

一种可抑制 PRMT5•MTA 的杂环化合物及其用途

技术领域

本发明涉及一种 PRMT5•MTA 复合物的抑制剂，及其在制备治疗肿瘤中的用途。

5 背景技术

蛋白质精氨酸甲基转移酶(Protein arginine methyltransferases, PRMTs)催化的蛋白质精氨酸甲基化是一种重要的翻译后修饰方式，其以 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为甲基供体，甲基化修饰蛋白精氨酸侧链的氮原子。根据精氨酸甲基化的状态，将鉴定出的 9 种人类 PRMTs (PRMT1~9)进一步细分为 I 型、II 型和III型。I 型 PRMT 催化形成单甲基精氨酸(MMA)和不对称双甲基精氨酸(aDMA)，包括
10 PRMT1、PRMT2、PRMT3、PRMT4、PRMT6 和 PRTM8；II 型 PRMT 催化形成 MMA 和对称双甲基精氨酸(sDMA)，包括 PRMT5 和 PRMT9；III型 PRMT 催化形成 MMA，包括 PRMT7。PRMT5 属于 II 型 PRMT，将甲基从 SAM 转移到精氨酸残基的胍氮上，生成 MMA 和 sDMA，通过这种表观遗传方式调控靶基因的表达或通过翻译后甲基化修饰途径调节关键的信号分子。

pl6/CDKN2a 的纯合性缺失在癌症中普遍存在。这些突变通常涉及相邻基因的共同缺失，包括编
15 码甲基硫代腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)的基因。据估计，大约 15%的人类癌症有 MTAP 基因的纯合缺失(e.g., see Firestone & Schramm (2017) J. Am. Chem Soc. 139(39): 13754-13760. doi: 10.1021/jacs.7b05803. Epub 2017 Sep 20)。

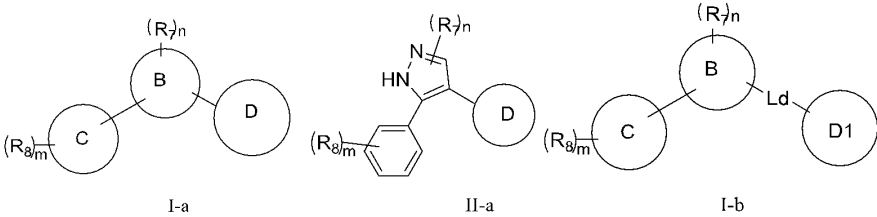
在 MTAP 缺失细胞中，甲硫腺苷(methylthioadenosine, MTA)过度累积，与 PRMT5 形成复合体 PRMT5•MTA，部分抑制 PRMT5 酶活性，导致细胞增殖对 PRMT5 缺失或活性丧失的敏感性增加。
20 因此，MTAP 的缺失降低了 PRMT5 的甲基化活性，使细胞选择性地依赖于 PRMT5 活性。在 MTAP 缺失的癌症中，MTA 协同参与的 PRMT5 活性抑制，将为多种癌症提供治疗益处。

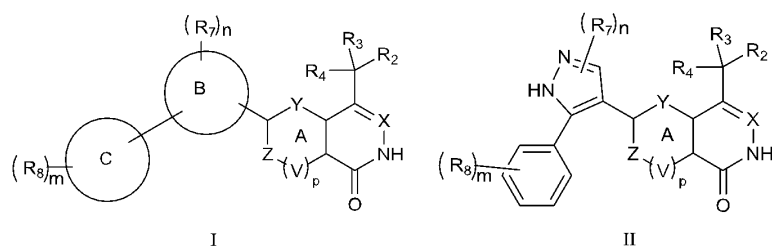
因此，有必要开发新的 MTA 协同的 PRMT5 抑制剂，其能够在 MTA 浓度升高的情况下，特别是在 MTAP 缺失细胞中，抑制 PRMT5 的活性。

发明内容

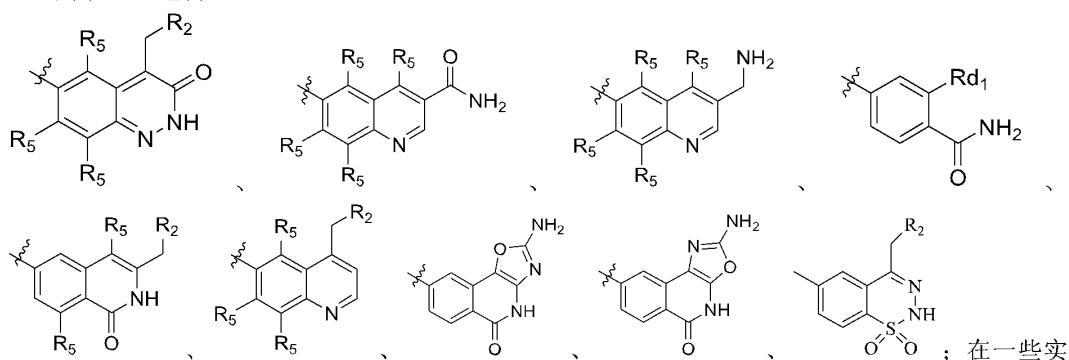
25 本发明提供了一种式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，所述化合物具有活性好，理化性质优异、便于制剂，生物利用度高，毒副作用低的优异效果。

所述式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，

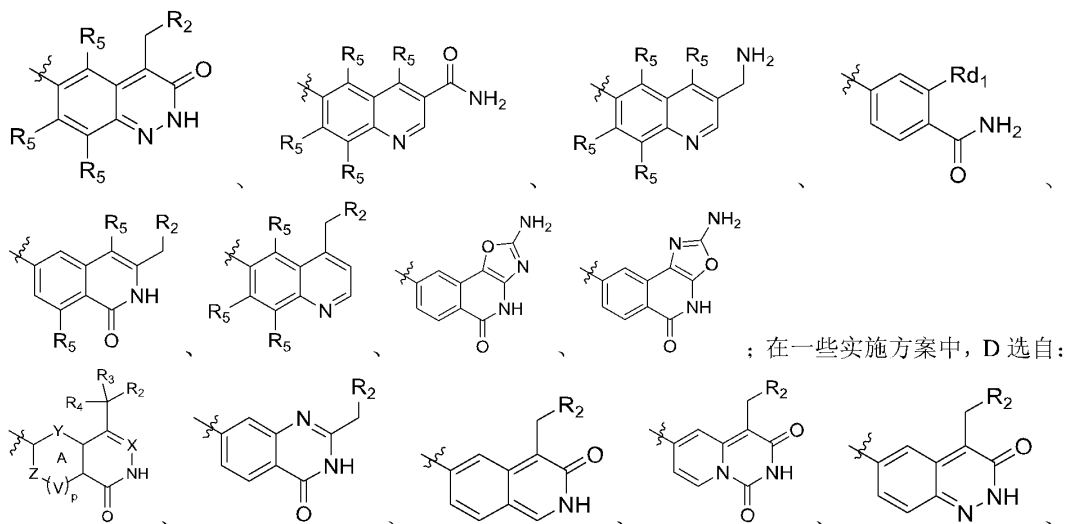


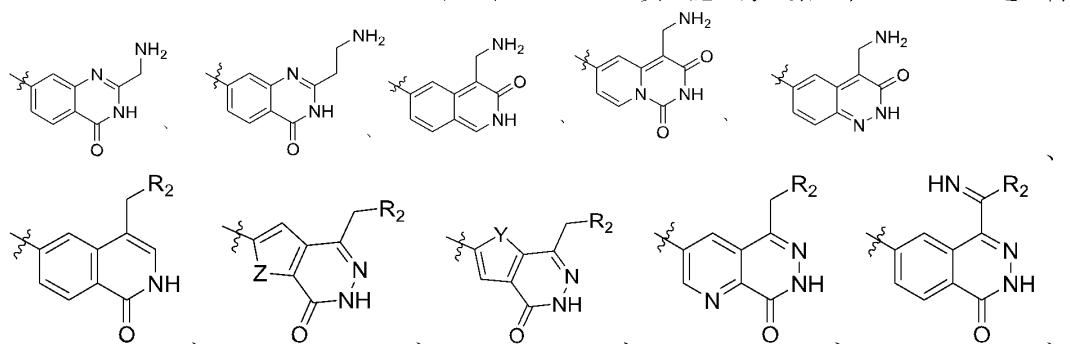
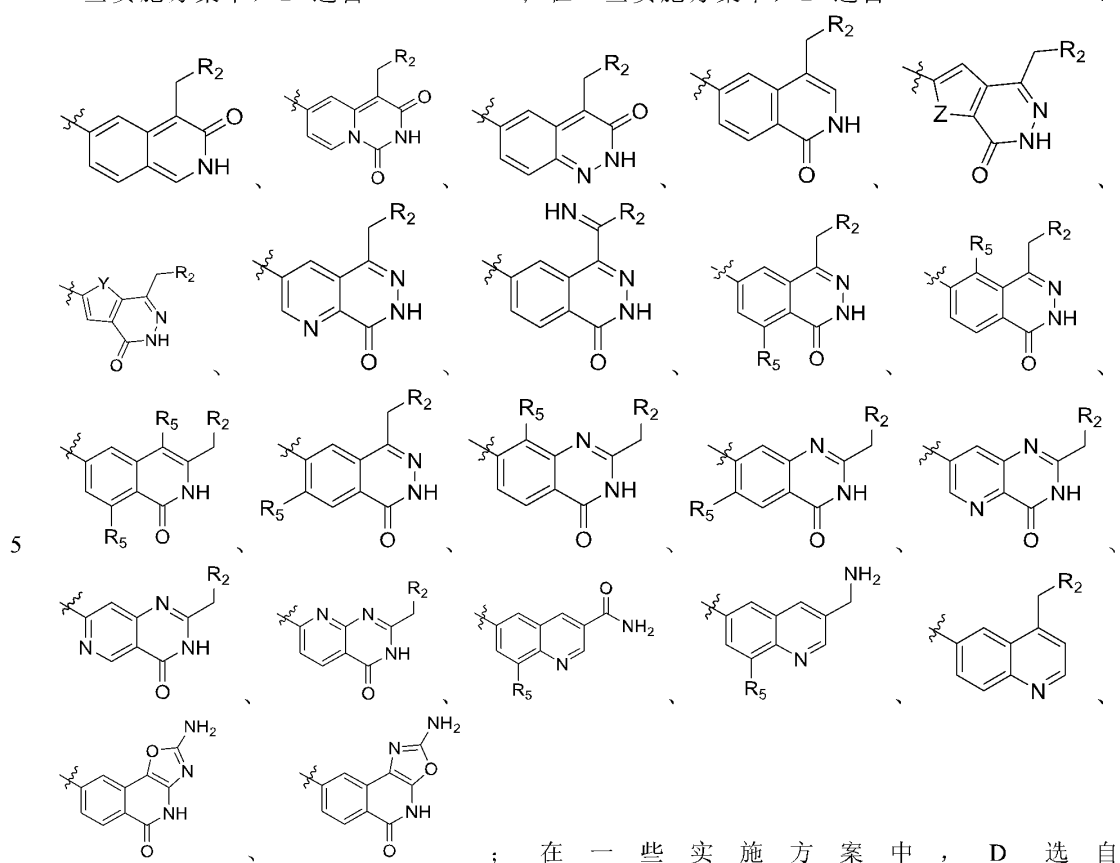
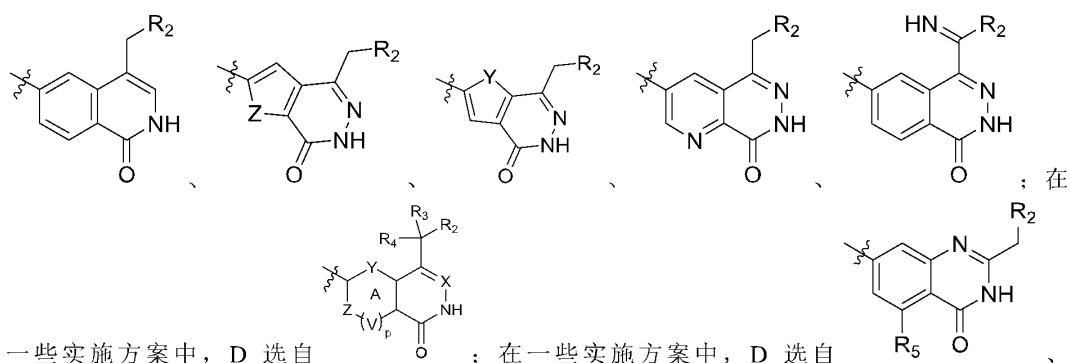


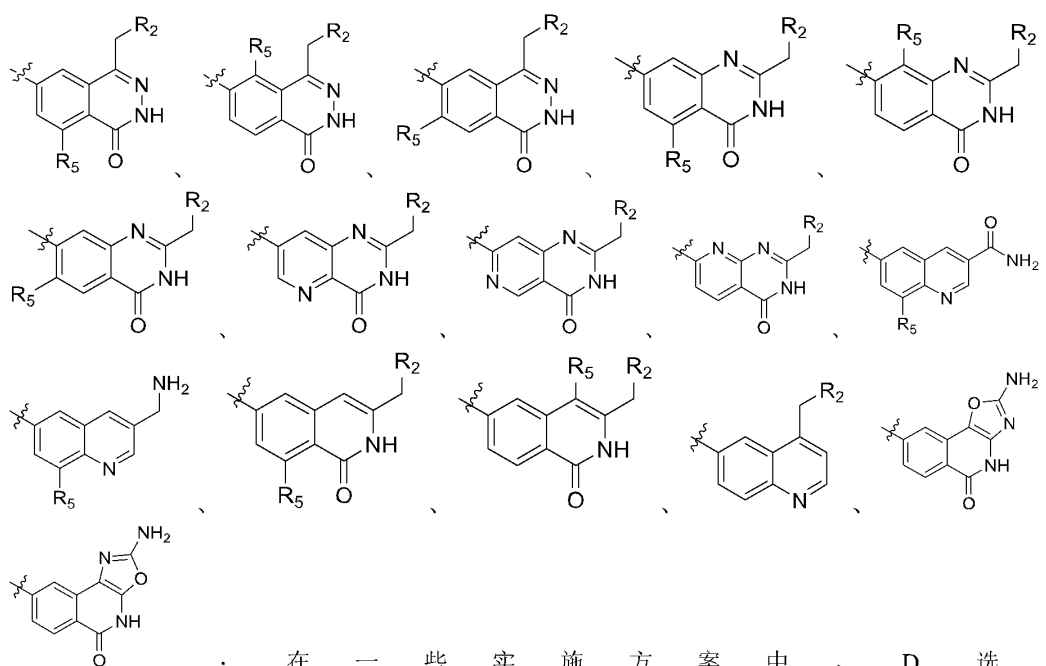
其中, D 选自:



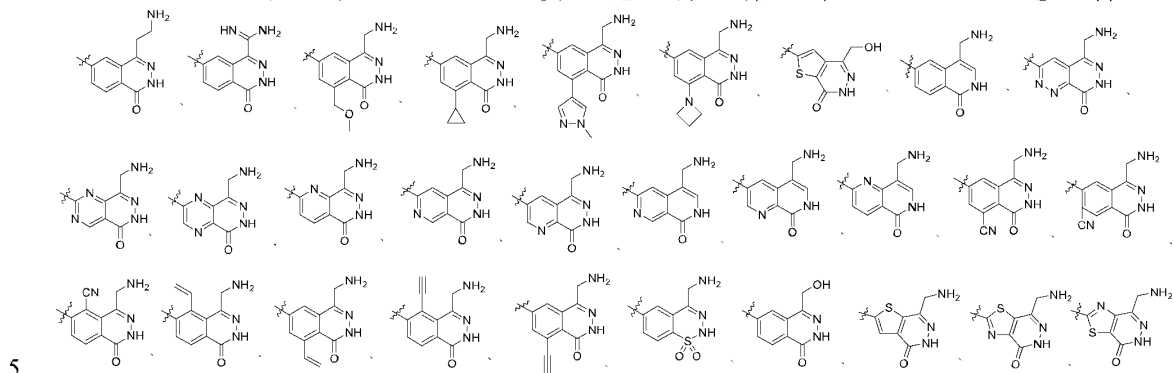
5 施方案中, D 选自:



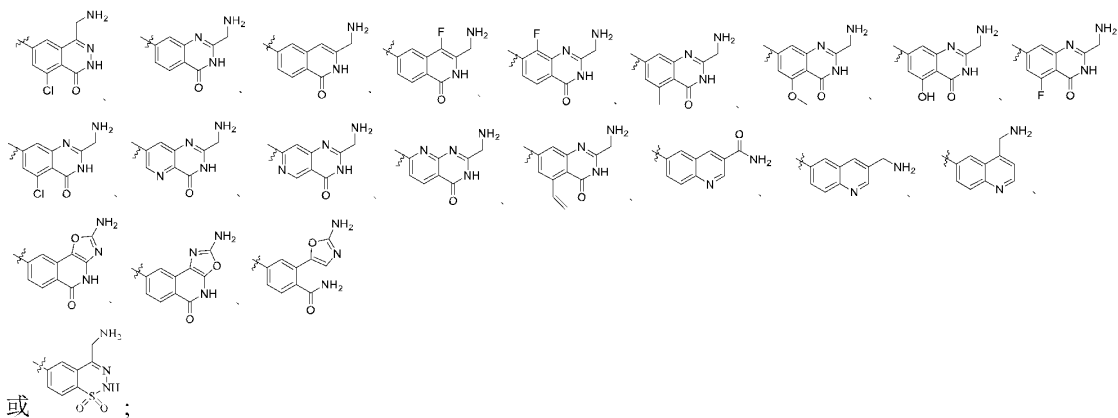




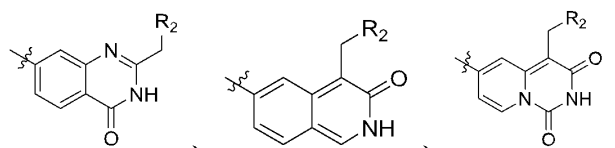
； 在 一 些 实 施 方 案 中 ， D 选 自



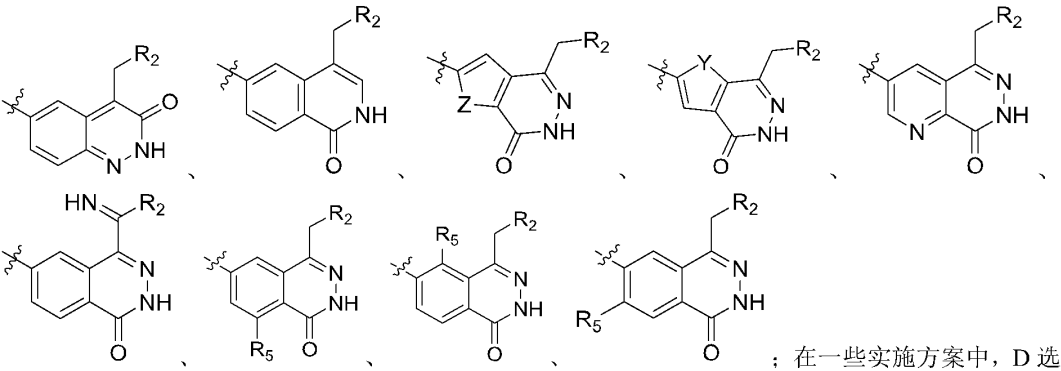
5



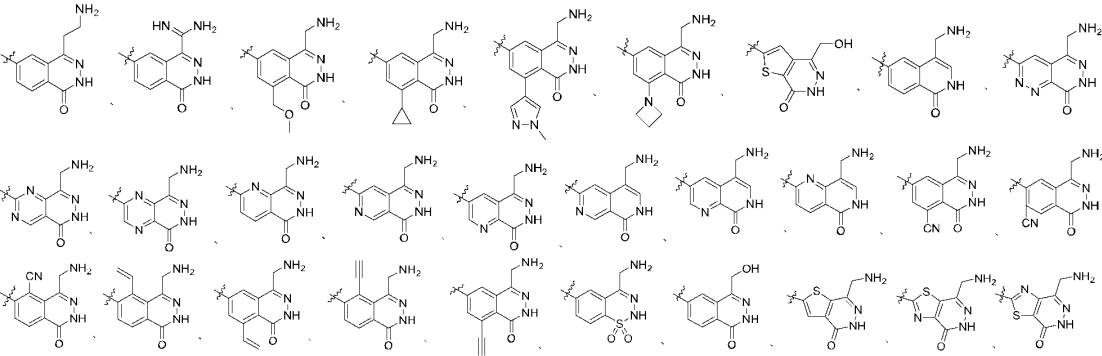
或



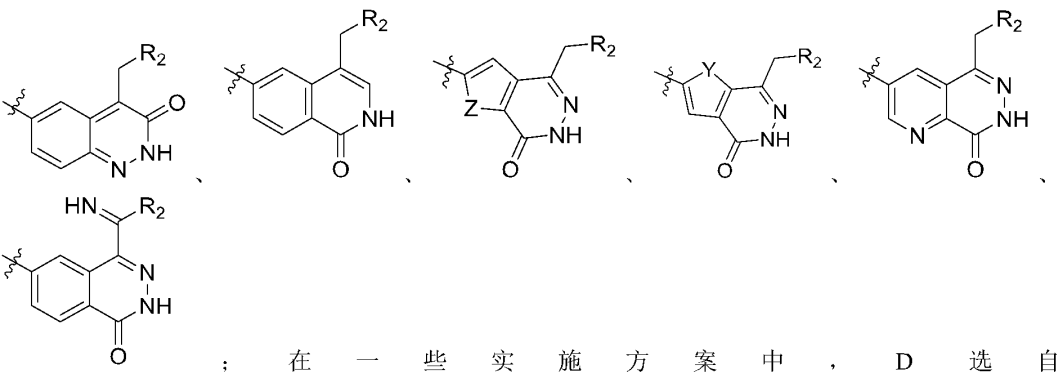
在 一 些 实 施 方 案 中 ， D 选 自



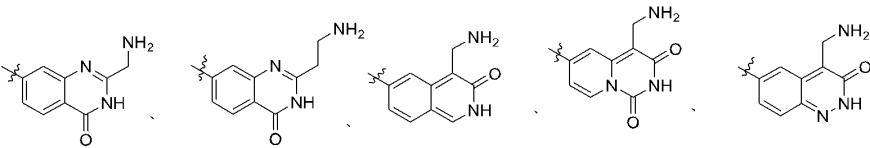
自



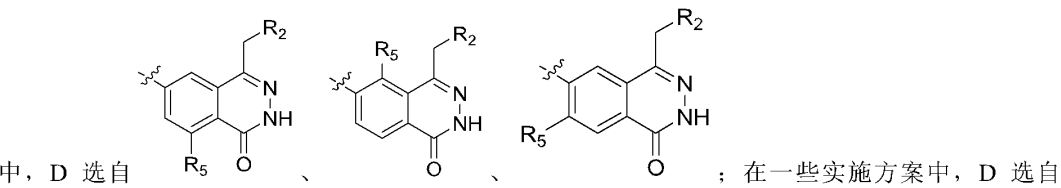
； 在 一 些 实 施 方 案 中 ， D 选 自



； 在 一 些 实 施 方 案 中 ， D 选 自

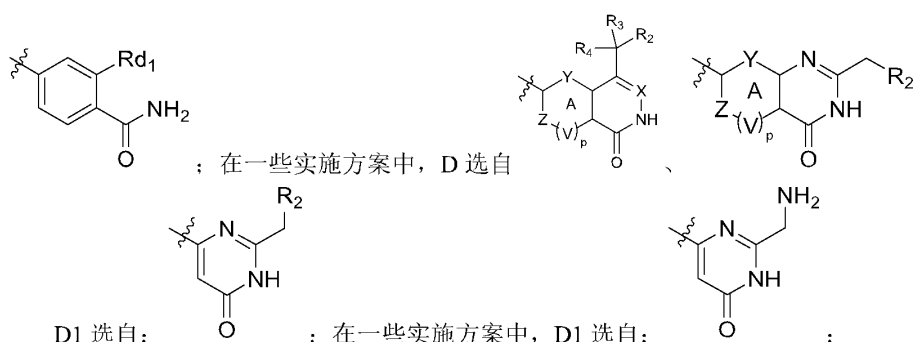


； 在 一 些 实 施 方 案



中 ， D 选 自

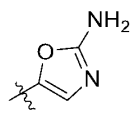
； 在 一 些 实 施 方 案 中 ， D 选 自



Ld 选自 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；在一些实施方案中，Ld 选自 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；在

一些实施方案中，Ld 选自 C₂₋₄ 烯基；在一些实施方案中，Ld 选自

- 5 Rd1 选自 5 元杂芳基，所述的杂芳基任选被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代；在一些实施方案中，Rd1 选自 5 元杂芳基，所述的杂芳基任选被 1、2 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代；在一些实施方案中，Rd1 选自 5 元杂芳基，所述的杂芳基任选被 1、2 个选自 NH₂ 的基团取代；在一些实施方案中，Rd1 选自



- 10 X 选自 CR₁ 或 N；在一些实施方案中，X 为 CR₁；在一些实施方案中，X 为 N；在一些实施方案中，X 为 CH；

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、C(R₅)₂、NR₆、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；在一些实施方案中，Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；在一些实施方案中，Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、N 或 S，且 S 总数不大于 1；

- 15 环 A 为苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为苯基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基；在一些实施方案中，环 A 为苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基；

- 20 环 B 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环；在一些实施方案中，环 B 为 C₉₋₁₂ 并环芳基、C₆₋₁₂ 并环环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 8-12 元并环杂环烷基或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 9-12 元并环杂芳基；在一些实施方案中，环 B 为苯基、C₃₋₆ 的环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元芳基；在一些实施方案中，环 B 为噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基或吡唑基；在一些实施方案中，环 B 为吡唑基；

- 25 环 C 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环；在一些实施方案中，环 C 为苯基、C₃₋₆ 的环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元芳基；在一些实施方案中，环 C 为苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基；在一些实施方案中，环 C 为苯基；

- 30 R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤素、CN、OH、NH₂ 或 COOH，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；在一些实施方案中，R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、卤素、CN，所述烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN 和 OH

的基团取代；在一些实施方案中， R_1 为 H、D、 C_{1-4} 烷基、F、Cl、Br、I 或 CN，所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN 和 OH 的基团取代；

R_2 为 OH、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 或 $-NH-OH$ ；在一些实施方案中， R_2 为 OH、 NH_2 或 $-NH-OH$ ；在一些实施方案中， R_2 为 NH_2 ；

- 5 R_3 、 R_4 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中， R_3 、 R_4 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、CN、OH 或 NH_2 ；所述烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中， R_3 、 R_4 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基或 CN；所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、
- 10 CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中， R_3 、 R_4 独立地为 H 或 D；

- 每个 R_5 独立地为 H、D、 $=O$ 、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、
- 15 OH、 C_{1-4} 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含
- 20 有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH、甲氧基、和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、 $=O$ 、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、
- 25 CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的
- 30 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、CN、F、Cl、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、吡啶基、氮杂环丁基、环丙基、环丁基，所述的烷基、烯基、炔基、吡啶基、氮杂环丁基、环丙基、环丁基任选地被 1、2、3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4}
- 35 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

R_6 为 H、D、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；所述烷基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、

OH 和 NH₂ 的基团取代；在一些实施方案中，R₆ 为 H；

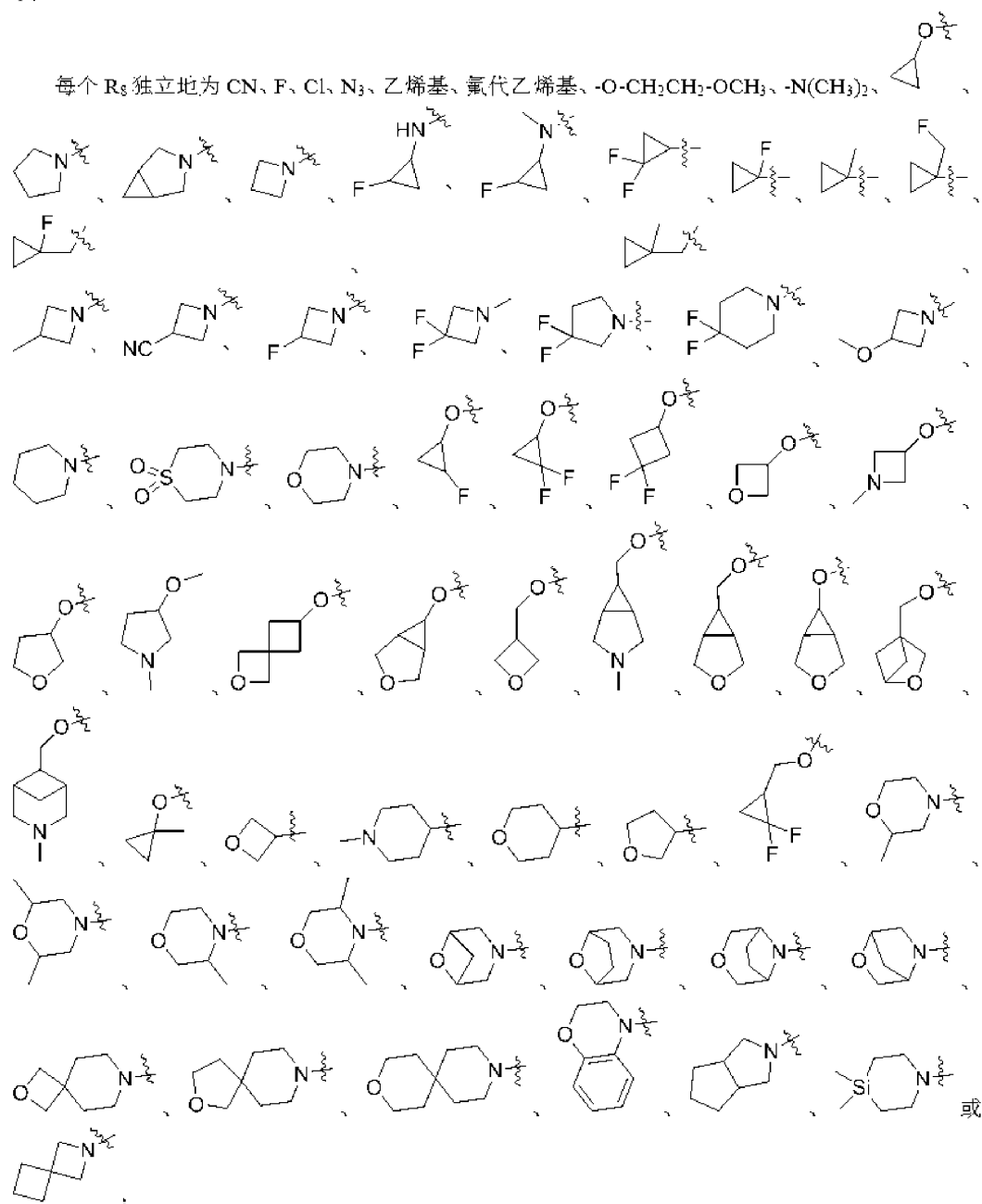
每个 R₇ 独立地为 H、=O、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、
5 -C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R₇ 独立地为 H、=O、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、或 C₂₋₄ 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R₇ 独立地为 H、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、或 C₂₋₄ 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

每个 R₈ 独立地为 H、D、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-SF₅、N₃、C₁₋₆ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-N(R₇')₂、-C(=O)N(R₇')₂、-NR₇'C(=O)-R₇'、-C(=O)-R₇'、
-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-R₈'、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S-(CH₂)_r-R₈'、-NR₇'-(CH₂)_r-R₈'
15 或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-5 个选自 R₈' 取代；在一些实施方案中，每个 R₈ 独立地为 H、D、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、N₃、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R₈ 独立地为 D、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、N₃、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₂ 烷基和 C₁₋₂ 烷氧基的基团取代；或者

25 每个 R₈ 独立地为 H、D、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-N(R₇')₂、-C(=O)N(R₇')₂、-NR₇'C(=O)-R₇'、-C(=O)-R₇'、
-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-R₈'、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基或者-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S-(CH₂)_r-R₈'、-NR₇'-(CH₂)_r-R₈'
或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-5 个选自 R₈' 取代；在一些实施方案中，每个 R₈ 独立地为卤素、氘、硝基、氰基、氨基、羟基、=O、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、
30 -SF₅、-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-R₈'、-(CH₂)_r-C₃₋₁₂ 环烷基、-(CH₂)_r-(3-12 元杂环烷基)、-O-(CH₂)_r-C₃₋₁₂ 环烷基、
-O-(CH₂)_r-(3-12 元杂环烷基)、-NR₇'-C₃₋₁₂ 环烷基、-NR₇'-(3-12 元杂环烷基)、-S-C₃₋₁₂ 环烷基、-S-(3-12 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(5 至 12 元杂芳基)、-(CH₂)_r-(6 至 12 元芳基)、-O-(CH₂)_r-(5-12 元杂芳基)、
-O-(CH₂)_r-(6-12 元芳基)、-NR₇'-(CH₂)_r-(5-12 元杂芳基)、-NR₇'-(CH₂)_r-(6-12 元芳基)、-N(R₇')₂、
-C(=O)N(R₇')₂、-NR₇'C(=O)-R₇'、-C(=O)-R₇'、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基或者-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基，所
35 述的烷基、烷氧基、CH₂、杂环烷基、环烷基、杂芳基或者芳基任选进一步被 1-5 个 R₈' 取代；或者

每个 R₈ 独立地为 H、D、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-SF₅、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、-S-(CH₂)_r-R₈'、-NR₇'-(CH₂)_r-R₈'
或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R₈ 独立地为 H、D、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₄

- 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R₈ 独立地为 H、D、OH、CN、F、Cl、Br、I、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；或者



所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至 3 个选自氘、卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或者氘代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_7' 独立地为 H、D、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、或者氘代 C_{1-4} 烷氧基，

5 所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至 3 个选自氘、卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基或者氘代 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_7' 独立地为 H、D、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、 $-NHC_{1-2}$ 烷基、 $-N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ 、或者氘代 C_{1-2} 烷氧基，

10 所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至 3 个选自氘、卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基或者氘代 C_{1-2} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_7' 独立地为 H、D、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基；或者

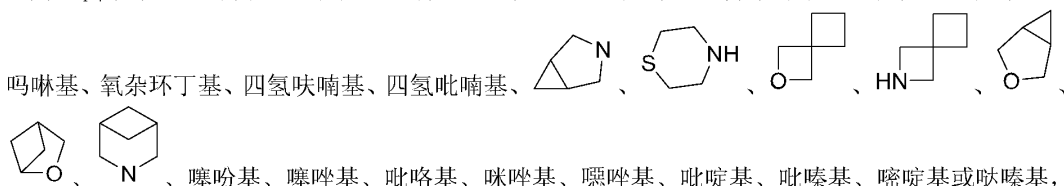
每个 R_7' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基；在一些实施方案中，每个 R_7' 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；在一些实施方案中，每个 R_7' 独立地为 H；

每个 R_8' 独立地为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-12} 碳环、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的

15 的 4-12 元杂环，所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和氘代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；所述碳环或杂环任选地被 1-5 个选自 R_8' 取代；在一些实施方案中，每个 R_8' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环

20 烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_8' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中， R_8' 独立地为 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、四氢吡咯基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、

25 吗啉基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、



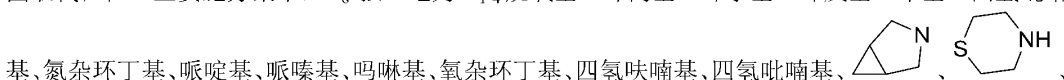
任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、和 C_{1-2} 烷氧基的基团取代；或者

30 每个 R_8' 独立地为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-12} 碳环、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环，所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和氘代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；所述碳环或杂环任选地被 1-5 个选自 R_8' 取代；在一些实施方案中，每个 R_8' 独立地为 H、D、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-12} 碳环、含有 1-3

35 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环，所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-2}$ 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基和氘代 C_{1-2} 烷氧基的基团取代；所述碳环或杂环任

选地被 1-5 个选自 R_8 取代；或者

- 每个 R_8 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-9} 碳环、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-10 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_8 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，每个 R_8 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中， R_8 独立地为 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、四氢吡咯基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、



噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

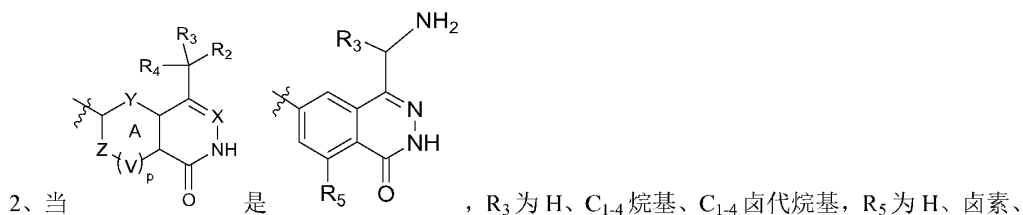
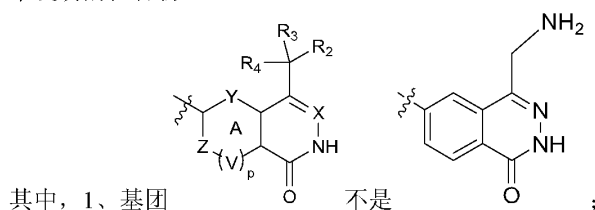
- R_8 选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或者烷氧基任选进一步被 1 至 5 个选自卤素、氘、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中， R_8 选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基或者烷氧基任选进一步被 1 至 3 个选自卤素、氘、氰基、氨基、羟基、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基的基团取代；在一些具体实施方式中， R_8 选自氘、F、Cl、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选进一步被 1 至 3 个选自 F、Cl、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基的基团取代；

每个 r 独立地为 0、1、2 或 3；在一些实施方案中，每个 r 独立地为 0、1 或 2；

p 为 0、1 或 2；在一些实施方案中，p 为 0 或 1；

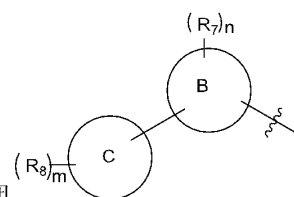
- n、m 独立地为 0-5 的整数；在一些实施方案中，n 为 0、1、2 或 3；在一些实施方案中，m 为 0、1、2、3 或 4；

本发明的化合物，

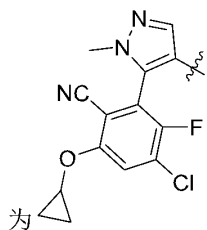


不是

， R_3 为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基， R_5 为 H、卤素、

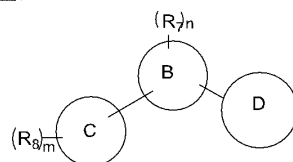


C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基，且 R₃ 和 R₅ 不同时为 H 时，基团

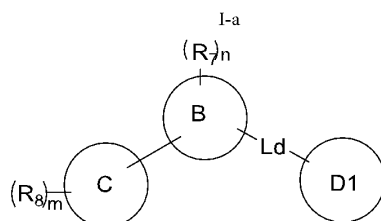


为

作为本发明更具体的第一技术方案，涉及一种式(I-a)、(I-b)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，

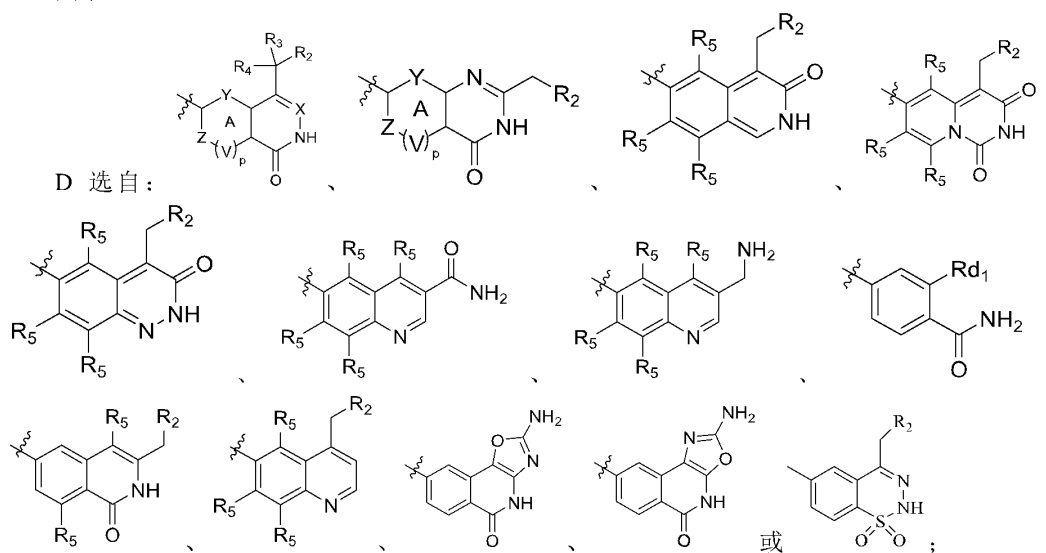


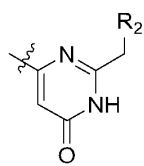
5



I-b

其中，





D1 选自: ;

Ld 选自 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基;

Rd1 选自 5 元杂芳基, 所述的杂芳基任选被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代;

5 X 选自 CR₁ 或 N;

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、C(R₅)₂、NR₆、N、O 或 S, 且 O 和 S 总数不大于 1;

环 A 为苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基;

环 B 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环;

10 环 C 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环;

R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤素、CN、OH、NH₂ 或 COOH, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

R₂ 为 OH、NH₂、-CH₂NH₂ 或 -NH-OH;

R₃、R₄ 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

作为选择, R₃、R₄ 一起形成=NH;

每个 R₅ 独立地为 H、D、=O、OH、C₁₋₄ 烷基、CN、卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代;

R₆ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

每个 R₇ 独立地为 H、=O、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代;

每个 R₈ 独立地为 H、D、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-SF₅、N₃、C₁₋₆ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-N(R₇')₂、-C(=O)N(R₇')₂、-NR₇'C(=O)-R₇'、-C(=O)-R₇'、-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-R₈'、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S-(CH₂)_r-R₈'、-NR₇'-(CH₂)_r-R₈' 或 -(CH₂)_r-R₈', 所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-5 个选自 R₈' 取代;

每个 R₇' 独立地为 H、D、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、或者氘代 C₁₋₆ 烷氧基, 所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至 3 个选自氘、卤素、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或者氘代 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代;

每个 R₈' 独立地为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₂ 碳环、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子

的 4-12 元杂环, 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基和氘代 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代; 所述碳环或杂环任选地被 1-5 个选自 R₈ 取代;

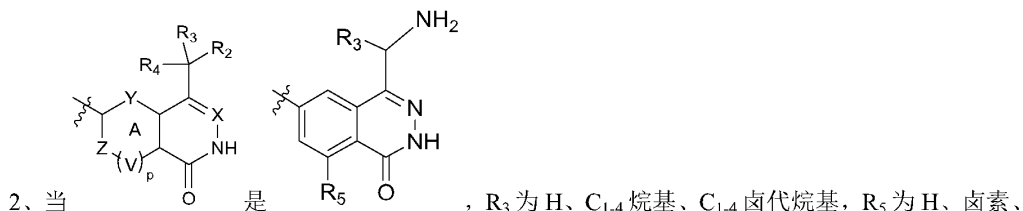
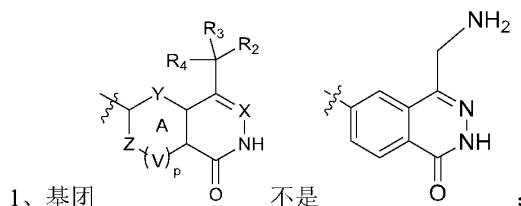
- 5 R₈ 选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, 所述烷基或者烷氧基任选进一步被 1 至 5 个选自卤素、氘、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代;

每个 r 独立地为 0、1、2 或 3;

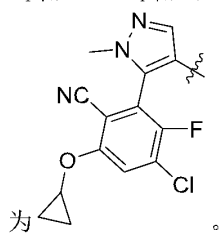
p 为 0、1 或 2;

n、m 独立地为 0-5 的整数;

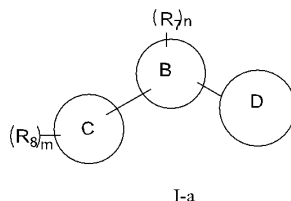
- 10 条件是,



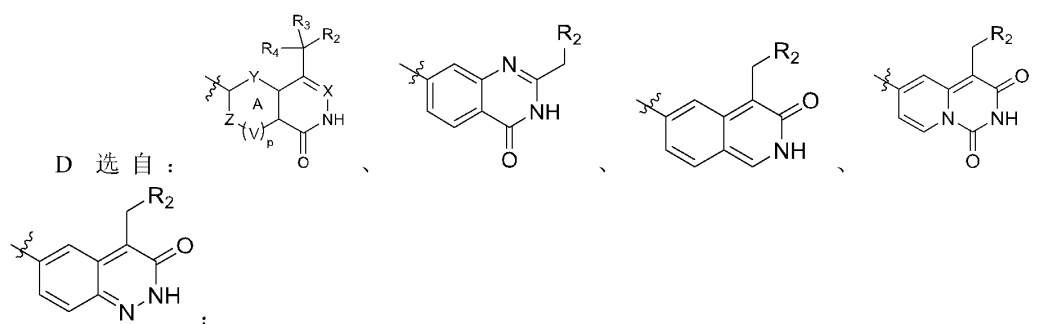
C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基, 且 R₃ 和 R₅ 不同时为 H 时, 基团



- 15 作为本发明更具体的第二技术方案, 提供一种式(I-a)所示的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐,



其中,



X 选自 CR₁ 或 N;

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、C(R₅)₂、NR₆、N、O 或 S, 且 O 和 S 总数不大于 1;

5 环 A 为苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基;

环 B 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环;

环 C 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环;

10 R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤素、CN、OH、NH₂ 或 COOH, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

R₂ 为 OH、NH₂、-CH₂NH₂ 或 -NH-OH;

R₃、R₄ 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

15 作为选择, R₃、R₄ 一起形成=NH;

每个 R₅ 独立地为 H、D、=O、OH、C₁₋₄ 烷基、CN、卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代;

20 R₆ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

每个 R₇ 独立地为 H、=O、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代;

25 每个 R₈ 独立地为 H、D、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-N(R₇')₂、-C(=O)N(R₇')₂、-NR₇'C(=O)-R₇'、-C(=O)-R₇'、-(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-R₈'、-S-C₁₋₆ 烷基、-S(O)-C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S-(CH₂)_r-R₈'、-NR₇'-(CH₂)_r-R₈'、-(CH₂)_r-R₈'或者 N₃, 所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-5 个选自 R₈'取代;

30 每个 R₇'独立地为 H、D、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、或者氘代 C₁₋₆ 烷氧基, 所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至 3 个选自氘、卤素、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基或者氘代 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代;

每个 R₈'独立地为 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₂ 碳环、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子

的 4-12 元杂环, 所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基和氘代 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代; 所述碳环或杂环任选地被 1-5 个选自 R₈ 取代;

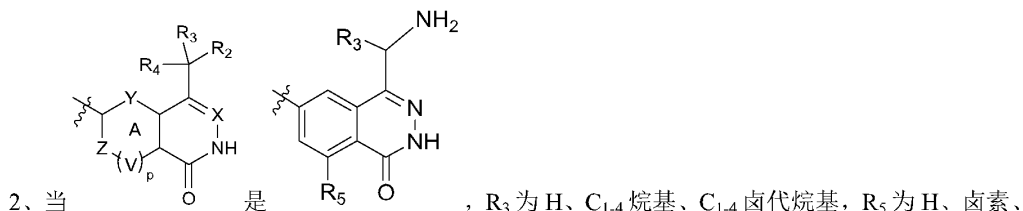
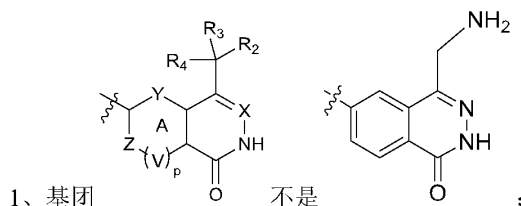
- 5 R₈ 选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, 所述烷基或者烷氧基任选进一步被 1 至 5 个选自卤素、氘、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代;

每个 r 独立地为 0、1、2 或 3;

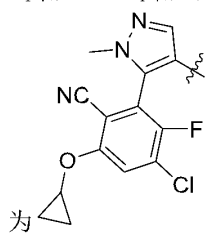
p 为 0、1 或 2;

n、m 独立地为 0-5 的整数;

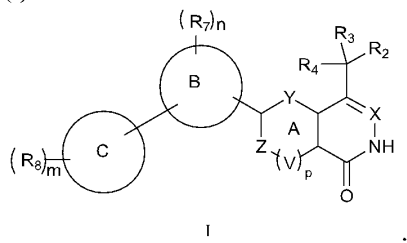
- 10 条件是,



C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基, 且 R₃ 和 R₅ 不同时为 H 时, 基团

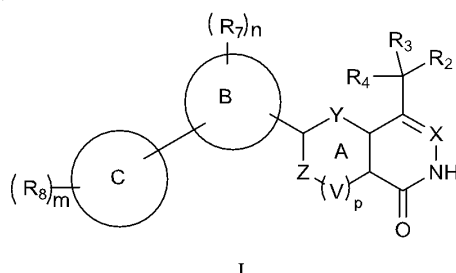


- 15 作为本发明更具体的第三技术方案, 式(I-a)化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药理学上可接受的盐, 具有如下式(I)结构:



其他基团定义与前文任意技术方案一致。

作为本发明更具体的第四技术方案, 提供了式(I)所示的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐,



I

其中, X 选自 CR₁ 或 N;

5 Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、C(R₅)₂、NR₆、N、O 或 S, 且 O 和 S 总数不大于 1;

环 A 为苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基;

环 B 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环;

环 C 为 C₃₋₁₂ 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环;

10 R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤素、CN、OH、NH₂ 或 COOH, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

R₂ 为 OH、NH₂、-CH₂NH₂ 或 -NH-OH; 或者 R₂ 为 OH、NH₂ 或 -NH-OH;

R₃、R₄ 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

15 每个 R₅ 独立地为 H、D、=O、OH、C₁₋₄ 烷基、CN、卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

20 R₆ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基; 所述烷基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代;

每个 R₇ 独立地为 H、=O、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代;

25 每个 R₈ 独立地为 H、D、=O、OH、CN、卤素、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-SF₅、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、-S-(CH₂)_r-R₈'、-NR₇'-(CH₂)_r-R₈' 或 -(CH₂)_r-R₈', 所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代;

每个 R₇' 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基;

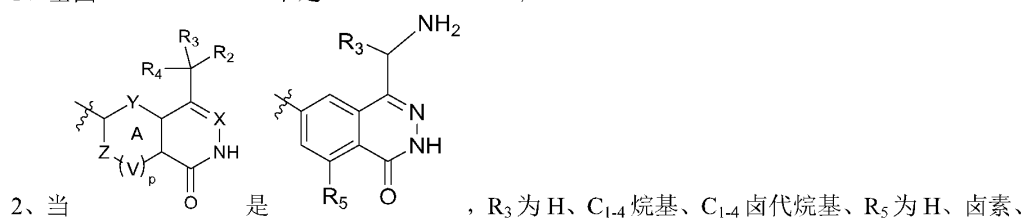
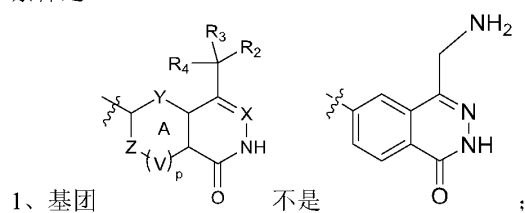
30 每个 R₈' 独立地为 H、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₉ 碳环、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-10 元杂环, 所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-C(O)NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)NH₂、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代;

每个 r 独立地为 0、1、2 或 3;

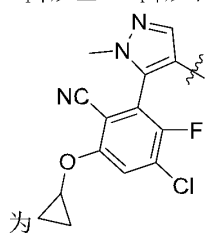
p 为 0、1 或 2;

n、m 独立地为 0-5 的整数；

条件是，

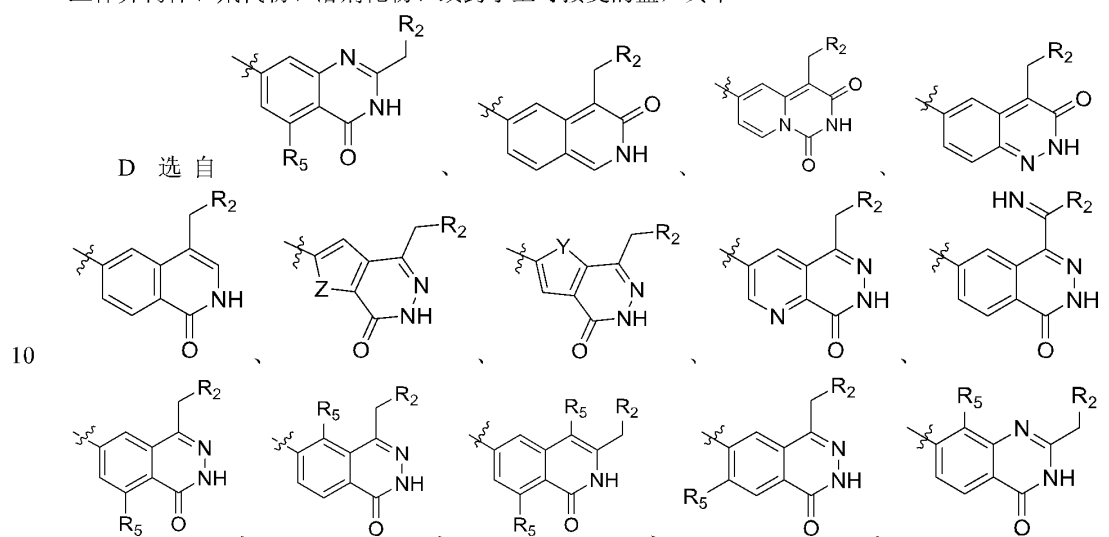


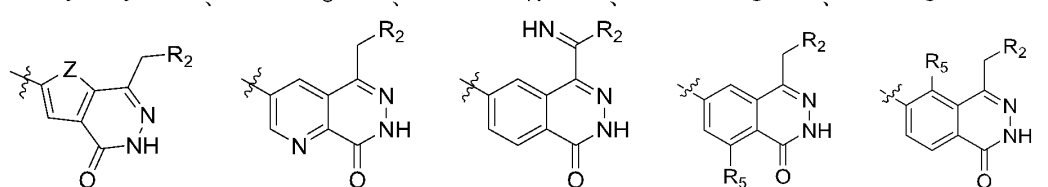
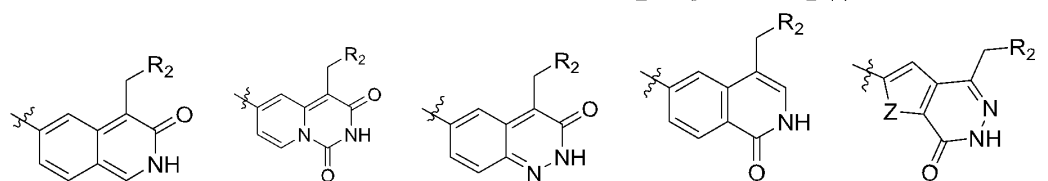
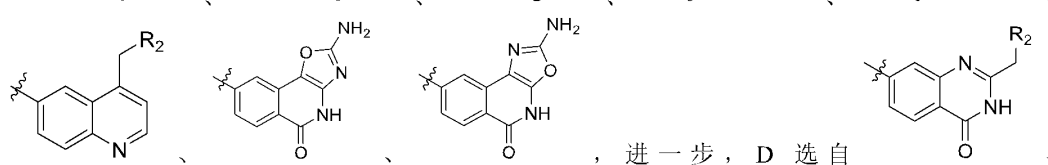
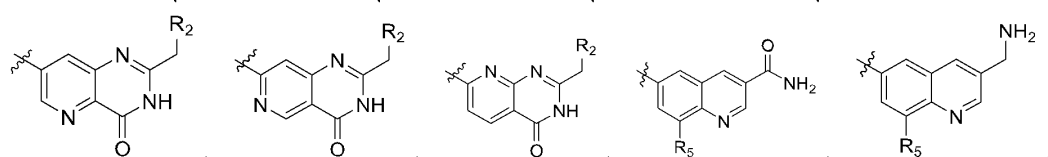
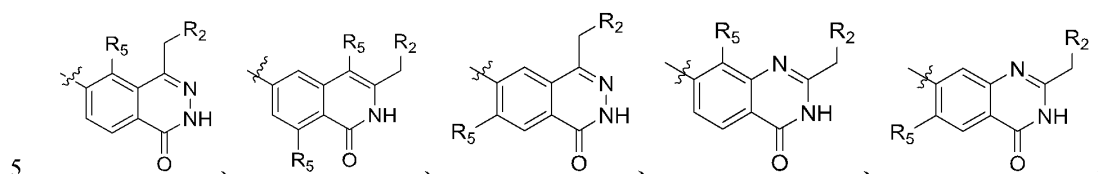
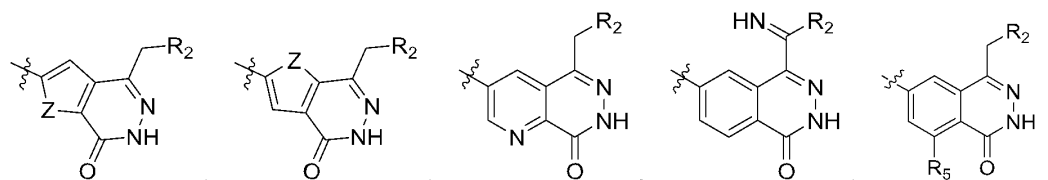
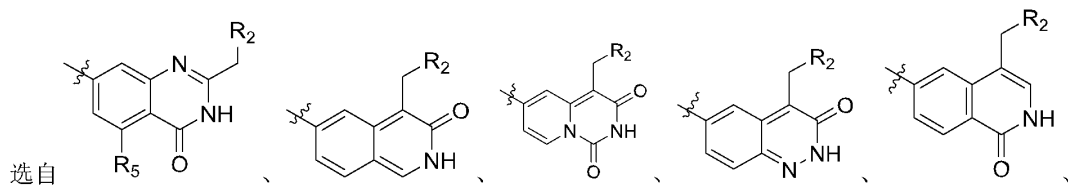
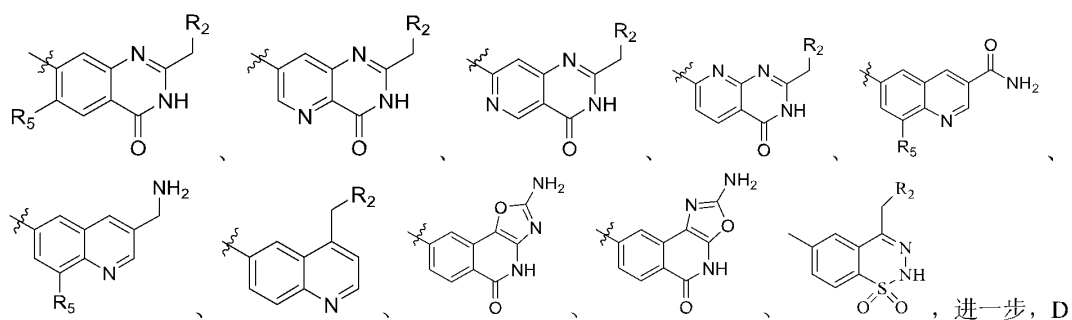
5 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基，且 R₃ 和 R₅ 不同时为 H 时，基团

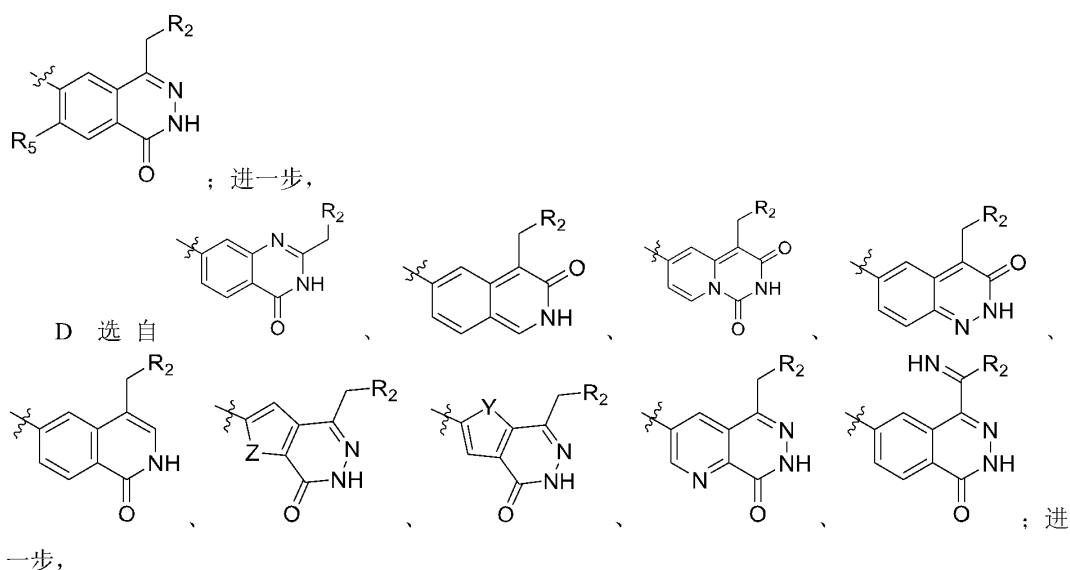


为  。

作为本发明更具体的第五技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中





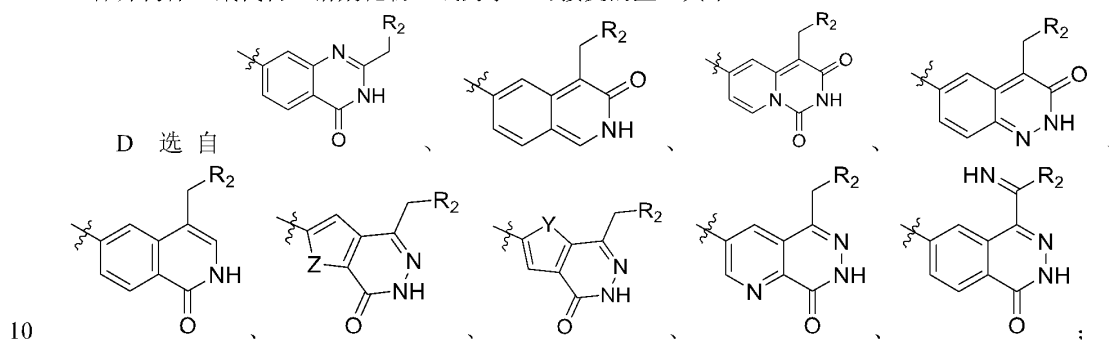


5

D 选自

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

作为本发明更具体的第六技术方案, 式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药理学上可接受的盐, 其中



10

其他基团定义与前文任意技术方案一致。

作为本发明更具体的第七技术方案, 式(I-a)、式(I-b)、式(I)所示的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药理学上可接受的盐,

其中, X 选自 CR₁ 或 N;

15

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、N、O 或 S, 且 O 和 S 总数不大于 1;

环 A 为苯基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基;

环 B 为苯基、C₃₋₆ 的环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元芳基;

20

环 C 为苯基、C₃₋₆ 的环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元芳基;

R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、卤素、CN, 所述烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN 和 OH 的基团

取代;

R_2 为 OH、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 或 $-NH-OH$; 或者 R_2 为 OH、 NH_2 或 $-NH-OH$;

R_3 、 R_4 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、CN、OH 或 NH_2 ; 所述烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代;

- 5 每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 NH_2 的基团取代; 在某些实施方案中, 每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代; 或者每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基, 所述烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代;

- 15 每个 R_7 独立地为 H、=O、D、OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N(R_7')_2$ 、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基, 所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

- 20 每个 R_8 独立地为 H、D、=O、OH、CN、卤素、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONR_7'C_{1-4}$ 烷基、 $-NR_7'COC_{1-4}$ 烷基、 $N(R_7')_2$ 、 $-O-(CH_2)_r-R_8'$ 、或 $-(CH_2)_r-R_8'$, 所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

每个 R_7' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基;

- 25 每个 R_8' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基, 所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代; 或者, 每个 R_8' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基, 所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

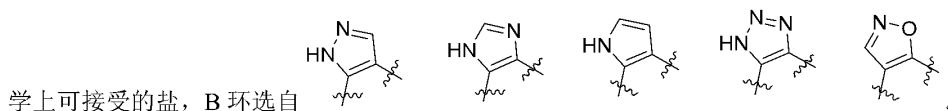
每个 r 独立地为 0、1 或 2;

p 为 0 或 1;

n 、 m 独立地为 0、1、2、3 或 4;

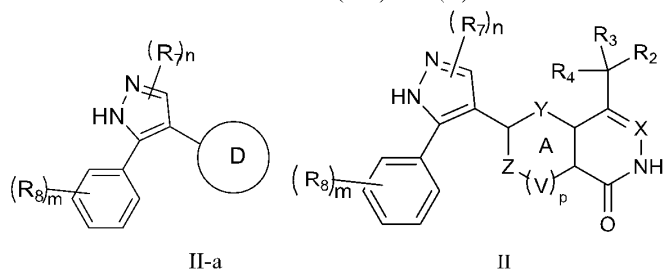
其余基团如第一、二、三、四、五、六任一技术方案所述。

- 35 作为本发明更具体的第八技术方案, 本发明化合物, 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药



作为本发明更具体的第九技术方案, 式(I-a)、式(I)所示的化合物, 其立体异构体、氘代物、溶

剂化物、或药学上可接受的盐，所述化合物具有(II-a)、式(II)的结构：



其余基团如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八技术方案所述。

作为本发明更具体的第十技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其
5 立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，

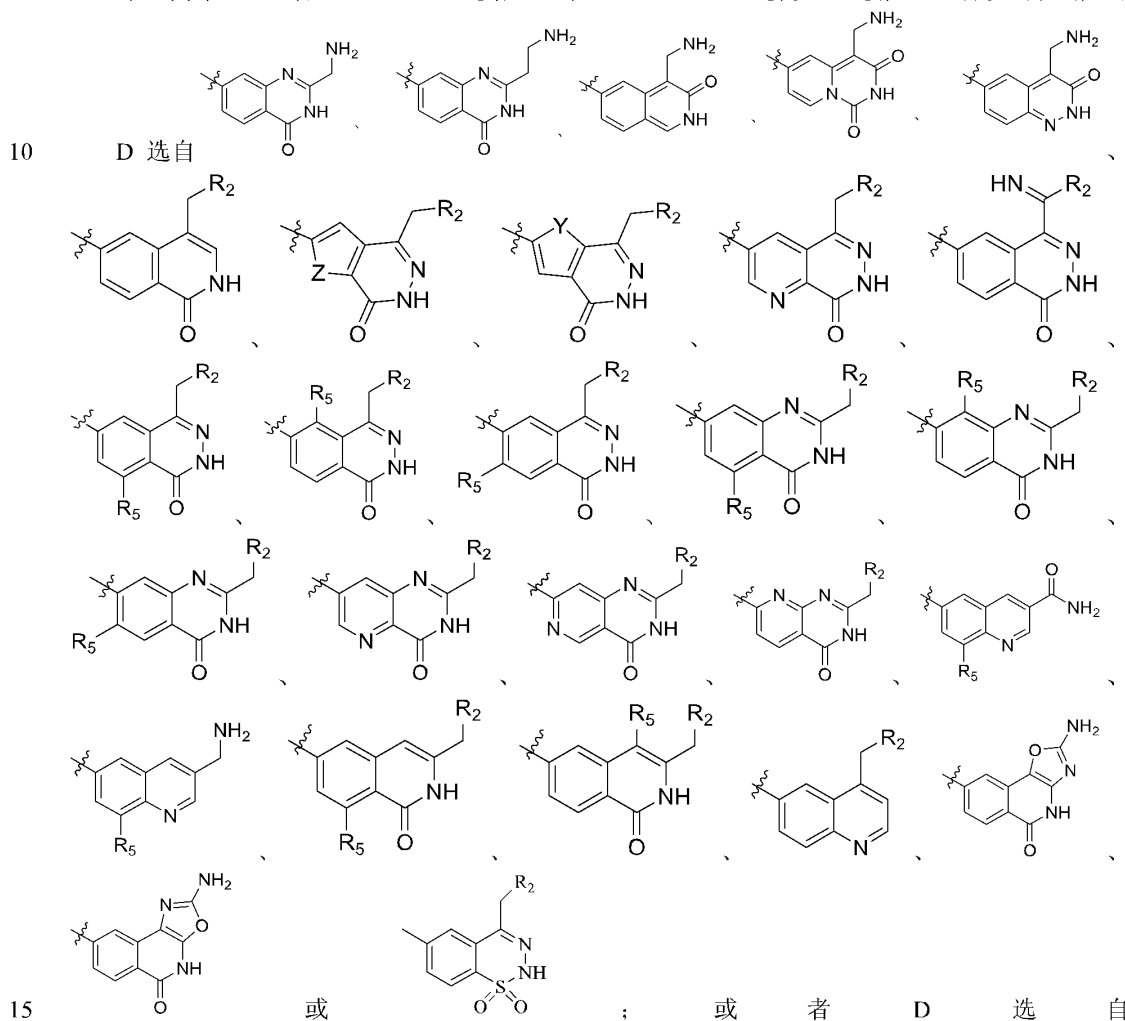
其中,

X 选目

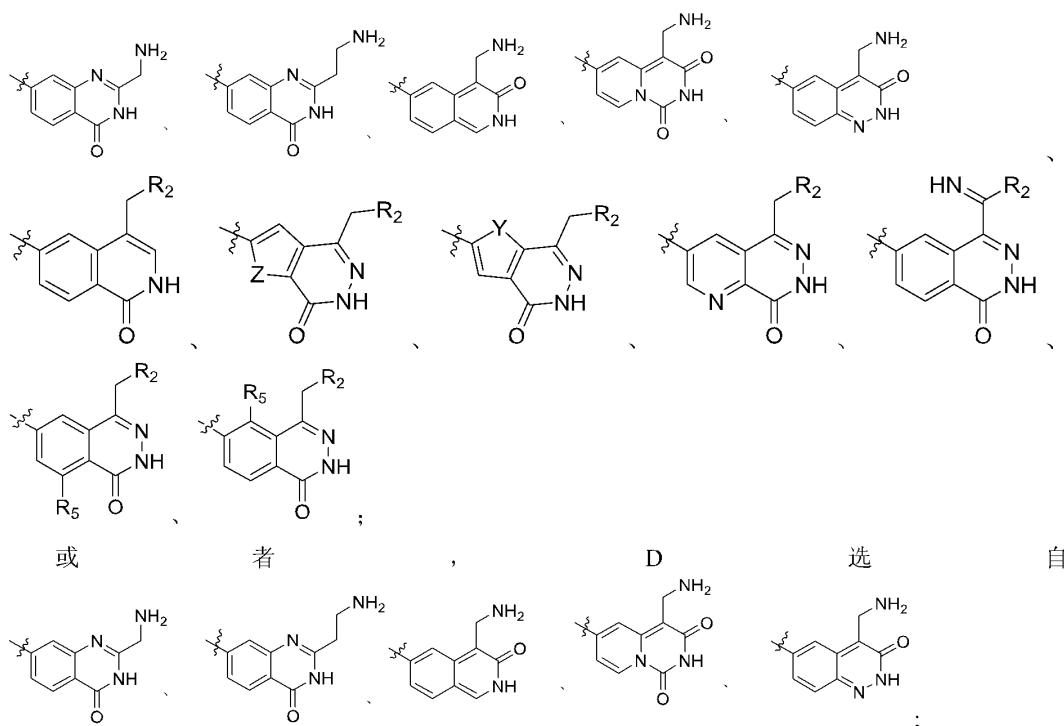
X 选自 CR₁ 或 N;

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；

环 A 为苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基；



15 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{O} \diagup \text{S} \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$; 或 者 D 选 自



R_1 为 H、D、 C_{1-4} 烷基、F、Cl、Br、I 或 CN，所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN 和 OH 的基团取代；

R_2 为 OH、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 或 $-NH-OH$ ；

R_3 、 R_4 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基或 CN；所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH、甲氧基、和 NH_2 的基团取代；在某些实施方案中，每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；或者，每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

每个 R_7 独立地为 H、D、OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N(R_7')_2$ 、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

每个 R_8 独立地为 H、D、OH、CN、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 N_3 、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONR_7'C_{1-4}$ 烷基、 $-NR_7'COC_{1-4}$ 烷基、 $N(R_7')_2$ 、 $-O-(CH_2)_r-R_8'$ 、或 $-(CH_2)_r-R_8'$ ，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；或者，每个 R_8 独立地为 H、D、OH、CN、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、

-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、或-(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

每个 R₇' 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基；

每个 R₈' 独立地为 H、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；或者，每个 R₈' 独立地为 H、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

每个 r 独立地为 0、1 或 2；

p 为 0 或 1；

n 为 0、1、2 或 3；

m 为 0、1、2、3 或 4；

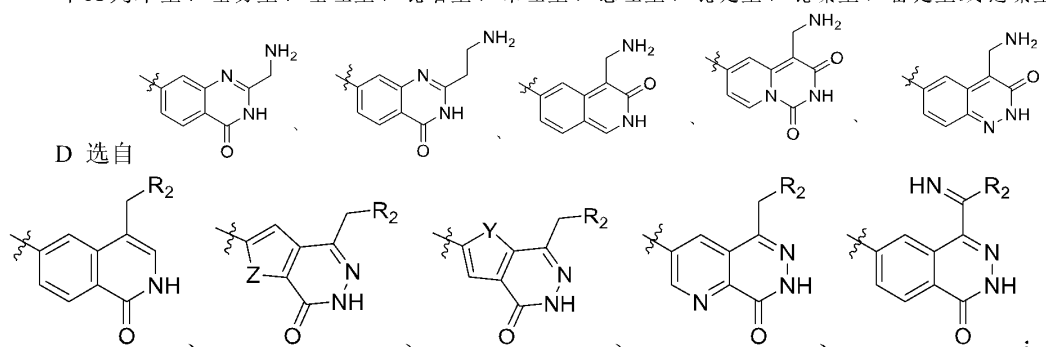
其余基团如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九技术方案所述。

作为本发明更具体的第十一技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

X 选自 CR₁ 或 N；

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；

环 A 为苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基；



R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、F、Cl、Br、I 或 CN，所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN 和 OH 的基团取代；

R₂ 为 OH、NH₂、-CH₂NH₂ 或 -NH-OH；

R₃、R₄ 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基或 CN；所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₅ 独立地为 H、D、OH、C₁₋₄ 烷基、CN、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、或 C₂₋₄ 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₇ 独立地为 H、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、或 C₂₋₄ 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

每个 R_8 独立地为 H、D、OH、CN、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONR_7'C_{1-4}$ 烷基、 $-NR_7'COC_{1-4}$ 烷基、 $N(R_7')_2$ 、 $-O-(CH_2)_r-R_8'$ 、或 $-(CH_2)_r-R_8'$ ，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

每个 R_7' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基；

- 5 每个 R_8' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

每个 r 独立地为 0、1 或 2；

p 为 0 或 1；

- 10 n 为 0、1、2 或 3；

m 为 0、1、2、3 或 4；

其余基团如前文任意技术方案所述。

作为本发明更具体的第十二技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，

- 15 X 选自 CR_1 或 N；

Y、Z 和 V 独立地为 CR_5 、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；

环 A 为苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基；

R_1 为 H、D、 C_{1-4} 烷基、F、Cl、Br、I 或 CN，所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN 和 OH 的基团取代；

- 20 R_2 为 OH、 NH_2 或 $-NH-OH$ ；

R_3 、 R_4 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基或 CN；所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

每个 R_5 独立地为 H、D、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH_2 的

- 25 基团取代；

每个 R_7 独立地为 H、D、OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N(R_7')_2$ 、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

- 30 每个 R_8 独立地为 H、D、OH、CN、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONR_7'C_{1-4}$ 烷基、 $-NR_7'COC_{1-4}$ 烷基、 $N(R_7')_2$ 、 $-O-(CH_2)_r-R_8'$ 、或 $-(CH_2)_r-R_8'$ ，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

每个 R_7' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基；

每个 R_8' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或

- 35 杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

每个 r 独立地为 0、1 或 2；

p 为 0 或 1；

n 为 0、1、2 或 3；

m 为 0、1、2、3 或 4；

其余基团如前文任一技术方案所述。

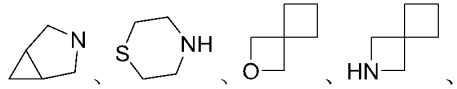
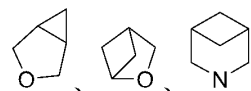
作为本发明更具体的第十三技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，

每个 R_8 独立地为 D、CN、F、Cl、Br、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 N_3 、 C_{1-4} 烷基、 $-O-(CH_2)_r-R_8'$ 、或 5 $-(CH_2)_r-R_8'$ ，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的基团取代；

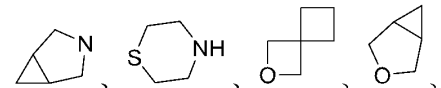
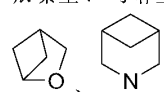
其他基团定义如前文任意技术方案。

作为本发明更具体的第十四技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

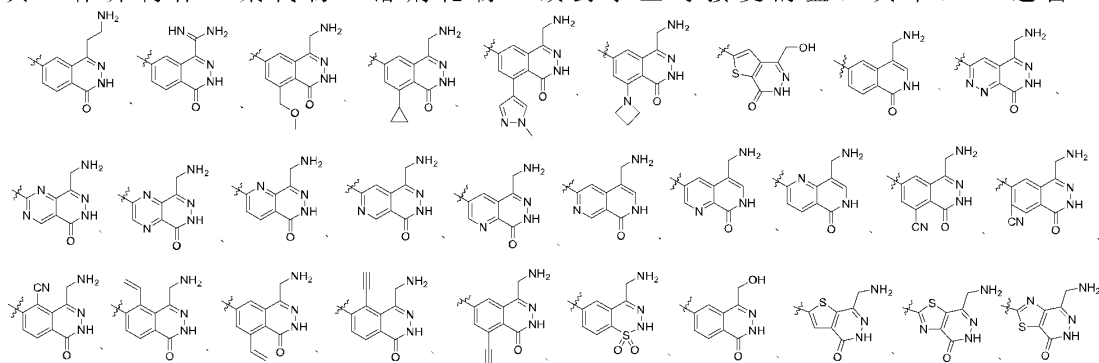
10 R_8' 独立地为 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、四氢吡咯基、氮杂环丁基、哌啶基、

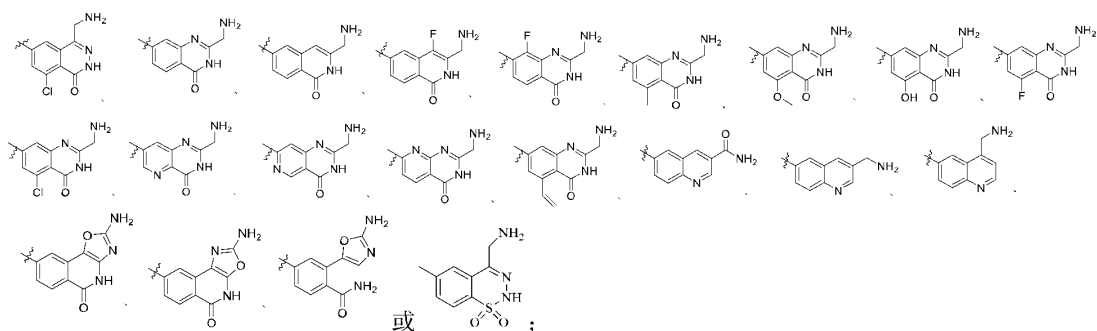
哌嗪基、吗啉基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、、、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、和 C_{1-2} 烷氧基的基团取代；或者，

15 R_8' 独立地为 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、四氢吡咯基、氮杂环丁基、哌啶基、

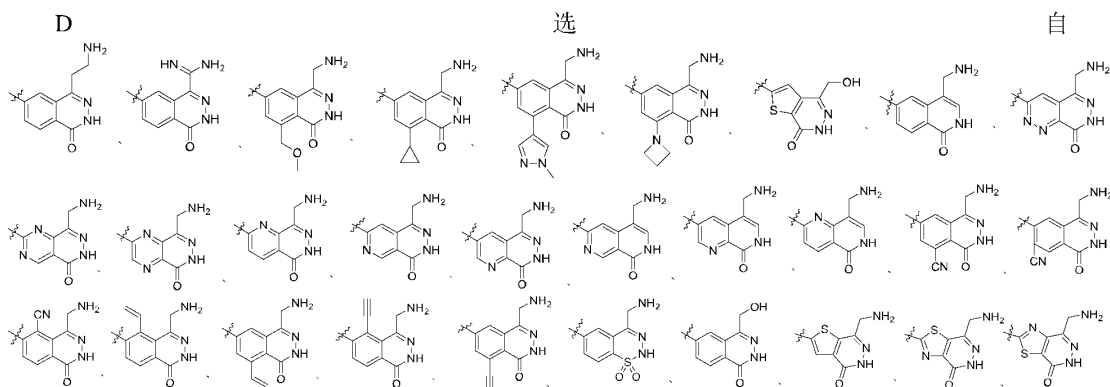
哌嗪基、吗啉基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、、、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、=O、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；其余基团如前文任意技术方案所述。

20 作为本发明更具体的第十五技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，D 选自





或



5

;

其他基团定义与前文任一技术方案一致。

作为本发明更具体的第十六技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，

10 其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

R_8 选自 $-O-(CH_2)_r-R_8$ 、3-12 元杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基、 $-O-(CH_2)_r-C_{3-12}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_r-(3-12$ 元杂环烷基)或 $-N(R_7)_2$ ，所述 CH_2 、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R_8 取代，优选所述环烷基进一步被 1-3 个 R_8 取代；

15 每个 R_7 各自独立选自氢、氘、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基或者氘代 C_{1-4} 烷氧基；

R_8 选自 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选进一步被 1 至 5 个选自氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基或者氘代 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

每个 R_8 各自独立地选自氘、 $=O$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选进一步被 1 至 3 个选自卤素、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

20 其他基团定义与前文一致。

作为本发明更具体的第十七技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

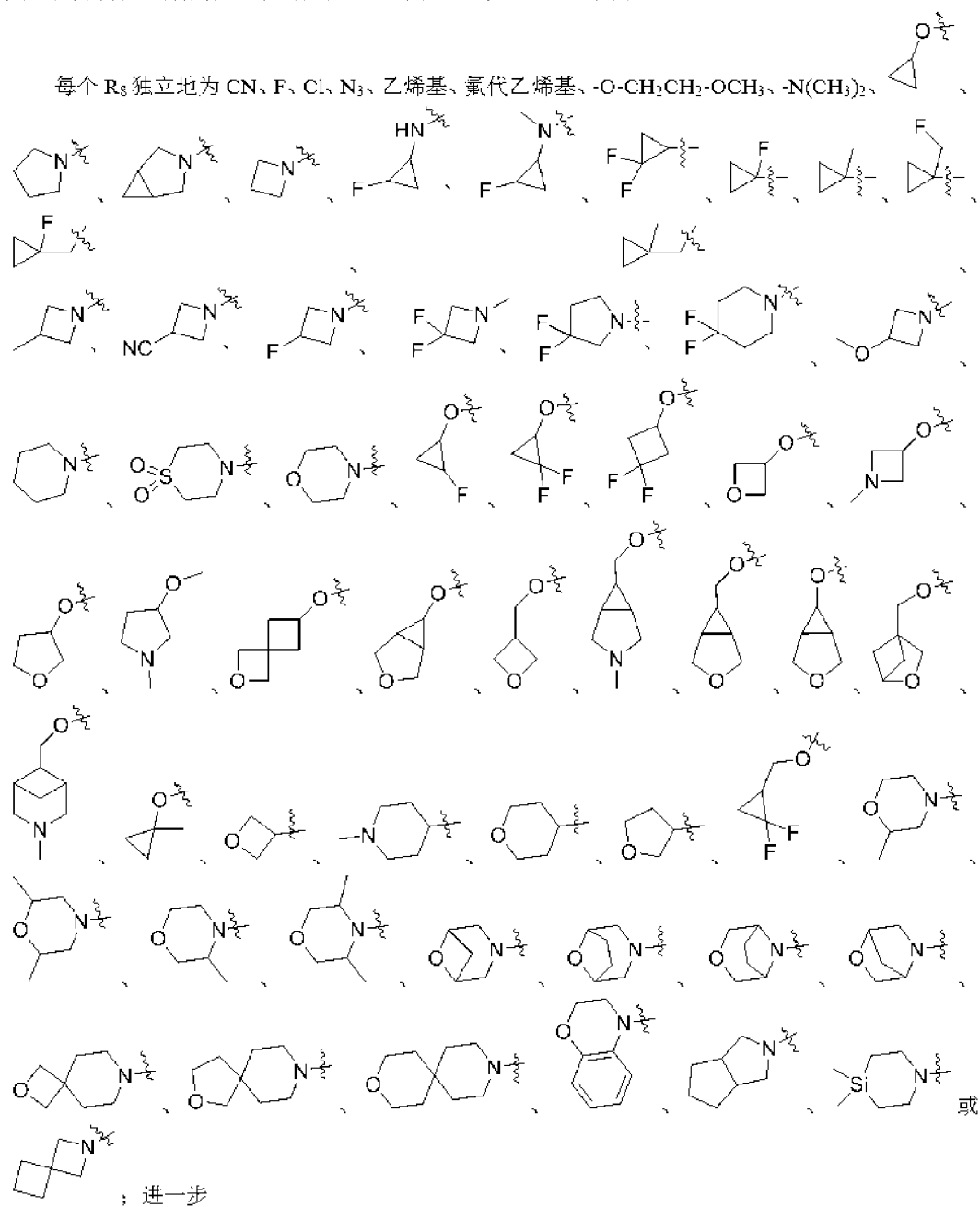
25 R_8 选自 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-CH_3$ 、4-6 元单环杂环烷基、5-8 元并环杂环烷基、5-11 元螺环杂环烷基、5-8 元桥环杂环烷基、 $-O-(CH_2)_r-C_{3-8}$ 单环杂环烷基、 $-O-(CH_2)_r-4-6$ 元单环杂环烷基、 $-O-(CH_2)_r-5-8$ 元并环杂环烷基、 $-O-(CH_2)_r-5-8$ 元螺环杂环烷基、 $-O-(CH_2)_r-5-8$ 元桥环杂环烷基或 $-N(CH_3)_2$ ，所述杂环烷基、环烷基任选进一步被 1-3 个 R_8 取代，优选所述环烷基进一步被 1-3 个 R_8 取代；

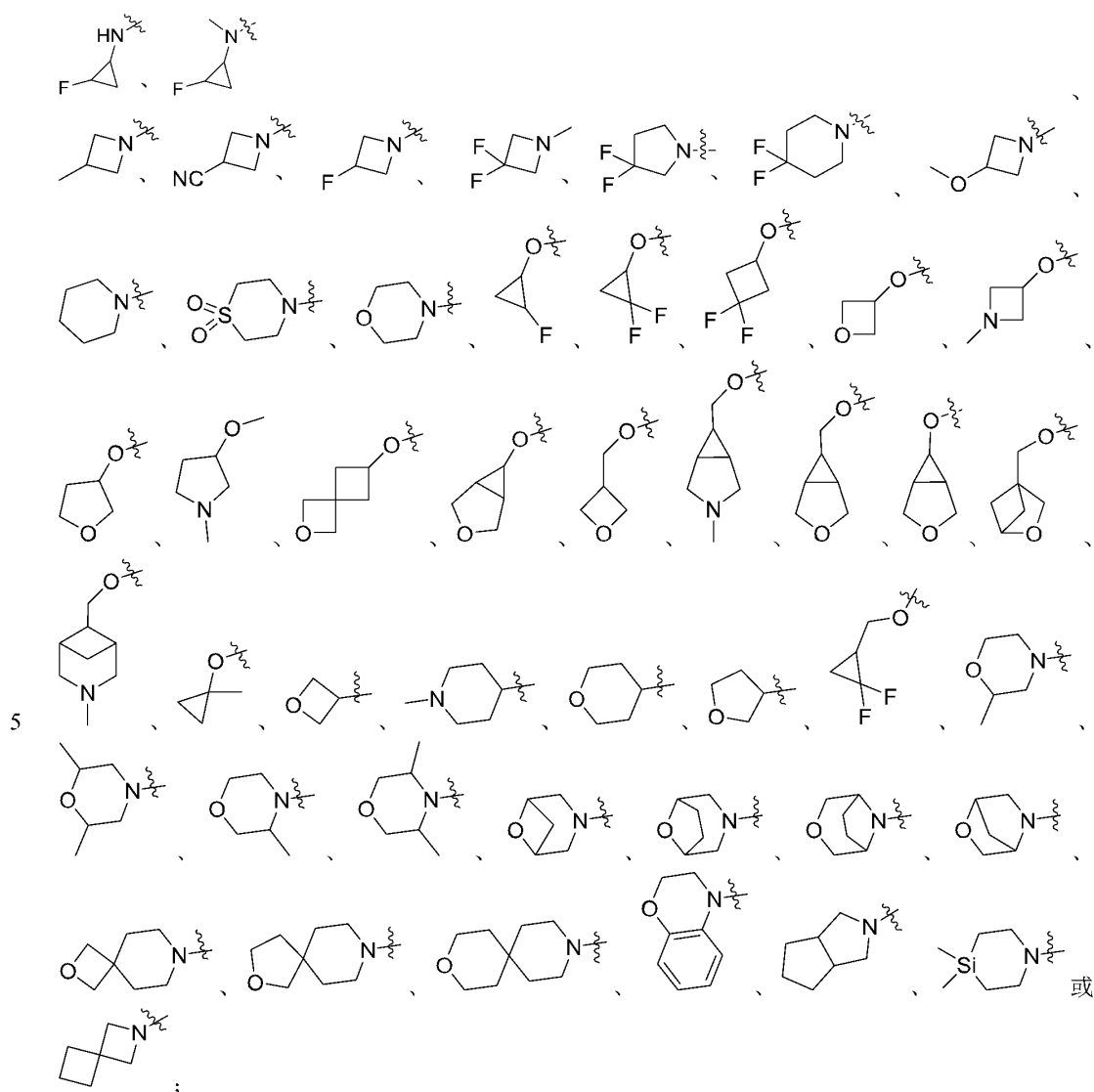
R_8 各自独立地选自氘、 $=O$ 、F、Cl、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选进一步被 1 至 3 个选自 F、Cl、氘、羟基、甲基、乙基、

丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基的基团取代；

其他基团定义与前文一致。

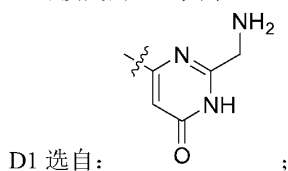
作为本发明更具体的第十八技术方案，式(I-a)、式(I-b)、式(I)、式(II-a)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，





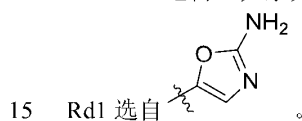
其他基团定义与前文一致。

10 作为本发明更具体的第十九技术方案，式(I-b)化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，



Ld 选自 C₂₋₄ 烯基, 在某些实施方案中, Ld 选自 ;

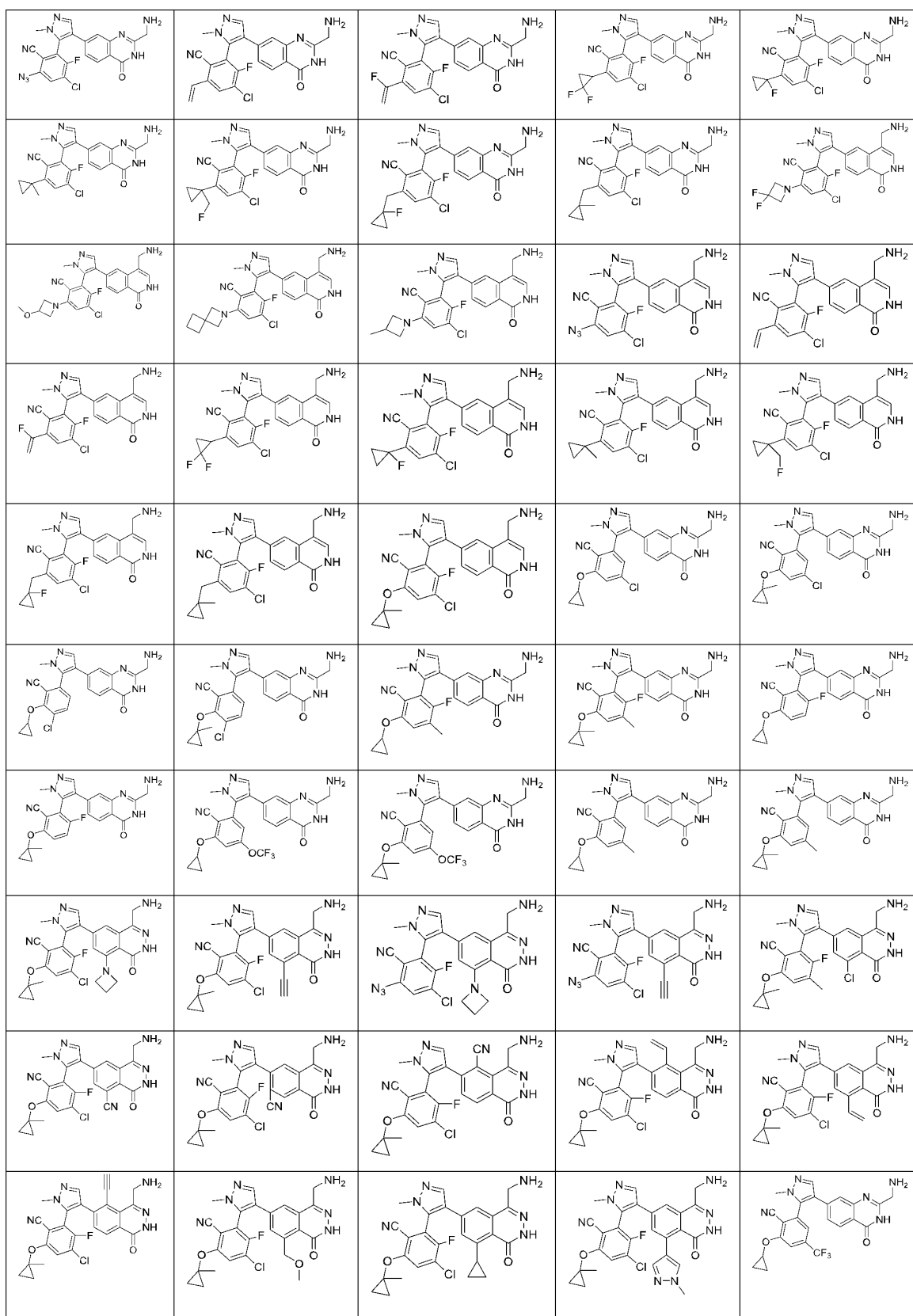
Rd1 选自 5 元杂芳基，所述的杂芳基任选被 1-2 个选自 NH_2 的基团取代，在某些实施方案中，

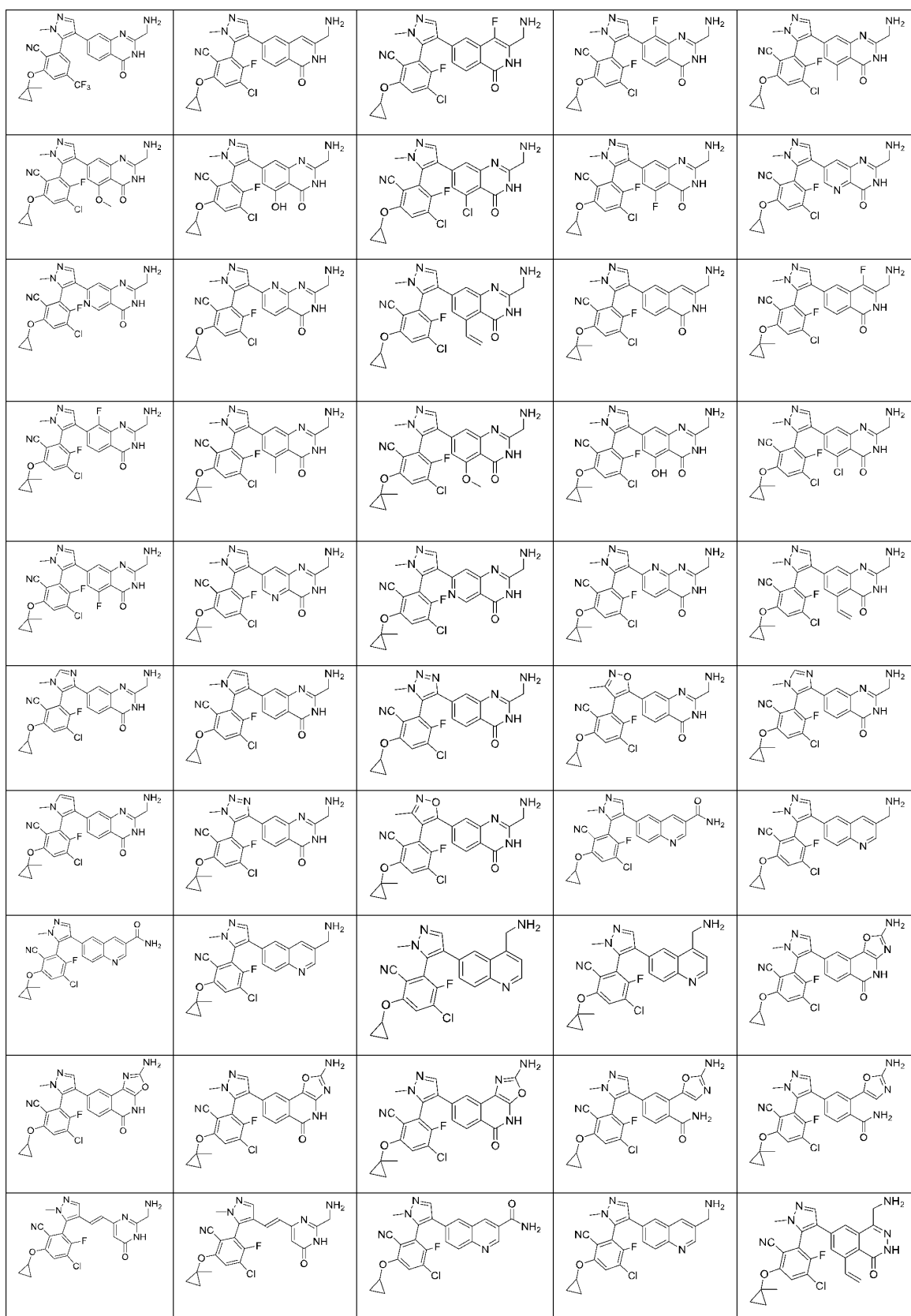


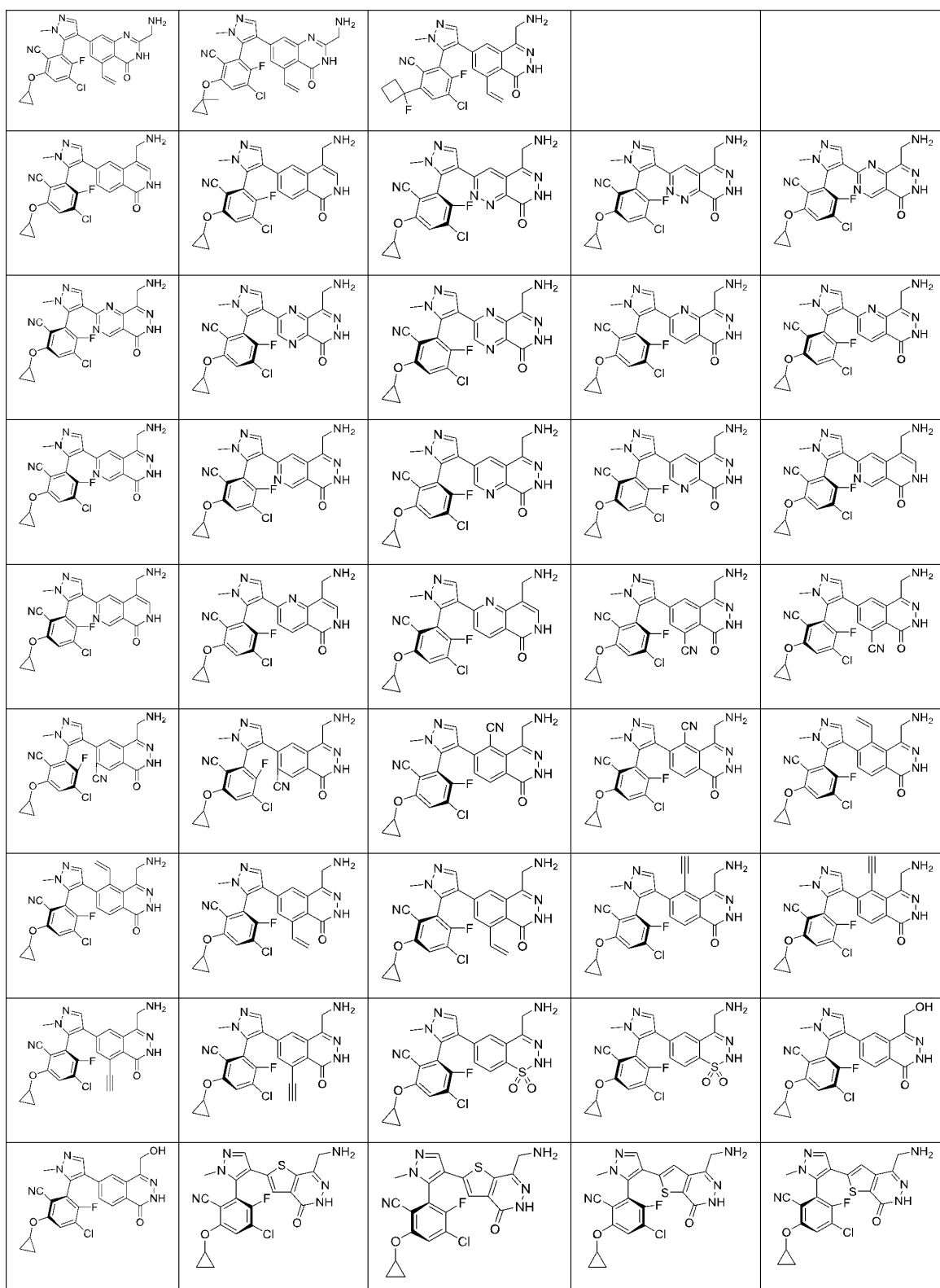
作为本发明更具体的第二十技术方案，本发明的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、

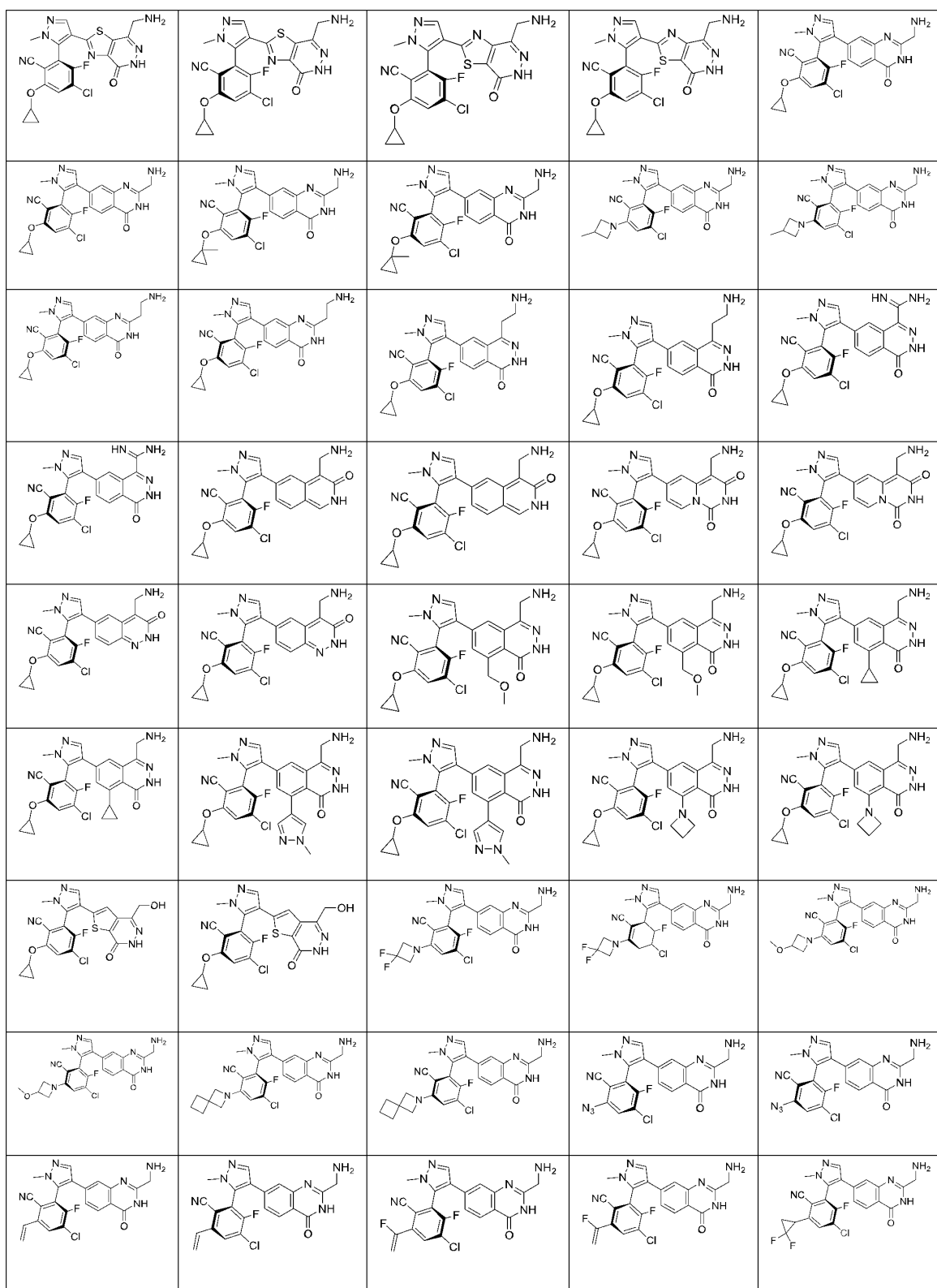
或药学上可接受的盐，所述化合物选自以下表 1 结构。

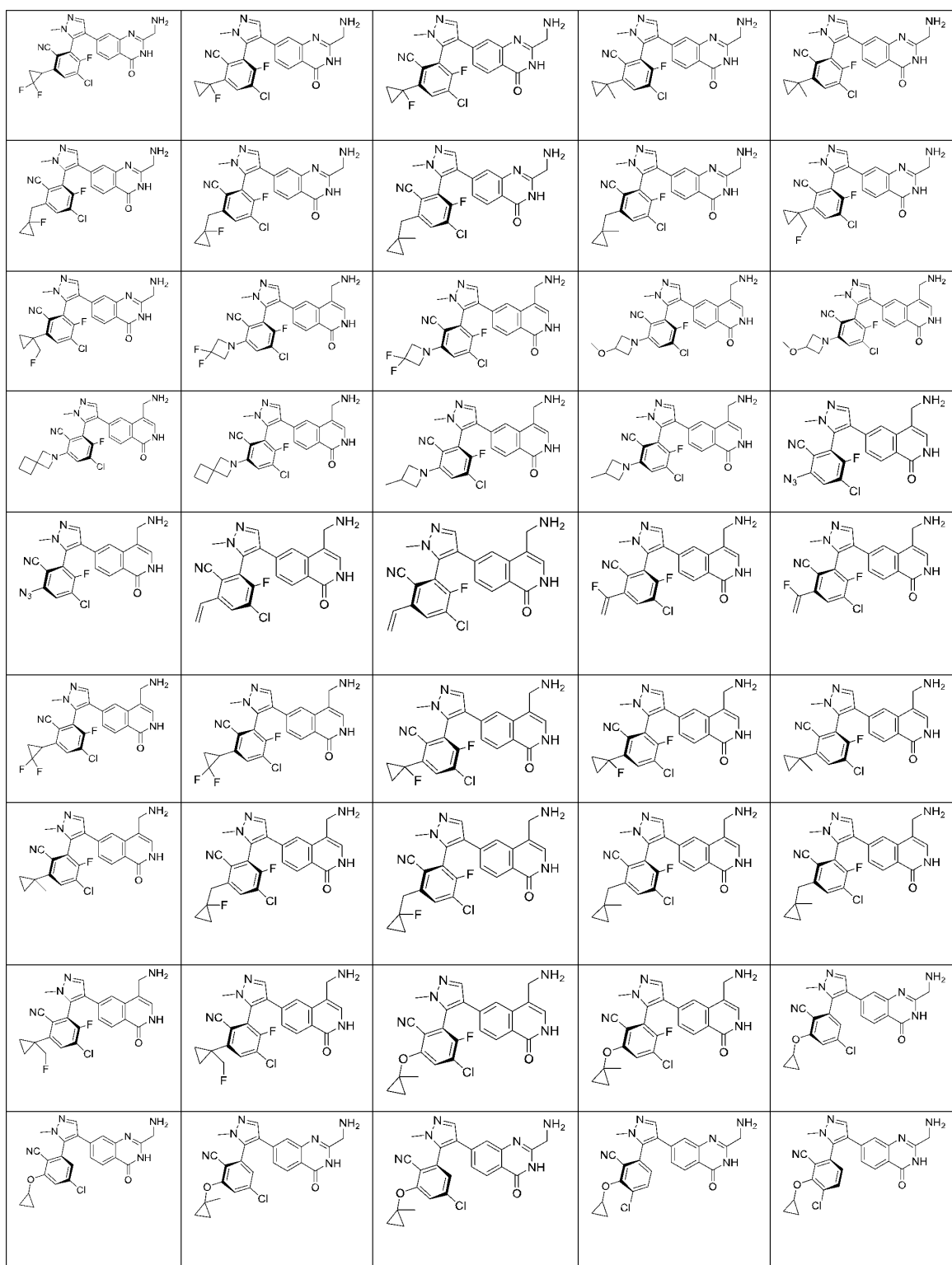
表 1

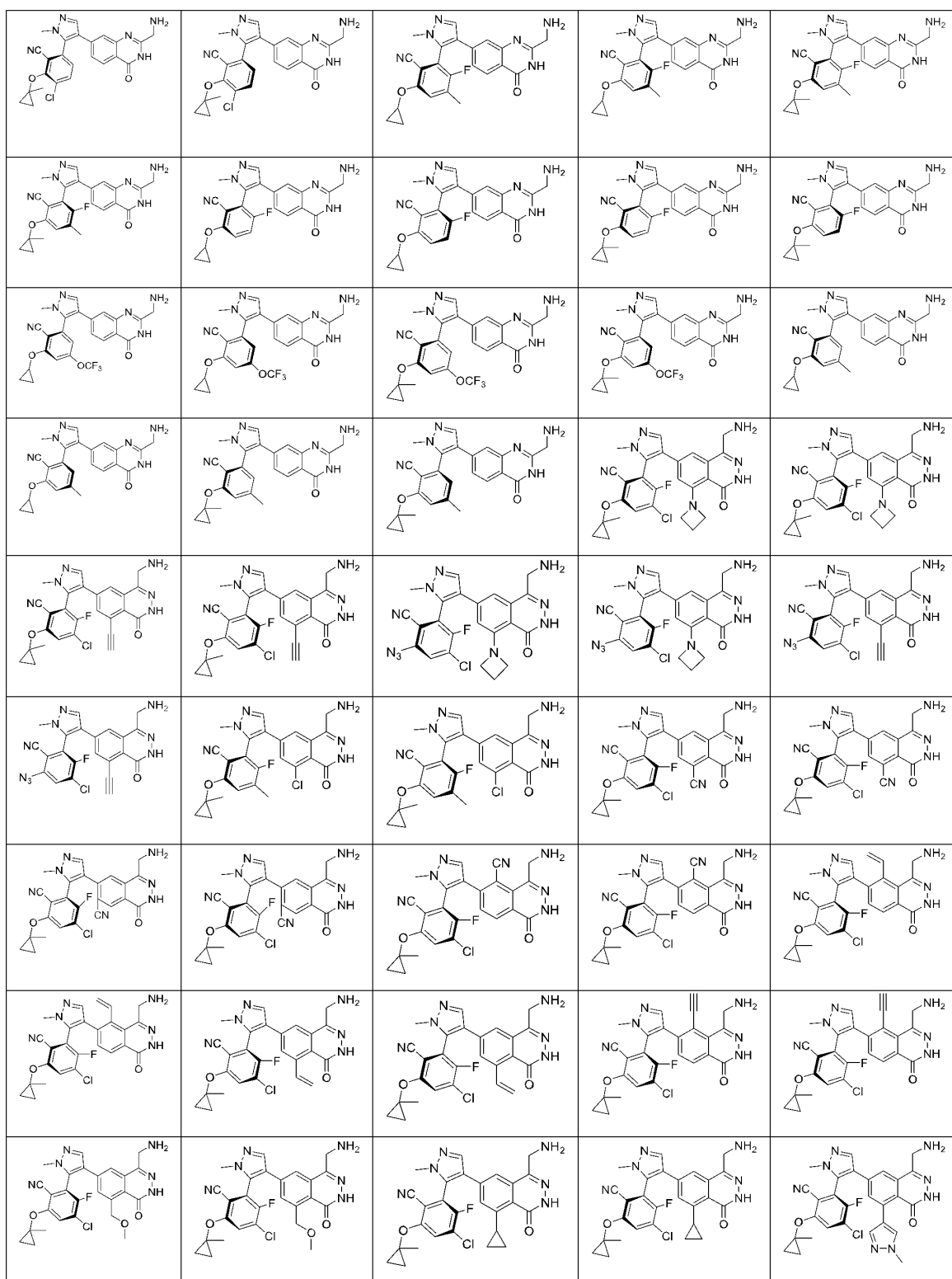


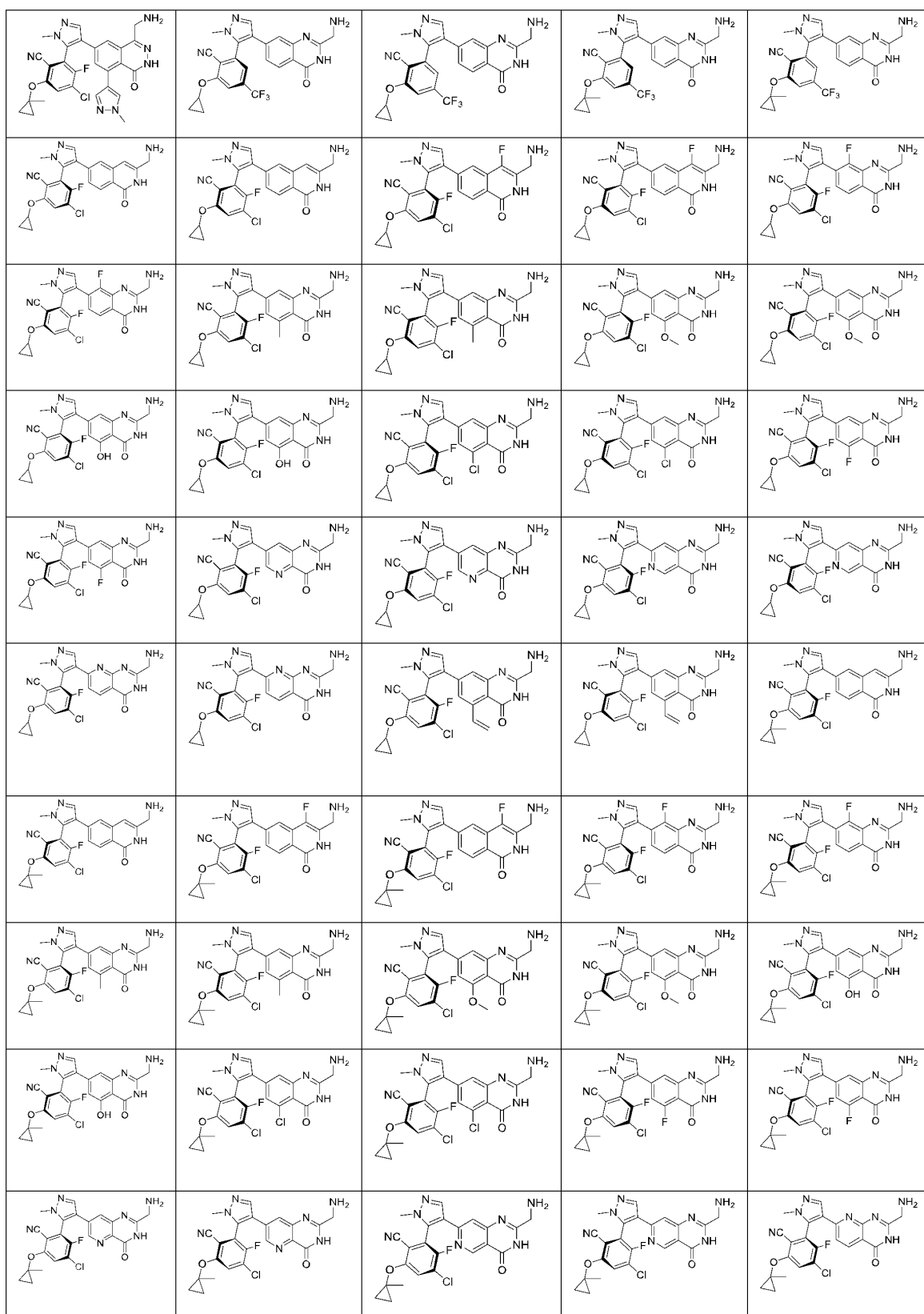


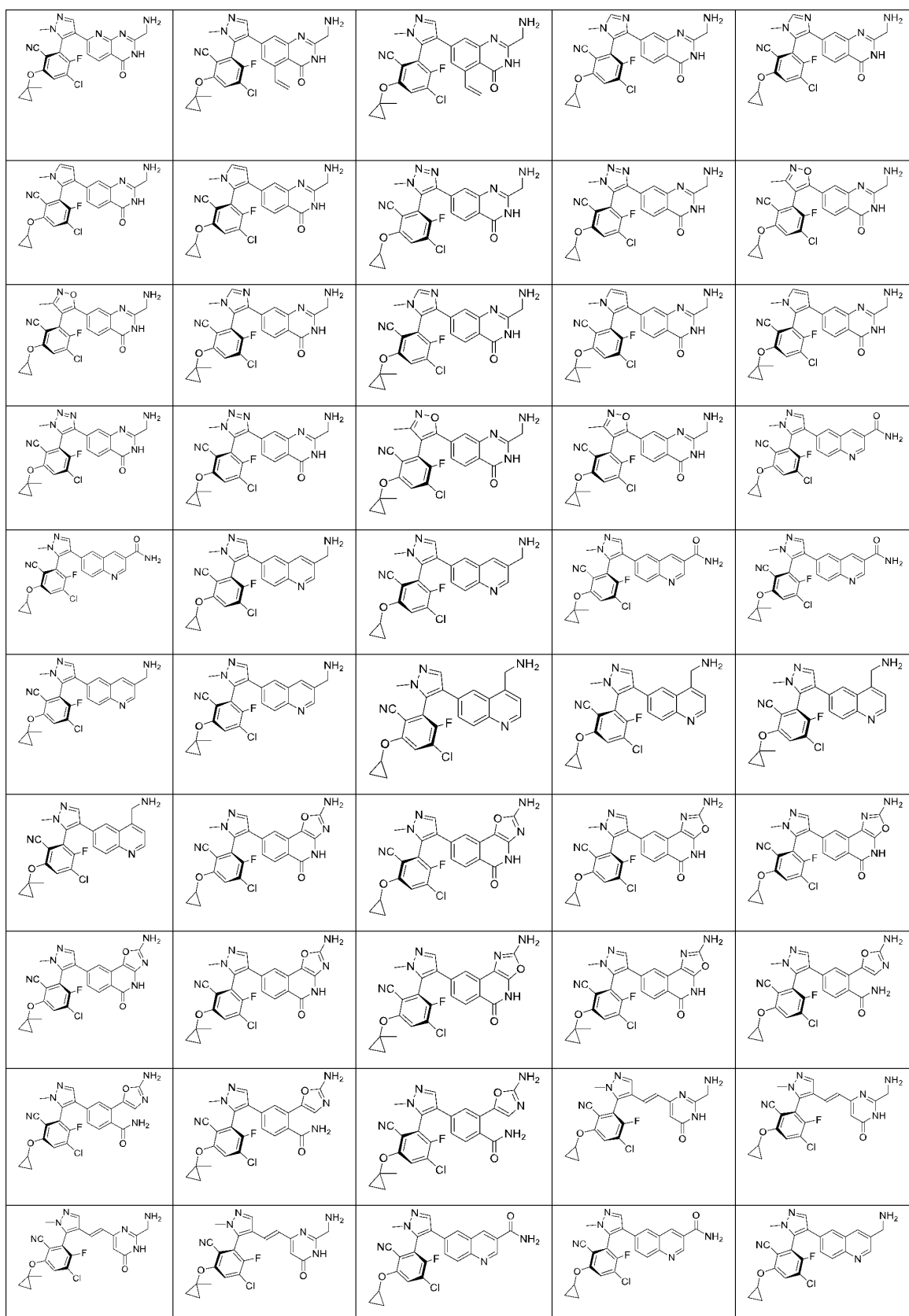


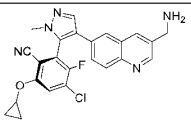
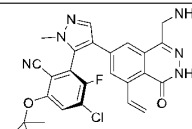
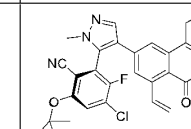
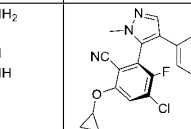
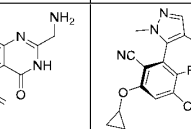
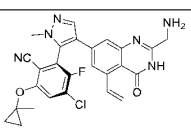
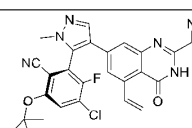
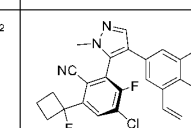
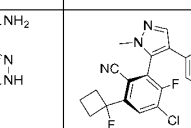










				
				°

作为本发明的更具体的第二十一技术方案，提供了一种药物组合物，其含有第一至第二十任一技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

作为本发明的更具体的第二十二技术方案，提供了一种用途，即第一至第二十任一技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，或第二十一技术方案所述的组合物在制备治疗/预防 PRMT5•MTA 介导的疾病的药物中的用途。

进一步地，PRMT5•MTA 介导的疾病选自肝癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。

本发明还提供一种组合物或药物制剂，其中含有前述任意一项方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂也被称为“制剂规格”)。

进一步地，本发明的组合物或药物制剂，其中含有 1-1500 mg 的前述任意一项方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本发明还提供了前述任意一项方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐在在制备治疗/预防 PRMT5•MTA 介导的疾病的药物中的用途。进一步地，所述 PRMT5•MTA 介导的疾病为肝癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。

本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述任意一项方案所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，所述疾病优选为肝癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌，优选所述治疗有效量为 1-1500 mg。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1500mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1500mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、

10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、
10-30mg、10-20mg；20-1500mg、20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、
20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、
20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg；50-1500mg、50-1000mg、50-900mg、
5 50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、
50-125mg、50-100mg；100-1500mg、100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、
100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg；

在一些实施方案中，本发明的药物组合物或制剂含有上述治疗有效量的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐；

10 本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐以及载体和/或赋形剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、
15 35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、
110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、
220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、
475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、
775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg
的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐。

20 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选肝癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，以 1-1500mg/天的
25 日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、20-1500mg/天、25-1500mg/天、50-1500mg/天、75-1500mg/天、100-1500mg/天、
200-1500mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、
100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/
天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/
30 天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、
200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1500mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐量与上述药物组合物中其量相同。

35 本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

本领域技术人员可以结合已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品

和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的,供应商包括:泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引,可以选择性地识别特定和类似的反应物,这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学
5 品可选地由定制化学合成工厂制备,其中许多标准化学供应工厂(例如,上面列出的那些)提供定制合成服务。

术语

在本发明未特殊说明的情况下,本发明的术语具有以下含义:

10 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素,及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代,其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氢的同位素包括氕(H)、氘(氘,又称为重氢)、氚(T,又称为超重氢),氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ,氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ,氟的同位素 ^{19}F ,氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ,溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

15 “卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

“卤代”或“卤素取代”是指被一个以上选自 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素取代,卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和,在未作特殊限定下,卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数,当卤素取代基数量大于 1 时,可以是相同或不同的卤素进行取代。通常包括 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代的情形。

20 “氕”是指氢(H)的同位素氕,与“D”同义。

“氕代”或“氕代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个氕原子取代的情形,氕代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和,在未作特殊限定下,氕代数量为 1 至该上限之间的任意整数,例如 1-20 个氕原子取代、1-10 个氕原子取代、1-6 个氕原子取代、1-3 个氕原子取代、1-2 个氕原子取代或 1 个氕原子取代。

25 “ C_{x-y} ”基团是指包含 x 至 y 个碳原子的基团,比如“ C_{1-6} 烷基”指包含 1-6 个碳原子的烷基。

“烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基。通常为 1 至 20 个碳原子的烷基,或者 1 至 8 个碳原子的烷基,或者 1 至 6 个碳原子的烷基,或者 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等,烷基可以进一步被取代基取代。

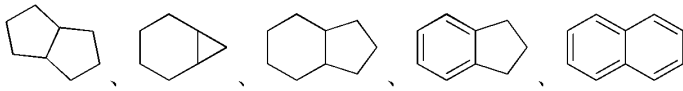
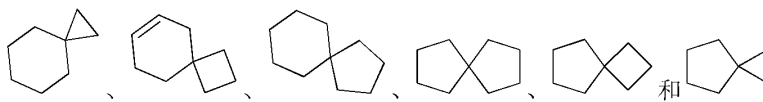
30 “亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基。亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子(如氟、氯、溴、碘或其同位素)替代的情形,卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和,在未作特殊限定下,卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数。通常烷基被 1-5 个卤素取代、或者 1-3 卤素取代、或者 1-2 个卤素取代或 1 个卤素取代;当卤素取代基数量大于 1 时,可以是相同或不同的卤素进行取代;

35 具体示例包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_2$ 、 CF_3 等。

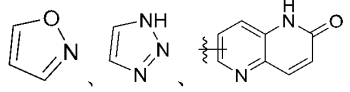
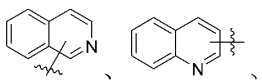
“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。例如-O- C_{1-8} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基或-O- C_{1-2} 烷基。具体的非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基等;所述的烷氧基可以任选被取代基取代。

“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。例如-O-卤代 C_{1-8} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-4} 烷基或

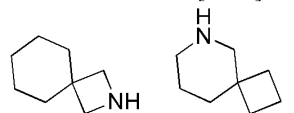
基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或苯基等，双环桥环包括等，双环并环包括和等，双环螺环包括等，碳环可以任选被取代基所取代。

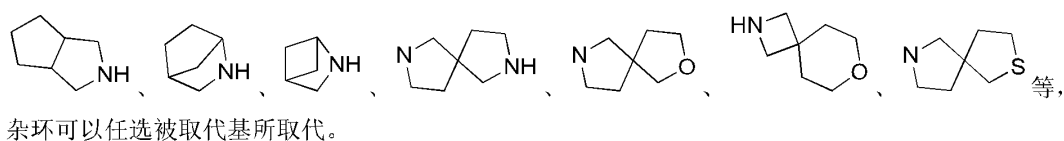
- 5 “杂环烷基”是指包含 1、2、3、或 4 个选自 N、S、O 杂原子的饱和或部分不饱和的非芳香性碳环。杂环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环或杂芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点可以在芳香环上或非芳香环上。通常杂环烷基为 3 至 20 元环，当为单环杂环烷基时，通常为 3 至 15 元环，或者 3-10 元环，或者 3-8 元环，或者 3-6 元环；当为双环或多环杂环烷基时，通常为 5-12 元环，或者 5-11 元环，或者 6-9 元环。其中的杂原子 N、S 包括其氧化态。杂环烷基的非限制性实施例包括氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、吡喃基、氮杂环戊烯基、氮杂环己烯基、氧杂环戊烯基、氧杂环己烯基等，杂环烷基可以任选地被取代基取代。
- 10

- “杂芳环”或“杂芳基”未特殊说明时，是指包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子且具有芳香性的环，可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环以及它们的组合形式；当为双环或多环时，可以是杂芳基与芳基稠和，也可以是杂芳基与杂芳基的稠和，其中杂芳基或芳基均可作为连接位点。非限制性实施例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、嘌呤基、
- 15

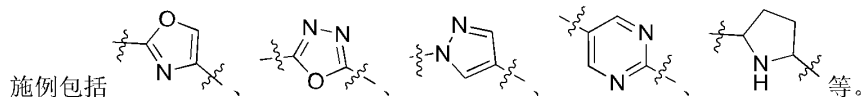
基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、嘌呤基、、等；所述的杂芳基可以任选被取代基所取代。

- 20 “杂环”或“杂环基”是指饱和或不饱和的、芳香或者非芳香的、包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子的环，其含义包括杂芳基和杂环烷基。杂环包括单环杂环、双环桥杂环、双环并杂环和双环螺杂环或其组合形式。通常为 3 至 12 元杂环或者 5 至 12 元杂环，或者 5 至 7 元杂环。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、哌嗪基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噁唑基、二氢噁唑基、四氢噁唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基
- 25

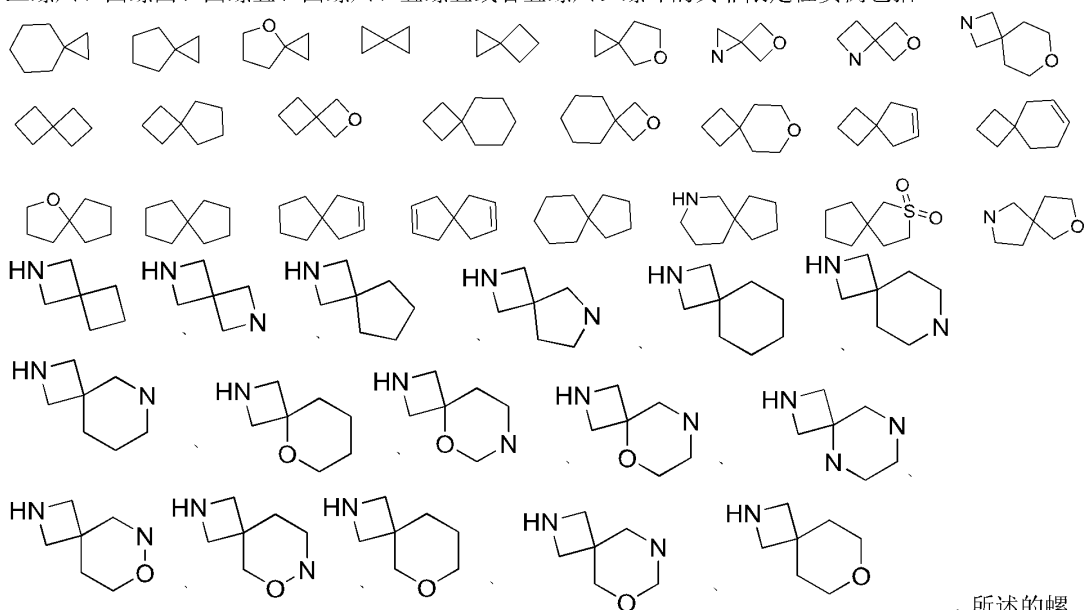
基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基、



“亚杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香或者非芳香的二价杂环基团。非限制性实



- 5 “螺环”是指环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以包含 0 或 1 个以上的双键或三键,可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常螺环为 6 至 14 元环,或者 6 至 12 元环,或者 6 至 10 元环。通常螺环为三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六。螺环的其非限定性实例包括



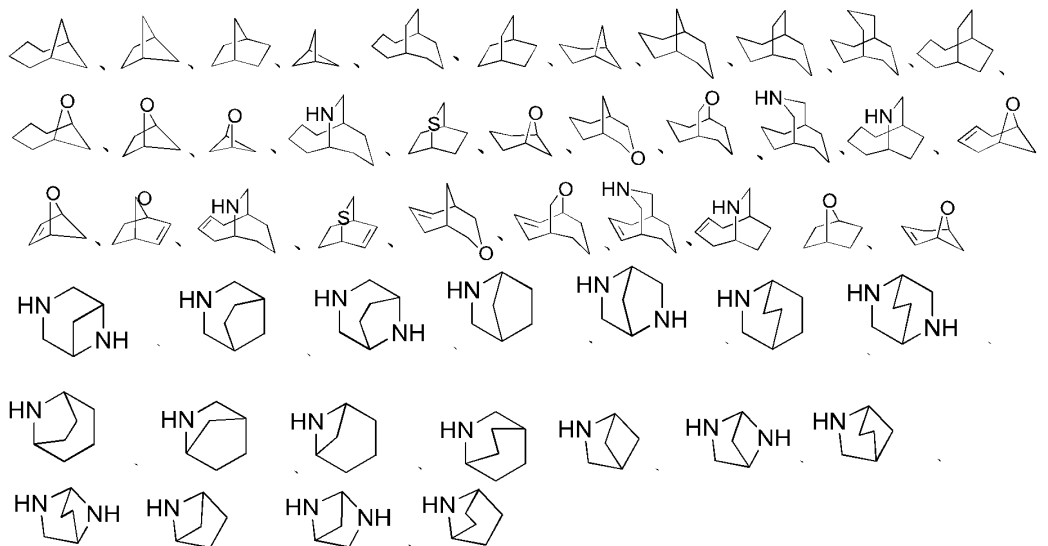
- 10 ,所述的螺环可以任选被取代基所取代。

“并环”或“稠环”是指环与环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的多环基团,可以含有一个或多个双键或三键,并环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常并环为 5 至 20 元环,或者 5 至 14 元环,或者 5 至 12 元环,或者 5 至 10 元环。通常并环为三并四(表示三元环与四元环形成的并环,根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环,以下同理)、三并五环、三并六环、四并四环、四并五环、四并六环、五并五环、五并六环、六并六环。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、

- 15 苯并噻吩、六并六环。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、
-

; 所述的并环可以是芳香的或非芳香的,并任选被取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的环原子，可以含有 1 个或多个双键或三键。桥环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常桥环的环原子为 5 至 20 个，或者 5 至 14 个，或者 5 至 12 个，或者 5 至 10 个。桥环的非限定性实例包括金刚烷、



5

“取代”或“取代基”在未特殊说明时，是指在化学理论允许的位置发生任意取代，取代基个数符合化学键规则。示例性的取代基包括但不限于： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 杂烷基、 C_{5-12} 芳基、5-12 元杂芳基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{5-12} 芳氧基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷硫代羰基、 C_{1-6} 烷氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、硝基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、亚砷、卤代

10 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基、膦酸、 $-CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-OCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-C(=O)NH_2$ ， $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， $-OC(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHC(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， $-HC(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHC(=O)NH_2$ ， $-NHSO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-SO_2NH_2$ ， $-SO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 等。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境

15 发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

20 “药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。

“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，

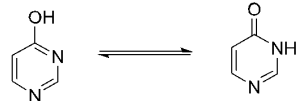
25 非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、赋形剂、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、

润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4)黄耆胶粉；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)pH 缓冲溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22)其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

本发明的化合物还包括其互变异构体，例如当本发明阐述嘧啶环被 OH 取代的左侧化合物时，也同时包括右侧的互变异构体化合物。



“溶剂化物”指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

附图说明

图 1 为化合物 30 的体内药效结果（肿瘤体积（图中的 a）与小鼠体重（图中的 b））。

图 2 为化合物 30 的体内药效结果（肿瘤重量）。

具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

测试方法

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲

基亚砷(DMSO-*d*₆)，氘代氯仿(CDCl₃)，氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪(Zorbax SB-C₁₈ 100 × 4.6 mm, 3.5 μM)；

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板

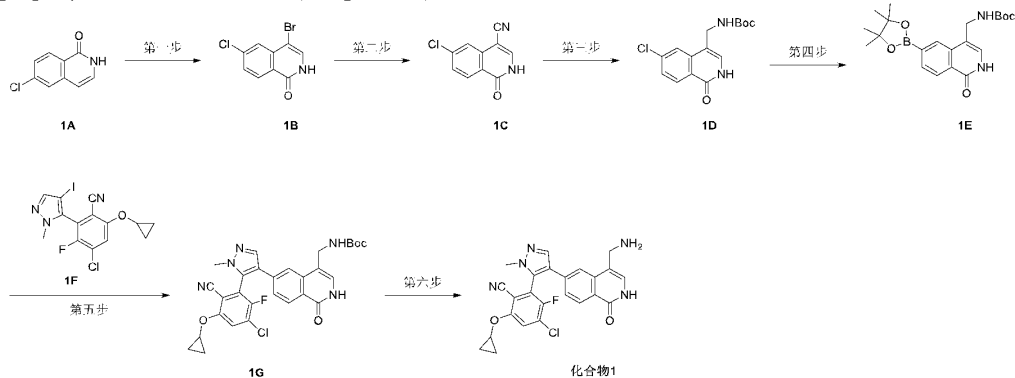
采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

实施例 1

2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 1)

2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 1)



第一步：将 1-羟基-6-氯异喹啉(化合物 1A)(5.00 g, 27.84 mmol, CAS 号: 131002-09-0, 供应商: 上海泰坦科技股份有限公司)加入到四氢呋喃(120 mL)和二氯甲烷(80 mL)的混合溶液中, 搅拌 15min 后, 控温在 30℃以下缓慢加入 N-溴代丁二酰亚胺(5.45 g, 30.62 mmol)。加入完成后室温反应 8 小时。待反应完成后浓缩反应液至干, 加入二氯甲烷(50 mL)搅拌 1 小时后过滤, 得化合物 1B(6.20 g, 收率: 86.11%), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 260.0 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 1B(5.00 g, 19.34 mmol)、氰化锌(1.14 g, 9.67 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(1.08 g, 1.93 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(150 mL)溶剂中, 氮气置换 3 次后, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.89 g, 0.97 mmol), 再次氮气置换 3 次后, 升温至 100℃反应 2 小时。待反应完成后浓缩反应液至干, 加入二氯甲烷(50 mL)再次浓缩至干, 加入二氯甲烷(30 mL)搅拌 1 小时后过滤, 得化合物 1C(3.3 g, 收率: 83.39%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 203.1 [M-H]^-$ 。

第三步：将化合物 1C(1.00 g, 4.84 mmol)置于甲醇(100 mL)溶液中, 再加入氯化钴(0.63 g, 4.84 mmol), 搅拌 15 分钟后, 缓慢加入硼氢化钠(0.46 g, 12.10 mmol), 室温搅拌 2 小时。加入二碳酸二叔丁酯(1.27 g, 5.81 mmol), 室温反应过夜。反应完成后过滤, 滤液用甲醇洗涤, 浓缩滤液至干, 残余物通过硅胶柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇(v:v)=100%-90%), 得化合物 1D(600 mg, 收率: 39.89%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 309.1 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 1D(700 mg, 2.27 mmol)、联硼酸频那醇酯(1.15 g, 4.54 mmol)、醋酸钾(1.11 g, 11.35 mmol)依次加入到 1,4-二氧六环(150 mL)溶剂中, 氮气置换 3 次, 加入氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.18 g, 0.23 mmol)后再次氮气置换 3 次, 升温至 105℃反应 1 小时。冷却后浓缩反应液至干, 残余物经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇(v:v)=100%-90%), 得化合物 1E(800 mg, 收率: 88.04%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 309.1 [M+H]^+$ 。

第五步:将化合物 1F(100 mg, 0.27 mmol)(合成方法参考专利: WO2021050915A1), 化合物 1E(110 mg, 0.27 mmol), 碳酸氢钠(45 mg, 0.54 mmol)依次加入到 1,4-二氧六环(9 mL)和水(3 mL)溶液中, 氮气置换 3 次后, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(22 mg, 0.027 mmol), 氮气再次置换 3 次后升温至 60℃反应 1 小时。反应完成后, 浓缩反应液至干, 残余物经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇(v:v)=100%-90%), 得化合物 1G(90 mg, 收率: 59.10%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 564.2 [M+H]^+$ 。

第六步: 将化合物 1G(90 mg, 0.16 mmol), 加入到 4 mol/L 的盐酸甲醇溶液(10 mL)中, 室温搅拌 2 小时后, 浓缩反应液至干。残余物经反相柱层析分离(仪器: Biotage Isolera One, 色谱柱: Agela C18 反相柱, 流动相: 乙腈:水(v:v)=98%-30%), 得化合物 1(6 mg, 收率: 8.08%)。

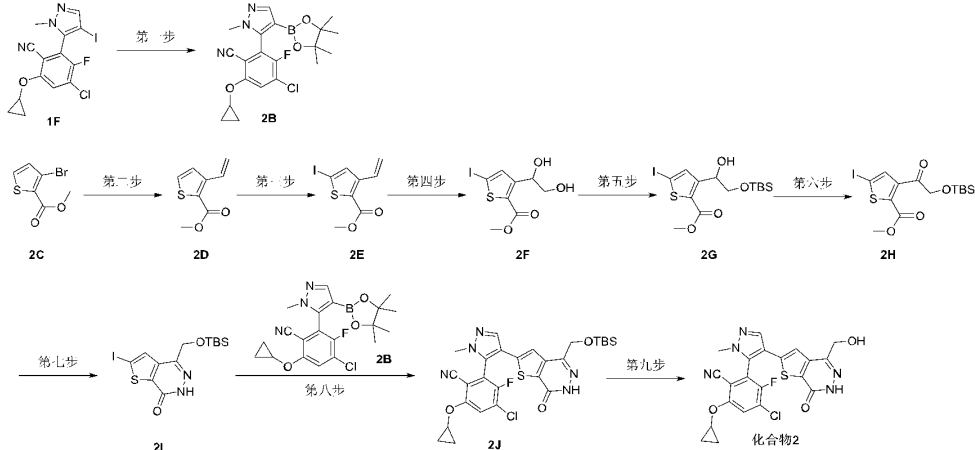
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 0.96 – 0.76 (m, 4H);

LC-MS (ESI): $m/z = 462.1 [M-H]^-$ 。

实施例 2

4-氯-6-环丙氧基-3-氟-2-(4-(4-(羟甲基)-7-氧代-6,7-二氢噻吩并[2,3-d]哒嗪-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (化合物 2)

4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluoro-2-(4-(4-(hydroxymethyl)-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-d]pyridazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitrile (compound 2)



第一步: 将化合物 1F(2.0 g, 4.8 mmol)、频哪醇硼烷(896.0 mg, 7.0 mmol)、四(三苯基膦)钯(554.0 mg, 0.48 mmol)和三乙胺(960.0 mg, 9.6 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20.0 mL)中, 抽换氮气三次, 加热至 90℃反应过夜。冷至室温, 过硅胶短柱, 以乙酸乙酯(50.0 mL)淋洗, 收集滤液浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=10:1)得到化合物 2B(1.5 g, 收率: 75%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 418.1 [M+H]^+$ 。

第二步: 将 3-溴噻吩-2-羧酸甲酯(化合物 2C)(10.1 g, 45.7 mmol)溶于 1,4-二氧六环(150 mL)和水(10 mL)中, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(1.7 g, 2.3 mmol)、碳酸铯 (29.3 g, 90.0 mmol)和乙烯基三氟硼酸钾(6.7 g, 50.0 mmol), 抽换氮气三次, 加热至 90℃反应 2 h。冷至室温, 过硅胶短柱, 以乙酸乙酯淋洗, 收集滤液并浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)= 20:1)得到化合物 2D(6.1 g, 收率: 80%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 168.1 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 2D(6.1 g, 36.5 mmol)溶于四氢呋喃(250 mL)中，冰浴下缓慢加入双(三甲基硅基)氨基锂(40 mL, 1.0 M 的四氢呋喃溶液, 40.0 mmol), 继续反应 0.5 h 后, 再加入碘(10.1 g, 40.0 mmol), 缓慢升至室温反应过夜。加入硫代硫酸钠水溶液(100 mL)淬灭反应, 以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=15:1)得到化合物 2E(8.5 g, 收率: 81%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 294.9 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 2E(8.5 g, 29.5 mmol)溶于丙酮(50 mL)中, 再将二水合钼酸钾(0.9 g, 2.9 mmol)和 4-甲基吗啉-N-氧化物(7.0 g, 60.0 mmol)分别溶于水(10 mL)中, 而后加入上述体系, 室温下反应 2 h。加入饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 浓缩除去丙酮, 以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩所得残余物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=10:1)得到化合物 2F(7.2 g, 收率: 74%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 328.9 [M+H]^+$ 。

第五步：将化合物 2F(7.2 g, 21.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 加入咪唑(3.0 g, 44.0 mmol), 再加入叔丁基二甲基氯硅烷(3.3 g, 22.0 mmol), 室温下反应 2 h。加入水(50 mL)淬灭反应, 以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得化合物 2G(7.4 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 443.0 [M+H]^+$ 。

第六步：将化合物 2G(7.4 g, 16.7 mmol)溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 再加入 2-碘酰基苯甲酸(9.8 g, 35.0 mmol), 加热至 80℃反应过夜。冷至室温, 过滤除去固体, 收集滤液浓缩得化合物 2H(6.4 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 441.0 [M+H]^+$ 。

第七步：将化合物 2H(6.4 g, 14.5 mmol)溶于乙醇(20 mL)中, 再缓慢加入水合肼(6.0 mL), 约 5 min 后出现固体, 继续搅拌 10 min。过滤, 滤饼以乙醇(5.0 mL)淋洗, 收集滤液并浓缩得化合物 2I(4.5 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 423.0 [M+H]^+$ 。

第八步：将化合物 2I(590.0 mg, 1.4 mmol)、化合物 2B(600.0 mg, 1.4 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II)(91.0 mg, 0.14 mmol)和碳酸氢钠(403.2 mg, 4.8 mmol), 溶于 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(3.0 mL)中, 抽换氮气三次, 加热至 80℃反应 2 h。冷至室温, 反应液经硅胶短柱过滤, 以乙酸乙酯(50.0 mL)淋洗滤饼, 收集滤液并浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=1:1)得到化合物 2J(690.0 mg, 收率: 84%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 586.1 [M+H]^+$ 。

第九步：将化合物 2J(690.0 mg, 1.1 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 再缓慢加入四丁基氟化铵(1.0 M 的四氢呋喃溶液, 1.5 mL), 室温反应 1 h。直接浓缩所得残余物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=10:1)得到化合物 2(480.0 mg, 收率: 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.38 – 4.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 0.95 – 0.92 (m, 2H), 0.88 – 0.74 (m, 2H);

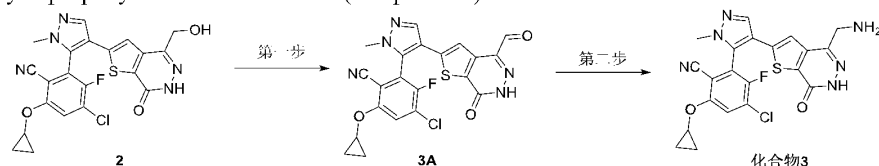
LC-MS (ESI): $m/z = 472.0 [M+H]^+$ 。

实施例 3

2-(4-(4-(氨基甲基)-7-氧代-6,7-二氢噻吩并[2,3-d]哒嗪-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧

基-3-氟苯甲腈 (化合物 3)

2-(4-(4-(aminomethyl)-7-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-d]pyridazin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 3)



- 5 第一步：将化合物 2(420.0 mg, 0.9 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)中，再加入 2-碘酰基苯甲酸(504.0 mg, 1.8 mmol)，加热回流反应过夜。冷至室温，过滤，滤饼以乙酸乙酯淋洗，收集滤液并浓缩，所得残余物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=10:1)得到化合物 3A(400.0 mg, 收率：95%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 470.0 [M+H]^+$ 。

- 10 第二步：将化合物 3A(400.0 mg, 0.8 mmol)溶于甲醇(10 mL)中，再加入醋酸铵(246.0 mg, 3.2 mmol)，加热回流反应 1 h 后，加入氰基硼氢化钠(201.0 mg, 3.2 mmol)反应 4 h。冷至室温，以乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩所得粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=10:1)得到化合物 3(70.0 mg, 收率：17%)。

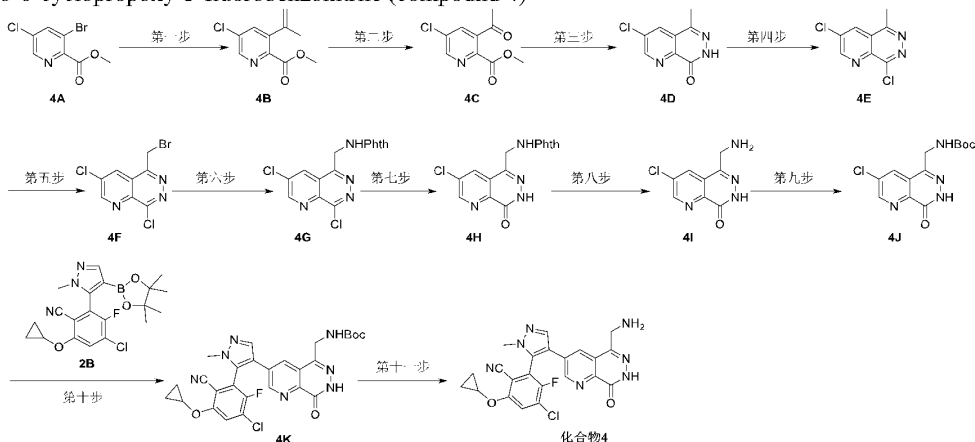
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.42 – 4.15 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 0.95 – 0.93 (m, 2H), 0.90 – 0.73 (m, 2H);

- 15 LC-MS (ESI): $m/z = 471.0 [M+H]^+$ 。

实施例 4

2-(4-(5-(氨基甲基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 4)

- 20 2-(4-(5-(aminomethyl)-8-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyridazin-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 4)



- 25 第一步：将化合物 4A(15 g, 59.89 mmol)、异丙基硼酸频哪醇酯(10.57 g, 62.88 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.19 g, 2.99 mmol)和碳酸钾(20.69 g, 149.72 mmol)溶于 1,4-二氧六环(125 mL)和水(25 mL)中，然后用氮气置换 3 次，于 80℃ 下反应 2 h。加入水(150 mL)和乙酸乙酯(100 mL)淬灭，过滤，滤液用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=5:1)得到化合物 4B(12.0 g, 收率：94.67%)。

LCMS (ESI): $m/z = 212.1 [M+H]^+$.

第二步: 将化合物 4B(12 g, 56.70 mmol)用四氢呋喃(120 mL)和水(120 mL)溶解, 再加入二水铈酸钾(420 mg, 1.13 mmol)和高碘酸钠(42.45 g, 198.45 mmol), 于室温下反应过夜。过滤, 滤液用硫酸钠溶液(200 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤
5 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=2:1)得到化合物 4C(8.8 g, 收率: 72.65%)。

LCMS (ESI): $m/z = 214.1 [M+H]^+$.

第三步: 将化合物 4C(8.8 g, 41.19 mmol)用乙醇(130 mL)溶解, 再加入水合肼(3.75 mL, 61.73 mmol)于 80℃回流反应 2 小时。冷却至室温, 然后过滤, 滤饼用乙醇润洗一次, 收集滤饼并干燥得化合物 4D(6.5 g, 收率: 80.67%)。

10 LCMS (ESI): $m/z = 196.0 [M+H]^+$.

第四步: 将化合物 4D(2.0 g, 10.22 mmol)用乙腈(25 mL)溶解, 再加入三氯氧磷(7.84 g, 51.06 mmol), 于 80℃反应 1.5 小时。冷却后减压浓缩除去过量的三氯氧磷和乙腈。残留物加二氯甲烷(200 mL)溶解, 然后用饱和碳酸氢钠(200 mL)洗涤, 分液, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得化合物 4E(2.0 g 粗品), 直接用于下一步反应。

15 第五步: 将化合物 4E(2.0 g, 9.34 mmol)用乙腈(25 mL)溶解, 再加入偶氮二异丁腈(0.31 g, 1.89 mmol)和 N-溴代丁二酰亚胺(2.49 g, 14.04 mmol), 于 80℃反应 16 小时。冷却后减压浓缩除去乙腈, 残留物加二氯甲烷(20 mL)溶解, 然后经柱层析纯化得化合物 4F(0.73 g, 收率: 26.68%)。

LCMS (ESI): $m/z = 291.9 [M+H]^+$.

第六步: 将化合物 4F(0.73 g, 2.49 mmol)用 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)溶解, 室温下分批加入邻
20 苯二甲酰亚胺钾盐(0.48 g, 2.61 mmol), 于室温下反应 1 小时。反应结束后加水(60 mL), 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相经水洗(40 mL×3)和无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得化合物 4G(0.80 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LCMS (ESI): $m/z = 359.0 [M+H]^+$.

第七步: 将化合物 4G(0.8 g, 2.23 mmol)用乙酸(8 mL)溶解, 再加乙酸钾水合物(1.3 g, 11.19 mmol),
25 于 100℃反应 1 小时。冷却后减压浓缩除去乙酸, 残余物中加水(50 mL), 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得化合物 4H(0.80 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LCMS (ESI): $m/z = 341.0 [M+H]^+$.

第八步: 将化合物 4H(0.8 g)用乙醇(15 mL)溶解, 再加入水合肼(0.18g, 3.6 mmol), 于 80℃反应
2 小时。冷却后减压浓缩得化合物 4I(0.6 g 粗品), 直接用于下一步反应。

30 LCMS (ESI): $m/z = 211.1 [M+H]^+$.

第九步: 将化合物 4I(0.8 g, 2.85 mmol)用二氯甲烷(12 mL)溶解, 再加入三乙胺(0.87 g, 8.61 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.24 g, 5.7 mmol), 于室温下反应 2 小时。反应液过滤, 收集滤饼得化合物 4J(0.55 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LCMS (ESI): $m/z = 311.1 [M+H]^+$.

35 第十步: 将化合物 4J(0.25 g, 0.80 mmol)、化合物 2B(0.37 g, 0.89 mmol)、醋酸钾(0.39 g, 3.98 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II)(0.065 g, 0.079 mmol)溶于乙腈(3 mL)和水(1 mL)中, 然后用氮气置换三次, 于 130℃下反应 1 h。直接浓缩, 加二氯甲烷(10 mL), 过滤, 收集滤液并浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=25:1)得到化合物 4K(0.15 g, 收率: 33.13%)。

LCMS (ESI): $m/z = 566.1 [M+H]^+$.

第十一步：向 25 mL 单口瓶中加入化合物 4K(0.15 g, 0.27 mmol)和二氯甲烷(4 mL)，滴加三氟乙酸(1 mL)，加完后室温搅拌 1.5 小时。将体系再 35℃下浓缩，加入二氯甲烷(10 mL)和三乙胺(0.3 g)，搅拌五分钟，浓缩反应液，所得粗品经制备 HPLC 制备纯化。制备方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 0.1% NH₃ H₂O)；
5 样品液。b.梯度洗脱，流动相 A 含量从 20%-70%；c.流量 20 mL/min；d.洗脱时间 15 min。保留时间：3.10 min。得化合物 4(0.032 g, 收率：25.44%)。

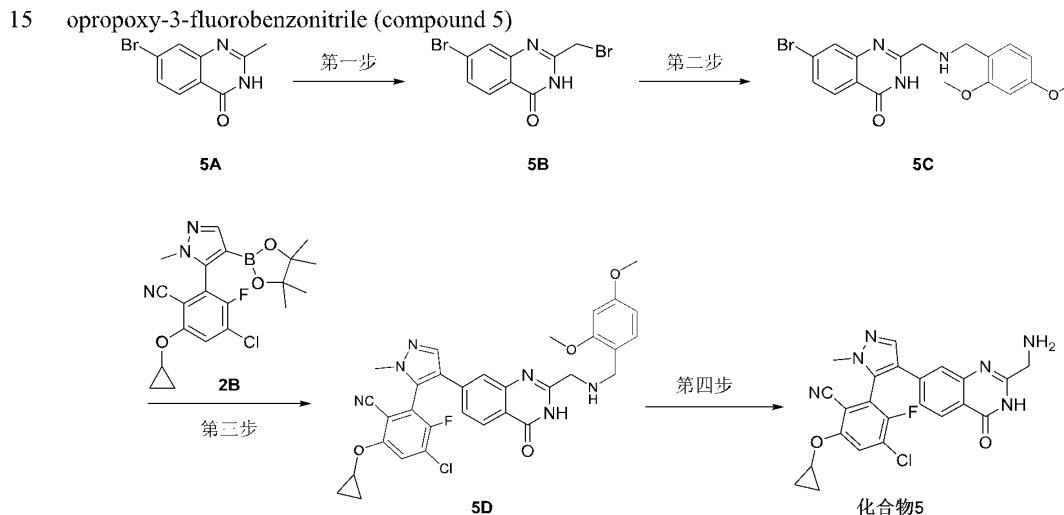
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 4.24–4.15 (m, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.90 (dd, 2H), 0.81 (dd, 2H);

10 LC-MS (ESI): *m/z* = 466.1 [M+H]⁺。

实施例 5

2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 5)

2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 5)



第一步：将化合物 5A(4 g, 16.7 mmol, CAS 号: 403850-89-5, 供应商:上海毕得医药科技股份有限公司)和 1-溴吡咯烷-2,5-二酮(2.96 g, 16.7 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(60 mL)溶液中，在 40℃ 搅拌 12 小时。反应完成后，加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相经饱和食盐水洗涤、
20 无水硫酸钠干燥，浓缩所得残余物经柱层析纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯(v:v)=17:100)得到化合物 5B(1.9 g, 收率：36%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 4.54 (s, 2H)。

第二步：将化合物 5B(0.75 g, 2.36 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.51 g, 3.05 mmol)和碳酸钾(0.65 g, 4.72 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，室温下搅拌反应 1 小时。加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，浓缩所得残余物经制备 HPLC 纯化。纯化方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A：
25 (0.65 g, 4.72 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，室温下搅拌反应 1 小时。加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，浓缩所得残余物经制备 HPLC 纯化。纯化方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A：

乙腈; 流动相 B: 水; b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-40%; c.流量 80 mL/min; d.洗脱时间 20 min。保留时间 10.50 min。得到化合物 5C(0.27 g, 收率: 28%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 404.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 5C(0.2 g, 0.49 mmol)、化合物 2B(0.37 g, 0.89 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.036 g, 0.049 mmol)和乙酸钾(0.096 g, 0.98 mmol)溶于乙腈(9 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 用氮气置换 3 次, 微波加热至 130°C 下搅拌 1 小时。加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 浓缩所得残余物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 (v:v)= 100:8)得到化合物 5D(0.13 g, 收率: 43%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 615.1 [M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 5D(0.1 g, 0.16 mmol)溶于三氟乙酸(4 mL)和浓盐酸(1 mL)的混合溶剂中, 于 50°C 反应 3 小时。反应完成后, 直接浓缩所得残余物经制备 HPLC 纯化。制备方法: 1.仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$); b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5%-50%; c.流量 20 mL/min; d.洗脱时间 20 min。保留时间 15 min。得到化合物 5(0.0015 g, 收率: 2%)。

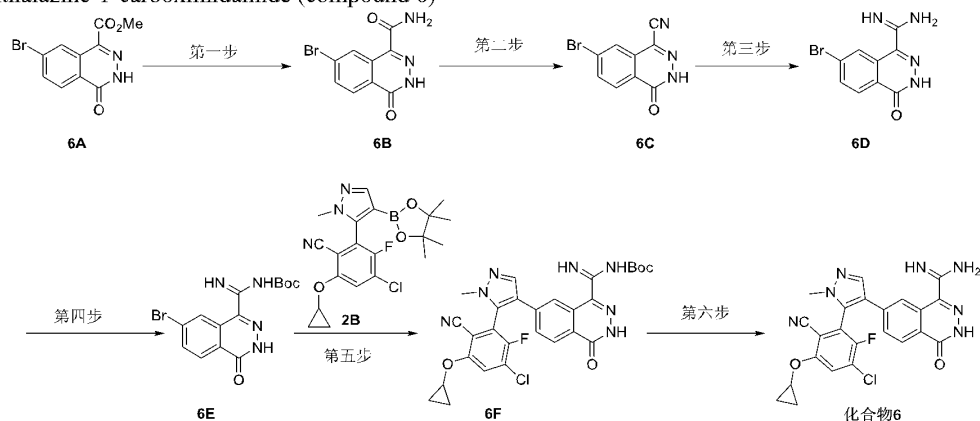
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.84 – 0.76 (m, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 465.1 [M+H]^+$ 。

实施例 6

7-(5-(3-氯-6-氰基-5-环丙氧基-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-甲脒 (化合物 6)

7-(5-(3-chloro-6-cyano-5-cyclopropoxy-2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrophthalazine-1-carboximidamide (compound 6)



第一步: 将化合物 6A(1.3 g, 4.59 mmol, 合成参考: US202178994)加入封管中, 加入氨溶液(20 mL, 7M 的甲醇溶液), 加热到 100°C 下反应 16 小时。将反应液冷却, 过滤收集滤饼得到化合物 6B(1.1 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 265.9 [M-H]^-$ 。

第二步: 将化合物 6B(1.1 g 粗品, 4.10 mmol)和二氧六环(20 mL)加入烧瓶中, 再加入三氯氧磷(1.87 mL, 20.46 mmol)并在 120°C 下反应 6 小时。将反应液浓缩, 加入二氯甲烷稀释, 加入 30 mL

水以及饱和碳酸钠水溶液溶解调节 pH 至 8 左右, 以二氯甲烷萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 浓缩所得残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=3:1)得到化合物 6C(690 mg, 收率: 67.3%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 248.0$ $[M-H]^-$ 。

5 第三步: 将氯化铵(612 mg, 11.45 mmol)和二甲苯(10 mL)加入烧瓶中, 在冰浴下滴加入三甲基铝(5.4 mL, 10.80 mmol, 2M 的己烷溶液)并在室温下反应 1 小时。然后加入化合物 6C(540 mg, 2.16 mmol)并升温至 120°C 下反应 24 小时, 接着加入二乙二醇二甲醚(10 mL)并升温至 160°C 下反应 8 小时。冷却, 加入甲醇(5 mL)搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯/甲醇(10 mL/10 mL)洗涤, 收集滤液经无水硫酸钠干燥, 再浓缩得到化合物 6D(3 g 粗品), 直接用于下一步反应。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 266.9$ $[M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 6D(3 g 粗品, 11.23 mmol)、甲醇(30 mL)和水(10 mL)加入烧瓶中, 加入碳酸钾(4.66 g, 33.69 mmol)和二碳酸二叔丁酯(4.9 g, 22.46 mmol), 在室温下反应 4 小时。体系中加入乙酸乙酯(50 mL)和饱和氯化钠溶液(50 mL), 用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 浓缩所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=1:1)得到化合物 6E(380 mg, 两步收率:

15 47.91%)。

LCMS (ESI): $m/z = 367.0$ $[M+H]^+$ 。

第五步: 将化合物 6E(180 mg, 0.49 mmol)、化合物 2B(250 mg, 0.60 mmol)和碳酸氢钠(164 mg, 1.96 mmol)溶于 1,4-二氧六环(9 mL)和水(3 mL)中, 氮气保护, 再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(18 mg, 0.025 mmol), 氮气保护 80 °C 反应 2 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=1:4)得到化合物 6F(80 mg, 收率: 28.25%)。

LCMS (ESI): $m/z = 578.2$ $[M+H]^+$ 。

第六步: 将化合物 6F(80 mg, 0.14 mmol)、二氯甲烷(6 mL)加入烧瓶中, 加入三氟乙酸(1 mL), 在 35°C 下反应 2 小时。直接浓缩所得残余物送制备 HPLC 纯化。制备方法: 1.仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱:SunFire® PrepC18(19 mm×250 mm)。2.样品用 DMF 溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$); b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-40%; c.流量 20 mL/min; d.洗脱时间 10 min。保留时间: 3.28 min。得到化合物 6(23 mg, 收率: 34%)。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H);

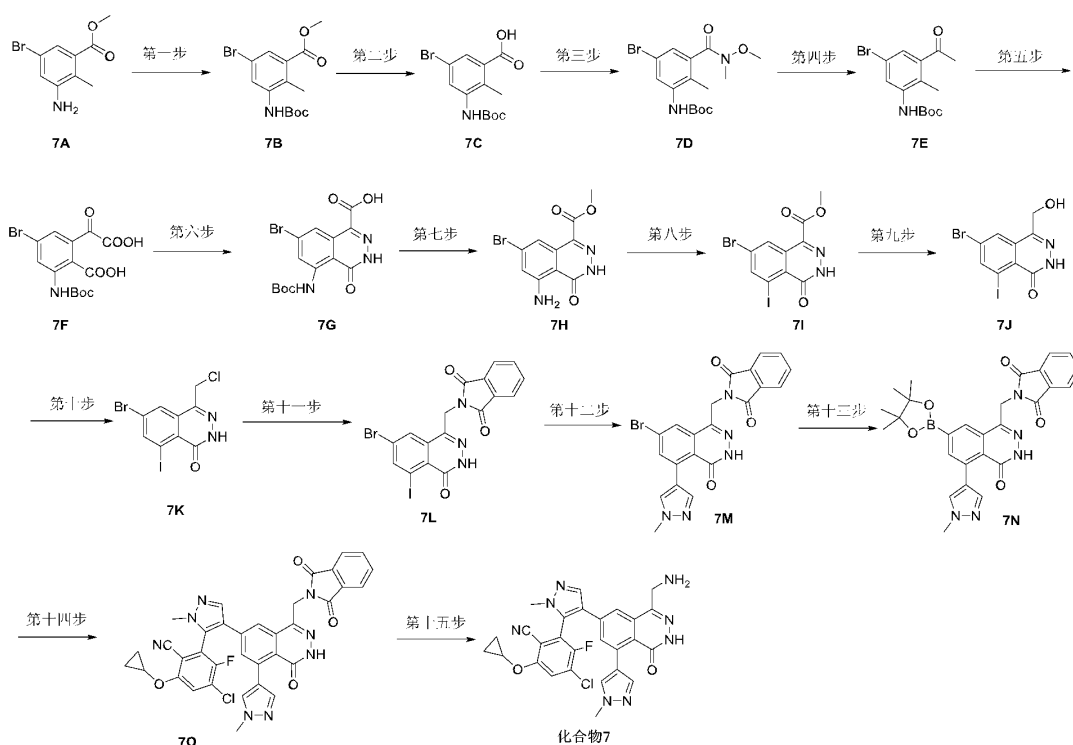
30 LC-MS (ESI): $m/z = 478.4$ $[M+H]^+$ 。

实施例 7

2-(4-(4-(氨基甲基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 7)

2-(4-(4-(aminomethyl)-8-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 7)

35



第一步：将化合物 7A(100 g, 410 mmol)溶于乙腈(1.1 L)，然后加入三乙胺(110 mL, 820 mmol)，再加入二碳酸二叔丁酯(119 g, 533 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(5.0 g, 41 mmol)，加热至 50℃搅拌 2 5 小时。冷却后直接浓缩，加水(1 L)，用乙酸乙酯(1 L×3)萃取，合并有机相，经干燥浓缩得到化合物 7B(123 g, 收率：87.23%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

第二步：将化合物 7B(123 g, 358 mmol)和一水合氢氧化锂(45 g, 1.07 mol)溶于四氢呋喃(800 mL) 10 和水(250 mL)，室温搅拌 18 小时。直接浓缩，所得残余物中加水(300 mL)稀释，以 2 mol/L 的稀盐酸调节 pH 至 2~3，再用乙酸乙酯萃取水相(1 L×3)，收集有机相经干燥浓缩得到化合物 7C(102 g, 收率：86.45%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

第三步：将化合物 7C(102 g, 308.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(1.0 L)，室温下加入 N,N-二异 15 丙基乙胺(102 mL, 620 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)(153 g, 403 mmol)，室温搅拌 30 min，最后加入二甲胺盐酸盐(45.6 g, 465 mmol)，室温反应 2 h。将反应液倒入 2 L 水中，然后用乙酸乙酯萃取三次(1 L×3)，收集有机相经干燥浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=3:1)，得到化合物 7D(82 g, 收率：71.12%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 20 2.04 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

第四步：将化合物 7D(82 g, 220 mmol)溶于四氢呋喃(800 mL)，在 0℃下加入甲基溴化镁(220 mL, 660 mmol, 3M 的乙醚溶液)，缓慢升到室温反应 16 小时。向反应体系中加入饱和氯化铵溶液(1 L)，搅拌 10 分钟，然后用乙酸乙酯萃取(500 mL×3)，收集有机相并干燥浓缩，所得残余物经硅胶柱层析

纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=3:1),得到化合物 7E(70 g, 收率: 97.08%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

第五步: 将化合物 7E(53 g, 160 mmol)溶于叔丁醇(500 mL)和水(500 mL), 加入无水碳酸钾(44 g, 320 mmol), 加热至 70°C 搅拌, 最后将高锰酸钾(179 g, 1.13 mol)分六批加入到上述反应体系中, 间隔时间为 30 min。添加完成后, 继续在 70°C 反应 1 小时。将反应液冷却到室温, 用硅藻土过滤, 收集滤液, 随后用 2 mol/L 的稀盐酸调节 pH 到 2~3, 然后以乙酸乙酯和四氢呋喃(v:v=10:1)混合溶剂萃取(700 mL $\times$ 3), 收集有机相并干燥、浓缩, 得到化合物 7F(39 g 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第六步: 将化合物 7F(39 g, 100 mmol)溶于乙醇(200 mL), 然后加入水合肼(7.24 mL, 120 mmol), 加热至 75°C 下反应 15 小时。冷却到室温, 过滤, 滤饼用乙醇(100 mL)洗涤, 收集并干燥滤饼, 得到化合物 7G(17 g, 收率: 43.81%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 1.50 (s, 9H)。

第七步: 将化合物 7G(17 g, 44.2 mmol)溶于甲醇(150 mL), 加入盐酸甲醇溶液(4 mol/L, 240 mL), 加热至 70°C 反应 2 小时。冷却后直接浓缩, 向残余物中加入水(200 mL), 用碳酸氢钠调节 pH 到 8, 过滤, 滤饼用水(100 mL)洗涤, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 7H(13 g, 收率: 98.56%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.87 (s, 3H);

LC-MS (ESI): m/z = 298.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第八步: 将化合物 7H(13 g, 43.6 mmol)和对甲苯磺酸(33 g, 174.4 mmol)溶于乙腈(2.0 L), 氮气置换 2 次, 随后将亚硝酸钠(7.5 g, 109 mmol)用水(20 mL)溶解, 滴加入上述体系中, 维持此温度反应 1 h。最后将碘化钾(21.7 g, 130.8 mmol)用水(20 mL)溶解, 滴加到上述反应液中, 完成后升到室温反应 2 小时。向体系中加入饱和硫代硫酸钠溶液(200 mL), 搅拌十分钟, 随后浓缩除去有机相, 过滤, 滤饼用清水(300 mL)洗涤, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 7I(8.2 g, 收率: 45.98%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.24 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 3.90 (s, 3H);

LC-MS (ESI): m/z = 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第九步: 将化合物 7I(8.2 g, 20 mmol)溶于四氢呋喃(240 mL)和乙醇(240 mL)的混合物溶剂中, 在 0°C 下加入无水氯化钙(2.5 g, 2.4 mmol), 然后将硼氢化钠(1.47 g, 40 mmol)分四批加入到上述反应体系中, 间隔时间为 10 min。加完后再反应 10 min。向体系中加入饱和氯化铵溶液(100 mL), 室温搅拌 10 min, 过滤, 滤饼用水(100 mL)洗涤, 收集滤饼并干燥, 随后再将固体用甲醇(200 mL)混匀, 搅拌三小时, 过滤, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 7J(4.8 g, 收率: 62.84%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 5.55 (t, 1H), 4.61 (d, 2H);

LC-MS (ESI): m/z = 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第十步: 将化合物 7J(0.95 g, 2.5 mmol)溶于氯化亚砷(10 mL), 加热至 70°C 反应 2 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物中加入石油醚(20 mL)混匀, 搅拌 20 min, 过滤, 滤饼用石油醚(30 mL)洗涤, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 7K(0.92 g, 收率: 89.93%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 5.01 (s, 2H)。

第十一步: 将化合物 7K(0.92 g, 2.24 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL), 加入邻苯二甲酰亚胺钾盐(0.42 g, 2.24 mmol), 室温反应 2 小时。将反应液倒入水(200 mL)中, 搅拌 10 分钟, 随后过滤, 滤饼用水(50 mL)洗涤, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 7L(1.1 g, 收率: 96.32%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 2H), 7.90 – 7.88 (m, 2H), 5.12 (s, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 510.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第十二步: 将化合物 7L(300 mg, 0.59 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(110 mg, 0.53 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(43 mg, 0.059 mmol)和碳酸氢钠(200 mg, 2.36 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺和水的混合溶剂中(v:v=2:1, 12 mL), 氮气置换三次, 加热至 70°C 反应 5 小时。冷却到室温, 直接浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(v:v)=20:1~10:1), 得到化合物 7M(180 mg, 收率: 65.72%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 466.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第十三步: 将化合物 7M(180 mg, 0.38 mmol)、联硼酸频哪醇酯(190 mg, 0.76 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(27 mg, 0.038 mmol)和醋酸钾(88 mg, 1.8 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL), 氮气置换三次, 加热至 80°C 下反应 16 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物用石油醚和乙酸乙酯(v:v=10:1, 20 mL)混合溶剂混匀, 室温搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用石油醚和乙酸乙酯(v:v=10:1, 20 mL)混合溶剂洗涤一次, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 7N(300 mg 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 430.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第十四步: 将化合物 7N(300 mg, 0.58 mmol)、化合物 1F(242 mg, 0.58 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(42 mg, 0.058 mmol)和碳酸氢钠(101 mg, 1.2 mmol)溶于 1,4-二氧六环和水(v:v=5:1, 18 mL)的混合溶剂中, 氮气置换三次, 加入至 80°C 反应 5 小时。冷却后直接浓缩, 得到化合物 7O(600 mg 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 676.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第十五步: 将化合物 7O(600 mg)用乙醇(30 mL)溶解, 然后加入水合肼(0.1 mL), 在 80°C 反应 1 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物通过制备 HPLC 纯化。制备方法: 1. 仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3. 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 20%-60%; c. 流量 20 mL/min; d. 洗脱时间 20 min。保留时间: 3.26 min。得到化合物 7(26 mg, 收率: 12.58%)。

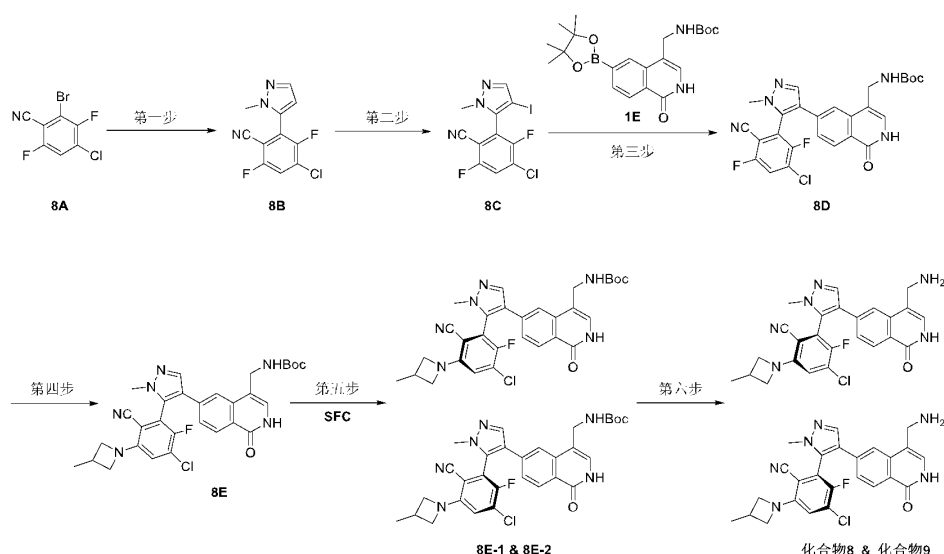
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 0.92 (d, 2H), 0.84 – 0.74 (m, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 545.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 8 与实施例 9

(2S)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯甲腈 (化合物 8、化合物 9)

(2S)-2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(3-methylazetidin-1-yl)benzonitrile and
(2R)-2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(3-methylazetidin-1-yl)benzonitrile (compound 8、compound 9)



第一步: 将化合物 8A(30 g, 118.84 mmol, 合成方法参考: US202178994)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(40 g, 190.2 mmol)、氟化铯(30 g, 202 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(8.7 g, 11.9 mmol)称量于三口瓶中, 加入环戊基甲醚, 氮气保护, 90℃反应 3 小时。加入石油醚和乙酸乙酯(v:v=1:1, 250 mL)混合溶剂, 搅拌过滤, 收集滤液。滤饼用石油醚和乙酸乙酯(v:v=1:1, 250 mL)混合溶剂洗涤 2 次, 合并滤液浓缩, 所得残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=10:1)得到化合物 8B(18.80 g, 收率: 62%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 254.0 [M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 8B(3.00 g, 11.83 mmol)溶于乙腈(80 mL), 加入 N-碘代琥珀酰亚胺(5.32 g, 23.66 mmol)和三氟乙酸(0.67 g, 5.92 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 4 h。直接浓缩, 所得残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=1:5)得到化合物 8C(4.30 g, 收率: 95%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 379.9 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 8C(1.14 g, 3.00 mmol)、化合物 1E(1.00 g, 2.50 mmol)和碳酸氢钠(0.63 g, 7.50 mmol)依次加入到 1,4-二氧六环(75 mL)和水(25 mL)溶液中, 氮气置换 3 次后, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.18 g, 0.25 mmol), 氮气再次置换 3 次后升温至 60℃反应 1 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析分离(二氯甲烷:甲醇(v:v)=100%-90%), 得化合物 8D(680 mg, 收率: 51.72%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 526.2 [M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 8D(400 mg, 0.76 mmol)、碳酸钾(0.32 g, 2.32 mmol)和 3-甲基氮杂环丁烷(65 mg, 0.91 mmol)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 升温至 80℃反应 1 小时。冷却后过滤, 滤液中加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL)分液, 收集有机相干燥、浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=100%-90%), 得化合物 8E(79 mg, 收率: 18.01%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 575.0 [M-H]^-$ 。

第五步: 将化合物 8E(79 mg, 0.13 mmol)进行 SFC 拆分得 P1(保留时间 1.404 min, 设定为化合物 8E-1)与 P2(保留时间 2.049 min, 设定为化合物 8E-2)。拆分条件为仪器: WATERS 150 preparative SFC(SFC-26), 色谱柱: ChiralCel OX, 250×30 mm I.D., 5 μ m, 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇和乙腈(含 0.1%氨水), 梯度: B 50%, 流速: 120 mL/min, 柱压: 100 bar。柱温: 25℃; 波长: 220 nm; 循环时间: 4.5

min; 样品制备: 将化合物溶于乙腈中。注射: 每次进样 3 mL。处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35℃下浓缩, 然后在-80℃下通过冻干机干燥溶剂。得到化合物 8E-1(38 mg, 48.1%)和化合物 8E-2(40 mg, 50.6%)。

化合物 8E-1: LC-MS (ESI): $m/z = 577.5 [M+H]^+$ 。

5 化合物 8E-2: LC-MS (ESI): $m/z = 577.5 [M+H]^+$ 。

第六步: 将化合物 8E-1(38 mg, 0.066 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 然后加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温下搅拌反应 1 小时。直接浓缩所得残余物送制备 HPLC 纯化。分离方法: 1.仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱:SunFire® PrepC18(19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A:乙腈; 流动相 B:水(含 0.1% NH₃ H₂O); b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-70%; c.流量 20 mL/min; d.洗脱时间 15 min。保留时间 11.0 min。得化合物 8(14 mg, 收率: 44%)。

化合物 8: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.31-4.23 (m, 3H), 3.81 (s, 4H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 1.26 (s, 3H); LC-MS (ESI): $m/z = 475.0 [M-H]^-$ 。

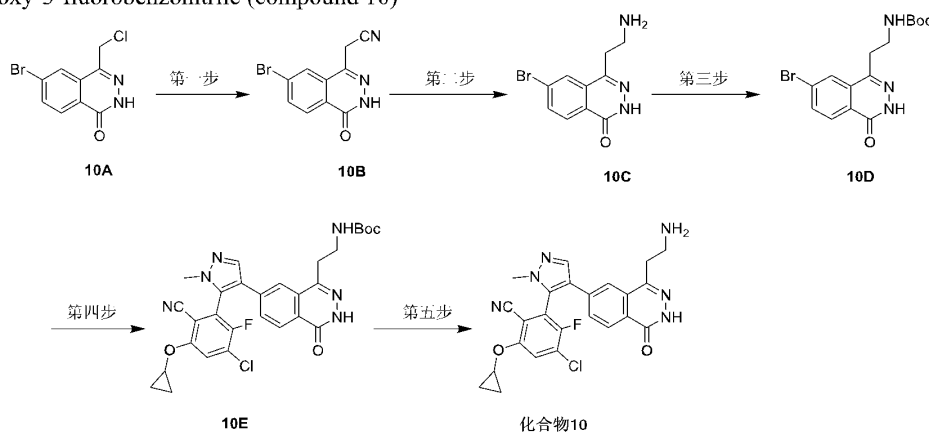
15 将化合物 8E-2(40 mg, 0.066 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 然后加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温下搅拌反应 1 小时。直接浓缩所得残余物送制备 HPLC 纯化。分离方法: 1.仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱:SunFire® PrepC18(19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A:乙腈; 流动相 B:水(含 0.1% NH₃ H₂O); b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-70%; c.流量 20 mL/min; d.洗脱时间 15 min。保留时间 12.5 min。得化合物 9(14.6 mg, 收率: 44%)。

化合物 9: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.30-4.23(m, 3H), 3.82 (s, 4H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 1.25 (s, 3H); LC-MS (ESI): $m/z=475.0 [M-H]^-$ 。

实施例 10

25 2-(4-(2-氨基乙基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 10)

2-(4-(4-(2-aminoethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 10)



30 第一步: 将化合物 10A(2.98 g, 11 mmol, 合成方法参考: Journal of Medicinal Chemistry, 2022, vol.

65, # 3, p. 1749 - 1766)溶于无水乙腈(30 mL)中, 加入三甲基氰硅烷(2.75 mL, 22 mmol), 置换氮气后加入四丁基氟化铵(11.51 g, 44 mmol), 加热至 80 °C 搅拌 3 h。冷却至室温后, 以水(100 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩所得残余物以石油醚和二氯甲烷(v:v=10:1)混合溶剂进行打浆纯化, 得化合物 10B(2.6 g, 收率: 90%)。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 8.06 (dd, 1H), 4.49 (s, 2H);
LC-MS (ESI): *m/z* = 264.0 [M+H]⁺。

第二步: 将化合物 10B(1.0 g, 3.8 mmol)溶于乙醇(15 mL)中, 加入氯化镍(0.41 g, 3.1 mmol)和硼氢化钠(11.51 g, 30.4 mmol), 加热至 45°C 搅拌 3 小时。得化合物 10C 的乙醇溶液, 此反应液直接用于下一步反应。

- 10 LC-MS (ESI): *m/z* = 268.0 [M+H]⁺。

第三步: 向上述化合物 10C 的乙醇溶液(15 mL)中缓慢滴加三乙胺(0.16 g, 15.2 mmol)和二碳酸二叔丁酯(6.63 g, 30.4 mmol), 室温反应过夜。加入水(100 mL), 后用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥、浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)= 5:1)得到化合物 10D(0.068 g, 收率 4.9%)。

- 15 LC-MS (ESI): *m/z* = 368.2 [M+H]⁺。

第四步: 将化合物 10D(68 mg, 0.18 mmol)、化合物 2B(150 mg, 0.36 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(29 mg, 0.036 mmol)和碳酸氢钠(53 mg, 0.63 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)中, 氮气置换 3 次, 加热至 80°C 搅拌 2 小时。冷却后加入水(50 mL), 后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩所得残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=1:5)得到化合物 10E(87 mg, 收率: 83%)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 579.3 [M+H]⁺。

- 25 第五步: 将化合物 10E(87 mg, 0.15 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL), 室温搅拌 1 小时。浓缩所得残余物经制备 HPLC 纯化。制备方法: 1.仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水; b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-40%; c.流量 20 mL/min; d.洗脱时间 10 min。得到化合物 10(5 mg, 收率: 7%)。

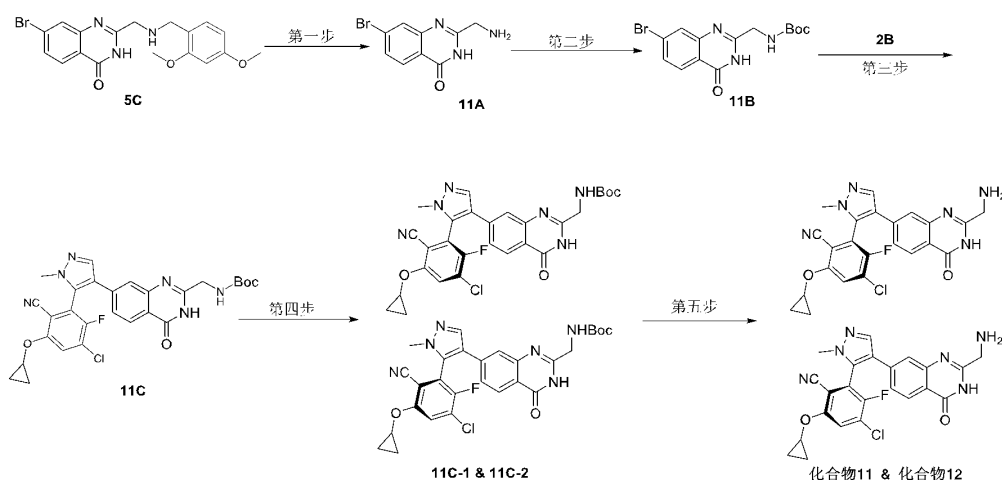
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.77 (d, 3H), 2.80 (dd, 4H), 0.90 (t, 2H), 0.83 (d, 2H);

LC-MS (ESI): *m/z* = 479.50 [M+H]⁺。

- 30 **实施例 11 与实施例 12**

(2S)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 11、化合物 12)

- 35 (2S)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile and
(2R)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 11、compound 12)



第一步：将化合物 5C(4 g, 9.89 mmol)溶于三氟乙酸(20 mL)中，加热至 50 度搅拌 1 小时。直接浓缩，所得残余物中加入饱和碳酸钠水溶液(50 mL)，搅拌半小时，过滤，收集滤饼并用水洗 2 次，干燥得到化合物 11A(2.4 g 粗品)，直接用于下一步反应。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 254.0 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 11A(2.5 g, 9.84 mmol)溶于甲醇(20 mL)和二氯甲烷(20 mL)中，再加入二碳酸二叔丁酯(6.5 g, 29.51 mmol)，室温搅拌 1 小时。直接浓缩，加入水(50 mL)搅拌均匀，过滤，收集滤饼再以石油醚洗 3 次，干燥得到化合物 11B(1.6 g 粗品)，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 354.0 [M+H]^+$ 。

10 第三步：将化合物 11B(0.1 g, 0.24 mmol)、化合物 2B(0.16 g, 0.24 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.018 g, 0.024 mmol)和碳酸氢钠(0.06 g, 0.72 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中，用氮气置换 3 次，然后加热至 80℃ 搅拌 1 小时。冷却后，加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，收集有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，浓缩所得残余物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=100:8)得到化合物 11C(0.08 g, 收率: 59.00%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z = 565.2 [M+H]^+$ 。

第四步：化合物 11C(320 mg)通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 1.891 min, 设定为化合物 11C-1)与 P2(保留时间: 2.139 min, 设定为化合物 11C-2)。拆分方法：仪器名称: Waters 150 SFC; 色谱柱: Chiralcel OD-Column; 流动相: A for CO₂ and B for EtOH(0.1% NH₃·H₂O); 梯度: 35% phase B isocratic elution; 流速: 80 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25℃; 吸收波长: 220 nm 循环时间: 3 min。样品制备: 将化合物溶于乙腈中，浓度为 5 mg/mL; 注射: 每次进样 3 mL; 处理: 分离后，通过旋转蒸发器在 35℃ 下浓缩，然后在 -80℃ 下通过冻干机干燥溶剂，得到化合物 11C-1(93.6 mg, 29.25%)和 11C-2(100 mg, 31.25%)。

第五步：将化合物 11C-1(93.6 mg, 0.17 mmol)溶于氯化氢的二氧六环溶液(5 mL, 4M)中，室温搅拌 2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释，随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液，收集有机相并干燥、浓缩，所得残余物经反相柱层析分离(水:乙腈(v:v)=67:33)得到化合物 11(38 mg, 收率: 48.08%)。

化合物 11: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.00 (dd, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 0.94 – 0.75 (m, 4H);

LC-MS (ESI): $m/z = 465.4 [M+H]^+$ 。

将化合物 11C-2(100 mg, 0.18 mmol)溶于氯化氢的二氧六环溶液(5 mL, 4M)中, 室温搅拌 2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释, 随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液, 收集有机相并干燥、浓缩, 所得粗品经反相柱层析分离(水:乙腈(v/v)=67:33)得到化合物 12(40 mg, 收率: 47.80%)。

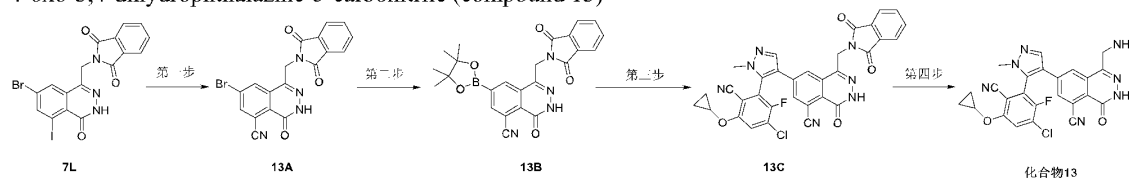
5 化合物 12: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 8.00 (dd, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.26–4.16 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 0.97–0.74 (m, 4H);

LC-MS (ESI): $m/z = 465.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 13

1-(氨基甲基)-7-(5-(3-氯-6-氰基-5-环丙氧基-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氧代-3,4-二氢酞
10 嗪-5-甲腈 (化合物 13)

1-(aminomethyl)-7-(5-(3-chloro-6-cyano-5-cyclopropoxy-2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrophthalazine-5-carbonitrile (compound 13)



15 第一步: 将化合物 7L(300 mg, 0.59 mmol)、氰化锌(70 mg, 0.53 mmol)和四(三苯基膦)钯(68 mg, 0.059 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL), 氮气置换三次, 加热至 80℃ 反应 4 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=1:1~1:2), 得到化合物 13A(130 mg, 收率: 53.85%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.90 (dd, 2H), 5.21 (s, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 409.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将化合物 13A(130 mg, 0.32 mmol)、联硼酸频哪醇酯(163 mg, 0.64 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(23 mg, 0.032 mmol)和醋酸钾(76 mg, 0.8 mmol)溶于 1,4-二氧六环(6 mL), 氮气置换三次, 加热至 80℃ 反应 16 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物加入石油醚和乙酸乙酯的混合物溶剂(v:v=10:1, 20 mL)搅拌 1 h, 过滤, 滤饼用石油醚和乙酸乙酯的混合物溶剂(v:v=10:1, 20 mL)洗涤一次, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 13B(210 mg 粗品), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 375.30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: 将化合物 13B(210 mg, 0.46 mmol)、化合物 1F(191 mg, 0.46 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(33 mg, 0.046 mmol)和碳酸氢钠(77 mg, 0.92 mmol)溶于 1,4-二氧六环和水的混合物溶剂(v:v=5:1, 12 mL), 氮气置换三次, 加热至 80℃ 反应 5 小时。冷却后直接浓缩, 得到化合物 13C(400 mg 粗品), 直接用于下一步反应。

第四步: 将化合物 13C(400 mg)用乙醇(20 mL)溶解, 然后加入水合肼(0.1 mL), 加热至 80℃ 反应 1 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物通过制备 HPLC 纯化。制备方法: 1.仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@PrepC18(19 mm×250 mm)。2.样品用甲醇溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 50%-90%; c.流量 20 mL/min; d.洗脱时间 20 min。保留时间: 4.91 min。

得到化合物 13(18 mg, 收率: 11.48%)。

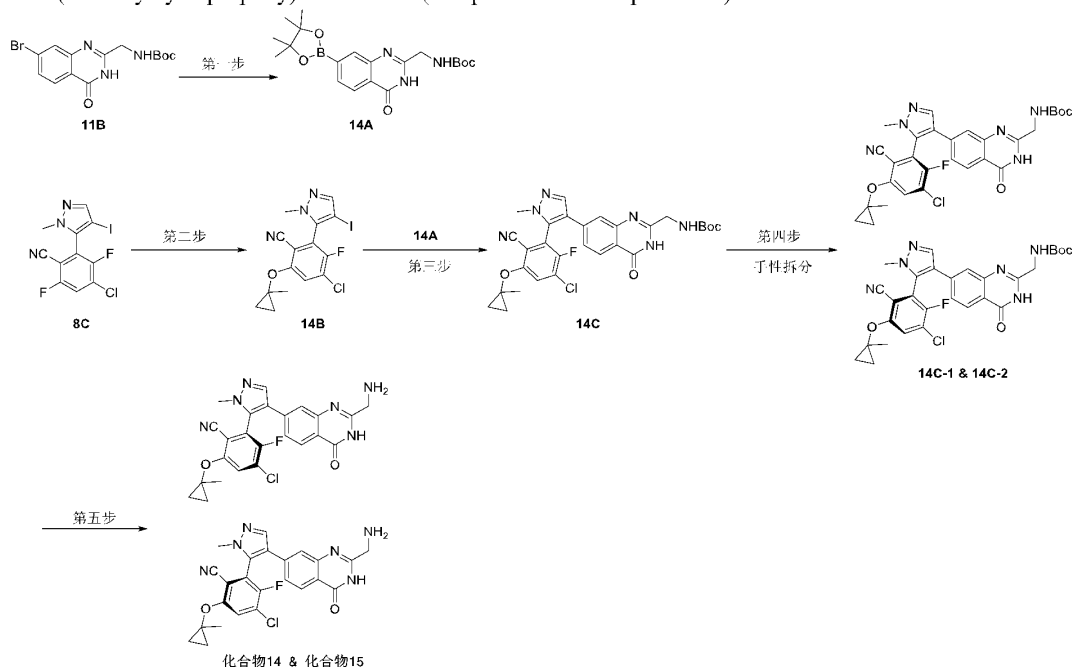
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 0.91 (d, 2H), 0.80 (d, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 490.50$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 实施例 14 与实施例 15

(2S)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-甲基环丙氧基)苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-甲基环丙氧基)苯甲腈 (化合物 14、化合物 15)

(2S)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-methylcyclopropoxy)benzonitrile and
 (2R)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-methylcyclopropoxy)benzonitrile (compound 14、compound 15)



15 第一步: 将化合物 11B(0.1 g, 0.28 mmol)、联硼酸频哪醇酯(0.078 g, 0.31 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.02 g, 0.028 mmol)和醋酸钾(0.082 g, 0.84 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL), 氮气置换三次, 加热至 80°C 反应 16 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物加入石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂(v:v=10:1, 20 mL)搅拌 1 h, 过滤, 滤饼用石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂(v:v=10:1, 20 mL)洗涤 1 次, 收集滤饼并干燥, 得到化合物 14A(0.2 g 粗品), 直接用于下一步反应。

20 LC-MS (ESI): $m/z = 402.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将 1-甲基环丙醇(5.7 g, 79.05 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 分批加入氢化钠(3.15 g, 79.05 mmol), 加热至 40°C 搅拌 2 h。冷却至室温, 再加入化合物 8C(10 g, 26.35 mmol), 室温反应 8 h。加入甲醇淬灭反应, 直接浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚(v:v)=1:5)得到化合物 14B(2.5 g, 收率: 21.98%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 432.3 [M+H]^+$.

第三步: 将化合物 14B(0.5 g, 1.16 mmol)、化合物 14A(0.47 g, 1.16 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)(0.085 g, 0.12 mmol)和碳酸氢钠(0.29 g, 3.48 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中, 用氮气置换 3 次, 然后加热至 80℃搅拌 2 小时。加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 收集有机相经洗涤、干燥和浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v:v)=100:8)得到化合物 14C(0.3 g, 收率: 44.67%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 579.6 [M+H]^+$.

第四步: 化合物 14C(100 mg)通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 1.754 min, 设定为化合物 14C-1)与 P2(保留时间: 2.035 min, 设定为化合物 14C-2)。拆分方法: 仪器名称: Waters 150 SFC; 色谱柱: Chiralcel OD-Column; 流动相: A for CO₂ and B for MeOH (0.1%NH₃ H₂O); 梯度: 35% phase B isocratic elution; 流速: 100 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25℃; 吸收波长: 220 nm 循环时间: 2 min)。样品制备: 将化合物溶于乙腈中, 浓度为 2 mg/mL; 注射: 每次进样 2.5 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35℃下浓缩, 然后在 -80℃下通过冻干机干燥溶剂, 得到化合物 14C-1(24 mg, 23.51%)和 14C-2(22 mg, 22.12%)。

第五步: 将化合物 14C-1(20 mg, 0.035 mmol)溶于 4M 氯化氢的二氧六环溶液(2 mL)中, 在 25℃下反应 2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释, 随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液, 收集有机相, 经干燥浓缩, 所得残余物经反相柱层析纯化(水:乙腈(v/v)= 67:33)得到化合物 14(8 mg, 收率: 47.73%)。

化合物 14: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.90 (t, 2H); LC-MS (ESI): $m/z = 479.4 [M+H]^+$.

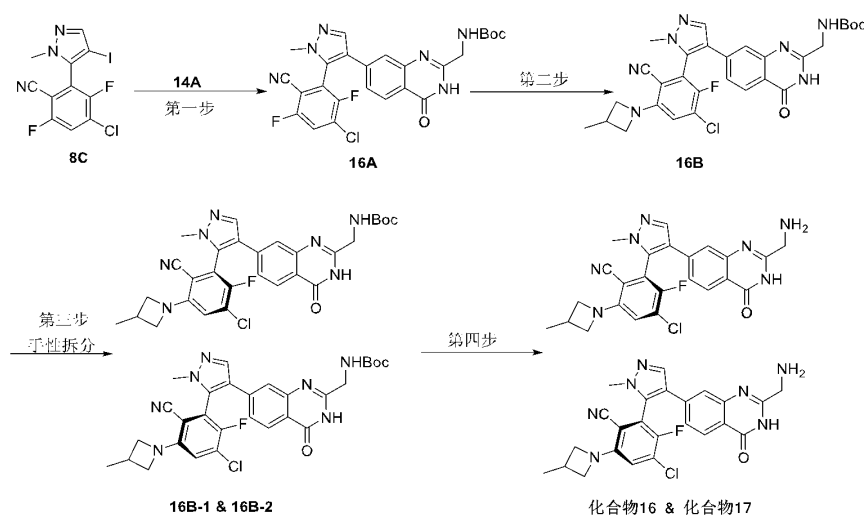
将化合物 14C-2(20 mg, 0.035 mmol)溶于 4M 氯化氢的二氧六环溶液(2 mL)中, 在 25℃下反应 2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释, 随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液, 收集有机相, 经干燥浓缩, 所得残余物经反相柱层析纯化(水:乙腈(v/v)= 67:33)得到化合物 15(8 mg, 收率: 47.73%)。

化合物 15: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.90 (t, 2H); LC-MS (ESI): $m/z = 479.5 [M+H]^+$.

实施例 16 与实施例 17

(2S)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)苯甲腈 (化合物 16、化合物 17)

2S)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(3-methylazetidin-1-yl)benzonitrile and
(2R)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(3-methylazetidin-1-yl)benzonitrile (compound 16、compound 17)



第一步：将化合物 8C(10 g, 26.35 mmol)、14A(12.7 g, 31.62 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.93 g, 2.64 mmol)和醋酸钾(6.64 g, 79.05 mmol)溶于 1,4-二氧六环(100 mL)和水(20 mL), 氮气置换三次, 加热至 80℃ 反应 4 小时。冷却后直接浓缩, 所得残余物加入石油醚和乙酸乙酯的混合物溶剂(v:v=10:1, 20 mL)搅拌 1 h, 过滤收集滤饼, 并以柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷(v:v)=1:20)得到化合物 16A(9 g, 收率: 64.82%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 527.1 [M+H]^+$ 。

第二步：将 3-(甲氧基甲基)氮杂丁烷盐酸盐(0.31 g, 2.89 mmol)、化合物 16A(1 g, 1.90 mmol)和碳酸钾(0.78 g, 5.63 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加热至 80℃ 搅拌 2 h。冷却至室温, 直接浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷(v:v)=1:20)得到化合物 16B(0.8 g, 收率: 72.84%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 578.6 [M+H]^+$ 。

第三步：化合物 16B(600 mg)通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 2.025 min, 设定为化合物 16B-1)与 P2(保留时间: 2.288 min, 设定为化合物 16B-2)。拆分方法: 仪器名称: Waters 150 SFC; 色谱柱: Chiralcel OJ-Column; 流动相: A for CO₂ and B for MeOH(0.1% NH₃·H₂O); 梯度: 45% phase B isocratic elution; 流速: 120 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25℃; 吸收波长: 220 nm 循环时间: 3.5 min)。样品制备: 将化合物溶于甲醇中, 浓度为 10 mg/mL; 注射: 每次进样 3 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35℃ 下浓缩, 然后在 -80℃ 下通过冻干机干燥溶剂, 得到化合物 16B-1(80 mg, 13.33%)和 16B-2(80 mg, 13.33%)。

第五步：将 16B-1(80 mg, 0.14 mmol)溶于 4 M 氯化氢的二氧六环溶液(2 mL)中, 在 25℃ 下反应 2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释, 随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液, 收集有机相, 经干燥浓缩, 所得残余物经反相柱层析纯化(水:乙腈(v/v)= 67:33)得到化合物 16(40 mg, 收率: 59.78%)。

化合物 16: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.34–7.25 (m, 2H), 6.64–6.61 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72–3.57 (m, 4H), 3.15–3.12 (m, 2H), 1.10–0.95 (m, 4H);

LC-MS (ESI): $m/z = 514.5 [M+HCl+H]^+$ 。

将 16B-2(80 mg, 0.14 mmol)溶于 4 M 氯化氢的二氧六环溶液(2 mL)中, 在 25℃ 下反应 2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释, 随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液,

收集有机相，经干燥浓缩，所得残余物经反相柱层析纯化(水:乙腈(v/v)=67:33)得到化合物 17(41 mg, 收率: 60.05%)。

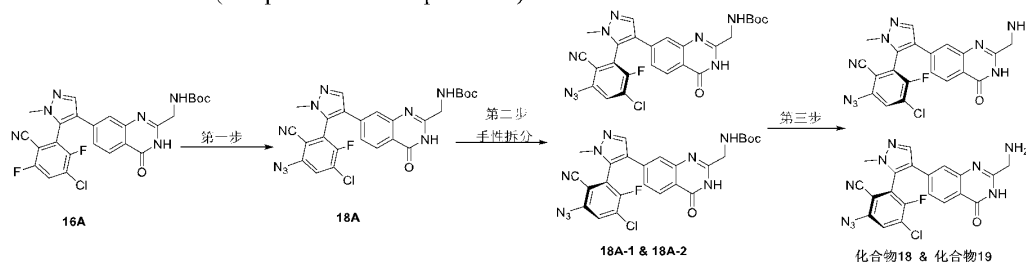
化合物 17: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 – 3.57 (m, 4H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 1.10-0.95 (m, 4H);

LC-MS (ESI): m/z = 514.5 $[\text{M}+\text{HCl}+\text{H}]^+$ 。

实施例 18 与实施例 19

(2S)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-叠氮基-4-氯-3-氟苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-叠氮基-4-氯-3-氟苯甲腈 (化合物 18、化合物 19)

(2S)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-azido-4-chloro-3-fluorobenzonitrile and
(2R)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-azido-4-chloro-3-fluorobenzonitrile (compound 18、compound 19)



第一步: 将化合物 16A(0.5 g, 0.95 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 冷却至-20℃, 再加入叠氮化钠(0.068 g, 1.04 mmol), 缓慢升至室温反应 5 小时。直接浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷(v:v)=1:20)得到化合物 18A(0.4 g, 收率: 76.56%)。

LC-MS (ESI): m/z = 550.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 化合物 18A(400 mg)通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 1.156 min, 设定为化合物 18A-1)与 P2(保留时间: 1.479 min, 设定为化合物 18A-2)。拆分方法: 仪器名称: Waters 150 SFC; 色谱柱: Chiralcel IC-Column; 流动相: A for CO_2 and B for $\text{EtOH}(0.1\%\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O})$; 梯度: 45% phase B isocratic elution; 流速: 70 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25℃; 吸收波长: 220 nm 循环时间: 9 min)。样品制备: 将化合物溶于乙腈中, 浓度为 2 mg/mL; 注射: 每次进样 2.5 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35℃下浓缩, 然后在-80℃下通过冻干机干燥溶剂, 得到化合物 18A-1(128 mg, 32.00%)和 18A-2(126 mg, 31.5%)。

第三步: 将化合物 18A-1(128 mg, 0.23 mmol)溶于 4 M 氯化氢的二氧六环溶液(2 mL)中, 在 25℃下反应 2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释, 随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液, 收集有机相, 经干燥浓缩, 所得残余物经反相柱层析纯化(水:乙腈(v/v)=67:33)得到化合物 18(50 mg, 收率: 48.33%)。

化合物 18: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 2H);

LC-MS (ESI): m/z = 450.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

将化合物 18A-2(126 mg, 0.32 mmol)溶于 4 M 氯化氢的二氧六环溶液(2 mL)中, 在 25℃下反应

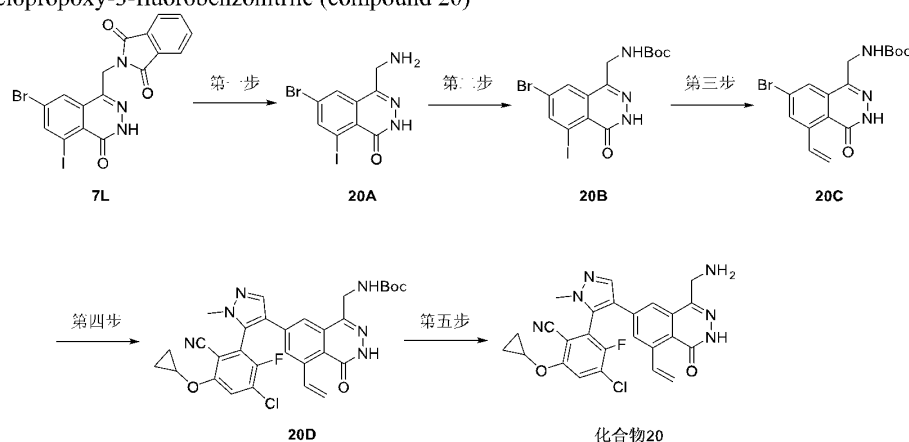
2 小时。反应体系浓缩之后再加二氯甲烷稀释,随后加入碳酸氢钠溶液调节至碱性。用二氯甲烷萃取分液,收集有机相,经干燥浓缩,所得残余物经反相柱层析纯化(水:乙腈(v/v)=67:33)得到化合物 19(50 mg, 收率: 48.32%)。

化合物 19: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 2H);
LC-MS (ESI): $m/z = 450.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 20

2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-8-乙烯基-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 20)

10 2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-8-vinyl-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 20)



第一步: 将化合物 7L(5.0 g, 9.8 mmol)加入反应瓶,用无水乙醇(25 mL)混匀,然后加入水合肼(3 mL, 39.2 mmol),在 80°C 下反应 1 小时。反应结束后,冷却到室温,过滤,滤饼用无水乙醇(25 mL)洗涤一次,再用水(50 mL)洗涤一次,收集滤饼并干燥,得到化合物 20A(3.5 g, 收率: 94.59%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 382.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将化合物 20A(3.5 g, 9.2 mmol)和三乙胺(3.8 mL, 27.6 mmol)加入反应瓶,用二氯甲烷(60 mL)溶解,然后加入二碳酸二叔丁酯(4.0 g, 18.4 mmol),室温反应 3 小时。反应结束后,减压浓缩,所得残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=2:1~1:2)得到化合物 20B(1.0 g, 收率: 22.73%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.64 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.35 (d, 2H), 1.40 (s, 9H);

LC-MS (ESI): $m/z = 480.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: 将化合物 20B(400 mg, 0.83 mmol)、双三苯基磷二氯化铯(57 mg, 0.083 mmol)和四乙基氯化铵(270 mg, 1.63 mmol)加入反应瓶,用 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶解,氮气置换三次,然后加入三丁基乙烯基锡(260 mg, 0.83 mmol),然后在 110°C 反应 2 小时。冷却后将反应液倒入水(100 mL)中,用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3),合并有机相,用饱和食盐水洗涤一次,再用无水硫酸钠干燥,过滤后滤液浓缩,残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=2:1~0:1),得到化合物 20C(200 mg, 收率: 63.49%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 4.38 (t, 2H), 1.40 (s, 9H);

LC-MS (ESI): $m/z = 382.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步：将化合物 20C(100 mg, 0.26 mmol)、化合物 2B(109 mg, 0.26 mmol)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钼(II)(21 mg, 0.026 mmol)和碳酸氢钠(45 mg, 0.53 mmol)加入反应瓶，然后加入 1,4-二氧六环和水(v:v=10:1, 10 mL)，氮气置换三次，在 90℃反应 2 小时。冷却后，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=4:1~1:1)得到化合物 20D(56 mg, 收率: 36.51%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 591.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第五步：将化合物 20D(56 mg, 0.095 mmol)加入反应瓶，用二氯甲烷(2 mL)溶解，然后加入三氟乙酸(0.6 mL)，室温反应 30min。直接减压浓缩除去有机溶剂，残渣通过制备 HPLC 纯化。方法：1.仪器: waters2767 制备液相；色谱柱: SunFire@PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈；流动相 B: 水(含 0.1% TFA)；b.梯度洗脱，流动相 A 含量从 20%-60%；c.流量 20 mL/min。d.洗脱时间 20 min；保留时间: 3.45 min。得到化合物 20(19 mg, 收率: 33.04%)。

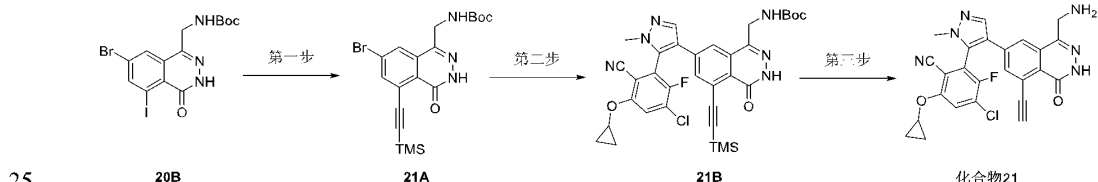
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 0.94 – 0.93 (m, 2H), 0.85 – 0.72 (m, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 491.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 实施例 21

2-(4-(4-(氨基甲基)-8-乙炔基-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 21)

2-(4-(4-(aminomethyl)-8-ethynyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 21)



第一步：将化合物 20B(0.1 g, 0.21 mmol)、三甲基乙炔基硅(41 mg, 0.42 mmol)、碘化亚铜(8 mg, 0.42 mmol)和三乙胺(42 mg, 0.42 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，氮气鼓泡 1 分钟，然后加入双三苯基膦二氯化钯(15 mg, 0.021 mmol)，氮气继续鼓泡半分钟，冰浴下搅拌 1 小时。然后过滤，滤液用水稀释后，以乙酸乙酯萃取，有机相相继用碳酸氢钠溶液洗涤和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=3:2)得到化合物 21A(30 mg, 收率: 32%)。

LCMS (ESI): $m/z = 450.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步：将化合物 21A(80 mg, 0.18 mmol)、化合物 2B(110 mg, 0.27 mmol)、碳酸氢钠(30 mg, 0.36 mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钼(II)(14 mg, 0.018 mmol)溶于 1,4-二氧六环溶剂(5 mL)和水(0.5 mL)中，氮气保护，加热至 90℃搅拌 2 h。冷却后

过滤，滤液浓缩所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=1:0~1:1)得到化合物 21B(40 mg, 收率: 34%)。

LCMS (ESI): $m/z = 661.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 21B(40 mg, 0.06 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 然后加入三氟乙酸(0.6 mL), 室温搅拌 1 小时。直接反应液浓缩至干, 将固体粗品加入无水甲醇(3 mL)中, 然后加入碳酸钾(17 mg, 0.12 mmol), 室温搅拌 2 小时。过滤, 将滤液浓缩至干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v/v)=1:0~9:1)得到化合物 21(8 mg, 收率: 27%)。

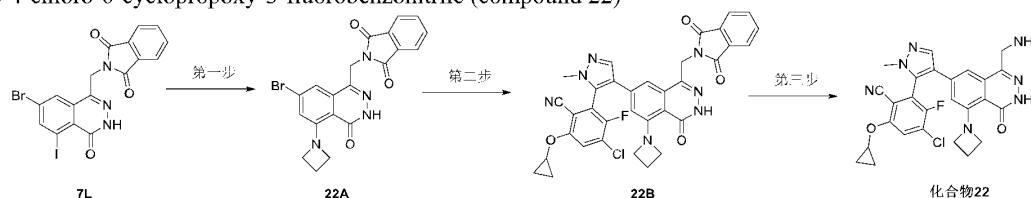
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 0.97-0.93 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H);

LCMS (ESI): $m/z = 489.1 [M+H]^+$ 。

实施例 22

2-(4-(4-(氨基甲基)-8-(氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-环丙氧基-3-氟苯甲腈 (化合物 22)

2-(4-(4-(aminomethyl)-8-(azetidin-1-yl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-cyclopropoxy-3-fluorobenzonitrile (compound 22)



第一步: 将化合物 7L(0.25 g, 0.49 mmol)、无水磷酸钾(310 mg, 1.47 mmol)、碘化亚铜(47 mg, 0.24 mmol)和氮杂环丁烷(56 mg, 0.98 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 氮气鼓泡 1 分钟, 然后加热至 90°C 搅拌 2 h。冷却后过滤, 滤液用水稀释后, 以乙酸乙酯萃取, 收集有机相先后用碳酸氢钠溶液洗涤和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=1:1)得到化合物 22A(30 mg, 收率: 14%)。

LCMS (ESI): $m/z = 439.0 [M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 22A(30 mg, 0.068 mmol)、化合物 2B(43 mg, 0.10 mmol)、碳酸氢钠(17 mg, 0.20 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)(5 mg, 0.0068 mmol)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.3 mL)中, 氮气保护, 加热至 90°C 搅拌 2 h。冷却后过滤, 收集滤液浓缩所得残余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v/v)=10:1)得到化合物 22B(40 mg, 收率: 94%)。

LCMS (ESI): $m/z = 650.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 将化合物 22B(40 mg, 0.062 mmol)溶于无水甲醇(3 mL), 然后加入氨水溶液(0.3 mL), 加热至 45°C 反应 3 小时。冷却后直接浓缩至干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇(v/v)=1:0~9:1)得到化合物 22(10 mg, 收率: 31%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H), 0.79 - 0.73 (m, 2H);

LCMS (ESI): $m/z = 520.2 [M+H]^+$ 。

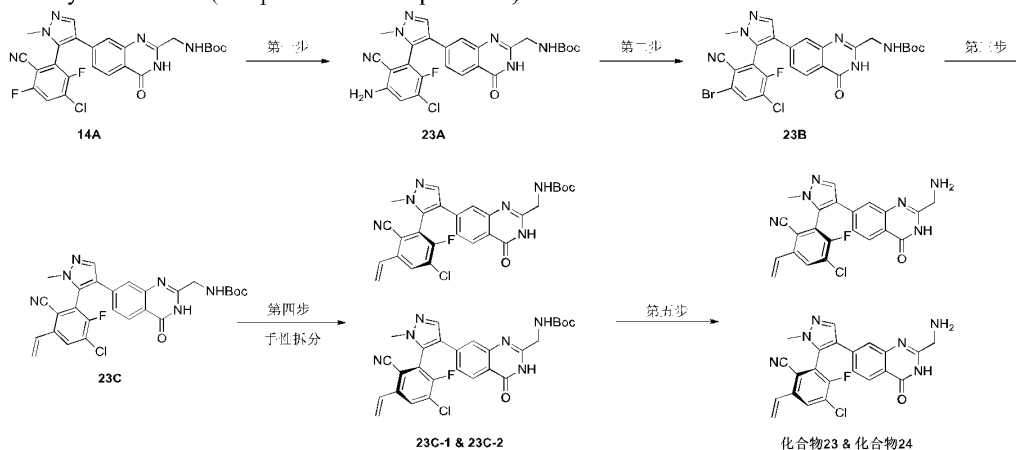
实施例 23 和 24

(2S)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-乙烯基苯

甲腈 和 (2R)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-乙烯基苯甲腈 (化合物 23、化合物 24)

(2S)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-vinylbenzonitrile and

5 (2R)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-vinylbenzonitrile (compound 23、compound 24)



第一步：将化合物 14A(2.00 g, 3.80 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)，加入氨水(40%, 50 mL)，密闭加热至 100℃搅拌 6 小时。冷却后加入乙酸乙酯(200 mL)和水(200 mL)进行分液，收集有机相并用饱和食盐水(200 mL×3)洗涤、无水硫酸钠干燥，浓缩得化合物 23A(1.86 g 粗品)，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 525.2 [M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 23A(1.86 g, 3.55 mmol)溶于乙腈(50 mL)，加入溴化铜(0.87 g, 3.91 mmol)，氮气保护下降温至 -15℃ ~ -10℃，缓慢加入亚硝酸叔丁酯(0.50 g, 4.85 mmol)，自然升温至 30℃搅拌 1 h。加入乙酸乙酯(200 mL)和水(200 mL)进行分液，有机相用饱和食盐水(200 mL×3)洗涤、无水硫酸钠干燥，浓缩得化合物 23B(2.00 g 粗品)，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 587.2 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 23B(2.00 g, 3.40 mmol)、乙烯三氟硼酸钾(0.68 g, 5.10 mmol)和碳酸钾(2.82 g, 20.40 mmol)加入到 1,4-二氧六环(100 mL)和水(20 mL)的混合溶液中，氮气置换后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.12 g, 0.17 mmol)，再次氮气置换后升温至 90℃反应 2 小时。冷却后过滤，滤液中加入乙酸乙酯(200 mL)和水(200 mL)进行分液，有机相用饱和食盐水(200 mL×3)洗涤、无水硫酸钠干燥，浓缩得化合物 23C(1.50 g 粗品)，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 535.1 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 23C(1.50 g)通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 1.927 min, 设定为化合物 23C-1)与 P2(保留时间: 2.093 min, 设定为化合物 23C-2)。拆分方法：仪器名称: Waters 150 SFC; 色谱柱: Chiralcel OD-Column; 流动相: A for CO₂ and B for MeOH (0.1% NH₃ H₂O); 梯度: 35% phase B isocratic elution; 流速: 100 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25℃; 吸收波长: 220 nm 循环时间: 5 min)。样品制备：将化合物溶于甲醇中，浓度为 10 mg/mL; 注射：每次进样 3.5 mL; 处理：分离后，通过旋转蒸发器在 35℃下浓缩，然后在 -80℃下通过冻干机干燥溶剂，得到化合物 23C-1(211 mg, 14.1%)

30 和化合物 23C-2(121 mg, 8.1%)。

第五步：将化合物 23C-1(211 mg)溶于 20%的三氟乙酸的二氯甲烷溶液(5 mL)中，室温搅拌 2 小

时。直接浓缩至干，加入甲醇溶液(15 mL)和碳酸氢钠固体，调节 pH 值为碱性。反应液直接以反相柱层析分离(乙腈:水(v/v)=5%~50%)得到化合物 23(123 mg，收率: 76.5%)。

化合物 23: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 3.93(s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z = 435.5 [M+H] $^+$ 。

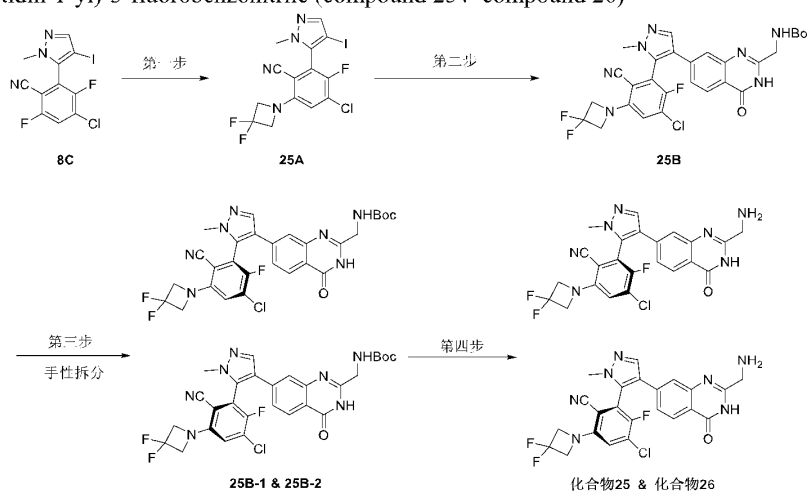
将化合物 23C-2(121 mg)溶于 20%的三氟乙酸的二氯甲烷溶液(5 mL)中，室温搅拌 2 小时。直接浓缩至干，加入甲醇溶液(15 mL)和碳酸氢钠固体，调节 pH 值为碱性。反应液直接以反相柱层析分离(乙腈:水(v/v)=5%~50%)得到化合物 24(19 mg，收率: 19.9%)。

化合物 24: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 3.94(s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z = 435.5 [M+H] $^+$ 。

实施例 25 和 26

(2S)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-氟苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-氟苯甲腈 (化合物 25、化合物 26)

(2S)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-3-fluorobenzonitrile and (2R)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-3-fluorobenzonitrile (compound 25、compound 26)



20

第一步: 将化合物 8C(3.8 g, 10.01 mmol)、3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(1.56 g, 12 mmol)和碳酸钾(2.77 g, 20 mmol)溶于二甲基亚砜(40 mL)中, 80℃搅拌反应 4 小时。冷却后加入乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)进行萃取、收集有机相浓缩至干, 残余物经硅胶柱色谱分离(乙酸乙酯:石油醚(v:v)=0~25%)得化合物 25A(2.5 g, 收率: 55.2%)。

25 LC-MS (ESI): m/z = 453.2 [M+H] $^+$ 。

第二步: 将化合物 14A(0.64 g, 1.77 mmol)、化合物 25A(800 mg, 1.77 mmol)和碳酸氢钠(0.45 g, 5.31 mmol)加入到 1,4-二氧六环(90 mL)和水(30 mL)的混合溶液中, 氮气置换 3 次后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.13 g, 0.18 mmol), 再次氮气置换后升温至 60℃反应 2 小时。冷却后直

接过滤，滤液中加入乙酸乙酯(300 mL)和水(300 mL)进行分液，有机相并用饱和食盐水(300 mL×3)洗涤、无水硫酸钠干燥，浓缩至干得化合物 25B(389 mg 粗品)，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 600.2 [M+H]^+$ 。

第三步: 化合物 25B(380 mg)通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 1.284 min, 设定为化合物 25B-1)与 P2(保留时间: 1.335 min, 设定为化合物 25B-2)。拆分方法: 仪器名称: Waters 150 SFC; 色谱柱: Chiralpak AS Column; 流动相: A for CO₂ and B for EtOH (0.1% NH₃ H₂O); 梯度: 15% phase B isocratic elution; 流速: 100 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25°C; 吸收波长: 220 nm 循环时间: 2.5 min)。样品制备: 将化合物溶于乙醇中, 浓度为 8.0 mg/mL; 注射: 每次进样 2 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35°C 下浓缩, 然后在 -80°C 下通过冻干机干燥溶剂, 得到化合物 25B-1(49 mg, 12.9%)和化合物 25B-2(41 mg, 10.8%)。

第四步: 将化合物 25B-1(49 mg)溶于 20%的三氟乙酸的二氯甲烷溶液(3 mL)中, 室温搅拌 2 小时。直接浓缩至干, 加入甲醇溶液(15 mL)并加入碳酸氢钠固体, 调节 pH 值为碱性。反应液直接以反相柱层析分离(乙腈:水(v/v)=5%~50%)得到化合物 25(11 mg, 收率: 26.9%)。

化合物 25: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 4.77-4.55 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 2H); LC-MS (ESI): $m/z = 500.5 [M+H]^+$ 。

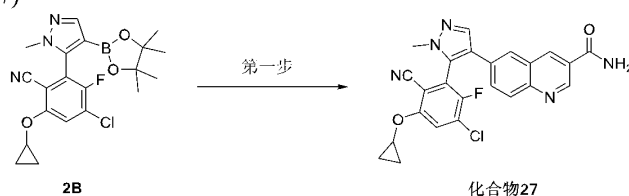
将化合物 25B-2(41 mg)溶于 20%的三氟乙酸的二氯甲烷溶液(3 mL)中, 室温搅拌 2 小时。直接浓缩至干, 加入甲醇溶液(15 mL)并加入碳酸氢钠固体, 调节 pH 值为碱性。反应液直接以反相柱层析分离(乙腈:水(v/v)=5%~50%)得到化合物 26(13 mg, 收率: 19.9%)。

化合物 26: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 4.71-4.55 (m, 5H), 3.76 (s, 4H), 3.60 (s, 2H); LC-MS (ESI): $m/z = 500.5 [M+H]^+$ 。

实施例 27

6-(5-(3-氯-6-氰基-5-环丙氧基-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-3-甲酰胺 (化合物 27)

6-(5-(3-chloro-6-cyano-5-cyclopropoxy-2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoline-3-carboxamide (compound 27)



25

第一步: 将 6-溴喹啉-3-甲酰胺(250.0 mg, 1.0 mmol)、化合物 2B(583.0 mg, 1.4 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(73.0 mg, 0.1 mmol)和碳酸氢钠(385.2 mg, 4.0 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10.0 mL)和水(3.0 mL)中, 抽换氮气三次, 加热至 80°C 反应 2 h。冷至室温, 漏斗中填充硅胶过滤, 以乙酸乙酯(50.0 mL)淋洗滤饼, 收集滤液并浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=1:1)得到化合物 27(690.0 mg, 收率: 84%)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 2H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 0.91 – 0.89 (m, 2H), 0.85 – 0.74 (m, 2H);

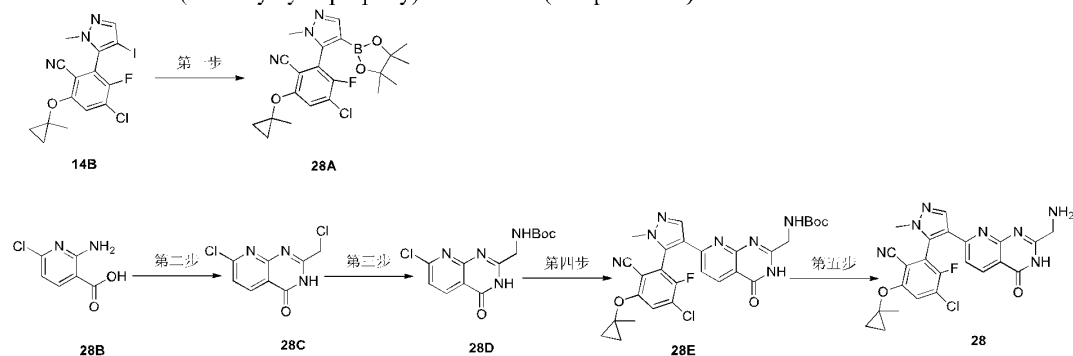
LC-MS (ESI): $m/z = 462.1 [M+H]^+$ 。

35

实施例 28

2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-甲基环丙氧基)苯甲腈 (化合物 28)

2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-methylcyclopropoxy)benzonitrile (compound 28)



5

第一步：将化合物 14B(2 g, 4.63 mmol)、联硼酸频那醇酯(2.96 g, 23.17 mmol)、三乙胺(2.81 g, 27.77 mmol)和四(三苯基膦)钯(0.54 g, 0.46 mmol)溶于 1,4-二氧六环(25 mL)中，然后氮气置换 3 次并保持氮气氛围，加热至 90℃搅拌 12 小时。冷却后反应液加水稀释，以乙酸乙酯萃取 3 次，收集有机相并干燥浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚(v:v)=10-13%)得到化合物 28A(1.25 g, 收率：63%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 432.20 [M+H]^+$ 。

第二步：将金属钠(0.27 g, 11.7 mmol)分批加入到甲醇(50 mL)中，完全溶解后加入 2-氯乙腈(13.1 g, 173.5 mmol)，然后在室温下搅拌 40 分钟，而后将 2-氨基-6-氯吡啶-3-羧酸(化合物 28B)(10 g, 57.9 mmol)溶于甲醇(50 mL)加入到上述反应体系中，室温反应 2 小时。直接浓缩反应液，所得残余物经硅胶柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷(v:v)=3%)得到化合物 28C(3.6 g, 收率：27%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 230.1 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 28C(2.2 g, 9.56 mmol)溶于氨水(20 mL)，室温搅拌 2 小时直到溶解。直接浓缩反应液，所得粗品溶于甲醇(15 mL)中，然后加入三乙胺(3.87 g, 38.24 mmol)和二碳酸二叔丁酯(3.13 g, 14.3 mmol)，室温继续搅拌 3 小时。直接浓缩反应液，所得残余物经硅胶柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷(v:v)=3-6%)得到化合物 28D(2.8 g, 收率：94%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 311.3 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 28A(0.4 g, 0.93 mmol)、化合物 28D(0.40 g, 1.30 mmol)、碳酸钾(0.32 g, 2.33 mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.068 g, 0.093 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2.5 mL)中，然后氮气置换 3 次并保持氮气氛围，加热至 100℃搅拌 2 小时。冷却后反应液加水稀释，以乙酸乙酯萃取 3 次，收集有机相并干燥浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(甲醇:二氯甲烷(v:v)=10-12%)得到化合物 28E(0.52 g, 收率：96%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 580.2 [M+H]^+$ 。

第五步：将化合物 28E(0.15 g, 0.26 mmol)溶解在二氯甲烷(4 mL)中，然后加入三氟乙酸(1 mL)，室温搅拌 2 小时。直接浓缩，所得残余物送制备 HPLC 纯化。方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱:SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含 0.1% 醋酸铵)；b.梯度洗脱，流动相

30

A 含量从 30%-80%; c.流量 15 mL/min; d.洗脱时间 40 min。保留时间 30 min。得到化合物 28(14 mg, 收率: 11%)。

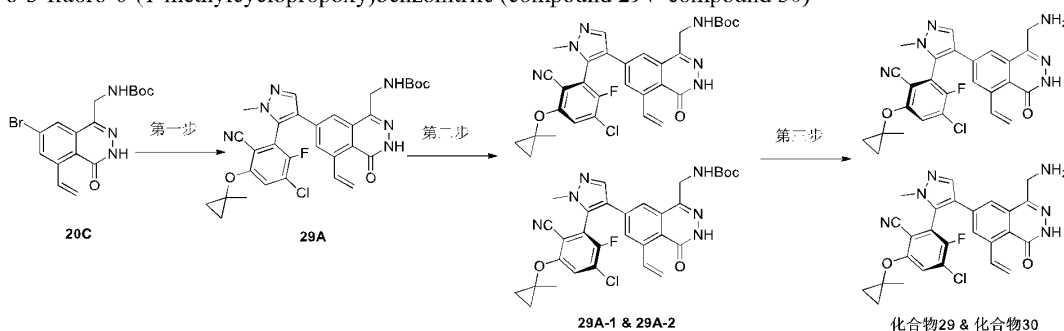
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.03 (dd, 2H), 0.92 (s, 2H)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 480.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 29 与实施例 30

(2S)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-8-乙烯基-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-甲基环丙氧基)苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(4-(氨基甲基)-1-氧代-8-乙烯基-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-甲基环丙氧基)苯甲腈 (化合物 29、化合物 30)

10 (2S)-2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-8-vinyl-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-methylcyclopropoxy)benzonitrile and
(2R)-2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-8-vinyl-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-methylcyclopropoxy)benzonitrile (compound 29、compound 30)



15

第一步: 将化合物 20C(1.0 g, 2.63 mmol)、化合物 28A(1.13 g, 2.63 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(190 mg, 0.26 mmol)和碳酸钾(1.09 g, 7.89 mmol)溶于 1,4-二氧六环和水的混合溶剂(v:v=6:1, 70 mL), 氮气置换三次, 在 85℃反应 6 小时。冷却后直接减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v:v)=4:1~1:1), 得到化合物 29A(690 mg, 收率: 43.40%)。

20 LC-MS (ESI): $m/z = 605.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 将化合物 29A(0.69 g, 1.14 mmol)进行 SFC 拆分得 P1(保留时间 1.142 min, 设定为化合物 29A-1)和 P2(保留时间 1.195 min, 设定为化合物 29A-2)。方法: 仪器: Waters 150 SFC, 色谱柱: Chiralcel AS Column(250×30mm×10μm), 流动相: A for CO_2 ; B for 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ in MeOH, 梯度: B 15%, 流速: 100 mL/min, 柱压: 100 bar, 柱温: 25℃, 吸收波长: 220 nm, 循环时间: 6.3 min。

25 样品制备: 将化合物溶于乙腈中, 浓度为 10 mg/mL; 注射: 每次进样 3 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发仪在 35℃下浓缩, 然后在-80℃下通过冻干机干燥溶剂, 得到化合物 29A-1 (92.8 mg, 13.45%) 和 29A-2(66.9 mg, 9.96%)。

化合物 29A-1: LC-MS (ESI): $m/z = 605.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 29A-2: LC-MS (ESI): $m/z = 605.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30 第三步: 将化合物 29A-1(92.8 mg, 0.15 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 然后加入三氟乙酸(1.6 mL), 室温反应 2 小时。然后浓缩反应体系, 残渣用二氯甲烷(50 mL)溶解, 再用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)调节至碱性, 静置分液, 分离二氯甲烷相, 水相再用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水

硫酸钠干燥, 过滤收集滤液进行浓缩, 所得残余物通过硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(v:v)=20:1)得到化合物 29(75 mg, 收率: 96.87%)。

化合物 29: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.05 – 1.00 (m, 2H), 0.95 – 0.90 (m, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 505.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

将化合物 29A-2(66.9 mg, 0.11 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 然后加入三氟乙酸(1.2 mL), 室温反应 2 小时。然后浓缩反应体系, 残渣用二氯甲烷(50 mL)溶解, 再用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)调节至碱性, 静置分液, 分离二氯甲烷相, 水相再用二氯甲烷萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤收集滤液进行浓缩, 所得残余物通过硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇(v:v)=20:1)得到化合物 30(43 mg, 收率: 77.25%)。

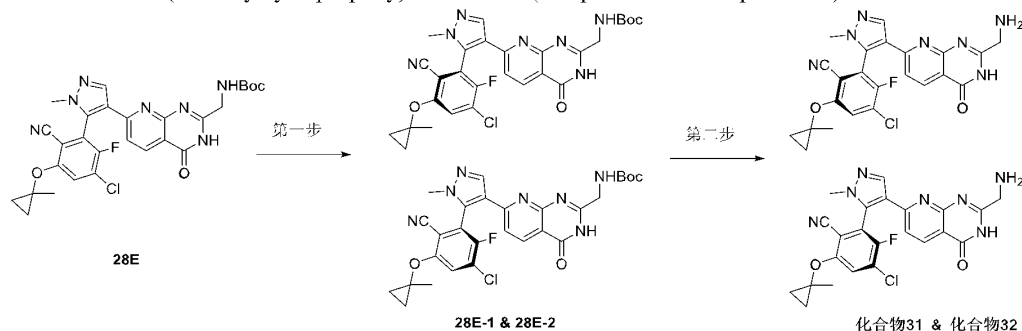
化合物 30: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.35 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 0.94 – 0.91 (m, 2H), 0.87 – 0.83 (m, 2H);

LC-MS (ESI): $m/z = 505.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 31 与实施例 32

(2S)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-甲基环丙氧基)苯甲腈 和 (2R)-2-(4-(2-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-甲基环丙氧基)苯甲腈 (化合物 31、化合物 32)

(2S)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-methylcyclopropoxy)benzonitrile and (2R)-2-(4-(2-(aminomethyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-methylcyclopropoxy)benzonitrile (compound 31、compound 32)



第一步: 化合物 28E(1.6 g, 2.76 mmol)通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 2.590 min, 设定为化合物 28E-1)与 P2(保留时间: 3.949 min, 设定为化合物 28E-2)。拆分方法: 仪器名称: MG II preparative SFC(SFC-14); 色谱柱: ChiralPak IE, 250 $\times$ 30mm I.D., 10 μm ; 流动相: A for CO_2 and B for EtOH; 梯度: 30% phase B; 流速: 80 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38 $^\circ\text{C}$; 吸收波长: 220 nm 循环时间: 2.5 min。样品制备: 将化合物溶于乙醇中, 注射: 每次进样 2 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35 $^\circ\text{C}$ 下浓缩, 然后在 -80 $^\circ\text{C}$ 下通过冻干机干燥溶剂, 得到化合物 28E-1(0.45 g, 28%)和化合物 28E-2(0.53 g, 33%)。

第二步: 将化合物 28E-1(0.45 g, 0.78 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)中, 然后加入三氟乙酸(2 mL),

室温搅拌 2 小时。直接浓缩所得残余物送制备 HPLC 纯化。方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A:乙腈；流动相 B:水(含 0.5% NH₃·H₂O)；b.梯度洗脱，流动相 A 含量从 5%-60%；c.流量 20 mL/min；d.洗脱时间 15 min。保留时间 10.0 min。得化合物 31(19 mg, 收率：5%)。

化合物 31: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 2H);

LC-MS (ESI): *m/z* = 480.5 [M+H]⁺。

将化合物 28E-2(0.53 g, 0.91 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)中，然后加入三氟乙酸(2 mL)，室温搅拌 2 小时。直接浓缩所得残余物送制备 HPLC 纯化。方法：1.仪器：waters2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ PrepC18(19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3.制备色谱条件：a.流动相 A, B 组成：流动相 A:乙腈；流动相 B:水(含 0.5% NH₃·H₂O)；b.梯度洗脱，流动相 A 含量从 5%-60%；c.流量 20 mL/min；d.洗脱时间 15 min。保留时间 10.0 min。得化合物 32(51 mg, 收率：11%)。

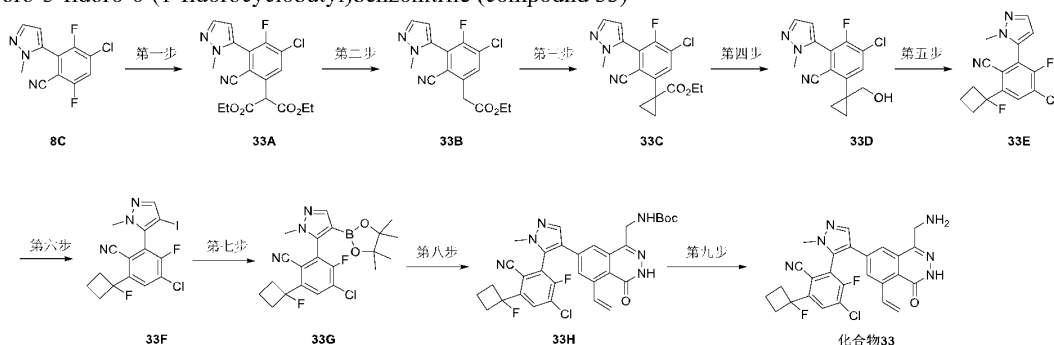
化合物 32: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.11-1.01 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H);

LC-MS (ESI): *m/z* = 480.5 [M+H]⁺。

实施例 33

2-(4-(4-氨基甲基)-8-乙烯基-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氯-3-氟-6-(1-氟环丁基)苯甲腈 (化合物 33)

2-(4-(4-(aminomethyl)-8-ethenyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-3-fluoro-6-(1-fluorocyclobutyl)benzonitrile (compound 33)



第一步：称取化合物 8C(7 g, 27.6 mmol)于烧瓶中，加入 N,N-二甲基甲酰胺(70 mL)，加入丙二酸二乙酯(8.84 g, 55.20 mmol)，然后缓慢加入氢氧化钠(3.31 g, 82.81 mmol)，加热至 80℃反应 15 小时。反应液用乙酸乙酯萃取，收集有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，过滤收集滤液浓缩，所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=10:1)得到化合物 33A(4.1 g, 收率：37.7%)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 394.2 [M+H]⁺。

第二步：将化合物 33A(4.1 g, 10.43 mmol)溶于二甲基亚砜(40 mL)中，加入氯化锂(1.33 g, 31.28 mmol)，加热至 100℃反应 15 小时。反应液用乙酸乙酯萃取，收集有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，过滤收集滤液浓缩，所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到化合物 33B(2 g, 收率：59.6%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 322.3 [M+H]^+$.

第三步: 将化合物 33B(1.7 g, 5.28 mmol)溶于二甲基亚砜(10 mL)中, 加入二苯基(乙烯基)铊三氟甲磺酸盐(2.3 g, 6.34 mmol), 在 25℃下反应 5 分钟, 再加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.4 g, 15.84 mmol), 在 25℃反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯萃取, 收集有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤收集滤液浓缩, 所得残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到化合物 33C(1.6 g, 收率: 87%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 348.2 [M+H]^+$.

第四步: 称取化合物 33C(1.1 g, 3.16 mmol)于烧瓶中, 加入四氢呋喃(10 mL), 加入硼氢化锂(137.8 mg, 6.33 mmol), 在 25℃搅拌, 然后缓慢加入水(1 mL)。后体系在 25℃下反应 15 小时。反应液用乙酸乙酯萃取, 收集有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤收集滤液浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到化合物 33D(890 mg, 收率: 92%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 306.1 [M+H]^+$.

第五步: 将化合物 33D(300 mg, 0.98 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 降温至 -78℃, 搅拌下加入二乙胺基三氟化硫(315.9 mg, 1.96 mmol), 缓慢升至室温搅拌 2 小时。反应液缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤收集滤液浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=8:1)得到化合物 33E(240 mg, 收率: 79.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 308.2 [M+H]^+$.

第六步: 将化合物 33E(0.22 g, 0.71 mmol)、N-碘代丁二酰亚胺(0.24 g, 1.06 mmol)和乙腈(5 mL)加入到单口瓶中, 加入三氟乙酸(16 mg, 0.14 mmol), 加热至 50℃搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 残留物通过柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到化合物 33F(0.24 g, 收率: 78.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 434.0 [M+H]^+$.

第七步: 称取化合物 33F(0.2 g, 0.46 mmol)、频哪醇硼烷(0.35 g, 2.77 mmol), 三乙胺(0.28 g, 2.77 mmol)和四(三苯基膦)钯(0.05 g, 0.05 mmol)于烧瓶中, 加入 1,4-二氧六环(3 mL), 氮气保护下, 加热至 90℃反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯萃取, 收集有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤收集滤液浓缩, 所得残余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到化合物 33G(130 mg, 收率 65.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 434.1 [M+H]^+$.

第八步: 将化合物 33G(0.13 g, 0.30 mmol)、化合物 20C(0.11 g, 0.30 mmol)、碳酸氢钠(0.06 g, 0.75 mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.02 g, 0.03 mmol)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.5 mL)中, 氮气保护, 加热至 90℃搅拌 12 小时。反应液过滤减压浓缩, 所得残留物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=1:1)得到化合物 33H(0.07 g, 收率: 38.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 607.6 [M+H]^+$.

第九步: 将化合物 33H(0.03, 0.05 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 室温反应 1 小时。反应液直接浓缩所得残留物通过制备 HPLC 纯化。方法: 1.仪器: waters2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@PrepC18(19 mm×250 mm)。2. 样品用甲醇溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% TFA); b.梯度洗脱, 流动相 A 含量从 20%-60%; c.流量 20 mL/min; d.洗脱时间 20 min。保留时间: 6.94 min。得到化合物 33(8 mg, 收率: 31.9%)。

LC-MS (ESI): m/z = 507.5 [M+H]⁺。

生物测试

1、PRMT5 与 PRMT5•MTA 结合试验

1.1 PRMT5 酶活测试方法

5 配制 1×测试缓冲液（10 mM Tris, 1 mM DTT, 0.01% BSA, 0.01% Tween-20，调整 pH 至 8.0）。
测试化合物用 DMSO 溶解配成 10 mM 母液并稀释至 100 倍终浓度，给药组每孔加入 100 nL 化合物，
空白孔和阴性对照孔加入 100 nL DMSO 溶液。然后，给药组与阴性对照孔加入 5 μL PRMT5/MEP50
（BPS, Cat# 31921）酶溶液（终浓度为 1 nM），空白孔加入 5 μL 1×测试缓冲液，室温孵育 15 分钟。
每孔加入 5 μL H4(1-21)S1ac（0.035 μM; GL Biochem, customized）与 SAM（0.434 μM; Sigma, Cat#
10 A7007）混合液后室温孵育 1 小时。配制 1×Epigenetics buffer（PerkinElmer, Cat# AL008F）用于稀
释受体微珠与供体微珠。加入 15 μL 受体微珠（终浓度为 10 μg/mL; PerkinElmer, Cat# AL150C）与
供体微珠（终浓度为 10 μg/mL; PerkinElmer, Cat# AS106M）避光室温孵育 1 小时后，使用 Enspire
酶标仪中 Alpha 模块检测。所得数据在 Excel 中计算抑制率：抑制率（%）=（最大值阴性对照-检测
信号值）/（最大值阴性对照-最小值空白对照）×100，使用 XL-Fit 拟合 IC₅₀ 值。

15 1.2 PRMT5 MTA 酶活测试方法

配制 1×测试缓冲液（10 mM Tris, 1 mM DTT, 0.01% BSA, 0.01% Tween-20，调整 pH 至 8.0）。
测试化合物用 DMSO 溶解配成 10 mM 母液并稀释至 100 倍终浓度，给药组每孔加入 100 nL 化合物，
空白孔和阴性对照孔加入 100 nL DMSO 溶液。然后，给药组与阴性对照孔加入 5 μL PRMT5/MEP50
（BPS, Cat# 31921）（终浓度为 1 nM）与 MTA（终浓度为 1 μM）溶液，空白孔加入 5 μL 1×测试缓
20 冲液，室温孵育 15 分钟。每孔加入 5 μL H4(1-21)S1ac（0.035 μM; GL Biochem, customized）与 SAM
（0.434 μM; Sigma, Cat# A7007）混合液后室温孵育 1 小时。配制 1×Epigenetics buffer（PerkinElmer,
Cat# AL008F）用于稀释受体微珠与供体微珠。加入 15 μL 受体微珠（终浓度为 10 μg/mL;
PerkinElmer,#AL150C）与供体微珠（终浓度为 10 μg/mL; PerkinElmer, Cat# AS106M）避光室温孵育
1 小时后，使用 Enspire 酶标仪中 Alpha 模块检测。
25 所得数据在 Excel 中计算抑制率：抑制率（%）=（最大值阴性对照-检测信号值）/（最大值阴
性对照-最小值空白对照）×100，使用 XL-Fit 拟合 IC₅₀ 值。

本发明化合物对 PRMT5 MTA 具有<100nM 的 IC₅₀ 值，部分化合物的 IC₅₀ 值如表 2 所示，其中
AA 代表 IC₅₀<1nM，A 代表 1nM≤IC₅₀<10nM，B 代表 10nM≤IC₅₀<50nM，C 代表 50nM≤IC₅₀<100nM。

表 2 化合物对 PRMT5•MTA 的抑制活性

化合物编号	PRMT5•MTA (nM)	PRMT5 (IC ₅₀ , nM)
1	A	B
30	AA	A

30 结论：本发明化合物，比如实施例化合物对 PRMT5 MTA 具有显著抑制活性，一些优选的化合
物，如化合物 30 的 IC₅₀ 值为 0.80 nM。同时，在没有 MTA 存在的情况下，对 PRMT5 的抑制活性
相对较弱，即本发明化合物对 PRMT5•MTA 的抑制具有选择性。

2、MIAPACA-2 细胞增殖抑制实验

MIAPACA-2 细胞用 DMEM 培养基（ATCC，Cat# 30-2002；添加 10% FBS 与 1%双抗）培养至

汇合度达到 85%左右时进行细胞铺板。弃培养基,用 1×PBS 润洗后加入胰酶(Gibco, Cat# 15400-054)消化,待细胞变圆并开始脱落时加入培养基终止消化,将细胞吹打下来并转移至无菌离心管中,1000 rpm 离心 3 分钟,离心完毕取出,弃上清液。离心管加入培养基重悬细胞,计数。根据计数结果将细胞悬液调整到适当浓度后倒入加样槽中,加入第一块 96 孔细胞板(Corning, Cat# 3903)中,同时铺 10 个 Day0 孔于第二块 96 孔细胞板中。用 DMSO 将化合物溶解至 10 mM 保存备用,实验时将化合物母液依次进行 5 倍梯度稀释。铺板 24 小时后在第一块 96 孔细胞板上加入稀释好的化合物,同时设置 DMSO 溶媒对照组,在 37 °C、5% CO₂ 条件下继续培养 5 天。孵育 5 天后,用多通道移液器缓慢而小心地从第一块 96 孔细胞板中吸出上清液弃掉后每孔加入 TrypLE(Gibco, Cat# 12604-013) 37 °C 培养箱中放置 5 分钟,直至细胞完全分离。然后加入培养基终止消化,用移液器吹打均匀。取第三块 96 孔细胞板(Corning, Cat# 3903)每孔加入 DMEM 培养基和消化后吹打均匀的细胞悬液并用排枪混匀。加入稀释好的化合物,同时设置 DMSO 溶媒对照组,在 37 °C、5% CO₂ 条件下继续培养 5 天。第二块 96 孔细胞板于铺板 24 小时后每孔加入 CELL VIABILITY 试剂(Vazyme, Cat# DD1101-03),第一块 96 孔细胞板于给药后第 5 天每孔加入 CELL VIABILITY 试剂,第三块 96 孔板于首次给药后第 10 天每孔加入 CELL VIABILITY 试剂,室温孵育 10 分钟,孵育结束后轻轻振荡 5 次,然后酶标仪检测化学发光读数。细胞增殖抑制率按照以下公式计算: $[1 - (25 \times T_{\text{测试}} - T_0 / 25 \times T_{\text{对照}} - T_0)] \times 100$ 式,再使用 Origin 9.2 软件,采用 DoseResp 函数计算化合物抑制细胞增殖的 GI₅₀ 值。

本发明化合物对 MIAPACA-2 细胞的 GI₅₀ 小于 1000nM,部分化合物 GI₅₀ 小于 100nM,部分化合物 GI₅₀ 小于 50nM。

部分实施例的测试结果如表 3 所示,其中, A<50nM, 50nM≤B<100 nM, 100nM≤C<500 nM:

20

表 3 化合物对 MIAPACA-2 细胞的增殖抑制活性

化合物编号	MIAPACA-2 (day5 GI ₅₀ , nM)	MIAPACA-2 (day10 GI ₅₀ , nM)
5	A	A
11	A	A
14	A	-
22	A	-
30	A	A

结论: 本发明化合物,比如实施例化合物对 MIAPACA-2 细胞有较好的抑制活性。

3、HCT-116 细胞增殖抑制实验

HCT-116 细胞用 RPMI 1640 培养基(ATCC, Cat# 30-2001; 添加 10% FBS 与 1%双抗)培养至汇合度达到 85%左右时进行细胞铺板。弃培养基,用 1×PBS 清洗后加入胰酶(Gibco, Cat# 15400-054)消化,待细胞变圆并开始脱落时加入培养基终止消化,将细胞吹打下来并转移至无菌离心管中,1000 rpm 离心 3 分钟,离心完毕取出,弃上清液。离心管加入培养基重悬细胞,计数。根据计数结果将细胞悬液调整到适当浓度后倒入加样槽中,加入第一块 96 孔细胞板(Corning, Cat# 3903)中,同时铺 10 个 Day0 孔于第二块 96 孔细胞板中。用 DMSO 将化合物溶解至 10 mM 保存备用,实验时将化合物母液依次进行 5 倍梯度稀释。铺板 24 小时后在第一块 96 孔细胞板上加入稀释好的化合物,同时设置 DMSO 溶媒对照组,在 37 °C、5% CO₂ 条件下继续培养 5 天。孵育 5 天后,用多通道移液器缓慢而小心地从第一块 96 孔细胞板中吸出上清液弃掉后每孔加入 TrypLE(Gibco, Cat# 12604-013) 37 °C 培养箱中放置 5 分钟,直至细胞完全分离。然后加入培养基终止消化,用移液器吹打均匀。取

第三块 96 孔细胞板（Corning，Cat# 3903）每孔加入 RPMI-1640 培养基和消化后吹打均匀的细胞悬液并用排枪混匀。加入稀释好的化合物，同时设置 DMSO 溶媒对照组，在 37℃、5% CO₂ 条件下继续培养 5 天。第二块 96 孔细胞板于铺板 24 小时后每孔加入 CELL VIABILITY 试剂（Vazyme，Cat# DD1101-03），第一块 96 孔细胞板于给药后第 5 天每孔加入 CELL VIABILITY 试剂，第三块 96 孔板于首次给药后第 10 天每孔加入 CELL VIABILITY 试剂，室温孵育 10 分钟，孵育结束后轻轻振摇 5 次，然后酶标仪检测化学发光读数。细胞增殖抑制率按照以下公式计算： $[1 - (25 \times T_{\text{测试}} - T_0) / 25 \times T_{\text{对照}} - T_0)] \times 100$ 式，再使用 Origin 9.2 软件，采用 DoseResp 函数计算化合物抑制细胞增殖的 GI₅₀ 值。

部分实施例的测试结果如表 4 所示，其中，A>500nM，100nM≤B<500 nM，C<100 nM：

表 4 化合物对 HCT-116 细胞的增殖抑制活性

化合物编号	HCT-116 (day5 GI ₅₀ , nM)	HCT-116 (day10 GI ₅₀ , nM)
30	A	A

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对 HCT-116 细胞抑制活性较弱。

4、HCT-116 MTAP^{-/-}细胞增殖抑制实验

HCT-116 MTAP^{-/-}细胞用 RPMI 1640 培养基（ATCC，Cat# 30-2001；添加 10% FBS 与 1%双抗）培养至汇合度达到 85%左右时进行细胞铺板。弃培养基，用 1×PBS 清洗后加入胰酶（Gibco，Cat# 15400-054）消化，待细胞变圆并开始脱落时加入培养基终止消化，将细胞吹打下来并转移至无菌离心管中，1000 rpm 离心 3 分钟，离心完毕取出，弃上清液。离心管加入培养基重悬细胞，计数。根据计数结果将细胞悬液调整到适当浓度后倒入加样槽中，加入第一块 96 孔细胞板（Corning，Cat# 3903）中，同时铺 10 个 Day0 孔于第二块 96 孔细胞板中。用 DMSO 将化合物溶解至 10 mM 保存备用，实验时将化合物母液依次进行 5 倍梯度稀释。铺板 24 小时后在第一块 96 孔细胞板上加入稀释好的化合物，同时设置 DMSO 溶媒对照组，在 37℃、5% CO₂ 条件下继续培养 5 天。孵育 5 天后，用多通道移液器缓慢而小心地从第一块 96 孔细胞板中吸出上清液弃掉后每孔加入 TrypLE（Gibco，Cat# 12604-013）37℃培养箱中放置 5 分钟，直至细胞完全分离。然后加入培养基终止消化，用移液器吹打均匀。取第三块 96 孔细胞板（Corning，Cat# 3903）每孔加入 RPMI-1640 培养基和消化后吹打均匀的原细胞悬液并用排枪混匀。加入稀释好的化合物，同时设置 DMSO 溶媒对照组，在 37℃、5% CO₂ 条件下继续培养 5 天。第二块 96 孔细胞板于铺板 24 小时后每孔加入 CELL VIABILITY 试剂（Vazyme，Cat# DD1101-03），第一块 96 孔细胞板于给药后第 5 天每孔加入 CELL VIABILITY 试剂，第三块 96 孔板于首次给药后第 10 天每孔加入 CELL VIABILITY 试剂，室温孵育 10 分钟，孵育结束后轻轻振摇 5 次，然后酶标仪检测化学发光读数。细胞增殖抑制率按照以下公式计算： $[1 - (25 \times T_{\text{测试}} - T_0) / 25 \times T_{\text{对照}} - T_0)] \times 100$ 式，再使用 Origin 9.2 软件，采用 DoseResp 函数计算化合物抑制细胞增殖的 GI₅₀ 值。

表 5 化合物对 HCT-116 MTAP^{-/-}细胞的增殖抑制活性

化合物编号	HCT-116 MTAP ^{-/-} (day5 GI ₅₀ , nM)	HCT-116 MTAP ^{-/-} (day10 GI ₅₀ , nM)
30	38.2	19.9

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对 HCT-116MTAP^{-/-}细胞抑制活性较强。

5、细胞 sDMA 检测试验

5.1、MIAPACA-2 细胞中 sDMA 检测

MIAPACA-2 细胞用 DMEM 培养基 (ATCC, Cat# 30-2002; 添加 10% FBS 与 1% 双抗) 培养至汇合度达到 85% 左右时进行细胞铺板。弃培养基, 用 1×PBS 润洗后加入胰酶 (Gibco, Cat# 15400-054) 消化, 待细胞变圆并开始脱落时加入培养基终止消化, 将细胞吹打下来并转移至无菌离心管中, 1000 rpm 离心 3 分钟, 离心完毕取出, 弃上清液。离心管加入培养基重悬细胞, 计数。根据计数结果将细胞悬液调整到适当浓度后倒入加样槽中, 96 孔板每孔加入 100 μ L。用 DMSO 将化合物溶解至 10 mM 保存备用, 实验时用培养基将化合物依次进行 5 倍梯度稀释。在铺好细胞的 96 孔板中加入 100 μ L 稀释好的化合物, 同时设置 DMSO 溶媒对照组, 在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 条件下培养 3 天。3 天后每孔用冷 PBS 洗两遍, 将蛋白酶和磷酸酶抑制剂 cocktail (CST, Cat# 5872S) 与 RIPA 裂解液按比例配制成所需体积后, 加入 50 μ L/孔于 96 孔板中; 冰上放置 10 分钟, 期间反复吹打, 至细胞彻底裂解, 随后 2500 rpm, 4 $^{\circ}$ C 离心 35 分钟, 收集上清蛋白样品。使用 BCA 试剂盒 (碧云天, Cat# P0011) 进行蛋白检测, 根据测定结果, 用 PBS 碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液 pH 9.6 (Sigma, Cat# C3041) 调整裂解液蛋白浓度至所需浓度后每孔加入 100 μ L 至黑色高结合力 96 孔板 (Nunc Maxisorp, Cat#437111), 室温孵育 2 小时; 移除裂解液后用 PBST (Cell Signaling, Cat# 9809S) 洗板 4 次; 用含 5% BSA 封闭液 (solarbio, Cat# SW3015) 封闭 1 小时, 移除后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μ L sDMA 抗体 (CST, Cat# 13222S) 或 SMD3 抗体 (Abgent, Cat# AP12451A) 4 $^{\circ}$ C 震荡过夜; 移除抗体后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μ L 兔二抗 (Cell Signaling Technology, Cat# 7074), 室温孵育 1 小时; 移除二抗后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μ L Immobilon Forte Western HRP 底物 (Millipore, Cat# WBLUF0500) 震荡孵育 15 分钟后使用 BMG 酶标仪中化学发光法检测。数据归一化处理后 (sDMA 读值/SMD3 读值), 使用 Graphpad Prism 8.3.0 软件作图, 并计算 IC_{50} 值。

5.2、HCT-116 细胞中 sDMA 检测

HCT-116 细胞用 RPMI 1640 培养基 (ATCC, Cat# 30-2001, 添加 10% FBS 与 1% 双抗) 培养至汇合度达到 85% 左右时进行细胞铺板。弃培养基, 用 1×PBS 润洗后加入胰酶 (Gibco, Cat# 15400-054) 消化, 待细胞变圆并开始脱落时加入培养基终止消化, 将细胞吹打下来并转移至无菌离心管中, 1000 rpm 离心 3 分钟, 离心完毕取出, 弃上清液。离心管加入培养基重悬细胞, 计数。根据计数结果将细胞悬液调整到适当浓度后倒入加样槽中, 96 孔板每孔加入 100 μ L。用 DMSO 将化合物溶解至 10 mM 保存备用, 实验时用培养基将化合物依次进行 5 倍梯度稀释。在铺好细胞的 96 孔板中加入 100 μ L 稀释好的化合物, 同时设置 DMSO 溶媒对照组, 在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 条件下培养 3 天。3 天后每孔用冷 PBS 洗两遍, 将蛋白酶和磷酸酶抑制剂 cocktail (CST, Cat# 5872S) 与 RIPA 裂解液按比例配制成所需体积后, 加入 50 μ L/孔于 96 孔板中; 冰上放置 10 分钟, 期间反复吹打, 至细胞彻底裂解, 随后 2500 rpm, 4 $^{\circ}$ C 离心 35 分钟, 收集上清蛋白样品。使用 BCA 试剂盒 (碧云天, Cat# P0011) 进行蛋白检测, 根据测定结果, 用 PBS 碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液 pH 9.6 (Sigma, Cat# C3041) 调整裂解液蛋白浓度至所需浓度后每孔加入 100 μ L 至黑色高结合力 96 孔板 (Nunc Maxisorp, Cat#437111), 室温孵育 2 小时; 移除裂解液后用 PBST (Cell Signaling, Cat# 9809S) 洗板 4 次; 用含 5% BSA 封闭液 (solarbio, Cat# SW3015) 封闭 1 小时, 移除后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μ L sDMA 抗体 (CST, Cat# 13222S) 或 SMD3 抗体 (Abgent, Cat# AP12451A) 4 $^{\circ}$ C 震荡过夜; 移除抗体后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μ L 兔二抗 (Cell Signaling Technology, Cat# 7074), 室温孵育 1 小时; 移除二抗后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μ L Immobilon Forte Western HRP 底物 (Millipore, Cat# WBLUF0500) 震荡孵育 15 分钟后使用 BMG 酶标仪中化学发光法检测。数据归

一化处理后（SDMA 读值/SMD3 读值），使用 Graphpad Prism 8.3.0 软件作图，并计算 IC₅₀ 值。

表 6 化合物对 HCT-116 细胞生成 SDMA 的抑制活性

化合物编号	HCT-116 SDMA (IC ₅₀ , nM)
30	499

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对 HCT-116 细胞生成 SDMA 的抑制活性较弱。

5.3、HCT-116 MTAP^{-/-}细胞中 SDMA 检测

5 HCT-116 MTAP^{-/-}细胞用 RPMI 1640 培养基（ATCC，#30-2001，添加 10% FBS 与 1%双抗）培
养至汇合度达到 85%左右时进行细胞铺板。弃培养基，用 1×PBS 润洗后加入胰酶（Gibco，Cat#
15400-054）消化，待细胞变圆并开始脱落时加入培养基终止消化，将细胞吹打下来并转移至无菌离
心管中，1000 rpm 离心 3 分钟，离心完毕取出，弃上清液。离心管加入培养基重悬细胞，计数。根
据计数结果将细胞悬液调整到适当浓度后倒入加样槽中，96 孔板每孔加入 100 μL。用 DMSO 将化
合物溶解至 10 mM 保存备用，实验时用培养基将化合物依次进行 5 倍梯度稀释。在铺好细胞的 96
10 孔板中加入 100 μL 稀释好的化合物，同时设置 DMSO 溶媒对照组，在 37 ℃、5 % CO₂ 条件下培养
3 天。3 天后每孔用冷 PBS 洗两遍，将蛋白酶和磷酸酶抑制剂 cocktail（CST，Cat# 5872S）与 RIPA
裂解液按比例配制所需体积后，加入 50 μL/孔于 96 孔板中；冰上放置 10 分钟，期间反复吹打，
至细胞彻底裂解，随后 2500 rpm，4 ℃离心 35 分钟，收集上清蛋白样品。使用 BCA 试剂盒（碧云
15 天，Cat# P0011）进行蛋白检测，根据测定结果，用 PBS 碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液 pH 9.6（Sigma，
Cat# C3041）调整裂解液蛋白浓度至所需浓度后每孔加入 100 μL 至黑色高结合力 96 孔板（Nunc
Maxisorp，Cat#437111），室温孵育 2 小时；移除裂解液后用 PBST（Cell Signaling，Cat# 9809S）
洗板 4 次；用含 5% BSA 封闭液（solarbio，Cat# SW3015）封闭 1 小时，移除后用 PBST 洗板 4 次。
每孔加入 100 μL sDMA 抗体（CST，Cat# 13222S）或 SMD3 抗体（Abgent，Cat# AP12451A）4 ℃
20 震荡过夜；移除抗体后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μL 兔二抗（Cell Signaling Technology，Cat#
7074），室温孵育 1 小时；移除二抗后用 PBST 洗板 4 次。每孔加入 100 μL Immobilon Forte Western
HRP 底物（Millipore，Cat# WBLUF0500）震荡孵育 15 分钟后使用 BMG 酶标仪中化学发光法检测。
数据归一化处理后（SDMA 读值/SMD3 读值），使用 Graphpad Prism 8.3.0 软件作图，并计算 IC₅₀
值。

表 7 化合物对 HCT-116 MTAP^{-/-}细胞生成 SDMA 的抑制活性

化合物编号	HCT-116 MTAP ^{-/-} SDMA (IC ₅₀ , nM)
30	3.39

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对 HCT-116 MTAP^{-/-}细胞生成 SDMA 具有较强的抑制
活性。

6、hERG 钾离子通道作用测试

实验平台：电生理手动膜片钳系统

30 细胞系：稳定表达 hERG 钾离子通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系

实验方法：稳定表达 hERG 钾通道的 CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜
片钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚（BF150-86-10，Sutter）经拉制仪拉制

而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 10 软件通过电脑控制和记录，采样频率为 10 kHz，滤波频率为 2kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-80 mV，诱发 hERG 钾电流(I_{hERG}) 的步阶电压从-80 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续 1 s 后回到-80 mV。每 10 s 给予此电压刺激，确定 hERG 钾电流稳定后(至少 1 分钟) 开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞 ($n \geq 2$)。

数据处理：数据分析处理采用 pClamp 10，GraphPad Prism 5 和 Excel 软件。不同化合物浓度对 hERG 钾电流 (-50 mV 时诱发的 hERG 尾电流峰值) 的抑制程度用以下公式计算：

$$\text{Inhibition \%} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%$$

其中，Inhibition %代表化合物对 hERG 钾电流的抑制百分率， I 和 I_0 分别表示在加药后和加药前 hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC_{50} 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) \times \text{HillSlope}))}$$

其中， X 为供试品检测浓度的 Log 值， Y 为对应浓度下抑制百分率，Bottom 和 Top 分别为最小和最大抑制百分率。

7、CYP3A4 酶抑制测试

本项研究的目的是应用体外测试体系评价受试物对人肝微粒体细胞色素 P450(CYP)的 CYP3A4 酶活性的影响。CYP3A4 酶的特异性探针底物分别与人肝微粒体以及不同浓度的受试物共同孵育，加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 启动反应，在反应结束后，通过处理样品并采用液相色谱-串联质谱联用 (LC-MS/MS) 法定量检测特异性底物产生的代谢产物，测定 CYP 酶活性的变化，计算 IC_{50} 值，评价受试物对各 CYP3A4 酶的抑制潜能。在测试条件下，孵育浓度为 0~30 μM。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对于 CYP3A4 酶抑制较弱。

8、小鼠药代动力学测试

8.1、试验动物：雄性 C57 小鼠，22~25 g，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。
8.2、试验设计：试验当天，(6×受试化合物个数 n)只 C57 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃ 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 7 和 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物在小鼠中具有良好的药代动力学特征。

9、大鼠药代动力学测试

9.1、试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

9.2、试验设计：试验当天，(6×受试化合物个数 n)只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃ 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物在大鼠中具有良好的药代动力学特征。

10、比格犬药代动力学测试

10.1、试验动物：雄性比格犬，8~11 kg 左右，6 只/化合物，购于北京玛斯生物技术有限公司。

10.2、试验方法：试验当天，(6×受试化合物个数 n)只比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食 5 不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。按照表 8 给药。

表 8 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	化合物 30	1	1	1	血浆	静脉
G2	3		5	1	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC

(DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯； Saline：生理盐水；MC：甲基纤维素溶液)

10 于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4 ℃ 离心 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为:0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 9 测试化合物在比格犬血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (hr×ng/mL)
化合物 30	i.v. (5 mg/kg)	0.313	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	16.1	178458

-：不适用。

15 结论：本发明化合物，比如实施例化合物在比格犬中具有良好的药代动力学特征。

11、猴药代动力学测试

11.1、试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，4 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

11.2、试验方法：试验当天，(4×受试化合物个数 n)只猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁 20 水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为:0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

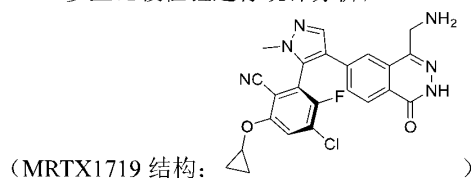
结论：本发明化合物，比如实施例化合物在猴中具有良好的药代动力学特征。

25 12、体内药效实验

HCT-116 MTAP-/-细胞置于 RPMI-1640 培养基中，在 37 ℃ 含 5% CO2 孵箱中培养。每隔 2 至 3 天传代一次，当数量达到要求时，收取细胞，计数，用 PBS 将细胞浓度调整至适当浓度后用 Matrigel 按 1:1 将细胞浓度稀释成 2.5×10⁷ 个/ml。按照 5×10⁶ 个/200μL/只小鼠（购自维通利华实验动物技术有限公司，Balb/c nude，雌性），接种于右侧前肢腋下部位。待肿瘤生长至 80-100 mm³(接种 Day5-7)，

按照肿瘤大小排序后进行分组给药（分组给药当天记为 Day0），给药期间每周测量肿瘤和动物体重 3 次。实验结束后进行多点 PK 采集，肿瘤样本采集，并记录肿瘤重量和拍照。化合物 30 的体内药效结果见图 1（肿瘤体积（图中的 a）与小鼠体重（图中的 b）），化合物 30 的体内药效结果（肿瘤重量）见图 2。

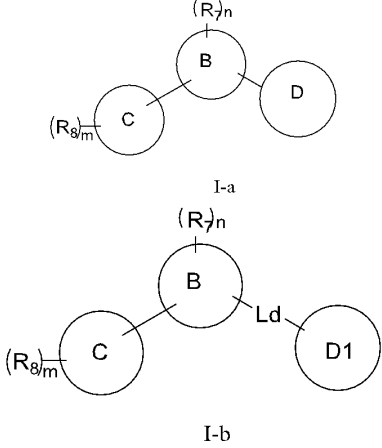
- 5 实验数据应用均数 $\pm$ 标准误表示 (mean $\pm$ S.E.M.); 数据由 Graphpad Prism 采用 one-way ANOVA 加 Dunnett 多重比较检验进行统计分析; $P < 0.05$ 认为有显著性差异。



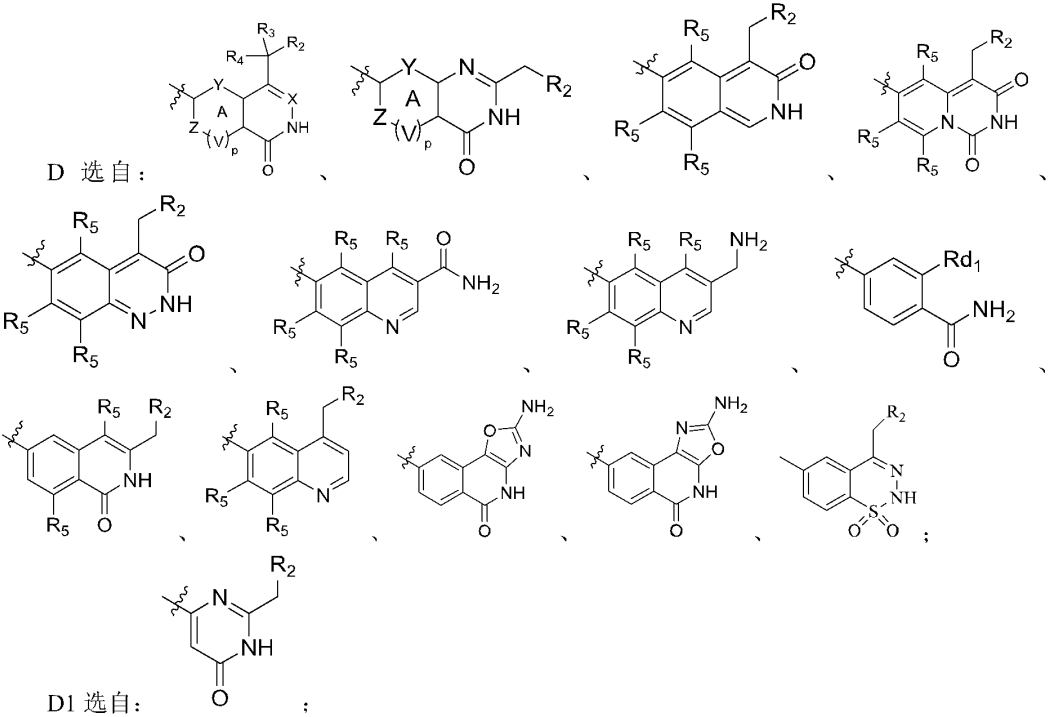
结论：本发明化合物，比如实施例化合物在小鼠 CDX (HCT-116 MTAP^{-/-}细胞) 模型上具有良好的抑瘤效果。

权利要求书

1. 一种式(I-a)、(I-b)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，



5 其中，



- 10 Ld 选自 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；
- Rd1 选自 5 元杂芳基，所述的杂芳基任选被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代；
- X 选自 CR₁ 或 N；
- Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、C(R₅)₂、NR₆、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；
- 15 环 A 为苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基；

环 B 为 C_{3-12} 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环；

环 C 为 C_{3-12} 碳环或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环；

R_1 为 H、D、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、卤素、CN、OH、 NH_2 或 COOH，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

5 R_2 为 OH、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 或 $-NH-OH$ ；

R_3 、 R_4 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

作为选择， R_3 、 R_4 一起形成 $=NH$ ；

10 每个 R_5 独立地为 H、D、 $=O$ 、OH、 C_{1-4} 烷基、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 NH_2 的基团取代；

R_6 为 H、D、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；所述烷基或环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、

15 OH 和 NH_2 的基团取代；

每个 R_7 独立地为 H、 $=O$ 、D、OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N(R_7')$ ₂、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

20 每个 R_8 独立地为 H、D、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 $=O$ 、OH、CN、卤素、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-SF_5$ 、 N_3 、 C_{1-6} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-N(R_7')$ ₂、 $-C(=O)N(R_7')$ ₂、 $-NR_7'C(=O)-R_7'$ 、 $-C(=O)-R_7'$ 、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-R_8'$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-(CH_2)_r-R_8'$ 、 $-NR_7'-(CH_2)_r-R_8'$ 或 $-(CH_2)_r-R_8'$ ，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-5 个选自 R_8 取代；

每个 R_7' 独立地为 H、D、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
25 卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、或者氘代 C_{1-6} 烷氧基，所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至 3 个选自氘、卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或者氘代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

每个 R_8' 独立地为 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-12} 碳环、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-12 元杂环，所述烷基、烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、 $=O$ 、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、

30 卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和氘代 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；所述碳环或杂环任选地被 1-5 个选自 R_8 取代；

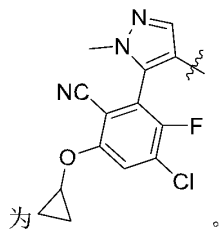
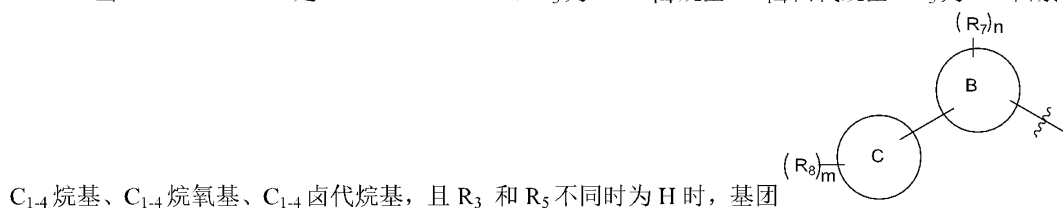
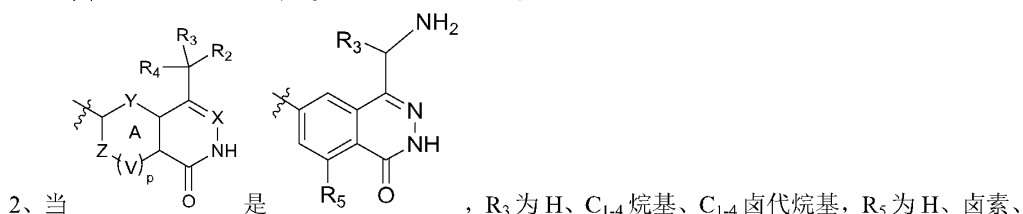
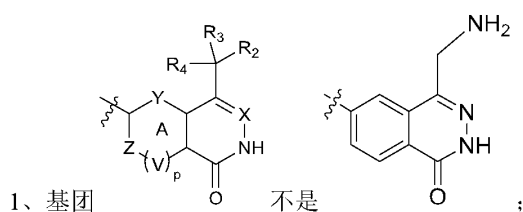
R_8 选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或者烷氧基任选进一步被 1 至 5 个选自卤素、氘、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；

35 每个 r 独立地为 0、1、2 或 3；

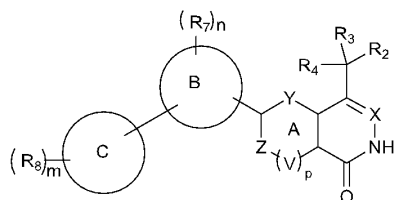
p 为 0、1 或 2；

n、m 独立地为 0-5 的整数；

条件是，

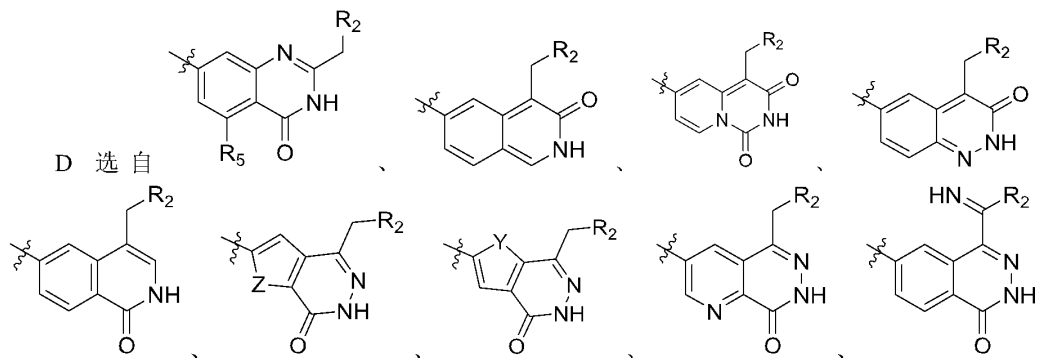


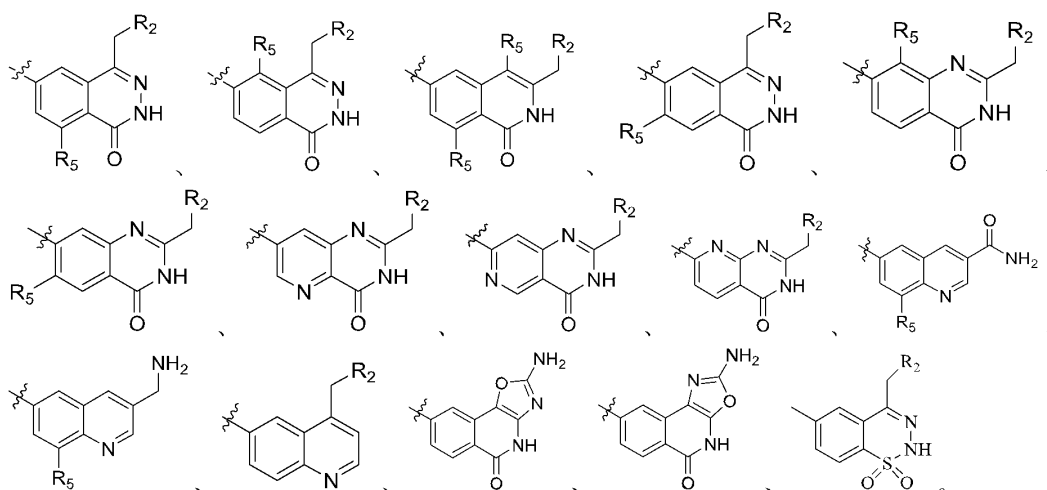
- 5 2. 根据权利要求 1 所述的式(I-a)化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐, 具有如下式(I)结构:



I

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐,





4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

X 选自 CR₁ 或 N;

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；

环 A 为苯基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基;

环 B 为苯基、C₃₋₆ 的环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基；

环 C 为苯基、C₃₋₆ 的环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基；

R₁为H、D、C₁₋₄烷基、卤素、CN，所述烷基任选地被1-3个选自卤素、D、CN和OH的基团取代；

15 R_2 为 OH、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 或 $-NH-OH$;

R₃、R₄ 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、CN、OH 或 NH₂，所述烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₅ 独立地为 H、D、OH、C₁₋₄ 烷基、CN、卤素、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C₃₋₄ 20 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、和 NH₂ 的基团取代；

每个 R_7 独立地为 H、=O、D、OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $N(R_7')_2$ 、 C_{2-4} 烯基、或 C_{2-4} 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

25 每个 R_8 独立地为 H、D、=O、OH、CN、卤素、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 N_3 、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-CONR_7C_{1-4}$ 烷基、 $-NR_7COC_{1-4}$ 烷基、 $N(R_7)_2$ 、 $-O-(CH_2)_r-R_8'$ 、或 $-(CH_2)_r-R_8'$ ，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的基团取代；

每个 R_7' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基;

每个 R_8' 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或

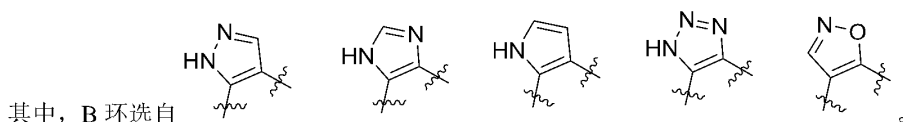
杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

每个 r 独立地为 0、1 或 2；

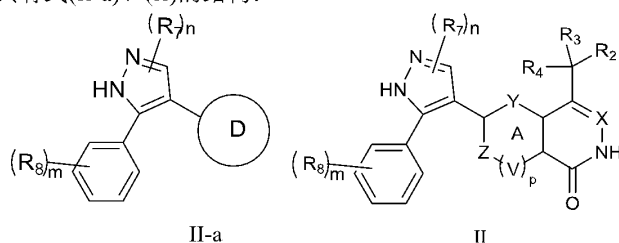
p 为 0 或 1；

5 n、m 独立地为 0、1、2、3 或 4。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，



6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式(II-a)、(II)的结构：



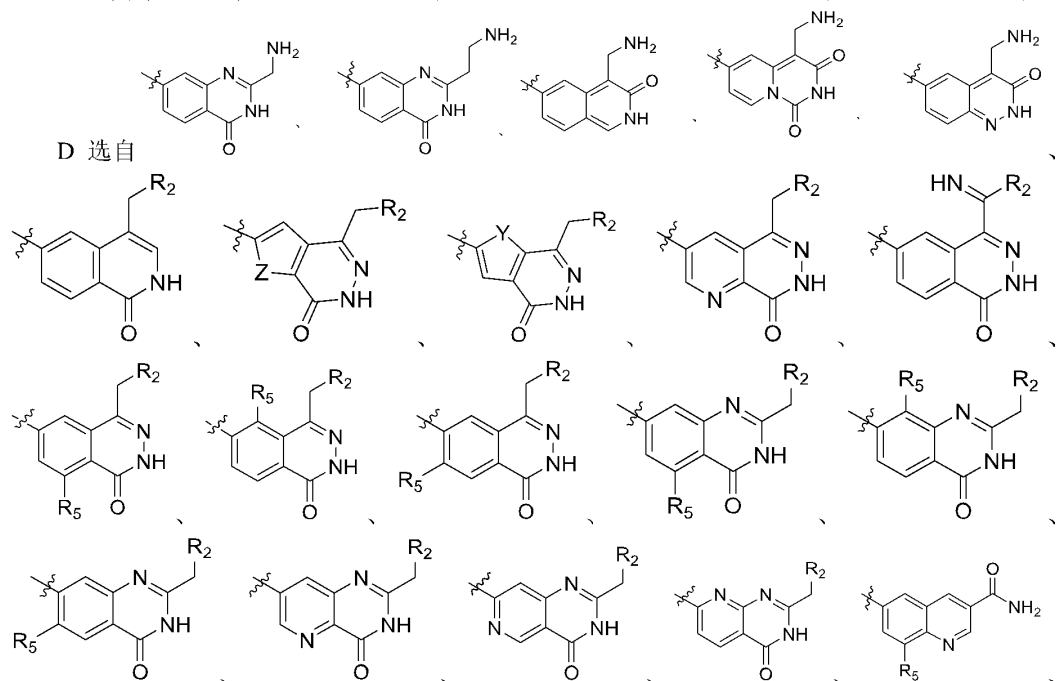
10

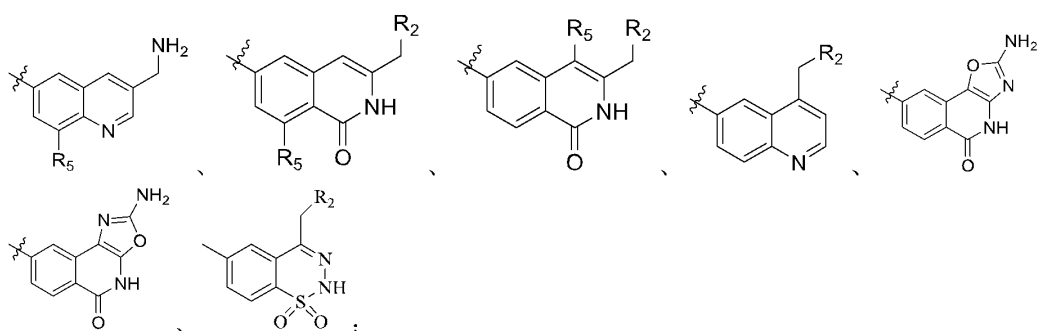
7. 根据权利要求 6 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

X 选自 CR₁ 或 N；

Y、Z 和 V 独立地为 CR₅、N、O 或 S，且 O 和 S 总数不大于 1；

15 环 A 为苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基；





R₁ 为 H、D、C₁₋₄ 烷基、F、Cl、Br、I 或 CN，所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN 和 OH 的基团取代；

5 R₂ 为 OH、NH₂、-CH₂NH₂ 或 -NH-OH；

R₃、R₄ 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基或 CN；所述烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₅ 独立地为 H、D、OH、C₁₋₄ 烷基、CN、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-5 元杂环烷基或 C₃₋₄ 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂芳基、杂环烷基、环烷基任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、D、CN、OH、甲氧基、和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₇ 独立地为 H、D、OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、N(R₇')₂、C₂₋₄ 烯基、或 C₂₋₄ 炔基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

15 每个 R₈ 独立地为 H、D、OH、CN、F、Cl、Br、I、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、N₃、C₁₋₄ 烷基、-COC₁₋₄ 烷基、-CONR₇'C₁₋₄ 烷基、-NR₇'COC₁₋₄ 烷基、N(R₇')₂、-O-(CH₂)_r-R₈'、或 -(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

每个 R₇' 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基；

每个 R₈' 独立地为 H、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 4-7 元杂环烷基、或含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、和 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

每个 r 独立地为 0、1 或 2；

p 为 0 或 1；

25 n 为 0、1、2 或 3；

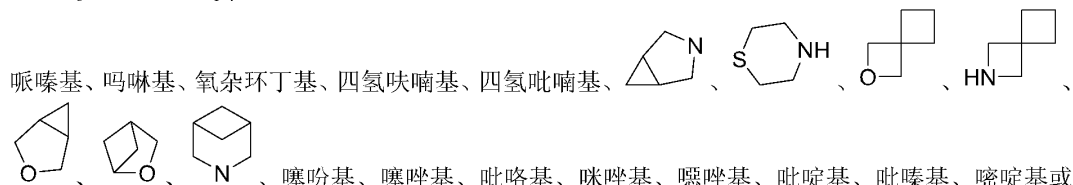
m 为 0、1、2、3 或 4。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

每个 R₈ 独立地为 D、CN、F、Cl、Br、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、N₃、C₁₋₄ 烷基、-O-(CH₂)_r-R₈'、或 -(CH₂)_r-R₈'，所述烷基、烯基、炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₂ 烷基和 C₁₋₂ 烷氧基的基团取代。

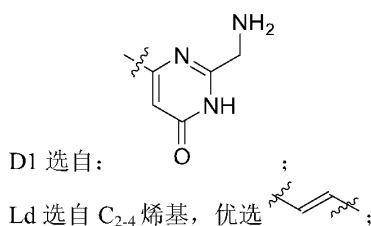
9. 根据权利要求 6 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，

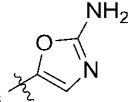
R₈'独立地为 C₁₋₄ 烷氧基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、四氢吡咯基、氮杂环丁基、哌啶基、



- 5 哒嗪基，任选地被 1-3 个选自 F、Cl、Br、I、=O、D、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、和 C₁₋₂ 烷氧基的基团取代。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，其中，



- 10 Rd1 选自 5 元杂芳基，所述的杂芳基任选被 1-2 个选自 NH₂ 的基团取代，Rd1 优选 。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，所述化合物选自表 1 结构。

12. 一种药物组合物，其含有权利要求 1-11 中任意一项所述的化合物、或其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

- 15 13. 权利要求 1-11 中任意一项所述的化合物、其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐、或者权利要求 12 所述的组合物在制备治疗/预防 PRMT5•MTA 介导的疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求 13 所述的用途，所述 PRMT5•MTA 介导的疾病选自肝癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。

- 20 15. 一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含选 1-1500mg 的权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和药用赋形剂。

- 25 16. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选肝癌、乳腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。