

酰胺类化合物、包含其的药物组合物及其用途

发明领域

本发明涉及酰胺类化合物、包含其的药物组合物、及其用于预防或治疗疾病的用途。

发明背景

精氨酸甲基化是组蛋白甲基化的一种，其为哺乳动物中最常见的翻译后修饰之一，主要受 PRMT (蛋白质精氨酸甲基转移酶) 基因家族调控。PRMT 可以将 S-腺苷甲硫氨酸(AdoMet/SAM)上的甲基基团转移到蛋白质精氨酸侧链的胍基氮原子上，生成甲基化精氨酸。PRMT 可以通过多种不同的形式调控精氨酸甲基化，并在基因表达、剪接和 DNA 损伤修复等生物学过程中发挥重要作用。PRMT 酶活性的改变、基因突变或缺失通常与动物个体发育异常、癌症的发生和发展密切相关。

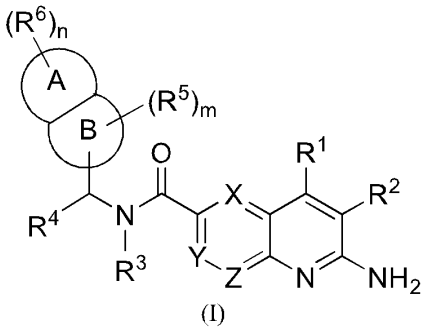
在 PRMT 基因家族中，PRMT5 作为一种表观遗传酶参与了众多生理过程：转录调控、RNA 代谢、核糖体生物合成以及细胞周期调控等，特别是在淋巴瘤、肺癌、乳腺癌、卵巢癌等众多癌症中上调，这足以证明其在肿瘤的形成和发展中发挥重要作用。

MTAP (甲硫腺苷磷酸化酶) 常与体内常见的抑癌基因 CDKN2A 发生共缺失现象，这种共缺失现象在肿瘤中的比例可达 9%~15%。另有研究报道，MTAP 的缺失会导致胞内 MTA (甲硫腺苷，MTAP 底物) 的累积，过量的 MTA 会结合并抑制 PRMT5 部分活性，从而形成 MTAP-PRMT5 致死效应。目前，有多个 PRMT5 抑制剂进入临床试验中，但大都是非 PRMT5 MTA 选择性的，对于 MTAP 缺失型肿瘤选择性较差，具有较大毒性。

发明概述

本申请提供用作 PRMT5 抑制剂的化合物，其对于 PRMT5 (特别是在 MTAP 缺陷细胞中) 具有优异的抑制活性。此外，本发明的化合物还具有良好的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)、良好的药物代谢动力学性质(例如改善的生物利用度、良好的代谢稳定性、合适的半衰期和作用持续时间)、良好的安全性(较低的毒性(例如降低的心脏毒性)和/或较少的副作用)、较不易产生耐药性等优异的性质。

本发明的一个方面提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式 (I) 的结构：



其中：

环 A 为 C₃₋₁₀ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；

环 B 为苯环；

X 为 CR^X 或 N；

Y 为 CR^Y 或 N；

Z 为 CR^Z 或 N；

R^X、R^Y、R^Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-

$\text{NR}^a\text{-S(=O)}_2\text{-R}^b$ 、 $\text{-NR}^a\text{-C(=O)-NR}^b\text{R}^b$ 、 -C_{1-6} 亚烷基- OR^a 、 -C_{1-6} 亚烷基- NR^aR^b 和 -O-C_{1-6} 亚烷基- NR^aR^b ;

或者 R^1 和 R^2 连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-10} 烃环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环或 5-14 元杂芳环; 和/或, R^3 和 R^4 连同其所连接的基团任选地共同构成 3-10 元杂环;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基;

上述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 -OH 、 =O 、 -NH_2 、 -CN 、 -NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 -C(=O)R^c 、 -OC(=O)R^c 、 -C(=O)OR^c 、 -OR^c 、 -SR^c 、 -S(=O)R^c 、 $\text{-S(=O)}_2\text{R}^c$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{-NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{-C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{-NR}^c\text{-C(=O)R}^d$ 、 $\text{-NR}^c\text{-C(=O)OR}^d$ 、 $\text{-NR}^c\text{-S(=O)}_2\text{-R}^d$ 、 $\text{-NR}^c\text{-C(=O)-NR}^c\text{R}^d$ 、 -C_{1-6} 亚烷基- OR^c 、 -C_{1-6} 亚烷基- NR^cR^d 和 -O-C_{1-6} 亚烷基- NR^cR^d , 所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 -OH 、 =O 、 -C(=O)O-叔丁基 、 -NH_2 、 -CN 、 -NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 -O-C_{1-6} 烷基和 -C_{1-6} 亚烷基- O-C_{1-6} 烷基;

R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基, 所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 -OH 、 =O 、 -C(=O)O-叔丁基 、 -NH_2 、 -CN 、 -NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基和 -C_{1-6} 亚烷基- O-C_{1-6} 烷基; 并且

m 和 n 各自独立地为 1、2、3 或 4 的整数; 优选为 1、2 或 3 的整数。

本发明的另一方面提供药物组合物, 其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的另一方面提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物在制备用作 PRMT5 抑制剂的药物中的用途。

本发明的另一方面提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物, 其用作 PRMT5 抑制剂。

本发明的另一方面提供预防或治疗癌症(优选 MTAP 缺失型癌症)的方法, 所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物。

发明详述

定义

除非在下文中另有定义, 本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术, 包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解, 但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的, 且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

如本文中所使用, 术语“亚烷基”表示饱和二价烃基, 优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的饱和二价烃基, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

如本文中所使用, 术语“烷基”定义为直链或支链饱和脂肪族烃。在一些实施方案中, 烷基具有 1 至 12 个, 例如 1 至 6 个碳原子。例如, 如本文中所使用, 术语“ C_{1-6} 烷基”指 1 至 6 个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基), 其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”) (例如 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 CH_2Cl 或 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等)。术语“ C_{1-4} 烷基”指 1 至 4 个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用, 术语“烯基”意指线性的或支化的单价烃基, 其包含一个或多个双键, 且具有

2-6 个碳原子(“C₂₋₆ 烯基”)。所述烯基为例如 -CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH₂-CH=CH-CH₃、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和 4-甲基-3-戊烯基。当本发明的化合物含有烯基时,所述化合物可以纯 E (异侧(entgegen))形式、纯 Z (同侧(zusammen))形式或其任意混合物形式存在。术语“亚烯基”为相应的二价基团,包括例如“C₂₋₆ 亚烯基”、“C₂₋₄ 亚烯基”等,其具体实例包括但不限于: -CH=CH-、-CH₂CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基等。

如本文中所使用,术语“炔基”表示包含一个或多个三键的单价烃基,其优选具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子,例如乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。所述炔基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。术语“亚炔基”为相应的二价基团,包括例如“C₂₋₈ 亚炔基”、“C₂₋₆ 亚炔基”、“C₂₋₄ 亚炔基”等。其实例包括但不限于

如本文中所使用,术语“并环”或“稠环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的环系。

如本文中所使用,术语“螺环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的环系。

如本文中所使用,术语“桥环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个不直接相连的原子所形成的环系。

如本文中所使用,术语“亚环烷基”、“环烷基”和“烃环”是指具有例如 3-10 个(适合地具有 3-8 个,更适合地具有 3-6 个)环碳原子的饱和(即,“亚环烷基”和“环烷基”)或部分不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)单环或多环烃环(包括螺环、并环(稠环)或桥环系统),其包括但不限于(亚)环丙基(环)、(亚)环丁基(环)、(亚)环戊基(环)、(亚)环己基(环)、(亚)环庚基(环)、(亚)环辛基(环)、(亚)环壬基(环)、(亚)环癸基(环)等。

如本文中所使用,术语“环烷基”指饱和单环或多环(诸如双环)烃环(例如单环,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基,或双环,包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等),其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代。所述环烷基具有 3 至 15 个碳原子。例如,术语“C₃₋₆ 环烷基”指 3 至 6 个成环碳原子的饱和单环或多环(诸如双环)烃环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基),其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代,例如甲基取代的环丙基。

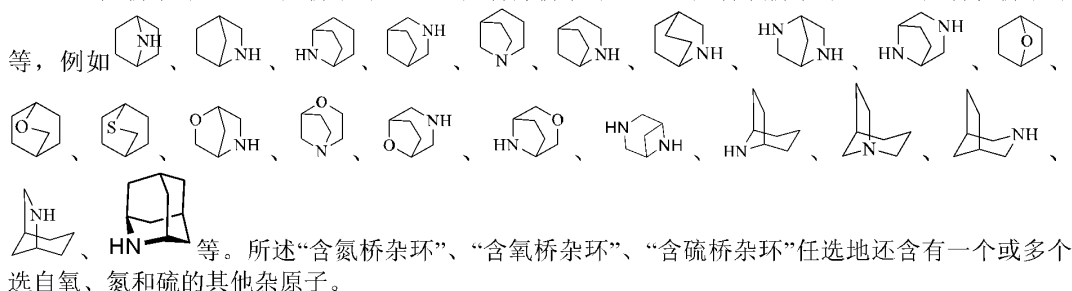
如本文中所使用,术语“杂环基”(或“杂环”)指饱和或部分不饱和的单环或双环基团,其在环中具有 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子和一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自 O、S、N 和 P 的杂原子,并且所述“杂环基”(或“杂环”)可包含 -C(=O)- 作为环成员。所述杂环基可以通过所述碳原子和/或杂原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地,3-10 元杂环基为在环中具有 3-10 个碳原子及杂原子的基团,例如但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁烷基(oxetany)、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基(dioxoliny)、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基或三噻烷基(trithianyl)。

如本文中所使用,术语“杂环基”(或“杂环”)涵盖并环结构,所述并环结构与其他基团的连接点可以在并环结构中的任一环上。因此,本发明的杂环基还包括但不限于杂环基并杂环基、杂环基并环烷基、单杂环基并单杂环基、单杂环基并单环烷基、芳基并杂环基、杂芳基并杂环基,例如 3-7 元(单)杂环基并 3-7 元(单)杂环基、3-7 元(单)杂环基并(单)环烷基、3-7 元(单)杂环基并 C₄₋₆(单)环烷基、C₆₋₁₀ 芳基并 3-7 元杂环基、5-6 元杂芳基并 3-7 元杂环基,其实例包括但不限于吡咯烷基并环丙基、环戊基并氮杂环丙基、吡咯烷基并环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、吡咯烷

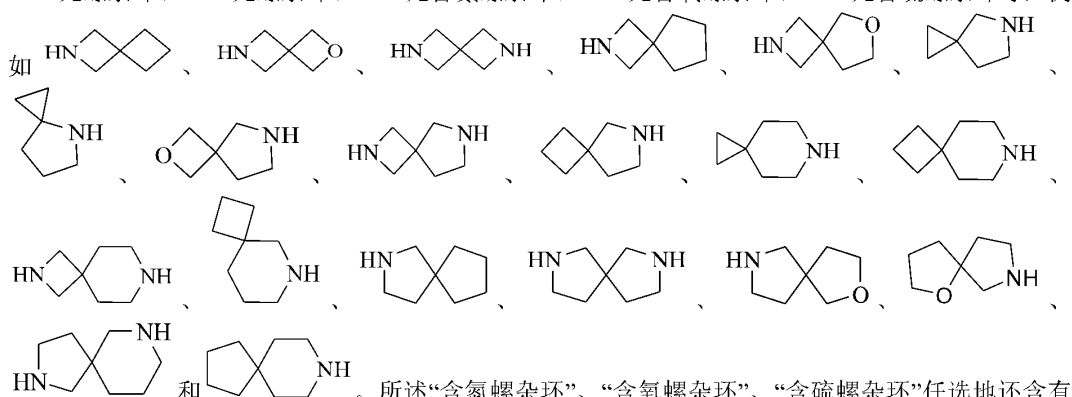
基并哌嗪基、哌啶基并吗啉基、
基并哌嗪基、哌啶基并吗啉基、

如本文中所使用,术语“杂环基”(或“杂环”)涵盖桥杂环基(桥杂环)和螺杂环基(螺杂环)。

如本文中所使用, 术语“桥杂环”是指两个环共用两个不直接相连的环原子形成的含有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子(例如氧原子、氮原子和/或硫原子)的环状结构, 包括但不限于 7-10 元桥杂环、8-10 元桥杂环、7-10 元含氮桥杂环、7-10 元含氧桥杂环、7-10 元含硫桥杂环



如本文中所使用, 术语“螺杂环”是指由两个或两个以上环共用一个环原子形成的含有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子(例如氧原子、氮原子、硫原子)的环状结构, 包括但不限于 5-10 元螺杂环、6-10 元螺杂环、6-10 元含氮螺杂环、6-10 元含氧螺杂环、6-10 元含硫螺杂环等, 例



如本文中所使用, 术语“(亚)芳基”和“芳环”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环芳族基团。例如, 如本文中所使用, 术语“ C_{6-10} (亚)芳基”和“ C_{6-10} 芳环”意指含有 6 至 10 个碳原子的芳族基团, 诸如(亚)苯基(苯环)或(亚)萘基(萘环)。(亚)芳基和芳环任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基(例如卤素、-OH、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 烷基等)取代。

术语“芳烷基”表示芳基取代的烷基, 其中所述芳基和所述烷基如本文中所定义。通常, 所述芳基可具有 6-14 个碳原子, 并且所述烷基可具有 1-6 个碳原子。示例性芳烷基包括但不限于苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基。

如本文中所使用, 术语“(亚)杂芳基”和“杂芳环”指单环、双环或三环芳族环系, 其具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子, 特别是 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 或 9 或 10 个碳原子, 且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子(所述杂原子是例如氧、氮或硫), 并且, 另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地, “(亚)杂芳基”或“杂芳环”选自(亚)噻吩基(环)、(亚)呋喃基(环)、(亚)吡咯基(环)、(亚)噁唑基(环)、(亚)噻唑基(环)、(亚)咪唑基(环)、(亚)吡嗪基(环)、(亚)异噻唑基(环)、(亚)异噁唑基(环)、(亚)噁二唑基(环)、(亚)三唑基(环)、(亚)噻二唑基(环)等, 以及它们的苯并衍生物; 或(亚)吡啶基(环)、(亚)哒嗪基(环)、(亚)嘧啶基(环)、(亚)吡嗪基(环)、(亚)三嗪基(环)等, 以及它们的苯并衍生物。

如本文中所使用, 术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括 F、Cl、Br 或 I。

如本文中所使用, 术语“烷基硫基”意指通过硫原子连接至母体分子部分的如上文所定义的烷基。 C_{1-6} 烷基硫基的代表性实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、叔丁硫基及己硫基。

如本文中所使用, 术语“含氮杂环”指饱和或部分不饱和的单环或双环基团, 其在环中具有 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个碳原子和至少一个氮原子, 其还可任选地包含一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自 N、O、S、S=O 和 S(=O)₂ 的环成员; 所述含氮杂环通过任一环成员与分子的其余部分连接。所述含氮杂环优选为饱和含氮单环。特别地, 3 至 14 元含氮杂环为

在环中具有 3-14 个碳原子及杂原子(其中至少一个为氮原子)的基团,其包括但不限于三元含氮杂环(如氮丙啶基)、四元含氮杂环(如氮杂环丁烷基)、五元含氮杂环(如吡咯基、吡咯烷基(吡咯烷环)、吡咯啉基、吡咯烷酮基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基)、六元含氮杂环(如嘧啶基(嘧啶环)、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基)、七元含氮杂环等。

术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地被取代”,则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组,则各取代基独立于另一者被选择。因此,各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所使用,术语“一个或多个”意指在合理条件下的 1 个或超过 1 个,例如 2 个、3 个、4 个、5 个或 10 个。

除非指明,否则如本文中所使用,取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时,则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物,其与本发明的化合物相同,除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(D, ^2H)、氚(T, ^3H));碳的同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C);氯的同位素(例如 ^{36}Cl);氟的同位素(例如 ^{18}F);碘的同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I);氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N);氧的同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O);磷的同位素(例如 ^{32}P);及硫的同位素(例如 ^{35}S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些,例如, D_2O 、丙酮- d_6 或DMSO- d_6 。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中,其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地,本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解,本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(——)或虚楔形(-----)描绘本发明的化合物的碳-碳键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明,包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如,特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明,存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时,使用实及虚楔形以定义相对立体化学,而非绝对立体化学。除非另外指明,否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象,且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

阻转异构体是指可以分离成旋转受限异构体的化合物。

还应当理解,本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗,或适当时,以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中,药学上可接受的衍生物包括但不限于,药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、代谢物或前药,在将它们向需要其的患者给药后,能够直接或间接提供本发明的化合物

或其代谢物或残余物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量或非化学计量比存在。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

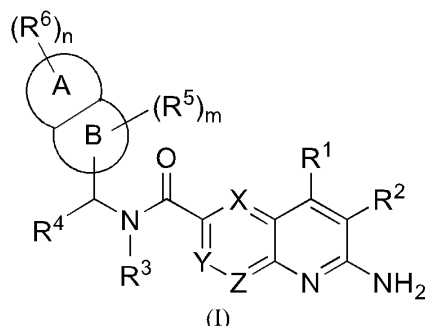
本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi 及 V. Stella) 及“Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche 编辑, American Pharmaceutical Association)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

如本文中所使用，术语“约”是指在所述数值的 $\pm 0\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

化合物

在一些实施方案中，本公开提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式(I)的结构：



其中：

环 A 为 C_{3-10} 烃环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环或 5-14 元杂芳环；

环 B 为苯环；

X 为 CR^X 或 N；

Y 为 CR^Y 或 N;

Z 为 CR^Z 或 N;

R^X、R^Y、R^Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b;

或者 R¹ 和 R² 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₁₀ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环; 和/或, R³ 和 R⁴ 连同其所连接的基团任选地共同构成 3-10 元杂环;

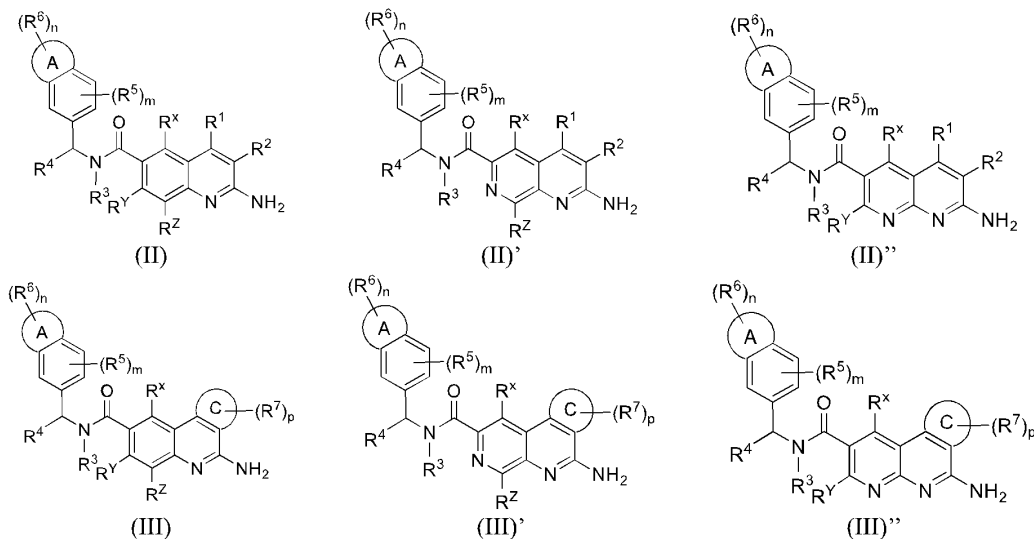
R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基;

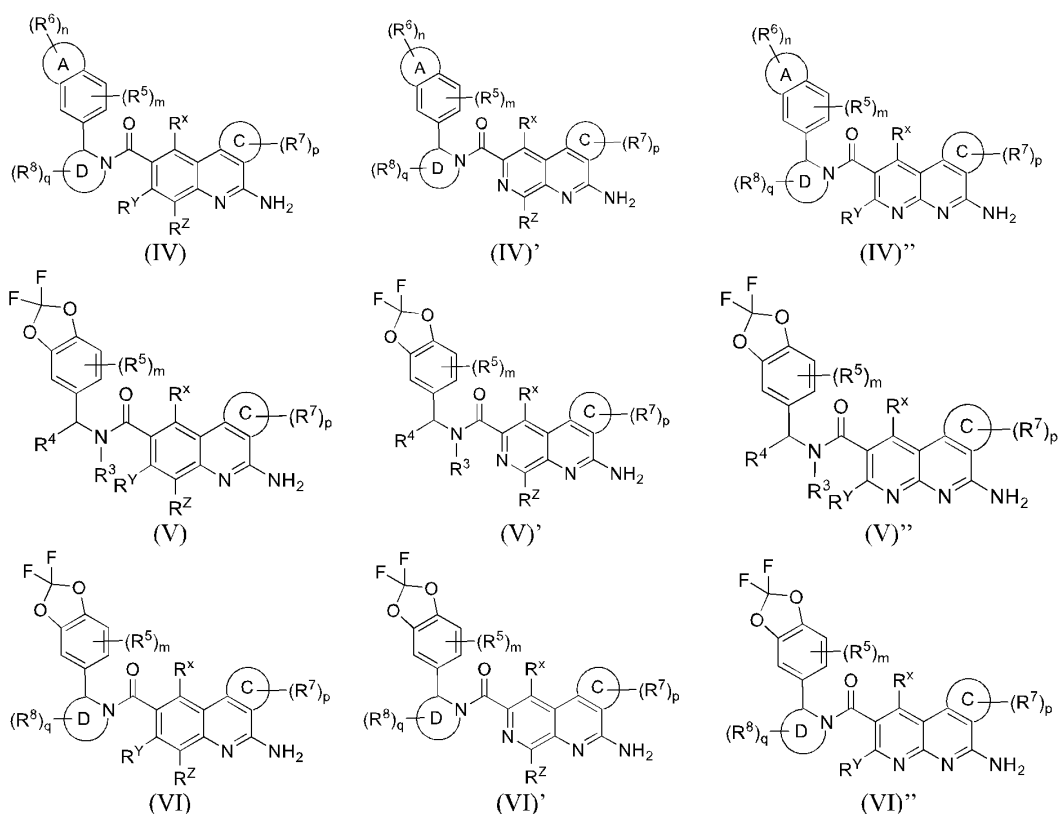
上述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、-OH、=O、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-C(=O)OR^c、-OR^c、-SR^c、-S(=O)R^c、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)NR^cR^d、-NR^c-C(=O)R^d、-NR^c-C(=O)OR^d、-NR^c-S(=O)₂R^d、-NR^c-C(=O)-NR^cR^d、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^c、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d, 所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-O-C₁₋₆ 烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基;

R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基, 所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基; 并且

m 和 n 各自独立地为 1、2、3 或 4 的整数; 优选为 1、2 或 3 的整数。

在一些实施方案中, 本公开提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物具有以下结构:





其中：

环 C 选自 C₅₋₆ 烃环、5-6 元杂环和 5-6 元杂芳环；

环 D 为 3-10 元杂环；

R⁷ 和 R⁸ 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；优选地，R⁷ 和 R⁸ 在每次出现时各自独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

p 和 q 各自独立地为 1 或 2 的整数；并且

其余各基团如本文中所定义。

在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，R^X、R^Y 和 R^Z 各自独立地选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和 -O-(C₁₋₆ 烷基)。

在优选的实施方案中，R^X、R^Y 和 R^Z 各自独立地选自 H、F、Cl、-CN、甲基、三氟甲基和甲氧基。

在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，

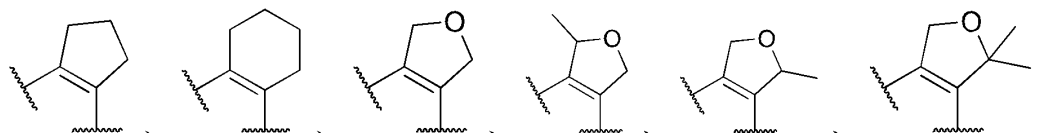
X 为 CH 或 C-CH₃；

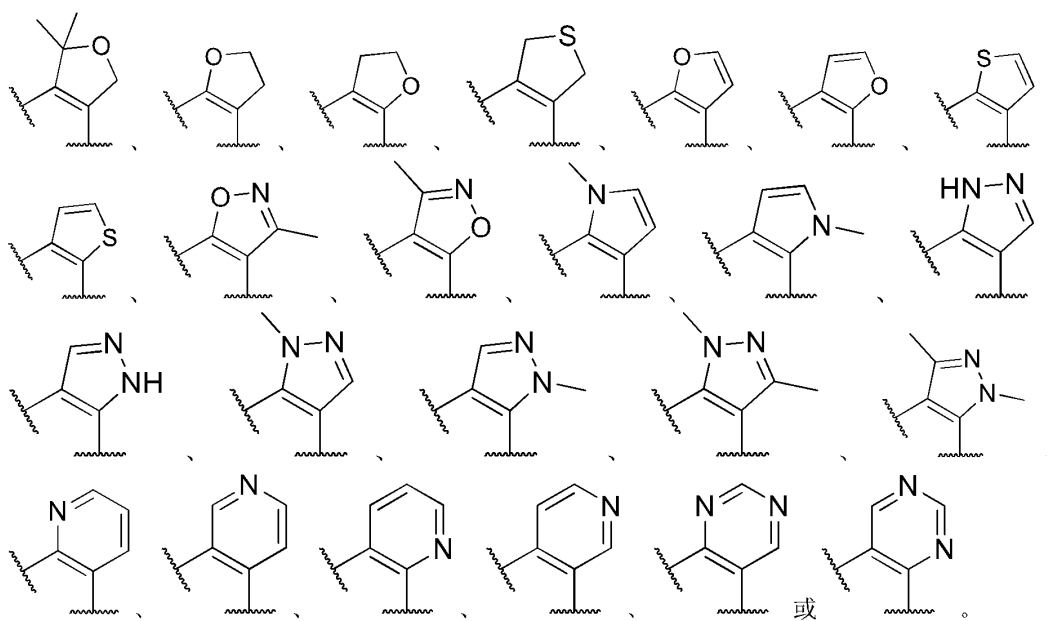
Y 为 CR^Y 或 N，其中 R^Y 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和 -O-(C₁₋₆ 烷基)；优选地选自 H、F、Cl、-CN、甲基、三氟甲基和甲氧基；并且

Z 为 CH 或 N。

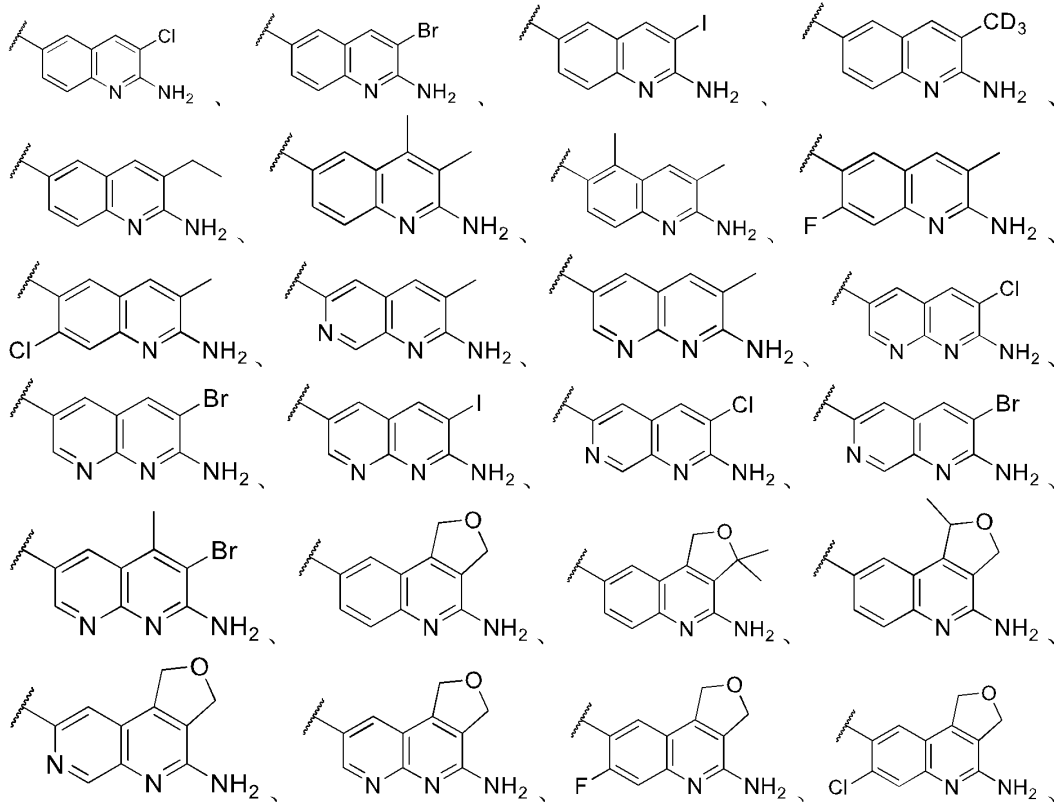
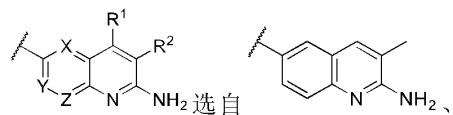
在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，R¹ 和 R² 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基和氘代 C₁₋₆ 烷基；优选地，R¹ 和 R² 各自独立地选自 H、Cl、Br、I、甲基、-CD₃ 和乙基。

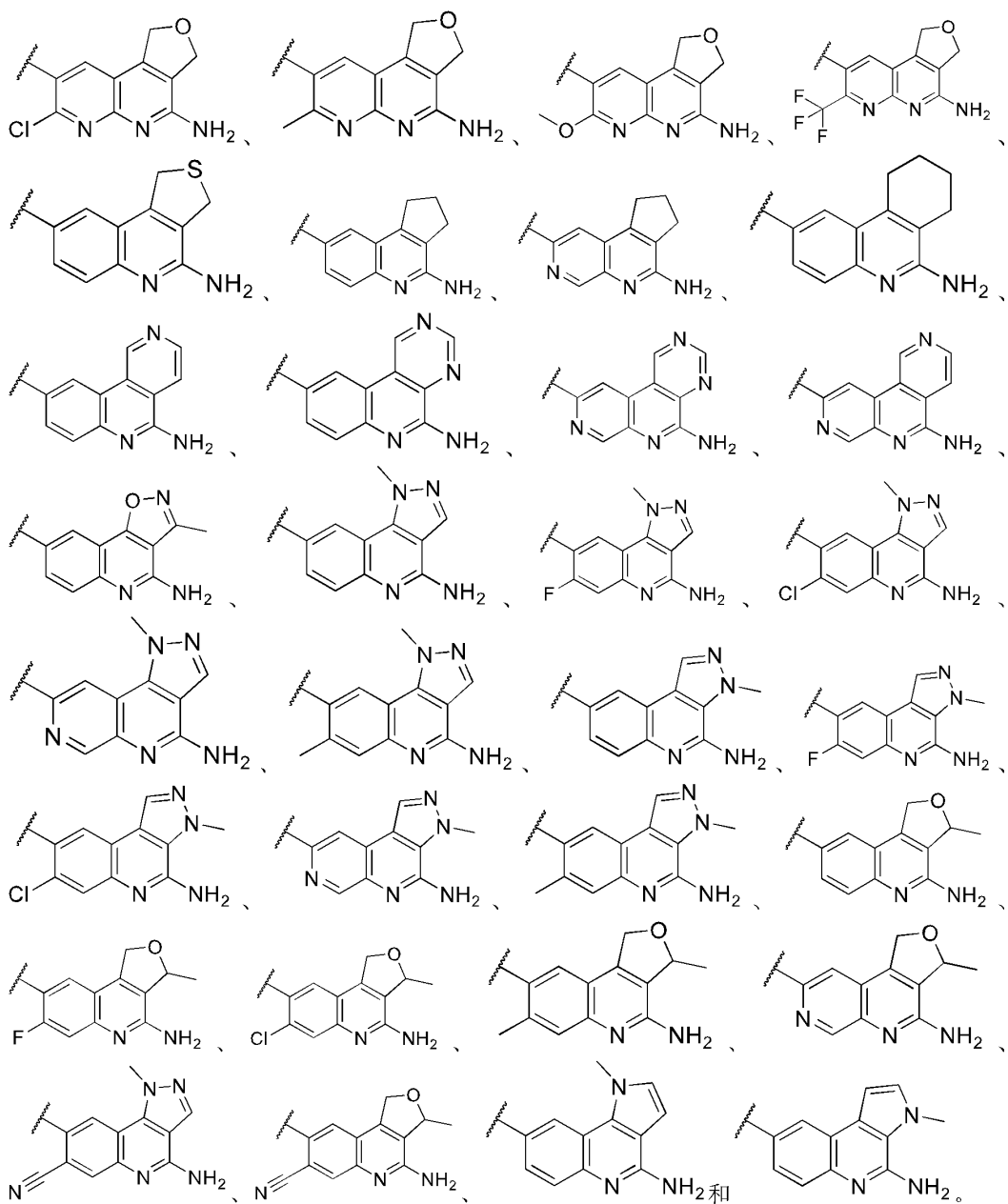
在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，R¹ 和 R² 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₅₋₆ 烃环、5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环；优选地，R¹ 和 R² 连同其所连接的基团任选地共同构成





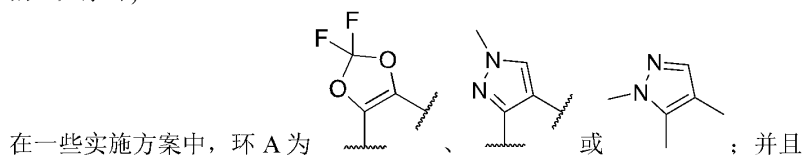
在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，

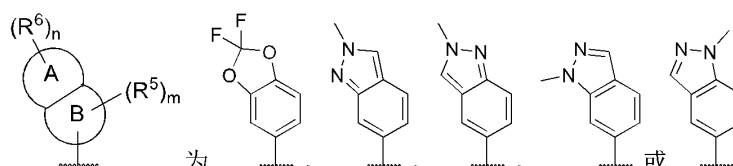




在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，环 A 为 5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环。

在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，环 A 为含氧 5 元杂环(例如含有一个或两个氧原子的 5 元杂环)。

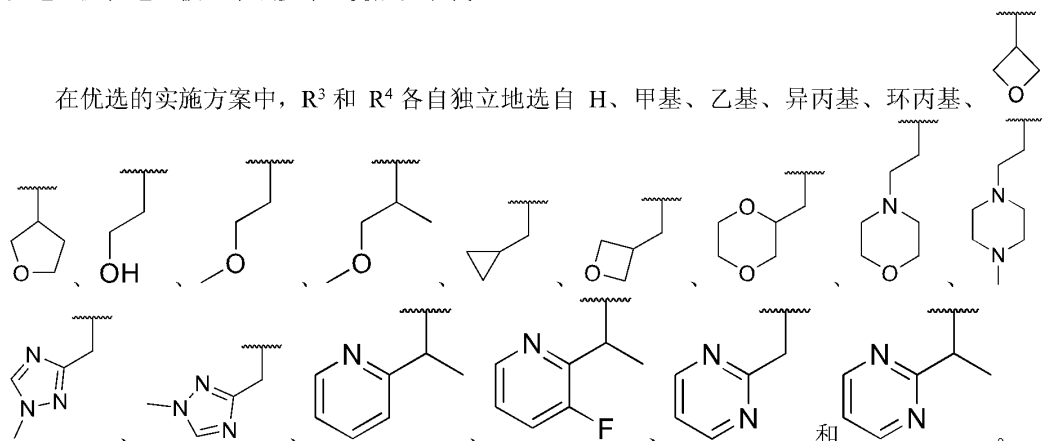




在一些实施方案中，

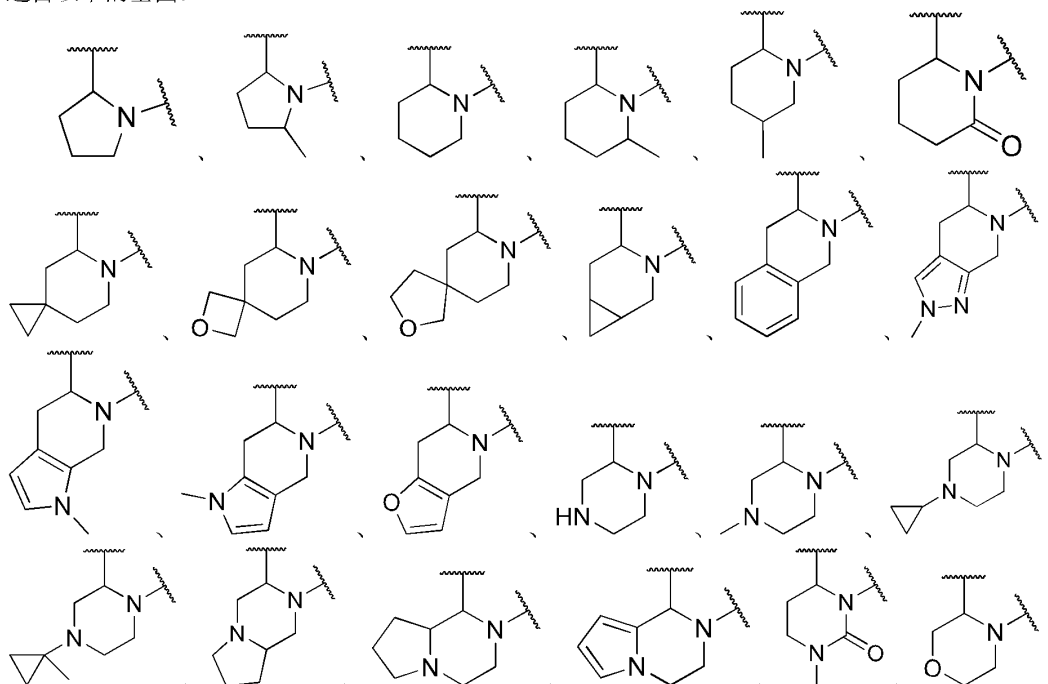
为

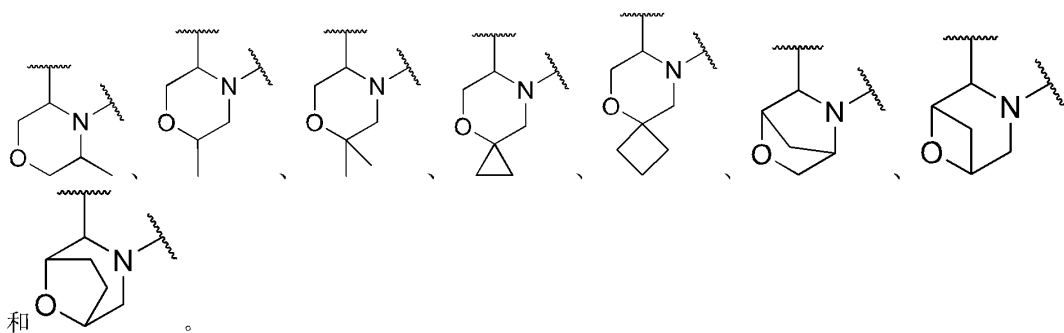
在一些实施方案中,在如本文中公开的通式中, R³和 R⁴各自独立地选自 H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-10元杂环基、-C₁₋₆亚烷基-OH 和-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆烷基,所述亚烷基、烷基、环烷基和杂环基任选地进一步被 C₃₋₆环烷基、3-10元杂环基或 5-6元杂芳基取代,所述环烷基、杂环基或杂芳基进一步任选地被一个或多个 C₁₋₆烷基取代。



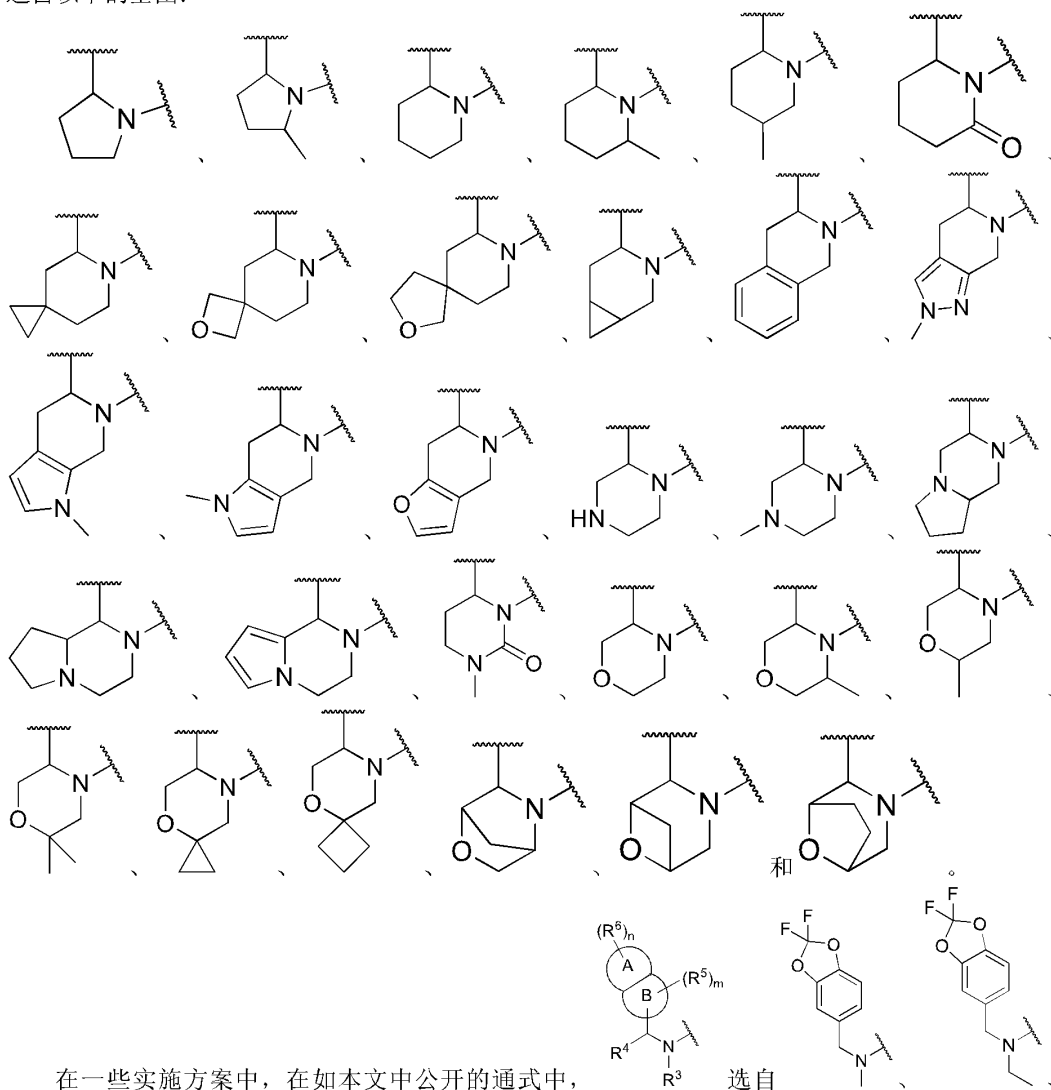
在优选的实施方案中，R³ 和 R⁴ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、环丙基、

在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中， R^3 和 R^4 连同其所连接的基团任选地共同构成选自以下的基团：

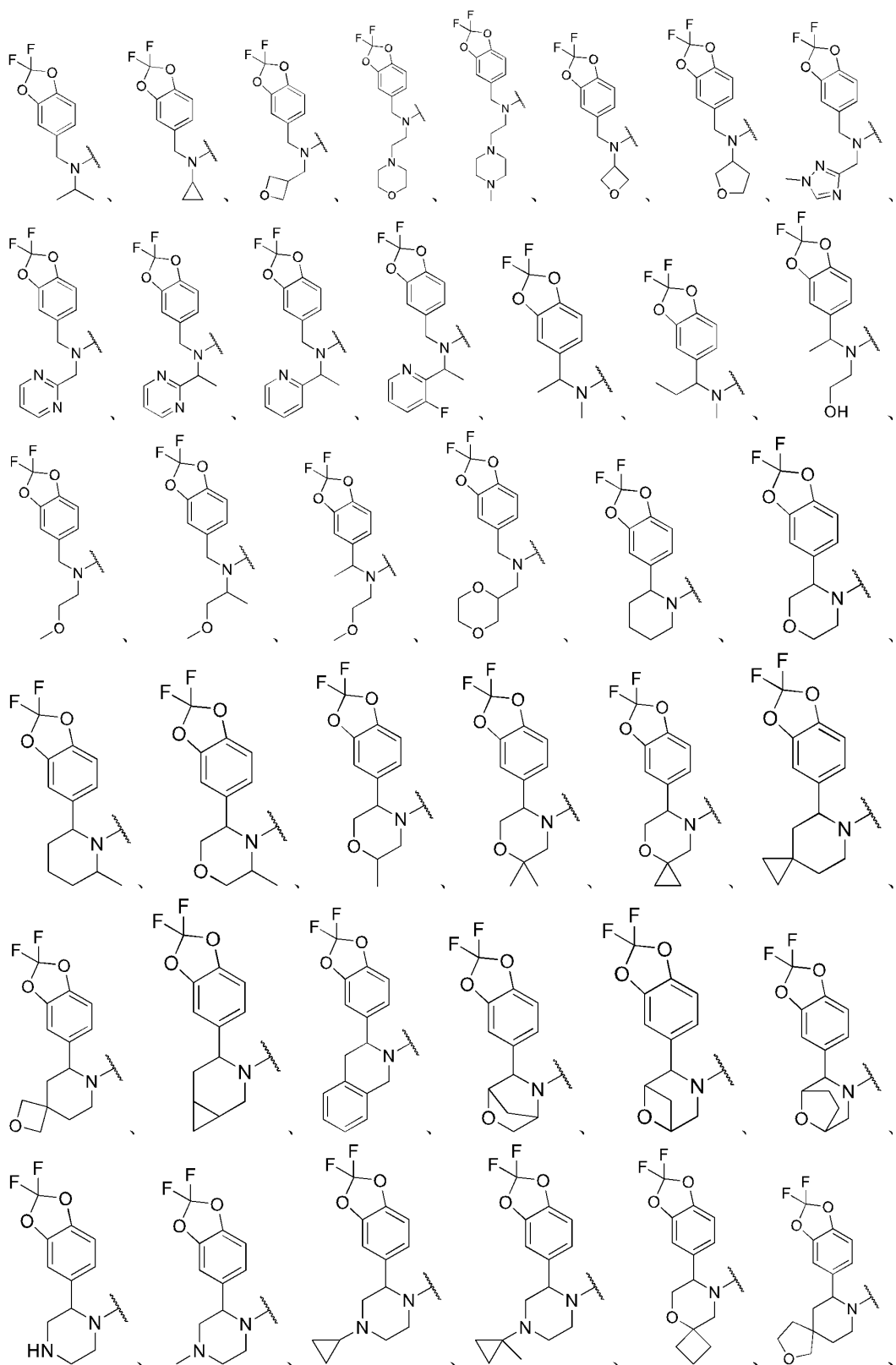


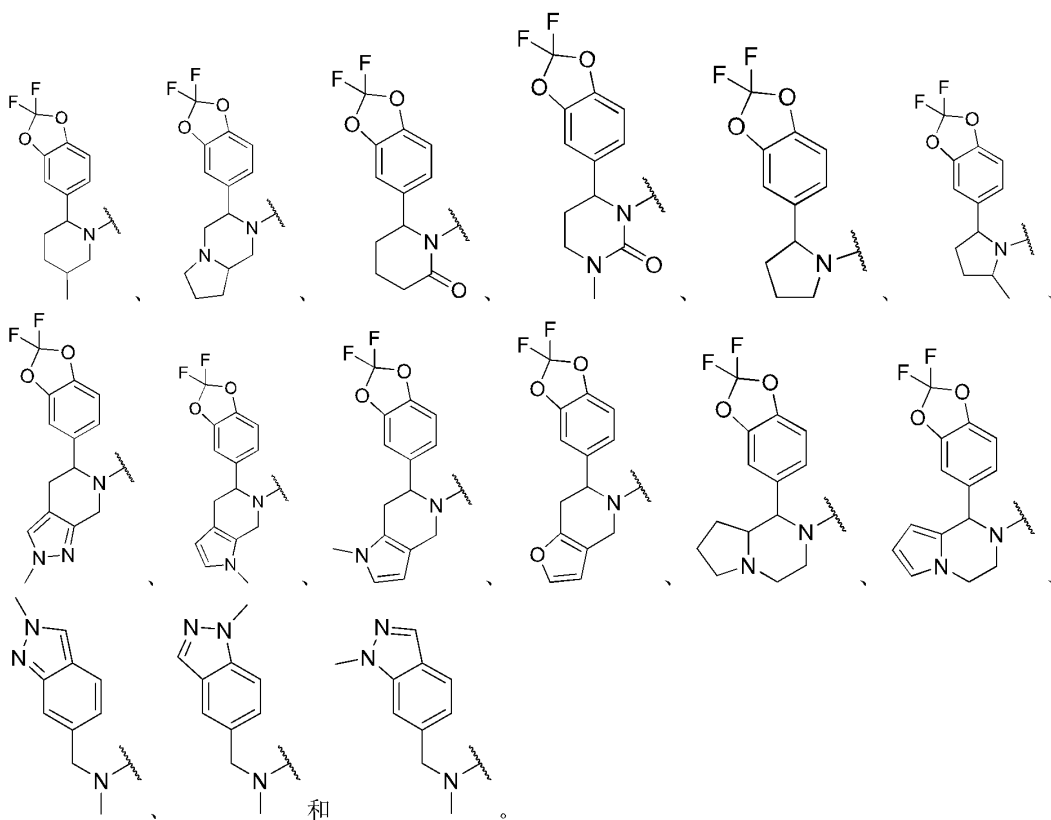


在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中， R^3 和 R^4 连同其所连接的基团任选地共同构成选自以下的基团：

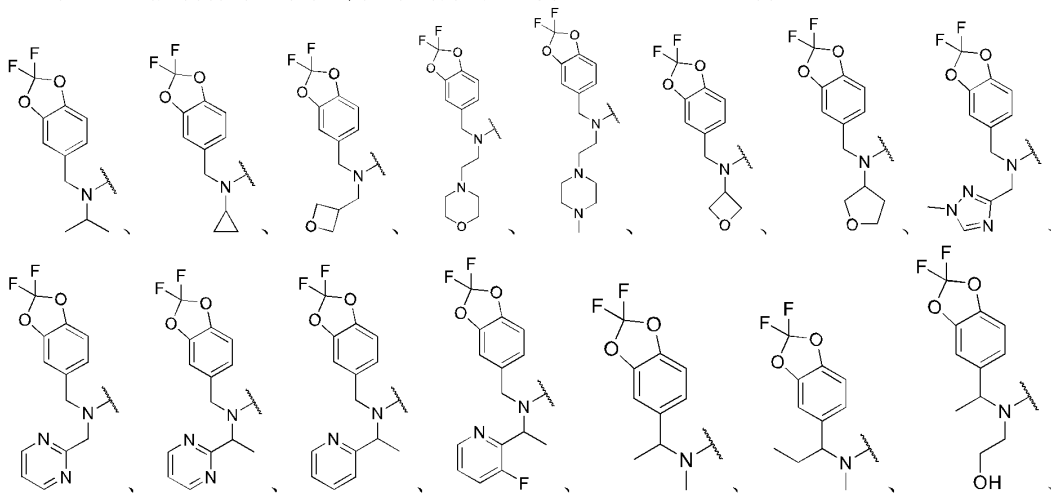
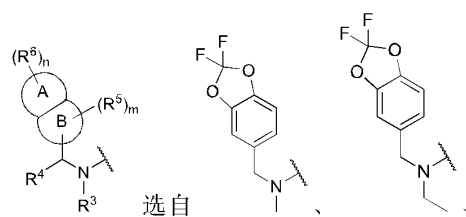


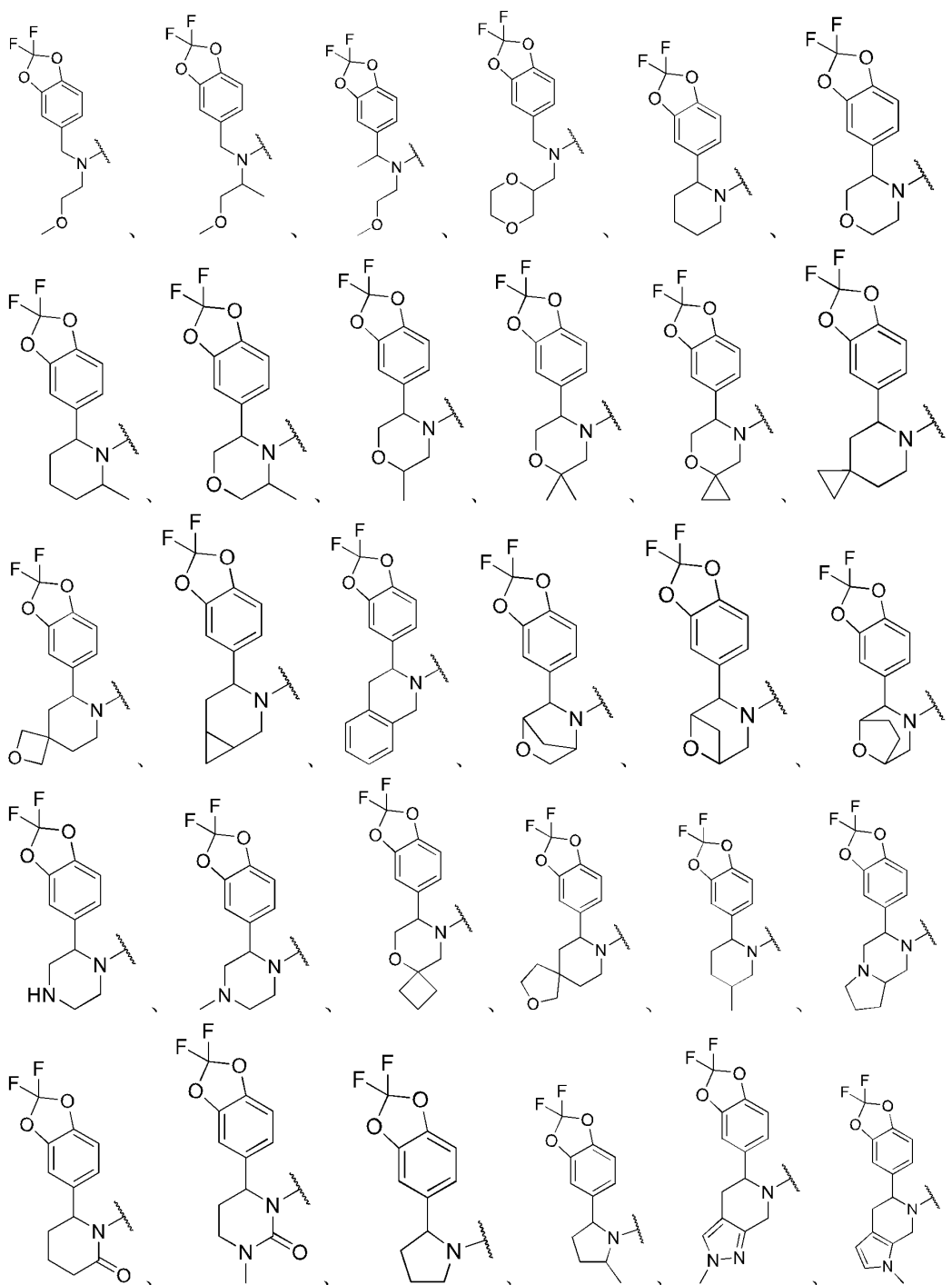
在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，

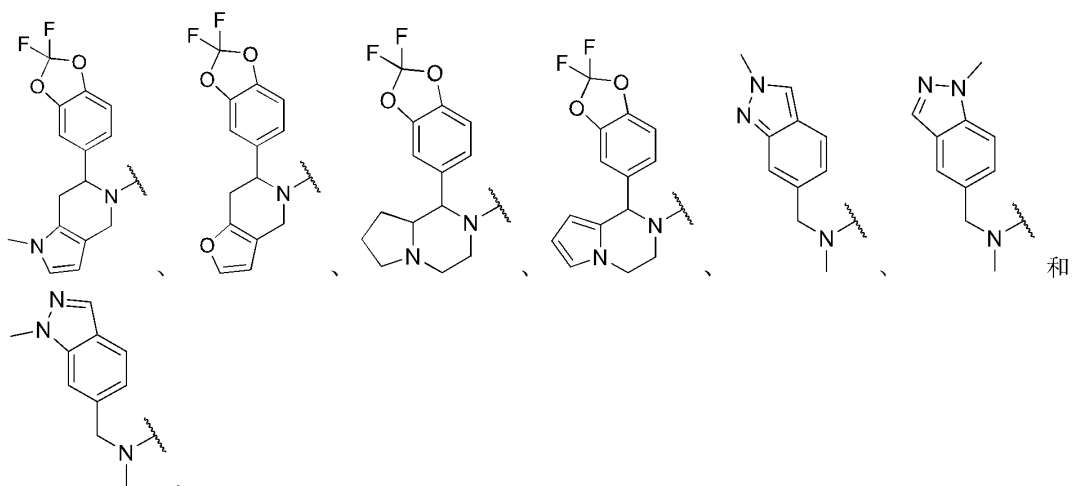




在一些实施方案中，在如本文中公开的通式中，







在一些实施方案中, 本公开提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物选自:

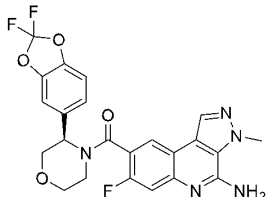
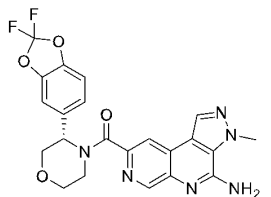
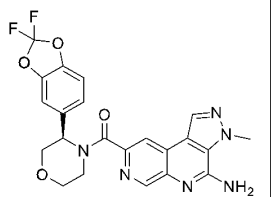
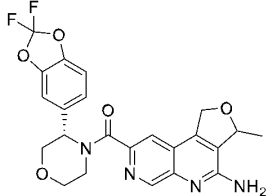
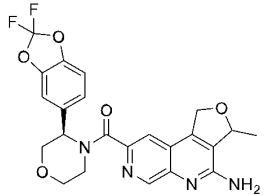
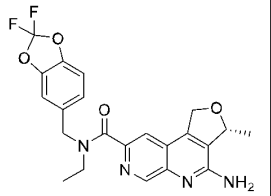
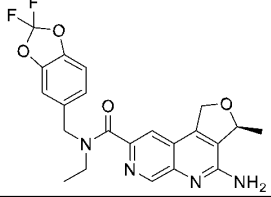
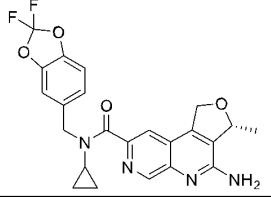
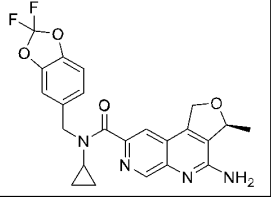
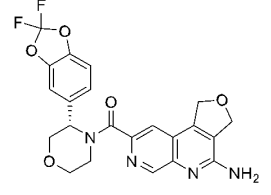
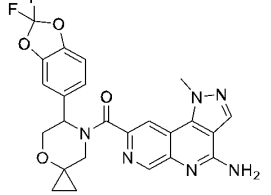
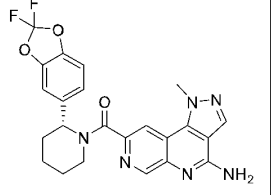
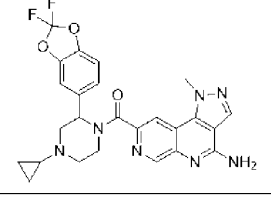
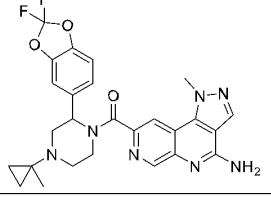
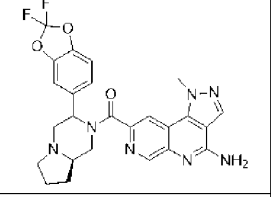
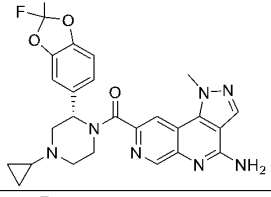
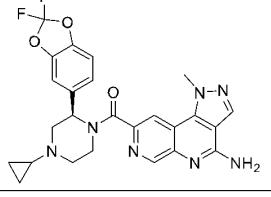
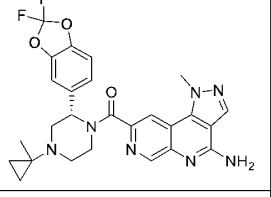
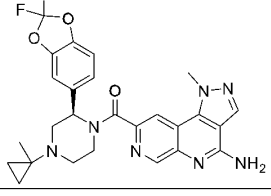
I-1		I-2		I-3	
I-4		I-5		I-6	
I-7		I-8		I-9	
I-10		I-11		I-12	
I-13		I-14		I-15	

I-16		I-17		I-18	
I-19		I-20		I-21	
I-22		I-23		I-24	
I-25		I-26		I-27	
I-28		I-29		I-30	
I-31		I-32		I-33	
I-34		I-35		I-36	

I-37		I-38		I-39	
I-40		I-41		I-42	
I-43		I-44		I-45	
I-46		I-47		I-48	
I-49		I-50		I-51	
I-52		I-53		I-54	
I-55		I-56		I-57	

I-58		I-59		I-60	
I-61		I-62		I-63	
I-64		I-65		I-66	
I-67		I-68		I-69	
I-70		I-71		I-72	
I-73		I-74		I-75	
I-76		I-77		I-78	

I-79		I-80		I-81	
I-82		I-83		I-84	
I-85		I-86		I-87	
I-88		I-89		I-90	
I-91		I-92		I-93	
I-94		I-95		I-96	
I-97		I-98		I-99	

I-100		I-101		I-102	
I-103		I-104		I-105	
I-106		I-107		I-108	
I-109		I-110		I-111	
I-112		I-113		I-114	
I-115		I-116		I-117	
I-118					

药物组合物 and 治疗方法

在一些实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体。所述药物组合物优选为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。在一些实施方案中，所述药物组合物还可包含一种或多种其它治疗剂。

在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物在制备用作 PRMT5 抑制剂的药物中的用途。

在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物，其用作 PRMT5 抑制剂。

在一些实施方案中，本发明提供预防或治疗癌症(优选 MTAP 缺失型癌症)的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物。

在一些实施方案中，所述癌症包括胰腺癌、肺癌、结直肠癌、胆管癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性髓性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞白血病、肝细胞癌、皮肤癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、肾癌和肉瘤。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在另一种实施方案中，本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂。

实施例

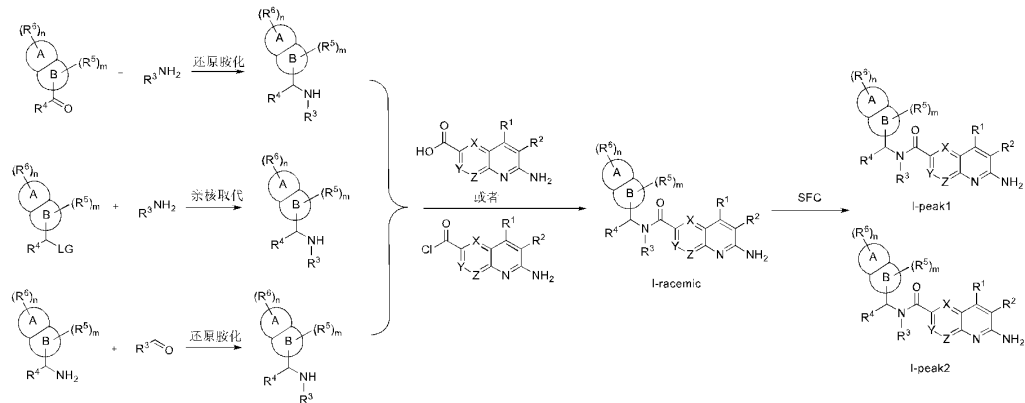
以下结合实施例进一步描述本发明，但提供这些实施例并非意在限制本发明的范围。

本发明中的缩写具有以下含义：

缩写	含义
ACN	乙腈
Boc	叔丁氧羰基
CMPI	2-氯-1-甲基吡啶碘化物
Cu(OTf) ₂	三氟甲磺酸铜
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
Dess-Martin	戴斯-马丁试剂
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DIEA/DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
dioxane	1,4-二氧杂环己烷
DMAC	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
EA	乙酸乙酯
Fmoc	芴甲氧羰基
h/hrs	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐
HCl	盐酸
HFIP	六氟异丙醇
H ₂ O	水
i-PrMgCl	异丙基氯化镁

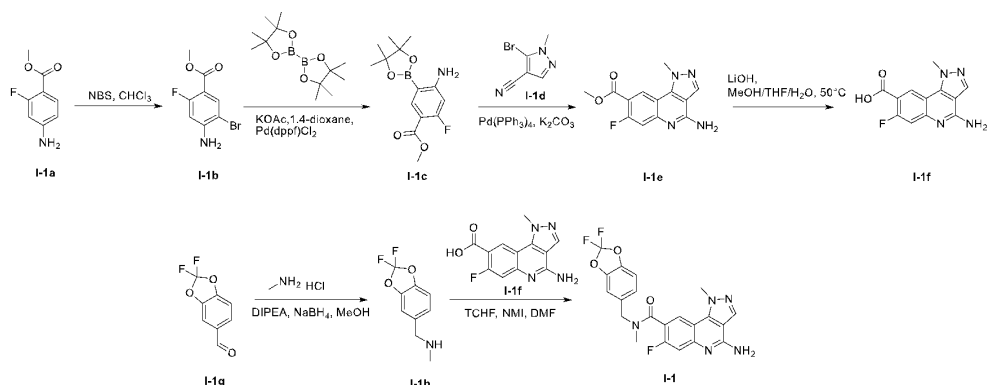
K ₂ CO ₃	碳酸钾
KOAc	醋酸钾
LCMS	液相色谱质谱联用
LiAlH ₄	氢化铝锂
LiOH	氢氧化锂
2,6-Lutidine	2,6-二甲基吡啶
MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
min	分钟
MS	分子筛
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
NaBF ₄	四氟硼酸钠
NMI	N-甲基咪唑
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
PE	石油醚
PhMe	甲苯
PMB-NH ₂	4-甲氧基苄胺
SOCl ₂	氯化亚砷
tBuOK	叔丁醇钾
TBTU	O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐
TCHF	N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TF ₂ O	三氟甲磺酸酐
THF	四氢呋喃
TiOEt ₄	钛酸四乙酯
r.t./rt	室温
X-Phos	2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯
X-Phos Pd G ₃	(2-二环己基磷基--2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯

通用合成路线：



其中 LG 为离去基团，优选为卤素；并且
其余各基团如上文所定义。

实施例 I-1：

**步骤 1**

将 **I-1a** (20 g, 118 mmol) 溶于氯仿(500 mL), 加入 NBS (21 g, 118 mmol)。反应液常温搅拌反应 5 小时。反应完成后加入水(200 mL)稀释, 二氯甲烷(200 mL*2)萃取。将二氯甲烷相用饱和食盐水(200 mL*2)洗涤, 二氯甲烷相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得中间体 **I-1b** (25 g, 收率: 85%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 248.0$ 。

步骤 2

将 **I-1b** (11.5 g, 46 mmol)、联硼酸频那醇酯(14 g, 55.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.22 g, 5.8 mmol)和醋酸钾(9.1 g, 93 mmol)溶于 1,4-二氧杂环己烷(100 mL)。反应液置换氮气后, 85°C 搅拌反应 18 小时。反应完成后, 冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得中间体 **I-1c** (11.5 g, 收率: 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.34 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 296.1$ 。

步骤 3

将 **I-1c** (10 g, 33.9 mmol) 溶于 1,4-二氧杂环己烷(120 mL), 加入 **I-1d** (6.3 g, 33.9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4.7 g, 4.1 mmol)和碳酸钾(9.4 g, 67.8 mmol)。反应液置换氮气后, 100°C 搅拌反应 18 小时。反应完成后, 冷却至室温, 反应液过滤, 滤液加入水(200 mL)稀释, 二氯甲烷(200 mL*2)萃取, 将二氯甲烷相用饱和食盐水(100 mL*2)洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经逐层析纯化得中间体 **I-1e** (7.7 g, 收率: 83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 275.0$ 。

步骤 4

将 **I-1e** (200 mg, 0.73 mmol) 溶于甲醇/四氢呋喃/水(5 mL/5 mL/5 mL)的混合溶液, 加入氢氧化锂(52 mg, 2.2 mmol)。反应液 50°C 搅拌反应 2 小时, 反应完成后, 加入水(20 mL)稀释, 1N 盐酸调节 pH 至 5, 析出固体, 过滤, 固体干燥得中间体 **I-1f** (120 mg, 收率: 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 3H), 4.35 (s, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 261.2$ 。

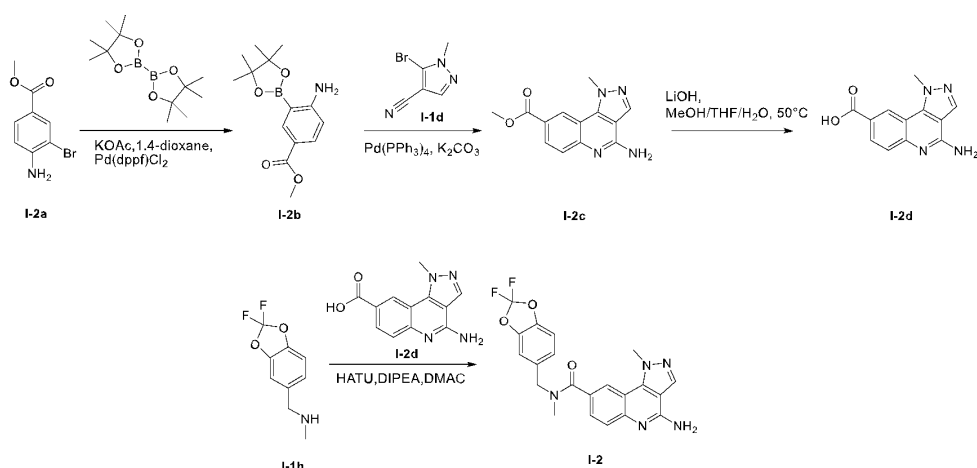
步骤 5

将 **I-1g** (200 mg, 1.1 mmol) 溶于甲醇(10 mL), 加入甲胺盐酸盐(220 mg, 3.2 mmol)和三乙胺(320 mg, 3.2 mmol)。室温搅拌反应 1 小时, 0°C 下加入硼氢化钠(40 mg, 1.1 mmol), 继续室温搅拌反应 1 小时。反应完成后, 反应液加水(50 mL)稀释, 乙酸乙酯(50 mL*2)萃取, 将乙酸乙酯相用饱和食盐水(50 mL*2)洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得中间体 **I-1h** (200 mg, 收率: 92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 202.1$ 。

步骤 6

将 **I-1h** (50 mg, 0.25 mmol)、**I-1f** (65 mg, 0.25 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(84 mg, 0.3 mmol)和 N-甲基咪唑(62 mg, 0.75 mmol)溶于 DMF (5 mL)。反应液室温搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 饱和食盐水(30 mL*3)洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析制备色谱法纯化得 **I-1** (40 mg, 收率: 36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 – 8.13 (m, 2H), 7.48 – 7.03 (m, 6H), 4.64 (d, $J = 96.4$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 62.4$ Hz, 3H), 2.92 (d, $J = 52.0$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 444.2$ 。

实施例 I-2:



步骤 1

将 **I-2a** (20 g, 86.9 mmol)、联硼酸频那醇酯(23.2 g, 91.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (6.33 g, 8.7 mmol)和醋酸钾(17.1 g, 174 mmol)溶于 1,4-二氧杂环己烷(200 mL)。反应液置换氮气后, 90°C搅拌反应 18 小时。反应完成后, 冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得中间体 **I-2b** (21 g, 收率: 87%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 278.2。

步骤 2

将 **I-2b** (10.7 g, 38.7 mmol)溶于 1,4-二氧杂环己烷(50 mL), 加入 **I-1d** (6 g, 32.2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (3.73 g, 3.23 mmol)和碳酸钾(8.92 g, 64.5 mmol)。反应液置换氮气后, 100°C搅拌反应 18 小时。反应完成后, 冷却至室温, 反应液过滤, 滤液加入水(200 mL)稀释, 二氯甲烷(200 mL*2)萃取, 将二氯甲烷相用饱和食盐水(100 mL*2)洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经逐层析纯化得中间体 **I-2c** (5.1 g, 收率: 62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 257.1。

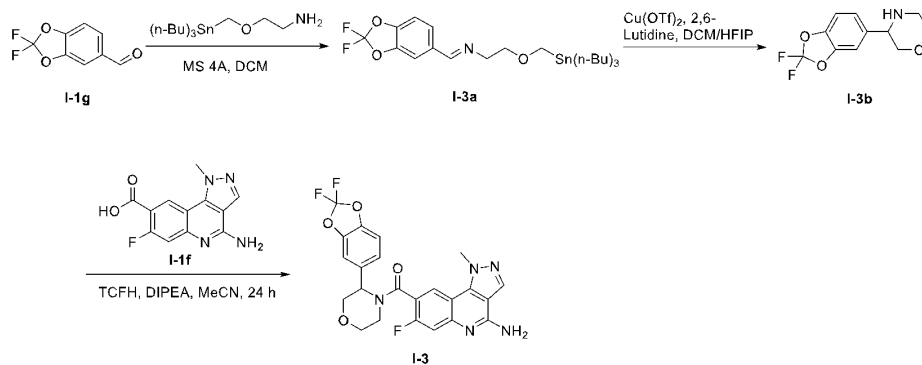
步骤 3

将 **I-2c** (990 mg, 3.9 mmol)溶于甲醇/四氢呋喃/水(10 mL/10 mL/5 mL)的混合溶液, 加入氢氧化锂(280 mg, 2.2 mmol)。反应液 50°C搅拌反应 2 小时, 反应完成后, 加入水(20 mL)稀释, 1N 盐酸调节 pH 至 5, 析出固体, 过滤, 固体干燥得中间体 **I-2d** (900 mg, 收率: 96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.57 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 243.2。

步骤 4

将 **I-1h** (52 mg, 0.26 mmol)、**I-2d** (50 mg, 0.21 mmol), HATU (120 mg, 0.32 mmol)和 DIPEA (81 mg, 0.63 mmol)溶于 DMAC (5 mL)。反应液 45°C搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 饱和食盐水(30 mL*3)洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析制备色谱法纯化得 **I-2** (63 mg, 收率: 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.49–4.04 (m, 3H), 2.97 (s, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 426.2。

实施例 I-3:



步骤 1

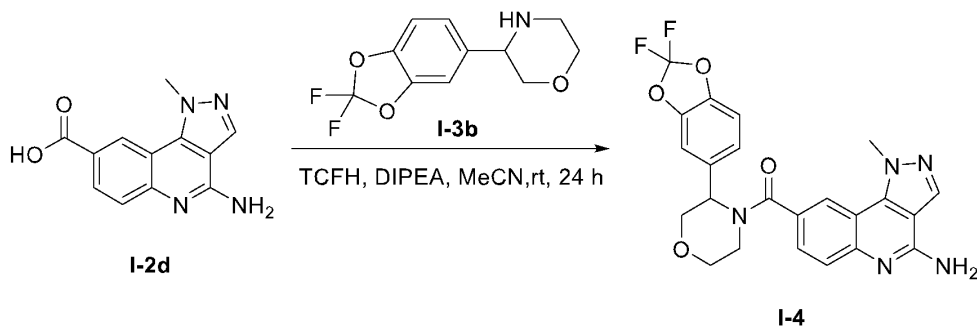
将 **I-1g** (380 mg, 2.04 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入 2-((三丁基锡基)甲氧基)乙烷-1-胺(743 g, 2.04 mmol)和分子筛(500 mg), 在氮气保护下室温反应 16 小时。TLC 监控反应结束后, 将反应液过滤, 减压浓缩后直接用于下一步反应。

步骤 2

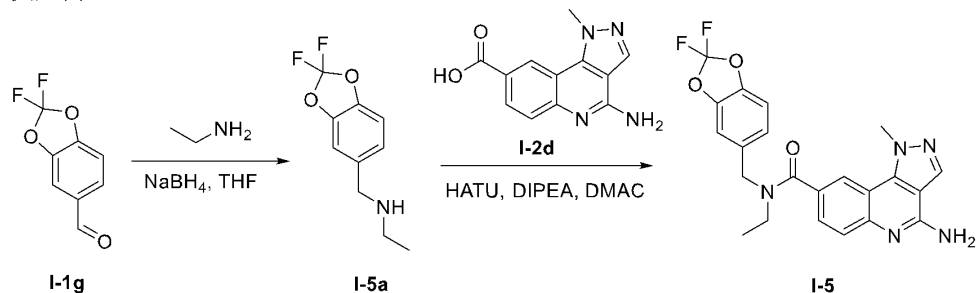
将三氟甲磺酸铜(680 mg, 1.88 mmol)溶于二氯甲烷(9 mL)和六氟异丙醇(3 mL)中, 加入 2,6-二甲基吡啶(201 mg, 1.89 mmol), 室温搅拌 1 小时。加入 **I-3a** (粗品)的二氯甲烷(3 mL)溶液, 室温搅拌 16 h。用二氯甲烷稀释, 加入 12%氨水和饱和氯化钠水溶液的混合溶液(1:1, 30 mL)。搅拌 20 分钟, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL*2), 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤, 干燥过滤, 减压浓缩, 粗品用柱层析分离纯化得到 **I-3b** (150 mg), 两步收率 26.2%。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 244.1$ 。

步骤 3

将 **I-1f** (86 mg, 0.33 mmol)和 **I-3b** (80 mg, 0.33 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(127.7 mg, 0.99 mmol)和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(185.2 mg, 0.66 mmol), 在 25℃ 下反应 24 小时, LCMS 监控反应结束后, 将反应液减压浓缩。粗品用制备 HPLC 分离得到 **I-3** (16.3 mg, 收率:10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 5.50 – 5.20 (m, 1H), 4.40 – 4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.26 – 3.24 (m, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 1H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 486.1$ 。

实施例 I-4:**步骤 1**

将 **I-3b** (50 mg, 0.21 mmol)溶于无水乙腈(3 mL)中, 然后加入 **I-2d** (50 mg, 0.21 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(64 mg, 0.495 mmol)和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(93 mg, 0.330 mmol), 在室温下反应 24 小时, LCMS 监控反应结束后, 向反应液加入水, 并用乙酸乙酯萃取数次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品用制备 HPLC 分离得到 **I-4** (47.0 mg, 收率: 48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.94 – 3.79 (m, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 468.2$ 。

实施例 I-5:**步骤 1**

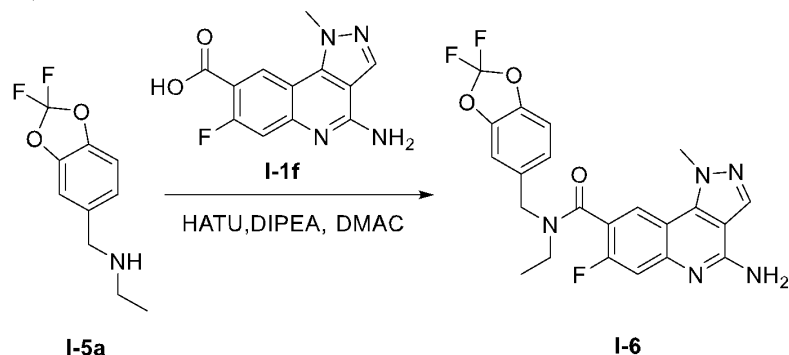
将 **I-1g** (300 mg, 1.6 mmol)溶于乙胺/四氢呋喃溶液(1.6 mL, 2M), 室温搅拌反应 2 小时后, 0℃ 下加入硼氢化钠(73 mg, 1.9 mmol), 室温继续搅拌反应 1 小时。反应完成后, 加入水(2 mL)淬灭, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-5a** (200 mg, 收率: 57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 216.1$.

步骤 2

将 **I-2d** (80 mg, 0.3 mmol)、**I-5a** (88 mg, 0.4 mmol)、HATU (190 mg, 0.5 mmol) 和 DIPEA (130 mg, 1 mmol) 溶于 DMAC (5 mL), 45°C 搅拌反应 16 小时。反应完成后, 加入水 (2 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-5** (63 mg, 收率: 43%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.20 (d, J = 97.5 Hz, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.14 (t, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 440.2$.

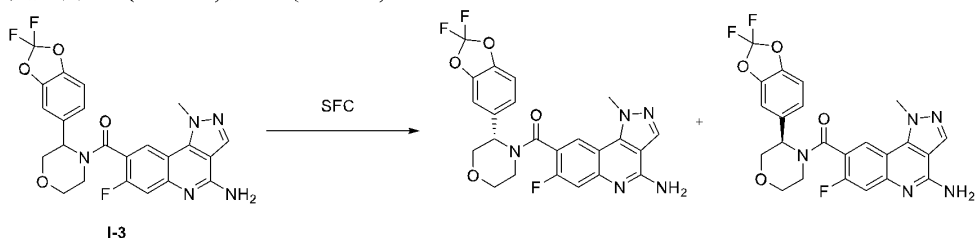
实施例 I-6:



步骤 1

将 **I-1f** (80 mg, 0.3 mmol)、**I-5a** (83 mg, 0.4 mmol)、HATU (180 mg, 0.46 mmol) 和 DIPEA (120 mg, 0.93 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)。45°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加入水 (2 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-6** (77 mg, 收率: 54%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 – 8.09 (m, 2H), 7.47 – 7.01 (m, 6H), 4.64 (d, J = 108.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 68.3 Hz, 3H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 458.2$.

实施例 I-3 (PEAK1) 和 I-3 (PEAK2):



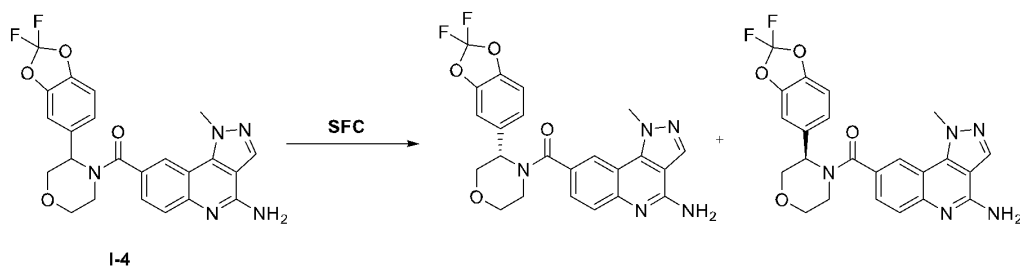
步骤 1

I-3 经制备 SFC (IA, Hex:EtOH:TFA=70:30:0.3, 25 mL/min. 230 nm, IA-3.0 柱) 纯化得 **I-3 (PEAK1)**, R_t = 8.298 min) 和 **I-3 (PEAK2)**, R_t = 11.157 min)。

I-3 (PEAK1): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 2H), 7.63 – 7.23 (m, 6H), 5.71 (s, 1H), 4.44 (d, J = 39.6 Hz, 4H), 4.16 – 3.49 (m, 4H), 3.31 – 3.01 (m, 1H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 486.2$.

I-3 (PEAK2): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 2H), 7.63 – 7.23 (m, 6H), 5.71 (s, 1H), 4.44 (d, J = 39.6 Hz, 4H), 4.16 – 3.49 (m, 4H), 3.31 – 3.01 (m, 1H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 486.2$.

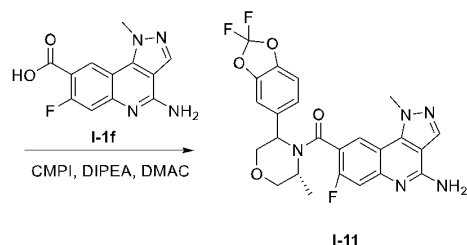
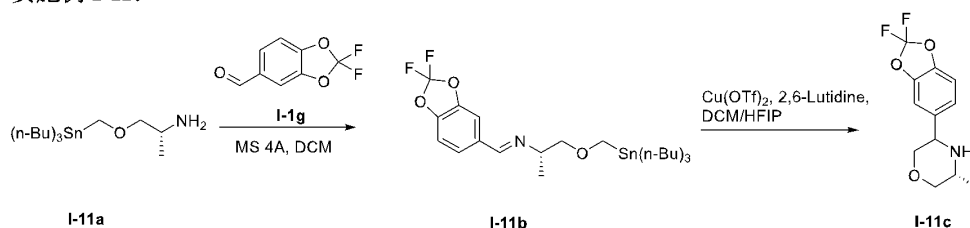
实施例 I-4 (PEAK1) 和 I-4 (PEAK2):

**步骤 1**

I-4 经制备 SFC (IA, Hex:EtOH:TFA=70:30:0.3, 25mL/min. 230nm, IA-3.0 柱) 纯化得 **I-4 (PEAK1)**, Rt = 6.841 min) 和 **I-4 (PEAK2)**, Rt = 10.851 min)。

I-4 (PEAK1): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.94 – 3.79 (m, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.2$.

I-4 (PEAK2): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.94 – 3.79 (m, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.2$.

实施例 I-11:**步骤 1**

将 **I-11a** (800 mg, 2.2 mmol) 和 **I-1g** (400 mg, 2.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入 4A 分子筛 (1 g)。反应液置换氮气后室温搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 过滤, 滤液浓缩得 **I-11b** 粗品, 直接进行下一步反应, 不需要任何纯化。

步骤 2

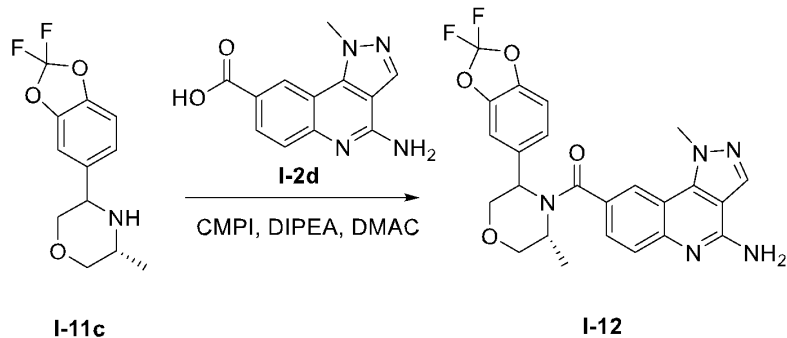
将三氟甲磺酸铜 (660 mg, 1.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL)/六氟异丙醇 (10 mL) 的混合溶液, 加入 2,6-二甲基吡啶 (200 mg, 1.8 mmol)。室温搅拌 1 小时后, 加入 **I-11b** 粗品, 室温继续搅拌反应 16 小时。反应完成后, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释, 加入 12% 氨水和饱和氯化钠水溶液的混合溶液 (1:1, 30 mL), 继续搅拌 20 分钟, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (20 mL*2), 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 有机相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-11c** (400 mg, 两步产率 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.05 – 2.90 (m, 3H), 0.93 (d, J = 4.7 Hz, 3H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258.1$.

步骤 3

将 **I-1f** (100 mg, 0.4 mmol)、**I-11c** (200 mg, 0.5 mmol)、CMPI (120 mg, 0.5 mmol) 和 DIPEA (150 mg, 1.2 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)。反应液 45℃ 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加水 (2 mL) 淬灭,

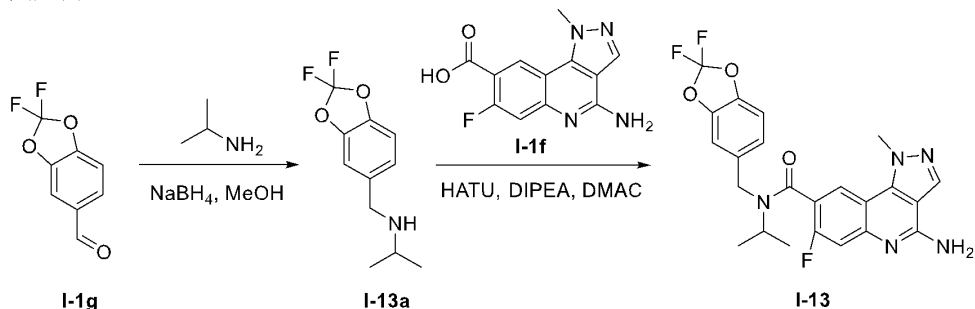
乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水(10 mL*3)洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-11** (43 mg, 收率:21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 44.2 Hz, 5H), 0.82 (d, *J* = 21.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺ = 500.1。

实施例 I-12:



将 **I-2d** (100 mg, 0.41 mmol)、**I-11c** (200 mg, 0.47 mmol)、CMPI (130 mg, 0.49 mmol)和 DIPEA (160 mg, 1.24 mmol)溶于 DMAC (5 mL)。45°C搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加入水(2 mL)淬灭, 乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 饱和食盐水(10 mL*3)洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-12** (48 mg, 收率: 25%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.91 (dd, *J* = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 482.2.

实施例 I-13:



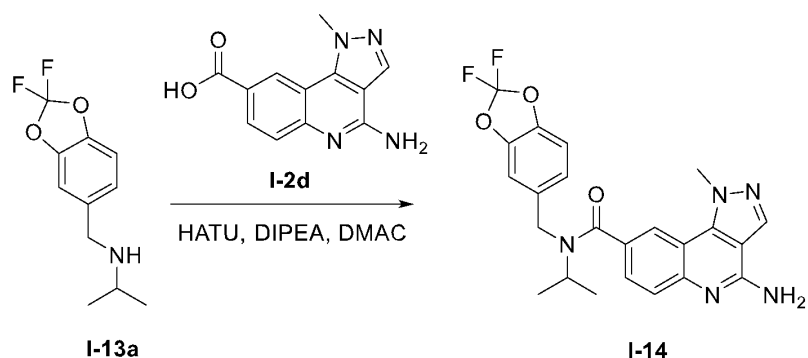
步骤 1

将 **1-1g** (1 g, 5.4 mmol)溶于甲醇(20 mL), 加入异丙胺(630 mg, 10.7 mmol), 室温搅拌 16 小时后, 0℃下加入硼氢化钠(240 mg, 6.4 mmol)。室温继续搅拌反应 1 小时, 反应完成后, 加水(2 mL)淬灭, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得中间体 **1-13a** (1 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.65 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 230.1。

步骤 2

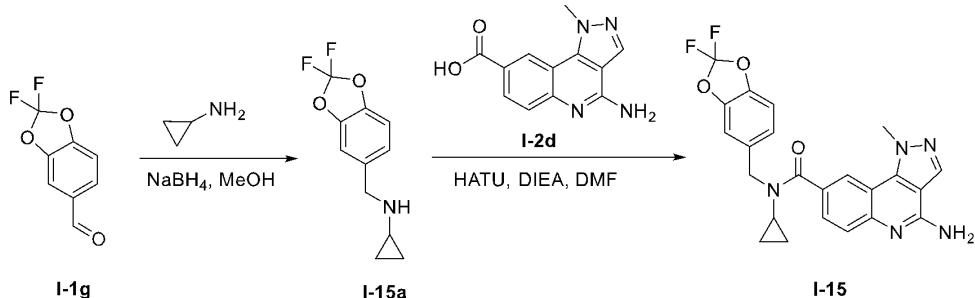
将 **I-13a** (88 mg, 0.4 mmol)、**I-1f** (80 mg, 0.3 mmol)、HATU (180 mg, 0.46 mmol) 和 DIPEA (120 mg, 0.93 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)。45°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 反应液加水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-13** (71 mg, 收率: 47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 30.6 Hz, 2H), 7.49 – 6.93 (m, 6H), 4.67 (d, *J* = 23.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 1.13 (s, 6H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 472.2。

实施例 I-14:



将 **I-13a** (80 mg, 0.3 mmol)、**I-2d** (94 mg, 0.4 mmol)、HATU (190 mg, 0.5 mmol) 和 DIPEA (130 mg, 1 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)。45°C 搅拌反应 5 小时，反应完成后，反应液加水 (30 mL) 稀释，乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取，乙酸乙酯相用饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤，乙酸乙酯相干燥，过滤，浓缩，剩余物经柱层析纯化得 **I-14** (55 mg, 收率: 35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 29.7 Hz, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 454.2。

实施例 I-15:



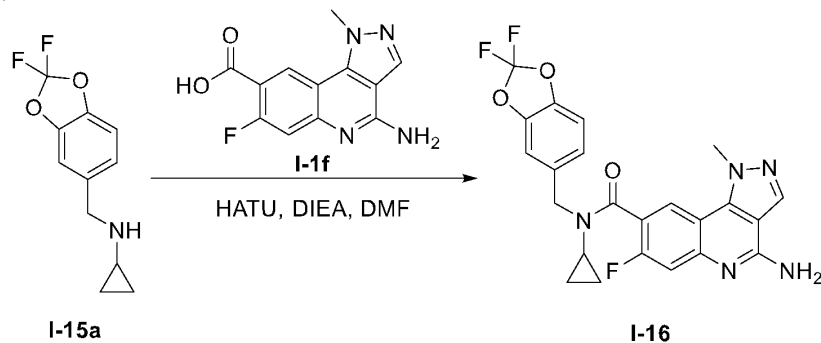
步骤 1

将化合物 **I-1g** (1.2 g, 6.45 mmol) 溶于干燥的甲醇 (15 mL)，加入环丙胺 (0.74 g, 12.9 mmol)，室温搅拌 16 个小时，再分批加入硼氢化钠 (490 mg, 12.9 mmol)，反应液室温下搅拌 6 个小时。反应完成后，将反应液浓缩，加水 (20 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，将乙酸乙酯相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物经柱层析纯化得 **I-15a** (1.2 g, 收率: 82%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 228.1。

步骤 2

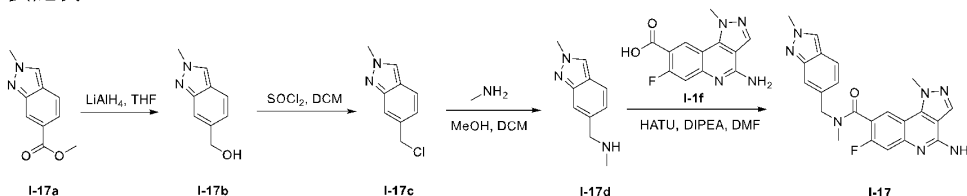
将 **I-2d** (80 mg, 0.33 mmol) 和 **I-15a** (110 mg, 0.49 mmol) 溶于干燥的 DMF (1.5 mL)，依次加入 DIEA (130 mg, 0.99 mmol) 和 HATU (190 mg, 0.49 mmol)。反应液室温下搅拌 16 小时。反应完成后反应液加水 (20 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，将乙酸乙酯相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物经柱层析纯化得 **I-15** (104 mg, 收率: 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 – 8.37 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.43 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 0.50 (s, 4H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 452.2。

实施例 I-16:



将化合物 **I-1f** (80 mg, 0.31 mmol) 和 **I-15a** (110 mg, 0.46 mmol) 溶于干燥的 DMF (1.5 mL), 依次加入 DIEA (120 mg, 0.93 mmol) 和 HATU (180 mg, 0.46 mmol)。反应液室温下搅拌 16 小时, 反应完成后, 反应液加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 将乙酸乙酯相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-16** (103 mg, 收率: 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 26.3, 10.1 Hz, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 0.48 (d, *J* = 50.5 Hz, 4H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 470.2.

实施例 I-17:



步骤 1

将 **I-17a** (1 g, 5.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 0°C 下加入氢化铝锂 (240 mg, 6.3 mmol), 继续室温搅拌反应 2 小时。反应完成后, 加水 (5 mL) 淬灭, 反应液过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-17b** (750 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 5.8, 1.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H).

步骤 2

将 **I-17b** (250 mg, 1.54 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 室温下缓慢滴加二氯亚砷 (220 mg, 1.9 mmol), 室温继续搅拌反应 16 小时。反应完成后, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL*3) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL*3) 洗涤。乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-17c** (250 mg, 90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.16 (s, 3H).

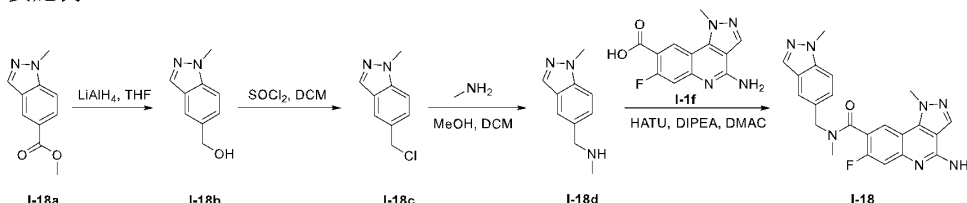
步骤 3

将 **I-17c** (130 mg, 0.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入甲胺/甲醇溶液 (2 mL), 室温搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 反应液浓缩, 得 **I-17d** (100 mg, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 2.53 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 176.1.

步骤 4

将 **I-1f** (60 mg, 0.23 mmol)、**I-17d** (50 mg, 0.3 mmol)、HATU (130 mg, 0.35 mmol) 和 DIPEA (90 mg, 0.7 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。45°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加水 (5 mL) 稀释, 析出固体, 固体过滤后经柱层析纯化得 **I-17** (36 mg, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 – 8.12 (m, 3H), 7.68 (dd, *J* = 29.6, 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 58.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 92.6, 8.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 100.6 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 89.0 Hz, 3H), 4.11 (d, *J* = 21.8 Hz, 3H), 2.93 (d, *J* = 67.1 Hz, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 418.2.

实施例 I-18:



步骤 1

将 **I-18a** (500 mg, 2.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 0°C 下加入氢化铝锂 (120 mg, 3.2 mmol), 继续室温搅拌反应 2 小时。反应完成后, 加水 (5 mL) 淬灭, 反应液过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-18b** (400 mg, 94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.68 (dq, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 163.0.

步骤 2

将 **I-18b** (400 mg, 2.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 室温下缓慢滴加二氯亚砷 (590 mg, 4.9

mmol), 室温继续搅拌反应 16 小时。反应完成后, 加入乙酸乙酯(50 mL)稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL*3)洗涤, 饱和食盐水(20 mL*3)洗涤。乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-18c** (430 mg, 96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

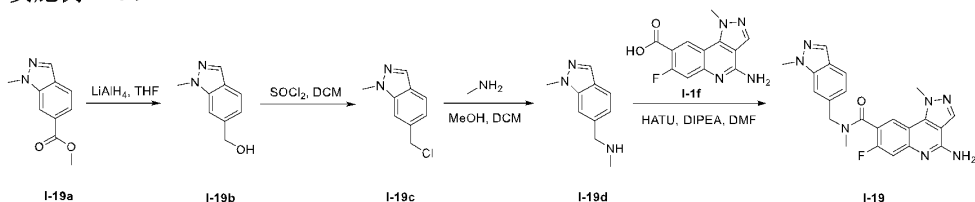
步骤 3

将 **I-18c** (430 mg, 2.4 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入甲胺/甲醇溶液(5 mL), 室温搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 反应液浓缩, 得 **I-18d** (400 mg, 76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。

步骤 4

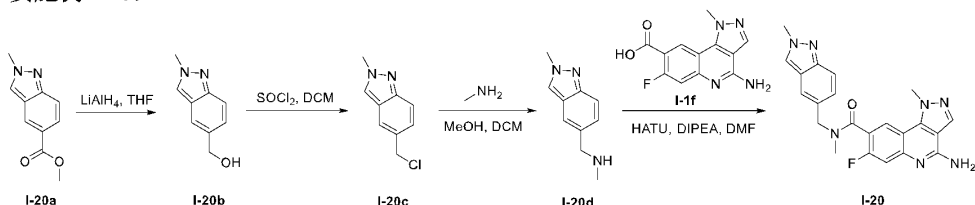
将 **I-1f** (100 mg, 0.38 mmol)、**I-18d** (67 mg, 0.38 mmol), HATU (220 mg, 0.57 mmol)和 DIPEA (150 mg, 1.1 mmol)溶于 DMAC (5 mL)。45°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加水(5 mL)稀释, 析出固体, 固体过滤后经柱层析纯化得 **I-18** (21 mg, 13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 – 8.17 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 20.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.56 (m, 2H), 7.47 – 7.15 (m, 4H), 4.72 (d, *J* = 99.2 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 105.7 Hz, 3H), 4.03 (d, *J* = 16.9 Hz, 3H), 2.91 (d, *J* = 66.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 418.2。

实施例 I-19:



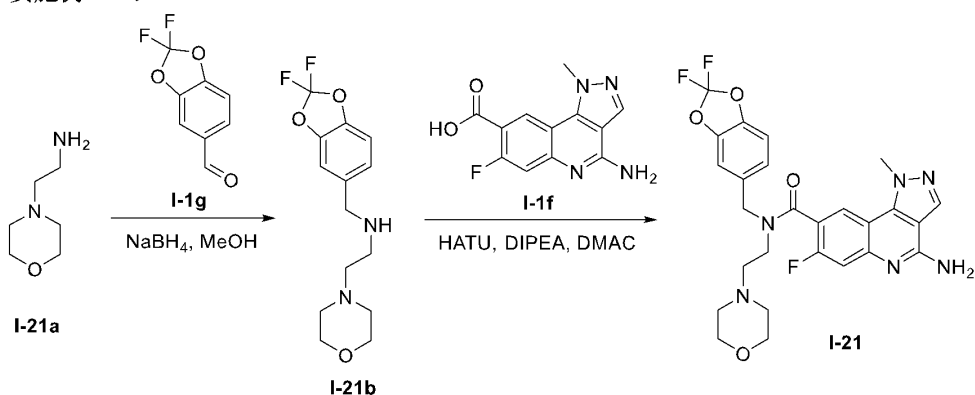
实施例 **I-19** 的合成参照实施例 **I-17** 的合成方法以 **I-19a** 为起始原料最终得 **I-19** (67 mg, 52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (dd, *J* = 26.5, 7.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 33.8, 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 41.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 89.1, 8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 101.6 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 136.2 Hz, 3H), 4.01 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 2.97 (d, *J* = 72.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 418.2。

实施例 I-20:



实施例 **I-20** 的合成参照实施例 **I-17** 的合成方法以 **I-20a** 为起始原料最终得 **I-20** (16 mg, 16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 – 8.13 (m, 3H), 7.68 – 6.99 (m, 5H), 4.66 (d, *J* = 99.9 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 87.6 Hz, 3H), 4.11 (d, *J* = 25.0 Hz, 3H), 2.91 (d, *J* = 69.5 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 418.2。

实施例 I-21:



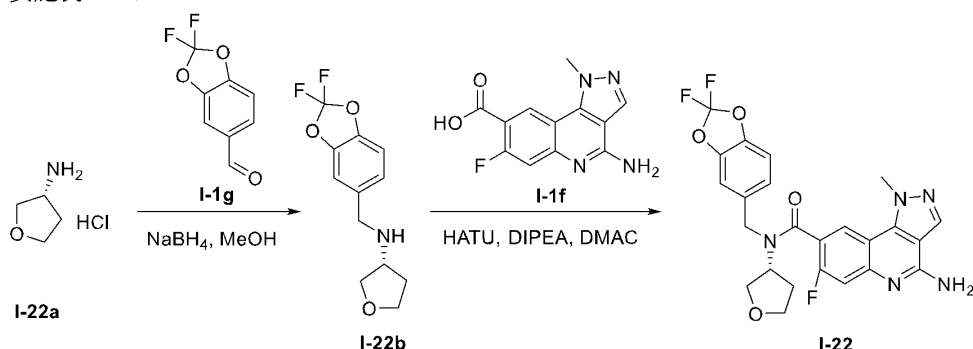
步骤 1

将 **I-21a** (300 mg, 1.6 mmol) 和 **I-1g** (210 mg, 1.6 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 室温搅拌 16 小时后, 0°C 下加入硼氢化钠 (61 mg, 1.6 mmol)。继续室温反应 1 小时, 反应完成后, 加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-21b** (400 mg, 82%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 301.1$ 。

步骤 2

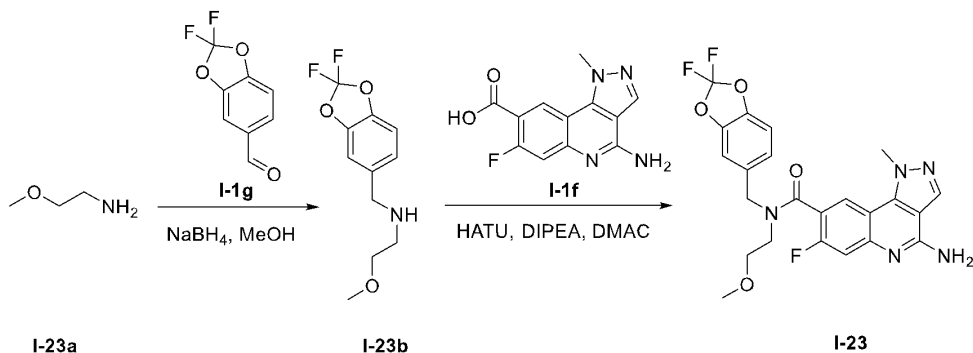
将 **I-1f** (50 mg, 0.2 mmol) 和 **I-21b** (70 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMAC (5 mL), 加入 HATU (87 mg, 0.23 mmol) 和 DIPEA (74 mg, 0.6 mmol)。45°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-21** (30 mg, 29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 – 8.08 (m, 2H), 7.49 – 7.02 (m, 6H), 4.82 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 67.9$ Hz, 3H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 543.1$ 。

实施例 I-22:



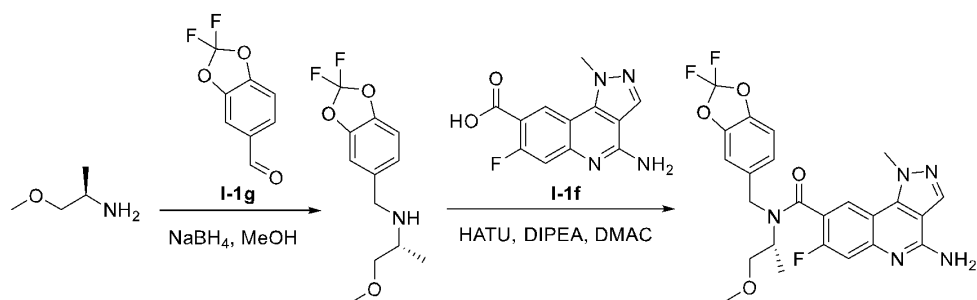
实施例 **I-22** 的合成参照实施例 **I-21** 的合成方法以 **I-22a** 为起始原料最终得 **I-22** (12 mg, 9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 22.6$ Hz, 2H), 8.35 (dd, $J = 76.5, 6.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 65.4, 10.3$ Hz, 1H), 7.52 – 6.96 (m, 3H), 5.06 – 4.24 (m, 6H), 3.93 – 3.42 (m, 4H), 2.27 – 1.77 (m, 2H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 500.1$ 。

实施例 I-23:



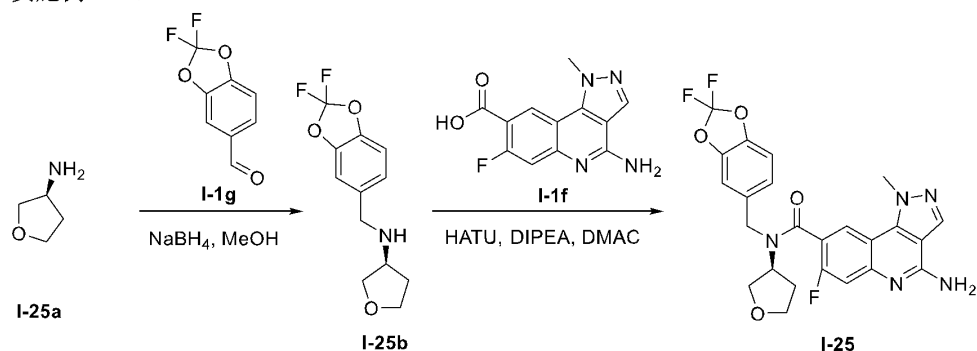
实施例 **I-23** 的合成参照实施例 **I-21** 的合成方法以 **I-23a** 为起始原料最终得 **I-23** (80 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 33.9, 6.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 21.6, 10.3$ Hz, 1H), 7.47 – 6.99 (m, 3H), 4.68 (d, $J = 114.6$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 58.4$ Hz, 3H), 3.60 (td, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.12 (s, 2H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 488.2$ 。

实施例 I-24:

**I-24a****I-24b****I-24**

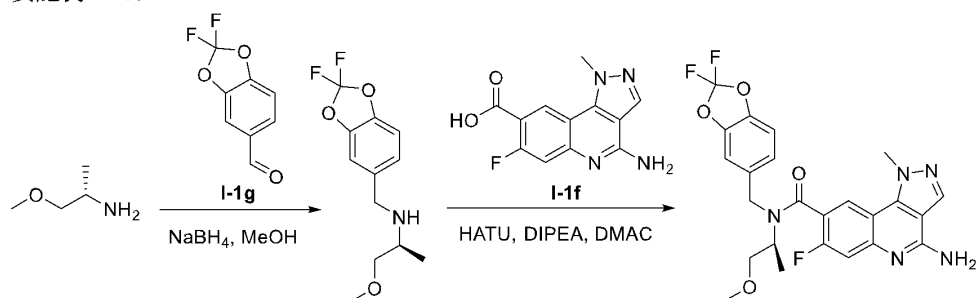
实施例 **I-24** 的合成参照实施例 **I-21** 的合成方法以 **I-24a** 为起始原料最终得 **I-24** (30 mg, 18%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 8.44 – 8.04 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 68.3, 10.3$ Hz, 1H), 7.47 – 6.94 (m, 3H), 4.91 – 4.57 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 54.0$ Hz, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.31 – 2.84 (m, 5H), 1.12 (d, $J = 90.6$ Hz, 3H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502.2$.

实施例 **I-25**:

**I-25a****I-25b****I-25**

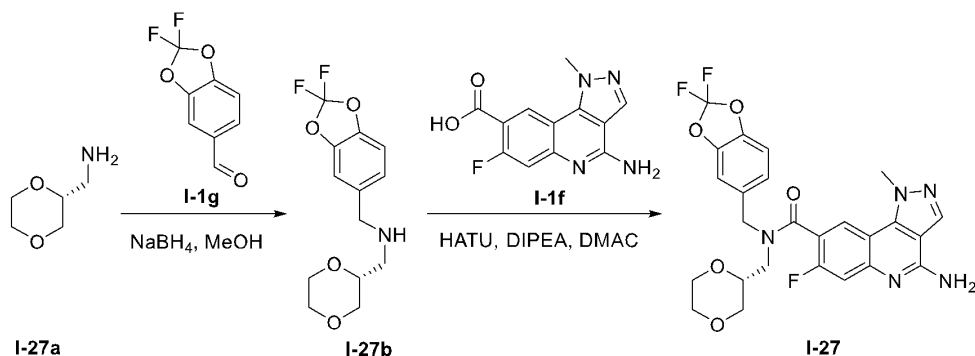
实施例 **I-25** 的合成参照实施例 **I-21** 的合成方法以 **I-25a** 为起始原料最终得 **I-25** (30 mg, 24%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.00 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 22.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 77.7, 6.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 64.4, 10.3$ Hz, 1H), 7.48 – 6.97 (m, 3H), 5.02 – 4.22 (m, 6H), 3.95 – 3.41 (m, 4H), 2.27 – 1.78 (m, 2H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500.2$.

实施例 **I-26**:

**I-26a****I-26b****I-26**

实施例 **I-26** 的合成参照实施例 **I-21** 的合成方法以 **I-26a** 为起始原料最终得 **I-26** (40 mg, 32%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 8.41 – 8.08 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 67.8, 10.2$ Hz, 1H), 7.47 – 6.94 (m, 3H), 4.88 – 4.53 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 54.8$ Hz, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.33 – 2.84 (m, 5H), 1.29 – 0.95 (m, 3H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502.2$.

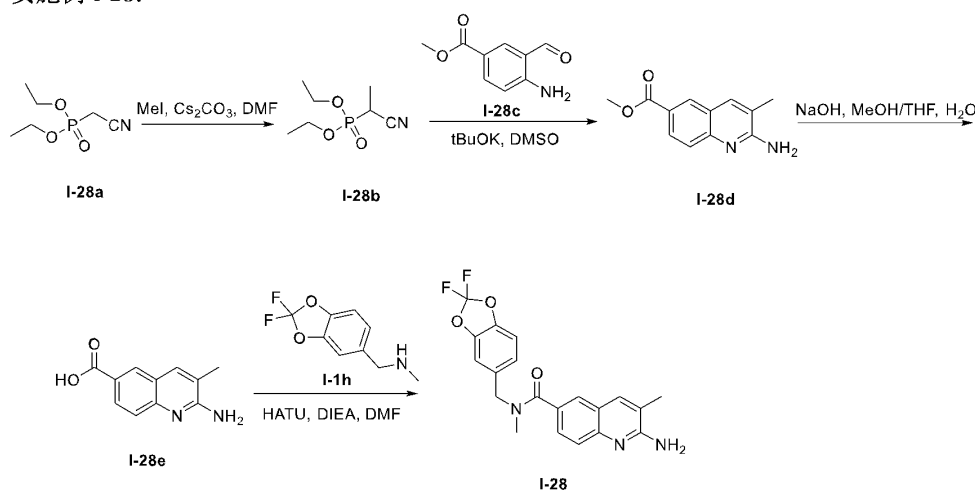
实施例 **I-27**:



实施例 I-27 的合成参照实施例 I-21 的合成方法以 I-27a 为起始原料最终得 I-27 (80 mg, 60%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 34.6, 6.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 7.47–7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 88.3, 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 61.2 Hz, 3H), 3.94–3.40 (m, 7H), 3.30–2.90 (m, 2H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 530.1.

实施例 I-28:



步骤 1

将 **I-28a** (12 g, 67.7 mmol)溶于 DMF (60 mL), 加入碳酸铯(44.1 g, 135.5 mmol)和碘甲烷(12.5 g, 88.1 mmol)。室温搅拌反应 72 小时后, 加水(300 mL)稀释, 乙酸乙酯(200 mL*3)萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-28b** (10 g, 77%)。

步骤 2

将 **I-28b** (7.3 g, 38.0 mmol)溶于 DMSO (40 mL), 加入叔丁醇钾(4.3 g, 38.0 mmol), 室温搅拌 30 分钟后, 加入 **I-28c** (4.0 g, 38.0 mmol)。反应液加热至 65°C 搅拌反应 16 小时, 然后再升温至 80°C 再搅拌反应 8 小时。反应完成后, 冷却至室温, 冰浴下缓慢滴加饱和氯化铵水溶液(100 mL), 二氯甲烷 (200 mL*3)萃取, 二氯甲烷相用饱和食盐水(70 mL*3)洗涤, 过滤, 干燥, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-28d** (3 g, 62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [M+]⁺ = 217.1。

步骤 3

将 **I-28d** (2.9 g, 13.4 mmol)溶于甲醇/四氢呋喃(24 mL/24 mL)的混合溶液, 加入水(45 mL)和氢氧化钠(1.1 g, 26.8 mmol)。反应液 48℃搅拌反应 3 小时, 反应完成后冷却至室温, 加入盐酸(2M)溶液, 调 pH 值 6.5, 反应液浓缩后, 加入水(10 mL), 搅拌, 过滤得 **I-28e** (2 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)。

步骤 4

将 **I-28e** (60 mg, 0.3 mmol)和 **I-1h** (86 mg, 0.36 mmol)溶于 DMF (1.5 mL), 加入 DIPEA (120 mg,

实施例 I-29:



实施例 I-30:



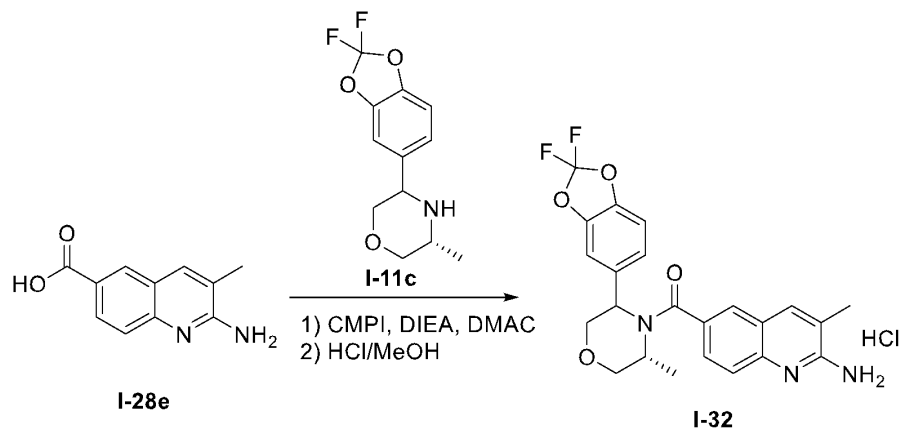
实施例 I-31:



36

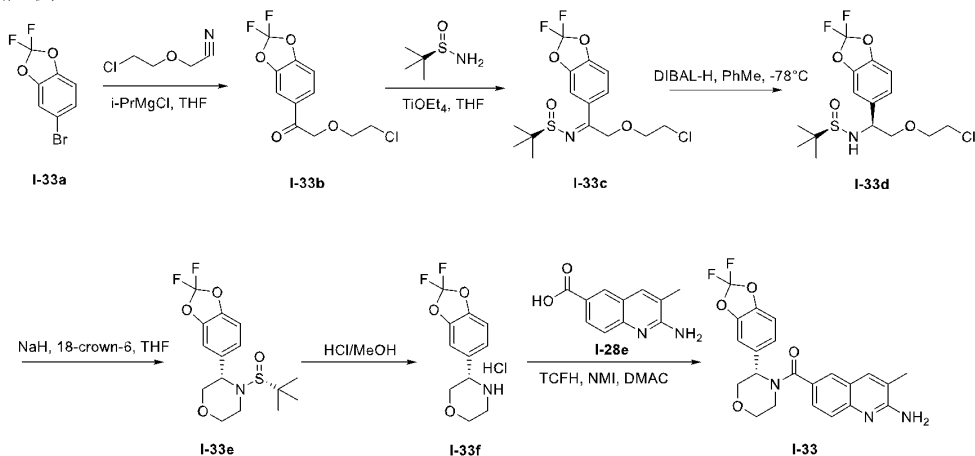
6.98 (m, 3H), 5.18 – 4.56 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 21.1$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J = 75.6$ Hz, 8H), 3.42 – 3.07 (m, 4H), 2.78 (d, $J = 48.1$ Hz, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 556.3$.

实施例 I-32:



将 **I-28e** (60 mg, 0.30 mmol)、**I-11c** (88 mg, 0.3 mmol)、CMPI (92 mg, 0.36 mmol) 和 DIEA (117 mg, 0.91 mmol) 溶于 DMAC (5 mL), 45°C 搅拌反应 16 小时。反应完成后, 加入水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化, 得到中间体后加入加盐酸甲醇 (5 mL) 冻干得 **I-32** (盐酸盐形式, 54 mg, 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.38 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.89 – 7.73 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.84 (dt, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 442.2$.

实施例 I-33:



步骤 1

将 **I-33a** (30 g, 126.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 置换氮气后, 0°C 下缓慢滴加异丙基氯化镁 (63.3 mL, 126.6 mmol), 滴完成后恢复至室温搅拌反应 4 小时, 0°C 下将其滴加到溶有 2-氯乙氧基乙腈 (15.1 g, 126.6 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中, 滴加完成后升至室温继续搅拌反应 1 小时。反应完成后, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (500 mL) 中, 乙酸乙酯 (300 mL*2) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (100 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-33b** (10 g, 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.86 (dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J = 6.1, 5.2$ Hz, 2H).

步骤 2

将 **I-33b** (10 g, 35.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 加入 (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (5 g, 41.25 mmol) 和钛酸四乙酯 (24.6 g, 107.7 mmol), 30°C 搅拌反应 16 小时。反应完成后, 反应液加入乙酸乙酯 (500 mL) 稀释, 快速搅拌下滴加水 (100 mL) 淬灭, 继续搅拌 30 分钟后过滤, 滤液分液, 有机相用饱和食

盐水(100 mL)洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-33c** (7.6 g, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

步骤 3

将 500 毫升三口瓶密封, 氮气置换三次, 加入 DIBAL-H (24.9 mL, 49.8 mmol), 降温至 -78°C, 缓慢滴加 **I-33c** (7.6 g, 19.9 mmol) 的甲苯 (50 mL) 溶液, 滴加完成后 -78°C 继续搅拌反应 1 小时。反应完成后, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (300 mL) 中, 乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (100 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-33d** (5.6 g, 收率: 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.59 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.65 (dd, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 384.1。

步骤 4

将 **I-33d** (5.1 g, 13.29 mmol) 和 18-冠醚-6 (1.8 g, 6.81 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 氮气置换三次, 0°C 下分批加入氢化钠 (1.6 g, 40.4 mmol, 60%), 室温继续搅拌反应 2 小时。反应完成后, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 中, 乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (100 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-33e** (3.6 g, 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.45 (ddd, *J* = 13.2, 9.3, 3.7 Hz, 1H), 3.12 (dt, *J* = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 348.1。

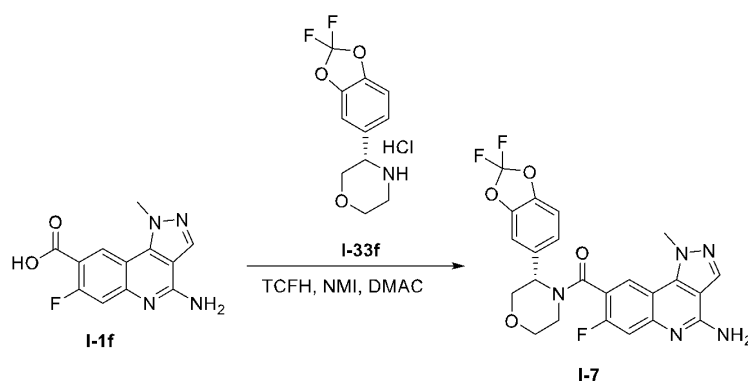
步骤 5

将 **I-33e** (3.6 g, 10.4 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 加入盐酸/甲醇溶液 (20 mL, 4 mol/L), 室温搅拌反应 1 小时。反应完成后, 反应液浓缩, 加入乙酸乙酯 (5 mL) 和石油醚 (10 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼干燥得 **I-33f** (2.8 g, 96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 3H), 3.83 (dd, *J* = 12.3, 10.7 Hz, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 244.1。

步骤 6

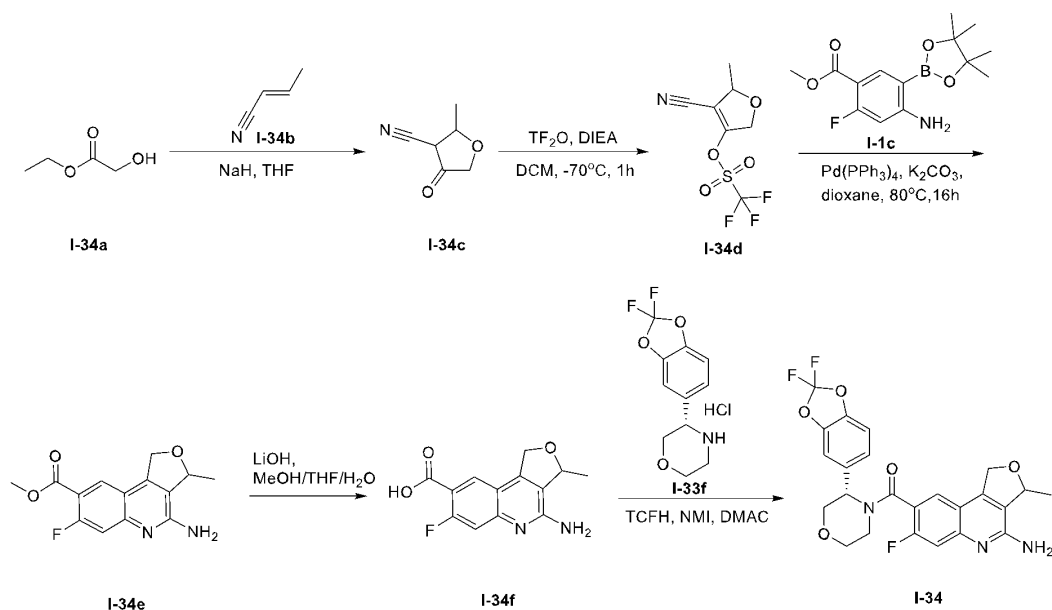
将 **I-33f** (50 mg, 0.25 mmol)、**I-28e** (100 mg, 0.36 mmol)、TCFH (110 mg, 0.38 mmol) 和 NMI (62 mg, 0.75 mmol) 溶于 DMAC (5 mL), 45°C 搅拌反应 16 小时。反应完成后, 加入水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经反相制备纯化得 **I-33** (35 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.38 (d, *J* = 50.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 3.57 (td, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 428.2。

实施例 I-7:



将 **I-33f** (2.4 g, 9.22 mmol, HCl)、**I-1f** (2.58 g, 9.22 mmol)、TCFH (3.88 g, 13.83 mmol) 和 NMI (2.27 g, 27.66 mmol) 溶于 DMAC (50 mL), 45°C 搅拌反应 16 小时。反应完成后, 加入水 (200 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (300 mL*2) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (100 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-7** (1.33 g, 收率: 30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 2H), 7.63 – 7.23 (m, 6H), 5.71 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 39.6 Hz, 4H), 4.16 – 3.49 (m, 4H), 3.31 – 3.01 (m, 1H)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 486.2。

实施例 I-34:

**步骤 1**

将氢化钠(14.9 g, 372.6 mmol, 60%)溶于四氢呋喃(1 L), 氮气保护后室温下加入 **I-34a** (77.6 g, 745.3 mmol)。反应液升至 65°C, 加入 **I-34b** (50 g, 745.3 mmol), 反应液 65°C下继续搅拌反应 2 小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入 2N 氢氧化钠溶液淬灭, 乙醚萃取, 水相使用浓盐酸调 pH 至 1, 加入二氯甲烷萃取, 二氯甲烷相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-34c** (19 g, 20%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 126.0$ 。

步骤 2

将 **I-34c** (5 g, 40.0 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL), 置换氮气后-70°C下加入 DIPEA (10.3 g, 80.0 mmol)和三氟甲磺酸酐(15.8 g, 55.9 mmol)。反应液-70°C下继续搅拌反应 30 分钟, 反应完成后, 加水(50 mL)淬灭, 二氯甲烷(100 mL*2)萃取, 二氯甲烷相干燥, 过滤, 浓缩得 **I-34d** (9 g, 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.14 – 5.05 (m, 1H), 4.94 – 4.78 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 258.0$ 。

步骤 3

将 **I-34d** (27 g, 105.0 mmol)、**I-1c** (24.8 g, 84.0 mmol)和四三苯基膦钯(4.9 g, 4.2 mmol)溶于二氧六环(360 mL)/水(36 mL)的混合溶液, 加入碳酸钾(43.5 g, 314.9 mmol), 反应液氮气保护下 80°C搅拌反应 16 小时。反应完成后, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-34e** (5.5 g, 19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.46 – 5.21 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 277.2$ 。

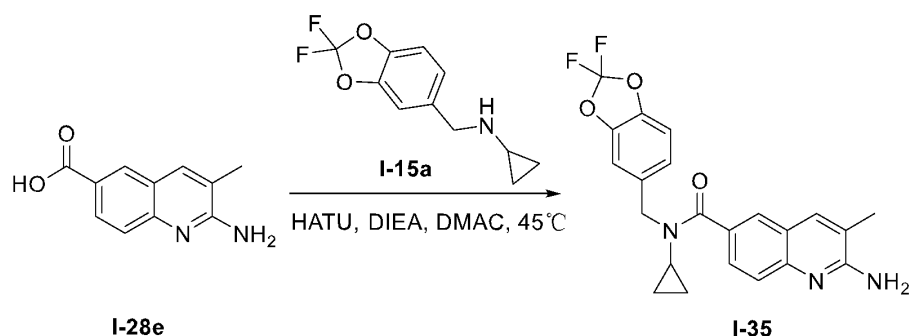
步骤 4

将 **I-34e** (300 mg, 1.1 mmol)溶于甲醇(5 mL)/四氢呋喃(5 mL)/水(3 mL)的混合溶液, 加入氢氧化锂(78 mg, 3.3 mmol)。反应液加热至 50°C搅拌反应 20 小时。反应完成后, 加水稀释, 加入 1N 盐酸溶液调节 pH 至 5, 有固体析出, 过滤, 固体干燥得中间体 **I-34f** (240 mg, 84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.64 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.57 (ddd, $J = 6.0, 3.7, 2.2$ Hz, 1H), 5.51 – 5.35 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

步骤 5

将 **I-34f** (60 mg, 0.23 mmol)、**I-33f** (92 mg, 0.33 mmol)、TCFH (97 mg, 0.35 mmol)和 NMI (57 mg, 0.69 mmol)溶于 DMAC (5 mL), 45°C反应 16 小时。反应完成后, 反应液滴入水中, 乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-34** (48 mg, 42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (s, 1H), 7.58 – 7.03 (m, 4H), 6.77 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.49 – 5.17 (m, 3H), 4.82 – 4.22 (m, 2H), 3.95 – 3.70 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.27 (s, 1H), 1.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 488.2$ 。

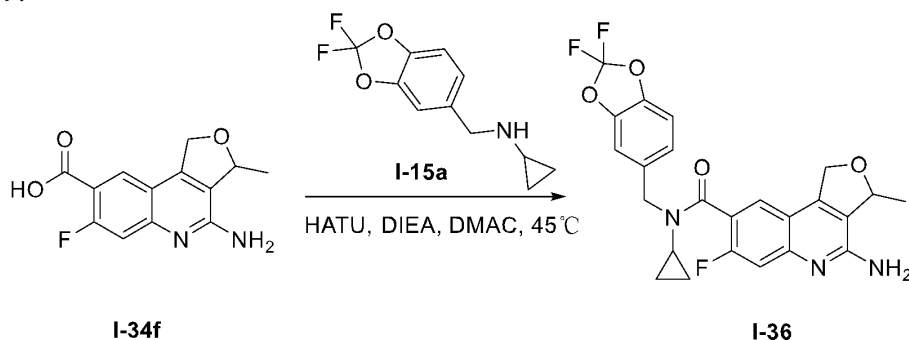
实施例 I-35:



将 **I-28e** (60 mg, 0.30 mmol)、**I-15a** (85 mg, 0.37 mmol)、HATU (141 mg, 0.37 mmol) 和 DIPEA (117 mg, 0.91 mmol) 溶于 DMAC (1.5 mL), 45°C 反应 16 小时。反应完成后, 反应液过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-35** (79 mg, 59%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.56 – 0.36 (m, 4H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.2$.

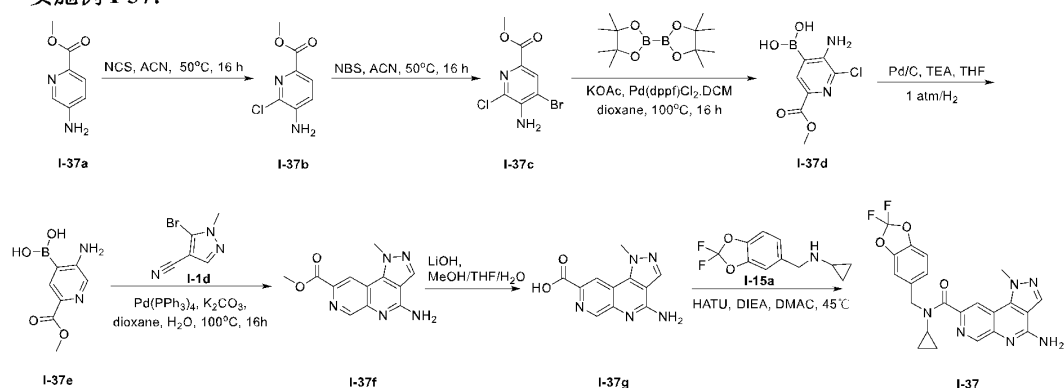
实施例 I-36:



将 **I-34f** (60 mg, 0.23 mmol)、**I-15a** (65 mg, 0.29 mmol)、HATU (110 mg, 0.29 mmol) 和 DIPEA (90 mg, 0.70 mmol) 溶于 DMAC (1.5 mL), 45°C 反应 16 小时。反应完成后, 反应液过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-36** (47 mg, 41%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.46 – 5.19 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.08 (s, 0H), 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.54 – 0.33 (m, 4H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.2$.

实施例 I-37:



步骤 1

将 **I-37a** (84 g, 552.1 mmol) 溶于乙腈 (1.5 L), 加入 NCS (73.7 g, 552.1 mmol) 的乙腈 (500 mL) 溶液。反应液加热至 50°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 反应液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-37b** (73 g, 71%)。

步骤 2

将 **I-37b** (74 g, 396.6 mmol) 溶于乙腈(1.5 L), 加入 NBS (70.6 g, 396.6 mmol) 的乙腈(500 mL) 溶液。反应液加热至 50°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-37c** (86.0 g, 82%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 264.9$ 。

步骤 3

将 **I-37c** (47 g, 177 mmol) 和联硼酸频那醇酯(89.9 g, 354 mmol) 溶于 DMF (750 mL), 加入醋酸钾 (42.3 g, 354 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ 二氯甲烷络合物(15.9 g, 177 mmol)。氮气保护后反应液加热至 100°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-37d** (33 g, 47%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 230.9$ 。

步骤 4

将 **I-37d** (36.7 g, 117 mmol) 溶于四氢呋喃(400 mL), 加入三乙胺(35.6 g, 352 mmol) 和 10% Pd/C (12.5 g, 11.7 mmol), 置换氢气后, 40°C 搅拌反应 1 小时。反应完成后, 过滤, 滤液浓缩, 得 **I-37e** (27.5 g, 粗品), 将其直接进行下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 196.9$ 。

步骤 5

将 **I-37e** (27.3 g, 139 mmol) 和 **I-1d** (25.9 g, 139 mmol) 溶于二氧六环(350 mL) 和水(35 mL) 的混合溶液, 加入碳酸钾(56.7 g, 417.2 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8 g, 6.95 mmol)。反应液氮气保护下 100°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 反应液过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-37f** (10.9 g, 31%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 4.46 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 257.9$ 。

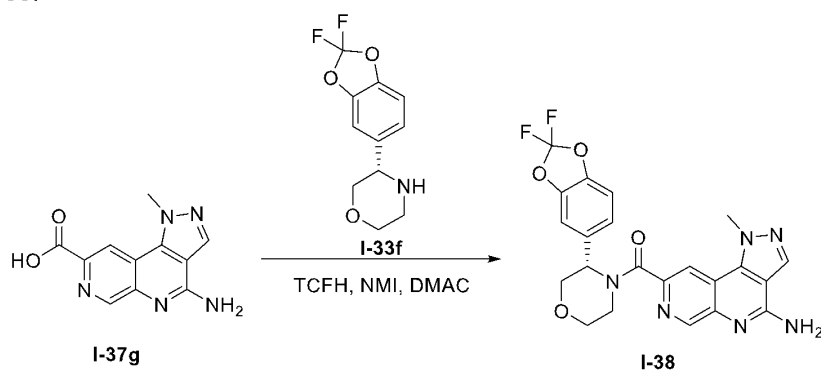
步骤 6

将 **I-37f** (200 mg, 0.78 mmol) 溶于甲醇(5 mL)/四氢呋喃(5 mL)/水(3 mL) 的混合溶液, 加入氢氧化锂 (56 mg, 2.34 mmol)。反应液 50°C 搅拌反应 20 小时, 反应完成后, 加水稀释, 加入 1N 的盐酸溶液调 pH 至 5, 析出固体, 过滤, 固体干燥得 **I-37g** (180 mg, 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.61 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 4.52 (s, 3H)。

步骤 7

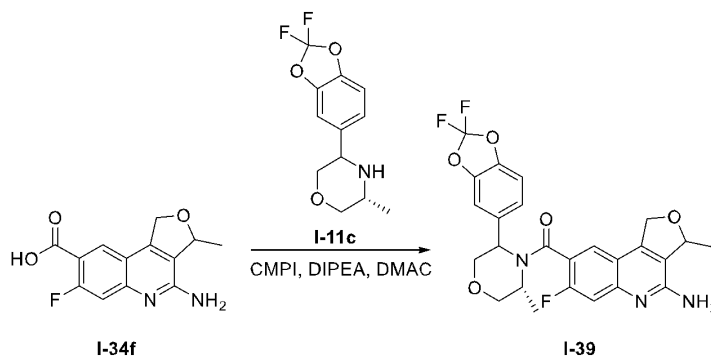
将 **I-37g** (60 mg, 0.25 mmol)、**I-15a** (70 mg, 0.30 mmol)、HATU(114 mg, 0.30 mmol) 和 DIPEA (97 mg, 0.75 mmol) 溶于 DMAC (2 mL), 反应液 45°C 搅拌反应 16 小时。反应完成后, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-37** (12 mg, 10%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 0.44 (s, 2H), 0.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 453.2$ 。

实施例 I-38:



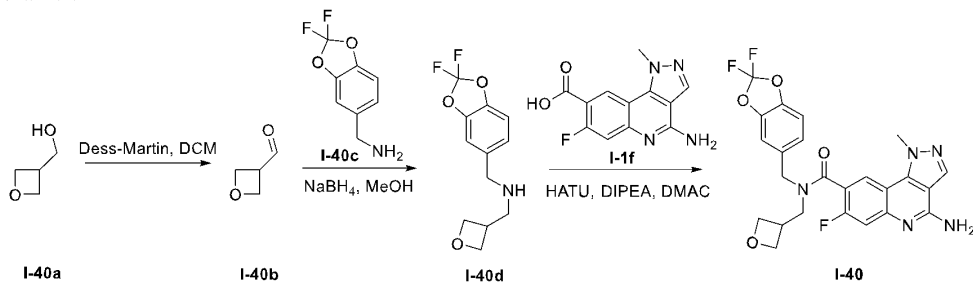
将 **I-37g** (60 mg, 0.25 mmol)、**I-33f** (70 mg, 0.25 mmol)、TCFH (110 mg, 0.38 mmol) 和 NMI (62 mg, 0.75 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)。反应液 45°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-38** (80 mg, 69%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.71 – 7.20 (m, 3H), 5.58 (d, $J = 93.5$ Hz, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.99 – 3.54 (m, 4H), 2.98 (d, $J = 29.0$ Hz, 1H)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 469.2$ 。

实施例 I-39:



将 **I-34f** (60 mg, 0.23 mmol)、**I-11c** (70 mg, 0.24 mmol)、DIPEA (90 mg, 0.7 mmol) 和 CMPI (71 mg, 0.28 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)。反应液 45°C 搅拌反应 16 小时，反应完成后，反应液倒入水中，乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取，乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物经柱层析纯化得 **I-39** (20 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.68 – 5.37 (m, 2H), 5.36 – 5.19 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 40.1 Hz, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 502.2。

实施例 I-40:



步骤 1

将 **I-40a** (100 mg, 1.13 mmol) 溶于 DCM (5 mL)，加入戴斯-马丁试剂 (480 mg, 1.13 mmol)，反应液室温搅拌反应 1 小时。反应完成后，反应液加入石油醚 (15 mL) 稀释，继续搅拌 10 分钟后，过滤，滤液浓缩，剩余物经柱层析纯化得 **I-40b** (90 mg, 94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.92 – 4.83 (m, 4H), 3.82 (ttd, *J* = 8.4, 6.1, 2.4 Hz, 1H)。

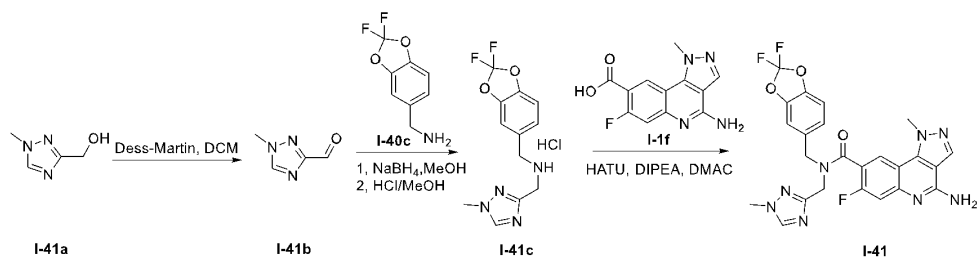
步骤 2

将 **I-40b** (78 mg, 0.9 mmol) 和 **I-40c** (100 mg, 0.53 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)，室温搅拌反应 1 小时后，0°C 下加入硼氢化钠 (20 mg, 0.53 mmol)。反应液继续室温搅拌反应 1 小时，反应完成后，反应液加水淬灭，乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取，乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物经柱层析纯化得 **I-40d** (100 mg, 72%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 258.1。

步骤 3

将 **I-40d** (59 mg, 0.23 mmol)、**I-1f** (60 mg, 0.23 mmol) 和 DIPEA (80 mg, 0.7 mmol) 溶于 DMAC (5 mL)，加入 HATU (100 mg, 0.28 mmol)。反应液 45°C 搅拌反应 16 小时，反应完成后，加水 (20 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (30 mL*2) 萃取，乙酸乙酯相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤，乙酸乙酯相干燥，过滤，浓缩，剩余物经柱层析纯化得 **I-40** (26 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 – 8.11 (m, 2H), 7.50 – 7.01 (m, 6H), 4.85 – 4.56 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.43 – 4.19 (m, 5H), 3.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 74.2, 13.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 500.2。

实施例 I-41:



步骤 1

将 **I-41a** (300 mg, 2.7 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入戴斯-马丁试剂 (1.24 g, 2.9 mmol), 反应液室温搅拌反应 1 小时。反应完成后, 反应液加入石油醚 (15 mL) 稀释, 继续搅拌 10 分钟后, 过滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-41b** (255 mg, 86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。

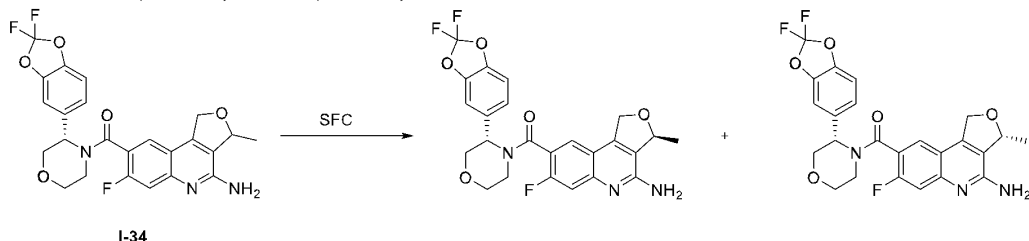
步骤 2

将 **I-41b** (100 mg, 0.9 mmol) 和 **I-40c** (100 mg, 0.5 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 室温搅拌 1 小时后, 0°C 下缓慢加入硼氢化钠 (20 mg, 0.5 mmol)。继续室温搅拌反应 1 小时, 反应完成后, 加入水淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到粗品, 将其溶于氯化氢/甲醇 (5 mL) 溶液, 搅拌 30 分钟后, 浓缩得 **I-41c** (150 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

步骤 3

将 **I-41c** (88 mg, 0.3 mmol)、**I-1f** (60 mg, 0.23 mmol) 和 DIPEA (80 mg, 0.7 mmol) 溶于 DMAC (5 mL), 加入 HATU (100 mg, 0.28 mmol)。反应液 45°C 搅拌反应 16 小时, 反应完成后, 加入水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*2) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 **I-41** (64 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.46 – 8.39 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.22 – 6.97 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 37.6 Hz, 2H), 4.45 – 4.17 (m, 5H), 3.84 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺ = 525.2。

实施例 I-34 (PEAK1) 和 I-34 (PEAK2):

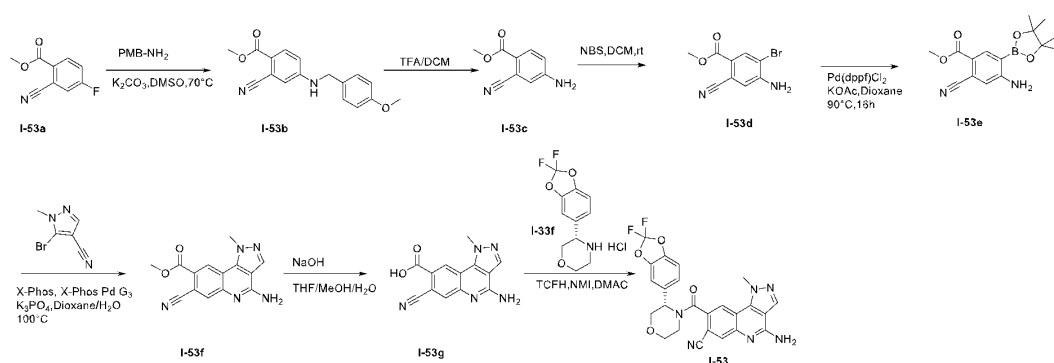


I-34 经制备 SFC (Shimadzu E-UC, IA-E-D-30-8MIN, 流动相 A: CO₂ 流动相 B: EtOH (0.05% DEA)) 纯化得 **I-34** (PEAK 1, *R*_t = 3.106 min) 及 **I-34** (PEAK 2, *R*_t = 4.205 min)。

I-34 (PEAK 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.20 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.45 – 5.20 (m, 3H), 4.77 – 4.27 (m, 2H), 3.92 – 3.70 (m, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺ = 488.2

I-34 (PEAK 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.20 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.45 – 5.20 (m, 3H), 4.77 – 4.27 (m, 2H), 3.92 – 3.70 (m, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺ = 488.2。

实施例 I-53



步骤 1

I-53a (5 g, 27.91 mmol)加入干燥 DMSO (30 mL)中, 加入 4-甲氧基苄胺(4.59 g, 33.49 mmol)和碳酸钾(7.71 g, 55.82 mmol), 70°C反应 16h。TLC 监测反应完全, 反应液加入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗 5 次, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得白色固体 I-53b (5 g, 60 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 3H), 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

步骤 2

I-53b (4000 mg, 13.55 mmol)溶在 DCM (20 mL), 滴加 TFA (20mL), 25°C反应 2 小时。TLC 监测反应完全, 反应液滴入 1N NaOH 水溶液中, 二氯甲烷萃取 2 次, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得白色固体 I-53c (2.2 g, 93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

步骤 3

I-53c (2.7 g, 15.33 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL), 加入 NBS (2730 mg, 15.33 mmol), 25°C反应 2 小时。TLC 监测反应完全, 加入硫代硫酸钠水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得灰白色固体 I-53d (530 mg, 35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

步骤 4

I-53d (100 mg, 0.39 mmol)、联硼酸频那醇酯(200 mg, 0.78 mmol)、醋酸钾(110 mg, 1.17 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0.039 mmol)溶于干燥二氧六环(5 mL), 氮气置换 3 次, 90°C反应 16 小时。TLC 监测反应完全, 加入水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干得褐色油状物 I-53e (110 mg, 93%)。

步骤 5

I-53e (110 mg, 0.36 mmol)、5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-腈(67 mg, 24.49 mmol)、磷酸钾(230 mg, 1.08 mmol)、X-Phos (18 mg, 0.036 mmol)和 X-Phos Pd G3 (31 mg, 0.036 mmol)溶于二氧六环(4mL)和水(1 mL), 氮气置换 3 次, 100°C反应 16 小时。LCMS 监测反应完全, 加入水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得黄绿色固体 I-53f (100 mg, 收率 98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)。LCMS ESI (*m/z*) = 282.2 [M+H]⁺。

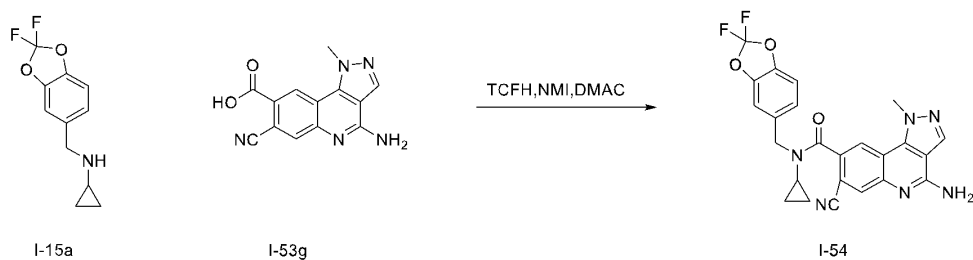
步骤 6

I-53f (110 mg, 0.39 mmol)溶于甲醇(5 mL)和四氢呋喃(5 mL)中, 加入水(2 mL)和氢氧化钠(49 mg, 1.17 mmol), 50°C反应 20 小时。LCMS 监测反应完全, 加入 1N 盐酸调节 pH 至 5, 旋干除去有机相, 有大量固体析出, 过滤, 滤饼干燥得灰色固体 I-53g (45 mg, 43%)。LCMS ESI (*m/z*) = 268.1 [M+H]⁺。

步骤 7

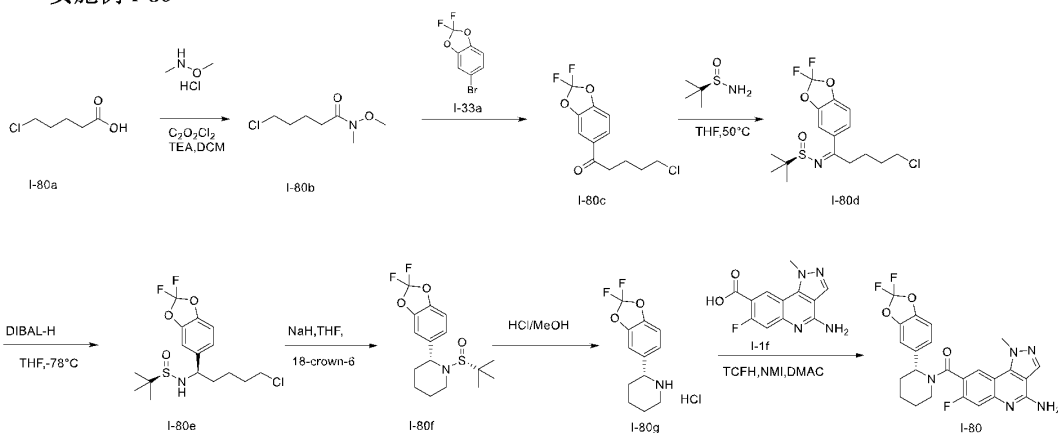
I-53g (40 mg, 0.15 mmol)、I-33f (42 mg, 0.15 mmol)和 NMI (37 mg, 0.45 mmol)溶于 DMAC (1 mL), 搅拌, 降温至 0°C下加入 TCFH (63 mg, 0.22 mmol), 加完室温反应 16 小时。LCMS 监测反应完全, 反相制备分离得 I-53 (41 mg, 56%)。ESI (*m/z*) = 493.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 – 8.25 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.62 – 7.36 (m, 5H), 5.83 – 4.82 (m, -1H), 4.58 – 3.58 (m, 8H), 3.27 – 3.14 (m, 1H)。

实施例 I-54



将 I-15a (34 mg, 0.15 mmol)、I-53g (40 mg, 0.15 mmol)、TCFH (63 mg, 0.22 mmol)、NMI (37 mg, 0.45 mmol)、DMAC (1 mL) 混合, 45°C 反应 3 小时。LCMS 监测反应完全, 反相制备分离得 I-54 (18.8 mg, 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (s, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.54 (s, 0H), 0.49 (d, *J* = 25.2 Hz, 4H)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 477.2。

实施例 I-80



步骤 1

将 I-80a (5 g, 36.61 mmol) 和干燥的 DCM (20 mL) 加入 100 毫升单口瓶中, 降温至 0°C, 加入草酰氯 (9.29 g, 73.22 mmol), 滴加 0.5 毫升 DMF, 加完室温反应 3 小时。TLC 检测反应完全, 反应液旋干, 再加入 100 毫升干燥的 DCM 稀释, 记为溶液 1; 在另一 250 毫升单口瓶中加入二甲胺盐酸盐 (3.57 g, 36.61 mmol) 和干燥 DCM (10 mL), 快速搅拌下加入三乙胺 (11.11 g, 109.83 mmol), 滴完控温 0°C 滴加溶液 1, 滴完回至室温反应 1h。反应完成后, 反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 中, 有机相用饱和食盐水 (100 mL*3) 洗涤, 有机相干燥, 浓缩得油状物, 所得油状物加 50 毫升四氢呋喃快速搅拌 30 分钟, 过滤, 滤液旋干得油状物 I-80b (4.5 g, 收率: 68%)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 180.1。

步骤 2

将 I-33a (5 g, 21.1 mmol) 和 THF (20 mL) 加入 100 毫升三口瓶中, 氮气置换三次, 控温 0°C 缓慢滴加异丙基氯化镁 (12.66 mL, 25.31 mmol), 滴完回至室温反应 3h, 再缓慢滴加 I-80b (4 g, 22.16 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液, 滴完室温搅拌反应 1 小时。反应完成后, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 I-80c (3.5 g, 收率: 60%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.77 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 4H)。

步骤 3

将 I-80c (3 g, 10.84 mmol)、THF (50 mL) 和 R-叔丁基亚磺酰胺 (1.71 g, 14.09 mmol) 加入 100 毫升单口瓶中, 搅拌下加入钛酸四乙酯 (7.42 g, 32.52 mmol), 50°C 搅拌反应 16 小时。反应完成后, 反应液加入 THF (200 mL) 稀释, 快速搅拌下滴加饱和食盐水 (10 mL) 淬灭, 滴完搅拌 30 分钟, 过滤, 滤液分液, THF (100 mL) 淋洗, 有机相干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物经柱层析纯化得 I-80d (3 g, 收率: 72.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.30 – 3.13 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 13.4, 7.5, 4.3 Hz, 2H), 1.64 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 380.2。

步骤 4

将 100 毫升三口瓶密封, 氮气置换三次, 加入 DIBAL-H (19.75 mL, 19.75 mmol), 降温至 -78°C, 缓慢滴加 I-80d (3 g, 7.9 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液, 滴完保温 -78°C 搅拌反应 1 小时。反应完成后, 滴加甲醇 5 毫升淬灭, 反应液倒入酒石酸钾钠 (14.5 g, 69.13 mmol) 水溶液 (100 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 快速搅拌 3 小时, 分液, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 得 I-80e (3 g, 粗品)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.86 – 1.59 (m, 4H), 1.50 (td, *J* = 14.9, 14.2, 6.3 Hz, 1H), 1.31 (ddd, *J* = 14.4, 7.3, 3.1 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 382.2。

步骤 5

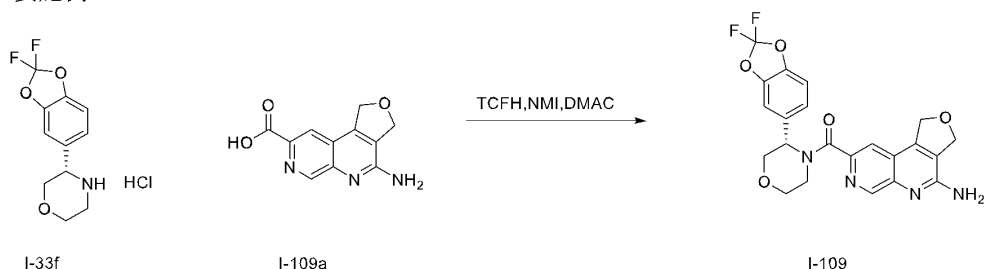
将 I-80e (3 g, 7.82 mmol)、THF (30 mL) 和 18-冠醚-6 (1.03 g, 3.91 mmol) 加入 100 毫升三口瓶中, 氮气置换三次, 控温 0°C 分批加入氢化钠 (950 mg, 23.69 mmol, 60%), 加完回至室温反应 2h。反应完成后, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 乙酸乙酯相用饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 乙酸乙酯相干燥, 过滤, 浓缩, 得 I-80f (2.8 g, 粗品)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 346.1。

步骤 6

将 I-80f (2.8 g, 8.11 mmol) 和甲醇 (10 mL) 加入 100 毫升单口瓶中, 加入盐酸/甲醇溶液 (6 mL, 4 mol/L), 室温搅拌反应 1 小时。反应完成后, 反应液旋干, 加入乙酸乙酯 (10 mL) 和石油醚 (20 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼干燥得 I-80g (1.8 g, 三步收率: 82%, HCl 盐)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 4.26 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 2.99 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 4H), 1.81 – 1.54 (m, 2H)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 242.2。

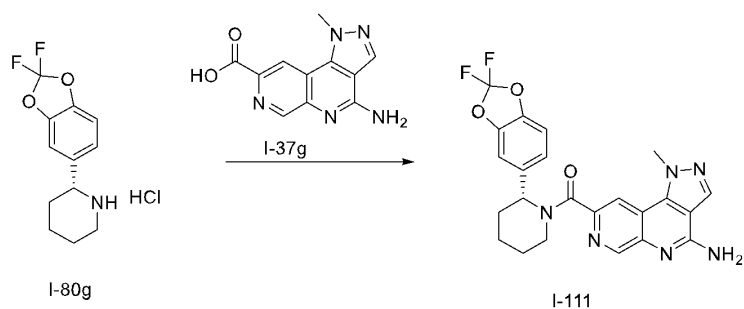
步骤 7

将 I-1f (60 mg, 0.23 mmol)、I-80g (72 mg, 0.30 mmol, HCl)、NMI (57 mg, 0.69 mmol)、DMAC (3 mL) 混合, 降温至 0°C 加入 TCFH (97 mg, 0.35 mmol), 加完 25°C 反应 1 小时。LCMS 监测反应完全, 反相制备分离得 I-80 (51 mg, 46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.41 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.73 – 1.37 (m, 4H)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 484.3。

实施例 I-109

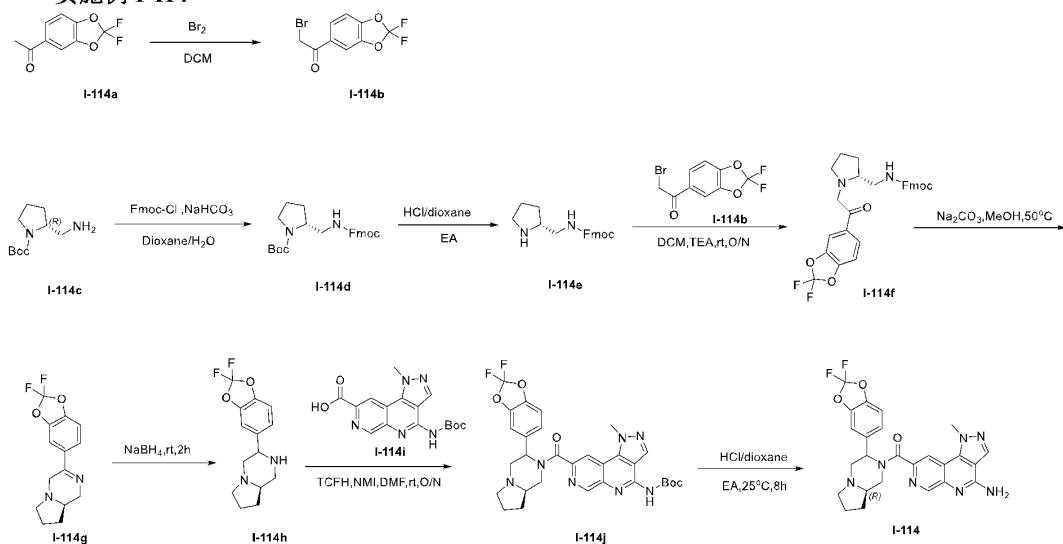
将 I-109a (50 mg, 0.22 mmol)、I-33f (62 mg, 0.22 mmol)、NMI (54 mg, 0.45 mmol) 和 DMAC (3 mL) 混合, 降温至 0°C 加入 TCFH (74 mg, 0.26 mmol), 加完 25°C 反应 1 小时。LCMS 监测反应完全, 反相制备分离得 I-109 (44 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 26.1 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.04 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.98 – 3.69 (m, 3H), 3.56 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.25 – 2.84 (m, 1H)。LCMS (ESI) [M+1]⁺ = 457.3。

实施例 I-111



将 I-37g (200 mg, 0.66 mmol)、I-80g (185 mg, 0.67 mmol)和 TEA (240 mg, 2.38 mmol)溶于 DMAC (3 mL), 降温至 0°C下加入 TBTU (250 mg, 0.79 mmol), 加完室温反应 16 小时。LCMS 监测反应完全, 反应液加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗 5 次, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得 I-111 (31.6 mg, 10%)。ESI(m/z)=467.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.41 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H)。

实施例 I-114



步骤 1

将化合物 **I-114a** (5390 mg, 26.93 mmol)加入到二氯甲烷(100mL)中, 冷却至 0°C, 慢慢滴加液溴(4303.89 mg, 26.93 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 反应液氮气氛围下室温搅拌反应 16 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 二氯甲烷萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA=90/10)纯化得到白色固体 **I-114b** (4500 mg, 收率 59.87%)。

步骤 2

将化合物 **I-114c** (1440 mg, 7.19 mmol)和碳酸氢钠(1812.1 mg, 21.57 mmol)加入到 dioxane/H₂O (100 mL, 3/1)中, 冷却至 0°C, 慢慢加入 Fmoc-Cl (2790.08 mg, 10.78 mmol), 氮气置换三次, 反应液氮气氛围下室温搅拌反应 16 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液加水洗涤, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA=90/10)纯化得到白色固体 **I-114d** (2500 mg, 收率 82.29%)。MS Calcd.: 422.1; MS Found: 323.0 (M+1-100)。

步骤 3

将 **I-114d** (2300 mg, 5.44 mmol)加入到 EA (20 mL)和 dioxane/HCl (4M) (10 mL)的混合溶液中, 在 25°C下搅拌反应 4h。LC-MS 显示原料反应完全, 反应液减压浓缩得到白色固体 **I-114e** (1570 mg, 收率 80.36%)。MS Calcd.: 322.1; MS Found: 323.1 (M+1)。

步骤 4

将化合物 **I-114e** (643.04 mg, 1.79 mmol)、化合物 **I-114b** (500 mg, 1.79 mmol)和三乙胺(725.29 mg, 7.16 mmol)加入到二氯甲烷(20 mL)中, 氮气置换三次, 反应液氮气氛围下搅拌反应 16 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA=50/50)纯化得到黄色固体 **I-114f** (600 mg, 收率 64.32%)。MS Calcd.: 520.1; MS Found: 521.0 (M+1).

步骤 5

将化合物 **I-114f** (400 mg, 0.76 mmol)和碳酸钠(244.36 mg, 2.30 mmol)加入到甲醇(15 mL)中, 氮气置换三次, 反应液加热至 50°C, 氮气氛围下搅拌反应 2 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液降至室温, 过滤, 滤液直接用于下一步反应。

步骤 6

将步骤 5 的滤液用冰浴冷却, 加入 NaBH₄ (58.04 mg, 1.53 mmol), 反应液在 20°C下搅拌反应 2h。LC-MS 显示原料反应完全, 反应液加水淬灭后减压浓缩, 剩余物经柱层析(DCM/MeOH =80/20, 0.5% NH₃·H₂O)纯化得到黄色固体 **I-114h** (180 mg)。MS Calcd.: 282.1; MS Found: 283.0 (M+1).

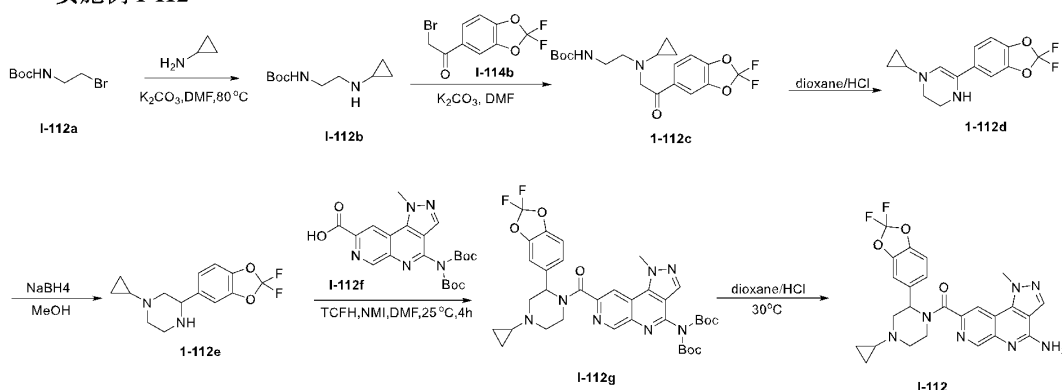
步骤 7

将化合物 **I-114h** (180 mg, 0.63 mmol)、化合物 **I-114i** (218.95 mg, 0.63 mmol)、TCFH (214.73 mg, 0.76 mmol)和 NMI (130.9 mg, 1.59 mmol)加入到 DMF (15 mL)中, 氮气置换, 反应液在室温下搅拌反应 16 小时, 用 H₂O (30 mL)淬灭, EA (30 mL)萃取, 有机相用饱和 NaCl 溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA=50/50)纯化得到黄色固体 **I-114j** (280 mg, 收率 72.26%)。MS Calcd.: 607.1; MS Found: 608.0 (M+1).

步骤 8

将化合物**I-114j** (280 mg, 0.46 mmol)加入到EA (10 mL)和dioxane/HCl (4M) (10 mL)的混合溶液中, 在25°C下搅拌反应8h。LC-MS显示原料反应完全, 反应液冷后减压浓缩, 剩余物经制备型高效液相色谱纯化得到**I-114** (130 mg, 收率55.58%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.46 (s, 3 H), 7.33-7.26 m, 2 H), 5.53-5.50 (m, 1 H), 4.36 (s, 3 H), 3.84-3.80 (m, 2 H), 3.15-3.05 (m, 3 H), 2.79-2.76 (m, 2 H), 1.81-1.75 (m, 2 H), 1.60-1.55 (m, 2 H). MS Calcd.: 507.1; MS Found: 508.1 (M+1).

实施例 I-112



步骤 1

将化合物 **I-112a** (1.0 g, 4.46 mmol)、环丙胺(0.28 g, 4.91 mmol)和碳酸钾(1.23 g, 8.92 mmol)加入到 DMF (20 mL)中, 反应液在氮气保护下 80°C下搅拌反应 18 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液冷后减压浓缩, 剩余物经柱层析(DCM/MeOH/NH₃·H₂O=10/1/0.1%)纯化得到黄色油状物 **I-112b** (0.4 g, 收率 44.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.50 (brs, 1H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.17-0.13 (m, 2H), 0.01-(-0.03) (m, 2H).

步骤 2

将化合物 **I-112b** (400 mg, 1.99 mmol)、化合物 **I-114b** (557.29 mg, 1.99 mmol)和碳酸钾(549.24 mg, 3.98 mmol)加入 DMF (15 mL)中, 反应液在氮气保护下 20°C下搅拌反应 4 小时, TLC 显示原料反应完全, 反应中加水淬灭, EA (30 mL*3)萃取, 有机相用饱和 NaCl 溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=4:1)纯化得到黄色油状物 **I-112c** (280 mg, 收率 35.17 %)。MS Calcd.: 398.17; MS Found: 399.5 (M+1).

步骤 3

将化合物 **I-112c** (280 mg, 0.70 mmol)加入到 dioxane (10 mL)和 dioxane/HCl (4M) (10 mL)的混

合溶液中，在室温下搅拌反应 4h。LC-MS 显示原料反应完全，反应液冷后减压浓缩，得到灰白色固体 **I-112d** (260 mg, 粗品)。MS Calcd.: 280.1; MS Found: 281.0 (M+1).

步骤 4

将化合物 **I-112d** (322 mg, 1.15 mmol) 加入到 MeOH (20 mL) 中，然后在冰浴下加入 NaBH₄ (130.4 mg, 3.45 mmol)，反应液在 20°C 下搅拌反应 2h。LC-MS 显示原料反应完全，反应液减压浓缩，剩余物中加入水和 DCM 萃取，有机相用饱和 NaCl 溶液 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到黄色固体化合物 **I-112e** (180 mg, 收率 55.5 %)。MS Calcd.: 282.1; MS Found: 283.0 (M+1)

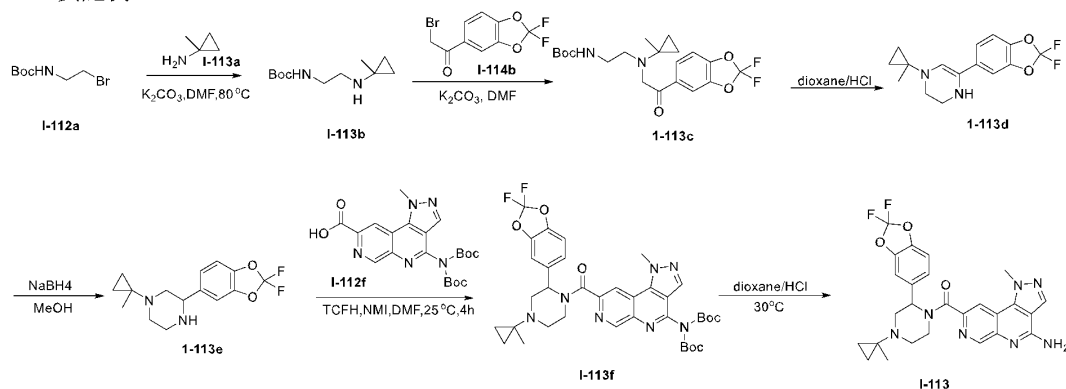
步骤 5

将化合物 **I-112e** (160 mg, 0.57 mmol)、化合物 **I-112f** (251.35 mg, 0.57 mmol)、TCFH (190.85 mg, 0.68 mmol) 和 NMI (160.19 mg, 1.42 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中，氮气置换，反应液在室温下搅拌反应 4 小时。用 H₂O (30 mL) 淬灭，EA (10 mL*3) 萃取，有机相用饱和 NaCl 溶液 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物经柱层析 (DCM/MeOH=50/1) 纯化得到黄色固体 **I-112g** (350 mg, 收率 87.25%)。MS Calcd.: 707.2; MS Found: 708.0 (M+1)

步骤 6

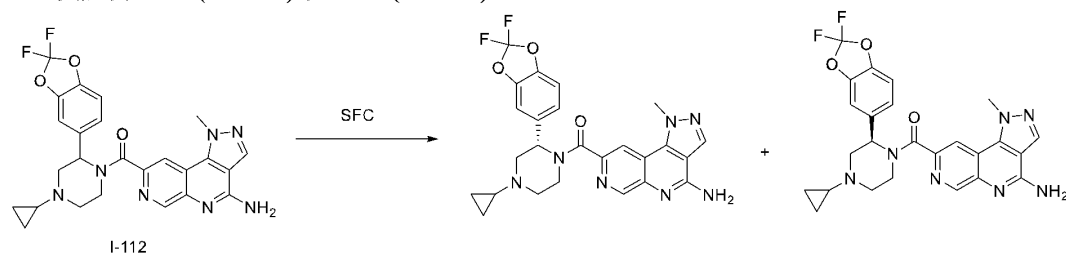
将化合物 **I-112g** (300 mg, 0.42 mmol) 加入到 dioxane (10 mL) 和 dioxane/HCl (4M) (10 mL) 的混合溶液中，在 30°C 下搅拌反应 5h。LC-MS 显示原料反应完全，反应液冷后减压浓缩，剩余物经高效液相质谱纯化得到 **I-112** (65 mg, 收率 30.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.48-7.36 (m, 3 H), 7.21-7.20 (m, 2 H), 5.83 (brs, 1 H), 4.48 (brs, 3 H), 3.48-3.34 (m, 2 H), 2.82-2.77 (m, 2 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 0.49-0.44 (m, 2 H), 0.42-0.34 (m, 2 H)。MS Calcd.: 507.18; MS Found: 508.1 (M+1).

实施例 I-113



参考实施例 I-112 的合成方法，在步骤 1 用 I-113a 代替环丙胺，合成得到 **I-113**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H), 7.48-7.15 (m, 5 H), 5.81-5.84 (m, 1 H), 4.44 (brs, 3 H), 3.86-3.39 (m, 2 H), 3.11-2.59 (m, 4 H), 1.23-0.98 (m, 3 H), 0.46-0.33 (m, 4 H)。MS Calcd.: 521.2; MS Found: 522.1 (M+1).

实施例 I-112 (PEAK1) 和 I-112 (PEAK2)

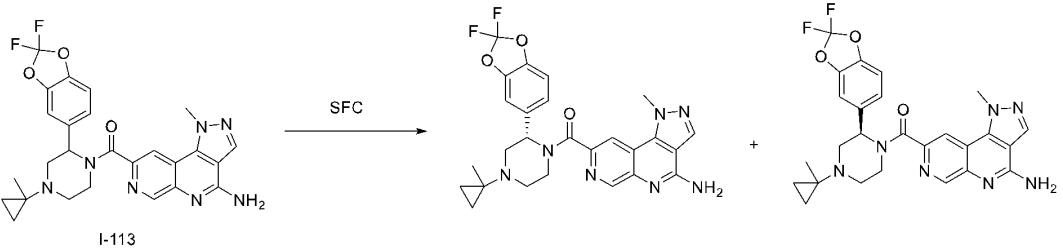


I-112 经制备 SFC (IG, Hex:EtOH:DEA=50:50:0.3, 25 ml/min, 254 nm) 纯化得 **I-112** (PEAK 1, Rt = 19.53 min) 及 **I-112** (PEAK 2, Rt = 25.859 min)。

I-112 (PEAK 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.48-7.36 (m, 3 H), 7.21-7.20 (m, 2 H), 5.83 (brs, 1 H), 4.48 (brs, 3 H), 3.48-3.34 (m, 2 H), 2.82-2.77 (m, 2 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 0.49-0.44 (m, 2 H), 0.42-0.34 (m, 2 H)。MS Calcd.: 507.18; MS Found: 508.1 (M+1).

I-112 (PEAK 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.48-7.36 (m, 3 H), 7.21-7.20 (m, 2 H), 5.83 (brs, 1 H), 4.48 (brs, 3 H), 3.48-3.34 (m, 2 H), 2.82-2.77 (m, 2 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 0.49-0.44 (m, 2 H), 0.42-0.34 (m, 2 H). MS Calcd.: 507.18; MS Found: 508.1 (M+1).

实施例 I-113 (PEAK1) 和 I-113 (PEAK2)



I-113 经制备 SFC (IE, Hex:IPA:DEA=40:60:0.3, 25 ml/min, 254 nm) 纯化得 **I-113** (PEAK 1, Rt = 16.56 min) & **I-113** (PEAK 2, Rt = 26.21 min)。

I-113 (PEAK 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H), 7.48-7.15 (m, 5 H), 5.81-5.84 (m, 1 H), 4.44 (brs, 3 H), 3.86-3.39 (m, 2 H), 3.11-2.59 (m, 4 H), 1.23-0.98 (m, 3 H), 0.46-0.33 (m, 4 H). MS Calcd.: 521.2; MS Found: 522.1 (M+1).

I-113 (PEAK 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H), 7.48-7.15 (m, 5 H), 5.81-5.84 (m, 1 H), 4.44 (brs, 3 H), 3.86-3.39 (m, 2 H), 3.11-2.59 (m, 4 H), 1.23-0.98 (m, 3 H), 0.46-0.33 (m, 4 H). MS Calcd.: 521.2; MS Found: 522.1 (M+1).

生物学测试

实验例 1. 化合物活性测试

将化合物用 DMSO 配制 10 mM 母液后, 用缓冲液(50 mM Tris-HCl pH 8.5, 5 mM MgCl₂, 4 mM DTT, 0.01% Triton X-100, 0.1 M NaCl, 0.5% DMSO)配制 9 个浓度梯度(起始浓度 10 μM, 1:5 稀释), 每孔加 5 μL; SAM、多肽和 MTA 用缓冲液配制, 终浓度分别为 1 μM、1 μM、2 μM, 三者每孔共加 5 μL, 同时设置不含 MTA 组作为对照; PRMT5 蛋白终浓度为 25 nM, 每孔加 5 μL, 37°C 孵育 2h。随后分别加入 2.5 μL 停止缓冲液 A、2.5 μL 8X MT 检测混合物(终浓度 1X)和 24 μg/mL AMP2/GMP2 抗体(终浓度 3 μg/mL)的混合物, 室温孵育 1.5h, 检测 FP (Ex 633, Em 647)。同时设置不加蛋白的阴性对照孔(Blank)与不加化合物的阳性对照孔(DMSO)。每个实验为三次独立重复实验。

数据处理: 统计各组数值, 根据以下公式计算抑制率: 化合物孔的抑制百分比(% inh) = [1-(ave Blank - Cpd well)/(ave Blank - ave DMSO control)]*100, 注: ave 表示平均值, Cpd 表示加入化合物孔的数值; 应用 GraphPad Prism 7.0 软件, 使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-抑制率曲线, 拟合并计算 IC₅₀ 值, 结果如表 1 所示。

表 1. 化合物对 PRMT5 的酶活抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
I-1	48.5
I-7	28.4
I-16	34.6

实验例 2. 细胞水平化合物活性测试

增殖抑制

采用 CCK8 评价本申请中化合物对人结肠癌细胞株 HCT-116、HCT-116-MTAP^{-/-} (MTAP 缺失)和人肺腺癌细胞 A549 的抗增殖活性。取上述生长正常的细胞, 用胰酶细胞消化液进行消化, 离心, 计数, 以适合的细胞密度铺到 96 孔板中(2000 个/孔), 每孔 100 μL。细胞铺板后第二天进行给药, 每孔加不同浓度的化合物, 每个浓度点设三个复孔, 另外设置相应的 DMSO 阴性处理对照组。药物处理 8 天后, 每孔加入 CCK8 溶液, 37°C 孵育一段时间后(溶媒组 OD450 达到 1.0 以上), 读取酶标仪 450 nm 处的吸收, 计算抑制率, EC₅₀ 值由 GraphPad Prism 7.0 软件拟合得到。

表 2. 化合物在细胞水平的 EC₅₀ 值

化合物编号	EC ₅₀ (nM)		
	HCT-116	HCT-116-MTAP ^{-/-}	A549

I-1	3228	4.2	41.8
I-2	6741	42.6	
I-3	2369	8.4	
I-4	>10000	27.0	
I-5	2362	4.7	
I-6	388.6	2.4	27.4
I-7	1155	6.6	34.7
I-4 (PEAK1)	6405.5	47.7	
I-11		0.9	2.5
I-12	286.6	2.7	8.9
I-13		3.4	10.8
I-14	1197.8	7.9	36.9
I-15	5756.5	34	
I-16	927.5	3.8	24.6
I-18	3445	18.3	
I-19	>10000	48.2	
I-20	>10000	16.1	
I-21	2609	22.0	
I-22	935.3	5.6	18.5
I-23		2.1	7.7
I-24		3.2	8.0
I-25	1318	5.3	33.0
I-26		3.5	10.1
I-27	510.2	4.2	24.4
I-29	1214	6.1	50.6
I-30	410.9	6.4	38.5
I-31	2714	35.8	
I-34	1634	9.0	70.8
I-36	>10000	24.2	
I-37	544.7	10.1	72.7
I-38	312.9	7.4	53.7
I-39		2.5	18.5
I-41		1.6	16.8
I-34 (PEAK2)	979.9	8.3	43.5
I-53	210.5	5.3	15.5
I-54	671.9	4.2	28.9
I-80	201	4.7	12.8
I-109	4848	19.2	
I-111	2171	15	77
I-112	>10000	57	
I-113	>10000	50.5	
I-112 (PEAK2)	3029	45	
I-113 (PEAK2)	4042	42	

SDMA 抑制检测

取对数生长期的 HCT-116、HCT-116-MTAP^{-/-}和 A549 细胞，用胰酶细胞消化液进行消化，离心，计数，以适合的细胞密度铺到 96 孔板中(2000 个/孔)，每孔 100 μL，周围用适量 PBS 进行水封。第二天给予不同浓度(起始浓度为 10 μM，5 倍稀释，设置 9 个浓度梯度)的化合物处理细胞，96 h 后将培养基吸出，用 100 μL 的 PBS 洗 2 次。随后用 4%的多聚甲醛固定细胞，室温孵育 20 min。弃固定

液，用 PBS 清洗细胞。每孔加入 150 μ L 专用封闭液(含 1% Triton-100)，室温封闭 2 h，PBS 洗去多余的封闭液。用含 0.033%的 Triton-100 封闭液以 1:2000 的比例稀释 anti-SDMA (CST)，并设置空白对照组，4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。第二天分别用 1X PBST 洗涤 2 次，将 Anti -rabbit-IgG (H+L)(CST)和 DRAQ5 (Thermofisher)用 0.033%的 Triton-100 封闭液稀释至合适的倍数(二抗：1:2000；DRAQ5：1:10000)，室温孵育 2h。1X PBST 洗涤 2 次，PBS 洗 1 次，分别用 Li-COR Odyssey 双色近红外激光成像仪检测 700 nm 和 800 nm 的荧光信号。计算抑制率，EC₅₀ 值由 GraphPad Prism 7.0 软件拟合得到。

表 3. 检测化合物对 SDMA 抑制

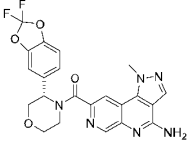
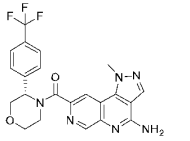
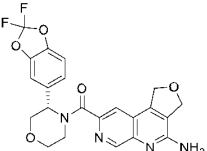
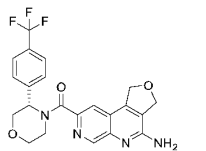
化合物编号	EC ₅₀ (nM)		
	HCT-116	HCT-116-MTAP ^{-/-}	A549
I-1	220.4	1.5	1.4
I-2	1008	8.3	5.1
I-3	101.1	0.6	2.1
I-4	380.7	7.4	7.0
I-5	200.5	2.1	2.6
I-6		2.0	1.9
I-7	181.4	2.0	1.2
I-4(PEAK1)	905.7	9.1	6.1
I-11		0.4	0.3
I-12		0.5	0.3
I-13		3.5	2.1
I-14	373.8	5.3	2.0
I-15	627.6	10.3	7.6
I-16	200.8	1.2	0.8
I-18	1020	3.1	3.1
I-19	827.7	6.6	7.2
I-20	862.1	5.5	9.2
I-21	292.2	3.0	1.9
I-22		1.1	0.6
I-23		1.3	0.8
I-24		1.7	1.0
I-25	122.8	1.4	0.8
I-26		1.7	0.6
I-27	120.4	1.0	0.8
I-29	291.6	2.6	2.7
I-30	124.9	2.0	1.9
I-31	1124	8.7	6.7
I-34	293.1	3.1	2.8
I-37	205.1	1.9	2.7
I-38	146.6	1.5	1.7
I-39		0.7	0.9
I-41		0.7	1.1
I-34 (PEAK2)	60.7	1.1	1.3
I-53	68.7	0.7	1.0
I-54	61.7	1.8	1.3
I-80	65	0.9	2.2
I-109	938	15	2.8
I-110	>1000	36	19
I-111	254	1.0	1.6

I-112	285	2.9	
I-113	403	4.1	
I-112 (PEAK2)	281	1.9	
I-113 (PEAK2)	492	1.6	

实验例 3. 化合物药代动力学研究
小鼠药代动力学测试

取 18 只 6-8 周雄性 Balb/c 小鼠，随机分为 2 组(IV 组和 PO 组)。IV 组动物通过尾静脉分别给予 2 mg/kg 相应化合物，PO 组动物通过灌胃法分别给予 10 mg/kg 或 100 mg/kg 的相应化合物。IV 组动物自由饮食饮水，PO 组动物给药前禁食过夜，给药 4h 后喂食，整个试验中，动物自由饮水。分别于给药后 0.083 (仅 IV 组)、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 h 采集血浆样品。动物眼眶取血约 100 μ L 于 1.5 mL 抗凝离心管中，以 8000 rpm 在 4℃ 条件下离心 10 分钟，移取上层血浆样品至 EP 管中。血浆样品保存于 -80℃ 冰箱直至样品分析。根据药物浓度-时间数据计算药物的药动学参数，包括达峰浓度 C_{max}、达峰时间 T_{max}、清除率 CL、稳态表观分布容积 V_{ss}、药-时曲线下面积 AUC、消除半衰期 t_{1/2}、生物利用度等。低于 80%定量下限的数据不参与药动学参数的计算。

小鼠 PK	I-1		I-2		I-5		I-7		I-16	
	IV 2mpk	PO 10mpk	IV 2mpk	PO 10mpk	IV 2mpk	PO 10mpk	IV 2mpk	PO 10mpk	IV 2mpk	PO 10mpk
AUC(0-t) (nM*h)	5450	18075	3526	18104	3324	12420	4652	38012	6240	34383
AUC(0-∞) (nM*h)	5686	18386	4108	18800	3625	12433	4893	39131	6373	34520
R_AUC(t/∞) (%)	95.8	98.3	85.8	96.3	91.7	99.9	95.1	97.1	97.9	99.6
MRT(0-∞) (h)	2.3	5.5	4.0	7.1	2.9	4.8	2.7	6.1	4.9	5.2
t _{1/2z} (h)	1.8	4.1	2.8	5.5	2.4	2.4	1.9	4.9	4.4	3.1
V _z (L/kg)	2.0	\	4.7	\	4.4	\	2.3	\	4.3	\
CL _z (L/h/kg)	0.8	\	1.1	\	1.3	\	0.8	\	0.7	\
C ₀ (nM)	3515	\	1518	\	1863	\	2618	\	1964	\
T _{max} (h)	\	1	\	1	\	1	\	2	\	1
C _{max} (nM)	\	3240	\	2193	\	1928	\	5012	\	4761
F (%)	\	64.7	\	91.5	\	68.6	\	159.9	\	108

化合物编号	I-38		对照化合物 A	
化合物结构				
小鼠 PK 给药途径及剂量	IV 2mpk	PO 100mpk	IV 2mpk	PO 100mpk
AUC(0-t) (nM*h)	7872	709934	9601	454603
C _{max} (nM)	\	52121	\	35743
化合物编号	I-109		对照化合物 B	
化合物结构				
小鼠 PK 给药途径及剂量	IV 2mpk	PO 10mpk	IV 2mpk	PO 10mpk
AUC(0-t) (nM*h)	13367	44056	6899	26495
C _{max} (nM)	\	14736	\	5759

对照化合物 A 和对照化合物 B 根据专利申请 WO 2022132914 A1 中描述的方法制备得到。

大鼠药代动力学测试

本实验例中测试化合物经静脉注射(IV)和灌胃(PO)给药后在 SD 大鼠体内的药代动力学行为。

给药当天称量大鼠实际体重并计算给药体积。每组 3 只大鼠，每个化合物进行两组测试，一组单次静脉注射给药，另一组单次灌胃给药。通过颈静脉采血方式在规定的时间(给药后 0.25、0.5、1、2、4、8、24h)采集全血样品。血样采集以后，立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA (0.85-1.15 mg)的商品化样品管中，随后离心处理(3200 x g, 4℃, 10 分钟)并取血浆。将血浆转移至预冷的离心管，在干冰中速冻，随后储存在-60℃ 或更低的超低温冰箱中，直到进行 LC-MS/MS 分析。

血浆浓度使用 LC-MS/MS 方法进行测定。使用 WinNonlin Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。使用线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

大鼠	I-2		I-7		I-16	
	IV 2mpk	PO 10mpk	IV 0.2mpk	PO 10mpk	IV 2mpk	PO 10mpk
AUC(0-t) (nM*h)	6424	14809	147.7	6578	2145	9061
AUC(0-∞) (nM*h)	6914	17243	220	9604	2427	13177
R_AUC(t/∞) (%)	91.6	86.6	67	76.9	88.8	71.5
MRT(0-∞) (h)	4.3	7.2	1.8	9.9	3.1	13.2
t1/2z (h)	3.5	4.7	1.3	8.1	2.3	9.3
Vz (L/kg)	3.4	\	3.5	\	5.6	\
CLz (L/h/kg)	0.8	\	1.9	\	1.9	\
C0 (nM)	2337	\	176.5	\	1140	\
Tmax (h)	\	2.3	\	4.3	\	4.7
Cmax (nM)	\	1676	\	781	\	808
F (%)	\	49.9	\	89.1	\	84

大鼠	I-38		对照化合物 A	
	IV 2 mpk	PO 100mpk	IV 2 mpk	PO 100mpk
AUC(0-t) (nM*h)	3995	198545	4745	122067
Cmax (nM)	\	10214	\	5419
F (%)	\	99%	\	51%

实验例 4. 化合物药效学研究

人源结肠癌 HCT-116-MTAP^{-/-}细胞体外单层培养，用含 10%胎牛血清(BI)和 1%青霉素链霉素(碧云天)的 McCoy 5A 培养基(HyClone)，于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养。一周 2-3 次用胰酶消化传代。当细胞饱和度为 80%-90%时，收取细胞，计数，接种。将 5x10⁶ 个(0.1 mL) HCT-116-MTAP^{-/-}细胞皮下接种于每只小鼠的右后背。接种细胞第 15 天左右，瘤体积平均值达到 172 mm³，随机分组给药(动物分成给药组和对照组，每组 6 只)。分组当天为 d0 天，d1 天开始灌胃给药。每天给药 1 次，给药体积为 10 mL/kg，对照组给予溶媒对照。每周测 2-3 次瘤体积，同时称重，记录数据；每日观察记录小鼠的体表体征。实验结束后取瘤称重并拍照记录。

肿瘤体积计算公式：
肿瘤体积(mm³)=1/2×(a×b²)(注：a 表示长径，b 表示短径)
相对肿瘤抑制率(TGI%)=(1-治疗组瘤重量/对照组瘤重量)×100%

编号	第 28 天 TGI (%)
I-1 60 mpk PO QD	85

I-7 10 mpk PO QD	84
I-7 30 mpk PO QD	91
I-16 10 mpk PO QD	75
I-16 30 mpk PO QD	92

人源非小细胞肺癌 NCI-H838 细胞体外单层培养，用含 10%胎牛血清(BI)和 1%青霉素链霉素(碧云天)的 McCoy 5A 培养基(HyClone)，于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养。一周 2-3 次用胰酶消化传代。当细胞饱和度为 80%-90%时，收取细胞，计数，接种。将 5×10⁶ 个(0.1 mL) NCI-H838 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背。接种细胞第 29 天左右，瘤体积平均值达到 156 mm³，随机分组给药(动物分成给药组和对照组，每组 6 只)。分组当天为 d0 天，d1 天开始灌胃给药。每天给药 1 次，给药体积为 10 mL/kg，对照组给予溶媒对照。每周测 2-3 次瘤体积，同时称重，记录数据；每日观察记录小鼠的体表体征。实验结束后取瘤称重并拍照记录。

肿瘤体积计算公式：
肿瘤体积(mm³)=1/2×(a×b²)(注：a 表示长径，b 表示短径)
相对肿瘤抑制率(TGI%)=(1-治疗组瘤重量/对照组瘤重量)×100%

编号	第 31 天 TGI (%)
I-16 10 mpk PO QD	97
I-37 10 mpk PO QD	58
I-37 30 mpk PO QD	71
I-37 100 mpk PO QD	104
I-38 10 mpk PO QD	75
I-38 30 mpk PO QD	105
I-38 100 mpk PO QD	107

实验例 5. 化合物对 hERG 钾离子通道的作用
将 HEK293 细胞在含有 10%胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的 DMEM 培养基中培养，培养温度为 37℃，CO₂ 浓度为 5%。细胞用 TrypLE™ Express 消化后离心，调整细胞密度为 2×10⁶ 个细胞/mL，然后用室温平衡摇床轻混细胞 15-20 min，上机进行膜片钳检测。将制备好的细胞的培养基替换为细胞外液。从液体池中吸取细胞内、外液分别加到 QPlate 芯片的细胞内液池、细胞与受试物池中。全细胞膜片钳记录全细胞 hERG 钾电流的电压刺激，并将试验数据由 Qpatch 进行采集并储存。化合物以 30 μM 起始，3 倍稀释，设置 6 个浓度点，每个药物浓度设定为两次给药，时间至少为 5 分钟。将每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组，每个浓度至少使用两个细胞独立重复检测两次。所有电生理试验在室温下进行。

数据分析，首先将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化($\frac{Peak\ tail\ current_{concentration}}{Peak\ tail\ current_{control}}$)，然后计算每一个药物浓度对应的抑制率($1 - \frac{Peak\ tail\ current_{concentration}}{Peak\ tail\ current_{control}}$)。对每一个浓度计算平均数和标准误差，并计算每种化合物的半抑制浓度：

$Y=Bottom - \frac{Top-Bottom}{1+10^{((LogIC_{50}-C) \times HillSlope)}}$ 用以上方程对剂量依赖效应进行非线性拟合，其中 Y 代表抑制率、C 代表受试物浓度，IC₅₀ 为半抑制浓度，HillSlope 代表希尔系数。曲线拟合以及 IC₅₀ 的计算利用 Graphpad 软件完成。

化合物编号	hERG IC ₅₀ (μM)
I-38	22
对照化合物 A	13

实验例 6. 化合物对人肝微粒体 CYP450 酶抑制作用的研究
1) 缓冲液的配制：

100 mM K-Buffer: 将 9.5 mL 原液 A 混合到 40.5 mL 原液 B 中，用超纯水将总体积调至 500 mL，用 KOH 或 H₃PO₄ 滴定缓冲液至 pH 7.4。

原料 A (1 M 磷酸二氢钾): 136.5 g 磷酸二氢钾在 1 L 水中;
原液 B (1 M 磷酸二氢钾): 174.2 g 磷酸二氢钾在 1 L 水中。

2) 受试物的配制
受试物粉末用 DMSO 或其他的有机溶剂配制成一定浓度的储备液, 然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

3) 体外孵育
CYP450 酶代谢表型研究的肝微粒体体外孵育体系, 是由制备的肝微粒体辅以氧化还原型辅酶, 再加入酶特异的选择性抑制剂, 在模拟生理温度及生理环境的条件下进行的生化反应。

4) 原型药物或代谢产物的检测
采用 LC-MS/MS 测定温孵液中原型药物或其代谢产物的浓度, 计算 IC₅₀ 值。

化合物编号	IC ₅₀ (μM)				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
I-7	>10	>10	>10	>10	>10
I-16	>10	>10	>10	>10	>10
I-37					>10
I-38					>10

实验例7. 小鼠脑/血药物浓度比和肿瘤组织/血药物浓度比

人源肺癌 PC-9 细胞体外单层培养, 用含 10%胎牛血清(BI)和 1%青霉素链霉素(碧云天)的 1640 培养基(HyClone), 于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养。一周 2-3 次用胰酶消化传代。当细胞饱和度为 80%-90%时, 收取细胞, 计数, 接种。将 5x10⁶ 个(0.2 mL,1:1 加胶) PC-9 细胞皮下接种于 Balb/c-nude 雌鼠右后背皮下, 瘤体积平均值达到 500 mm³ 左右开始用于后续 PK 和组织分布实验。给药当天称量小鼠实际体重并计算给药体积。每组 9 只小鼠, 化合物进行单次静脉注射或灌胃给药。通过眼眶采血方式在规定的时间内采集全血样品。血样采集以后, 立即转移至贴有标签的含 K₂-EDTA (0.85-1.15 mg)的商品化样品管中, 随后离心处理(3200 x g, 4℃, 10 分钟)并取血浆。将血浆转移至预冷的离心管, 在干冰中速冻, 随后储存在 -60℃ 或更低的超低温冰箱中, 直到进行 LC-MS/MS 分析。在规定时间点通过 CO₂ 安乐死动物后取肿瘤和脑组织, 液氮速冻后储存在 -60℃ 或更低的超低温冰箱中, 直到进行 LC-MS/MS 分析。分别取 20 μL 血浆样品或脑/肿瘤组织匀浆液加入 80 μL 的内标溶液(50 ng/mL 普罗帕酮乙腈溶液), 用封膜仪 165 ℃ 封板, 用微型振荡器(最大振幅)振荡 10min, 用低速台式离心机 4000 rpm 离心 20 min, 移取 10 μL 上层清液加入 90 μL 的乙腈, 涡旋混匀后用封膜仪 165 ℃ 封板, 涡旋混匀后取 1 μL 上清液进行 LC-MS/MS 分析。

数据处理:
同一时间点小鼠脑/血药物浓度比=脑组织中的药物浓度/血浆中的药物浓度
同一时间点小鼠肿瘤组织/血药物浓度比=肿瘤组织中的药物浓度/血浆中的药物浓度
获得的实验结果如下表所示:

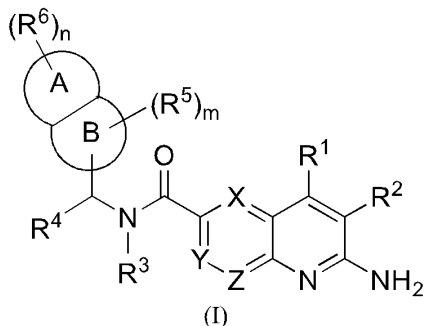
化合物编号	给药剂量	时间 (h)	脑药物浓度 (ng/mL)	肿瘤组织药物浓度 (ng/mL)	血药物浓度 (ng/mL)	脑/血药物浓度比	肿瘤组织/血药物浓度比
I-112	5 mg/kg PO	1	258	346	220	1.17	1.57
		4	31.3	93	10.3	3.05	9.05

由上表结果可见, 本申请的化合物具有很高的脑部药物分布和肿瘤组织药物分布, 可以适用于脑部肿瘤的预防和治疗。

除本文中描述的那些外, 根据前述描述, 本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

1. 化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式(I)的结构：



其中：

环 A 为 C₃₋₁₀ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；

环 B 为苯环；

X 为 CR^X 或 N；

Y 为 CR^Y 或 N；

Z 为 CR^Z 或 N；

R^X、R^Y、R^Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b；

或者 R¹ 和 R² 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₁₀ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；和/或，R³ 和 R⁴ 连同其所连接的基团任选地共同构成 3-10 元杂环；

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基；

上述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-C(=O)OR^c、-OR^c、-SR^c、-S(=O)R^c、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)NR^cR^d、-NR^c-C(=O)R^d、-NR^c-C(=O)OR^d、-NR^c-S(=O)₂-R^d、-NR^c-C(=O)-NR^cR^d、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^c、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-O-C₁₋₆ 烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基；

R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基；并且

m 和 n 各自独立地为 1、2、3 或 4 的整数；优选为 1、2 或 3 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R^X、R^Y 和 R^Z 各自独立地选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和 -O-(C₁₋₆ 烷基)；

优选地，R^X、R^Y 和 R^Z 各自独立地选自 H、F、Cl、-CN、甲基、三氟甲基和甲氧基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，

其中：

X 为 CH 或 C-CH₃；

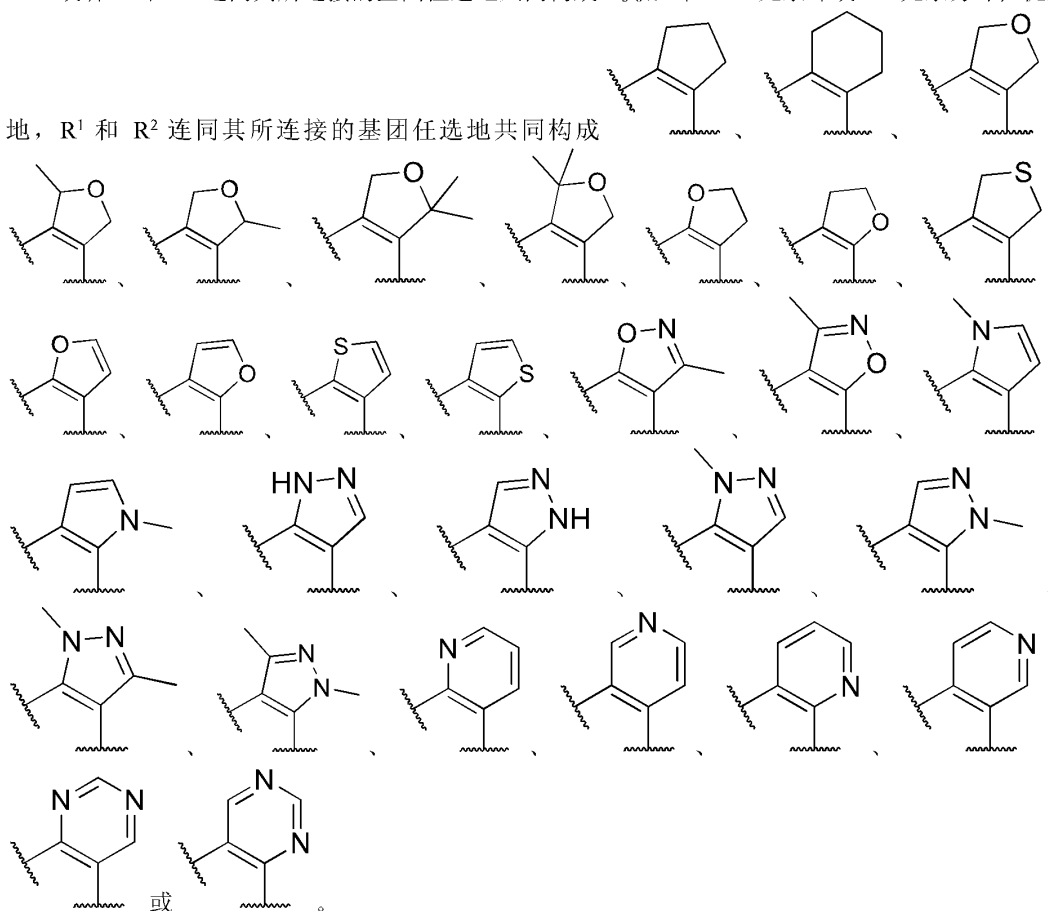
Y 为 CR^Y 或 N，其中 R^Y 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和 -O-(C₁₋₆ 烷基)；优选地选自 H、F、Cl、-CN、甲基、三氟甲基和甲氧基；并且

Z 为 CH 或 N。

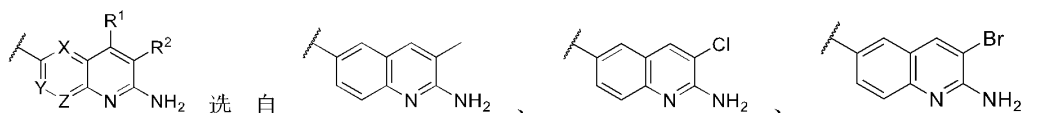
4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R¹ 和 R² 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基和氘代 C₁₋₆ 烷基；优选地，R¹ 和 R² 各自独立地选自 H、Cl、Br、I、甲基、-CD₃ 和乙基；

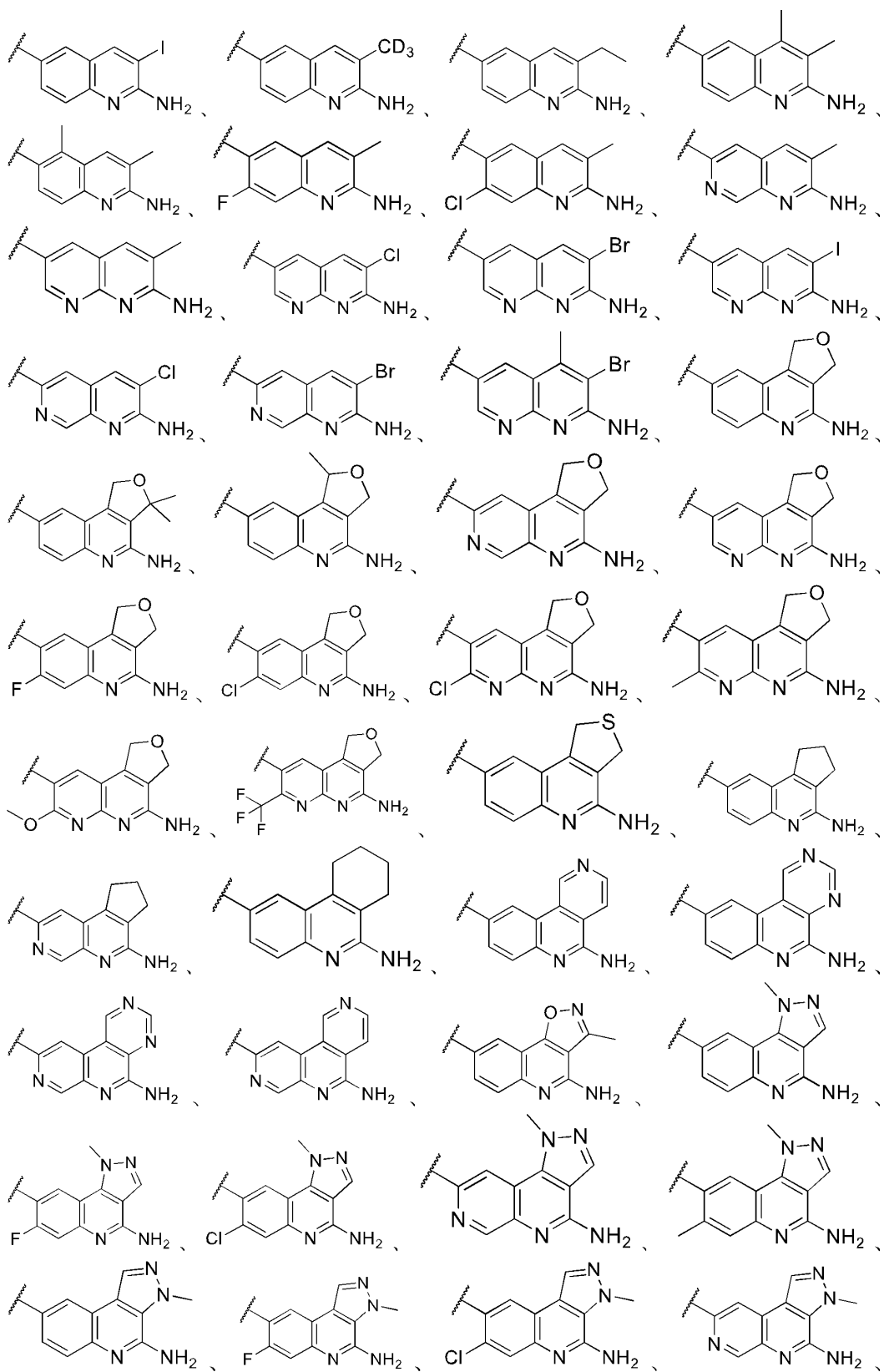
或者 R¹ 和 R² 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₅₋₆ 烃环、5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环；优选

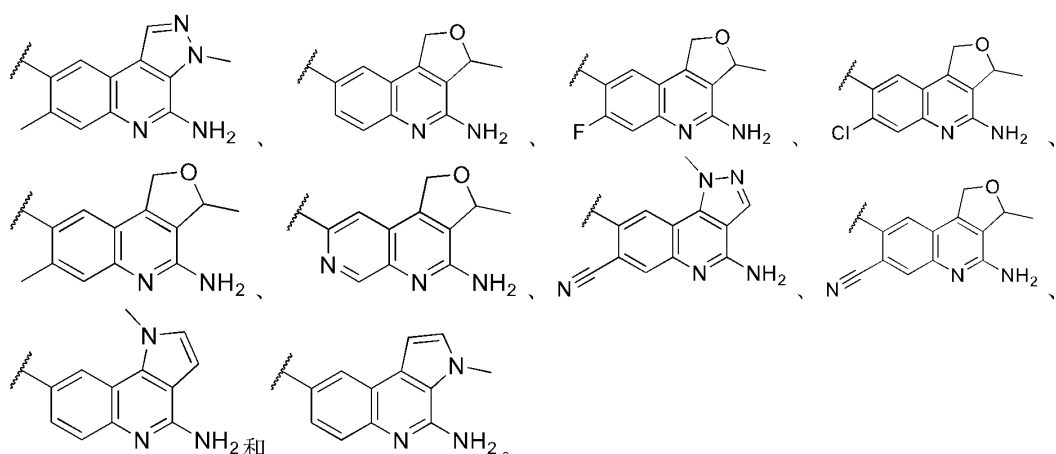
地，R¹ 和 R² 连同其所连接的基团任选地共同构成



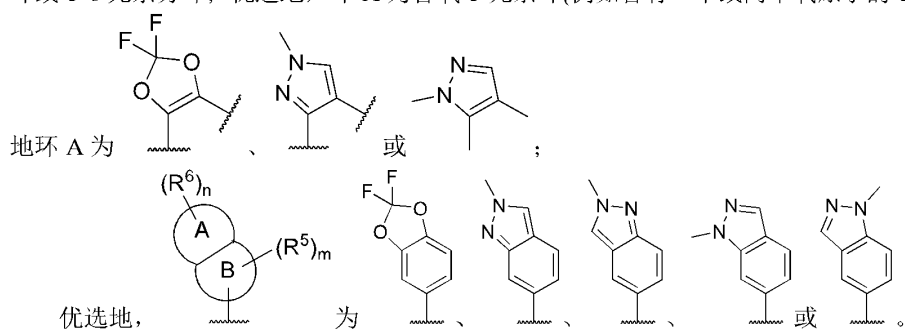
5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中



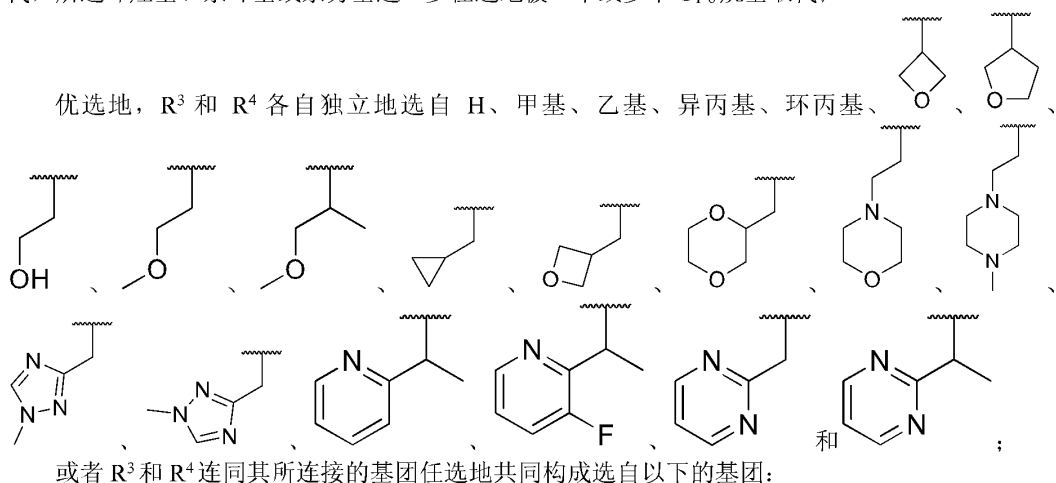


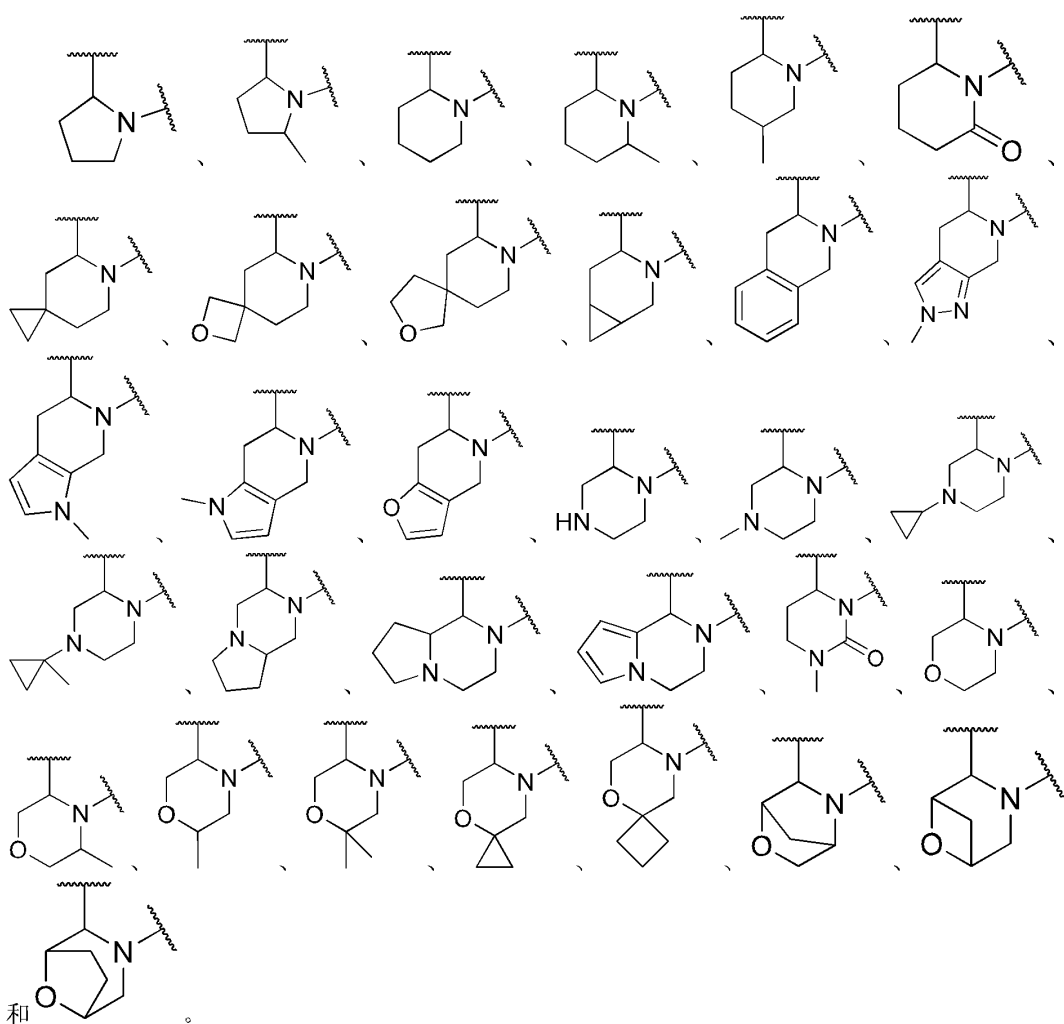


6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中环 A 为 5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环; 优选地, 环 A 为含氧 5 元杂环(例如含有一个或两个氧原子的 5 元杂环); 优选



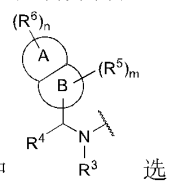
7. 权利要求 1-6 中任一一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R³ 和 R⁴ 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH 和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基，所述亚烷基、烷基、环烷基和杂环基任选地进一步被 C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基或 5-6 元杂芳基取代，所述环烷基、杂环基或杂芳基进一步任选地被一个或多个 C₁₋₆ 烷基取代；



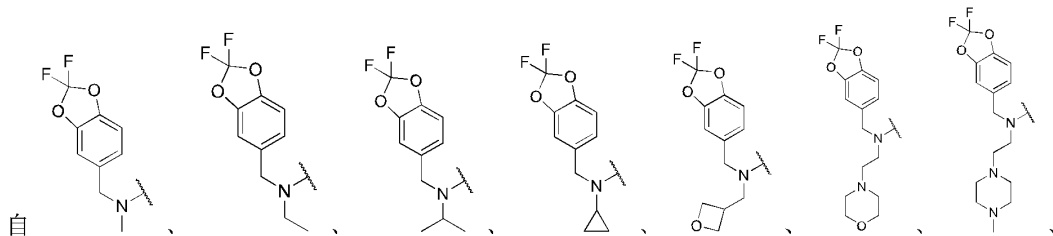


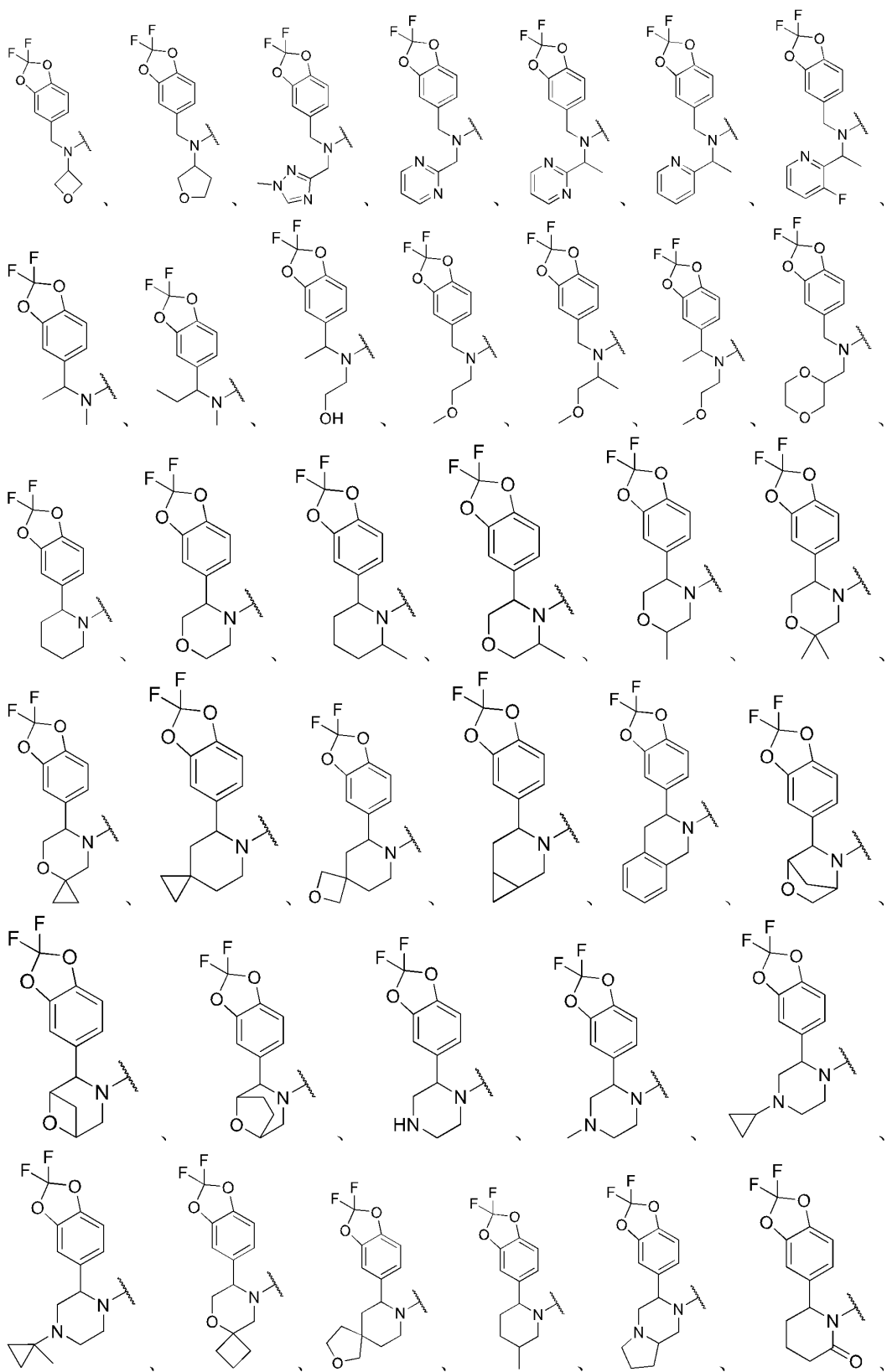
8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、

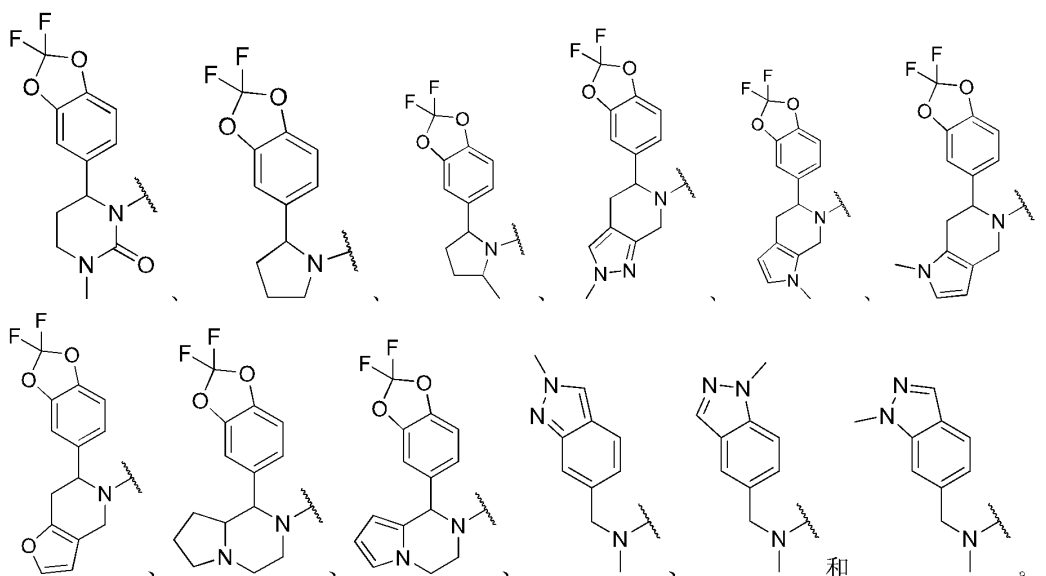
互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中



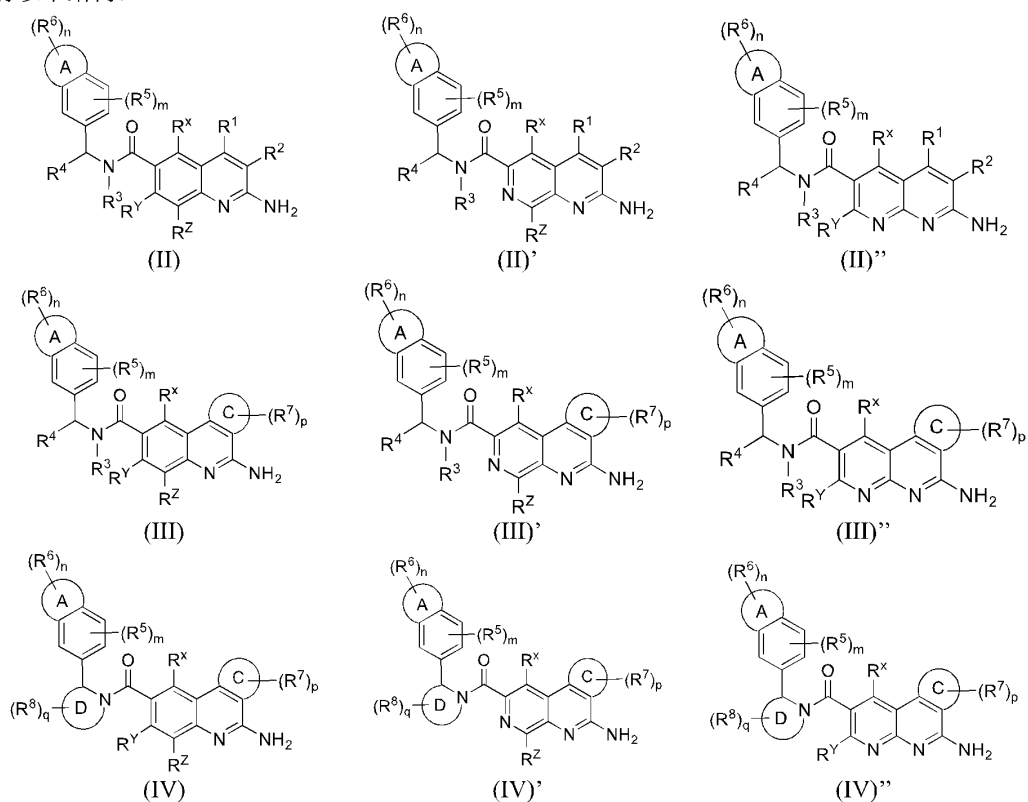
选

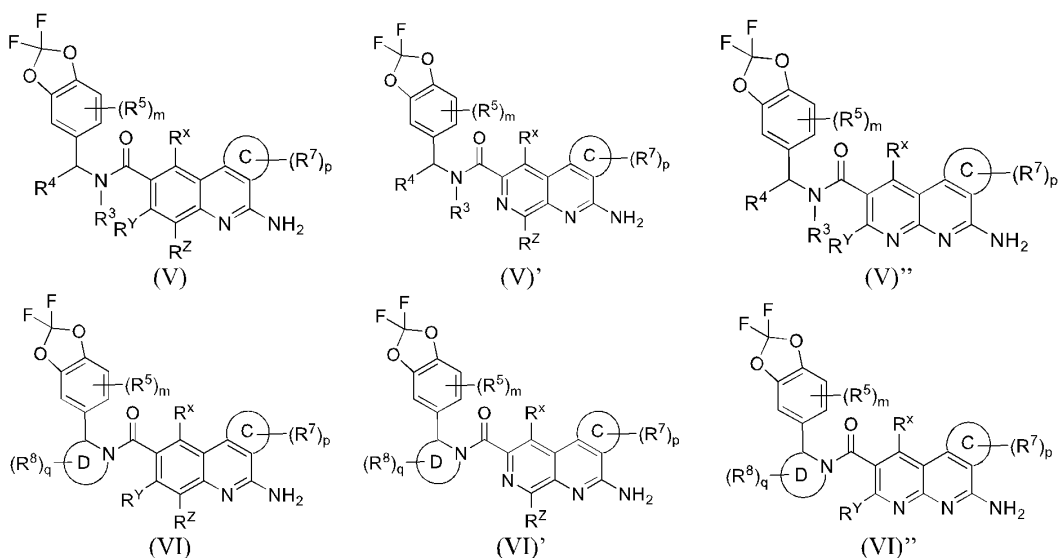






9. 权利要求 1-8 中任一一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有以下结构：





其中:

环 C 选自 C₅₋₆ 烃环、5-6 元杂环和 5-6 元杂芳环;

环 D 为 3-10 元杂环;

R⁷ 和 R⁸ 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基;

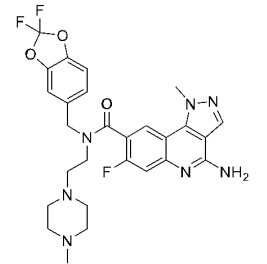
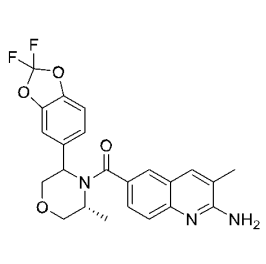
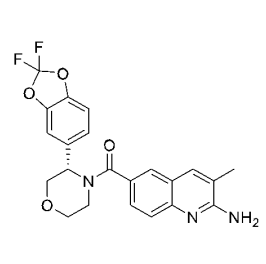
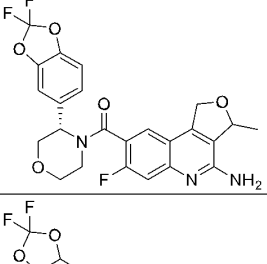
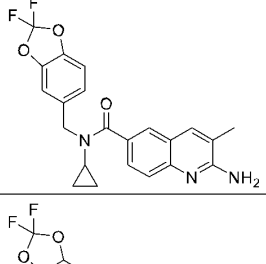
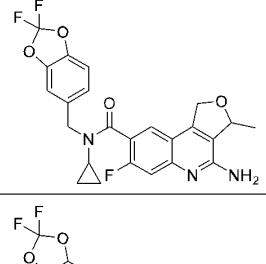
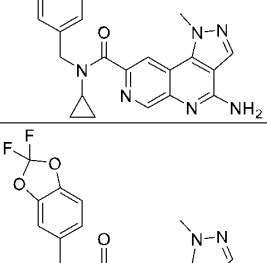
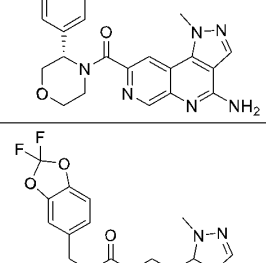
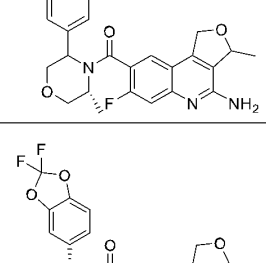
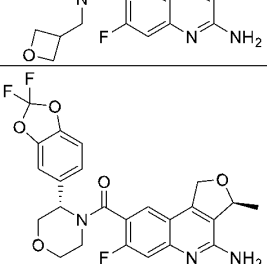
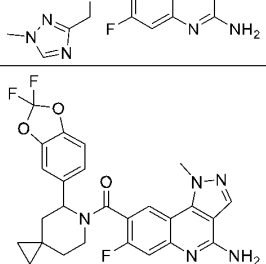
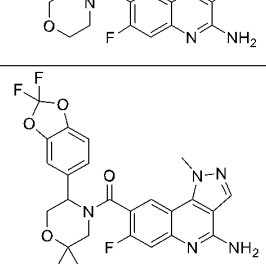
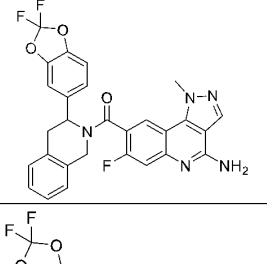
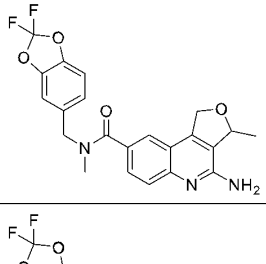
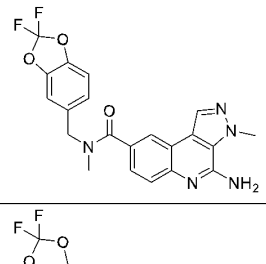
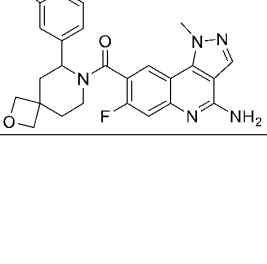
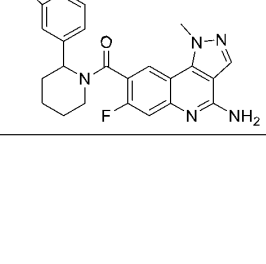
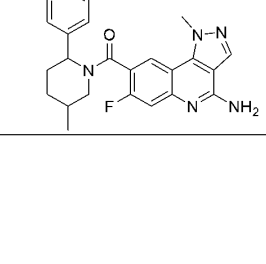
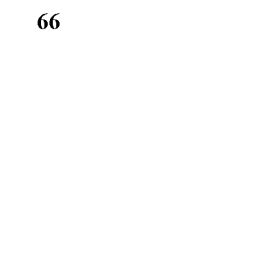
p 和 q 各自独立地为 1 或 2 的整数; 并且

其余各基团如权利要求 1-8 中任一项所定义。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物选自:

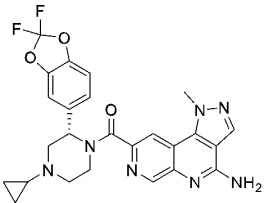
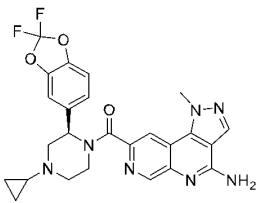
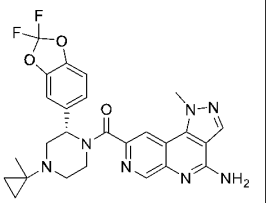
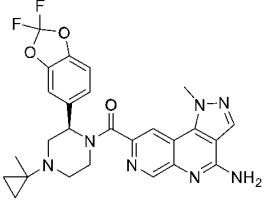
I-1		I-2		I-3	
I-4		I-5		I-6	
I-7		I-8		I-9	

I-10		I-11		I-12	
I-13		I-14		I-15	
I-16		I-17		I-18	
I-19		I-20		I-21	
I-22		I-23		I-24	
I-25		I-26		I-27	
I-28		I-29		I-30	

I-31		I-32		I-33	
I-34		I-35		I-36	
I-37		I-38		I-39	
I-40		I-41		I-42	
I-43		I-44		I-45	
I-46		I-47		I-48	
I-49		I-50		I-51	

I-52		I-53		I-54	
I-55		I-56		I-57	
I-58		I-59		I-60	
I-61		I-62		I-63	
I-64		I-65		I-66	
I-67		I-68		I-69	
I-70		I-71		I-72	

I-73		I-74		I-75	
I-76		I-77		I-78	
I-79		I-80		I-81	
I-82		I-83		I-84	
I-85		I-86		I-87	
I-88		I-89		I-90	
I-91		I-92		I-93	

I-115		I-116		I-117	
I-118					

11. 药物组合物，其包含预防或治疗有效量的权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，以及药学上可接受的载体。

12. 权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者权利要求 11 的药物组合物在制备用作 PRMT5 抑制剂的药物中的用途，优选地，所述药物用于预防或治疗癌症(优选 MTAP 缺失型癌症，例如胰腺癌、肺癌、结直肠癌、胆管癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性髓性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞白血病、肝细胞癌、皮肤癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、肾癌和肉瘤)。