}_3\text{OD): } \delta$ 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

[0618] 化合物206和207

[0619] 3-(5-氟-4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-醇和
3-(5-氟-2,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)环己-2-烯-1-醇

[0620]



[0621] (A) 2-氯-5-氟-N₄,N₆-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-4,6-二胺和6-氯-5-氟-N₂,N₄-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-2,4-二胺的混合物

[0622] 氮气保护下,在微波反应瓶中,依次加入中间体2,4,6-三氯-5-氟嘧啶(1.12g, 5.6mmol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(2.51g,16.8mmol)、DIEA(4.22g,56mmol)和N-甲基吡咯烷酮(5mL)。在微波反应器中加热至200℃搅拌1小时。冷却至室温后,反应液直接注

射进RP-C18柱中(水/甲醇=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(80mg,收率4.2%)。MS(m/z):354.9[M+H]⁺(B)3-(5-氟-4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-酮和3-(5-氟-2,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)环己-2-烯-1-酮的混合物

[0623] 氮气保护下,在微波反应瓶中,依次加入2-氯-5-氟-N₄,N₆-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-4,6-二胺和6-氯-5-氟-N₂,N₄-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)嘧啶-2,4-二胺的混合物(80mg,0.23mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环己-2-烯-1-酮(50mg,0.23mmol)、碳酸铯(150mg,0.46mmol)、1,4-二氧六环(5mL)和水(1.5mL)。在微波反应器中加热至130℃搅拌40分钟。冷却至室温,浓缩,用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物(60mg,收率63.2%)。MS(m/z):415.0[M+H]⁺

[0624] (C)3-(5-氟-4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-醇和3-(5-氟-2,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)环己-2-烯-1-醇

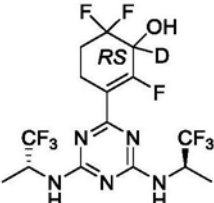
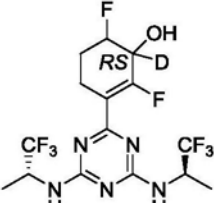
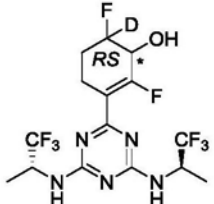
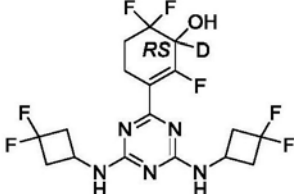
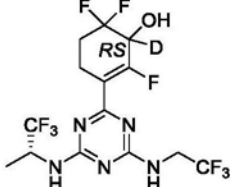
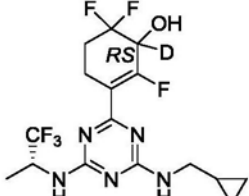
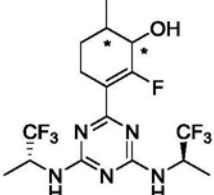
[0625] 参照化合物124的制备过程,采用3-(5-氟-4,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-酮和3-(5-氟-2,6-双((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)环己-2-烯-1-酮的混合物和相应的试剂制备,并用闪式柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:0-0:100梯度洗脱)纯化得到白色固体产物化合物206,MS(m/z):417.0[M+H]⁺,和化合物207,MS(m/z):417.0[M+H]⁺。

[0626] 化合物206:¹H NMR(400MHz,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)。

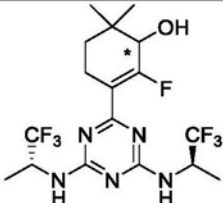
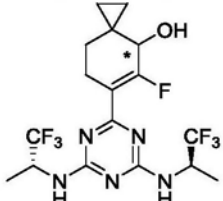
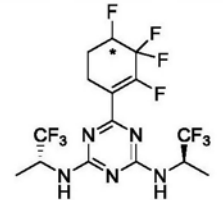
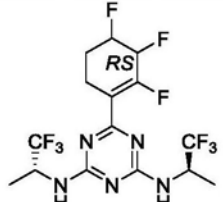
[0627] MS(m/z):417.0[M+H]⁺

[0628] 化合物207:¹H NMR(400MHz,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=7.1Hz,3H),1.32(d,J=7.0Hz,3H)。

[0629] 以下化合物可以参照前文中描述的方法制备。

化合物	结构式	MS (M+H) ⁺ 计算值
211		455.1
212		437.1
213		437.1
214		443.2
215		441.1
216		413.2
217		432.2

[0630]

218		446.2
219		444.2
220		456.1
221		438.1

[0631]

[0632] 实施例3荧光法测定IDH2-R140Q细胞的活性

[0633] 1. 材料

[0634] U87MG^{R140Q}细胞:U87MG细胞购自ATCC细胞库,然后转染含IDH2-R140Q突变的质粒,经单克隆挑选出稳定表达R140Q突变的细胞用于实验。该细胞培养在含10%FBS的MEM培养基中。

[0635] 96孔板a:Beckman Dickinson,货号353072;

[0636] 96孔板b:Thermo,货号249952;

[0637] 96孔板c:Greiner,货号675076。

[0638] 2. 溶液制备

[0639] 酶反应液:在40mM Tris.HCl pH8.8测定缓冲液中包含1mM烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)、0.6ng/ μ L D-2-羟基戊二酸脱氢酶(D2HGDH)、0.8U/mL硫辛酰胺脱氢酶(Diaphorase)和60 μ M刃天青(Resazurin)。

[0640] 标准曲线储备溶液:用无血清MEM培养基梯度稀释2-HG钠盐标准品,制成标准曲线储备溶液。最终梯度浓度为: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。

[0641] 3. 方法

[0642] 在96孔板a中每孔以 6×10^4 /mL密度种入100 μ L U87MG^{R140Q}细胞,每孔种入6000个细胞。于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下培养过夜后,每孔加入10 μ L用无血清MEM培养基稀释的不同浓度的待测化合物溶液(待测化合物的终浓度为: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终浓度为0.5%)或10 μ L对照液(终浓度含0.5%DMSO的无血清MEM培养基),孵育72小时。

[0643] 于96孔板a的各孔中,取出50 μ L的培养上清液加入到96孔板b的相应的孔中;同时

在其它孔中再加入50 μ L标准曲线储备溶液。然后在所有的孔中加入10 μ L的360mM的盐酸,震荡混匀后,在冰上放置10分钟;再加入10 μ L的420mM Tris-base,震荡混匀后,在冰上放置5分钟。然后在2500rpm转速下离心10分钟。

[0644] 于离心后的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的酶反应液,在25 $^{\circ}$ C孵育90分钟后。

[0645] 4. 检测

[0646] 在Tecan Infinite F500Reader仪器上检测544nm激发下,590nm的荧光值。以荧光值对相应的2-HG浓度作出标准曲线,算出化合物各浓度点对应的2-HG浓度,然后计算出抑制率,并使用XLfit5 (ID Business Solutions Limited) 软件来分析数据,获得IC₅₀值。

[0647] 抑制率计算如下:抑制率% (IH%) = (1-待测化合物细胞孔中的2-HG浓度/对照细胞的2-HG浓度) \times 100%。

[0648] 下面是在本实施例中测定的一些本发明的化合物的活性值。关于每个测定,指示为“A”的值表示IC₅₀小于500nM;指示为“B”的值表示IC₅₀介于500nM与3 μ M之间;指示为“C”的值表示IC₅₀大于或等于3 μ M。

[0649] 活性为A的有以下化合物:1,2,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15,16,18,19,20,21,22,23,24,27,28,29,30,31,32,34,36,39,40,41,42,43,47,49,50,51,52,53,54,55,56,58,59,61,65,68,69,70,71,72,73,74,75,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,89,90,91,92,94,95,97,98,101,102,105,106,109,110,112,115,117,118,121,124,126,127,128,129,130,133,134,135,136,147,149,151,152,153,154,155,157,158,159,160,162,163,164,165,166,167,171,172,174,175,177,181,192,196,197,201,202,203,204;

[0650] 活性为B的有以下化合物:3,9,17,25,35,37,38,57,60,62,64,67,96,99,100,103,104,107,108,111,113,114,116,120,122,125,131,137,138,139,140,144,146,148,150,156,169,170,176,178,179,180,182,183,186,187,189,190,191,198,199,200,205,207;

[0651] 活性为C的有以下化合物:44,119,184,188。

[0652] 实施例4荧光法测定IDH1-R132H细胞的活性

[0653] 按照实施例3中完全相同的方法,测定本发明的化合物对转染了IDH1-R132H突变质粒的U87MG^{R132H}细胞中2-HG的抑制活性。

[0654] 下面是在本实施例中测定的一些本发明的化合物的活性值。关于每个测定,指示为“A”的值表示IC₅₀小于500nM;指示为“B”的值表示IC₅₀介于500nM与3 μ M之间;指示为“C”的值表示IC₅₀大于或等于3 μ M。

[0655] 活性为A的有以下化合物:2,18,19,21,31,40,82,83,84,85,95,97,98,102,105,106,109,110,121,126,127,151,153,174,175,177,181,196,197,201;

[0656] 活性为B的有以下化合物:4,5,6,7,8,11,13,14,15,24,32,39,41,52,54,62,78,79,80,87,89,94,96,99,101,103,107,118,124,130,134,136,147,149,152,155,158,159,163,166,171,198,202,203,207;

[0657] 活性为C的有以下化合物:34,47,51,60,61,64,65,67,71,73,74,75,81,119,157,167,169,170,199,200,204,205。

[0658] 实施例5肝微粒体稳定性测试

[0659] 1. 实验材料:

[0660] 雄性CD-1小鼠混合肝微粒体:购自瑞德肝脏疾病研究(上海)有限公司;雄性SD大鼠混合肝微粒体:购自美国BioreclamationIVT公司。

[0661] 非那西汀、葡萄糖-6-磷酸盐(G-6-P)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PDH)及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)均购自美国Sigma-Aldrich公司。

[0662] 2. 溶液配制:

[0663] 10mM待测化合物储备液:称取一定量的待测化合物,采用适量体积的DMSO溶解,配成浓度为10mM的储备液备用。

[0664] 反应终止液:将适量内标化合物非那西汀溶于乙腈中配成浓度为1000ng/mL的反应终止液,常温备用。

[0665] 3. 实验方法:

[0666] 将待测化合物储备液用有机溶剂(通常为乙腈、甲醇和水不同比例的混合液,视化合物溶解度而定)稀释到目标浓度以使最终反应体系浓度为1 μ M且有机溶剂在孵育体系中的浓度比例不超过1%(其中DMSO的比例要求不超过0.1%)。将100mM NADP、500mM G-6-P和100Unit/mL G-6-PDH混合并用超纯水稀释,以使最终体系含1mM NADP、5mM G-6-P和1Unit/mL G-6-PDH,配好后在37 $^{\circ}$ C水浴中预孵育10分钟后置于冰上备用,作为NADPH再生溶液。将20mg/mL肝微粒体溶液与200mM磷酸盐缓冲液混合,并用超纯水稀释到最终反应体系浓度为0.5mg/mL肝微粒体和50mM磷酸盐缓冲液。将稀释好的肝微粒体溶液与配好的NADPH再生溶液混合,加入适量体积100mM的EDTA和300mM的MgCl₂溶液(最终体系为3mM MgCl₂和1mM EDTA)并置于37 $^{\circ}$ C水浴中,通过加入待测化合物启动反应,反应时间为30分钟。通过加入含内标的冰乙腈反应终止液来终止反应。在孵育体系置于水浴之前加入待测化合物并将反应终止得到的样品作为0分钟样品。加入终止反应内标溶液的样品经涡旋震荡混匀后,于4400rpm离心10分钟,取上清液进行LC-MS/MS分析。

[0667] 4. 分析方法:

[0668] 采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)分析方法,测定样品中化合物的浓度。以化合物和内标的峰面积比作为指标,与0分钟样品相比,计算孵育30分钟后的剩余化合物百分比,评价化合物的代谢稳定性。

[0669] 经上述测试,本发明的化合物的代谢稳定性较好。

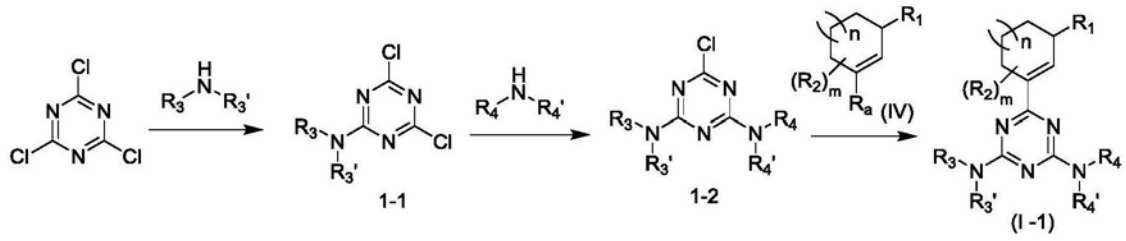


图1

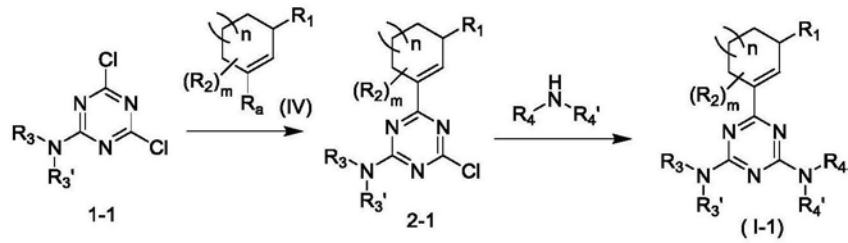


图2

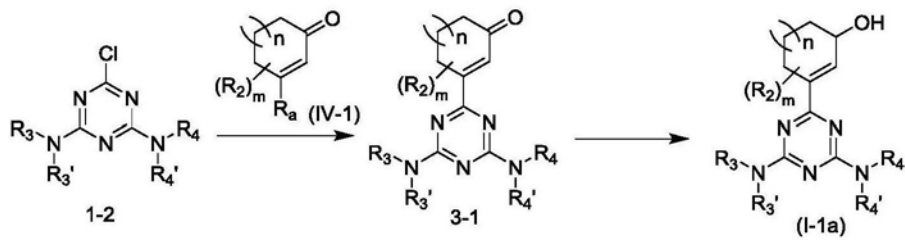


图3

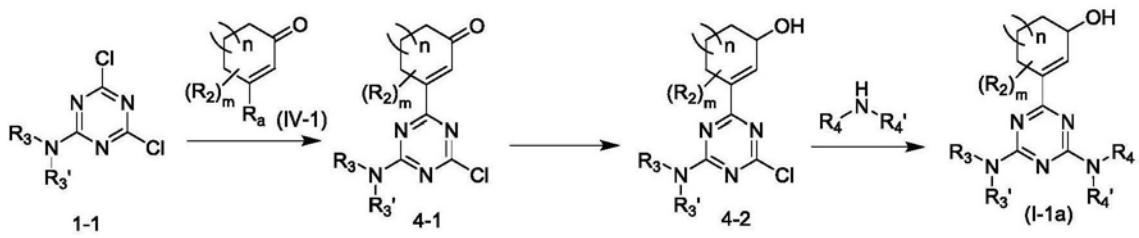


图4

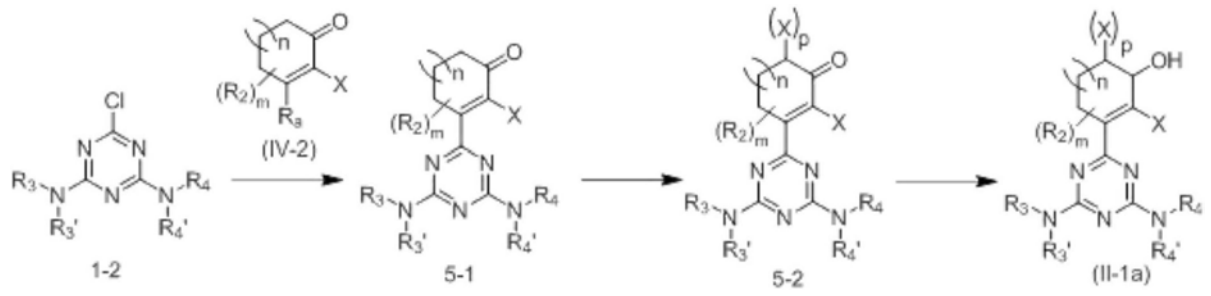


图5

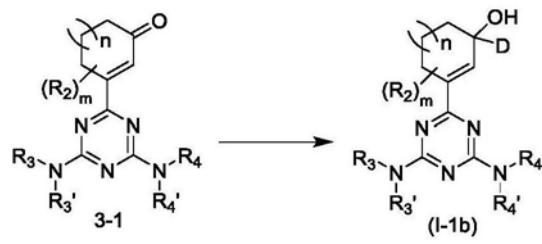


图6