



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118359604 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202410035279.0

(22) 申请日 2024.01.09

(66) 本国优先权数据

202310092940.7 2023.01.17 CN

(71) 申请人 华润医药研究院(深圳)有限公司

地址 518000 广东省深圳市龙华区观澜街
道新澜社区观光路1301-84号银星智
界三期2号楼605

(72) 发明人 闫旭 周一民 宗利斌 郑宜

刘国标 李斌 任越 陈士柱

杜佩金 刘豆

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限

公司 11314

专利代理师 程伟 刘彬娜

(51) Int. Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

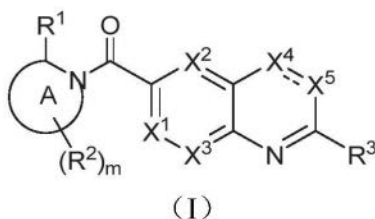
权利要求书15页 说明书56页

(54) 发明名称

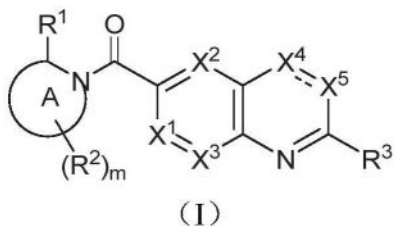
蛋白精氨酸甲基转移酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及蛋白精氨酸甲基转移酶抑制剂。具体地,本发明涉及通式(I)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物,及其作为PRMT5抑制剂的用途。该化合物及含有该化合物的药物组合物可以用于治疗和/或预防与PRMT5活性相关的疾病,例如癌症。其中通式(I)中的各基团的定义与说明书中的定义相同。



1. 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



其中:

== 为单键或双键;

环A为包含额外的0-3个选自N、O、S的杂原子的4-8元饱和或部分饱和的环;

X¹、X²、X³各自独立地选自为CR⁶或N;

X⁴和X⁵各自独立地选自CR⁷、CR⁸R⁹、N、NR⁷或C=O;

R¹和R²各自独立地选自氢或-L-Q;

Q选自氨基、羧基、羟基、烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bS(=O)R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-NR^aC(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^b、-S(=O)NR^bR^c、-S(=O)₂NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c和-S(=O)(=NR^b)R^c,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被一个或多个R⁴取代;

每个L各自独立地为键、-O-、-NR^a-、亚烷基,其中所述亚烷基任选被选自羟基、羟烷基和杂芳基的1个或多个基团所取代;

R³选自氢、氘、氨基、羟基、卤素、氰基、烷基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^b)R^c、-NR^bS(=O)R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c;其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁵取代基取代;

每个R⁴各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、杂烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_p-R^a、-OR^a、-(CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-(CH₂)_p-OC(=O)R^a、-(CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^b)R^c、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c;

每个R⁵各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、杂烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_p-R^a、-OR^a、-(CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-(CH₂)_p-OC(=O)R^a、-(CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^b)R^c、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c;

每个R⁶各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、氰基、烷基、杂烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代;

每个R⁷、R⁸、R⁹独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、杂烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_p-R^a、-OR^a、-(CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)

R^a 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ ；所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代；或者， R^7 与 R^8 或 R^9 以及其相连的原子一起形成饱和或部分饱和的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代；

R^a 选自氢、卤素、羟基、巯基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代；

R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代；或者，

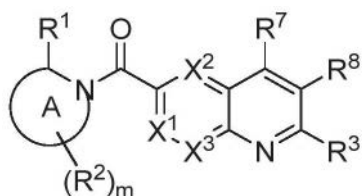
R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

p 为0至6的整数；

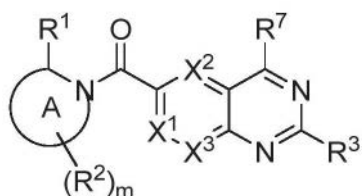
m 为1、2或3；

条件是，当环A为5-7元环且 R^7 与 R^8 或 R^9 以及其相连的原子一起形成饱和或部分饱和的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基时， X^4 和 X^5 中至少有一个为N或 NR^7 。

2. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(IIA)或(IIIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，



(IIA)

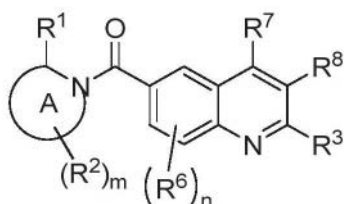


(IIB)

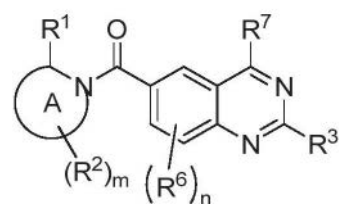
其中,环A、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 如权利要求1所定义。

3. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, X^1 、 X^2 、 X^3 之一为N,其余为 CR^6 ;优选地, X^1 、 X^3 之一为N,其余为 CR^6 ; R^6 如权利要求1所定义。

4. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(IIIA)或(IIIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



(IIIA)



(IIIB)

其中, n 为0、1、2或3;

环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 m 如权利要求1所定义。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 和 $-C(=O)NR^bR^c$; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、

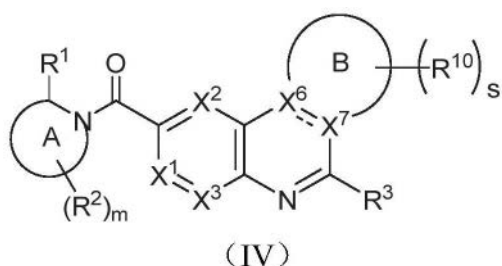
C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基的一个或多个基团所取代；

R^b、R^c、p如权利要求1所定义。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,R⁷与R⁸以及其相连的原子一起形成饱和或部分饱和的5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,所述5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、- (CH₂)_p-R^a、-OR^a、- (CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、- (CH₂)_p-OC(=O)R^a、- (CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^a)R^b、- (CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、- (CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c的一个或多个基团所取代；

R^a、R^b、R^c、p如权利要求1所定义。

7. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



其中:

==为单键或双键;

X⁶选自C、CH或N;

X⁷选自C、CH或N;

环B选自饱和或部分饱和的5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基;

每个R¹⁰各自独立地选自氢、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、- (CH₂)_p-R^a、-OR^a、- (CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、- (CH₂)_p-OC(=O)R^a、- (CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^a)R^b、- (CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、- (CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c的一个或多个基团所取代;

s为0、1、2或3;

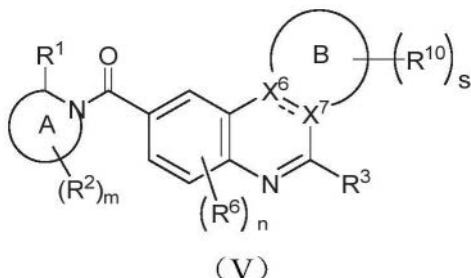
环A、X¹、X²、X³、R¹、R²、R³、R^a、R^b、R^c、p、m如权利要求1所定义;

条件是,当环A为5-7元环时,X⁶和X⁷中至少有一个为N。

8. 根据权利要求7所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, X^1 、 X^2 、 X^3 之一为N,其余为 CR^6 ;优选地, X^1 、 X^3 之一为N,其余为 CR^6 ; R^6 如权利要求1所定义。

9. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



其中:

---为单键或双键;

X^6 选自C、CH或N;

X^7 选自C、CH或N;

环B选自饱和或部分饱和的5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基;

每个 R^{10} 各自独立地选自氢、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、氧代基、 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、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代;

n 为0、1、2或3;

s 为0、1、2或3;

环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 、 m 如权利要求1所定义;

条件是,当环A为5-7元环时, X^6 和 X^7 中至少有一个为N。

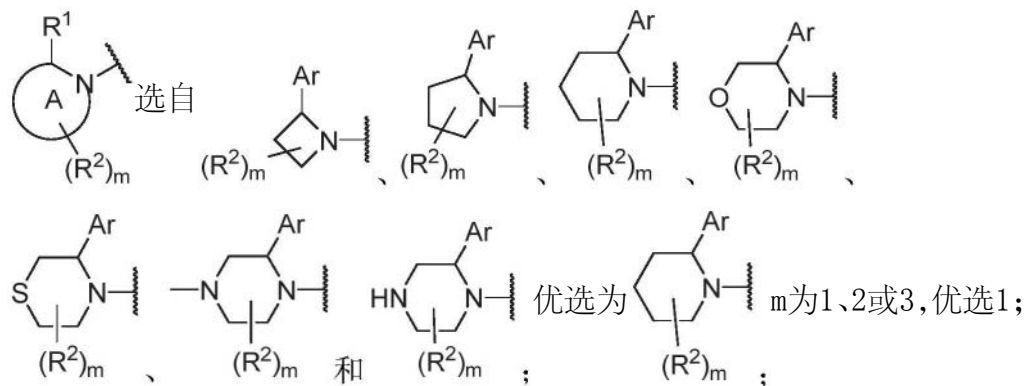
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,环A为包含额外的0-3个选自N、O、S的杂原子的4-8元饱和或部分饱和的杂环基,优选氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^1 选自 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基;所述 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-$

$(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $\text{-S}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $\text{-S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 的一个或多个基团所取代；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 如权利要求1所定义。

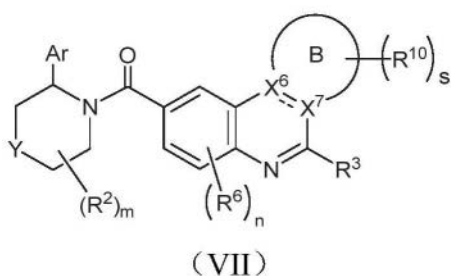
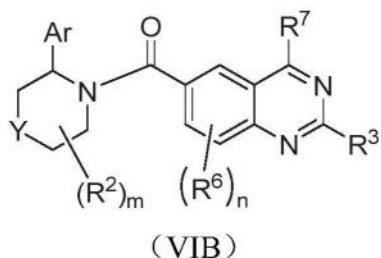
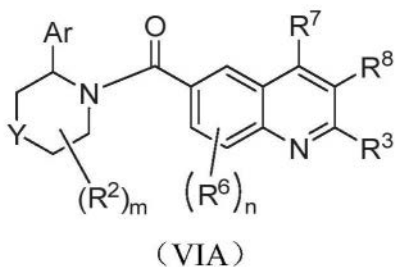
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其中,



Ar 选自 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基; 所述 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $(\text{CH}_2)_p\text{-R}^a$ 、 -OR^a 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{-S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{-S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 -SR^a 、 $\text{-S}(=\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^b$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $\text{-S}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $\text{-S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 的一个或多个基团所取代；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 如权利要求1所定义。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其为通式(VIA)、通式(VIB)或通式(VII)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



其中：

Y选自CH₂、NH、O或S；

Ar选自C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基；所述C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、- (CH₂)_p-R^a、-OR^a、- (CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、- (CH₂)_p-OC(=O)R^a、- (CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、- (CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^a)R^b、- (CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、- (CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c的一个或多个基团所取代；

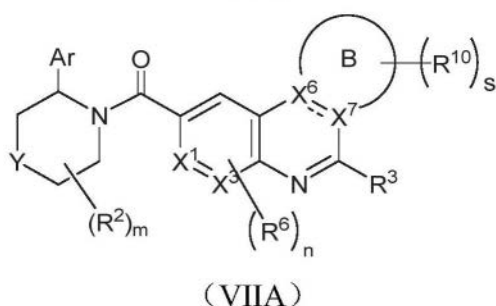
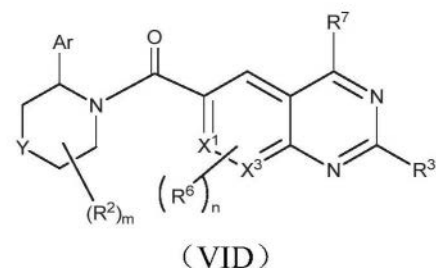
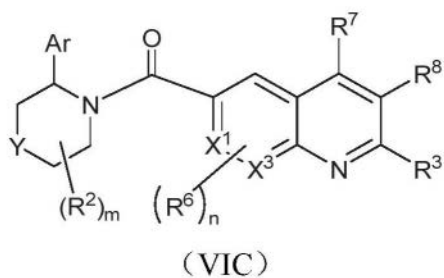
R⁶、R⁷、R⁸、n如权利要求4所定义；

==、环B、X⁶、X⁷、R¹⁰、s如权利要求9所定义；

R²、R³、R^a、R^b、R^c、p、m如权利要求1所定义；

条件是，X⁶和X⁷中至少有一个为N。

14. 根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(VIC)、通式(VID)或通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，



其中:

X^1 和 X^3 之一为N,另一个为C;

Y选自 CH_2 、NH、O或S;

Ar选自 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基;所述 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代;

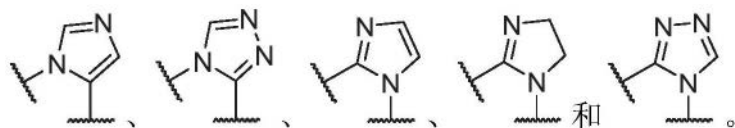
R^6 、 R^7 、 R^8 、n如权利要求4所定义;

$==$ 、环B、 X^6 、 X^7 、 R^{10} 、s如权利要求9所定义;

R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、p、m如权利要求1所定义;

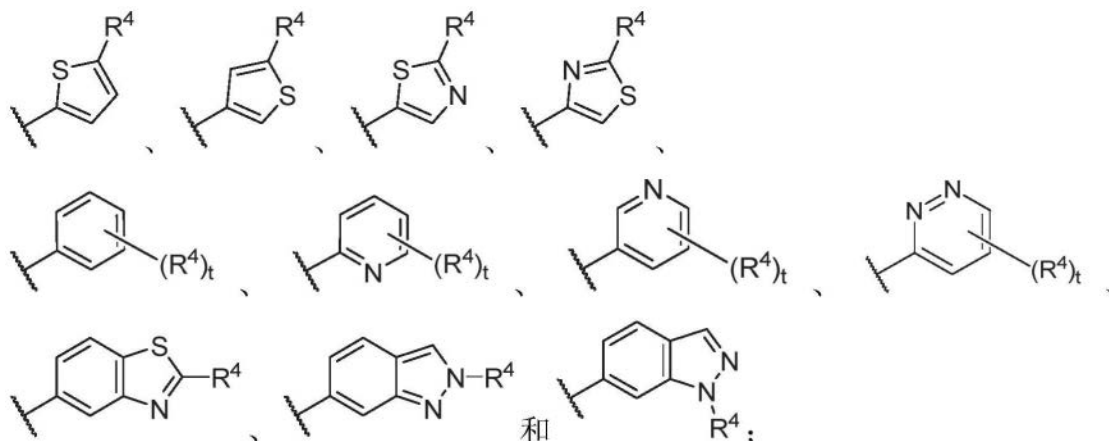
条件是, X^6 和 X^7 中至少有一个为N。

15. 根据权利要求6至14中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中环B选自



16. 根据权利要求12至14中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消

旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中Ar选自



t为0、1或2,优选1;

R⁴如权利要求1所定义。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其中,

每个R⁴各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₆环烷基、4-6元杂环基、C₆-₁₀芳基、5-10元杂芳基、-(CH₂)_n-NR^bR^c、-OR^a；

R^a选自C₃-C₆环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基,所述C₃-C₆环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基任选被选自卤素、氨基、氰基、羟基、巯基、羧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆卤代烷氧基的一个或多个基团所取代;

R^b和R^c各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₉环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,所述C₃-C₉环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基任选被选自卤素、氨基、氰基、羧基、巯基、羰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆卤代烷氧基的一个或多个基团所取代;

p为0或1。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其中, 每个 R^4 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、5-10元杂芳基、 $-NR^bR^c$; R^b 和 R^c 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,每个R²各自独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基;m为0或1,优选1。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐, 其中,

R³选自氢、氘、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₉环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^b)R^c、-NR^bS(=O)₂R^a和-S(=O)₂NR^bR^c;其中,C₃-C₉环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂

芳基任选地被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基一个或多个取代基所取代；优选地， R^3 选自氢、氘、卤素、氰基、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ ；

R^a 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基，所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基任选地被选自卤素、氨基、氰基、羟基、巯基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代；

R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基，所述 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基任选地被选自卤素、氨基、氰基、羟基、巯基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中， R^3 为氨基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中， R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 和 $-C(=O)NR^bR^c$ ；所述 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基任选地被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代。

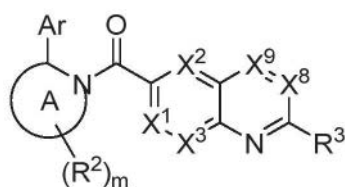
23. 根据权利要求1至22中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中， R^7 选自氢或 $-CH_2-NR^bR^c$ ， R^b 和 R^c 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中， R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 $-C(=O)NR^bR^c$ ， R^b 和 R^c 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中， R^6 为氢。

26. 根据权利要求7至25中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中， R^{10} 为氢。

27. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(VIII)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，



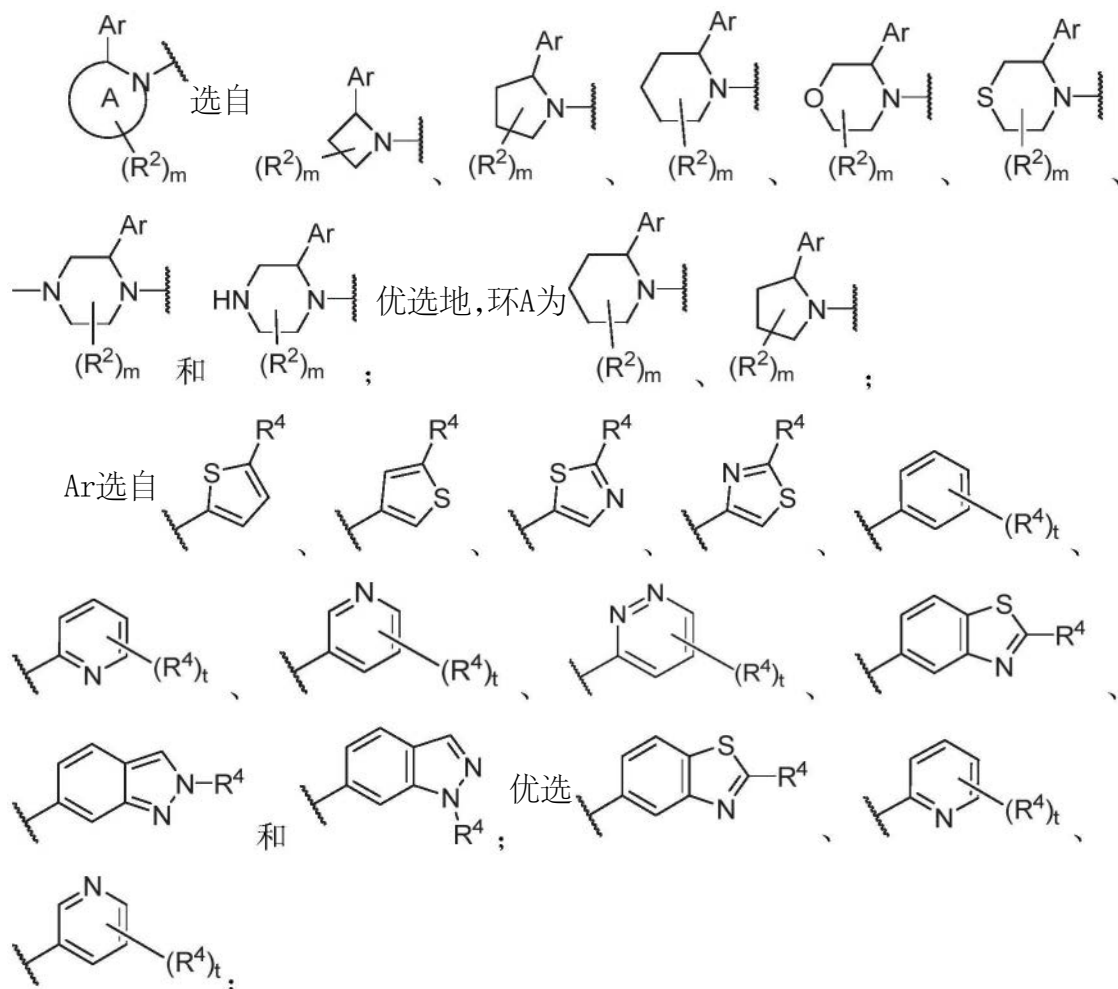
(VIII)

其中,

X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自为CR⁶或N;优选 X^1 、 X^2 、 X^3 为CR⁶;

X^8 选自CR⁹和N;

X^9 选自CR¹⁰;



R^2 选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₉环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-L-杂环基、-L-芳基、-L-杂芳基、-L-环烷基,其中所述环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选地被一个或多个R^{4a}取代;优选地, R^2 选自C₁-C₆烷基;

每个L各自独立地为键或亚甲基;

R^3 选自氢、氘、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c;优选地, R^3 选自-NH₂、-OC₁-C₆烷基;

每个R⁶各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基,优选氢;

每个R⁴独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、3-6元杂环基、C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、-OC₁-C₆卤代烷基、-NHC₁-C₆烷基、-NHC₁-C₆卤代烷基、氰基、-C₆₋₁₀芳

基、-5-10元杂芳基、-O-C₆₋₁₀芳基、-O-5-10元杂芳基、-NH-C₆₋₁₀芳基、-NH-5-10元杂芳基；优选氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-NHC₁-C₆烷基；

R⁹选自氢、氘、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c；优选地，R⁹选自C₁-C₆烷基、-C(=O)NR^bR^c；

R¹⁰选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基，优选氢；

R^{4a}选自氢、卤素、羟基、氰基、3-6元杂环基、-OC₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、-OC₁-C₆卤代烷基、-NHC₁-C₆卤代烷基、氰基、-Q-芳基、-Q-杂芳基；

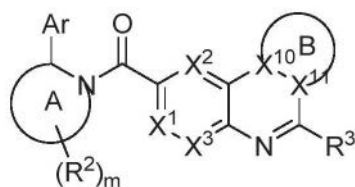
R^a选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₉环烷基和3-10元杂环基；

R^b和R^c各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₉环烷基和3-10元杂环基；

m为1、2或3，优选1；

t为0、1或2，优选0或1。

28. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(IX)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，

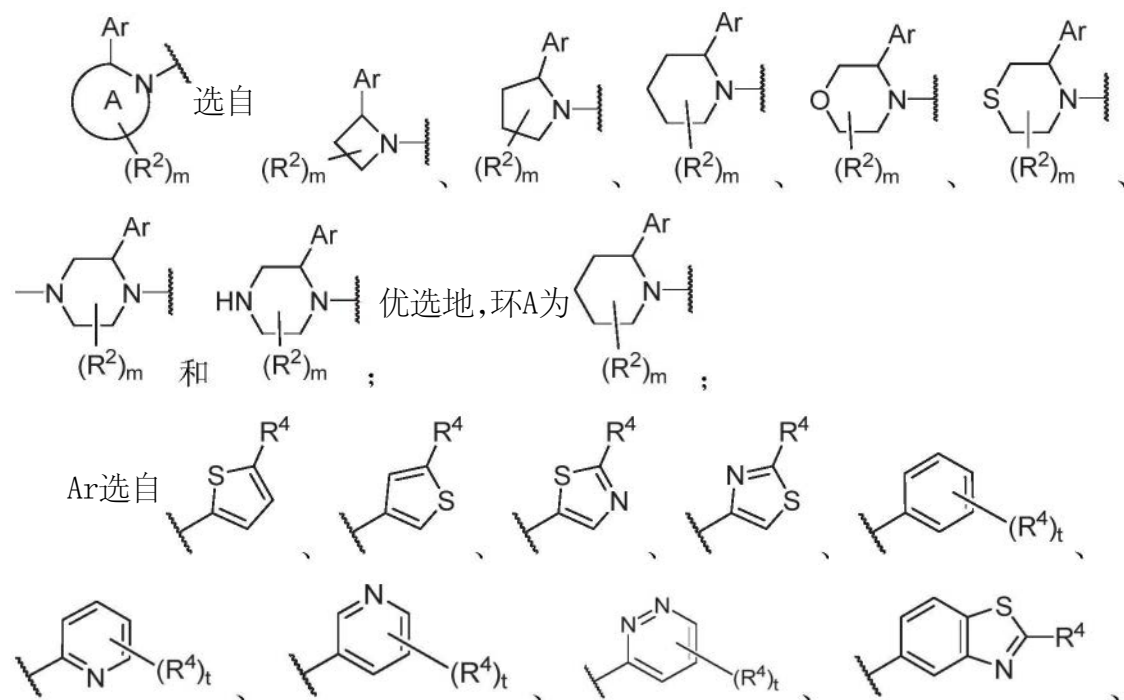


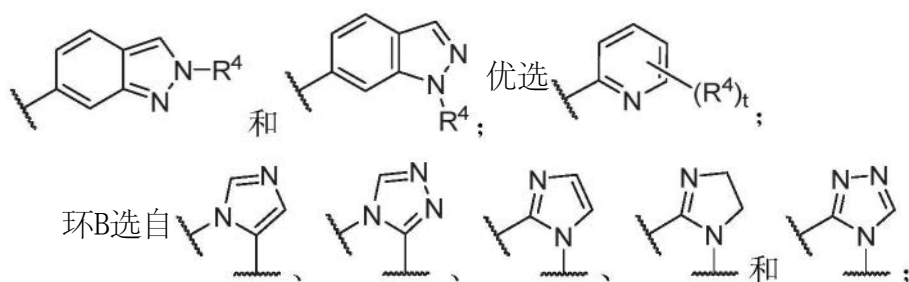
(IX)

其中，

X¹、X²、X³各自独立地选自为CR⁶或N；优选X¹、X²、X³为CR⁶；

X¹⁰和X¹¹各自独立地选自CH或N；





R^2 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、-L-杂环基、-L-芳基、-L-杂芳基、-L-环烷基,其中所述环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选地被一个或多个 R^{4a} 取代,优选地, R^2 选自 C_1 - C_6 烷基;

每个L各自独立地为键或亚甲基;

R^3 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$;优选, R^3 为 NH_2 ;

R^6 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基;优选, R^6 为氢;

每个 R^4 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、3-6元杂环基、 C_1 - C_6 烷基、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 $-OC_1$ - C_6 卤代烷基、 $-NHC_1$ - C_6 卤代烷基、氰基、 $-C_{6-10}$ 芳基、-5-10元杂芳基、- O - C_{6-10} 芳基、- O -5-10元杂芳基、 $-NH$ - C_{6-10} 芳基、 $-NH$ -5-10元杂芳基;优选 R^4 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^{4a} 选自氢、卤素、羟基、氰基、3-6元杂环基、 $-OC_1$ - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 杂烷基、 $-OC_1$ - C_3 卤代烷基、 $-NHC_1$ - C_3 卤代烷基、氰基、-Q-芳基、-Q-杂芳基;

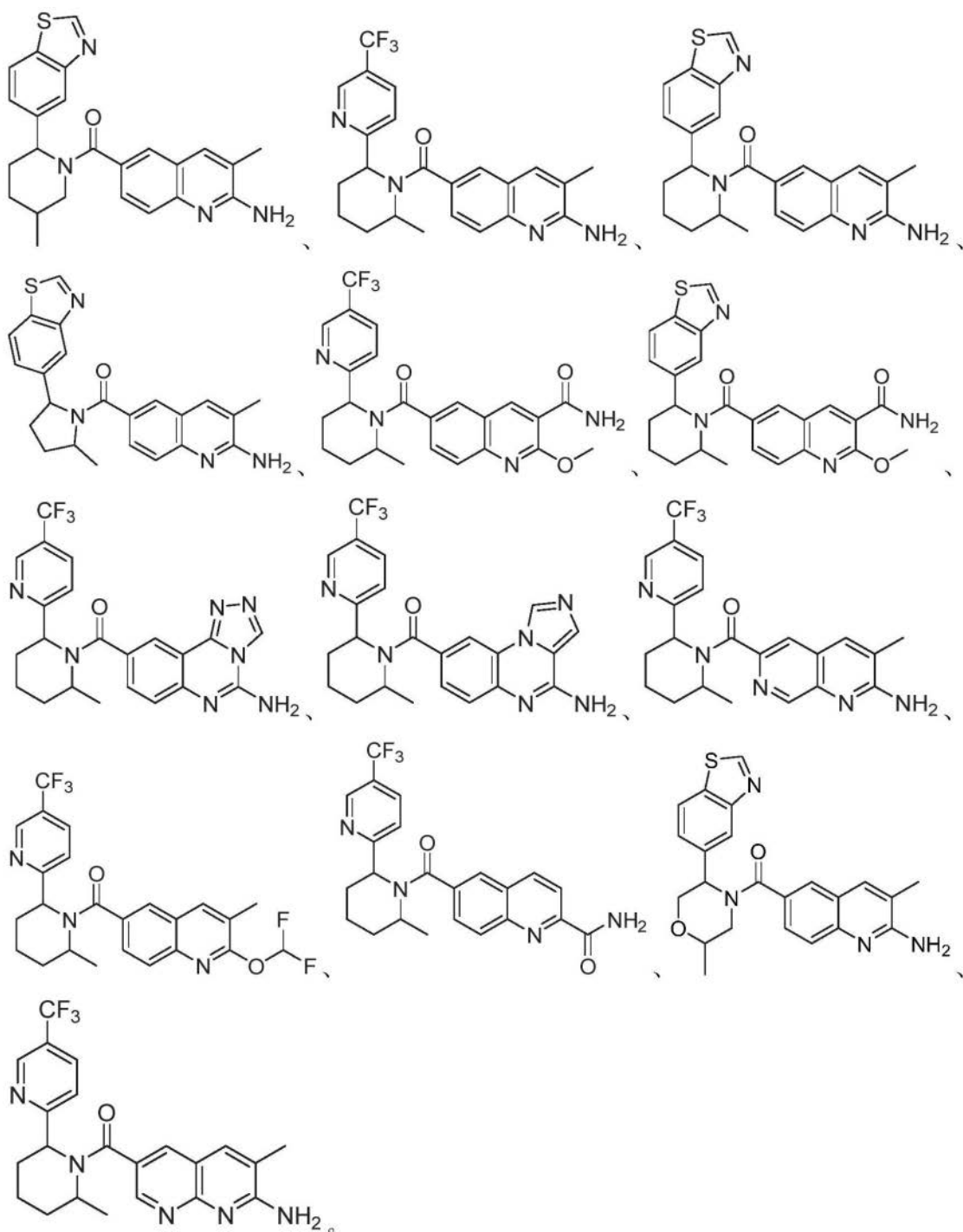
R^a 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基和3-10元杂环基;

R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基和3-10元杂环基;

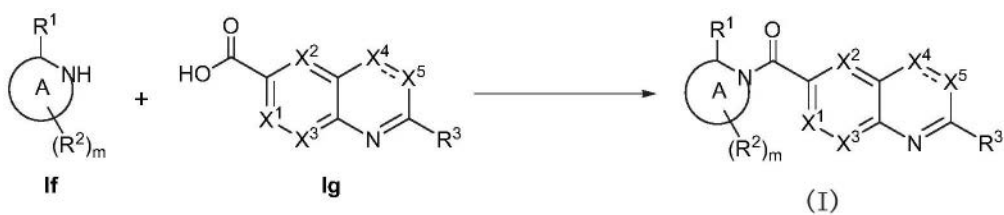
m为1、2或3,优选1;

t为0、1或2,优选1。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中所述化合物选自:



30. 根据权利要求1至29中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的制备方法, 其包含以下步骤:



在缩合试剂和碱性试剂存在下, 将化合物1f与化合物1g进行缩合反应, 得到通式(I)所

示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，

其中，所述缩合试剂优选N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐，所述碱性试剂优选N-甲基咪唑；

环A、R¹、R²、R³、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、m如权利要求1所定义。

31. 一种药物组合物，其含有根据权利要求1至29中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，以及药学上可接受的载体。

32. 根据权利要求1至29中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者根据权利要求31所述的药物组合物在制备PRMT5抑制剂中的用途。

33. 根据权利要求1至29中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者根据权利要求31所述的药物组合物在制备预防和/或治疗与PRMT5活性相关的疾病的药物中的用途。

34. 根据权利要求33所述的用途，其中所述与PRMT5活性相关的疾病选自实体瘤，例如非小细胞肺癌、间皮组织肿瘤、神经纤维肉瘤、胰腺癌。

蛋白精氨酸甲基转移酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一系列取代的喹啉类化合物、其制备方法及其含有其的药物组合物,以及其作为蛋白精氨酸甲基转移酶5 (PRMT5) 抑制剂用于在治疗和/或预防与PRMT5活性相关的疾病中的用途。

背景技术

[0002] 基因表达的表观遗传调控是蛋白质生成和细胞分化的重要生物学因素,在许多人类疾病中起着重要的致病作用。翻译后修饰是蛋白质组多样性的关键,蛋白质在一个或多个位点上的修饰可以决定其构象、亚细胞定位、与其他蛋白质的相互作用、稳定性和活性。这些翻译后修饰是由多种酶作用介导的,其中包括磷酸化、乙酰化、泛素化、甲基化和羟基化,同时也受到一些酶的负调控,如磷酸酶、去泛素化酶、去乙酰化酶和去甲基化酶等。其中精氨酸甲基化在细胞进程中发挥了重要的角色,包括细胞信号传导、基因转录、RNA加工、DNA重组和修复等。

[0003] 蛋白精氨酸甲基转移酶 (PRMTs) 通过将甲基从S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 转移到精氨酸的胍氮来催化特定精氨酸残基的甲基化,根据催化精氨酸甲基化方式的不同可将PRMTs分为三类:I型 (PRMT1、2、3、4、6和8) 催化不对称性二甲基化,II型 (PRMT5和PRMT9) 催化对称性二甲基化,而III型 (PRMT7) 催化单甲基化。其中PRMT5在细胞生长发育和稳态造血中发挥不可或缺的作用,参与神经、肌肉、造血和生殖系统干细胞的生存和更新。小鼠PRMT5敲除后胚胎致死,条件性敲除PRMT5则引起造血祖细胞缺失和致命性骨髓萎缩,而且PRMT5缺失的造血干细胞和祖细胞表现出严重的细胞因子信号通路障碍和p53上调。PRMT5与辅因子MEP50相互作用,增强与SAM和底物的结合以及甲基化活性。

[0004] PRMT5的甲基化功能通过对基因表达、mRNA剪接、DNA损伤应答、细胞因子信号通路和肿瘤免疫的调节,与肿瘤发生和发展密切相关。大量研究证实PRMT5在不同类型和侵袭性癌症中过表达,如脑胶质瘤、白血病、B细胞和T细胞淋巴瘤、转移性黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌和结肠癌等。

[0005] PRMT5通过对多种蛋白 (包括组蛋白和非组蛋白) 甲基化表观遗传调控靶基因的表达,或通过直接甲基化修饰关键信号分子发挥重要的生物学功能。PRMT5甲基化组蛋白末端精氨酸激活或抑制相关基因表达。PRMT5对组蛋白的修饰往往导致p53、ST7、NM23及Rb等抑癌基因的沉默,进而促进肿瘤的发生与发展。

[0006] 肿瘤细胞中PRMT5高表达可通过抑制组蛋白依赖的促癌因子miRNA表达促进肿瘤进展,如B细胞淋巴瘤中PRMT5抑制miR-33b/96上调周期蛋白D1和c-Myc;肺癌中PRMT5抑制miR-99上调FGFR3;AML中PRMT5抑制miR-29b上调FLT3等。PRMT5甲基化H4R3和H3R8可促进肠癌中FGFR3和e1F4E表达,以及前列腺癌中AR表达。PRMT5甲基化的H3R2参与转录激活,如招募WDR5和MLL共激活因子导致三甲基化H3K4,启动FOXP1表达以维持乳腺癌干细胞活性,并激活氧化还原相关基因的转录。PRMT5还可通过非组蛋白依赖的方式激活或抑制相关基因表达。STRAP在DNA损伤应答时招募PRMT5,甲基化p53改变其核分布及靶基因p21和PUMA表

达,PRMT5甲基化p53促进淋巴瘤形成。PRMT5还可直接甲基化E2F-1和NF-KB/P65,诱导其靶基因的表达。

[0007] PRMT5作为剪接小体的一部分在剪接体中负责pre-mRNA的剪接,可通过甲基化影响mRNA的剪接、转运和降解。Myc或PRMT5缺失导致与细胞周期阻滞或凋亡相关基因的异常剪接(外显子跳过或内含子保留)。PRMT5通过甲基化剪接因子SRSF1驱动Myc介导的淋巴瘤形成,剪接因子E2F-1也是PRMT5的重要底物。PRMT5介导的剪接可调节TIP60/KAT5促进同源重组和基因组完整性。

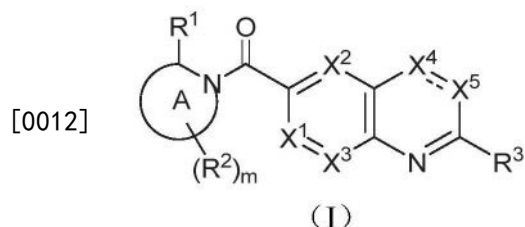
[0008] PRMT5在肿瘤驱动的生长因子信号通路中也发挥了重要的作用,PRMT5在肺癌和结肠癌中通过转录激活FGFR基因,促进肿瘤的发生发展,PRMT5还可直接精氨酸甲基化EGFR、PDGFR、TGF- β 等生长因子,这些信号通路对癌细胞的增殖、分化和生存至关重要。另外,PRMT5通过转录后修饰调控DDR复合物的组装和相关基因的表达。

[0009] 抑癌基因的缺失是肿瘤发生的关键驱动因素,在抑癌基因缺失的同时,经常导致位于肿瘤抑制基因毗邻基因的共缺失。染色体9p21位点肿瘤抑制基因CDKN2A缺失发生在15%的人类肿瘤中,同时导致MTAP这个在甲硫氨酸和腺嘌呤挽救途径中的关键酶共缺失。MTAP缺失导致MTA的浓度升高,MTA与II型甲基转移酶PRMT5的底物甲基供体SAM在结构上相似,升高的MTA与SAM竞争性与PRMT5结合,使甲基转移酶处于亚等位基因状态,易受PRMT5进一步抑制。在多种肿瘤细胞系上进行的多基因组沉默筛选发现MTAP缺失与PRMT5的依赖性之间存在很强的相关性。然而,PRMT5是一个已知的细胞必需基因,条件敲除PRMT5和siRNA干扰研究表明,正常组织中PRMT5抑制可能导致泛血球减少,不孕不育,骨骼肌萎缩,心肌肥大等副作用的发生。因此,需要新的策略来利用这种代谢脆弱性,并优先靶向MTAP缺失肿瘤中的PRMT5,同时保留正常组织中的PRMT5活性,利用MTA协同性的小分子抑制剂靶向PRMT5可以优先靶向PRMT5与MTA的结合态,而在MTAP缺失的肿瘤细胞中,MTA结合态的PRMT5有更多的富集,提供优于正常细胞的治疗窗。

发明内容

[0010] 本发明人经过潜心研究,设计合成了一系列取代的喹啉类化合物,并对其进行了PRMT5活性的筛选,研究结果显示该类化合物是PRMT5/MTA复合物的一种强效选择性抑制剂,对MTAP缺失细胞有选择性抑制作用,并且可以被开发为治疗和/或预防与PRMT5活性相关的疾病的药物。

[0011] 因此,本发明的目的为提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0013] 其中:

[0014] ==为单键或双键;

[0015] 环A为包含额外的0-3个选自N、O、S的杂原子的4-8元饱和或部分饱和的环;

- [0016] X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自为 CR^6 或N；
- [0017] X^4 和 X^5 各自独立地选自 CR^7 、 CR^8R^9 、N、 NR^7 或 $C=O$ ；
- [0018] R^1 和 R^2 各自独立地选自氢或-L-Q；
- [0019] Q选自氨基、羧基、羟基烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)(=NR^b)R^c$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被一个或多个 R^4 取代；
- [0020] 每个L各自独立地为键、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、亚烷基，其中所述亚烷基任选被选自羟基、羟烷基和杂芳基的1个或多个基团所取代；
- [0021] R^3 选自氢、氘、氨基、羟基、卤素、氰基、烷基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^b)R^c$ 、 $-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ ；其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代基取代；
- [0022] 每个 R^4 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、杂烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ ；
- [0023] 每个 R^5 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、杂烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ ；
- [0024] 每个 R^6 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代；
- [0025] 每个 R^7 、 R^8 、 R^9 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、杂烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ ；所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代；或者， R^7 与 R^8 或 R^9 以及其相连的原子一起形成饱和或部分饱和的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、

OR^a 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代；

[0026] R^a 选自氢、卤素、羟基、巯基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代。

[0027] R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团所取代;或者,

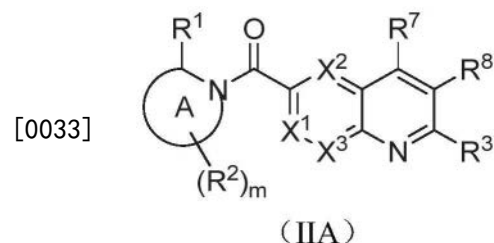
[0028] R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成含氮杂环基,所述含氮杂环基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0029] p 为0至6的整数;

[0030] m 为1、2或3;

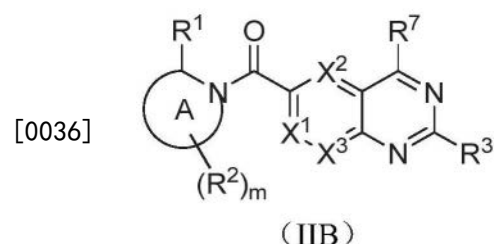
[0031] 条件是,当环A为5-7元环且 R^7 与 R^8 或 R^9 以及其相连的原子一起形成饱和或部分饱和的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基时, X^4 和 X^5 中至少有一个为N或 NR^7 。

[0032] 在一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0034] 其中,环A、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 m 如通式(I)所定义。

[0035] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(IIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0037] 其中,环A、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 m 如通式(I)所定义。

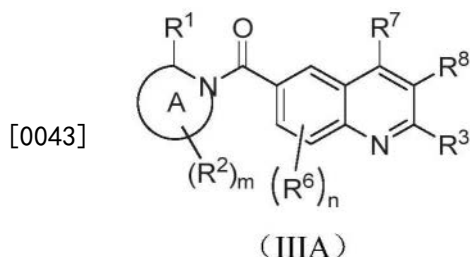
[0038] 在一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, X^1 、 X^2 、 X^3 均为 CR^6 , R^6 如通式(I)所定义。

[0039] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, X^1 、 X^2 、 X^3 之一为N,其余为 CR^6 , R^6 如通式(I)所定义。

[0040] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, X^1 、 X^2 、 X^3 之一为 CR^6 ,其余为N, R^6 如通式(I)所定义。

[0041] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, X^1 、 X^2 、 X^3 之一为N,其余为 CR^6 ;优选地, X^1 、 X^3 之一为N,其余为 CR^6 ; R^6 如通式(I)所定义。

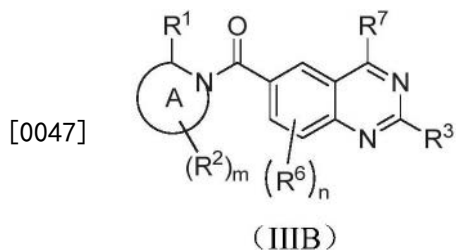
[0042] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)或通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0044] 其中, n 为0、1、2或3;

[0045] 环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 m 如通式(I)所定义。

[0046] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)或通式(IIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(IIIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0048] 其中, n 为0、1、2或3;

[0049] 环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 m 如通式(I)所定义。

[0050] 在一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对

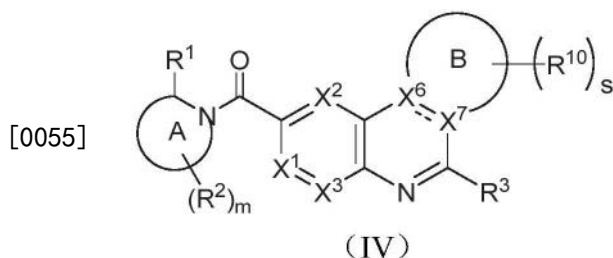
映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 和 $-C(=O)NR^bR^c$;所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基的一个或多个基团所取代;

[0051] R^b 、 R^c 、 p 如通式(I)所定义。

[0052] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^7 与 R^8 以及其相连的原子一起形成饱和或部分饱和的5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,所述5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、 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、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代;

[0053] R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 如通式(I)所定义。

[0054] 在一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)或通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0056] 其中:

[0057] $==$ 为单键或双键;

[0058] X^6 选自C、CH或N;

[0059] X^7 选自C、CH或N;

[0060] 环B选自饱和或部分饱和的5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基;

[0061] 每个 R^{10} 各自独立地选自氢、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、氧代基、 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、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-$

$(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 的一个或多个基团所取代；

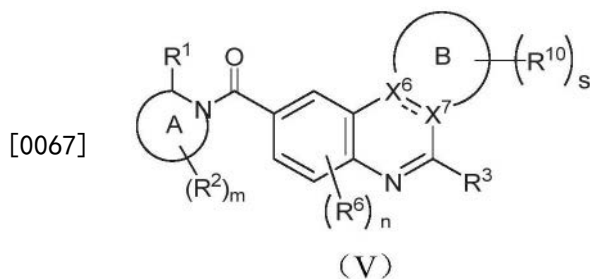
[0062] s 为0、1、2或3；

[0063] 环A、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 、 m 如通式(I)所定义；

[0064] 条件是，当环A为5-7元环时， X^6 和 X^7 中至少有一个为N。

[0065] 在一个优选的实施方案中，本发明所述的通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中， X^1 、 X^2 、 X^3 之一为N，其余为 CR^6 ；优选地， X^1 、 X^3 之一为N，其余为 CR^6 ； R^6 如权利要求1所定义。

[0066] 在另一个具体的实施方案中，本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，



[0068] 其中：

[0069] $==$ 为单键或双键；

[0070] X^6 选自C、CH或N；

[0071] X^7 选自C、CH或N；

[0072] 环B选自饱和或部分饱和的5-6元环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基；

[0073] 每个 R^{10} 各自独立地选自氢、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、氧代基、 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、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 的一个或多个基团所取代；

[0074] n 为0、1、2或3；

[0075] s 为0、1、2或3；

[0076] 环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 、 m 如通式(I)所定义；

[0077] 条件是，当环A为5-7元环时， X^6 和 X^7 中至少有一个为N。

[0078] 在一个优选的实施方案中，本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其中，环A为包含额外的0-3个选自N、O、S的杂原子的4-8元饱和或部分饱和的杂环基，优选氮杂环丁烷基、吡咯烷基、

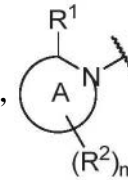
哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基。

[0079] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^1 选自 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基;所述 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代;

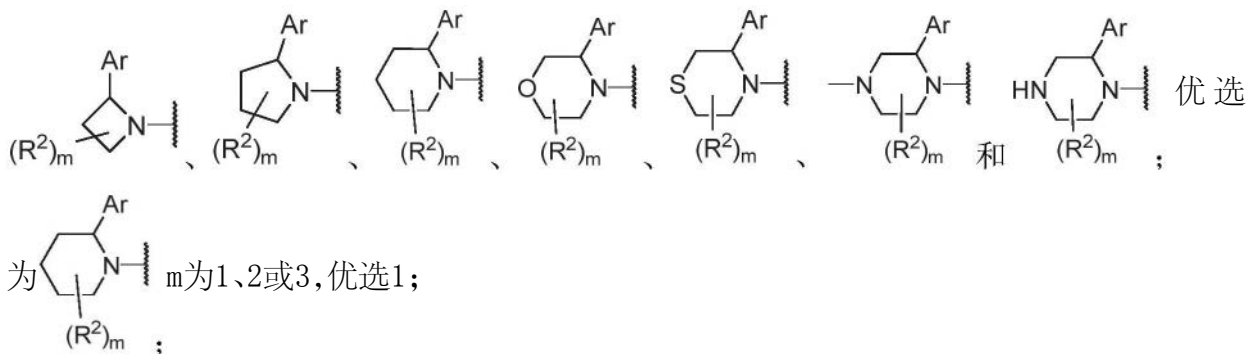
[0080] R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 如通式(I)所定义。

[0081] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋

体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,



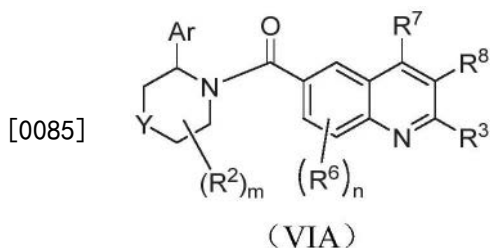
选自



[0082] Ar 选自 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基;所述 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代;

[0083] R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 如通式(I)所定义。

[0084] 在一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(VIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0086] 其中:

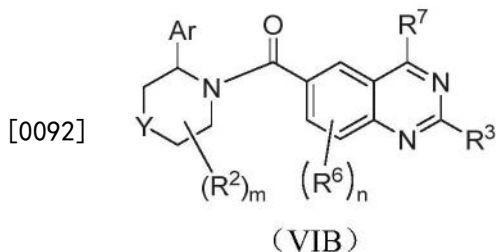
[0087] Y选自CH₂、NH、O或S;

[0088] Ar选自C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基;所述C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-(CH₂)_p-R^a、-OR^a、-(CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-(CH₂)_p-OC(=O)R^a、-(CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^a)R^b、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c的一个或多个基团所取代;

[0089] R⁶、R⁷、R⁸、n如通式(IIIA)所定义;

[0090] R²、R³、R^a、R^b、R^c、p、m如通式(I)所定义。

[0091] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIB)、通式(IIIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(VIB)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0093] 其中:

[0094] Y选自CH₂、NH、O或S;

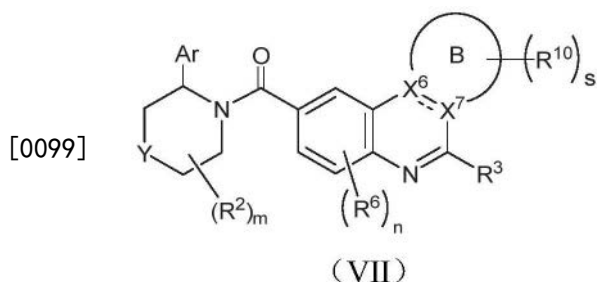
[0095] Ar选自C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基;所述C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-(CH₂)_p-R^a、-OR^a、-(CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-(CH₂)_p-OC(=O)R^a、-(CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^a)R^b、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c的一个或多个基团所取代;

[0096] R⁶、R⁷、n如通式(IIIB)所定义;

[0097] R²、R³、R^a、R^b、R^c、p、m如通式(I)所定义。

[0098] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IV)、通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、

或其可药用盐,其为通式(VII)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0100] 其中:

[0101] Y选自CH₂、NH、O或S;

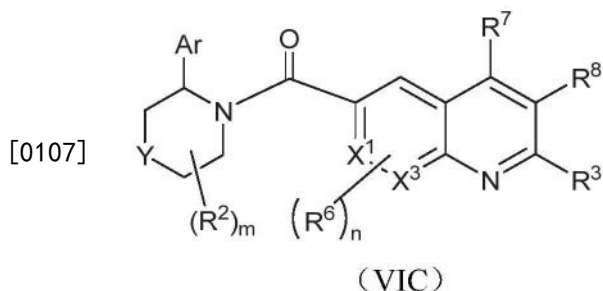
[0102] Ar选自C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基;所述C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-(CH₂)_p-R^a、-OR^a、-(CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-(CH₂)_p-OC(=O)R^a、-(CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=O)(=NR^a)R^b、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)NR^bR^c和-S(=O)₂NR^bR^c的一个或多个基团所取代;

[0103] ==、环B、X⁶、X⁷、R¹⁰、s、n如通式(V)所定义;

[0104] R²、R³、R⁶、R^a、R^b、R^c、p、m如通式(I)所定义;

[0105] 条件是,X⁶和X⁷中至少有一个为N。

[0106] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(VIC)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0108] 其中:

[0109] X¹和X³之一为N,另一个为C;

[0110] Y选自CH₂、NH、O或S;

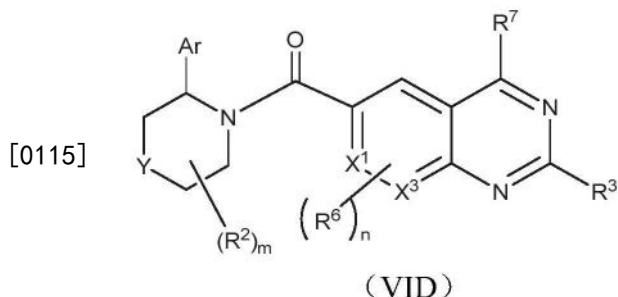
[0111] Ar选自C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基;所述C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-(CH₂)_p-R^a、-OR^a、-(CH₂)_p-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-(CH₂)_p-OC(=O)R^a、-(CH₂)_p-OC(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)R^a、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)OR^a、-C(=O)NR^bR^c、-(CH₂)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-SR^a、-S(=

O) ($=\text{NR}^a$) R^b 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 的一个或多个基团所取代；

[0112] R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 如通式(IIIA)所定义；

[0113] R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 、 m 如通式(I)所定义。

[0114] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(VID)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0116] 其中:

[0117] X^1 和 X^3 之一为N,另一个为C;

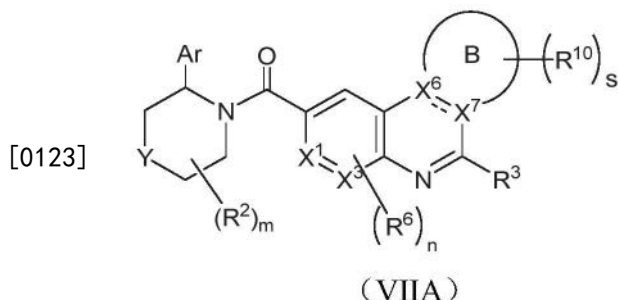
[0118] Y选自 CH_2 、NH、O或S;

[0119] Ar选自 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基;所述 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 的一个或多个基团所取代;

[0120] R^6 、 R^7 、 n 如通式(IIIB)所定义;

[0121] R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 p 、 m 如通式(I)所定义。

[0122] 在另一个具体的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IV)、通式(V)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,



[0124] 其中: X^1 和 X^3 之一为N,另一个为C;

[0125] Y选自 CH_2 、NH、O或S;

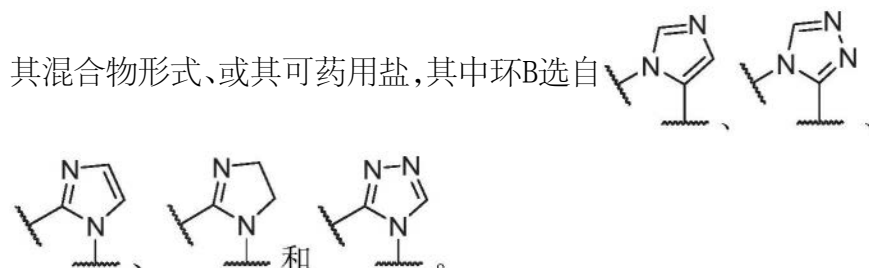
[0126] Ar选自 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基;所述 C_{6-10} 芳基或5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)(=NR^a)R^b$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_p-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)NR^bR^c$ 和 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 的一个或多个基团所取代;

[0127] $==$ 、环B、 X^6 、 X^7 、 R^{10} 、s、n如通式(V)所定义;

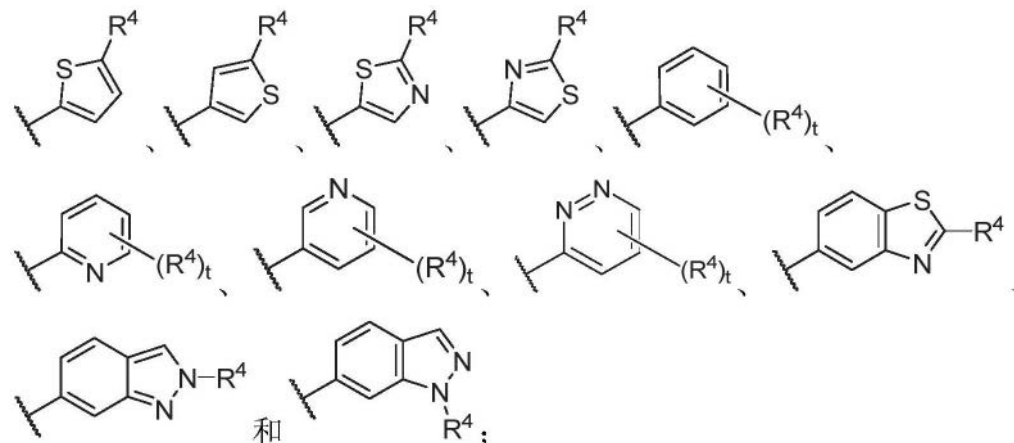
[0128] R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、p、m如通式(I)所定义;

[0129] 条件是, X^6 和 X^7 中至少有一个为N。

[0130] 在一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(IV)、通式(V)、通式(VII)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或



[0131] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VII)、通式(VIC)、通式(VID)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中Ar选自



[0132] t为0、1或2,优选1;

[0133] R^4 如通式(I)所定义。

[0134] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VII)、通式(VIC)、通式(VID)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,

[0135] 每个 R^4 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、4-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、-

$(\text{CH}_2)_p - \text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$;

[0136] R^a 选自 C_3 - C_6 环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基,所述 C_3 - C_6 环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基任选被选自卤素、氨基、氰基、羟基、巯基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代;

[0137] R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基,所述 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基任选被选自卤素、氨基、氰基、羟基、巯基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代;

[0138] p 为0或1。

[0139] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VII)、(VIC)、通式(VID)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,每个 R^4 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$; R^b 和 R^c 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0140] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VII)、(VIC)、通式(VID)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,每个 R^2 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基; m 为0或1,优选1。

[0141] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VII)、(VIC)、通式(VID)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中,

[0142] R^3 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^b)\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$;其中, C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基一个或多个取代基所取代;优选地, R^3 选自氢、氘、卤素、氰基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

[0143] R^a 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基,所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基任选被选自卤素、氨基、氰基、羟基、巯基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代;

[0144] R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基,所述 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基任选被选自卤素、氨基、氰基、羟基、巯基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代

烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代。

[0145] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VII)、通式(VIC)、通式(VID)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^3 为氨基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基。

[0146] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VIC)、通式(VID)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、5-6元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-(CH_2)_p-NR^bR^c$ 和 $-C(=O)NR^bR^c$;所述 C_3 - C_6 环烷基、5-6元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-10元杂芳基任选被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个基团所取代。

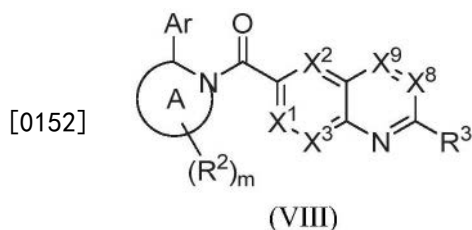
[0147] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIB)、通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VIC)、通式(VID)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^7 选自氢或 $-CH_2-NR^bR^c$, R^b 和 R^c 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基。

[0148] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIIA)、通式(VIA)、通式(VIC)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^8 选自 C_1 - C_6 烷基或 $-C(=O)NR^bR^c$, R^b 和 R^c 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基。

[0149] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(I)、通式(IIA)、通式(IIIA)、通式(IIB)、通式(IIIB)、通式(IV)、通式(V)、通式(VIA)、通式(VIB)、通式(VII)、通式(VIC)、通式(VID)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^6 为氢。

[0150] 在另一个优选的实施方案中,本发明所述的通式(IV)、通式(V)、通式(VII)、通式(VIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其中, R^{10} 为氢。

[0151] 在本发明一些优选的实施方案中,根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(VIII)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,

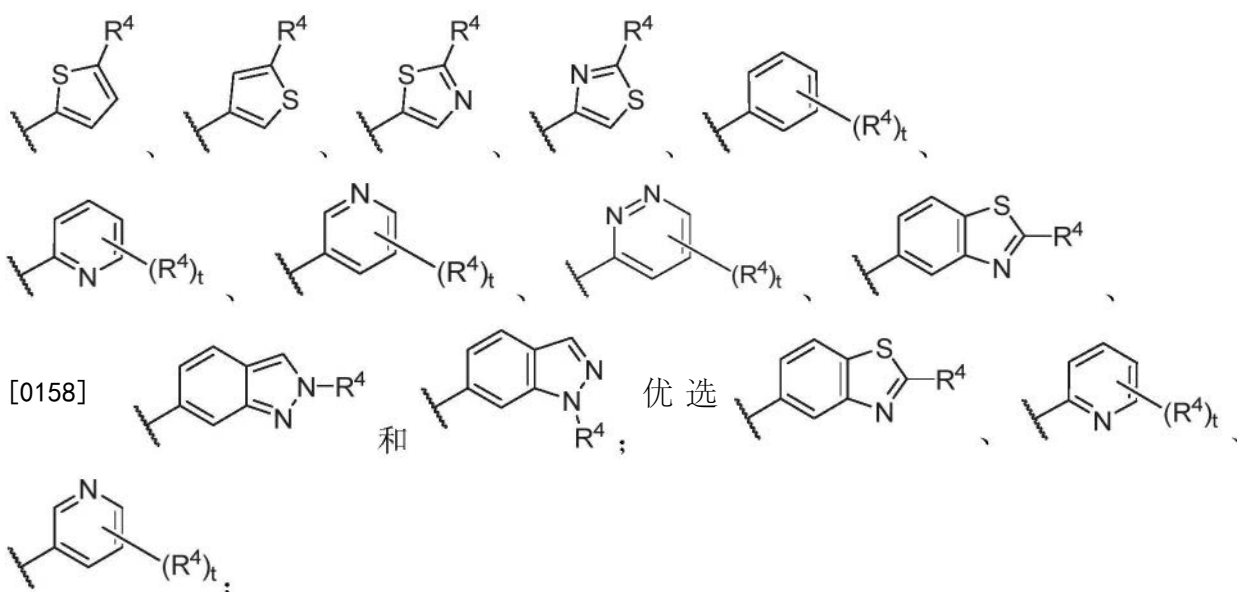
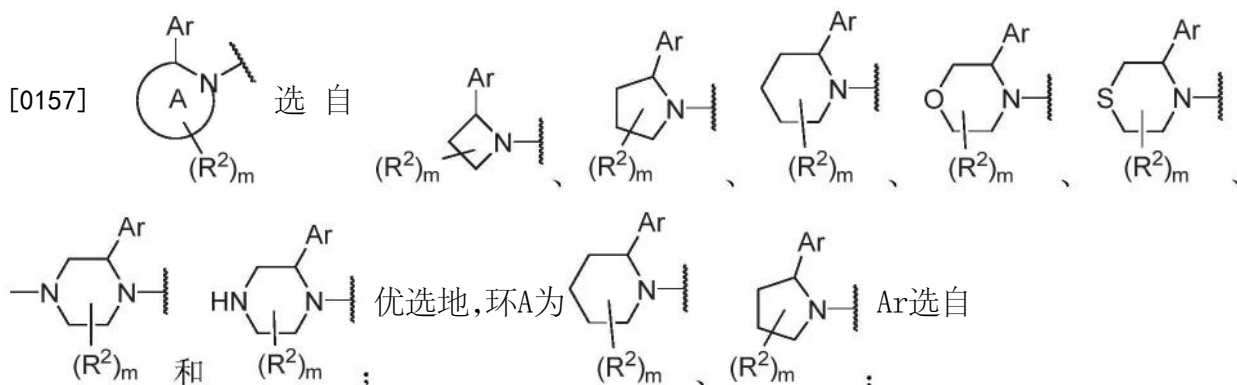


[0153] 其中,

[0154] X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自为 CR^6 或N;优选 X^1 、 X^2 、 X^3 为 CR^6 ;

[0155] X^8 选自 CR^9 和N;

[0156] X^9 选自 CR^{10} ;

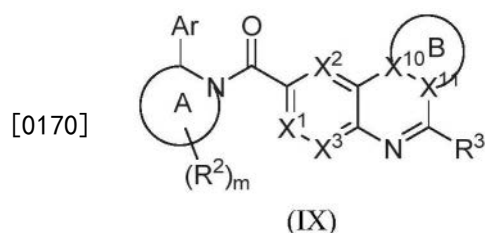


[0166] R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基和3-10元杂环基；

[0167] m 为1、2或3，优选1；

[0168] t 为0、1或2，优选0或1。

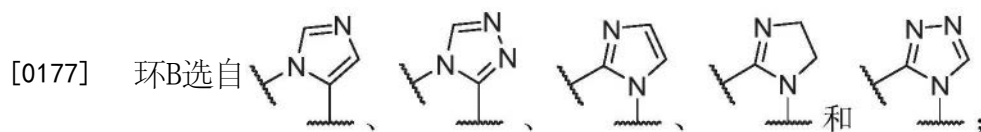
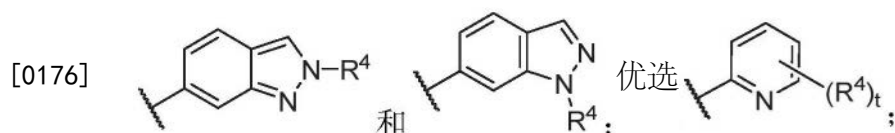
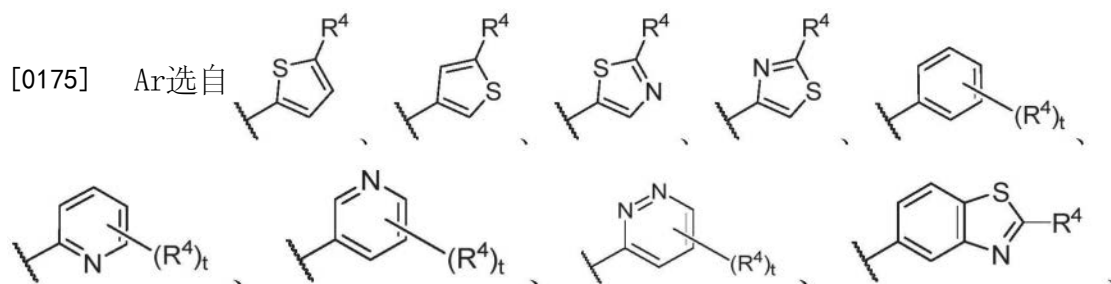
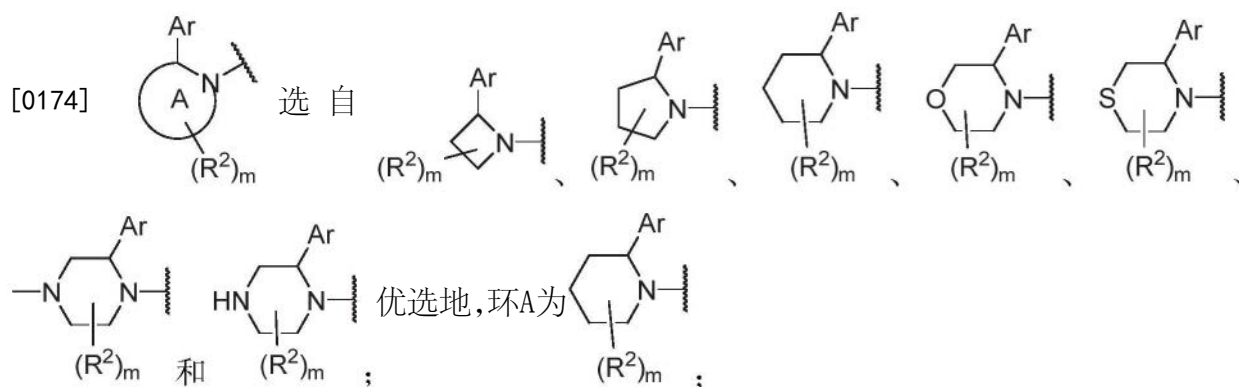
[0169] 在本发明一些优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(IX)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐，



[0171] 其中，

[0172] X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自为 CR^6 或N；优选 X^1 、 X^2 、 X^3 为 CR^6 ；

[0173] X^{10} 和 X^{11} 各自独立地选自CH或N；



[0178] R^2 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_9 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、-L-杂环基、-L-芳基、-L-杂芳基、-L-环烷基，其中所述环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任

选地被一个或多个 R^{4a} 取代,优选地, R^2 选自 C_1 - C_6 烷基;

[0179] 每个L各自独立地为键或亚甲基;

[0180] R^3 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$;优选, R^3 为 NH_2 ;

[0181] R^6 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基;优选, R^6 为氢;

[0182] 每个 R^4 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、3-6元杂环基、 C_1 - C_6 烷基、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 $-OC_1$ - C_6 卤代烷基、 $-NHC_1$ - C_6 卤代烷基、氰基、 $-C_{6-10}$ 芳基、-5-10元杂芳基、-O- C_{6-10} 芳基、-O-5-10元杂芳基、-NH- C_{6-10} 芳基、-NH-5-10元杂芳基;优选 R^4 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0183] R^{4a} 选自氢、卤素、羟基、氰基、3-6元杂环基、 $-OC_1$ - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 杂烷基、 $-OC_1$ - C_3 卤代烷基、 $-NHC_1$ - C_3 卤代烷基、氰基、-Q-芳基、-Q-杂芳基;

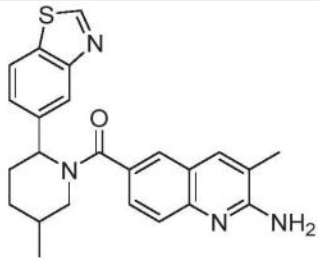
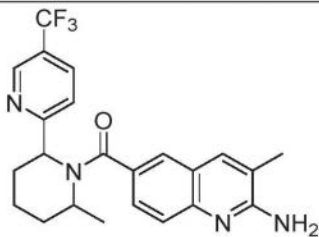
[0184] R^a 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基和3-10元杂环基;

[0185] R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基和3-10元杂环基;

[0186] m为1、2或3,优选1;

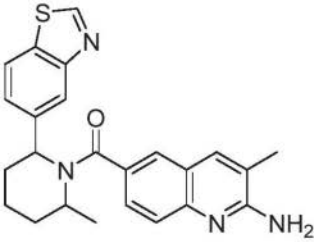
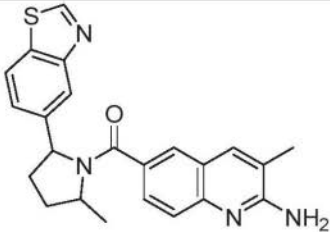
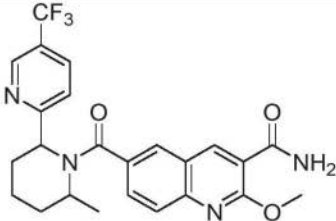
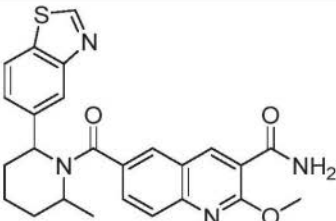
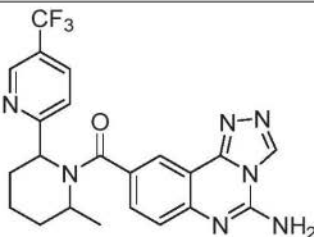
[0187] t为0、1或2,优选1。

[0188] 本发明的典型化合物,包括但不限于:

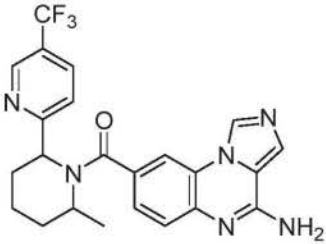
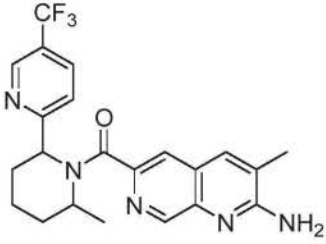
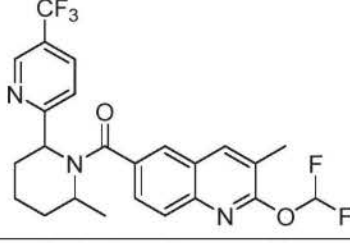
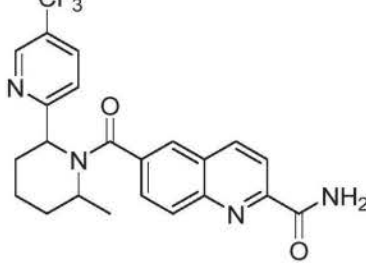
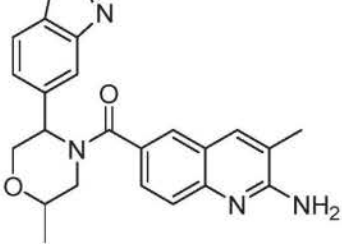
实施例编号	结构与命名
1	
	(2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮
2	
	(2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮

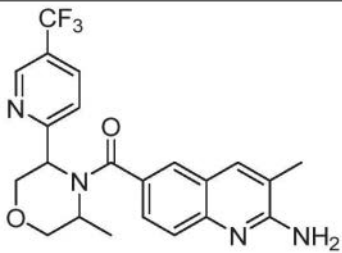
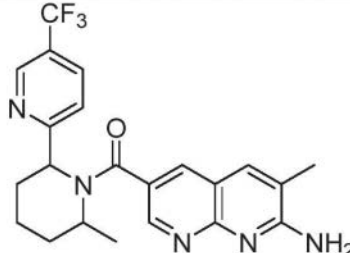
[0189]

[0190]

3	
	(2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-(苯并[d]噻唑-5-基)-6-甲基哌啶-1-基)甲酮
4	
	(2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基吡咯烷-1-基)甲酮
5	
	2-甲氧基-6-(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)喹啉-3-甲酰胺
6	
	6-(2-(苯并[d]噻唑-5-基)-6-甲基哌啶-1-羰基)-2-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
7	
	(5-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮

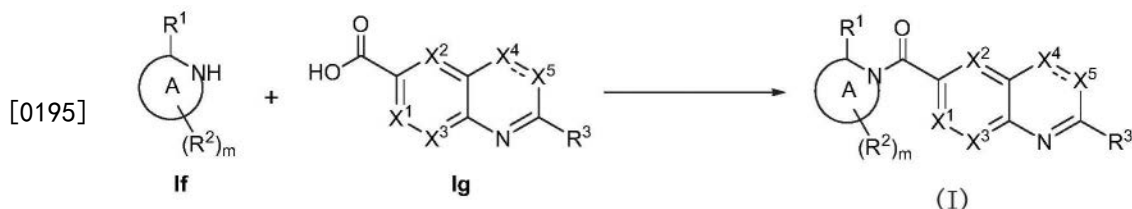
[0191]

8	 <p>(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹啉-8-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮</p>
9	 <p>(2-氨基-3-甲基-1,7-萘啶-6-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮</p>
10	 <p>(2-(二氟甲氧基)-3-甲基喹啉-6-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮</p>
11	 <p>6-(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)喹啉-2-甲酰胺</p>
12	 <p>(2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(5-(苯并[d]噻唑-5-基)-2-甲基吗啉基)甲酮</p>

13	 (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉基)甲酮
14	 (7-氨基-6-甲基-1,8-萘啶-3-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0193] 其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐。

[0194] 本发明另一方面提供根据本发明所述的通式(I) 通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐的制备方法,其包含以下步骤:



[0196] 在缩合试剂和碱性试剂存在下,将化合物1f与化合物1g进行缩合反应,得到通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,

[0197] 其中,所述缩合试剂优选N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐,所述碱性试剂优选N-甲基咪唑;

[0198] 环A、R¹、R²、R³、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、m如通式(I)所定义。

[0199] 本发明另一方面提供一种药物组合物,其含有根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐,以及药学上可接受的载体。

[0200] 本发明进一步提供根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者含有其的药物组合物在制备PRMT5抑制剂中的用途。

[0201] 本发明进一步提供根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋

体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者含有其的药物组合物在制备预防和/或治疗与PRMT5活性相关的疾病的药物中的用途。

[0202] 本发明进一步提供根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者含有其的药物组合物，其用作药物。

[0203] 本发明进一步提供根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者含有其的药物组合物，其用作PRMT5抑制剂。

[0204] 本发明进一步提供根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者含有其的药物组合物，其用于预防和/或治疗与PRMT5活性相关的疾病。

[0205] 本发明进一步提供一种抑制PRMT5的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者含有其的药物组合物。

[0206] 本发明进一步提供一种预防和/或治疗与PRMT5活性相关的疾病的方法，其包括向有需要的受试者施用预防或治疗有效量的根据本发明所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或者含有其的药物组合物。

[0207] 在本发明的一个优选的实施方案中，根据本发明所述的与PRMT5活性相关的疾病可以为实体瘤，例如非小细胞肺癌、间皮组织肿瘤、神经纤维肉瘤、胰腺癌等。

[0208] 按照本发明所属领域的常规方法，本发明化合物可以与酸生成药学上可接受的酸式加成盐。所述酸包括无机酸和有机酸，特别优选盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、草酸、酒石酸、苯甲酸等。

[0209] 按照本发明所属领域的常规方法，本发明化合物可以与碱生成药学上可接受的碱式加成盐。所述碱包括无机碱和有机碱，可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、氨丁三醇等，可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠等。

[0210] 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长时间物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

[0211] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊,或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0212] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂,例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂,或烯化氧与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy cetanol),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

[0213] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油混悬液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α -生育酚保存这些组合物。

[0214] 通过加入水,适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒可以提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂如上所述。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

[0215] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油,或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,例如大豆卵磷脂,和由脂肪酸和己糖醇衍生的酯或偏酯,例如山梨坦单油酸酯,和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物,例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制的糖浆和酞剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

[0216] 本发明的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒和溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。

[0217] 本发明的药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中制备的溶液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外,脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

[0218] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下

为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

[0219] 本领域技术人员熟知,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定于以下因素:所用特定化合物的活性、病人的年龄、病人的体重、病人的健康状况、病人的行被、病人的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等。另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0220] 本发明可以含有通式(I)所示的化合物,及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成分,与药学上可接受的载体或赋型剂混合制备成组合物,并制备成临床上可接受的剂型。本发明的衍生物可以与其他活性成分组合使用,只要它们不产生其他不利的作用,例如过敏反应等。本发明化合物可作为唯一的活性成分,也可以与其它治疗与PRMT5活性相关的疾病的药物联合使用。联合治疗通过将各个治疗组分同时、分开或相继给药来实现。

[0221] 术语定义

[0222] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0223] 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素,即本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代,其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氢的同位素包括氕(H)、氘(D,又称为重氢)、氚(T,又称为超重氢),氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ,氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ,氟的同位素包括 ^{19}F ,氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ,溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

[0224] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个碳原子的烷基,更优选含有1至6个碳原子的烷基、含有1至4个碳原子的烷基或含有1至3个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基可以为一个或多个以下基团,其

独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

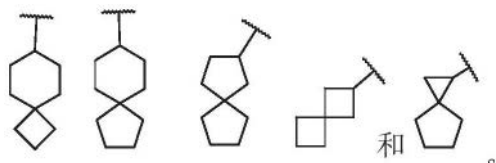
[0225] 术语“亚烷基”指二价烷基,其中烷基如上所定义,其具有1至20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即 C_{1-20} 亚烷基)。所述亚烷基优选具有1至12个碳原子的亚烷基(即 C_{1-12} 亚烷基),更优选含有1至6个碳原子的亚烷基(即 C_{1-6} 亚烷基),进一步优选含有1至4个碳原子的亚烷基(即 C_{1-4} 亚烷基)。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、1,1-亚乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-亚乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-亚丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-亚丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)和1,4-亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。亚烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基可以选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个。

[0226] 术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,优选含有2至4个碳原子的烯基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

[0227] 术语“炔基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上定义的烷基,优选含有2至4个碳原子的炔基或优选含有3至4个碳原子的炔基,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

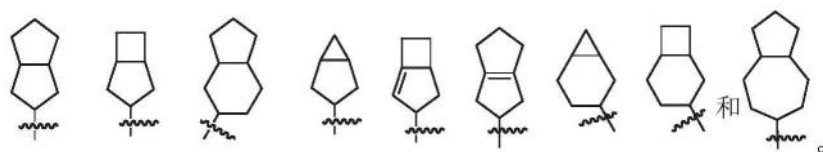
[0228] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个碳原子,更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

[0229] 术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:

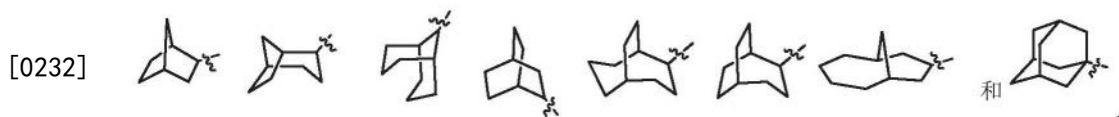


[0230] 术语“稠环烷基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双

环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:



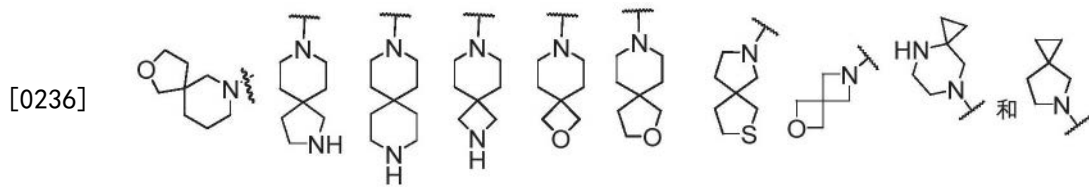
[0231] 术语“桥环烷基”指5至20元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:



[0233] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

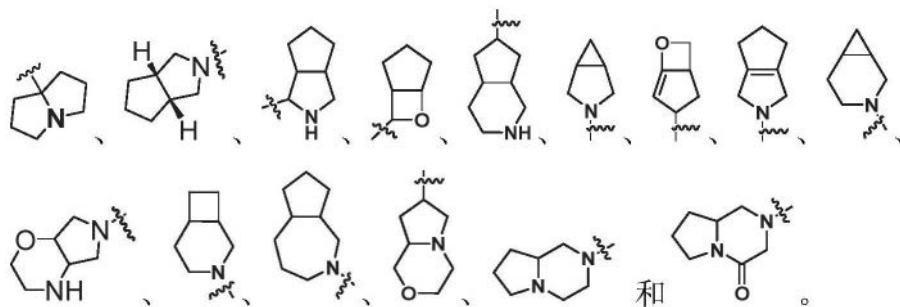
[0234] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含4至12个环原子,其中1~4个是杂原子;更优选包含7至12个环原子,其中1~4个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等,优选1,2,5-噁二唑基、吡喃基或吗啉基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

[0235] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至12元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

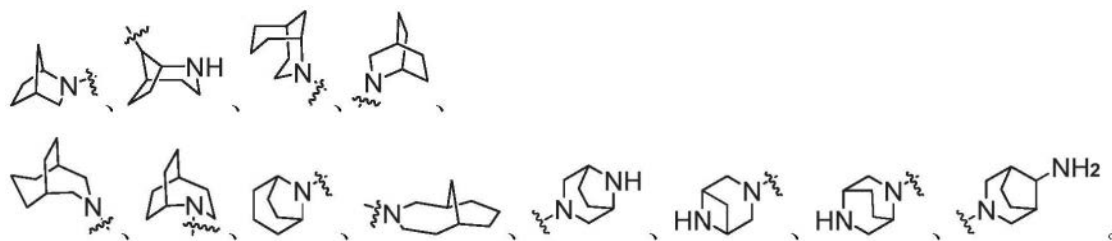


[0237] 术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至12元。根据组成环的数目可以分为双环、

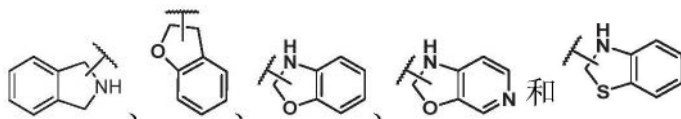
三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



[0238] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)_m (其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至12元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:



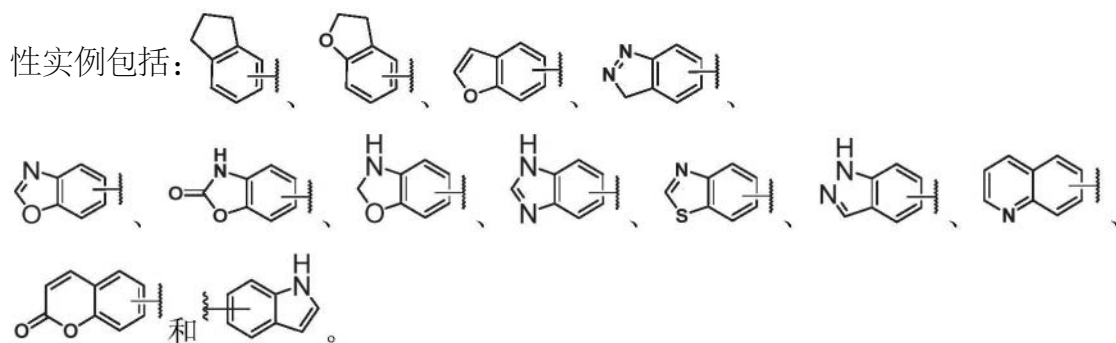
[0239] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:



等。

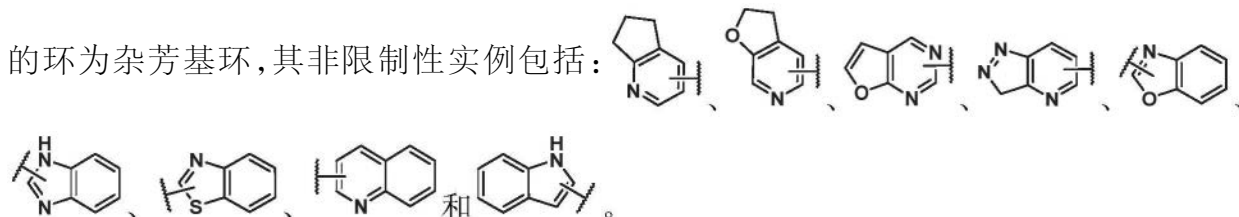
[0240] 杂环基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0241] 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制



[0242] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0243] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,含1至3个杂原子;更优选为5元或6元,含1至2个杂原子;优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等,优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基;更有选吡唑基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的



[0244] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0245] 术语“烷氧基”指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0246] 术语“杂烷基”指包含1至20个碳原子和1至3个选自O、N、Si和S的杂原子的直链或支链烷基,其中烷基的定义如上所述,并且其中N和S可任选地被氧化并且N可任选地被季铵化。

[0247] 术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0248] 术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基,其中烷氧基如上所定义。

[0249] 术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0250] 术语“胺烷基”指被氨基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0251] 术语“羟基”指-OH基团。

[0252] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0253] 术语“氨基”指-NH₂。

[0254] 术语“氰基”指-CN。

[0255] 术语“硝基”指-NO₂。

[0256] 术语“氧代基”指=O。

[0257] 术语“羧基”指-C(=O)OH。

[0258] 术语“巯基”指-SH。

[0259] 术语“酯基”指-C(=O)O(烷基)或-C(=O)O(环烷基),其中烷基和环烷基如上所定义。

[0260] 术语“酰基”指含有 $-C(O)R$ 基团的化合物,其中R为烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基。

[0261] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0262] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0263] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

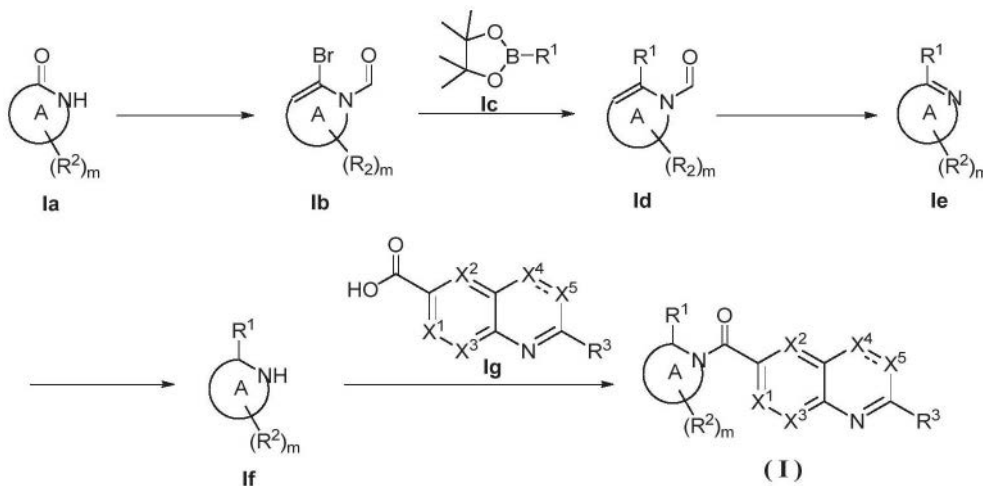
[0264] “可药用盐”或“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

[0265] “载体”指的是不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的载体或稀释剂。

[0266] 本发明化合物的合成方法

[0267] 为了完成本发明的目的,本发明采用如下技术方案。

[0268] 在一些实施方案中,本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐可通过方案1来制备。



[0270] 方案1

[0271] 步骤1:在加热条件下,将化合物Ia与三溴氧磷、N,N-二甲基甲酰胺反应得到化合物Ib,加热条件优选 50°C ;

[0272] 步骤2:在加热、碱性试剂和催化剂存在下,将化合物Ib与化合物Ic进行偶联反应,得到化合物Id,其中,加热条件优选 100°C ,碱性试剂优选碳酸钠,催化剂优选1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯-二氯甲烷催化剂;

[0273] 步骤3:在加热、酸性条件下,将化合物Id水解得到化合物Ie,其中,加热条件优选

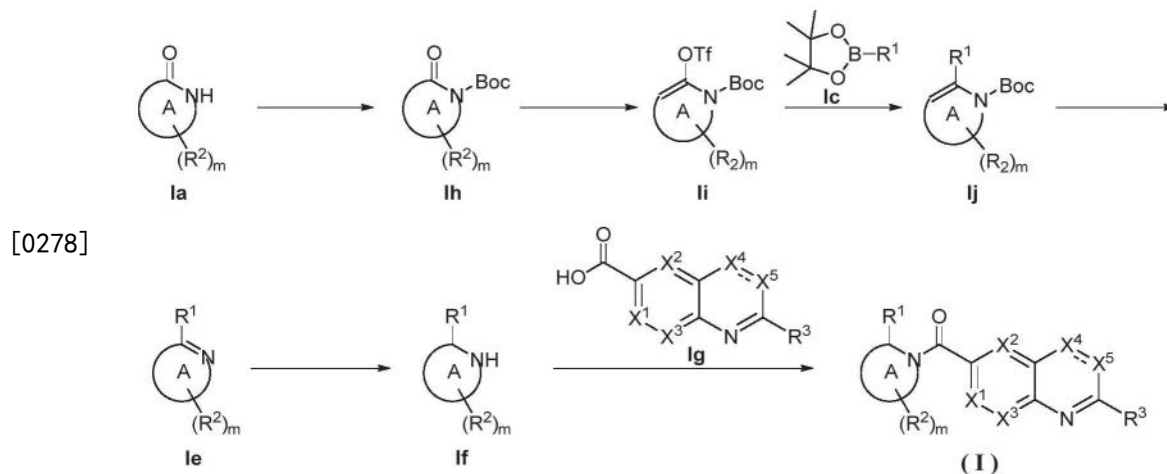
40℃,酸性试剂优选浓盐酸;

[0274] 步骤4:在还原剂存在下,将化合物Ie还原得到化合物If,其中,还原剂优选硼氢化钠;

[0275] 步骤5:在缩合试剂和碱性试剂存在下,将化合物If与化合物Ig进行缩合反应,得到通式(I)化合物,其中,缩合试剂优选N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐,碱性试剂优选N-甲基咪唑;

[0276] 其中,环A、R¹、R²、R³、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、m如通式(I)所定义。

[0277] 在一些实施方案中,本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐可通过方案2来制备。



[0279] 方案2

[0280] 步骤1:在碱性试剂存在下,将化合物Ia与碳酸二叔丁酯反应得到化合物Ih,碱性试剂优选4-甲氨基吡啶;

[0281] 步骤2:在低温、碱性试剂存在下,将化合物Ih与三氟甲磺酸酐反应得到化合物Ii,其中,低温条件优选-78℃,碱性试剂优选二(三甲基硅基)氨基锂;

[0282] 步骤3:在加热、碱性试剂和催化剂存在下,将化合物Ii与化合物Ic进行偶联反应,得到化合物Ij,其中,加热条件优选100℃,碱性试剂优选碳酸钠,催化剂优选1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯-二氯甲烷催化剂;

[0283] 步骤4:在酸性条件下,将化合物Ij脱保护得到化合物Ie,其中,酸性试剂优选盐酸/1,4-二氧六环溶液;

[0284] 步骤5:在还原剂存在下,将化合物Ie还原得到化合物If,其中,还原剂优选硼氢化钠;

[0285] 步骤6:在碱性试剂存在下,将化合物If与化合物Ig进行缩合反应,得到通式(I)化合物,其中,缩合试剂首选N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐,碱性试剂首选N-甲基咪唑。

[0286] 其中,环A、R¹、R²、R³、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、m如通式(I)所定义。

具体实施方式

[0287] 以下结合实施例进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0288] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移以10⁻⁶

(ppm) 的单位给出。NMR的测定是用Brukerdps300型核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0289] LC-MS的测定用1100Series LC/MSD Trap (ESI) 质谱仪(生产商:Agilent)。

[0290] GC-MS测定使用GCMS-QP2010 SE。

[0291] 制备液相色谱法使用1c3000高效液相色谱仪以及1c6000高效液相色谱仪(生产商:创新通恒)。色谱柱为Daisogel C18 10μm 60A (20mm×250mm)。

[0292] 高效液相色谱法(HPLC)的测定使用岛津LC-20AD高压液相色谱仪(Agilent TC-C18 250×4.6mm 5μm色谱柱)和岛津LC-2010AHT高压液相色谱仪(Phenomenex C18 250×4.6mm 5μm色谱柱)。

[0293] 薄层层析硅胶板使用青岛海洋化工GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0294] 柱层析色谱法一般使用青岛海洋硅胶100~200目、200~300目硅胶为载体。

[0295] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自网化商城、北京耦合、Sigma、百灵威、易世明、上海书亚、伊诺凯、南京药石、安耐吉化学等公司。

[0296] 实施例若无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0297] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0298] 微波反应使用CEM Discover SP型微波反应器。

[0299] 实施例若无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0300] 实施例若无特殊说明,反应的温度为室温,特别为20℃~30℃。

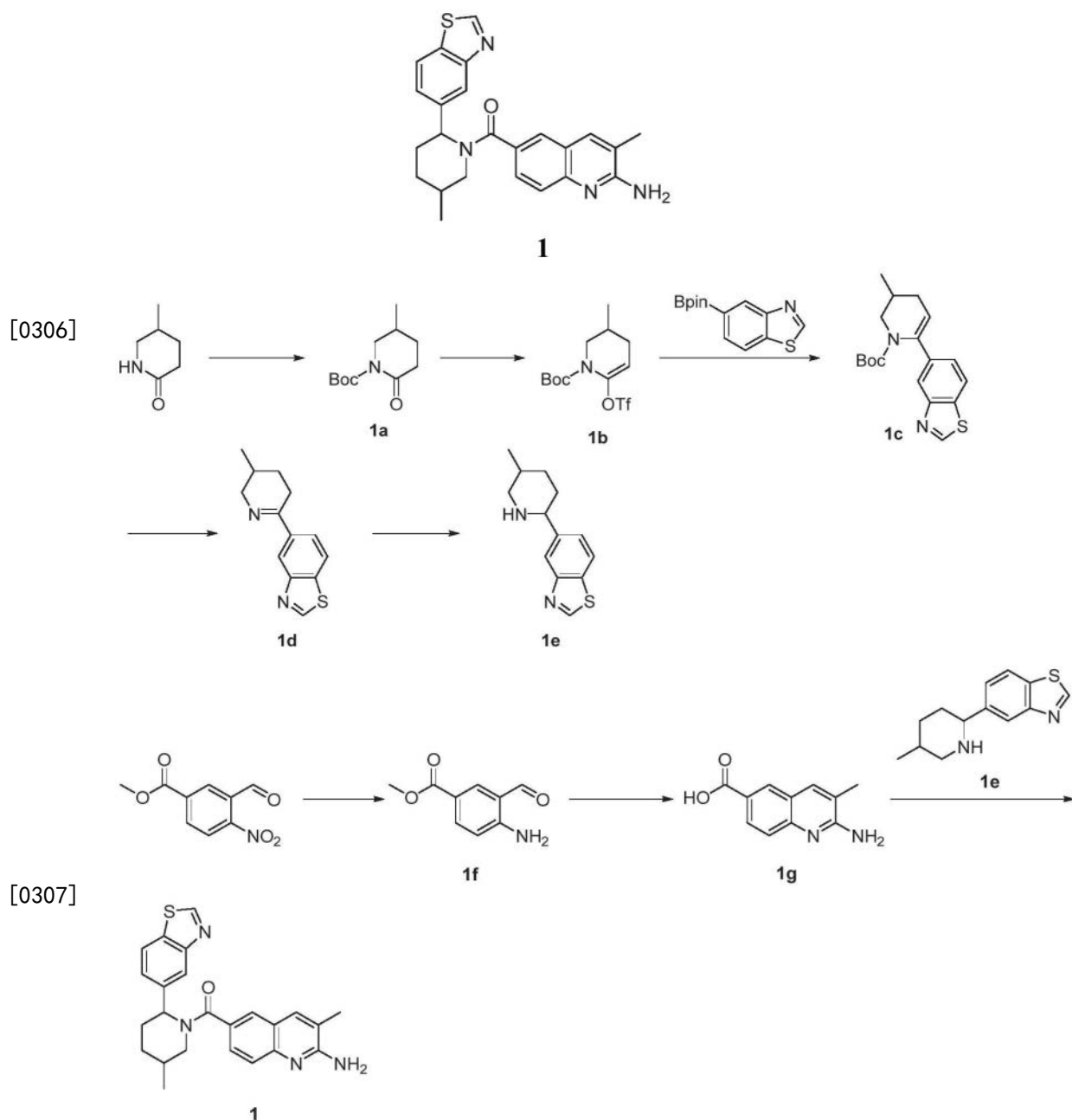
[0301] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂的体系有:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:正己烷和乙酸乙酯体系,C:石油醚和乙酸乙酯体系,D:丙酮,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

[0302] 纯化化合物采用的柱层析色谱法的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:石油醚、乙酸乙酯和二氯甲烷体系,C:石油醚和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0303] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

[0304] 实施例

[0305] 实施例1:(2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮(1)的制备



[0308] 步骤1:5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1a)的制备

[0309] 氮气氛下,将5-甲基哌啶-2-酮(2.00g,17.7mmol)溶于四氢呋喃(20.0mL)中,搅拌加入二碳酸二叔丁酯(5.78g,26.5mmol)和4-二甲氨基吡啶(431mg,3.54mmol)。加完室温反应48小时,加入50.0mL亚硫酸氢钠水溶液,二氯甲烷萃取(50.0mL x3),饱和食盐水洗涤(50.0mL x1),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色液体状标题化合物3.13g,收率:83.0%。

[0310] LC-MS:m/z 158[M-tBu]⁺。

[0311] 步骤2:3-甲基-6-((三氟甲磺酰基)氧基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1b)的制备

[0312] 氮气氛下,于-78℃,将化合物1a(3.13g,14.7mmol)溶于四氢呋喃中,滴加二(三甲基硅基)氨基锂(22.0mL,22.0mmol),保持低温搅拌60分钟;再滴加1,1-三氟-N-苯基-N-

(三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(7.87g, 22.0mmol), 低温反应2小时。加入50.0mL水, DCM萃取(50.0mL x3), 饱和食盐水洗涤(50.0mL x1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得黄色液体状标题化合物4.12g, 收率: 81.2%。

[0313] LC-MS: m/z 290 [M-tBu]⁺。

[0314] 步骤3: 6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1c)的制备

[0315] 室温氮气氛下, 将化合物1b(4.12g, 11.9mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并呋喃-2-基)苯并[d]噻唑(3.24g, 12.4mmol)/Pd(dppf)Cl₂-DCM(193mg, 0.238mmol)/碳酸钠(2.53g, 23.8mmol)溶于二氧六环和水(50.0mL)中。于100℃反应12小时。加入50.0mL水, EA萃取(50.0mL x3), 饱和食盐水洗涤(50.0mL x1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相: PE/EA=3:1-1:1), 得黄色液体状标题化合物3.12g, 收率: 79.8%。

[0316] LC-MS: m/z 331 [M+H]⁺。

[0317] 步骤4: 5-(5-甲基-1,4,5,6-四氢吡啶-2-基)苯并[d]噻唑(1d)的制备

[0318] 氮气氛下, 将化合物1c(3.12g, 9.45mmol)溶于DCM(20.0mL)中, 搅拌下滴加三氟乙酸(3.00mL), 加完于40℃反应3小时。加入30.0mL饱和碳酸氢钠水溶液, EA萃取(20.0mL x3), 饱和食盐水洗涤(20.0mL x1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得黄色液体状标题化合物1.93g, 收率: 88.9%。

[0319] LC-MS: m/z 231 [M+H]⁺。

[0320] 步骤5: 5-(5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑(1e)的制备

[0321] 氮气氛下, 于0℃, 将化合物1d(1.93g, 8.39mmol)溶于甲醇(10.0mL)中, 搅拌下加入硼氢化钠(637mg, 16.7mmol), 加完室温反应1小时。加入(5.00mL)饱和碳酸氢钠水溶液, EA萃取(10.0mL x3), 饱和食盐水洗涤(20.0mL x1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得黄色液体状标题化合物1.25g, 收率: 64.2%。

[0322] LC-MS: m/z 233 [M+H]⁺。

[0323] 步骤6: 4-氨基-3-甲酰苯甲酸甲酯(1f)的制备

[0324] 于室温, 将3-甲酰基-4-硝基苯甲酸甲酯(2.50g, 11.9mmol)溶解在醋酸(100mL)中, 加铁粉(20.0g, 359mmol)到反应液中, 氮气置换3次, 然后搅拌1小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤饼用甲醇洗涤3次, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相: DCM/MeOH=20:1), 得到白色固体标题化合物, 10.0g, 收率: 46.7%。

[0325] ¹H NMR(400MHz, CHCl₃-d) δ9.89(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.94(d, J=10.7Hz, 1H), 6.64(d, J=10.5Hz, 1H), 3.88(s, 3H)。

[0326] 步骤7: 2-氨基-3-甲基喹啉-6-羧酸(1g)的制备

[0327] 于室温, 将丙腈(8.61g, 156mmol, 11.2mL)溶解在二甲基亚砜(400mL)中, 向反应瓶中加入叔丁醇钾(1M, 156mL), 反应液搅拌0.5个小时。将化合物1f(14.0g, 78.1mmol)加入到反应液中, 反应液加热到50℃, 然后搅拌15小时。反应液用水洗涤3次, 然后用乙酸乙酯萃取3次, 有机相分离, 水相用1N的盐酸调节pH到6~6.5, 有固体析出, 然后滤液过滤, 滤饼用水洗2次, 然后再用丙酮洗2次, 滤饼冻干, 然后用叔丁基甲醚打浆, 得到黄色固体标题化合物, 10.50g, 收率: 62.1%。

[0328] LC-MS: m/z 203.2 $[M+H]^+$ 。

[0329] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=2$ Hz, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48-7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。

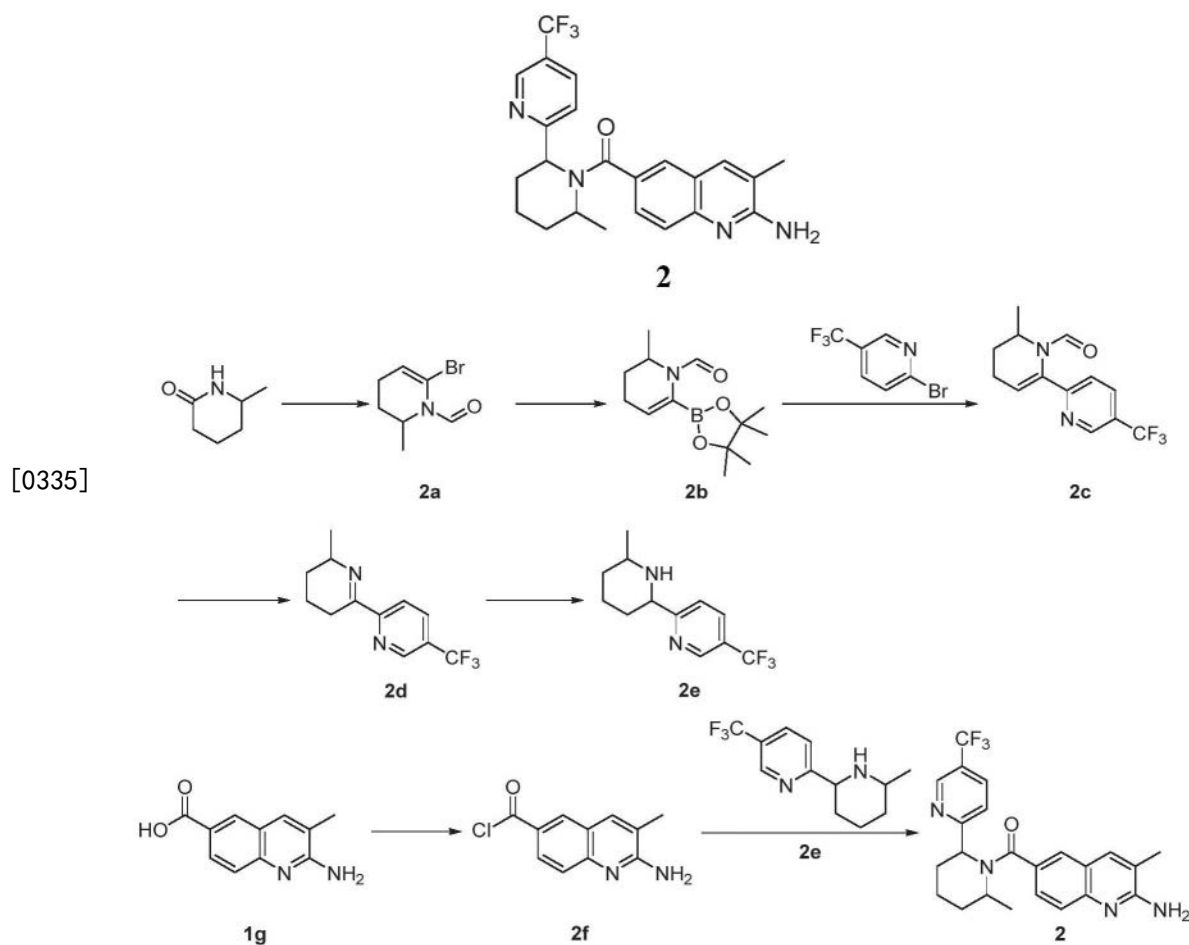
[0330] 步骤8: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基) (2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基) 甲酮(1)的制备

[0331] 氮气氛围下, 将化合物1e (120mg, 0.517mmol) 溶于DMF (3.00mL), 搅拌下加入化合物1g (153mg, 0.621mmol)、TCFH (137mg, 0.621mmol)、NMI (40.0mg, 0.488mmol), 于30℃搅拌3小时。加入5.00mL水, EA萃取 (5.00mL x3), 饱和食盐水洗涤 (5.00mL x1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用制备液相色谱法分离 (色谱柱型号: Daisogei 30mm*250mm, C18, 10 μ m, 100A, 流动相: 乙腈/水, 梯度: 10%-100%), 得白色固体状标题化合物7.0mg, 收率: 3.3%。

[0332] LC-MS: m/z 416 $[M+H]^+$ 。

[0333] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 6.47 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.38 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.00 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

[0334] 实施例2: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基) (2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基) 甲酮(2)的制备



[0336] 步骤1: 6-溴-2-甲基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲醛(2a)的制备

[0337] 于0℃, 将三溴氧磷 (12.7g, 44.3mmol)、二氯甲烷 (20.0mL)、N,N-二甲基甲酰胺

(6.46g, 88.5mmol) 加入到反应瓶中。氮气氛下, 45℃搅拌反应15分钟后, 再将6-甲基哌啶-2-酮(2.00g, 17.7mmol) 溶于二氯甲烷(10.0mL), 然后滴加到反应液中, 室温反应1小时。反应液用饱和碳酸钾水溶液调pH为7-8, 乙酸乙酯(50.0mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得淡黄色固体状标题化合物, 3.10g, 收率86.3%。

[0338] LC-MS:m/z 203.1[M+H]⁺。

[0339] 步骤2: 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲醛(2b)的制备

[0340] 于室温, 将化合物2a(3.10g, 15.3mmol)、联硼酸频那醇酯(5.83g, 22.9mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(248mg, .306mmol)、醋酸钾(2.99g, 30.6mmol)、二氧六环(20.0mL) 加入到反应瓶中, 氮气氛下, 90℃反应过夜, 反应结束后, 反应液直接过滤用于下一步反应。

[0341] LC-MS:m/z 252.3[M+H]⁺。

[0342] 步骤3: 6-甲基-5'-三氟甲基-5,6-二氢-[2,2'-联吡啶]-1(4H)-甲醛(2c)的制备。

[0343] 于室温, 将化合物2b(3.00g, 11.9mmol)、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(2.96g, 13.1mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(192mg, 0.238mmol)、碳酸钾(4.93g, 35.7mmol)、二氧六环(30.0mL) 和水(5.00mL) 加入到反应瓶中, 氮气氛下, 90℃反应过夜。反应液加入水(50.0mL), 用乙酸乙酯(100mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得淡黄色油状标题化合物, 1.50g, 收率46.6%。

[0344] LC-MS:m/z 271.1[M+H]⁺。

[0345] 步骤4: 6-甲基-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2,2'-联吡啶(2d)的制备

[0346] 于室温, 将化合物2c(1.40g, 5.18mmol)、浓盐酸(1.00mL)、甲醇(15.0mL)) 加入到反应瓶中, 氮气氛洗, 50℃反应1小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至7-8, 加入水(20.0mL), 用乙酸乙酯(50.0mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得淡黄色油状标题化合物, 1.20g, 收率96.0%。

[0347] LC-MS:m/z 243.4[M+H]⁺。

[0348] 步骤5: 2-(6-甲基哌啶-2-基)-5-三氟甲基吡啶(2e)的制备

[0349] 于0℃, 将化合物2d(1.10g, 4.55mmol)、硼氢化钠(345mg, 9.09mmol)、甲醇(15.0mL)) 加入到反应瓶中, 氮气氛下, 反应20分钟。反应液用稀盐酸调pH为5-6, 加入水(20.0mL), 用乙酸乙酯(30.0mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得淡黄色油状标题化合物, 650mg, 收率58.6%。

[0350] LC-MS:m/z 245.1[M+H]⁺。

[0351] 步骤6: 2-氨基-3-甲基-6-氯甲酰基喹啉(2f)的制备

[0352] 于室温, 将化合物1g(200mg, 0.990mmol)、4M盐酸/二氧六环溶液(0.500mL)、二氯甲烷(3.00mL) 加入到反应瓶中, 氮气氛下, 反应10分钟。将反应液减压浓缩, 再加入二氯亚砷(3.00mL), 50℃反应两小时。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固状标题化合物, 180mg, 收率82.6%。

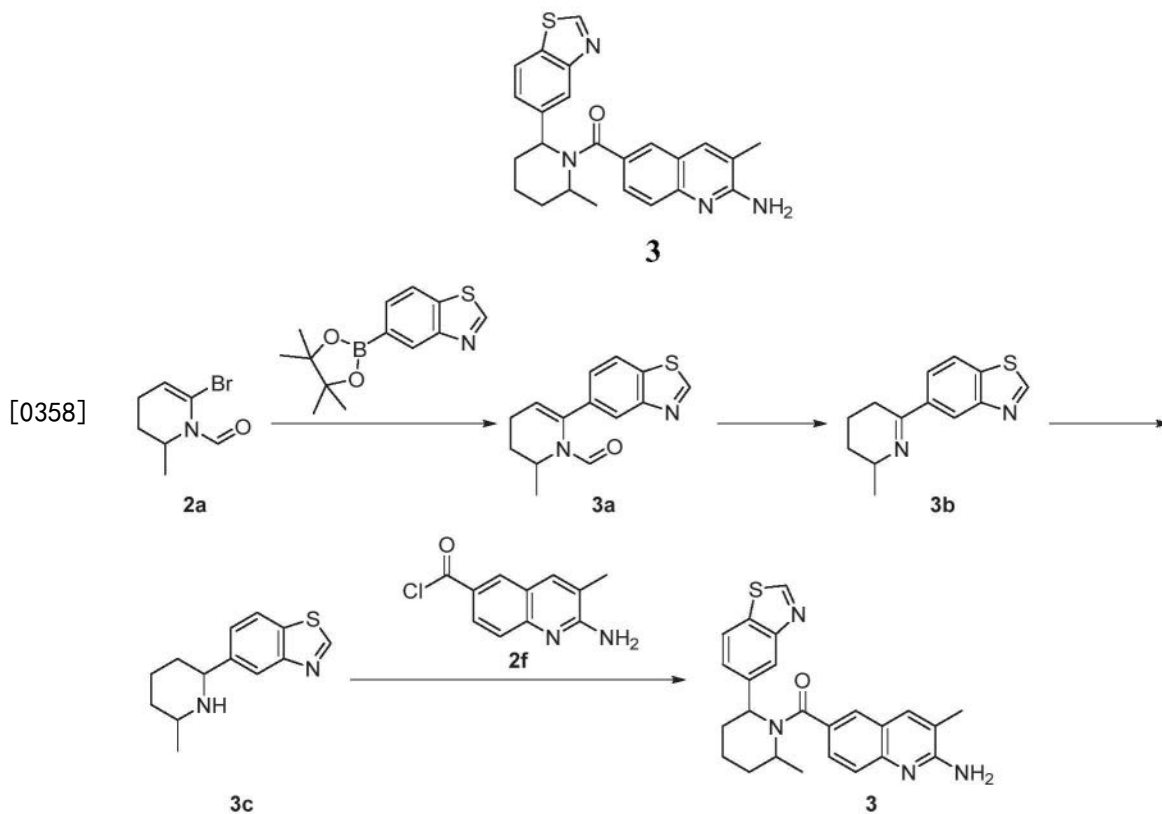
[0353] 步骤7: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮(2)的制备

[0354] 于室温,将化合物2f (180mg, 0.818mmol)、化合物2e (209mg, 0.859mmol)、三乙胺 (165mg, 1.63mmol)、1,2-二氯乙烷 (5.00mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,50℃反应两小时。向反应液中加入水 (5.00mL),用乙酸乙酯 (10.0mL) 萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物用制备液相色谱法分离 (色谱柱型号:Daisogei 30mm*250mm, C18, 10um, 100A, 流动相:0.1%甲酸水/乙腈, 1-12min (梯度5-38%乙腈)), 得到白色固体状标题化合物110mg (11.7min, 36%乙腈), 收率:43.1%。

[0355] LC-MS: m/z 429.2 $[M+H]^+$ 。

[0356] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.82 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.80 (dt, $J=24.7, 12.3$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 0.65 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[0357] 实施例3: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基) (2-(苯并[d]噻唑-5-基)-6-甲基哌啶-1-基) 甲酮 (3) 的制备



[0359] 步骤1: 6-(苯并噻唑-5-基)-2-甲基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-碳醛 (3a) 的制备

[0360] 于室温,将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑 (2.12g, 8.13mmol)、化合物2a (1.50g, 7.39mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (192mg, 0.238mmol)、碳酸钾 (4.93g, 35.7mmol)、二氧六环 (30.0mL) 和水 (5.00mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,90℃反应过夜。向反应液中加入水 (50.0mL),用乙酸乙酯 (100mL) 萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化 (流动相:石油醚:乙酸乙酯=10:1),得淡黄色油状标题化合物1.50g,收率78.5%。

[0361] LC-MS: m/z 259.3 $[M+H]^+$ 。

[0362] 步骤2: 5-(6-甲基-3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)苯并[d]噻唑(3b)的制备

[0363] 于室温,将化合物3a(1.40g, 5.18mmol)、浓盐酸(1.00mL)、甲醇(15.0mL)加入到反应瓶中,氮气氛下,50℃反应1小时.反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调pH为7-8,加入水(20.0mL),用乙酸乙酯(50.0mL)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得淡黄色油状标题化合物1.20g,收率96.0%。

[0364] LC-MS:m/z 231.1[M+H]⁺。

[0365] 步骤3: 5-(6-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑(3c)的制备

[0366] 于0℃,将化合物3b(1.10g, 4.55mmol)、硼氢化钠(345mg, 9.09mmol)、甲醇(15.0mL)加入到反应瓶中,氮气氛下,反应20分钟.反应液用稀盐酸调pH为5-6,加入水(20.0mL),用乙酸乙酯(30.0mL)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得淡黄色油状标题化合物650mg,收率58.6%。

[0367] LC-MS:m/z 232.1[M+H]⁺。

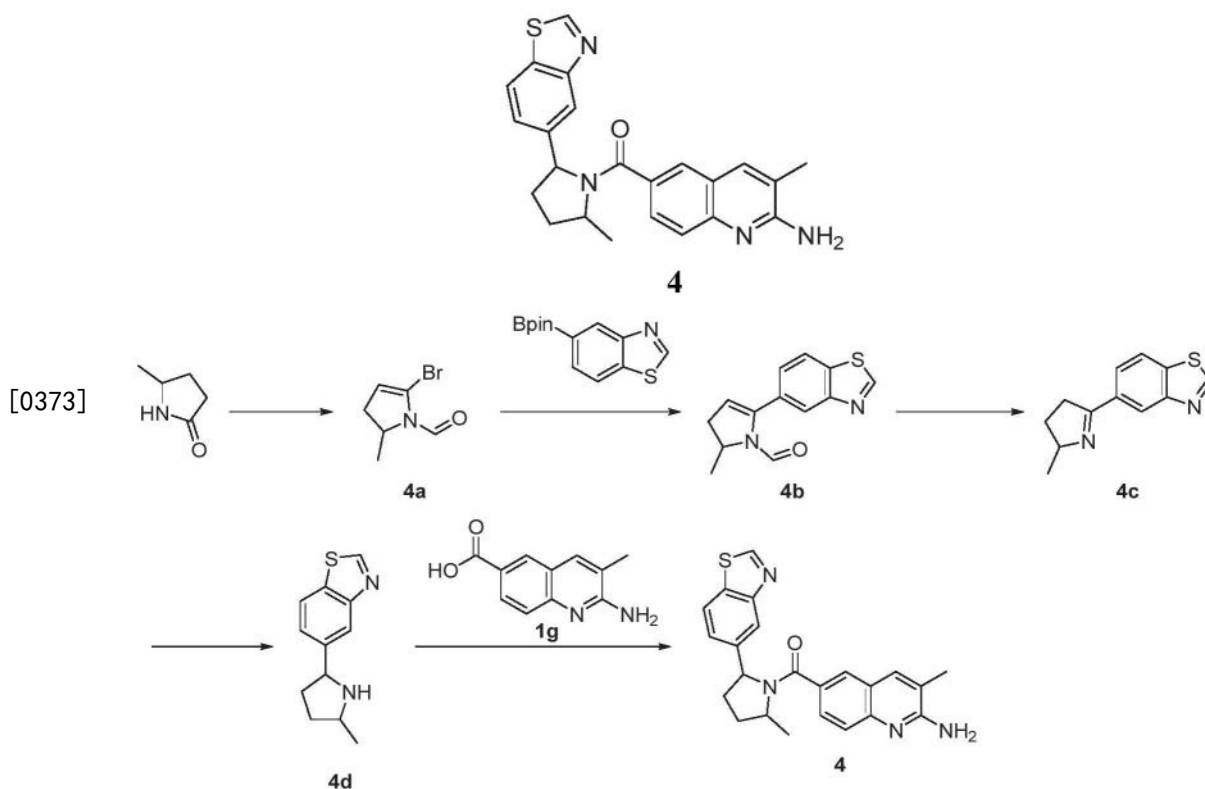
[0368] 步骤4: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-(苯并[d]噻唑-5-基)-6-甲基哌啶-1-基)甲酮(3)的制备

[0369] 于室温,将化合物2f(180mg, 0.818mmol)、化合物3c(209mg, 0.859mmol)、三乙胺(165mg, 1.63mmol)、1,2-二氯乙烷(5.00mL)加入到反应瓶中,氮气氛下,50℃反应两小时。向反应液中加入水(5.00mL),用乙酸乙酯(10.0mL)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩.残余物用制备液相色谱法分离(色谱柱型号:Daisogei 30mm*250mm, C18, 10um, 100A, 流动相:乙腈/水, 梯度:10%-100%),得白色固体状标题化合物24.0mg,收率:7.06%。

[0370] LC-MS:m/z 417.1[M+H]⁺。

[0371] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d) δ9.40(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.75(d, J=1.7Hz, 1H), 7.56-7.50(m, 3H), 6.45(s, 2H), 4.29(s, 1H), 2.68(d, J=14.2Hz, 1H), 2.22(s, 3H), 1.96-1.67(m, 4H), 1.52-1.41(m, 1H), 1.24(d, J=6.4Hz, 1H), 0.70(d, J=7.0Hz, 3H)。

[0372] 实施例4: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基)(2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基吡咯烷-1-基)甲酮(4)的制备



[0374] 步骤1:5-溴-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲醛(4a)的制备

[0375] 于0℃,氮气氛下,将三溴氧磷(5.00g,17.4mmol)溶于DMF(20.0mL)中搅拌30分钟,然后滴加5-甲基吡咯烷-2-酮(861mg,8.70mmol)的DMF溶液(10mL)。升温至50℃反应3小时,降至室温,加入50.0mL水,EA萃取(50.0mL x3),饱和食盐水洗涤(50.0mL x1),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE:EA=3:1-1:1),得黄色液体状标题化合物1.21g,收率:73.3%。

[0376] LC-MS:m/z 190[M+H]⁺。

[0377] 步骤2:5-(苯并噻唑-5-基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲醛(4b)的制备

[0378] 氮气氛下,于0℃,将化合物4a(3.24g,17.1mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)苯并噻唑(5.36g,20.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.251g,0.342mmol)、碳酸钾(7.78g,51.3mmol)溶于1,4-二氧六环(50.0mL),100℃反应12小时,降至室温后,加入50.0mL水,EA萃取(50.0mL x3),饱和食盐水洗涤(50.0mL x1),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE:EA=3:1-1:1),得黄色液体状标题化合物2.34g,收率:55.8%。

[0379] LC-MS:m/z 245[M+H]⁺。

[0380] 步骤3:5-(2-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)苯并噻唑(4c)的制备

[0381] 氮气氛下,于0℃,将化合物4b(300mg,1.23mmol)溶于甲醇(5.00mL),搅拌下滴加浓盐酸0.200mL,于60℃反应3小时,降至室温后,加入10.0mL饱和碳酸氢钠水溶液,EA萃取(20.0mL x3),饱和食盐水洗涤(20.0mL x1),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色液体状标题化合物200mg,收率:74.9%。

[0382] LC-MS:m/z 217[M+H]⁺。

[0383] 步骤4:(5-甲基吡咯烷-2-基)苯并噻唑(4d)的制备

[0384] 氮气氛下,于0℃,将化合物4c(150mg,0.694mmol)溶于甲醇(3.00mL),搅拌下加入硼氢化钠(79.2mg,2.08mmol),加完室温反应1小时,加入5.00mL饱和碳酸氢钠水溶液,EA萃取(10.0mL x3),饱和食盐水洗涤(20.0mL x1),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色液体状标题化合物110mg,收率:72.3%。

[0385] LC-MS: m/z 219 $[M+H]^+$ 。

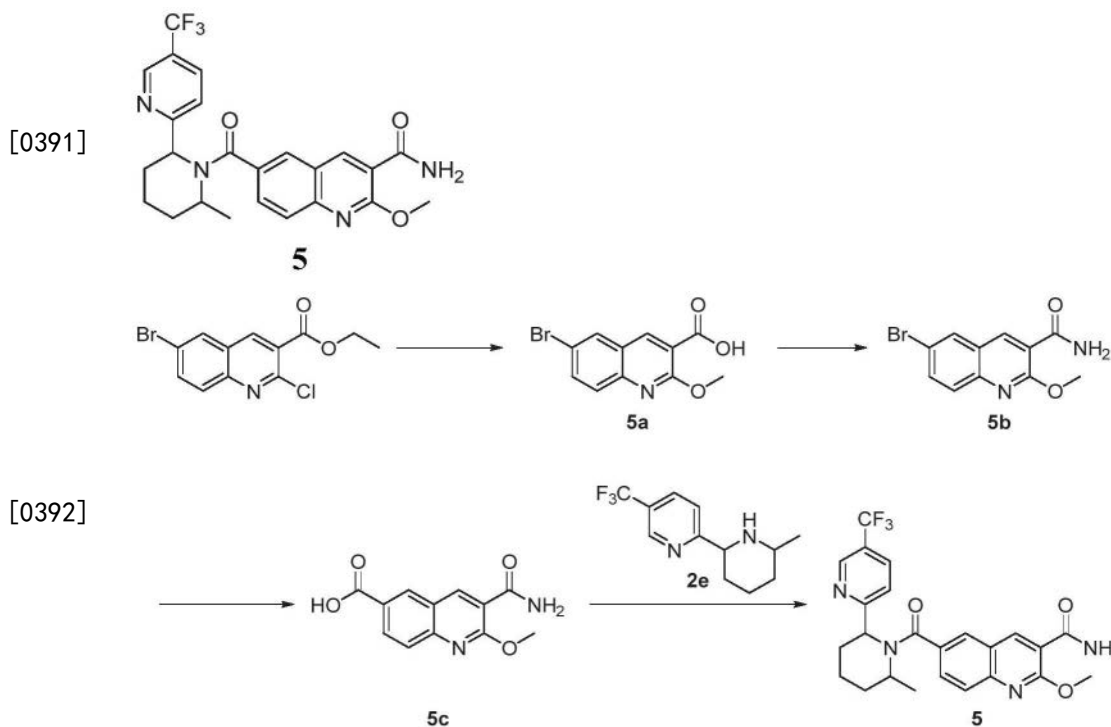
[0386] 步骤5: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基) (2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基吡咯烷-1-基) 甲酮(4)的制备

[0387] 于室温,将化合物1g(107mg,0.528mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,加入化合物4d(96.0mg,0.440mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(186mg,0.660mmol)和1-甲基咪唑(109mg,1.32mmol),将得到的混合物搅拌反应16小时。将反应液减压浓缩,残余物通过制备液相色谱法分离(色谱柱型号:Daisoge 30mm*250mm,C18,10um,100A,流动相:乙腈/水,梯度:30%-80%),得18.0mg白色固体状的标题化合物,收率10.1%。

[0388] LCMS: m/z 403.15 $[M+H]^+$ 。

[0389] 1H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.39(s,1H), 8.15(d,J=7.4Hz,2H), 7.87(s,1H), 7.52(d,J=6.2Hz,2H), 7.16(d,J=8.1Hz,1H), 6.37(s,1H), 5.48(d,J=7.4Hz,2H), 4.67(s,2H), 2.24(s,3H), 1.76(s,2H), 1.39(d,J=6.1Hz,2H), 0.85(d,J=6.4Hz,3H)。

[0390] 实施例5: 2-甲氧基-6-(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)喹啉-3-甲酰胺(5)的制备



[0393] 步骤1: 6-溴-2-甲氧基喹啉-3-羧酸(5a)的制备

[0394] 于室温,氮气氛下,将6-溴-2-氯喹啉-3-羧酸乙酯(5.00g,15.9mmol)、甲醇钠(3.43g,63.6mmol)溶于甲苯(40.0mL)中,搅拌10分钟,升温至100℃反应10小时。将反应液浓缩,加入80.0mL水,用1N的盐酸调节pH到3~4,有固体析出,过滤,滤饼用水洗2次,烘干后得白色固体状标题化合物4.42g,收率:98.6%。

[0395] LC-MS:m/z 282.0 [M+H]⁺。

[0396] 步骤2:6-溴-2-甲氧基喹啉-3-甲酰胺 (5b) 的制备

[0397] 于室温,将化合物5a (4.00g, 14.2mmol)、氯化铵 (2.25g, 42.4mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (12.5g, 15.6mmol)、三乙胺 (7.19g, 69.6mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (40.0mL) 中,氮气氛下,搅拌2小时。加入100.0mL水,用1N的氢氧化钠溶液调节pH到8,有固体析出,过滤,滤饼用水洗2次,烘干后得白色固体状标题化合物3.93g,收率:98.4%。

[0398] LC-MS:m/z 281.3 [M+H]⁺。

[0399] 步骤3:3-氨基甲酰基-2-甲氧基喹啉-6-羧酸 (5c) 的制备

[0400] 于室温,将化合物5b (2.00g, 7.12mmol) 溶于二甲基亚砜 (15.0mL) 中,加入三乙胺 (1.79mg, 17.7mmol)、Pd (dppf)Cl₂ (522mg, 0.712mmol)、水 (5.00mL), 0.8MPa一氧化碳氛围下,80℃搅拌14小时。加入50.0mL水,用1N的氢氧化钠溶液调节pH到4,有固体析出,过滤,滤饼用水洗2次,烘干,然后用乙醚打浆,得到1.63g淡黄色固体标题化合物,收率:93.1%。

[0401] LC-MS:m/z 247.2 [M+H]⁺。

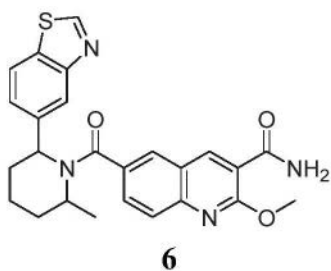
[0402] 步骤4:2-甲氧基-6-(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)喹啉-3-甲酰胺 (5) 的制备

[0403] 于室温,将3-氨基甲酰基-2-甲氧基喹啉-6-羧酸 (100mg, 0.406mmol)、化合物2e (95.6mg, 0.438mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (185mg, 0.657mmol)、N-甲基咪唑 (70.9mg, 0.876mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (3.00mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,室温反应2小时。将反应液过滤,然后用制备液相色谱法分离 (色谱柱型号:Daisogei 30mm*250mm, C18, 10um, 100A, 流动相:乙腈/水, 梯度:10%-100%), 得棕色固体状标题化合物14.0mg, 收率:7.32%。

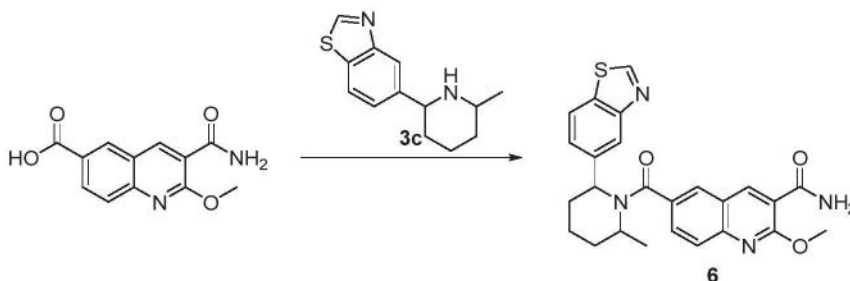
[0404] LC-MS:m/z 473.2 [M+H]⁺。

[0405] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ8.86 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.92-7.75 (m, 4H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.94 (dd, J=8.4, 4.6Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.14 (dd, J=13.9, 5.6Hz, 1H), 1.92 (d, J=32.9Hz, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.56 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.22 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0406] 实施例6: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基) (2-(苯并[d]噻唑-5-基)-6-甲基哌啶-1-基) 甲酮 (6) 的制备



[0407]

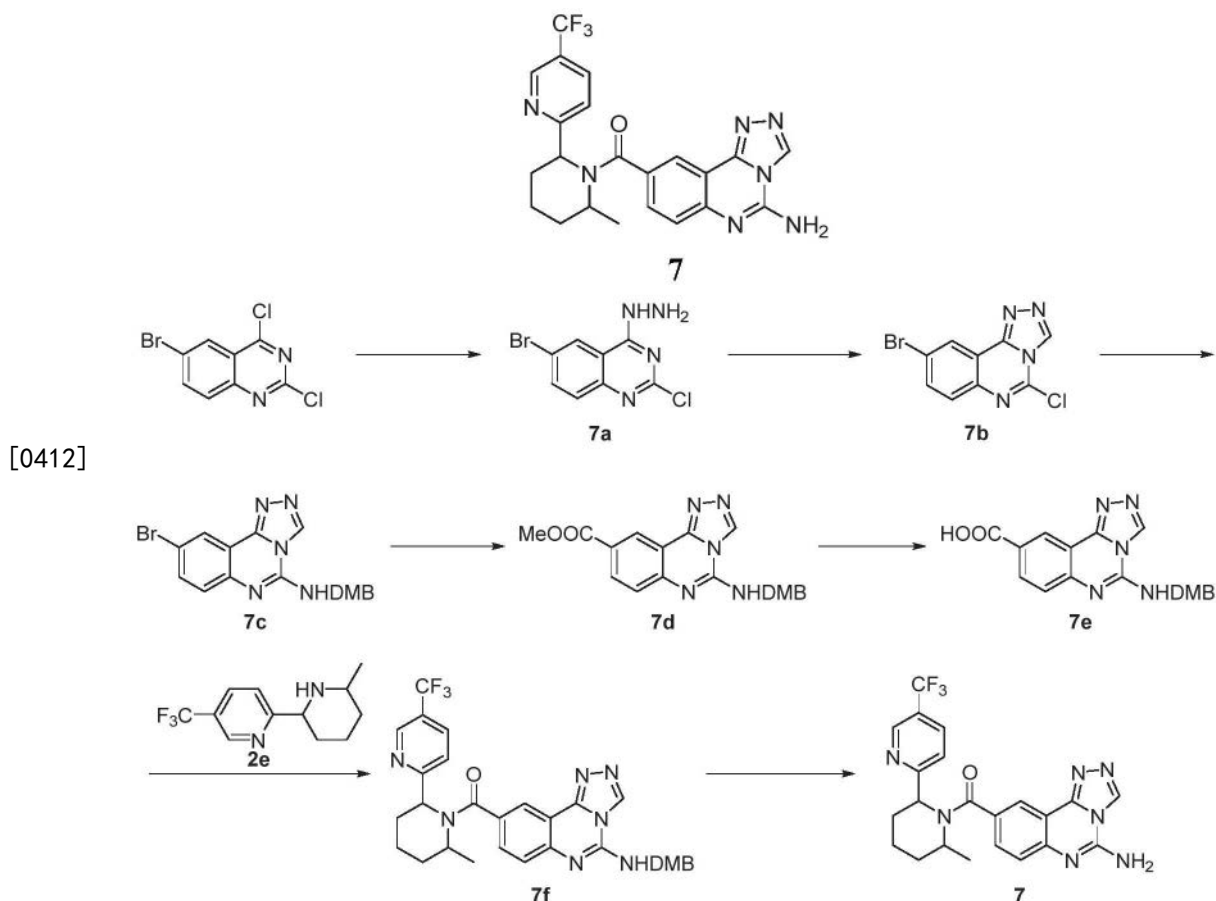


[0408] 于室温,将化合物3c (110mg, 0.564mmol)、3-氨基甲酰基-2-甲氧基喹啉-6-羧酸 (161mg, 0.564mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (238mg, 0.846mmol)、N-甲基咪唑 (137mg, 1.69mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,室温反应2小时。将反应液过滤,然后用制备液相色谱法分离(色谱柱型号:Daisoge 30mm*250mm, C18, 10um, 100A, 流动相:乙腈/水, 梯度:10%-100%),得白色固体状标题化合物24.0mg, 收率:12.1%。

[0409] LC-MS: m/z 461.1 $[M+H]^+$ 。

[0410] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.52 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J=7.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.28 (dt, $J=7.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.23-2.04 (m, 2H), 1.90 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.27 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0411] 实施例7: (5-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹啉-9-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮(7)的制备



[0413] 步骤1:6-溴-2-氯-4-胍基喹唑啉(7a)的制备

[0414] 于室温,将6-溴-2,4-二氯喹唑啉(6.55g,23.6mmol)溶于乙醇(65mL)中。降温至0℃左右,加入80%水合肼(2.22g,35.4mmol),搅拌反应0.5小时。将反应液过滤,收集滤饼并干燥,得到6.42g黄色固体状的标题化合物,其不经纯化而直接用于下一步。

[0415] LC-MS: m/z 272.95[M+H]⁺。

[0416] 步骤2:9-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉(7b)的制备

[0417] 于室温,将化合物7a(6.42g,23.6mmol)溶于1,4-二氧六环(70mL)中,加入原甲酸三甲酯(7.58g,70.8mmol),80℃搅拌反应16小时。将反应液在真空下浓缩,残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=0-100%)纯化,得到2.61g黄色固体状的标题化合物,收率:39.2%。

[0418] LC-MS: m/z 282.93[M+H]⁺。

[0419] 步骤3:9-溴-N-(3,5-二甲氧基苄基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-5-胺(7c)的制备

[0420] 于室温,将化合物7b(2.61g,9.26mmol)溶于乙腈(30mL)中,加入(3,5-二甲氧基苄基)胺(3.10g,18.5mmol)、三乙胺(2.81g,27.8mmol),搅拌反应2小时。将反应液在真空下浓缩,残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=30-100%)纯化,得到1.70g黄色固体状的标题化合物,收率:44.7%。

[0421] LCMS: m/z 414.05[M+H]⁺。

[0422] 步骤4:5-(3,5-二甲氧基苄基)氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-羧酸甲酯(7d)的制备

[0423] 于室温,将化合物7c (1.86g, 4.50mmol) 溶于甲醇 (15mL) 中,加入三乙胺 (909mg, 9.00mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (165mg, 0.225mmol)、BINAP (141mg, 0.225mmol), 0.8MPa 一氧化碳氛围下, 90℃ 搅拌反应16小时。将反应液在真空下浓缩,残余物通过柱层析色谱法 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=0-5%) 纯化,得到1.44g褐色固体状的标题化合物,收率:81.4%。

[0424] LCMS:m/z 394.14 [M+H]⁺。

[0425] 步骤5: 5-((3,4-二甲基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-羧酸 (7e) 的制备

[0426] 于室温,将化合物7d (1.44g, 3.67mmol) 溶于甲醇 (15mL) 中,加入氢氧化锂一水合物 (769mg, 18.3mmol) 和水 (3mL), 搅拌反应16小时。将反应液在真空下浓缩,得到1.63g棕色固体状的标题化合物,其不经纯化直接用于下一步。

[0427] LCMS:m/z 380.13 [M+H]⁺。

[0428] 步骤6: (5-((3,4-二甲基苄基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基) (2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基) 甲酮 (7f) 的制备

[0429] 于室温,将化合物7e (285mg, 0.750mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中,加入化合物2e (147mg, 0.800mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (318mg, 1.13mmol) 和1-甲基咪唑 (185mg, 2.25mmol), 将得到的混合物搅拌反应16小时。向反应液中加入水 (20mL), 用乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取,将合并的有机相在真空下浓缩,将得到的残余物通过柱层析色谱法 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=0-20%) 纯化,得到113mg黄色油状的标题化合物,收率: 24.9%。

[0430] LC-MS:m/z 606.24 [M+H]⁺。

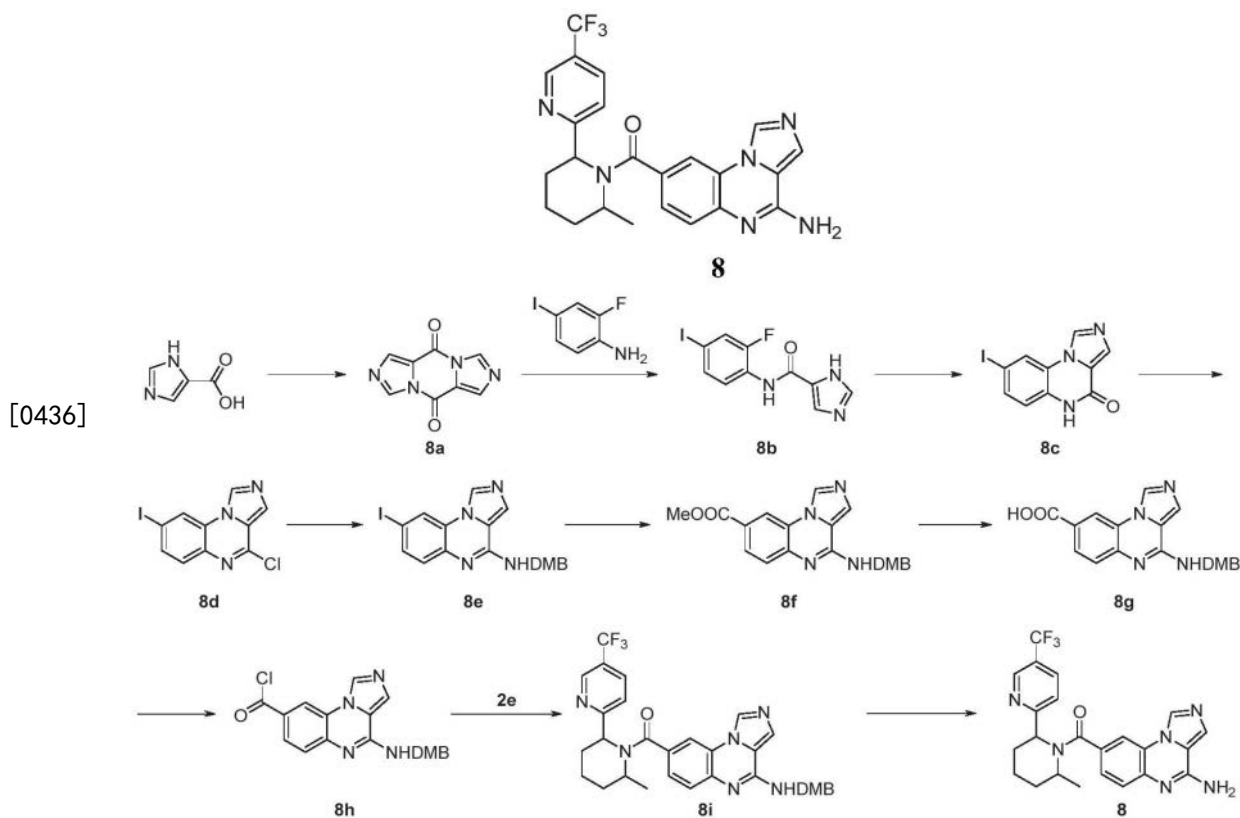
[0431] 步骤7: (5-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基) (2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基) 甲酮 (7) 的制备

[0432] 于室温,将化合物7f (93.0mg, 0.154mmol) 溶于三氟乙酸 (3mL) 中,搅拌反应16小时。将反应液在真空下浓缩,加入二氯甲烷稀释,加入三乙胺调pH至7-8,减压浓缩,残余物通过制备液相色谱法分离 (色谱柱型号: Daisogei 30mm*250mm, C18, 10um, 100A, 流动相: 乙腈/水, 梯度: 30%-80%), 得19.0mg褐色固体状的标题化合物,收率27.1%。

[0433] LC-MS:m/z 456.17 [M+H]⁺。

[0434] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.5Hz, 3H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.62 (dd, J=17.7, 8.4Hz, 2H), 4.88 (d, J=4.3Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.59 (d, J=11.7Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.5Hz, 5H)。

[0435] 实施例8: (4-氨基咪唑并[1,5-a]喹啉-8-基) (2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基) 甲酮 (8) 的制备



[0437] 步骤1: 5H,10H-二咪唑并[1,2-a:1,2-d]吡嗪-5,10-二酮 (8a) 的制备

[0438] 于室温, 将1H-咪唑-2-羧酸 (10.0g, 89.2mmol)、二氯亚砷 (20.0mL)、N,N-二甲基甲酰胺 (7.00mL)、甲苯 (100mL) 加入到反应瓶中, 氮气氛下, 120℃ 搅拌反应两小时后, 冷却到室温。过滤, 将滤饼加入到氯仿 (100mL) 中, 加入三乙胺 (12.0mL), 搅拌反应0.5小时, 再次过滤, 收集滤饼并干燥得淡黄色固体状标题化合物, 8.50g, 收率50.6%。

[0439] LC-MS: m/z 189.1 [M+H]⁺。

[0440] 步骤2: N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-2-甲酰胺 (8b) 的制备

[0441] 于室温, 将2-氟-4-碘苯胺 (20.2g, 85.2mmol)、双(三甲基硅基)氨基钠 (0.1M 在 THF 中, 170mL)、四氢呋喃 (100mL) 加入到反应瓶中, 氮气氛下, 75℃ 搅拌反应0.5小时, 再将化合物 8a (8.00g, 42.6mmol) 加入到反应液中, 75℃ 反应过夜。加入水 (50.0mL)、乙酸乙酯 (50.0mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 得淡黄色油状标题化合物, 6.50g, 收率46.1%。

[0442] LC-MS: m/z 332.2 [M+H]⁺。

[0443] 步骤3: 8-碘咪唑并[1,2-a]喹啉-4(5H)-酮 (8c) 的制备

[0444] 于室温, 将化合物 8b (5.00g, 15.1mmol)、碳酸钾 (6.29g, 45.3mmol)、N,N-二甲基乙酰胺 (70.0mL) 加入到反应瓶中, 氮气氛下, 140℃ 反应过夜。降至室温, 加入水 (50.0mL)、乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得黑色固体状标题化合物, 4.70g, 收率88.8%。

[0445] LC-MS: m/z 312.2 [M+H]⁺。

[0446] 步骤4: 4-氯-8-碘咪唑并[1,2-a]喹啉 (8d) 的制备

[0447] 于室温,将化合物8c (4.70g, 15.1mmol)、三氯氧磷 (50.0mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,120℃反应过夜。降至室温,加入水 (20.0mL)、乙酸乙酯 (50.0mL) 萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化 (流动相:二氯甲烷:甲醇=10:1),得黑色固体状标题化合物,3.60g,收率72.0%。

[0448] LC-MS:m/z 330.2 [M+H]⁺。

[0449] 步骤5:N-(3,4-二甲基苄基)-8-碘咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺 (8e) 的制备

[0450] 于室温,将化合物8d (500mg, 1.51mmol)、2,4-二甲氧基苄胺 (587mg, 3.40mmol)、三乙胺 (573mg, 5.68mmol)、甲醇 (5.00mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,搅拌反应2小时后,减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化 (流动相:石油醚:乙酸乙酯=1:1),得黑色固体状标题化合物,300mg,收率80.2%。

[0451] LC-MS:m/z 429.1 [M+H]⁺。

[0452] 步骤6:4-((3,4-二甲基苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯 (8f) 的制备

[0453] 于室温,将化合物8e (300mg, 0.970mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨 (34.1mg, 0.0467mmol)、三乙胺 (0.500mL)、甲醇 (3.00mL) 加入到反应瓶中,一氧化碳氛围下,90℃反应过夜。降至室温,加水 (20mL) 稀释,有沉淀产生,减压抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤,干燥后得棕色固体状标题化合物,粗品200mg。

[0454] 步骤7:4-((3,4-二甲基苄基)氨基)咪唑并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸 (8g) 的制备于室温,将8f (200mg, 0.826mmol)、氢氧化锂 (174mg, 4.13mmol)、甲醇 (3.00mL)、水 (0.500mL) 加入到反应瓶中,室温反应两小时,加水 (10mL) 稀释,4M盐酸调节pH至4-5,减压抽滤,滤饼水洗,干燥后得灰色固体状标题化合物,150mg收率:79.7%。

[0455] LC-MS:m/z 347.1 [M+H]⁺。

[0456] 步骤8:4-((3,4-二甲基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰氯 (8h) 的制备

[0457] 于室温,将化合物8g (100mg, 0.438mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (0.0500mL)、草酰氯 (0.500mL)、二氯甲烷 (2.00mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,室温反应2小时。反应结束后,减压浓缩,得淡黄色油状标题化合物80.0mg,收率46.1%。

[0458] 步骤9:4-((3,4-二甲基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基) (2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮 (8i) 的制备

[0459] 于室温,将化合物8h (80.0mg, 0.238mmol)、化合物2e (53.0mg, 0.238mmo)、三乙胺 (0.500mL)、二氯乙烷 (2.00mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,搅拌反应2小时。加入水 (5.00mL)、乙酸乙酯 (10.0mL) 萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化 (流动相:石油醚:乙酸乙酯=1:1),得淡黄色油状标题化合物60.0mg,收率46.1%。

[0460] LC-MS:m/z 605.1 [M+H]⁺。

[0461] 步骤10:(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基) (2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮 (8) 的制备

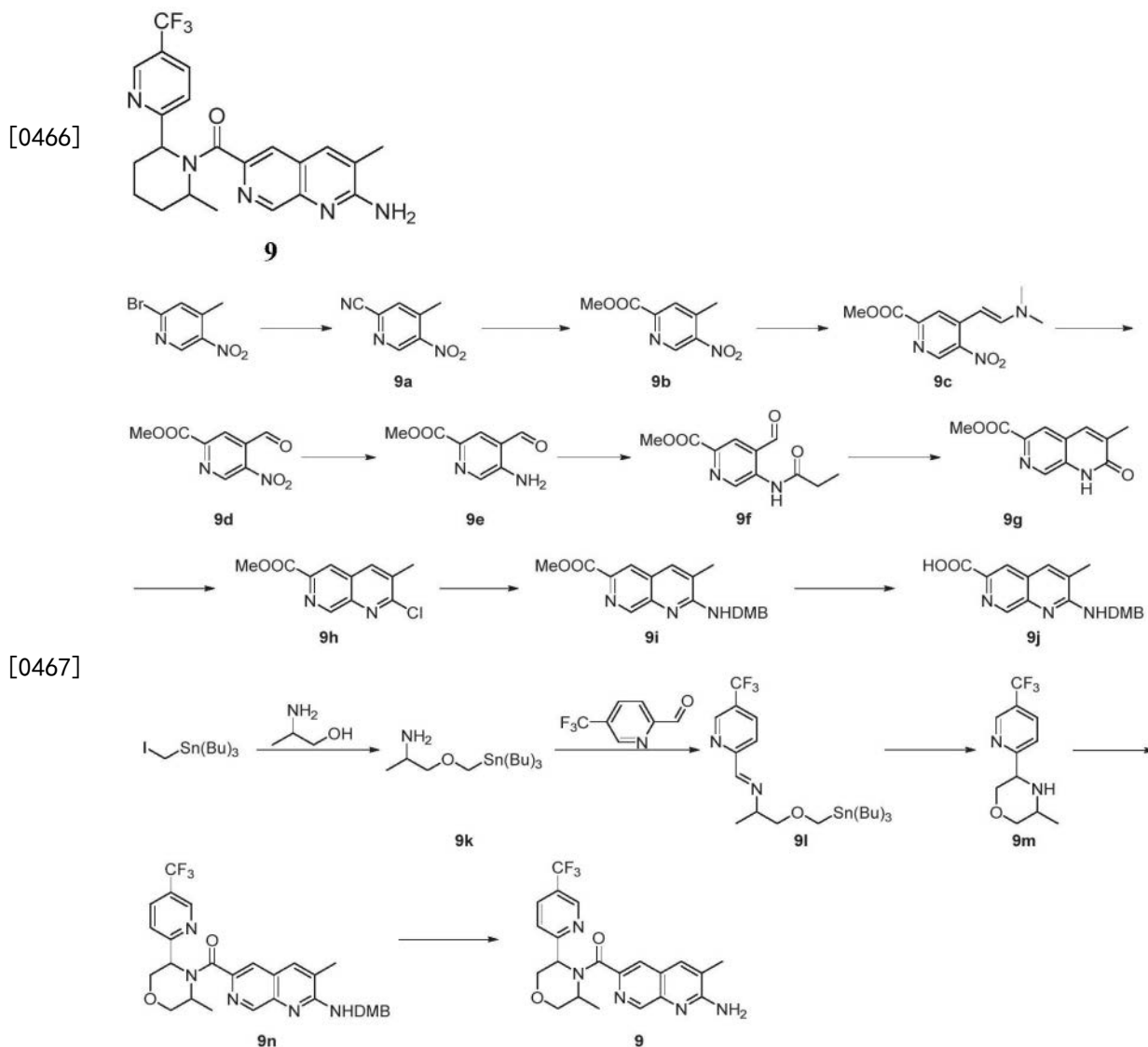
[0462] 于室温,将化合物8i (60.0mg, 0.238mmol)、三氟乙酸 (2.00mL) 加入到反应瓶中,氮气氛下,搅拌反应2小时。抽滤,母液残余物用制备液相色谱法分离 (色谱柱型号:Daisogei 30mm×250mm, C18, 10um, 100A, 流动相:乙腈/水, 梯度:10%-100%), 得棕色固体状标题化

合物7.00mg, 收率: 12.7%。

[0463] LC-MS: m/z 455.1 $[M+H]^+$ 。

[0464] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (q, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.47 (s, 2H), 1.34-1.18 (m, 3H), 0.67 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[0465] 实施例9: (2-氨基-3-甲基-1,7-萘啶-6-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮(9)的制备



[0468] 步骤1: 4-甲基-5-硝基丙烯腈(9a)的制备

[0469] 于室温, 将2-溴-4-甲基-5-硝基吡啶(35.0g, 161mmol)、四三苯基磷钾(9.29g, 8.05mmol)、氰化锌(26.4g, 225mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(200mL)加入反应瓶中, 80℃反应12小时。降至室温, 加水(50mL), 二氯甲烷(50mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相: PE: EA=5:1), 得白色液体状的标题化合物19.5g, 收率: 73.9%。

[0470] LC-MS: m/z 164.1 $[M+H]^+$ 。

[0471] 步骤2: 4-甲基-5-硝基吡啶甲酸甲酯(9b)的制备

[0472] 于室温,将化合物9a (19.50g, 119mmol)、盐酸甲醇(100mL)、水(4.40mL)加入封管中,80℃反应12小时。降至室温,有机相浓缩,加入碳酸氢钠水溶液,调pH为7,二氯甲烷(50mL)萃取,浓缩,得灰色固体状标题化合物20.5g,收率:87.4%。

[0473] LC-MS:m/z 197.1[M+H]⁺。

[0474] 步骤3:(E)-4-(2-(二甲基氨基)乙烯基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯(9c)的制备

[0475] 于室温,将化合物9b(20.5g, 105mmol)、DMF-DMA(18.8g, 158mmol)、乙腈(150mL)加入反应瓶中,90℃反应12小时。加水(10mL),乙酸乙酯(10mL)萃取,有机相用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE:EA=1:2),得红色固体状的标题化合物23.04g,收率:87.3%。

[0476] LC-MS:m/z 251.1[M+H]⁺。

[0477] 步骤4:4-甲酰基-5-硝基吡啶甲酸甲酯(9d)的制备

[0478] 于室温,将化合物9c(23.04g, 91.4mmol)、高碘酸钠(59.1g, 274mmol)、四氢呋喃(250mL)、水(250mL)加入反应瓶中,搅拌反应12小时。加水(100mL),乙酸乙酯(20mL)萃取,有机相用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE:EA=1:1),得黄色液体状的标题化合物19.4g,收率:100%。

[0479] LC-MS:m/z 211.0[M+H]⁺。

[0480] 步骤5:5-氨基-4-甲酰基吡啶甲酸甲酯(9e)的制备

[0481] 于室温,将化合物9d(19.4g, 92.3mmol)、铁粉(31.0g, 554mmol)、醋酸(200mL)加入反应瓶中,搅拌反应1小时后,硅藻土抽滤。滤液浓缩,加入碳酸钠调pH至7-8,加水(10mL),二氯甲烷(100mL)萃取,有机相用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:DCM:MeOH=10:1),得黄色固体状的标题化合物11.04g,收率:66.3%。

[0482] LC-MS:m/z 181.1[M+H]⁺。

[0483] 步骤6:4-甲酰基-5-丙酰胺基丙酸甲酯(9f)的制备

[0484] 于0℃,将化合物9e(5.00g, 27.7mmol)、丙酰氯(1.33g, 72.0mmol)、三乙胺(1.46g, 72.0mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(50mL)加入反应瓶中,逐渐升至室温反应1小时。反应结束后,加水(200mL),乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE:EA=1:1),得黄色液体状的标题化合物3.50g,收率:54.8%。

[0485] LC-MS:m/z 237.3[M+H]⁺。

[0486] 步骤7:3-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酸甲酯(9g)的制备

[0487] 于室温,将化合物9f(3.50g, 12.7mmol)、碳酸钾(10.48g, 63.5mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(15mL)加入反应瓶中,升温至60℃反应1小时。降至室温后,硅藻土抽滤,滤液加水(50mL),调pH为酸性,浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE:EA=1:1),得黄色液体状的标题化合物,510mg,收率:18.3%。

[0488] LC-MS:m/z 219.3[M+H]⁺。

[0489] 步骤8:2-氯-3-甲基-1,7-萘啶-6-甲酸甲酯(9h)的制备

[0490] 于室温,将化合物9g(510mg, 2.32mmol)、三氯氧磷(2mL)、乙腈(2mL)加入反应瓶

中,60℃反应1小时后,浓缩,得黄色液体状的标题化合物600mg,收率:100%。

[0491] 步骤9:2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-1,7-萘啶-6-甲酸甲酯(9i)的制备

[0492] 于室温,将化合物9h(600mg,1.63mmol)、N,N-二异丙基乙胺(631mg,4.89mmol)、3,4-二甲氧基苄胺(817mg,4.89mmol)、二甲基亚砜(10mL)加入反应瓶中,90℃反应1小时。降至室温后,加水(200mL),乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE:EA=1:1),得黄色液体状的标题化合物,400mg,收率:66.2%。

[0493] LC-MS:m/z 368.1[M+H]⁺。

[0494] 步骤10:2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-1,7-萘啶-6-甲酸(9j)的制备

[0495] 于室温,将化合物9i(400mg,1.08mmol)、氢氧化锂(22.6mg,5.40mmol)、四氢呋喃(3mL)、水(3mL)加入反应瓶中,反应1小时。调pH至酸性,二氯甲烷(20mL)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得黄色液体状的标题化合物,360mg,收率:93.5%。

[0496] LC-MS:m/z 354.1[M+H]⁺。

[0497] 步骤11:1-((三丁基锡基)甲氧基)丙-2-胺(9k)的制备

[0498] 于室温,将60%氢化钠(313mg,7.81mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中,降温至0℃以下,加入2-氨基丙-1-醇(534mg,7.10mmol),恢复至室温搅拌反应1小时。再次降温至0℃以下,加入三丁基(碘甲基)锡烷(3.00g,7.10mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液,恢复至室温搅拌反应3小时。0℃以下向反应液中加入饱和氯化铵溶液(8mL)淬灭,加入水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到3.26g无色油状的标题化合物,其不经纯化直接用于下一步。

[0499] LCMS:m/z 380.19[M+H]⁺。

[0500] 步骤12:(E)-N-(1-((三丁基锡基)甲氧基)丙烷-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲亚胺(9l)的制备

[0501] 于室温,将5-三氟甲基吡啶-2-甲醛(1.12g,6.39mmol)、二氯甲烷(35mL)、4A分子筛(4.84g,6.39mmol)加入至反应瓶中,缓慢滴入化合物9k(3.26g,6.39mmol),搅拌反应16小时。过滤,滤液浓缩,得到4.04g橙红色油状的标题化合物,其不经纯化直接用于下一步。

[0502] LCMS:m/z 537.20[M+H]⁺。

[0503] 步骤13:3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉(9m)的制备

[0504] 于室温,将(R,R)-2,2'-异丙亚基双(4-苯基-2-噁唑啉)(201mg,0.600mmol)、六氟异丙醇(8mL)、三氟甲烷磺酸铜(435mg,1.20mmol)加入至反应瓶中,搅拌反应4小时。氮气氛围下,加入化合物9l的六氟异丙醇(40mL)溶液,搅拌反应16小时。反应结束后,向反应液中加入30%氨水(14mL)、饱和氯化钠溶液(14mL),剧烈搅拌1小时,加入饱和氯化钠溶液(60mL)、二氯甲烷(60mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=0-60%)纯化,得到1.69g褐色油状的标题化合物,三步收率:96.7%。

[0505] LCMS:m/z 247.10[M+H]⁺。

[0506] 步骤14:(2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-1,7-萘啶-6-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉基)甲酮(9n)的制备

[0507] 于室温,将化合物9j(360.0mg,1.01mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(4mL)、化合物9m

(372.6mg, 1.515mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(425.0mg, 1.515mmol)加入至反应瓶中, 搅拌10分钟后, 滴加甲基咪唑(105.5mg, 0.363mmol), 搅拌反应16小时。加水(10mL), 二氯甲烷(10mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相: DCM: MeOH=10:1), 得黄色液体状的标题化合物40mg, 收率: 7.1%。

[0508] LC-MS: m/z 550.2 [M+H]⁺。

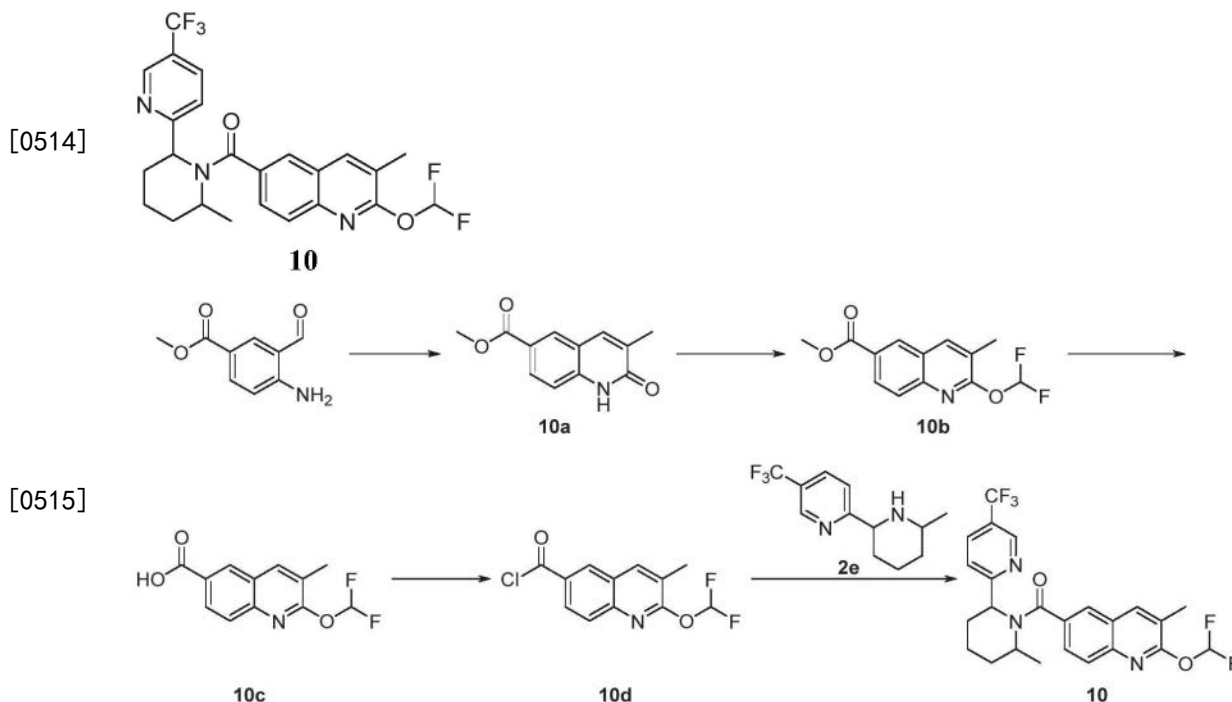
[0509] 步骤15: (2-氨基-3-甲基-1,7-萘吡啶-6-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉基)甲酮(9)的制备

[0510] 于室温, 将化合物9n(40.0mg, 0.0720mmol)、三氟乙酸(0.3mL)、二氯甲烷(3mL)加入反应瓶中, 室温反应6小时。反应结束后, 加水(100mL), 乙酸乙酯(20mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用制备液相色谱法分离(色谱柱型号: Daisoge i30mm×250mm, C18, 10μm, 100Å, 流动相: 乙腈/水, 梯度: 30%-80%), 得2.0mg白色固体粉末状标题化合物, 收率: 6.3%。

[0511] LC-MS: m/z 432.2 [M+H]⁺。

[0512] ¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) δ 8.95 (d, J=54.3Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.04-3.66 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0513] 实施例10: (2-(二氟甲氧基)-3-甲基喹啉-6-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮(10)的制备



[0516] 步骤1: 3-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲酸甲酯(10a)的制备

[0517] 与化合物9g的制备方法相同, 除了用5-氨基-4-甲酰基吡啶甲酸甲酯替代化合物9e, 制得标题化合物。

[0518] LC-MS: m/z 180.1 [M+H]⁺。

[0519] 步骤2: 2-(二氟甲氧基)-3-甲基喹啉-6-甲酸甲酯(10b)的制备

[0520] 于室温,将化合物10a (500mg, 2.30mmol)、(溴二氟甲基)三甲基硅烷(929mg, 4.60mmol)、碳酸钠(465mg, 4.60mmol)、乙腈(10.0mL)加入到反应瓶中,氮气氛下,60℃反应12小时。降至室温后,过滤,收集滤液,减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚:乙酸乙酯=5:1),得淡黄色固体标题化合物600mg,收率90.9%。

[0521] LC-MS:m/z 268.1 [M+H]⁺。

[0522] 步骤3:2-(二氟甲氧基)-3-甲基喹啉-6-甲酸(10c)的制备

[0523] 于室温,将化合物10b (600mg, 2.25mmol)、氢氧化锂(475mg, 11.3mmo)、甲醇(5.00mL)、四氢呋喃(2.00mL)、水(2.00mL)加入到反应瓶中,氮气氛下,搅拌反应2小时。用稀盐酸调pH值为3,沉淀析出,直接过滤,收集白色固体标题化合物450mg,收率79.2%。

[0524] LC-MS:m/z 254.3 [M+H]⁺。

[0525] 步骤4:2-(二氟甲氧基)-3-甲基喹啉-6-甲酰氯(10d)的制备

[0526] 于室温,将化合物10c (450mg, 1.78mmol)、草酰氯(1.00mL)、N-N二甲基甲酰胺(0.100mL)、二氯甲烷(6.00mL)加入到反应瓶中,氮气氛下,反应2小时。低温浓缩,得棕色固体状标题化合物400mg,收率:83.0%。

[0527] 步骤5:(2-(二氟甲氧基)-3-甲基喹啉-6-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮(10)的制备

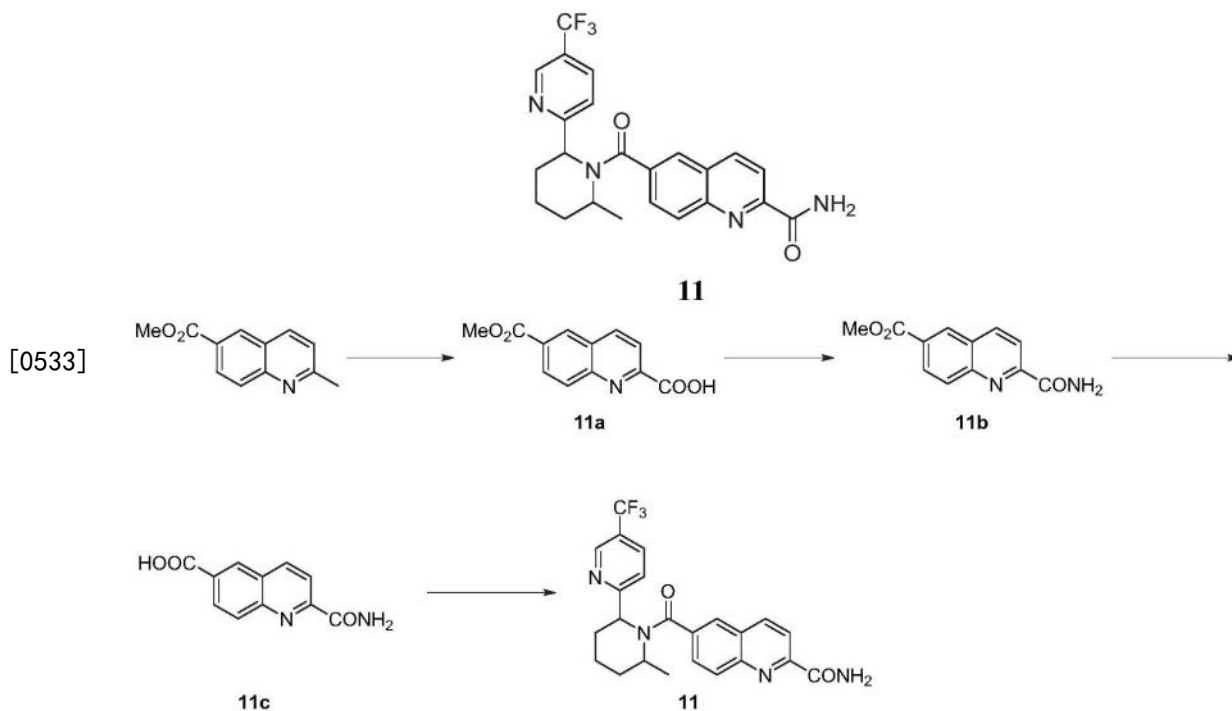
[0528] 于室温,将化合物10d (400mg, 1.48mmol)、化合物2e (361mg, 1.48mmol)、三乙胺(0.100mL)、二氯乙烷(6.00mL)加入到反应瓶中,氮气氛下,反应2小时。抽滤,母液残余物用制备液相色谱法分离(色谱柱型号:Daisogei 30mm×250mm, C18, 10um, 100A, 流动相:乙腈/水, 梯度:10%-100%),得棕色固体状标题化合物140mg。收率:12.7%。

[0529] LC-MS:m/z 480.1 [M+H]⁺。

[0530] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.86 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13-

[0531] 8.04 (m, 2H), 7.94-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.94 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 4.24 (t, J=6.7Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.91 (d, J=37.4Hz, 2H), 1.75 (t, J=14.3, 9.2Hz, 1H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.23 (dd, J=9.6, 5.2Hz, 3H)

[0532] 实施例11:6-(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)喹啉-2-甲酰胺(11)的制备。



[0534] 步骤1:6-(甲氧基羰基)喹啉-2-羧酸(11a)的制备

[0535] 于室温,将2-甲基喹啉-6-甲酸甲酯(2.01g,10.0mmol)、二氧化硒(3.33g,30.0mmol)、吡啶(30.0mL)加入至反应瓶中,氮气氛下,60℃反应5小时。减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE/EA=10:1-1:1),得黄色固体状标题化合物1.85g,收率:80.1%。

[0536] LC-MS: m/z 232 $[M+H]^+$ 。

[0537] 步骤2:2-氨基甲酰基喹啉-6-甲酸甲酯(11b)的制备

[0538] 于室温,将化合物11a(1.85g,8.01mmol)、二碳酸二叔丁酯(2.26g,10.4mmol)、二氧六环(5.00mL)、吡啶(0.200mL)加入至反应瓶中,氮气氛下搅拌10分钟,分批次加入碳酸氢铵(0.821g,10.4mmol),搅拌反应24小时,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:PE/EA=3:1-1:1),得白色固体状标题化合物420mg,收率:22.7%。

[0539] LC-MS: m/z 231 $[M+H]^+$ 。

[0540] 步骤3:2-氨基甲酰基喹啉-6-甲酸(11c)的制备

[0541] 于室温,将化合物11b(420mg,1.82mmol)、氢氧化锂(192mg,4.58mmol)、四氢呋喃(1mL)、甲醇(1mL)、水(1mL)加入至反应瓶中,反应5小时。加入浓盐酸酸化,过滤,滤饼真空干燥,得白色状标题化合物260mg,收率:66.1%。

[0542] LC-MS: m/z 217 $[M+H]^+$ 。

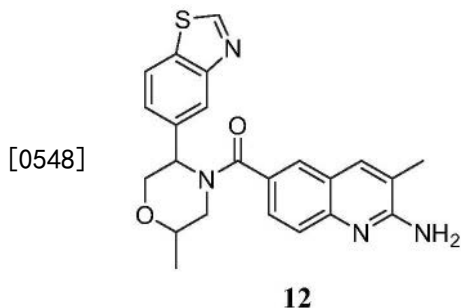
[0543] 步骤4:6-(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-1-羰基)喹啉-2-甲酰胺(11)的制备

[0544] 氮气氛围下,将化合物11c(150mg,0.694mmol)、DMF(5.00mL)、化合物2e(203mg,0.833mmol)、TCFH(304mg,1.08mmol)、NMI(88.4mg,1.08mmol)加入至反应瓶中,搅拌3小时。加入5.00mL水,EA萃取(5.00mL x3),饱和食盐水洗涤(5.00mL x1),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用C18硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相ACN/water=1:2),得白色固体状标题化合物2.00mg,收率:0.652%。

[0545] LC-MS:m/z 443 [M+H]⁺。

[0546] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.90-8.85 (m, 1H), 8.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.16-8.07 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.98 (dd, J=8.0, 4.5Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.15 (d, J=8.2Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.57 (d, J=14.0Hz, 2H), 1.24 (s, 3H)。

[0547] 实施例12: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基) (5-(苯并[d]噻唑-5-基)-2-甲基吗啉基) 甲酮(12)的制备

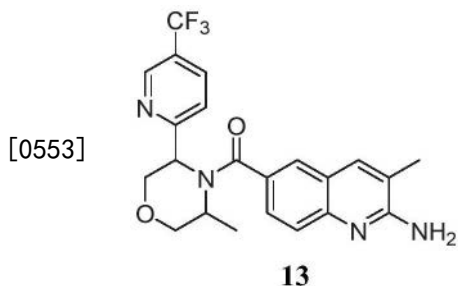


[0549] 与实施例1的制备方法相同,除了6-甲基吗啉-3-酮替代5-甲基哌啶-2-酮,制得标题化合物12。

[0550] LC-MS:m/z 419 [M+H]⁺。

[0551] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ14.34 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 2H), 7.98 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 5.38 (t, J=4.6Hz, 1H), 4.20 (dd, J=12.5, 4.4Hz, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.62 (dd, J=13.7, 4.2Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0552] 实施例13: (2-氨基-3-甲基喹啉-6-基) (3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉基) 甲酮(13)的制备

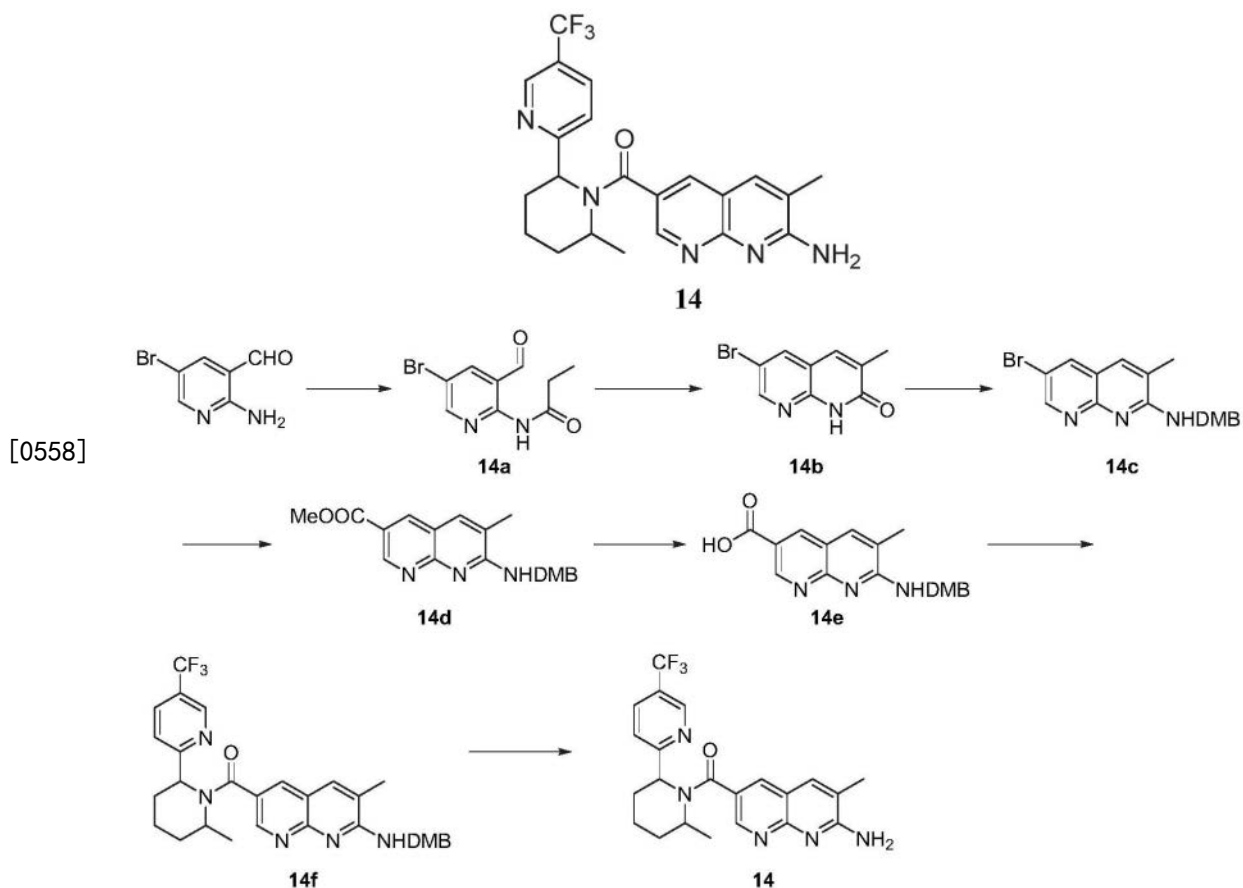


[0554] 与实施例2的制备方法相同,除了化合物化合物9m替代化合物2e,制得标题化合物13。

[0555] LCMS:m/z 431.16 [M+H]⁺。

[0556] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.00 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.01 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.84 (dd, J=11.9, 3.9Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.57 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.79 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0557] 实施例14: (7-氨基-6-甲基-1,8-萘啶-3-基) (2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基) 甲酮(14)的制备



[0559] 步骤1:N-(5-溴-3-甲酰基吡啶-2-基)丙酰胺(14a)的制备

[0560] 于0℃,将2-氨基-5-溴烟醛(10.1g,50.0mmol)、四氢呋喃(150mL)、丙酰氯(6.95g,75.0mmol)、吡啶(7.40g,93.5mmol)加入至反应瓶中,氮气氛下,恢复至室温搅拌反应16小时。加入乙酸乙酯(100mL)稀释,过滤,滤液减压浓缩,将得到的残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=0-100%)纯化,得到8.01g橙色固体状的标题化合物,收率:62.5%。

[0561] LCMS:m/z 256.98[M+H]⁺。

[0562] 步骤2:6-溴-3-甲基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(14b)的制备

[0563] 于室温,将化合物14a(7.30g,28.6mmol)、DMF(140mL)、碳酸钾(11.8g,85.2mmol)加入至反应瓶中,60℃搅拌反应16小时。降至室温后,加入二氯甲烷(300mL)稀释,过滤,滤液用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=0-70%)纯化,得到2.56g黄色油状的标题化合物,收率:37.6%。

[0564] LCMS:m/z 238.97[M+H]⁺。

[0565] 步骤3:6-溴-N-(3,5-二甲氧基苄基)-3-甲基-1,8-萘啶-2-胺(14c)的制备

[0566] 于室温,将化合物14b(2.56g,10.8mmol)、乙腈(50mL)、PyBOP(7.32g,14.1mmol)、DBU(2.48g,16.2mmol)加入至反应瓶中,搅拌反应10分钟,加入(3,5-二甲氧基苄基)甲胺(5.41g,32.4mmol),70℃搅拌反应16小时。将反应液在真空下浓缩,残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=0-80%)纯化,得到1.22g褐色油状的标题化合物,收率:29.1%。

[0567] LCMS:m/z 388.06[M+H]⁺。

[0568] 步骤4: 7-((3,5-二甲氧基苄基)氨基)-6-甲基-1,8-萘啶-3-羧酸甲酯(14d)的制备

[0569] 于室温,将化合物14c(951mg,2.46mmol)、甲醇(20mL)、Pd(OAc)₂(55.4mg,0.246mmol)、dppf(274mg,0.492mmol)和三乙胺(746mg,7.38mmol)加入至反应釜中,1.1MPa一氧化碳氛围下90℃搅拌反应16小时。降至室温后,反应液浓缩,残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚=0-100%)纯化,得到566mg褐色油状的标题化合物,其不经进一步纯化用于下一步。

[0570] LCMS:m/z 368.15[M+H]⁺。

[0571] 步骤5: 7-((3,5-二甲氧基苄基)氨基)-6-甲基-1,8-萘啶-3-羧酸(14e)的制备

[0572] 于室温,将化合物14d(566mg,1.80mmol)、四氢呋喃(15mL)、氢氧化锂一水合物(378mg,9.00mmol)、水(3mL)加入至反应瓶中,90℃搅拌反应1小时。反应液浓缩,加水稀释,用氢氧化钠调pH至10,加入乙酸乙酯萃取,水相用4.0M盐酸调pH至2-3,加入二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,收集滤液并在真空下浓缩,得到143mg褐色油状的标题化合物,其不经进一步纯化用于下一步。

[0573] LCMS:m/z 354.15[M+H]⁺。

[0574] 步骤6: (7-(3,5-二甲氧基苄基)氨基)-6-甲基-1,8-萘啶-3-基(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮(14f)的制备

[0575] 于室温,将化合物2e(191mg,0.780mmol)、四氢呋喃(5mL)、化合物14e(212mg,0.600mmol)、2-氯-1-甲基吡啶碘化物(200mg,0.780mmol)加入至反应瓶中,搅拌反应5分钟,加入N,N-二异丙基乙胺(233mg,1.80mmol),搅拌反应16小时。反应液浓缩,残余物通过柱层析色谱法(洗脱剂:甲醇/二氯甲烷=0-15%)纯化,得到117mg褐色油状的标题化合物,其不经进一步纯化用于下一步。

[0576] LCMS:m/z 580.25[M+H]⁺。

[0577] 步骤7: (7-氨基-6-甲基-1,8-萘啶-3-基)(2-甲基-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲酮(14)的制备

[0578] 于室温,化合物14f(117mg,0.202mmol)、二氯甲烷(3mL)、三氟乙酸(4mL)加入至反应瓶中,搅拌反应6小时。反应液浓缩,加入二氯甲烷稀释,0℃以下用三乙胺调pH至7-8,浓缩,残余物通过制备液相色谱法分离(色谱柱型号:Daisogei 30mm×250mm,C18,10um,100A,流动相:乙腈/水,梯度:30%-80%),得4.0mg棕色固体状的标题化合物,收率4.6%。

[0579] LCMS:m/z 430.18[M+H]⁺。

[0580] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.01(s,1H),8.91(s,1H),8.62(s,2H),8.54(s,1H),8.26-8.14(m,2H),7.75(d,J=8.2Hz,1H),4.23(s,1H),3.82(dd,J=17.9,10.5Hz,1H),2.32(s,3H),1.98(d,J=7.0Hz,1H),1.82(d,J=8.3Hz,1H),1.59(d,J=24.3Hz,2H),1.52(d,J=33.5Hz,2H),0.66(d,J=6.9Hz,3H)。

[0581] 生物学评价

[0582] 试验例1:本发明化合物对PRMT5-MTA结合的抑制水平

[0583] 试剂配制:

[0584]	实验缓冲液	终浓度
	二甘氨酸 (Bicine), pH 7.6 (Sigma, Cat # B8660)	20 mM
	NaCl (Sigma, Cat # 746398-500G)	25 mM
	DTT (Sigma, Cat # D0632-259)	2 mM
	猪皮明胶 (Porcine skin gelatin) (Sigma, Cat # V900863)	0.005%
	吐温-20 (Sigma, Cat # 93773-250G)	0.01%
	蒸馏水	-
[0585]	PRMT5 溶液 (5 μ L/孔)	终浓度 (μ M)
	PRMT5 (BPS, Cat # 51045)	0.00380
[0586]	实验缓冲液	1
[0587]	SAM 溶液 (5 μ L/孔)	终浓度(μ M)
	组蛋白 H4 (1-21)肽 (GL Biochem, Cat # 30128582)	0.16
	SAM (10%) (NEB, Cat # B9003S)	1.3
	实验缓冲液	1
[0588]	检测溶液 (10 μ L/孔)	终浓度
	Eu-抗-甲基-组蛋白 H4 精氨酸 3 (Eu-anti-methyl-Histone H4 Arginine 3) (H4R3me)(nM) (PE, # TRF0414-D)	2
	ULight-链霉亲和素 (ULight-streptavidin) (nM)	26.7
	LANCE 缓冲液, 10X	1

[0589] 通过检测化合物对PRMT5-MTA结合的抑制水平,评价化合物的生化活性。PRMT5 (BPS, Cat#51045) -MTA (Sigma, Cat#D5011) 溶液用实验缓冲液进行配制。参比化合物 MRTX9768 (MCE, Cat#HY-138684) 用DMSO进行稀释,浓度为1000 μ M、8 μ M、64nM、0.51nM;受试化合物用DMSO稀释,起始浓度9.901 μ M,10个浓度梯度,5倍稀释。用ECHO移液器 (Labcyte) 吸取 0.1 μ L化合物至384孔板 (Corning, 3657) 内,加入5 μ L的PRMT5-MTA混合溶液,1000rpm离心30秒。将实验板置于25 $^{\circ}$ C下,孵育30分钟。用实验缓冲液配制SAM溶液,实验板中加入5 μ L SAM溶液,1000rpm离心30秒,再次将实验板置于25 $^{\circ}$ C,孵育90分钟。用1倍浓度的LANCE缓冲液 (PE, Cat#CR97-100) 配制ULight-streptavidin检测溶液,90分钟后,实验板中加入10 μ L检测溶液 (ULight-streptavidin/peptide-biotin 1:6),60分钟后,用Envision多标记分析仪 (2104) 读取665nm波长下的荧光数据 (激发光为320或340nm)。

[0590] 利用方程式: $(1 - (\text{样品-SignalAve_PC}) / (\text{SignalAve_VC} - \text{SignalAve_PC})) \times 100$,

将原始数据换算成抑制率,SignalAve_PC:阳性对照的平均荧光强度,SignalAve_VC:阴性对照的平均荧光强度。IC₅₀的值可通过四参数进行曲线拟合得出(GraphPad Prism 8中“log(抑制剂) vs. 响应-可变斜率”模式得出)。

[0591] 表1提供了本申请的化合物对PRMT5+2.6μM MTA体外酶学抑制活性(IC₅₀)。在表中,A是指化合物对PRMT5+2.6μM MTA体外酶学抑制活性IC₅₀<100nM;B是指100nM≤IC₅₀<1μM;C是指IC₅₀≥1μM。

[0592] 表1MTA存在时本发明化合物对PRMT5的酶学活性

[0593]	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
	1	A
	2	A
	3	A
	4	B
	5	C
	6	C
	7	C
	8	A
	10	C
	11	C
	12	C
	13	A

[0594] 结论:以上数据结果表明,本发明化合物对PRMT5/MTA复合物具有显著抑制作用。

[0595] 试验例2:本发明化合物对野生型HCT-116以及MTAP敲除型HCT-116细胞增殖的抑制水平

[0596] 通过检测化合物对野生型以及MTAP基因敲除型HCT-116细胞增殖的抑制水平,评价化合物的细胞活性及选择性。

[0597] 第0天,于白色96孔板中,每孔加入100u1细胞悬液,其中包含500个HCT-116亲本(Horizon,HD PAR-034)或HCT-116MTAP敲除(Horizon,HD R02-033)细胞,置于37℃,5%二氧化碳培养箱中过夜培养。

[0598] 第1天,从10000μM开始将待测化合物进行稀释,紫杉醇从1000μM开始,在100%的DMSO中3倍连续稀释,9+0个浓度,设置双复孔实验。向中间板中加入培养基,再按照对应位置,转移每孔的梯度稀释化合物至中间板;混匀后转移化合物50μL每孔到细胞板中。细胞板置于37℃,5%二氧化碳培养箱中培养5天。

[0599] 第6天,消化细胞,每孔加75μL Trypsin-EDTA溶液(Invitrogen,25200056),将96孔细胞板放入37℃,5%二氧化碳培养箱中静置3分钟,每孔加入125μL培养基终止消化。在新的96孔板中加入135u1新鲜培养基,转移10μL细胞混悬液到新的96孔板(1:20稀释),加入第1天同样浓度的化合物后将96孔细胞板放入37℃,5%二氧化碳培养箱中培养5天。

[0600] 第11天,进行Promega CellTiter-Glo检测,将96孔板取出,室温平衡20分钟,每孔加入40μL CTG(Promega,G7572),振荡混匀,室温孵育30分钟,Envision多标记分析仪读取荧光信号。

[0601] 利用方程式： $100 - (\text{样品} - \text{SignalAve_PC}) / (\text{SignalAve_VC} - \text{SignalAve_PC}) \times 100$ ，将原始数据换算成抑制率，SignalAve_PC：阳性对照的平均荧光强度，SignalAve_VC：阴性对照的平均荧光强度。 IC_{50} 的值可通过四参数进行曲线拟合得出(GraphPad Prism 8中“log(抑制剂) vs. 响应-可变斜率”模式得出)。

[0602] 表2提供了本申请的化合物对HCT-116亲本和HCT-116MTAP敲除细胞增殖的抑制活性。在表中，a和aa分别指化合物对HCT-116亲本和HCT-116MTAP敲除细胞增殖的抑制活性 $IC_{50} < 100\text{nM}$ ；b和bb是指 $100\text{nM} \leq IC_{50} < 1000\text{nM}$ ；c和cc是指 $IC_{50} \geq 1000\text{nM}$ 。

[0603] 表2本申请化合物对HCT-116亲本和HCT-116MTAP敲除细胞增殖的抑制活性

[0604]

化合物编号	HCT-116亲本 (nM)	HCT-116MTAP敲除 (nM)
1	c	bb
2	c	aa
3	c	bb
8	b	aa
9	c	bb
11	c	cc
12	c	cc
13	c	aa
14	c	bb

[0605] 结论：以上数据表明，本发明化合物对HCT-116MTAP敲除细胞有明显的增殖抑制活性，且对HCT-116MTAP敲除细胞的抑制活性高于HCT-116亲本细胞。

[0606] 试验例3：本发明化合物在ICR小鼠体内的药代动力学评价

[0607] 对雄性7~8周龄ICR小鼠(北京市维通利华实验动物技术有限公司)口服给予本发明化合物，化合物配制溶媒含0.5%甲基纤维素以及0.2%吐温80，给药体积为10mL/kg。分别于给药前和给药后0.25、0.50、1.00、2.00、4.00、6.00、8.00和24.00小时从小鼠眼眦静脉丛进行采血。血液经肝素钠抗凝，于4℃，3500rpm离心10分钟，获取血浆并在-20℃保存直至测试。取待测血浆样品10μL置于96孔板中，加入100μL含有5ng/mL盐酸维拉帕米(内标)(100223-200102，中国药品生物制品检测所)的乙腈工作液，涡旋5分钟充分混匀，4000rpm离心10分钟。移取上清液50μL，加入150μL乙腈混匀，4000rpm离心10min，取上清液，置于96孔进样盘中经LC/MS(Waters UPLC I Class/LC 30AD, Waters)分析得出血药浓度。应用MassLynx V4.2 SCN977数据处理软件分析药代动力学参数，本发明化合物药代动力学主要参数见下表3。

[0608] 在表中，A*是指化合物的 $AUC_{0-t} (\mu\text{g/L}\cdot\text{h}) > 3000$ ；B*是指 $1000 < AUC_{0-t} (\mu\text{g/L}\cdot\text{h}) < 3000$ ；C*是指 $500 < AUC_{0-t} (\mu\text{g/L}\cdot\text{h}) < 1000$ ；D*是指 $AUC_{0-t} (\mu\text{g/L}\cdot\text{h}) < 500$ 。

[0609] 表3单次口服给予雄性ICR小鼠本发明化合物的药动学参数

[0610]

化合物	给药剂量	$AUC_{0-t} (\mu\text{g/L}\cdot\text{h})$	$t_{1/2} (\text{h})$
2	30mg/kg	A*	>2
8	30mg/kg	A*	<2
13	30mg/kg	A*	<2