

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 10 月 12 日 (12.10.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/174023 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4433 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/079700

(22) 国际申请日: 2017 年 4 月 7 日 (07.04.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610219072.4 2016 年 4 月 8 日 (08.04.2016) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司 (MED-SHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新开发区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴颢 (WU, Hao); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 韦昌青 (WEI, Changqing); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 廖勇刚 (LIAO, Yonggang); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 姬国靖 (JI, Guojing); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 赵新涛 (ZHAO, Xintao); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 胡国平 (HU, Guoping); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 黎健 (LI, Jian); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

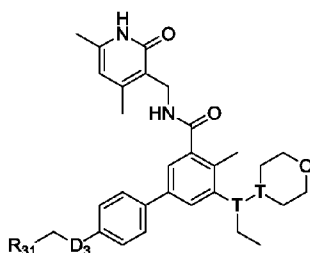
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: BIPHENYL COMPOUND SERVING AS EZH2 INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为 EZH2 抑制剂的联苯化合物



(III)

(57) Abstract: Disclosed is a novel type of compounds serving as an EZH2 inhibitor; specifically disclosed are a compound as represented by formula (III) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了新的作为 EZH2 抑制剂的化合物, 具体公开了式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐。

WO 2017/174023 A1

作为 EZH2 抑制剂的联苯化合物

发明领域

本发明涉及新的一类作为 EZH2 抑制剂的化合物，具体涉及式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

发明背景

在真核细胞中，DNA 与组蛋白包装形成染色质。约 150 碱基对的 DNA 在组蛋白的八聚体(组蛋白 2A、2B、3 和 4 各两个)上缠绕两圈形成染色质的基本单位——核小体。染色质有序结构的变化能引起关联基因转录中的改变。该过程高度受控，因为基因表达模式的改变深度影响基础细胞过程，诸如分化、增殖和凋亡。通过共价修饰组蛋白，最显著是其 N 端尾部来介导对染色质结构(并因而对转录)变化的控制。这些修饰通常称为表观遗传学修饰，因为它们能造成基因表达中的可遗传改变，但不影响所述 DNA 本身的序列。氨基酸侧链的共价修饰 (例如，甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化)是酶促介导的。

向组蛋白上的特定氨基酸位点选择性添加甲基基团受到被称为组蛋白甲基转移酶(HMT)的独特酶家族作用的控制。具体基因的表达水平受相关的组蛋白位点处一个或多个甲基基团的存在与否影响。具体组蛋白位点处甲基基团的特定作用持续直至所述甲基基团被组蛋白去甲基化酶移除，或持续直至所述修饰的组蛋白通过核小体转换被替代。

生化和基因研究提供证据显示果蝇(*Drosophila*)PcG 蛋白在至少两个不同蛋白复合物中起作用，所述蛋白复合物为多梳抑制复合物 1(PRC1)和 ESC-E(Z)复合物(也称作多梳抑制复合物 2(PRC2))，尽管所述复合物的组成可为动态。Otte 等.(2003)Curr Opin Genet Dev 13:448-54.果蝇(*Drosophila*)中的研究和哺乳动物细胞中的研究证明，ESC-E(Z)/EED-EZH2(即 PRC2)复合物具有固有的组蛋白甲基转移酶活性。尽管由不同组分分离的复合物组成略有不同，其一般包括 EED、EZH2、SUZ12 和 RbAp48 或其果蝇(*Drosophila*)同源物。然而，仅包括 EED、EZH2 和 SUZ12 的重建复合物保留对组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的组蛋白甲基转移酶活性。

EZH2 (enhancer of zeste homolog 2; 人类 EZH2 基因: Cardoso 等, *European J of Human Genetics*, 8 卷, 174-180, 2000)是多梳抑制复合物 2(PRC2)的催化结构，其功能是通过组蛋白 H3 的赖氨酸 27 三甲基化(H3K27me3)来沉默靶基因功能。

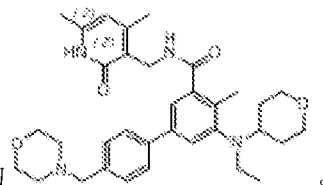
组蛋白 H3 是五个主要参与真核细胞染色质的主要组蛋白之一。组蛋白 H3 有一个主要的球状结构域和一个长的 N-端尾部，组蛋白是参与核小体的结构，如同项链上的珍珠。组蛋白翻译后高度修饰而组蛋白 H3 是最广泛的五个组蛋白的修饰。组蛋白 H3 是表观遗传学的新兴领域的一个重要蛋白，其序列变异和多重修饰状态被认为在动态及长期的调控基因作用。

在人癌症中，越来越多的证据提示表观遗传酶活性失调导致癌症相关的细胞增殖失控及其它癌症相关表型，例如增强的细胞迁移和入侵。除了癌症外，有越来越多的证据显示表观遗传酶在众多其它人疾病中的作用，包括代谢疾病(例如糖尿病)、炎症性疾病(例如克罗恩氏病)、神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病)和心血管疾病。因此，选择性调节表观遗传酶的异常作用就一定范围疾病的治疗而言具有广泛前景。

近期，报道 EZH2 的体细胞突变与滤泡性淋巴瘤(FL)和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的生发中心

B 细胞样(GCB)亚型相关。Morin 等.(2010)NatGenet 42:181-5。在所有情况中,发现突变 EZH2 基因的出现是杂合的,并且通过转录组测序在所述突变样品中检测到野生型和突变等位基因的表达。目前,关于治疗大多数 DLBCL 的治疗标准是 R-CHOP 方法。然而,该方法的结果远不能令人满意。因此,医疗上急需鉴定新型且有效的治疗方法,其任选地视对象的遗传概况而定。

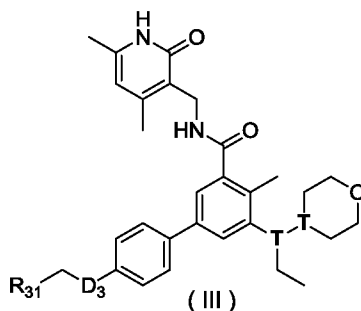
EZH2 抑制剂有治疗癌症作用,已经 PCT 申请过的专利如:PCT/US2011/035336,PTC/US2011/035340, PCT/US2011/035344 和美国专利 US8410088。它是理想的肿瘤识别特征或亚群(如基因型)。



WO2000001666 A1 报道了化合物

发明内容

式(III)所示化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,



其中,

R_{31} 选自 H、卤素、CN、OH、氨基,或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 5~6 元芳基、5~12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-9} 环烷基和 3~9 元杂环烷基;

D_3 选自 $-[C(R)_2]_{1-3}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(=O)N(R)-$;

T 分别独立地选自 N 或 CH;

R 选自 H、OH、CN、 NH_2 、COOH、卤素,或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: 5~6 元芳基、5~12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-9} 环烷基和 3~9 元杂环烷基;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、COOH、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$;

“杂”表示杂原子或杂原子团,选自 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-S(=O)_2N(R)-$ 、 $-S(=O)N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O-N=$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 $-N(R)C(=O)N(R)-$;

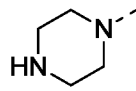
以上任何一种情况下,杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

本发明的一些方案中,上述 R 选自 H、OH、CN、 NH_2 、COOH、卤素,或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: 5~6 元芳基、5~6 元杂芳基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- $NH-$ 、 N,N -二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基- $O-$ 、 C_{1-3} 烷基- $S-$ 、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环烷基。

本发明的一些方案中,上述 R 选自 H、OH、CN、 NH_2 、COOH、卤素,或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: Me、Et、异丙基、环丙基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-$ 、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、异恶唑基、噻

唑基、异噻唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基。

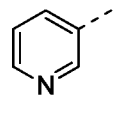
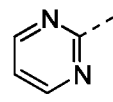
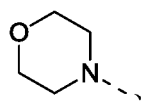
本发明的一些方案中，上述 R 选自：H、OH、CN、NH₂、COOH、F、Cl、Br、I、Me、Et、CH₂F、

CHF₂、CF₃、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、环丙基、。

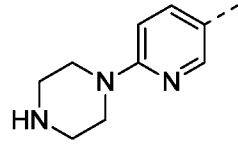
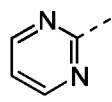
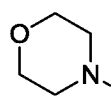
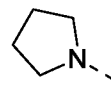
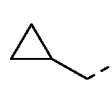
本发明的一些方案中，上述 R₃₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：5~6 元芳基、5~6 元杂芳基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-NH-、N,N-二(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元杂环烷基。

本发明的一些方案中，上述 R₃₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：Me、Et、异丙基、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、环丙基。

本发明的一些方案中，上述 R₃₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基，或选自任选被 1、2 或 3

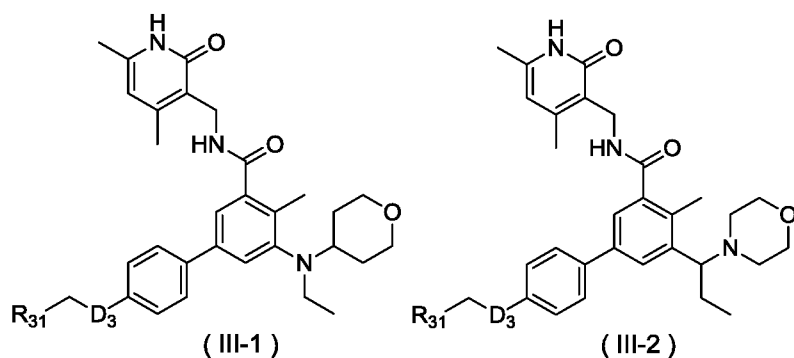
个 R 取代的：Me、Et、异丙基、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、、、、、、。

本发明的一些方案中，上述 R₃₁ 选自：H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基、Me、Et、异丙基、NH(CH₃)、

N(CH₃)₂、、、、、、、、、、、。

本发明的一些方案中，上述 D₃ 选自：-CH₂-、-CH(OH)-、-O-、-S-、-NH-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)NH-。

本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其选自：

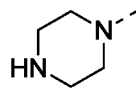


其中，

R₃₁ 和 D₃ 如上述所定义。

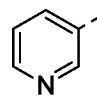
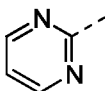
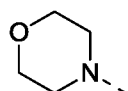
本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H、OH、CN、NH₂、COOH、卤素, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: 5~6 元芳基、5~6 元杂芳基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-NH-、N,N-二(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元杂环烷基, 其他变量如上述所定义。

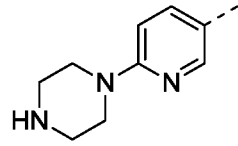
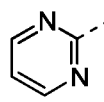
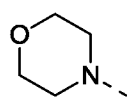
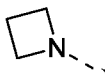
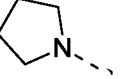
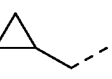
本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H、OH、CN、NH₂、COOH、卤素, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: Me、Et、异丙基、环丙基、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自: H、OH、CN、NH₂、COOH、F、Cl、Br、I、Me、Et、CH₂F、CHF₂、CF₃、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、环丙基、, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₃₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 5~6 元芳基、5~6 元杂芳基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-NH-、N,N-二(C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元杂环烷基, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₃₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: Me、Et、异丙基、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、环丙基, 其他变量如上述所定义。

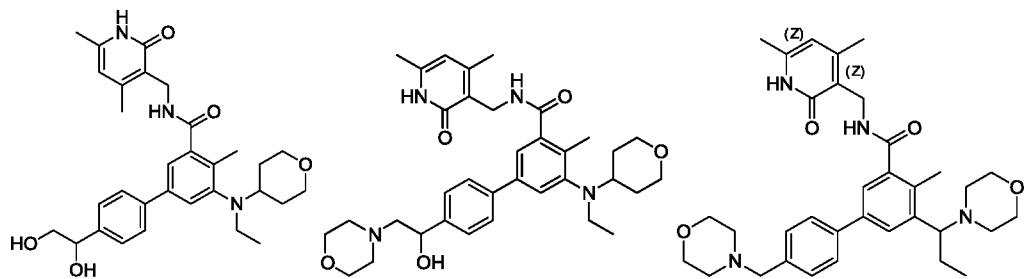
本发明的一些方案中, 上述 R₃₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: Me、Et、异丙基、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、、、、、、, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₃₁ 选自: H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基、Me、Et、异丙基、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、、、、、、、、、、、, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 D₃ 选自: -CH₂-、-CH(OH)-、-O-、-S-、-NH-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)NH-, 其他变量如上述所定义。

本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

本发明的化合物选自:



本发明的另一个目的在于提供一种药物组合物,其含有治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明的另一个目的在于提供上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗 EZH2 受体相关各种病症的药物中的应用。

定义和说明

除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂; C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂。

C₁₋₁₂ 烷基或杂烷基、C₃₋₁₂ 环基或杂环烷基、被 C₃₋₁₂ 环烷基或杂环烷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基或杂烷基包括但不限于:

C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氨基、N,N-二(C₁₋₁₂ 烷基) 氨基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₁₋₁₂ 烷酰基、C₁₋₁₂ 烷氧羰基、C₁₋₁₂ 烷基磺酰基、C₁₋₁₂ 烷基亚磺酰基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 环烷氨基、C₃₋₁₂ 杂环烷氨基、C₃₋₁₂ 环烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基酰基、C₃₋₁₂ 环烷基氧羰基、C₃₋₁₂ 环烷基磺酰基、C₃₋₁₂ 环烷基亚磺酰基、5~12 元芳基或杂芳基、5~12 元芳烷基或杂芳烷基;

甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂C(CH₃)(CH₃)(OH)、环丙基、环丁基、丙基亚甲基、环丙酰基、苄氧基、三氟甲基、氨基、羟甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基、乙氧基、乙酰基、乙磺酰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基;

N(CH₃)₂, NH(CH₃), -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH(OH)(CH₃)₂, -CH₂CH(F)(CH₃)₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃; 和

苯基、噻唑基、联苯基、萘基、环戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五环基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二氧六环基、吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基或喹喔啉基;

这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。 1985 年，62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝

对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-) 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

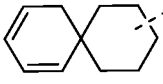
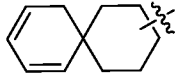
当任何变量（例如 *R*）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 *R* 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 *R* 所取代，

并且每种情况下的 **R** 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 **A-L-Z** 中 **L** 代表单键时表示该结构实际上是 **A-Z**。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 **A-X** 中 **X** 为空缺时表示该结构实际上是 **A**。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生

稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代 (C_1 - C_4) 烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。

卤代烷基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。 C_{1-6} 烷氧基包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。“环烷基”包括饱和环基，如环丙基、环丁基或环戊基。3-7 环烷基包括 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 和 C_7 环烷基。“链烯基”包括直链或支链构型的烃链，其中该链上任何的稳定位点上存在一个或多个碳-碳双键，例如乙烯基和丙烯基。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳 (**C**) 和氢 (**H**) 以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧 (**O**)、氮 (**N**)、硫 (**S**)、硅 (**Si**)、锗 (**Ge**)、铝 (**Al**)、硼 (**B**)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ ，以及任选被取代的 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2 N(H)-$ 或 $-S(=O)N(H)-$ 。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子。除非另有规定，该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此，“5~7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的)，它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 **N**、**O** 和 **S** 的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 **NO** 和 **S(O)_p**，**p** 是 1 或 2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 **N** 或 **NR**，其中 **R** 是 **H** 或本文已

经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的,本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是,当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时,这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是,杂环中 S 及 O 原子的总数不超过 1。如本文所用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂环基的芳香环,它包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR,其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。值得注意的是,芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子(即 C、O、N 或 S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于:一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是,一个桥总是将单环转换成三环。桥环中,环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于:吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻基呋喃基、苯并噻基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、苯并二氢吡喃基、色烯、噻啉基十氢噻啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶烯基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定,术语“烃基”或者其下位概念(比如烷基、烯基、炔基、苯基等等)本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以是单取代、二取代或多取代的,可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基),可以包括二价或多价原子团,具有指定数量的碳原子(如 C₁-C₁₀ 表示 1 至 10 个碳)。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基,所述脂肪烃基包括链状和环状,具体包括但不限于烷基、烯基、炔基,所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基,例如苯、萘等。在一些实施例中,术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键,其实例包括但不限于乙烯基、2-丙

烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定,术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置(包括该烃基附着于分子其余部分的位置)。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

除非另有规定,术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外,就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基,1-哌嗪基和2-哌嗪基。

除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代、二取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价,它可以是单环或多环(比如1至3个环;其中至少一个环是芳族的),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定,芳基在与其它术语联合使用时(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团(例如苄基、苄乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(如亚甲基)已经被例如氧原子代替的那些烷基,例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-(1-萘氧基)丙基等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如,代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯;氯、溴、碘;磺酸酯基,如甲磺酸酯、甲苯磺

酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基 (Bn)，对甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。

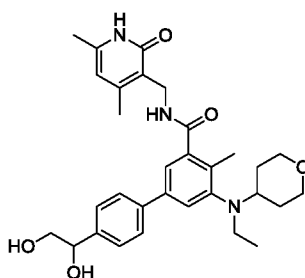
本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；Cbz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂。

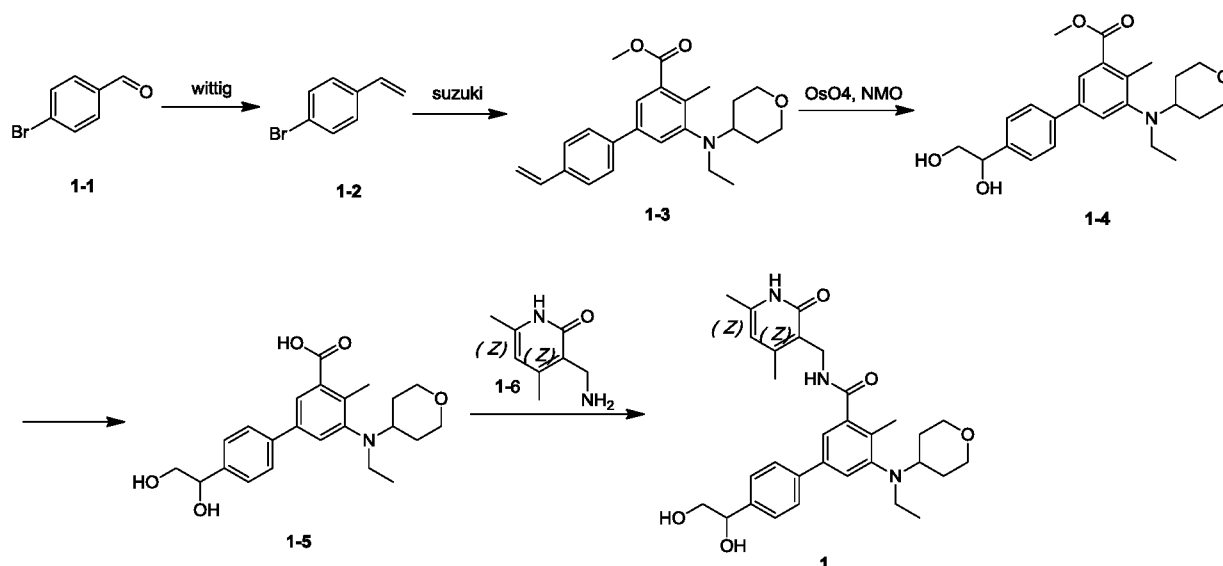
化合物经手工或者ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

实施例 1



4'-(1,2-二羟基乙基)-N-((4,6-二甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(4-羟基-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-二苯基]-3-甲酰胺



步骤 1: 将化合物溴甲基(三苯基)磷(21.24 g, 59.46 mmol)加入到 THF (100.00 mL)中, 0°C 下加入 NaH (60 %, 1.30 g, 54.05 mmol)并搅拌 30 分钟, 然后加入对溴苯甲醛 **1-1**(10.00 g, 54.05 mmol), 0°C 下继续搅拌 12 小时。反应完毕将该反应液浓缩, EtOAc(80mL*3)萃取, 浓缩, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **1-2** (7.8 g, 收率 79%)为无色油状液体。 **MS ESI** 计算值 $C_8H_7Br [M + H]^+$ 183, 实测值 183。

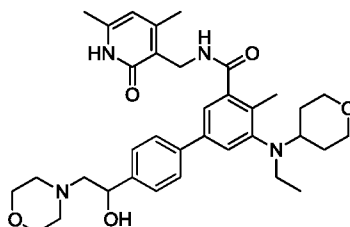
步骤 2: 将化合物 **1-2** (100.00 mg, 546.30 μ mol), 甲基 3-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨]-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯甲酸酯 (146.89 mg, 364.20 μ mol), CS_2CO_3 (355.99 mg, 1.09 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (26.65 mg, 36.42 μ mol) 加入到 THF (10.00 mL)/H₂O (2.00 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下在 80°C 搅拌 12 小时。反应完毕, 将该反应液浓缩, EtOAc(80mL*3)萃取, 浓缩, 用硅胶柱纯化得到化合物 **1-3** (110 mg, 收率 79%)为无色油状液体。 **MS ESI** 计算值 $C_{24}H_{29}NO_3 [M + H]^+$ 380, 实测值 380。

步骤 3: 将化合物 **1-3** (110.00 mg, 289.86 μ mol) 加入到 H₂O (5.00 mL)/MeOH (5.00 mL) /THF (5.00 mL) 的混合溶剂中, 0°C 加入 OsO_4 (14.74 mg, 57.97 μ mol)和 NMO (67.91 mg, 579.72 μ mol), 室温下搅拌 12 小时。将该反应液浓缩, 残余物用制备板分离纯化得化合物 **1-4** (100 mg, 收率 83%)为无色油状液体。 **MS ESI** 计算值 $C_{24}H_{31}NO_5 [M + H]^+$ 414, 实测值 414。

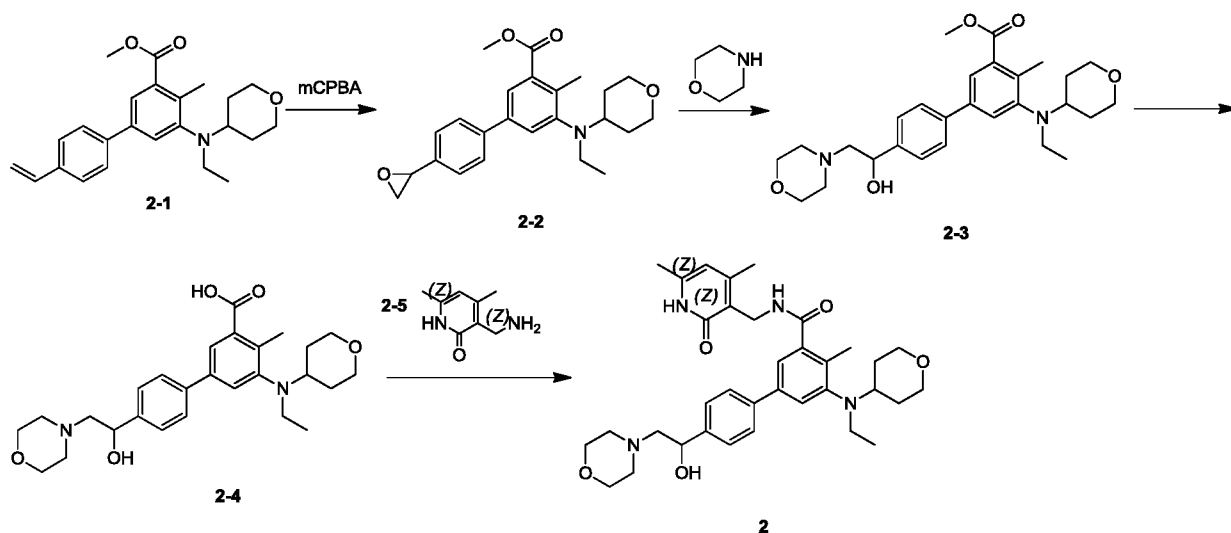
步骤 4: 将化合物 **1-4** (100.00 mg, 241.83 μ mol)加入到 EtOH (10.00 mL) /H₂O (3.00 mL)的混合溶剂中, 然后加入 NaOH (29.02 mg, 725.50 μ mol), 该反应物在 60°C 搅拌 12 小时。反应完毕, 用 HCl (2M) 将该反应液调整 pH 至 6-7, 浓缩过滤得化合物 **1-5** (60.00 mg, 粗品)为棕色油状液体。 **MS ESI** 计算值 $C_{23}H_{29}NO_5 [M + H]^+$ 400, 实测值 400。

步骤 5: 将化合物 **1-5** (50.00 mg, 125.16 μ mol)加入到 DMSO (3.00 mL)中, 然后加入 HOBt (25.37 mg, 187.74 μ mol), EDCI (35.99 mg, 187.74 μ mol)和 Et₃N (38.00 mg, 375.49 μ mol), 室温下搅拌 2 小时, 再加入化合物 **1-6**, 50°C 下搅拌 22 小时。将该混合物倒入水中, 过滤, 滤饼水洗, 制备板纯化得目标化合物 **1**。 **¹H NMR** (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.33 (br s, 1 H) 7.58 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 7.33 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 4.69 - 4.78 (m, 1 H) 4.47 - 4.55 (m, 2 H) 3.94 (br d, $J=11.04$ Hz, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 2 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 3.10 - 3.25 (m, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 1.74 - 1.86 (m, 2 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 0.92 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H)。 **MS ESI** 计算值 $C_{31}H_{39}N_3O_5 [M + H]^+$ 534, 实测值 534。

实施例 2



N-((4,6-二甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨)-5-(1-羟基-2-吗啉代乙基)-2-甲基苯甲酰胺



步骤1: 将化合物 **2-1** (400.00 mg, 1.05 mmol) 加入到 DCM (15.00 mL) 中, 0°C 下加入 mCPBA (363.79 mg, 2.11 mmol), 在室温下搅拌 12 小时。反应完毕, 加入饱和 NaHCO₃ (40 mL) 水溶液, 用 DCM (50 mL*3) 萃取, NaHSO₃ (2 M, 70 mL) 水溶液洗涤, 用硅胶柱纯化得到化合物 **2-2** (200 mg, 收率 48%) 为黄色油状液体。MS ESI 计算值 C₂₄H₂₉NO₄ [M + H]⁺ 396, 实测值 396。

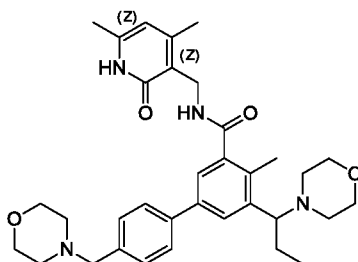
步骤2: 将化合物 **2-2** (150.00 mg, 379.28 μmol) 加入到 EtOH (15.00 mL), 然后加入吗啡林 (66.09 mg, 758.55 μmol) 和 Et₃N (115.14 mg, 1.14 mmol)。反应结束, 将该反应液浓缩, 制备板纯化得化合物 **2-3** (100 mg, 收率 54%) 为无色油状液体。MS ESI 计算值 C₂₈H₃₈N₂O₅ [M + H]⁺ 483, 实测值 483。

步骤3: 将化合物 **2-3** (100.00 mg, 207.21 μmol) 加入到二氧六环 (10.00 mL)/水 (2.00 mL) 的混合溶剂中, 加入 NaOH (24.87 mg, 621.63 μmol), 该反应物在 60°C 搅拌 12 小时。反应完毕, 用 HCl (2M) 将该反应液调整 pH 至 6-7, 浓缩过滤得化合物 **2-4** 粗品 (60.00 mg) 为白色固体。MS ESI 计算值 C₂₇H₃₆N₂O₅ [M + H]⁺ 469, 实测值 469。

步骤4: 将化合物 **2-4** (60.00 mg, 128.04 μmol) 加入到 DMF (3.00 mL) 中, 然后加入 TBTU (82.22 mg, 256.08 μmol), DIEA (33.10 mg, 256.08 μmol) 和 3-(氨甲基)-4,6-二甲基-1H-吡啶-2-酮 (38.97 mg, 256.08 μmol), 室温下搅拌 12 小时。用制备色谱分离得目标化合物 **2** (20.00 mg, 收率 25%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 7.91 (br s, 1 H) 7.82 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 2 H) 7.68 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.44 - 4.58 (m, 1 H) 4.40 - 4.44 (m, 1 H) 4.07 (m, 1 H) 4.03 - 4.22 (m, 1 H) 3.90 - 4.04 (m, 4 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 3.70 - 3.89 (m, 4 H) 3.50 - 3.91 (m, 2 H) 3.30 - 3.39 (m, 3 H) 3.00 - 3.25 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 1.74 - 2.01 (m, 3 H) 0.96 - 1.06 (m, 3 H)。

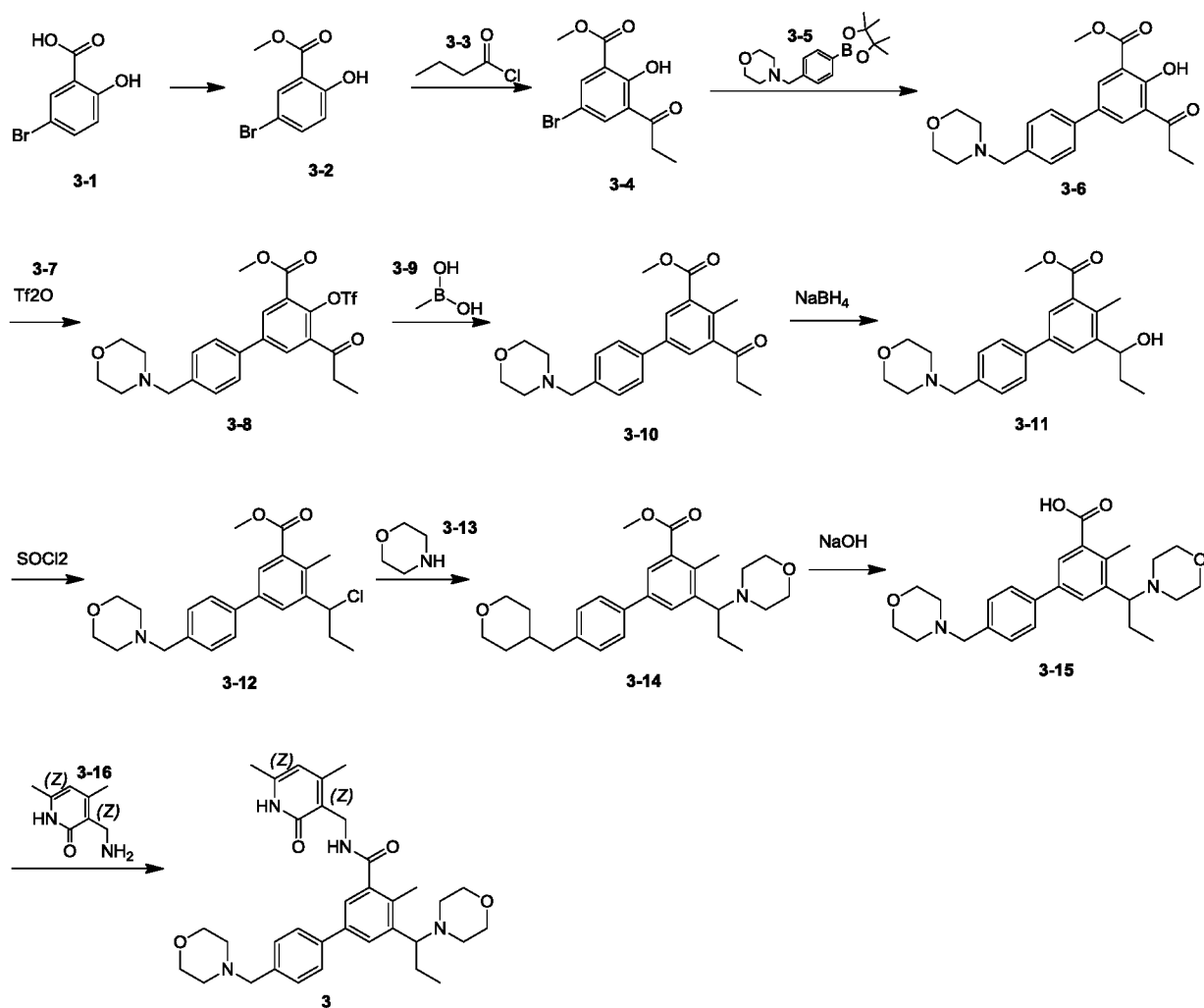
MS ESI 计算值 $C_{35}H_{46}N_4O_5$ $[M + H]^+$ 603, 实测值 603.

实施例 3



N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代)-5-(1-吗啉代丙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

胺



步骤 1: 向化合物 **3-1** (20.00 g, 92.16 mmol) 的 MeOH (150.00 ml) 溶液中加入浓硫酸 (3.71 g, 37.79 mmol, 2.01 ml), 该悬浮液在 80℃ 下搅拌 12 小时, 在减压蒸馏下浓缩, 然后加入水和二氯甲烷萃取, 经饱和食盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩。将粗品经过柱纯化, 得到化合物 **3-2** (19.4 g, 收率 91.11%) 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 10.70 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.78, 2.51$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H)。

步骤 2: 向化合物 **3-2** (11.00 g, 47.61 mmol) 和化合物 **3-3** (11.01 g, 119.03 mmol, 11.01 ml) 的混合

物中加入无水 AlCl_3 (19.05 g, 142.83 mmol, 7.81ml), 该悬浮液在 80°C 下搅拌 7 小时, 在 0°C 下加入水和二氯甲烷萃取, 经饱和食盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩。将粗品经过柱纯化, 得到化合物 **3-4** (6.90 g, 收率 50.47 %) 为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ 12.17 (s, 1 H), 8.14 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.08 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 1.20 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H)。

步骤 3: 将化合物 **3-4** (2.00 g, 6.97 mmol) 和化合物 **3-5** (2.32 g, 7.67 mmol) 的二氧六环 (15 ml) / 水 (3 ml) 的混合溶液中加入 K_2CO_3 (1.93 g, 13.9 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (509.71 mg, 697.00 μmol)。在氮气保护下 105°C 搅拌 0.5 小时。将混合物通过硅藻土过滤, 滤液用水稀释并用二氯甲烷萃取, 萃取液用盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化, 得到化合物 **3-6** (1.92 g, 收率 48.89%) 为黑褐色油状物。MS ESI 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 384, 实测值 384。

步骤 4: 向化合物 **3-6** (1.6 g, 3.97 mmol) 的 DCM (20 ml) 溶液中加入 Et_3N (1.77 g, 17.54 mmol, 2.43 ml), 混合物冷却到 0°C 并缓慢滴加化合物 **3-7** (2.12 g, 7.51 mmol, 1.24 ml)。该悬浮液在 0°C 下搅拌 2 小时。用水稀释并用二氯甲烷萃取, 萃取液用盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化, 得到化合物 **3-8** (1.90 g, 收率 47.53%) 为黑褐色油状物。MS ESI 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 516, 实测值 516。

步骤 5: 将化合物 **3-8** (2.20 g, 4.27 mmol) 和化合物 **3-9** (510.93 mg, 8.54 mmol) 的四氢呋喃 (20 ml) 溶液中, 在氮气保护下加入 K_3PO_4 (1.81 g, 8.54 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (312.27 mg, 427.00 μmol)。在氮气保护下 66°C 搅拌 4 小时。将混合物通过硅藻土过滤, 滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 萃取液用盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化, 得到化合物 **3-10** (1.30 g, 收率 35.77%) 为黑褐色油状物。MS ESI 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 382, 实测值 382。

步骤 6: 在 0°C 下向化合物 **3-10** (800.00 mg, 2.10 mmol) 的 MeOH (8.00 ml) 溶液中加入硼氢化钠 (119.00 mg, 3.15 mmol)。该悬浮液在 25°C 下搅拌 1 小时。用水稀释并用二氯甲烷萃取, 萃取液用盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化, 得到化合物 **3-11** (150.00 mg, 收率 18.65%) 为黄色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ 8.07 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.42 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.69 - 3.74 (m, 4 H), 3.55 (s, 2 H), 2.83 - 2.95 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.48 (br. s., 4 H), 1.22 (t, $J=7.28$ Hz, 3 H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 384, 实测值 384。

步骤 7: 在 0°C 下向化合物 **3-11** (75.00 ml, 195.58 μmol) 的 DCM (5.00 ml) 溶液中缓慢滴加亚硫酸氯 (46.54 mg, 391.16 μmol , 28.38 μL)。该悬浮液在 20°C 下搅拌 12 小时。用水稀释并用二氯甲烷萃取, 萃取液用盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到化合物 **3-12** (70.00 mg, 粗品) 为白色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 402, 实测值 402。

步骤 8: 将化合物 **3-12** (70.00 mg, 174.16 μmol) 的 MeCN (5.00 ml) 的溶液中加入化合物 **3-13** (22.76 mg, 261.24 μmol , 22.99 μl), 将混合物在 20°C 下搅拌 2 小时, 然后加入 K_2CO_3 (48.14 mg, 348.32 μmol), 并将该混合物在 90°C 下再搅拌 2 小时。用水稀释并用二氯甲烷萃取, 萃取液用盐水和无水硫酸钠干燥后浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化, 得到化合物 **3-14** (20.00 mg, 收率 23.59%) 为黄色油状物。MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 452, 实测值 452。

步骤9: 向化合物 **3-14** (20.00 mg, 44.19 μ mol) 的 MeOH /THF /H₂O (1.00 mL, 1.00 mL, 0.5 mL) 中加入 NaOH (4.42 mg, 110.48 μ mol), 该悬浮液在 80°C 下搅拌 1 小时, 浓缩除去有机相并将混合物用 2M 稀盐酸调节 pH=5~6, 再次浓缩得到化合物 **3-15** (20.00 mg, 粗品) 为白色固体。MS ESI 计算值 C₂₆H₃₄N₂O₄ [M + H]⁺ 439, 实测值 439.

步骤10: 向化合物 **3-15** (20.00 mg, 45.60 μ mol) 和化合物 **3-16** (10.41 mg, 68.40 μ mol) 的 DMF (5 ml) 溶液中加入 DIEA (17.68 mg, 136.80 μ mol, 23.89 μ L) 和 TBTU (21.96 mg, 68.40 μ mol)。将混合物在 25°C 下搅拌 12 小时, 将粗产物通过制备型 HPLC 纯化得目标化合物 **3** (15 mg, 收率 56.82%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 7.75 (s, 1 H), 7.60 (d, *J*=8.03 Hz, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.70 - 3.76 (m, 4 H), 3.67 (br. s., 4 H), 3.58 (s, 2 H), 2.60 (br. s., 2 H), 2.50 (br. s., 4 H), 2.41 (s, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 1.69 - 1.88 (m, 1 H), 0.74 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H)。MS ESI 计算值 C₃₄H₄₄N₄O₄ [M + H]⁺ 573, 实测值 573.

对化合物 EZH2 酶的抑制活性测试(基于微型放射性同位素滤膜结合试验)

材料:

EZH2反应缓冲液; 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 0.01% Brij35, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 1 mM PMSE, 1% DMSO

SET8 and PRMT5 (non-complex) 缓冲液; 50 mM Tris-HCl (pH 8.5), 0.01% Brij35, 1 mM DTT, 1% DMSO

NSD3反应缓冲液; 50 mM Bicine (pH 8.5), 0.01% Brij35, 1 mM DTT, 1% DMSO

其它 HMTs反应缓冲液; 50 mM Tris-HCl (pH 8.5), 5 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 0.01% Brij35, 1 mM DTT, 1% DMSO

DNMT1反应缓冲液; 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 5 mM EDTA, 0.01% Brij35, 5 mM DTT, 0.1 mM PMSE, 5% glycerol, 1% DMSO

DNMTs反应缓冲液; 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 50 mM NaCl, 5 mM EDTA, 5 mM DTT, 0.1 mM PMSE, 5% glycerol, 1% DMSO

甲基供体: S-腺苷-1- [甲基-3H]甲硫氨酸(SAM)

标准反应条件;

基材: 5M组蛋白, 或0.05mg/mL HeLa细胞的核小体或从小鸡的核心组蛋白, S-腺苷基-L-[甲基-3H-]甲硫氨酸: 1 μ M

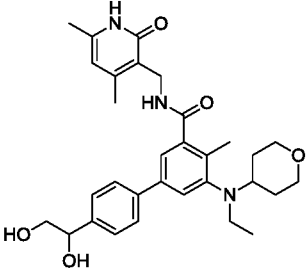
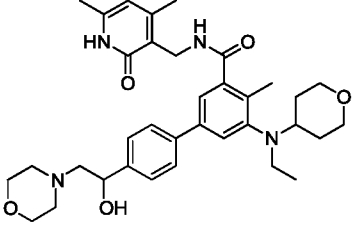
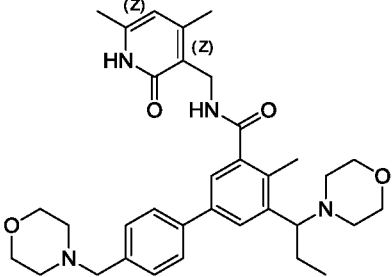
反应过程

- 1.新鲜配制所示底物的反应缓冲溶液
- 2.将指定的MT加入到底物溶液中, 轻轻混匀
- 3.将纳升(nanoliter)的化合物DMSO溶液转入到MT反应混合物中(通过用Acoustic Technology(Echo550, LabCyte Inc. Sunnyvale, CA)), 在室温下孵育10-15分钟 .
- 4.将3H-SAM加入到反应混合物中以引发反应
- 5.在30°C.孵育30分钟到1小时
- 6.将反应混合物转移到滤纸进行检测

7.使用Excel和GraphPad Prism软件IC50分析数据和曲线拟合,得到IC50.

化合物抑制活性结果见表 1。

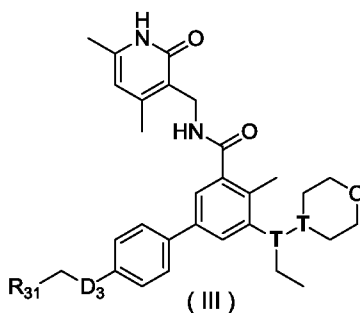
表 1 化合物抑制活性结果

实施例	结构式	EZH2 WT IC50 (nM)
1		A
2		A
3		A

A < 100 nM; 100 nM ≤ B < 1000 nM

权利要求

1. 式 (III) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,



其中,

R_{31} 选自 H、卤素、CN、OH、氨基, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 5~6 元芳基、5~12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-9} 环烷基和 3~9 元杂环烷基;

D_3 选自 $-[C(R)_2]_{1-3}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(=O)N(R)-$;

T 分别独立地选自 N 或 CH;

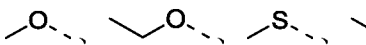
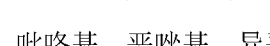
R 选自 H、OH、CN、 NH_2 、COOH、卤素, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: 5~6 元芳基、5~12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-9} 环烷基和 3~9 元杂环烷基;

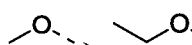
R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、COOH、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$;

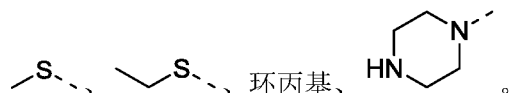
“杂”表示杂原子或杂原子团, 选自 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-S(=O)_2N(R)-$ 、 $-S(=O)N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O-N=$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 $-N(R)C(=O)N(R)-$;

以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R 选自 H、OH、CN、 NH_2 、COOH、卤素, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: 5~6 元芳基、5~6 元杂芳基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-NH-、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基-O-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环烷基。

3. 根据权利要求 2 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R 选自 H、OH、CN、 NH_2 、COOH、卤素, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: Me、Et、异丙基、环丙基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、、、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基。

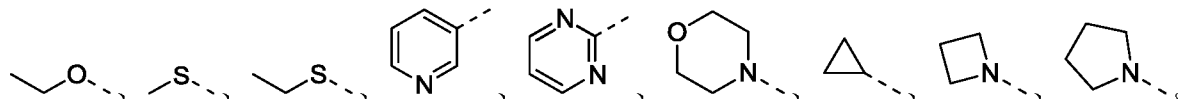
4. 根据权利要求 3 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R 选自: H、OH、CN、 NH_2 、COOH、F、Cl、Br、I、Me、Et、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、、、



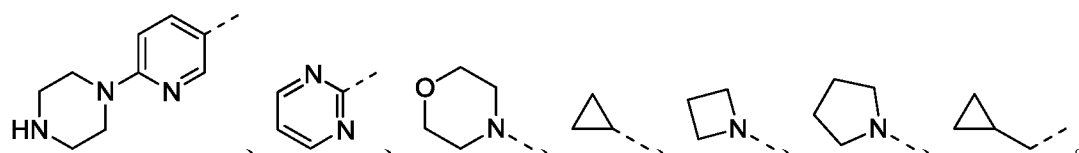
5. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R_{31} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 5~6 元芳基、5~6 元杂芳基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-NH-、N,N-二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{1-3} 烷基-O-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环烷基。

6. 根据权利要求 5 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R_{31} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: Me、Et、异丙基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、、、、、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、环丙基。

7. 根据权利要求 6 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R_{31} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: Me、Et、异丙基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、、

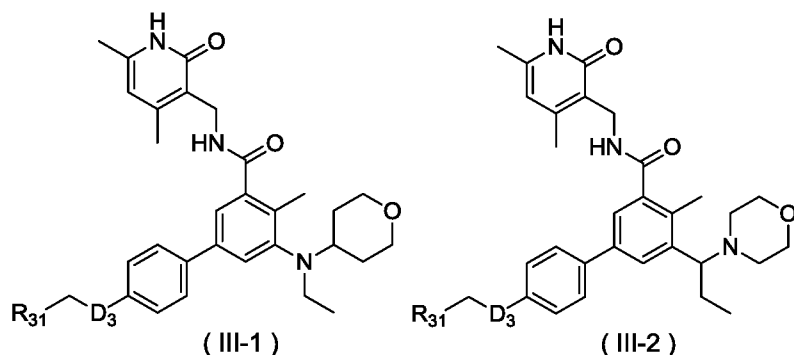


8. 根据权利要求 7 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, R_{31} 选自: H、F、Cl、Br、I、CN、OH、氨基、Me、Et、异丙基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、、、、、



9. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, D_3 选自: $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 。

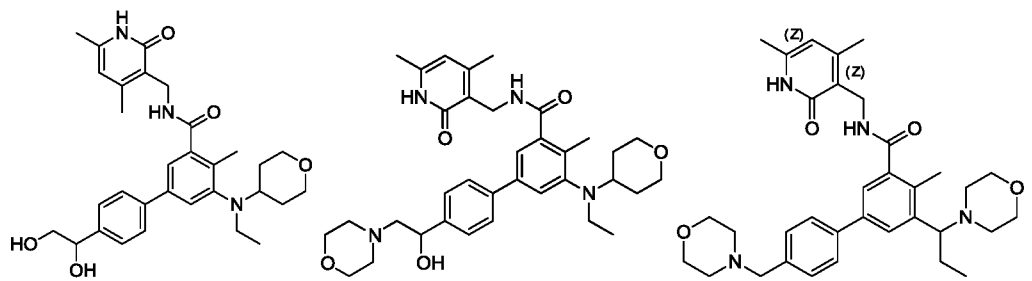
10. 根据权利要求 1~9 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其选自:



其中,

R_{31} 和 D_3 如权利要求 1~9 所定义。

11. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物, 其选自:



12. 一种药物组合物, 其含有治疗有效量的根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

13.根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗 EZH2 受体相关各种病症的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/079700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/12 (2006.01) i; C07D 213/64 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61K 31/4433 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 405/12; C07D 213/64; A61K 31/5377; A61K 31/4433

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data Base: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS

Search Terms: dihydropyridine, morpholine, EZH2, zeste, aryl, benzamide, biphenyl, pyridinyl, a structure search carried out according to formula (III) and the third compound in claim 11

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2017011590 A1 (ARVINAS INC.), 19 January 2017 (19.01.2017), description, paragraph 443, step 4	10
PX	WO 2017011371 A1 (ARVINAS INC.), 19 January 2017 (19.01.2017), description, paragraph 444	10
X	WO 2012142504 A1 (EPIZYME INC et al.), 18 October 2012 (18.10.2012), see the whole document, particularly claims 1 and 61-63, and description, page 415, table 3	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 05 July 2017 (05.07.2017)	Date of mailing of the international search report 12 July 2017 (12.07.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer FU, Wei Telephone No.: (86-10) 62086335

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/079700

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2017011590 A1	19 January 2017	US 2017037004 A1	09 February 2017
WO 2017011371 A1	19 January 2017	US 2017008904 A1	12 January 2017
WO 2012142504 A1	18 October 2012	US 9522152 B2	20 December 2016
		EP 2697199 A1	19 February 2014
		SM T201600308 B	10 November 2016
		PH 12016502132 A1	22 May 2017
		IL 228745 D0	31 December 2013
		US 2012264734 A1	18 October 2012
		PE 08632014 A1	19 July 2014
		US 2014288041 A1	25 September 2014
		HR P20161115 T1	18 November 2016
		SG 194447 A1	30 December 2013
		US 2016022693 A1	28 January 2016
		HU E028837 T2	30 January 2017
		AU 2012242595 B2	15 May 2014
		CA 2832843 A1	18 October 2012
		CN 104080769 A	01 October 2014
		JP 2014516931 A	17 July 2014
		US 8410088 B2	02 April 2013
		RS 55113 B1	30 December 2016
		EP 3150580 A1	05 April 2017
		SI 2697199 T1	28 October 2016
		BR 112013026324 A2	11 October 2016
		MX 2013011921 A	27 March 2014
		JP 5933686 B2	15 June 2016
		RU 2013150345 A	20 May 2015
		NZ 616298 A	31 March 2016
		EP 2697199 B1	08 June 2016
		DK 2697199 T3	12 September 2016
		ZA 201307539 B	25 June 2014
		AU 2012242595 A1	02 May 2013
		US 9549931 B2	24 January 2017
		US 2017119780 A1	04 May 2017
		AR 086008 A1	13 November 2013
		US 9090562 B2	28 July 2015
		LT 2697199 T	26 September 2016
		US 2013123234 A1	16 May 2013
		MX 343685 B	17 November 2016
		US 2015353494 A1	10 December 2015
		PL 2697199 T3	30 December 2016
		IL 228745 A	29 December 2016
		JP 2016147886 A	18 August 2016
		KR 20140029442 A	10 March 2014
		IL 249273 D0	31 January 2017
		US 8765732 B2	01 July 2014
		ES 2589555 T3	15 November 2016
		TW 201302704 A	16 January 2013
		PT 2697199 T	05 September 2016
		TW 1529162 B	11 April 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/079700

A. 主题的分类 C07D 405/12(2006.01)i; C07D 213/64(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/4433(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 405/12; C07D 213/64; A61K 31/5377; A61K 31/4433 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) 数据库: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS 检索词: 二氢吡啶, 吗啉, 联苯, EZH2, zeste, aryl, benzamide, biphenyl, pyridinyl, 根据式(III)和权利要求11中第三个化合物进行的结构式检索														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2017011590 A1 (ARVINAS INC) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 说明书第443段步骤4</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2017011371 A1 (ARVINAS INC) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 说明书第444段</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2012142504 A1 (EPIZYME INC等) 2012年 10月 18日 (2012 - 10 - 18) 参见全文, 特别是权利要求1, 61-63, 说明书第415页表3</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2017011590 A1 (ARVINAS INC) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 说明书第443段步骤4	10	PX	WO 2017011371 A1 (ARVINAS INC) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 说明书第444段	10	X	WO 2012142504 A1 (EPIZYME INC等) 2012年 10月 18日 (2012 - 10 - 18) 参见全文, 特别是权利要求1, 61-63, 说明书第415页表3	1-13
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	WO 2017011590 A1 (ARVINAS INC) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 说明书第443段步骤4	10												
PX	WO 2017011371 A1 (ARVINAS INC) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 说明书第444段	10												
X	WO 2012142504 A1 (EPIZYME INC等) 2012年 10月 18日 (2012 - 10 - 18) 参见全文, 特别是权利要求1, 61-63, 说明书第415页表3	1-13												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2017年 7月 5日		国际检索报告邮寄日期 2017年 7月 12日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 付伟 电话号码 (86-10)62086335												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/079700

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017011590	A1	2017年 1月 19日	US	2017037004	A1	2017年 2月 9日
WO	2017011371	A1	2017年 1月 19日	US	2017008904	A1	2017年 1月 12日
WO	2012142504	A1	2012年 10月 18日	US	9522152	B2	2016年 12月 20日
				EP	2697199	A1	2014年 2月 19日
				SM	T201600308	B	2016年 11月 10日
				PH	12016502132	A1	2017年 5月 22日
				IL	228745	D0	2013年 12月 31日
				US	2012264734	A1	2012年 10月 18日
				PE	08632014	A1	2014年 7月 19日
				US	2014288041	A1	2014年 9月 25日
				HR	P20161115	T1	2016年 11月 18日
				SG	194447	A1	2013年 12月 30日
				US	2016022693	A1	2016年 1月 28日
				HU	E028837	T2	2017年 1月 30日
				AU	2012242595	B2	2014年 5月 15日
				CA	2832843	A1	2012年 10月 18日
				CN	104080769	A	2014年 10月 1日
				JP	2014516931	A	2014年 7月 17日
				US	8410088	B2	2013年 4月 2日
				RS	55113	B1	2016年 12月 30日
				EP	3150580	A1	2017年 4月 5日
				SI	2697199	T1	2016年 10月 28日
				BR	112013026324	A2	2016年 10月 11日
				MX	2013011921	A	2014年 3月 27日
				JP	5933686	B2	2016年 6月 15日
				RU	2013150345	A	2015年 5月 20日
				NZ	616298	A	2016年 3月 31日
				EP	2697199	B1	2016年 6月 8日
				DK	2697199	T3	2016年 9月 12日
				ZA	201307539	B	2014年 6月 25日
				AU	2012242595	A1	2013年 5月 2日
				US	9549931	B2	2017年 1月 24日
				US	2017119780	A1	2017年 5月 4日
				AR	086008	A1	2013年 11月 13日
				US	9090562	B2	2015年 7月 28日
				LT	2697199	T	2016年 9月 26日
				US	2013123234	A1	2013年 5月 16日
				MX	343685	B	2016年 11月 17日
				US	2015353494	A1	2015年 12月 10日
				PL	2697199	T3	2016年 12月 30日
				IL	228745	A	2016年 12月 29日
				JP	2016147886	A	2016年 8月 18日
				KR	20140029442	A	2014年 3月 10日
				IL	249273	D0	2017年 1月 31日
				US	8765732	B2	2014年 7月 1日
				ES	2589555	T3	2016年 11月 15日
				TW	201302704	A	2013年 1月 16日
				PT	2697199	T	2016年 9月 5日
				TW	I529162	B	2016年 4月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)