

PRMT5-MTA 抑制剂

5 技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及 PRMT5-MTA 抑制剂。

背景技术

10 蛋白质精氨酸甲基转移酶 (Protein arginine methyltransferase, PRMT) 能够对组蛋白和非组蛋白进行甲基化从而参与调控生物学过程例如基因转录、信号转导、蛋白质稳定性、细胞增殖、分化、凋亡和肿瘤的形成等 (Nat Rev Mol Cell Biol. 2019 Oct;20(10):642-657) (Nat Rev Drug Discov. 2021 Jul;20(7):509-530)。当前发现了 11 种 PRMT 家族成员，根据催化精氨酸甲基化方式的不同，可分为 I、II、III 型，其中 PRMT5 属于 II 型，其催化的形式为对称双甲基化。

15 作为一种表观遗传酶，PRMT5 参与多种生物学过程，包括转录调控、RNA 代谢、核糖体生物合成和细胞周期调控。PRMT5 蛋白在多种癌症类型中过表达，包括 B 和 T 细胞淋巴瘤、转移性黑色素瘤、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、乳腺癌等，越来越多的证据表明其在肿瘤发生和发展中具有重要作用 (Cell Stress. 2020 Aug; 4(8): 199-215) (Cancer Gene Ther. 2022 Mar;29(3-4):264-276)。在此基础上，PRMT5 抑制剂已经成为肿瘤治疗药物的研发热点。

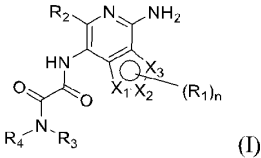
20 早期的 PRMT5 抑制剂可以分为两类，一类为底物竞争型抑制剂，代表药物为 GSK3326595；另一类为 SAM 竞争型抑制剂，代表药物为 JNJ64619178。这两类药物均对 PRMT5 具有强抑制活性，显示了强抗肿瘤活性，但由于对正常细胞和肿瘤细胞的 PRMT5 均具有强抑制活性，因此观测到了很强的血液毒性，限制了其临床应用，从而影响了其临床治疗效果 (Bioorg Med Chem Lett. 2019 Jun 1;29(11):1264-1269) (Expert Opin Ther Pat. 2019 Feb;29(2):97-114.) (Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S462-S504. 10.1016/annonc/annonc271) (Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v159-v193. 10.1093/annonc/mdz244)。

25 2016 年，发表在 Science 上的论文揭示了 MTAP 缺失与 PRMT5 具有合成致死作用 (Science. 2016 Mar 11;351(6278):1214-8.)。MTAP 在多种实体肿瘤中具有高缺失率，包括胰腺癌、神经胶质瘤等。MTAP 是胞内的 MTA 降解酶，由于 MTAP 缺失可以导致 MTA 的细胞内积聚，而 MTA 可与 PRMT5 的功能底物甲基化供体 SAM 竞争与 PRMT5 的结合，从而抑制 PRMT5 的功能。由于 MTA 在 MTAP 30 缺失肿瘤细胞内特异性积聚，通过加强 MTA 与 PRMT5 的结合抑制，可以实现在肿瘤细胞内特异性抑制 PRMT5 活性，而对正常细胞的 PRMT5 活性抑制作用弱，从而提供治疗安全窗，在保证抗肿瘤药效的同时降低毒性 (Nat Rev Drug Discov. 2020 Jan;19(1):23-38) (Cell Rep. 2016 Apr 19;15(3):574-587)。当前，MTA 协同性 PRMT5 抑制剂已经获得了临床前验证数据 (J Med Chem. 2022 Feb 10;65(3):1749-1766)。MTA 协同性 PRMT5 抑制剂的研发在 MTAP 缺失的肿瘤治疗中具有极大的潜力。

35 目前尽管在 PRMT5 研究方面取得了进展，但是仍然缺乏有效的和选择性的 PRMT5-MTA 抑制剂。

发明内容

式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



40

其中，

X₁、X₂和 X₃各自独立地选自-CH=、-O-、-S-、-N=或-NH-，且 X₁、X₂和 X₃中的至少一个为-N=

或-NH-, 圆圈表示芳香性;

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_2 选自 H、 C_{1-6} 烷基或卤素;

R_3 和 R_4 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基, 其中 R_3 或 R_4 中的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基各自任选地被 1 个或 2 个 R_5 取代, 其中 R_5 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基任选地进一步被 R_6 取代, 其中 R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

或者, R_3 、 R_4 和它们连接的氮原子一起形成 4-10 元杂环基, 所述 4-10 元杂环基包含 0 个或 1 个选自氧、氮或硫的额外杂原子, 以及所述 4-10 元杂环基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_x 取代;

R_x 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基或 5-10 元杂芳基, 其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代;

R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_{z1}R_{z2}$ 、 $NR_{z1}R_{z2}-C_{1-6}$ 烷基-、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

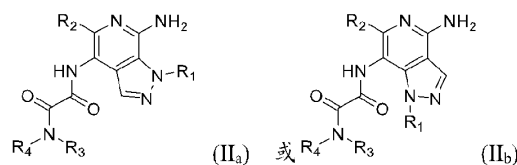
R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基; 以及

n 为 0、1 或 2。

20

在另一个方面, 本发明提供了式(II_a)或式(II_b)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体:



其中,

25 R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_2 选自 H、 C_{1-6} 烷基或卤素;

R_3 和 R_4 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基, 其中 R_3 或 R_4 中的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基各自任选地被 1 个或 2 个 R_5 取代, 其中 R_5 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基任选地进一步被 R_6 取代, 其中 R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

或者, R_3 、 R_4 和它们连接的氮原子一起形成 4-10 元杂环基, 所述 4-10 元杂环基包含 0 个或 1 个选自氧、氮或硫的额外杂原子, 以及所述 4-10 元杂环基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_x 取代;

R_x 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基或 5-10 元杂芳基, 其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代;

R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_{z1}R_{z2}$ 、 $NR_{z1}R_{z2}-C_{1-6}$ 烷基-、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

40 R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 以及

R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

在另一个方面, 本发明提供了如本申请所示例的具体化合物。

在另一个方面，本发明提供了含有本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物，其还具有其它治疗剂。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物在制备用于治疗或/或预防 PRMT5 甲基转移酶介导的疾病的药物中的用途。

- 5 在另一个方面，本发明提供了在受试者中治疗和/或预防 PRMT5 甲基转移酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药本发明化合物或本发明组合物。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物或本发明组合物，其用于治疗或/或预防 PRMT5 甲基转移酶介导的疾病。

- 10 在具体实施方案中，本发明治疗的疾病包括选自以下的癌症：声神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤（例如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管瘤）、阑尾癌、良性单克隆伽玛病、胆管癌、膀胱癌、脑癌（例如脑膜瘤、神经胶质瘤，例如星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤、髓母细胞瘤）、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌（例如宫颈腺癌）、绒（毛）膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、结肠直肠癌（例如结肠癌、直肠癌、大肠腺癌）、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤（例如卡波西肉瘤、多发性特发性出血肉瘤）、子宫内膜癌（例如子宫癌、子宫肉瘤）、食道癌（如食管腺癌、巴雷特氏腺癌）、
- 15 尤因氏肉瘤、眼癌（如眼内黑色素瘤、视网膜膜细胞瘤）、嗜酸性粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌（如胃腺癌）、胃肠道间质瘤（GIST）、头颈癌（如头颈部鳞状细胞癌、口腔癌（如口腔鳞状细胞癌、喉癌（如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌）））、造血系统癌症（例如白血病，如急性淋巴细胞白血病（ALL）（例如，B 细胞 ALL、T 细胞 ALL）、急性髓细胞白血病（AML）（例如，B 细胞 AML、T 细胞 AML）、慢性髓细胞白血病（CML）（例如，B 细胞 CML、T 细胞 CML）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）（例如，B 细胞 CLL、T 细胞 CLL）、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）、边缘区 B 细胞淋巴瘤（如粘膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、脾脏边缘区 B 细胞淋巴瘤）、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、毛细胞白血病（HCL）、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体 B 淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统（CNS）淋巴瘤；以及 T 细胞非霍奇金淋巴瘤、如前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、外周 T
- 25 细胞淋巴瘤（如皮肤 T 细胞淋巴瘤（如真菌病、Sezary 综合征）、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、结外自然杀伤性 T 细胞淋巴瘤、肠病型 T 细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤）；上述一种或多种白血病/淋巴瘤的混合物；多发性骨髓瘤（MM）、重链疾病（如 α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病）、血管母细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞性淀粉样变性、肾癌（如肾母细胞瘤、肾细胞癌）、肝癌（如肝细胞癌、恶性肝细胞癌）、肺癌（如支气管癌、小细胞肺癌（SCLC）、非小细胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌、平滑肌肉瘤（LMS）、肥大细胞增多症（如全身肥大细胞增多症）、骨髓增生异常综合征（MDS）、间皮瘤、骨髓增生性疾病（MPD）（如真性红细胞增多症（PV）、原发性血小板增多症（ET）、特发性骨髓外化生（AMM）、慢性特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病（CML）、慢性中性粒细胞白血病（CNL）、嗜酸性粒细胞增多综合征（HES）、神经母细胞瘤、神经纤维瘤（如 1 型或 2 型神经纤维瘤病、神经鞘瘤病）、神经内分泌癌（如胃肠胰神经内分泌肿瘤（GEP-NET），类癌瘤）、骨肉瘤、卵巢癌（如囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌）、乳头状腺癌或阴茎癌。
- 30 由随后的具体实施方案、实施例和权利要求，本发明的其它目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

40 定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

- 当列出数值范围时，既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁₋₆烷基”包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ 和
- 45 C₅₋₆ 烷基。

“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团。在一些实施方案中，C₁₋₄烷基和C₁₋₂烷基是优选的。C₁₋₆烷基的例子包括：甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。术语“C₁₋₆烷基”还包括杂烷基，其中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烷基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。常规烷基缩写包括：Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)或i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)。

“C₂₋₆烯基”是指具有2至6个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C₂₋₄烯基是优选的。C₂₋₆烯基的例子包括：乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)、戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)，等等。术语“C₂₋₆烯基”还包括杂烯基，其中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烯基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“C₂₋₆炔基”是指具有2至6个碳原子、至少一个碳-碳叁键以及任选地一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C₂₋₄炔基是优选的。C₂₋₆炔基的例子包括但不限于：乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)、戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)，等等。术语“C₂₋₆炔基”还包括杂炔基，其中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。炔基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“C₁₋₆亚烷基”是指除去C₁₋₆烷基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烷基和C₁₋₃亚烷基是优选的。未取代的所述亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)，等等。示例性的取代的所述亚烷基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基，包括但不限于：取代的亚甲基(-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-)、取代的亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、取代的亚丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)，等等。

“C₂₋₆亚烯基”是指除去C₂₋₆烯基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C₂₋₄亚烯基是特别优选的。示例性的未取代的所述亚烯基包括但不限于：亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如，-CH=CHCH₂-、-CH₂-CH=CH-)。示例性的取代的所述亚烯基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的亚烯基，包括但不限于：取代的亚乙基(-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-)、取代的亚丙烯基(-C(CH₃)=CHCH₂-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH(CH₃)-、-CH=CHC(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH=C(CH₃)-)，等等。

“C₂₋₆亚炔基”是指除去C₂₋₆炔基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C₂₋₄亚炔基是特别优选的。示例性的所述亚炔基包括但不限于：亚乙炔基(-C≡C-)、取代或未取代的亚丙炔基(-C≡CCH₂-)，等等。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

因此，“C₁₋₆卤代烷基”是指上述“C₁₋₆烷基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C₁₋₄卤代烷基是特别优选的，更优选C₁₋₂卤代烷基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CCl₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。卤代烷基基团可以在任何可用的连接点上被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。

“C₁₋₆烷氧基”是指-OR基团，其中R为上文定义的C₁₋₆烷基。C₁₋₄烷氧基是优选的。

“C₁₋₆卤代烷氧基”是指“C₁₋₆烷氧基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C₁₋₄卤代烷氧基是特别优选的，更优选C₁₋₂卤代烷氧基。

“C₃₋₁₀ 环烷基”是指具有 3 至 10 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烷基团。在一些实施方案中, C₄₋₁₀ 环烷基、C₅₋₁₀ 环烷基、C₄₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₅ 环烷基和 C₃₋₄ 环烷基是特别优选的, 更优选 C₅₋₆ 环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系, 其中连接点在环烷基环上, 且在这样的情况中, 碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。

5 示例性的所述环烷基包括但不限于: 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇), 等等。环烷基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“3-12 元杂环基”是指具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 3 至 12 元非芳香环系的基团, 其中, 每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中, 只要化合价允许, 连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中, 优选 3-10 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 10 元非芳香环系; 在一些实施方案中, 优选 4-10 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 4 至 10 元非芳香环系; 在一些实施方案中, 优选 5-10 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 5 至 10 元非芳香环系; 在一些实施方案中, 优选 5-8 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 5 至 8 元非芳香环系; 在一些实施方案中, 优选 3-7 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 7 元非芳香环系; 优选 3-6 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系; 优选 4-7 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 4 至 7 元非芳香环系; 优选 4-6 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 4 至 6 元非芳香环系; 更优选 5-6 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系; 更优选 3-5 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 5 元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环体系, 其中连接点在环烷基环上, 或其中上述杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系, 其中连接点在杂环基环上; 且在这样的情况下, 环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于: 氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噻唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 三唑基、噻二唑基和噻二唑基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噻烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于: 氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于: 二氢喹啉基、异二氢喹啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑酮基, 等等。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环杂环基)包括但不限于: 四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢苯并吡喃基、四氢吡喃并吡啶基, 等等。杂环基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

10
15
20
25
30
35

“C₆₋₁₀ 芳基”是指具有 6-10 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如, 双环) 4n+2 芳族环体系(例如, 具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团。在一些实施方案中, 芳基具有六个环碳原子(“C₆ 芳基”; 例如, 苯基)。在一些实施方案中, 芳基具有十个环碳原子(“C₁₀ 芳基”; 例如, 萘基, 例如, 1-萘基和 2-萘基)。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统, 而且连接点在所述芳基环上, 在这种情况下, 碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。芳基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

40
45

“5-14 元杂芳基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-14 元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系(例如, 具有以环状排列共享的 6、10 或 14 个 π 电子)的基团, 其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中, 只要化合价允许, 连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统, 而且连接点在所述杂芳基环上, 在这种情况下, 碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中, 5-10 元杂芳基是优选的, 其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系。在一些实施方案中, 5-10 元杂芳基是优选的, 其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 6-10 元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系。在一些实施方案中, 5-9 元杂芳基是优选的, 其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-9 元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系。在另一些实施方案中, 5-6 元杂芳基是特别优选的, 其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-6 元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于: 吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于: 咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于: 三唑基、噁二唑基(例如, 1,2,4-噁二唑基)和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于: 四唑基。示例性的含有一个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于: 吡啶基。示例性的含有两个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于: 哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的 6 元杂芳基分别包括但不限于: 三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂芳基包括但不限于: 氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的 5,6-双环杂芳基包括但不限于: 喹啉基、异喹啉基、喹唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的 6,6-双环杂芳基包括但不限于: 萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌琳基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。杂芳基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“亚环烷基”、“亚杂环基”、“亚芳基”或“亚杂芳基”为上述定义的“环烷基”、“杂环基”、“芳基”或“杂芳基”除去另一个氢而形成的二价基团, 并且可以是取代或未取代的。例如, “ C_{5-7} 亚环烷基”是指去除 C_{5-7} 环烷基的另一个氢而形成的二价基团, “5-8 元亚杂环基”是指去除 5-8 元杂环基的另一个氢而形成的二价基团, “ C_{6-10} 亚芳基”是指去除 C_{6-10} 芳基的另一个氢而形成的二价基团, “5-6 元亚杂芳基”是指去除 5-6 元杂芳基的另一个氢而形成的二价基团。

本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基等为任选取代的基团。

示例性的碳原子上的取代基包括但不限于: 卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中, 每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代;

或者在碳原子上的两个偕氢被基团 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 或 $=NOR^{cc}$ 取代;

R^{aa} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 或者两个 R^{aa} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环, 其中, 每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳

基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{bb} 的每个独立地选自：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{bb} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{cc} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{cc} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{dd} 的每个独立地选自：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代，或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成=O 或=S；

R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代；

R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代；

R^{ee} 的每个独立地是：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-ON(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆ 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆ 烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)、-N(OH)(C₁₋₆ 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SS(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-OCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₂OC₁₋₆ 烷基、-OSO₂C₁₋₆ 烷基、-SOC₁₋₆ 烷基、-Si(C₁₋₆ 烷基)₃、-OSi(C₁₋₆ 烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆ 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆ 烷基)、-C(=S)SC₁₋₆ 烷基、-SC(=S)SC₁₋₆ 烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆ 烷基)、-P(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₇ 杂环基、C₅-C₁₀ 杂芳基；或者两个偕 R^{ee} 取代基可结合形成=O 或=S；其中，X⁻ 为反离子。

示例性的氮原子上取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa}、R^{bb}、R^{cc} 和

R^{dd}如上所述。

术语“氘(D或2H)”是氢的稳定同位素,其以0.015摩尔%的天然丰度存在。术语“氘代”是指基团或化合物中一个或多个氢原子H被D替代。

“氘代化合物”是指一个或多个与碳键合的氢被一个或多个氘取代的化合物。同样,“氘代”是指一个或多个与碳键合的氢被一个或多个氘取代的化学结构或有机基团,例如,“氘代烷基”,“氘代环烷基”,“氘代杂环烷基”,“氘代芳基”等。例如,“氘代烷基”是指本申请所定义的烷基基团,其中至少有一个与碳键合的氢原子被氘取代。在氘代烷基中,至少有一个碳原子与一个氘键合;一个碳原子可键合多个氘;烷基基团中的多个碳原子也可键合氘。例如,氘代甲基包括甲基-d₃,其中三个氢原子被氘替代;亦包括一氘代甲基和二氘代甲基。在一些实施方案中,本发明的化合物包括氘代化合物。

其它定义

本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的那些羧酸盐、氨基酸加成盐,它们在可靠的医学判断范围内适用于与患者组织接触,不会产生不恰当的毒性、刺激作用、变态反应等,与合理的益处/风险比相称,就它们的预期应用而言是有效的,包括(可能的话)本发明化合物的两性离子形式。

给药的“受试者”包括但不限于:人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物,例如,哺乳动物,例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

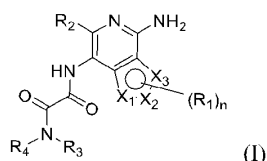
通常,化合物的“有效量”是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样,本发明化合物的有效量可以根据下列因素而改变:例如,生物学目标、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗有效量和预防有效量。

“组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明化合物和其它治疗剂。例如,本发明化合物可以与其它治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药,或与其它治疗剂一起在单一单位剂型中同时给药。

具体实施方案

本文中,“本发明化合物”指的是以下的式(I)化合物(包括子通式,例如式(II_a)、(II_b)、(III)、(IV)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(VI-1)、(VI-2)、(VII-1)或(VII-2)等等)、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或同位素变体,以及它们的混合物。

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、或立体异构体:



35

X₁、X₂和X₃各自独立地选自CH、O、S或N,且X₁、X₂和X₃至少含有一个N原子,圆圈表示芳香性;

R₁选自H、C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₆卤代烷基;

R₂选自H、C₁₋₆烷基或卤素;

40

R₃和R₄独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基,其中R₃或R₄中的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基各自任选地被1个或2个R₅取代,其中R₅选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、CN、SF₅、C₃₋₆环烷基、-S(O)₂CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SCH₃或5-10元杂芳

基；所述 5-10 元杂芳基任选进一步被 R_6 取代，其中 R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

或者， R_3 、 R_4 和它们连接的氮原子一起形成 4-10 元杂环基，所述 4-10 元杂环基包含 0 个或 1 个选自氧、氮或硫的额外杂原子，以及所述 4-10 元杂环基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_x 取代；

5 R_x 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基或 5-10 元杂芳基，其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代；

R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_{z1}R_{z2}$ 、 $NR_{z1}R_{z2}-C_{1-6}$ 烷基-、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

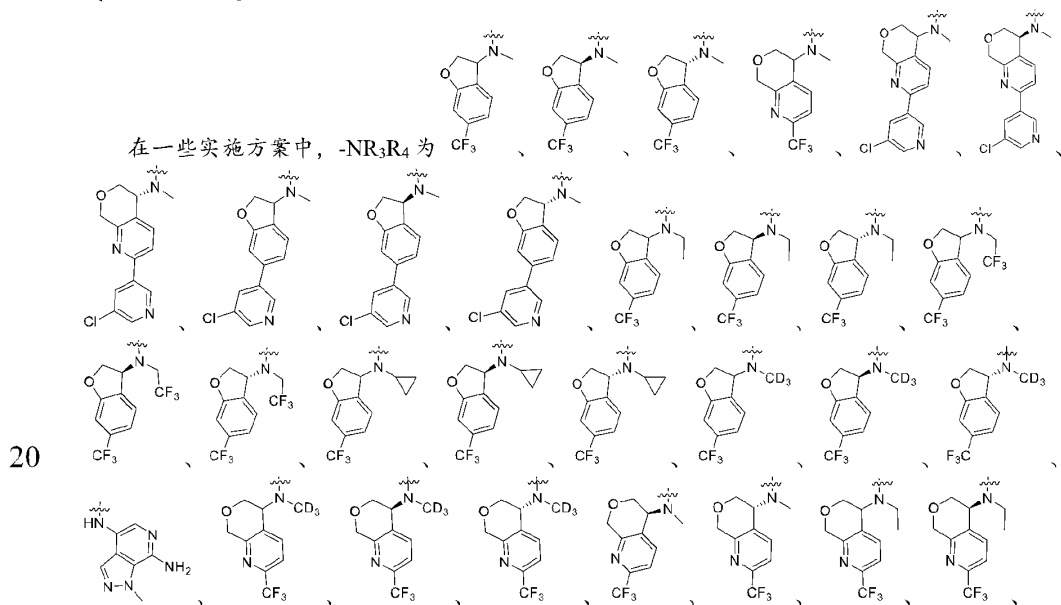
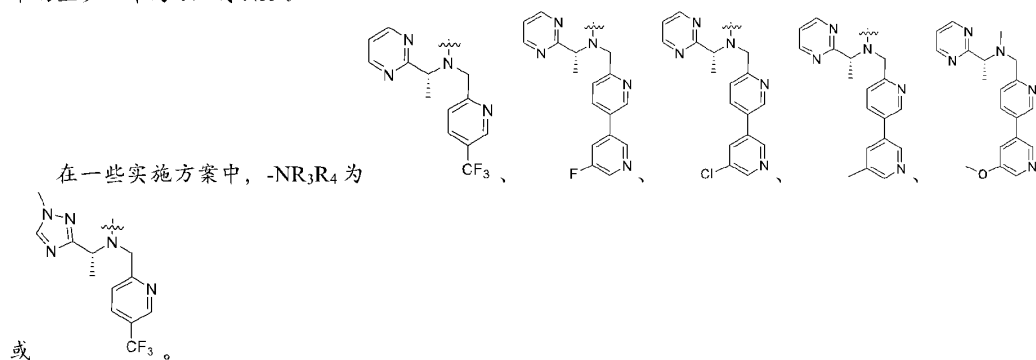
10 R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

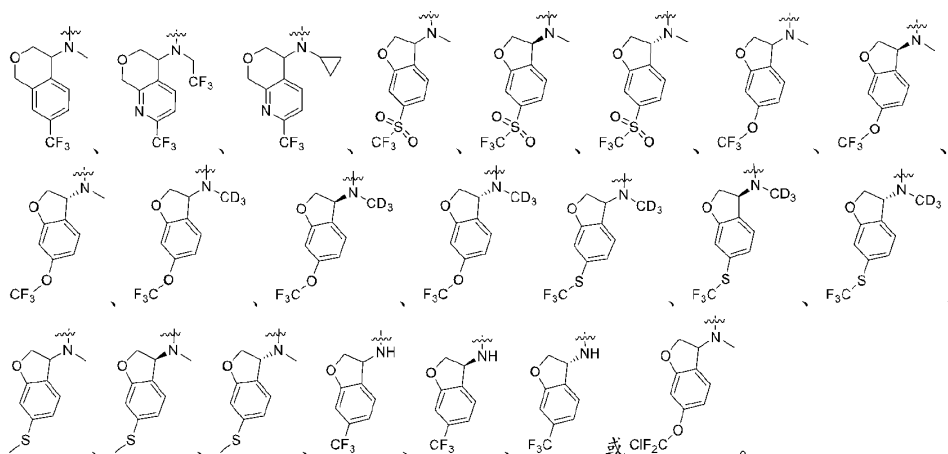
R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

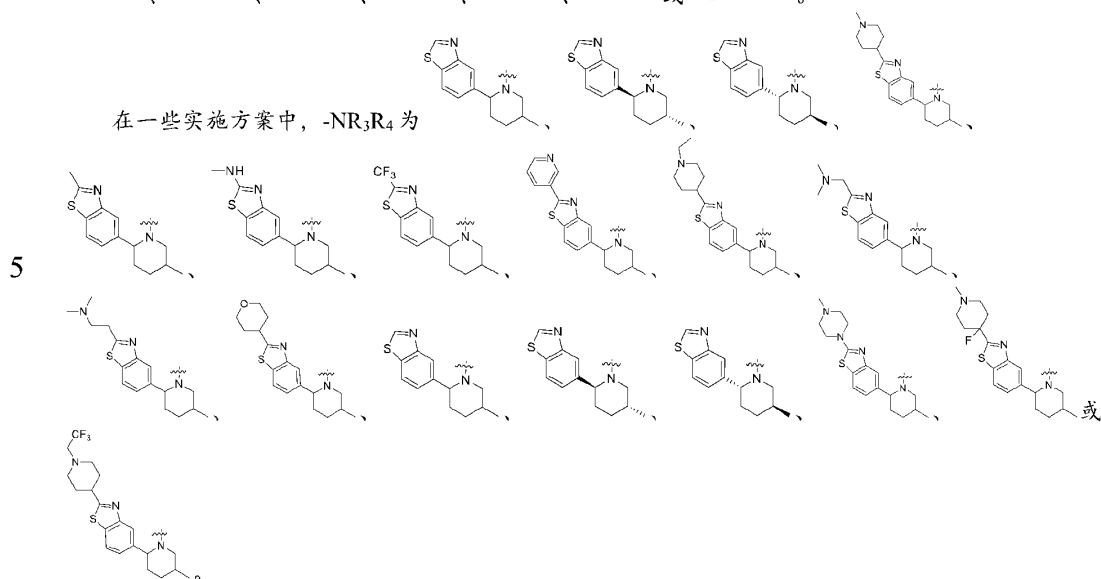
n 为 0、1 或 2。

15 在一些实施方案中， X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自 $-CH=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 或 $-NH-$ ，且 X_1 、 X_2 和 X_3 中的至少一个为 $-N=$ 或 $-NH-$ 。

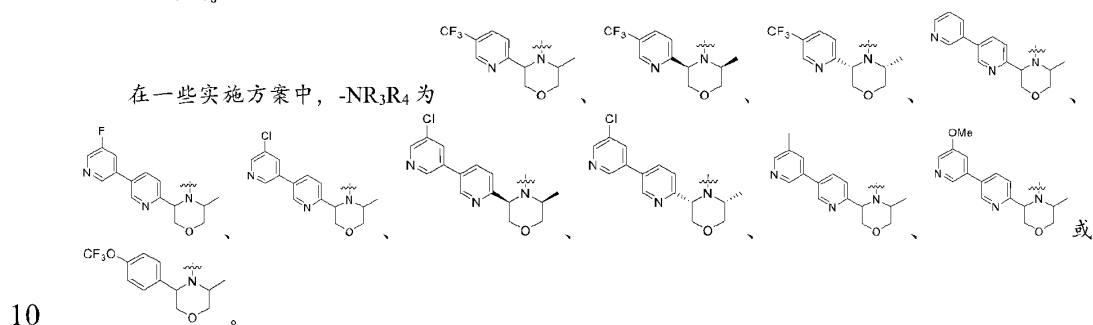




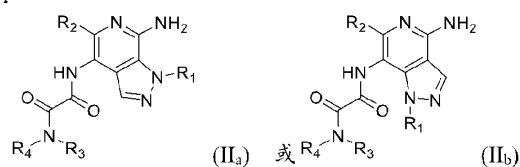
在一些实施方案中, -NR₃R₄ 为



在一些实施方案中, -NR₃R₄ 为



在另一个实施方案中, 本发明涉及式(II_a)或式(II_b)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体:



其中,

R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_2 选自 H、 C_{1-6} 烷基或卤素；

R_3 和 R_4 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基，其中 R_3 或 R_4 中的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基各自任选地被 1 个或 2 个 R_5 取代，其中 R_5 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基任选地进一步被 R_6 取代，其中 R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

或者， R_3 、 R_4 和它们连接的氮原子一起形成 4-10 元杂环基，所述 4-10 元杂环基包含 0 个或 1 个选自氧、氮或硫的额外杂原子，以及所述 4-10 元杂环基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_x 取代；

R_x 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基或 5-10 元杂芳基，其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代；

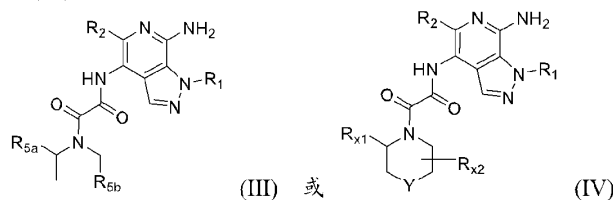
R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_{z1}R_{z2}$ 、 $NR_{z1}R_{z2}-C_{1-6}$ 烷基-、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；以及

R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中，本发明提供了式(III)或式(IV)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_2 选自 H、甲基、Cl 或 F；

R_{5a} 或 R_{5b} 各自独立地选自 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基任选地被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_{x1} 选自苯基或 5-10 元杂芳基，其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代；

R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_{z1}R_{z2}$ 、 $NR_{z1}R_{z2}-C_{1-6}$ 烷基-、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

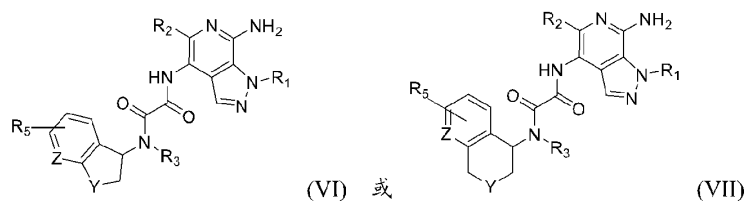
R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_{x2} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

Y 选自 O、S 或 CH_2 。

在另一个实施方案中，本发明提供了式(VI)或式(VII)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_2 选自 H、甲基、Cl 或 F；

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基或 4-10 元杂环基任选地被 1 个或 2 个 R_5 取代；

R_5 选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基任选地进一步被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

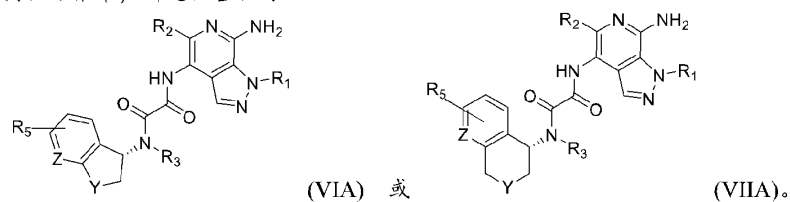
R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

Y 选自 NH、O、S 或 CH_2 ；

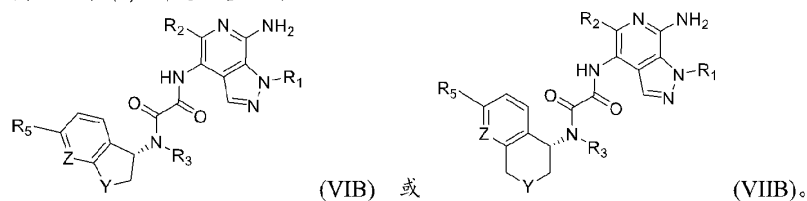
Z 选自 N 或 CH。

在一些实施方案中， R_1 为 CH_3 或 CD_3 。

15 在一些实施方案中，所述化合物为



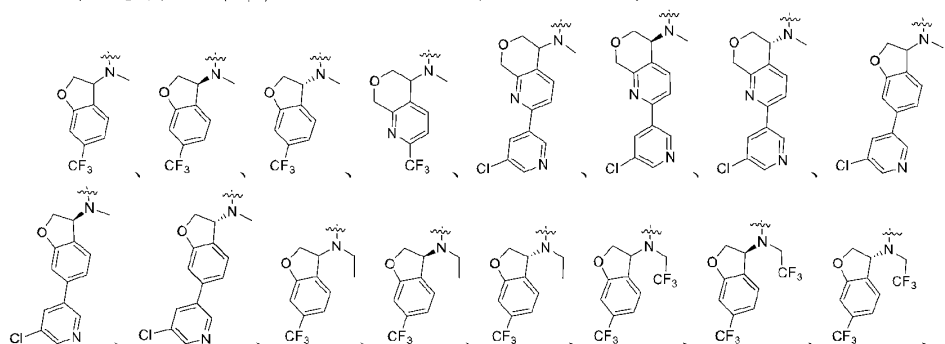
在一些实施方案中，所述化合物为

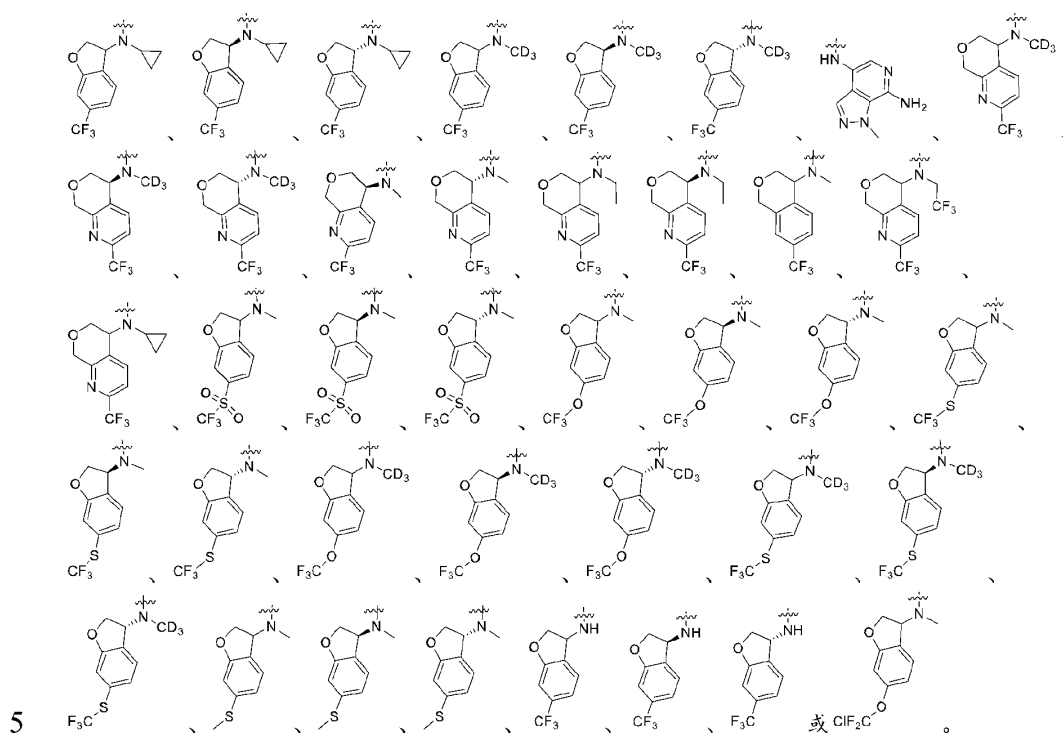


在一些实施方案中，

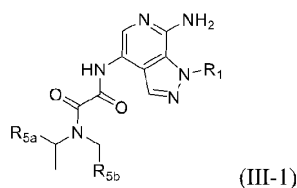
或 为：

20





在另一个实施方案中，本发明提供了式(III-1)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



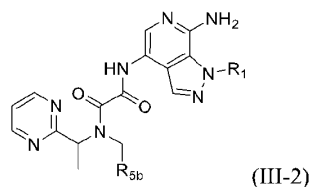
10 R_1 选自甲基、 CD_3 、乙基、或环丙基；

R_{5a} 或 R_{5b} 各自独立地选自 6 元杂芳基；所述 6 元杂芳基任选进一步被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

15 R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个更具体实施方案中，本发明提供了式(III-2)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



20 R_1 选自甲基、 CD_3 、乙基、或环丙基；

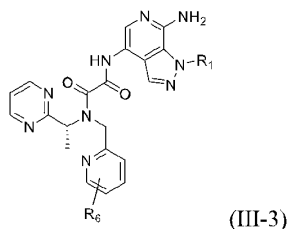
R_{5b} 为 ，其任选进一步被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、

OR_a 或 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、CN、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

- 5 在另一个更具体实施方案中，本发明提供了式(III-3)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



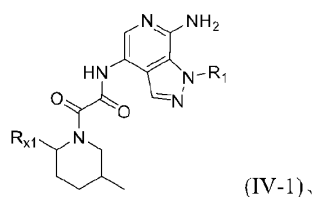
R₁ 选自甲基、CD₃、乙基或环丙基；

- 10 R₆ 选自 H、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、SF₅、OR_a 或 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、CN、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

- 15 在另一个实施方案中，本发明提供了式(IV-1)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、氟代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

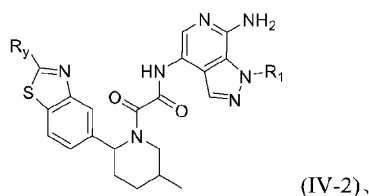
R_{x1} 选自苯基或 5-10 元杂芳基，其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代；

- 20 R_y 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、SF₅、CN、OR_a、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、、、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、CN、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

- 25 在另一个更具体实施方案中，本发明提供了式(IV-2)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



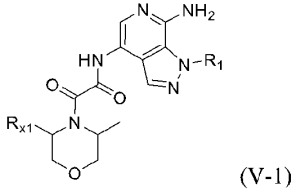
其中，

R_1 选自甲基、 CD_3 、乙基或环丙基；

R_y 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、、、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

5 R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

在另一个实施方案中，本发明提供了式(V-1)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



10 其中，

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

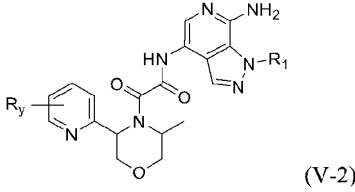
R_{x1} 为 5-10 元杂芳基，其任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代；

R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

15 R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个更具体实施方案中，本发明提供了式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



20 其中，

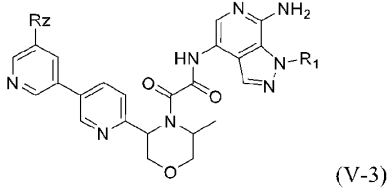
R_1 选自甲基、 CD_3 、乙基或环丙基；

R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

25 R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在另一个更具体实施方案中，本发明提供了式(V-3)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



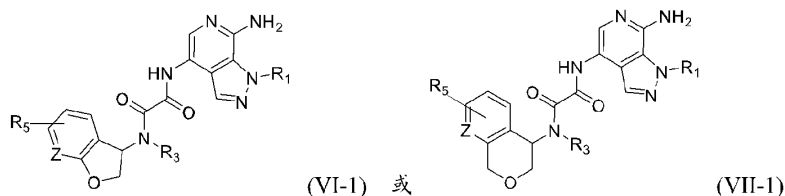
30 其中，

R_1 选自甲基、 CD_3 、乙基或环丙基；

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

- 5 在另一个实施方案中，本发明提供了式(VI-1)或(VII-1)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

- 10 R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基或 4-10 元杂环基任选地被 1 个或 2 个 R_5 取代；

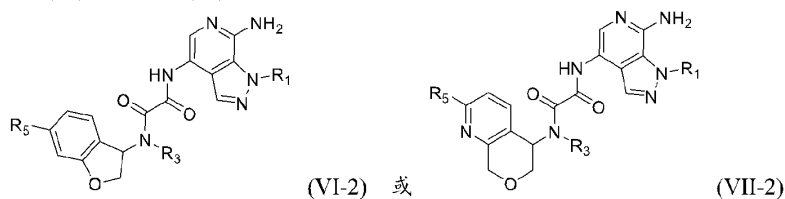
R_5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基任选地进一步被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基；

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

- 15 Z 选自 N 或 CH。

在一些实施方案中， R_3 选自 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基或 4-10 元杂环基任选地被 1 个或 2 个 R_5 取代。

- 20 在另一个更具体实施方案中，本发明提供了式(VI-2)或(VII-2)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



R_1 选自 H、甲基、 CD_3 、乙基或环丙基；

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基；

- 25 R_5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或 5-10 元杂芳基；

在一些实施方案中， R_3 选自 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基。

在另一个更具体实施方案中，式(VI-2)或(VII-2)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：

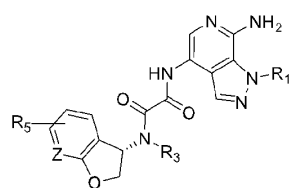
- 30 R_1 选自 H、甲基、 CD_3 、乙基或环丙基；

R_3 选自 H、甲基、 CD_3 、乙基或环丙基；

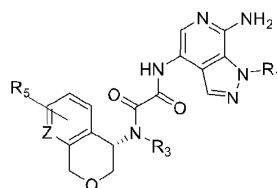
R_5 选自氢、F、Cl、Br、甲基、 CD_3 、乙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、CN、 SF_5 、环丙基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2Cl$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或吡啶基。

在一些实施方案中， R_3 选自甲基、 CD_3 、乙基或环丙基。

- 35 在一些实施方案中，所述化合物为

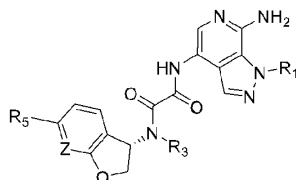


(VI-1A) 或

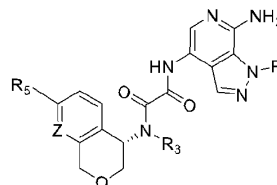


(VII-2A)。

在一些实施方案中, 所述化合物为

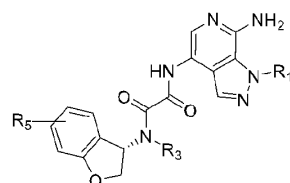


(VI-1B) 或

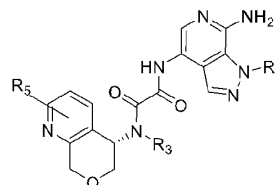


(VII-2B)。

在一些实施方案中, 所述化合物为



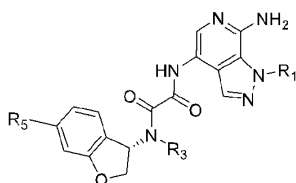
(VI-1C) 或



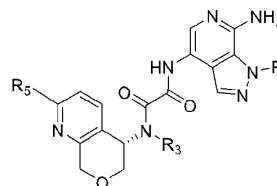
(VII-2C)。

5

在一些实施方案中, 所述化合物为

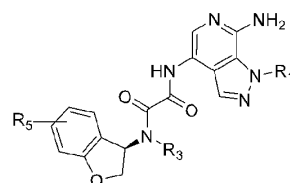


(VI-1D) 或

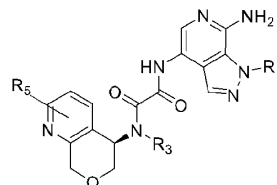


(VII-2D)。

在一些实施方案中, 所述化合物为



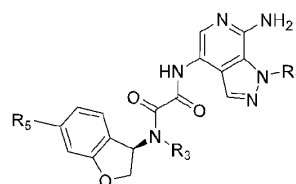
(VI-1E) 或



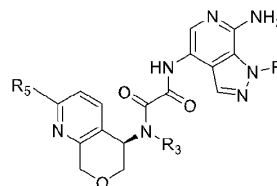
(VII-2E)。

10

在一些实施方案中, 所述化合物为



(VI-1F) 或



(VII-2F)。

在一些实施方案中, R_1 选自甲基或 CD_3 。

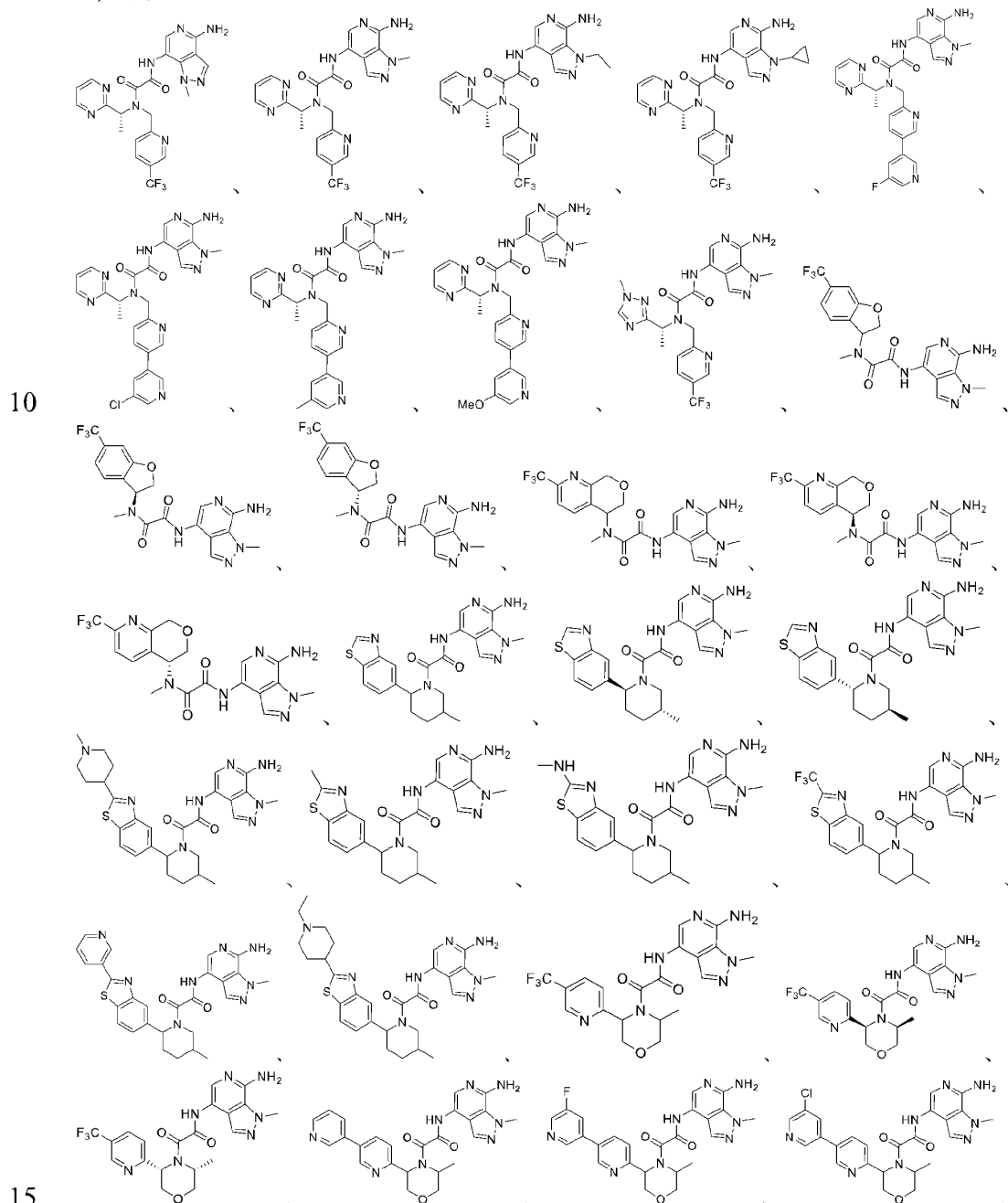
15 在一些实施方案中, R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R_3 选自 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R_3 选自 H、甲基、 CD_3 、乙基或环丙基。在一些实施方案中, R_3 选自甲基、 CD_3 、乙基或环丙基。

在一些实施方案中, R_5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或吡啶基(例如吡啶 2-基、吡啶-3-基或吡啶-

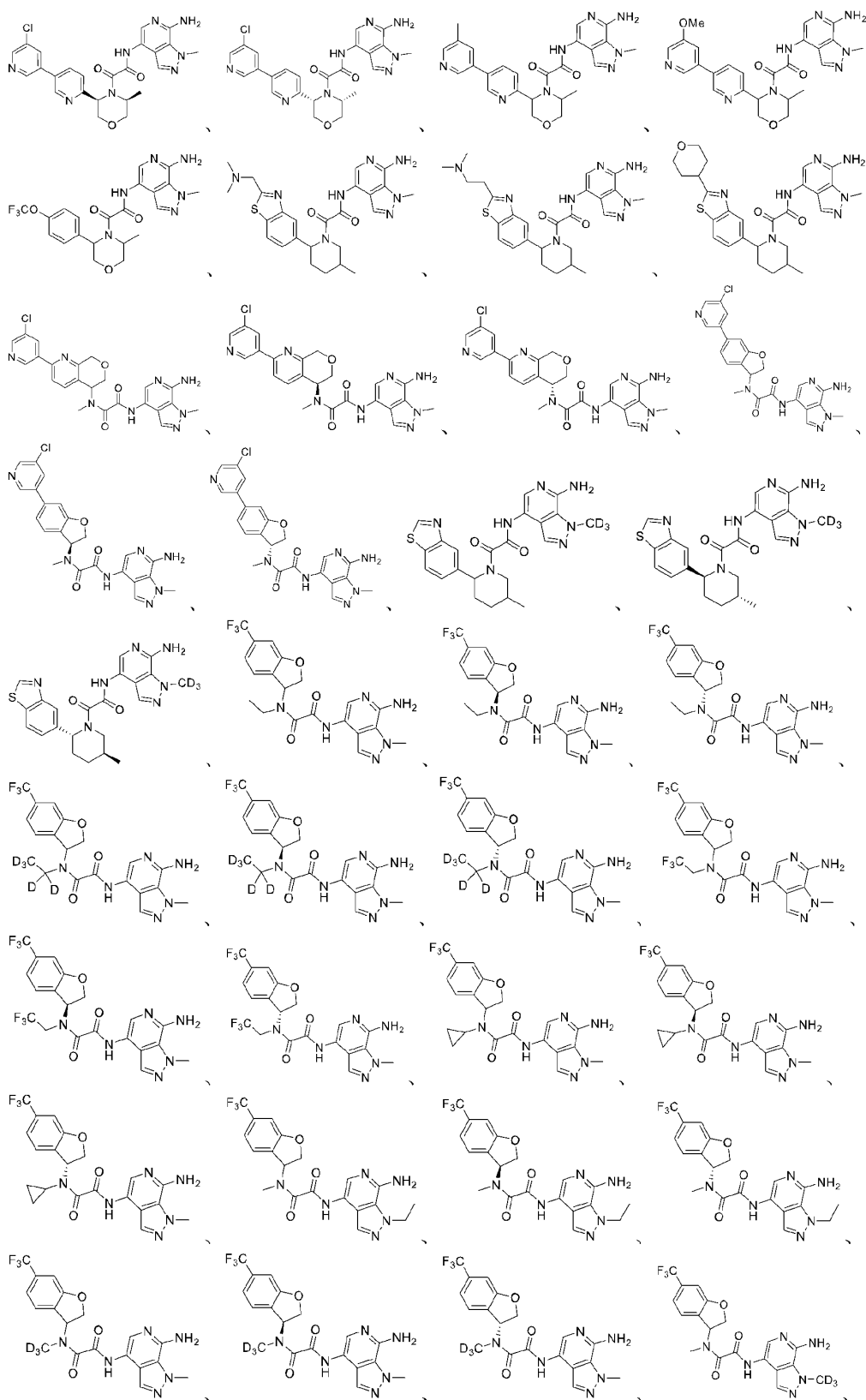
4-基); 所述吡啶基任选进一步被 R_6 取代, R_6 选自H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 SF_5 。在一些实施方案中, R_5 选自氢、F、Cl、Br、甲基、 CD_3 、乙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、CN、 SF_5 、环丙基- $S(O)_2CF_3$ 、-OCF₃、-SCF₃、-SCH₃或吡啶基(例如吡啶2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基),所述吡啶基任选被卤素取代。

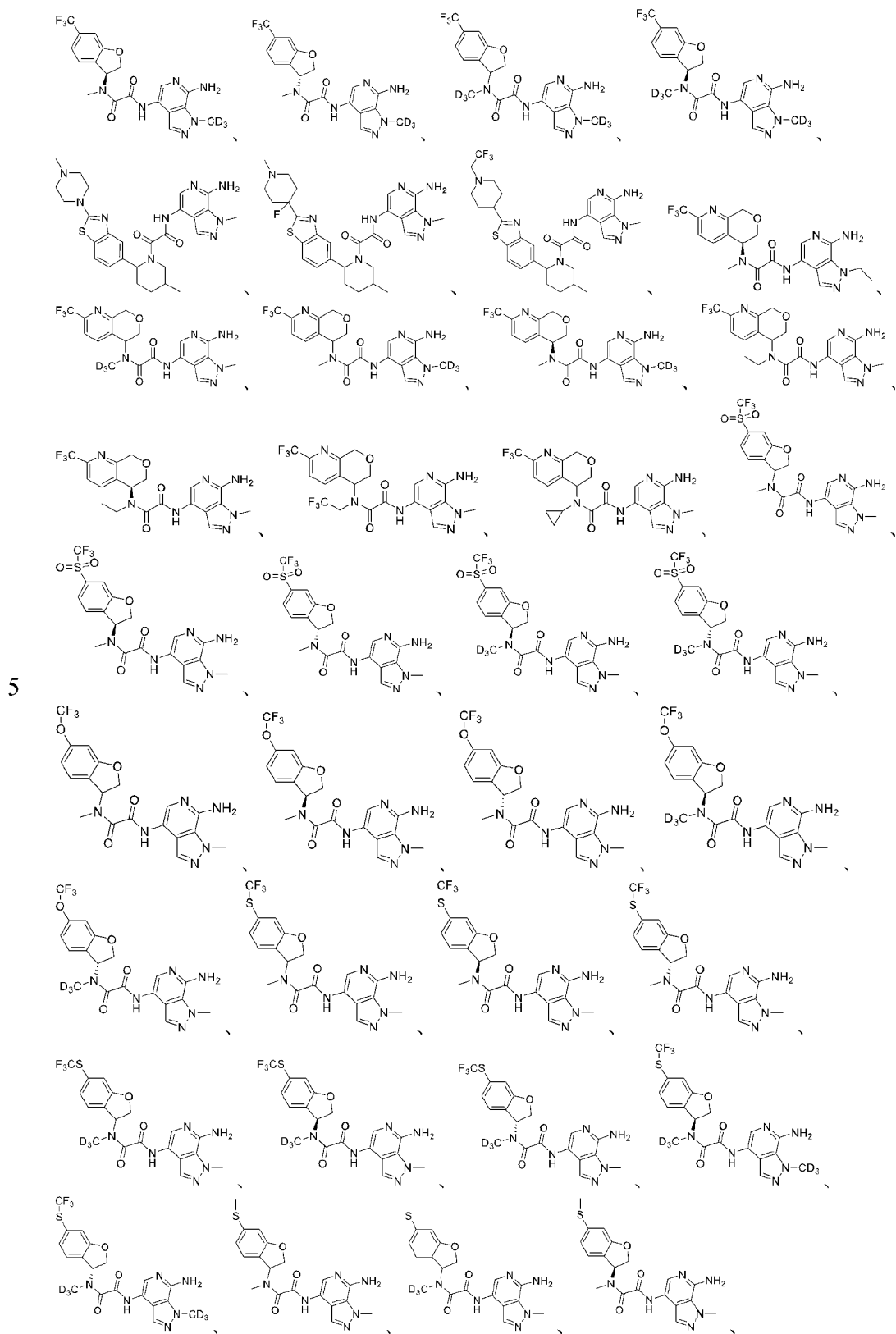
5 在一些实施方案中,Z选自CH₂或NH。

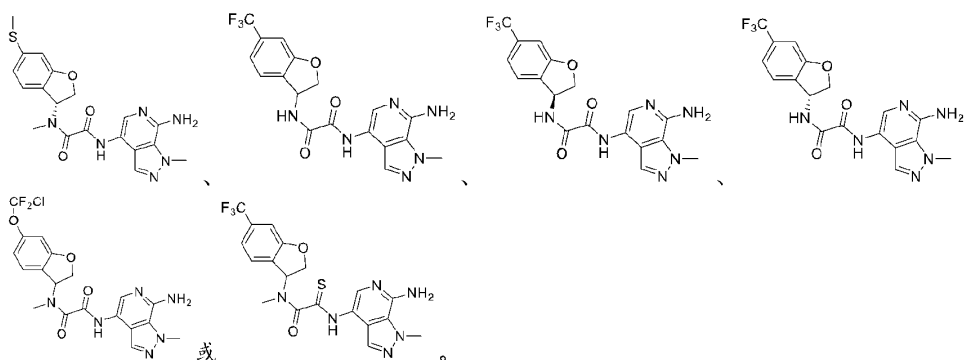
在更具体的实施方案中,本发明提供了化合物,或其互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:



5







5 本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

10 本发明化合物还可能以互变异构体存在。在不同的互变异构形式存在的化合物，一个所述化合物并不局限于任何特定的互变异构体，而是旨在涵盖所有的互变异构形式。

15 本发明化合物可以是无定形或结晶形式(多晶型)。此外，本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此，本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

20 本发明还包括同位素标记的化合物(同位素变体)，它们等同于式(A)所述的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如³H和¹⁴C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氟、即³H和碳-14、即¹⁴C同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氟、即²H，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(A)化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

30 药物组合物和试剂盒

在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的本发明化合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含预防有效量的本发明化合物。

35 用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载体、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨

酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

5 本发明还包括试剂盒(例如, 药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂, 以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如, 小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中, 提供的试剂盒还可以任选包括第三容器, 其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中, 提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

10 给药

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药, 包括但不限于: 口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如, 本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

15 通常, 给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况, 包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度, 等等, 可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

当用于预防本发明所述病症时, 给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物, 典型地基于医生的建议并在医生监督下给药, 剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者, 通常包括具有所述病症的家族史的受试者, 或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

20 还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物, 例如, 3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等, 或者可无限期地持续给药, 例如, 受试者的余生。在一些实施方案中, 长期给药意欲在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平, 例如, 在治疗窗内。

25 可以使用各种给药方法, 进一步递送本发明的药物组合物。例如, 在一些实施方案中, 可以推注给药药物组合物, 例如, 为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平, 例如, 肌肉或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放, 而直接递送至静脉的推注(例如, 通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送, 使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中, 可以以持续输液形式给予药物组合物, 例如, 通过IV静脉滴注, 从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外, 在其它实施方案中, 可以首先给予推注剂量的药物组合物, 而后持续输液。

30 口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而, 更通常, 为了便于精确地剂量给药, 以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位, 每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器, 或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中, 所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量%, 或优选约1至约40重量%), 剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

40 对于口服剂量, 代表性的方案是, 每天一个至五个口服剂量, 尤其是两个至四个口服剂量, 典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式, 每个剂量提供大约0.01至大约20 mg/kg的本发明化合物, 优选的剂量各自提供大约0.1至大约10 mg/kg, 尤其是大约1至大约5 mg/kg。

45 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平, 或比使用注射剂量更低的血液水平, 通常选择透皮剂量, 数量为大约0.01至大约20%重量, 优选大约0.1至大约20%重量, 优选大约0.1至大约10%重量, 且更优选大约0.5至大约15%重量。

从大约 1 至大约 120 小时, 尤其是 24 至 96 小时, 注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平, 还可以给予大约 0.1 mg/kg 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说, 最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

5 适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂, 等等。固体形式可包括, 例如, 任何下列组份, 或具有类似性质的化合物: 粘合剂, 例如, 微晶纤维素、黄耆胶或明胶; 赋形剂, 例如, 淀粉或乳糖, 崩解剂, 例如, 褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉; 润滑剂, 例如, 硬脂酸镁; 助流剂, 例如, 胶体二氧化硅; 甜味剂, 例如, 蔗糖或糖精; 或调味剂, 例如, 薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

10 可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水, 或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述, 在这种组合物中, 活性化合物典型地为较少的组分, 经常为约 0.05 至 10% 重量, 剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时, 活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者, 活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的, 且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的
15 其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此, 经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等
20 阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中, 本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予, 或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中, 所述制剂包含水。在另一个实施方案中, 所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精, 其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基, 其包括但不限于: 甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中, 所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精, 例如, 磺丁基醚 β -环糊精, 也称作 Captisol。参见, 例如, U.S.5,376,645。在一些实施方案中, 所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如, 在水中, 10-50%)。

30 实施例

本发明所采用的试剂为直接购买的商业化试剂或经本领域熟知的常用方法合成。

常用缩略词注释:

35 缩略词: PE=石油醚; EA=乙酸乙酯; MeOH=甲醇; DCM=二氯甲烷; DCE=二氯乙烷; CH_3CN =乙腈; 1,4-dioxane=1,4-二氧六环; DMSO=二甲基亚砜; HFIP=六氟异丙醇; DMF=N,N-二甲基甲酰胺; Hex=正己烷; IPA=异丙醇; NMP=N-甲基吡咯烷酮; NMO=N-甲基吗啉-N-氧化物; TEA=三乙胺; DIEA=二异丙基乙基胺; CuI=碘化亚铜; CuCN=氰化亚铜; triphosgene=三光气; p-TsOH=对甲苯磺酸; T_3P =1-丙基磷酸环酐; TsN_3 =对甲苯磺酰基叠氮; PPA=多聚磷酸; BINAP=1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦; m-CPBA=间氯过氧苯甲酸; Hex=正己烷。

40 MTAPwt= 甲基硫腺苷磷酸化酶 野生型;

MTAPdel= 甲基硫腺苷磷酸化酶 缺失;

MTA= 甲硫腺苷;

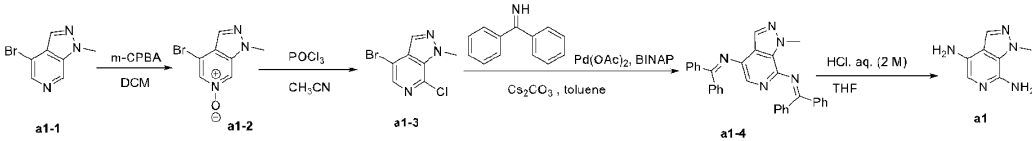
SAM= 腺苷甲硫氨酸。

如下示例的具体反应路线或步骤为本发明所用, 具体如下:

45 实施例 1

关键中间体 a1-a43 的制备

中间体 a1, a7-a8, a27 的合成



第一步：将原料 4-溴-1-吡唑并[3,4-c]吡啶 **a1-1** (1.1 g, 5.2 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中，缓慢加入氧化剂间氯过氧苯甲酸 *m*-CPBA (1.3 g, 7.8 mmol)，室温下反应 3 小时，停止反应。过滤，二氯甲烷洗涤滤饼，干燥，得到白色固体 **a1-2** (1.0 g)，收率：84%。

第二步：冰浴，将上步中间体 **a1-2** (1.0 g, 4.4 mmol)溶于 10 mL 乙腈中，缓慢滴加 POCl₃ (1.0 mL)，混合液于冰浴下反应 1 小时，停止反应。减压蒸除溶剂，向体系中加入 50 mL 冰水，并用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8 左右，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash(快速)反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 4/5)，得到白色固体 **a1-3** (900 mg)，收率：83%。LCMS ESI-MS *m/z*: 246 [M+H]⁺。

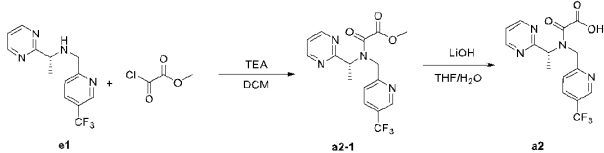
第三步：氮气保护下，将上步中间体 **a1-3** (900 mg, 3.65 mmol)、二苯甲酮亚胺 (2.6 g, 14.6 mmol)和碳酸铯 (4.8 g, 14.6 mmol)溶于 27 mL 无水甲苯中，加入催化剂 Pd(OAc)₂ (164 mg, 0.73 mmol)和配体 BINAP (900 mg, 1.46 mmol)，混合液升温至 140°C 下反应 7 小时，停止反应。过滤，减压蒸除溶剂，粗品直接经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 4/5)，得到白色固体 **a1-4** (400 mg)，收率：22%。LCMS ESI-MS *m/z*: 492 [M+H]⁺。

第四步：将上步中间体 **a1-4** (400 mg, 0.81 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中，滴加 8 mL 稀盐酸 (浓度:2M)，室温下反应 3 小时，停止反应。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8 左右，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 1/3)，得到目标中间体 **a1** (100 mg)，收率：75%。LCMS ESI-MS *m/z*: 164 [M+H]⁺。

参照化合物 **a1** 的合成路线，采用类似的原料/中间体，合成如下目标中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS [M+H] ⁺
a7		178
a8		190
a27		167

中间体 a2-a5, a9-a26, a28-a32, a35-a37, a40-a42 的合成:



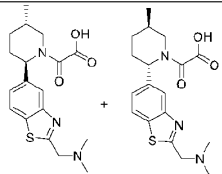
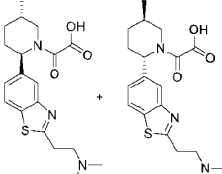
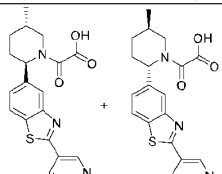
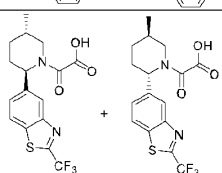
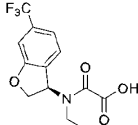
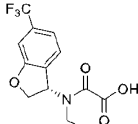
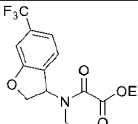
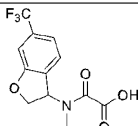
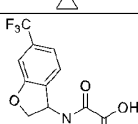
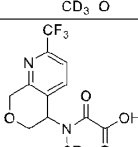
第一步：将中间体 **e1** (200 mg, 0.71 mmol)和三乙胺 (143 mg, 1.42 mmol)溶于 4 mL 二氯甲烷中，加入草酰氯单甲酯 (134 mg, 1.1 mmol)，室温下反应 1 小时，减压蒸除溶剂。得到粗品化合物 **a2-1**，直接进行下一步反应。

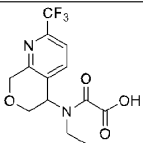
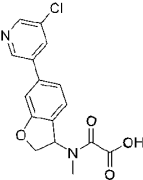
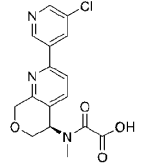
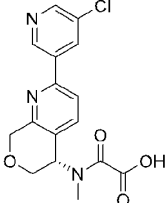
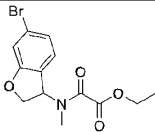
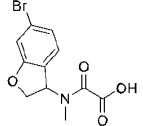
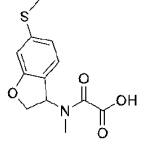
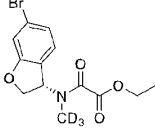
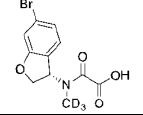
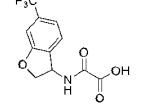
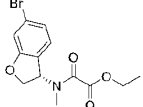
第二步：将粗品化合物 **a2-1** (30 mg, 0.05 mmol)溶于 6 mL 四氢呋喃和水的混合溶液中 (v/v, 1/1)，加入 LiOH (65 mg, 1.62 mmol)，室温反应 4 小时。向体系缓慢滴加稀盐酸 (浓度：4M)调节 pH 至 6 左

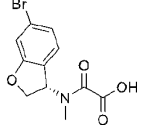
右, 减压蒸除溶剂, 粗品经 flash 柱层析反向色谱分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 1/1), 得到化合物 **a2** (110 mg), 两步总收率: 43%。LCMS ESI-MS *m/z*: 355 [M+H]⁺。

参照化合物 **a2** 或中间体 **a2-1** 的合成路线, 采用类似的原料/中间体, 合成如下目标中间体。

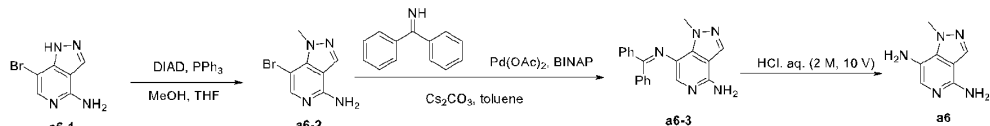
目标中间体	中间体结构	LC-MS [M+H] ⁺
a3		290
a4		305
a5		402
a9		305
a10		398
a11		382
a12		432
a13		364
a14		319
a15		389

a16		362
a17		376
a18		382
a19		373
a20		304
a21		304
a22		332
a23		316
a24		293
a25		308

a26		319
a28		333
a29		348
a30		348
a31		328
a32		300
a35		268
a36		331
a37		303
a40		276
a41		328

a42		300
------------	---	-----

中间体 **a6** 合成:

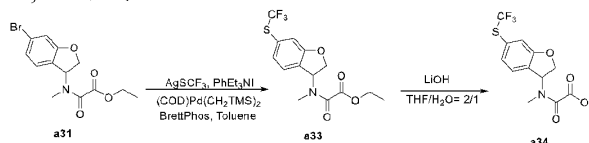


第一步: 冰浴, 氮气保护下, 将原料 **a6-1** (800 mg, 3.75 mmol) 和甲醇 (183 mg, 5.63 mmol) 溶于 16 mL 无水四氢呋喃中, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 DIAD (134 mg, 1.1 mmol) 和 PPh₃ (1.18 g, 4.50 mmol), 室温下反应 1 小时, 析出固体, 抽滤。滤液减压浓缩, 得到白色固体 **a6-2** (290 mg), 收率: 34%。LCMS ESI-MS m/z: 227 [M+H]⁺。

第二步: 氮气保护下, 将上步中间体 **a6-2** (290 mg, 1.27 mmol)、二苯甲酮亚胺 (347 mg, 1.91 mmol) 和碳酸铯 (1.7 g, 5.2 mmol) 溶于 9 mL 无水甲苯中, 加入催化剂 Pd(OAc)₂ (29 mg, 0.12 mmol) 和配体 BINAP (159 mg, 0.25 mmol), 混合液升温至 140°C 下反应 48 小时, 停止反应。过滤, 减压蒸除溶剂, 得到粗品 **a6-3**。LCMS ESI-MS m/z: 328 [M+H]⁺。

第三步: 将上步粗品 **a6-3** (230 mg, 0.70 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃中, 滴加 3 mL 稀盐酸 (浓度: 2M), 室温下反应 2 小时, 停止反应。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8 左右, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 3/5), 得到目标中间体 **a6** (70 mg), 收率: 61%。LCMS ESI-MS m/z: 164 [M+H]⁺。

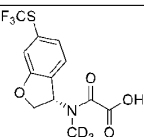
中间体 **a33-a34, a38, a43** 合成:

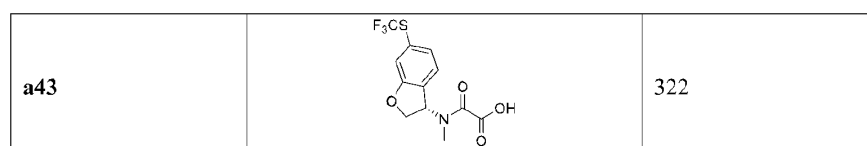


第一步: 氮气保护下, 将中间体 **a31** (120 mg, 0.36 mmol)、配体 BrettPhos (39.2 mg, 0.07 mmol) 和催化剂 Pd(COD)(CH₂TMS)₂ (28.4 mg, 0.07 mmol) 溶于 3 mL 无水甲苯中, 混合液升温至 80°C 下搅拌 10 分钟。向反应液中加入 AgSCF₃ (99 mg, 0.47 mmol) 和三乙基苯基碘化铵 PhEt₃NI (145 mg, 0.47 mmol), 混合液继续在 80°C 下反应 2 小时, 停止反应。过滤, 减压蒸除溶剂, 粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 9/10), 得到棕色油状物 **a33** (100 mg), 收率: 78%。LCMS ESI-MS m/z: 350 [M+H]⁺。

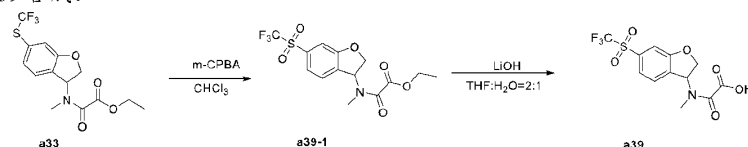
第二步: 将上步中间体 **a33** (100 mg, 0.28 mmol) 溶于 2 mL 四氢呋喃和水的混合溶液中 (v/v, 1/1), 滴加 LiOH 水溶液 (0.5 mL, 1N), 室温下反应 1 小时, 停止反应。向反应液中加入稀盐酸调节 pH 至 5 左右, 减压蒸除溶剂, 粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 1/1), 得到目标中间体 **a34** (50 mg), 收率: 54%。LCMS ESI-MS m/z: 322 [M+H]⁺。

参照化合物 **a34** 的合成路线, 采用类似的原料/中间体, 合成如下目标中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS [M+H] ⁺
a38		325



中间体 **a39** 合成:

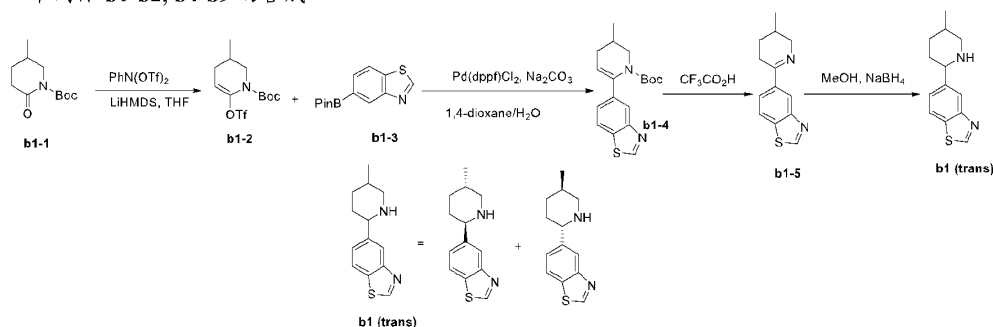


第一步: 冰浴, 将中间体 **a33** (360 mg, 1.03 mmol) 溶于 8 mL 三氯甲烷中, 搅拌 5 分钟后, 向反应液中加入 m-CPBA (531 mg, 3.09 mmol)。混合液升温至 60°C 下反应 12 小时, 停止反应。过滤, 向反应液中加入饱和硫代硫酸钠水溶液 10 mL, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到棕色油状物 **a39-1** (480 mg), 收率: 90%。LCMS ESI-MS m/z : 382 $[M+H]^+$ 。

第二步: 冰浴, 将上步中间体 **a39-1** (480 mg, 0.92 mmol) 溶于 7 mL 四氢呋喃中, 搅拌 5 分钟后, 向反应液中加入 LiOH 水溶液 (1.0 mL, 2N)。混合液室温下反应 1 小时, 停止反应。减压蒸除溶剂, 向反应液中间加入稀盐酸调节 pH 至 5 左右, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 1/1), 得到白色固体 **a39** (190 mg), 收率: 58%。LCMS ESI-MS m/z : 354 $[M+H]^+$ 。

关键中间体 **b1-b5** 的制备

中间体 **b1-b2**, **b4-b9** 的合成



第一步: -78°C, 氮气保护下, 将原料 **b1-1** (8.8 g, 41.3 mmol) 溶于 88 mL 无水四氢呋喃中, 缓慢滴加 LiHMDS 的四氢呋喃溶液 (10.4 g, 61.9 mmol, 61.9 mL), 滴毕, 在 -78°C 下搅拌 1.5 小时。向反应液中加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (20.1 g, 51.6 mmol), 升温至室温反应 2 小时, 停止反应。向反应液中加入 50 mL 冰水, 甲基叔丁基醚萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN), 得到红色油状物 **b1-2** (10.1 g), 收率: 71%。LCMS ESI-MS m/z : 346 $[M+H]^+$ 。

第二步: 氮气保护下, 将上步油状物 **b1-2** (2.1 g, 6.08 mmol)、5-硼酸频哪醇酯-1,3-苯并噻唑 **b1-3** (1.1 g, 7.62 mmol) 和碳酸钠 (1.9 g, 18.2 mmol) 溶于 40 mL 1,4-二氧六环和水的混合溶液中 (v/v, 3/1), 加入催化剂 Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0.30 mmol), 混合液升温至 80°C 下反应 2 小时, 停止反应。过滤, 向反应液中加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到白色固体 **b1-3** (2.7 g), 收率: 96%。LCMS ESI-MS m/z : 331 $[M+H]^+$ 。

第三步: 将上步白色固体 **b1-3** (2.7 g, 8.17 mmol) 溶于 15 mL 三氟乙酸中, 室温下反应 1 小时, 停止反应。减压蒸除溶剂, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8 左右, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到黄色油状物 **b1-4** (1.8 g), 收率: 96%。LCMS ESI-MS m/z : 231 $[M+H]^+$ 。

第四步: 冰浴, 将上步油状物 **b1-4** (1.0 g, 4.34 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 加入还原剂 NaBH₄

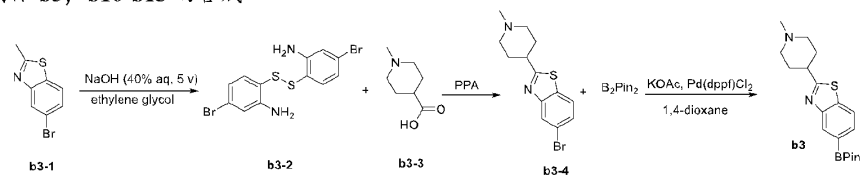
(250 mg, 6.51 mmol), 冰浴下反应 1 小时, 停止反应。向反应液中加入 100 mL 冰水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 3/5), 得到黄色油状物 **b1** (370 mg), 收率: 37%。LCMS ESI-MS *m/z*: 233 [M+H]⁺。

参照化合物 **b1** 的合成路线, 采用类似的原料/中间体, 合成如下目标中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS [M+H] ⁺
b2 (trans)		330
b4 (trans)		247
b5 (trans)		301
b6 (trans)		290
b7 (trans)		304
b8 (trans)		317
b9 (trans)		310

5

中间体 **b3**, **b10-b13** 的合成



第一步：氮气保护下，将原料 2-甲基-5-溴-1,3-苯并噻唑 **b3-1** (1.2 g, 5.26 mmol) 溶于 6 mL 乙二醇中，缓慢滴加 NaOH 水溶液 (40%, 6 mL)，滴毕，升温至 140°C 下反应 4 小时，冷却至室温。向反应液中加入 50 mL 冰水，稀盐酸调节 pH 至 6 左右，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到黄色固体 **b3-2** (900 mg)，收率：42%。LCMS ESI-MS m/z: 405 [M+H]⁺。

5 第二步：将 1-甲基-4-吡啶甲酸 **b3-3** (630 mg, 4.44 mmol) 溶于 14 mL PPA 中，升温至 160°C 下搅拌 30 分钟，加入上步中间体 **b3-2** (900 mg, 2.22 mmol)，混合液升温，180°C 下反应 3 小时，停止反应。将反应液中倒入 100 mL 冰水，饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8 左右，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash 柱层析分离 (C18, CH₃CN/H₂O, 3/5)，得到黄色固体 **b3-4** (250 mg)，收率：36%。LCMS ESI-MS m/z: 311 [M+H]⁺。

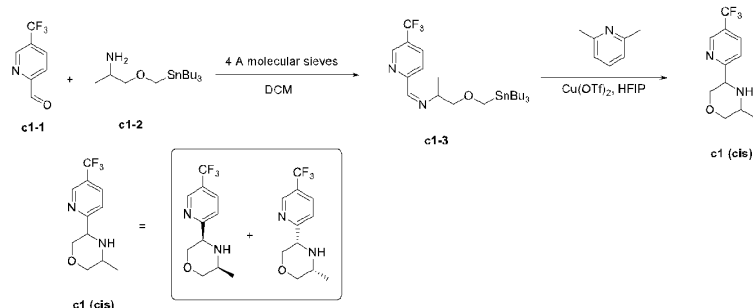
10 第三步：氮气保护下，将上步黄色固体 **b3-4** (3.0 g, 9.64 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.9 g, 11.6 mmol) 和 KOAc (2.8 g, 28.9 mmol) 溶于 30 mL 1,4-二氧六环中，加入催化剂 Pd(dppf)Cl₂ (390 mg, 0.48 mmol)，混合液升温至 90°C 下反应 2 小时，停止反应。过滤，向反应液中加入 100 mL 水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到棕色固体 **b3** (2.7 g)，收率：78%。LCMS ESI-MS m/z: 359 [M+H]⁺。

15 参照化合物 **b3** 的合成路线，采用类似的原料/中间体，合成如下目标中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS [M+H] ⁺
b10		330
b11		339
b12		346
b13		333

关键中间体 **c1-c4** 的制备

中间体 **c1-c4** 的合成

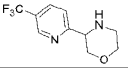
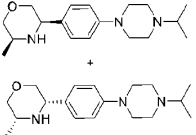
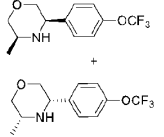


20 第一步：氮气保护下，将原料 5-三氟甲基-吡啶-2-甲醛 **c1-1** (558 mg, 3.53 mmol) 和原料 **c1-2** (508 mg, 1.34 mmol) 溶于 5.0 mL 二氯甲烷中，加入 4A 分子筛 (1.0 g)，室温下反应 12 小时，停止反应。过滤，滤液减压浓缩，得到黄色油状物 **c1-3** (600 mg)。收率：84%。LCMS ESI-MS m/z: 537 [M+H]⁺。

第二步：氮气保护下，将 2,6-二甲基吡啶 (48 mg, 0.45 mmol) 和催化剂 Cu(OTf)₂ (162 mg, 0.45

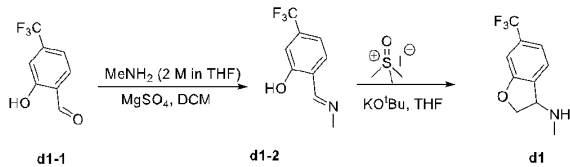
mmol)溶于 3 mL 六氟异丙醇中，室温下反应 7 小时。向反应液中逐滴加入中间体 **c1-3** (600 mg, 1.12 mmol)，滴毕，继续反应 10 小时，停止反应。向反应液加入 6 mL 氨水，搅拌 1 小时后，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash 柱层析分离(PE/EA, 1/1)，得到中间体顺式构型 **c1** (140 mg)，收率：51%。LCMS ESI-MS m/z: 247 [M+H]⁺。

5 参照化合物 **c1** 的合成路线，采用类似的骨架结构，合成如下目标分子。

目标中间体	中间体结构	LC-MS [M+H] ⁺
c2		233
c3 (cis)		304
c4 (cis)		262

关键中间体 **d1-d17** 的制备

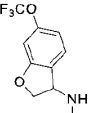
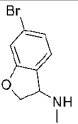
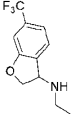
中间体 **d1-d3**, **d5-d8**, **d11**, **d15-d17** 的合成

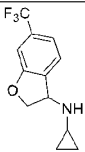
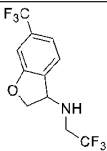
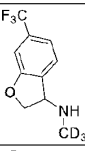
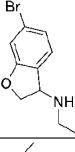
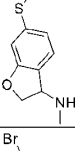
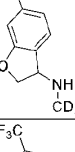
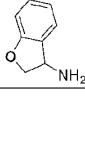


10 第一步：氮气保护下，将原料 2-羟基-4-三氟甲基苯甲醛 **d1-1** (1.0 g, 5.26 mmol)和甲胺的四氢呋喃溶液 (5.3 mL, 2M)溶于 20 mL 无水二氯甲烷中，加入硫酸镁 (2.5 g, 21.0 mmol)，室温下反应 12 小时，停止反应。过滤，滤液减压浓缩，得到黄色固体 **d1-2** (470 mg)，收率：44%。LCMS ESI-MS m/z: 204 [M+H]⁺。

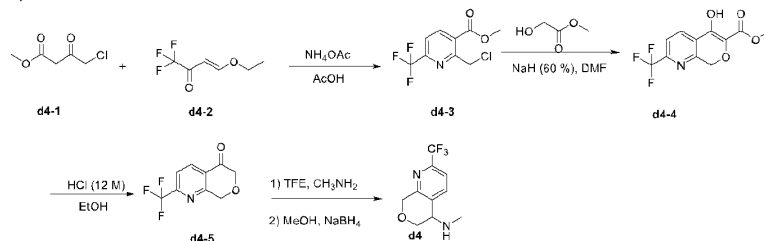
15 第二步：氮气保护下，将三甲基碘化亚砷 (1.27 g, 5.78 mmol)和叔丁醇钾 (649 mg, 5.78 mmol)溶于 13 mL 无水四氢呋喃中，搅拌 30 分钟。向反应液中加入中间体 **d1-2** (470 mg, 2.31 mmol)，升温至 50℃反应 4 小时，冷却至室温。向反应液中补加叔丁醇钾 (260 mg, 2.31 mmol)，室温下继续反应 12 小时，停止反应，过滤。减压蒸除溶剂，粗品经 flash 反向柱层析分离(C18, CH₃CN/H₂O, 1/1)，得到白色 **d1** (40 mg)，收率：8%。LCMS ESI-MS m/z: 218 [M+H]⁺。

参照中间体 **d1** 的合成路线，合成如下中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS [M+H] ⁺
d2		234
d3		228
d5		232

d6		244
d7		286
d8		221
d11		242
d15		228
d16		231
d17		204

中间体 **d4**, **d9-d10** 的合成:



第一步: 氮气保护下, 将原料 **d4-1** (12.2 g, 81.0 mmol) 和原料 **d4-2** (13.6 g, 81.0 mmol) 溶于 20 mL 醋酸中, 加入醋酸铵 (12.5 g, 162 mmol), 升温至 120°C 反应 1 小时, 冷却至室温。向反应液中加入 100 mL 冰水, 甲基叔丁基醚萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经 flash 柱层析分离 (PE/EA, 20/1), 得到白色固体 **d4-3** (10.5 g), 收率: 51%。LCMS ESI-MS m/z : 254 $[M+H]^+$ 。

第二步: 氮气保护下, 将上步中间体 **d4-3** (10.5 g, 41.4 mmol) 和 2-羟基乙酸甲酯 (7.5 g, 82.8 mmol) 溶于 105 mL DMF 中, 加入 NaH (3.3 g, 82.8 mmol, 60%), 室温下反应 2 小时。向反应液中加入 300 mL 冰水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到黄色油状物 **d4-4** (5.0 g), 收率: 44%。LCMS ESI-MS m/z : 276 $[M+H]^+$ 。

第三步: 将上步中间体 **d4-4** (5.0 g, 18.2 mmol) 溶于 50 mL 乙醇中, 加入浓盐酸 (100 mL, 12M),

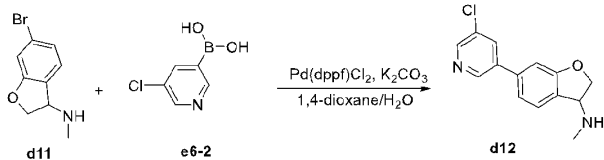
升温至 100°C 反应 1 小时，冷却至室温。向反应液中逐滴加入 300 mL 氨水，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash 柱层析分离 (PE/EA, 10/1)，得到黄色固体 **d4-5** (366 mg)，收率：9%。LCMS ESI-MS m/z : 218 $[M+H]^+$ 。

第四步：氮气保护下，将上步中间体 **d4-5** (110 mg, 0.51 mmol) 和甲胺的四氢呋喃溶液 (1.3 mL, 2M) 溶于 1 mL 三氟乙醇中，室温下搅拌 16 小时。向反应液中加入 NaBH_4 (96 mg, 2.5 mmol) 和 0.25 mL 甲醇，室温下继续反应 1 小时，停止反应。过滤，滤液减压浓缩，粗品经 flash 反向柱层析分离 (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 7/10)，得到白色固体 **d4** (60 mg)，收率：51%。LCMS ESI-MS m/z : 233 $[M+H]^+$ 。

参照中间体 **d4** 的合成路线，合成如下中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS $[M+H]^+$
d9		236
d10		247

10 中间体 **d12-d14** 的合成：



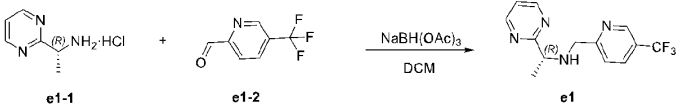
步骤 1：氮气保护下，将中间体 **d11** (1.0 g, 4.4 mmol)、碳酸钾 (1.2 g, 8.77 mmol) 和原料 5-氯-吡啶-3-硼酸 **e6-2** (1.0 g, 4.4 mmol) 溶于 20 mL 1,4-二氧六环和水的混合溶液中 (v/v, 4/1)，加入催化剂 Pd(dppf)Cl_2 (321 mg, 0.44 mmol)，升温至 100°C 下反应 1 小时，过滤，减压蒸除溶剂。向混合物中加入 100 mL 水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash 反向柱层析色谱分离 (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 6/10)，得到黄色油状物 **d12** (960 mg)，收率：84%。LC-MS: $[M+H]^+ = 261$ 。

参照中间体 **d12** 的合成路线，合成如下中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS $[M+H]^+$
d13		276
d14		276

关键中间体 **e1-e9** 的制备

20 中间体 **e1-e4** 的合成

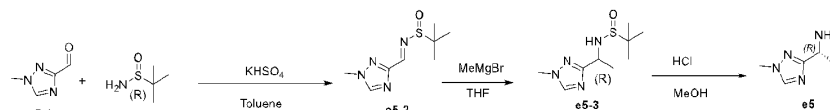


步骤：氮气保护下，将原料 **e1-1** (558 mg, 3.53 mmol) 和原料 **e1-2** (618 mg, 3.53 mmol) 溶于 13 mL 二氯甲烷中，加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.25 g, 10.6 mmol)，室温下反应 1 小时，停止反应。减压蒸除溶剂，将混合物溶于 2 mL 甲醇中，向体系加入氨水调节 pH 至 8 左右，减压蒸除溶剂。该混合物经 flash 反向柱层析分离 (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 4/5)，得到绿色油状物 **e1** (320 mg)。收率：29%。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283$ 。

参照化合物 **c1** 的合成路线，采用类似的骨架结构，合成如下目标分子。

目标中间体	中间体结构	LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$
e2		340
e3		293
e4		286

中间体 **e5** 的合成

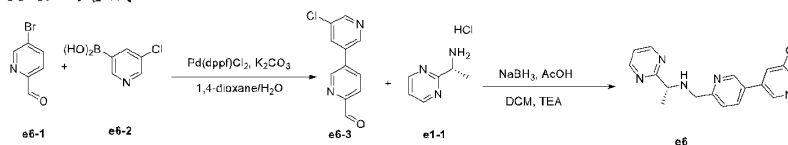


第一步：氮气保护下，将原料 1-甲基-1,2,4-三氮唑-3-甲醛 **e5-1** (3.1 g, 27.9 mmol) 和原料 (R) 构型叔丁基亚磺酰胺 (3.4 g, 27.9 mmol) 溶于 62 mL 无水甲苯中，加入 KHSO_4 (3.8 g, 27.9 mmol)，升温至 50°C 反应 12 小时，冷却至室温，过滤。滤液减压蒸除溶剂，得到油状物 **e5-2** (4.9 g)，收率：91%。LCMS ESI-MS m/z : 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步： -78°C ，氮气保护下，将上步油状物 **e5-2** (4.9 g, 22.87 mmol) 溶于 98 mL 无水四氢呋喃中，加入格氏试剂甲基溴镁 (45.8 mL, 45.73 mmol) 的己烷溶液，滴毕，继续在该温度下反应 45 分钟。缓慢升温至室温，向体系加入 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，减压蒸除有机溶剂，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash 反向柱层析分离 (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 7/10)，得到油状物 **e5-3** (1.1 g)，收率：21%。LCMS ESI-MS m/z : 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步：氮气保护下，将上步中间体 **e5-3** (2.1 g, 9.12 mmol) 溶于 42 mL 甲醇中，加入氯化氢的二氧六环溶液 (3.7 mL, 14.6 mmol)，室温下反应 1 小时，停止反应。向体系加入 30 mL 水，甲基叔丁基醚萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到化合物 **e5** (1.8 g)，收率：95%。LCMS ESI-MS m/z : 127 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 **e6-e9** 的合成



步骤 1：氮气保护下，将原料 5-溴-2-吡啶 **e6-1** (2.9 g, 15.7 mmol)、碳酸钾 (4.4 g, 31.5 mmol) 和原料 5-氯-吡啶-3-硼酸 **e6-2** (22.5 g, 15.7 mmol) 溶于 58 mL 1,4-二氧六环和水的混合溶液中 (v/v, 2/1)，加入催化剂 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (929 mg, 1.57 mmol)，升温至 100°C 下反应 1 小时，过滤，减压蒸除溶剂。向混合物中加入 100 mL 水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经 flash 柱层析色谱分离 (PE/EA , 5/1)，得到黄色固体 **e6-3** (2.5 g)，收率：73%。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219$ 。

步骤 2：冰浴，氮气保护下，将上步中间体 **e6-3** (1.0 g, 4.5 mmol)、三乙胺 (0.9 g, 9.15 mmol) 和原

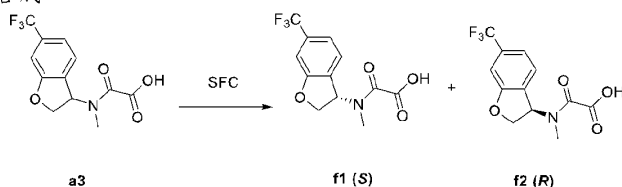
料 **e1-1** (700 mg, 5.03 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入还原剂 NaBH_3 (1.1 g, 5.48 mmol) 和醋酸 (0.3 g, 5.03 mmol), 冰浴下反应 2 小时, 停止反应。向混合物中加入氨水调节 pH 至 8 左右, 减压蒸除溶剂, 粗品经 flash 反向柱层析色谱分离 (C18 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 3/5), 得到黄色油状物 **e6** (612 mg), 收率: 41%。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326$ 。

5 参照化合物 **e6** 的合成路线, 采用类似的原料/中间体, 合成如下目标分子中间体。

目标中间体	中间体结构	LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$
e7		310
e8		360
e9		292

关键中间体 **f1-f24** 的手性拆分

中间体 **f1-f2** 的合成

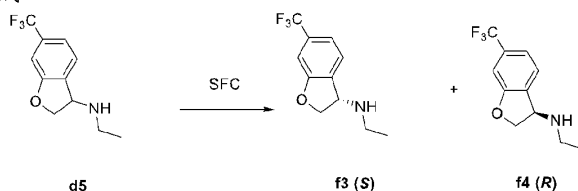


10 拆分条件: 色谱柱: CHIRALPAKAS3; 流动相: Hex (0.1%TFA): EtOH=90 : 10; 流速: 1.0 mL/min; **f1** (保留时间: 2.767 min; 105 mg, 收率: 35%); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (dd, $J = 26.1, 7.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 2H), 5.92 (ddd, $J = 163.8, 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.82 – 4.57 (m, 2H), 2.58 (d, $J = 39.0$ Hz, 3H).

f2 (保留时间: 3.853 min; 110 mg, 收率: 37%)。

15

中间体 **f3-f4** 的合成



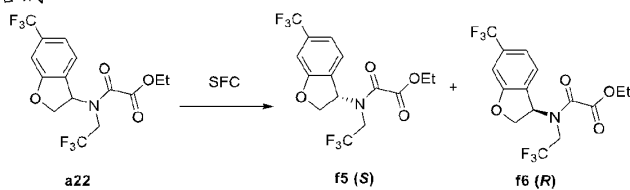
拆分条件: 色谱柱: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm ; 流动相 A: Hex(0.5% 2M NH_3 -MeOH), 流动相 B: MeOH: DCM=1: 1; 流速: 20 mL/min;

20

f3 (保留时间: 1.203 min; 150 mg);

f4 (保留时间: 1.593 min; 150 mg)。

中间体 **f5-f6** 的合成



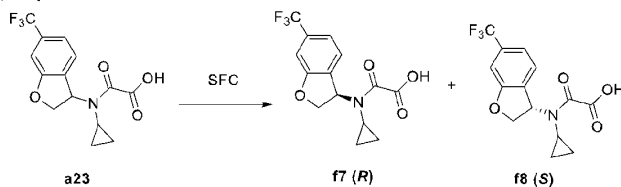
拆分条件：色谱柱：CHIRAL ART Cellulose-SB 5*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH), 流动相 B: MeOH: DCM=1: 1; 流速: 1 mL/min;

f5 (保留时间: 12.455 min; 110 mg);

f6 (保留时间: 13.892 min; 110 mg)。

5

中间体 **f7-f8** 的合成



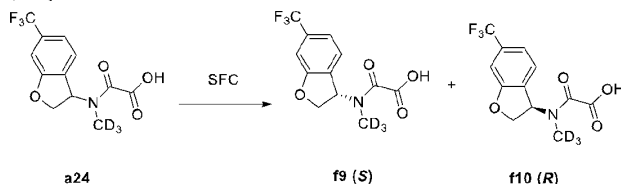
拆分条件：色谱柱 CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.1% TFA), 流动相 B: EtOH, 流速: 20.0 mL/min;

10

f7 (保留时间: 12.417 min; 130 mg);

f8 (保留时间: 17.931 min; 115 mg)。

中间体 **f9-f10** 的合成



15

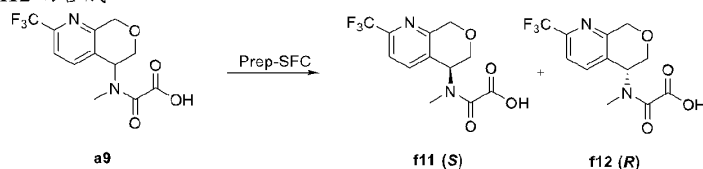
拆分条件：色谱柱：CHIRALPAK AS-H, 2*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.4% TFA), 流动相 B: EtOH, 流速: 20.0 mL/min;

f9 (保留时间: 9.022 min; 65 mg);

f10 (保留时间: 12.626 min; 60 mg)。

20

中间体 **f11-f12** 的合成



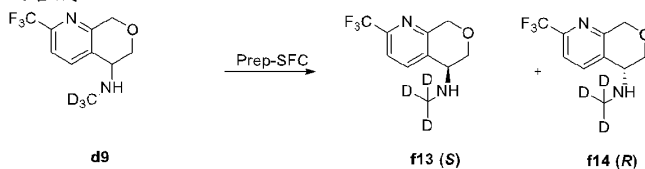
拆分条件：色谱柱：CHIRALPAK AS-H, 5*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.4% TFA), 流动相 B: MeOH: EtOH=1: 1, 流速: 20.0 mL/min;

f11 (保留时间: 12.527 min; 83 mg);

f12 (保留时间: 17.993 min; 82 mg)。

25

中间体 **f13-f14** 的合成



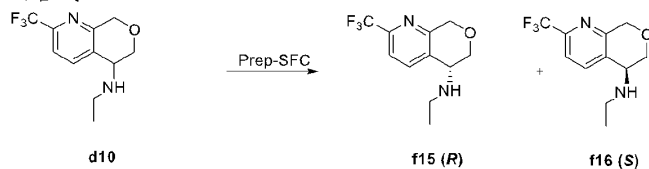
拆分条件：色谱柱：CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.4% DEA), 流动相 B: 异丙醇, 流速: 20.0 mL/min;

30

f13 (保留时间: 11.775 min; 140 mg);

f14 (保留时间: 12.988 min; 140 mg)。

中间体 **f15-f16** 的合成



5

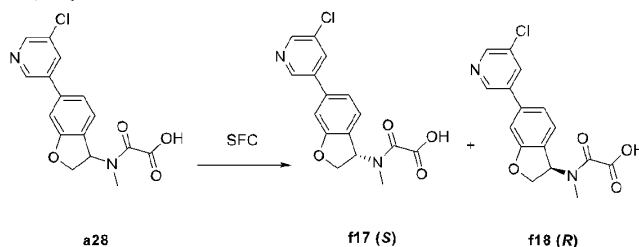
拆分条件: 色谱柱: Lux 5um Cellulose-4, 2.12*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.4% DEA), 流动相 B: 异丙醇, 流速: 20.0 mL/min;

f13 (保留时间: 8.451 min; 170 mg);

f14 (保留时间: 10.379 min; 170 mg)。

10

中间体 **f17-f18** 的合成



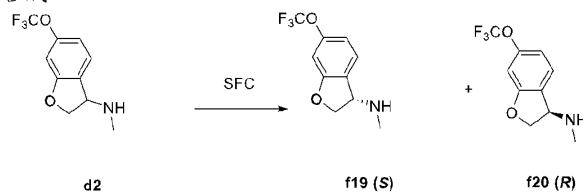
拆分条件: 色谱柱: CHIRALPAKAS3; 流动相 A: Hex (0.1%TFA)/(MeOH: EtOH=1: 1) = 85/15; 流速: 1.0 mL/min;

15

f17 (保留时间: 4.784 min; 82 mg);

f18 (保留时间: 6.610 min; 80 mg)。

中间体 **f19-f20** 的合成



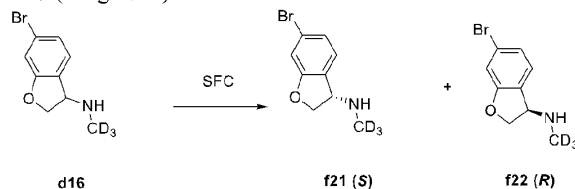
20

拆分条件: 色谱柱: CHIRALPAK IF 2*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH), 流动相 B: EtOH; 流速: 20 mL/min;

F19 (保留时间: 5.453 min; 160 mg);

F19 (保留时间: 7.197 min; 170 mg)。

中间体 **f21-f22** 的合成 (9.5 g 拆分)

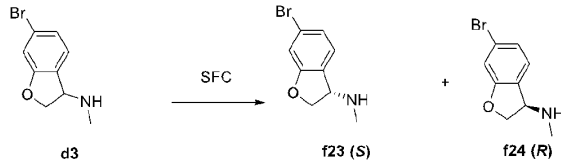


25

拆分条件: 色谱柱: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH), 流动相 B: EtOH; 流速: 20 mL/min;

f21 (保留时间: 21.302 min; 4.0 g);
f22 (保留时间: 25.063 min; 4.5 g)。

中间体 **f23-f24** 的合成 (10.1 g 拆分)



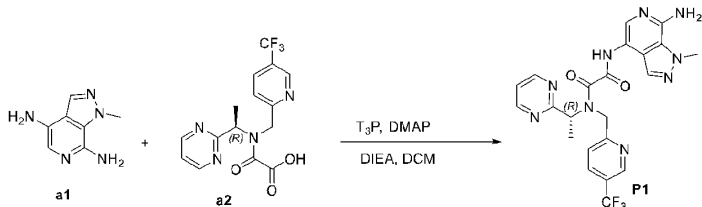
5

拆分条件: 色谱柱: UniChiralCNZ -5H, 2*25 cm, 5 μ m; 流动相 A: Hex (0.5% 2M NH_3 -MeOH), 流动相 B: EtOH; 流速: 25 mL/min;

f23 (保留时间: 9.872 min; 4.1 g);
f24 (保留时间: 15.440 min; 5.1 g)。

10

实施例 2: 目标分子 **P1-P33** 和对照分子 **A1** 的合成



15

步骤: 氮气保护下, 将中间体 **a1** (100 mg, 0.61 mmol)、4-二甲氨基吡啶 DMAP (225mg, 1.84 mmol) 和 DIEA (396 mg, 3.1 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷中, 滴加中间体 **b1** (217 mg, 0.61 mmol, 0.5 mL) 的二氯甲烷溶液, 加入缩合试剂 T_3P (780 mg, 2.5 mmol), 混合液于室温下反应 12 小时。减压蒸除溶剂, 粗品经 flash 反向柱层析色谱分离 (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 4/5), 得到目标化合物 **P1** (34 mg), 收率: 11%。LCMS ESI-MS m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

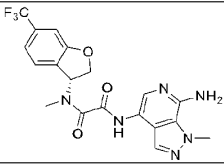
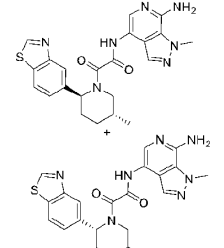
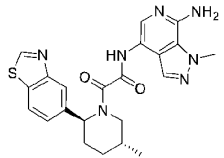
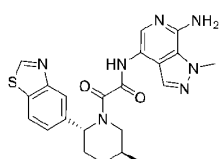
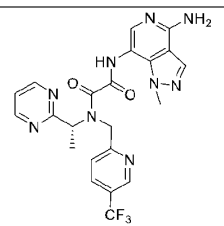
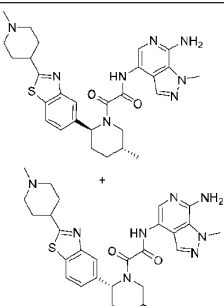
20

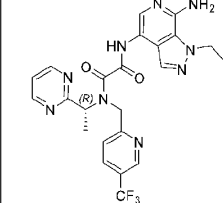
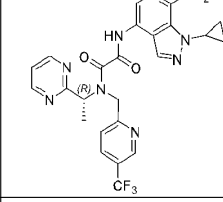
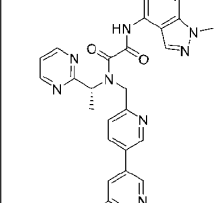
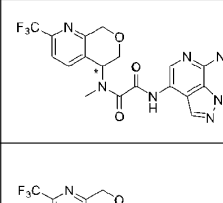
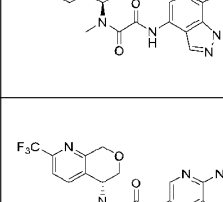
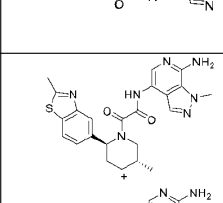
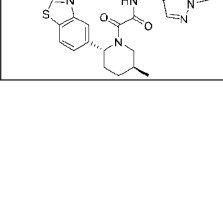
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.64 (d, $J = 45.5$ Hz, 1H), 8.89 – 8.68 (m, 3H), 8.20 – 8.06 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 32.6$ Hz, 1H), 7.70 – 7.42 (m, 2H), 7.37 (dt, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 19.1$ Hz, 2H), 5.73 (dq, $J = 41.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.29 – 4.63 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 15.5$ Hz, 3H), 1.59 (dd, $J = 30.7, 7.0$ Hz, 3H)。

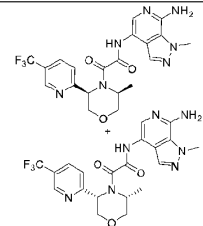
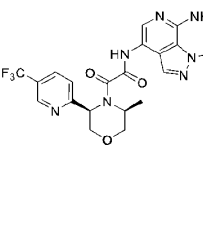
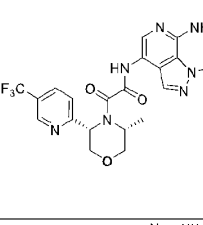
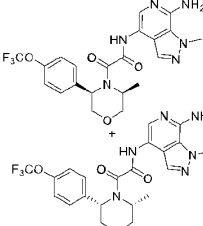
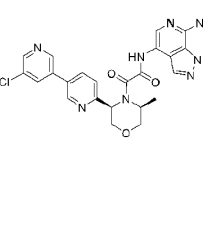
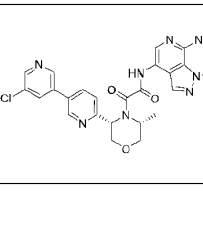
参照化合物 **P1** 的合成路线, 采用类似的原料或中间体 (将 **a2** 替换为中间体 **a3-a5**, **a9-a21**, **a23-a30**, **a32-a35**, **a37-a40**, **f1-f2**, **f5-f12**, **f17-f18** 或 **a43** 等), 合成如下目标分子。

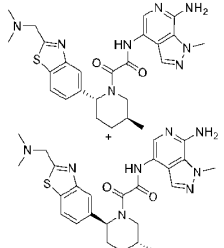
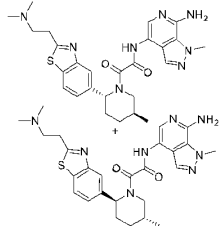
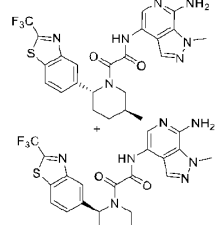
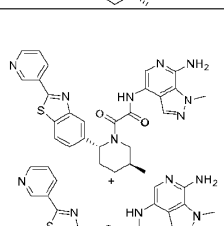
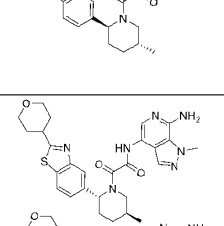
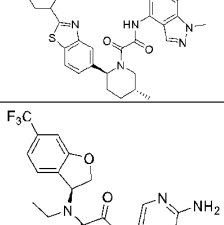
*表示手性中心, 未进行拆分。

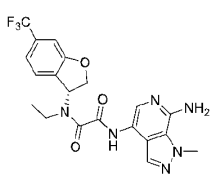
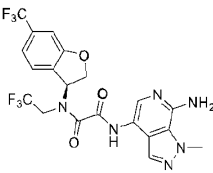
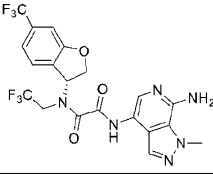
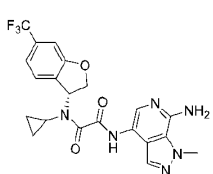
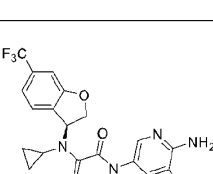
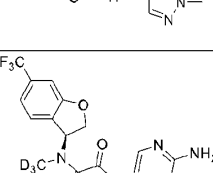
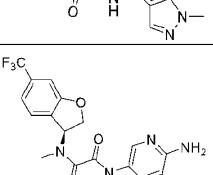
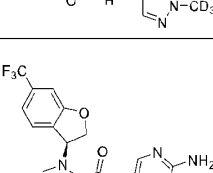
化合物	目标分子结构	拆分条件/ ^1H NMR/	LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$
P2		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.73 (d, $J = 60.6$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 54.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.28 – 5.86 (m, 3H), 4.82 (ddd, $J = 12.7, 10.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.69 (ddd, $J = 12.2, 10.5, 4.1$ Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 61.7$ Hz, 3H)。	435
P2a		^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.73 (d, $J = 44.0$ Hz, 1H), 8.06 – 7.81 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 40.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (q, $J = 6.5, 5.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.36 – 5.84 (m, 3H), 4.88 – 4.62 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 46.0$ Hz, 3H)。	435

P2b		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (d, J = 44.2 Hz, 1H), 8.07 – 7.80 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 40.7, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 6.39 – 5.82 (m, 3H), 4.89 – 4.61 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.68 (d, J = 46.1 Hz, 3H).	435
P3		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 9.42 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.27 – 7.72 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 30.0, 8.9 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 140.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.36 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 – 0.81 (m, 1H).	450
P3a		拆分条件: (色谱柱: CHIRALPAKIF3; 流动相 A: (Hex: DCM=1: 1)(0.1%DEA); EtOH=70: 30; 流速: 1 mL/min; 保留时间: 2.579 min。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 9.42 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 19.0, 10.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 21.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 30.9, 9.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 142.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 19.9 Hz, 4H), 3.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	450
P3b		拆分条件: 同上; 保留时间: 4.342 min。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 18.8, 10.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 31.4, 9.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.26 (d, J = 19.9 Hz, 4H), 3.49 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	450
P4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 – 9.98 (m, 1H), 8.91 – 8.63 (m, 3H), 8.21 – 8.07 (m, 2H), 7.78 – 7.61 (m, 1H), 7.54 – 7.35 (m, 2H), 7.09 – 6.77 (m, 2H), 5.80 (dq, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 5.30 – 4.69 (m, 2H), 4.05 (d, J = 27.3 Hz, 3H), 1.71 – 1.48 (m, 3H).	500
P5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (d, J = 30.9 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 1H), 6.23 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 191.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.47 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (q, J = 11.8, 11.4 Hz, 4H), 1.82 (q, J = 15.4, 14.3 Hz, 4H), 1.39 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H).	547

P6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (d, J = 62.7 Hz, 1H), 8.87 – 8.73 (m, 3H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.96 – 7.46 (m, 3H), 7.40 (dt, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 26.9 Hz, 2H), 5.75 (dq, J = 57.7, 7.0 Hz, 1H), 5.27 – 4.90 (m, 2H), 4.71 – 4.57 (m, 2H), 1.61 (dd, J = 40.7, 7.1 Hz, 3H), 1.32 (dt, J = 19.2, 7.1 Hz, 3H).	514
P7		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (d, J = 60.9 Hz, 1H), 8.87 – 8.73 (m, 3H), 8.21 – 8.06 (m, 1H), 7.81 (d, J = 28.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 5.74 (dq, J = 57.9, 7.0 Hz, 1H), 5.25 – 4.68 (m, 2H), 4.07 (ddq, J = 21.5, 10.7, 5.9, 5.1 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 39.7, 7.1 Hz, 3H), 1.24 – 1.15 (m, 4H).	526
P8		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (d, J = 49.1 Hz, 1H), 8.96 – 8.87 (m, 1H), 8.85 – 8.74 (m, 3H), 8.72 – 8.64 (m, 1H), 8.30 (d, J = 33.4 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 32.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 16.2, 7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 24.3 Hz, 2H), 5.74 (dd, J = 44.5, 7.1 Hz, 1H), 5.17 – 4.68 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 26.7, 7.1 Hz, 3H).	543
P9		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.82 (m, 4H), 6.28 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 5.72 – 5.09 (m, 1H), 4.94 – 4.66 (m, 2H), 4.28 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 4.16 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 46.1 Hz, 3H).	450
P9a		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (d, J = 61.3 Hz, 1H), 8.31 – 7.77 (m, 4H), 6.26 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.43 (dt, J = 220.6, 5.0 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 23.3, 16.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 3H), 4.21 – 4.11 (m, 2H), 2.91 – 2.65 (m, 3H).	450
P9b		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (d, J = 61.9 Hz, 1H), 8.27 – 7.75 (m, 4H), 6.26 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 5.43 (dt, J = 220.6, 5.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 23.2, 16.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 4.21 – 4.11 (m, 2H), 2.80 (d, J = 62.6 Hz, 3H).	450
P10		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 1H), 6.24 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.26 (d, J = 24.8 Hz, 3H), 3.52 – 3.28 (m, 2H), 2.80 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.32 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.37 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	464

P11		^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (d, J = 55.3 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 21.8 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 – 7.54 (m, 3H), 6.26 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 54.7, 12.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.77 – 3.59 (m, 3H), 0.88 (dd, J = 49.9, 6.9 Hz, 3H).	464
P11a		拆分条件: 色谱柱: CHIRALPAKIF3; 流动相 A: MtBE (0.1%DEA): (MeOH: DCM=1: 1)=10: 90; 流速: 1.0 mL/min; 保留时间: 0.955 min。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (d, J = 48.4 Hz, 1H), 9.07 – 8.92 (m, 1H), 8.27 (td, J = 7.9, 7.5, 2.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.78 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 6.25 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 5.63 – 5.40 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 55.0, 12.1 Hz, 1H), 4.34 – 3.95 (m, 4H), 3.91 – 3.58 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (s, 1H), 0.88 (dd, J = 50.1, 6.9 Hz, 5H).	464
P11b		拆分条件: 同上; 保留时间: 1.310 min。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (d, J = 47.9 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 21.8 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 – 7.85 (m, 2H), 7.80 – 7.60 (m, 1H), 6.25 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 54.9, 12.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 3.95 (dd, J = 47.9, 8.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.9, 9.7 Hz, 3H), 0.88 (dd, J = 50.1, 6.9 Hz, 3H).	464
P12		^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 7.90 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 – 7.24 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.29 (d, J = 130.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.49 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.98 – 3.68 (m, 4H), 0.99 – 0.76 (m, 3H).	479
P13a		拆分条件: 色谱柱: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μm ; 流动相 A: MtBE (0.5% NH_3 -MeOH), 流动相: MeOH/DCM=1/1; 流速: 20 mL/min; 保留时间 12.234 min。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (d, J = 50.4 Hz, 1H), 9.06 – 8.92 (m, 2H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 – 8.33 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 33.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 5.52 – 5.42 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 75.4, 11.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 23.1 Hz, 3H), 3.95 (dd, J = 63.6, 8.6 Hz, 1H), 3.71 (q, J = 12.6, 10.6 Hz, 3H), 0.95 (dd, J = 64.4, 7.0 Hz, 3H).	507
P13b		拆分条件: 同上; 保留时间 28.299 min。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (d, J = 49.8 Hz, 1H), 9.08 – 8.91 (m, 2H), 8.71 – 8.64 (m, 1H), 8.43 – 8.23 (m, 2H), 8.07 – 7.55 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.52 – 5.41 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 76.3, 11.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 21.7 Hz, 3H), 3.94	507

		(dd, $J = 61.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.71 (q, $J = 12.2, 10.3$ Hz, 3H), 0.95 (dd, $J = 63.8, 6.9$ Hz, 3H).	
P14		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (d, $J = 24.9$ Hz, 1H), 8.23 – 7.74 (m, 4H), 7.45 (dd, $J = 31.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 5.51 (d, $J = 143.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 19.5$ Hz, 3H), 3.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H), 2.13 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 51.2$ Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).	507
P15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (d, $J = 30.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.11 – 7.75 (m, 4H), 7.43 (dd, $J = 40.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 18.8$ Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 24.6$ Hz, 3H), 3.47 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.20 – 1.67 (m, 4H), 1.39 (s, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).	521
P16		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (d, $J = 44.7$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 15.3, 8.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 21.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 37.3$ Hz, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 6.23 (d, $J = 24.0$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 179.3$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 28.0$ Hz, 4H), 3.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).	518
P17		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (d, $J = 33.9$ Hz, 1H), 9.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.29 – 8.11 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 28.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 41.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.55 (d, $J = 191.3$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 32.8$ Hz, 3H), 3.55 – 3.34 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 35.6$ Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.65 – 1.23 (m, 3H), 1.16 – 0.93 (m, 3H), 0.94 – 0.83 (m, 1H).	527
P18		^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.03 – 7.67 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 145.1$ Hz, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 3H), 4.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.67 – 3.51 (m, 2H), 3.48 – 3.33 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.15 – 1.83 (m, 6H), 1.44 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.20 – 1.08 (m, 3H).	534
P19a		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (d, $J = 53.9$ Hz, 1H), 8.19 – 7.87 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 65.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.96 – 5.85 (m, 1H), 4.94 – 4.58 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.47 – 3.04 (m, 2H), 1.08 – 0.90 (m, 3H).	449

P19b		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (d, J = 54.6 Hz, 1H), 8.12 – 7.77 (m, 2H), 7.75 – 7.48 (m, 1H), 7.31 (ddt, J = 20.5, 15.5, 6.5 Hz, 2H), 6.44 – 6.12 (m, 2H), 6.00 – 5.81 (m, 1H), 4.98 – 4.58 (m, 2H), 4.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.56 – 3.38 (m, 1H), 3.12 (ddd, J = 49.6, 13.9, 7.1 Hz, 1H), 0.98 (dt, J = 62.3, 6.8 Hz, 3H).	449
P20a		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.08 (d, J = 75.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.50 (m, 2H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.01 – 5.63 (m, 1H), 4.86 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.58 (m, 2H), 4.27 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 4.09 (q, J = 12.6, 10.0 Hz, 1H).	503
P20b		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.08 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.82 (d, J = 125.2 Hz, 1H), 4.95 – 4.62 (m, 3H), 4.28 (s, 3H), 4.09 (s, 1H).	503
P21a		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.93 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.79 (p, J = 3.2 Hz, 1H), 0.72 – 0.58 (m, 2H), 0.56 – 0.40 (m, 2H).	461
P21b		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.93 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 0.65 (dddd, J = 15.7, 11.2, 6.4, 2.2 Hz, 2H), 0.55 – 0.41 (m, 2H).	461
P22		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (d, J = 59.0 Hz, 1H), 8.16 – 7.96 (m, 2H), 7.88 – 7.67 (m, 1H), 7.58 – 7.25 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 6.10 (ddd, J = 169.8, 9.0, 4.1 Hz, 1H), 4.87 – 4.65 (m, 2H), 4.30 (s, 3H).	438
P23		^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.06 – 7.83 (m, 2H), 7.71 – 7.51 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 70.9, 8.9, 3.9 Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 4.70 (ddd, J = 10.8, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 52.3 Hz, 3H).	438
P24		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (d, J = 44.0 Hz, 1H), 8.36 – 8.15 (m, 2H), 7.78 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.37 – 5.87 (m, 1H), 4.82 (dt, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.51 (td, J = 7.3, 3.1 Hz, 3H).	449

P25		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (d, J = 38.4 Hz, 1H), 8.35 – 8.12 (m, 3H), 8.06 – 7.85 (m, 1H), 7.67 (d, J = 30.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 14.3, 5.0 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 50.2 Hz, 3H), 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	464
P26		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (d, J = 46.7 Hz, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 8.03 – 7.83 (m, 3H), 6.44 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.95 – 4.68 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 46.0 Hz, 3H).	453
P27		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (d, J = 61.9 Hz, 1H), 8.23 – 7.82 (m, 4H), 6.28 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.43 (dt, J = 222.3, 5.1 Hz, 1H), 4.94 – 4.68 (m, 2H), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 4.21 – 4.12 (m, 2H).	453
P28a		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (d, J = 48.9 Hz, 1H), 8.29 – 7.79 (m, 4H), 6.27 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 5.52 – 5.10 (m, 1H), 4.95 – 4.67 (m, 2H), 4.28 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.51 (ddd, J = 43.3, 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.01 (dq, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 1.09 (dt, J = 32.7, 6.9 Hz, 3H).	464
P28b		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10.76 (d, J = 49.0 Hz, 1H), 8.29 – 7.75 (m, 4H), 6.27 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 5.30 (dt, J = 98.0, 5.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.68 (m, 2H), 4.28 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 3.70 – 3.41 (m, 1H), 3.01 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.09 (dt, J = 32.6, 6.9 Hz, 3H).	464
P29		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (d, J = 43.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 31.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 39.6, 7.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.49 – 5.87 (m, 3H), 4.86 – 4.65 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 2.67 (d, J = 42.3 Hz, 3H).	467
P29a		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.80 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 52.5, 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.31 – 5.85 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.84 – 4.64 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.67 (d, J = 56 Hz, 3H).	467
P30		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (d, J = 44.3 Hz, 1H), 8.00 (q, J = 26.3, 25.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 39.8, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 – 4.57 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.67 (d, J = 40.0 Hz, 3H).	451
P30a		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (d, J = 44.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.80 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 40.1, 8.3 Hz, 1H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.81 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.91 – 4.63 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.67 (d, J = 40.9 Hz, 3H).	451
P30b		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (d, J = 44.9 Hz, 1H), 8.06 – 7.80 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 40.1, 8.3 Hz, 1H), 7.05 – 6.91 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.81 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.90 – 4.60 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.67 (d, J = 40.8 Hz, 3H).	451

P31		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (d, J = 61.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 41.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.83 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 52.1, 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (ddd, J = 200.8, 8.7, 3.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.58 (ddd, J = 16.2, 10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.64 (d, J = 47.0 Hz, 3H), 2.48 (d, J = 3.7 Hz, 3H).	413
P32		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (d, J = 43.3 Hz, 1H), 8.04 – 7.80 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 40.1, 7.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 6.32 – 5.83 (m, 3H), 4.87 – 4.60 (m, 2H), 4.28 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -41.90, -41.92.	470
P33		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (d, J = 57.3 Hz, 1H), 8.06 – 7.90 (m, 2H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.40 – 6.00 (m, 3H), 4.98 – 4.71 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.73 (d, J = 77.6 Hz, 3H).	499
A1		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 9.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.74 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H).	421
H1a		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (d, J = 60.4 Hz, 1H), 8.89 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 – 7.82 (m, 2H), 7.64 – 7.35 (m, 3H), 6.27 (s, 2H), 5.83 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.60 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 2.70 (d, J = 52.0 Hz, 3H).	478
H1b		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (d, J = 62.4 Hz, 1H), 8.89 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.33 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 5.83 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.85 – 4.60 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 2.70 (d, J = 52.0 Hz, 3H).	478
H2a		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (d, J = 45.7 Hz, 1H), 9.26 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.04 (m, 2H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 7.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.97 – 4.85 (m, 1H), 4.75 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 4.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 38.3 Hz, 3H).	493
H2b		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (d, J = 45.4 Hz, 1H), 9.25 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.90 (dd, J = 15.9, 4.7 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 16.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 4.16 (dd, J = 14.2, 4.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 37.6 Hz, 3H).	493

实施例 3

MTAP 缺失型的细胞，由于 MTA 的蓄积，其增殖对于 PRMT5-MTA 抑制剂敏感；而 MTAP 野生型(MTAP 正常)的细胞，无 MTA 蓄积效应，不依赖与 PRMT5，通过测试两者的活性，显示本发明分子在细胞层面的对于 PRMT5 的抑制和选择性。

5 将 HCT116 野生型和 MTAP 缺失型细胞培养于包含 10%FBS 和 1%青链霉素的 MCCOYS 5A 培养基中，置于 37℃，5%CO₂ 恒温培养箱培养，在 384 孔微板中每孔加入 40 μL 细胞悬液。使用 Echo 在每孔中加入 40 nL 不同浓度的化合物，置于 37℃，5%CO₂ 恒温培养箱培养 7-10 天。在每孔中加入 40 μL 的 CTG 溶液（Promega，Cat No. G7573），置于 37℃，5%CO₂ 恒温培养箱避光温孵 30 分钟。用 Envision 多功能酶标仪（Perkin Elmer，目录号 Envision 2104）读取发光值，光信号和体系中 ATP 量成正比，而 ATP 的含量直接表征体系中的活细胞数。

10 IC₅₀ 值计算：
Y=下平台信号 + (上平台信号-下平台信号)/(1+10<sup>^((LogIC₅₀-X)× 希尔斜率))
X：化合物浓度 log 值
Y：抑制率 (%)</sup>

15 表 1：化合物对于 HTC116-MTAP *del* 和野生型 wild type 的结直肠癌 HCT-116 细胞系的 2D 抗增殖效果。

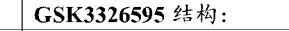
化合物	HCT116-MTAP del /IC ₅₀ /nM	HCT116-MTAP _{wt} /IC ₅₀ /nM	HCT116WT /MTAP del 选择性
P1	9	196	22
P2	32	2680	84
P2a	5	1079	216
P2b	118	>10000	85
P3	13	827	64
P3a	666	>10000	15
P3b	2	275	138
P4	813	>10000	>12
P5	4	36	9
P6	18	1297	72
P7	56	2517	45
P8	4	161	40
P9	24	1423	59
P9a	12	3998	333
P9b	883	>10000	>11
P10	10	800	80
P11	15	855	57
P11a	1907	>10000	>5
P11b	8	427	53
P12	5	607	121
P13a	616	>10000	>16
P13b	2	506	253
P14	11	295	27
P15	6	203	34
P16	11	891	81
P17	8	606	76
P18	14	900	64

P19a	6	1084	181
P19b	261	3862	15
P20a	28	6018	215
P20b	883	>10000	11
P21a	978	>10000	10
P21b	6	847	141
P22	6	961	160
P23	17	1709	101
P24	2409	>10000	>4
P25	1255	>10000	>8
P26	12	4554	380
P27	15	2109	141
P28a	986	2340	2
P28b	10	1188	119
P29	20	3296	165
P29a	9	2352	261
P30	13	3135	241
P30a	7	1546	221
P30b	191	>10000	>52
P31	21	3585	171
P32	9	1748	194
P33	9	1458	162
H1a	9	2319	258
H1b	300	>10000	>33
H2a	224	>10000	>45
H2b	4	1231	308
A1	>10000	>10000	N.D.
AM9747	7	237	34
GSK3326595	17	72	4
TNG908	43	1186	27

N.D.=未测试

以上实验结果表明, 本发明的优异化合物通过抑制 PRMT5, 对于 MTAP 缺失的肿瘤细胞具有明显抗增殖的效果, 而对于野生型抑制较弱, 而有望带来更高的安全性。部分分子活性和选择性均优于对照分子 AM9747、TNG908 和 GSK3326595。

5 本发明分子比 **AM9747** 活性相当或更优, 但选择性远高于 **AM9747**, 活性和选择性远高于 **TNG908**。

AM9747 结构: 	GSK3326595 结构: 	TNG908 结构: 
--	--	---

P2a, P22, P29a 和 P32 与对照分子 **A1** 相比, 证明该系列分子烷基取代 (特别是甲基取代或氘代甲基取代) 的分子对于活性至关重要, 因此氘代后有利于代谢的提高, 使得活性保持更久。

实施例 4
细胞内精氨酸对称二甲基化抑制分析（In cell western ICW 实验）

5 将培养在包含 10%胎牛血清和 1%青链霉素的 RPMI1640 培养基中的 HCT116 野生型或 MTAP 缺失型细胞 (HCT116-MTAP *del*)接种在 384 孔微板上，培养体积 30 μ L，在 37 $^{\circ}$ C, 5% 二氧化碳条件下温育过夜。使用 ECHO 在各孔中加入 60 nL 不同浓度化合物，并在 37 $^{\circ}$ C, 5% 二氧化碳条件下温育 96 小时。

10 然后，每孔中加入 50 μ L 的 4%多聚甲醛溶液，室温孵育 20 分钟固定细胞。移除孔中溶液，每孔中加入包含 0.1%吐温 20 的 PBS 溶液（PBST）清洗 4 次，每孔中加入 30 μ L 冰浴预冷的甲醇，放置于 -20 $^{\circ}$ C 孵育 10 分钟；移除甲醇并使用 PBST 清洗 4 次。每孔中加入 30 μ L 包含 0.5%吐温 20 的 Odyssey 阻断液，室温震荡孵育 2 小时；移除阻断液，每孔中加入 30 μ L 以 1:500 在包含 0.5%吐温 20 的 Odyssey 阻断液中稀释的一抗（Symmetric Di-Methyl Arginine Motif [sdme-RG] MultiMabTM Rabbit mAb mix）4 $^{\circ}$ C 温孵过夜；移除一抗，每孔中使用 PBST 清洗四次，每次 5 分钟；每孔中加入在包含 0.5%吐温 20 的 Odyssey 阻断液中稀释的二抗（羊抗兔 IRDye 800CW, 1:800）和核染色（DRAQ5, 1:10000），避光室温孵育 2 小时。移除二抗并使用 PBST 清洗 4 次。

15 使用 Li-Cor Odyssey 仪器分别在 800 nm 和 700 nm 扫描 sdme-RG 和 DRAQ5 信号并记录信号值，sdme-RG/DRAQ5 的比值被用于计算精氨酸对称二甲基化（SDMA）的抑制百分率，并使用 GraphPad Prism 软件计算 IC₅₀ 值。

表 1：化合物对于 HCT116-MTAP *del* 和野生型 wild type 的结直肠癌 HCT-116 细胞系精氨酸对称甲基化抑制效果

化合物	SDMA/HCT116-MTAP del /IC ₅₀ /nM	SDMA/HCT116-MTAP ^{wt} /IC ₅₀ /nM	选择性 Wt/MTAP del
P2a	0.5	1527	3054
P3b	0.6	578	963
P9a	0.9	2450	2722
P22	0.2	298	1490
P29a	0.4	268	670
P32	0.3	256	853
TNG908	2.6	2211	850
AM9747	0.6	332	553

20 N.D. = 未测试

以上实验结果表明，本发明的优化化合物通过抑制 PRMT5，对于 MTAP 缺失的肿瘤细胞具有明显抑制精氨酸对称甲基的效果，而对于野生型抑制较弱。

本发明分子比 AM9747 活性相当或更优，但选择性远高于 AM9747，活性远高于 TNG908。

25 实施例 5：
化合物的肝微粒体稳定性实验。具体如下：

对本发明化合物进行肝微粒体稳定性试验研究，将待测化合物在加入或不加入 NADPH 情况下与不同种属的肝微粒体进行共孵育，试验体系中待测化合物终浓度为 1 μ M，NADPH 终浓度为 1 mM，肝微粒体终浓度为 0.5 mg/mL。检测 60 分钟内不同时间点孵育上清中的化合物浓度并计算药代动力学参数(例如清除率 Cl_{int})。

30 该结果表明本发明分子具有较好的代谢稳定性（尤其在人体中，具有较好的代谢稳定性）。部分分子在人的肝微粒代谢中，相比 AMG9747 具有更低的清除速率，从而人体代谢更慢。

化合物	Human Cl _{int} /(mL/min/kg)	Mouse Cl _{int} /(mL/min/kg)
P1	18.0	177

P2	13.0	N.D.
P2a	7.4	55
P3	23.9	N.D.
P5	10.7	N.D.
P9	5.0	N.D.
P9a	2.1	10.0
P11	16.5	N.D.
P15	9.7	N.D.
P19a	20.0	110
P20a	19.2	N.D.
P22	7.8	46.2
P28b	4.8	N.D.
P29	25.9	N.D.
P29a	49.7	N.D.
P30	9.4	N.D.
P32	32	242
H2b	21.3	N.D.
AM9747	27.1	169

N.D. = 未测试

以上结果表明本发明分子具有良好的肝微粒体代谢稳定性，氘代化合物 **P22** 和 **P32** 相比非氘代分子 **P2a** 或 **P29a**，代谢保持或更优，有望在体内给药时，具有良好的体内暴露量。

5 实施例 6:

透膜性评价实验: Caco-2 assays

评价本发明分子的膜通透性。样品将通过 LC-MS 分析，以估计 Caco-2 单层细胞中化合物的表观通透系数(P_{app})，其中顶端室的 pH 值为 6.5，基底外侧室的 pH 值为 7.4。P-gp 外排转运体、BCRP 和 MRP2 抑制剂(50 μ M 奎尼丁 Quinidine、30 μ M 苯溴马隆 benzbromarone 和 20 μ M 柳氮磺胺吡啶 sulfasalazine)可阻断化合物的主动外排转运。数据将用于表观渗透率(P_{app})。

$$P_{app} = (V_A \times [drug]_{acceptor}) / (Area \times Time \times [drug]_{initial,donor})$$

其中 V_A 为受体孔的体积 (单位: mL), $Area$ 为膜的表面积(对于 Transwell-96 井渗透性支架为 0.143 cm^2), $time$ 为总运输时间(单位为秒)。

$$Efflux\ Ratio = P_{app(B-A)} / P_{app(A-B)}$$

本发明分子的 Caco-2 透膜数据结果如下所示:

化合物	$P_{app}(A-B)$ (10^{-6} cm/s)	$P_{app}(B-A)$ (10^{-6} cm/s)	Efflux
P2	13.5	20.5	1.5
P3	2.66	34.2	13
P9a	8.65	25.1	2.9

以上结果表明本发明分子具有良好的膜渗透性，有望以更好的体内药代动力学性质获得良好的肿瘤抑制效果。

透膜性评价实验: MDCK-MDR1 assays

评价本发明分子的膜通透性，在预测该分子对于大脑的通透性。

具体如下: 1. 提前孵育 MDCK-MDR1 细胞，密度: 1.56×10^6 cells/mL，接种于 96 孔板中，37°C 下培养 7 天; 2. 将 MDCKII-MDR1 板从培养箱中取出，用预热的 HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4) 洗涤两

次，然后在 37℃下孵育 30 分钟; 3. 将待测化合物的原液用 DMSO 稀释得到 0.2 mM 溶液，再用 HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4)稀释得到 1 μM 工作溶液。空白对照组用 DMSO 稀释得到 0.2 mM 溶液，再用 HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4)稀释得到 1 μM 工作溶液。培养体系中 DMSO 的终浓度为 0.5%; 4. 测定药物在顶部向基底外侧方向的转运速率。在 Transwell 插入物(顶室)中加入 125 μL 浓度 1 μM 待测化合物溶液，并立即将 50 μL 样品(D0 样品)从顶室转移到新的 96 孔板上。用 235 μL HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4)填充接收板孔(基底外侧室)，37℃孵育 2 小时; 5. 孵育结束时，将供体侧和受体侧的 50 μL 样品转移到新的 96 孔板的孔中，然后加入 4 体积含有适当内标(IS)的冷乙腈。在 LC-MS/MS 分析前，取上清液 100μL 与适当体积的超纯水混合。

10

$$P_{app} = (V_A \times [drug]_{acceptor}) / (Area \times Time \times [drug]_{initial, donor})$$

其中 V_A 为受体孔的体积 (单位: mL), $Area$ 为膜的表面积(对于 Transwell-96 井渗透性支架为 0.143 cm²), $time$ 为总运输时间(单位为秒)。

$$Efflux\ Ratio = P_{app(B-A)} / P_{app(A-B)}$$

本发明分子的 MDCK-MDR1 透膜数据结果如下所示:

化合物	Papp(A-B) (10 ⁻⁶ cm/s)	Papp(B-A) (10 ⁻⁶ cm/s)	Efflux
P2a	14.8	22.1	1.5
P22	14.9	20.6	1.38
P29a	7.6	13.3	1.75
P32	10.54	13.49	1.28
P28b	10.7	34.0	3.2
P33	6.86	28.79	4.2
AM9747	12.79	28.29	2.2

15

以上结果表明本发明多数分子具有良好的膜渗透性，氘代化合物 P22 和 P32 相比非氘代分子 P2a 或 P29a，其外排率更低，有望在体内给药时，具有更高的脑内浓度。

实施例 7:

小鼠药代动力学评价实验

以 CD1 雌性小鼠为受试动物，口服/静脉给药(口服给药量为 10 mg/kg，静脉为 2 mg/kg)。

20

实验方案：口服组每组 3 只，静脉组每组三只。口服：收集给药前(0 h)和给药后 (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h)的血浆样品；静脉：收集给药前(0 h)和给药后 (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h)的血浆样品；用 LC/MS/MS 法分别测定小鼠口服和静脉给药后的血浆的血液浓度，采集的数据用 AB Sciex QTRAP 6500 软件计算，实验结果如下：

化合物		P3b	P9a	P19a	P30
IV (2 mg/kg)	T _{1/2} (h)	0.32	1.2	2.1	2.0
	C ₀ (ng/mL)	1652	5653	1211	1067
	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL)	383	3993	1484	1407
	Cl (mL/min/kg)	86.6	8.3	21.5	23.0
PO (10 mg/kg)	T _{1/2} (h)	1.1	1.1	6.8	1.5
	T _{max} (h)	0.25	0.25	0.5	0.25
	C _{max} (ng/mL)	883	10838	1100	1854
	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL)	586	15396	4387	5146
	F (%)	31	77	59	74

化合物		P2a	P22	P32
IV (2 mg/kg)	T _{1/2} (h)	1.2	2.6	1.4

	C ₀ (ng/mL)	345	1140	733
	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL)	402	896	788
	Cl (mL/min/kg)	82.4	35.5	41.8
PO (10 mg/kg)	T _{1/2} (h)	1.2	2.2	1.7
	T _{max} (h)	0.25	0.25	0.25
	C _{max} (ng/mL)	707	1177	798
	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/mL)	1379	2662	2585
	F (%)	69	62	75

以上实验结果表明，本发明化合物具有良好的口服吸收效果，具有较高的体内暴露量，由于选择性相比报道的分子更优，比如 **GSK3326595**，有望带来更高的治疗效果。

另外，对比化合物 **P2a** 和 **P22**，可以证明化合物 **P2a** 甲基被氟代替换后，**P22** 具有更慢的体内清除率，具有更长的半衰期，更高的 C_{max}，更高的体内暴露量，因此氟代化合物 **P22** 相比 **P2a** 更优。

同样，**P32** 分子选择氟代后，同样具有较高的体内暴露量。

实施例 8：
hERG 实验测试

10 稳定表达 hERG 通道的 CHO heg - duo 细胞株购自 B 'SYS GmbH，经北京康龙化成公司膜片钳平台单克隆筛选。细胞培养于含 F12 (HAM)培养基、10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素-链霉素、100 μg/mL 潮霉素、100 μg/mL G418 的培养基中。

将膜去极化至+30 mV，持续 4.8 秒，然后将电压恢复至-50 mV，持续 5.2 秒，去除失活，测量失活尾电流。采样间隔为 15 秒。尾电流大小的最大量将用于确定 hERG 电流幅值。

15 空白载体应用于细胞建立基线。稳定 hERG 电流至少 5 分钟后，对试件进行灌注。在测试化合物存在下，记录不同工作浓度下的 hERG 电流不少于 5 分钟达到稳定状态，然后捕获 5 次扫描。如果在 10 分钟内未达到稳态，则用最后 5 次扫描的平均峰值电流代替稳态值。实验中使用西沙必利 (cisapride)作为阳性对照。在 2 个独立实验(n=2)中检测了 5 种浓度的试验品对 hERG 电流的抑制作用，以测定 IC₅₀。

计算公式：

20
$$\text{Peak current inhibition} = (1 - \frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}} - \text{Peak tail current}_{\text{positive control}}}{\text{Peak tail current}_{\text{Blank vehicle}} - \text{Peak tail current}_{\text{positive control}}}) \times 100$$

受试药物	IC ₅₀ / μ M
cisapride	0.014
P29a	1.5
P32	2.9

以上结果表明本发明分子均对于心脏的影响较弱，氟代化合物 **P32** 相比分子 **P29a**，其安全性更优。

25 实施例 9：
BALB/c 裸鼠体内药效实验。具体如下：

培养 NCI-H838(MTAPdel)的非小细胞肺腺癌肿瘤细胞,将该肿瘤细胞接种到 6-8 周的雌性 BALB/c 裸鼠中（体重约 20 g 左右），所有小鼠皮下接种。小鼠培养于 SPF 级实验环境中，所有小鼠可自由获取商业认证的标准饮食。当小鼠平均肿瘤体积成长到 140 mm³ 左右时，将试验化合物开始每日口服给药。给药剂量为：空白组溶媒（Saline containing 0.1% Tween 80 and 0.5% methyl cellulose）。给药组剂

30

量为 75 mg/kg 或 100 mg/kg，每日 2 次。肿瘤体积一周三次用二维卡尺测量，每天动物称重。连续给药 23 天后，根据最终肿瘤体积计算抑制率（TGI/100%）。体积计算公式为： $V=1/2a*b^2$ ，a 代表肿瘤长径，b 代表肿瘤短径。

受试药物	给药剂量	肿瘤体积 (mm ³)-D1	肿瘤体积 (mm ³)-D23	TGI
空白组	0	140	2641	0%
P2a	100 mg/kg, BID	140	180	97%
P2a	75 mg/kg, BID	140	350	92%

该结果表明本发明分子在不同剂量下对于 MTAP 缺失的肿瘤细胞具有良好的体内药效，且对于小鼠毒性较低。

$$TGI = [1 - \frac{\text{给药组体积(D23-D1)}}{\text{空白组体积(D23-D1)}}] * 100\%$$

实施例 10:
BALB/c 裸鼠体内药效实验。具体如下：

培养 HUP-T4 (MTAPdel) 的人胰腺癌肿瘤细胞 (10%胎牛血清的 MEM 培养基)，将该肿瘤细胞接种到 6-8 周的雌性 BALB/c 裸鼠中（体重约 25 g 左右），所有小鼠皮下接种。小鼠培养于 SPF 级实验环境中，所有小鼠可自由获取商业认证的标准饮食。当小鼠平均肿瘤体积成长到 176 mm³ 左右时，将试验化合物开始每日口服给药。给药剂量为：空白组溶媒 (0.1% TW80 + 0.5% 甲基纤维素 + 99.4% 生理盐水)。给药组剂量为 75 mg/kg 或 50 mg/kg，每日 2 次。肿瘤体积一周三次用二维卡尺测量，每天动物称重。连续给药 28 天后，根据最终肿瘤体积计算抑制率（TGI/100%）。体积计算公式为：

$$V=1/2a*b^2$$
，a 代表肿瘤长径，b 代表肿瘤短径。

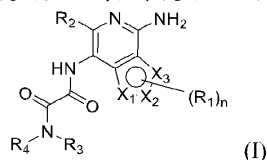
受试药物	给药剂量	肿瘤体积 (mm ³)-D1	肿瘤体积 (mm ³)-D28	TGI
空白组	0	176	998	0%
P22	75 mg/kg, BID	176	146	104%
P22	50 mg/kg, BID	176	158	102%
P32	75 mg/kg, BID	176	140	104%
P32	50 mg/kg, BID	176	198	97%

该结果表明本发明分子均对于 MTAP 缺失的胰腺癌肿瘤细胞具有良好的体内药效，可以使得肿瘤消退。

$$TGI = [1 - \frac{\text{给药组体积(D28-D1)}}{\text{空白组体积(D28-D1)}}] * 100\%$$

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体:



(I)

5 其中,

X₁、X₂和X₃各自独立地选自-CH=、-O-、-S-、-N=或-NH-, 且X₁、X₂和X₃中的至少一个为-N=或-NH-, 圆圈表示芳香性;

R₁选自H、C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₆卤代烷基;

R₂选自H、C₁₋₆烷基或卤素;

10 R₃和R₄独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基, 其中R₃或R₄中的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基各自任选地被1个或2个R₅取代, 其中R₅选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、CN、SF₅、C₃₋₆环烷基、-S(O)₂CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SCH₃或5-10元杂芳基; 所述5-10元杂芳基任选地进一步被R₆取代, 其中R₆选自H、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、SF₅、OR_a或5-6元杂芳基, 所述5-6元杂芳基任选地被1个、2个或3个R₇取代;

或者, R₃、R₄和它们连接的氮原子一起形成4-10元杂环基, 所述4-10元杂环基包含0个或1个选自氧、氮或硫的额外杂原子, 以及所述4-10元杂环基任选地被1个、2个、3个或4个R_x取代;

R_x选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、苯基或5-10元杂芳基, 其中所述苯基或5-10元杂芳基任选地被1个、2个或3个R_y取代;

20 R_y选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、SF₅、CN、OR_a、C₁₋₆烷氧基、-NR_{z1}R_{z2}、NR_{z1}R_{z2}-C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、4-12元杂环基或5-10元杂芳基, 其中所述4-12元杂环基或5-10元杂芳基任选地被1个、2个或3个R_z取代;

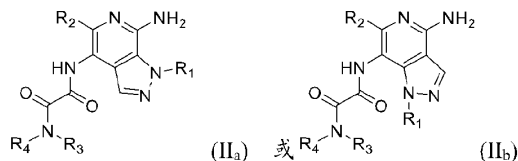
R_z选自C₁₋₆烷基、卤素、CN、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基;

R_a选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

25 R_{z1}和R_{z2}各自独立选自H或C₁₋₆烷基; 以及

n为0、1或2。

2. 权利要求1的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体, 其为式(IIa)或式(IIb)化合物:



(IIa)

(IIb)

30 其中,

R₁选自H、C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₆卤代烷基;

R₂选自H、C₁₋₆烷基或卤素;

35 R₃和R₄独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基, 其中R₃或R₄中的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基各自任选地被1个或2个R₅取代, 其中R₅选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、CN、SF₅、C₃₋₆环烷基、-S(O)₂CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SCH₃或5-10元杂芳基; 所述5-10元杂芳基任选地进一步被R₆取代, 其中R₆选自H、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、SF₅、OR_a或5-6元杂芳基, 所述5-6元杂芳基任选地被1个、2个或3个R₇取代;

代;

或者, R₃、R₄和它们连接的氮原子一起形成 4-10 元杂环基, 所述 4-10 元杂环基包含 0 个或 1 个选自氧、氮或硫的额外杂原子, 以及所述 4-10 元杂环基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_x 取代;

5 R_x 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、苯基或 5-10 元杂芳基, 其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代;

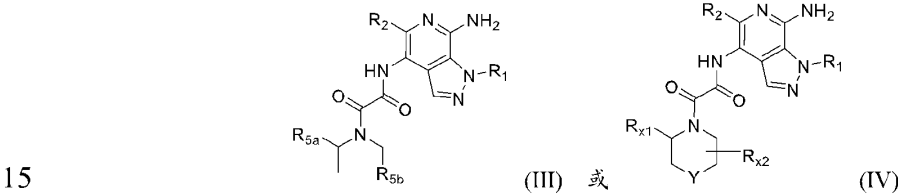
R_y 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、SF₅、CN、OR_a、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_{z1}R_{z2}、NR_{z1}R_{z2}-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₆ 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

R_z 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、CN、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

10 R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 以及

R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体, 其具有以下结构:



其中:

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、氟代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₂ 选自 H、甲基、Cl 或 F;

20 R_{5a} 或 R_{5b} 各自独立地选自 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基任选地被 R₆ 取代, R₆ 选自 H、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、SF₅、OR_a 或 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

R_{x1} 选自苯基或 5-10 元杂芳基, 其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代;

25 R_y 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、SF₅、CN、OR_a、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_{z1}R_{z2}、NR_{z1}R_{z2}-C₁₋₆ 烷基-、C₃₋₆ 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

R_z 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、CN、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

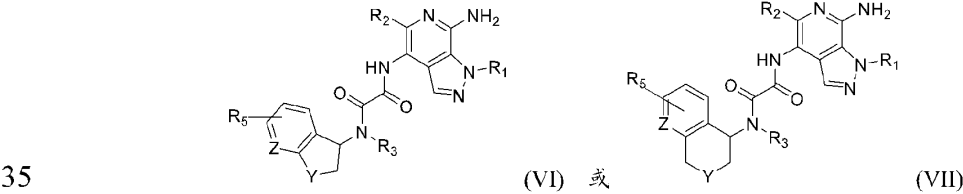
R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R_{x2} 选自 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

30 R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C₁₋₆ 烷基; 以及

Y 选自 O、S 或 CH₂。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体, 其具有以下结构:



其中:

R_1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_2 选自 H、甲基、Cl 或 F；

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氟代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基；所述 C_{1-6} 烷基或 4-10 元杂环基任选地被 1 个或 2 个 R_5 取代；

- 5 R_5 选自氢、氟、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、CN、 SF_5 、 C_{3-6} 环烷基、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_3$ 或 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基任选进一步被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

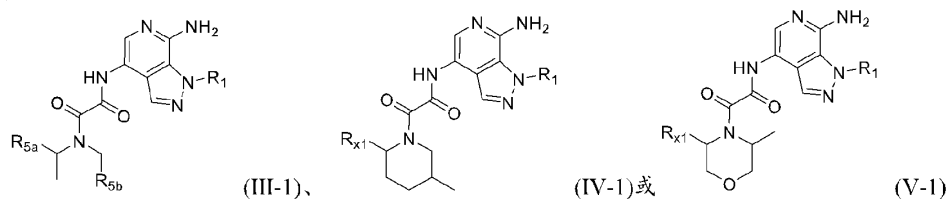
R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

- 10 R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

Y 选自 NH、O、S 或 CH_2 ；以及

Z 选自 N 或 CH。

- 15 5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其具有以下结构：



其中，

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

- 20 R_{5a} 或 R_{5b} 各自独立地选自 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基任选被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、 OR_a 或 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_{x1} 选自苯基或 5-10 元杂芳基，其中所述苯基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代；

- 25 R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_{z1}R_{z2}$ 、 $NR_{z1}R_{z2}-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

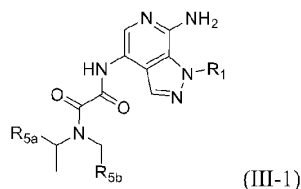
R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；以及

R_{z1} 和 R_{z2} 各自独立选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

- 30

6. 权利要求 5 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式 (III-1) 化合物：



- 35

其中，

R_1 选自甲基、 CD_3 、乙基、或环丙基；

R_{5a} 或 R_{5b} 各自独立地选自 6 元杂芳基；所述 6 元杂芳基任选进一步被 R_6 取代， R_6 选自 H、CN、

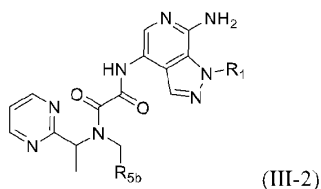
卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、SF₅、OR_a或5-6元杂芳基；所述5-6元杂芳基任选地被1个、2个或3个R_z取代；

R_z选自C₁₋₆烷基、卤素、CN、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基；以及

R_a选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

5

7. 权利要求6的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式(III-2)化合物：



R₁选自甲基、乙基、或环丙基；

10

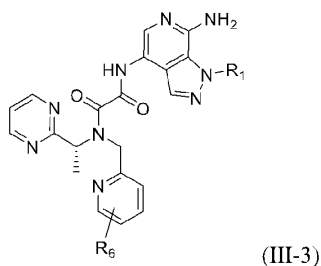
R_{5b}为 , 其任选进一步被R₆取代，R₆选自H、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、SF₅、OR_a或5-6元杂芳基；所述5-6元杂芳基任选地被1个、2个或3个R_z取代；

R_z选自C₁₋₆烷基、卤素、CN、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基；以及

R_a选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

15

8. 权利要求7的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式(III-3)化合物：



R₁选自甲基、CD₃、乙基或环丙基；

20

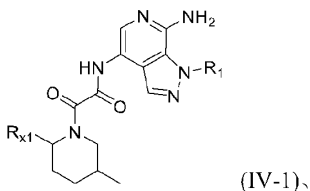
R₆选自H、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、SF₅、OR_a或5-6元杂芳基；所述5-6元杂芳基任选地被1个、2个或3个R_z取代；

R_z选自C₁₋₆烷基、卤素、CN、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷氧基；以及

R_a选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

25

9. 权利要求5的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式(IV-1)化合物：



其中，

R₁选自C₁₋₆烷基、氟代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₆卤代烷基；

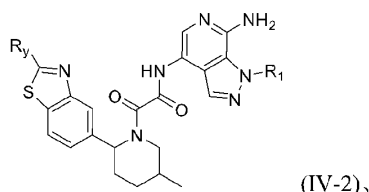
R₁₁选自苯基或5-10元杂芳基，其中所述苯基或5-10元杂芳基任选地被1个、2个或3个R_y取

代；

R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、、、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

- 5 R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；以及
 R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

10 10. 权利要求 9 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式 (IV-2) 化合物：



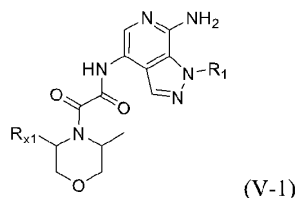
其中，

R_1 选自甲基、 CD_3 、乙基或环丙基；

- 15 R_y 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、、、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；以及

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

11. 权利要求 5 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式 (V-1) 化合物：



其中，

R_1 选自 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

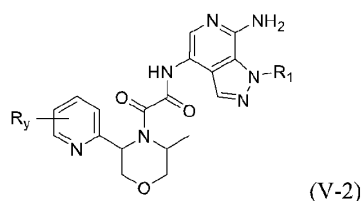
R_{x1} 为 5-10 元杂芳基，其任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_y 取代；

- 25 R_y 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SF_5 、CN、 OR_a 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中所述 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代；

R_z 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；以及

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

- 30 12. 权利要求 11 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式 (V-2) 化合物：



其中,

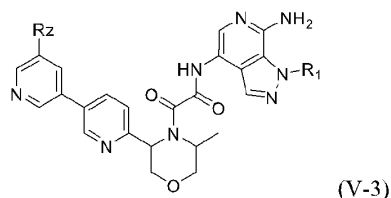
R₁ 选自甲基、CD₃、乙基或环丙基;

R_y 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、SF₅、CN、OR_a、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 5-10 元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_z 取代;

R_z 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、CN、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; 以及

R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

13. 权利要求 12 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体, 其为式 (V-3) 化合物:



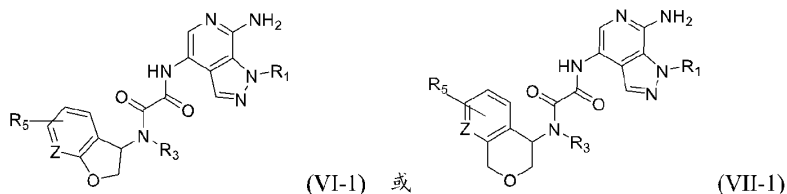
其中,

R₁ 选自甲基、CD₃、乙基或环丙基;

R_z 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素、CN、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; 以及

15 R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

14. 权利要求 4 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体, 其具有以下结构:



20 其中:

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

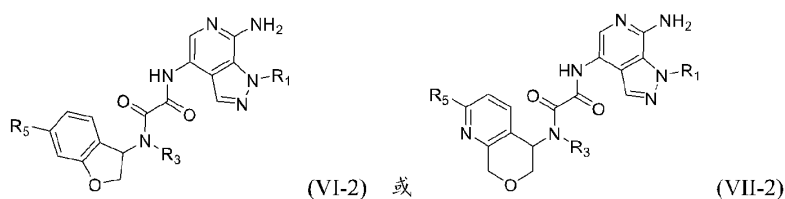
R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基; 所述 C₁₋₆ 烷基或 4-10 元杂环基任选地被 1 个或 2 个 R₅ 取代;

25 R₅ 选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、CN、SF₅、C₃₋₆ 环烷基、-S(O)₂CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SCH₃ 或 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基任选进一步被 R₆ 取代, R₆ 选自 H、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、SF₅、OR_a 或 5-6 元杂芳基;

R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 以及

Z 选自 N 或 CH。

30 15. 权利要求 14 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体, 其具有以下结构:



其中：

R₁ 选自 H、甲基、氟代甲基、乙基或环丙基；

R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、氟代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基；以及

5 R₅ 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、CN、SF₅、C₃₋₆ 环烷基、-S(O)₂CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SCH₃ 或 5-10 元杂芳基。

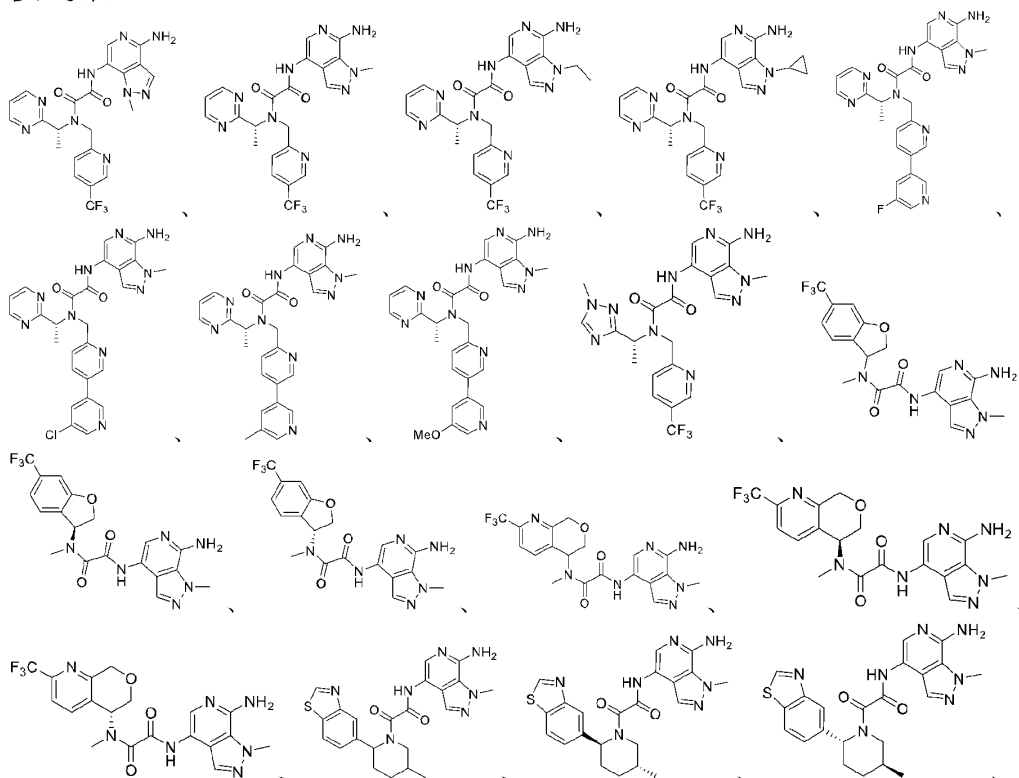
16. 权利要求 15 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中：

R₁ 选自 H、甲基、CD₃、乙基或环丙基；

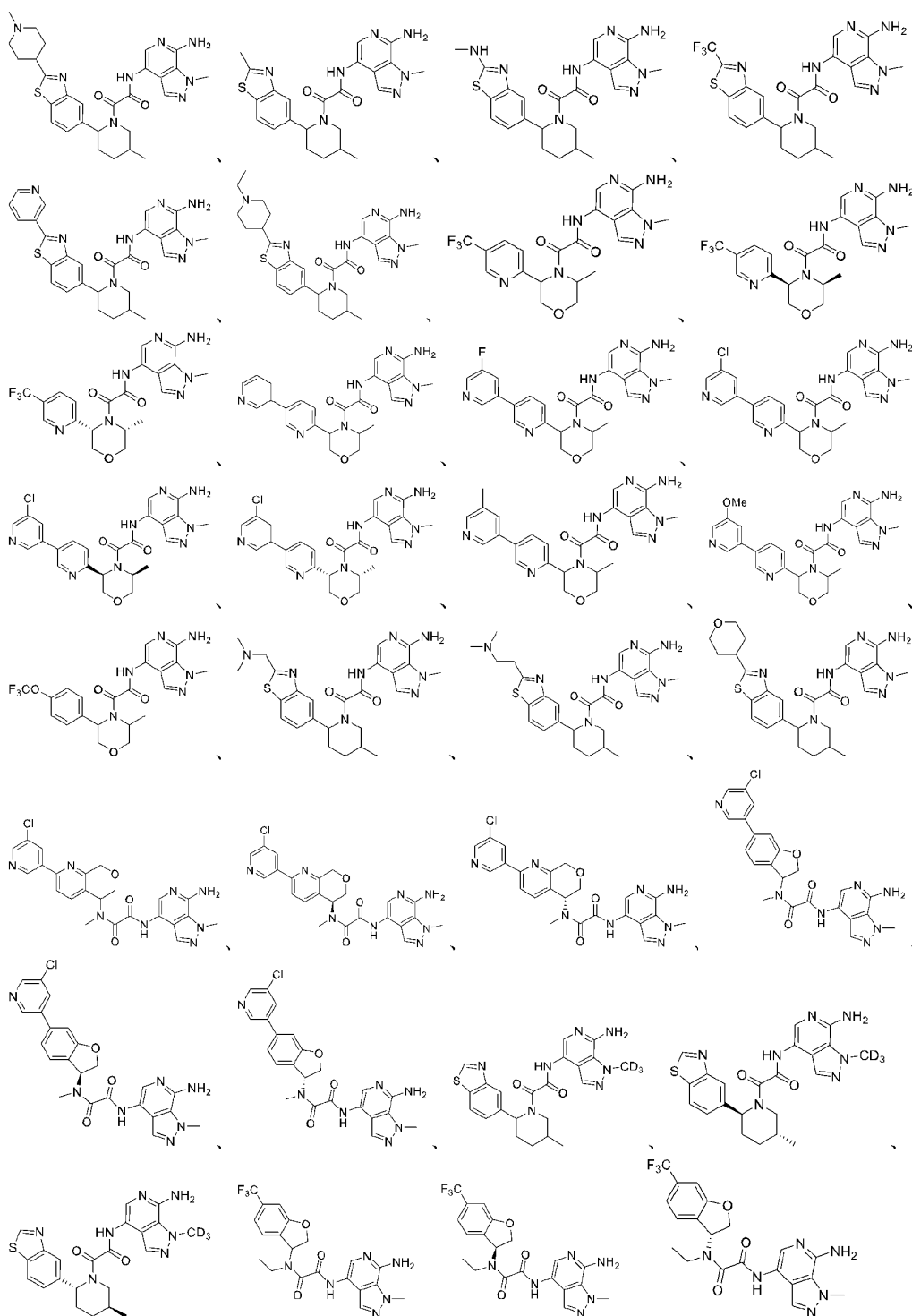
R₃ 选自 H、甲基、CD₃、乙基或环丙基；以及

R₅ 选自氢、F、Cl、Br、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、CN、SF₅、环丙基、-S(O)₂CF₃、-OCF₃、-OCF₂Cl、-SCF₃、-SCH₃ 或吡啶基。

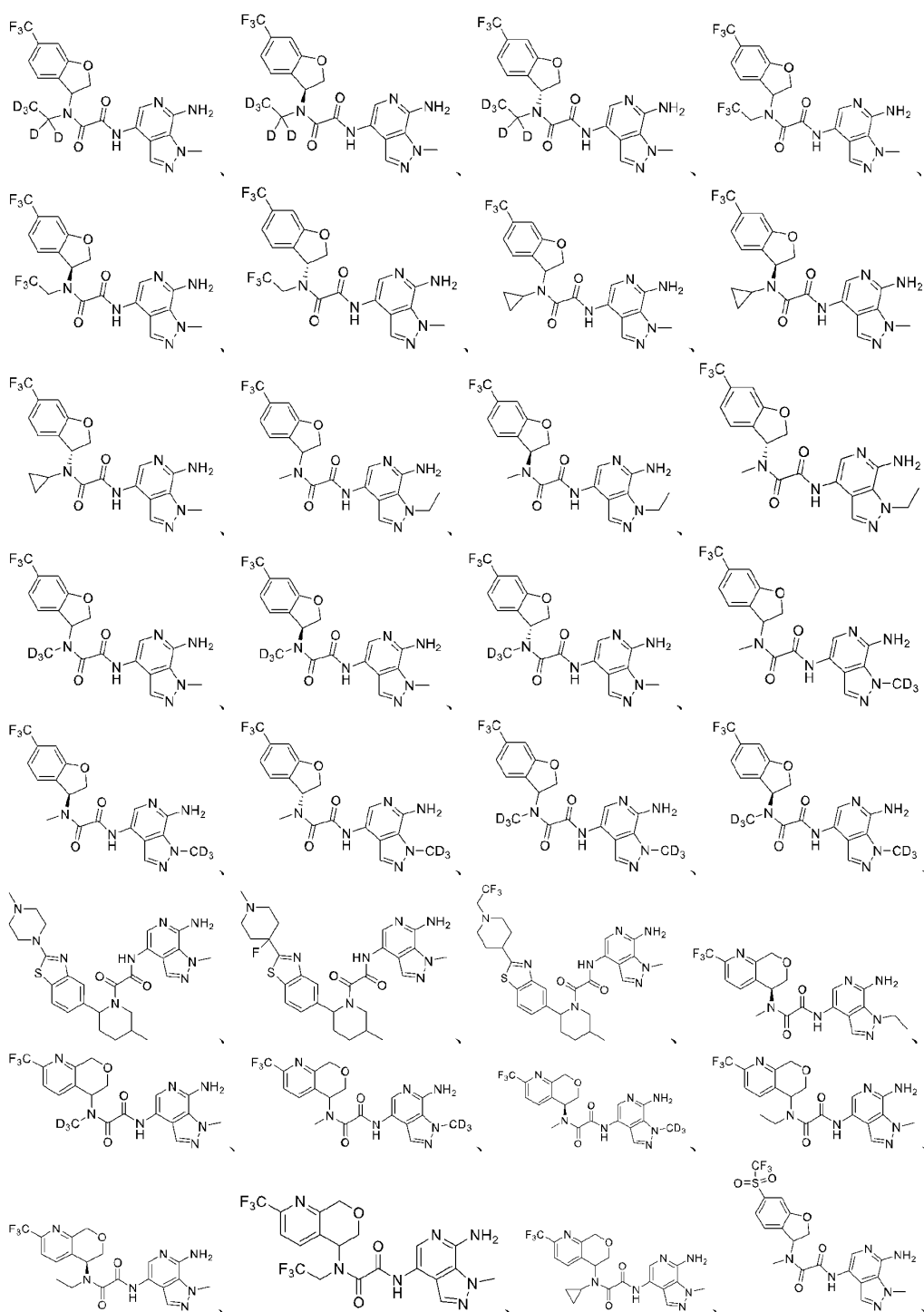
15 17. 一种化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中所述化合物选自：

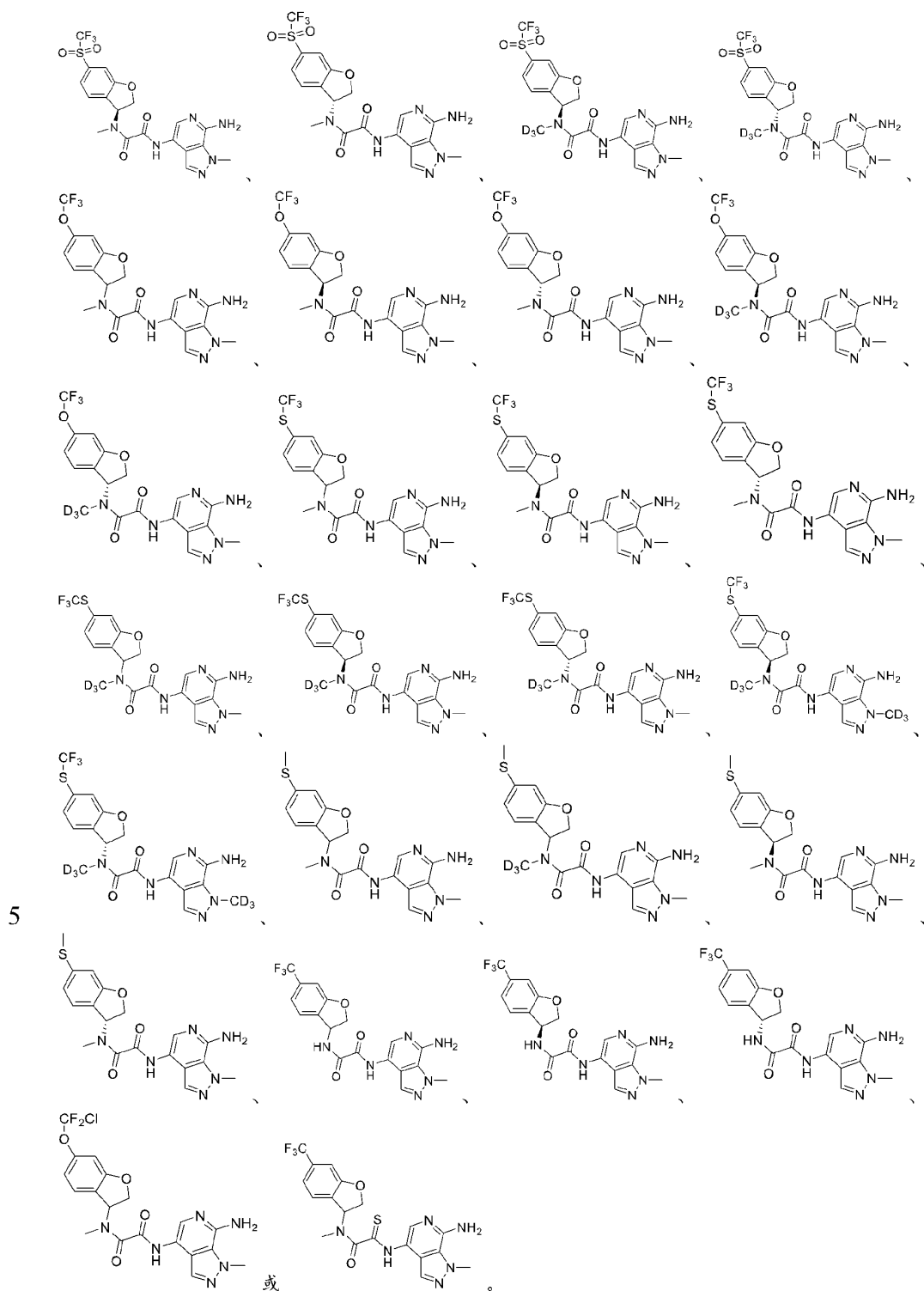


5



5





10 18. 药物组合物, 其含有权利要求 1-17 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体, 和药学上可接受的赋形剂; 优选地, 其还含有其它治疗剂。

19. 权利要求 1-17 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体在制备用于治疗/或预防 PRMT5 甲基转移酶介导的疾病的药物中的用途。

20. 一种在受试者中治疗和/或预防 PRMT5 甲基转移酶介导的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药权利要求 1-17 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体或权利要求 18 的药物组合物。

21. 权利要求 1-17 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体或权利要求 18 的药物组合物，其用于治疗/或预防 PRMT5 甲基转移酶介导的疾病。

22. 权利要求 19 的用途或权利要求 20 的方法或权利要求 17 的化合物或组合物的用途，其中所述 PRMT5 甲基转移酶介导的疾病为癌症，所述癌症选自：声神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤（例如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管瘤）、阑尾癌、良性单克隆伽玛病、胆管癌、膀胱癌、脑癌（例如脑膜瘤、神经胶质瘤，例如星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤、髓母细胞瘤）、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌（例如宫颈腺癌）、绒（毛）膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、结肠直肠癌（例如结肠癌、直肠癌、大肠腺癌）、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤（例如卡波西肉瘤、多发性特发性出血肉瘤）、子宫内膜癌（例如子宫癌、子宫肉瘤）、食道癌（如食管腺癌、巴雷特氏腺癌）、尤因氏肉瘤、眼癌（如眼内黑色素瘤、视网膜细胞瘤）、嗜酸性粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌（如胃腺癌）、胃肠道间质瘤（GIST）、头颈癌（如头颈部鳞状细胞癌、口腔癌（如口腔鳞状细胞癌、喉癌（如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌）））、造血系统癌症（例如白血病，如急性淋巴细胞白血病（ALL）（例如，B 细胞 ALL、T 细胞 ALL）、急性髓细胞白血病（AML）（例如，B 细胞 AML、T 细胞 AML）、慢性髓细胞白血病（CML）（例如，B 细胞 CML、T 细胞 CML）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）（例如，B 细胞 CLL、T 细胞 CLL）、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）、边缘区 B 细胞淋巴瘤（如粘膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、脾脏边缘区 B 细胞淋巴瘤）、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、毛细胞白血病（HCL）、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体 B 淋巴细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统（CNS）淋巴瘤；以及 T 细胞非霍奇金淋巴瘤、如前体 T 淋巴细胞淋巴瘤/白血病、外周 T 细胞淋巴瘤（如皮肤 T 细胞淋巴瘤（如真菌病、Sezary 综合征）、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、结外自然杀伤性 T 细胞淋巴瘤、肠病型 T 细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤）；上述一种或多种白血病/淋巴瘤的混合物；多发性骨髓瘤（MM）、重链疾病（如 α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病）、血管母细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞性淀粉样变性、肾癌（如肾母细胞瘤、肾细胞癌）、肝癌（如肝细胞癌、恶性肝细胞癌）、肺癌（如支气管癌、小细胞肺癌（SCLC）、非小细胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌、平滑肌肉瘤（LMS）、肥大细胞增多症（如全身肥大细胞增多症）、骨髓增生异常综合征（MDS）、间皮瘤、骨髓增生性疾病（MPD）（如真性红细胞增多症（PV）、原发性血小板增多症（ET）、特发性骨髓外化生（AMM）、慢性特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病（CML）、慢性中性粒细胞白血病（CNL）、嗜酸性粒细胞增多综合征（HES）、神经母细胞瘤、神经纤维瘤（如 1 型或 2 型神经纤维瘤病、神经鞘瘤病）、神经内分泌癌（如胃肠胰神经内分泌肿瘤（GEP-NET），类癌瘤）、骨肉瘤、卵巢癌（如囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌）、乳头状腺癌或阴茎癌。