

杂环炔基取代的酰胺衍生物、其制备方法及其应用

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类杂环炔基取代的酰胺衍生物、其制备方法及其应用。

背景技术

表观遗传所调控的基因表达在蛋白成熟和细胞分化方面有着重要的生物学作用，并在许多人类疾病中扮演着重要的角色。蛋白质精氨酸甲基转移酶 (PRMT) 催化的精氨酸胍基甲基化，是一种常见的真核生物细胞翻译后修饰，影响细胞信号传导、基因转录、mRNA 翻译、DNA 重组和修复等多种生物学过程 (Cell Mol. Life Sci. 2015. 72(11): 2041-2059)。

PRMT5 是 PRMT 家族的成员之一，其介导的甲基化在维持正常细胞内环境平衡中发挥重要作用。然而，越来越多的研究表明，PRMT5 的异常表达与多种肿瘤发生相关，它在多种肿瘤中过表达，并在不同肿瘤中发生机制不同 (Cell Mol. Life Sci. 2015. 72(11): 2041-2059)。

抑癌基因的纯合缺失是肿瘤发生的一个关键驱动因素。位于人类染色体 9p21 上的抑癌基因 CDKN2A 缺失是肿瘤中突变频率最高的基因之一，发生率为 15%。由于与 CDKN2A 非常接近，甲硫腺苷磷酸化酶基因 (MTAP) 在肿瘤中经常伴随缺失，其在蛋氨酸和腺嘌呤挽救途径中起着重要的作用 (Cell Reports, 2016, 15: 574-587)。MTAP 的缺失可导致其底物甲硫腺苷 (MTA) 的积累，由于 MTA 与 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 结构上相似，其能选择性地与 SAM 竞争结合到 PRMT5，抑制 PRMT5 部分活性，敏化了 PRMT5 的进一步抑制，即合成致死 (Science, 2016, VOL 351 ISSUE 6278: 1214-1217)。

然而，PRMT5 是一种已知的、必须的基因，在正常组织中敲除或 siRNA 沉默 PRMT5，会导致异常的生理功能，如血液细胞减少、不孕症、骨骼肌丧失、心肌肥厚等 (Journal of Clinical Investigation, 2015, 125(9):3532-44)。当前，在临床阶段的 PRMT5 抑制剂，均不能与 MTAP 缺失导致合成致死。因此，需要新的策略来利用 MTAP 缺失造成的代谢脆弱性。

开发靶向于 PRMT5·MTA 的小分子抑制剂，可优先作用于 MTAP 缺失的肿瘤细胞，由于正常细胞 MTAP 未缺失，MTA 浓度较低，对正常细胞没有明显的抑制作用，从而能增加治疗指数 (AACR Annual Meeting, 2021, Abstract LB003)，

为肿瘤的治疗提供了新的策略。

发明内容

发明要解决的问题:

尽管目前已公开了一些 PRMT5 抑制剂的专利申请，然而，基于 MTAP-/-癌症患者的庞大市场需求，而现有 PRMT5 抑制剂的临床效果不够理想，新的化合物仍需进一步开发。经过不断努力，本申请发明人设计了具有通式(I)所示的结构

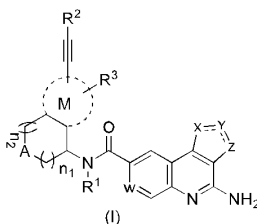
的化合物，并发现具有此类结构的化合物表现出优异的 PRMT5 抑制效果和作用，具有巨大的应用前景。

用于解决问题的方案:

为了解决上述问题，本申请发明人已经尝试进行了深入研究并发现一类杂环烷基取代的酰胺衍生物能达到期望的目的，结果完成本发明。

为实现上述发明目的，本发明提供下述技术方案：

式 I 所示的化合物，其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物：



其中,

==选自单键或双键，或==不存在；

当—为单键或双键时，X，Y，Z独立选自CR⁴R⁵，NR⁶，O，N，S，

 $\mathbb{C}R^4;$

当 $\equiv$ 不存在时, Y 不存在, X 为氢, Z 为 CR^4R^5 ;

W 选自 CR^7 或 N :

A 选自 CR^8R^9 , NR^8 或 O;

环 M 选自 5-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹独立选自氢, 氘, 卤素, 氰基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷氧基; 其中, 所述 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基是

未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-6} 环烷基， C_{3-6} 环烷氧基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_m$ -、4-10 元杂环基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_n$ -、5-10 元杂芳基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_p$ -、5-10 元芳基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_q$ -；其中， $n=0$ 或 1， $m=0$ 或 1， $p=0$ 或 1， $q=0$ 或 1；所述杂环基和杂芳基各自独立地含有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子；其中，所述 C_{1-6} 烷基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-10} 环烷基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述 4-10 元杂环基是未取代的或被一个或多个 R_k 取代；所述 5-10 元芳基、5-10 元杂芳基是未取代的或各自独立地被一个或多个 R_l 取代；

R^2 选自：5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基，所述 5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基各自独立地含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代；

n_1 ， n_2 各自独立地为 0，1，2；

每个 R_i 、 R_j 、 R_k 、 R_l 各自独立地选自羟基，氘，卤素，氰基，任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、 $-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷氧基， C_{3-10} 环烷基，任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子；其中 R' 和 R'' 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与其连接的氮原子一起形成 4-8 元杂环基，所述 4-8 元杂环基含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子；

每个 R^b 各自独立地选自羟基、氘、氰基、卤素、 $-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基是未取代的或者各自独立地被 1 个或多个选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；其中 $-NR'R''$ 中， R' 和 R'' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与其连接的氮原子一起形成 4-8 元杂环基，所述 4-8 元杂环基含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子。

在一些具体实施方案中，环 M 选自 5-6 元芳基或 5-6 杂芳基。

本发明中，若无特殊说明，5-10 元杂芳基每次出现，优选指其各自含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子；5-6 杂芳基每次出现，优选指其各自含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子。

在一些具体实施方案中，环 M 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基。

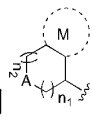
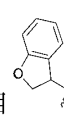
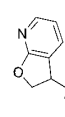
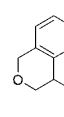
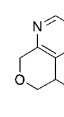
在一些具体实施方案中，环 M 选自苯基或吡啶基。

在一些具体实施方案中， --- 为单键或双键，X，Y，Z 独立选自 CR^4R^5 ， NR^6 ，O，N，S， CR^4 。

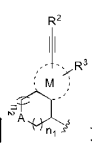
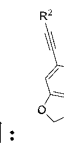
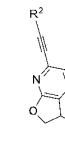
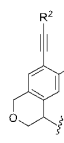
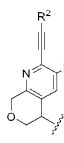
在一些具体实施方案中， --- 不存在，Y 不存在，X 为氢，Z 为 CR^4R^5 。

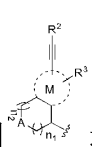
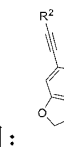
在一些具体实施方案中，A 选自 O。

在一些具体实施方案中， n_1 和 n_2 各自独立地位 0 或 1。

在一些具体实施方案中，基团  选自     。

在一些具体实施方案中，基团  选自     。

在一些具体实施方案中，基团  选自：    。

在一些具体实施方案中，基团  选自：    。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基各自独立地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基是未取代的或各自独立地被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

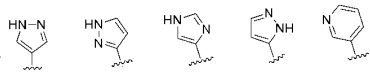
在一些具体实施方案中， R^2 选自 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基、5-6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基是未取代的或各自独立地被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自5-6元杂芳基，所述5-6元杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子；所述5-6元杂芳基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基，其是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自5-6元杂芳基，所述5-6元杂芳基含有1个、2个或3个N杂原子；所述5-6元杂芳基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自吡唑基、咪唑基、吡啶基，其是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 ，其是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自5元杂芳基，所述5元杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子，所述5元杂芳基是未取代的或被1个、2个或3个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基，其是未取代的或被1个、2个或3个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自5元杂芳基，所述5元杂芳基含有1-2个选自N或S的杂原子，所述5元杂芳基是未取代的或被1个、2个或3个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基，其是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个 R^b 取代。

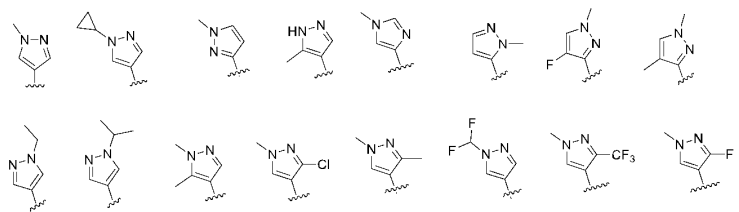
在一些具体实施方案中， R^2 选自5元杂芳基，所述5元杂芳基含有1个、2个或3个N杂原子，所述5元杂芳基是未取代的或被1个、2个或3个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自吡唑基、咪唑基，其是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自吡唑基，其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 ，其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自



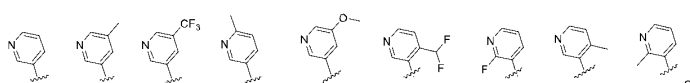
在一些具体实施方案中， R^2 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 6 元杂芳基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基含有 1 个、2 个或 3 个 N 杂原子；所述 6 元杂芳基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自吡啶基，所述吡啶基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 ， 是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自

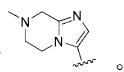


在一些具体实施方案中， R^2 选自 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基，所述 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基，所述 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个 N 杂原子；所述 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自5元杂芳基并6元杂环基，所述5元杂芳基、6元杂环基各自独立地含有1、2或3个N杂原子；所述5元杂芳基并6元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

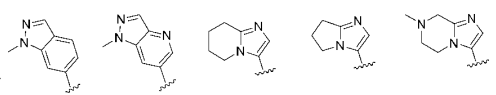
在一些具体实施方案中， R^2 选自咪唑基并哌嗪基；所述咪唑基并哌嗪基是未取代的或被1个、2个或3个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 。

在一些具体实施方案中， R^2 选自5-6元杂芳基并5-6元杂环基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并苯基，所述5-6元杂芳基、5-6元杂环基各自独立地含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子；所述5-6元杂芳基并5-6元杂环基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并苯基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自5-6元杂芳基并5-6元杂环基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并苯基，所述5-6元杂芳基选自咪唑基、吡唑基、吡啶基，所述5-6元杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基；所述5-6元杂芳基并5-6元杂环基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并苯基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自咪唑并吡咯烷基、咪唑并哌啶基、咪唑并哌嗪基、吡唑并苯基、吡唑并吡啶基，所述咪唑并吡咯烷基、咪唑并哌啶基、咪唑并哌嗪基、吡唑并苯基、吡唑并吡啶基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 。

在一些具体实施方案中， R^2 选自4-6元杂环基；所述4-6元杂环基含有1-3个选自N、O或S的杂原子；所述4-6元杂环基是未取代的或被1个、2个或3个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自4-6元杂环烷基、4-6元杂环烯基；所述4-6元杂环烷基、4-6元杂环烯基各自独立地含有1-3个选自N、O或S的杂原子；所述4-6元杂环烷基、4-6元杂环烯基是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, R^2 选自 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基各自独立地含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, R^2 选自四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基; 所述四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, R^2 选自 ; 所述  是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

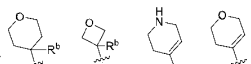
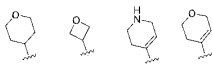
在一些具体实施方案中, R^2 选自 , 其中 R^{2a} 与 R^{2b} 与其共同连接的碳原子一起形成 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 4-6 元杂环基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, R^2 选自 , 其中 R^{2a} 与 R^{2b} 与其共同连接的碳原子一起形成 4-6 元杂环烷基或 4-6 元杂环烯基; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基各自独立地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, R^2 选自 , 其中 R^{2a} 与 R^{2b} 与其共同连接的碳原子一起形成 4-6 元杂环烷基或 4-6 元杂环烯基; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基各自独立地含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中, R^2 选自 , 其中 R^{2a} 与 R^{2b} 与其共同连接的碳

原子一起形成四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基；所述四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中， R^2 选自 ；其中基团  是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个相同或不同的 R^b 取代。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基，所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基是未取代的或者各自独立地被1个、2个、3个或4个卤素取代。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 环烷基，所述 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 环烷基是未取代的或者各自独立地被1个、2个、3个或4个选自F、Cl或Br的取代基取代。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

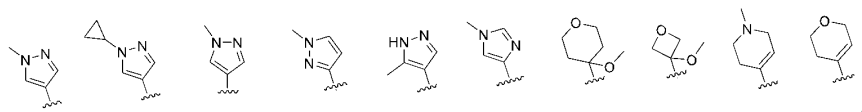
在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自甲基、甲氧基、环丙基。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自环丙基。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自甲氧基。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自甲基。

在一些具体实施方案中， R^2 选自



在一些具体实施方案中， R^2 选自 .

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自H、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基，所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基是未取代的或者各自独立地被1个、2个、3个或4个卤素取代。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自H、氘、卤素、 C_1 - C_3 烷

基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅环烷基，所述 C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅环烷基是未取代的或者各自独立地被 1 个、2 个、3 个或 4 个卤素取代。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基是未取代的或者各自独立地被 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 F、Cl、Br 的取代基取代。

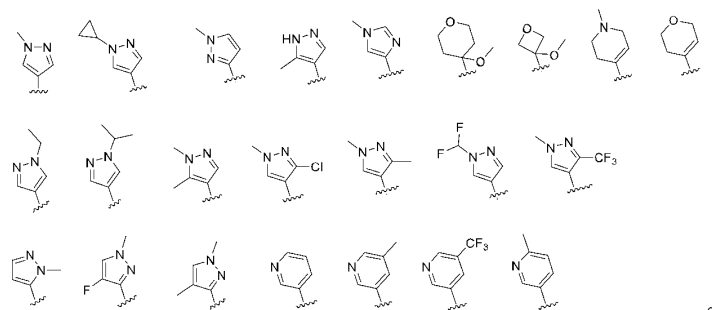
在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CHF₂、-CF₃。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、环丙基、-CHF₂、-CF₃。

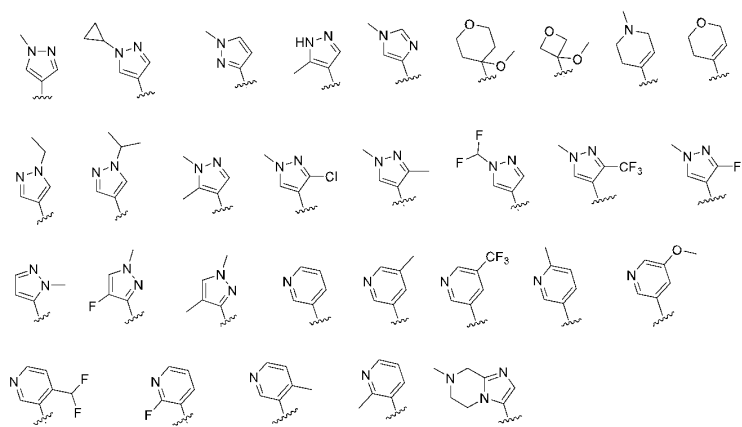
在一些具体实施方案中，本文中所述 R^b 可进一步被氘代。

在一些具体实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、环丙基、-CHF₂、-CF₃、-CD₃。

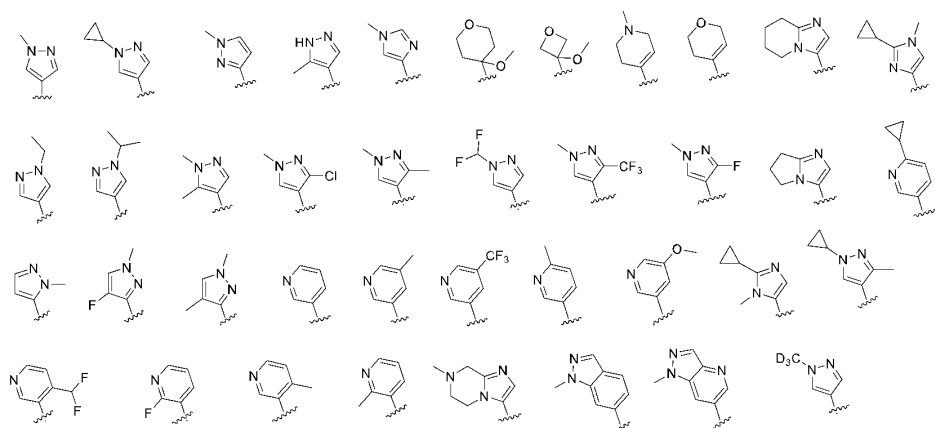
在一些具体实施方案中，R² 选自：



在一些具体实施方案中，R² 选自



在一些具体实施方案中， R^2 选自



在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 烷基、 C_{3-5} 环烷基。

在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基。

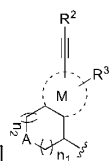
在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基。

在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、F、Cl、甲基、乙基、环丙基。

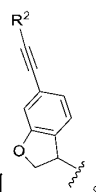
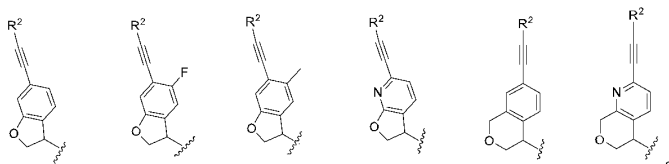
在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基。

在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、F、Cl、甲基、乙基；

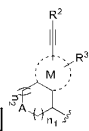
在一些具体实施方案中， R^3 选自氢、F、甲基。



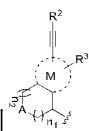
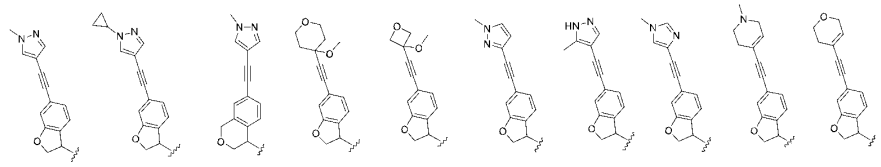
在一些具体实施方案中，基团 选自



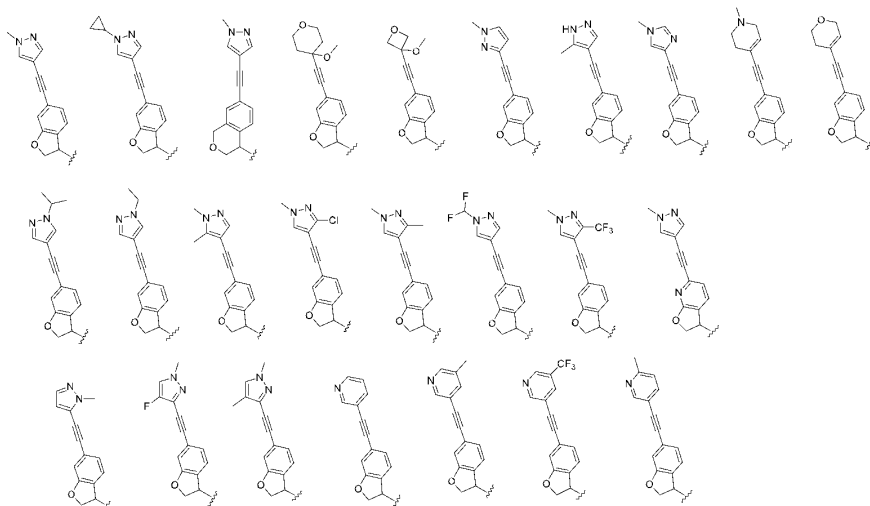
在一些具体实施方案中，基团 选自

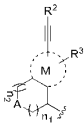


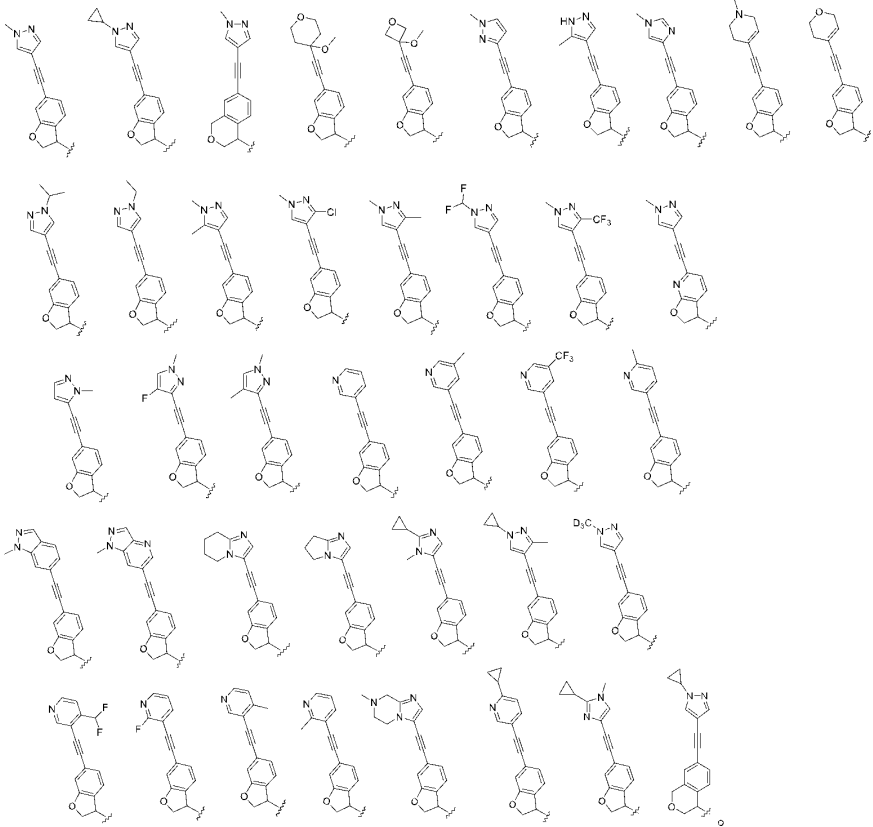
在一些具体实施方案中，基团 选自：

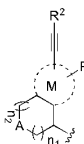
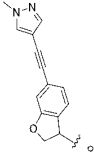


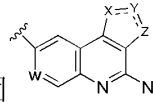
在一些具体实施方案中，基团 选自：

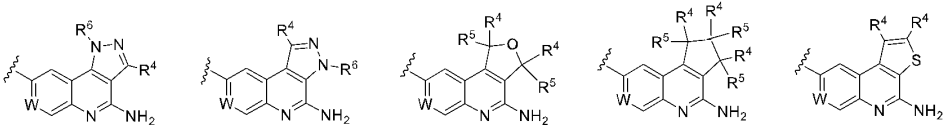


在一些具体实施方案中，基团  选自：



在一些具体实施方案中，基团  选自 .

在一些具体实施方案中，基团  选自



，其中，W 选自 N 或 CR⁷。

在一些具体实施方案中，W 选自 CR⁷。

在一些具体实施方案中，W 选自 N。

在一些具体实施方案中， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基。

在一些具体实施方案中， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 烷基。

在一些具体实施方案中， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基。

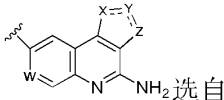
在一些具体实施方案中， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 各自独立地选自氢、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基。

在一些具体实施方案中， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 各自独立地选自氢、F、Cl、甲基。

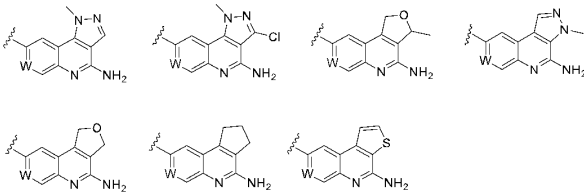
在一些具体实施方案中，本文所述 R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 可进一步被氘代。

在一些具体实施方案中， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 各自独立地选自氢、F、Cl、甲基、 $-CD_3$ 。

在一些具体实施方案中，基团

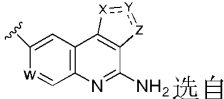


选自

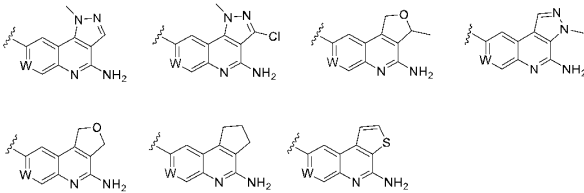


，其中，W选自N或 CR^7 。

在一些具体实施方案中，基团



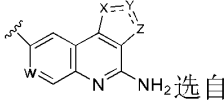
选自



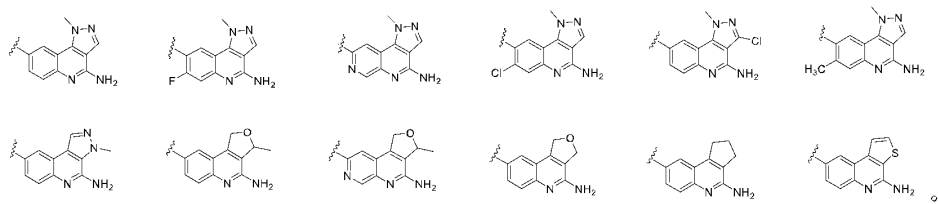
，其中，W选自N或 CR^7 ， R^7

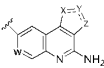
选自H、F、Cl、甲基。

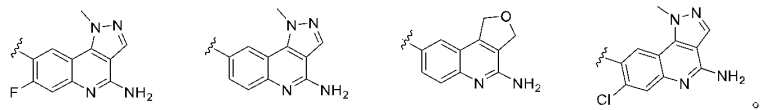
在一些具体实施方案中，基团

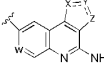


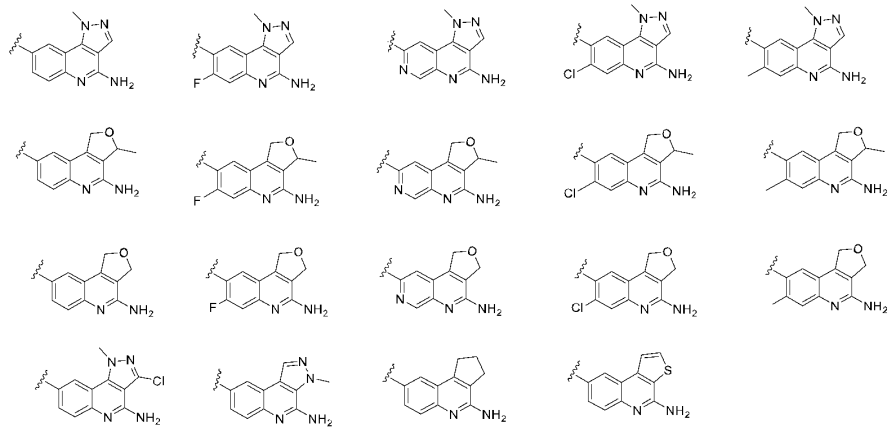
选自：

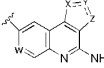


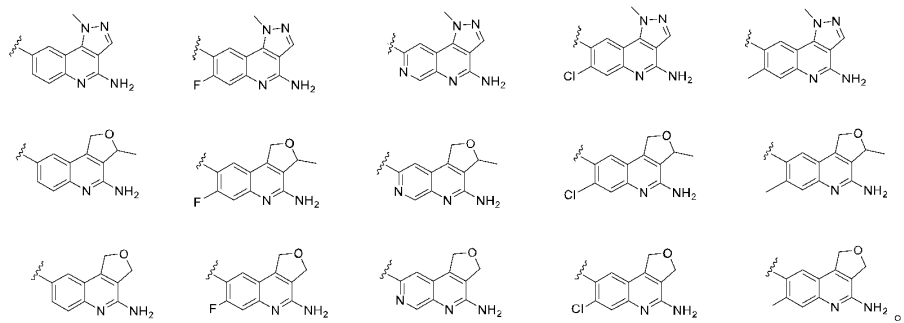
在一些具体实施方案中，基团  选自：

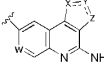


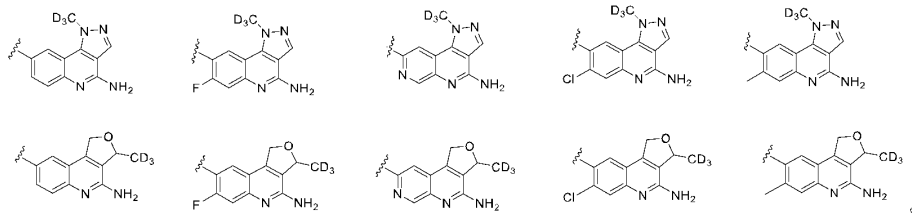
在一些具体实施方案中，基团  选自：



在一些具体实施方案中，基团  选自：

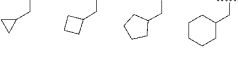


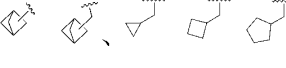
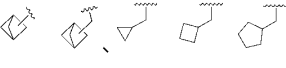
在一些具体实施方案中，基团  选自：



在一些具体实施方案中， R^1 选自： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 元杂芳基-；其中，所述 C_{1-6} 烷基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-10} 环烷基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述 5-10 元杂芳基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代。

在一些具体实施方案中， R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 单环烷基、 C_{5-8} 桥环烷基、 C_{5-8} 螺环烷基、 C_{3-6} 单环烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{5-8} 桥环烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{5-8} 螺环烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 元杂芳基；其中，所述 C_{1-4} 烷基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-6} 单环烷基、 C_{5-8} 桥环烷基、 C_{5-8} 螺环烷基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述 5-10 元杂芳基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代。

在一些具体实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基；其中，所述甲基、乙基、丙基、丁基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代。

在一些具体实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基、、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基；其中，所述甲基、乙基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_i 取代；所述环丙基、环丁基、环戊基、是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_j 取代；所述吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_i 取代。

在一些具体实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、环丙基、、、吡啶基；其中，所述甲基、乙基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_i 取代；所述环丙基、 是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_j 取代；所述吡啶基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_l 取代。

应当理解，本发明中取代基 R^1 的定义中： R_i 总是取代在烷基或者亚烷基上的， R_j 总是取代在环烷基上的，包括单环烷基、桥环烷基、螺环烷基； R_k 总是取代在杂环基上的； R_l 总是取代在芳基或杂芳基上的。例如，、 中，若出现取代基 R_j 则， R_j 取代位位于环丙基或上。

在一些具体实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、环丙基、、、吡啶基；其中，所述甲基、乙基、环丙基、、 是未取代；所述吡啶基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_l 取代。

在一些具体实施方案中，每个 R_i 、 R_j 、 R_k 、 R_l 各自独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些具体实施方案中，每个 R_i 、 R_j 、 R_k 、 R_l 各自独立地选自卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些具体实施方案中，每个 R_i 、 R_j 、 R_k 、 R_l 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些具体实施方案中，每个 R_i 、 R_j 、 R_k 、 R_l 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基。

在一些具体实施方案中，每个 R_i 、 R_j 、 R_k 、 R_l 各自独立地选自 F、Cl、甲基、乙基。

在一些具体实施方案中，每个 R_i 、 R_j 、 R_k 、 R_l 取代各自独立地选自甲基。

在一些具体实施方案中，每个 R_l 各自独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些具体实施方案中，每个 R_l 各自独立地选自卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些具体实施方案中，每个 R_l 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环

烷基。

在一些具体实施方案中，每个 R_1 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基。

在一些具体实施方案中，每个 R_1 各自独立地选自 F、Cl、甲基、乙基。

在一些具体实施方案中，每个 R_1 取代各自独立地选自甲基。

在一些具体实施方案中，每个 R_1 各自独立地选自 D、F、Cl、甲基、乙基。

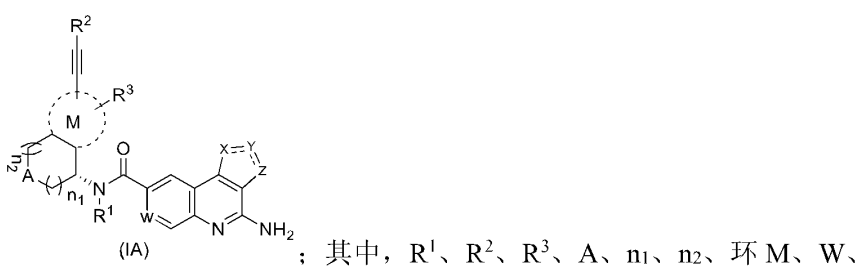
在一些具体实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、环丙基、、、。

在一些具体实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、环丙基。

在一些具体实施方案中， R^1 选自甲基。

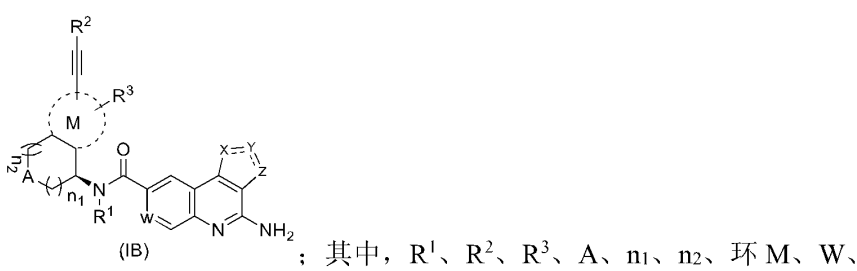
在一些具体实施方案中， R^1 选自 $-CD_3$ 。

在一些具体实施方案中，式 (I) 具有式 IA 所述结构：



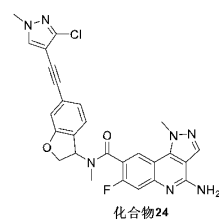
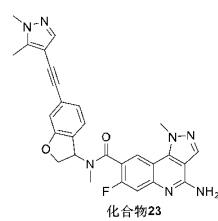
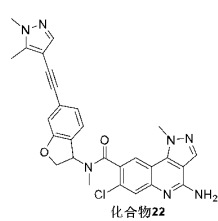
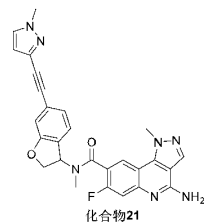
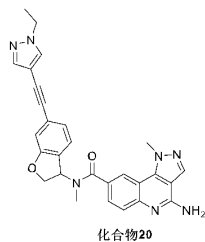
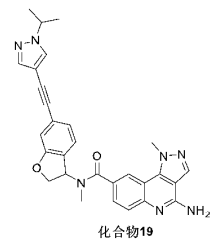
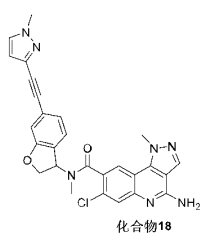
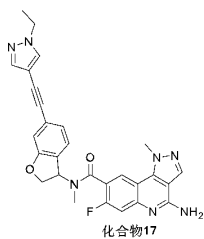
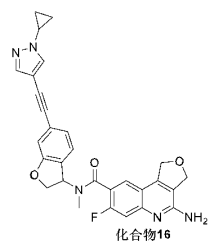
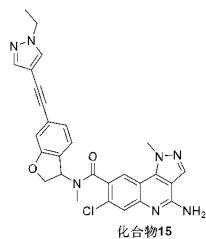
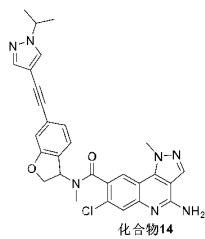
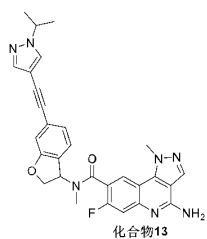
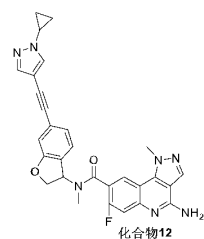
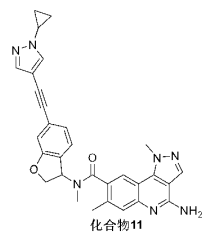
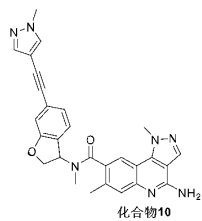
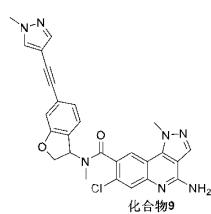
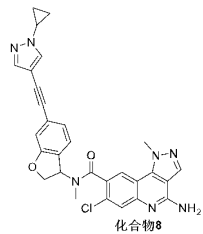
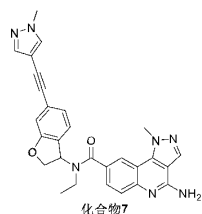
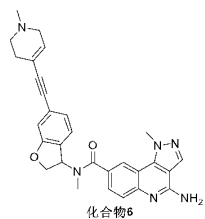
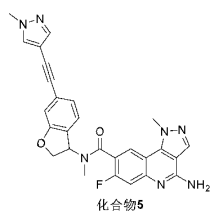
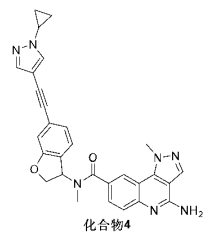
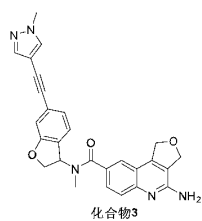
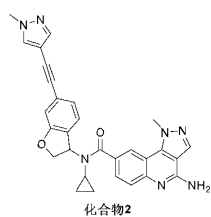
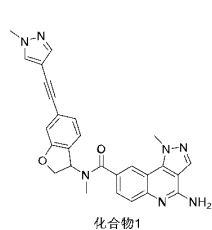
X、Y、Z、 定义各自如上所述定义。

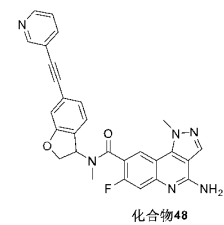
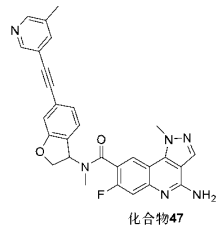
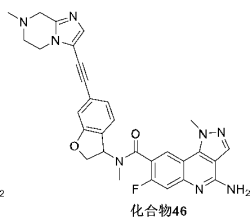
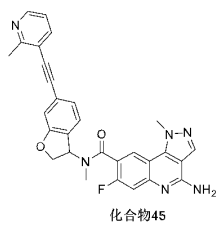
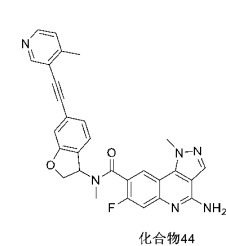
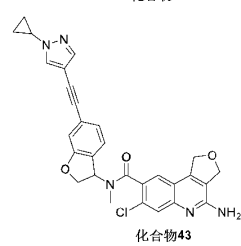
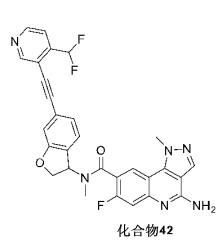
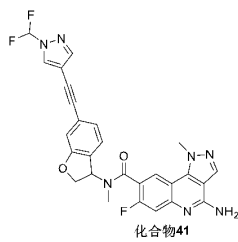
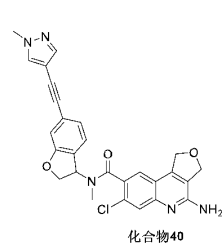
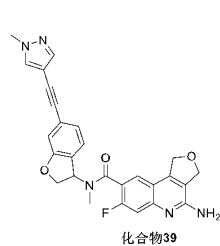
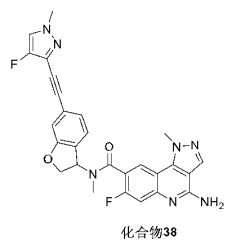
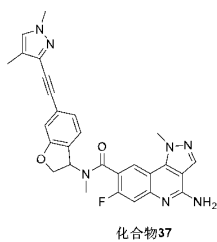
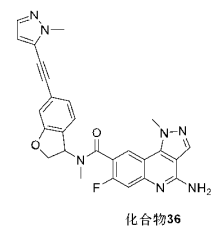
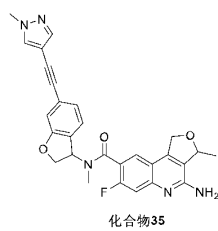
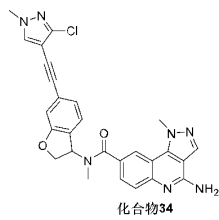
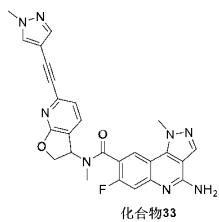
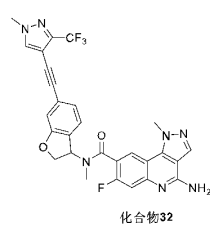
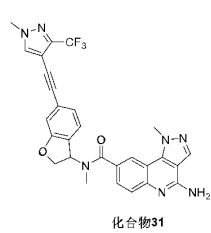
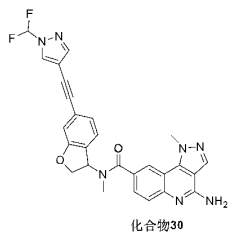
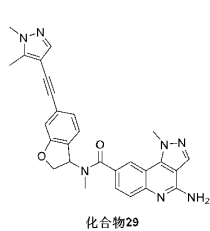
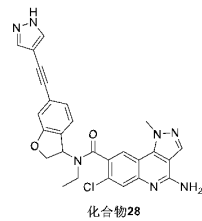
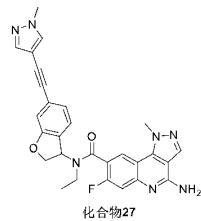
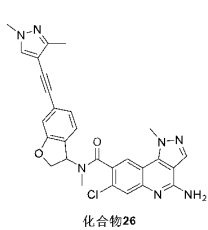
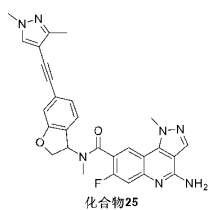
或者式 (I) 具有式 IB 所述结构：

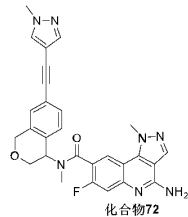
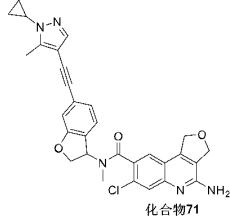
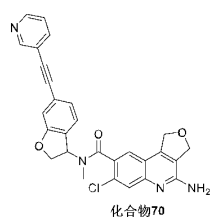
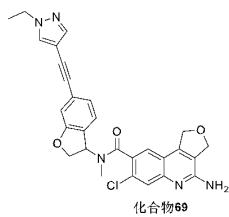
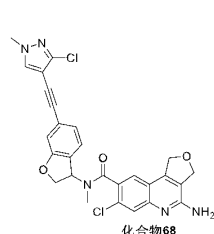
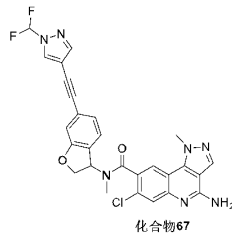
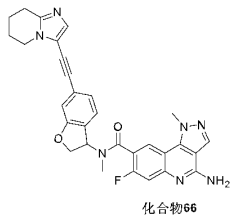
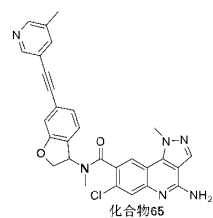
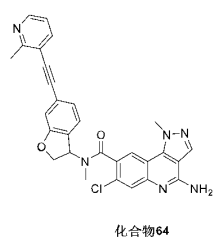
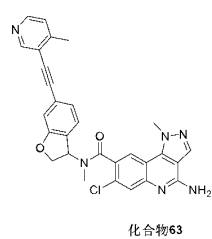
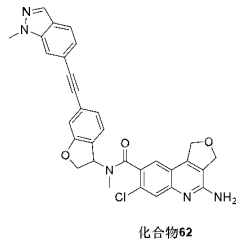
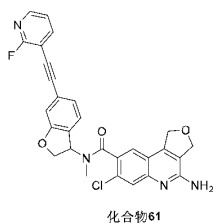
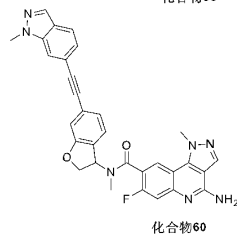
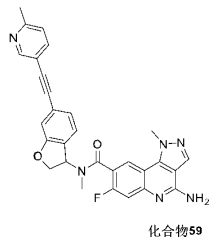
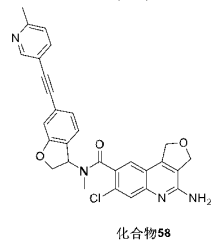
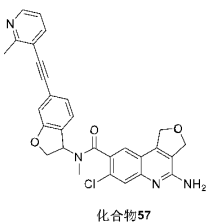
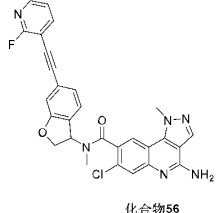
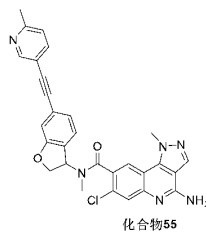
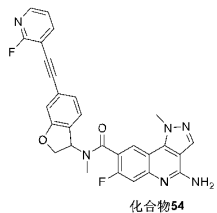
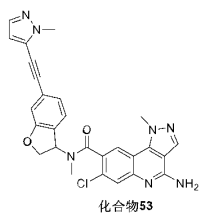
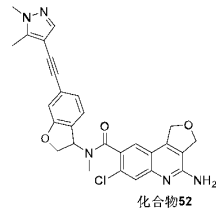
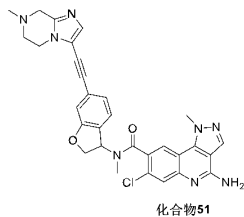
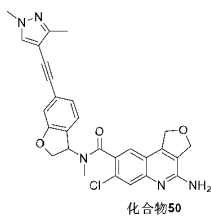
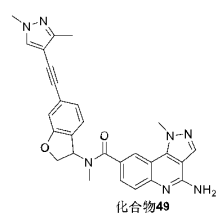


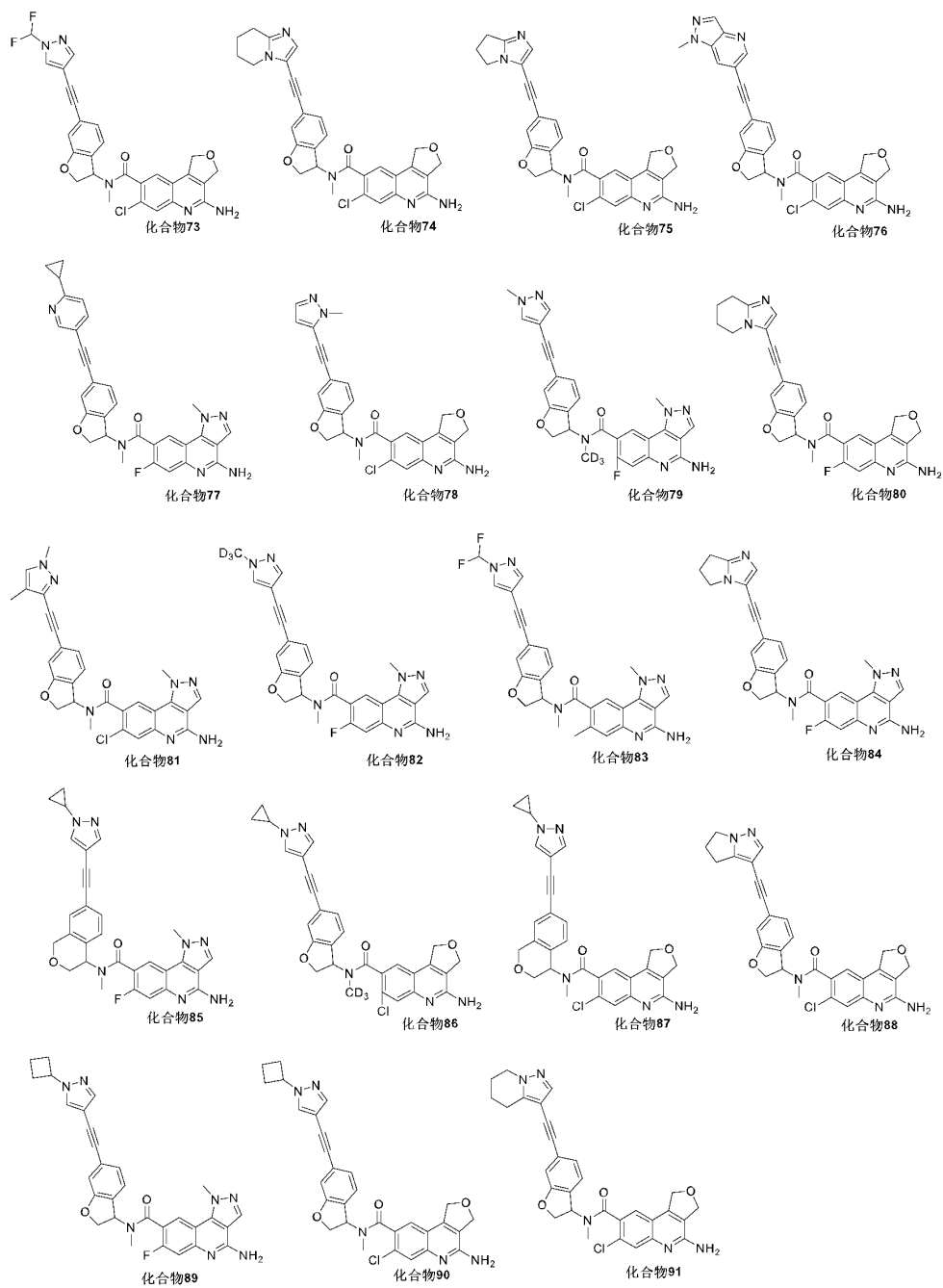
X、Y、Z、 定义各自如上所述定义。

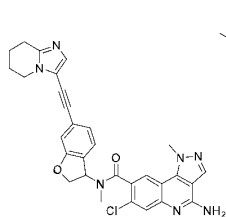
作为本发明示例性的化合物，式 (I) 所示化合物选自下列任意具体化合物：



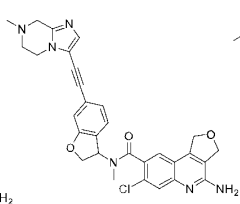




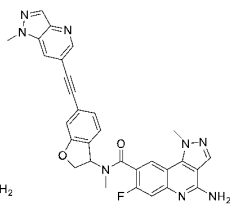




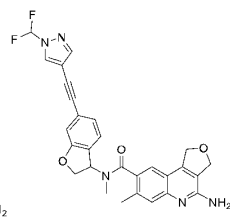
化合物93



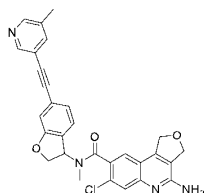
化合物94



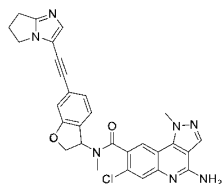
化合物95



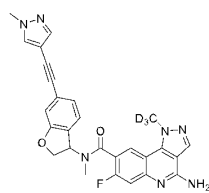
化合物98



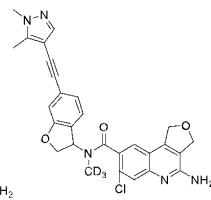
化合物100



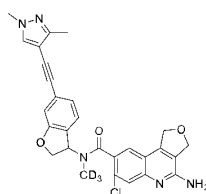
化合物101



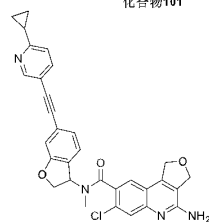
化合物103



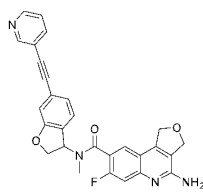
化合物104



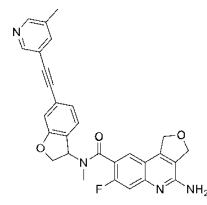
化合物105



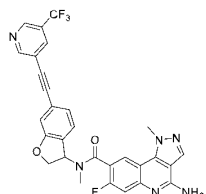
化合物106



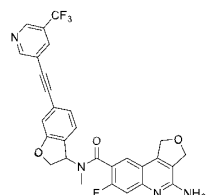
化合物107



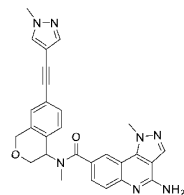
化合物108



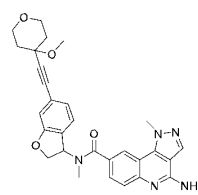
化合物113



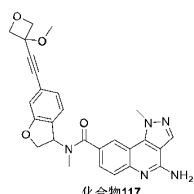
化合物114



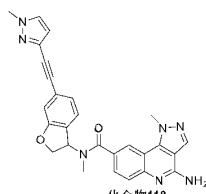
化合物115



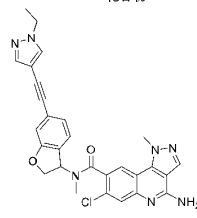
化合物116



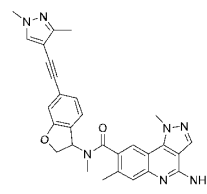
化合物117



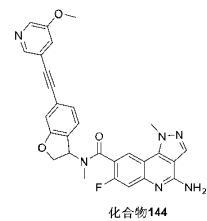
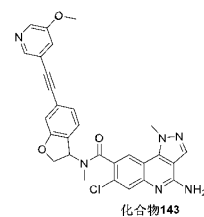
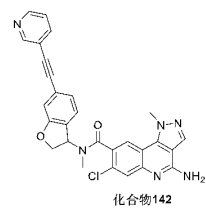
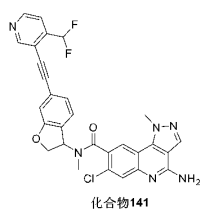
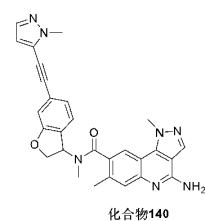
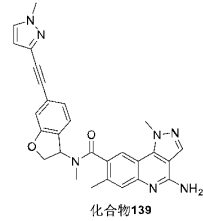
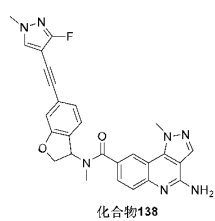
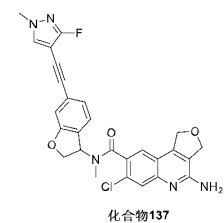
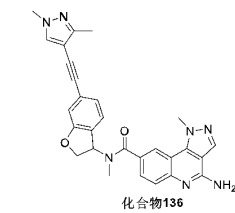
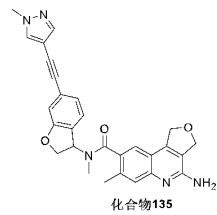
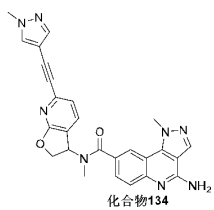
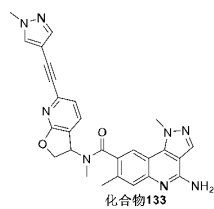
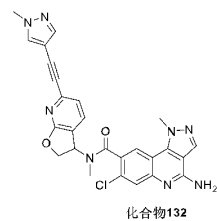
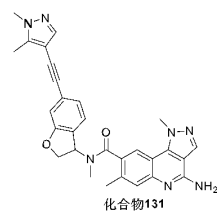
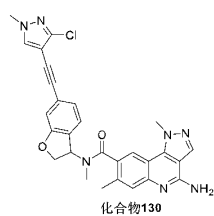
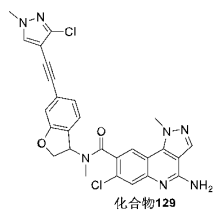
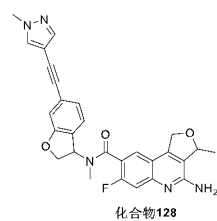
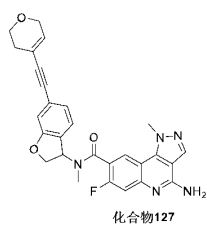
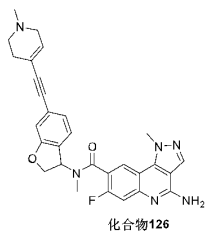
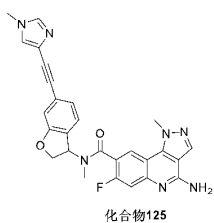
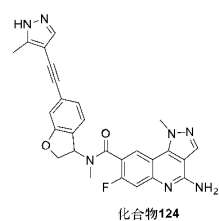
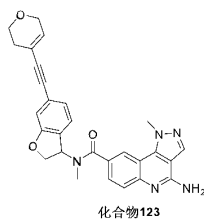
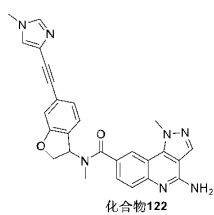
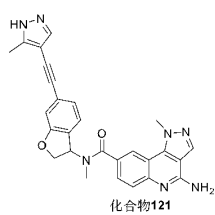
化合物118

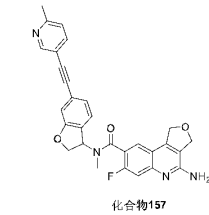
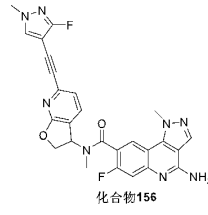
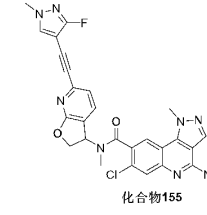
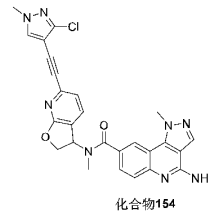
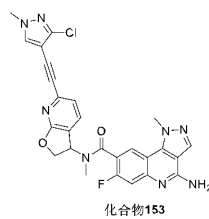
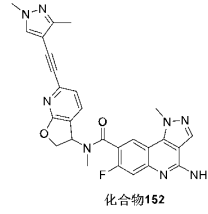
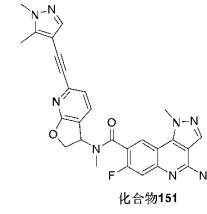
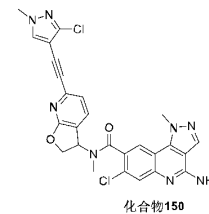
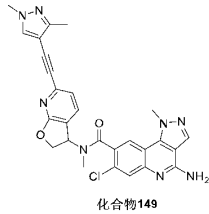
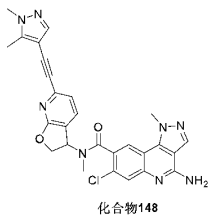
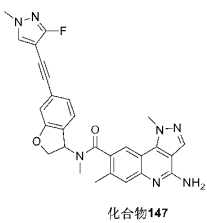
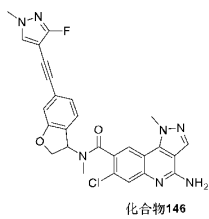
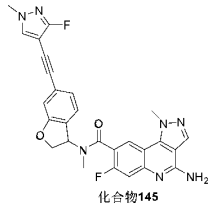


化合物119

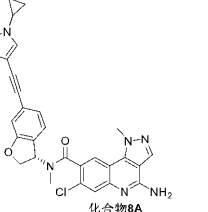
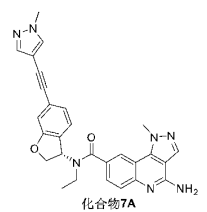
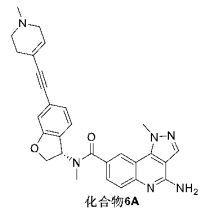
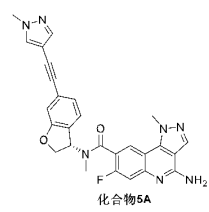
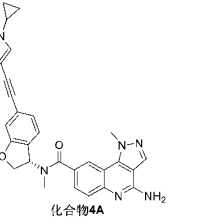
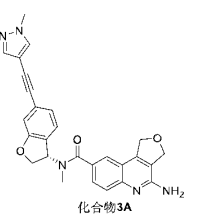
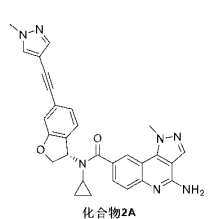
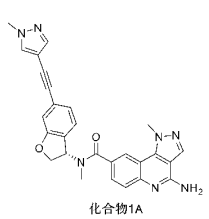


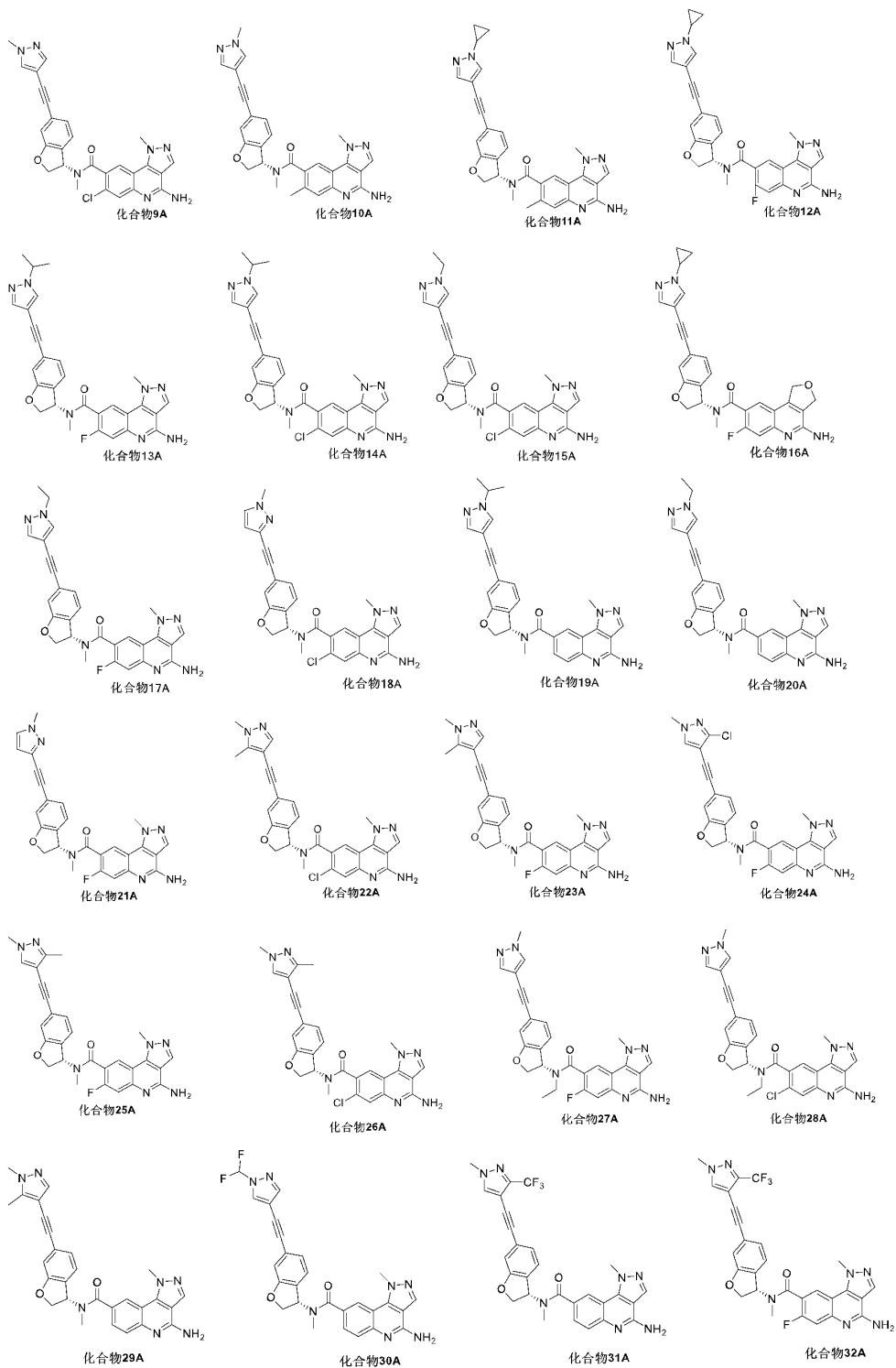
化合物120

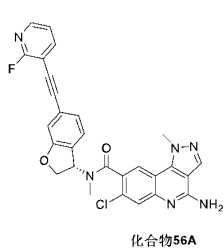
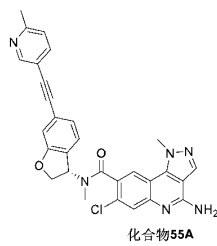
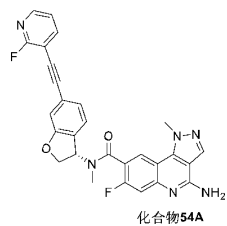
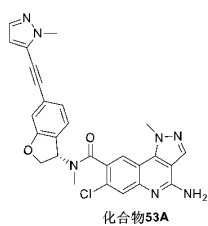
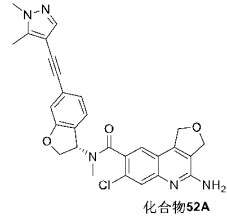
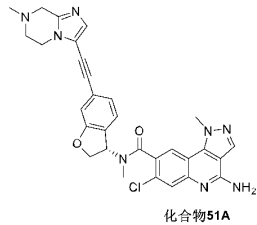
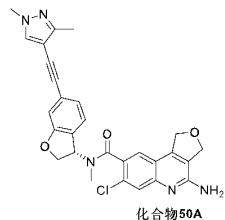
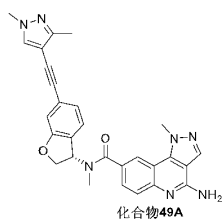
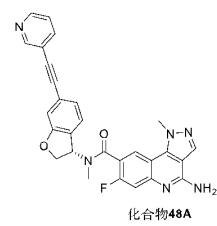
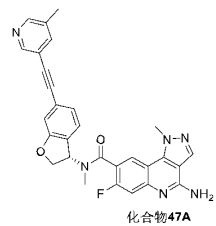
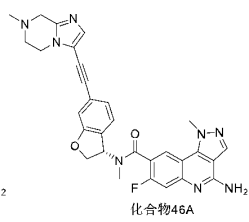
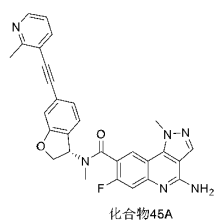
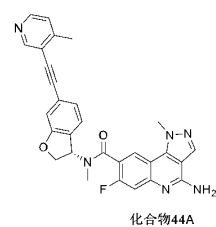
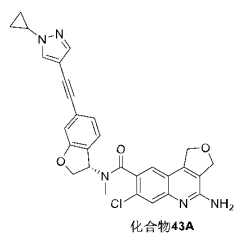
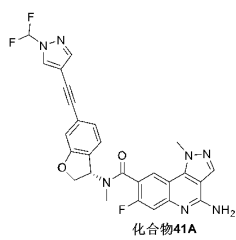
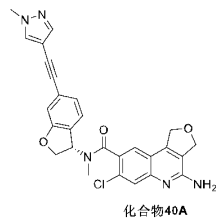
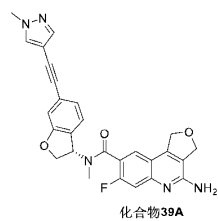
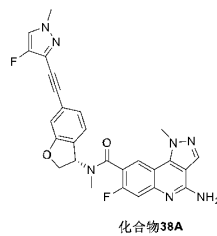
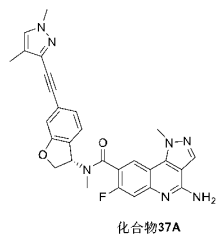
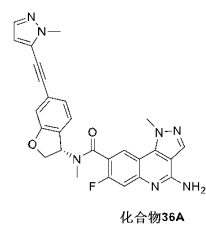
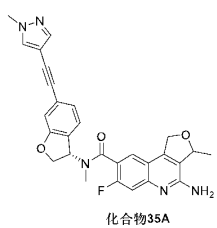
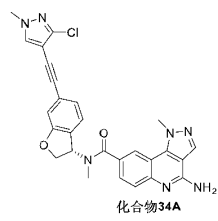
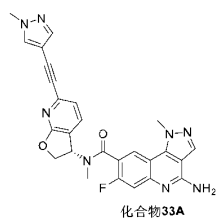


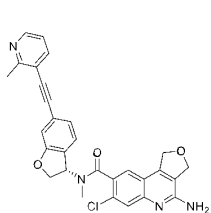


进一步，本发明还提供上述示例性化合物的 S 构型：

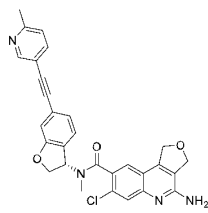




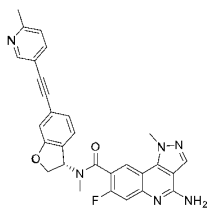




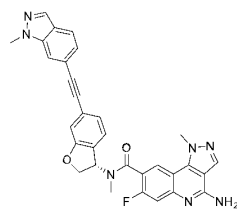
化合物57A



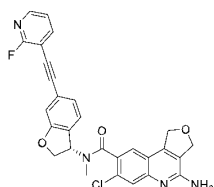
化合物58A



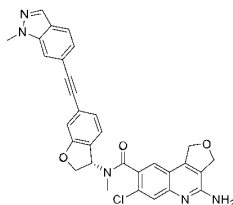
化合物59A



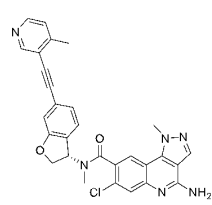
化合物60A



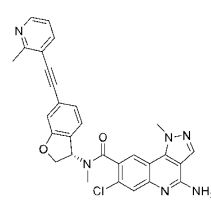
化合物61A



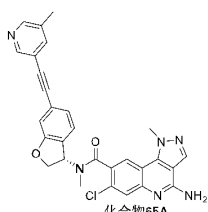
化合物62A



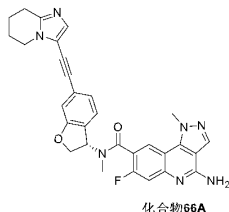
化合物63A



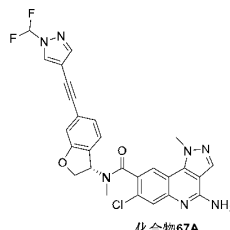
化合物64A



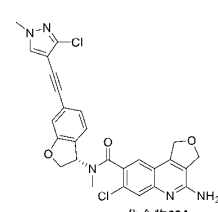
化合物65A



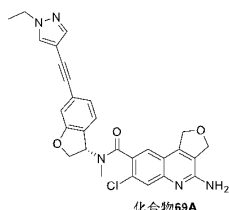
化合物66A



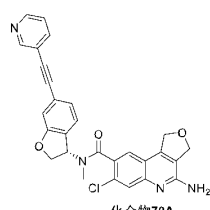
化合物67A



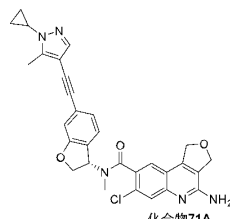
化合物68A



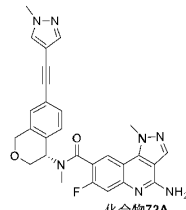
化合物69A



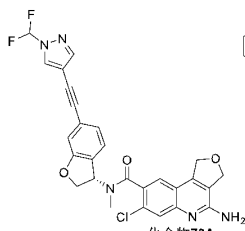
化合物70A



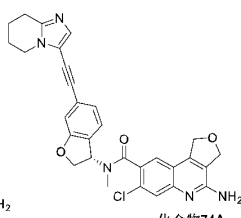
化合物71A



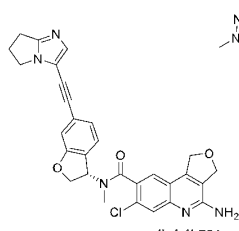
化合物72A



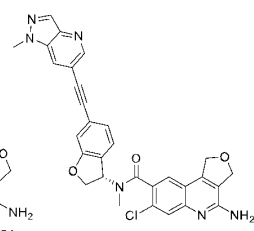
化合物73A



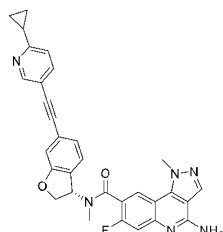
化合物74A



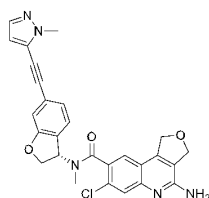
化合物75A



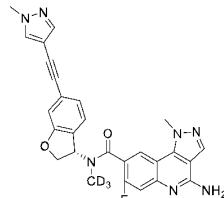
化合物76A



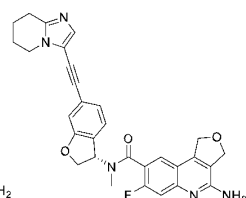
化合物77A



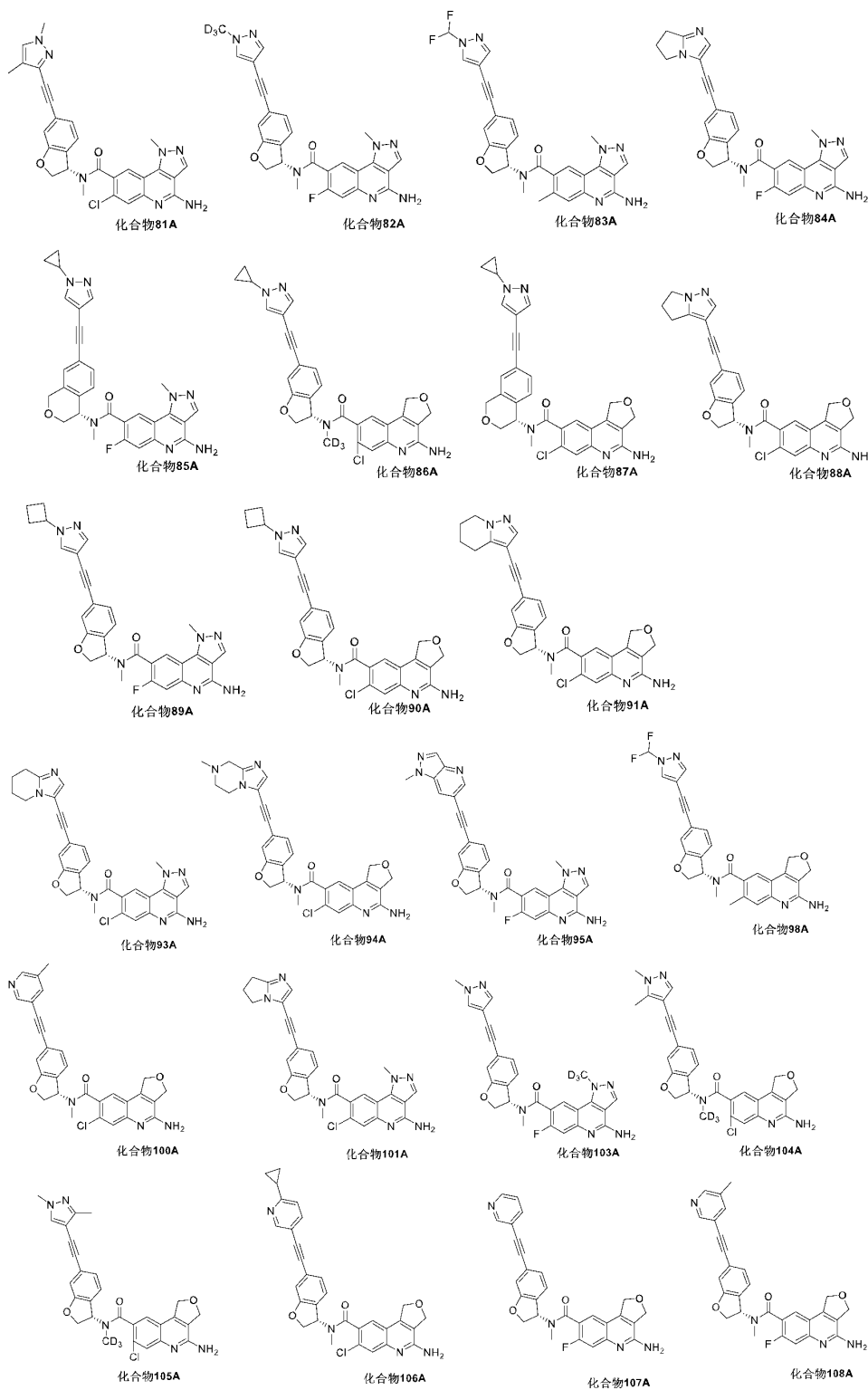
化合物78A

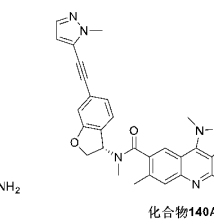
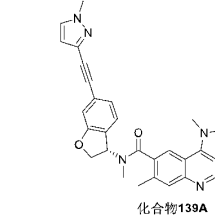
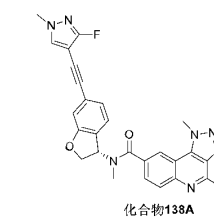
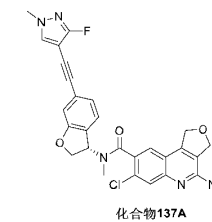
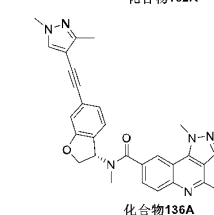
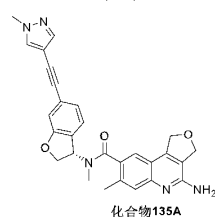
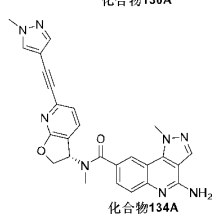
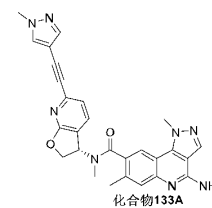
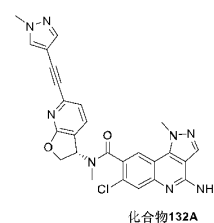
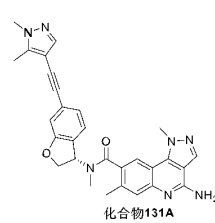
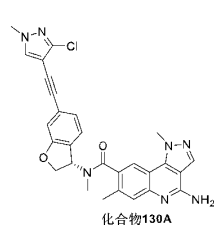
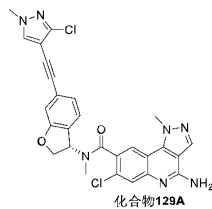
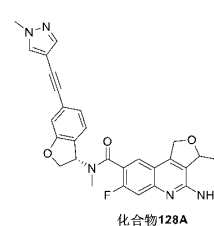
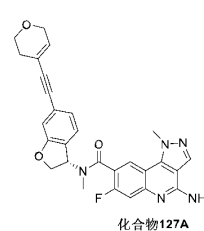
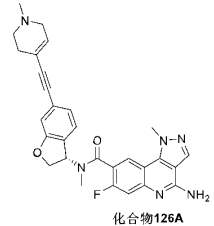
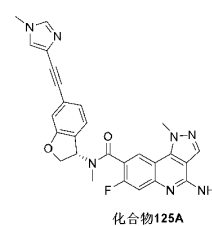
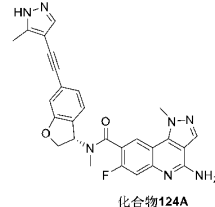
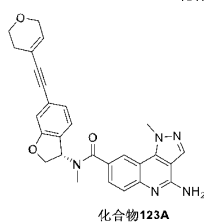
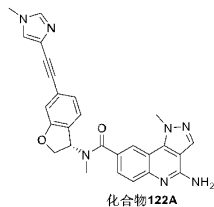
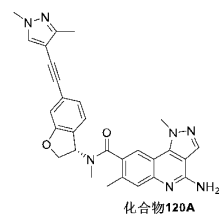
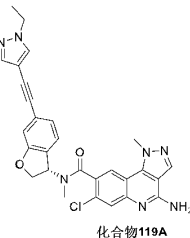
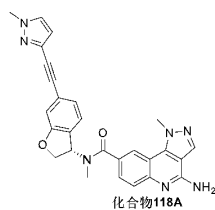
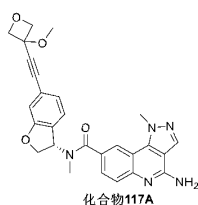
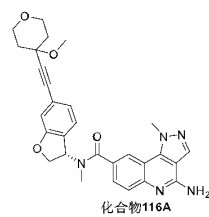
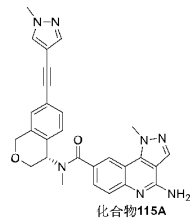
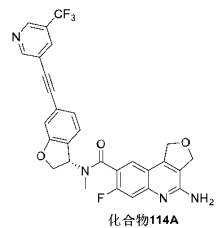
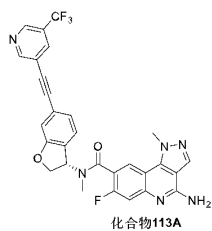


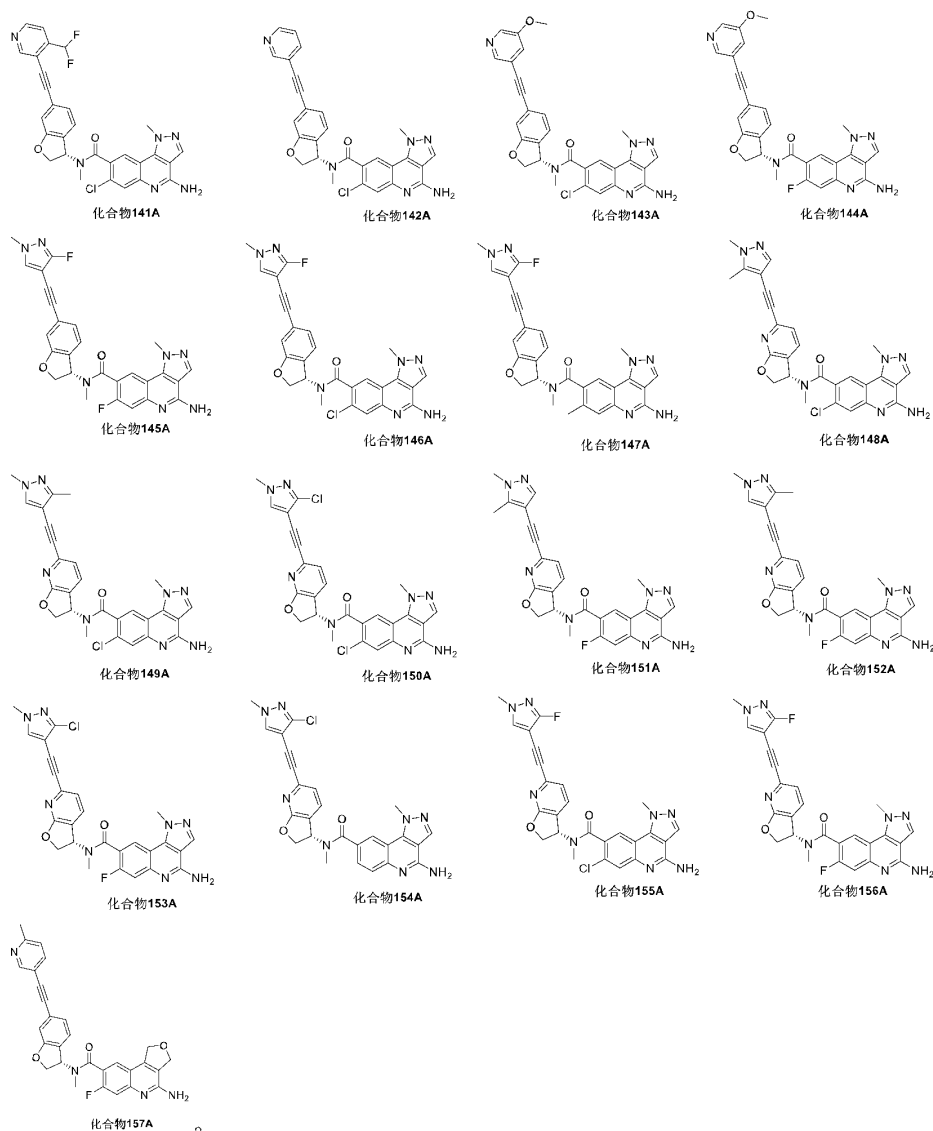
化合物79A



化合物80A







术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。

术语“氘代化合物”指的是本发明化合物包括至少一个氘原子，具体是指本发明化合物中的一个或多个氢原子可以被氘原子置换或取代。在一些实施方案中，该化合物包括两个或更多个氘原子。在一些实施方案中，该化合物包括

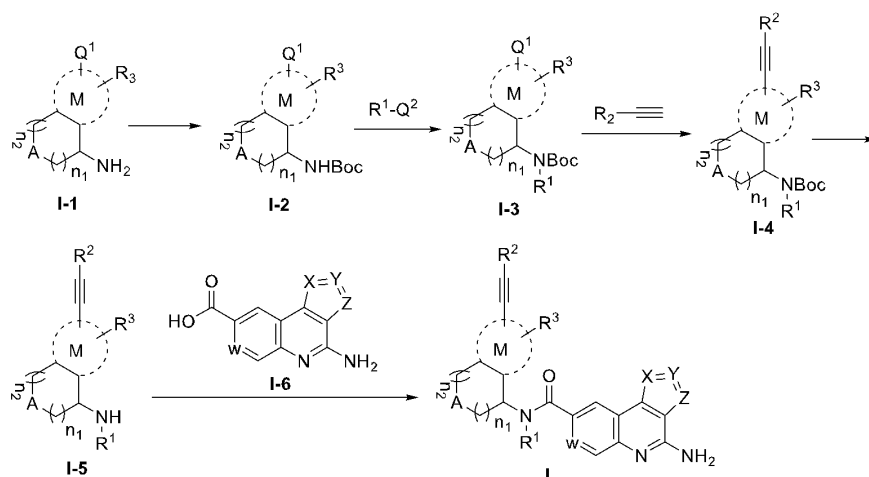
1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个氧原子。用于将同位素包括到有机化合物中的合成方法在本领域中为已知的。

制备方法:

本发明还提供制备所述化合物的方法。本发明式(I)所述化合物的制备可通过以下示例性方法和实施例完成,但这些方法和实施例不应以任何方式被认为是对本发明范围的限制。也可通过本领域技术人员所知的合成技术合成本发明所述的化合物,或者综合使用本领域已知的合成方法和本发明所述方法。每步反应所得的产物用本领域已知的分离技术得到,包括但不限于萃取、过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。合成所需的起始原料和化学试剂 可以根据文献常规合成(如 Scifinder 提供的)或购买。

合成工艺路线:

路线一:



步骤一:用二碳酸二叔丁酯处理式 I-1 所示化合物可得到式 I-2 所示化合物;

步骤二:在本领域所熟知的碱条件下,用 R¹-Q² 所示化合物处理式 I-2 所示化合物可得到式 I-3 所示化合物;

步骤三:在本领域所熟知的偶联条件下,用 R₂-≡ 所示化合物处理式 I-3 所示化合物可得到式 I-4 所示化合物;

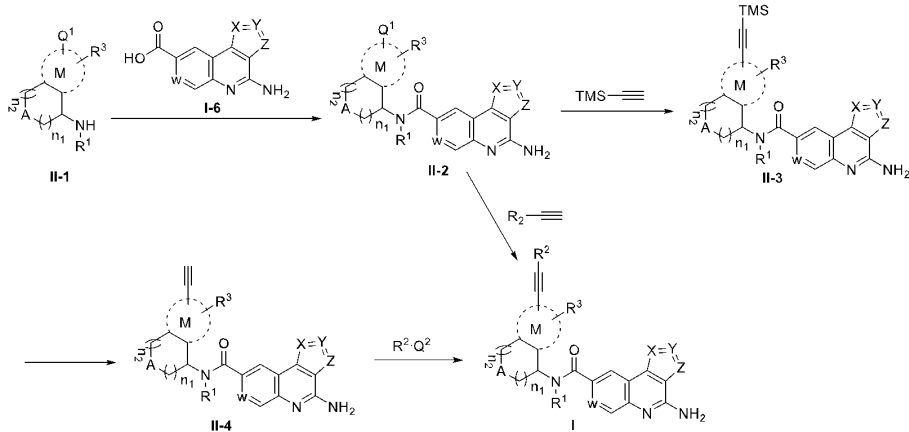
步骤四:式 I-4 所示化合物经酸性条件下脱掉 Boc 保护基得到式 I-5 所示化合物;

步骤五:在本领域所熟知的缩合条件下,用 I-6 所示的化合物处理式 I-5 所

示化合物可得到式 I 所示化合物；

其中， Q^1 、 Q^2 为卤素，X、Y、Z、W、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n_1 、 n_2 、环 M 定义如本文式 (I) 中所定义。

路线二：



步骤一：在本领域所熟知的缩合条件下，用 I-6 所示的化合物处理式 II-1 所示化合物可得到式 II-2 所示化合物；

步骤二：在本领域所熟知的偶联条件下，用 TMS-C≡CH 所示化合物处理式 II-2 所示化合物可得到式 II-3 所示化合物；

步骤三：式 II-3 所示化合物经四丁基氟化铵处理得到式 II-4 所示化合物；

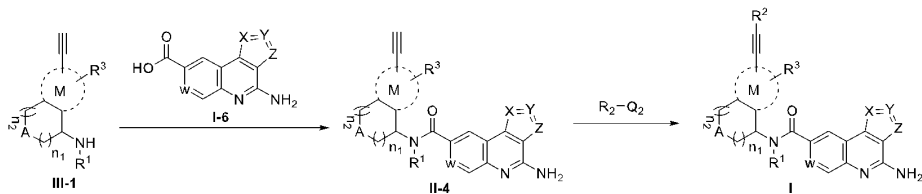
步骤四：在本领域所熟知的偶联条件下，用 $R_2\text{-Q}_2$ 所示化合物处理式 II-4 所示化合物可得到式 I 所示化合物；

或者，

步骤二：在本领域所熟知的偶联条件下，用 $R_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ 所示化合物处理式 II-2 所示化合物可得到式 I 所示化合物；

其中， Q^1 、 Q^2 为卤素，X、Y、Z、W、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n_1 、 n_2 、环 M 定义如本文式 (I) 中所定义。

路线三：



步骤一：在本领域所熟知的缩合条件下，用 I-6 所示的化合物处理式 III-1 所示化合物可得到式 II-4 所示化合物；

步骤二：在本领域所熟知的偶联条件下，用 R_2-Q_2 所示化合物处理式 II-4 所示化合物可得到式 I 所示化合物；

其中， Q^2 为卤素，X、Y、Z、W、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n_1 、 n_2 、环 M 定义如本文式 (I) 中所定义。

药物组合物：

本发明还提供了一种治疗和/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病的药物组合物，所述药物组合物包括治疗和/或预防有效量的如前所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，以及任选药用辅料。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常相关的疾病为肿瘤或癌症。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的与 PRMT5 表达异常相关的疾病。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的肿瘤或癌症。

制备各种含有一定量的活性成分的药物组合物的方法是已知的，或根据本发明的公开内容对于本领域技术人员是显而易见的。如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed.(1995)所述，制备所述药物组合物的方法包括掺入适当的药学赋形剂、载体、稀释剂等。

本发明还提供了一种 PRMT5 抑制剂，所述 PRMT5 抑制剂包括治疗和/或预防有效量的如前所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物。

医药用途：

本发明还提供了如前所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，或者如前所述的药物组合物，在制备 PRMT5 抑制剂中的应用。

本发明还提供了如前所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，或者如前所述的药物组合物，在制备治疗和/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病的药物中。

本发明还提供了如前所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，或者如前所述的药物组合物，在治疗和/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病中的应用。

本发明还提供了如前所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，或者如前所述的药物组合物，其用于治疗 and/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常相关的疾病为肿瘤或癌症。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常相关的疾病是指 MTAP 缺失的与 PRMT5 表达异常相关的疾病。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的肿瘤或癌症。

本发明还提供了一种治疗和/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病的方法，其包括给予有需要的个体治疗和/或预防有效量的如前所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，或者如前所述的药物组合物。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常相关的疾病为肿瘤或癌症。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的与 PRMT5 表达异常相关的疾病。

在一些实施方案中，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的肿瘤或癌症。

在本发明中，“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状，可以是预防性的；和/或根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a)预防疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状；(b)抑制疾病的症状，即阻止其发展；或(c)缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

在本发明中，“受试者”、“有需要的个体”指脊椎动物。在某些实施方案中，脊椎动物指哺乳动物。哺乳动物包括，但不限于，牲畜(诸如牛)、宠物(诸如猫、犬、和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。在某些实施方案中，哺乳动物指人。

在本发明中，“有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的治疗或预防效果

的量。本发明的物质/分子的“治疗有效量”可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重及该物质/分子在个体中引发期望应答的能力等因素而变化。治疗有效量还涵盖该物质/分子的治疗有益效果胜过任何有毒或有害后果的量。“预防有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的预防效果的量。通常而非必然，由于预防剂量是在疾病发作之前或在疾病的早期用于受试者的，因此预防有效量会低于治疗有效量。在癌症的情况中，药物的治疗有效量可减少癌细胞数；缩小肿瘤体积；抑制(即一定程度的减缓，优选停止)癌细胞浸润到周围器官中；抑制(即一定程度的减缓，优选停止)肿瘤转移；一定程度的抑制肿瘤生长；和/或一定程度的减轻与癌症有关的一种或多种症状。

术语定义：

根据本领域的惯例，在本文结构式中用于描述为该部分或取代基与母核或主结构的连接点的键。

不是出现在两个字母或符号间的破折号“-”用于指示取代基的连接点。例如，C₃₋₆环烷基-(C₁₋₆烷基)-意为通过(C₁₋₆烷基)-连接到分子的其余部分。

本文所用术语“被取代的”是指指定原子或基团上的任一或多个氢被指定基团的选择替代，条件为不超过指定原子的正常价态。

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基，或者独立公开的“C₁₋₄烷基”，或者独立公开的“C₁₋₃烷基”。

术语“烷基”是指包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基。例如，“C₁₋₆烷基”是指C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆。另外，例如“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基。烷基可以是未被取代的或被取代的，从而使它的一或多个氢被另一化学基团替代。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如，正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)等。本领域技术人员应当理解，此处C₁₋₆烷基包含一价的C₁₋₆烷基、二价的C₁₋₆亚烷基，例如C₃₋₆环烷基-(C₁₋₆烷基)-中的C₁₋₆烷基是指C₁₋₆亚烷基。

术语“烷氧基”指的是任意上述烷基(例如C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基等)，其通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分。

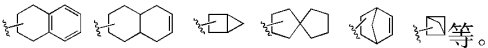
术语“卤代 C₁₋₆ 烷基”或“卤代 C₁₋₆ 烷氧基”，是指所述烷基或烷氧基中一个或多个（如 2 个、3 个）氢原子被卤素原子，如氟、氯、溴取代。所述烷基或烷氧基的定义如上所述。在一些实施方案中，术语“卤代 C₁₋₆ 烷基”优选氟代，例如可以为 -CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃ 等。在一些实施方案中，术语“卤代 C₁₋₆ 烷氧基”优选氟代，例如可以为 -OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃ 等。

术语“羟基取代的 C₁₋₆ 烷基”是指所述烷基中的一个氢原子被羟基所取代，所述烷基的定义如上所述。作为示例，所述“羟基取代的 C₁₋₆ 烷基”可以为羟甲基。

术语“环烷基”是指环化的烷基，包括单环、双环或多环体系。当环烷基为双环或多环时，其每一个环均应当为饱和的碳环或碳环残基，二环或多环的环烷基每两个环可以连接的方式包括桥接、稠合或螺接。如，C₃₋₁₀ 环烷基是指包括 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ 和 C₁₀ 环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等 。

术语“环烯基”是指如上所述定义的环烷基中，至少有一个碳碳双键的环烷基，例如 。

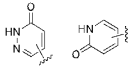
术语“环烷氧基”指的是任意上述环烷基（例如 C₃₋₆ 环烷基），其通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分。

术语“碳环”或“碳环残基”是指任何稳定的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元、13 元、14 元二环或多环，其中任一个环可为饱和、部分饱和、不饱和或芳香族。二环或多环的碳环每两个环可以连接的方式包括桥接、稠合或螺接。这些碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚烯基、环庚基、金刚烷基、环辛基、苯基、萘基、[2,2,2] 二环辛烷、等。

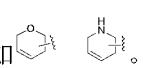
术语“芳基”是指环部分中具有 5 至 14 个碳原子的单环、二环或三环芳香族烃基，当“芳基”为二环或三环时，其每一个环均为芳香环。二环或三环的芳基每两个环可以连接的方式包括桥接、稠合、螺接。例如苯基和萘基，他们每一个均可被取代。

术语“杂环”、“杂环的”或“杂环基”可互换使用并且是指被取代的和未被取代

的 4-8 元单环或二环基团、8-10 元二环或三环基团和 10-14 元三环或多环基团，其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S 或 N)，该含杂原子环优选具有 1 个、2 个或 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子。该基团中的每一含有杂原子的环皆可含有 1 或 2 个氧或硫原子和/或 1 至 4 个氮原子，限制条件为每一环中的杂原子总数是 4 或更小，并且进一步的限制条件为该环含有至少一个碳原子。在一些优选方案中，所述杂原子仅指 N 或 O，且其总数不超过 3 个，优选仅含 1-2 个杂原子。碳和硫原子任选被氧化，氮原子任选被季铵化，当化合价允许时，杂环上的环原子

任选被=O(氧代)取代。(例如：)。完成二环和三环基团的稠环可仅含有碳原子且可为饱和、部分饱和或完全不饱和，芳香或非芳香的。杂环基团可在任何可用氮或碳原子上连接。如前所述，杂环基包括如下所述的“螺杂环基”、“杂桥环基”和“杂环烯基”等。示例性杂环基包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂环庚三烯基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、1,3-二氧杂环戊烷基、奎宁环基等。

术语“饱和杂环基”指的是上述的“杂环基”中，所述的单环基团、或二环基团、或三环基团为完全饱和状态。所述“杂环基”如上所述。作为示例，所述饱和杂环基可以为吗啉基（如）、哌啶基（如）、哌嗪基（如）等等。

术语“杂环烯基”是指如上所述定义的杂环中，至少有一个碳碳双键的杂环基，例如.

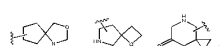
术语“杂芳基”是指在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、N 或 S)的被取代的和未被取代的上述芳基，包括芳香族 5-8 元单环基团、8-10 元二环基团和 10-14 元三环基团，该含杂原子环优选具有 1 个、2 个或 3 个选自 O、N 或 S 的杂环原子。杂芳基的每一含有杂原子的环皆可含有 1 或 2 个氧或硫原子和/或 1 至 4 个氮原子，限制条件为每一环中的杂原子总数是 4 或更少并且每一环具有至少一个碳原子。为二环或三环的杂芳基每一个环都是芳香族环。

术语“螺环基”是指具有一个共用环原子的双环结构，且每个单环均是具有 3-7 个碳原子的饱和或不饱和、芳香或非芳香的碳环。示例性的螺环烷基包括但

不限于：螺环[4.5]癸烷、螺环[3.4]辛烷、螺环[2.3]己烷、等。本文中，所述螺环基不包括如上所述定义的芳基。

术语“饱和螺环基”、“螺环烷基”是指每个单环均为完全饱和的状态的如上所述定义的“螺环基”。示例性的螺环烷基包括但不限于：螺环[4.5]癸烷、螺环[3.4]辛烷、螺环[2.3]己烷。

术语“螺杂环基”是指具有一个共用环原子的双环结构或具有两个独立共用环原子的三环结构，且每个单环是具有 3-8 个环原子的饱和或不饱和单环基团，其中至少一个环上具有 1 或 2 个环原子是选自 N、O 或 $S(O)_n$ 的杂原子，其中 n 是 0 至 2 的整数，剩余的环原子为 C。另外，杂环基环中的 1 或 2 个环碳原子任选地被 -CO- 基团替换。示例性的螺杂环基包括但不限于：5-氮杂螺[2.3]己烷、6-噁螺[3.4]-7-辛酮。本文中，所述螺杂环基不包括如上所述定义的杂芳基。

术语“饱和螺杂环基”、“螺杂环烷基”是指每个单环均为完全饱和的状态的如上所述定义的“螺杂环基”。示例性的螺杂环基包括但不限于：.

术语“桥环基”是指饱和或不饱和、芳香或非芳香的 3 至 8 元单环碳环基团，其中两个不相邻的环原子通过 $(CRR)_n$ 基团、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或键连接，其中 n 为 1 至 3 的整数，且每个 R 独立地为 H 或甲基(其中， $(CRR)_n$ 基团、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或键在本申请中也称为桥联基)。桥环基任选地被一个或两个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代，其中烷基、烷氧基、烯基、炔基各自如上所述定义。桥环基的实例包括但不限于双环 [2.2.1] 庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。此处应当理解，当单环 4 至 7 元烃基的两个不相邻的环原子通过键连接时，该“桥环基”可称为“并环基”或“稠环基”。本文中，所述桥环基不包括如上所述定义的芳基。

术语“饱和桥环基”、“桥环烷基”是指每个环均为饱和状态的如上述定义的“桥环基”，此处饱和应当理解桥环基中的每一个环碳原子均为饱和状态(包括桥联基团中的碳原子)。

术语“杂桥环基”是指具有 1 个、2 个、3 个或 4 个环碳原子(包括桥联基团中的碳原子)被选自 N、O 或 $S(O)_n$ 的杂原子替代的如上所述定义的“桥环基”，其中 n 为 0 至 2 的整数。“杂桥环基”实例包括但不限于 2-氮杂双环[2.2.2]辛烷，

奎宁环, 7-氧杂双环 [2.2.1]庚烷等。本文中, 所述杂桥环基不包括如上所述定义的杂芳基。

术语“饱和杂桥环基”、“杂桥环烷基”是指每个环均为饱和状态的如上述定义的“杂桥环基”, 此处饱和应当理解桥环基中的每一个环原子均为饱和状态(包括桥联基团中的碳/杂原子)。

除非另有指明, 否则当提及明确命名的芳基(如苯基)、环烷基(如环己基)、杂环(如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基)或杂芳基(如咪唑基、吡唑基、三氮唑基)时, 所述提及是指包括具有 0 至 3 个, 优选 0 至 2 个取代基的环, 所述取代基视需要选自上文针对芳基、环烷基、杂环和/或杂芳基所述的取代基。

术语“杂原子”应包括氧、硫和氮。

术语“卤素”应包括“F、Cl、Br、I”。

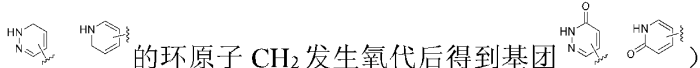
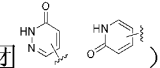
当术语“不饱和”在文中用于指环或基团时, 该环或基团可为完全不饱和或部分不饱和。

当术语“饱和”在文中用于指环或基团时, 如无特殊说明, 该环或基团应当为完全饱和。

从所有上述描述中, 对本领域技术人员显而易见的是, 其名称是复合名称的任意基团, 例如“C₃₋₁₀ 环烷基-C(O)-”, 应该指的是常规地从其衍生的部分例如从被 C₃₋₁₀ 环烷基取代的羰基来构建, 其中环烷基如上文所定义。其他类似的复合名称可以参照前述内容进行理解。

术语“任选”表示可以选, 也可以不选。例如, “任选被 1 至 3 个 R^d 取代的 C₁₋₆ 烷基”, 其表示, 所述 C₁₋₆ 烷基可以被 1 至 3 个 R^d 所取代, 也可以不被 1 至 3 个 R^d 所取代。其他类似的定义可以参照前述内容进行理解。

术语“杂环基的环原子任选的被氧代”是指杂环上的环原子任选被=O(氧代)取

代 (例如:  的环原子 CH₂ 发生氧代后得到基团 )。

在整个说明书中, 基团和其取代基可由本领域技术人员选择以提供稳定部分和化合物和可用作医药上可接受的化合物的化合物和/或可用于制备医药上可接受的化合物的中间体化合物。

本文中, 除非以其他方式明确指出, 在本文中通篇采用的描述方式“...各自独立地选自”既可以是指在不同基团中, 相同或不同的符号之间所表达的具体选项

之间互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同或不同的符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

术语“XXX 被一个或多个选自 YYY 的取代基取代在任意可取代的位置”指的是，XXX 可以被一个或多个取代基在任意可被取代的位置进行取代，所述取代基选自 YYY。当 XXX 被多个选自 YYY 的取代基在任意可取代的位置进行取代时，多个取代基可以相同，也可以不同。其中，多个为 2 个或更多，优选 2 个、3 个或 4 个，更优选 2 个或 3 个。例如，C₁₋₆ 烷基被一个或多个选自氰基和羟基的取代基取代在任意可取代的位置，其表示，C₁₋₆ 烷基可以被一个或多个氰基在任意可取代的位置取代，也可以被一个或多个羟基在任意可取代的位置取代，还可以被一个或多个氰基和羟基（例如一个氰基和一个羟基，或者两个氰基和一个羟基，或者两个氰基和两个羟基等）在任意可取代的位置同时取代。

本文中，当结构和化学名称不一致时，以结构为准。

发明效果：

本发明的化合物具有优异的 PRMT5 抑制活性，且相对 MTAP 野生型 (WT) 的 HCT-116 细胞株，本发明化合物对人 MTAP 缺失的 HCT-116 细胞株具有优异的选择抑制性，可用作开发靶向于 PRMT5·MTA 的小分子药物，并且优先作用于 MTAP 缺失的肿瘤细胞。

进一步的，通过试验可以发现，本发明化合物在人肝微粒体稳定性、小鼠 pK、大鼠 pK 以及构建的小鼠肿瘤模型的体内抗肿瘤效果方面，分别表现出不同程度的优势。

进一步的，本发明化合物相比于现有化合物具有更高的安全窗口，在安全性方面（如 hERG、CYP 等方面的抑制毒性）显著优于现有技术。

具体实施方式

应该理解，此处采用的术语目的在于描述具体的实施方案，并非意在限制。此外，尽管类似或者等价于此处描述的任何方法、装置和材料均可用于实施或者测试本发明，但是现在描述的是优选的方法、装置和材料。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 的测定是用 Bruker ASCENA-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基甲硅烷(TMS)，化学位移是以 10⁻⁶ (ppm)作为单位给出。

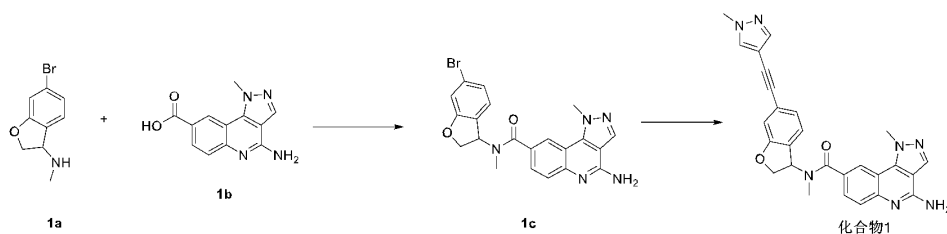
反应监控及 MS 的测定使用 Thermofisher ESQ(ESI)质谱仪。

HPLC 的测定使用赛默飞 U3000 DAD 高压液相色谱仪(GL Sciences ODS-HL HP 3 μ m 3.0*100mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用青岛海洋 GF254 硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.9~1.0mm 的高效薄层色谱制备板。柱层析使用青岛海洋 200~300 目硅胶为载体,展开剂所使用的体系有 A: 二氯甲烷和甲醇体系; B: 石油醚和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。中压制备液相纯化时使用的是 biotage isera one 型制备液相。

以下实施例中,如无特别说明,所有反应原料可以从 scifinder 数据库中供应商处购得,如本发明各实施例中部分试剂从萨恩化学技术(上海)有限公司、上海韶远试剂有限公司、南京药石科技股份有限公司、江苏艾康生物医药研发有限公司、上海毕得医药科技有限公司等厂家购买获得。进一步的,如无特别说明,本发明各实施例中所用原料均为分析纯。如无特别说明,本文中涉及两种液体物质的比例,均为体积比;涉及物质的百分含量,均为质量百分比。

实施例 1: 4-氨基-N, 1-二甲基-N- (6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙炔基) -2,3-二氢苯并呋喃-3-基) -1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 1)



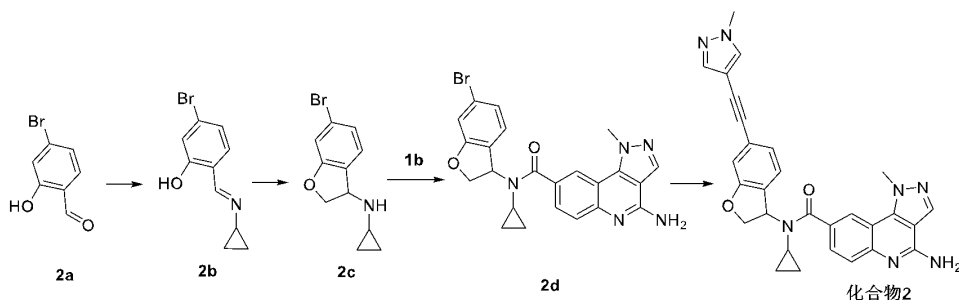
化合物 1c 的制备

将化合物 1a (86 mg, 0.38 mmol)溶于 *N, N*-二甲基乙酰胺(3 ml),加入化合物 1b (94.2 mg, 0.39 mmol, 制备方法参考 WO2022169948A1), *N, N*-二异丙基乙胺 (205.17 μ L, 1.24 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N, N, N', N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (235.5 mg, 0.62 mmol)。加毕于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 3 小时,反应液加水淬灭,乙酸乙酯 (3 * 15 mL) 萃取,合并有机相,饱和食盐水水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,正相硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 得到化合物 1c (60 mg, 0.13 mmol), ESI-MS(*m/z*): 452.3 [*M*+H]⁺.

化合物 1 的制备

在氮气保护下，向化合物 **1c** (66 mg, 0.15 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (1 mL) 溶液中依次加入 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑 (32 mg, 0.3 mmol)，碘化亚铜 (6 mg, 0.03 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (23 mg, 0.02 mmol)。加毕，在微波 70°C 条件下反应 3 小时，反应结束，加水 (10 mL)，用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋出溶剂，反相色谱柱层析 (乙腈: 0.05 % 碳酸氢铵水溶液 = 0:100% - 50%:50%) 纯化得到化合物 **1** (19 mg)。ESI-MS (*m/z*): 478.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.81 – 4.68 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

实施例 2: 4-氨基-*N*-环丙基-1-甲基-*N*-{6-[(1-甲基吡唑-4-基)乙炔基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基}吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 2)



化合物 2b 的制备

向化合物 **2a** (1.0 g, 4.98 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入环丙胺 (0.38 mL, 5.48 mmol)，醋酸 (0.09 mL, 1.49 mmol)，25°C 反应过夜。反应完毕，浓缩得到化合物 **2b** (1.0 g)。ESI-MS (*m/z*): 240.0 [M+H]⁺.

化合物 2c 的制备

向三甲基碘化亚砷 (2.3 g, 10.41 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (1.16 g, 10.41 mmol)，25 °C 搅拌 30 分钟，将化合物 **2b** (1.0 g, 4.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 后滴加入体系，室温反应 1 小时后，升温至 50°C 反应 3 小时，再加入叔丁醇钾 (4.16 mmol, 467 mg)，25°C 反应过夜。反应完成后，加入水 (15 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (20 * 3 mL) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，

滤液浓缩，经正相柱层析（乙酸乙酯 / 石油醚 = 0:100% – 50%:50%）得到化合物 **2c** (200.0 mg)。ESI-MS (m/z): 254.2 $[M+H]^+$ 。

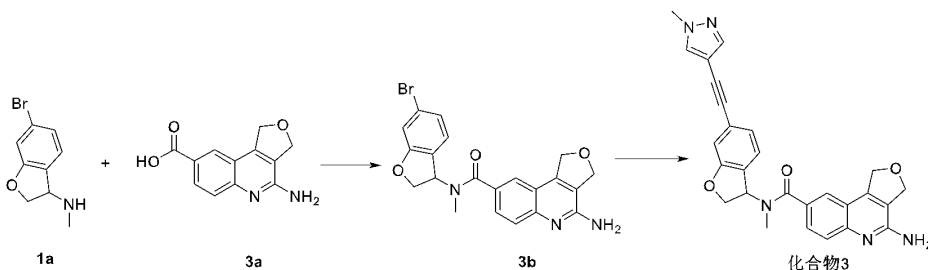
化合物 **2d** 的制备

向化合物 **2c** (100 mg, 0.39 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (5 mL) 溶液中加入化合物 **1b** (114.4 mg, 0.47 mmol)，O-(1*H*-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基异脲四氟化硼 (189.6 mg, 0.59 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (0.20 mL, 1.18 mmol)，25°C 反应 3 小时。加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 * 3 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经正相柱层析（甲醇/二氯甲烷 = 0:100% – 10%:90%）得到化合物 **2d** (130.0 mg)。ESI-MS (m/z): 478.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **2** 的制备

在氮气保护下，向化合物 **2d** (48 mg, 0.1 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (1 mL) 溶液中依次加入 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑 (21 mg, 0.2 mmol)，碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (26 mg, 0.2 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (12 mg, 0.01 mmol)。加毕于微波 70°C 反应 3 小时，反应结束，加水 (10 mL)，用乙酸乙酯萃取 (10 mL * 3)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋出溶剂，反相色谱柱层析(乙腈: 0.05 % 碳酸氢铵水溶液 = 0:100% – 40%:60%) 纯化得到化合物 **2** (23 mg)。ESI-MS (m/z): 503.7 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.67 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 0.46 – 0.06 (m, 4H)。

实施例 3: 4-氨基-*N*-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **3**)



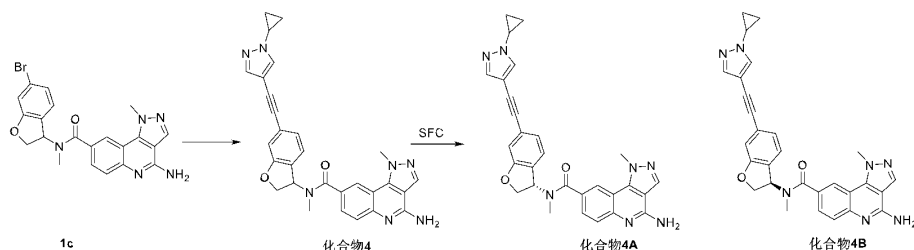
化合物 **3b** 的制备

向化合物 **1a** (50 mg, 0.22 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入化合物 **3a** (50.6 mg, 0.22 mmol, 制备方法参考 WO2022169948 A1), *N,N*-二异丙基乙胺 (108.93 μ L, 0.66 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (208.4 mg, 0.55 mmol), 25°C 反应过夜。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (3 * 10 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 得到化合物 **3b** (50 mg)。ESI-MS (*m/z*): 439.92 [*M*+*H*]⁺。

化合物 3 的制备

向 **3b** (50 mg, 0.11 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (4.3 mg, 0.02 mmol), 四三苯基磷钯 (13.1 mg, 0.01 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (56.43 μ L, 0.34 mmol), 4-乙炔基-1-甲基吡唑 (155.8 mg, 1.59 mmol), 加毕于氮气保护下 70 °C 微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (3 * 10 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 10:1) 得到化合物粗品, 再反相柱层析 (乙腈/0.05% 碳酸氢铵溶液 = 0:100% - 40%:60%) 得到化合物 **3** (16 mg)。ESI-MS (*m/z*): 466.1 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.30 – 5.64 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 2H), 5.06 – 4.97 (m, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

实施例 4: 4-氨基-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 4)



向 **1c** (63 mg, 0.14 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol), 四三苯基磷钯 (32 mg, 0.03 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (90 mg, 0.7 mmol), 1-环丙基-4-乙炔基-1*H*-吡唑 (55 mg, 0.42 mmol), 加毕于氮气保护下 80 °C 微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (15 mL), 乙酸乙酯萃取 (3 * 10

mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经反相柱层析 (乙腈/0.05%碳酸氢铵溶液= 0:100% – 50%:50%) 得到化合物 **4** (15 mg)。

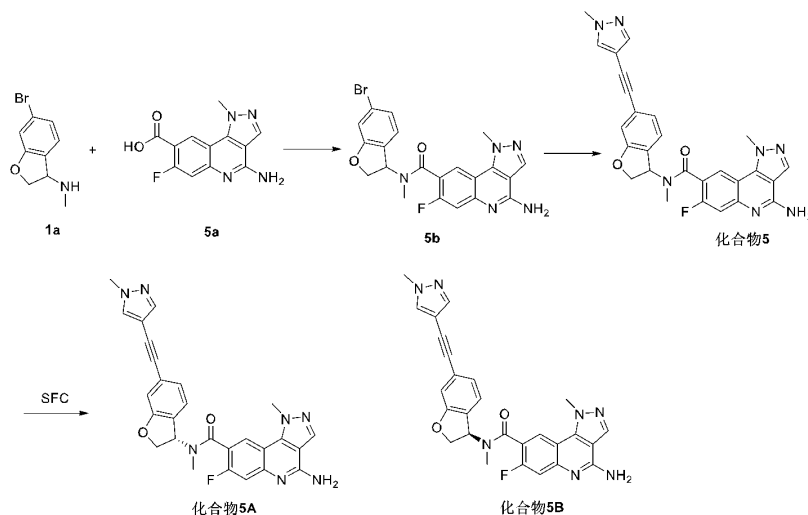
ESI-MS (m/z): 504.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.39 – 5.84 (m, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.11 – 0.97 (m, 4H).

化合物 **4** 经 SFC 分离 (设备: Waters 150 Prep-SFC; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, B: 甲醇 (含 0.1% NH₃·H₂O); B%: 35%) 得化合物 **4A** 和 **4B**。

化合物 **4A**: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 2.176 min, ee = 100%。

化合物 **4B**: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 2.565 min, ee = 100%。

实施例 5: 4-氨基-7-氟-*N*,1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **5**)



化合物 **5b** 的制备

向化合物 **1a** (50 mg, 0.22 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入化合物 **5a** (57.2 mg, 0.22 mmol, 制备方法参考 WO2022169948 A1), *N,N*-二异丙基乙胺 (108.93 μ L, 0.66 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸

酯 (208.4 mg, 0.55 mmol), 加毕于 25°C 反应过夜。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (3 * 10 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析(二氯甲烷/甲醇=10:1)得到化合物 **5b** (55 mg)。ESI-MS (m/z): 469.95 $[M+H]^+$ 。

化合物 5 的制备

向化合物 **5b** (55 mg, 0.12 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (4.5 mg, 0.02 mmol), 四三苯基磷钼 (13.5 mg, 0.01 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (58.11 μ L, 0.35 mmol) 和 4-乙炔基-1-甲基吡唑 (62.0 mg, 0.58 mmol), 加毕于氮气保护下 70 °C 微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (3 * 10 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (甲醇 / 二氯甲烷 = 10:1) 得化合物粗品, 再经反相柱层析 (乙腈/0.05%碳酸氢铵溶液 = 0:100% - 45%:55%) 得化合物 **5** (18 mg)。ESI-MS (m/z): 496.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 – 8.22 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.48 – 5.56 (m, 1H), 4.83 – 4.64 (m, 2H), 4.41 – 4.39 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 3H).

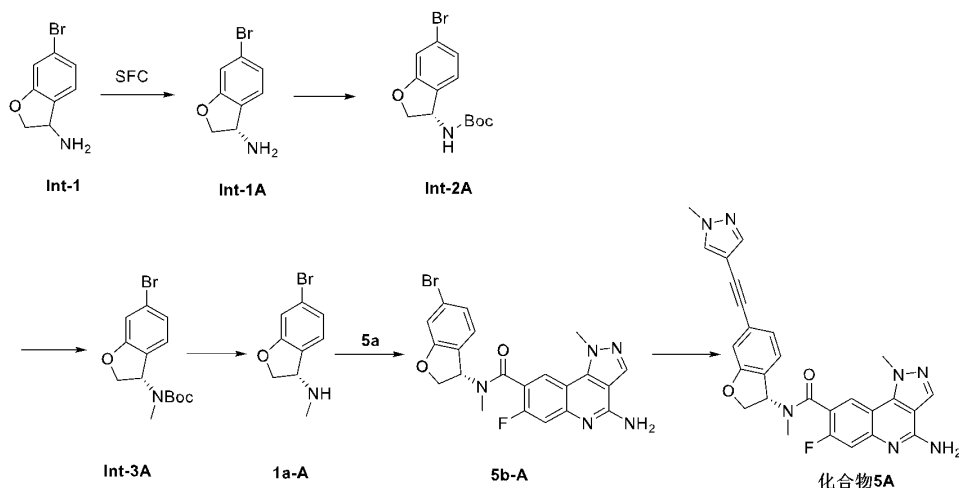
化合物 **5** 经 SFC 分离 (设备: Waters 150 Prep-SFC; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, B: 甲醇 (含 0.1% NH₃·H₂O); B%: 35%) 得化合物 **5A** 和 **5B**。

化合物 **5A**: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 1.997 min, ee = 99.7%。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 – 8.24 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.48 – 5.56 (m, 1H), 4.83 – 4.64 (m, 2H), 4.41 – 4.39 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 3H). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ 8.25 – 8.23 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.69 – 4.58 (m, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). $[\alpha]_{25}^{D} +201.4$ (c 1mg/mL, DMF).

化合物 **5B**: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保

留时间: 2.237 min, ee = 100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 – 8.22 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.46 – 5.56 (m, 1H), 4.83 – 4.63 (m, 2H), 4.41 – 4.39 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 8.25 – 8.23 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.70 – 4.58 (m, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). [α]_D²⁵ -215.6 (c 1mg/mL, DMF).

实施例 5A: (S)-4-氨基-7-氟-N,1-二甲基-N-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 5A)



化合物 **Int-1** 经 SFC 分离: (设备: Shimadzu Prep-SFC; 色谱柱: Opti-Chiral A1 column (20*250mm, 5μm); 流动相 A: CO₂, B: 乙醇 (含 0.1% NH₃·H₂O); B%: 35%), 得到两个组份。

化合物 **Int-1A**: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Opti-Chiral A1-3 column (100*4.6mm, 3μm); 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 乙醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 30%; 保留时间: 1.924 min, ee = 100%。

化合物 **Int-3A** 的制备工艺参考 WO2024131901 A1。

化合物 **Int-2A** 绝对构型的确认: 通过 MicroED 方法测定 **Int-2A** 的晶体结构, 该晶体结构属于三斜晶系, P1 (No. 1) 空间群。MicroED 测得的晶胞常数为 $a = 5.160(18) \text{ \AA}$, $b = 5.599(12) \text{ \AA}$, $c = 11.582(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 97.51(12)^\circ$, $\beta = 89.49(15)^\circ$, $\gamma = 99.60(18)^\circ$, 晶胞体积 $V = 327.1(14) \text{ \AA}^3$ 。体系的 *Z'* 为 1, 晶体的非对称单元

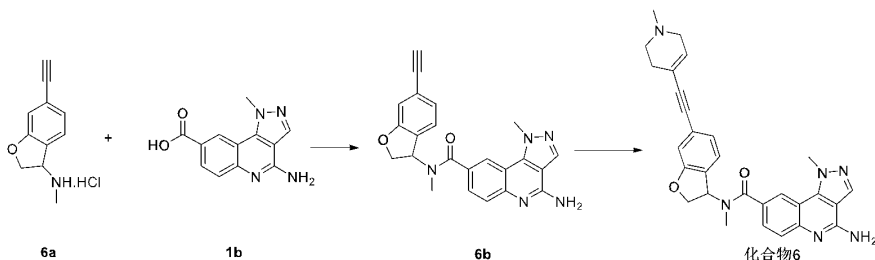
由 1 个 API 分子组成。

化合物 1a-A 的制备

化合物 **Int-3A** (310 mg, 0.95 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL), 加入 4M 的盐酸二氧六环(2 mL), 反应液 25℃ 搅拌 1h。后将反应液旋干, 用甲基叔丁基醚 (5 mL) 打浆, 过滤获得 **1a-A** (180 mg)。ESI-MS (m/z): 227.96 $[M+H]^+$

化合物 5A 的制备: 从化合物 **1a-A** 制备化合物 **5A** 的合成工艺参考从化合物 **1a** 制备化合物 **5** 的合成工艺。ESI-MS (m/z): 496.0 $[M+H]^+$. $[\alpha]^{D_{25}} +213.4$ (c 1mg/mL, DMF).

实施例 6: 4-氨基-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 6)



化合物 6b 的制备

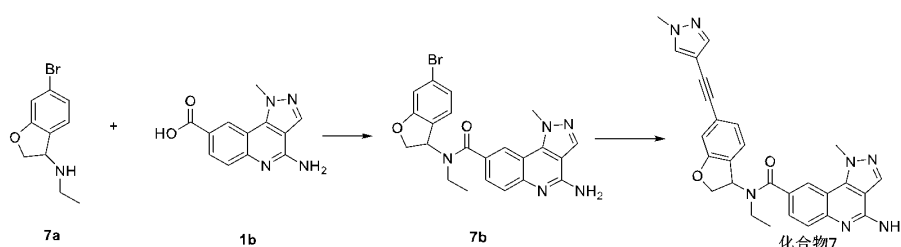
向化合物 **6a** (41.9 mg, 0.20 mmol, 制备方法参考 WO2024131901 A1) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (3 mL) 溶液中加入化合物 **1b** (48.4 mg, 0.20mmol), 三乙胺 (0.07 mL, 0.50 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (156.0 mg, 0.30mmol), 加毕于 25 °C 下反应 18 小时。反应液加入乙酸乙酯(10 mL)和水 (10 mL) 稀释, 分液, 有机相浓缩后经高压液相色谱柱纯化得化合物 **6b** (5 mg)。ESI-MS (m/z): 398.17 $[M+H]^+$ 。

化合物 6 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **6b** (50 mg, 0.13 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基三氟甲磺酸酯 (64 mg, 0.26 mmol), 碘化亚铜 (9.90 mg, 0.05mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (134.16 mg, 1.04 mmol) 和四(三苯基磷)钼 (30.1 mg, 0.03 mmol), 加毕于 25℃ 下反应 3 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠

干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 =1: 20) 得到粗品, 经反相 (乙腈/0.05% 碳酸氢氨水溶液 = 0:100% - 40%:60%) 得到化合物 **6** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 493.38 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 - 5.80 (m, 2H), 4.75 - 4.70 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 3H)。

实施例 7: 4-氨基-*N*-乙基-1-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **7)**



化合物 **7b** 的制备

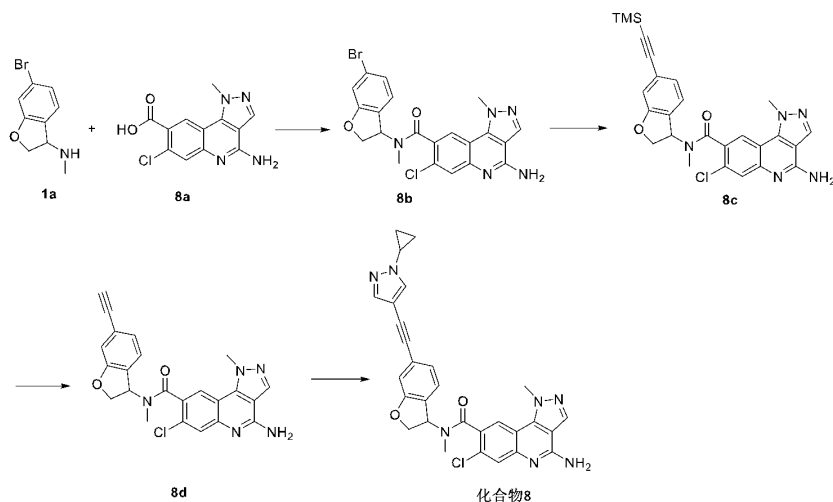
将化合物 **1b** (100 mg, 0.41 mol), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.36 mL, 2.1 mol), 冰浴下搅拌 5 min, 再加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (236 mg, 0.62 mol), 继续反应 5 min, 最后加入 **7a** (110 mg, 0.45 mol), 继续反应一小时, 反应液加水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 =1: 20) 得到化合物 **7b** (120 mg)。ESI-MS (m/z): 465.91 $[M+H]^+$ 。

化合物 **7** 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **7b** (120 mg, 0.26 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中依次加入 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑 (54.7 mg, 0.52 mmol), 碘化亚铜 (9.8 mg, 0.05 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (0.18 mL, 1.03 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (29.8 mg, 0.026 mmol), 加毕于微波 70°C 条件下反应三小时。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 =1: 20) 得到化合物 **7** (60 mg)。ESI-MS (m/z): 492.22 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO$) δ 8.28 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6 1.2 Hz,

1H), 6.99 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.80 – 4.63 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 0.99 – 0.89 (m, 3H).

实施例 8: 4-氨基-7-氯-N-(6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-N, 1-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 8)



化合物 8b 的制备

向化合物 **1a** (230 mg, 1.01 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入化合物 **8a** (279 mg, 1.01 mmol, 制备方法参考 WO2022169948 A1), 三乙胺 (255.1 mg, 2.52 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (576.3 mg, 1.51 mmol), 25°C 反应过夜。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 = 50:1) 得到化合物 **8b** (280 mg)。ESI-MS (*m/z*): 487.89 [*M*+H]⁺。

化合物 8c 的制备

向化合物 **8b** (280 mg, 0.58 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (21.9 mg, 0.12 mmol), 四三苯基磷钾 (66.5 mg, 0.06 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (371.52 mg, 2.88 mmol) 和三甲基硅基乙炔 (113 mg, 1.15 mmol), 加毕于氮气保护下 70 °C 微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (2 * 25 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **8c** (220 mg)。ESI-MS (*m/z*): 504.3 [*M*+H]⁺。

化合物 8d 的制备

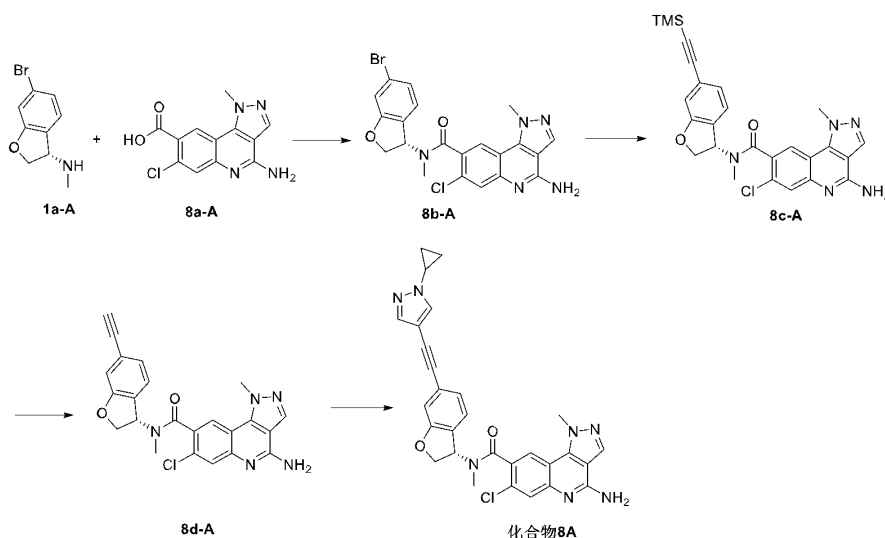
向化合物 **8c** (220 mg, 0.44 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (870 μ L, 0.87 mmol), 25 $^{\circ}$ C 反应 1 小时。反应液加水 (15 mL), 乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 制备板分离纯化(二氯甲烷 / 甲醇=10:1)得到化合物 **8d** (160 mg)。ESI-MS (m/z): 432.03 $[M+H]^+$ 。

化合物 8 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **8d** (43 mg, 0.10 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 1-环丙基-4-碘吡啶 (46.6 mg, 0.20 mmol), 碘化亚铜 (7.60 mg, 0.04 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (51.6 mg, 0.4 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (23 mg, 0.02 mmol), 加毕于 25 $^{\circ}$ C 下反应 3 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL * 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到粗品, 经反相 (乙腈/0.05% 碳酸氢氨水溶液 = 0:100% - 40%:60%) 得化合物 **8** (28 mg)。ESI-MS (m/z): 538.15 $[M+H]^+$ 。

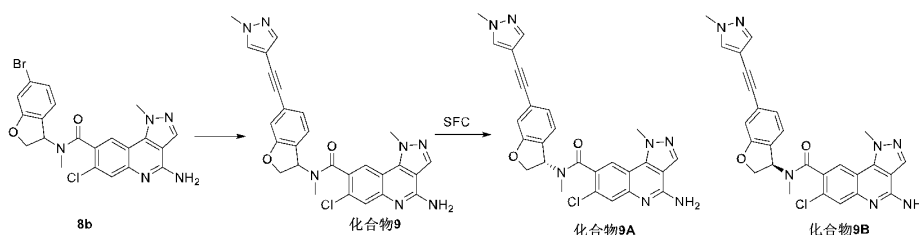
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 – 8.21 (m, 2H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.30 (m, 3H), 7.15 – 6.94 (m, 2H), 6.53 – 6.48 and 5.46 – 5.42 (m, 1H), 4.91 – 4.53 (m, 2H), 4.48 – 4.38 (m, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 2.73 – 2.50 (m, 3H), 1.11 – 1.04 (m, 2H), 1.03 – 0.97 (m, 2H)。

实施例 8A: (S)-4-氨基-7-氯-N-(6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-N, 1-二甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺(化合物 8A)



从化合物 **1a-A** 制备化合物 **8A** 的合成工艺参考从化合物 **1a** 制备化合物 **8** 的合成工艺。ESI-MS (m/z): 538.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 – 8.21 (m, 2H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 7.15 – 6.94 (m, 2H), 6.53 – 5.42 (m, 1H), 4.91 – 4.53 (m, 2H), 4.48 – 4.38 (m, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 2.73 – 2.50 (m, 3H), 1.11 – 0.97 (m, 4H).

实施例 9: 4-氨基-7-氯-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **9)**



在 10 mL 微波管中加入反应物 **8b** (48.6 mg, 0.10 mmol), 碘化亚铜 (3.8 mg, 0.02 mmol), 四三苯基膦钯 (11.5 mg, 0.01 mmol) 和 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL), 氮气鼓泡 3 分钟, 加入 *N*, *N*-二异丙基乙胺 (52.94 μ L, 0.32 mmol), *N*-甲基-4-炔基吡唑 (21.2 mg, 0.20 mmol)。反应液在微波 70°C 搅拌 3 小时。反应结束后, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次并合并有机相, 饱和食盐水水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到粗品, 反相柱制备 (乙腈: 0.05 % 碳酸氢铵水溶液 = 0: 100% – 35%: 65%) 分离得到化合物 **9** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 511.90 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 – 8.21 (m, 2H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.30 (m, 3H), 7.15 – 6.91 (m, 2H), 6.54 – 6.48 and 5.47 – 5.42 (m, 1H), 4.87 – 4.56 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (m, 3H), 3.87 – 3.86 (m, 3H), 2.73 – 2.50 (m, 3H).

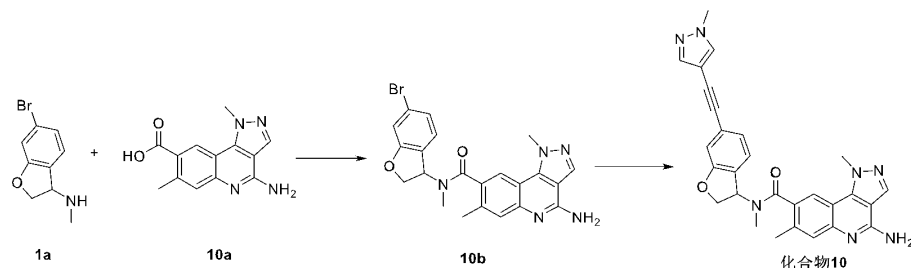
化合物 **9** 经 SFC 分离 (设备: Waters 150 Prep-SFC; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, B: 甲醇 (含 0.1% NH₃·H₂O); B%: 45%) 得化合物 **9A** 和 **9B**。

化合物 **9A**: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 2.187 min, ee = 100%。ESI-MS (m/z): 512.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **9B**: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保

留时间: 2.376 min, ee = 100%。ESI-MS (m/z): 512.3 [M+H]⁺。

实施例 10: 4-氨基-*N*, 1,7-三甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 10)



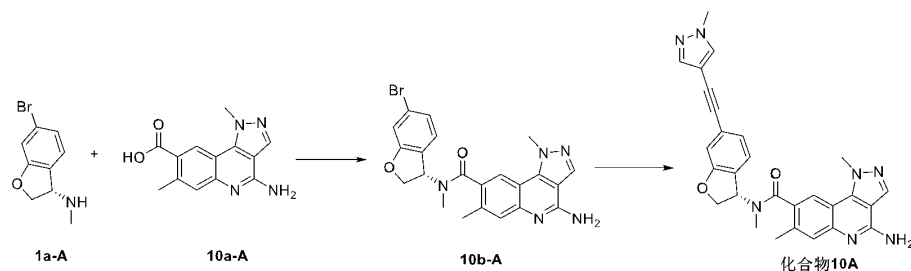
化合物 10b 的制备

向化合物 1a (210 mg, 0.92 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入化合物 10a (256.3 mg, 0.92 mmol, 制备方法参考 WO2022169948 A1), 三乙胺 (232.9 mg, 2.30 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (526.2 mg, 1.38 mmol), 25°C 反应过夜。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 = 50:1) 得到化合物 10b (360 mg)。ESI-MS (m/z): 468.07 [M+H]⁺。

化合物 10 的制备

在 10 mL 微波管中加入反应物 10b (46.6 mg, 0.10 mmol), 碘化亚铜 (3.8 mg, 0.02 mmol), 四三苯基膦钯 (11.5 mg, 0.01 mmol) 和溶剂 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL), 氮气鼓泡 3 分钟, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (52.94 μ L, 0.32 mmol), *N*-甲基-4-炔基吡唑 (21.2 mg, 0.20 mmol)。反应液在微波 70°C 搅拌 3 小时。反应结束后, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次并合并有机相, 饱和食盐水水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到粗品, 反相柱制备 (乙腈: 0.05 % 碳酸氢铵水溶液 = 0:100% - 35%:65%) 分离得到化合物 10 (15 mg)。ESI-MS (m/z): 491.96 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.17 – 6.95 (m, 4H), 6.55 – 6.48 and 5.54 – 5.45 (m, 1H), 4.91 – 4.54 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.72 – 2.37 (m, 3H)。

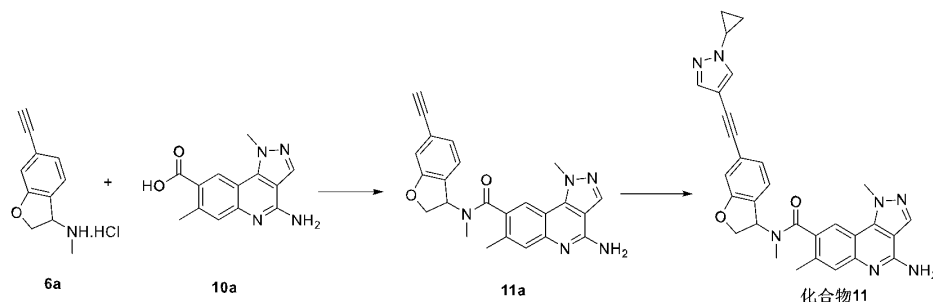
实施例 10A: (*S*)-4-氨基-*N*, 1,7-三甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-

二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 10A)

从化合物 **1a-A** 制备化合物 **10A** 的合成工艺参考从化合物 **1a** 制备化合物 **10** 的合成工艺。

化合物 **10A**: ESI-MS (*m/z*): 492.01 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 – 8.04 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.14 – 6.95 (m, 4H), 6.55 – 5.45 (m, 1H), 4.91 – 4.54 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.72 – 2.37 (s, 3H).

实施例 11: 4-氨基-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1,7-三甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 11)



化合物 11b 的制备

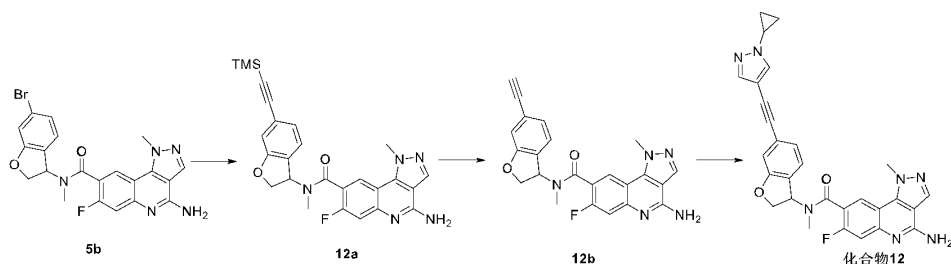
向化合物 **10a** (30.8 mg, 0.12 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (5 mL) 溶液中加入化合物 **6a** (25 mg, 0.12 mmol), 三乙胺 (0.05 mL, 0.36 mmol), *O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基异脲四氟化硼 (57.8 mg, 0.18 mmol), 25°C 反应过夜。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 * 3 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经反相柱层析 (乙腈 / 0.05% 碳酸氢铵水溶液 = 0:100% - 50%:50%) 得到化合物 **11a** (7.0 mg), ESI-MS (*m/z*): 412.15。

化合物 11 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **11a** (50 mg, 0.12 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL)

溶液中依次加入 1-环丙基-4-碘吡唑 (56.9 mg, 0.24 mmol), 碘化亚铜 (9.90 mg, 0.05mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (134.16 mg, 1.04 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (30.1 mg, 0.03 mmol), 加毕于 25°C 下反应 3 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 =1: 20) 得到粗品, 经反相 (乙腈/0.05% 碳酸氢氨水溶液= 0:100% – 40%:60%) 制备得到化合物 **11** (20 mg)。ESI-MS (*m/z*): 518.22 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.30 – 8.10 (m, 2H), 7.95 – 7.38 (m, 4H), 7.26 – 6.94 (m, 3H), 6.52 – 6.50 and 5.50 – 5.42 (m, 1H), 4.89 – 4.42 (m, 5H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 2.73 and 2.49 (s, 3H), 2.56 and 2.39 (s, 3H), 1.14 – 1.05 (m, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 2H).

实施例 12: 4-氨基-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **12)**



化合物 **12a** 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **5b** (808 mg, 1.72 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 溶液中依次加入三甲基硅乙炔 (338.5 mg, 3.45 mmol), 碘化亚铜 (65.6 mg, 0.34 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (890.9 mg, 6.89 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (199.1 mg, 0.17 mmol), 加毕于微波 100°C 条件下反应三小时。反应液加水 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 =1: 20) 得到化合物 **12a** (595 mg)。ESI-MS (*m/z*): 488.18 [*M*+*H*]⁺。

化合物 **12b** 的制备

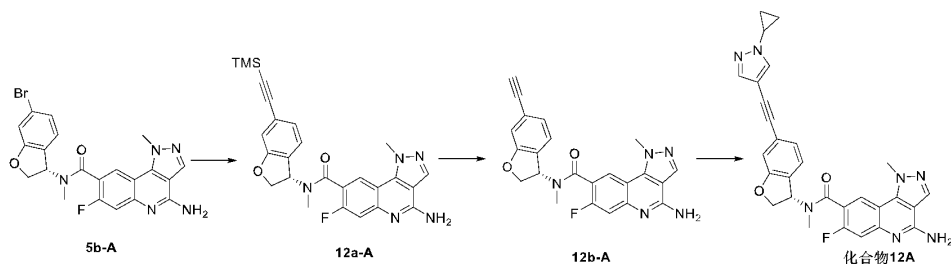
向化合物 **12a** (595 mg, 1.22 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵溶液 (2.44 mL, 1M), 加毕于室温下反应一小时。加水, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩,

经柱层析(甲醇:二氯甲烷 = 1:20)得到化合物 **12b** (470 mg)。ESI-MS (m/z): 416.12 $[M+H]^+$ 。

化合物 **12** 的制备

在氮气保护下,向化合物 **12b** (62.3 mg, 0.15 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (1.5 mL) 溶液中依次加入 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑 (70.2 mg, 0.3 mmol), 碘化亚铜 (5.7 mg, 0.03 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (77.5 mg, 0.6 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (17.3 mg, 0.015 mmol), 加毕于油浴 50°C 条件下反应三小时。反应液加水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇:二氯甲烷 =1:20) 得到化合物 **12** (25 mg)。ESI-MS (m/z): 521.97 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 – 8.24 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.51 – 5.58 (m, 1H), 4.88 – 4.66 (m, 2H), 4.44 – 4.40 (m, 3H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 3H), 1.09 – 0.95 (m, 4H)。

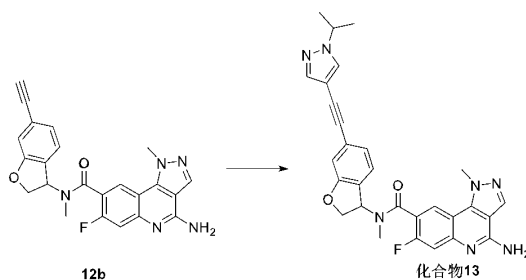
实施例 12A: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **12A**)



从化合物 **5b-A** 制备化合物 **12A** 的合成工艺参考从化合物 **5b** 制备化合物 **12** 的合成工艺。

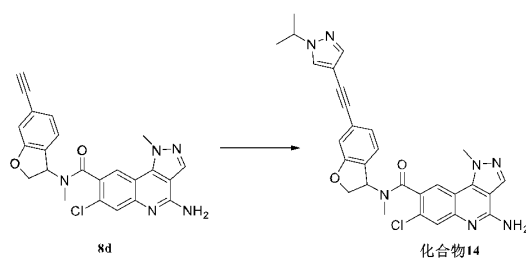
化合物 **12A** : ESI-MS (m/z): 521.94 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 – 8.23 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.50 – 5.56 (m, 1H), 4.87 – 4.65 (m, 1H), 4.44 – 4.40 (m, 3H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 1.11 – 0.96 (m, 4H)。

实施例 13: 4-氨基-7-氟-*N*-(6-((1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **13**)



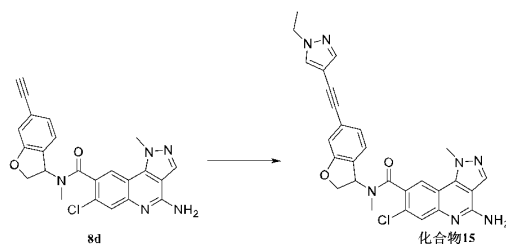
参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 4-碘-1-异丙基-1*H*-吡唑 (70.8 mg, 0.3 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 氮气保护下 50 °C 反应 3 小时, 得到化合物 **13** (28 mg)。ESI-MS (*m/z*): 524.05 [*M*+*H*]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 – 8.22 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 4H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.51 – 5.52 (m, 1H), 4.87 – 4.66 (m, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.44 – 4.40 (m, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 3H), 1.45 – 1.42 (m, 6H)。

实施例 14: 4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并咪唑-3-基)-*N*,1-二甲基-1*H*-吡唑[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **14)**



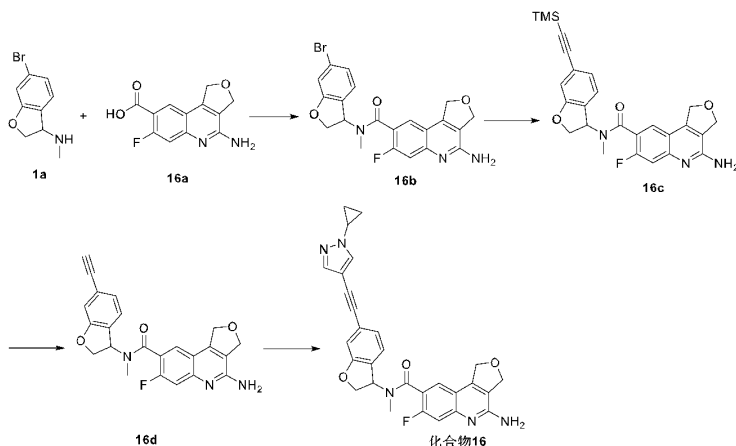
参考化合物 **8** 的制备过程, 用化合物 4-碘-1-(丙-2-基)吡唑 (21.9 mg, 0.09 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 氮气保护下 50 °C 反应 3 小时, 得到化合物 **14** (12 mg)。ESI-MS (*m/z*): 540.17 [*M*+*H*]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ 8.41 – 8.19 (m, 2H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.49 – 7.25 (m, 1H), 7.12 – 6.88 (m, 2H), 6.51 – 6.42 and 5.42 – 5.34 (m, 1H), 4.84 – 4.46 (m, 3H), 4.44 and 4.38 (s, 3H), 2.7 – 2.47 (m, 3H), 1.45 – 1.34 (m, 6H)。

实施例 15: 4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并咪唑-3-基)-*N*,1-二甲基-1*H*-吡唑[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **15)**



参考化合物 **8** 的制备过程，用化合物 1-乙基-4-碘吡啶 (30.8 mg, 0.14 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡啶，氮气保护下 50 °C 反应 3 小时，得到化合物 **15** (16.4mg)。ESI-MS (m/z): 526.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 – 8.11 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.29 (m, 3H), 7.17 – 7.04 (m, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 1H), 6.55 – 6.48 and 5.48 – 5.38 (m, 1H), 4.86 – 4.55 (m, 2H), 4.47 and 4.41 (s, 3H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 2.73 – 2.50 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 3H).

实施例 16: 4-氨基-N-(6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-N-甲基-1,3-二氢呋喃[3,4-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 16)



化合物 16b 的制备

向化合物 **1a** (100 mg, 0.44 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入化合物 **16a** (109 mg, 0.44 mmol, 制备方法参考 WO2022169948 A1), 三乙胺 (110.9 mg, 1.10 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (250.5 mg, 0.66 mmol), 25°C 反应过夜。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 = 50:1) 得到化合物 **16b** (118 mg)。ESI-MS (m/z): 459.85 $[M+H]^+$ 。

化合物 16c 的制备

向 **16b** (118 mg, 0.26 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (9.8 mg, 0.05 mmol), 四三苯基磷钼 (29.8 mg, 0.03 mmol), 三乙胺 (104.2 mg, 2.88 mmol), 三甲基硅基乙炔 (50.6 mg, 0.51 mmol), 加毕于氮气保护下 70 °C微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (2 * 25 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **16c** (105 mg)。ESI-MS (*m/z*): 476.2 [M+H]⁺。

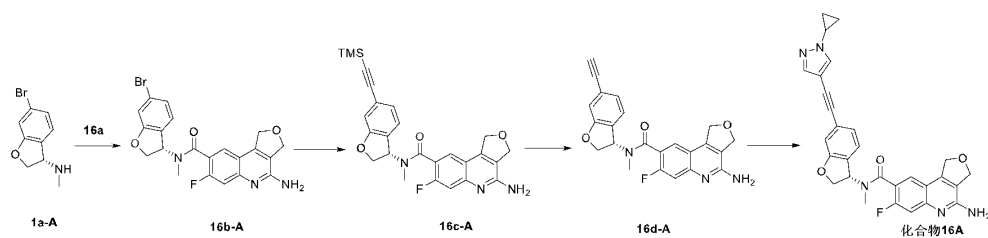
化合物 16d 的制备

向化合物 **16c** (105 mg, 0.22 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (440 μL, 0.44 mmol), 25 °C反应 1 小时。反应液加水 (15 mL), 乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 制备板分离纯化 (二氯甲烷 / 甲醇=15:1) 得到化合物 **16d** (89.1 mg)。ESI-MS (*m/z*): 404.09 [M+H]⁺。

化合物 16 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **16d** (43 mg, 0.11 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 1-环丙基-4-碘吡唑 (49.9 mg, 0.22 mmol), 碘化亚铜 (8.10 mg, 0.04 mmol), 三乙胺 (43.1 mg, 0.43 mmol) 和四(三苯基磷)钼 (24.6 mg, 0.02 mmol), 加毕于 25 °C下反应 3 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL * 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到粗品, 经反相制备 (乙腈/0.05%碳酸氢氨水溶液 = 0:100% - 40%:60%) 获化合物 **16** (18 mg)。ESI-MS (*m/z*): 510.18 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 – 8.18 (m, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.45 – 6.42 and 5.52 – 5.49 (m, 1H), 5.38 – 5.32 (m, 2H), 5.04 – 5.00 (m, 2H), 4.82 – 4.59 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 2.68 and 2.55 (s, 3H), 1.11 – 0.97 (m, 4H)。

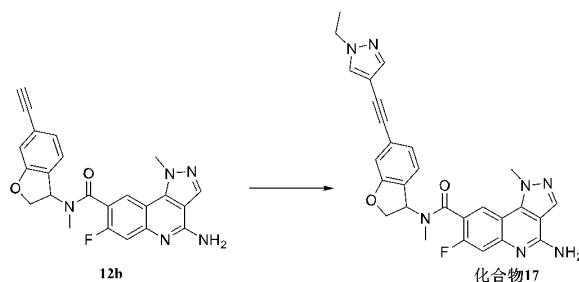
实施例 16A: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **16A**)



从化合物 **1a-A** 制备化合物 **16A** 的合成工艺参考从化合物 **1a** 制备化合物 **16** 的合成工艺。

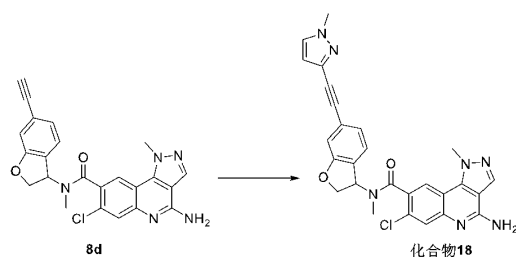
化合物 **16A**: ESI-MS (m/z): 510.08 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 – 8.17 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.47 – 6.38 and 5.53 – 5.46 (m, 1H), 5.40 – 5.32 (m, 2H), 5.04 – 5.00 (m, 2H), 4.83 – 4.56 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 2.68 and 2.55 (s, 3H), 1.10 – 1.05 (m, 2H), 1.02 – 0.97 (m, 2H).

实施例 17: 4-氨基-*N*-(6-((1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 17)



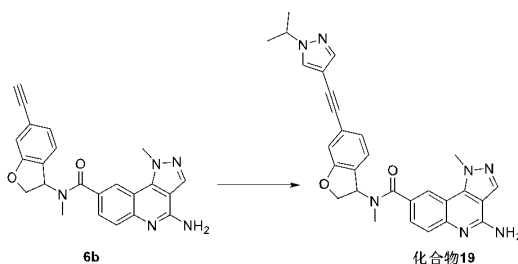
参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 1-乙基-4-碘-1*H*-吡唑 (66.6 mg, 0.3 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 得到化合物 **17** (30 mg)。ESI-MS (m/z): 510.05 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.21 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 4H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.50 – 5.54 (m, 1H), 4.87 – 4.61 (m, 2H), 4.45 – 4.40 (m, 3H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 3H), 1.42 – 1.37 (m, 3H).

实施例 18: 4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 18)



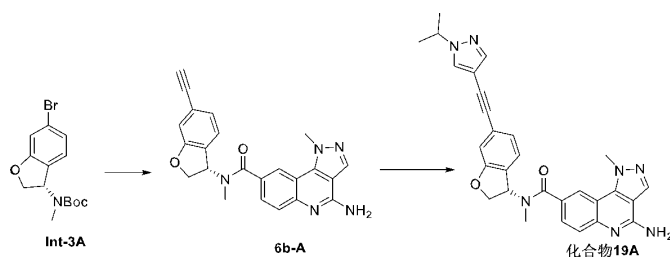
参考化合物 **8** 的制备过程，用化合物 3-碘-1-甲基吡唑 (41.6 mg, 0.20 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，得到化合物 **18** (21 mg)。ESI-MS (m/z): 511.97 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 – 8.21 (m, 2H), 7.79 – 7.78 (m, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.57 – 7.28 (m, 3H), 7.20 – 6.96 (m, 2H), 6.53 – 5.43 (m, 2H), 4.87 – 4.55 (m, 2H), 4.46 and 4.41 (s, 3H), 3.88 – 3.87 (m, 3H), 2.74 – 2.53 (m, 3H).

实施例 19: 4-氨基-N-(6-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-N, 1-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 19)



在氮气保护下，向化合物 **6b** (49.6 mg, 0.125 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (1.5 mL) 溶液中依次加入 4-碘-1-异丙基-1H-吡唑 (59.0 mg, 0.25 mmol)，碘化亚铜 (4.8 mg, 0.025 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (64.6 mg, 0.5 mmol) 和四(三苯基膦)钼 (14.5 mg, 0.0125 mmol)，加毕于油浴 50°C 条件下反应三小时。反应液加水 (100 mL)，用乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋出溶剂，经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到化合物 **19** (30 mg)。ESI-MS (m/z): 506.05 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.30 – 5.87 (m, 1H), 4.79 – 4.70 (m, 2H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.44 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.46 – 1.43 (m, 6H).

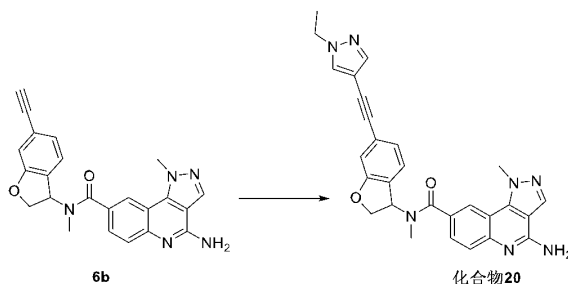
实施例 19A: (S)-4-氨基-N-(6-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-N, 1-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 19A)



化合物 **6b-A** 的制备工艺参考 WO2024131901 A1。从化合物 **6b-A** 制备化合物 **19A** 的合成工艺参考从化合物 **6b** 制备化合物 **19** 的合成工艺。

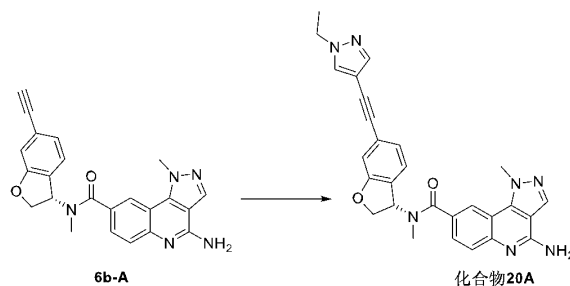
化合物 **19A**: ESI-MS (m/z): 506.13 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.80 – 4.67 (m, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.44 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.45 – 1.42 (m, 6H).

实施例 **20**: 4-氨基-*N*-(6-((1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **20**)



参考化合物 **19** 的制备过程, 用化合物 1-乙基-4-碘-1*H*-吡唑 (55.5 mg, 0.25 mmol) 替换化合物 4-碘-1-异丙基-1*H*-吡唑, 得到化合物 **20** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 492.02 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.70 – 7.39 (m, 6H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.36 – 5.82 (m, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.43 – 1.36 (m, 3H).

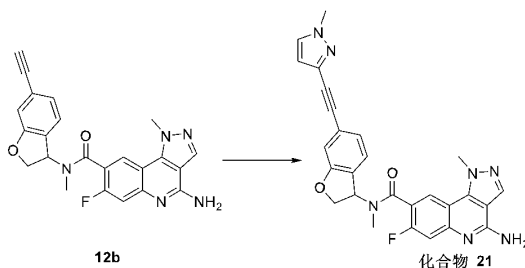
实施例 **20A**: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **20A**)



从化合物 **6b-A** 制备化合物 **20A** 的合成工艺参考从化合物 **6b** 制备化合物 **20** 的合成工艺。

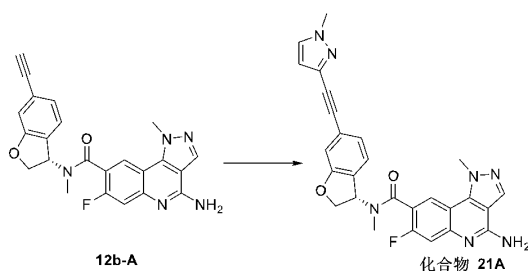
化合物 **20A**: ESI-MS (m/z): 492.02 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.41 – 1.37 (m, 3H).

实施例 21: 4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **21**)



参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 3-碘-1-甲基吡唑 (21 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 25 °C 条件下反应 3 小时, 得到化合物 **21** (20 mg)。
ESI-MS (m/z): 495.74 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 – 8.24 (m, 2H), 7.81 – 7.78 (m, 1H), 7.51 – 7.26 (m, 4H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.55 – 6.51 (m, 1H), 6.50 – 6.45 and 5.64 – 5.57 (m, 1H), 4.86 – 4.65 (m, 2H), 4.44 – 4.41 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.72 and 2.61 (s, 3H).

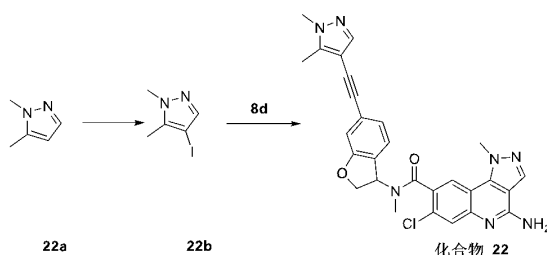
实施例 21A: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **21A**)



从化合物 **12b-A** 制备化合物 **21A** 的合成工艺参考从化合物 **12b** 制备化合物 **21** 的合成工艺。

化合物 **21A**: ESI-MS (m/z): 496.08 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 – 8.24 (m, 2H), 7.81 – 7.78 (m, 1H), 7.51 – 7.26 (m, 4H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.55 – 6.51 (m, 1H), 6.51 – 5.57 (m, 1H), 4.90 – 4.62 (m, 2H), 4.44 – 4.41 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.72 and 2.61 (s, 3H).

实施例 22: 4-氨基-7-氯-N-((1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H* 吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **22)**



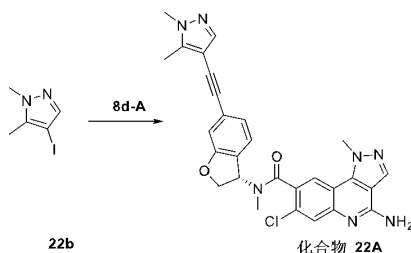
化合物 **22b** 的制备

向化合物 **22a** (1.0 g, 10.41 mmol) 的 *N*, *N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (2.5 g, 10.93 mmol), 加毕于 25°C 下反应 1 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6: 1) 得到 **22b** (1.75 g)。

化合物 **22** 的制备

参考化合物 **8** 的制备过程, 用化合物 **22b** (41.1 mg, 0.19 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 得到化合物 **22** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 526.07 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 – 8.21 (m, 2H), 7.72 – 7.26 (m, 5H), 7.15 – 6.93 (m, 2H), 6.55 – 6.48 and 5.48 – 5.40 (m, 1H), 4.86 – 4.57 (m, 2H), 4.47 and 4.41 (s, 3H), 3.78 – 3.77 (m, 3H), 2.76 – 2.41 (m, 3H), 2.38 – 2.36 (m, 3H).

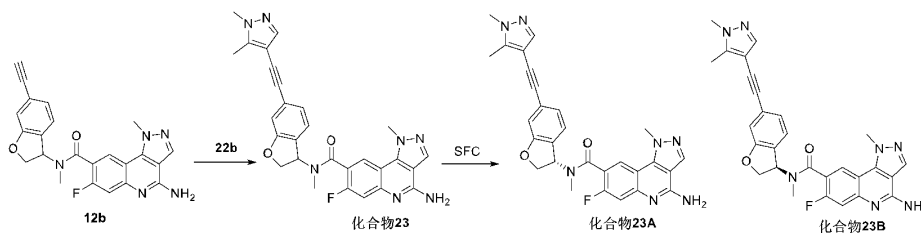
实施例 22A: (S)-4-氨基-7-氯-N-(6-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-N,1-二甲基-1H 吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺(化合物 22A)



化合物 22b 与化合物 8d-A 制备化合物 22A 的合成工艺参考化合物 22b 与化合物 8d 制备化合物 22 的合成工艺。

化合物 22A: ESI-MS (m/z):525.95 [M+H]⁺。

实施例 23: 4-氨基-N-(6-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-N,1-二甲基-1H 吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺(化合物 23)



参考化合物 12 的制备过程,用化合物 22b (44.4 mg, 0.20 mmol)替换化合物 1-环丙基-4-碘-1H-吡唑,室温反应 3 小时,得到化合物 23 (15 mg)。ESI-MS (m/z): 510.38 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 – 8.21 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.47 – 7.20 (m, 4H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.49 – 6.43 and 5.62 – 5.54 (m, 1H), 4.87 – 4.65 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.72 and 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

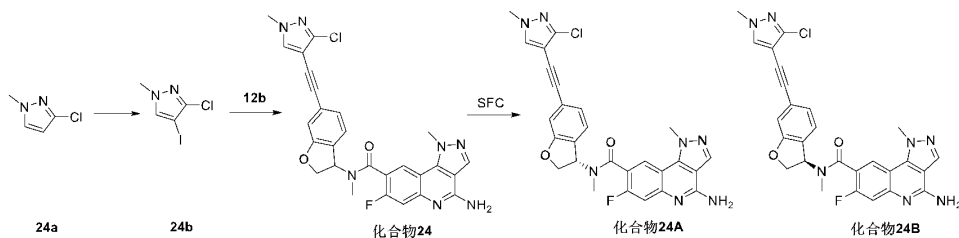
化合物 23 经 SFC 分离(设备: Waters 150 Prep-SFC; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, B: 甲醇(含 0.1% NH₃·H₂O); B%: 40%)得化合物 23A 和 23B。

化合物 23A: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇(含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 1.948 min, ee = 100%。 [α]_D²⁵ +247 (c 1mg/mL, DMF)。

化合物 23B: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇(含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保

留时间: 2.155 min, ee = 100%。[α]_D²⁵ -271 (c 1mg/mL, DMF).

实施例 24: 4-氨基-*N*-(6-((3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-1,1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 24)



化合物 24b 的制备

向 3-氯-1-甲基吡唑 (116 mg, 1.0 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (235.2 mg, 1.05 mmol), 加毕于 25°C 下反应 1 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6: 1) 得到化合物 24b (210 mg)。

ESI-MS (*m/z*): 242.89 [*M*+*H*]⁺。

化合物 24 的制备

参考化合物 12 的制备过程, 用化合物 24b (24.2 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 25°C 下反应 3 小时, 得到化合物 24 (20 mg)。ESI-MS (*m/z*): 530.17 [*M*+*H*]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 – 8.15 (m, 2H), 7.97 – 7.73 (m, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 4H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.51 – 6.39 and 5.63 – 5.52 (m, 1H), 4.86 – 4.62 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.71 and 2.60 (s, 3H)。

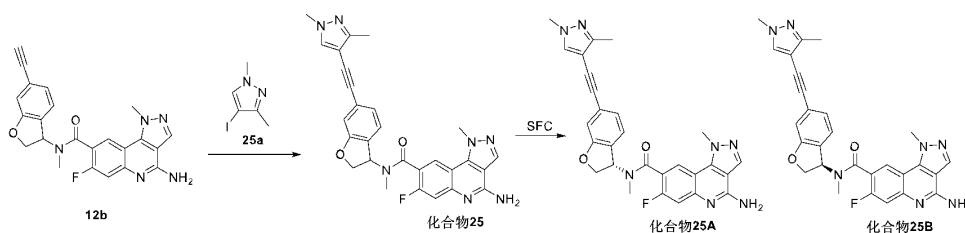
化合物 24 经 SFC 分离 (设备: Waters 150 Prep-SFC; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, B: 甲醇 (含 0.1% NH₃·H₂O); B%: 40%) 得化合物 24A 和 24B。

化合物 24A: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 0.789 min, ee = 99.71%。

化合物 24B: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO₂, 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 1.213 min, ee = 99.83%。

实施例 25: 4-氨基-*N*-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并

呋喃-3-基)-7-氟-*N*, 1-二甲基-1*H*吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 25)

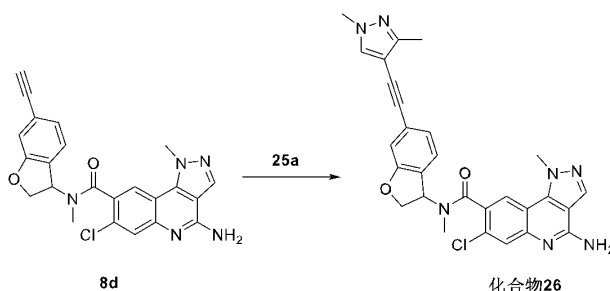


参考化合物 12 的制备过程, 用化合物 25a (22.2 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 25°C 下反应 3 小时, 得到化合物 25 (20 mg)。ESI-MS (m/z): 510.16 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 – 8.25 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.49 – 6.43 and 5.62 – 5.55 (m, 1H), 4.87 – 4.60 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.71 and 2.60 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

化合物 25 经 SFC 分离 (设备: Waters 150 Prep-SFC; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO_2 , B: 甲醇 (含 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$); B%: 40%) 得化合物 25A 和 25B。
化合物 25A: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO_2 , 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 1.832 min, ee = 99.94%。 $[\alpha]^{D_{25}} +231.4$ (c 1mg/mL, DMF)。

化合物 25B: SFC 分析方法: 设备: SHIMADZU LC-20AD; 色谱柱: Chiral AS column; 流动相 A: CO_2 , 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); B%: 5-40%; 保留时间: 2.019 min, ee = 100%。 $[\alpha]^{D_{25}} -253$ (c 1mg/mL, DMF)。

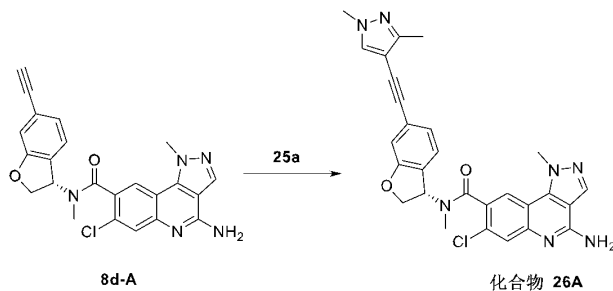
实施例 26: 4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 26)



参考化合物 8 的制备过程, 用化合物 25a (22.2 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 25°C 下反应 3 小时, 得到化合物 26 (20 mg)。ESI-MS (m/z): 525.98

$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 – 8.21 (m, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.52 – 7.27 (m, 3H), 7.14 – 6.95 (m, 2H), 6.52 – 6.50 and 5.47 – 5.42 (m, 1H), 4.89 – 4.55 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (m, 3H), 3.79 and 3.78 (s, 3H), 2.74 – 2.51 (m, 3H), 2.25 – 2.23 (m, 3H).

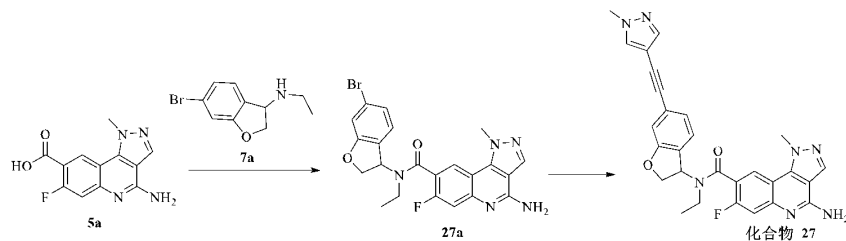
实施例 26A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*,1-二甲基-1*H*吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 26A)



从化合物 8d-A 制备化合物 26A 的合成工艺参考从化合物 8d 制备化合物 26 的合成工艺。

化合物 26A: ESI-MS (m/z): 525.97 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 – 8.21 (m, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.52 – 7.27 (m, 3H), 7.14 – 6.95 (m, 2H), 6.52 – 5.42 (m, 1H), 4.89 – 4.55 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (m, 3H), 3.79 – 3.78 (m, 3H), 2.74 – 2.51 (m, 3H), 2.25 – 2.23 (m, 3H).

实施例 27: 4-氨基-*N*-乙基-7-氟-1-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 27)



化合物 27a 的制备

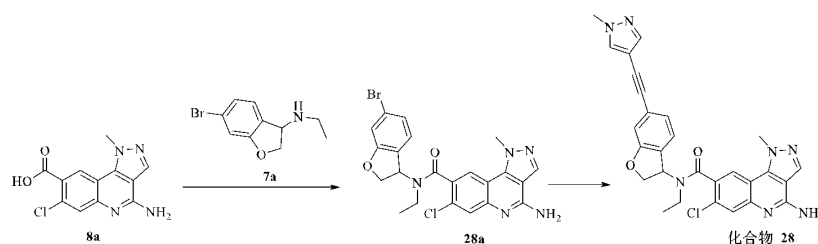
将化合物 5a (106 mg, 0.41 mol), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.36 mL, 2.04 mol), 冰浴下搅拌 5 min, 再加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (232.53 mg, 0.61 mol), 继续反应 5 min, 最后加入 7a (113.54 mg, 0.41 mol), 继续反应一小时, 反应液加水 (100

mL), 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析(甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20)得到化合物 **27a** (120 mg)。ESI-MS (m/z): 484.11[M+H]⁺。

化合物 **27** 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **27a** (120 mg, 0.25 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中依次加入 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑 (53.0 mg, 0.50 mmol), 碘化亚铜 (9.5 mg, 0.05 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (0.17 mL, 0.99 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (28.7 mg, 0.025 mmol), 加毕于微波 100°C 反应三小时。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL * 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析(甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20)得到化合物 **27** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 510.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 – 8.17 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 – 7.26 (m, 4H), 7.14 – 6.95 (m, 2H), 6.20 – 5.53 (m, 1H), 4.91 – 4.53 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.25 – 3.05 (m, 2H), 1.10 – 0.72 (m, 3H)。

实施例 28: 4-氨基-7-氯-*N*-乙基-1-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基) 乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **28)**



化合物 **28a** 的制备

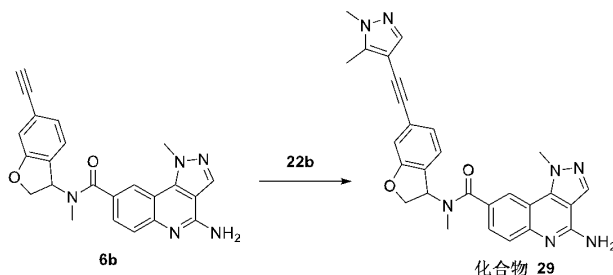
参考化合物 **27a** 的制备过程, 用化合物 **8a** (120 mg, 0.43 mol) 替换化合物 **5a**, 得到化合物 **28a** (160 mg)。ESI-MS (m/z): 499.94[M+H]⁺。

化合物 **28** 的制备

参考化合物 **27** 的制备过程, 用化合物 **28a** (100 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 **27a**, 得到化合物 **28** (20 mg)。ESI-MS (m/z): 526.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 – 8.15 (m, 2H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.55 – 7.36 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.16 – 6.93 (m, 2H), 6.22 – 5.31 (m, 1H), 4.91 – 4.57 (m, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.32 – 2.91 (m, 2H), 1.14 – 0.75 (m, 3H)。

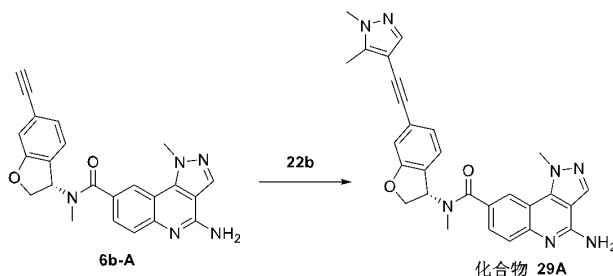
实施例 29: 4-氨基-*N*-(6-((1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基) 乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺

喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 29)



参考化合物 19 的制备过程, 用化合物 22b (22.2 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 4-碘-1-异丙基-1*H*-吡唑, 25 °C 下反应 3 小时, 得到化合物 29 (15 mg)。ESI-MS (*m/z*): 492.14 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 – 5.80 (m, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

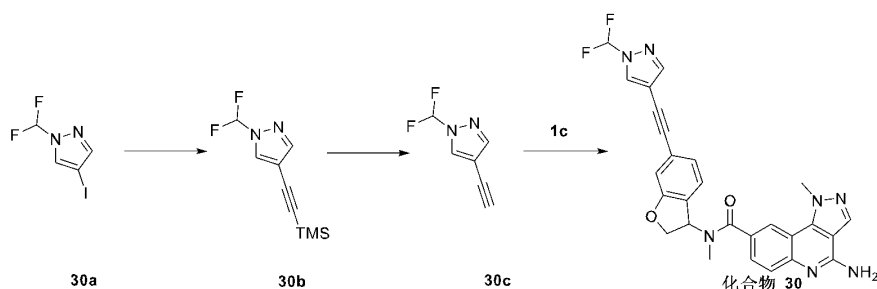
实施例 29A: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 29A)



从化合物 6b-A 制备化合物 29A 的合成工艺参考从化合物 6b 制备化合物 29 的合成工艺。

化合物 29A: ESI-MS (*m/z*): 492.16 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 – 5.80 (m, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

实施例 30: 4-氨基-*N*-(6-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 30)



化合物 30b 的制备

向化合物 **30a** (300 mg, 1.23 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 溶液中加入碘化亚铜(36 mg, 0.19 mmol), 四三苯基磷钼 (288 mg, 0.25 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (476 mg, 3.69 mmol), 三甲基乙炔基硅 (242 mg, 2.46 mmol), 加毕于氮气保护下 80 °C微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水(50 mL), 乙酸乙酯萃取 (3 * 50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (甲醇 / 二氯甲烷 = 1:20) 得到化合物 **30b** (178 mg)。ESI-MS (*m/z*): 215.1 [M+H]⁺。

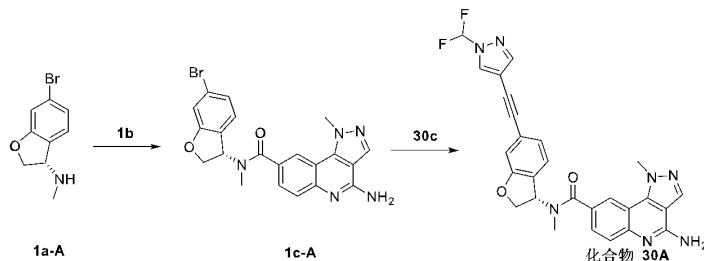
化合物 30c 的制备

向化合物 **30b** (178 mg, 0.83 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (434 mg, 1.66 mmol), 在 25 °C 下反应 0.5 小时。反应液加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (3 * 30 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (甲醇 / 二氯甲烷 = 1:15) 得到化合物 **30c** (89 mg)。ESI-MS (*m/z*): 143.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 30 的制备

向 **1c** (45 mg, 0.1 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中加入碘化亚铜(4 mg, 0.02 mmol), 四三苯基磷钼 (23 mg, 0.02 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol), **30c** (29 mg, 0.2 mmol), 加毕于氮气保护下 80 °C微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水(20 mL), 乙酸乙酯萃取 (3 * 20 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经反相柱层析 (乙腈 / 0.05%碳酸氢铵溶液 = 0:100% - 50%:50%)得到化合物 **30** (15 mg)。ESI-MS (*m/z*): 513.9 [M+H]⁺。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (t, *J* = 58.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.17 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.57 – 5.50 (m, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

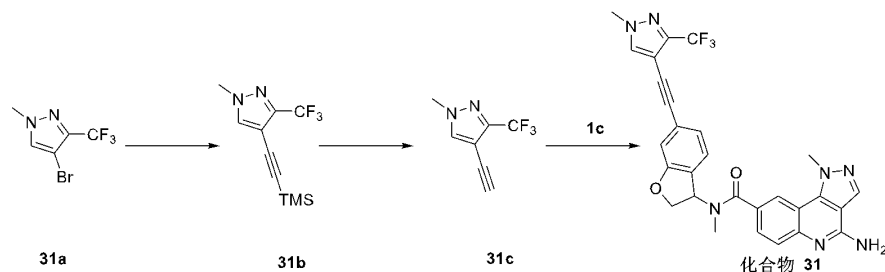
实施例 30A: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*,1-二甲基-1*H*-吡嗪并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 30A)



化合物 1c-A 的制备工艺参考化合物 1c 的制备工艺。从化合物 1c-A 制备化合物 30A 的合成工艺参考从化合物 1c 制备化合物 30 的合成工艺。

化合物 30A: ESI-MS (*m/z*): 513.98 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 59 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.63 – 5.60 (m, 1H), 4.84 – 4.61 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

实施例 31: 4-氨基-*N*,1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 31)



化合物 31b 的制备

向化合物 31a (500 mg, 2.19 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 溶液中加入碘化亚铜(63 mg, 0.33 mmol), 四三苯基磷钼 (508 mg, 0.44 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (848 mg, 6.57 mmol), 三甲基乙炔基硅 (430 mg, 4.38 mmol), 加毕于氮气保护下 80 °C微波反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水(50 mL), 乙酸乙酯萃取 (3 * 50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (甲醇 / 二氯甲烷 = 1:20) 得到化合物 31b (350 mg)。ESI-MS (*m/z*): 247.1 [*M*+*H*]⁺。

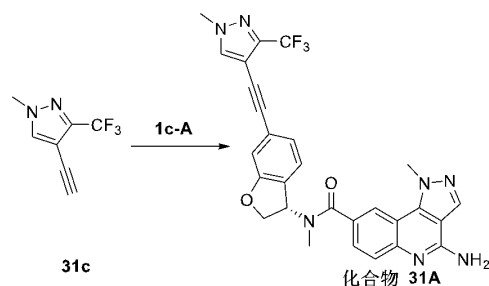
化合物 31c 的制备

向化合物 **31b** (350 mg, 1.42 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (741 mg, 2.84 mmol), 25 °C 反应 0.5 小时。反应液加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (3 * 50 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 1:15) 得化合物 **31c** (165 mg)。ESI-MS (m/z): 175.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 31 的制备

参考化合物 **30** 的制备过程, 用化合物 **31c** (35 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 **30c**, 得到化合物 **31** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 546.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.47 – 5.70 (m, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 2H), 4.43 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

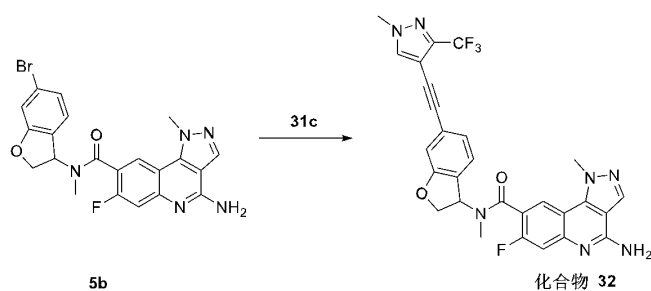
实施例 31A: (S)-4-氨基-N, 1-二甲基-N-(6-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 31A)



化合物 **31c** 和化合物 **1c-A** 制备化合物 **31A** 的合成工艺参考从化合物 **1c** 制备化合物 **31** 的合成工艺。

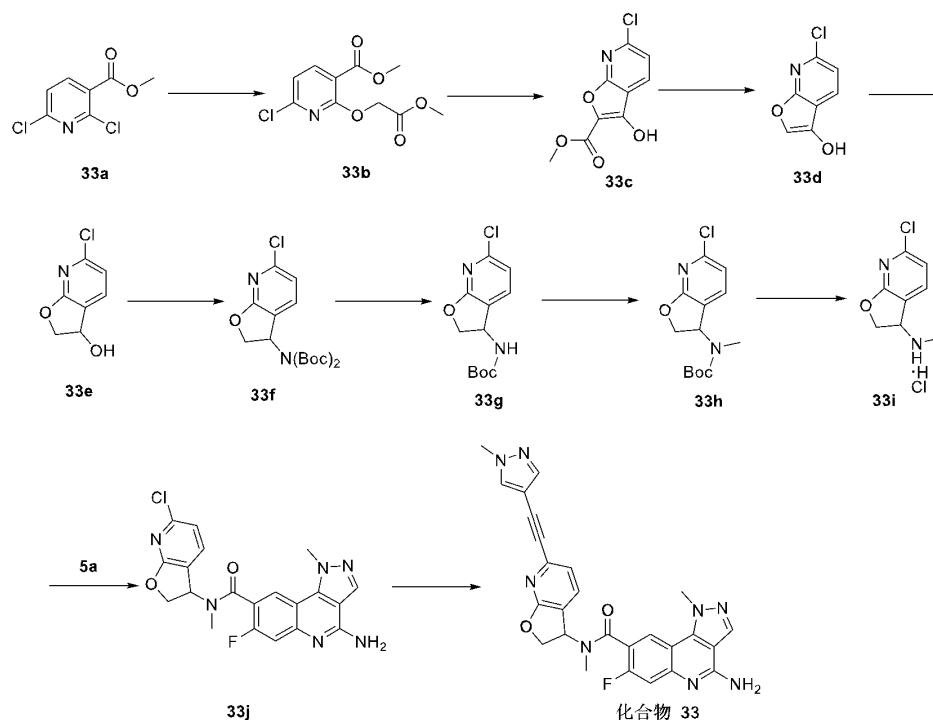
化合物 31A: ESI-MS (m/z): 546.17 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.44 – 5.74 (m, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

实施例 32: 4-氨基-7-氟-N, 1-二甲基-N-(6-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 32)



参考化合物 5 的制备过程，用化合物 31c (35 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 4-乙炔基-1-甲基吡唑，氮气保护下 80 °C 微波反应 3 小时，得到化合物 32 (15 mg)。ESI-MS (m/z): 563.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 – 8.16 (m, 3H), 7.55 – 7.19 (m, 4H), 7.18 – 6.96 (m, 2H), 6.48 – 5.60 (m, 1H), 4.87 – 4.61 (m, 2H), 4.43 – 4.40 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 3H).

实施例 33: 4-氨基-7-氟-N, 1-二甲基-N- (6- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙炔基) -2,3-二氢呋[2,3-b]吡啶-3-基) -1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 33)



化合物 33b 的制备

化合物羟基乙酸甲酯 (450 mg, 5.00 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (10 mL)，降温到 0 °C，加入钠氢 (210 mg, 5.25 mmol, 60% 纯度)，反应液在 0 °C 反应 30 分钟后，加入化合物 33a (1.03 g, 5.00 mmol)，随后反应液在 25 °C 搅拌 2 小时，反应液加

入水 (5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 有机相浓缩得粗品 **33b** (1.15 g), MS (m/z): 259.95 [M+H]⁺.

化合物 **33c** 的制备

化合物 **33b** (416 mg, 1.60 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 加入叔丁醇钾 (215 mg, 1.92 mmol), 反应液在 25℃ 反应 1 小时后, 反应液加入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (5 mL*3), 合并有机相, 有机相浓缩获得粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 得到 **33c** (240 mg)。ESI-MS (m/z): 228.08 [M+H]⁺.

化合物 **33d** 的制备

化合物 **33c** (228 mg, 1.00 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 加入 6M 的盐酸溶液 (5 mL), 反应液升温至 100℃ 搅拌 16 小时后, 反应液加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 有机相浓缩获得粗品, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 得到 **33d** (140 mg)。ESI-MS (m/z): 170.01 [M+H]⁺.

化合物 **33e** 的制备

化合物 **33d** (138 mg, 0.81 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 加入硼氢化钠 (46 mg, 1.22 mmol), 反应液在 25℃ 搅拌 1 小时后, 反应液加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相, 有机相浓缩获得粗品, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 得到 **33e** (98 mg)。ESI-MS (m/z): 172.04 [M+H]⁺.

化合物 **33f** 的制备

向化合物 **33e** (700 mg, 4.08 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入双(叔丁氧羰基)胺 (1.06 g, 4.90 mmol), 三苯基磷 (1.60 g, 6.12 mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (1.24 g, 6.12 mmol), 氮气保护下, 25℃ 反应 2 小时, 反应液直接浓缩获得粗品, 经正相柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 10 : 1) 得到化合物 **33f** (1.10 g)。ESI-MS (m/z): 371.15 [M+H]⁺.

化合物 **33g** 的制备

化合物 **33f** (1.10 g, 2.97 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 加入溴化锂 (0.80 g, 8.90 mmol, 60%纯度), 反应液在 65℃ 反应 16 小时后, 反应液加入水 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (5 mL*3), 合并有机相, 有机相浓缩获得粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 得到 **33g** (610 mg) ESI-MS (m/z): 271.05 [M+H]⁺.

化合物 **33h** 的制备

化合物 **33g** (271 mg, 1.00 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL), 降温到 0℃ 加入钠氢(80.0 mg, 2.00 mmol, 60%纯度), 反应液在 0℃ 反应 1 小时后, 加入碘甲烷 (0.10 mg, 1.20 mmol), 随后反应液在 25℃ 搅拌 12 小时, 反应液加入水 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (5 mL*3), 合并有机相, 有机相浓缩获得粗品经薄层制备色谱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1) 得到 **33h** (110 mg)。

化合物 **33i** 的制备

化合物 **33h** (70 mg, 0.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 加入 4M 的盐酸二氧六环 (0.5 mL), 反应液 25℃ 搅拌 1 小时后, 将反应液旋干, 得到化合物 **33i** (40 mg)。ESI-MS (m/z): 184.96 [M+H]⁺。

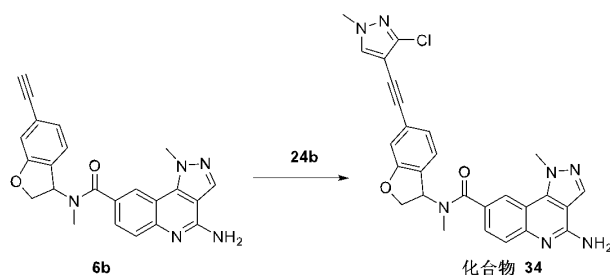
化合物 **33j** 的制备

向化合物 **5a** (51.9 mg, 0.20 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中加入化合物 **33i** (44.22 mg, 0.20 mmol), 三乙胺 (80.7 mg, 0.80 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (113.7 mg, 0.30 mmol), 25℃ 反应过夜。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇=10:1) 得到化合物 **33j** (40 mg)。ESI-MS (m/z): 426.95 [M+H]⁺。

化合物 **33** 的制备

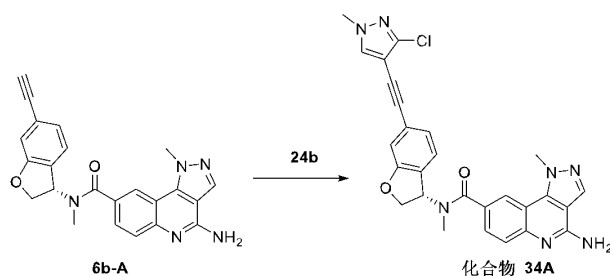
在氮气保护下, 向化合物 **33j** (40 mg, 0.09 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 4-乙炔基-1-甲基吡唑 (9.9 mg, 0.09 mmol), XPhos Pd G3 95% (15.9 mg, 0.02 mmol), 三乙胺 (37.9 mg, 0.37 mmol), 加毕于微波升温至 80 °C 下反应 3 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 =1: 20) 得到粗品, 经反相 (乙腈/0.05%碳酸氢氨水溶液= 0:100% - 40%:60%) 获得化合物 **33** (5 mg)。ESI-MS (m/z): 496.96 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 – 8.23 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 – 7.17 (m, 4H), 6.46 – 5.60 (m, 1H), 4.97 – 4.59 (m, 2H), 4.46 – 4.40 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.77 – 2.65 (m, 3H)。

实施例 34: 4-氨基-*N*-(6-((3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **34)**



参考化合物 **19** 的制备过程，用化合物 3-氯-4-碘-1-甲基吡唑 (**24b**，24.2 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 4-碘-1-异丙基-1*H*-吡唑，25 °C 下反应 3 小时，得到化合物 **34** (22 mg)。ESI-MS (*m/z*): 511.92 [*M*+*H*]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 – 5.70 (m, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

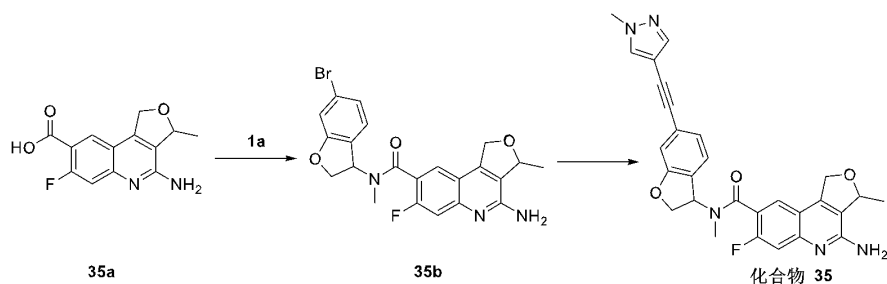
实施例 **34A**: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **34A**)



从化合物 **6b-A** 制备化合物 **34A** 的合成工艺参考从化合物 **6b** 制备化合物 **34** 的合成工艺。

化合物 **34A**: ESI-MS (*m/z*): 512.02 [*M*+*H*]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 – 5.70 (m, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

实施例 **35**: 4-氨基-7-氟-*N*, 3-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **35**)



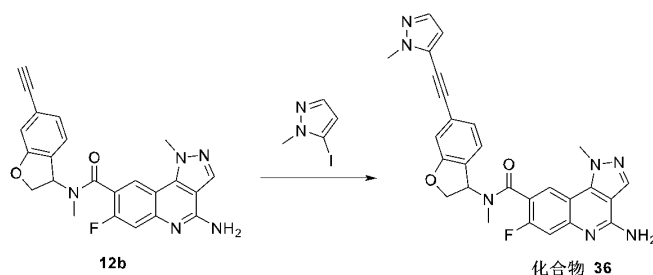
化合物 35b 的制备

向化合物 **35a** (321.9 mg, 1.23 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入化合物 **1a** (325.33 mg, 1.23 mmol), 三乙胺 (310.6 mg, 3.07 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (701.5 mg, 1.84 mmol), 25°C 反应过夜。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇=10:1) 得到化合物 **35b** (510 mg)。ESI-MS (*m/z*): 472.02 [*M*+H]⁺。

化合物 35 的制备

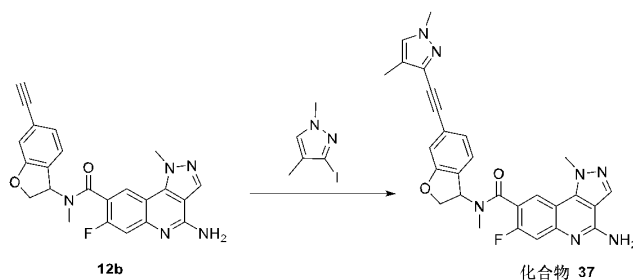
在氮气保护下, 向化合物 **35b** (47.2 mg, 0.10 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 4-乙炔基-1-甲基吡唑 (21.2 mg, 0.20 mmol), 碘化亚铜 (7.7 mg, 0.04 mmol), 三乙胺 (40.9 mg, 0.40 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (23.4 mg, 0.02 mmol), 加毕于微波升温至 100 °C 下反应 3 小时。反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL * 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到粗品, 经反相 (乙腈/0.05% 碳酸氢氨水溶液 = 0:100% - 40%:60%) 获得化合物 **35** (21 mg)。ESI-MS (*m/z*): 497.95 [*M*+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 – 8.06 (m, 1H), 7.90 – 7.60 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.45 – 6.41 and 5.54 – 5.48 (m, 1H), 5.48 – 5.23 (m, 3H), 4.83 – 4.53 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 3H), 1.43 – 1.41 (m, 3H)。

实施例 36: 4-氨基-7-氟-*N*,1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 36)



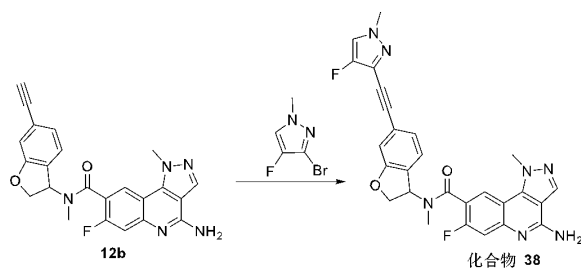
参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 5-碘-1-甲基吡唑 (49.9 mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 氮气保护下 50 °C 反应 3 小时, 得到化合物 **36** (18 mg)。ESI-MS (*m/z*): 496.0 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 – 8.18 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 – 7.08 (m, 6H), 6.61 (s, 1H), 6.51 – 6.40 and 5.69 – 5.54 (m, 1H), 4.87 – 4.61 (m, 2H), 4.41 and 4.39 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.70 – 2.59 (m, 3H).

实施例 37: 4-氨基-*N*-(6-((1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*, 1-二甲基-1*H* 吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **37)**



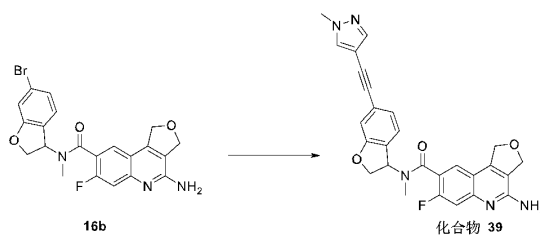
参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 3-碘-1,4-二甲基吡唑 (22.2 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 25 °C 反应 3 小时, 得到化合物 **37** (5 mg)。ESI-MS (*m/z*): 510.14 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 – 8.23 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 4H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.50 – 6.44 and 5.62 – 5.57 (m, 1H), 4.88 – 4.60 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.72 – 2.61 (m, 3H), 2.09 (s, 3H).

实施例 38: 4-氨基-7-氟-*N*-(6-((4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **38)**



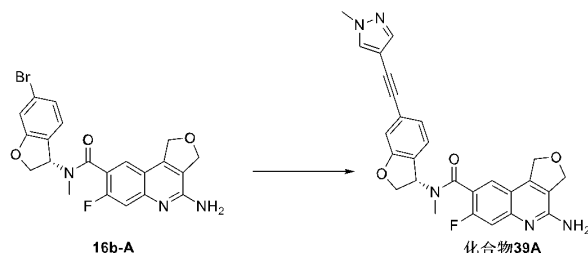
参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 3-溴-4-氟-1-甲基吡啶 (17.9 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡啶, 微波 80 °C 反应 3 小时, 得到化合物 **38** (5 mg)。ESI-MS (*m/z*): 514.21 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 – 8.22 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.27 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.51 – 6.44 and 5.63 – 5.58 (m, 1H), 4.90 – 4.61 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.72 – 2.61 (m, 3H).

实施例 39: 4-氨基-7-氟-*N*-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **39)**



向 **16b** (90 mg, 0.20 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (7.6 mg, 0.04 mmol), 四三苯基磷钼 (23.1 mg, 0.02 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (99.38 μL, 0.60 mmol), 4-乙炔基-1-甲基吡啶 (63.7 mg, 0.60 mmol), 加毕于氮气保护下 100 °C 微波反应 4 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (2 * 25 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经制备板纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10:1) 得到化合物粗品, 再反相柱层析 (乙腈 / 0.05% 碳酸氢铵溶液 = 0:100% – 45%:55%) 得到化合物 **39** (22 mg)。ESI-MS (*m/z*): 483.9 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.45 – 6.36 and 5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.83 – 4.51 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.66 – 2.53 (m, 3H).

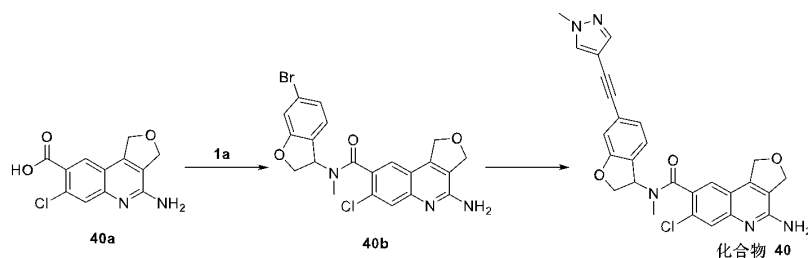
实施例 39A: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 39A)



从化合物 16b-A 制备化合物 39A 的合成工艺参考从化合物 16b 制备化合物 39 的合成工艺。

化合物 39A : ESI-MS (*m/z*): 484.00 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.48 – 6.39 and 5.55 – 5.46 (m, 1H), 5.42 – 5.33 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.85 – 4.57 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 3H).

实施例 40: 4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 40)



化合物 40b 的制备

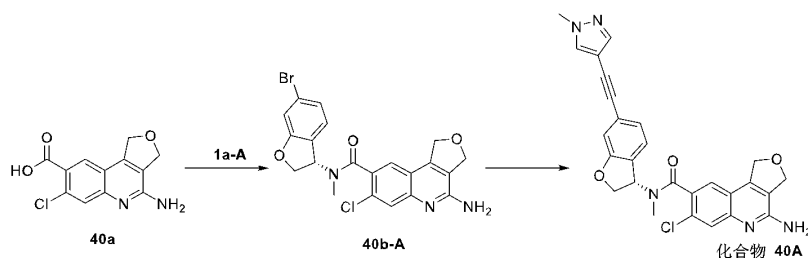
向化合物 40a (150 mg, 0.57 mmol, 制备方法参考 WO2022169948 A1) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入化合物 1a (149.9 mg, 0.57 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (366.1 mg, 2.83 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (323.2 mg, 0.85 mmol), 25°C 反应 16 小时。反应完毕, 冷却至室温反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析(二氯甲烷 / 甲醇=20:1)得到化合物 40b (200 mg)。ESI-MS (*m/z*): 473.96 [*M*+*H*]⁺.

化合物 40 的制备

参考化合物 39 的制备方法, 用化合物 40b (100 mg, 0.21 mmol) 替换化合物 16b,

氮气保护下微波 100 °C 反应 4 小时, 得到化合物 **40** (40 mg)。ESI-MS (m/z): 500.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.86 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.28 (m, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.50 – 5.27 (m, 3H), 5.07 – 4.94 (m, 2H), 4.83 – 4.44 (m, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 3H), 2.67 and 2.45 (s, 3H).

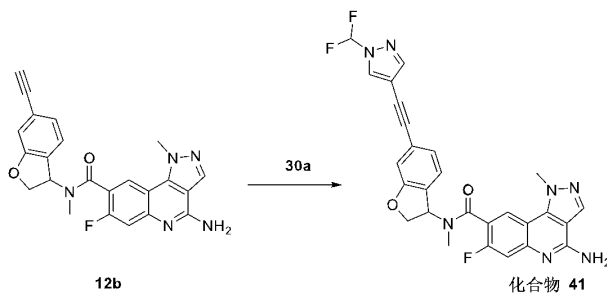
实施例 40A: (S)-4-氨基-7-氯-N-甲基-N-(6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃[3,4-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 40A)



从化合物 **1a-A** 制备化合物 **40A** 的合成工艺参考从化合物 **1a** 制备化合物 **40** 的合成工艺。

化合物 **40A**: ESI-MS (m/z): 499.95 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.85 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.26 (m, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.52 – 5.28 (m, 3H), 5.07 – 4.94 (m, 2H), 4.84 – 4.45 (m, 2H), 3.85 – 3.84 (s, 3H), 2.67 and 2.45 (s, 3H).

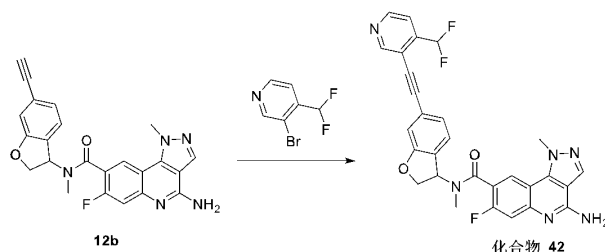
实施例 41: 4-氨基-N-(6-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-N, 1-二甲基-1H-吡嗪并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 41)



参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 **30a** (24.4 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1H-吡唑, 微波 80 °C 下反应 3 小时, 得到化合物 **41** (35 mg)。ESI-MS (m/z): 531.98 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.40 – 8.22 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 58.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.27 (m, 4H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.50 – 6.42 and 5.63 – 5.56 (m, 1H), 4.91 – 4.58 (m, 2H), 4.43 –

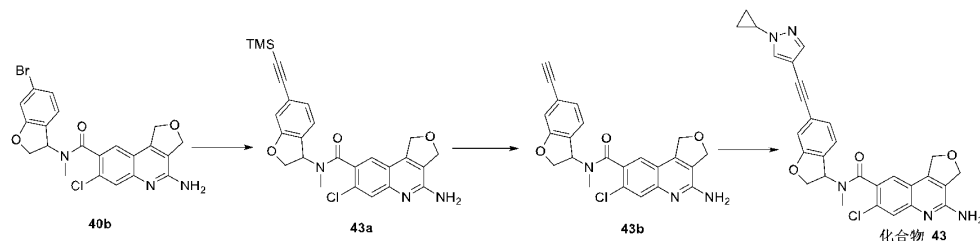
4.41 (m, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 3H).

实施例 42: 4-氨基-*N*-(6-((4-(二氟甲基)吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*,1-二甲基-1*H*-吡唑[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 42)



参考化合物 12 的制备过程, 用化合物 3-溴-4-(二氟甲基)吡啶 (50.1 mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 微波 100 °C 下反应 4 小时, 得到化合物 42 (8 mg)。ESI-MS (*m/z*): 543.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41 – 8.21 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.12 (m, 7H), 6.53 – 6.41 and 5.68 – 5.55 (m, 1H), 4.90 – 4.60 (m, 2H), 4.42 – 4.39 (m, 3H), 2.71 – 2.59 m, 3H).

实施例 43: 4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 43)



化合物 43a 的制备

向 40b (298 mg, 0.63 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (24.1 mg, 0.13 mmol), 四三苯基磷钼 (73.0 mg, 0.06 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (314.04 μL, 1.90 mmol), 三甲基硅基乙炔 (446.48 μL, 3.16 mmol), 加毕于氮气保护下 80 °C 微波反应 4 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (2 * 25 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10:1) 得到化合物 43a (300 mg)。ESI-MS (*m/z*): 492.0 [M+H]⁺.

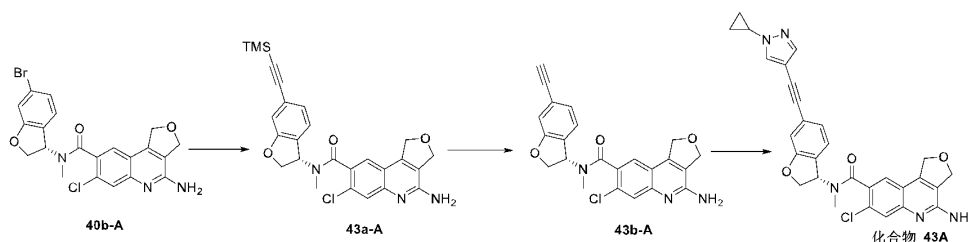
化合物 43b 的制备

向化合物 **43a** (300 mg, 0.61 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1.5 mL, 1.52 mmol), 25 °C 反应 1 小时。反应液加水 (15 mL), 乙酸乙酯 (2 * 25 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 制备板分离纯化 (二氯甲烷 / 甲醇=10:1) 得到产物粗品, 再经反相柱层析 (乙腈 / 0.05% 碳酸氢铵溶液 = 0:100% – 40%:60%) 得到化合物 **43b** (210 mg)。ESI-MS (*m/z*): 419.94 [M+H]⁺.

化合物 **43** 的制备

向化合物 **43b** (100 mg, 0.24 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (9.1 mg, 0.05 mmol), 四三苯基磷钼 (27.5 mg, 0.02 mmol), 三乙胺 (99.05 μL, 0.71 mmol), 1-环丙基-4-碘吡啶 (112 mg, 0.48 mmol), 加毕于氮气保护下 25 °C 反应 16 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (2 * 25 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20:1) 得到化合物粗品, 再反相柱层析 (乙腈 / 0.05% 碳酸氢铵溶液 = 0:100% – 40%:60%) 得到化合物 **43** (36 mg)。ESI-MS (*m/z*): 526.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.86 – 7.56 (m, 3H), 7.44 – 7.27 (m, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.51 – 5.33 (m, 3H), 5.03 – 4.96 (m, 2H), 4.84 – 4.45 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 2.67 and 2.45 (s, 3H), 1.10 – 0.93 (m, 4H).

实施例 43A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡啶-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **43A**)

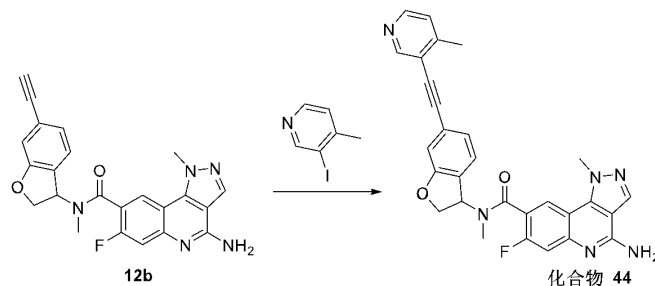


从化合物 **40b-A** 制备化合物 **43A** 的合成工艺参考从化合物 **40b** 制备化合物 **43** 的合成工艺。

化合物 **43A**: ESI-MS (*m/z*): 526.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 – 8.13 (m, 1H), 7.84 – 7.58 (m, 3H), 7.42 – 7.29 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 – 5.32 (m, 3H), 5.01 – 4.98 (m, 2H), 4.84 – 4.45 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 2.67 and 2.45 (s, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 4H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

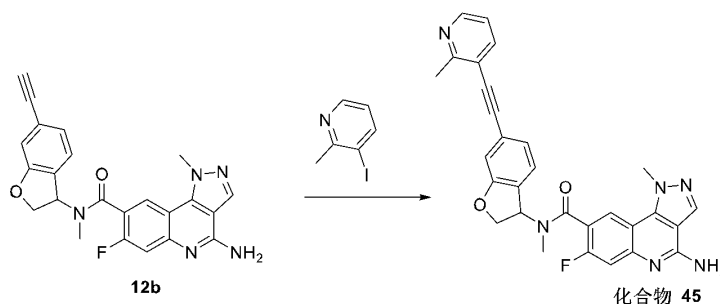
d_6 , 90 °C) δ 8.05 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.44 – 5.32 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 4.77 – 4.58 (m, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 2.68 – 2.49 (m, 3H), 1.06 – 0.94 (m, 4H). $[\alpha]^{D}_{25}$ 179.6 (c 1mg/mL, DMF).

实施例 44: 4-氨基-7-氟-*N*-(1,2-二甲基-*N*-(6-((4-甲基吡啶-3-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 44)



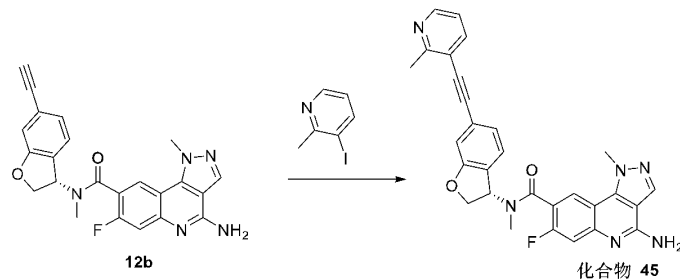
参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 3-碘-4-甲基吡啶 (22.0 mg, 0.1 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡啶, 油浴 40 °C 反应三小时, 得到化合物 **44** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 506.95 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 – 8.41 (m, 1H), 8.36 – 8.24 (m, 2H), 7.56 – 7.32 (m, 5H), 7.29 – 7.09 (m, 2H), 6.52 – 5.56 (m, 1H), 4.92 – 4.65 (m, 2H), 4.48 – 4.33 (m, 3H), 2.77 – 2.56 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).

实施例 45: 4-氨基-7-氟-*N*-(1,2-二甲基-*N*-(6-((2-甲基吡啶-3-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 45)



参考化合物 **12** 的制备过程, 用化合物 3-碘-2-甲基吡啶 (43.8 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡啶, 40 °C 反应三小时, 得到化合物 **45** (20 mg)。ESI-MS (m/z): 507.02 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 – 8.42 (m, 1H), 8.35 – 8.22 (m, 2H), 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.54 – 7.05 (m, 7H), 6.53 – 5.55 (m, 1H), 4.91 – 4.62 (m, 2H), 4.48 – 4.34 (m, 3H), 2.74 – 2.62 (m, 6H).

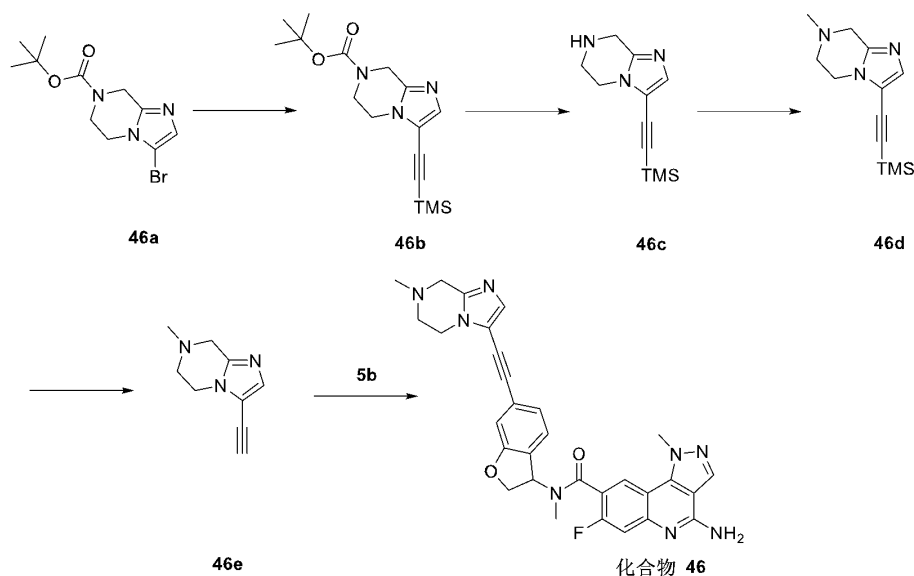
实施例 45A: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 45A)



从化合物 12b-A 制备化合物 45A 的合成工艺参考从化合物 12b 制备化合物 45 的合成工艺。

化合物 45A: ESI-MS (*m/z*): 506.99 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 – 8.45 (m, 1H), 8.39 – 8.20 (m, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.54 – 7.07 (m, 7H), 6.54 – 6.44 and 5.67 – 5.57 (m, 1H), 4.92 – 4.79 and 4.74 – 4.61 (m, 2H), 4.43 (s, 3H), 2.75 – 2.60 (m, 6H).

实施例 46: 4-氨基-7-氟-*N*,1-二甲基-*N*-(6-((7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 46)



化合物 46b 的制备

向 46a (3000 mg, 9.93 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (5 mL) 溶液中加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)

(565.2 mg, 0.66 mmol), 三乙胺 (4.13 mL, 29.78 mmol), 三甲基硅炔 (4.21 mL, 29.78 mmol), 反应液置换氮气三次, 微波 70 °C 反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (100 mL), 乙酸乙酯萃取(2 * 100 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **46b** (2700 mg)。ESI-MS (m/z): 320.11 [M+H]⁺.

化合物 **46c** 的制备

向化合物 **46b** (2700 mg, 8.45 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (6.47 mL, 84.50 mmol), 加毕于 25 °C 反应 16 小时。反应完毕, 浓缩得到产物粗品 **46c** (1800 mg), 直接用于下一步。ESI-MS (m/z): 220.11 [M+H]⁺.

化合物 **46d** 的制备

向 **46c** (1800 mg, 8.20 mmol) 的甲酸 (5 mL) 溶液中加入甲醛溶液 (2400.0 mg, 29.60 mmol), 加毕于 100 °C 反应 1 小时。反应液加碳酸氢氨淬灭, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取(2 * 50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经正相柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **46d** (1000 mg)。ESI-MS (m/z): 234.13 [M+H]⁺.

化合物 **46e** 的制备

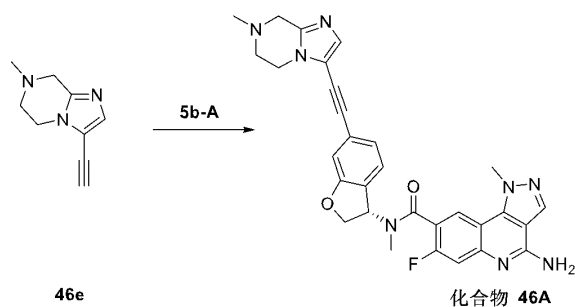
向 **46d** (1000 mg, 4.28 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入氟化铯 (2603.3 mg, 17.14 mmol), 加毕于 25 °C 反应 30 分钟。反应液加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取(2 * 50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经正相柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 20:1) 得到化合物 **46e** (450 mg)。ESI-MS (m/z): 162.12 [M+H]⁺.

化合物 **46** 的制备

参考化合物 **5** 的制备过程, 用化合物 **46e** (102.8 mg, 0.64 mmol) 替换化合物 4-乙炔基-1-甲基吡唑, 微波 100 °C 反应 3 小时, 得到化合物 **46** (7.3 mg)。ESI-MS (m/z): 550.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 – 8.20 (m, 2H), 7.47 – 7.04 (m, 7H), 6.51 – 5.53 (m, 1H), 4.87 – 4.56 (m, 2H), 4.45 – 4.33 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.69 – 2.58 m, 3H), 2.39 (s, 3H).

实施例 46A: (S)-4-氨基-7-氟-N,1-二甲基-N-(6-((7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化

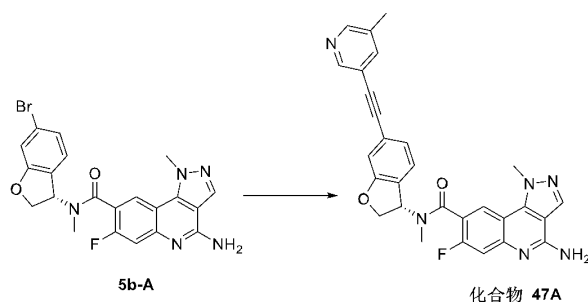
合物 46A)



化合物 46e 和化合物 5b-A 制备化合物 46A 的合成工艺参考化合物 46e 和化合物 5b 制备化合物 46 的合成工艺。

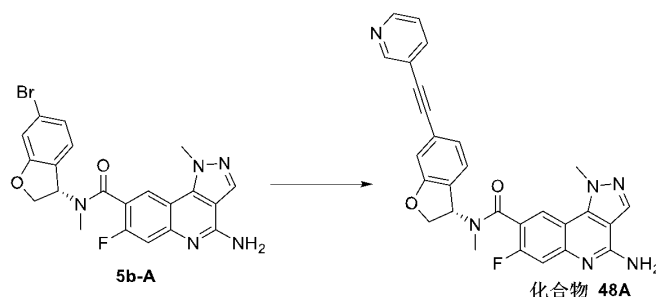
化合物 46A: ESI-MS (m/z): 551.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.19 (m, 2H), 7.46 – 7.28 (m, 5H), 7.19 – 6.99 (m, 2H), 6.49 – 5.54 (m, 1H), 4.85 – 4.61 (m, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 3H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.70 and 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

实施例 47A: (S)-4-氨基-7-氟-N, 1-二甲基-N-(6-((5-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 47A)



参考化合物 5A 的制备过程, 用化合物 3-乙炔基-5-甲基吡啶 (23.4 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 4-乙炔基-1-甲基吡啶, 微波 100℃ 反应 4 小时, 得到化合物 47A (25 mg)。ESI-MS (m/z): 507.27 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 – 8.23 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.60 – 7.03 (m, 6H), 6.54 – 5.57 (m, 1H), 4.91 – 4.60 (m, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 3H), 2.77 – 2.58 (m, 3H), 2.34 (s, 3H).

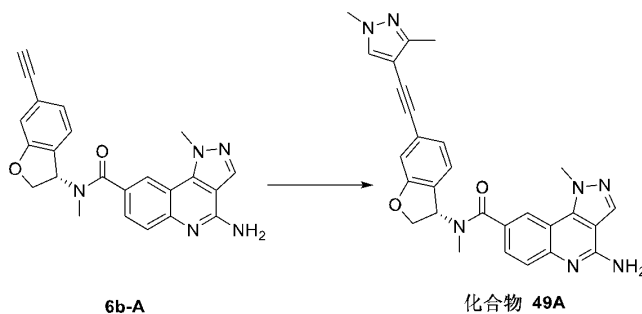
实施例 48A: (S)-4-氨基-7-氟-N,1-二甲基-N-(6-(吡啶-3-基乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 48A)



参考化合物 **5A** 的制备过程，用化合物 3-乙炔基吡啶 (52.6 mg, 0.51 mmol) 替换化合物 4-乙炔基-1-甲基吡唑，微波 100°C 反应 4 小时，得到化合物 **48A** (40 mg)。

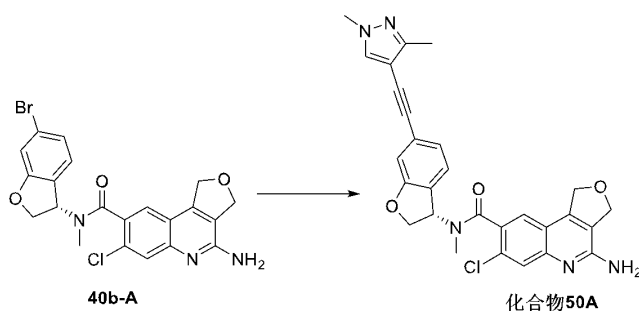
ESI-MS (m/z): 493.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 – 8.59 (m, 1H), 8.39 – 8.22 (m, 2H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.52 – 7.16 (m, 6H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 6.54 – 5.53 (m, 1H), 4.88 – 4.61 (m, 2H), 4.41 – 4.39 (m, 3H), 2.70 – 2.59 (m, 3H).

实施例 **49A**: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H* 吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **49A**)



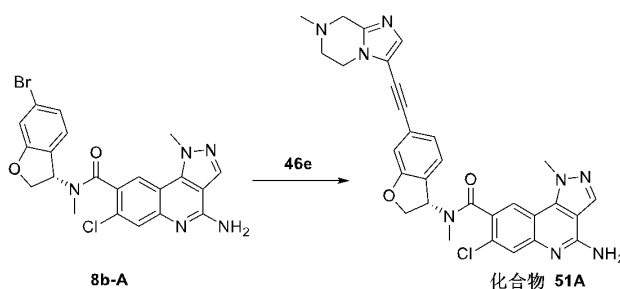
参考化合物 **19** 的制备过程，用化合物 4-碘-1,3-二甲基吡唑 (22.2 mg, 0.1 mmol) 替换化合物 4-碘-1-异丙基-1*H*-吡唑，用化合物 **6b-A** (39.7 mg, 0.12 mmol) 得替换化合物 **6b**, 25°C 反应三小时, 到化合物 **49A** (23 mg) ESI-MS (m/z): 492.19 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 – 8.33 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.40 – 5.56 (m, 1H), 4.88 – 4.60 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

实施例 **50A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **50A**)



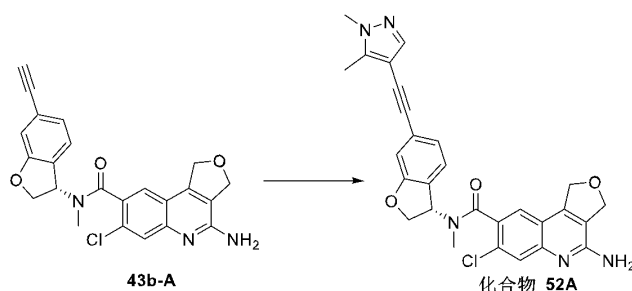
参考化合物 **40A** 的制备过程，用化合物 4-乙炔基-1,3-二甲基吡唑 (75.7 mg, 0.63 mmol) 替换化合物 4-乙炔基-1-甲基吡唑，氮气保护下 100 °C 微波反应 3 小时，得到化合物 **50A** (50 mg)。ESI-MS (m/z): 513.96 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.55 (m, 2H), 7.44 – 7.26 (m, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.52 – 5.28 (m, 3H), 5.06 – 4.92 (m, 2H), 4.84 – 4.44 (m, 2H), 3.76 – 3.75 (m, 3H), 2.67 and 2.45 (s, 3H), 2.22 – 2.21 (s, 3H).

实施例 **51A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*,1-二甲基-*N*-(6-((7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **51A**)



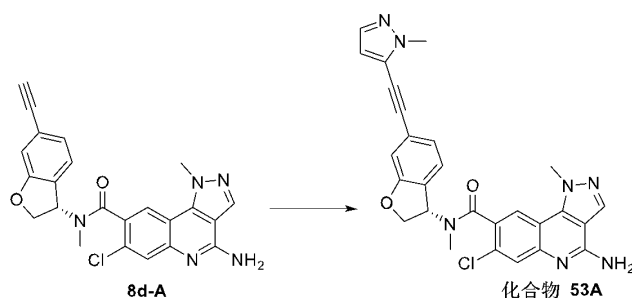
参考化合物 **46A** 的制备过程，用化合物 **8b-A** (100 mg, 0.21 mmol) 替换化合物 **5b-A**，氮气保护下 100 °C 微波反应 3 小时，得到化合物 **51A** (41 mg)。ESI-MS (m/z): 566.97 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 – 8.19 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.29 (m, 4H), 7.22 – 7.01 (m, 2H), 6.60 – 5.40 (m, 1H), 4.90 – 4.56 (m, 2H), 4.46 – 4.41 (m, 3H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.58 – 3.57 (m, 2H), 2.88 – 2.81 (m, 2H), 2.73 – 2.51 (m, 3H), 2.42 – 2.41 (m, 3H).

实施例 **52A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **52A**)



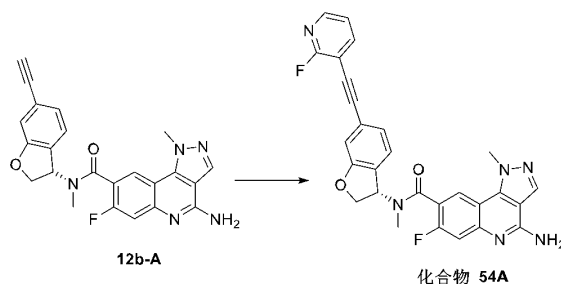
参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 4-碘-1,5-二甲基吡唑 (66.2 mg, 0.30 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 氮气保护下室温反应 16 小时, 得到化合物 **52A** (51 mg)。ESI-MS (m/z): 513.96 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 – 7.55 (m, 3H), 7.45 – 7.25 (m, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.50 – 5.27 (m, 3H), 5.08 – 4.95 (m, 2H), 4.88 – 4.40 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.67 and 2.45 (s, 2H), 2.35 – 2.34 (s, 3H).

实施例 53A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*,1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 53A)



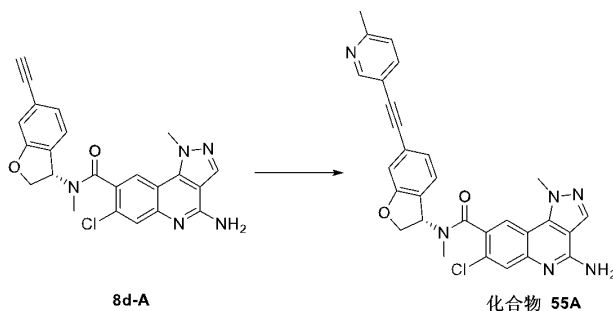
参考化合物 **8A** 的制备过程, 用化合物 5-碘-1-甲基吡唑 (105.7 mg, 0.51 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 氮气保护下室温反应 16 小时, 得到化合物 **53A** (55 mg)。ESI-MS (m/z): 511.99 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 – 8.17 (m, 2H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.08 (m, 4H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 6.55 – 5.41 (m, 1H), 4.88 – 4.55 (m, 2H), 4.45 – 4.39 (s, 3H), 3.94 – 3.92 (m, 3H), 2.72 – 2.47 (m, 3H).

实施例 54A: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*-(6-((2-氟吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*,1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 54A)



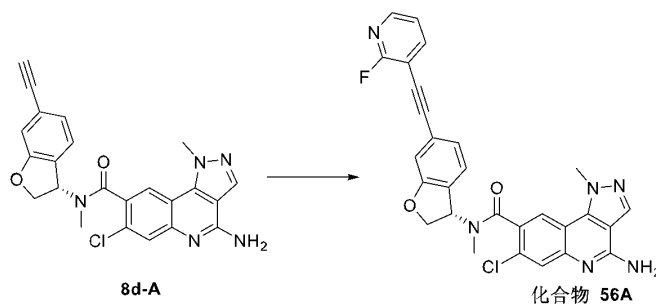
参考化合物 **12A** 的制备过程，用化合物 2-氟-3-碘吡啶 (22.3 mg, 0.1 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑，40℃ 反应三小时，得到化合物 **54A** (15 mg)。ESI-MS (*m/z*): 511.07 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 – 8.17 (m, 4H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.19 (m, 4H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.56 – 5.57 (m, 1H), 4.92 – 4.63 (m, 2H), 4.49 – 4.33 (m, 3H), 2.78 – 2.57 (m, 3H).

实施例 55A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(1,2-二甲基-*N*-(6-(6-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 55A)



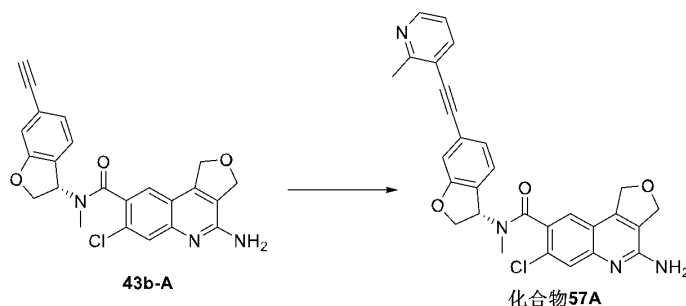
参考化合物 **8A** 的制备过程，用化合物 5-碘-2-甲基吡啶 (21.9 mg, 0.10 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，25℃ 反应 3 小时，得到化合物 **55A** (15 mg)。ESI-MS (*m/z*): 522.91 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 – 8.59 (m, 1H), 8.44 – 8.20 (m, 2H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.59 – 7.05 (m, 6H), 6.57 – 5.44 (m, 1H), 4.91 – 4.57 (m, 2H), 4.48 – 4.42 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.76 – 2.54 (m, 3H).

实施例 56A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((2-氟吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 56A)



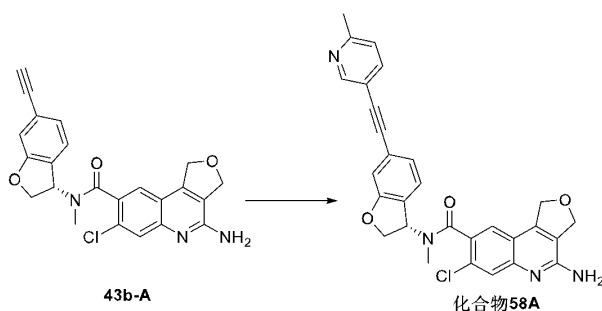
参考化合物 **8A** 的制备过程，用化合物 2-氟-3-碘吡啶 (44.6 mg, 0.20 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡啶，25℃反应 3 小时，得到化合物 **56A** (10 mg)。ESI-MS (m/z): 526.73 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 – 8.17 (m, 4H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.62 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.07 (m, 1H), 6.57 – 5.45 (m, 1H), 4.94 – 4.57 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (s, 3H), 2.76 – 2.53 (m, 3H)。

实施例 57A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-((2-甲基吡啶-3-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 57A)



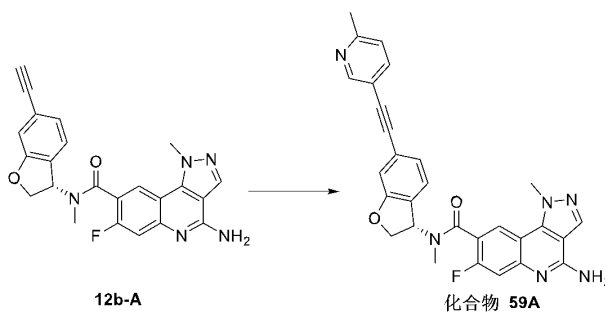
参考化合物 **43A** 的制备过程，用化合物 3-碘-2-甲基吡啶 (31.3 mg, 0.14 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡啶，氮气保护下室温反应 3 小时，得到化合物 **57A** (13 mg) ESI-MS (m/z): 510.92 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 – 8.46 (m, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.55 – 5.32 (m, 3H), 5.05 – 4.98 (m, 2H), 4.89 – 4.49 (m, 2H), 2.71 – 2.68 (m, 3H), 2.66 – 2.67 (m, 3H)。

实施例 58A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-(6-甲基吡啶-3-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 58A)



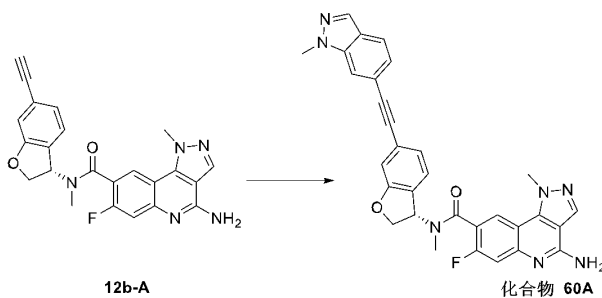
参考化合物 **43A** 的制备过程，用化合物 5-碘-2-甲基吡啶 (30.7 mg, 0.14 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，氮气保护下室温反应 3 小时，得到化合物 **58A** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 510.93 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 – 8.61 (m, 1H), 7.89 – 7.58 (m, 3H), 7.52 – 7.32 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.53 – 5.30 (m, 3H), 5.05 – 4.98 (m, 2H), 4.89 – 4.48 (m, 2H), 2.72 – 2.47 (m, 6H).

实施例 **59A**: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-(6-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **59A**)



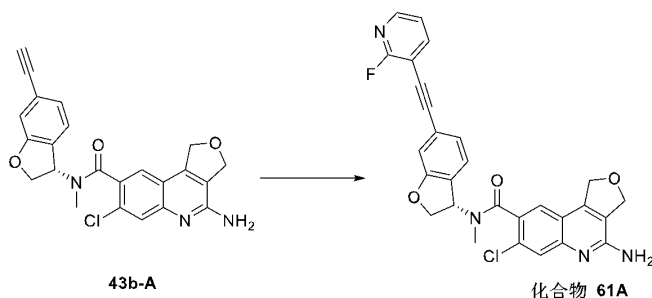
参考化合物 **12A** 的制备过程，用化合物 5-碘-2-甲基吡啶 (36.9 mg, 0.17 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑，25°C 反应三小时，得到化合物 **59A** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 507.21 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 2H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.69 – 7.07 (m, 6H), 6.52 – 5.57 (m, 1H), 4.92 – 4.64 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (s, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 3H), 2.72 – 2.61 (m, 3H).

实施例 **60A**: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-6-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **60A**)



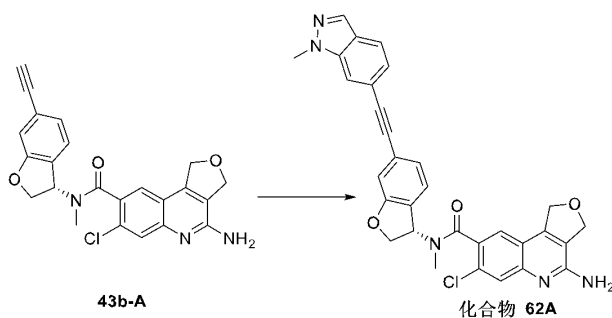
参考化合物 **12A** 的制备过程，用化合物 6-碘-1-甲基咪唑 (41.3 mg, 0.16 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑，25℃反应三小时，得到化合物 **60A** (8 mg) ESI-MS (*m/z*): 546.08 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 – 8.24 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 7.26 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.52 – 5.56 (m, 1H), 4.92 – 4.60 (m, 2H), 4.44 – 4.41 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.73 – 2.61 (m, 3H).

实施例 **61A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((2-氟吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **61A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程，用化合物 2-氟-3-碘吡啶 (31.2 mg, 0.14 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，室温反应 3 小时，得到化合物 **61A** (20 mg) ESI-MS (*m/z*): 515.13 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 – 8.28 (m, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.70 – 7.56 (m, 2H), 7.52 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.56 – 5.28 (m, 3H), 5.07 – 4.97 (m, 2H), 4.92 – 4.44 (m, 2H), 2.70 and 2.48 (s, 3H).

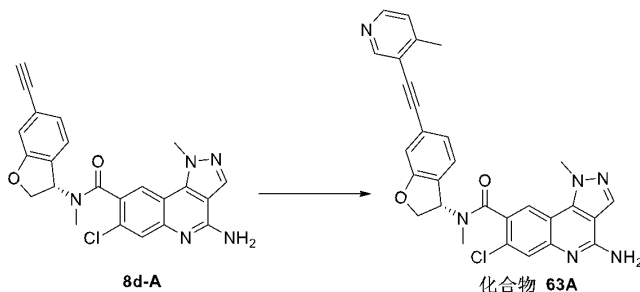
实施例 **62A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑-6-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **62A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程，用化合物 6-碘-1-甲基吡唑 (36.1 mg, 0.14 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，室温反应 3 小时，得到化合物 **62A** (13 mg)。

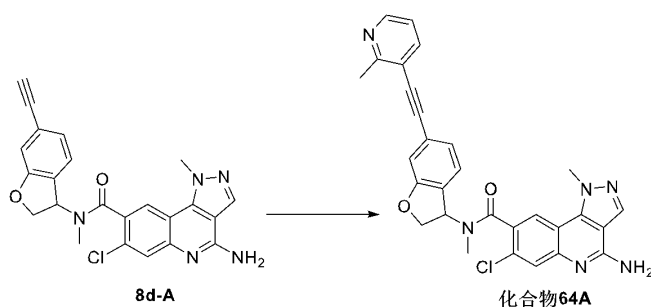
ESI-MS (m/z): 549.92 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.88 – 7.59 (m, 3H), 7.52 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.54 – 6.46 and 5.43 – 5.40 (m, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 2H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.89 – 4.48 (m, 2H), 4.09 – 4.08 (m, 3H), 2.71 and 2.49 (s, 3H).

实施例 **63A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((4-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **63A**)



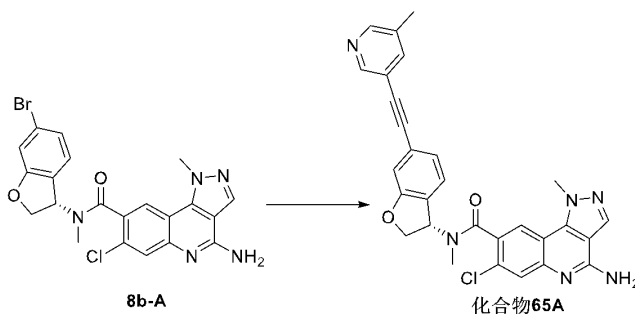
参考化合物 **8A** 的制备过程，用化合物 3-碘-4-甲基吡啶 (43.8 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，40°C 反应三小时，得到化合物 **63A** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 522.89 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 – 8.64 (m, 1H), 8.48 – 8.21 (m, 3H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 6H), 6.59 – 5.42 (m, 1H), 4.89 – 4.62 (m, 2H), 4.47 – 4.40 (m, 3H), 2.77 – 2.47 (m, 6H).

实施例 **64A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **64A**)



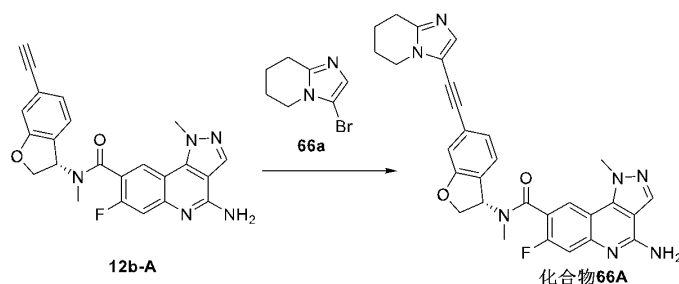
参考化合物 **8A** 的制备过程，用化合物 3-碘-2-甲基吡啶 (43.8 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，40°C 反应三小时，得到化合物 **64A** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 522.92 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 – 8.45 (m, 1H), 8.42 – 8.19 (m, 2H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.58 – 7.07 (m, 6H), 6.57 – 5.43 (m, 1H), 4.88 – 4.64 (m, 2H), 4.47 – 4.40 (m, 3H), 2.74 – 2.66 (m, 6H).

实施例 65A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((5-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **65A**)



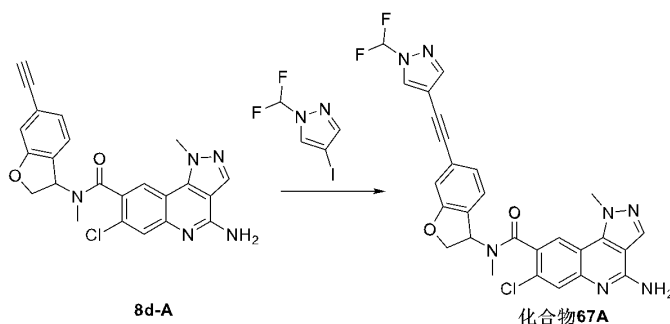
参考化合物 **51A** 的制备过程，用化合物 3-乙炔基-5-甲基吡啶 (23.4 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 **46e**，氮气保护下 100 °C 微波反应 4 小时，得到化合物 **65A** (12 mg)。ESI-MS (m/z): 522.96 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 – 8.55 (m, 1H), 8.48 – 8.21 (m, 3H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.08 (m, 5H), 6.58 – 5.42 (m, 1H), 4.88 – 4.54 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (m, 3H), 2.75 – 2.33 (m, 6H).

实施例 66A: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(6-((5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **66A**)



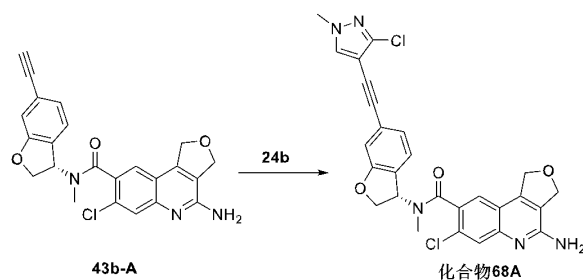
参考化合物 **12A** 的制备过程，用化合物 **66a** (50.5 mg, 0.20 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑，微波 100°C 反应三小时，得到化合物 **66A** (18 mg) ESI-MS (m/z): 536.39 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 – 8.22 (m, 2H), 7.47 – 7.26 (m, 5H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.51 – 5.56 (m, 1H), 4.90 – 4.67 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (s, 3H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H).

实施例 **67A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **67A**)



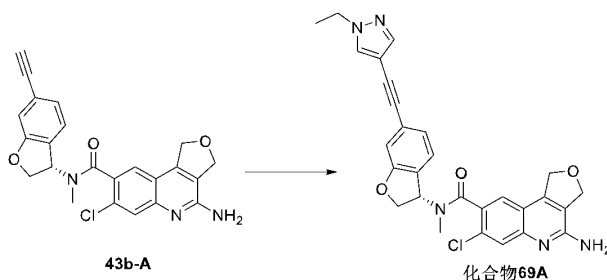
参考化合物 **8A** 的制备过程，用化合物 1-(二氟甲基)-4-碘吡唑 (46.4 mg, 0.19 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，25°C 室温反应 3 小时，得到化合物 **67A** (8 mg) ESI-MS (m/z): 547.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 – 8.63 (m, 1H), 8.42 – 8.18 (m, 2H), 8.10 – 8.04 (m, 1H), 7.99 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.29 (m, 3H), 7.20 – 6.96 (m, 2H), 6.55 – 5.41 (m, 1H), 4.86 – 4.55 (m, 2H), 4.46 – 4.40 (m, 3H), 2.74 – 2.47 (m, 3H).

实施例 **68A**: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **68A**)



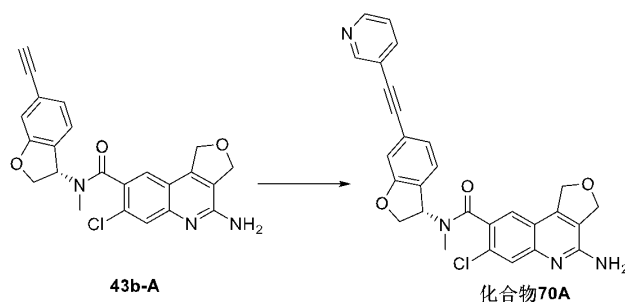
参考化合物 **43A** 的制备过程，用化合物 **24b** (38.8 mg, 0.16 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，室温反应 3 小时，得到化合物 **68A** (10 mg)。ESI-MS (m/z): 533.89 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 – 8.17 (m, 1H), 7.89 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.32 (m, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.53 – 5.31 (m, 3H), 5.05 – 4.98 (m, 2H), 4.86 – 4.48 (m, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 3.85 – 3.84 (s, 3H), 2.69 and 2.47 (s, 3H).

实施例 69A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **69A**)



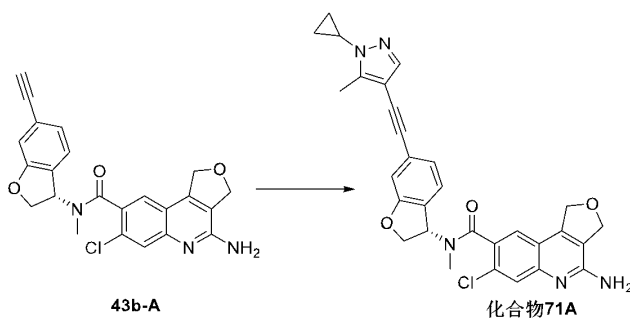
参考化合物 **43A** 的制备过程，用化合物 1-乙基-4-碘-1*H*-吡唑 (52.9 mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑，室温反应 3 小时，得到化合物 **69A** (10 mg)。ESI-MS (m/z): 514.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.89 – 7.61 (m, 3H), 7.47 – 7.26 (m, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.51 – 5.30 (m, 3H), 5.05 – 4.97 (m, 2H), 4.84 – 4.44 (m, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 2.69 and 2.46 (s, 3H), 1.42 – 1.34 (m, 3H).

实施例 70A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-(吡啶-3-基乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **70A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 3-碘吡啶 (48.8 mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡啶, 室温反应 3 小时, 得到化合物 **70A** (24 mg)。ESI-MS (m/z): 497.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 – 8.74 (m, 1H), 8.63 – 8.58 (m, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.90 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.07 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.54 – 5.33 (m, 3H), 5.08 – 4.97 (m, 2H), 4.89 – 4.48 (m, 2H), 2.70 and 2.48 (s, 3H).

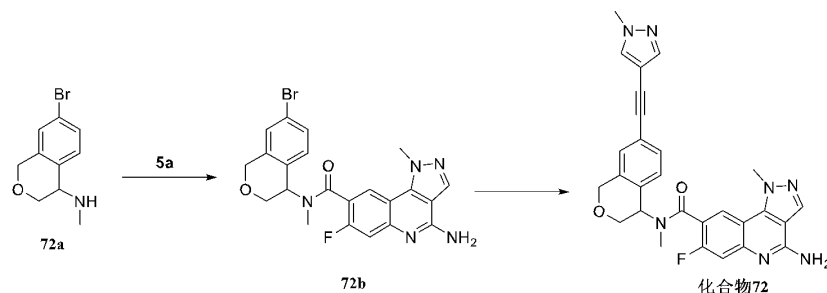
实施例 71A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-环丙基-5-甲基-1*H*-吡啶-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃[并 3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **71A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 1-环丙基-4-碘-5-甲基-1*H*-吡啶 (59.52 mg, 0.24 mmol, 制备方法参考 WO2023044171 A1) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡啶, 室温反应 3 小时, 得到化合物 **71A** (8mg)。ESI-MS (m/z): 540.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.52 – 5.28 (m, 3H), 5.07 – 4.97 (m, 2H), 4.86 – 4.46 (m, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 2.69 and 2.47 (s, 3H), 2.45 – 2.44 (m, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 4H).

实施例 72: 4-氨基-7-氟-*N*, 1-二甲基-*N*-(7-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)乙炔基)

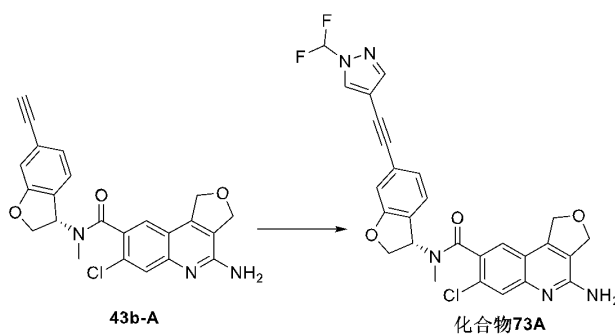
异色满-4-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 72)



参考 WO2024131901 A1 中 9c 制备方法, 化合物 **72a** 与化合物 **5c** 缩合得到化合物 **72b**。

在氮气保护下, 向化合物 **72a** (48.4 mg, 0.1 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 4-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡唑 (21.2 mg, 0.2 mmol), Xphos Pd G3 (8.5 mg, 0.01 mmol), 三乙胺 (40.5 mg, 0.4 mmol), 加毕于微波 90°C 条件下反应 4 小时。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到化合物 **72** (25 mg)。ESI-MS (*m/z*): 510.01 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 – 8.26 (m, 2H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 6H), 5.84 – 4.52 (m, 3H), 4.44 – 4.39 (m, 3H), 4.23 – 3.97 (m, 2H), 3.89 – 3.86 (m, 3H), 2.85 – 2.65 (m, 3H)。

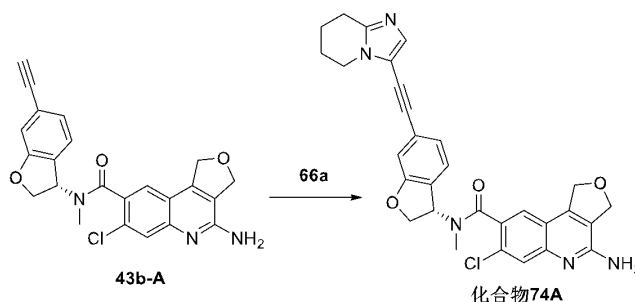
实施例 73A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 73A)



参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 1-二氟甲基-4-碘-1*H*-吡唑 (48.8 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 40°C 反应 3 小时, 得到化合物 **73A** (20 mg)。ESI-MS (*m/z*): 536.12 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 – 8.64 (m, 1H),

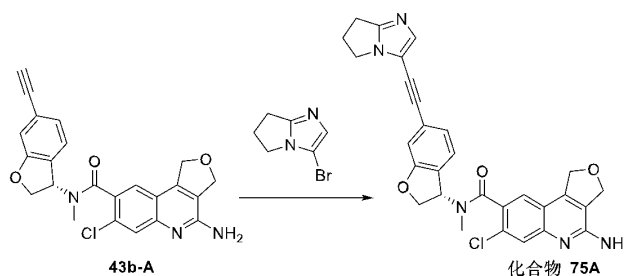
8.12 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.82 (m, 1H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.31 (m, 1H), 7.20 – 6.99 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.55 – 5.29 (m, 3H), 5.08 – 4.99 (m, 2H), 4.88 – 4.45 (m, 2H), 2.71 and 2.46 (s, 1H).

实施例 74A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-((5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 **74A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 **66b** (40.2 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 100°C 反应 3 小时, 得到化合物 **74A** (25 mg)。ESI-MS (*m/z*): 540.25 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 – 7.58 (m, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.00 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.54 – 6.42 (m, 1H), 6.51 – 5.28 (m, 3H), 5.07 – 4.97 (m, 2H), 4.86 – 4.48 (m, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 2.71 and 2.46 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H).

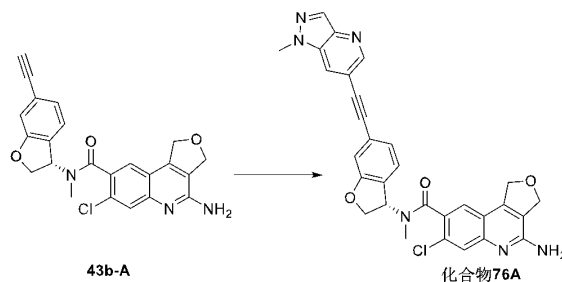
实施例 75A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 **75A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 3-溴-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑 (37.4 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 100°C 反应 4 小时, 得到化合物 **75A** (25 mg)。ESI-MS (*m/z*): 526.08 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 –

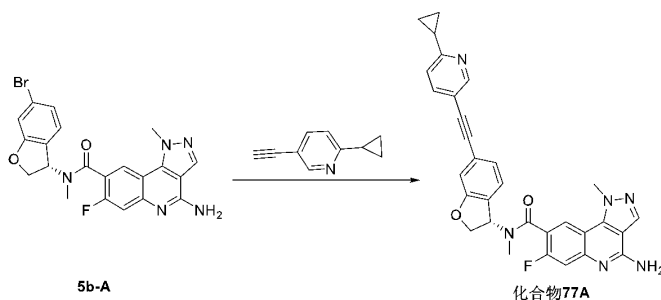
7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 6.97 (m, H), 6.85 (s, 2H), 6.53 – 5.29 (m, 3H), 5.06 – 4.97 (m, 2H), 4.86 – 4.46 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.45 (m, 5H).

实施例 76A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-((1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **76A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 6-溴-1-甲基吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (50.5 mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡啶, 100°C 反应 4 小时, 得到化合物 **76A** (18 mg)。ESI-MS (*m/z*): 551.0 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 – 8.64 (m, 1H), 8.51 – 8.43 (m, 1H), 8.36 – 8.31 (m, 1H), 7.90 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.09 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.56 – 5.30 (m, 3H), 5.07 – 4.97 (m, 2H), 4.89 – 4.50 (m, 2H), 4.12 – 4.11 (m, 3H), 2.71 and 2.50 (s, 3H).

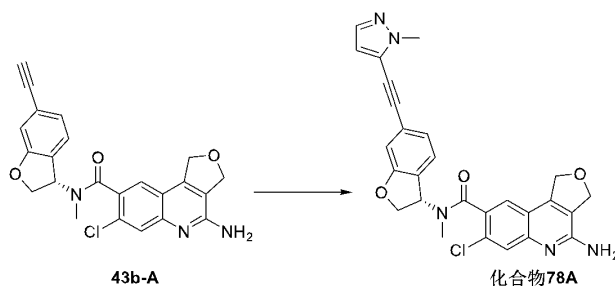
实施例 77A: (*S*)-4-氨基-*N*-{6-[(6-环丙基吡啶-3-基)乙炔基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基}-7-氟-1, *N*-二甲基吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **77A**)



参考化合物 **5A** 的制备过程, 用化合物 2-环丙基-5-乙炔基吡啶 (70 mg, 0.49 mmol) 替换化合物 4-乙炔基-1-甲基吡啶, 微波 80°C 反应 4 小时, 得到化合物 **77A** (33 mg)。ESI-MS (*m/z*): 533.3 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (s, 1H),

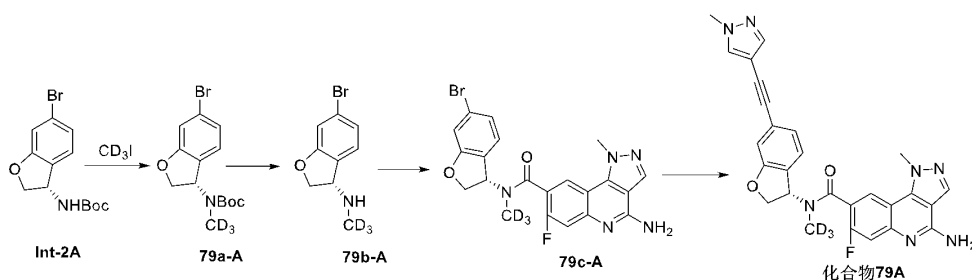
8.31 – 8.23 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.05 (m, 7H), 6.53 – 5.55 (m, 1H), 4.89 – 4.61 (m, 2H), 4.50 – 4.30 (m, 3H), 2.72 and 2.60 (s, 3H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.07 – 0.93 (m, 4H).

实施例 78A: (S)-4-氨基-7-氯-N-甲基-N-(6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 78A)



参考化合物 43A 的制备过程, 用化合物 5-碘-1-甲基吡唑 (59.4 mg, 0.29 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 氮气保护下室温反应 3 小时, 得到化合物 78A (23 mg)。ESI-MS (m/z): 499.91 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.65 – 6.59 (m, 1H), 6.57 – 5.27 (m, 3H), 5.05 – 4.96 (m, 2H), 4.85 – 4.47 (m, 2H), 3.94 and 3.93 (s, 3H), 2.68 and 2.46 (s, 3H).

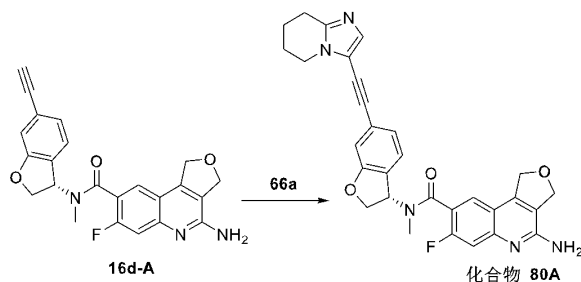
实施例 79A: (S)-4-氨基-7-氟-1-甲基-N-(甲基-D3)-N-(6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 79A)



从化合物 Int-2A 制备化合物 79A 的合成工艺参考从化合物 Int-2A 制备化合物 5A 的合成工艺。化合物 79A (25 mg)。ESI-MS (m/z): 499.00 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 – 8.20 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 – 7.25 (m, 4H), 7.17 – 6.93 (m, 2H), 6.50 – 5.54 (m, 1H), 4.87 – 4.61 (m, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 3H),

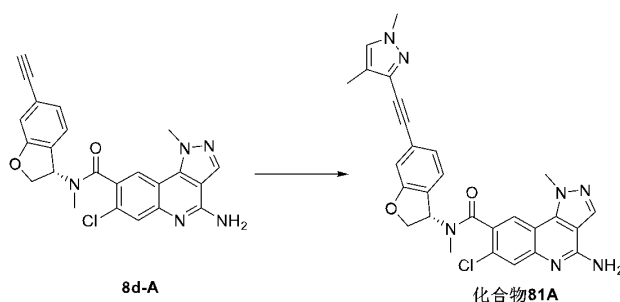
3.87 (s, 3H).

实施例 80A: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*-(6-((5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢咪唑并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 **80A**)



参考化合物 **16A** 的制备过程, 用化合物 **66a** (40.2 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 微波 100°C 反应 4 小时, 得到化合物 **80A** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 524.32 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 – 5.50 (m, 1H), 5.43 – 5.30 (m, 2H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.85 – 4.57 (m, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 2H), 2.70 and – 2.55 (s, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H).

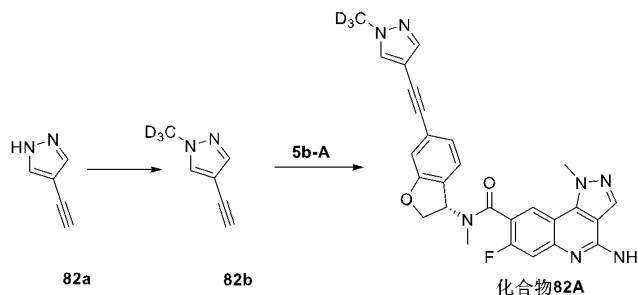
实施例 81A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*, 1-二甲基-1*H* 吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 **81A**)



参考化合物 **8A** 的制备过程, 用化合物 3-碘-1,4-二甲基吡唑 (35.5 mg, 0.16 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 氮气保护下室温反应 16 小时, 得到化合物 **81A** (15 mg)。ESI-MS (m/z): 526.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 – 8.21 (m, 2H), 7.72 – 7.26 (m, 5H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.55 – 5.43 (m, 1H), 4.89 – 4.57 (m, 2H), 4.47 and 4.41 (s, 3H), 3.82 – 3.81 (m, 3H), 2.75 – 2.51 (m,

3H), 2.10 – 2.08 (m, 3H).

实施例 82A: (*S*)-4-氨基-7-氟-*N*-(1,2-二甲基-*N*-(6-((1-(甲基-*D*3)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 82A)



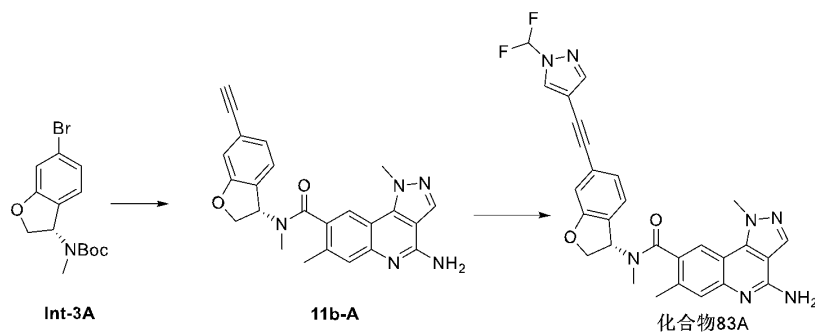
化合物 82b 的制备

化合物 82a (236.7 mg, 2.57 mmol), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 降温到 0℃ 加入钠氢(205.6 mg, 5.14 mmol, 60%纯度), 反应液在 0℃ 反应 1 小时后, 加入氘代碘甲烷(745.1 mg, 5.14 mmol), 随后反应液在 25℃ 搅拌 12h, 反应液加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL*3), 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 =1:10)得到化合物 82b (250 mg)。ESI-MS (*m/z*): 110.02[M+H]⁺.

化合物 82A 的制备

参考化合物 5A 的制备过程, 用化合物 82b (21.8 mg, 0.2 mmol) 替换化合物 4-乙炔基-1-甲基吡唑, 微波 100℃ 反应 4 小时, 得到化合物 82A (25 mg)。ESI-MS (*m/z*): 498.98 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 – 8.22 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 – 7.24 (m, 4H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 1H), 6.50 – 5.52 (m, 1H), 4.88 – 4.64 (m, 2H), 4.48 – 4.35 (m, 3H), 2.74 – 2.57 (m, 3H).

实施例 83A: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*,1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 83A)

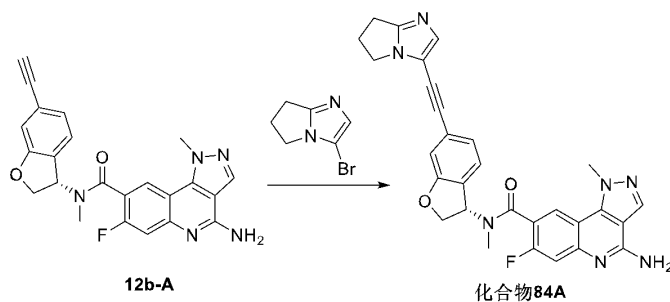


化合物 **11b-A** 的制备工艺参考 WO2024131901 A1。

化合物 **83A** 的制备

向化合物 **11b-A** (60 mg, 0.15 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中加入碘化亚铜(5.6 mg, 0.03 mmol), 四三苯基磷钼 (16.8 mg, 0.01 mmol), 三乙胺 (60.64 μ L, 0.44 mmol), 1-(二氟甲基)-4-碘吡唑 (106.7 mg, 0.44 mmol), 加毕于氮气保护下 25 $^{\circ}$ C 反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取(2 * 25 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经正相柱层析(二氯甲烷 / 甲醇 = 20:1) 得到化合物粗品, 再反相柱层析(乙腈 / 0.05%碳酸氢铵溶液 = 0:100% - 45%:55%)得到化合物 **83A** (18 mg)。ESI-MS (m/z): 528.17 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.85 (t, J = 58 Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 3H), 6.58 – 5.48 (m, 1H), 4.87 – 4.55 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 2.72 and 2.37 (s, 3H).

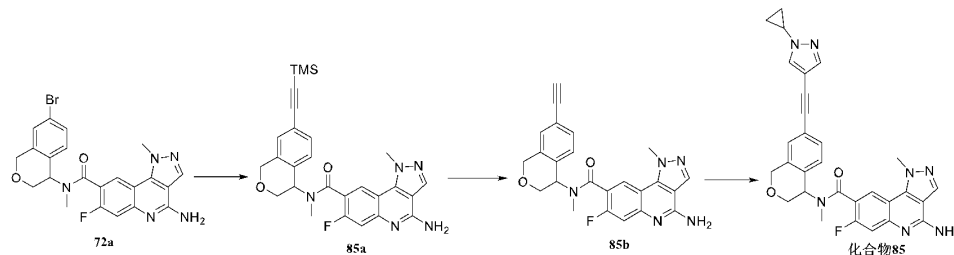
实施例 84A: (S) - 4-氨基-*N*-(6-((6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*,1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **84A**)



参考化合物 **12A** 的制备过程, 用化合物 3-溴-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑 (45.0 mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 100 $^{\circ}$ C 反应三小时, 得到化合物

物 **84A** (19 mg)。ESI-MS (m/z): 522.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 – 8.19 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (s, 5H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 6.50 – 5.52 (m, 1H), 4.86 – 4.59 (m, 2H), 4.47 – 4.32 (m, 3H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 3H).

实施例 85: 4-氨基-*N*-(7-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)异色满-4-基)-7-氟-*N*, 1-二甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **85)**



化合物 **85a** 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **72a** (214 mg, 0.44 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (5 mL) 溶液中依次加入三甲基硅乙炔 (86.9 mg, 0.88 mmol), Xphos Pd G3 (37.4 mg, 0.044 mmol), 三乙胺 (179 mg, 1.77 mmol), 加毕于微波 90 °C 条件下反应 4 小时。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到化合物 **85a** (224 mg)。ESI-MS (m/z): 501.7 $[M+H]^+$.

化合物 **85b** 的制备

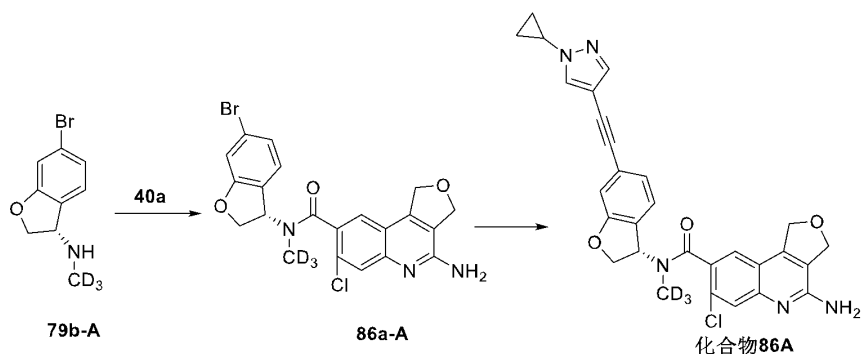
向化合物 **85a** (224 mg, 0.45 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵溶液 (0.9 mL, 1M), 加毕于室温下反应 1 小时。加水, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析 (甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20) 得到化合物 **85b** (140 mg)。ESI-MS (m/z): 430.2 $[M+H]^+$.

化合物 **85** 的制备

氮气保护下, 向化合物 **85b** (43 mg, 0.1 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶液中依次加入 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑 (46.8 mg, 0.2 mmol), 碘化亚铜 (3.8 mg, 0.02 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (51.7 mg, 0.4 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (11.6 mg, 0.01 mmol), 加毕于油浴 40 °C 反应 3 小时。反应液加水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋

出溶剂，经柱层析（甲醇：二氯甲烷 =1：20）得到化合物 **85** (20 mg)。ESI-MS (m/z): 535.84 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 – 8.25 (m, 2H), 8.23 – 8.16 (m, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.47 – 7.26 (m, 6H), 5.82 – 4.51 (m, 3H), 4.42 (s, 3H), 4.23 – 3.96 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 2.82 and 2.69 (s, 3H), 1.13 – 0.97 (m, 4H).

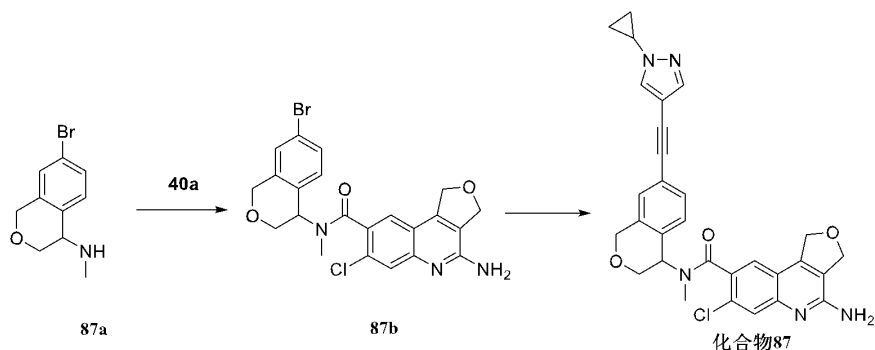
实施例 86A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-(甲基-*D3*)-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺（化合物 **86A**）



参考化合物 **40b-A** 的制备过程，用化合物 **79b-A** 替换化合物 **1a-A**，得到化合物 **86a-A**。

参考化合物 **43A** 的制备过程，用化合物 **86a-A** 替换化合物 **40b-A**，得到化合物 **86A** (30 mg)。ESI-MS (m/z): 528.96 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.87 – 7.57 (m, 3H), 7.47 – 7.29 (m, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.54 – 5.28 (m, 3H), 5.08 – 4.96 (m, 2H), 4.85 – 4.43 (m, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 1.10 – 0.97 (m, 4H).

实施例 87: 4-氨基-7-氯-*N*-(7-((1-环丙基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)异色杂色-4-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺（化合物 **87**）



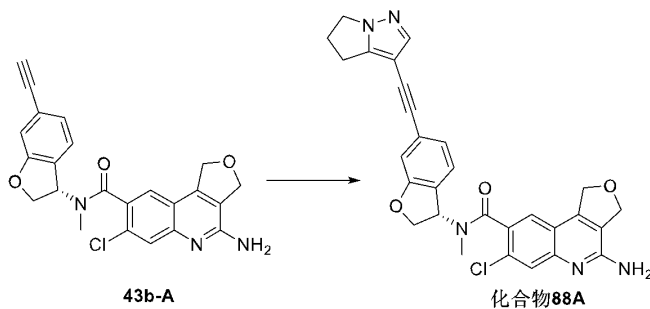
化合物 87b 的制备

将化合物 **40a** (193 mg, 0.73 mmol), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.63 mL, 3.64 mmol), 冰浴下搅拌 5 min, 再加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (415 mg, 1.09 mmol), 最后加入 **87a** (176.2 mg, 0.73 mmol, 制备方法参考 WO2024131901 A1), 继续反应 1 小时, 反应液加水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 饱和食盐水洗涤有机相三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析(甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20)得到化合物 **87b** (212 mg)。ESI-MS (*m/z*): 488.0[M+H]⁺.

化合物 87 的制备

在氮气保护下, 向化合物 **87b** (48.8 mg, 0.1 mmol) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 1-环丙基-4-乙炔基-1*H*-吡唑 (26.4 mg, 0.2 mmol), 碘化亚铜 (3.8 mg, 0.02 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (0.07 mL, 0.4 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (11.6 mg, 0.01 mmol), 加毕于微波 100 °C 条件下反应 4 小时。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL*3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋出溶剂, 经柱层析(甲醇: 二氯甲烷 = 1: 20)得到化合物 **87** (30 mg)。ESI-MS (*m/z*): 539.96 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 – 8.17 (m, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 3H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.84 – 5.76 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 2H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 4.89 – 4.51 (m, 2H), 4.22 – 3.91 (m, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 2.79 – 2.57 (m, 3H), 1.12 – 0.98 (m, 4H).

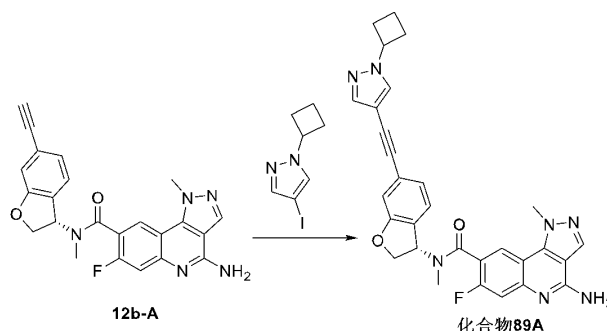
实施例 88A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((5,6-二氢-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 **88A**)



参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 3-溴-5,6-二氢-4*H*-吡咯并[2,1-*e*]吡唑 (44.5

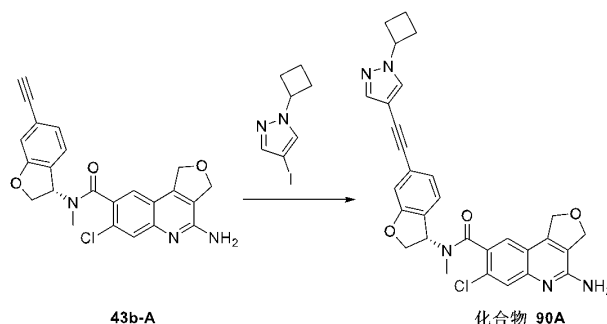
mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 100 °C微波反应 4 小时, 得到化合物 **88A** (10 mg)。ESI-MS (m/z): 525.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 – 7.58 (m, 3H), 7.45 – 7.27 (m, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.50 – 5.28 (m, 3H), 5.06 – 4.99 (m, 2H), 4.87 – 4.45 (m, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.69 – 2.46 (m, 5H).

实施例 89A: (*S*)-4-氨基-*N*-(6-((1-环丁基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-7-氟-*N*,1-二甲基-1*H*-吡嗪并[4,3-*c*]喹啉-8-羧酰胺(化合物 **89A**)



参考化合物 **12A** 的制备过程, 用化合物 1-环丁基-4-碘吡唑(25 mg, 0.1 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘-1*H*-吡唑, 氮气保护下 25 °C 反应 2 小时, 得到化合物 **89A** (32 mg)。ESI-MS (m/z): 536.02 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 – 8.20 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.50 – 5.54 (m, 1H), 4.92 – 4.56 (m, 3H), 4.53 – 4.29 (m, 3H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.50 – 2.29 (m, 4H), 1.86 – 1.74 (m, 2H).

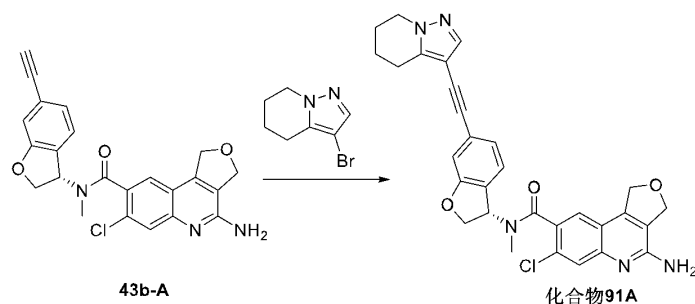
实施例 90A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-(6-((1-环丁基-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基))-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-*N*-甲基-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺(化合物 **90A**)



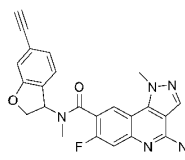
参考化合物 **43A** 的制备过程, 用化合物 1-环丁基-4-碘吡唑(50 mg, 0.20 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 氮气保护下室温反应 2 小时, 得到化合物 **90A** (24

mg)。ESI-MS (m/z): 540.00 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.88 – 7.58 (m, 3H), 7.47 – 7.29 (m, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.52 – 5.29 (m, 3H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 4.93 – 4.46 (m, 3H), 2.69 – 2.35 (m, 7H), 1.87 – 1.74 (m, 2H).

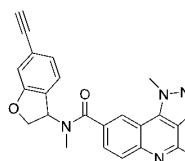
实施例 91A: (*S*)-4-氨基-7-氯-*N*-甲基-*N*-(6-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1,3-二氢呋喃[3,4-*c*]喹啉-8-甲酰胺 (化合物 91A)



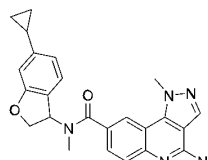
参考化合物 43A 的制备过程, 用化合物 3-溴-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-*a*]吡啶 (47.8 mg, 0.24 mmol) 替换化合物 1-环丙基-4-碘吡唑, 100 °C 微波反应 4 小时, 得到化合物 91A (8 mg)。ESI-MS (m/z): 539.87 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 – 7.54 (m, 3H), 7.47 – 7.31 (m, 1H), 7.14 – 6.88 (m, 4H), 6.52 – 5.29 (m, 3H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.85 – 4.45 (m, 2H), 4.12 – 4.04 (m, 2H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.69 and 2.47 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H).



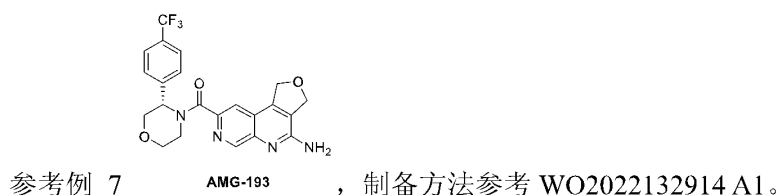
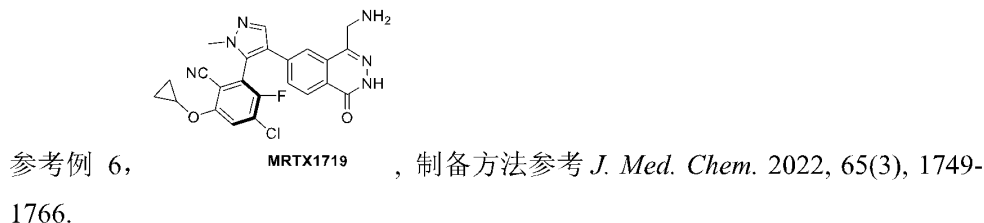
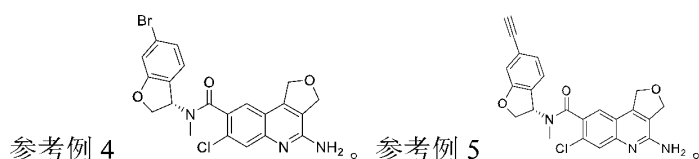
参考例 1: 制备方法参考 WO2024131901A1。



参考例 2: 制备方法参考 WO2024131901A1。



参考例 3: 制备方法参考 WO2022169948 A1



试验例 1 本发明化合物对人结肠癌细胞的增殖抑制活性

1、构建 MTAP^{-/-} HCT-116 细胞株

采用基因编辑工具 CRISPR/Cas9 和 sgRNA 共转染结肠癌细胞株 HCT-116 (购于南京科佰), 通过 Western Blotting、Sanger 测序等检测方法, 获得 MTAP 双等位基因失活的 MTAP^{-/-} HCT-116 细胞株。MTAP^{-/-} HCT-116 细胞株用于基于 MTAP 缺失与 PRMT5 协同机制的化合物选择性筛选评价, 包括对称性二甲基精氨酸 (SDMA) 水平测试、细胞增殖测试等。

2、细胞增殖

采用完全培养基 McCoy's 5A (Gibco, 16600082)/10% FBS (Gibco, 10099141C)/1% p/s (Gibco, 15140122) 培养 MTAP^{-/-} HCT-116 和野生型 HCT-116 细胞株, 评价化合物对 MTAP^{-/-} HCT-116 细胞增殖选择性的抑制增强作用。Day 0, 在 96 孔细胞培养板 (Corning, 3599) 上, 每孔加入 100 个 MTAP^{-/-} HCT-116 细胞或野生型 HCT-116 细胞, 放置在 37 °C、5 % CO₂ 培养箱中培养。用 DMSO (Sigma, D5879) 对化合物进行 3x 梯度稀释 (起始浓度 20 μM, 3X 稀释, 共计 8 个浓度点)。Day 1, 化合物稀释为多个浓度点并分别处理细胞, 在 37 °C、5 % CO₂ 培养箱继续培养 10 天; Day 11, 每孔加入 20 μL MTS (CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay) (Promega, G3581), 在 37 °C、5 % CO₂ 培养箱继续培养 2 hr 后, 通过 Tecan Spark 读数 (OD=490 nm), 之后使用数据分析软

件 GraphPad Prism 8，采用方程 “log(inhibitor) vs. normalized response -- variable slope ” (公式 $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$)进行数据分析，得到化合物的 IC₅₀ 值。其中 Y 为抑制率，X 为化合物浓度对数值，Top 是指最大响应（化合物浓度最大时抑制率），Bottom 是指基线响应（化合物浓度为 0 时的抑制率），Hill Slope 是指 IC₅₀ 曲线的坡度，IC₅₀ 为半数抑制时的化合物浓度。实验结果如表 1 所示。

表 1 IC₅₀ (μM)

化合物	HCT116 WT	HCT116 MTAP-/-	选择性	化合物	HCT116 WT	HCT116 MTAP-/-	选择性
1	1.802	0.0129	140	2	1.026	0.0139	74
3	4.312	0.027	160	4	1.322	0.008	165
4A	0.872	0.0045	194	5	0.584	0.006	97
5A	0.170	0.0017	100	6	2.777	0.0108	257
7	0.593	0.0054	110	8	0.141	0.003	47
9	0.0977	0.0009	109	9A	0.06	0.0012	50
10	0.162	0.002	81	10A	0.028	0.0005	56
11	0.185	0.003	62	12	0.650	0.008	81
12A	0.426	0.0037	115	13	0.607	0.011	55
14	-	0.009	-	15	-	0.0048	-
/	/	/	/	16A	1.165	0.0139	84
17	0.405	0.007	58	18	0.159	0.003	53
19	0.986	0.0097	102	19A	1.295	0.0087	149
20	0.948	0.0098	97	20A	1.039	0.0061	170
21	0.365	0.007	52	22	0.095	0.0019	50
21A	0.233	0.0027	86.3	22A	0.055	0.001	55
23	0.307	0.004	77	24	0.115	0.0019	61
23A	0.507	0.0031	164	24A	0.214	0.0027	79
25	0.471	0.0047	100	26	-	0.0028	-
25A	0.249	0.0018	138	26A	-	0.0009	-
27	0.185	0.0032	58	28	-	0.0023	-
29	1.498	0.0098	153	30	1.753	0.0087	201
29A	0.480	0.0036	133	30A	0.240	0.0029	83
31	1.455	0.0142	102	32	2.271	0.022	103
31A	0.192	0.0033	58	33	0.567	0.0044	129
34	1.14	0.0076	150	34A	0.266	0.002	133

36	1.73	0.0137	126	37	2.04	0.022	93
39	2.965	0.020	148	40	1.461	0.0058	252
39A	-	0.011	-	40A	0.483	0.0046	105
41	1.782	0.0138	129	42	0.785	0.0185	42
43A	0.646	0.0038	170	44	0.736	0.011	67
45	0.654	0.0059	111	45A	0.213	0.004	53
46	0.467	0.003	156	46A	0.158	0.0011	144
47	0.56	0.0074	76	47A	0.598	0.0052	115
48A	0.141	0.002	71	49A	0.378	0.0018	210
50A	0.431	0.0024	180	51A	-	0.001	-
52A	0.487	0.0032	152	53A	0.045	0.001	45
54A	-	0.0055	-	55A	0.217	0.005	43
56A	0.16	0.003	53	57A	1.002	0.008	125
58A	2.222	0.0095	234	59A	0.305	0.0046	66
60A	0.486	0.008	61	61A	0.64	0.007	91
62A	1.264	0.0159	79	63A	0.085	0.002	43
64A	-	0.003	-	65A	0.141	0.002	71
66A	0.299	0.002	150	67A	0.085	0.002	43
68A	0.312	0.0066	47	69A	0.864	0.005	173
70A	0.475	0.0036	132	71A	0.674	0.014	48
72	-	0.006	-	73A	-	0.011	-
74A	0.472	0.0027	175	75A	0.424	0.004	106
76A	0.167	0.003	56	77A	-	0.011	-
78A	0.512	0.0039	131	79A	0.304	0.002	152
80A	1.506	0.006	251	81A	0.122	0.0027	45
82A	0.196	0.0026	75	83A	0.062	0.001	62
84A	0.143	0.0026	55	85	0.165	0.003	55
86A	1.077	0.0087	124	87	0.504	0.009	56
88A	0.777	0.0045	173	89A	0.263	0.003	88
90A	1.181	0.012	98	91A	1.388	0.0071	195
参考 例 7	2.009	0.0974	21				

结果显示，本发明示例的各具体化合物及其异构体对人 MTAP 缺失的 HCT-116 细胞株具有很强的增殖抑制活性，大部分示例化合物对人 MTAP 缺失的 HCT-116 细胞株的 IC₅₀ 值均小于 0.01 μM。在选择性方面，相对 MTAP 野生型（WT）的 HCT-116 细胞株，本发明示例的各具体化合物及其异构体对人 MTAP 缺失的

HCT-116 细胞株具有较好的选择抑制性，大部分化合物的选择抑制性达到 90 倍以上。

试验例 2 人肝微粒体稳定性实验

实验材料：实验所用为人肝微粒体（购于 BIOIVT）；

试剂配制：

PBS：0.1M KH₂PO₄ 和 K₂HPO₄ 缓冲液，pH 7.4。

MgCl₂：称取一定量的 MgCl₂，用 PBS 配制成 16 mM 的 MgCl₂ 溶液。

NADPH（中文名还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，购于 sigma，货号：481973-500 mg）：称取一定量的 NADPH，用 16 mM 的 MgCl₂ 溶液将 NADPH 配制到 4 mM，最终孵育浓度为 1 mM。

化合物：用 PBS 将待测化合物和阳性化合物配制到 4 μM，最终孵育浓度为 1 μM。

肝微粒体（购于 BIOIVT，货号：X008070）：用 PBS 将肝微粒体稀释到 1 mg/mL，最终孵育浓度为 0.5 mg/mL。

实验步骤：

试管中加入配制好的待测化合物或阳性化合物，随后加入配好的 NADPH，混合均匀。置于 37°C，220 rpm 恒温箱预孵，预孵 5 min 后加入配制好的肝微粒体起始反应，复孔操作。在 0 min、15 min、30 min、45 min、60 min 时，对应管中加入一定体积含内标的冰乙醇溶液沉淀蛋白，振荡涡旋 5 min，随后 4000 rpm 离心 10 min，取上清液于 96 孔板中。放入 LC-MS/MS 进行分析。通过 LC-MS/MS 测定实施例化合物的浓度（峰面积比），在 Excel 中以“Ln（化合物残余量%）”对“孵育时间”作图获得速率常数，从而计算药物的半衰期与内在清除率，为体内清除率的预测提供依据。本实验结果如表 2 所示。

数据分析：

$$CL_{int} = (0.693/t_{1/2, \text{微粒体}}) \times [\text{孵化液体积 (mL)} / \text{微粒体蛋白质量 (mg)}] \times [\text{微粒体蛋白质量 (mg)} / \text{肝质量 (g)}] \times [\text{肝质量 (g)} / \text{体重 (kg)}]^{[1]}$$

$$CL_H = CL_{int} \times f_u \times Q_h / (CL_{int} \times f_u + Q_h)$$

式中，

CL_{int} --固有清除率（mL/min/kg）

CL_H --肝清除率 (mL/min/kg)
 f_u --血浆蛋白未结合分数为 1
 Q_h --肝血流量

表 2 人肝微粒体稳定性

化合物	T1/2 (min)	化合物	T1/2 (min)
参考例 1	16.6	实施例 4	169
参考例 2	33.6	化合物 5A	66.5
参考例 5	25.6	化合物 25A	68.9
参考例 7	28.9	化合物 40A	62.9
化合物 50A	49.9	化合物 43A	122
		化合物 91A	47.2

表 2 显示，本发明的化合物在人肝微粒体中具有优异的稳定性。

试验例 3 hERG 测试

实验试剂：

Predictor™ hERG Fluorescence Polarization Assay Kit (ThermoFisher Scientific, PV5365)。

实验步骤：

按照试剂盒说明书操作：预先配制 4× Predictor™ hERG Tracer Red、4× E-4031、4×受试物溶液（检测终浓度为 10 μM）。在 384 孔板中，Assay Blank 组中依次加入 5μL Predictor™ hERG FP Assay Buffer 和 5μL Predictor™ hERG Membrane。阴性对照、阳性对照、受试物组中先分别加入 2.5μL Predictor™ hERG FP Assay Buffer、2.5μL 4× E-4031、2.5μL 4×受试物，再依次加入 5μL Predictor™ hERG Membrane 及 2.5μL 4 × Predictor™ hERG Tracer Red。实验体系总体积为 10μL，每组设置三复孔。加样完成后轻拍混匀，在室温（25℃）下避光孵育 3.5h。孵育完成后于酶标仪检测荧光偏振值 mP，G Factor 为 2.14。

数据分析：

应用如下公式计算受试物的抑制率：

抑制率%=(mP 阴性对照-mP 受试物)/(mP 阴性对照-mP 阳性对照)*100%

采用上述实验方法，本发明部分化合物的 hERG 抑制实验结果如下表 3 所示。

表 3 hERG 测试

化合物	Inhibition (10 μM)	IC ₅₀ (μM)	化合物	Inhibition (10 μM)	IC ₅₀ (μM)
参考例 6	77.39%±23.77%	< 10	化合物 43A	30.33±29.9%	> 10
化合物 5A	27.67%±11.38%	> 10	化合物 45	20.97%±14.19%	> 10
化合物 9A	35.70%±3.15%	> 10	化合物 46A	43.93±18.76%	> 10
化合物 12A	22.42±1.73%	> 10	化合物 50A	22.42±25.47%	> 10
化合物 23A	39.48%±13.86%	> 10	化合物 52A	10.4±49.06%	> 10
化合物 25A	32.97%±23.29%	> 10	化合物 57A	14.15±18%	> 10
化合物 39	23.78%±11.14%	> 10	化合物 66A	14.22±13.96%	> 10
化合物 40	22.04%±1.45%	> 10			

表 3 显示，本发明的化合物相比于现有技术（如参考例 6）具有更低的 hERG 抑制毒性。

试验例 4 CYP 抑制测试

实验材料：实验所用为人肝微粒体（购于 BIOIVT）；

试剂配制：

PBS：0.1M KH₂PO₄ 和 K₂HPO₄ 缓冲液，pH 7.4。

MgCl₂：称取一定量的 MgCl₂，用 PBS 配制成 20 mM 的 MgCl₂ 溶液。

NADPH（中文名还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，购于 sigma，货号：481973-500 mg）：称取一定量的 NADPH，用 20 mM 的 MgCl₂ 溶液将 NADPH 配制到 5 mM，最终孵育浓度为 1 mM。

化合物：用 DMSO-甲醇（v:v=1:9）溶液将待测化合物配制到 3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0 mM，最终孵育浓度为 30、10、3、1、0.3、0.1、0 μM。用 DMSO-甲醇（v:v=1:9）溶液将阳性化合物（酮康唑）配制到 30、10、3、1、0.3、0 μM，最终孵育浓度为 0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0 μM。

底物工作液：用 PBS 将底物工作液（睾酮和咪达唑仑）分别配制到 200 和 15 μM，最终孵育浓度为 40 和 3 μM。

肝微粒体（购于 BIOIVT，货号：X008070）：用 PBS 将肝微粒体稀释到 0.17 mg/mL，最终孵育浓度为 0.1 mg/mL。

实验步骤:

96 孔板中加入配制好的待测化合物或阳性化合物，随后加入配好的人肝微粒体工作液和底物工作液，混合均匀。置于 37°C 恒温箱预孵，预孵 5 min 后加入配制好的 NADPH 起始反应。孵育 5 或 10 min。孵育结束后加入预冷的含内标的乙腈溶液终止反应，蛋白沉淀后振荡涡旋 5 min，随后 4000 rpm 离心 10 min，取上清液于 96 孔板中。底物的代谢产物采用 LC-MS/MS 方法检测含量（峰浓度比）。根据检测含量计算酶剩余活性与半数抑制浓度（IC₅₀）。

数据分析:

酶剩余活性百分比:

以代谢物生成量表示 CYP450 各亚型酶的活性，酶的剩余活性百分比计算公式如下:

剩余活性(%)=(受试物存在时该 CYP450 酶亚型活性÷溶剂对照组的活性)×100 %，溶剂对照组（0 μM）的活性设为 100 %。

IC₅₀:

受试物的浓度与对应的剩余活性百分比采用 Excel 软件非线性模型来拟合，受试物达到抑制 50%代谢物生成时的浓度即为 IC₅₀ 值。本实验结果如表 4 所示。

表 4

化合物	IC ₅₀ (μM)	
	3A4-咪达唑仑	3A4-睾酮
参考例 6	2.13	1.95
化合物 5A	>30	>30
化合物 23A	>30	>30
化合物 25A	>30	>30
化合物 40A	>30	>30
化合物 43A	>30	>30
化合物 50A	>30	>30

表 4 显示，本发明的化合物相比于现有技术（如参考例 6）具有更低的 CYP 抑制毒性。

试验例 5 小鼠 PK 实验

实验材料：实验动物为健康成年 BALB/c 雌性小鼠（由四川维通利华实验动物技术有限公司提供）；

试验过程：

小鼠给药方式及样品采集：对 BALB/c 雌性小鼠口服灌胃给药（10 mg/kg，溶媒：0.5%甲基纤维素/0.2%Tween 80），分别于给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 收集小鼠不同时间点眼底静脉丛全血 60 μL，4000 rpm 离心 6 min 取血浆。

样品分析：

取小鼠血浆样品 10 μL，分别加入 190 μL 含内标的乙腈溶液沉淀蛋白，涡旋 10 min，随后 4000 rpm 离心 10 min，取上清液于 96 孔板中。放入 LC-MS/MS 进行分析。应用 LC-MS/MS 法测定小鼠灌胃给予实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度，并计算相关药动学参数，研究化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。实验结果如表 5 所示。

表 5 本发明化合物的小鼠药代动力参数

化合物 ¹	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	化合物 ¹	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)
参考例 3	741±601	5131±2925	化合物 39	2667±180	20888±8399
参考例 4	649±45	3268±588	化合物 40A	793±28	10070±3504
参考例 5	1400±165	9083±2788	化合物 43A	3420±913	32339±3341
参考例 6 ²	428±220	1970±316	化合物 52A	1503±313	14200±2432
参考例 7	1923±76	12626±1915	化合物 57A	1810±195	10534±2400
化合物 4	634±71	9154±2244	化合物 61A	2077±299	22184±2713
化合物 5A	2223±230	15699±1601	化合物 66A	3827±533	23153±3387
化合物 9A	4500±147	24341±3342	化合物 74A	2807±780	14527±1756
化合物 12A	2673±421	26904±7453	化合物 75A	5013±846	26976±4260
化合物 16A	1600±352	23324±5524	化合物 82A	1433±195	14072±4741

化合物 23A	1967±508	19401±7262	化合物 86A	1480±187	15339±2935
化合物 30	984±123	12607±1363			

注：1.溶媒采用 0.5%MC/0.2%Tween 80，PO 给药

2. MRTX1719 小鼠 PK 的测试方法参考 *J. Med. Chem.* 2022, 65(3), 1749-1766.

表 5 显示，本发明提供的化合物具有优异的小鼠药代属性。

试验例 6 大鼠 PK 实验

实验材料：实验动物为健康成年 SD 雄性大鼠（由四川维通利华实验动物技术有限公司提供）

试验过程：

大鼠给药方式及样品采集：对 SD 雄性大鼠口服灌胃给药（10 mg/kg，溶媒：0.5%甲基纤维素/0.2%Tween 80），分别于给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 收集大鼠不同时间点眼底静脉丛全血 200 μL，4000 rpm 离心 6 min 取血浆。

样品分析：

取大鼠血浆样品 10 μL，分别加入 190 μL 含内标的乙腈溶液沉淀蛋白，涡旋 10 min，随后 4000 rpm 离心 10 min，取上清液于 96 孔板中。放入 LC-MS/MS 进行分析。应用 LC-MS/MS 法测定大鼠灌胃给予实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度，并计算相关药动力学参数，研究化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动力学特征。实验结果如表 6 所示。

表 6 大鼠药代动力参数

化合物 ¹	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	化合物 ¹	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)
参考例 2	131±17	784±595	化合物 5A	2177±777	15583±4638
参考例 5	549±139	2940±438	化合物 16A	1280±270	13731±2775
参考例 6	107±149	100±103	化合物 23A	1163±181	6330±2495
参考例 7	477±110	853±79	化合物 43A	1221±417	9653±1169

注：1.溶媒采用 0.5%MC/0.2%Tween 80，PO 给药

表 6 显示，本发明提供的化合物具有优异的大鼠药代属性。

试验例 7 在基因编辑 MTAP^{-/-}人结肠癌细胞株 HCT116 皮下异种移植小鼠模

型上的药效评价

实验材料:

基因编辑 MTAP^{-/-}人结肠癌细胞株 HCT116（购置于南京科佰）用含 10%胎牛血清（Gibco）的 McCoys 5A 培养液（Invitrogen）培养；

受试物使用含 0.5%MC+0.2% Tween 80 水溶液配制浓度为 0.3、1 mg/mL 的混悬液后给药。参考例 6（MRTX1719）使用含 2%DMSO 的 40%PEG400 生理盐水配制浓度为 5 mg/mL 的澄清溶液后给药。空白组使用含 2%DMSO 的 40%PEG400 生理盐水。

实验方法:

将对数生长期的 HCT116 MTAP^{-/-}细胞消化收集，计数后使用无血清培养基，调整细胞密度为 1×10⁸ 个/mL。20~22 g Balb/c nude 小鼠（北京华阜康生物科技股份有限公司），每只小鼠皮下接种 100 μL 细胞悬液。接种第 10 天，瘤体积达到 100-150mm³ 的动物按照体重和瘤体积随机分组，每组 8 只。受试物按照 10 mg/kg，灌胃给药，每天一次；MRTX1719 按照 50 mg/kg，灌胃给药，每天一次。模型对照：溶媒（2% DMSO+40% PEG400+58%生理盐水）按照 10mL/kg 的剂量，灌胃给药，每天一次。总共给药 28 天。

动物接种 HCT116 MTAP^{-/-}细胞后，每周测量小鼠体重和肿瘤体积 2~3 次，肿瘤体积按照长×宽²×0.5 计算。末次给药结束当天小鼠执行安乐死。

各给药组的肿瘤抑制率 TGI 根据公式进行计算：

TGI（肿瘤体积）计算公式如下： $TGI_{TV}=1-((V_{Ti}-V_{T0})/(V_{Ci}-V_{C0}))\times100\%$ 。
其中 V_{Ti} 为治疗组每一次测量时的肿瘤体积，V_{T0} 为治疗组分组时测量所得肿瘤体积；V_{Ci} 组为溶媒组每一次测量时的肿瘤体积（与 V_{Ti} 同一次），V_{C0} 为溶媒组分组时测量所得肿瘤体积。

数据用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计，数据以 Mean ± SEM（标准误）表示。各给药组与对照组之间的两两比较采用单因素方差分析（ANOVA）进行分析，方差齐性用 Brown-Forsythe 法，方差不齐用 Dunnett's T3 法。

表 7 HCT116 皮下异种移植小鼠模型上的药效评价

受试物	给药剂量	瘤体积 (mm ³)	TGI
空白	-	1580.00	-

MRTX1719	50 mg/kg, PO, qd	525.74	72.21%
化合物 5A	10 mg/kg, PO, qd	378.72	82.25%
化合物 23A	10 mg/kg, PO, qd	423.62	79.22%
化合物 25A	10 mg/kg, PO, qd	534.36	71.59%

如表 7 所示，本发明化合物在 HCT116 皮下异种移植小鼠模型的体内抗肿瘤效果显著优于临床分子 MRTX1719。

试验例 8 人肺巨细胞癌 LU99 移植小鼠模型中的药效评价

实验材料：

人肺巨细胞癌细胞系 LU99 购自南京科佰生物科技有限公司（CBP61512），用含 10%胎牛血清（Gibco）的 RPMI-1640 培养液（Gibco）培养；

受试物使用含 0.2%吐温 80 的 0.5% MC 水溶液配制成浓度为 0.3、1、5 mg/mL 的混悬液。参考例 6（MRTX1719）使用含 2%DMSO 的 40%PEG400 生理盐水配制成浓度为 5 mg/mL 的澄清溶液。

实验方法：

将对数生长期的 LU99 细胞消化收集，计数后使用 1:1 无血清培养基和基质胶（Corning），调整细胞密度为 2×10^7 个/mL。18~20 g Balb/c nude 小鼠（北京华阜康生物科技股份有限公司），每只小鼠皮下接种 100 μ L 细胞悬液。接种第 12 天，平均瘤体积达到 116 mm³ 的动物随机分组，每组 7 只。受试物按照 3、10、50 mg/kg，灌胃给药，每天一次；MRTX1719 按照 50 mg/kg，灌胃给药，每天一次。空白组按照 10mL/kg 的剂量灌胃溶媒（2%DMSO+40%PEG400+58%生理盐水），每天一次。总共给药 28 天。

动物接种 LU99 细胞后，每周测量肿瘤体积 2~3 次，肿瘤体积按照长 $\times$ 宽² $\times$ 0.5 计算。末次给药结束当天，除肿瘤消退小鼠进行停药观察外，其余小鼠执行安乐死。

各给药组的肿瘤抑制率 TGI 根据公式进行计算：

TGI（肿瘤体积）计算公式如下： $TGI_{TV}=1-((V_{Ti}-V_{T0})/(V_{Ci}-V_{C0}))\times100\%$ 。
其中 V_{Ti} 为治疗组每一次测量时的肿瘤体积， V_{T0} 为治疗组分组时测量所得肿瘤体积； V_{Ci} 组为模型对照组每一次测量时的肿瘤体积， V_{C0} 为模型对照组分组时测量所得肿瘤体积；

数据用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计，数据以 Mean±SEM（标准误）表示。各给药组与模型对照组之间的两两比较采用单因素方差分析（ANOVA）进行分析，方差齐性用 Brown-Forsythe 法，方差不齐用 Dunnett’s T3 法。

表 8 LU99 移植小鼠模型中的药效评价

受试物	给药剂量	瘤体积 (mm ³)	TGI
空白	-	1911.67	-
MRTX1719	50 mg/kg, PO, qd	279.68	90.96%
化合物 5A	3 mg/kg, PO, qd	438.73	81.96%
	10 mg/kg, PO, qd	202.05	95.20%
	50 mg/kg, PO, qd	60.72	103.12%
化合物 43A	3 mg/kg, PO, qd	415.58	83.27%
	10 mg/kg, PO, qd	210.31	94.77%
	50 mg/kg, PO, qd	28.13	104.92%

实验结果与分析：

实验结果如表 8 所示。本发明的化合物在 3、10、50 mg/kg 均能显著降低肿瘤体积（P<0.0001）。受试物在 10、50 mg/kg 的抗肿瘤效果明显优于 MRTX1719 在 50 mg/kg 的抗肿瘤效果，且受试物在 50 mg/kg 可使肿瘤消退。

综上，实验结果表明：人肺巨细胞癌 LU99 CDX 模型中，本发明受试物有较好的抗肿瘤作用，且在较低剂量下抗肿瘤药效明显优于阳参。

产业上的可应用性

本发明的化合物具有优异的 PRMT5 抑制活性，且相对 MTAP 野生型（WT）的 HCT-116 细胞株，本发明化合物对人 MTAP 缺失的 HCT-116 细胞株具有优异的选择抑制性，可用作开发靶向于 PRMT5·MTA 的小分子药物，并且优先作用于 MTAP 缺失的肿瘤细胞。

进一步的，通过人肝微粒体稳定性、小鼠 pK、大鼠 pK 以及小鼠的体内抗肿瘤药效评价等试验可以发现，本发明的化合物具有优异的抗肿瘤应用前景。

进一步的，本发明化合物相比于现有化合物具有更高的安全窗口，在安全性方面（如 hERG、CYP 等方面的抑制毒性）显著优于现有技术。

综上，本发明的化合物相比于现有技术在成药和安全性方面取得了预料不到

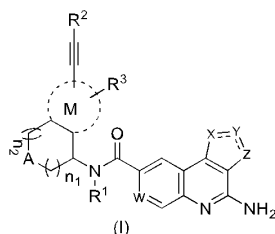
的技术效果，具有巨大的开发潜力。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

参考文献

[1] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993; 10: 1093-5

1、式 I 所示的化合物，其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物：



其中，

==选自单键或双键，或==不存在；

当==为单键或双键时，X，Y，Z 独立选自 CR^4R^5 ， NR^6 ，O，N，S， CR^4 ；

当==不存在时，Y 不存在，X 为氢，Z 为 CR^4R^5 ；

W 选自 CR^7 或 N；

A 选自 CR^8R^9 ， NR^8 或 O；

环 M 选自 5-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 ， R^8 ， R^9 独立选自氢，氘，卤素，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 环烷基， C_{3-6} 环烷氧基；其中，所述 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-6} 环烷基， C_{3-6} 环烷氧基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_m$ -、4-10 元杂环基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_n$ -、5-10 元杂芳基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_p$ -、5-10 元芳基- $(C_{1-6}$ 烷基) $_q$ -；其中， $n=0$ 或 1， $m=0$ 或 1， $p=0$ 或 1， $q=0$ 或 1；所述杂环基和杂芳基各自独立地含有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂环原子；其中，所述 C_{1-6} 烷基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-10} 环烷基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述 4-10 元杂环基是未取代的或被一个或多个 R_k 取代；所述 5-10 元芳基、5-10 元杂芳基是未取代的或各自独立地被一个或多个 R_l 取代；

R^2 选自：5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基，所述 5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基各自独立地含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代；

n_1, n_2 各自独立地为 0, 1, 2;

每个 R_i, R_j, R_k, R_l 各自独立地选自羟基, 氘, 卤素, 氰基, 任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、 $-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-10} 环烷基, 任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 5-10 元杂芳基, 所述 5-10 元杂芳基含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子; 其中 R' 和 R'' 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的氮原子一起形成 4-8 元杂环基, 所述 4-8 元杂环基含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子;

每个 R^b 各自独立地选自羟基、氘、氰基、卤素、 $-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基是未取代的或者各自独立地被 1 个或多个选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代; 其中 $-NR'R''$ 中, R' 和 R'' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与其连接的氮原子一起形成 4-8 元杂环基, 所述 4-8 元杂环基含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物, 其特征在于:

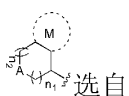
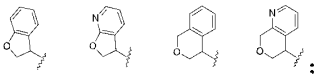
环 M 选自 5-6 元芳基或 5-6 杂芳基;

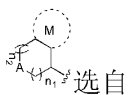
优选的, 环 M 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基;

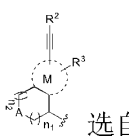
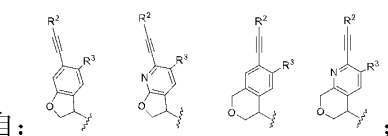
进一步优选的, 环 M 选自苯基或吡啶基;

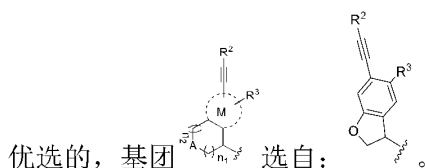
优选的, A 选自 O;

优选的, n_1 和 n_2 各自独立地为 0 或 1;

优选的, 基团  选自 ;

优选的, 基团  选自 ;

优选的, 基团  选自: ;



3、根据权利要求1所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，其特征在于：

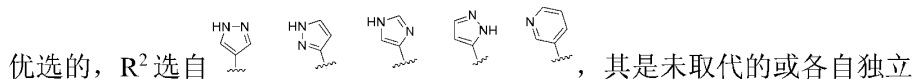
R^2 选自 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基各自独立地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基是未取代的或各自独立地被一个或多个相同或不同的 R^b 取代；

或者， R^2 选自 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基、5-6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基是未取代的或各自独立地被一个或多个相同或不同的 R^b 取代；

优选的， R^2 选自 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；所述 5-6 元杂芳基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代；优选的， R^2 选自吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基，其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代；

或者优选的， R^2 选自 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基含有 1 个、2 个或 3 个 N 杂原子；所述 5-6 元杂芳基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代；

优选的， R^2 选自吡唑基、咪唑基、吡啶基，其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代；



地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代；

或者优选的， R^2 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述 5 元杂芳基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代；

优选的， R^2 选自吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基，其是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代；

或者优选的, R^2 选自 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基含有 1-2 个选自 N 或 S 的杂原子, 所述 5 元杂芳基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代;

优选的, R^2 选自吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基, 其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代;

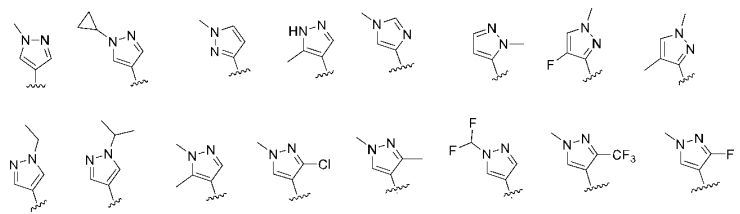
或者优选的, R^2 选自 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基含有 1 个、2 个或 3 个 N 杂原子, 所述 5 元杂芳基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自吡唑基、咪唑基, 其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代;

优选的, R^2 选自吡唑基, 其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 , 其是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个 R^b 取代;

优选的, R^2 选自

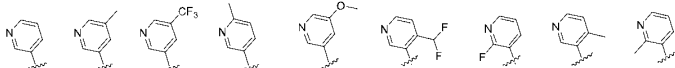


或者优选的, R^2 选自 6 元杂芳基, 所述 6 元杂芳基含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 6 元杂芳基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 6 元杂芳基, 所述 6 元杂芳基含有 1 个、2 个或 3 个 N 杂原子; 所述 6 元杂芳基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自吡啶基, 所述吡啶基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 ,  是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自  ;

或者优选的, R^2 选自 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基, 所述 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基, 所述 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个 N 杂原子; 所述 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 5 元杂芳基并 6 元杂环基, 所述 5 元杂芳基、6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个 N 杂原子; 所述 5 元杂芳基并 6 元杂环基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代;

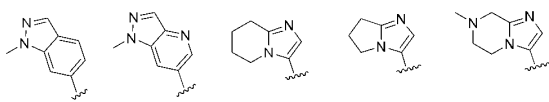
优选的, R^2 选自咪唑基并哌嗪基; 所述咪唑基并哌嗪基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自  ;

或者优选的, R^2 选自 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并苯基, 所述 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并苯基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并苯基, 所述 5-6 元杂芳基选自咪唑基、吡唑基、吡啶基, 所述 5-6 元杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基; 所述 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并苯基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自咪唑并吡咯烷基、咪唑并哌啶基、咪唑并哌嗪基、吡唑并苯基、吡唑并吡啶基, 所述咪唑并吡咯烷基、咪唑并哌啶基、咪唑并哌嗪基、吡唑并苯基、吡唑并吡啶基是未取代的或被一个或多个相同或不同的 R^b 取代;

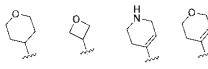
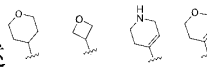
优选的, R^2 选自  ;

或者优选的, R^2 选自 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 4-6 元杂环基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基各自独立地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基各自独立地含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基; 所述四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 ; 所述  是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

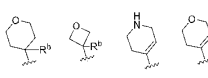
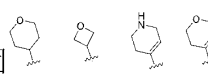
或者优选的, R^2 选自 , 其中 R^{2a} 与 R^{2b} 与其共同连接的碳原子一起形成 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 4-6 元杂环基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 , 其中 R^{2a} 与 R^{2b} 与其共同连接的碳原子一起形成 4-6 元杂环烷基或 4-6 元杂环烯基; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基各自独立地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 所述 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烯基是未取代的或各自独立地被 1 个、2 个或 3 个相同或不同的 R^b 取代;

优选的, R^2 选自 , 其中 R^{2a} 与 R^{2b} 与其共同连接的碳原子一起形成 4-

6元杂环烷基或4-6元杂环烯基；所述4-6元杂环烷基、4-6元杂环烯基各自独立地含有1-2个选自N或O的杂原子；所述4-6元杂环烷基、4-6元杂环烯基是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个相同或不同的R^b取代；

优选的，R²选自 ，其中R^{2a}与R^{2b}与其共同连接的碳原子一起形成四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基；所述四氢-2H-吡喃基、氧杂环丁基、1,2,3,6-四氢吡啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个相同或不同的R^b取代；

优选的，R²选自 ；其中基团 是未取代的或各自独立地被1个、2个或3个相同或不同的R^b取代；

优选的，每个R^b各自独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基，所述C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基是未取代的或者各自独立地被1个、2个、3个或4个卤素取代；

优选的，每个R^b各自独立地选自H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅环烷基，所述C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅环烷基是未取代的或者各自独立地被1个、2个、3个或4个选自F、Cl或Br的取代基取代；

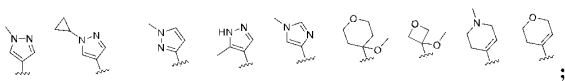
优选的，每个R^b各自独立地选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

优选的，每个R^b各自独立地选自甲基、甲氧基、环丙基；

优选的，每个R^b各自独立地选自环丙基；

优选的，每个R^b各自独立地选自甲氧基；

优选的，每个R^b各自独立地选自甲基；

优选的，R²选自 ；

优选的，R²选自 ；

或者优选的，每个R^b各自独立地选自H、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基，所述C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基是未取代的或者各自独立地被1个、2个、3个或4个卤素取代；

进一步优选的，每个R^b各自独立地选自H、氘、卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃

烷氧基、C₃-C₅环烷基，所述 C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅环烷基是未取代的或者各自独立地被 1 个、2 个、3 个或 4 个卤素取代；

进一步优选的, 每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基是未取代的或者各自独立地被 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 F、Cl、Br 的取代基取代;

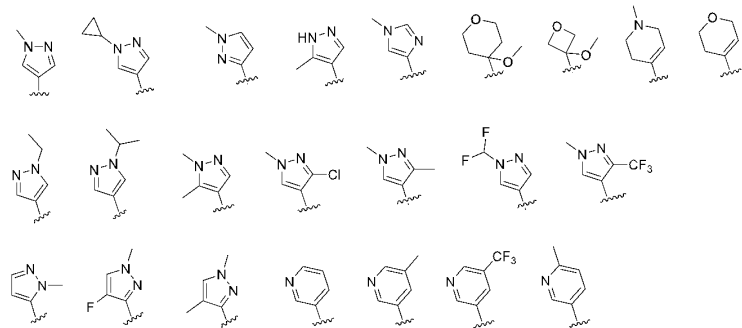
进一步优选的，每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CHF₂、-CF₃；

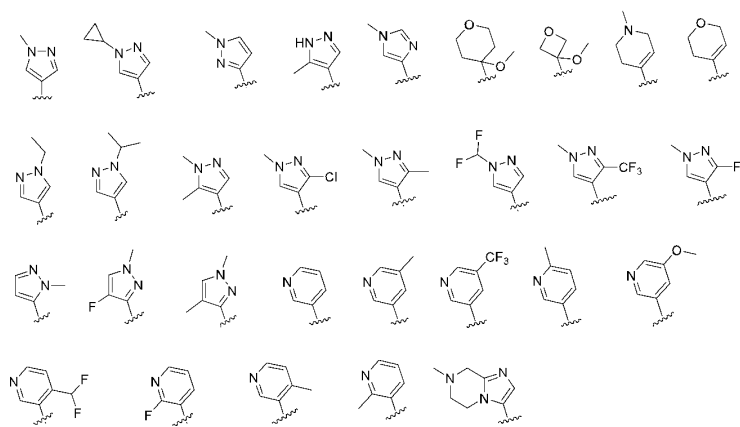
进一步优选的, 每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、环丙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$;

进一步优选的，所述 R^b 可进一步被氘代；

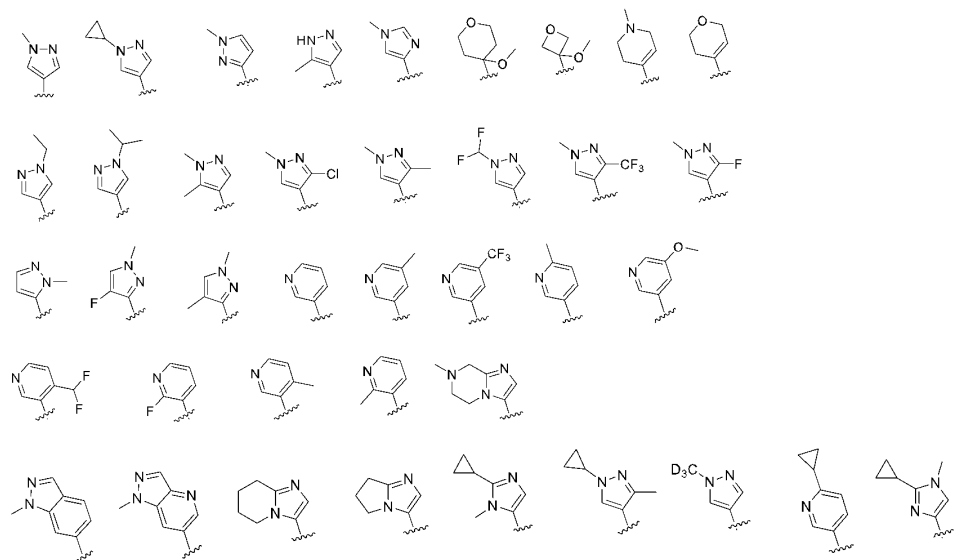
优选的, 每个 R^b 各自独立地选自 H、氘、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、环丙基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CD}_3$;

进一步优选的，R²选自：





或者优选的, R^2 选自



4、根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物, 其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物, 其特征在于:

R^3 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

优选的, R^3 选自氢、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 烷基、 C_{3-5} 环烷基;

优选的, R^3 选自氢、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基;

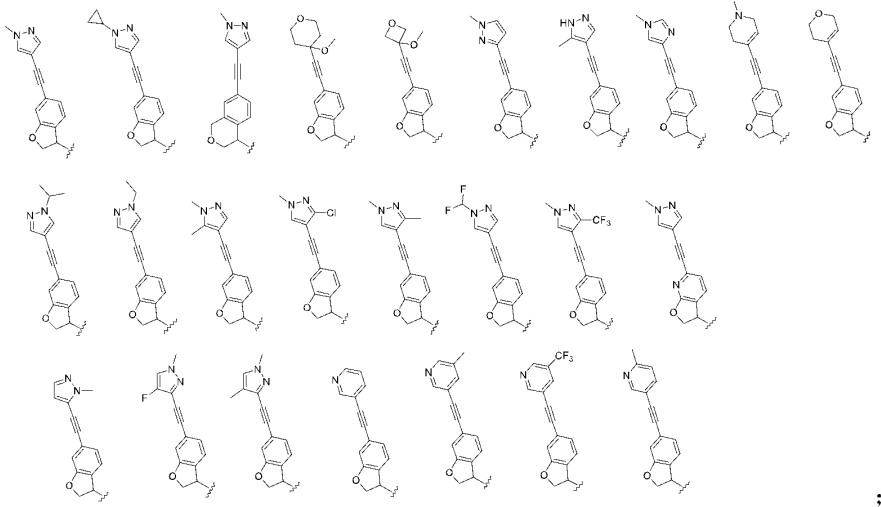
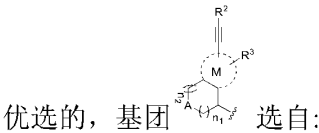
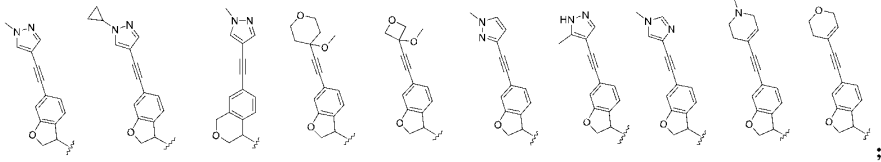
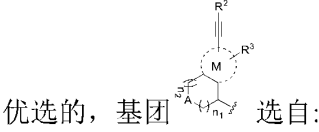
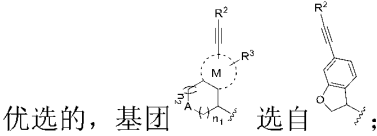
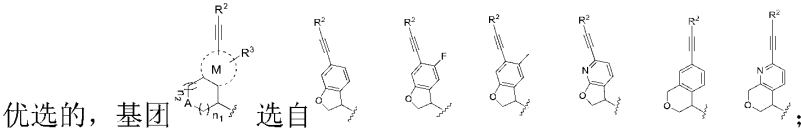
优选的, R^3 选自氢、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基;

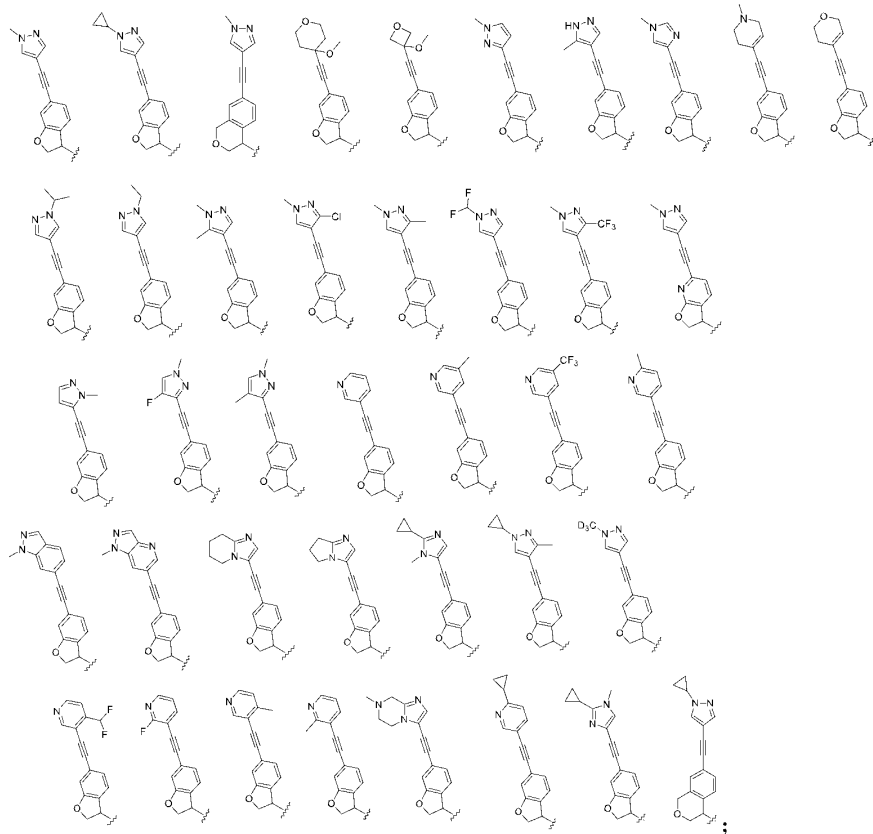
优选的, R^3 选自氢、F、Cl、甲基、乙基、环丙基;

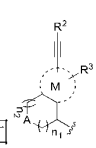
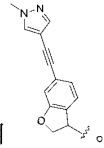
或者优选的, R^3 选自氢、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基;

优选的, R^3 选自氢、F、Cl、甲基、乙基;

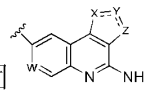
优选的， R^3 选自氢、F、甲基；

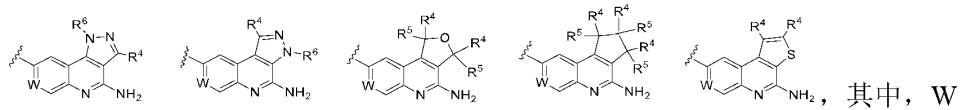




优选的，基团  选自 。

5、根据权利要求1所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，其特征在于：

基团  选自



选自 N 或 CR⁷；

优选的，R⁴，R⁵，R⁶，R⁷各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基；

优选的，R⁴，R⁵，R⁶，R⁷各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₅₋₆烷基；

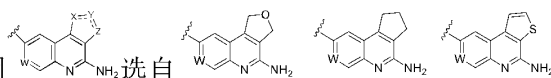
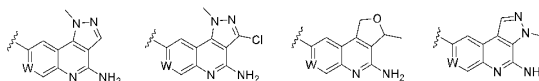
优选的, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基;

优选的, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 各自独立地选自氢、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基;

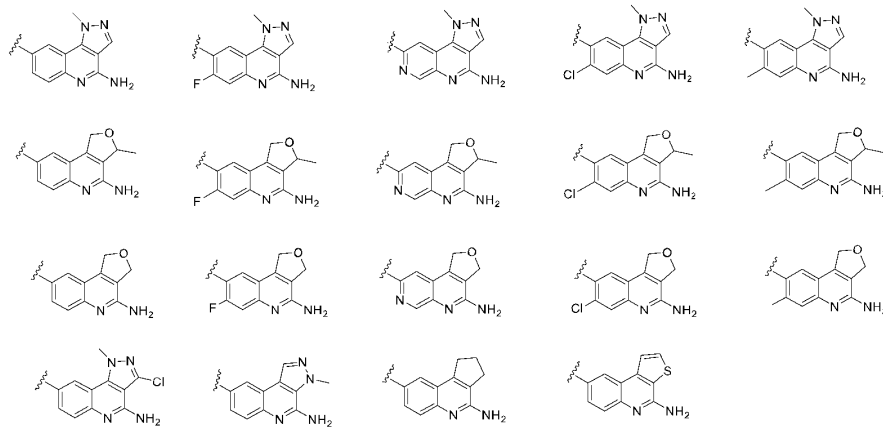
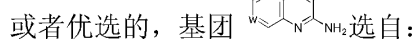
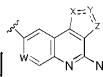
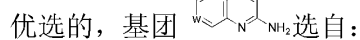
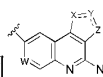
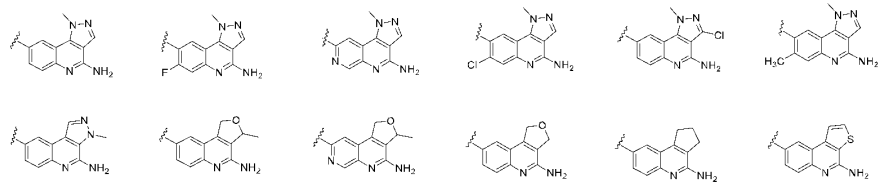
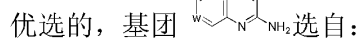
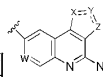
优选的, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 各自独立地选自氢、F、Cl、甲基;

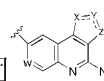
进一步优选的, 上述 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 可进一步被氘代;

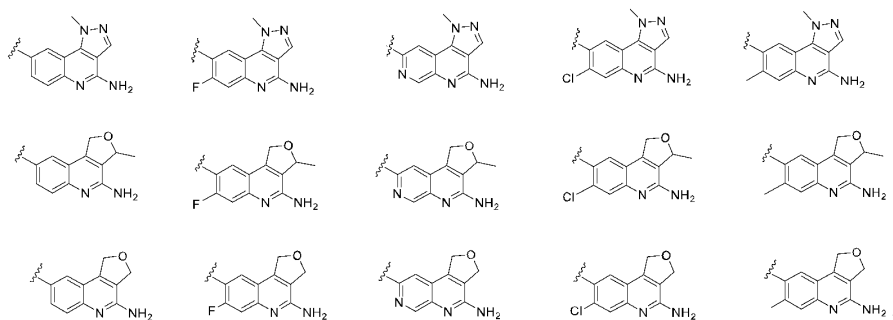
优选的, R^4, R^5, R^6, R^7 各自独立地选自氢、F、Cl、甲基、 $-CD_3$;

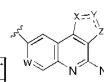


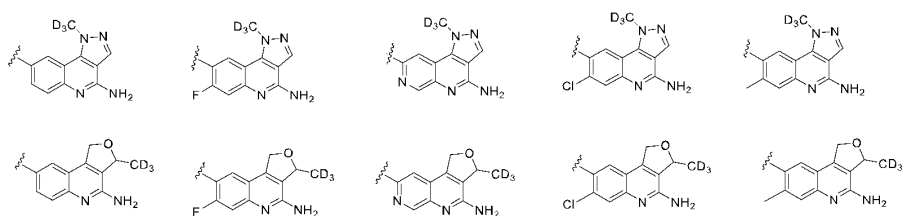
其中, W 选自 N 或 CR⁷, R⁷ 选自 H、F、Cl、甲基;



优选的，基团  选自：



优选的，基团  选自：

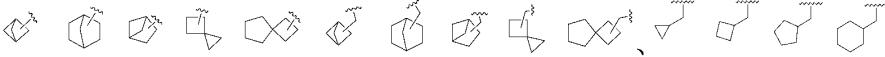


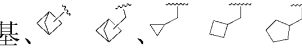
6、根据权利要求1所述的化合物，其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，其特征在于：

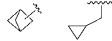
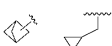
R^1 选自： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 元杂芳基-；其中，所述 C_{1-6} 烷基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-10} 环烷基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述 5-10 元杂芳基是未取代的或被一个或多个 R_l 取代；

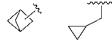
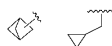
优选的， R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 单环烷基、 C_{5-8} 桥环烷基、 C_{5-8} 螺环烷基、 C_{3-6} 单环烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{5-8} 桥环烷基- C_{1-4} 烷基-、 C_{5-8} 螺环烷基- C_{1-4} 烷基-、5-6 元杂芳基；其中，所述 C_{1-4} 烷基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述 C_{3-6} 单环烷基、 C_{5-8} 桥环烷基、 C_{5-8} 螺环烷基是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述 5-10 元杂芳基是未取代的或被一个或多个 R_l 取代；

优选的， R^1 选自甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、

恶唑基、异恶唑基、噻唑基；其中，所述甲基、乙基、丙基、丁基是未取代的或被一个或多个 R_i 取代；所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、
 是未取代的或被一个或多个 R_j 取代；所述吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基是未取代的或被一个或多个 R_l 取代；

优选的， R^1 选自甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基、
、
 吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基；其中，所述甲基、乙基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_i 取代；所述环丙基、环丁基、环戊基、
 是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_j 取代；所述吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_l 取代；

优选的， R^1 选自甲基、乙基、环丙基、
、吡唑基；其中，所述甲基、乙基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_i 取代；所述环丙基、
 是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_j 取代；所述吡唑基是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_l 取代；

优选的， R^1 选自甲基、乙基、环丙基、
、吡唑基；其中，所述甲基、乙基、环丙基、
 是未取代的或被 1 个、2 个或 3 个 R_l 取代；

优选的，每个 R_i 各自独立地选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

优选的，每个 R_i 各自独立地选自卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

优选的，每个 R_i 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

优选的，每个 R_i 各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基；

优选的，每个 R_i 各自独立地选自 F、Cl、甲基、乙基；

优选的，每个 R_i 各自独立地选自甲基；

优选的, 每个 R_1 各自独立地选自 D、F、Cl、甲基、乙基;

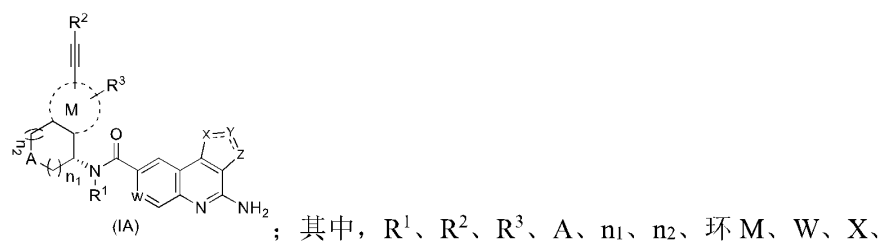
优选的, R^1 选自甲基、乙基、环丙基、、、;

优选的, R^1 选自甲基、乙基、环丙基;

优选的, R^1 选自甲基;

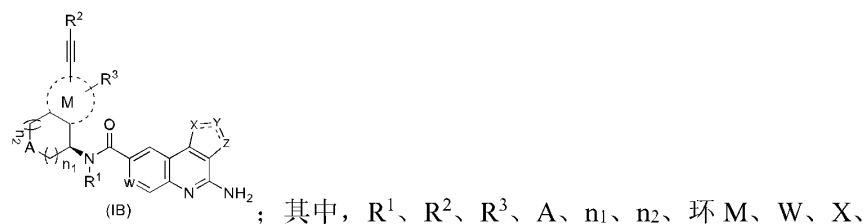
优选的, R^1 选自 $-CD_3$ 。

7、根据权利要求 1-6 任意一项所述的化合物, 其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物, 其特征在于: 式 (I) 具有式 IA 所述结构:



Y、Z、 $\equiv$ 定义各自如式 I 中所述定义;

或者式 (I) 具有式 IB 所述结构:



Y、Z、 $\equiv$ 定义各自如式 I 中所述定义。

8、根据权利要求 1-7 任意一项所述的化合物, 其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物, 式 (I) 所示化合物选自:

化合物 1、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、化合物 9、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 14、化合物 15、化合物 16、化合物 17、化合物 18、化合物 19、化合物 20、化合物 21、化合物 22、化合物 23、化合物 24、化合物 25、化合物 26、化合物 27、化合物 28、化合物 29、化合物 30、化合物 31、化合物 32、化合物 33、化合物 34、化合物 35、化合物 36、化合物 37、化合物 38、化合物 39、化合物 40、化合物 41、化合物 42、化合物 43、化合物 44、化合物 45、化合物 46、化合物 47、化合物

48、化合物 49、化合物 50、化合物 51、化合物 52、化合物 53、化合物 54、化合物 55、化合物 56、化合物 57、化合物 58、化合物 59、化合物 60、化合物 61、化合物 62、化合物 63、化合物 64、化合物 65、化合物 66、化合物 67、化合物 68、化合物 69、化合物 70、化合物 71、化合物 72、化合物 73、化合物 74、化合物 75、化合物 76、化合物 77、化合物 78、化合物 79、化合物 80、化合物 81、化合物 82、化合物 83、化合物 84、化合物 85、化合物 86、化合物 87、化合物 88、化合物 89、化合物 90、化合物 91、化合物 93、化合物 94、化合物 95、化合物 98、化合物 100、化合物 101、化合物 103、化合物 104、化合物 105、化合物 106、化合物 107、化合物 108、化合物 113、化合物 114、化合物 115、化合物 116、化合物 117、化合物 118、化合物 119、化合物 120、化合物 121、化合物 122、化合物 123、化合物 124、化合物 125、化合物 126、化合物 127、化合物 128、化合物 129、化合物 130、化合物 131、化合物 132、化合物 133、化合物 134、化合物 135、化合物 136、化合物 137、化合物 138、化合物 139、化合物 140、化合物 141、化合物 142、化合物 143、化合物 144、化合物 145、化合物 146、化合物 147、化合物 148、化合物 149、化合物 150、化合物 151、化合物 152、化合物 153、化合物 154、化合物 155、化合物 156、化合物 157 或上述任意化合物的 S 构型。

9、一种治疗和/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物包括治疗和/或预防有效量的如权利要求 1-8 任意一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，以及任选的药用辅料；

优选的，所述与 PRMT5 表达异常相关的疾病为肿瘤或癌症；

优选的，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的与 PRMT5 表达异常相关的疾病；

优选的，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的肿瘤或癌症。

10、如权利要求 1-8 任意一项所述的化合物或互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或其氘代化合物，或者如权利要求 9 所述的药物组合物，在制备治疗和/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病的药物中，和/或，在治疗和/或预防与 PRMT5 表达异常相关疾病中的应用；

优选的，所述与 PRMT5 表达异常相关的疾病为肿瘤或癌症；

优选的，所述与 PRMT5 表达异常相关的疾病是指 MTAP 缺失的与 PRMT5 表达异常相关的疾病；

优选的，所述与 PRMT5 表达异常的相关疾病是指 MTAP 缺失的肿瘤或癌症。