

杂芳基化合物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种杂芳基类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的杂芳基类化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物，以及其作为 PRMT5 抑制剂的用途和用于治疗 and/或预防癌症的用途。

背景技术

精氨酸甲基化作为一种广泛存在于哺乳动物细胞中的翻译后修饰形式，主要由蛋白质精氨酸甲基转移酶 (PRMT) 控制。PRMT 家族共有 9 个成员，根据其催化活性和产物类型可将其分为三类：1) I 型包括 PRMT1、PRMT2、PRMT3、PRMT4 和 PRMT8；2) II 型包括 PRMT5 及 PRMT7；3) III 型仅包括 PRMT9。

蛋白质甲基精氨酸转移酶 5 (PRMT5) 作为一类重要的 II 型精氨酸甲基转移酶，其可通过对组蛋白及非组蛋白上精氨酸残基进行对称性二甲基化，进而调节哺乳细胞中多种生理功能，包括基因组表观遗传修饰、调节 RNA 剪接、DNA 修复、调节 Treg 细胞基因表达，抗原递呈甲基化等。研究表明，PRMT5 过表达在增生性疾病、代谢疾病和血液疾病及多种癌症中发挥重要作用。

在大约 15% 的人类癌症中，会发生染色体 9p21 (chr9p21) 基因座的纯合缺失，在多形性胶质母细胞瘤中，该基因缺失发生频率高达 50% 以上。chr9p21 基因座包括 CDKN2A 基因，作为一类重要的抑癌基因，编码关键的肿瘤抑制因子 p19-ARF 和 p16-INK4a。chr9p21 基因缺失经常涉及 CDKN2A 附近基因的共同缺失。因此，位于 CDKN2A 的 100 kb 内编码甲基硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 基因在高达 80%-90% 的 CDKN2A 缺失肿瘤中发生纯和缺失。

MTAP 作为“甲硫氨酸循环”中蛋氨酸补偿途径中的关键酶，代谢多胺合成的副产物 5-甲基硫腺苷 (MTA)，使蛋氨酸和腺嘌呤再生。因此 MTAP 基因缺失的肿瘤细胞，会造成胞内/胞外 MTA 的大量积聚，其作为一种特异性的 PRMT5 竞争性抑制剂，与 PRMT5-SAM 结合口袋特异性结合，从而抑制 PRMT5 活性。研究表明，PRMT5 是 MTAP 缺失细胞中的合成致死基因，PRMT5 抑制剂有望成为治疗 MTAP 缺失肿瘤的新一代靶向药物。

目前有多种机制的 PRMT5 抑制剂在临床进行开发，其中一代 PRMT5 抑制剂多为 PRMT5 底物竞争型或 SAM 竞争抑制剂，其在杀伤 MTAP 缺失的肿瘤细胞的同时，也会抑制正常细胞的增殖。血液毒性是目前一代 PRMT5 抑制剂主要剂量限制性毒副反应。

因此开发一款选择性 PRMT5-MTA 复合物抑制剂，特异性抑制 MTAP 基因缺失的肿瘤细胞增殖的同时，有效避免 PTMR5 野生型介导的相关剂量限制毒性，

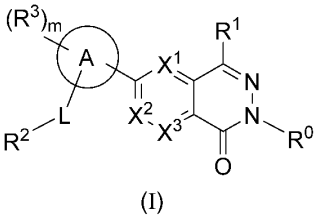
成为一项迫切的医疗需求。

已公开的 PRMT5-MTA 抑制剂化合物的专利申请包括 WO2021050915A1、
WO2022192745A1、WO2023202626A1、WO2023174250A1、WO2024027703A1、
WO2024114635A1、WO2024008176A1、WO2023098439A1、WO2023125540A1、
5 CN116178347A、WO2021163344A1、WO2022115377A1、WO2022132914A1、
WO2022169948A1 和 WO2022026892A1。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：

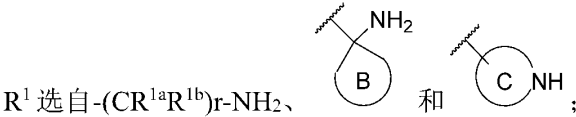
10



其中：

环 A 为芳基或杂芳基；

R⁰ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、
15 氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷
基；



R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰
基、氨基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷
20 氧基和环烷基；

或者同一个碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成=O；

或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环
基任选被一个或多个 R 取代；

环 B 为环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代；

25 环 C 为含氮杂环基，所述含氮杂环基任选被一个或多个 R 取代；

L 选自键、亚烷基、O、S(O)_v、NR^a、C(O)、NR^aC(O)和 C(O)NR^a；

R^a 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和环烷基烷基；

R² 选自三环环烷基、三环杂环基、三环芳基和三环杂芳基，所述三环环烷基、
三环杂环基、三环芳基和三环杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R⁴ 取代；

30 各个 R³ 和 R⁴ 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、

硝基、氨基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、
5 $-(CH_2)_tNR^{14}R^{15}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-S(O)_vR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_vNR^{14}R^{15}$ 和 $-NR^{17}S(O)_vR^{16}$ ；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R 取代；

或者，同一个原子上的两个 R^4 一起形成 $=O$ ；

或者，两个 R^4 与 R^2 上与其相连的环原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R 取代；
10

X^1 为 CR^{5a} 或 N；

X^2 为 CR^{5b} 或 N；

X^3 为 CR^5 或 N；

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、
15 氰基、氨基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-(CH_2)_tNR^{14}R^{15}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 和 $-NR^{17}C(O)R^{16}$ ；其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R 取代；
20

R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R 取代；

或者 R^{14} 和 R^{15} 与相连的氮原子一起形成杂环基，所述杂环基任选被一个或多个 R 取代；
25

R^{17} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和环烷基烷基；

R 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、氘原子、卤素、羟基、
30 烯基、炔基、氰基、硝基、氨基、 $-NH$ 烷基、 $-N(烷基)_2$ 、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基和杂芳基氧基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

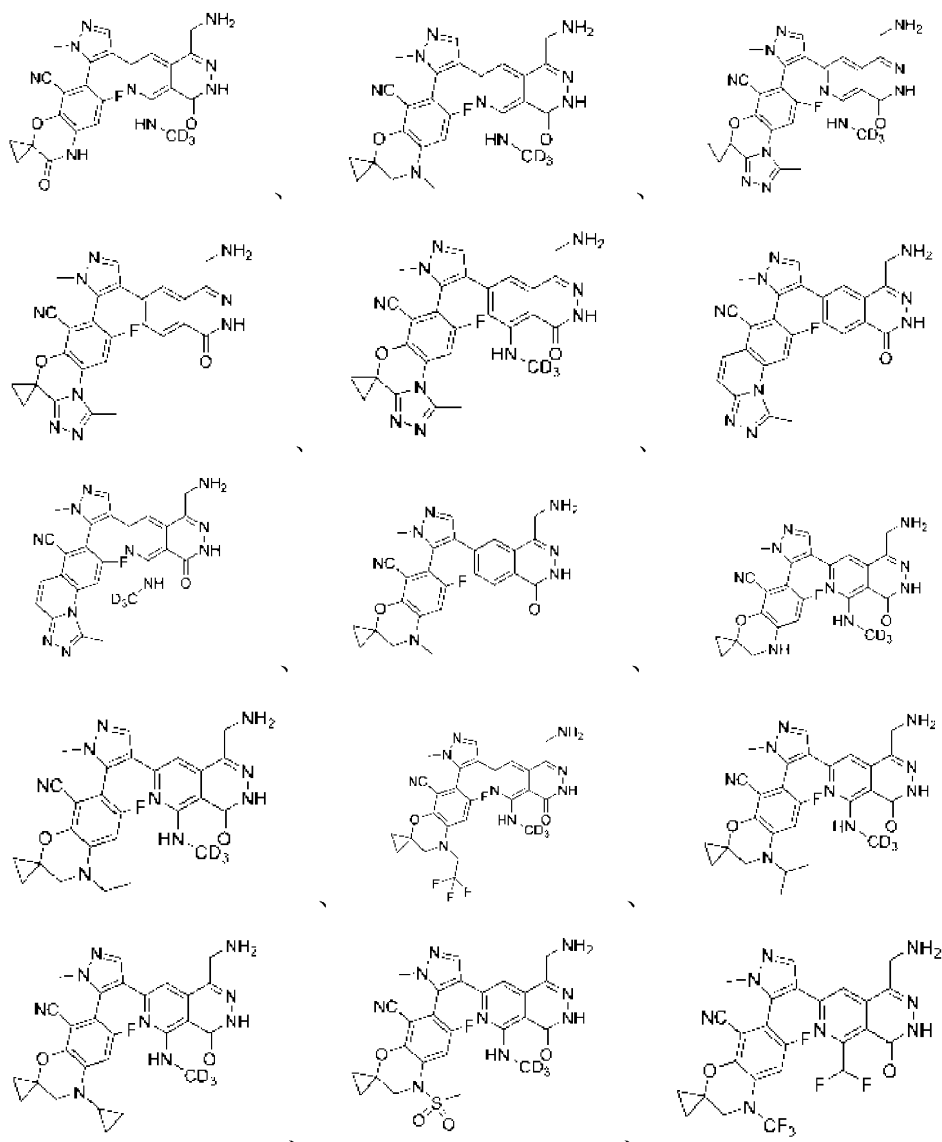
35 r 为 0、1、2 或 3；

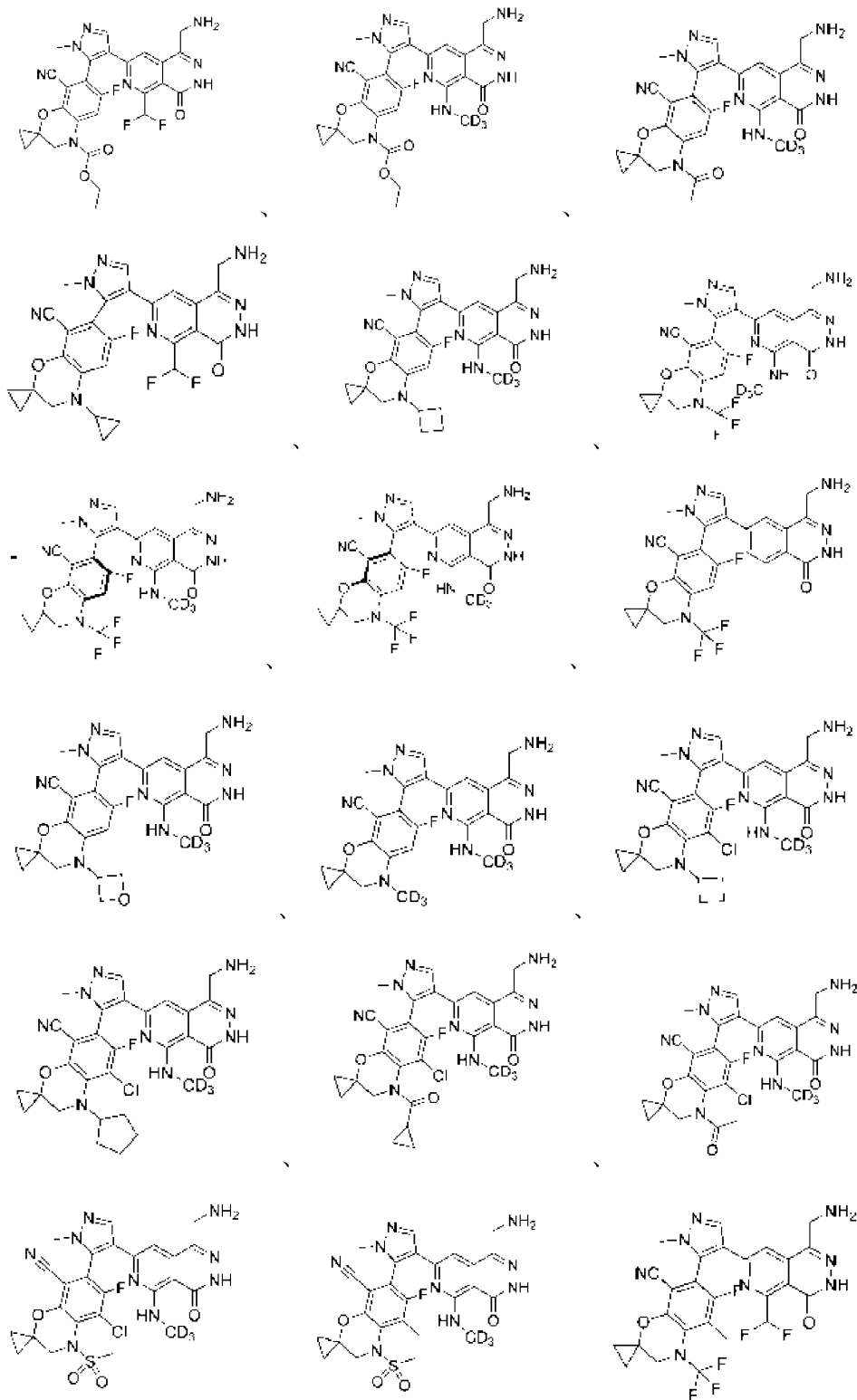
v 为 0、1 或 2；且

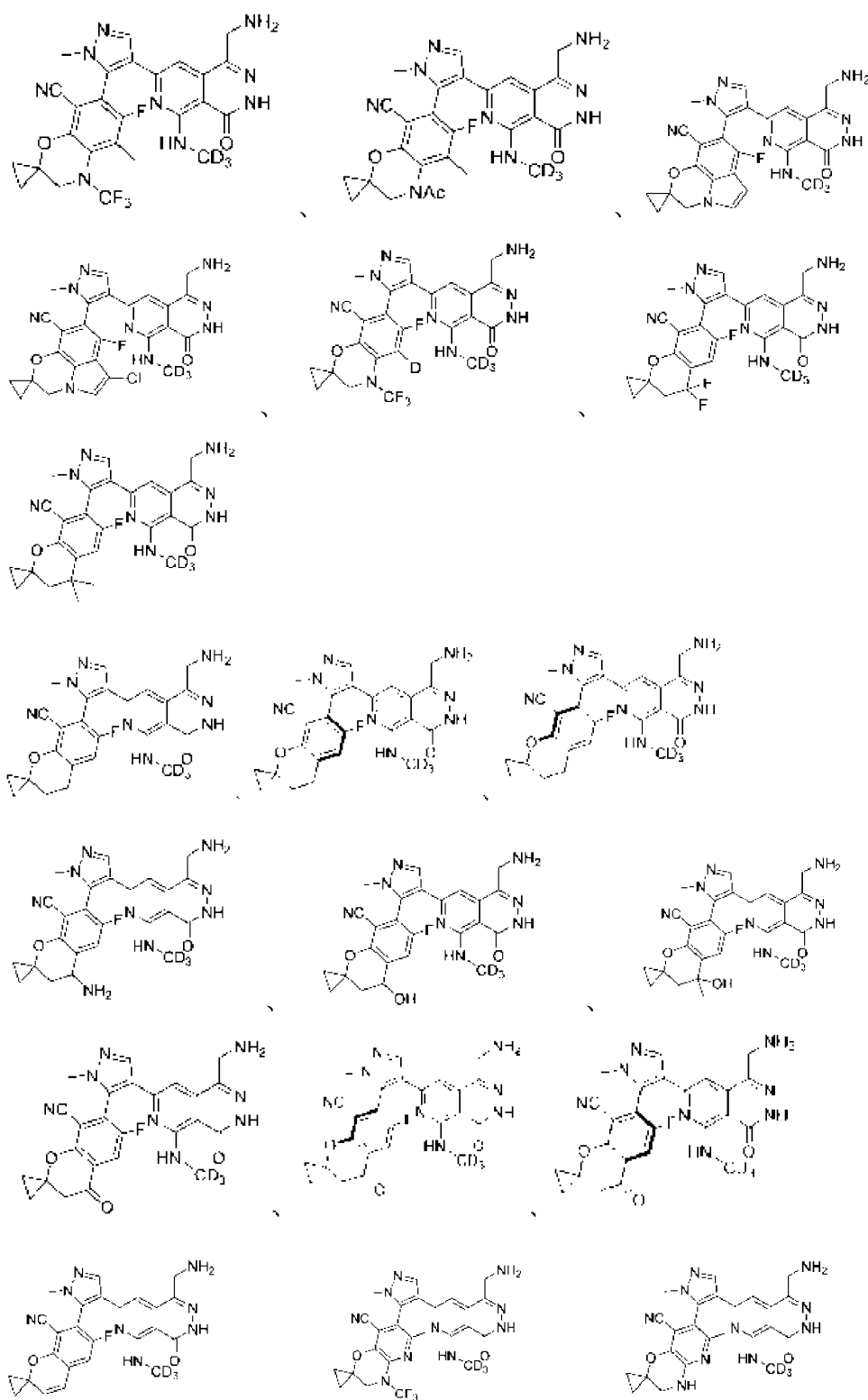
t 为 0、1、2 或 3。

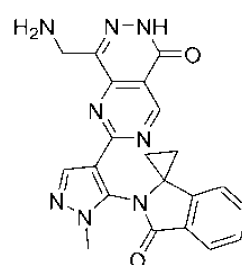
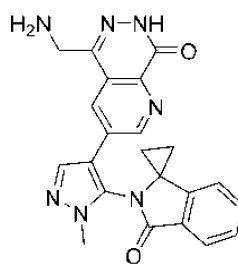
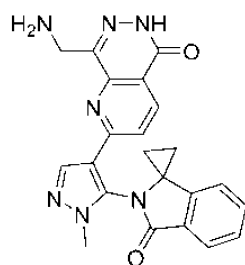
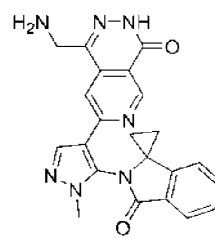
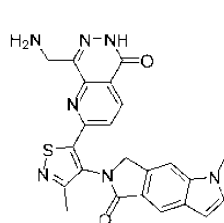
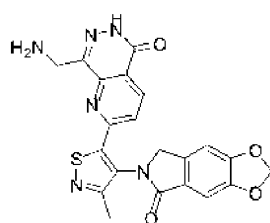
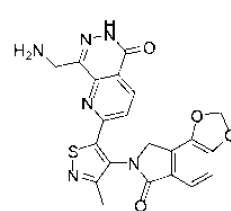
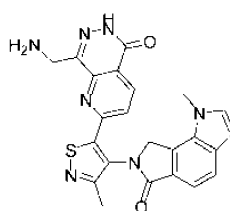
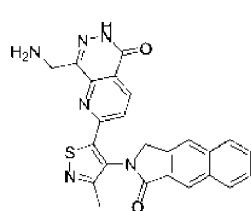
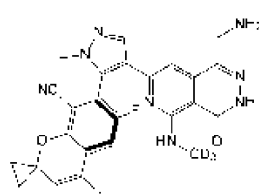
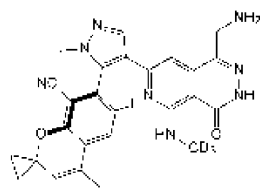
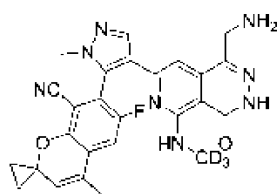
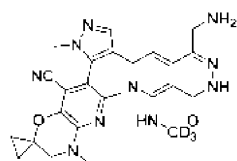
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其不为 WO2024027703A1 和 WO2023202626A1 中公开的所有化合物。

5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其不为以下结构：

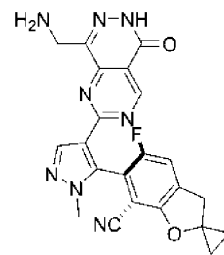
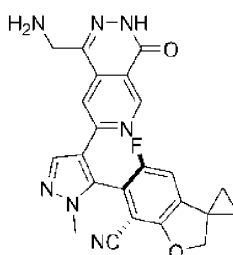
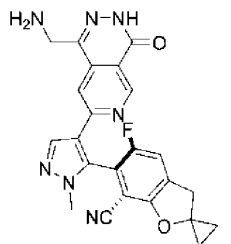
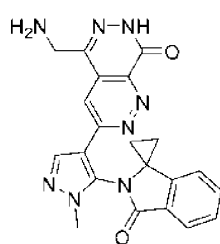


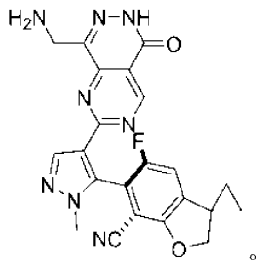






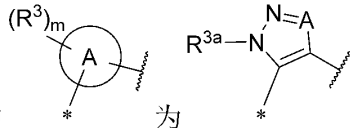
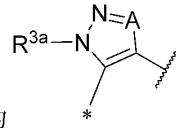
5

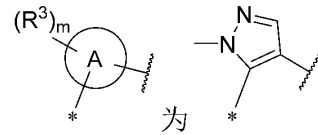
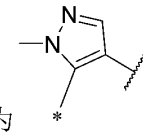
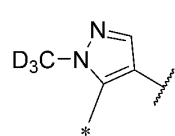
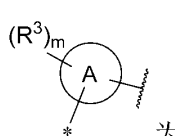
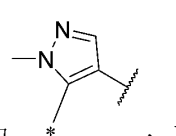
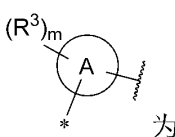
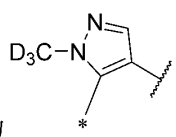




在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为 5 至 10 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为 5 或 6 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为 5 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为三唑基或吡唑基；在一些实施方案中，环 A 为吡唑基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

中  为 ；R^{3a} 选自氢原子、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R 取代；A 为 N 或 CR^{3b}；R^{3b} 为氢原子或 R³；

R 和 R³ 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， 为  或 ；在一些实施方案中， 为 ；在一些实施方案中， 为 ；*端与 L 相连。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基和 3 至 8 元环烷基；在一些实施方案中，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 氘代烷基；在一些实施方案中，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 氘代烷基；在一些实施方案中，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；在一些实施方案中，各个 R³ 相同或不同，且各自独立地为卤素或 C₁₋₆ 烷基；

在一些实施方案中， R^3 为 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， R^3 为 C_{1-6} 氘代烷基；在一些实施方案中， R^3 为甲基或三氘代甲基；在一些实施方案中， R^3 为甲基；在一些实施方案中， R^3 为三氘代甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 m 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基；且 m 为 1；在一些实施方案中， R^3 为 C_{1-6} 氘代烷基；且 m 为 1。

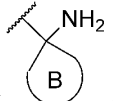
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L 为键。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 为 $-(CR^{1a}R^{1b})_r-NH_2$ ； R^{1a} 、 R^{1b} 和 r 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^1 为 $-CH_2-NH_2$ 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 r 为 1 或 2；在一些实施方案中， r 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 B 为 3 至 6 元环烷基或 3 至 6 元杂环基；在一些实施方案中，环 B 选自环丙基、环丁基和氧杂环丁烷基。

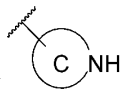
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

20 中 R^1 为 ；环 B 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^1 选自 、 和 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 C 为 3 至 6 元含氮杂环基；在一些实施方案中，环 C 为氮杂环丁烷基；在一

些实施方案中，环 C 为 。

25 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

中 R^1 为 ；环 C 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中， R^1 为 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

中 R^1 选自 $-CH_2-NH_2$ 、、、 和 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其

中 X^2 为 CR^{5b} ; R^{5b} 如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中, X^2 为 CH 。

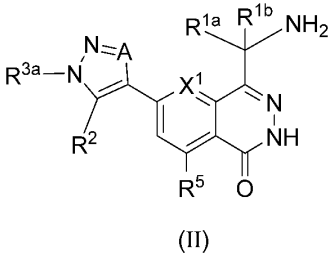
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{5b} 选自氢原子、氘原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{5b} 选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{5b} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^{5b} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 X^3 为 CR^5 ; R^5 如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中, X^3 为 CH 。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 X^1 为 CR^{5a} 或 N ; X^2 为 CR^{5b} ; X^3 为 CR^5 ; R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^5 如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中, X^1 为 CR^{5a} ; X^2 为 CR^{5b} ; X^3 为 CR^5 ; R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^5 如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中, X^1 为 CH ; X^2 为 CH ; X^3 为 CR^5 ; R^5 如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中, X^1 为 CH ; X^2 为 CH ; X^3 为 CH ; 在一些实施方案中, X^1 为 CH ; X^2 为 CH ; X^3 为 CH 或 $C-CN$; 在一些实施方案中, X^1 为 CH ; X^2 为 CH ; X^3 为 $C-CN$ 。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^0 为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^0 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

R^{3a} 选自氢原子、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基; 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R 取代;

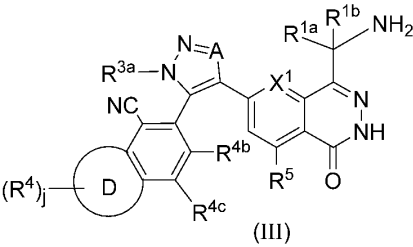
A 为 N 或 CR^{3b} ;

R^{3b} 为氢原子或 R^3 ;

X^1 、 R 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 和 R^5 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用

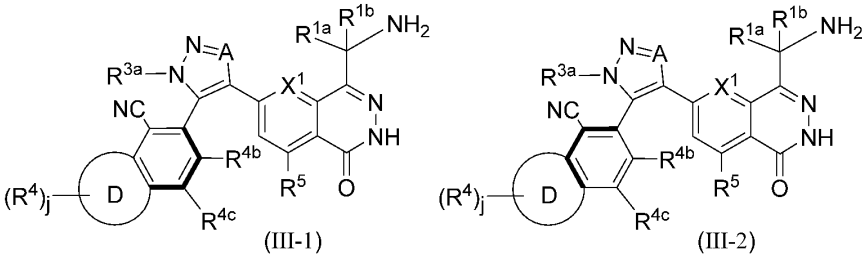
的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

- 5 环 D 选自双环环烷基、双环杂环基、双环芳基和双环杂芳基；
R^{4b} 和 R^{4c} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R⁴；
j 为 0、1、2 或 3；
A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R⁴ 和 R⁵ 如通式(II)中所定义。

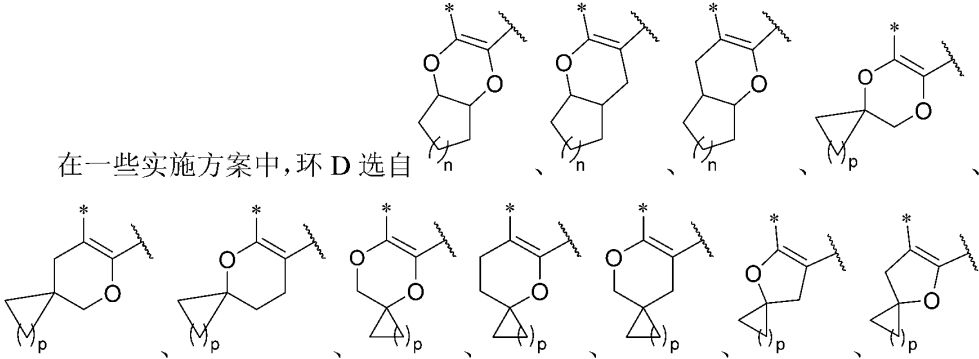
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(III)所示的化合物
10 或其可药用的盐，其为通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐：



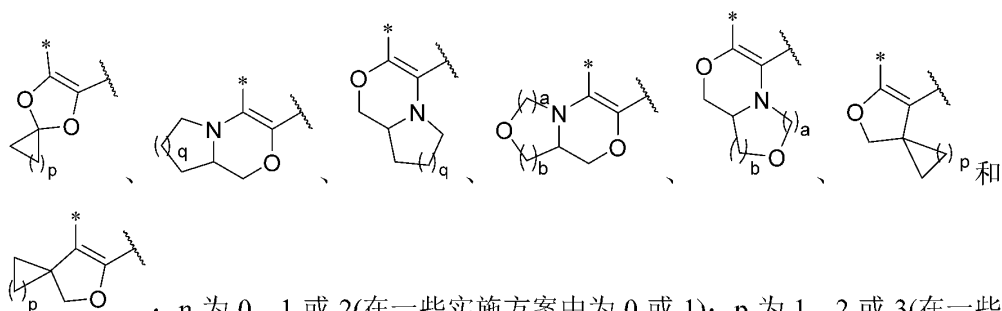
其中：

- 15 环 D、A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R⁴、R^{4b}、R^{4c}、R⁵ 和 j 如通式(III)中所定义。

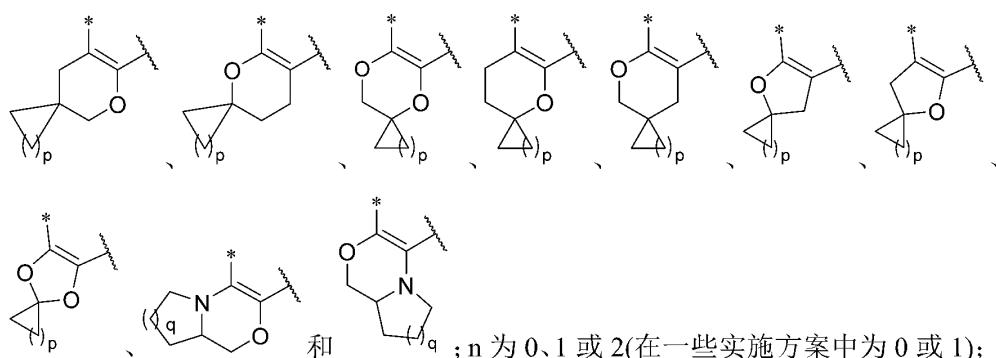
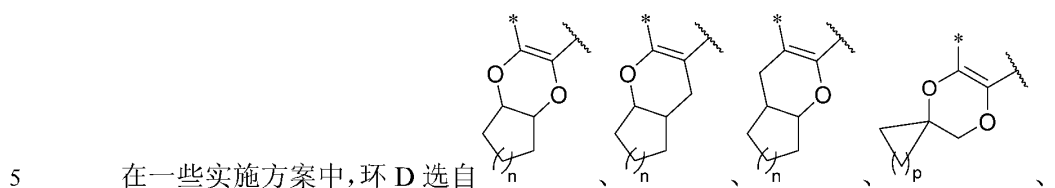
在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 D 为 7 至 9 元双环杂环基；在一些实施方案中，环 D 为 8 或 9 元双环杂环基；在一些实施方案中，环 D 为 8 元双环杂环基；



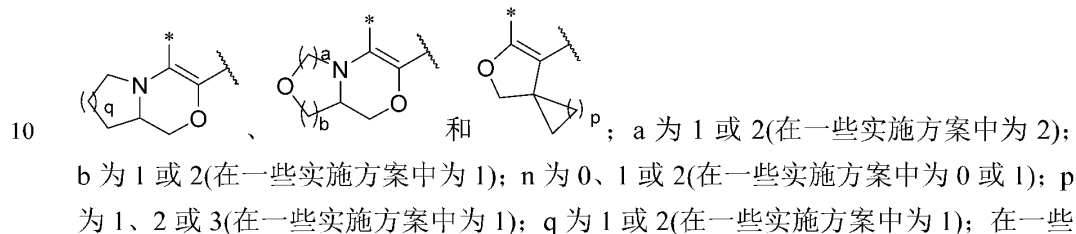
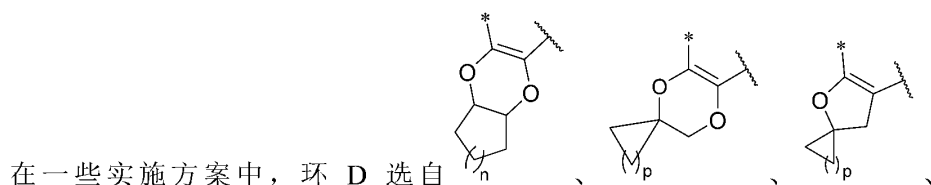
20

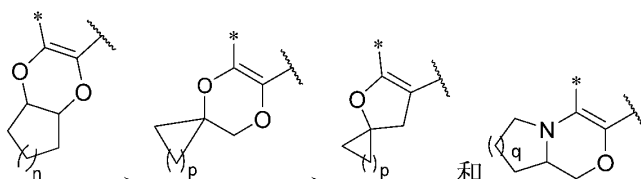


; n 为 0、1 或 2(在一些实施方案中为 0 或 1); p 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); q 为 1 或 2(在一些实施方案中为 1); a 为 1 或 2(在一些实施方案中为 2); b 为 1 或 2(在一些实施方案中为 1);

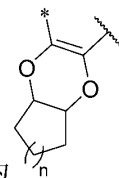


p 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); q 为 1 或 2(在一些实施方案中为 1);

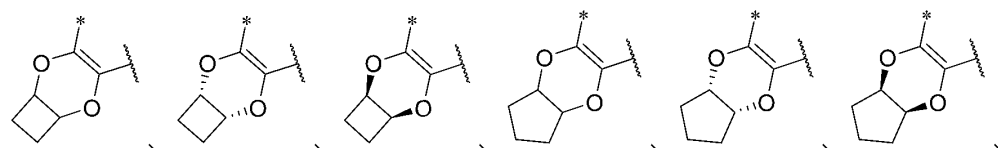
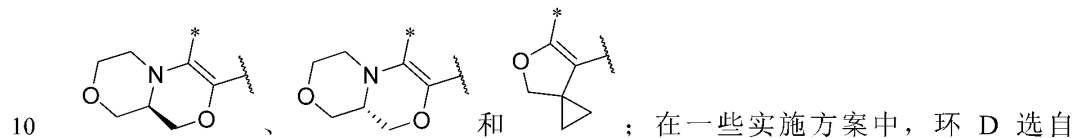
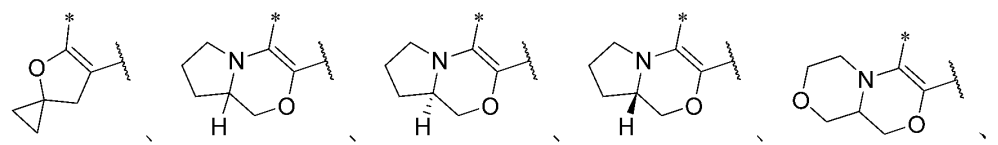
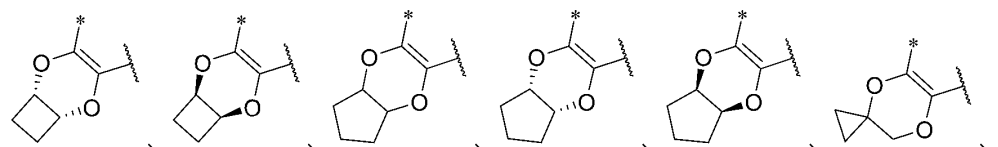
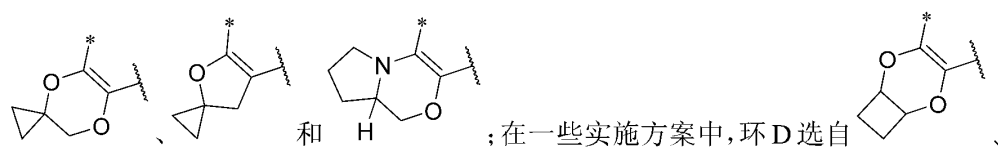
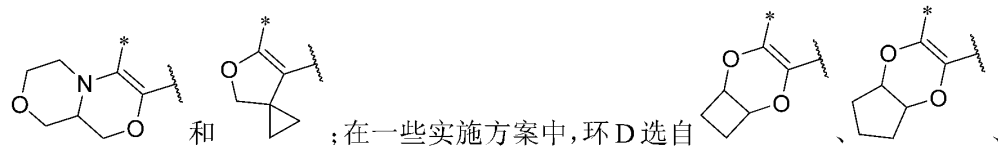
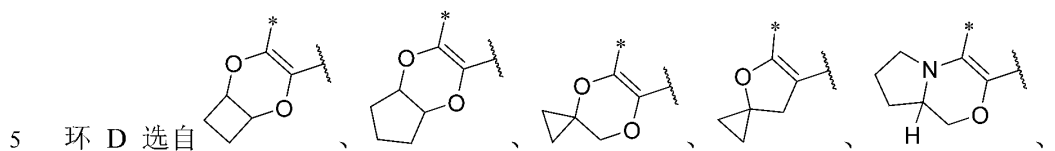


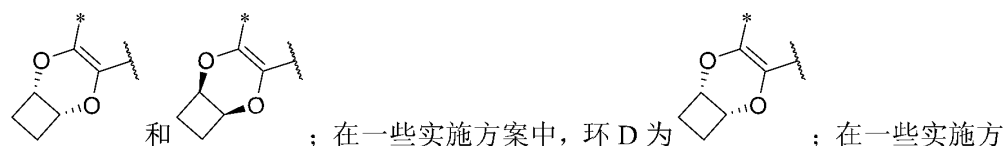
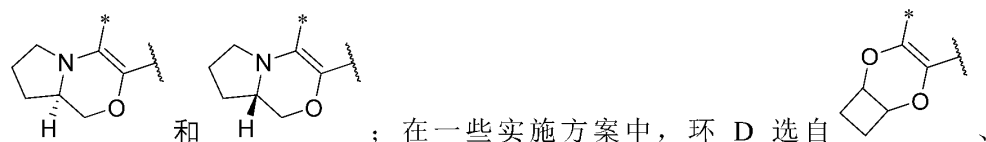
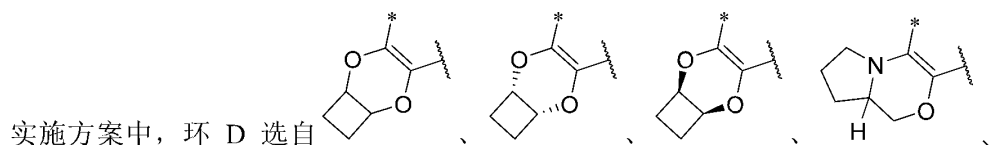
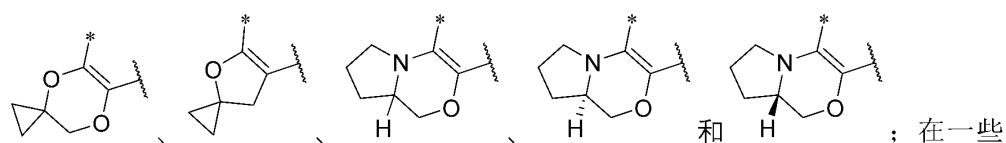


实施方案中, 环 D 选自 (n) 、 (p) 、 (p) 和 (q) ; n 为 0、1 或 2(在一些实施方案中为 0 或 1); p 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1);



q 为 1 或 2(在一些实施方案中为 1); 在一些实施方案中, 环 D 为 (n) ; n 为 0、1 或 2(在一些实施方案中为 0 或 1, 在一些实施方案中为 1); 在一些实施方案中,





- 5 案中, 环 D 为
-
- ； *端与靠近氰基的一侧相连, 且 R^4 可取代在环 D 任意可取代位点。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 或者同一个碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成=O; 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或氘原子; 或者同一个碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成=O; 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或氘原子; 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 为氢原子; 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 为氘原子; 在一些实施方案中, 同一个碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成=O。

15 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 X^1 为 CR^{5a} ; R^{5a} 如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中, X^1 为 CR^{5a} ; R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, X^1 为 CH。

20 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{5a} 选自氢原子、氘原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{5a} 选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{5a}

选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；在一些实施方案中，R^{5a} 为氢原子。

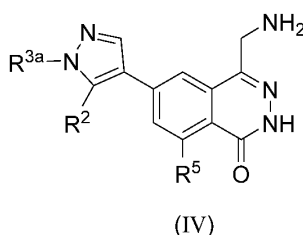
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 A 为 CR^{3b}；R^{3b} 如通式(II)中所定义；
 5 在一些实施方案中，A 为 CR^{3b}；R^{3b} 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；在一些实施方案中，A 为 CH。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R³ 选自氘原子、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基和 3 至 8 元环烷基；在一些实施方案中，R³ 为卤素或 C₁₋₆ 烷基；在一些实施方案中，R³ 为 C₁₋₆ 烷基。

10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{3b} 选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基和 3 至 8 元环烷基；在一些实施方案中，R^{3b} 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；在一些实施方案中，R^{3b} 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；在一些实施方案中，R^{3b} 为氢原子。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 X¹ 为 CH；和/或 A 为 CH。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐：

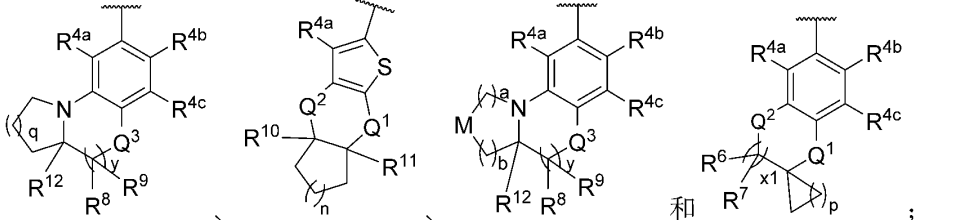
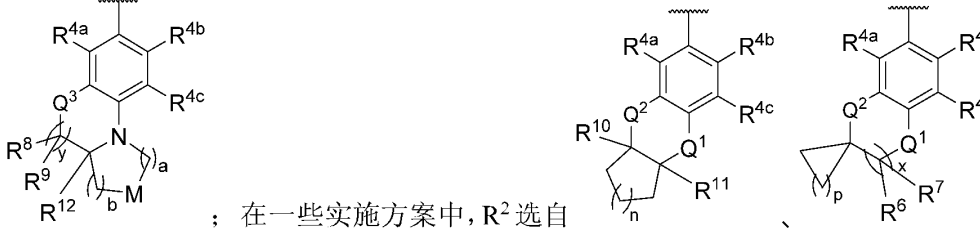
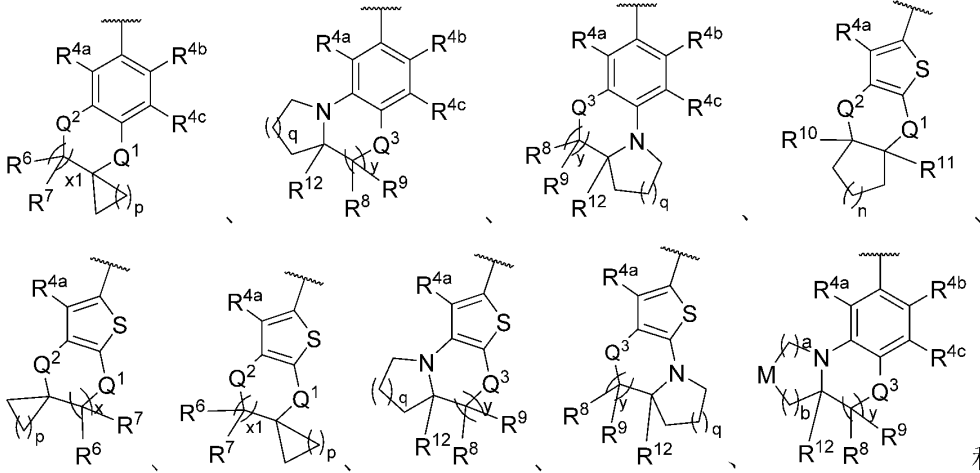
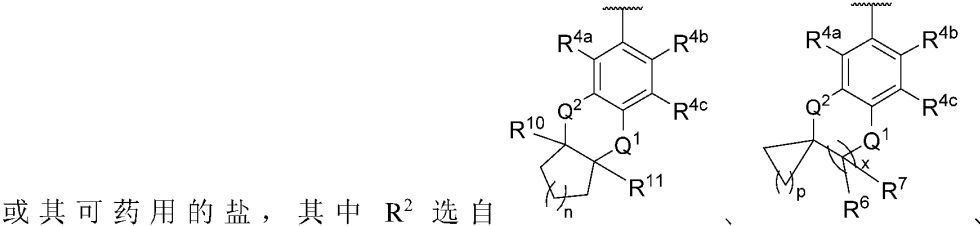


20 其中：

R²、R^{3a} 和 R⁵ 如通式(II)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R² 为 10 至 14 元三环芳基或 9 至 14 元三环杂芳基，其中所述 10 至 14 元三环芳基和 9 至 14 元三环杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R⁴ 取代；R⁴ 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R² 为 10 至 14 元三环芳基，其中所述 10 至 14 元三环芳基任选被一个或多个 R⁴ 取代；R⁴ 如通式(I)中所定义；在
 25 一些实施方案中，R² 为 9 至 14 元三环杂芳基；其中所述 9 至 14 元三环杂芳基任选被一个或多个 R⁴ 取代；R⁴ 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R² 为 11 至 13 元三环芳基，其中所述 11 至 13 元三环芳基任选被一个或多个 R⁴ 取代；R⁴ 如通
 30 式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物



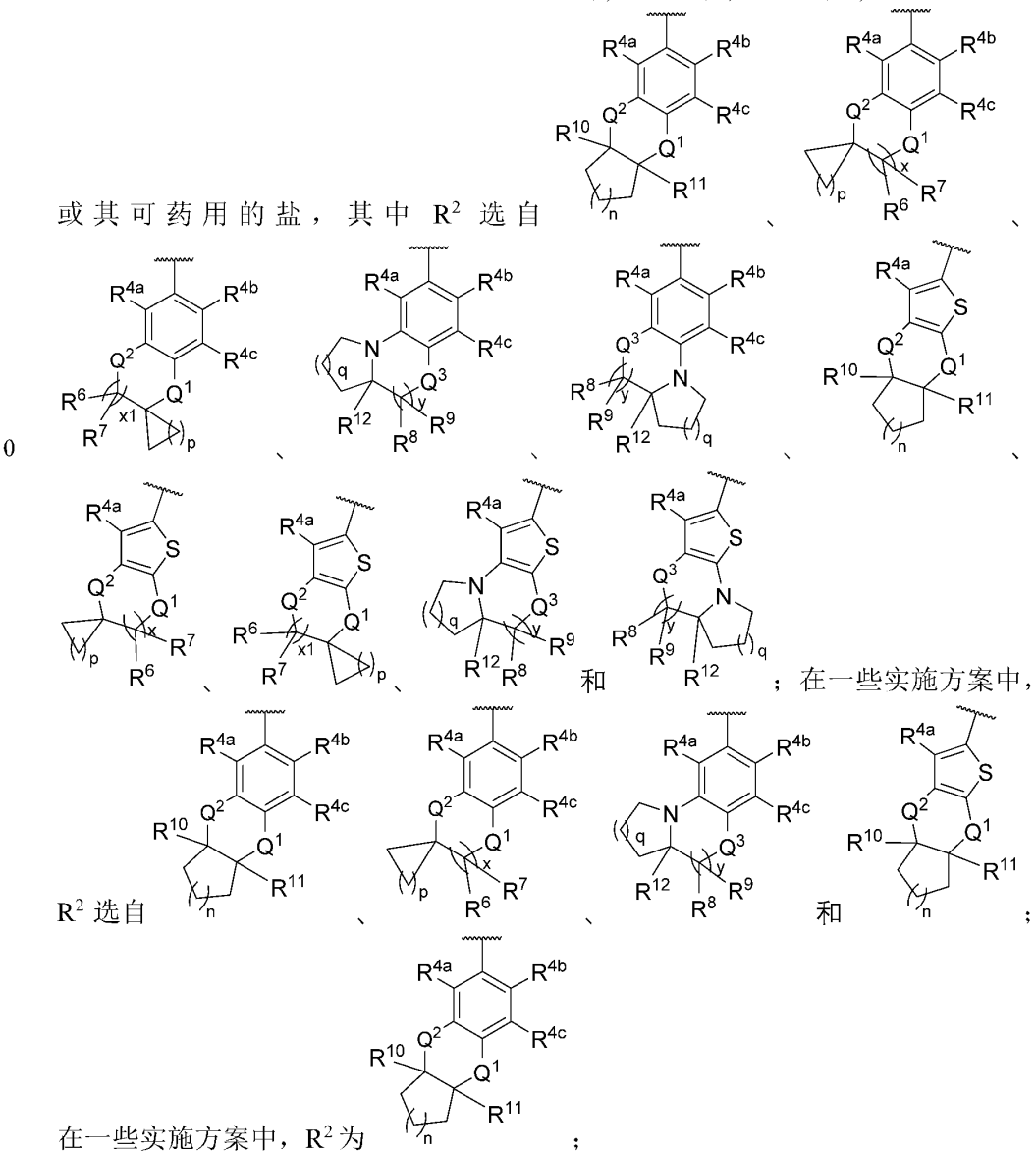
其中：M 选自 CR^4R^4 、O、S 和 NR^m ； R^m 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基； Q^1 、 Q^2 和 Q^3 相同或不同，且各自独立地选自键、O、 $S(O)_v$ 、 $CR^{4d}R^{4e}$ 、 $C(O)$ 和 NR^{4f} ； R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R^4 ；或者， R^{4d} 和 R^{4e} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代；

R^{4f} 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R^4 ；

或者 R⁶ 和 R⁷ 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代；或者 R⁸ 和 R⁹ 与相连碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代；或者同一碳原子上的 R⁶ 和 R⁷ 一起形成=O；或者同一碳原子上的 R⁸ 和 R⁹ 一起形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；p 为 1、2、3、4、5 或 6；q 为 0、1、2、3 或 4；x 为 0、1、2、3、4 或 5；x₁ 为 1、2、3、4 或 5；y 为 0、1、2、3 或 4；a 为 0、1、2、3 或 4；b 为 0、1、2、3 或 4；R⁴、R 和 v 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物



其中：Q¹、Q² 和 Q³ 相同或不同，且各自独立地选自键、O、S(O)_v、CR^{4d}R^{4e}、C(O)和 NR^{4f}；R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} 和 R^{4e} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R⁴；

或者, R^{4d} 和 R^{4e} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基, 所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代;

R^{4f} 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基;

5 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 R^4 ; 或者 R^6 和 R^7 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基, 所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代; 或者 R^8 和 R^9 与相连碳原子一起形成环烷基或杂环基, 所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代; 或者同一碳原子上的 R^6 和 R^7 一起形成=O; 或者同一碳原子上的 R^8 和 R^9 一起形成=O; n 为 0、1、2、3 或 4; p 为 1、
10 2、3、4、5 或 6; q 为 0、1、2、3 或 4; x 为 0、1、2、3、4 或 5; x_1 为 1、2、3、4 或 5; y 为 0、1、2、3 或 4; R^4 、 R 和 v 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中各个 R^4 相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代
15 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烷基氧基、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元杂环基氧基; 在一些实施方案中, 各个 R^4 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 在一些实施方案中, 各个 R^4 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 在一些实施方案中, R^4 为卤素或氰基; 在
20 一些实施方案中, R^4 选自 F、Cl 和氰基; 在一些实施方案中, R^4 为 F 或氰基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{4a} 为氰基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 j 为 0 或 1; 在一些实施方案中, j 为 0。

25 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢原子。

30 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 x 为 0 或 1; 在一些实施方案中, x 为 1; 在一些实施方案中, x 为 0。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 x_1 为 1 或 2; 在一些实施方案中, x_1 为 1。

35 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 y 为 0 或 1; 在一些实施方案中, y 为 1; 在一些实施方案

中，y 为 0。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 M 选自 NH、O 和 S；在一些实施方案中，M 为 O。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 a 为 1 或 2；在一些实施方案中，a 为 2。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 b 为 1 或 2；在一些实施方案中，b 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 a 为 2；b 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^m 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；在一些实施方案中，R^m 为氢原子。

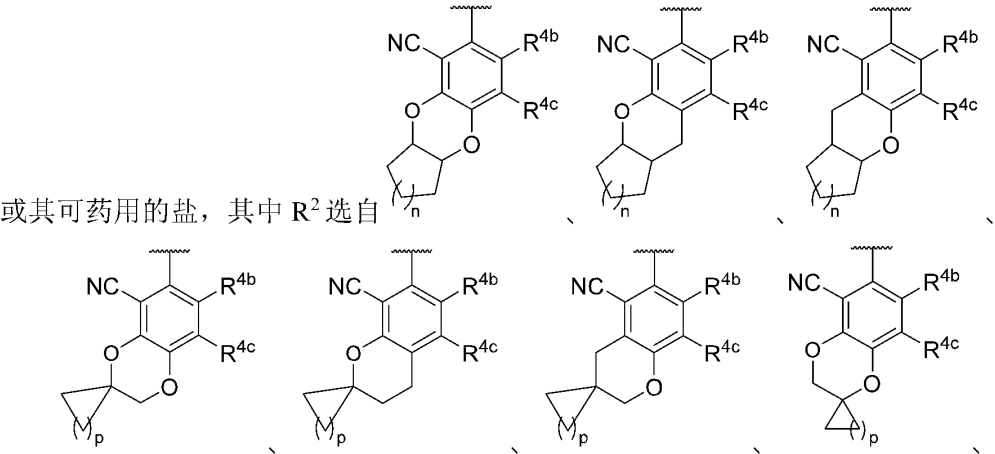
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Q¹ 选自 CH₂、O 和键；在一些实施方案中，Q¹ 为 O 或键；在一些实施方案中，Q¹ 为 O；在一些实施方案中，Q¹ 为键。

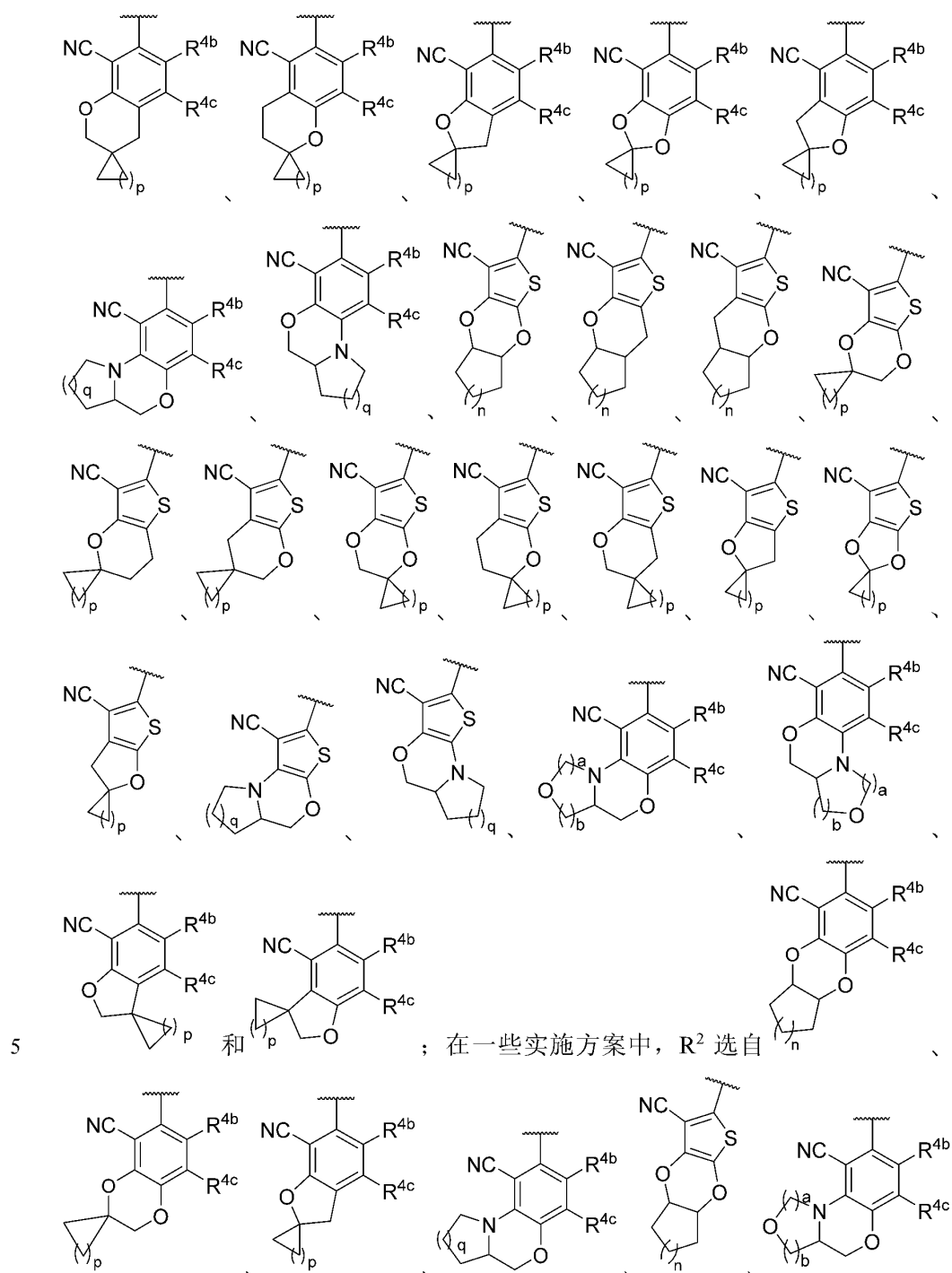
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Q² 选自 CH₂、O 和键；在一些实施方案中，Q² 为 O 或键；在一些实施方案中，Q² 为 O；在一些实施方案中，Q² 为键。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Q¹ 为键或 O；Q² 为 O；在一些实施方案中，Q¹ 为 O；Q² 为 O；在一些实施方案中，Q¹ 为键；Q² 为 O。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Q³ 为 O。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物

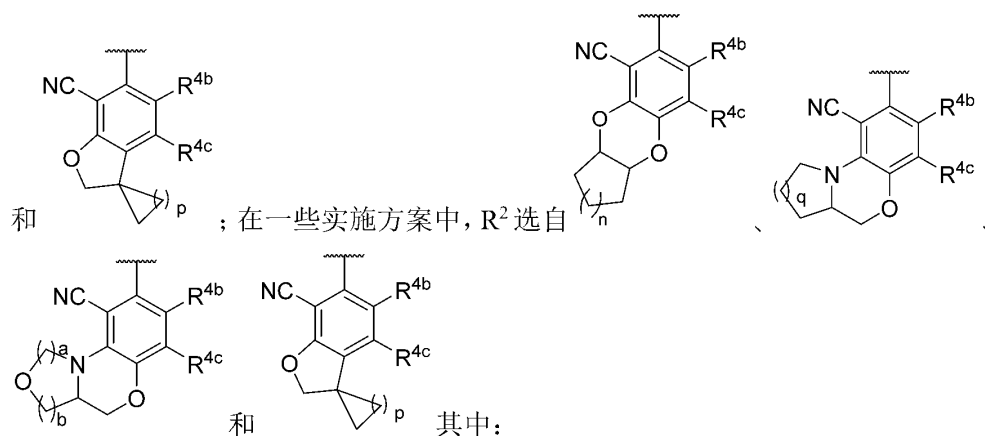




5

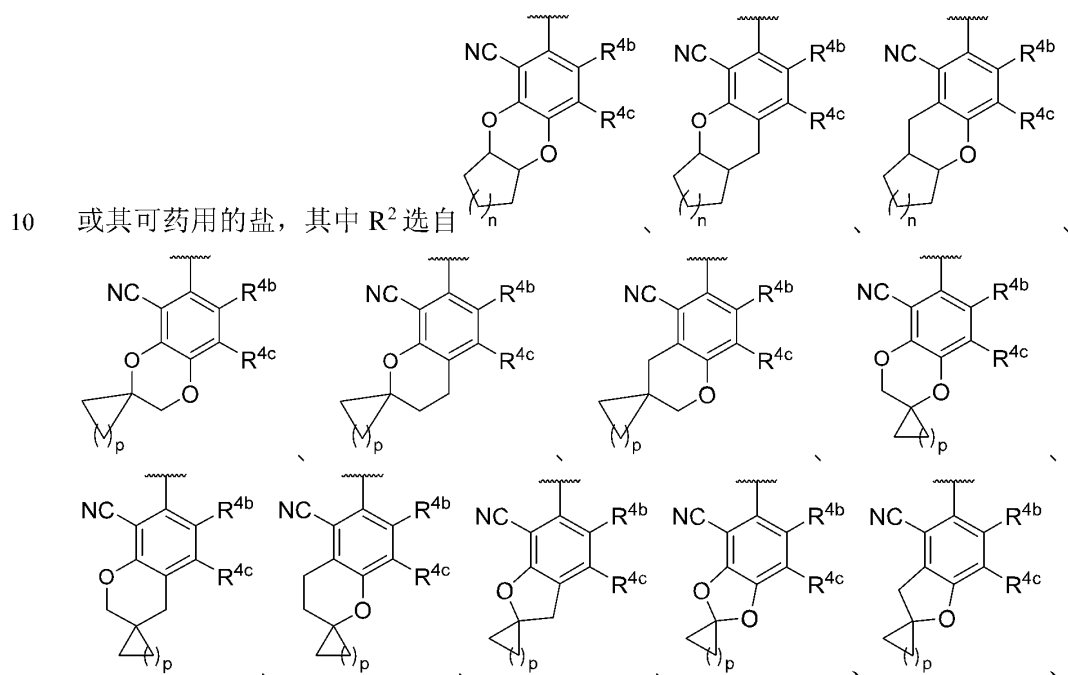
和

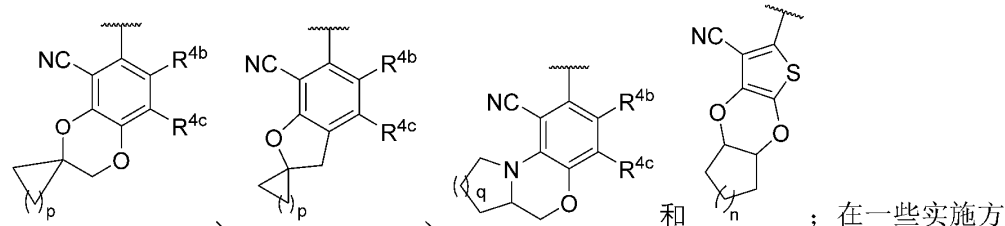
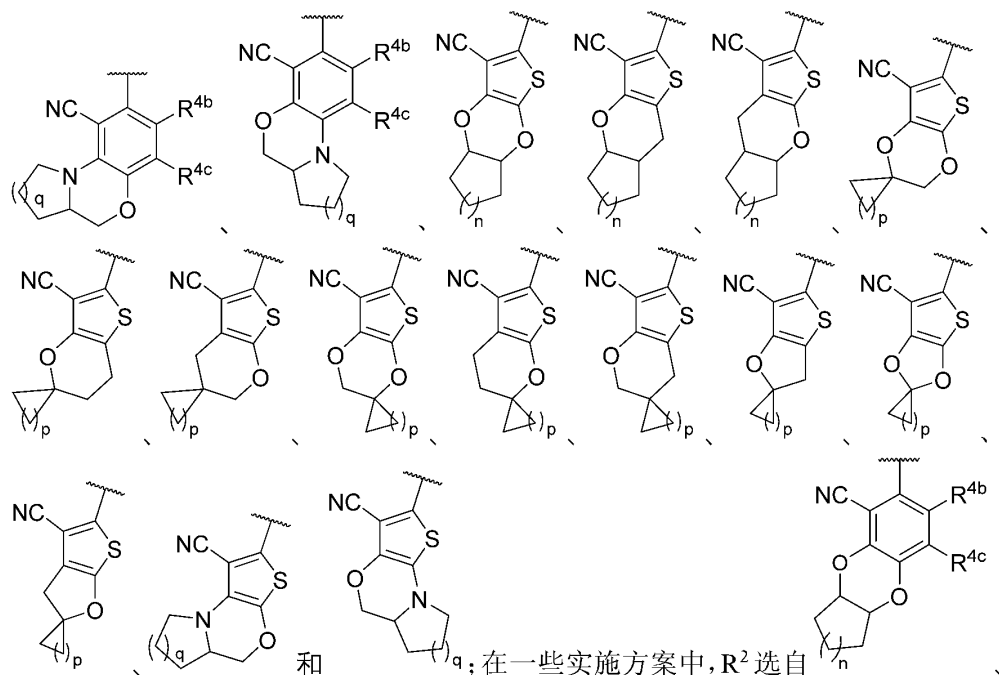
；在一些实施方案中， R^2 选自

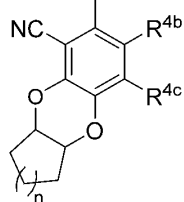
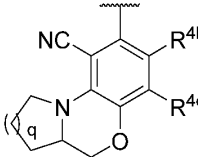


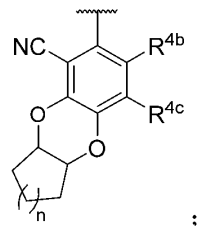
n 为 0、1 或 2(在一些实施方案中为 0 或 1); p 为 1、2 或 3(在一些实施方案中为 1); q 为 1 或 2(在一些实施方案中为 1); a 为 1 或 2(在一些实施方案中为 2); b 为 1 或 2(在一些实施方案中为 1); R^{4b} 和 R^{4c} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烷基氧基、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元杂环基氧基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物





5 案中， R^2 为  或  ； 在一些实施方案中， R^2 为



10 其中： n 为 0、1 或 2(在一些实施方案中为 0 或 1)； p 为 1、2 或 3（在一些实施方案中为 1）； q 为 1 或 2（在一些实施方案中为 1）； R^{4b} 和 R^{4c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烷基氧基、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元杂环基氧基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{4b} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 在一些实施方案中, R^{4b} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 在一些实施方案中, R^{4b} 为卤素; 在一些实施方案中, R^{4b} 为 F 或 Cl; 在
5 一些实施方案中, R^{4b} 为 F。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{4c} 为氢原子或卤素; 在一些实施方案中, R^{4c} 为氢原子; 在一些实施方案中, R^{4c} 为卤素; 在一些实施方案中, R^{4c} 为氢原子或 Cl。

10 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{4d} 和 R^{4c} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 在一些实施方案中, R^{4d} 和 R^{4c} 为氢原子。

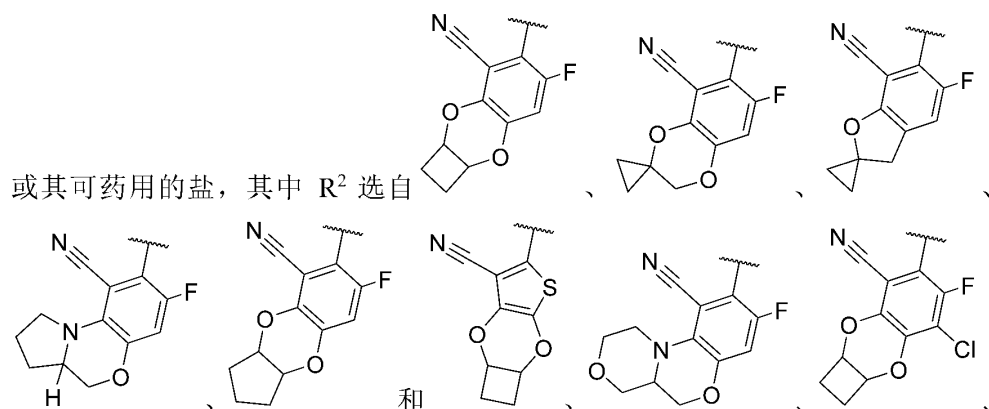
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{4f} 为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^{4f} 为氢原
15 子。

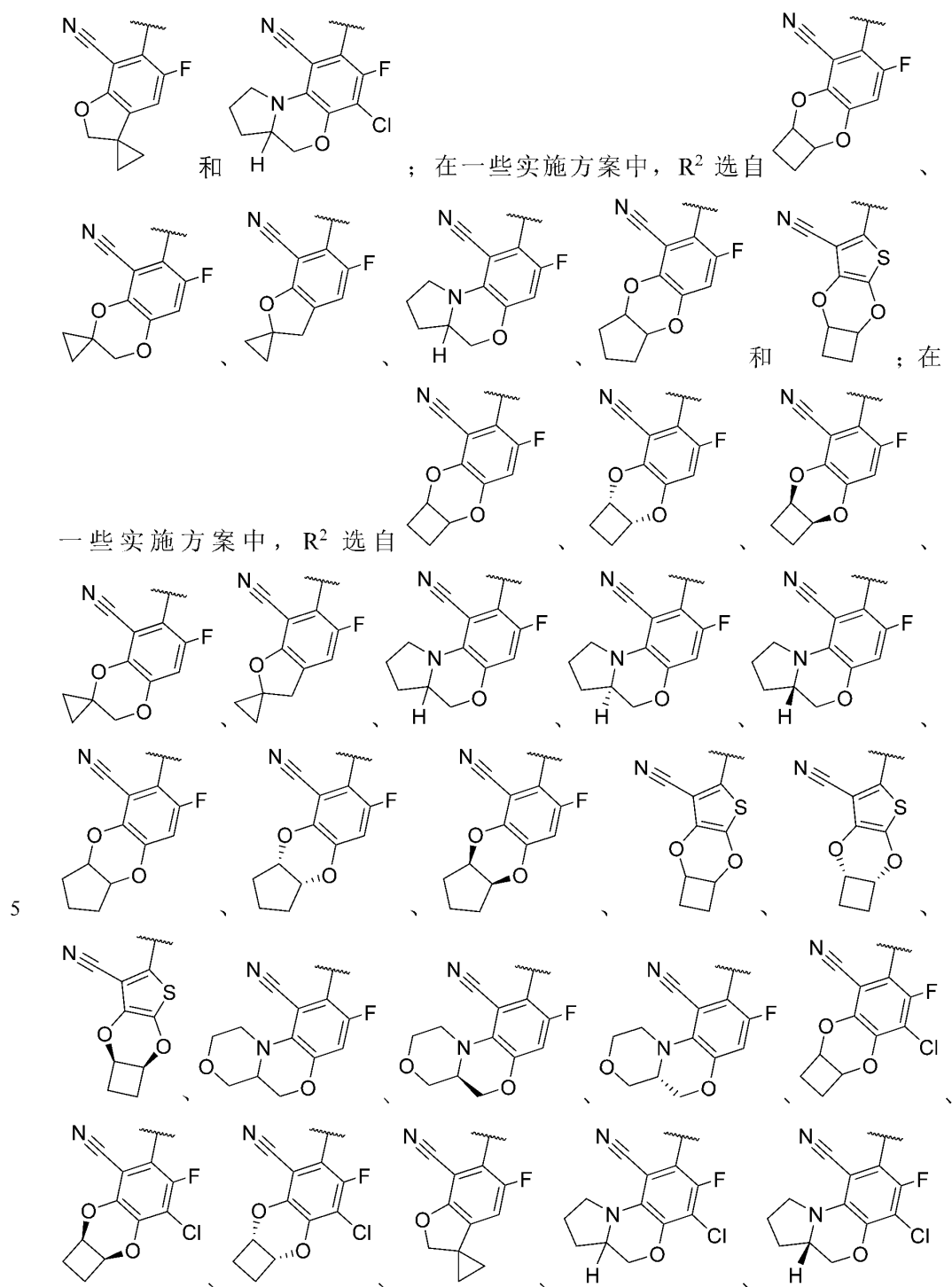
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 p 为 1、2 或 3; 在一些实施方案中, p 为 1 或 2; 在一些实施方案中, p 为 1。

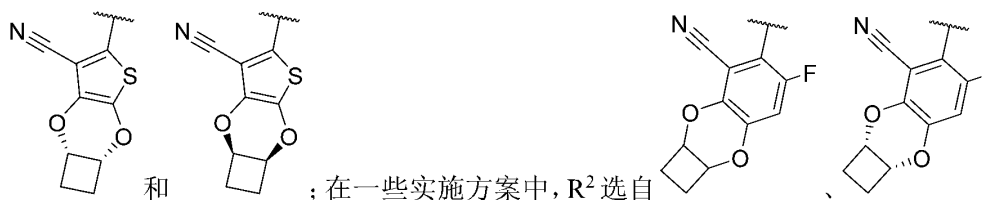
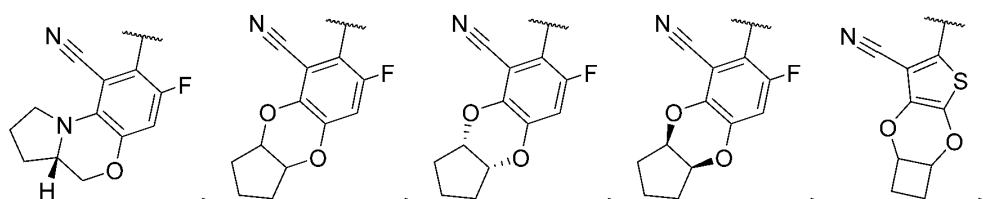
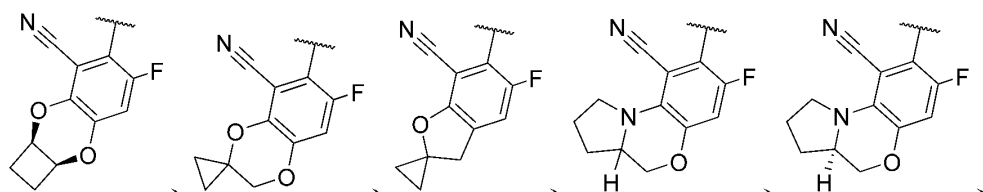
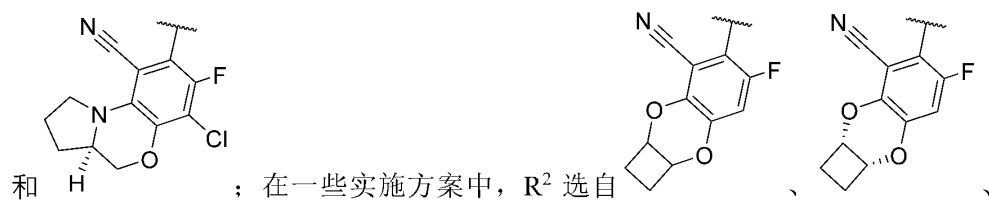
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 q 为 1 或 2; 在一些实
20 施方案中, q 为 1。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 n 为 0、1 或 2; 在一些实施方案中, n 为 0 或 1; 在一些实施方案中, n 为 0; 在一些实施方案中, n 为 1。

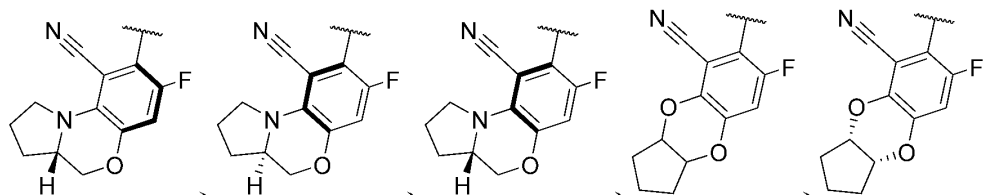
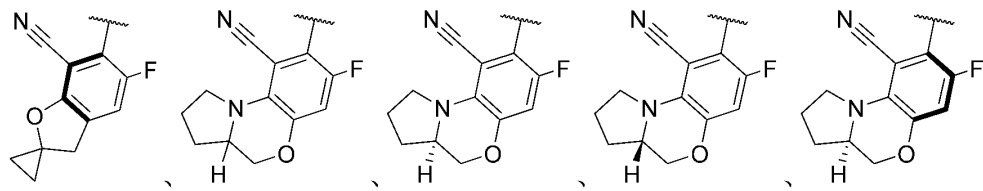
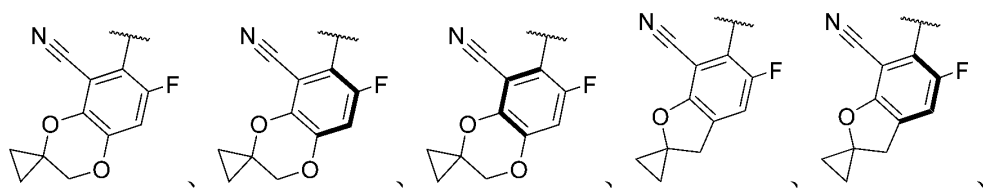
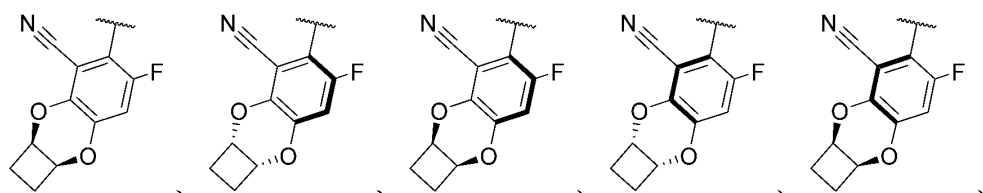
25 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)或通式(IV)所示的化合物

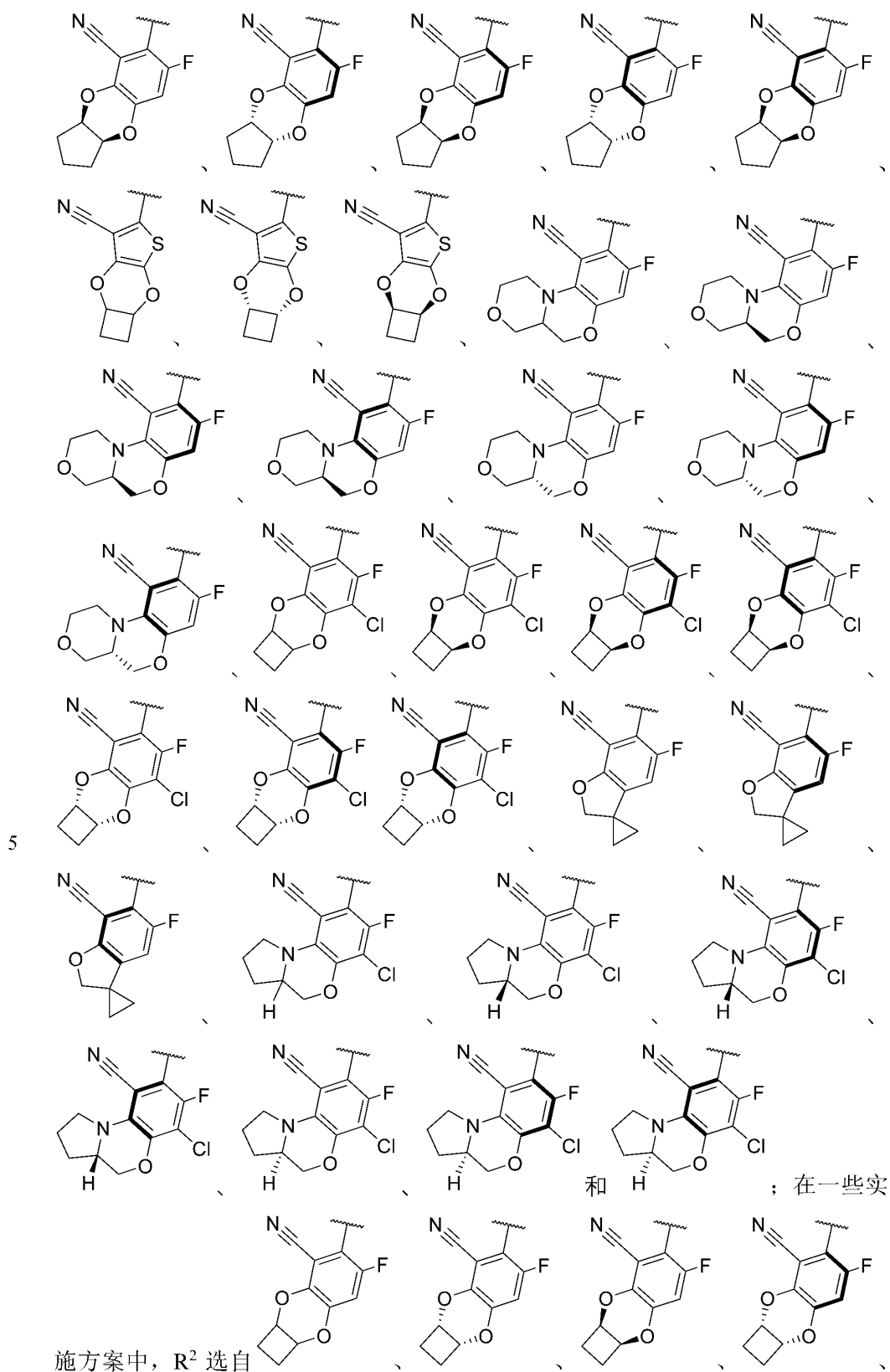


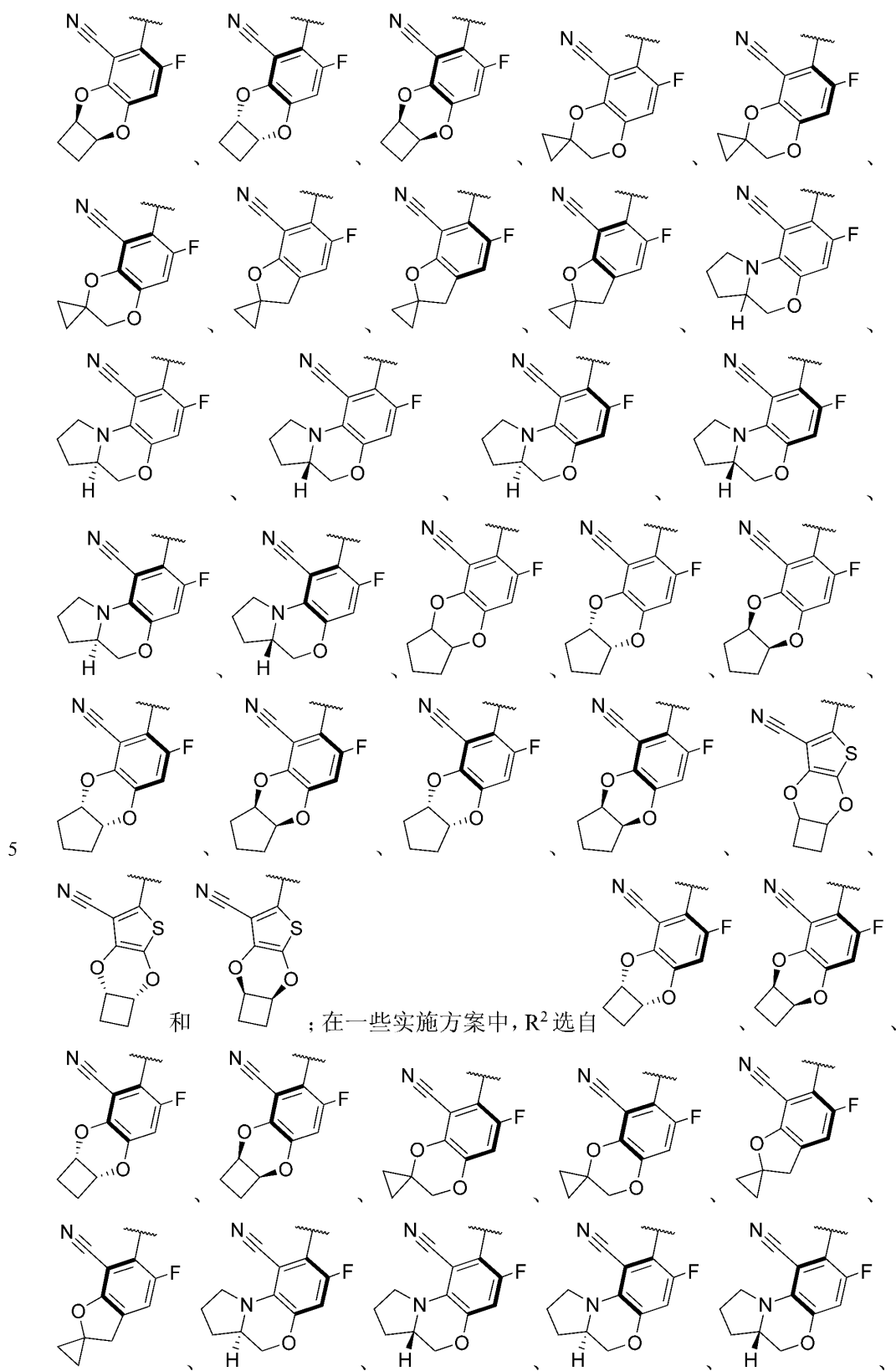


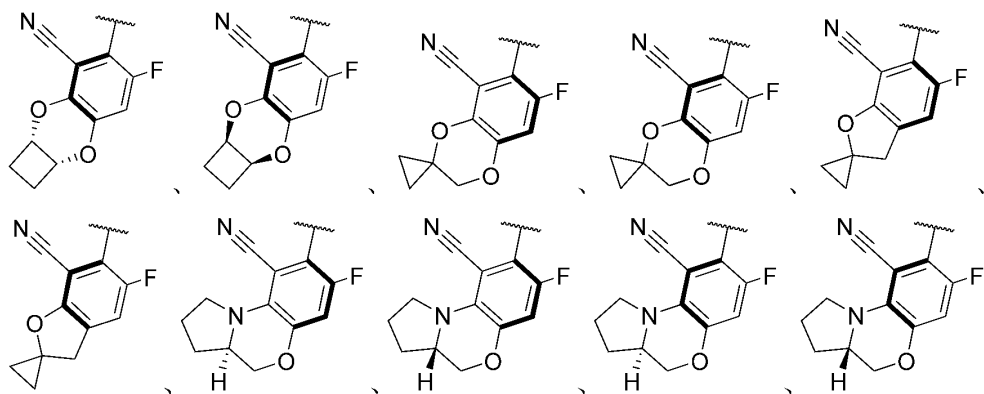
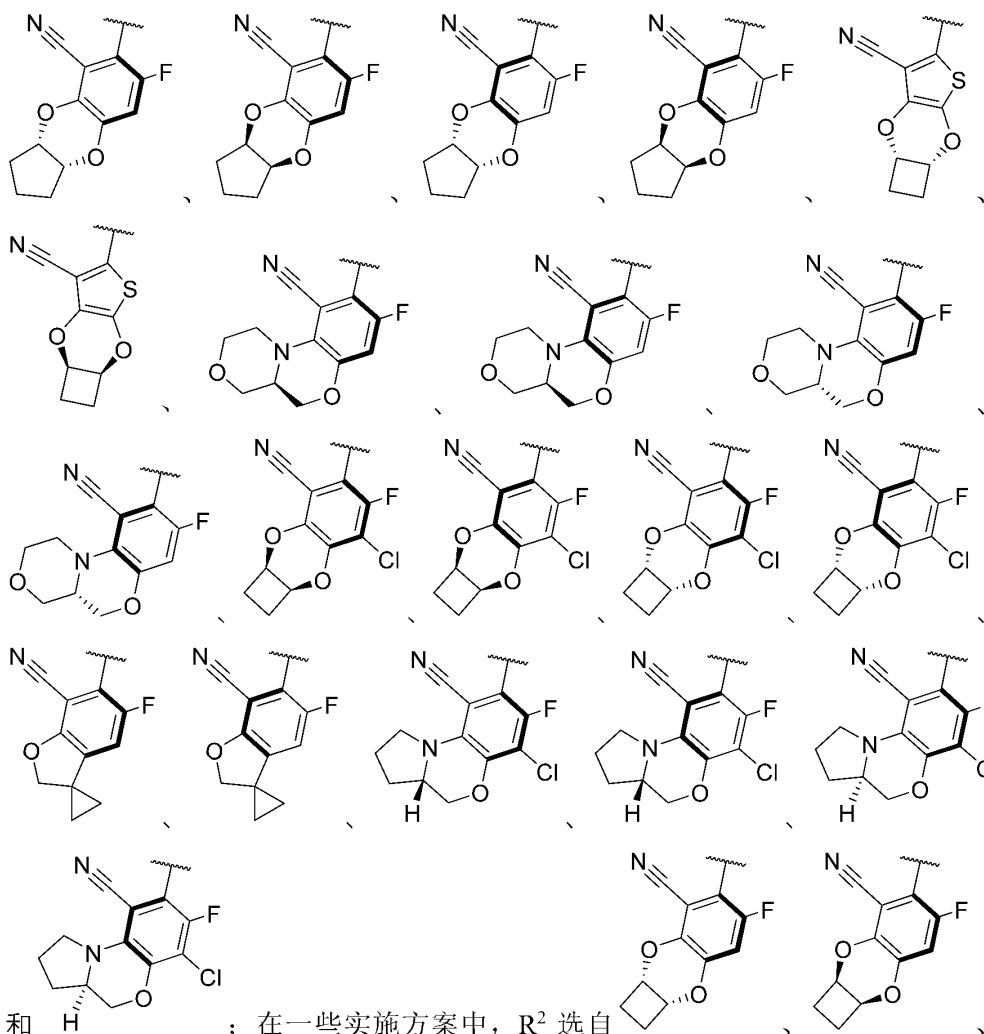


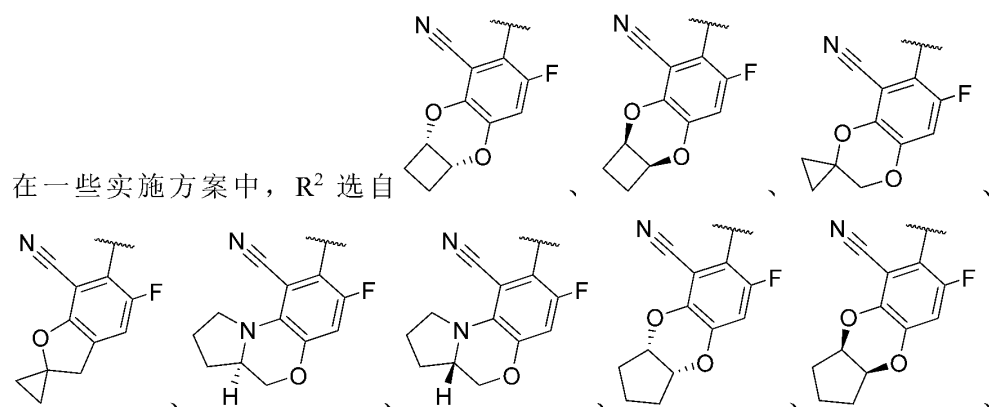
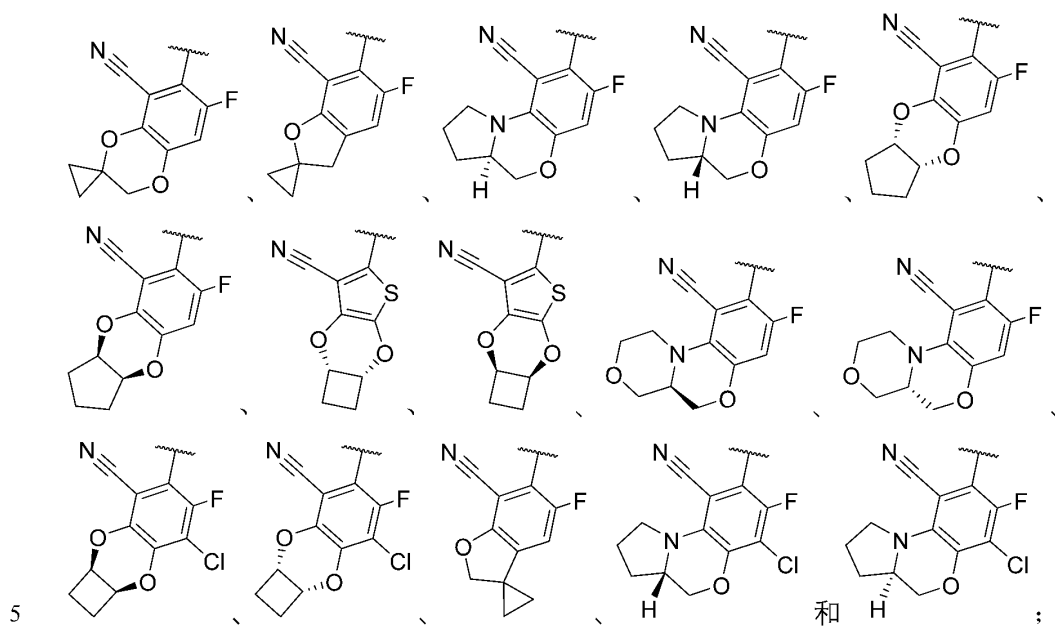
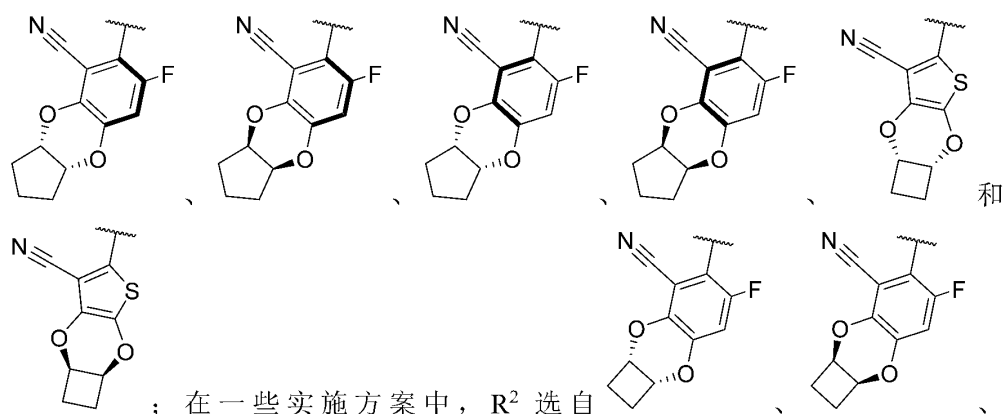
5

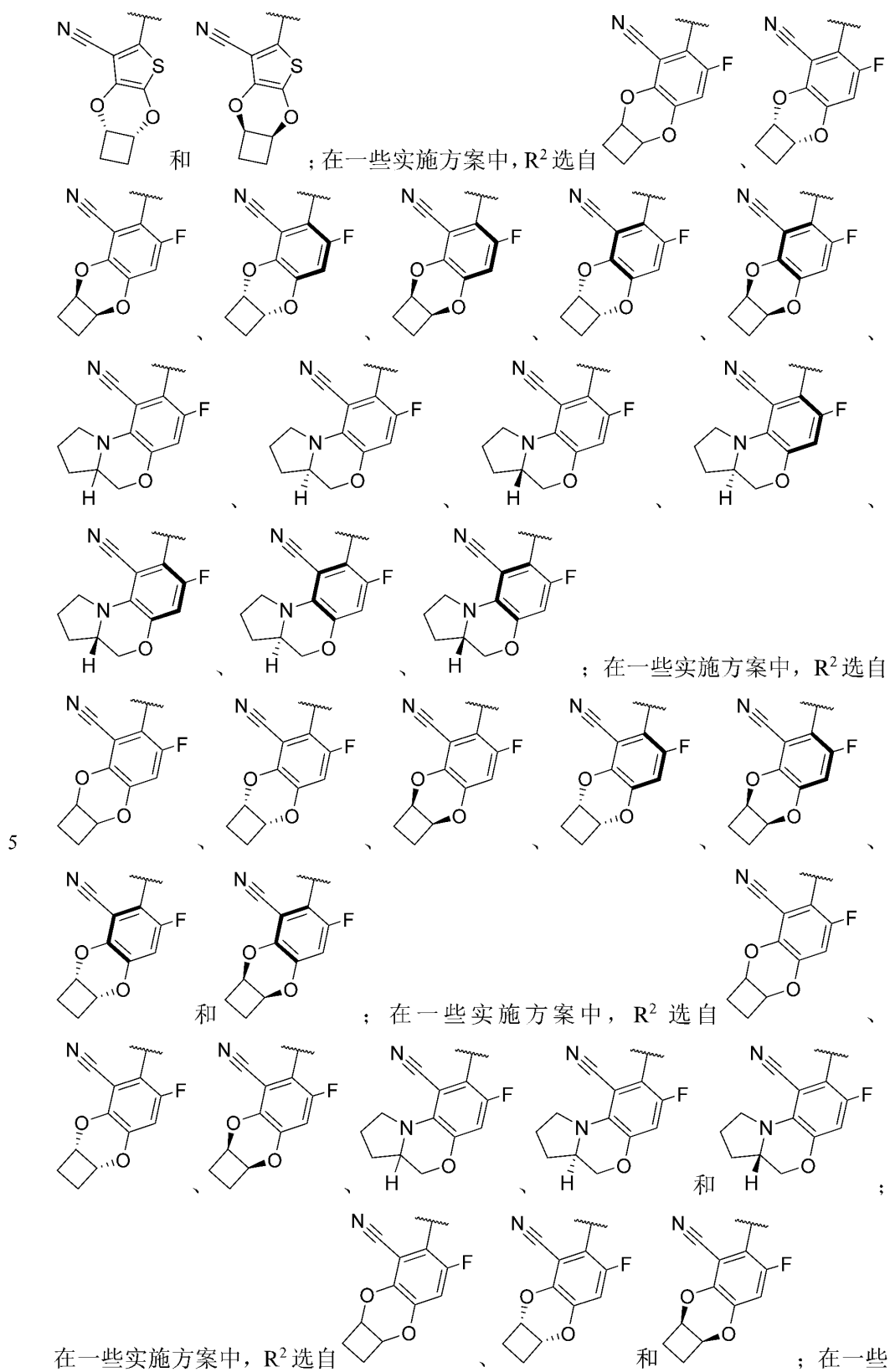


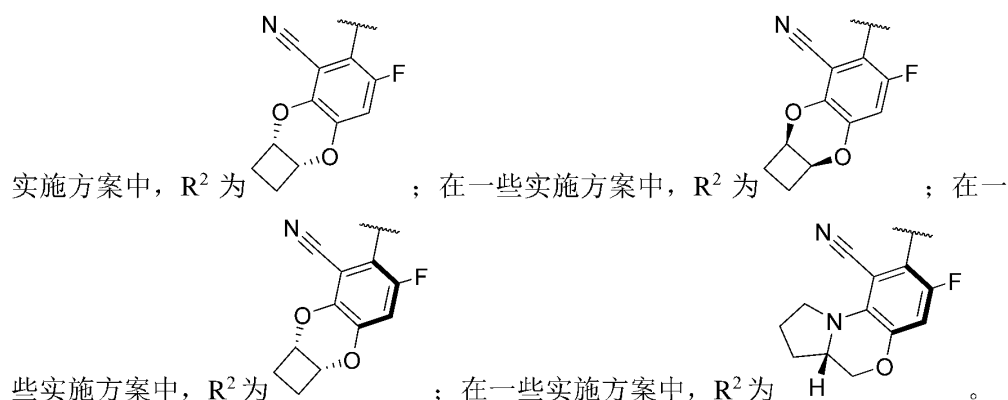












在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{3a} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基和 3 至 8 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{3a} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 氘代烷基; 在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基; 在一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 氘代烷基; 在一些实施方案中, R^{3a} 为甲基或三氘代甲基; 在一些实施方案中, R^{3a} 为甲基; 在一些实施方案中, R^{3a} 为三氘代甲基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^5 选自氢原子、氘原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元杂环基; 在一些实施方案中, R^5 选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元杂环基; 在一些实施方案中, R^5 选自氢原子、卤素和氰基; 在一些实施方案中, R^5 为氰基; 在一些实施方案中, R^5 为氢原子。

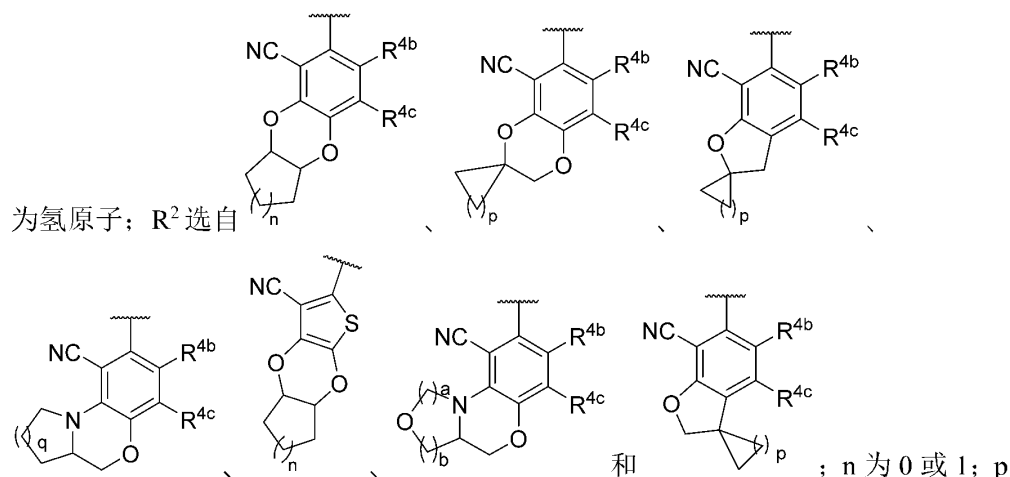
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 为氢原子; 在一些实施方案中, R^{16} 为 C_{1-6} 烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{17} 为氢原子或 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, R^{17} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氧代基、氘原子、卤素、氰基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、3 至 6

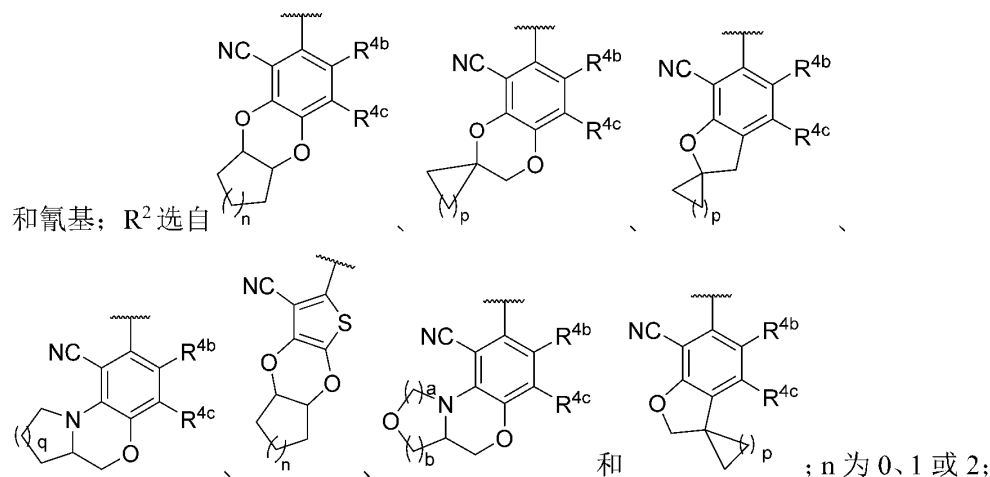
元环烷基和 3 至 6 元杂环基；在一些实施方案中，R 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；在一些实施方案中，R 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基。

- 5 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为氢原子；R^{3a} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 氘代烷基；X¹ 为 CH；A 为 CH；R⁵



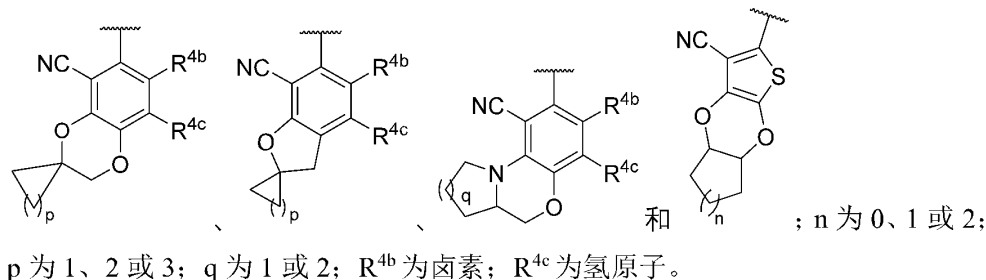
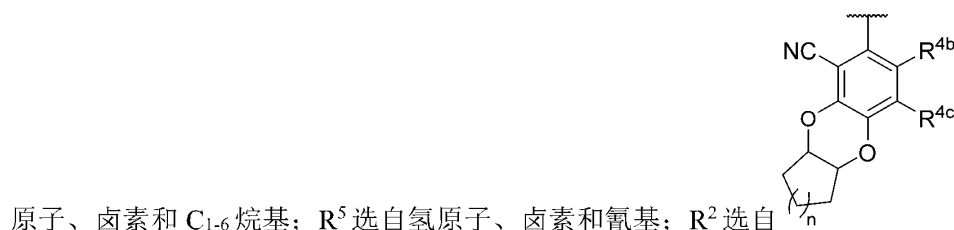
为 1；q 为 1；a 为 2；b 为 1；R^{4b} 为卤素；R^{4c} 为氢原子或卤素。

- 10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为氢原子；R^{3a} 为 C₁₋₆ 氘代烷基；X¹ 为 CR^{5a}；R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；A 为 CR^{3b}；R^{3b} 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；R⁵ 选自氢原子、卤素

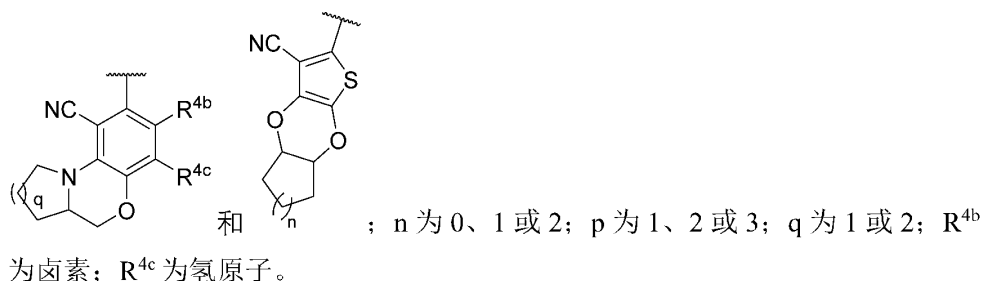
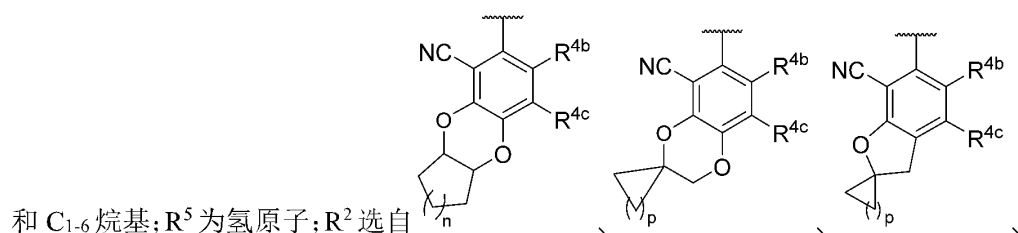


- 15 p 为 1、2 或 3；q 为 1 或 2；a 为 1 或 2；b 为 1 或 2；R^{4b} 为卤素；R^{4c} 为氢原子或卤素。

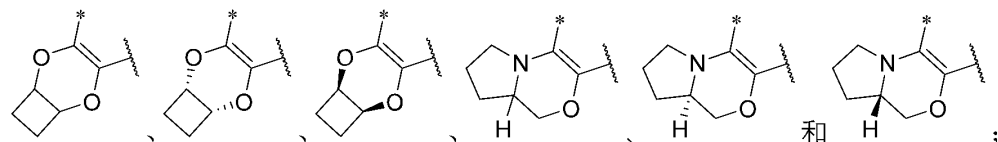
在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或氘原子；R^{3a} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 氘代烷基；X¹ 为 CR^{5a}；R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；A 为 CR^{3b}；R^{3b} 选自氢



- 在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或氧原子；R^{3a} 为 C₁₋₆ 氘代烷基；X¹ 为 CR^{5a}；R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基；A 为 CR^{3b}；R^{3b} 选自氢原子、卤素



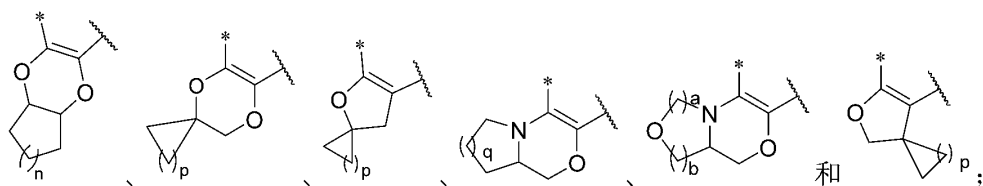
- 10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为氢原子；R^{3a} 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 氘代烷基；R⁵ 为氢原子；X¹ 为 CH；A 为 CH；R^{4b} 为卤素；R^{4c} 为氢原子或卤素；环 D 选自



j 为 0；*端与靠近氰基的一侧相连。

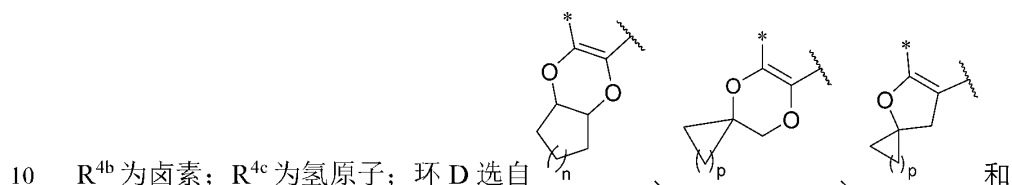
- 15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为氢原子；R^{3a} 为 C₁₋₆ 氘代烷基；R⁵ 选自氢

原子、卤素和氰基； X^1 为 CR^{5a} ； R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基； A 为 CR^{3b} ； R^{3b} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基； R^{4b} 为卤素； R^{4c} 为氢原子或卤素；环 D 选自



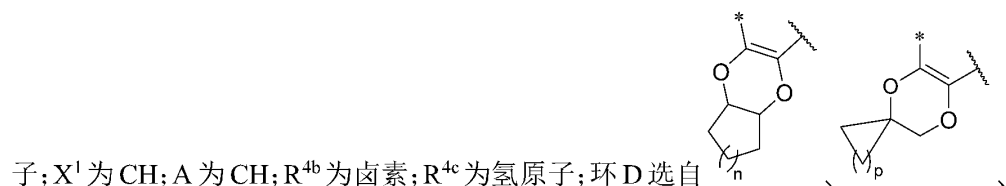
*端与靠近氰基的一侧相连； n 为 0、1 或 2； p 为 1、2 或 3； q 为 1 或 2； a 为 1 或 2； b 为 1 或 2； j 为 0。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或氧原子； R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氧代烷基； R^5 选自氢原子、卤素和氰基； X^1 为 CR^{5a} ； R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基； A 为 CR^{3b} ； R^{3b} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；



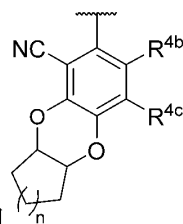
; n 为 0、1 或 2； p 为 1、2 或 3； q 为 1 或 2； R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 氧代烷基； j 为 0 或 1；*端与靠近氰基的一侧相连，且 R^4 可取代在环 D 任意可取代位点。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为氢原子； R^{3a} 为 C_{1-6} 氧代烷基； R^5 为氢原

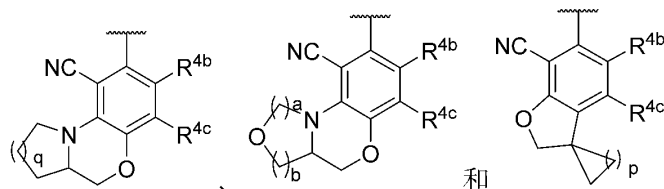


和 ; n 为 0 或 1； p 为 1； q 为 1 或 2； j 为 0；*端与靠近氰基的一侧相连。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其

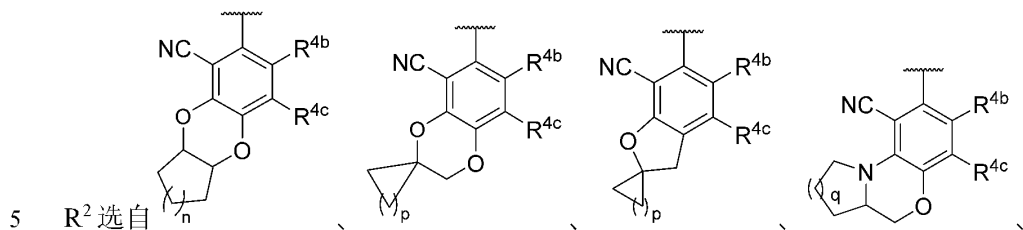


中 R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基; R^5 为氢原子; R^2 选自

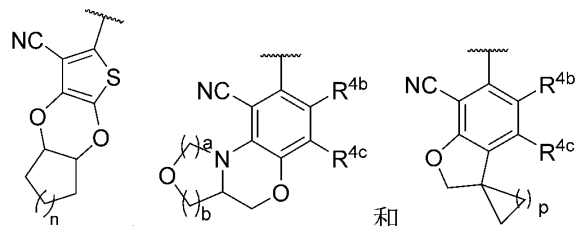


; n 为 0; p 为 1; q 为 1; a

为 2; b 为 1; R^{4b} 为卤素; R^{4c} 为氢原子或卤素。在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{3a} 为 C_{1-6} 氘代烷基; R^5 为氢原子;



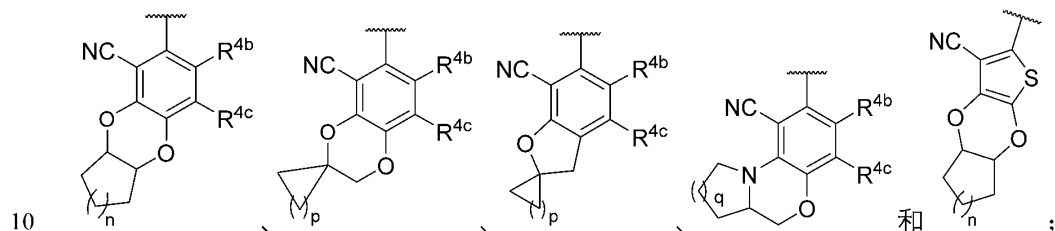
5 R^2 选自



; n 为 0、1 或 2; p 为 1、2 或 3; q

为 1 或 2; a 为 1 或 2; b 为 1 或 2; R^{4b} 为卤素; R^{4c} 为氢原子或卤素。

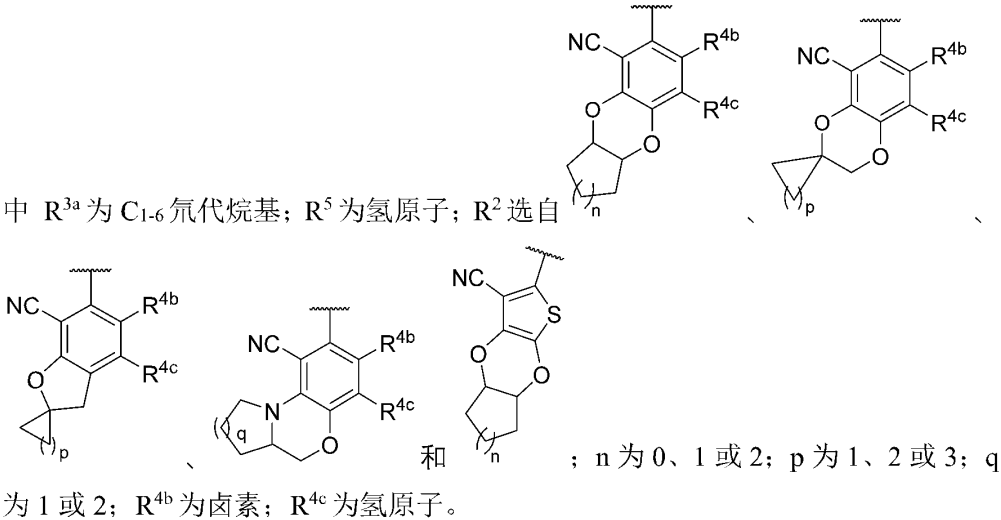
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基; R^5 选自氢原子、卤素和氰基; R^2 选自



10

n 为 0、1 或 2; p 为 1、2 或 3; q 为 1 或 2; R^{4b} 为卤素; R^{4c} 为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其



在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其

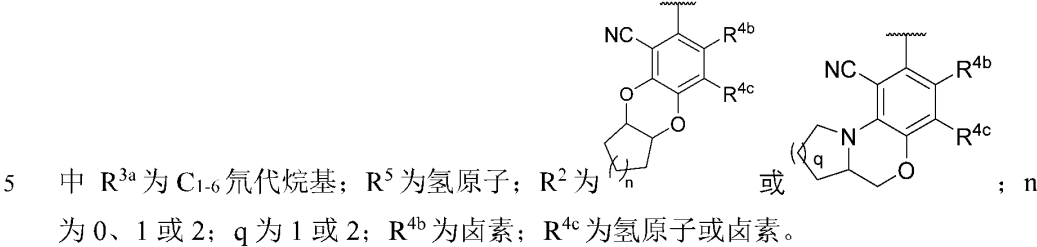
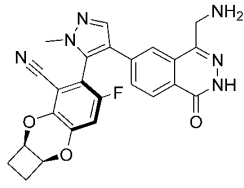
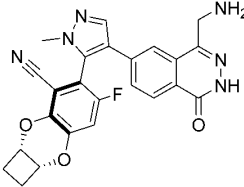
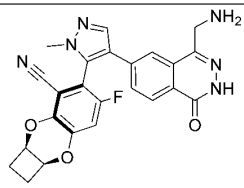
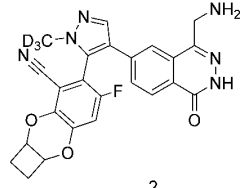
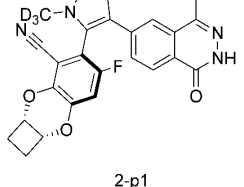
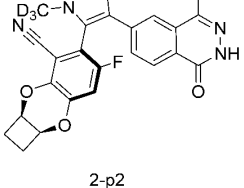
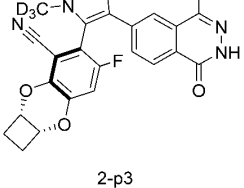
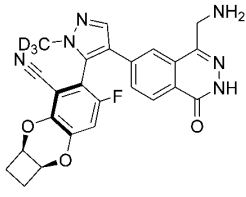
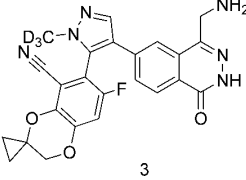
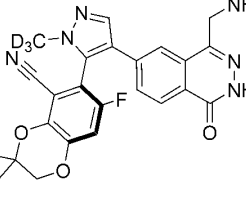
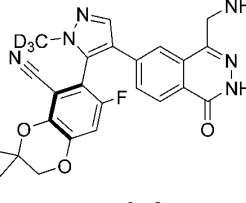
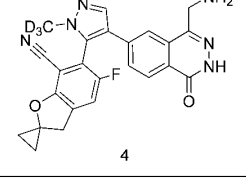
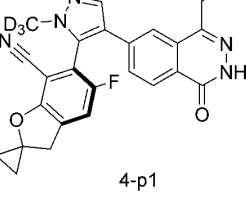
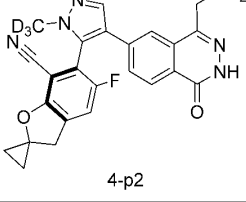
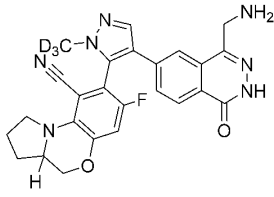
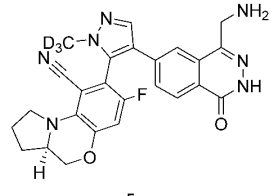
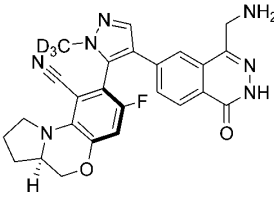
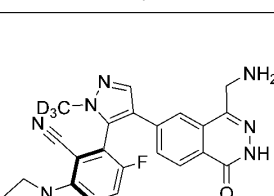
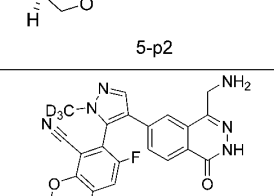
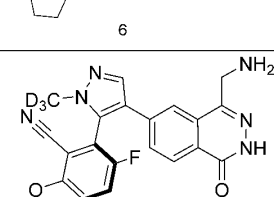
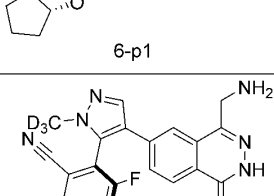


表 A 本公开的典型化合物包括但不限于:

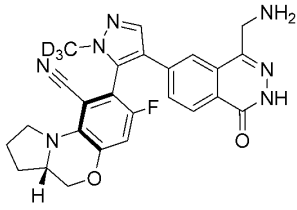
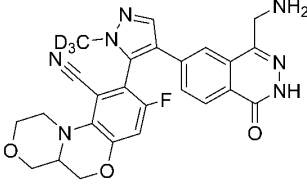
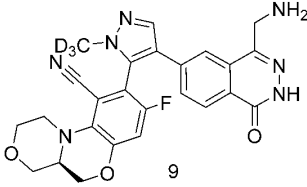
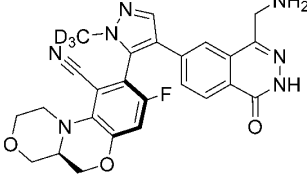
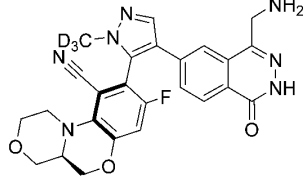
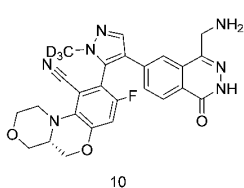
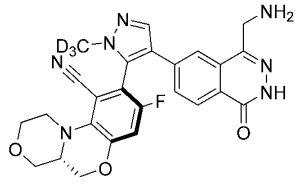
化合物编号	化合物结构	命名
1		5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2a,8a-四氢苯并[b]环丁烷并[e][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 1
1-p1		(M)-(2aS,8aR)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2a,8a-四氢苯并[b]环丁烷并[e][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 1-p1

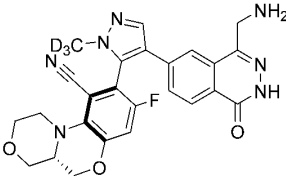
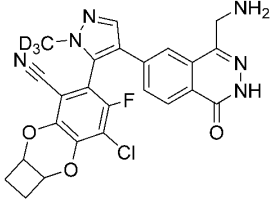
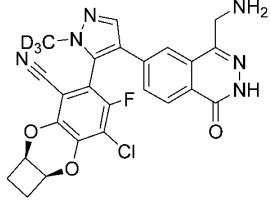
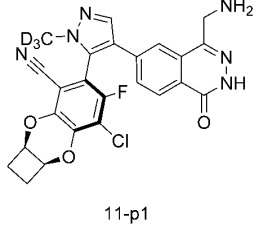
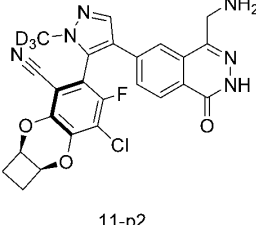
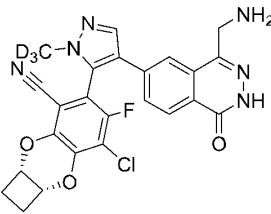
1-p2	 1-p2	(<i>M</i>)-(2 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 1-p2
1-p3	 1-p3	(<i>P</i>)-(2 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 1-p3
1-p4	 1-p4	(<i>P</i>)-(2 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 1-p4
2	 2	5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 2
2-p1	 2-p1	(<i>M</i>)-(2 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 2-p1
2-p2	 2-p2	(<i>M</i>)-(2 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 2-p2
2-p3	 2-p3	(<i>P</i>)-(2 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 2-p3

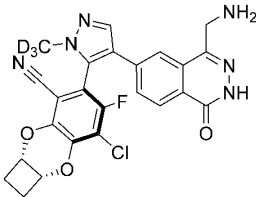
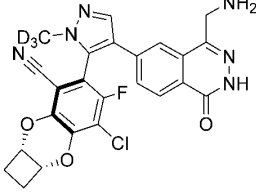
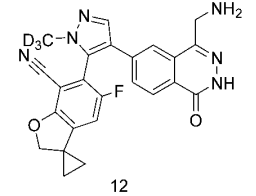
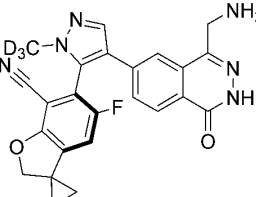
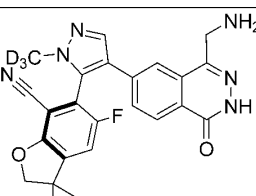
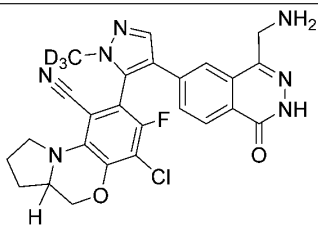
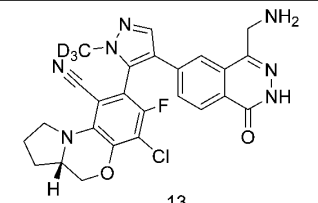
2-p4	 2-p4	(P)-(2aR,8aS)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡啶-5-基)-6-氟-1,2,2a,8a-四氢苯并[b]环丁烷并[e][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 2-p4
3	 3	7-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡啶-5-基)-6-氟-3H-螺[苯并[b][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-8-甲腈 3
3-p1	 3-p1	(M)-7-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡啶-5-基)-6-氟-3H-螺[苯并[b][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-8-甲腈 3-p1
3-p2	 3-p2	(P)-7-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡啶-5-基)-6-氟-3H-螺[苯并[b][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-8-甲腈 3-p2
4	 4	6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡啶-5-基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-7-甲腈 4
4-p1	 4-p1	(M)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡啶-5-基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-7-甲腈 4-p1
4-p2	 4-p2	(P)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡啶-5-基)-5-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-7-甲腈 4-p2

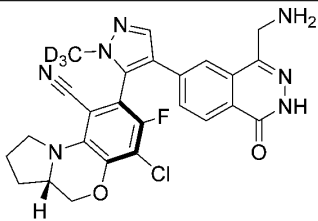
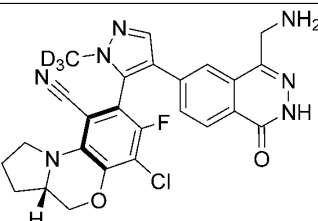
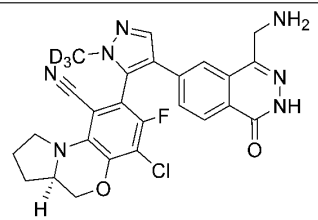
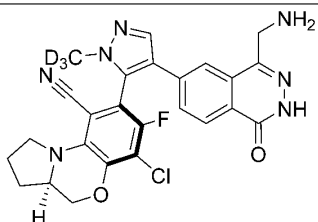
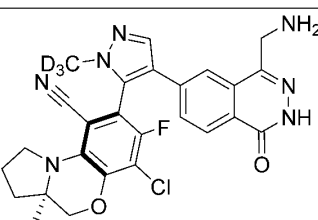
		8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈
5		(<i>R</i>)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈 5
5-p1		(<i>M</i>)-(<i>R</i>)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈 5-p1
5-p2		(<i>P</i>)-(<i>R</i>)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈 5-p2
6		6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]戊环并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 6
6-p1		(<i>M</i>)-(3 <i>aS</i> ,9 <i>aR</i>)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]戊环并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 6-p1
6-p2		(<i>M</i>)-(3 <i>aR</i> ,9 <i>aS</i>)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]戊环并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 6-p2

6-p3		(P)-(3 <i>aS</i> ,9 <i>aR</i>)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]戊环并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 6-p3
6-p4		(P)-(3 <i>aR</i> ,9 <i>aS</i>)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]戊环并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 6-p4
7		2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> -四氢环丁烷并[<i>b</i>]噻吩并[2,3- <i>e</i>][1,4]二氧杂己环-3-甲腈 7
7-p1		(4 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i>)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> -四氢环丁烷并[<i>b</i>]噻吩并[2,3- <i>e</i>][1,4]二氧杂己环-3-甲腈 7-p1
7-p2		(4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> -四氢环丁烷并[<i>b</i>]噻吩并[2,3- <i>e</i>][1,4]二氧杂己环-3-甲腈 7-p2
8		(<i>S</i>)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈 8
8-p1		(<i>M</i>)-(<i>S</i>)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈 8-p1

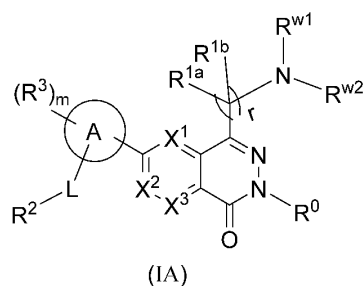
8-p2		(P)-(S)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 8-p2
		9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4a,5-四氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪并[4,3-d][1,4]噁嗪-10-甲腈
9		(R)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4a,5-四氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪并[4,3-d][1,4]噁嗪-10-甲腈 9
9-p1		(M)-(R)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4a,5-四氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪并[4,3-d][1,4]噁嗪-10-甲腈 9-p1
9-p2		(P)-(R)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4a,5-四氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪并[4,3-d][1,4]噁嗪-10-甲腈 9-p2
10		(S)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4a,5-四氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪并[4,3-d][1,4]噁嗪-10-甲腈 10
		(M)-(S)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4a,5-四氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪并

		[4,3- <i>d</i>][1,4]噁嗪-10-甲腈
		(<i>P</i>)-(<i>S</i>)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4 <i>a</i> ,5-四氢-4 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪并[4,3- <i>d</i>][1,4]噁嗪-10-甲腈
		5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈
		(2 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈
11-p1	 11-p1	(<i>M</i>)-(2 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 11-p1
11-p2	 11-p2	(<i>P</i>)-(2 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 11-p2
		(2 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈

11-p3	 11-p3	(<i>M</i>)-(2 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 11-p3
11-p4	 11-p4	(<i>P</i>)-(2 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>e</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 11-p4
12	 12	6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-甲腈 12
		(<i>M</i>)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-甲腈
		(<i>P</i>)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-5-氟-2 <i>H</i> -螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-甲腈
	 13	8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈
13	 13	(<i>S</i>)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3 <i>a</i> ,4-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]噁嗪-9-甲腈 13

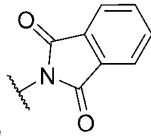
13-p1	 13-p1	(M)-(S)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 13-p1
13-p2	 13-p2	(P)-(S)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 13-p2
		(R)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈
		(M)-(R)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈
		(P)-(R)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈

本公开的另一方面涉及一种通式(IA)所示的化合物或其盐：



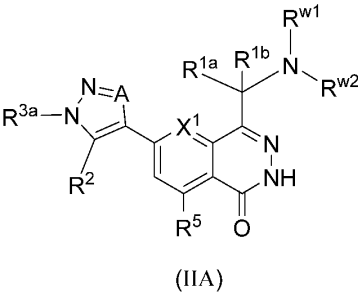
其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;
 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;
或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

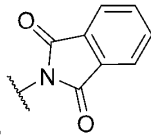


相连氮原子一起形成);

5 环 A、L、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^0 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、m 和 r 如通式(I)中所定义。
本公开的另一方面涉及一种通式(IIA)所示的化合物或其盐:

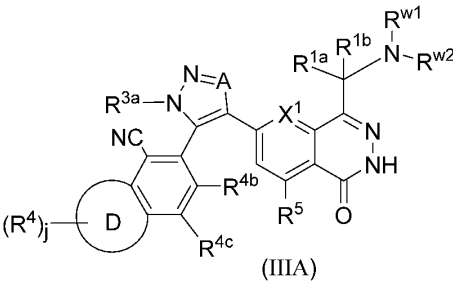


其中:
 R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;
10 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;
或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

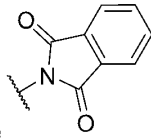


相连氮原子一起形成);

A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^5 如通式(II)中所定义。
本公开的另一方面涉及一种通式(IIIA)所示的化合物或其盐:



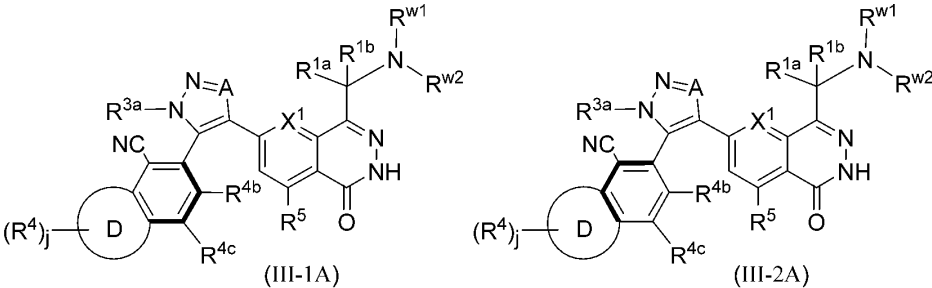
15 其中:
 R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;
 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;
或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



相连氮原子一起形成

环 D、A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R⁴、R^{4b}、R^{4c}、R⁵ 和 j 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种通式(III-1A)或通式(III-2A)所示的化合物或其盐：



5

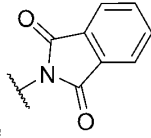
其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为，R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

10

或者，R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

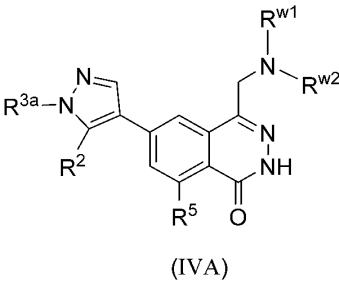


相连氮原子一起形成

环 D、A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R⁴、R^{4b}、R^{4c}、R⁵ 和 j 如通式(III-1)或通式(III-2)

中所定义。

本公开的另一方面涉及一种通式(IVA)所示的化合物或其盐：



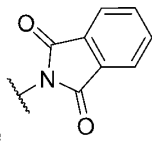
15

其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为，R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

或者，R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

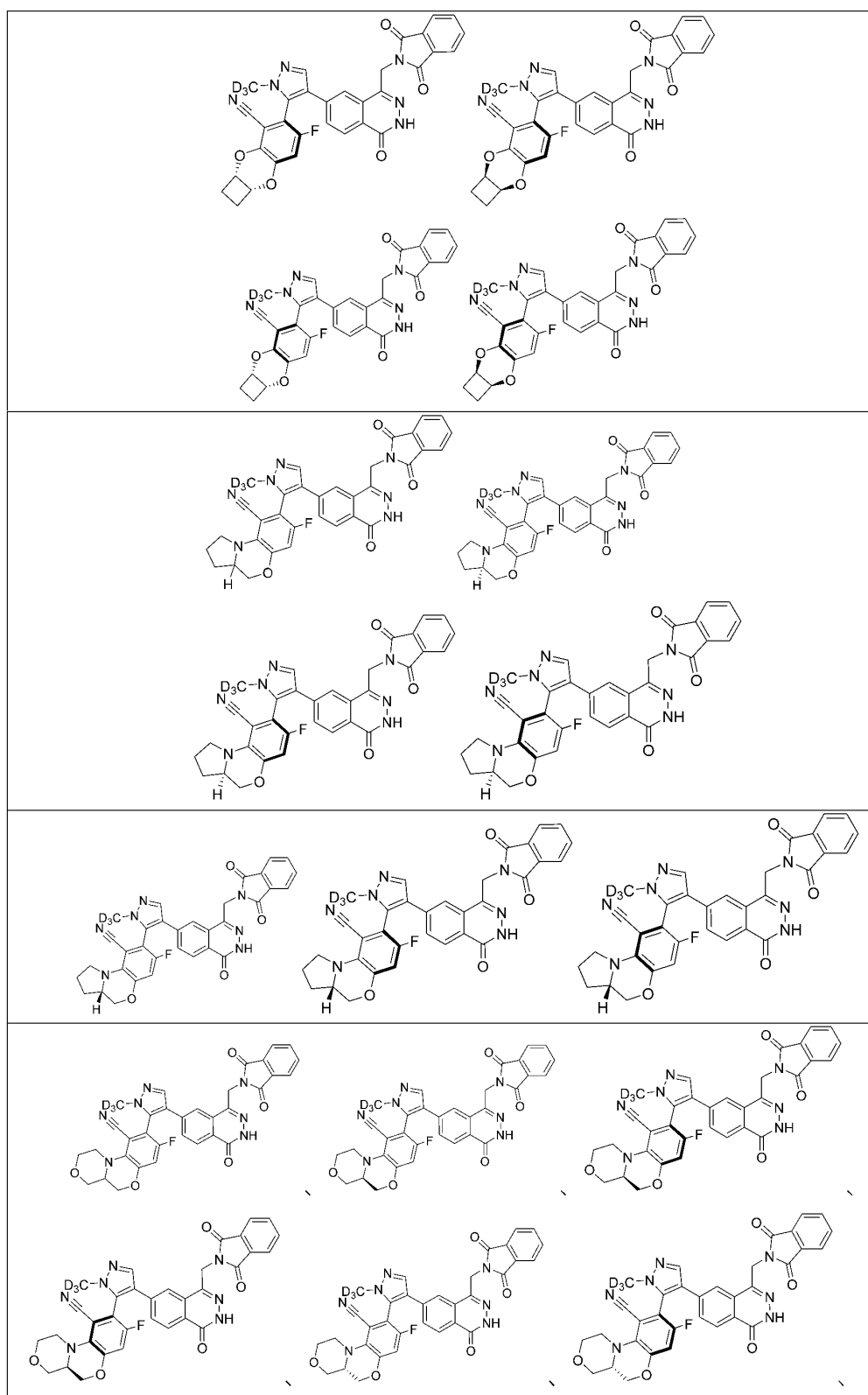


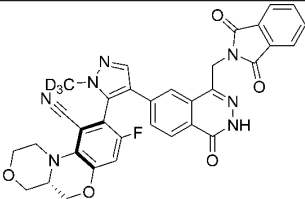
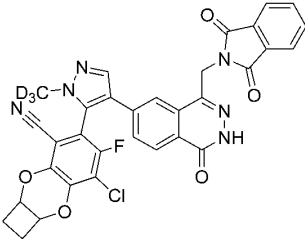
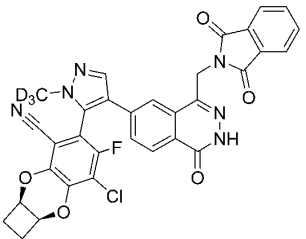
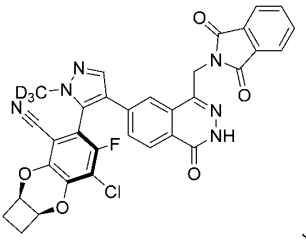
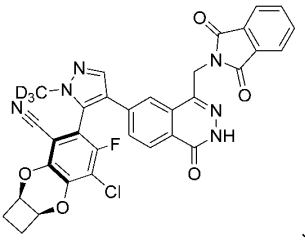
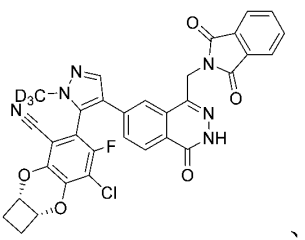
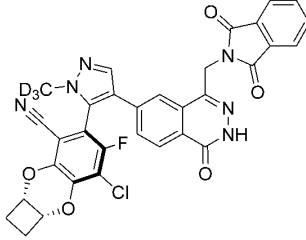
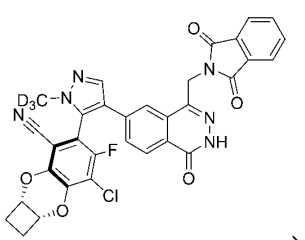
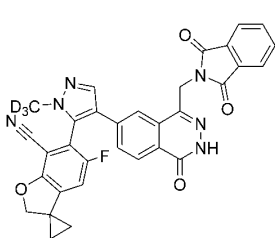
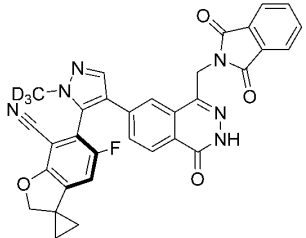
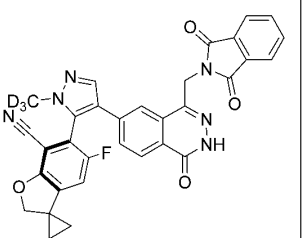
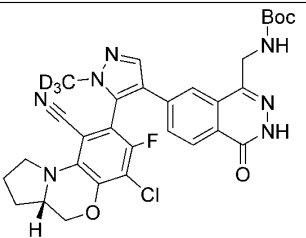
相连氮原子一起形成)

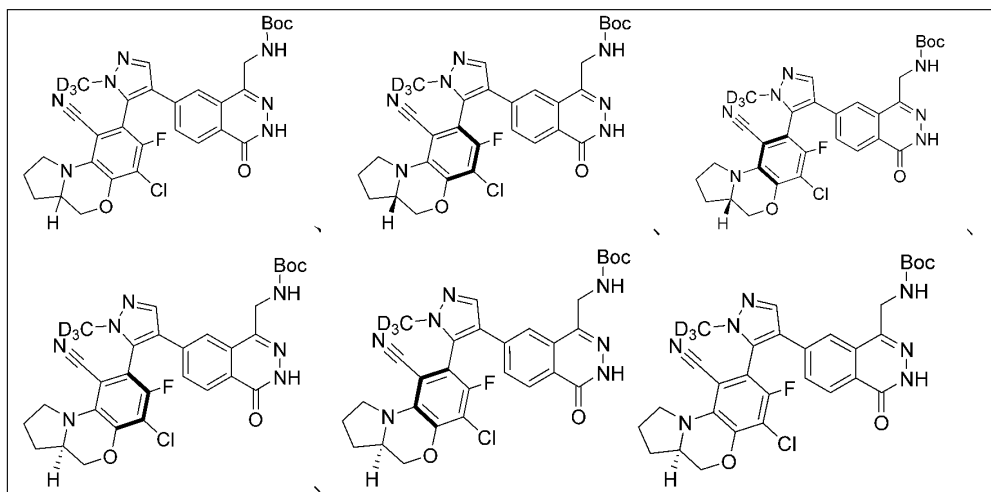
R²、R^{3a} 和 R⁵ 如通式(IV)中所定义。

表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

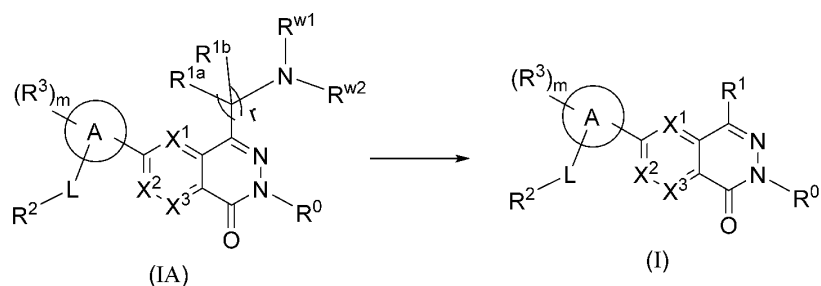
化合物编号	化合物结构	命名
11		5-(4-(4-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>c</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 11
2d		5-(4-(4-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -四氢苯并[<i>b</i>]环丁烷并[<i>c</i>][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 2d



		
	      	
	  	
13e	 13e	(S)-((7-(5-(6-氯-9-氰基-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基)-1-(甲基-d ₃)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 13e



本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IA)所示的化合物或其盐脱去氨基保护基，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为， R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

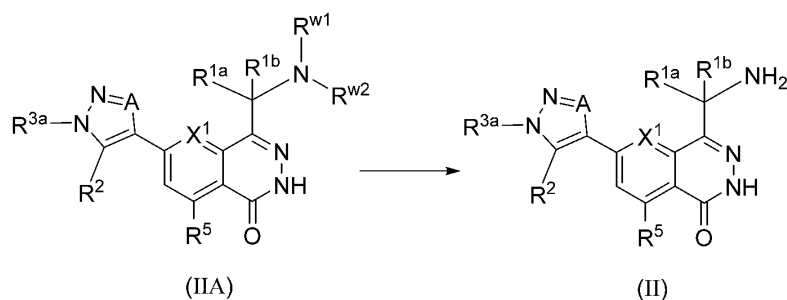
或者， R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

10 相连氮原子一起形成)；

R^1 为 $-(CR^{1a}R^{1b})_r-NH_2$ ；

环 A、L、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^0 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、m 和 r 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



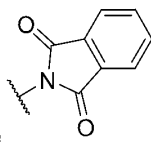
通式(IIA)所示的化合物或其盐脱去氨基保护基, 得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

5 R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;

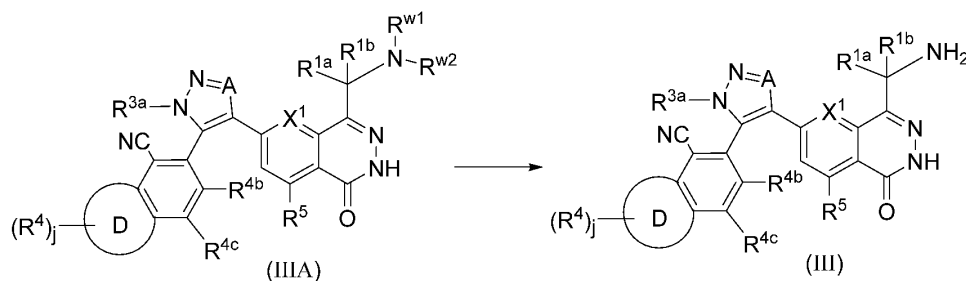
或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



相连氮原子一起形成);

A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^5 如通式(II)中所定义。

10 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



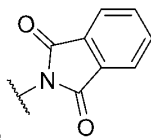
通式(IIIA)所示的化合物或其盐脱去氨基保护基, 得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐;

15 其中:

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;

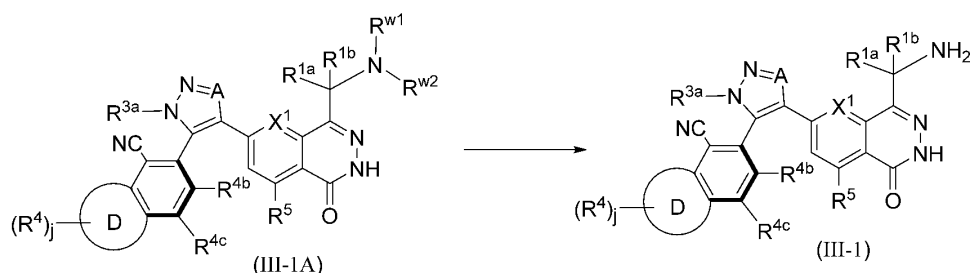
或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



相连氮原子一起形成);

20 环 D、A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 和 j 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



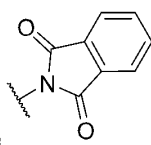
通式(III-1A)所示的化合物或其盐脱去氨基保护基，得到通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为， R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

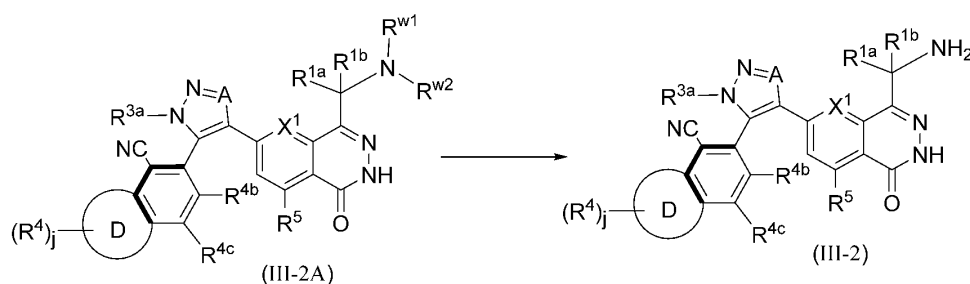
或者， R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



相连氮原子一起形成)；

环 D、A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 和 j 如通式(III-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



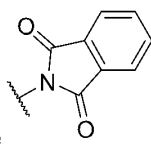
通式(III-2A)所示的化合物或其盐脱去氨基保护基，得到通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为， R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

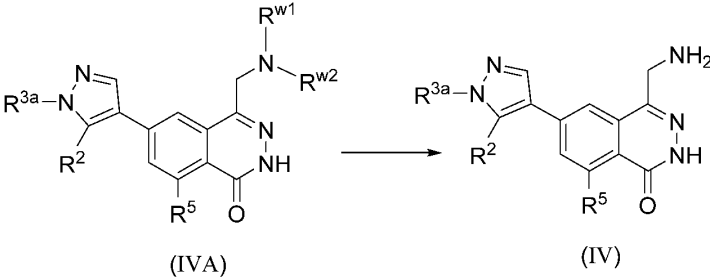
或者， R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



相连氮原子一起形成)；

环 D、A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R⁴、R^{4b}、R^{4c}、R⁵ 和 j 如通式(III-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



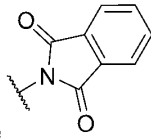
5 通式(IVA)所示的化合物或其盐脱去氨基保护基，得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为，R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

10 或者，R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

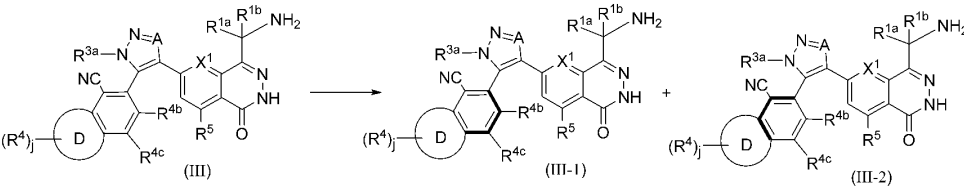


相连氮原子一起形成

R²、R^{3a} 和 R⁵ 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

15



通式(III)所示的化合物或其可药用的盐经过拆分得到通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

20 环 D、A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R⁴、R^{4b}、R^{4c}、R⁵ 和 j 如通式(III-1)或通式(III-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

25 本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通

式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备PRMT5抑制剂中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备PRMT5-MTA复合物抑制剂中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备治疗和/或预防MTAP缺乏和/或MTA蓄积性疾病的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备治疗和/或预防由PRMT5介导的疾病或病症的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的用途。

本公开进一步涉及一种抑制PRMT5的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种抑制PRMT5-MTA复合物的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防MTAP缺乏和/或MTA蓄积性疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防由PRMT5介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者抑制有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作PRMT5抑制剂。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用作 PRMT5-MTA 复合物抑制剂。

5 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于抑制 PRMT5。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于抑制 PRMT5-MTA 复合物。

10 本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于治疗 and/或预防 MTAP 缺乏和/或 MTA 蓄积性疾病。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于15 治疗 and/或预防由 PRMT5 介导的疾病或病症。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)、通式(IV)以及表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于20 治疗 and/或预防癌症。

在一些实施方案中,本公开所述的由 PRMT5 介导的疾病或病症为癌症。

20 在一些实施方案中,本公开所述的 MTAP 缺乏和/或 MTA 蓄积性疾病为癌症。

在一些实施方案中,本公开所述的癌症选自肺癌(如非小细胞肺癌)、肾癌、肝癌(如肝细胞癌)、头颈癌、食管癌(又叫食道癌)、淋巴瘤(如弥漫大B-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、T-细胞或B-细胞源的淋巴样恶性肿瘤、滤泡性淋巴瘤)、成胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤、结直肠癌25 (如结肠癌和直肠癌)、恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST,又叫恶性周围神经鞘膜瘤)、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、阴道癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、精原细胞瘤、骨髓瘤(如多发性骨髓瘤)、白血病(如急性白血病、慢性白血病、骨髓性白血病、骨髓纤维化、红白血病)、听神经瘤、基底细胞癌、脑癌、支气管癌、肉瘤(如软骨肉瘤、软组织肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、粘液肉瘤、成骨源性肉瘤、横纹肌肉瘤、尤文氏瘤)、绒毛膜癌、颅咽管瘤、囊腺癌、血管内皮细胞瘤、室管膜瘤、上皮癌、胶质瘤、星形细胞癌、成血管细胞瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、间皮瘤、成神经细胞瘤、骨癌、鼻咽癌、口腔癌、喉癌、甲状腺癌、成视网膜细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌(如头颈鳞状细胞癌)、滑膜瘤、汗腺癌和骨髓增生异常综35 合征;在一些实施方案中,所述的癌症选自卵巢癌、淋巴瘤、胰腺癌、膀胱癌、胃癌、结直肠癌、胆管癌、间皮瘤、恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST)、胶质母细胞

瘤和肺癌；在一些实施方案中，所述的癌症选自肺癌、间皮瘤、恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST)和胰腺癌；在一些实施方案中，所述的癌症选自肝癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌和头颈癌。

在一些实施方案中，本公开所述的癌症为 MTAP 相关癌症。

5 在一些实施方案中，本公开所述的肺癌为非小细胞肺癌。

另一方面，本公开所述癌症选自以下组成的群组：

心脏：肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；

10 肺：支气管肺癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤；

胃肠道：食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、毒蛇瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)；

15 泌尿生殖道：肾脏(腺癌、Wilm瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤)；

20 肝脏：肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤；

胆道：胆囊癌、壶腹癌、胆管癌；

25 骨：成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨性外生骨疣(osteochondroma)(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤和巨细胞瘤；

30 神经系统：颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜(脑脊膜瘤、脑脊膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、神经管母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiform)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤(例如恶性外周神经鞘膜瘤)、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑脊膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)；

35 妇科学的：子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌)、粒-膜细胞肿瘤(granulosa-thecal cell tumor)、支持-间质细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)；

血液学的：血液(骨髓性白血病(急性的和慢性的)、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)；

5 皮肤：恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、葡萄胎发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病；
和肾上腺：神经母细胞瘤。

在某些实施例中，癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性
10 化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

作为一般性指导，活性化合物在一些实施方案中是以单位剂量的方式，或者
15 是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药
20 方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些
25 实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99%
30 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的药学上可接受的赋形剂。

35 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以

不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

5 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗
10 氧化剂保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒
15 或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

20 本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

25 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

30 可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量
35 或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C₁₋₂₀ 烷基）。所述烷基在一些实施方案中具有 1 至 12 个碳原子的烷基（即 C₁₋₁₂ 烷基），在一些实施方案中具有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C₁₋₆ 烷基）。非限制性的实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“亚烷基”指二价烷基，其中烷基如上所定义，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C₁₋₂₀ 亚烷基）。所述亚烷基在一些实施方案中具有 1 至 12 个碳原子的亚烷基（即 C₁₋₁₂ 亚烷基），在一些实施方案中具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基（即 C₁₋₆ 亚烷基）。非限制性的实例包括：-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C₂₋₁₂ 烯基）。所述烯基在一些实施方案中具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C₂₋₆ 烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一

些实施方案中选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，
5 其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C₂₋₁₂ 炔基）。所述炔基在一些实施方案中具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C₂₋₆ 炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。
10

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。
15

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环（即单环环烷基）或多环系统（即多环环烷基），其具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元环烷基）。所述环烷基在一些实施方案中具有 3 至 12 个环原子的环烷基（即 3 至 12 元环烷基），在一些实施方案中具有 3 至 8 个环原子的环烷基（即 3 至 8 元环烷基），在一些实施方案中具有 3 至 6 个环原子的环烷基（即 3 至 6 元环烷基）。
20

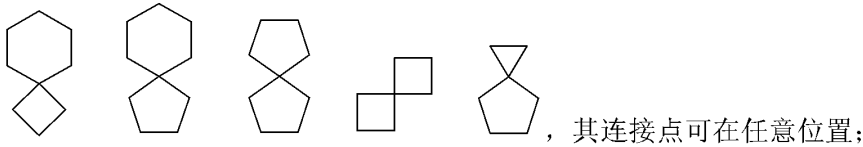
所述的单环环烷基，非限制性的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

25 所述的多环环烷基包括：螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

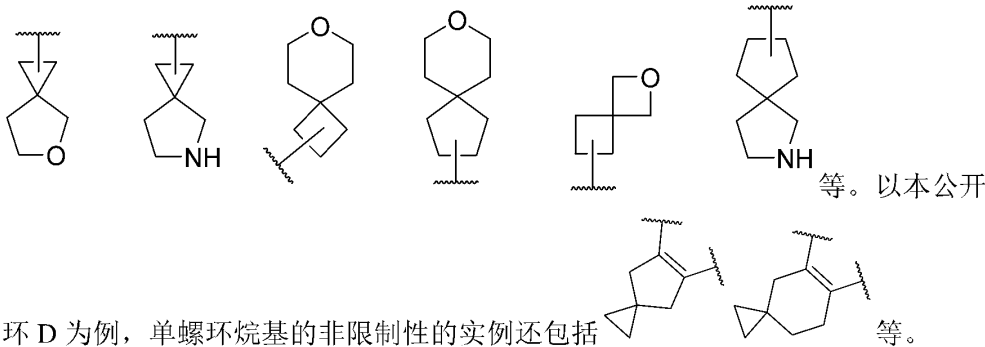
双环环烷基包括：单螺环烷基、双环稠环烷基和双环桥环烷基。

术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个全碳环且连接点在该全碳环上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺环烷基）。所述螺环烷基在一些实施方案中具有 6 至 14 个环原子的螺环烷基（即 6 至 14 元螺环烷基），在一些实施方案中具有 7 至 10 个环原子的螺环烷基（即 7 至 10 元螺环烷基）。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基（如双螺环烷基等），在一些实施方案中为单螺环烷基或双螺环烷基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、
30
35

4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。非限制性的实例包括：

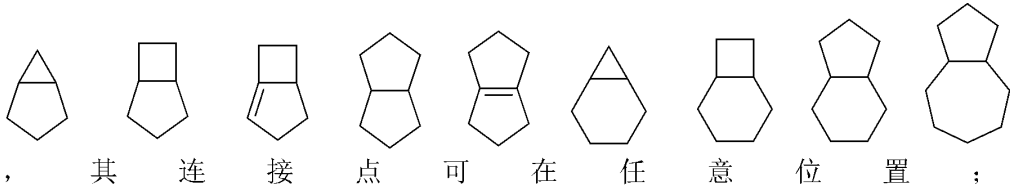


5

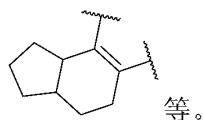
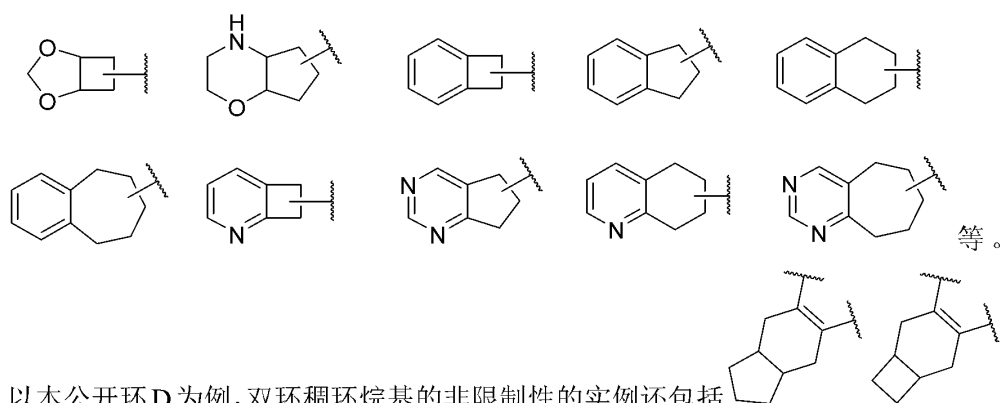


环 D 为例，单螺环烷基的非限制性的实例还包括

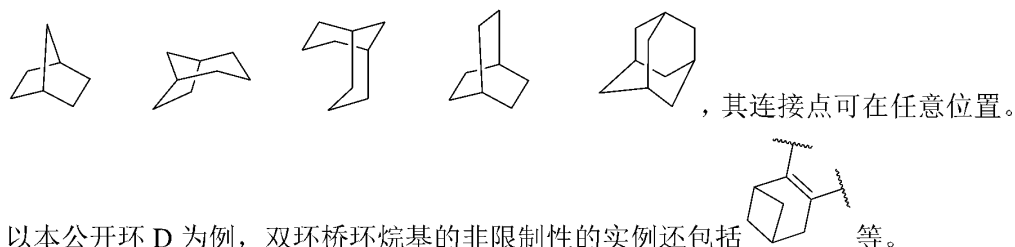
术语“稠环烷基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统，其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合，或者单环环烷基与杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环环烷基上，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠环烷基）。所述稠环烷基在一些实施方案中具有 6 至 14 个环原子的稠环烷基（即 6 至 14 元稠环烷基），在一些实施方案中具有 7 至 10 个环原子的稠环烷基（即 7 至 10 元稠环烷基）。所述稠环烷基包括双环稠环烷基和多环稠环烷基（如三环稠环烷基、四环稠环烷基等），在一些实施方案中为双环稠环烷基或三环稠环烷基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠环烷基。非限制性的实例包括：



20

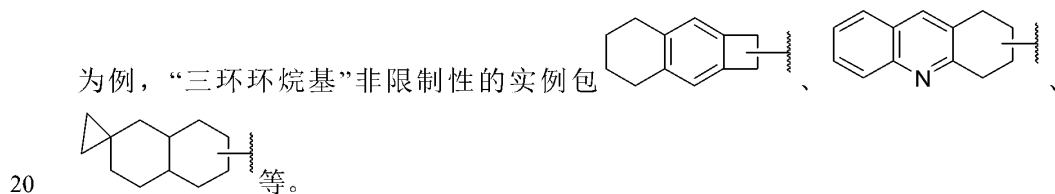


术语“桥环烷基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统，其环
 5 内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、
 12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 5 至 20 元桥环烷基）。
 所述桥环烷基在一些实施方案中具有 6 至 14 个碳原子的桥环烷基（即 6 至 14 元
 桥环烷基），在一些实施方案中具有 7 至 10 个碳原子的桥环烷基（即 7 至 10 元
 桥环烷基）。所述桥环烷基包括双环桥环烷基和多环桥环烷基（如三环桥环烷基、
 10 四环桥环烷基等），在一些实施方案中为双环桥环烷基或三环桥环烷基。非限制
 性的实例包括：



环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接
 15 点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷
 基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨
 基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

“三环环烷基”环系统中的环个数为 3 个，且连接点在全碳环上。以本公开 R²

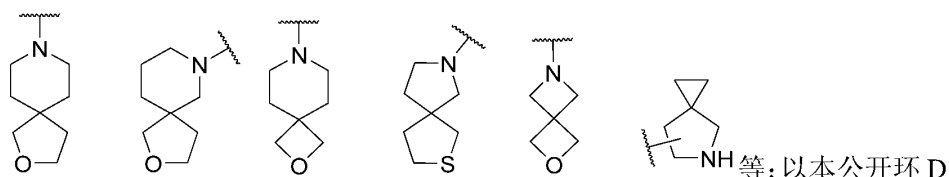


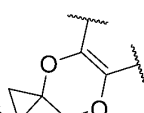
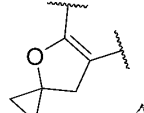
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和的单环杂环（即单环杂环基）或多环杂环系

统（即多环杂环基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），且具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基）。所述杂环基在一些实施方案中具有 3 至 12 个环原子的杂环基（即 3 至 12 元杂环基）；在一些实施方案中具有 3 至 8 个环原子的杂环基（即 3 至 8 元杂环基）；在一些实施方案中具有 3 至 6 个环原子的杂环基（即 3 至 6 元杂环基）；在一些实施方案中具有 5 或 6 个环原子的杂环基（即 5 或 6 元杂环基）。

所述的单环杂环基，非限制性的实例包括：吡咯烷基、二氢吡咯基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。

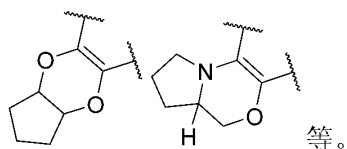
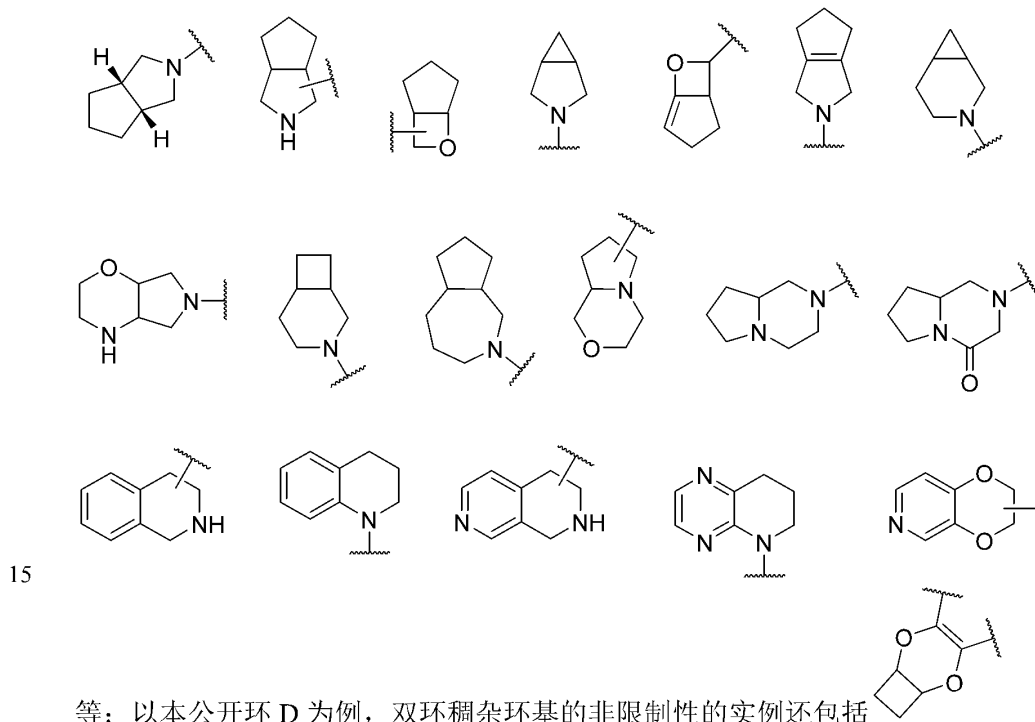
所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺杂环基）。所述螺杂环基在一些实施方案中具有 6 至 14 个环原子的螺杂环基（即 6 至 14 元螺杂环基），在一些实施方案中具有 7 至 10 个环原子的螺杂环基（即 7 至 10 元螺杂环基）；在一些实施方案中具有 7 至 9 个环原子的螺杂环基（即 7 至 9 元螺杂环基）；在一些实施方案中具有 7 或 8 个环原子的螺杂环基（即 7 或 8 元螺杂环基）。所述螺杂环基包括单螺杂环基和多螺杂环基（如双螺杂环基等），在一些实施方案中为单螺杂环基或双螺杂环基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺杂环基。非限制性的实例包括：



例如，单螺杂环基的非限制性的实例还包括 、 等。

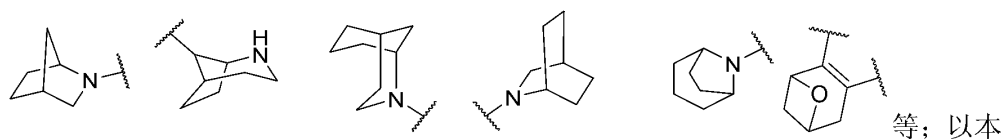
术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧

和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠杂环基）。所述稠杂环基在一些实施方案中具有 6 至 14 个环原子的稠杂环基（即 6 至 14 元稠杂环基），在一些实施方案中具有 7 至 10 个环原子的稠杂环基（即 7 至 10 元稠杂环基）；在一些实施方案中具有 7 至 9 个环原子的稠杂环基（即 7 至 9 元稠杂环基）；在一些实施方案中具有 8 或 9 个环原子的稠杂环基（即 8 或 9 元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），在一些实施方案中为双环稠杂环基或三环稠杂环基，在一些实施方案中为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



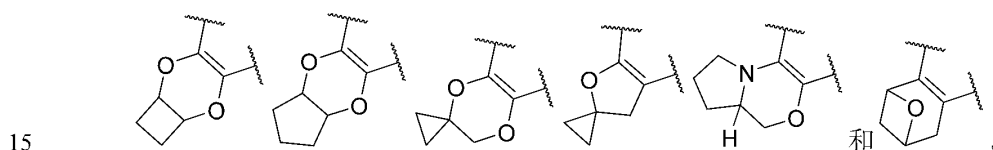
术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，并且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选

自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元桥杂环基）。所述桥杂环基在一些实施方案中具有 6 至 14 个环原子的桥杂环基（即 6 至 14 元桥杂环基），在一些实施方案中具有 7 至 10 个环原子的桥杂环基（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基（如三环桥杂环基、四环桥杂环基等），在一些实施方案中为双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括：



公开环 D 为例，双环桥杂环基的非限制性的实例还包括

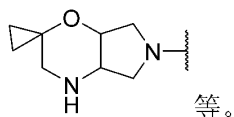
“双环杂环基”包括双环稠杂环基、单螺杂环基和双环桥杂环基，在一些实施方案中为 7 至 9 元双环杂环基，在一些实施方案中为 8 或 9 元双环杂环基，在一些实施方案中为 8 元双环杂环基；以本公开环 D 为例，“双环杂环基”的非限制性的实例包括：



“三环杂环基”环系统中的环个数为 3 个，且连接点在单环杂环上。以本公开



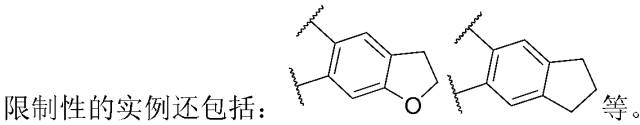
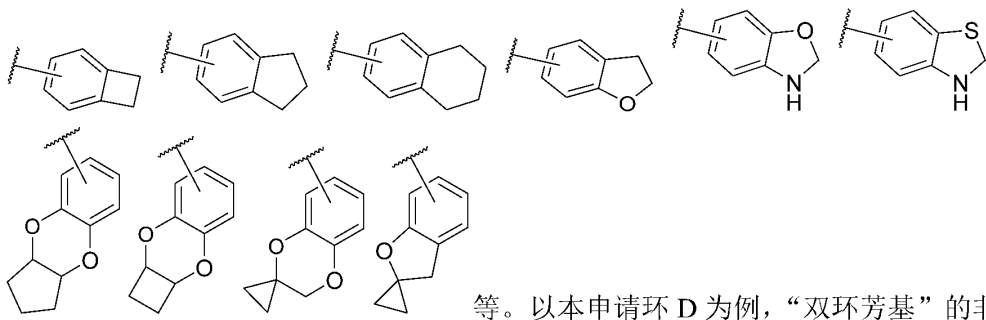
R^2 为例，“三环杂环基”非限制性的实例包括



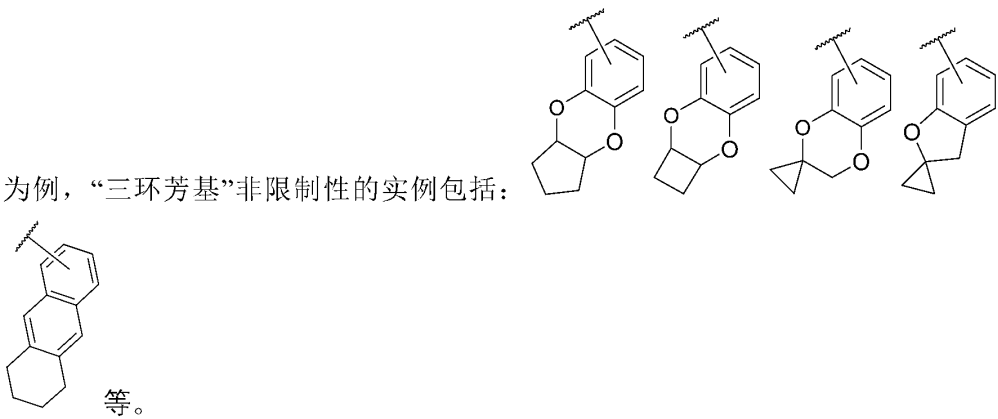
杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 22 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13、

14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 个) 环原子 (即 6 至 22 元芳基)。所述芳基在一些实施方案中具有 6 至 10 个环原子的芳基 (即 6 至 10 元芳基) 或具有 10 至 14 个环原子的芳基 (即 10 至 14 元芳基); 在一些实施方案中, 芳基在一些实施方案中具有 11 至 13 个环原子的芳基 (即 11 至 13 元芳基); 在一些实施方案中, 芳基在一些实施方案中具有 12 个环原子的芳基 (即 12 元芳基)。所述的单环芳基, 例如苯基。所述的多环芳基, 非限制性的实例包括: 萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合, 或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合, 其中连接点在苯基或萘基上, 并且在这种情况下, 环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数 (在一些实施方案中为双环芳基或三环芳基), 非限制性的实例包括:



“三环芳基”环系统中的环个数为 3 个, 且连接点在苯基或萘基上。三环芳基在一些实施方案中具有 10 至 14 个环原子的三环芳基 (即 10 至 14 元三环芳基); 在一些实施方案中具有 11 至 13 个环原子的三环芳基 (即 11 至 13 元三环芳基); 在一些实施方案中具有 12 个环原子的三环芳基 (即 12 元三环芳基); 以本公开 R²

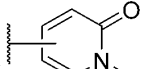


芳基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 其可以在任何可使用的连接点被取代, 取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、

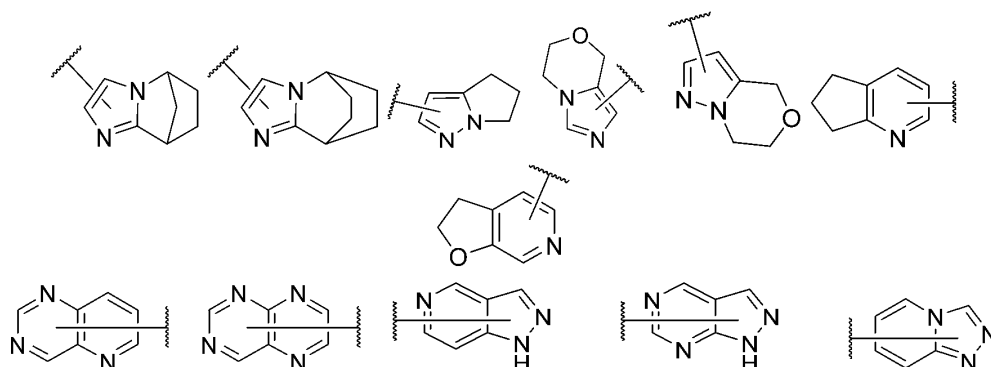
卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

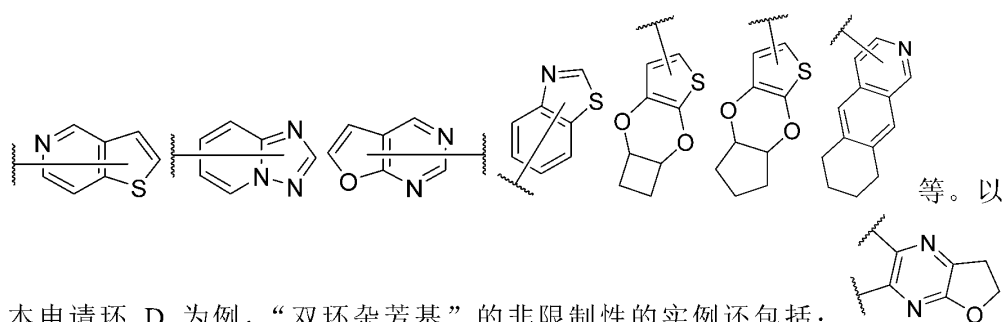
术语“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S-），其具有 5 至 22 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 个）环原子（即 5 至 22 元杂芳基）。所述杂芳基在一些实施方案中具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基）或具有 9 至 14 个环原子的杂芳基（即 9 至 14 元杂芳基）；在一些实施方案中，杂芳基具有 11 或 12 个环原子的杂芳基（即 11 或 12 元杂芳基）；在一些实施方案中，杂芳基具有 11 个环原子的杂芳基（即 11 元杂芳基）；在一些实施方案中，具有 5 或 6 个环原子的杂芳基（即 5 或 6 元杂芳基），在一些实施方案中为 5 元杂芳基。

所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-烷基吡

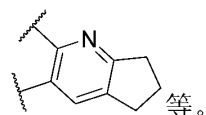
啶酮（如  等）、吡嗪基、哒嗪基等。

所述的多环杂芳基（在一些实施方案中为 9 至 14 元杂芳基），非限制性的实例包括：吲哚基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、苯并噻唑基、呋喃基等。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合，其中连接点在芳香环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂芳环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数（在一些实施方案中为双环杂芳基或三环杂芳基）。非限制性的实例包括：

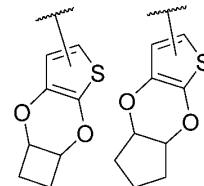




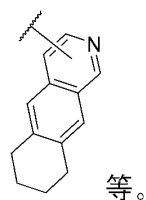
本申请环 D 为例，“双环杂芳基”的非限制性的实例还包括：



- “三环杂芳基”环系统中的环个数为 3 个，且连接点在单环杂芳环上。“三环杂芳基”在一些实施方案中具有 9 至 14 个环原子的三环杂芳基（即 9 至 14 元三环杂芳基）；在一些实施方案中具有 11 或 12 个环原子的三环杂芳基（即 11 或 12 元三环杂芳基）；在一些实施方案中具有 11 个环原子的三环杂芳基（即 12 元三环杂



芳基）。以本公开 R^2 为例，“三环杂芳基”非限制性的实例包括：



- 杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基在一些实施方案中选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

- 术语“氨基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，在氨基上引入的易于脱去的基团。非限制性的实例包括：(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、苄甲氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teoc)、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基 (Pht)、对甲苯磺酰基 (Tos)、三氟乙酰基 (Tfa)、三苯甲基 (Trt)、2,4-二甲氧基苄基 (DMB)、乙酰基、苄基、烯丙基、对甲氧苄基等。

- 术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-, 其中杂芳基如上所定义。

术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代, 其中烷基、环烷基如上所定义。

5 术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代, 其中烷基、杂环基如上所定义。

术语“芳基烷基”指烷基被一个或多个芳基取代, 其中烷基、芳基如上所定义; 例如-CH₂Ph。

术语“杂芳基烷基”指烷基被一个或多个杂芳基取代, 其中烷基、杂芳基如上所定义。术语“烷硫基”指烷基-S-, 其中烷基如上所定义。

10 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代, 其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代, 其中烷氧基如上所定义; 例如-OCF₃。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代, 其中烷基如上所定义; 例如-CD₃。

15 术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代, 其中烷基如上所定义; 例如-CH₂OH。

术语“氘代烷氧基”指烷氧基被一个或多个氘原子取代, 其中烷氧基如上所定义; 例如-OCD₃。

20 术语“烷氧基烷基”指烷基被一个或多个烷氧基取代, 其中烷基、烷氧基如上所定义; 例如-CH₂OCH₃。

术语“氨基烷基”指烷基被一个或多个氨基取代, 其中烷基如上所定义; 例如-CH₂NH₂。

术语“甲叉基”指=CH₂。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

25 术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

30 术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

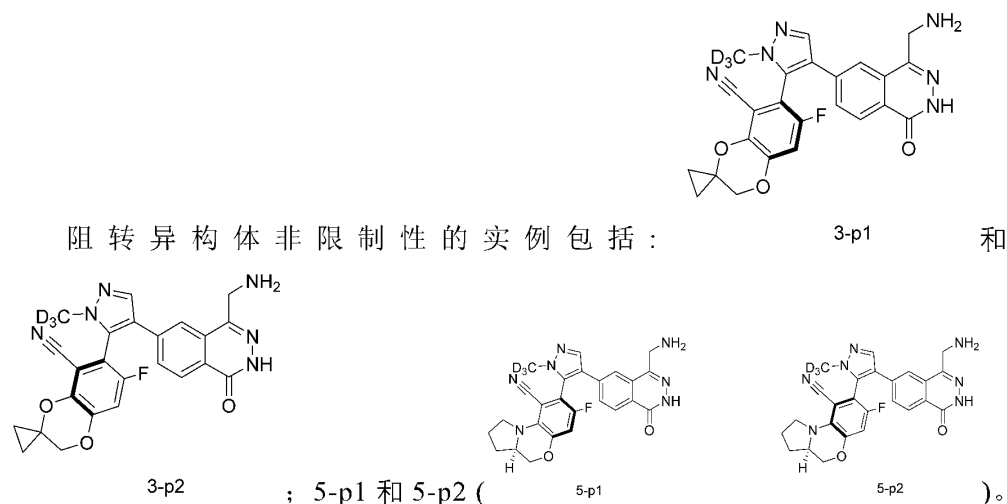
术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-, 其中烷基和环烷基如上所定义。

35 本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式(或 *Z* 和 *E*) 异构体、

(-)-和(+)-异构体、(R)-和(S)-对映异构体、非对映异构体、(D)-和(L)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围。可以通过手性合成、手性试剂或者其
 5 或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(R)-和(S)-对映异构体以及(D)-和(L)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。
 10

阻转异构体的构型可以使用命名法 (M)- 和 (P)- 来描述取代基的相对位置 (参考 WO2022192745A1 和 *J. Med. Chem.* 2022, 65, 3, 1749–1766 等文献)。



15 本公开所述化合物的化学结构中，键“ $\diagup$ ”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“ $\diagup$ ”可以为“ $\diagup$ ”或“ $\diagdown$ ”，或者同时包含“ $\diagup$ ”和“ $\diagdown$ ”两种构型。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，Z型和E型均包括在内。

本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰胺亚胺等。
 20

例如，化合物应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混合物：



25

所有的互变异构形式在本公开的范围之内，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。

- 5 可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为 ^2H (氘, D)、 ^3H (氚, T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 等，在一些实施方案中为氘。

- 10 相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

- 本公开的化合物，当其一个位置被特别地指定为“氘”或“D”时，该位置应理解为氘的丰度比氘的天然丰度(其为0.015%)大至少1000倍(即至少15%的氘掺入)。
- 15 在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少1000倍(即至少15%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少2000倍(即至少30%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少3000倍(即至少45%的氘掺入)。
- 20 在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少3340倍(即至少50.1%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少3500倍(即至少52.5%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少4000倍(即至少60%的氘掺入)。
- 25 在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少4500倍(即至少67.5%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少5000倍(即至少75%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少5500倍(即至少82.5%的氘掺入)。
- 30 在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少6000倍(即至少90%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少6333.3倍(即至少95%的氘掺入)。
- 35 在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少6466.7倍(即至少97%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少6600倍(即至少99%的氘掺入)。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少6633.3倍(即至少99.5%的氘掺入)。

“任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该

事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选地（任选）被卤素或者氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，在一些实施方案中为 1~6 个，在一些实施方案中为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。治疗有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的治疗有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

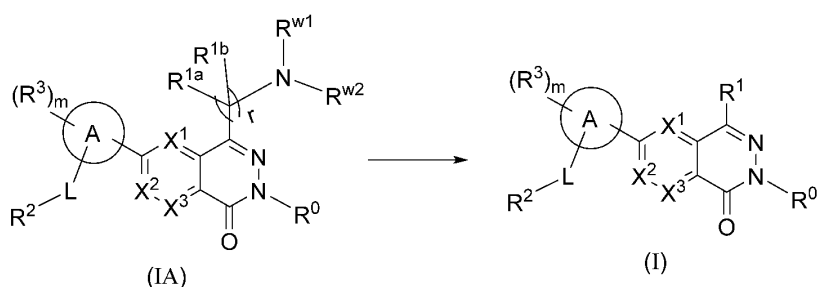
当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且在一些实施方案中在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

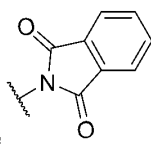
本公开通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



通式(IA)所示的化合物或其盐，在脱保护剂的作用下，脱去氨基保护基，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

- 5 R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；
 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为， R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；
 或者， R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



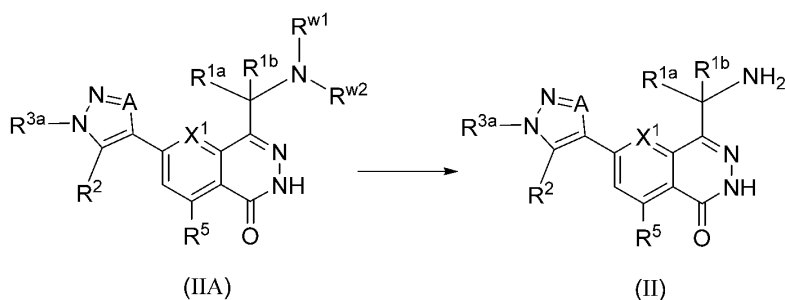
相连氮原子一起形成

R^1 为 $-(CR^{1a}R^{1b})_r-NH_2$ ；

- 10 环 A、L、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^0 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、m 和 r 如通式(I)中所定义。

方案二

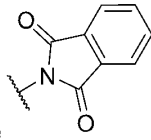
本公开通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步骤：



- 15 通式(IIA)所示的化合物或其盐，在脱保护剂的作用下，脱去氨基保护基，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

- R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；
 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为， R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；
 20 或者， R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



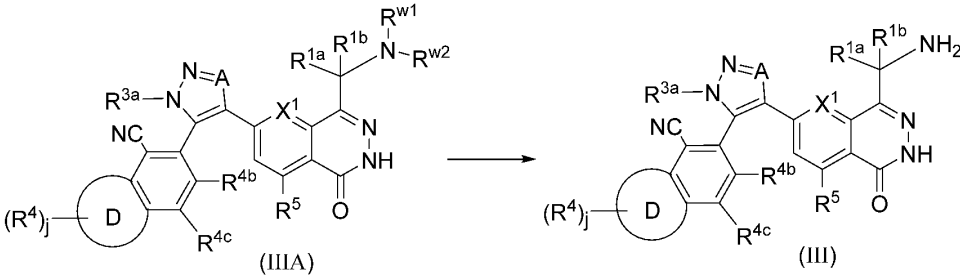
相连氮原子一起形成

A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R²、R^{3a}和 R⁵ 如通式(II)中所定义。

方案三

本公开通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下步

5 骤：



通式(III-A)所示的化合物或其盐，在脱保护剂的作用下，脱去氨基保护基，得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐；

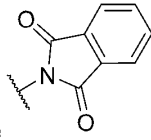
其中：

10

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为，R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

或者，R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



相连氮原子一起形成

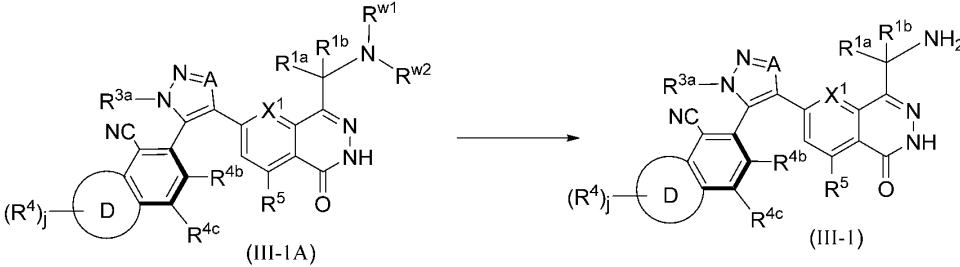
环 D、A、X¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R⁴、R^{4b}、R^{4c}、R⁵ 和 j 如通式(III)中所定义。

15

方案四

本公开通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括以下

步骤：

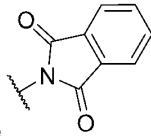


通式(III-1A)所示的化合物或其盐，在脱保护剂的作用下，脱去氨基保护基，得到通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐；

20

其中：

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;
 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;
或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

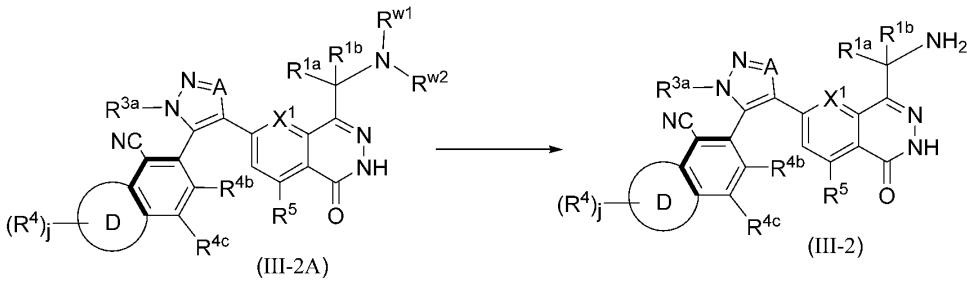


相连氮原子一起形成);

5 环 D、A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 和 j 如通式(III-1)中所定义。

方案五

本公开通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括以下步骤:



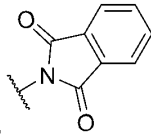
10

通式(III-2A)所示的化合物或其盐, 在脱保护剂的作用下, 脱去氨基保护基, 得到通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;
 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;
或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与

15

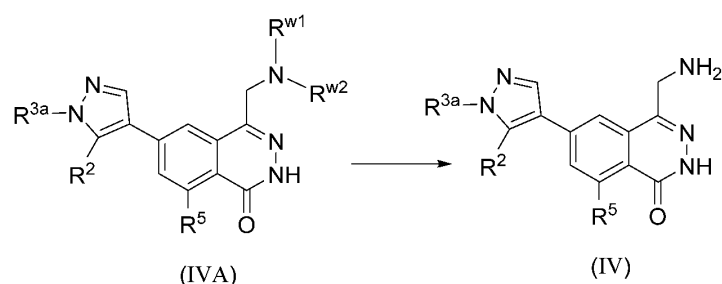


相连氮原子一起形成);

环 D、A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 和 j 如通式(III-2)中所定义。

方案六

20 本公开通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括以下步骤:



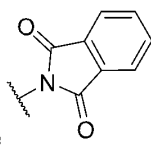
通式(IVA)所示的化合物或其盐,在脱保护剂的作用下,脱去氨基保护基,得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

5 R^{w1} 为氢原子或氨基保护基;

R^{w2} 为氢原子或氨基保护基; 条件为, R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基;

或者, R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基(即 R^{w1} 和 R^{w2} 与



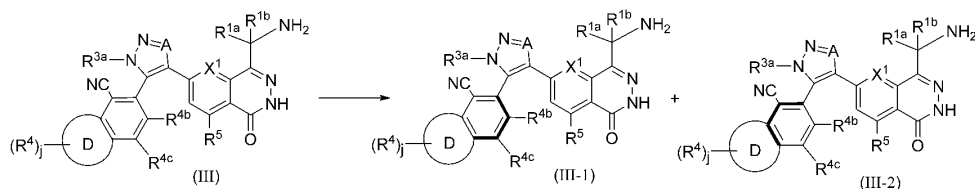
相连氮原子一起形成);

R^2 、 R^{3a} 和 R^5 如通式(IV)中所定义。

10

方案七

本公开通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,该方法包括以下步骤:



15 通式(III)所示的化合物或其可药用的盐经过拆分得到通式(III-1)和通式(III-2)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

环 D、A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 和 j 如通式(III-1)或通式(III-2)中所定义。

上述合成方案一至六中,所述氨基保护基在一些实施方案中为 Boc。

20 上述合成方案一至六中,当 R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基,脱去氨基保护基的反应可在肼、水合肼、硼氢化钠或浓 HCl 等脱保护剂的作用下进行,在一些实施方案中为水合肼。

25 上述反应在一些实施方案中在溶剂中进行,所用的溶剂包括但不限于: N-甲基吡咯烷酮、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-

二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

附图说明

图 1 显示化合物 2-p1 在 NUNU 裸小鼠体内对 Lu99 移植瘤的疗效数据。

5 图 2 显示化合物 2-p1 对 NUNU 裸小鼠体重的影响。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

10 实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE NEO 500M 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

15 MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)；waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)；THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive)。

20 高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

25 手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

30 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

35 实施例中无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

5 微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

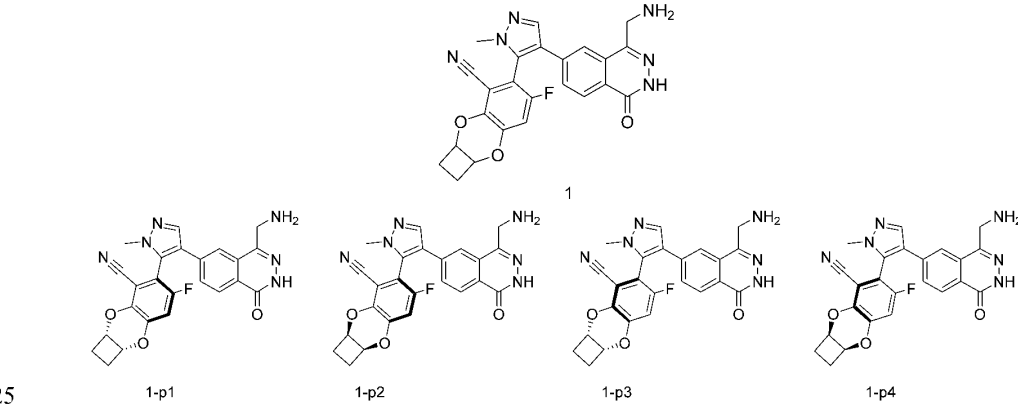
实施例 1 中无特殊说明，溶液是指水溶液。

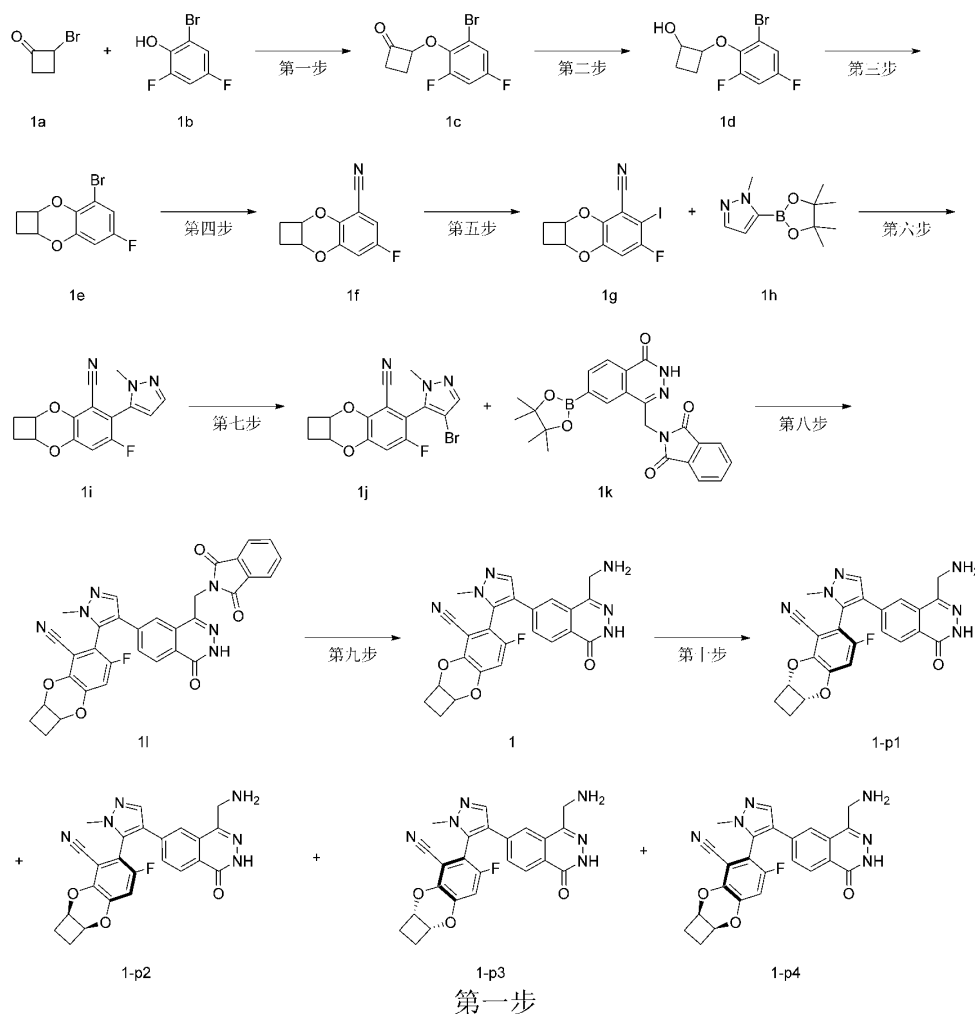
实施例 1 中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1**
(*M*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p1**
(*M*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p2**
20 (*P*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p3**
(*P*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p4**





2-(2-溴-4,6-二氟苯氧基)环丁-1-酮 **1c**

将 2-溴-4,6-二氟苯酚 **1b** (473 g, 2.04 mol, 江苏艾康)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3000 mL)中,加入碳酸钠(997.14 g, 9.41 mol), 2-溴环丁-1-酮 **1a** (410.08 g, 2.34 mol, 采用专利申请“WO2018013770”中说明书第 53 页的中间体 I-07A 公开的方法制备而得), 80°C 搅拌 2 小时。反应液降温至室温, 过滤, 滤饼用 4000 mL 乙酸乙酯洗涤, 收集滤液, 加入 4000 mL 水, 分离有机相, 水相用 500 mL 乙酸乙酯萃取一次, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1c** (260 g, 产率: 46%)。

MS *m/z* (ESI): 276.9 [M+1]。

第二步

2-(2-溴-4,6-二氟苯氧基)环丁-1-醇 **1d**

将化合物 **1c** (240 g, 822.92 mmol)溶于四氢呋喃(1500 mL), 降温至-70°C, 滴加 1M 三仲丁基硼氢化锂的四氢呋喃溶液(905 mL), 保持温度搅拌 1 小时, 滴加

500 mL 水淬灭，再加入 500 mL 1% 氢氧化钠溶液，用乙酸乙酯(500 mL×2)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后减压浓缩，即得粗品标题化合物 **1d** (272 g)，产物不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]。

5

第三步

4-溴-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环 **1e**

将化合物 **1d** (272 g, 779.71 mmol)溶于二甲亚砜(2700 mL)中，加入碳酸铯(762.13 g, 2.34 mol)，升温至 120°C 搅拌 1 小时。反应液降温至室温，加入水，用乙酸乙酯(500 mL×2)萃取，合并有机相，依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1e** (201 g，产率：69.7%)。

MS m/z (ESI): 258.9 [M+1]。

第四步

6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1f**

15 将化合物 **1e** (5.45 g, 21 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(50 mL)中，加入氰化锌(4.94 g, 42 mmol)，锌粉(1.44 g, 22.1 mmol)和四(三苯基膦)钯(1.2 g, 1.05 mmol)，氮气置换，加热到 100°C 反应 16 小时，反应液降温至室温，加入乙酸乙酯稀释后过滤，滤液依次用水，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1f** (3.52 g，产率：81.5%)。

MS m/z (ESI): 206.2 [M+1]。

第五步

6-氟-5-碘-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1g**

25 将化合物 **1f** (2.32 g, 11.3 mmol)溶于四氢呋喃(80 mL)中，冷却到 -78°C，滴加入 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(6.3 mL)，搅拌 30 分钟后加入碘(3.0 g, 11.8 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL)，搅拌反应 30 分钟，向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1g** (1.5 g，产率：40%)。

30

第六步

6-氟-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1i**

35 将 1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯 **1h** (1.78 g, 8.5 mmol，南京药石)，化合物 **1g** (1.42 g, 4.28 mmol)溶于水(6 mL)和 1,4-二氧六环(30 mL)中，再加入碳酸钠(909 mg, 8.6 mmol)和 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(292 mg, 428.29 μmol)，氮气置换，加热到 85°C 反应 16 小时，反应液减压浓缩，残余物用二氯甲烷溶解后

过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1i** (1.22 g, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 286.0 [M+1]。

第七步

- 5 5-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1j**

化合物 **1i** (1.22 g, 4.3 mmol)溶于乙腈(20 mL)中,加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (837 mg, 4.7 mmol), 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1j** (1.55 g, 产率: 99%)。

- 10 MS m/z (ESI): 364.0 [M+1]。

第八步

5-(4-(4-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1l**

- 15 氮气氛围下, 将化合物 **1j** (1.27 g, 2.94 mmol), 2-((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 **1k** (1.27 g, 2.94 mmol, 采用文献“Journal of Medicinal Chemistry, 2022, vol. 65, # 3, p. 1749 - 1766”公开的方法制备而得), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(1.95 g, 2.94 mmol), 碳酸氢钠(495 mg, 5.89 mmol)溶于 1,4-二氧六环(25 mL)和水(5 mL)中, 80°C 搅拌反应 4 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用二氯甲烷溶解后过滤, 滤液减压浓
20 缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1l** (973 mg, 产率: 56.1%)。

MS m/z (ESI): 589.2 [M+1]。

第九步至第十步

- 25 5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1**
(*M*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p1**
(*M*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p2**
30 (*P*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p3**
(*P*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **1-p4**

- 35 将化合物 **1l** (973 mg, 1.65 mmol)溶于乙醇(15 mL)中, 加入水合肼(780 mg, 13.2 mmol, 85% 纯度), 80°C 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物中加入二氯甲烷/甲醇(V:V=5:1), 搅拌 10 分钟后过滤, 滤液减压浓缩即得粗品化合物 **1** (760

mg), 化合物 1 用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs, Prep 30*150 mm, 5 μ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-42%, 流速: 30 mL/min)得到两个组分, 组分 A (180 mg, 产率: 24.5%), 组分 B (180 mg, 产率: 24.5%)。

5 组分 A: 保留时间短

MS m/z (ESI): 459.1 [M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.01 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.96-4.92 (m, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 6H)。

组分 B: 保留时间长

MS m/z (ESI): 459.1 [M+1]。

15 HPLC 分析: 保留时间 1.04 分钟, 纯度: 96% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.96-4.90 (m, 2H), 3.79-3.78 (m, 5H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.95 (s, 2H)。

20 组分 A (100 mg) 经手性柱拆分(Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IE, 20*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.5% 氨甲醇溶液), 梯度配比: A:B 为 55:45, 流速: 20 mL/min)得到标题化合物 **1-p4** (30 mg, 30%), **1-p1** (32 mg, 32%)。

25 单一构型化合物 **1-p4** (组分 A 中较短保留时间): (30 mg, 30%)。

手性 HPLC 分析: 保留时间 13.511 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: CHIRALPAK IE 150*4.6 mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

30 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 6H)。

单一构型化合物 **1-p1** (组分 A 中较长保留时间): (32 mg, 32%)。

35 手性 HPLC 分析: 保留时间 17.880 分钟, 纯度: 98% (色谱柱: CHIRALPAK IE 150*4.6 mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.75 (s, 3H),

2.25-2.15 (m, 6H)。

组分 B (100 mg)经手性柱拆分(Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: Daicel CHIRALPAK IE, 20*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.5% 氨甲醇溶液), 梯度配比: A:B 为 40:60, 流速: 20 mL/min)得到标题化合物 **1-p3** (28 mg, 28%), **1-p2** (30 mg, 30%)。

单一构型化合物 **1-p3** (组分 B 中较短保留时间): (28 mg, 28%)。

手性 HPLC 分析: 保留时间 13.120 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: CHIRALPAK IE 150*4.6 mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.96-4.90 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 5H), 2.25-2.13 (m, 4H)。

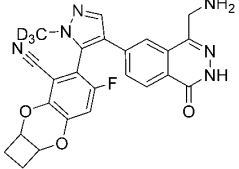
单一构型化合物 **1-p2** (组分 B 中较长保留时间): (30 mg, 30%)。

手性 HPLC 分析: 保留时间 23.466 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: CHIRALPAK IE 150*4.6 mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

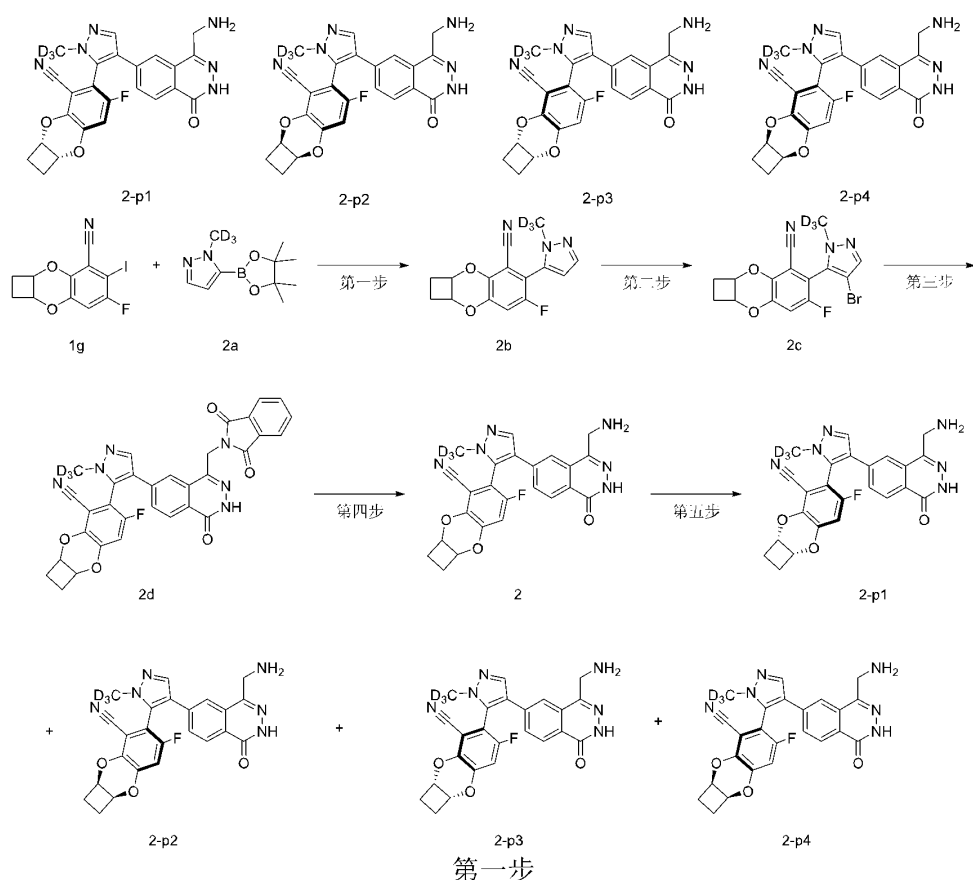
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.96-4.90 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 5H), 2.25-2.13 (m, 4H)。

实施例 2

5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2**
(*M*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p1**
(*M*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p2**
(*P*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p3**
(*P*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p4**



2



6-氟-5-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2b**

5

将 1-(甲基-*d*₃)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1*H*-吡唑 **2a** (3 g, 14.2 mmol, 采用专利申请“WO2019079469”中说明书第 178 页的实施例 25 公开的方法制备而得)和化合物 **1g** (2.4 g, 7.25 mmol)溶于水(8 mL)和 1,4-二氧六环(40 mL)中,再加入碳酸钠(1.6 g, 15.1 mmol)和 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合铯(470 mg, 718.9 μmol),氮气置换,加热到 85°C 反应 16 小时,反应液减压浓缩,残余物用二氯甲烷溶解后过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **2b** (2 g, 产率: 99%)。

MS *m/z* (ESI): 289.0 [M+1]。

第二步

5-(4-溴-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2c**

化合物 **2b** (1.9 g, 6.6 mmol)溶于乙腈(40 mL)中,加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.3 g, 7.25 mmol),搅拌反应 2 小时,反应液减压浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **2c** (2.1 g, 产率: 86.7%)。

MS *m/z* (ESI): 367.2 [M+1]。

第三步

5-(4-(4-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈

2d

5 氮气氛围下, 将化合物 **2c** (1.5 g, 4.08 mmol), 化合物 **1k** (1.8 g, 4.17 mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(2.7 g, 4 mmol)和碳酸氢钠(686 mg, 8.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(4 mL)中, 80°C 搅拌反应 4 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用二氯甲烷溶解后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2d** (760 mg, 产率: 31.4%)。

10 MS *m/z* (ESI): 592.2 [M+1]。

第四和第五步

5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2**

(*M*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p1**

15 (*M*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p2**

(*P*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p3**

20 (*P*)-(2*aR*,8*aS*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **2-p4**

将化合物 **2d** (760 mg, 1.28 mmol)溶于乙醇(15 mL)中, 加入水合肼(605 mg, 10.2 mmol, 85% 纯度), 80°C 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物中加入二氯甲烷/甲醇(V:V=5:1), 搅拌 10 分钟后过滤, 滤液减压浓缩即得粗品化合物 **2** (590 mg), 化合物 **2** 用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs, Prep 30*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-42%, 流速: 30 mL/min)得到两个组分, 组分 A (短保留时间, 130 mg, 产率: 22%), 组分 B (长保留时间, 130 mg, 产率: 22%)。

25 组分 A (130 mg)经手性柱拆分(Gilson-281, 色谱柱: CHIRALPAK IE, 20*250 mm, 5 μm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.5% 7M 氨甲醇溶液), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 15 mL/min)得到标题化合物 **2-p4** (30 mg, 23%), **2-p1** (30 mg, 23%)。

单一构型化合物 **2-p4** (组分 A 中较短保留时间) (30 mg, 23%)。

35 手性 HPLC 分析: 保留时间 13.617 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: CHIRALPAK IG 150*4.6 mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1% 二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

MS m/z (ESI): 462.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.37-2.17 (m, 4H)。

单一构型化合物 **2-p1** (组分 A 中较长保留时间): (30 mg, 23%)。

5 手性 HPLC 分析: 保留时间 18.128 分钟, 纯度: 98% (色谱柱: CHIRALPAK IE 150*4.6 mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

MS m/z (ESI): 462.1 [M+1]。

10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.97-4.90 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 4H), 1.91 (brs, 2H)。

组分 B (130 mg)经手性柱拆分(Gilson-281, 色谱柱: CHIRALPAK IE, 20*250 mm, 5 μm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.5% 7M 氨甲醇溶液), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 15 mL/min)得到标题化合物 **2-p3** (30 mg, 23%), **2-p2** (47 mg, 15 36.1%)。

单一构型化合物 **2-p3** (组分 B 中较短保留时间): (30 mg, 23%)。

手性 HPLC 分析: 保留时间 13.073 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: CHIRALPAK IE 150*4.6 mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

20 MS m/z (ESI): 462.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 4H), 1.82 (brs, 2H)。

单一构型化合物 **2-p2** (组分 B 中较长保留时间): (47 mg, 36.1%)。

25 手性 HPLC 分析: 保留时间 23.504 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: CHIRALPAK IE 150*4.6 mm, 5μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速: 1.0 mL/min)。

MS m/z (ESI): 462.1 [M+1]。

30 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.27 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 4H)。

实施例 3

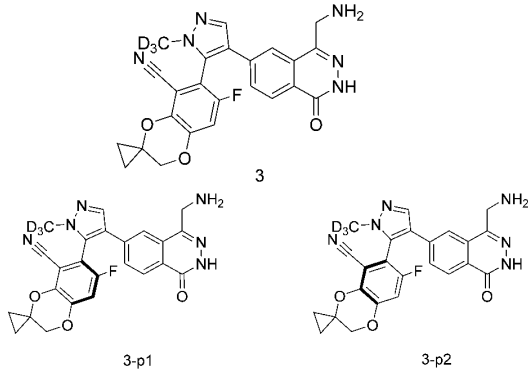
7-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-3*H*-

螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-8-甲腈 **3**

35 (*M*)-7-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-8-甲腈 **3-p1**

(*P*)-7-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟

-3*H*-螺[苯并[*b*][1,4]二氧杂己环-2,1'-环丙烷]-8-甲腈 **3-p2**



MS *m/z* (ESI): 462.1 [M+1].

5

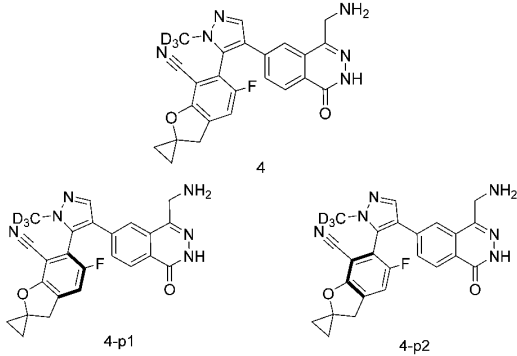
实施例 4

6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-5-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-7-甲腈 **4**

(*M*)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-5-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-7-甲腈 **4-p1**

10

(*P*)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-5-氟-3*H*-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-7-甲腈 **4-p2**



MS *m/z* (ESI): 446.1 [M+1].

15

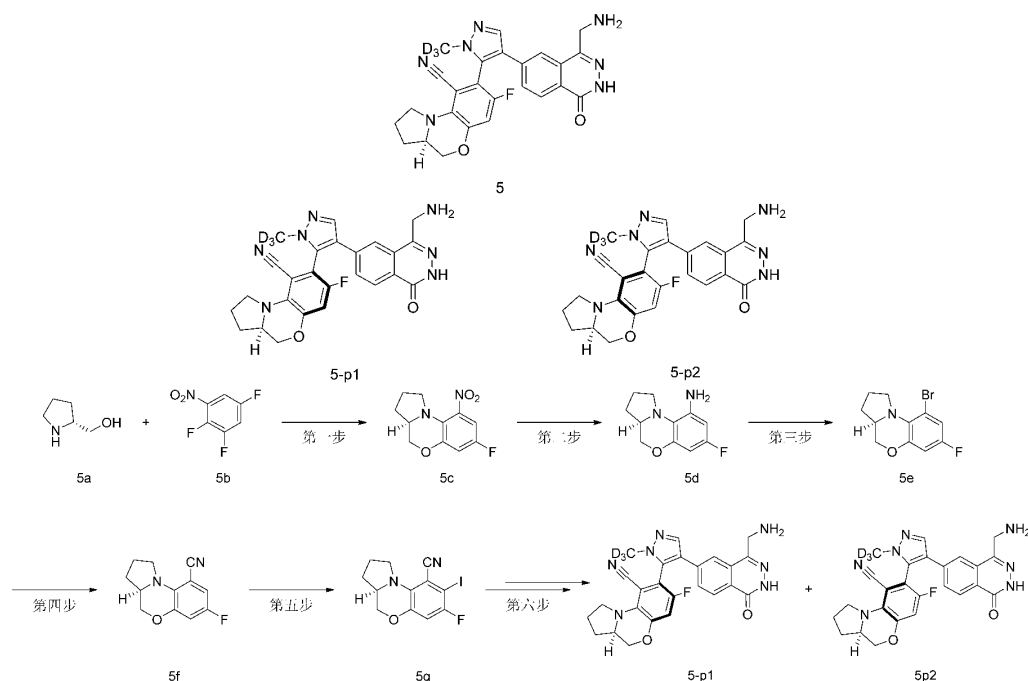
实施例 5

(*R*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **5**

(*M*)-(*R*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **5-p1**

20

(*P*)-(*R*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **5-p2**



5

第一步

(R)-7-氟-9-硝基-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪 **5c**

将 *D*-脯氨酸 **5a** (3.4 g, 33.6 mmol, 上海韶远)和 2,3,5-三氟硝基苯 **5b** (5 g, 28.2 mmol, 上海毕得)溶于二甲亚砜(20 mL), 加入氢氧化钾(5.54 g, 98.7 mmol), 65°C 搅拌反应 4 小时, 反应液冷却至室温后加入水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 除去干燥剂后滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **5c** (5 g, 产率: 74.6%)。

MS *m/z* (ESI): 239.3 [M+1]。

第二步

15

(R)-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪-9-胺 **5d**

将化合物 **5c** (1 g, 4.2 mmol)溶于甲醇(20 mL)和四氢呋喃(4 mL), 加入 10%钨碳加氢催化剂(湿) (260 mg), 氢气置换, 搅拌反应 16 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **5d** (900 mg), 产品不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 223.3 [M+1]。

20

第三步

(R)-9-溴-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻嗪 **5e**

在 0°C将溴化亚铜 (744 mg, 5.18 mmol)加入乙腈(10 mL)中, 滴加亚硝酸叔丁酯(668.5 mg, 6.5 mmol), 保持温度搅拌 10 分钟后加入化合物 **5d** (900 mg, 4.3 mmol)的乙腈溶液(3mL), 恢复室温搅拌反应 16 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残

余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **5e** (160 mg, 产率: 13.6%)。
MS m/z (ESI): 272.2 [M+1]。

第四步

(R)-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 **5f**

- 5 将化合物 **5e** (3 g, 11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(50 mL)中, 加入氰化亚铜 (4.9 g, 54.7 mmol), 加热到 120°C 反应 16 小时, 反应液降温至室温, 加入乙酸乙酯稀释后过滤, 滤液依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5f** (1 g, 产率: 41.5%)。
- 10 MS m/z (ESI): 219.3 [M+1]。

第五步

(R)-7-氟-8-碘-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 **5g**

- 将化合物 **5f** (1 g, 4.6 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL)中, 冷却到 -78°C, 滴加入 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(2.5 mL), 搅拌 30 分钟后加入碘(1.22 g, 4.8 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL), 搅拌反应 30 分钟, 向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分液, 水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **5g** (500 mg, 产率: 31.8%)。
- 15 MS m/z (ESI): 345.2 [M+1]。

第六步

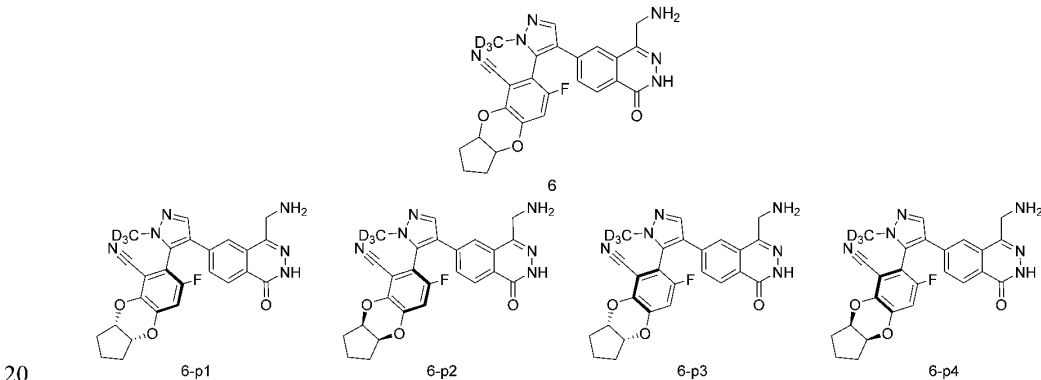
- 20 (M)-(R)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1H-吡啶-5-基)-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 **5-p1**
(P)-(R)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1H-吡啶-5-基)-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 **5-p2**
- 25 采用实施例 2 中的合成路线, 将第一步原料化合物 **1g** 替换为化合物 **5g** 得到标题化合物 **5-p1** (22mg, 产率: 14%), **5-p2** (22mg, 产率: 14%)。
- 单一构型化合物 **5-p1** (较短保留时间) (22mg, 产率: 14%)。
- MS m/z (ESI): 475.1 [M+1]。
- HPLC 分析: 保留时间 1.19 分钟, 纯度: 98% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。
- ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.99 (dd, 2H), 3.69-3.54 (m, 3H), 2.23 (dt, 1H), 2.01 (qdd, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H)。
- 35 单一构型化合物 **5-p2** (较长保留时间): (22mg, 产率: 14%)。
- MS m/z (ESI): 475.1 [M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.21 分钟, 纯度: 98% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81-7.64 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.23-4.03 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 1H), 2.21 (dd, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.69 (ddd, 1H)。

实施例 6

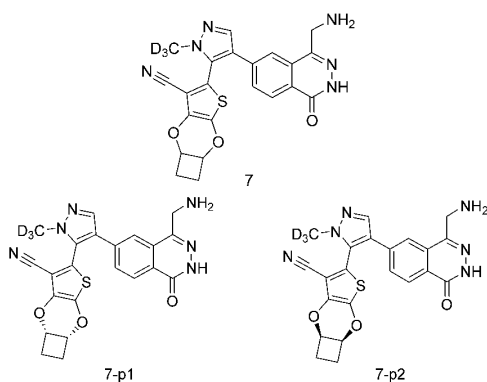
6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,9*a*-四氢-1*H*-苯并[*b*]戊环并[*e*][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 **6**
(*M*)-(3*aS*,9*aR*)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,9*a*-四氢-1*H*-苯并[*b*]戊环并[*e*][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 **6-p1**
(*M*)-(3*aR*,9*aS*)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,9*a*-四氢-1*H*-苯并[*b*]戊环并[*e*][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 **6-p2**
(*P*)-(3*aS*,9*aR*)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,9*a*-四氢-1*H*-苯并[*b*]戊环并[*e*][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 **6-p3**
(*P*)-(3*aR*,9*aS*)-6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,9*a*-四氢-1*H*-苯并[*b*]戊环并[*e*][1,4]二氧杂己环-5-甲腈 **6-p4**



MS m/z (ESI): 476.1 [M+1]。

实施例 7

2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-4*a*,5,6,6*a*-四氢环丁烷并[*b*]噻吩并[2,3-*e*][1,4]二氧杂己环-3-甲腈 **7**
(4*aS*,6*aR*)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-4*a*,5,6,6*a*-四氢环丁烷并[*b*]噻吩并[2,3-*e*][1,4]二氧杂己环-3-甲腈 **7-p1**
(4*aR*,6*aS*)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-4*a*,5,6,6*a*-四氢环丁烷并[*b*]噻吩并[2,3-*e*][1,4]二氧杂己环-3-甲腈 **7-p2**



MS m/z (ESI): 450.1 [M+1].

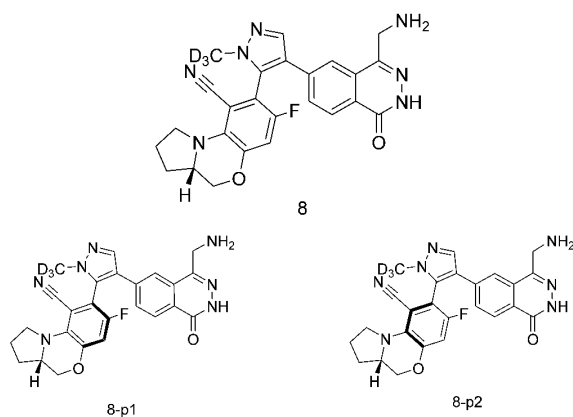
5

实施例 8

(*S*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **8**

(*M*)-(*S*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **8-p1**

10 (*P*)-(*S*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **8-p2**



15 采用实施例 5 中的合成路线，将第一步原料 *D*-脯氨酸 **5a** 替换为 *L*-脯氨酸得到标题化合物 **8-p2** (50 mg, 产率: 7.4%), **8-p1** (50 mg, 产率: 7.4%)。

单一构型化合物 **8-p2** (较短保留时间): (50 mg, 产率: 7.4%)。

MS m/z (ESI): 475.1 [M+1].

HPLC 分析: 保留时间 1.09 分钟, 纯度: 98% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

20 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.12 (dt, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.64-3.54 (m, 3H), 2.23 (dq, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.70 (dq, 1H)。

单一构型化合物 **8-p1** (较长保留时间): (50 mg, 产率: 7.4%)。

MS m/z (ESI): 475.1 [M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 1.11 分钟, 纯度: 98% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

5 MS m/z (ESI): 475.1 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.10 (ddd, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.21 (dq, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.70 (dt, 1H)。

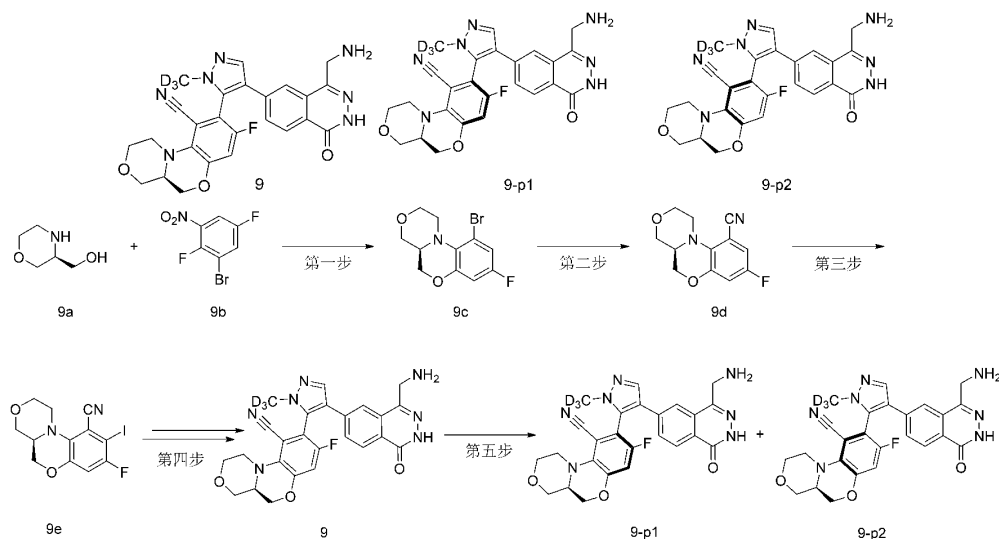
10

实施例 9

(*R*)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9**

(*M*)-(*R*)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9-p1**

15 (*P*)-(*R*)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡唑-5-基)-8-氟-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9-p2**



第一步

20 (*R*)-10-溴-8-氟-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪 **9c**

将(*S*)-吗啉-3-基甲醇 **9a** (5 g, 42.6 mmol, 上海泰坦)和 1-溴-2,5-二氟-3-硝基苯 **9b** (8.4 g, 35.5 mmol, 江苏艾康)溶于二甲亚砜(60 mL), 加入氢氧化钾(7 g, 124.4 mmol), 65°C搅拌反应 4 小时, 反应液冷却至室温后加入水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 除去干燥剂后滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **9c** (5 g, 产率: 48%)。

25

MS m/z (ESI): 287.9 [M+1]。

第二步

(*R*)-8-氟-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9d**

将化合物 **9c** (5 g, 17.2 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(100 mL)中,加入氰化锌
5 (3.5 g, 30.2 mmol), 锌粉(1.2 g, 18.1 mmol), 四(三苯基膦)钼(2 g, 1.7 mmol), 氮
气置换, 加热到 100°C 反应 16 小时, 反应液降温至室温, 加入乙酸乙酯稀释后过
滤, 滤液依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后
减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **9d** (3.9 g,
产率: 97%)。

10 MS m/z (ESI): 235.3 [M+1]。

第三步

(*R*)-8-氟-9-碘-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9e**

将化合物 **9d** (3.94 g, 16.8 mmol)溶于四氢呋喃(250 mL)中, 冷却到-78°C, 滴
加入 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(8.4 mL), 搅拌 30 分钟后加入碘(4.2 g,
15 16.8 mmol)的四氢呋喃溶液(50 mL), 搅拌反应 30 分钟, 向反应液中加入饱和亚硫
酸钠溶液和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分液, 水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合
并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色
谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **9e** (1.1 g, 产率: 18%)。

MS m/z (ESI): 361.3 [M+1]。

20 第四, 第五步

(*R*)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-8-氟
-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9**

(*M*)-(*R*)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-8-
氟-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9-p1**

25 (*P*)-(*R*)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-8-
氟-1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **9-p2**

采用实施例 2 中的合成路线, 将第一步原料化合物 **1g** 替换为化合物 **9e** 得到粗
品标题化合物 **9** (117 mg), 经手性柱拆分(Gilson-281, 色谱柱: CHIRALPAK IE,
20*250 mm, 5 μm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇(0.5% 7M 氨甲醇溶液), 梯
30 度配比: A:B 为 50:50, 流速: 15 mL/min)得到标题化合物 **9-p2** (15.6 mg, 产率:
13.3%), **9-p1** (15 mg, 产率: 12.8%)。

单一构型化合物 **9-p2** (较短保留时间) (15.6 mg, 产率: 13.3%)。

MS m/z (ESI): 491.2 [M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间: 12.342 分钟, 纯度: 97.6% (色谱柱: CHIRALPAKAD-H
35 250*4.6 mm, 5 μm; 流动相: A:正己烷, B:乙醇, 梯度配比: A:B 为 50:50, 流速:
1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.42 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 7.80-7.66 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 4.48-4.26 (m, 2H), 3.87-3.64 (m, 6H), 3.48-3.44 (m, 3H), 2.12-1.84 (m, 2H)。

单一构型化合物 **9-p1** (较长保留时间): (15 mg, 产率: 12.8%)。

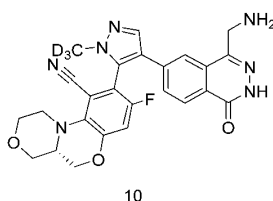
5 MS m/z (ESI): 491.2 [M+1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间: 18.774 分钟, 纯度: 83.2% (色谱柱: CHIRALPAK AD-H 250*4.6 mm, 5μm; 流动相: A:正己烷, B:乙醇, 梯度配比: A:B 为 90:10, 流速: 1.0 mL/min)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.42 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 7.86-7.67 (m, 2H),
10 7.50-7.40 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.51-3.49 (m, 3H), 2.00-1.69 (m, 2H)。

实施例 10

(*S*)-9-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-8-氟
15 -1,2,4*a*,5-四氢-4*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪并[4,3-*d*][1,4]噁嗪-10-甲腈 **10**



10

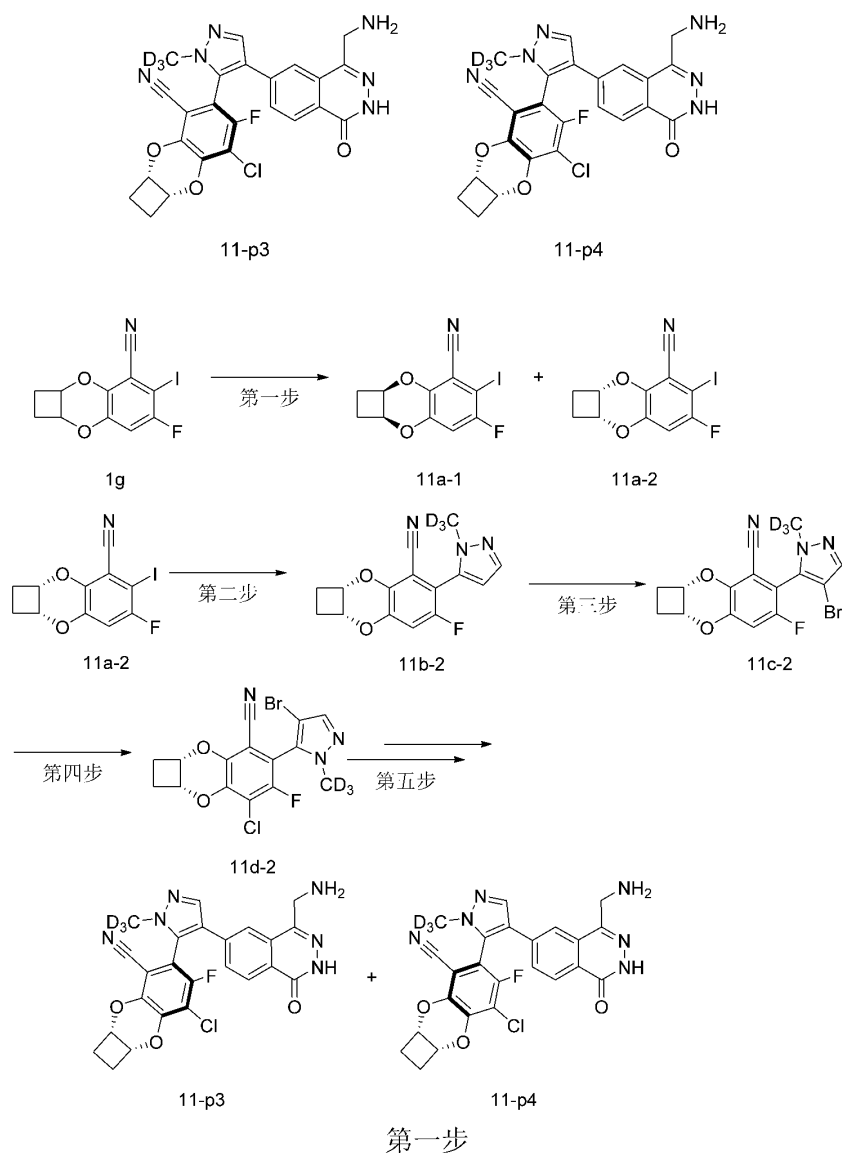
采用实施例 9 中的合成路线, 将第一步原料化合物 **9a** 替换为(*R*)-吗啉-3-基甲醇(上海泰坦)得到标题化合物 **10** (71.6 mg, 产率: 24.2%)。

MS m/z (ESI): 491.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.43 (s, 1H), 8.24-8.15 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H),
20 7.43-7.41 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 4.01-3.67 (m, 6H), 3.47-3.45 (m, 3H), 2.01-1.76 (m, 2H)。

实施例 11

(*M*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **11-p3**
(*P*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **11-p4**



5 (2*a*R,8*a*S)-6-氟-5-碘-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈

11a-1

(2*aS*,8*aR*)-6-氟-5-碘-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈

11a-2

化合物 **1g** (11.6 g) 经手性柱拆分 (Waters SFC 150, 色谱柱: 10 DAICELCHIRALCEL®OJ, 40*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳, 流动相 B: 甲醇(+0.1%7M 氨甲醇溶液), 梯度配比: A:B=70:30, 流速: 140 mL/min) 得到标题化合物(5.4 g, 产率: 46.5%), (5.5 g, 产率: 47.4%)。

单一构型化合物 **11a-1** (较短保留时间): (5.4 g, 产率: 46.5%)

手性 HPLC 分析：保留时间 1.599 分钟，纯度：99%（色谱柱：15 DAICELCHIRALCEL®OJ, 100*3 mm, 3 μm；流动相 A；超临界二氧化碳，流

动相 B: 甲醇(+0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B=90:10, 流速: 1.5 mL/min)。

单一构型化合物 **11a-2** (较长保留时间): (5.5 g, 产率: 47.4%)

手性 HPLC 分析: 保留时间 2.274 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICELCHIRALCEL®OJ, 100*3 mm, 3 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳, 流动相 B: 甲醇(+0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B=90:10, 流速: 1.5 mL/min)。

第二步

(2*aS*,8*aR*)-6-氟-5-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **11b-2**

将化合物 **2a** (7 g, 33.1 mmol)和化合物 **11a-2**(5.5 g, 33.2 mmol)溶于水(24 mL)和 1,4-二氧六环(120 mL)中, 再加入碳酸钠(3.5 g, 15.1 mmol)和 1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(1.1 g, 1.7 mmol), 加热到 85°C 反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用二氯甲烷溶解后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **11b-2** (4.15 g, 产率: 86.7%)。

MS *m/z* (ESI): 289.0 [M+1]。

第三步

(2*aS*,8*aR*)-5-(4-溴-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **11c-2**

将化合物 **11b-2** (4.15 g, 14.4 mmol)溶于乙腈(70 mL)中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (2.82 g, 15.7 mmol), 加热到 50°C 反应 3, 反应液降至室温后加入饱和碳酸氢钠溶液和饱和硫代硫酸钠溶液淬灭, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **11c-2** (5.1 g, 产率: 96.7%)。

MS *m/z* (ESI): 367.0 [M+1]。

第四步

(2*aS*,8*aR*)-5-(4-溴-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **11d-2**

将化合物 **11c-2** (530 mg, 1.44 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 冷却到-78°C, 滴加入 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(0.87 mL), 搅拌 30 分钟后加入六氯乙烷(512.6 mg, 2.16 mmol)的四氢呋喃溶液(2 mL), 搅拌反应 30 分钟, 向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分液, 水相用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **11d-2** (500 mg, 产率: 86%)。

MS *m/z* (ESI): 401.0 [M+1]。

第五步

(*M*)-(2*aS*,8*aR*)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **11-p3**

(P)-(2*a*S,8*a*R)-5-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氯-6-氟-1,2,2*a*,8*a*-四氢苯并[*b*]环丁烷并[*e*][1,4]二氧杂己环-4-甲腈 **11-p4**

采用实施例 2 中的合成路线中第三步至第五步，将第三步原料化合物 **2c** 替换为化合物 **11d-2** 得到标题化合物 **11-p3** (6 mg，产率：4.7%)，**11-p4** (10 mg，产率：7.9%)。

单一构型化合物 **11-p3** (较短保留时间) (6 mg，产率：4.7%)。

MS *m/z* (ESI): 496.1 [M+1]。

HPLC 分析：保留时间 1.08 分钟，纯度：98% (色谱柱：ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相：水(10 mM 碳酸氢铵)，乙腈，梯度配比：乙腈 10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 5.00 (dq, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 2.42 – 2.20 (m, 4H)。

单一构型化合物 **11-p4** (较长保留时间): (10 mg，产率：7.9%)。

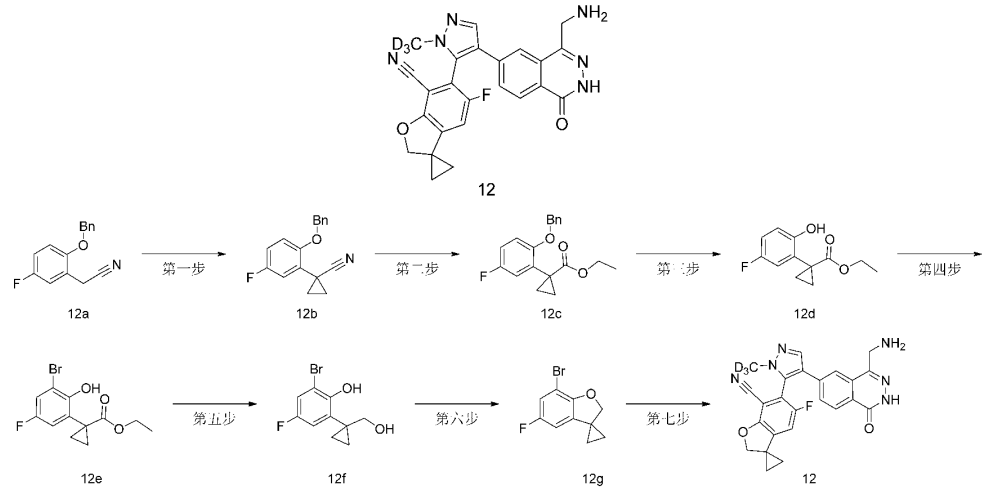
MS *m/z* (ESI): 496.1 [M+1]。

HPLC 分析：保留时间 1.11 分钟，纯度：94% (色谱柱：ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相：水(10 mM 碳酸氢铵)，乙腈，梯度配比：乙腈 10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 5.00 (qt, 1H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 2.43 – 2.15 (m, 4H)。

实施例 12

6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-甲腈 **12**



第一步

1-(2-(苄氧基)-5-氟苯基)环丙烷-1-甲腈 **12b**

将 2-(2-(苄氧基)-5-氟苯基)乙腈 **12a** (23.6 g，97.8 mmol，采用专利申请 WO2011046771 中说明书第 148 页的实施例 13 公开的方法制备而得)，四丁基溴化

铵(1.5 g, 5.24 mmol)混于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (400 mL), 冰浴下加入氢化钠(8.22 g, 205.51 mmol, 纯度 60%), 恢复室温反应 15 分钟, 缓慢滴加 1,2-二溴乙烷(21 g, 111.78 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (100 mL)溶液, 搅拌反应 3 小时, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷(150 mL × 3)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12b** (25 g, 产率: 产率: 95.6%)

MS m/z (ESI): 268.2 [M+1]。

第二步

1-(2-(苄氧基)-5-氟苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯 **12c**

将化合物 **12b** (25 g, 93.5 mmol)溶于乙醇(300 mL)溶解, 加入浓硫酸(300 mL), 80°C反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物倒入冰水中, 用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12c** (15 g, 产率: 51%)

MS m/z (ESI): 315.2 [M+1]。

第三步

1-(5-氟-2-羟基苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯 **12d**

将化合物 **12c** (1 g, 3.18 mmol)溶于甲醇(20 mL), 加入钨碳加氢催化剂(湿) (200 mg), 氢气置换, 搅拌反应 3 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **12d** (650 mg), 不经纯化, 直接用于下一步反应。

第四步

1-(3-溴-5-氟-2-羟基苯基)环丙烷-1-甲酸乙酯 **12e**

化合物 **12d** (730 mg, 3.2 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(584 mg, 3.2 mmol), 搅拌反应 2 小时, 向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分液, 水相用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12e** (820 mg, 产率: 83%)。

MS m/z (ESI): 301.2 [M-1]。

第五步

2-溴-4-氟-6-(1-(羟甲基)环丙基)苯酚 **12f**

将化合物 **12e** (820 mg, 2.7 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 0°C滴加 1 M 氢化铝锂的四氢呋喃溶液(3.2 mL), 自然恢复室温搅拌反应 2 小时, 反应液中依次加水(0.2 mL), 20%氢氧化钠溶液(0.2 mL), 搅拌 10 分钟后过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12f** (580 mg, 产率: 82%)。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+1]。

第六步

7-溴-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷] **12g**

将化合物 **12f** (580 mg, 2.22 mmol), 偶氮二甲酰二哌啶 (ADDP) (841 mg, 3.33 mmol)溶于甲苯(20 mL)中, 氮气置换, 加热至 50°C, 加入三丁基膦(675 mg, 3.33 mmol), 继续搅拌反应 17 小时。反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **12g** (540 mg, 产率: 99%)。

第七步

6-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-5-氟-2*H*-螺[苯并呋喃-3,1'-环丙烷]-7-甲腈 **12**

采用实施例 9 中的合成路线中第二步至第四步, 将第二步原料化合物 **9c** 替换为化合物 **12g** 得到标题化合物 **12** (102 mg, 产率: 41.1%)。

MS *m/z* (ESI): 446.2 [M+1]。

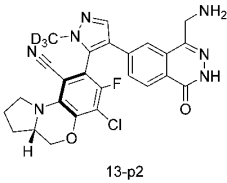
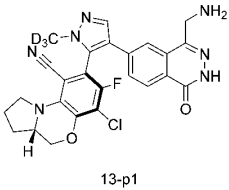
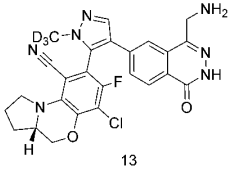
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.29-7.27 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 4H)。

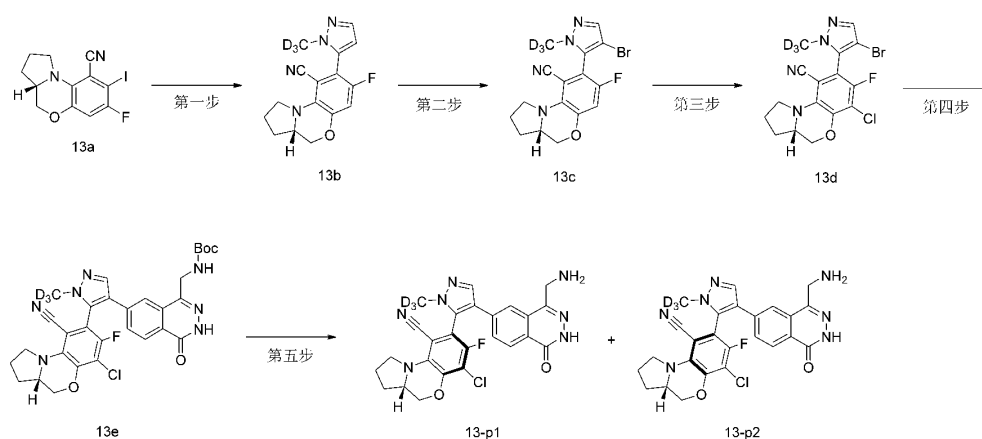
实施例 13

(*S*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13**

(*M*)-(*S*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13-p1**

(*P*)-(*S*)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13-p2**





第一步

(*S*)-7-氟-8-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13b**

- 5 将化合物 **13a** (12.3 g, 35.7 mmol, 采用实施例 5 中 5g 的合成路线, 将第一步原料 *D*-脯氨酸 5a 替换为 *L*-脯氨酸) 和化合物 **2a** (15.1 g, 71.5 mmol) 溶于水 (40 mL) 和 1,4-二氧六环 (200 mL) 中, 再加入碳酸钠 (7.6 g, 71.4 mmol) 和 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯 (2.43 mg, 3.56 mmol), 氮气置换, 加热到 85°C 反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用二氯甲烷溶解后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **13b** (9 g, 产率: 83%)。

MS *m/z* (ESI): 302.1 [M+1]。

第二步

(*S*)-8-(4-溴-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13c**

- 15 化合物 **13b** (9 g, 29.8 mmol) 溶于乙腈 (150 mL) 中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (5.84 g, 32.8 mmol), 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **13c** (8.4 g, 产率: 74.0%)。

MS *m/z* (ESI): 380.0 [M+1]。

第三步

- 20 (*S*)-8-(4-溴-1-(甲基-*d*₃)-1*H*-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3*a*,4-四氢-1*H*-苯并[*b*]吡咯并[1,2-*d*][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13d**

- 将化合物 **13c** (480 mg, 1.26 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 冷却到 -78°C, 滴加入 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液 (0.88 mL), 搅拌 30 分钟后加入六氯乙烷 (448 mg, 1.89 mmol) 的四氢呋喃溶液 (2 mL), 搅拌反应 30 分钟, 向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分液, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **13d** (288 mg, 产率: 55%)。

MS m/z (ESI): 414.0 [M+1]。

第四步

(S)-((7-(5-(6-氯-9-氰基-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-8-基)-1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

13e

5 氮气氛下,将化合物 **13d** (54 mg, 0.131 mmol), ((4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (105 mg, 0.262 mmol, 采用文献 Org. Process Res. Dev. 2023, 27, 5, 954–971 公开的方法制备而得), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钼(18.6 mg, 0.026 mmol)和碳酸钠(35 mg, 0.327 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中, 85°C 搅拌反应过夜, 反应液减压浓缩, 残余物用二氯甲烷溶解后过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品化合物 **13e** 不经纯化直接用于下一步(80 mg)。

MS m/z (ESI): 609.2 [M+1]。

第五步

15 (M)-(S)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13-p1**

(P)-(S)-8-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-(甲基-d₃)-1H-吡唑-5-基)-6-氯-7-氟-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-甲腈 **13-p2**

20 将化合物 **13e** (80 mg, 0.131 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL)和三氟乙酸(2 mL)中, 室温搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法纯化 (Waters-2545 YMC Triart-Exrs, Prep 30*150 mm, 5μm (10 mmol/L) 30%-42%, 30 mL/min)得到目标化合物。

单一构型保留时间较短的化合物 **13-p2**: (4 mg, 6%)

25 HPLC 分析: 保留时间 0.98 分钟, 纯度: 90% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 2H), 4.13 (dt, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.02 (tdd, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H)。

30 MS m/z (ESI): 509.2 [M+1]。

单一构型保留时间较长的化合物 **13-p1**: (4 mg, 6%)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.10 (dt, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.43 (dt, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 2.00 (pd, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 1H)。

35 HPLC 分析: 保留时间 1.01 分钟, 纯度: 90% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7 μm, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

MS m/z (ESI): 509.2 [M+1]。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些测试例并非意味着限制本公
5 开的范围。

测试例 1 本公开化合物对人 PRMT5 酶活性的抑制活性

一、实验材料及仪器

- 1. 重组人 PRMT5:MEP50 蛋白(active motif, 31521)
- 10 2. EPIgeneous Methyltransferase 试剂盒(cisbio, 62SAHPEH)
- 3. 96 孔板 (Sangon Biotech,F610960-0010)
- 4. 384 孔白板 (Perkin Elmer, 6007290)
- 5. 1 M Tris-HCl [pH 8.5] (Sangon Biotech, B548141)
- 6. 组蛋白 H4 肽底物(1-21) (BPS bioscience, 52014)
- 15 7. 5'-脱氧-5'-(甲硫基) 腺苷 (阿拉丁, D168979-25mg)
- 8. 吐温-20 (Sangon Biotech, A100777-0500)
- 9. DMSO (Sigma, D2650)
- 10. 恒温箱 (博迅医疗生物仪器股份有限公司)
- 11. PHERAstar FS 酶标仪 (BMG Labtech)

20 二、实验步骤

PRMT5 能够将 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 的甲基基团转
移到组蛋白 H4 肽底物 (1-21) 上，从而产生 S-腺苷高半胱氨酸
(S-Adenosylhomocysteine, SAH)。本实验是通过均相时间分辨荧光技术
(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, HTRF) 的方法检测反应生成的 SAH 的
25 量，来评估化合物对 PRMT5 的酶活抑制活性。

1. 标准曲线绘制

将 EPIgeneous Methyltransferase 试剂盒中的 EPIgeneous Diluent Buffer 配置成
含、不含 1 μM 5'-脱氧-5'-(甲硫基) 腺苷(5'-deoxy-5'-(methylthiyl) adenosine, MTA)
的样本稀释液，参照说明书将 SAM 和 SAH 标准品进行系列稀释后 10 μL 每孔进
30 行分装 (每个浓度 2 个复孔)。每孔加入 2 μL EPIgeneous Detection Buffer 1，离心，
震荡混匀，室温放置 10 min；SAH d2 Reagent 用 EPIgeneous Detection Buffer 2 溶
液稀释 32 倍，每孔加入 4 μL SAH-d2 稀释液，离心，震荡混匀 2 min；SAH Tb Cryptate
Antibody 用 EPIgeneous Detection Buffer 2 溶液稀释 50 倍，每孔加入 4 μL Tb
Cryptate Antibody 稀释液，离心，震荡混匀 2 min，室温静置 60 min 后使用 PHERAstar
35 FS 酶标仪读板，检测 665/620 Ratio 值。用 SAH 的浓度与比率值作 x-y 曲线图，得
到计算公式。

2. 化合物检测

反应缓冲液 (1×): 50 mM Tris-HCl [pH 8.5], 1 mM DTT, 0.005% 吐温-20;

化合物准备: 将溶于 100% DMSO 的 20 mM 受试化合物用 100% DMSO 稀释至 1 mM 作为最高药物浓度, 将此浓度的化合物用 100% DMSO 在 96 孔板中进行 3 倍系列稀释 10 个浓度点, 空白孔为 100% DMSO。上述系列稀释的化合物和 100% DMSO 用反应缓冲液稀释 20 倍作为 5× 浓度化合物, 充分混匀备用;

将 PRMT5:MEP50 用反应缓冲液稀释至终浓度为 12.5 nM, 384 孔板中每孔加入 4 μL12.5 nM 的 PRMT5:MEP50 溶液, 阴性对照孔为 4μL 的反应缓冲液。每孔加入 2 μL 5×浓度化合物, 阴性对照孔 (不加酶不加化合物) 和阳性对照孔 (不加化合物) 加入 2 μL 5% DMSO。将孔板封膜后离心机离心, 震荡混匀 2 min, 室温放置 20 min;

配制底物混合溶液: 用反应缓冲液配制含 1.5 μM 组蛋白 H4 肽底物(1-21) 和 2.5 μM SAM 或含 1.5 μM 组蛋白 H4 肽底物(1-21), 2.5 μM SAM, 2.5 μM MTA 的底物混合溶液;

每孔加入 4 μL 底物混合溶液 (-/+ MTA) 起始反应, 孔板封膜后离心, 震荡混匀 2 min, 放置在 37°C恒温培养箱反应 120 min;

检测: 使用 EPIgeneous Methyltransferase 试剂盒进行检测。每孔加入 2 μL EPIgeneous Detection Buffer 1, 离心, 震荡混匀, 室温放置 10 min; SAH d2 Reagent 用 EPIgeneous Detection Buffer 2 溶液稀释 32 倍, 每孔加入 4 μL SAH-d2 稀释液, 离心, 震荡混匀 2 min; SAH Tb Cryptate Antibody 用 EPIgeneous Detection Buffer 2 溶液稀释 50 倍, 每孔加入 4 μL Tb Cryptate Antibody 稀释液, 离心, 震荡混匀 2 min, 室温静置 60 min 后使用 PHERAstar FS 酶标仪读板, 检测 665/620 比率值。

将值带入公式进行换算后用 Graphpad Prism 软件根据化合物各浓度与相应的抑制率绘出抑制曲线, 并计算抑制率达到 50%时化合物的浓度, 即 IC₅₀ 值。

表 1 本公开化合物对人 PRMT5 的酶活抑制活性 IC₅₀ 值

化合物编号	IC ₅₀ (nM) +1 μM MTA
1-p4	5.48
1-p1	4.91
2-p4	5.87
2-p1	5.23
2-p3	5.31
2-p2	7.01
5-p1	7.67
5-p2	4.91
8-p2	3.86
8-p1	5.19

11-p3	5.40
12	6.39
13-pl	2.80

结论：本公开化合物对 PRMT5 (+MTA) 具有良好的酶活抑制活性。

测试例 2 HCT116 和 HCT116 MTAP-/- 细胞增殖实验

一、实验材料及仪器

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
1. HCT116 细胞株（南京科佰, CBP60028）
 2. HCT116 MTAP-/- 细胞株（南京科佰, CBP75002）
 3. DMSO（Sigma, D2650）
 4. McCoy's 5A 培养基（Gibco, 16600-082）
 5. 胎牛血清(FBS)（Gibco, 10091148）
 6. 磷酸盐缓冲液（DPBS）PH7.4 (Gibco, 14190-144)
 7. Pen strep（PS）（Gibco, 15140-122）
 8. 0.25% Trypsin-EDTA (1×) (Gibco, 25200-072)
 9. CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay（Promega, G7572）
 10. 96 孔圆底板(JET/洁特, TCP002096)
 11. 96 孔黑色透明底细胞培养板（欣友生物技术, 060096）
 12. 1.2mL 96 孔深孔板, 透明, 无菌, 方形孔, V 形底（Titan/泰坦, 02089063）
 13. 15mL 离心管（Titan/泰坦）
 14. 生物安全柜（Thermo, 1300AII）
 15. 细胞计数仪（Countstar, IC1000）
 16. 培养箱（Thermo, I160）
 17. 离心机（Beckman coulter, Allegra X-12 centrifuge）
 18. PHERAstar FS 酶标仪（BMG Labtech）

二、实验步骤

- 25
- 30
1. 细胞铺板（第 0 天）
 - a) 显微镜下观察细胞状态，确保细胞的融合度在~90%。
 - b) 弃去细胞的上清，PBS 润洗一次，倒去 PBS。加入适量胰蛋白酶消化细胞，37℃静置 3 分钟。
 - c) 用等体积含 10% FBS 的 McCoy's 5A 培养基终止消化，收集细胞悬液。300g，离心 3 分钟。用适量新鲜培养基悬浮细胞。
 - d) 取重悬的细胞悬液进行计数。
 - e) 用含 10% FBS 的 McCoy's 5A 培养基稀释细胞悬液到 1e4/mL，50 μL/孔。HCT116 为 500 个细胞/孔，HCT116 MTAP-/-为 500 个细胞/孔。
 - f) 将细胞板放置在放在 37℃，5% 二氧化碳的培养箱中培养过夜

2. 加药. (第 1 天)
- a) 用 DMSO 将每个化合物梯度稀释成 9 个浓度点 (起始浓度 10000 μ M, 3 倍稀释; 不同化合物根据 IC₅₀ 的不同最高浓度可作相应调整)。例如, 在 96 孔圆底配药板中, 将 5 μ L 化合物依次梯度稀释至 10 μ L DMSO 中。
- 5 b) 将每个化合物各浓度点按 250 倍稀释到相应体积 McCoy's 5A 培养液中。
- c) 向每个细胞板中 50 μ L/孔的细胞上清中依次加入 50 μ L 上述稀释好的化合物溶液。
- d) 将加完药的细胞板放置在 37°C, 5%二氧化碳的培养箱培养。
3. 重新消化铺板并加药 (第 5 天)
- 10 a) 加药 5 天后, 弃去含药培养液, 然后按 100 μ L/孔加入 PBS 润洗一次, 立即吸去 PBS。
- b) 加入 25 μ L 胰蛋白酶消化细胞, 37°C 静置 3 分钟, 然后按 175 μ L/孔加入含 10% FBS 的 McCoy's 5A 培养基终止消化。
- c) 用排枪吹打混匀细胞, 按照 1:20 的比例进行重新铺板, 即吸取 10 μ L 细胞悬液到新的 96 孔板中(新板中提前加入 40 μ L 含 10% FBS 的 McCoy's 5A 培养基)。
- 15 d) 按照 2.中 a)到 c)步骤进行化合物配制和加药, 每孔 50 μ L。
- e) 将加完药的细胞板放置在 37°C, 5%二氧化碳的培养箱中培养。
4. CTG 检测 (第 10 天)
- a) 使用前将 CellTiter-Glo 缓冲液和冻干的 CellTiter-Glo 底物放置平衡到室温, 两者混合充分混匀配制成 100 mL 的 CellTiter-Glo 试剂(或将已混好的 CellTiter-Glo 试剂从-20°C 拿出平衡到室温)。
- 20 b) 将待检测的板子从培养箱中取出, 平衡至室温, 每孔加入 50 μ L CellTiter-Glo 试剂。
- c) 振荡混匀 2 分钟使细胞充分裂解。
- 25 d) 室温放置 28 分钟待信号稳定后在 Pherastar FS 上进行检测。
- 对比例 1 (参照 WO2022192745A1, 实施例 16-90), 结构如下

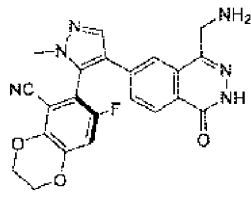


表 2 本公开化合物对 HCT116 MTAP-/-细胞生长抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	HCT116 MTAP-/-IC ₅₀ (nM)	HCT116 IC ₅₀ (nM)
1-p1	11.88	1449
1-p2	13.32	2347

2-p1	10.20	1296
2-p2	13.46	2374
8-p1	16.15	1454
11-p3	4.60	-
13-p1	15.02	-
对比例 1	70.79	-

结论：本公开化合物对 HCT116 MTAP-/-细胞生长有很好的选择性抑制作用。
相比对比例 1，本公开化合物对 HCT116 MTAP-/-细胞生长有更好的抑制作用。

测试例 3 药代动力学评价

5 一、Nu/Nu 小鼠试验

1、摘要

以Nu/Nu小鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了Nu/Nu小鼠灌胃(i.g.)给予
实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度，研究本公开化合物在Nu/Nu小鼠体内的
药代动力学行为，评价其药动学特征。

10 2、试验方案

2.1、试验药品

化合物 1-p1、化合物 2-p1、化合物 8-p1 和对比例 1。

2.2、试验动物

15 Nu/Nu小鼠36只，雌性，平均分成4组，由维通利华实验动物技术有限公司提供。

2.3、药物配制

分别称取一定量的受试化合物，加
5%DMSO+20%PEG400+70%(10%TPGS)+5%(1%HMPC K100LV)，配制成 10
mg/mL无色澄明溶液。

20 2.4、给药

给药剂量为100 mg/kg，给药体积为10 mL/kg。

3、操作

小鼠不禁食。经灌胃给药，并于给药前和给药后0.25小时、0.5小时、1.0小时、
2.0小时、4.0小时、6.0小时、8.0小时、11.0小时、24.0小时，眼眶采血0.1 mL，置
25 EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟(4℃)分离血浆，1 h内分离血浆，-20℃
下保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

测定不同的化合物给药后 Nu/Nu 小鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各
时刻的 Nu/Nu 小鼠血浆样品 20μL，加入 200μL 乙腈加入 25μL (维拉帕米 100ng/mL)，
涡旋混合 5 分钟，并在 4000rpm 下离心 15 分钟。90μL 水和 90μL 上清液涡旋混合
30 5 分钟，分别取 2 μL (化合物 1-p1)，2 μL (化合物 2-p1)，1μL (化合物 8-p1)和 0.5μL

(对比例 1)上清液进样进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

表 3、本公开化合物在 Nu/Nu 小鼠体内的药代动力学参数

化合物编号	给药方式/ 给药剂量	血药浓度 Cmax (ng /mL)	曲线下面积 AUC _{0-t} (h*ng /mL)	半衰期 T1/2 (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表观分布容积 V/F (mL/kg)
1-p1	i.g./ 100 mg/kg	3247	8647	2.2	189	35382
2-p1	i.g./ 100 mg/kg	2943	7136	1.2	233	23314
8-p1	i.g./ 100 mg/kg	2533	7635	1.3	218	23936
对比例 1	i.g./ 100 mg/kg	657	1719	1.6	960	132312

结论：相比对比例 1，本公开化合物在 Nu/Nu 小鼠体内血药浓度高，暴露量高，清除率低，具有药代动力学优势。

测试例 4 药效试验

1、实验目的

评价本公开化合物在人巨细胞肺癌细胞系Lu99皮下异种移植瘤在雌性NUNU裸小鼠上的生长抑制作用。

2、实验药品

化合物 2-p1

采用 20% PEG400 + 70% (10% TPGS) + 5%DMSO+5% (1% HPMCK100LV)溶液。

3、实验方法和实验材料

3.1 实验动物和饲养条件

实验动物：NUNU 裸小鼠，雌性，购自浙江维通利华实验动物技术有限公司（许可证号码：SCXK(浙)2024-0001，动物合格证号：20240524Abzz0619000789），购入时体重约20-24g。

饲养条件：5只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度23±1℃恒温，湿度50至60 %，自由进食进水。

3.2 动物分组

NUNU 裸小鼠适应性饲养后，分组和给药方案如下：

表4. 体内药效实验动物分组及给药方案

分组	数量（只）	给药方式
溶媒对照	12	20% PEG400 + 70% (10% TPGS) + 5%DMSO+5% (1% HPMCK100LV)溶液

		(i.g./qd)
化合物 2-p1	12	50mpk (i.g./qd)
化合物 2-p1	12	100mpk (i.g./qd)
化合物 2-p1	12	200mpk (i.g./qd)

注：qd为一天给药1次；i.g.为灌胃给药。

3.3 实验方法：

将处于对数生长期的0.1ml（5×10⁵个细胞+50%基质胶(matrigel)）Lu99细胞（加基质胶，体积比为1:1）皮下接种于每只小鼠的右侧上肢处，肿瘤平均体积达到75 mm³时开始分组给药，将小鼠按照肿瘤体积和体重随机分为4组，每组12只，如表4所示。分组当天设为D0，并开始每天一次或二次灌胃给药，共给药21天，给药后第21天设为D21（表5）。每周两次用游标卡尺测量荷瘤小鼠肿瘤体积和用天平测量体重并记录数据。

3.4 数据统计

所有数据使用 Excel 和 GraphPad Prism 10 软件进行作图及统计分析。
肿瘤体积（V）计算公式为：V=1/2×a×b² 其中 a、b 分别表示长、宽。
相对肿瘤增殖率 T/C(%)=(T-T₀)/(C-C₀)×100(%), 其中 T、C 为实验结束时治疗组和对照组的肿瘤体积；T₀、C₀为实验开始时的肿瘤体积。
抑瘤率 TGI(%)=100-T/C(%)。

4、结果

化合物 2-p1 在 NUNU 裸小鼠体内对 Lu99 移植瘤的疗效数据见表 5 和图 1。
化合物 2-p1 对 NUNU 裸小鼠体重的影响见图 2。

表5. 本公开化合物在NUNU裸小鼠体内对Lu99移植瘤的疗效

分组	给药	途径 剂量 (mpk)	平均肿瘤体积 (mm ³)				TGI (%) D21	p (vs 溶媒 对照)	剩余 动物 数/组
			D0	SEM	D21	SEM			
溶媒对照	qd/21d	i.g., 0	75	4	18701	220	/	/	12/12
化合物 2-p1	qd/21d	i.g., 50	75	4	574	104	72	<0.0001	12/12
化合物 2-p1	qd/21d	i.g., 100	75	4	256	48	90	<0.0001	12/12
化合物 2-p1	qd/21d	i.g.,200	75	4	165	12	95	<0.0001	12/12

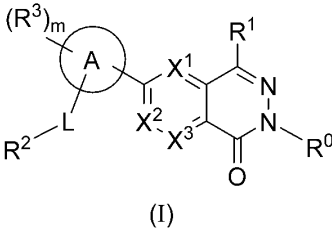
注：qd为一天给药1次；d为天；i.g.为灌胃给药；SEM为标准误差。

5、结论

化合物2-p1，每天给药一次，给药21天后，低剂量50mpk/qd组抑瘤率为72%，中剂量100mpk/qd组抑瘤率为90%，高剂量200mpk/qd组抑瘤率为95%，且给药对小鼠体重没有影响。

权利要求书:

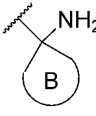
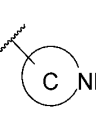
1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



5 其中:

环 A 为芳基或杂芳基;

R^0 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基;

10 R^1 选自 $-(CR^{1a}R^{1b})_r-NH_2$ 、 和  ;

R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基和环烷基;

或者同一个碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 一起形成 $=O$;

15 或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基, 所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代;

环 B 为环烷基或杂环基, 所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代;

环 C 为含氮杂环基, 所述含氮杂环基任选被一个或多个 R 取代;

L 选自键、亚烷基、O、 $S(O)_v$ 、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $NR^aC(O)$ 和 $C(O)NR^a$;

20 R^a 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和环烷基烷基;

R^2 选自三环环烷基、三环杂环基、三环芳基和三环杂芳基, 所述三环环烷基、三环杂环基、三环芳基和三环杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^4 取代;

各个 R^3 和 R^4 相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、
25 $-(CH_2)_tNR^{14}R^{15}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-S(O)_vR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_vNR^{14}R^{15}$ 和 $-NR^{17}S(O)_vR^{16}$; 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、

杂芳基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R 取代；

或者，同一个原子上的两个 R⁴ 一起形成=O；

或者，两个 R⁴ 与 R² 上与其相连的环原子一起形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R 取代；

5 X¹ 为 CR^{5a} 或 N；

X² 为 CR^{5b} 或 N；

X³ 为 CR⁵ 或 N；

R^{5a}、R^{5b} 和 R⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、
10 氰基、氨基、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代
烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、
杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-(CH₂)_nNR¹⁴R¹⁵、-OR¹⁶、
-C(O)NR¹⁴R¹⁵、-C(O)R¹⁶、-C(O)OR¹⁶ 和 -NR¹⁷C(O)R¹⁶；其中所述烷基、烯基、炔基、
烷氧基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基
和杂芳基烷基各自独立地任选被一个或多个 R 取代；

15 R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、
烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；其中
所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基和杂
芳基各自独立地任选被一个或多个 R 取代；

20 或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与相连的氮原子一起形成杂环基，所述杂环基任选被一个或多
个 R 取代；

R¹⁷ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和环
烷基烷基；

R 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、氘原子、卤素、羟基、
烯基、炔基、氰基、硝基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)₂、烷基、卤代烷基、氘代
25 烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、环
烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳
基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基和杂芳基氧基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

r 为 0、1、2 或 3；

30 v 为 0、1 或 2；且

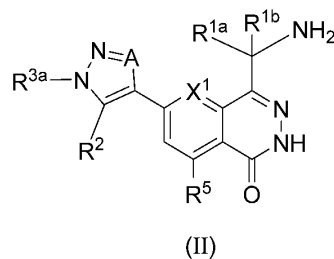
t 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为
5 至 10 元杂芳基；优选地，环 A 为吡唑基。

35

3. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)

所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

R^{3a} 选自氢原子、烯基、炔基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基
 5 烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、
 杂芳基和杂芳基烷基；其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂
 环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基各自独立地任选被一个
 或多个 R 取代；

A 为 N 或 CR^{3b} ；

10 R^{3b} 为氢原子或 R^3 ；

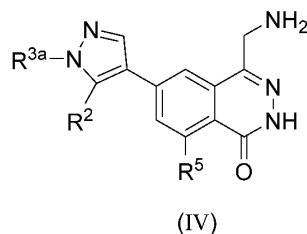
X^1 、R、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 和 R^5 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，
 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或氘原子；优选地， R^{1a} 和 R^{1b}
 15 为氢原子。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，
 其中 X^1 为 CR^{5a} ； R^{5a} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地， X^1 为 CH。

20 6. 根据权利要求 3 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，
 其中 A 为 CR^{3b} ； R^{3b} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地，A 为 CH。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，
 其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐：

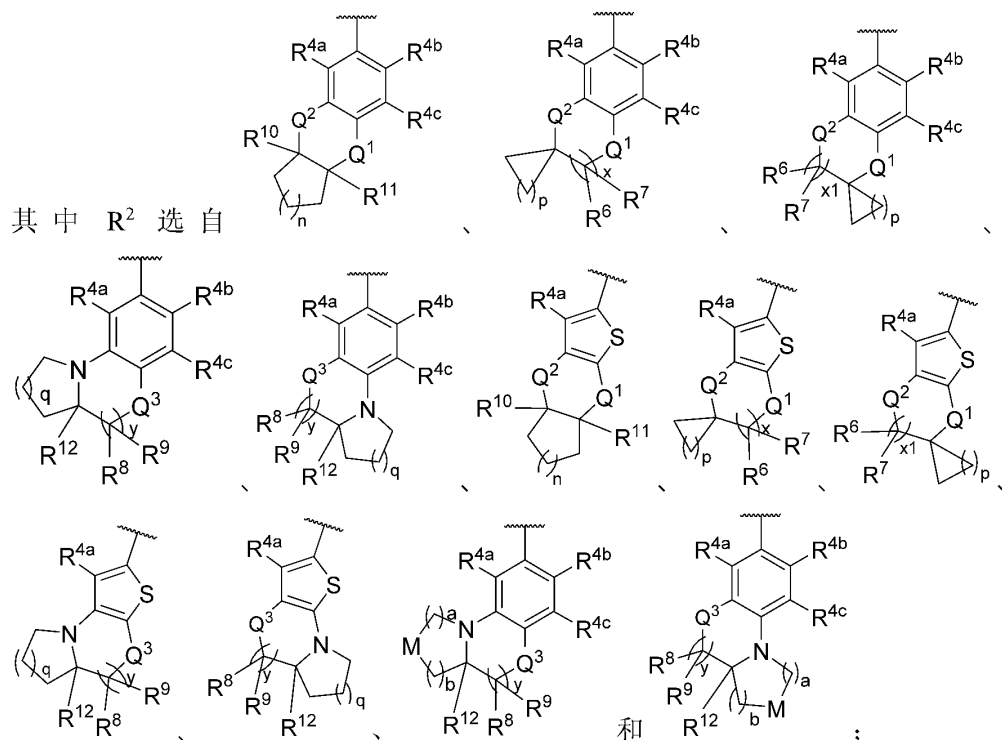


25

其中：

R^2 、 R^{3a} 和 R^5 如权利要求 3 中所定义。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,



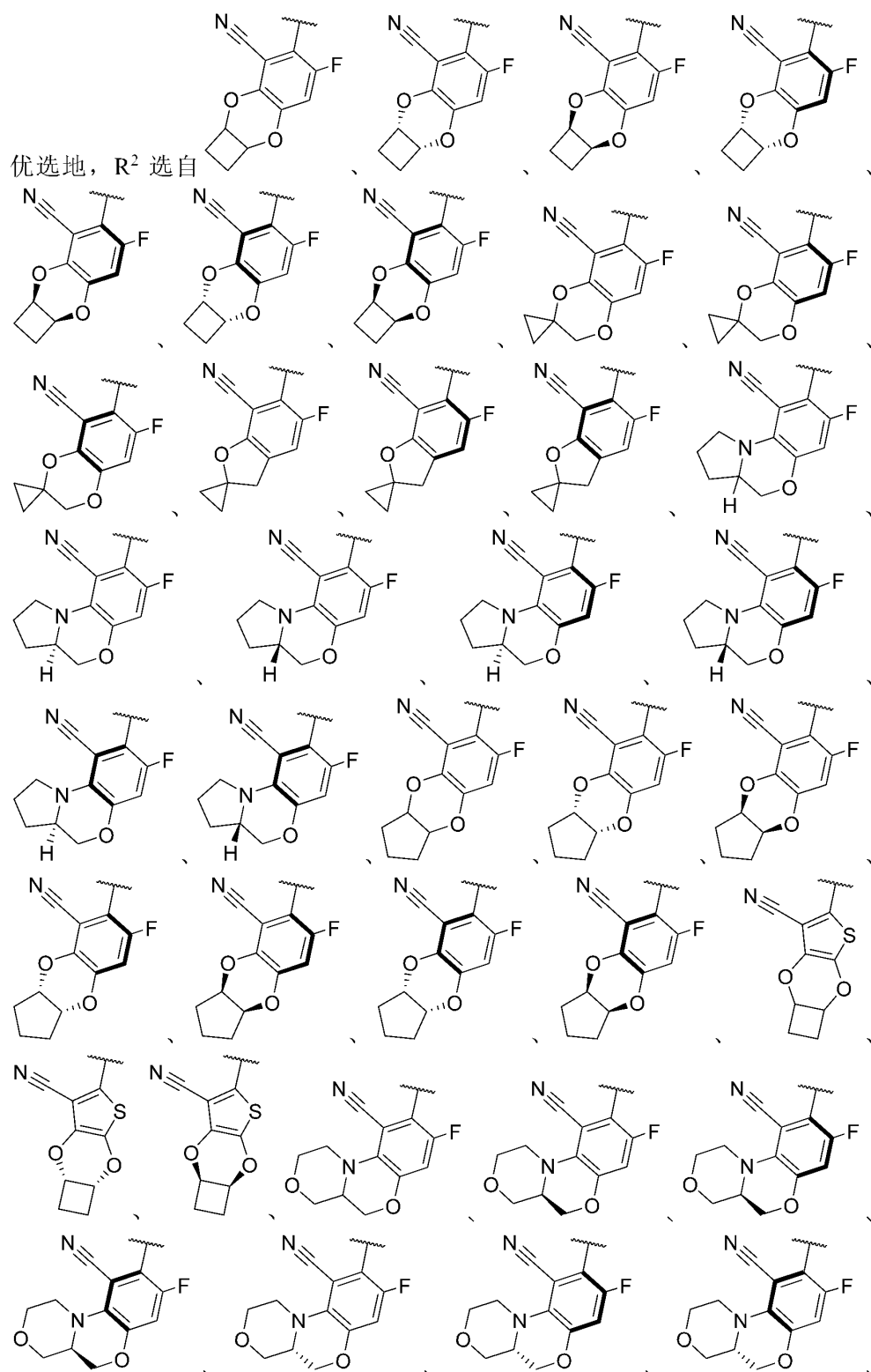
5 其中：M 选自 CR^4R^4 、O、S 和 NR^m ； R^m 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基； Q^1 、 Q^2 和 Q^3 相同或不同，且各自独立地选自键、O、 $S(O)_v$ 、 $CR^{4d}R^{4e}$ 、 $C(O)$ 和 NR^{4f} ； R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R^4 ；或者， R^{4d} 和 R^{4e} 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基
10 任选被一个或多个 R 取代；

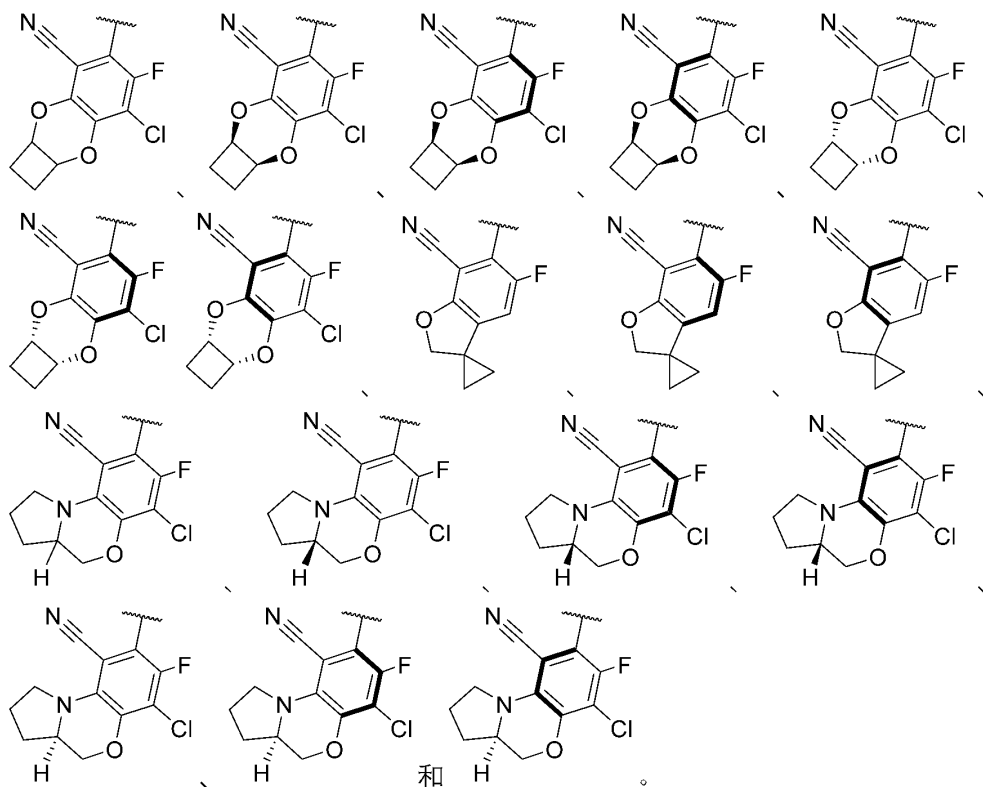
10 任选被一个或多个 R 取代;

R^{4f}选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 相同或不同，且各自独立地为氢原子或 R⁴；或者 R⁶ 和 R⁷ 与相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代；或者 R⁸ 和 R⁹ 与相连碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述环烷基或杂环基任选被一个或多个 R 取代；或者同一碳原子上的 R⁶ 和 R⁷ 一起形成=O；或者同一碳原子上的 R⁸ 和 R⁹ 一起形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；p 为 1、2、3、4、5 或 6；q 为 0、1、2、3 或 4；x 为 0、1、2、3、4 或 5；x1 为 1、2、3、4 或 5；y 为 0、1、2、3 或 4；a 为 0、1、2、3 或 4；b 为 0、1、2、3 或 4；R⁴、R 和 v 如权利要求 1 中所定义；

20 R 和 v 如权利要求 1 中所定义;



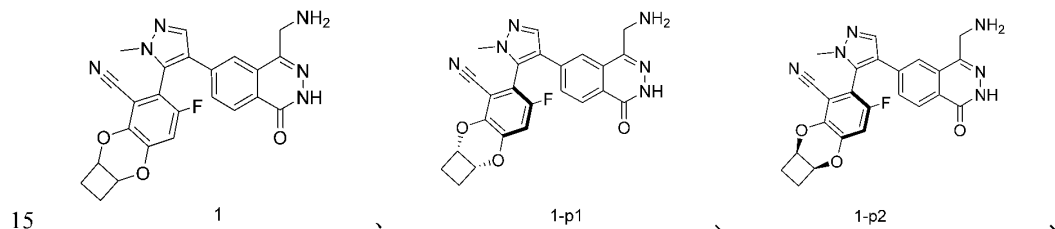


5

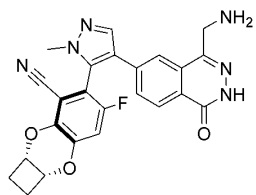
9. 根据权利要求3至8中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 氘代烷基；优选地， R^{3a} 为 C_{1-6} 氘代烷基。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^5 选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、3至6元环烷基和3至6元杂环基；优选地， R^5 为氢原子。

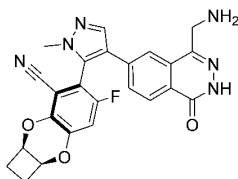
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其选自以下任一化合物：



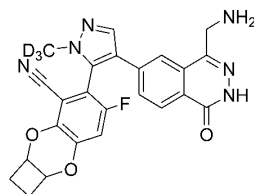
15



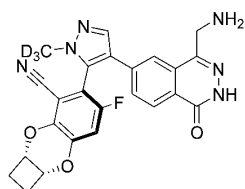
1-p3



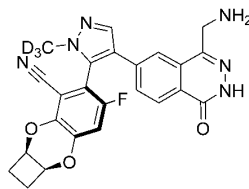
1-p4



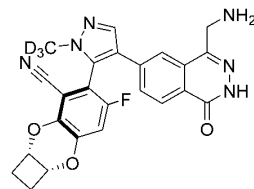
2



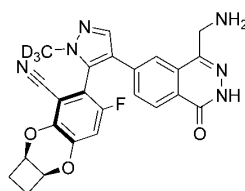
2-p1



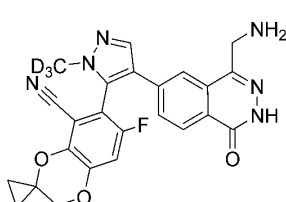
2-p2



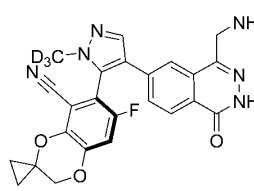
2-p3



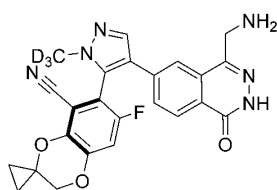
2-p4



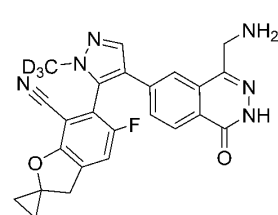
3



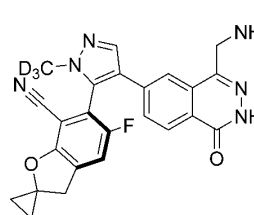
3-p1



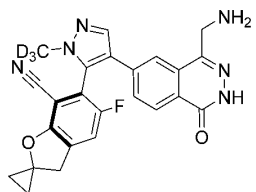
3-p2



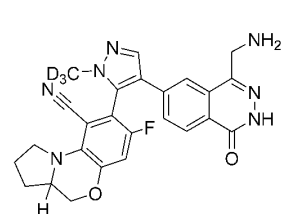
4



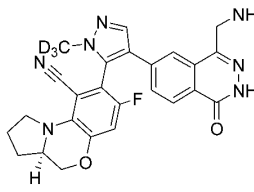
4-p1



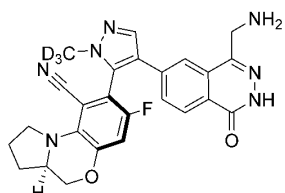
4-p2



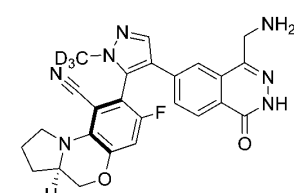
5



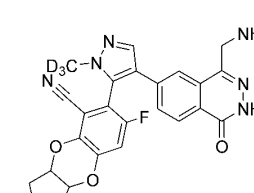
5



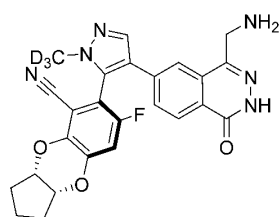
5-p1



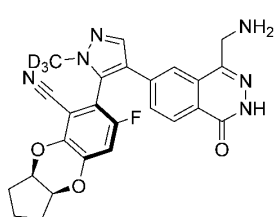
5-p2



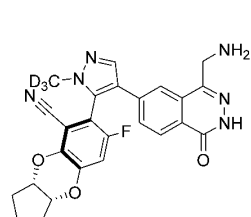
6



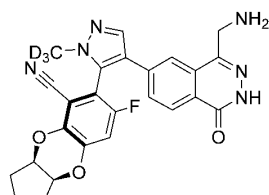
6-p1



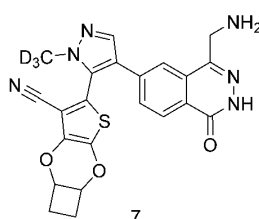
6-p2



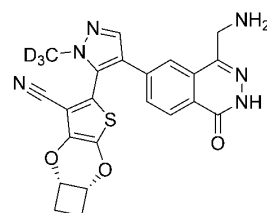
6-p3



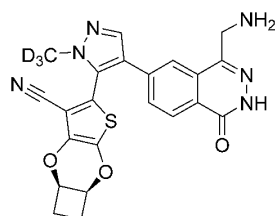
6-p4



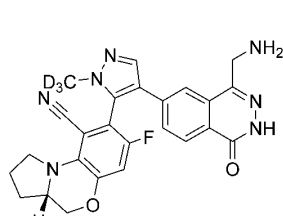
7



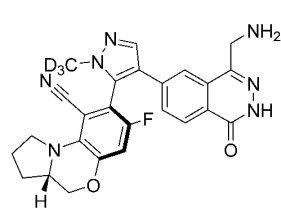
7-p1



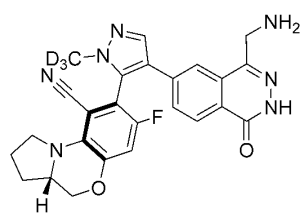
7-p2



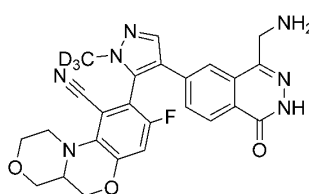
8



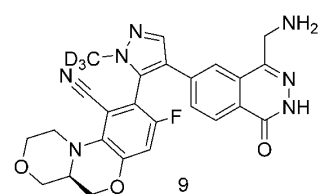
8-p1



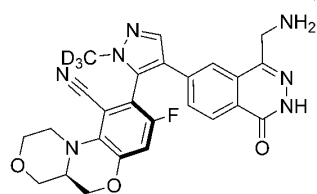
8-p2



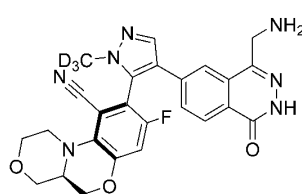
9



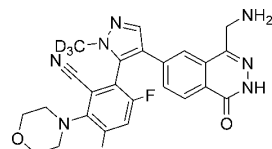
10



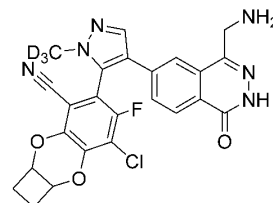
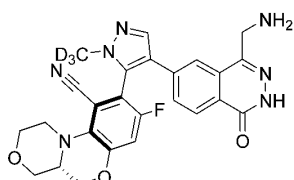
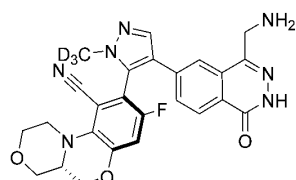
9-p1

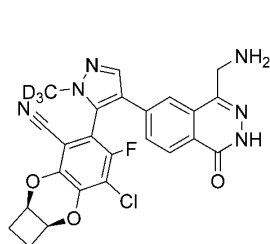


9-p2

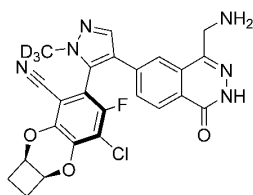


5

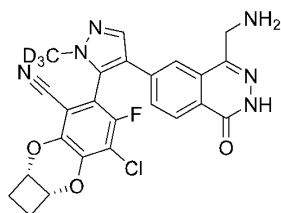
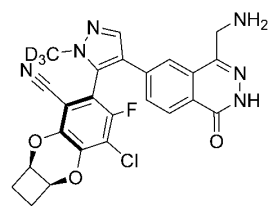




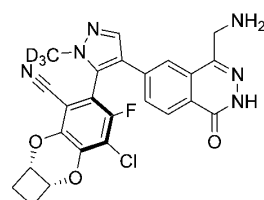
11-p1



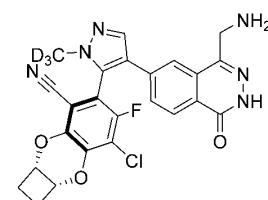
11-p2



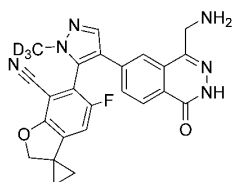
11-p3



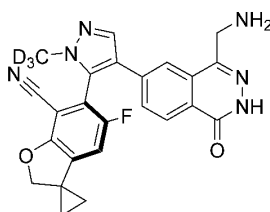
11-p4



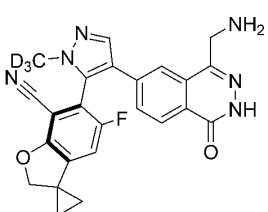
12



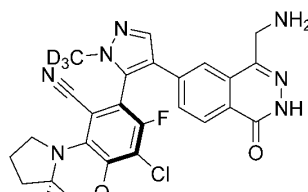
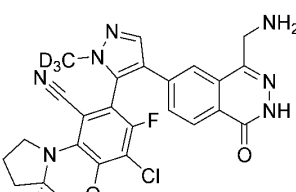
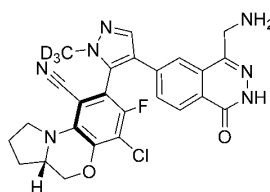
13



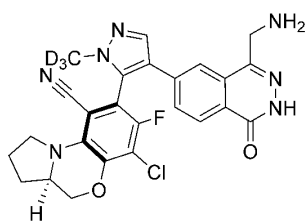
13-p1



13-p2

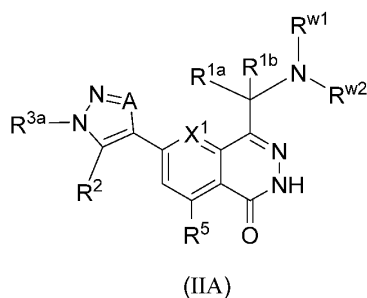


5



和

12. 一种通式(IIA)所示的化合物或其盐:



其中：

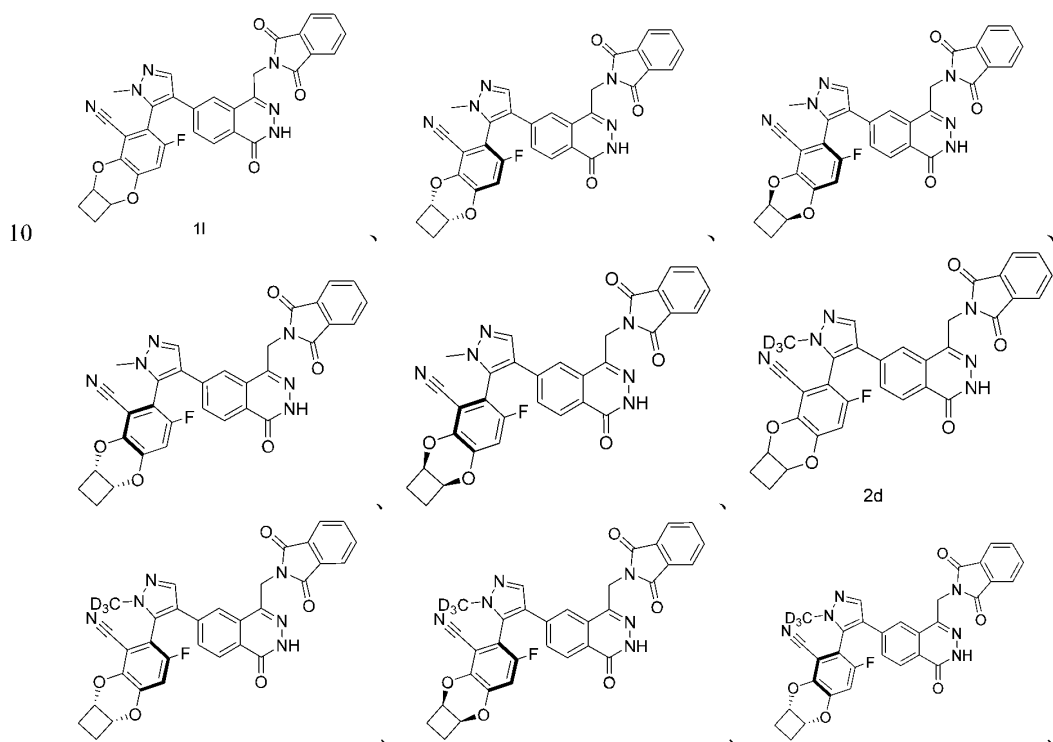
R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；

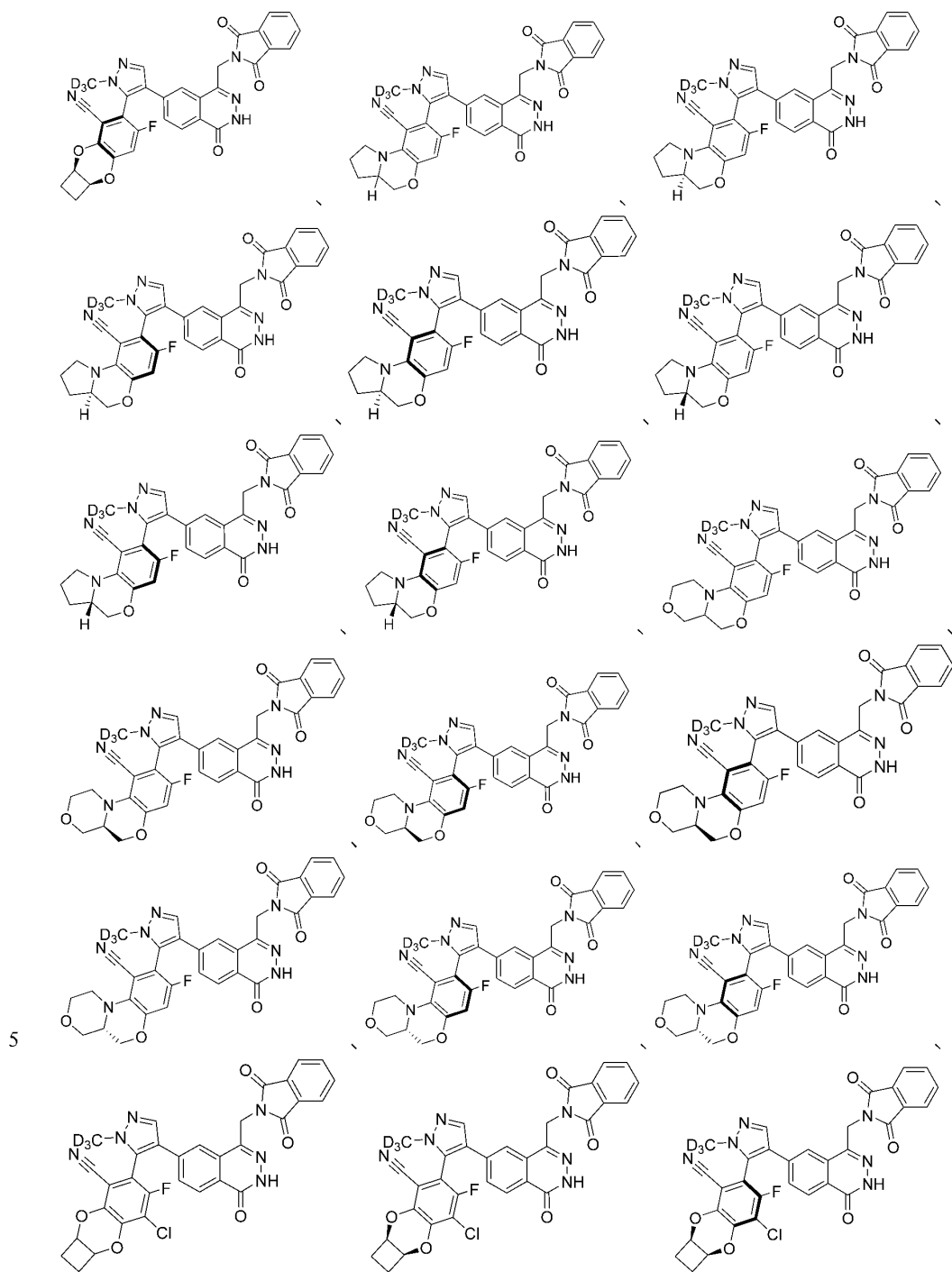
R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为， R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；

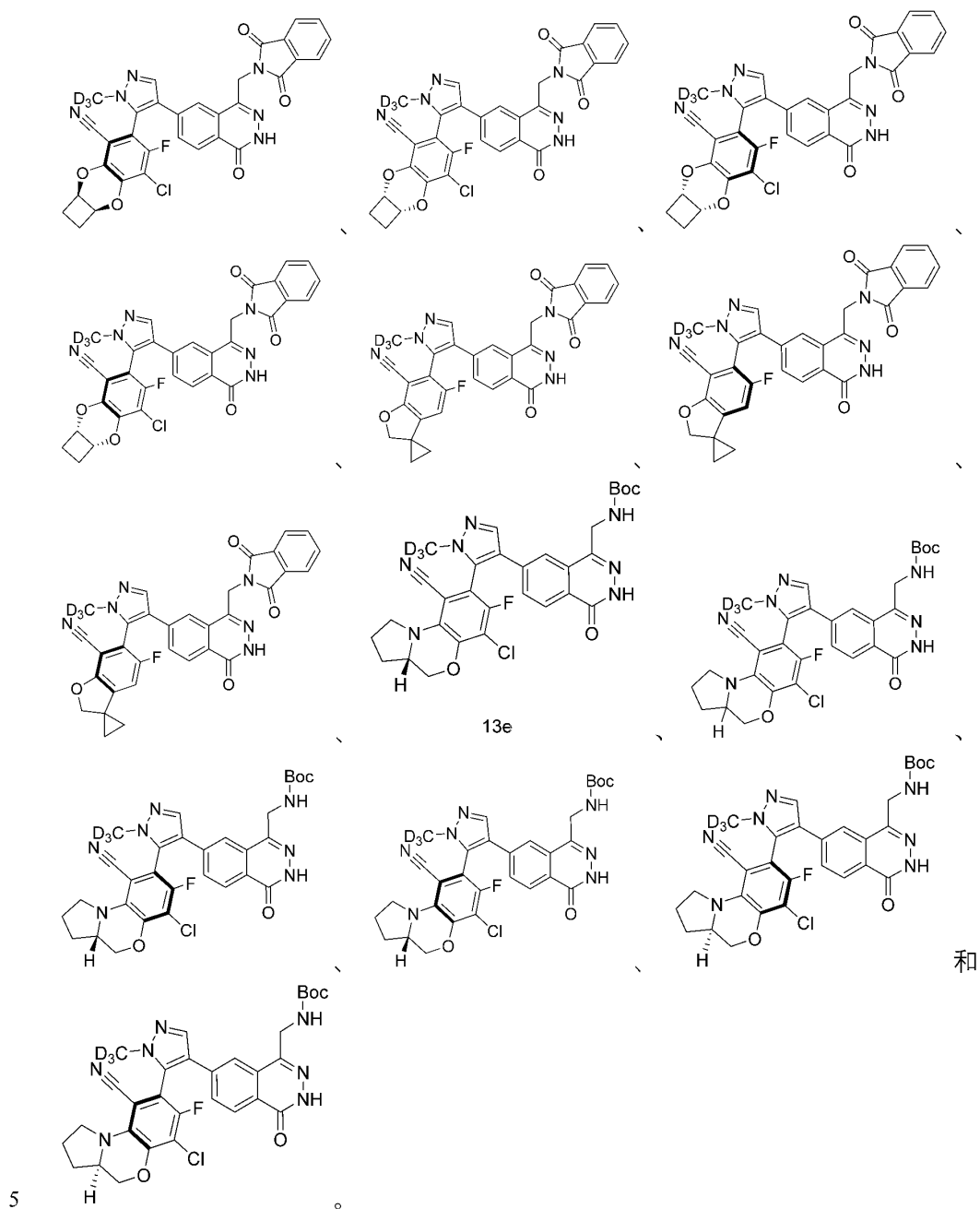
5 或者， R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基；

A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^5 如权利要求 3 中所定义。

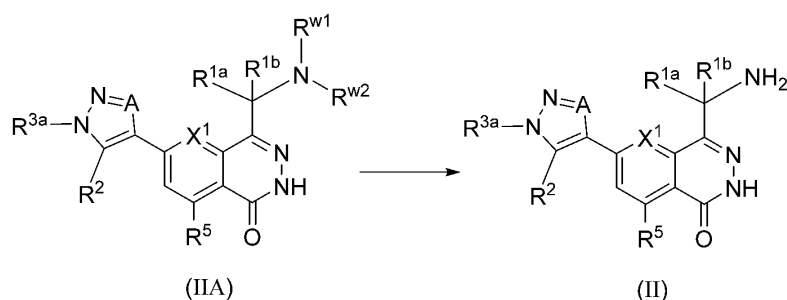
13. 根据权利要求 12 所述的通式(IIA)所示的化合物或其盐，其选自以下任一化合物：







14. 一种制备根据权利要求 3 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IIA)所示的化合物或其盐脱去氨基保护基，得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

- 5 R^{w1} 为氢原子或氨基保护基；
 R^{w2} 为氢原子或氨基保护基；条件为， R^{w1} 和 R^{w2} 中至少有一个为氨基保护基；
 或者， R^{w1} 和 R^{w2} 与相连的氮原子一起形成邻苯二甲酰亚胺基；
 A、 X^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^5 如权利要求 3 中所定义。

- 10 15. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

- 15 16. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备 PRMT5 抑制剂中的用途。

17. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的用途；所述的癌症优选选自肺癌、肾癌、肝癌、头颈癌、食管癌、淋巴瘤、成胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤、结直肠癌、恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST)、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、阴道癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、精原细胞瘤、骨髓瘤、白血病、听神经瘤、基底细胞癌、脑癌、支气管癌、肉瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、囊腺癌、血管内皮细胞瘤、室管膜瘤、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、成血管细胞瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、间皮瘤、成神经细胞瘤、骨癌、鼻咽癌、口腔癌、喉癌、甲状腺癌、成视网膜细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌和骨髓增生异常综合征；优选地，所述的癌症选自卵巢癌、淋巴瘤、胰腺癌、膀胱癌、胃癌、结直肠癌、胆管癌、间皮瘤、恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST)、胶质母细胞瘤和肺癌。