

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 9 月 17 日 (17.09.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/182018 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/077581

(22) 国际申请日: 2020 年 3 月 3 日 (03.03.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910184914.0 2019年3月12日 (12.03.2019) CN

(71) 申请人: 四川科伦博泰生物医药股份有限公司 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

(72) 发明人: 李桂英 (LI, Guiying); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 陈忠辉 (CHEN, Zhonghui); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 冉茂盛 (RAN, Maosheng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 梅小波 (MEI, Xiaobo); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 韩晓军 (HAN, Xiaojun); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 蔡家强 (CAI, Jiaqiang); 中国四川省成都

市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 田强 (TIAN, Qiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 宋宏梅 (SONG, Hongmei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 薛彤彤 (XUE, Tongtong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 王晶翼 (WANG, Jingyi); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

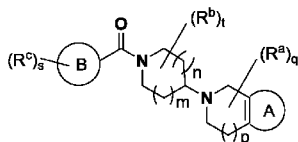
(74) 代理人: 北京市中咨律师事务所 (ZHONGZI LAW OFFICE); 中国北京市西城区平安里西大街26号新时代大厦7层, Beijing 100034 (CN)。

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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

(54) Title: NITROGEN HETEROCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 氮杂环化合物、其制备方法及其用途



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a nitrogen heterocyclic compound, a preparation method therefor and use thereof, and specifically relates to a compound as shown in formula I, a stereoisomer or a tautomer of the compound or a mixture thereof, a pharmaceutically acceptable salt, a eutectic crystal, a polymorph or a solvate of the compound, or a stable isotope derivative, a metabolite or a prodrug of the compound, a preparation method therefor and use thereof for treating tumor-related diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及氮杂环化合物、其制备方法及其用途, 具体涉及式I所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其制备方法和用于治疗肿瘤相关疾病的用途。



WO 2020/182018 A1

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

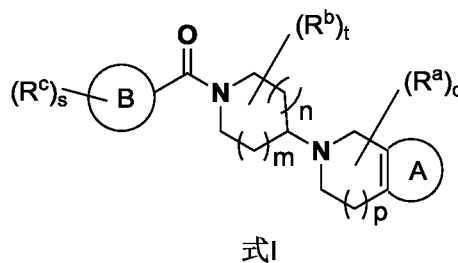
本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

氮杂环化合物、其制备方法及其用途

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及式 I 所示的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。本发明的化合物可用作 PRMT5 调节剂（例如抑制剂），用于与 PRMT5 活性相关的疾病（例如肿瘤疾病）的治疗。



背景技术

PRMT5 (Protein Arginine Methyltransferase 5) 属于表观遗传酶，是PRMT家族 (人体具有PRMT1-11) 成员之一，可催化组蛋白和某些非组蛋白底物的精氨酸残基甲基化修饰。PRMT5广泛存在于人体细胞的细胞核和细胞质中，包括心脏、肌肉和睾丸等组织。根据催化精氨酸甲基化方式的不同分为I、II、III型，PRMT5属于II型对称双甲基化(sDMA)PRMT，其甲基供体为S-腺苷蛋氨酸(SAM)。

PRMT5通过催化底物的精氨酸甲基化，调控多种靶蛋白的表达程度，参与多种生理功能，对肿瘤细胞增殖、转移、恶性转化具有重要作用。PRMT5对组蛋白的甲基化修饰导致p53、ST7、NM23及Rb等抑癌基因的沉默，进而促进肿瘤的发生发展。PRMT5对非组蛋白的调节主要体现在影响转录因子(NF-κB/P65、E2F1、HoxA/GATA4)、程序性细胞死亡蛋白4(PDCD4)、细胞周期及存活相关调节蛋白E2F1、缺氧诱导因子1(HIF-1)、周期蛋白依赖性激酶(CDKs)、PI3K/Akt等的定位及表达(Koh CM, Bezzi M, Guccione E. Curr Mol Bio Rep, 2015, 1(1):19-28)。肺癌细胞中，PRMT5可抑制miR-99家族转录，增加FGFR3表达，活化Erk1/2和Akt通路，导致肿瘤细胞生长和转移(Pengyu Jing, Nan Zhao, et al. Cancer Letters, 2018, 427,38-48)。结肠癌中PRMT5可甲基化Eif4e和FGFR3，促进

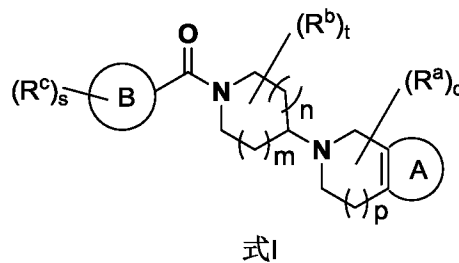
肿瘤细胞生长 (ZHANG B, DONG S, ZHU R, et al. Oncotarget, 2015, 6(26): 22799-22811.)。

综上所述, PRMT5 靶点调控肿瘤增殖、转移的机理较为明确, 是一个有前景的肿瘤治疗靶点。目前尚未有 PRMT5 靶点的抑制剂上市。因此, 需要开发新的、高效低毒的 PRMT5 抑制剂来满足临床需求。

发明内容

本发明的目的在于提供一种式 I 所示的化合物及其制备方法和其在预防/或治疗与 PRMT5 活性相关疾病, 例如肿瘤疾病的用途。

在一个方面, 本发明涉及式 I 所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药:



其中:

环 A 选自 C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基, 所述 C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基;

环 B 选自 C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳基并杂芳基和 9-12 元芳基并环烷基;

R^a 和 R^b 独立地选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₃₋₈ 环烷基, 或两个 R^a 相连形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基; 当多个 R^a 同时出现时, 每个 R^a 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同; 当多个 R^b 同时出现时, 每个 R^b 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同;

R^c 选自卤素、OH、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、9-12 元芳基并杂芳基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳基并环烷基、CO₂R²⁰、

$C(O)SR^{20}$ 、 $C(O)R^{20}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{25}$ 、 $OS(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 $C(O)NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 OR^{26} 、 SR^{26} 、 $OC(O)R^{20}$ 、 OCO_2R^{20} 、 $OC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)OR^{20}$ 、 $C(=NR^{21})R^{22}$ 、 $C(=NR^{21})OR^{20}$ 、 $OC(=NR^{23})R^{21}$ 、 $OC(=NR^{23})OR^{20}$ 、 $C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $OC(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $C(=NOR^{20})R^{24}$ 和 $=NNR^{21}R^{22}$ ；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、9-12 元芳基并杂芳基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳基并环烷基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳基并环烷基、 CO_2R^{20} 、 $C(O)SR^{20}$ 、 $C(O)R^{20}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{25}$ 、 $OS(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 $C(O)NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 OR^{26} 、 SR^{26} 、 $OC(O)R^{20}$ 、 OCO_2R^{20} 、 $OC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)OR^{20}$ 、 $C(=NR^{21})R^{22}$ 、 $C(=NR^{21})OR^{20}$ 、 $OC(=NR^{23})R^{21}$ 、 $OC(=NR^{23})OR^{20}$ 、 $C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $OC(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $C(=NOR^{20})R^{24}$ 、 $=NNR^{21}R^{22}$ ；当多个 R^c 同时出现时，每个 R^c 可以相同或不同；

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 各自独立地选自：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-10 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基- C_{1-4} 烷基-、 CO_2R^{30} 、 $C(O)R^{30}$ 、 $C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $NR^{33}C(O)R^{34}$ 、 $NR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2R^{35}$ 、 $NR^{31}SO_2R^{35}$ 、 $S(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2NR^{31}R^{32}$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 连接在一起形成 3-8 元杂环基；

R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 和 R^{35} 各自独立地选自：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-10 元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6}

烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基；或者R³¹和R³²连接在一起形成3-8元杂环基；

m选自0、1和2；

n选自0、1和2，且m+n≤3；

p选自0和1；

q选自0、1、2、3和4；

t选自0、1、2、3和4；

s选自0、1、2、3、4和5。

在优选的实施方案中，环A为C₆₋₁₂芳基，所述C₆₋₁₂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基；优选地，A为苯基。

在优选的实施方案中，环B选自C₆₋₁₂芳基和5-10元杂芳基；优选地，环B选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

在优选的实施方案中，R^a选自H、卤素、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基；当多个R^a同时出现时，每个R^a可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同。

在更优选的实施方案中，R^a为H。

在优选的实施方案中，R^b选自H、卤素、OH、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄卤代烷氧基；当多个R^b同时出现时，每个R^b可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同。

在更优选的实施方案中，R^b为H。

在优选的实施方案中，R^c选自卤素、OH、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、CO₂R²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰和NR²³C(O)NR²¹R²²；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、9-12元芳基并杂环基、9-12元芳基并环烷基、CO₂R²⁰、C(O)SR²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、OS(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、

$S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 $C(O)NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 OR^{26} 、 SR^{26} 、 $OC(O)R^{20}$ 、 OCO_2R^{20} 、 $OC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)OR^{20}$ 、 $C(=NR^{21})R^{22}$ 、 $C(=NR^{21})OR^{20}$ 、 $OC(=NR^{23})R^{21}$ 、 $OC(=NR^{23})OR^{20}$ 、 $C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $OC(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $C(=NOR^{20})R^{24}$ 、 $=NNR^{21}R^{22}$ ；当多个 R^c 同时出现时，每个 R^c 可以相同或不同。

在优选的实施方案中， R^c 选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 CO_2R^{20} 、 $C(O)R^{20}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 OR^{26} 、 SR^{26} 、 $OC(O)R^{20}$ 和 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$ ；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 CO_2R^{20} 、 $C(O)R^{20}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 OR^{26} 、 SR^{26} 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$ ；当多个 R^c 同时出现时，每个 R^c 可以相同或不同。

在优选的实施方案中， R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-10 元杂芳基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基- C_{1-4} 烷基-、 CO_2R^{30} 、 $C(O)R^{30}$ 、 $C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $NR^{33}C(O)R^{34}$ 、 $NR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2R^{35}$ 、 $NR^{31}SO_2R^{35}$ 、 $S(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2NR^{31}R^{32}$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 连接在一起形成 3-8 元杂环基。

在优选的实施方案中， R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-6 元杂芳基；所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 羟烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、

5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基- C_{1-4} 烷基-、 CO_2R^{30} 、 $C(O)R^{30}$ 、 $C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $NR^{33}C(O)R^{34}$ 、 $NR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2R^{35}$ 、 $NR^{31}SO_2R^{35}$ 、 $S(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $S(O)_2NR^{31}R^{32}$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 连接在一起形成 3-8 元杂环基。

在优选的实施方案中， R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-6 元杂芳基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基；或者 R^{31} 和 R^{32} 连接在一起形成 3-8 元杂环基。

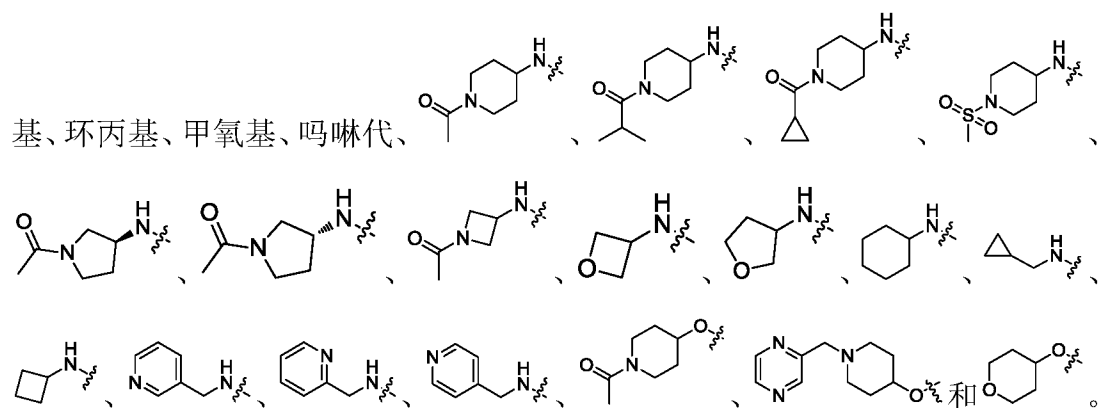
在优选的实施方案中， R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

在优选的实施方案中， R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基和丙氧基。

在优选的实施方案中， R^c 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、6 元杂环基、 $NR^{21}R^{22}$ 、 OR^{26} 和 SR^{26} ，其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{26} 各自独立地选自：H、 C_{1-6} 烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和 C_{3-8} 环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和 C_{3-8} 环烷基任选地被下列取代基中的一个或多个取代： C_{1-6} 烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(O)-$ 、 C_{3-6} 环烷基- $C(O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $S(O)_2-$ 和 6 元杂芳基- C_{1-4} 烷基-。

在优选的实施方案中， R^c 独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吗啉基、 $NR^{21}R^{22}$ 、 OR^{26} 和 SR^{26} ，其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{26} 各自独立地选自：H、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的四氢呋喃基、任选取代的四氢吡喃基、任选取代的吡啶基甲基、任选取代的环己基、任选取代的环丁基和任选取代的环丙基甲基，其中所述任选取代的基团任选地被下列取代基中的一个或多个取代： C_{1-4} 烷基- $C(O)-$ 、 C_{3-6} 环烷基- $C(O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $S(O)_2-$ 和 6 元杂芳基甲基(优选吡嗪基甲基)；优选地，所述取代基位于所述哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基的氮原子上。

在更优选的实施方案中， R^c 独立地选自卤素(例如氯)、甲基、乙基、异丙



在优选的实施方案中，R^c在与环B连接的羰基的间位和/或对位。

在优选的实施方案中，m 为 1。

在优选的实施方案中，n选自1和2。

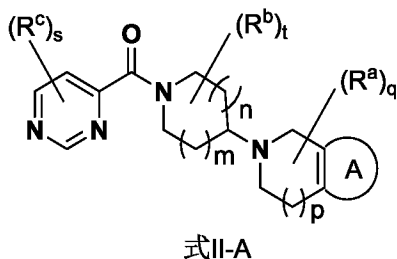
在优选的实施方案中，p 为 1。

在优选的实施方案中，q 为 0。

在优选的实施方案中，t 为 0。

在优选的实施方案中，s 选自 1 和 2。

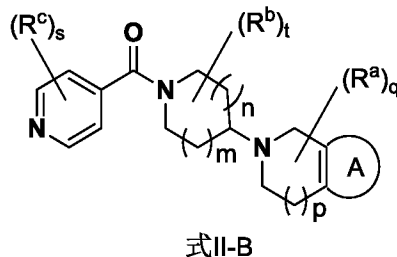
在本发明的一些实施方案中，所述的化合物具有式 II-A 的结构：



式II-A

其中, 环 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 如上述式 I 所定义。

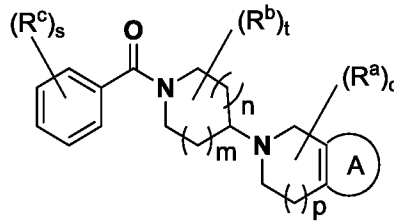
在本发明的一些实施方案中,所述的化合物具有式 II-B 的结构:



式II-B

其中, 环 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 如上述式 I 所定义。

在本发明的一些实施方案中,所述的化合物具有式 II-C 的结构:



式II-C

其中, 环 A、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 如上述式 I 所定义。

在本发明的一些实施方案, 所述的式 II-A、II-B 或 II-C 化合物中:

环 A 为 C_{6-12} 芳基, 所述 C_{6-12} 芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基;

R^a 选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; 当多个 R^a 同时出现时, 每个 R^a 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同;

R^b 选自 H、卤素、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基; 当多个 R^b 同时出现时, 每个 R^b 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同;

R^c 选自卤素、OH、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 CO_2R^{20} 、 $C(O)R^{20}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 OR^{26} 、 SR^{26} 、 $OC(O)R^{20}$ 和 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$; 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 CO_2R^{20} 、 $C(O)R^{20}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{21}SO_2R^{25}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 OR^{26} 、 SR^{26} 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$; 当多个 R^c 同时出现时, 每个 R^c 可以相同或不同;

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-6 元杂芳基; 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 羟烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、5-6

元杂芳基-C₁₋₄烷基-、CO₂R³⁰、C(O)R³⁰、C(O)NR³¹R³²、NR³³C(O)R³⁴、NR³¹R³²、S(O)₂R³⁵、NR³¹SO₂R³⁵、S(O)NR³¹R³²、S(O)₂NR³¹R³²；或者 R²¹ 和 R²² 连接在一起形成 3-8 元杂环基；

R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基和丙氧基；

m 选自 0、1 和 2；

n 选自 0、1 和 2，且 m+n≤3；

p 选自 0 和 1；

q 选自 0、1、2、3 和 4；

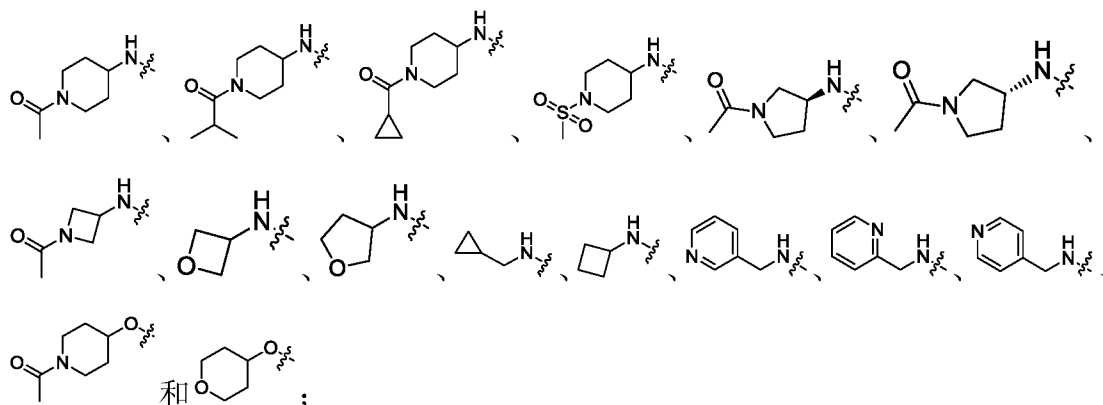
s 选自 0、1、2、3、4 和 5；且

t 选自 0、1、2、3 和 4。

在本发明的一些实施方案，所述的式 II-A 化合物中：

环 A 为苯基；R^a 为 H；R^b 为 H；

R^c 选自卤素（例如氯）、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、吗啉代、



m 选自 1 和 2；

n 选自 1 和 2，且 m+n≤3；

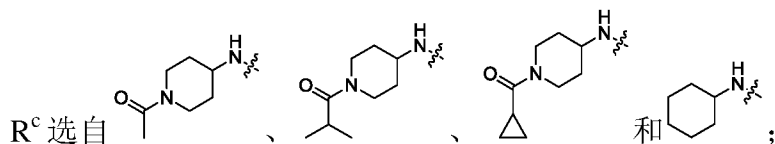
p 为 1；

q 为 1；

s 选自 1 和 2；且 t 为 1。

在本发明的一些实施方案，所述的式 II-B 化合物中：

环 A 为苯基；R^a 为 H；R^b 为 H；



m 为 1;

n 为 1;

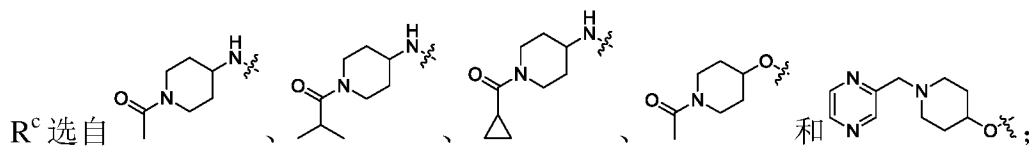
p 为 1;

q 为 1;

s 为 1; 且 t 为 1。

在本发明的一些实施方案, 所述的式 II-C 化合物中:

环 A 为苯基; R^a 为 H; R^b 为 H;



m 为 1;

n 为 1;

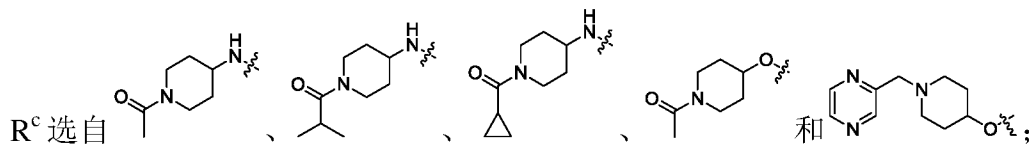
p 为 1;

q 为 1;

s 为 1; 且 t 为 1。

在本发明的一些实施方案, 所述的式 II-C 化合物中:

环 A 为苯基; R^a 为 H; R^b 为 H;



m 选自 1 和 2;

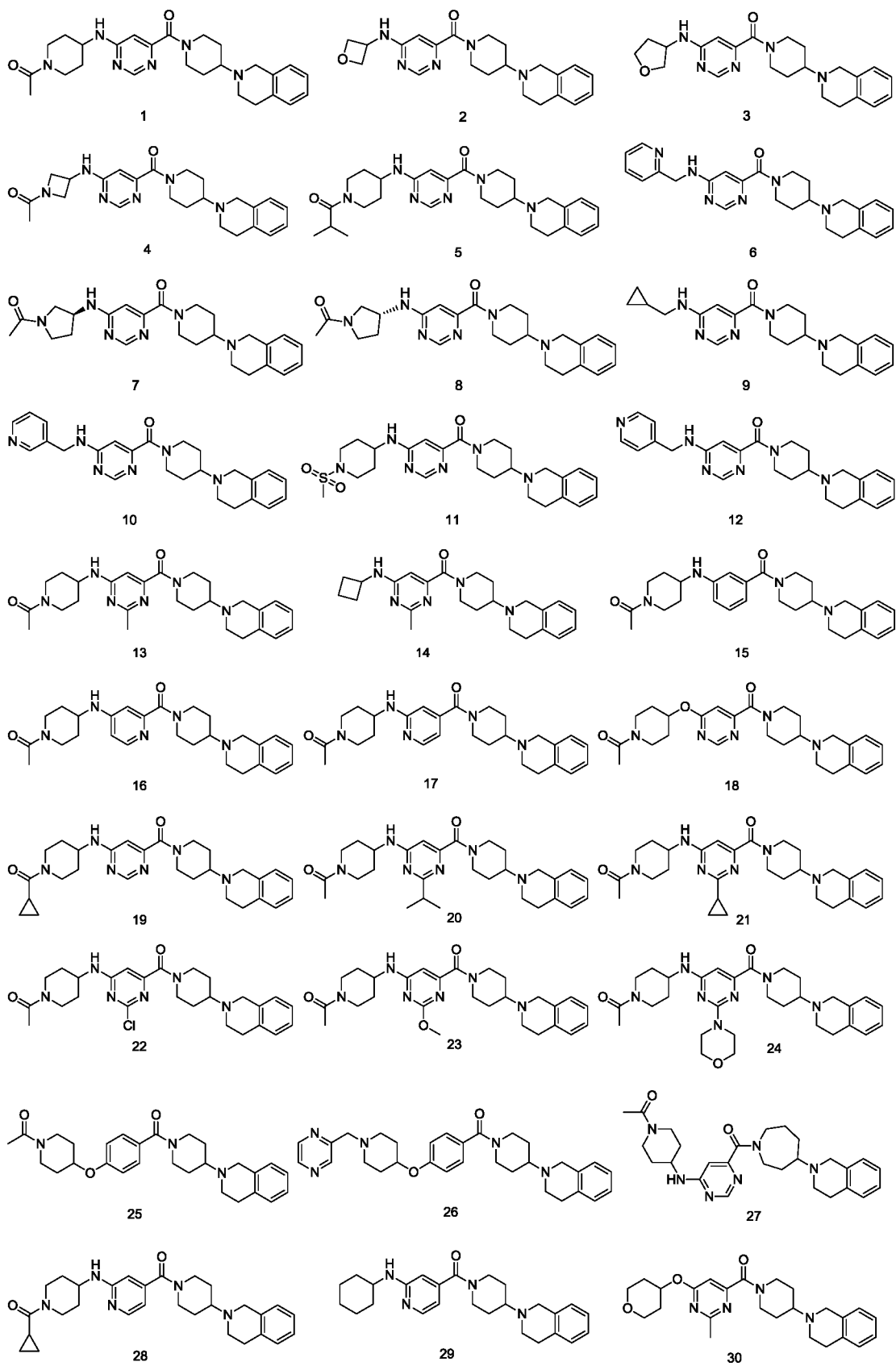
n 选自 1 和 2, 且 $m+n \leq 3$;

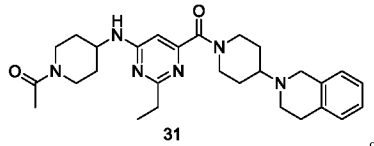
p 为 1;

q 为 1;

s 为 1; 且 t 为 1。

本发明的一些实施方案中, 本发明的化合物选自但不限于:





在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含如上所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。任选地，所述药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，所述药物组合物用于预防和/或治疗与 PRMT5 活性相关的疾病（例如肿瘤疾病）。

在另一方面，本发明提供了一种药物制剂，其包含如上所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者如上所述的药物组合物。

在另一方面，本发明提供了如上所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者如上所述的药物组合物，或者如上所述的药物制剂用于制备药物的用途，所述药物用于预防和/或治疗与 PRMT5 活性相关的疾病(例如肿瘤疾病)。

在另一方面，本发明提供了如上所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者如上所述的药物组合物用于制备制剂的用途，所述制剂用于调节（例如减少）PRMT5 的活性。

另一方面，本发明提供了一种制备本发明的药物组合物的方法，所述方法包括将本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或其混合物、或其药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物、溶剂合物、代谢物或前药与一种或多种药学上可接受的载体组合。

另一方面，本发明提供了治疗与 PRMT5 活性相关的疾病(例如肿瘤疾病)的方法，其包括给有此需要的受试者施用治疗和/或预防有效量的本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物

或前药，或如上所述的药物组合物，或如上所述的药物制剂。

本发明中，所述 PRMT5 活性相关的疾病是肿瘤疾病，包括但不限于：脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、前列腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、白血病、淋巴瘤、神经纤维瘤、甲状腺癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤或肉瘤。

术语定义

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

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

术语“卤代”是指卤素取代基，所述“卤素”包括 F、Cl、Br 或 I。应当理解，当作为基团提及时，术语“卤素”是指卤素取代基，包括 F、Cl、Br 或 I。

术语“烷基”为直链或支链的饱和脂肪烃基。术语“C₁₋₆ 烷基”和“C₁₋₄ 烷基”分别指具有 1 至 6 个碳原子和 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基。

术语“杂烷基”指具有一个或多个选自除碳以外的原子的骨架链原子(例如氧、氮、硫、磷或其组合)的烷基，其中杂原子不在该杂烷基基团的末端。数值范围是指链中的碳数目，C₁₋₆ 杂烷基是指包括 1-6 个碳原子，例如含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子。例如，-CH₂OCH₂CH₃ 基团被称为 C₃ 杂烷基。例如杂烷基包含 1-3 个、例如 1-2 个、优选 1 个选自氧、氮和硫的杂原子。

术语“烷氧基”指具有“烷基-O-”结构的基团，其中的烷基如上面所定义，优选为 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基。C₁₋₆ 烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

术语“卤代烷基”是指被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的卤素取代的

烷基，术语“C₁₋₆ 卤代烷基”和“C₁₋₄ 卤代烷基”分别指具有 1 至 6 个碳原子和 1-4 个碳原子的卤代烷基，例如 -CF₃、-C₂F₅、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等。

术语“羟烷基”是指烷基的氢原子被一个或多个例如一个羟基取代所形成的基团，例如 C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₄ 羟烷基或 C₁₋₃ 羟烷基，其实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、-CH(OH)CH₃ 等。

术语“烯基”是指含有一个或多个碳-碳双键的单价直链或支链烃基，包括但不限于 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₄ 烯基，例如 -CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH₂-CH=CH-CH₃ 等。

术语“炔基”是指具有一个或多个碳-碳叁键的单价直链或支链烃基，包括但不限于 C₂₋₆ 炔基、C₂₋₄ 炔基，例如乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基和 1,3-丁二炔基等。

术语“环烷基”指饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环基，包括但不限于单环环烷基(诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基)和双环烷基，包括螺环、并环(稠环)或桥环系统(即，螺环烷基、并环(稠环)烷基和桥环烷基，诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基等)。

术语“3-8 元环烷基”或“C₃₋₈ 环烷基”可互换使用，指具有 3 至 8 个成环碳原子的环烷基，其可以是单环烷基，例如 C₃₋₆ 环烷基，C₃₋₅ 环烷基，C₃₋₄ 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基，也可以是双环烷基，例如 C₃₋₈ 螺环烷基、C₃₋₈ 桥环烷基、C₃₋₈ 稠环烷基、C₅₋₇ 螺环烷基、C₅₋₇ 桥环烷基、C₄₋₇ 稠环烷基。

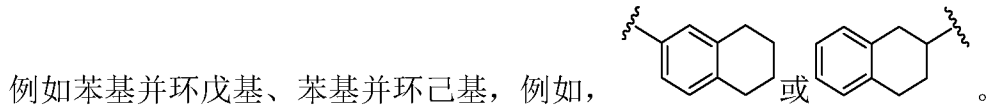
术语“并环”或“稠环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的环系。

术语“螺环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的环系。

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

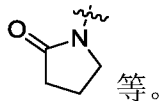
术语“芳基”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合多环芳族基团。如本文中所使用，术语“C₆₋₁₂ 芳基”意指含有 6 至 12 个碳原子的芳基，例如为 C₆₋₁₀ 芳基，例如为苯基或萘基。

术语“芳基并环烷基”是指芳基与环烷基（例如单环环烷基）彼此共用两个相邻的原子形成的并环基团，其中，与其他基团的连接点可以在芳基上或在环烷基上。术语“9-12 元芳基并环烷基”是指共计包含 9-12 个环原子的芳基并环烷基，

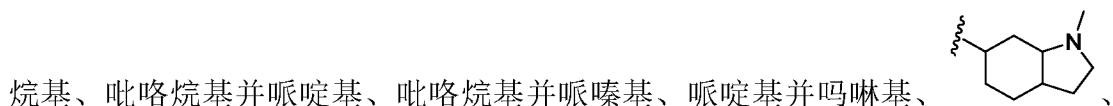


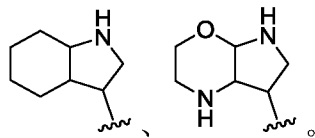
术语“杂环基”指具有 2 个或 2 个以上（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）碳原子，以及一个或多个（例如 1 个、2 个、3 个或 4 个）杂原子的饱和或部分不饱和的单环或多环（例如并环、螺环或桥环）基团，所述杂原子包括但不限于氧原子、氮原子、硫原子，所述杂环基上的碳原子和硫杂原子任选地被氧代(oxo)取代（例如形成 $C=O$ 、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ）。

术语“4-10 元杂环基”、“3-8 元杂环基”分别意指含有 4-10 个或 3-8 个环原子的杂环基，包括但不限于 4-8 元杂环基、4-7 元杂环基、4-6 元杂环基、5-6 元杂环基、3-7 元杂环基、4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基等，所述杂环基含有一个或多个（例如 1、2 或 3 个，更例如 1 或 2 个）选自氧、氮和硫的杂原子，例如 4-7 元含氮杂环基、4-7 元含氧杂环基、4-7 元含硫杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元含氧杂环基、5-6 元含硫杂环基。所述“含氮杂环基”、“含氧杂环基”、“含硫杂环基”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。4-10 元杂环基或 3-8 元杂环基的实例包括但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基、三噻烷基(trithianyl)、



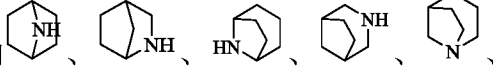
本发明中，杂环基可以与杂环基或环烷基形成并环结构，所述并环结构与其他基团的连接点可以在任一杂环基上或环烷基上，因此，本发明的杂环基还包括（但不限于）杂环基并杂环基、杂环基并环烷基、单环杂环基并单环杂环基、单环杂环基并单环环烷基，例如 3-7 元(单)杂环基并 3-7 元(单)杂环基、3-7 元(单)杂环基并(单)环烷基、3-7 元(单)杂环基并 C_{4-6} (单)环烷基，其实例包括但不限于吡咯烷基并环丙基、环戊基并氮杂环丙基、吡咯烷基并环丁基、吡咯烷基并吡咯



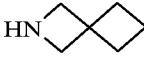
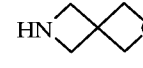
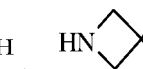
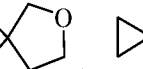
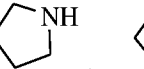
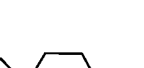
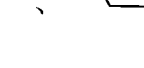
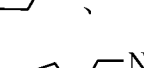


本发明中，杂环基还包括桥杂环基和螺杂环基。

术语“桥杂环”是指两个饱和环共用两不直接相连的环原子形成的含有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子(例如氧原子、氮原子、硫原子)的环状结构，包括但不限于 7-10 元桥杂环、8-10 元桥杂环、7-10 元含氮桥杂环、7-10

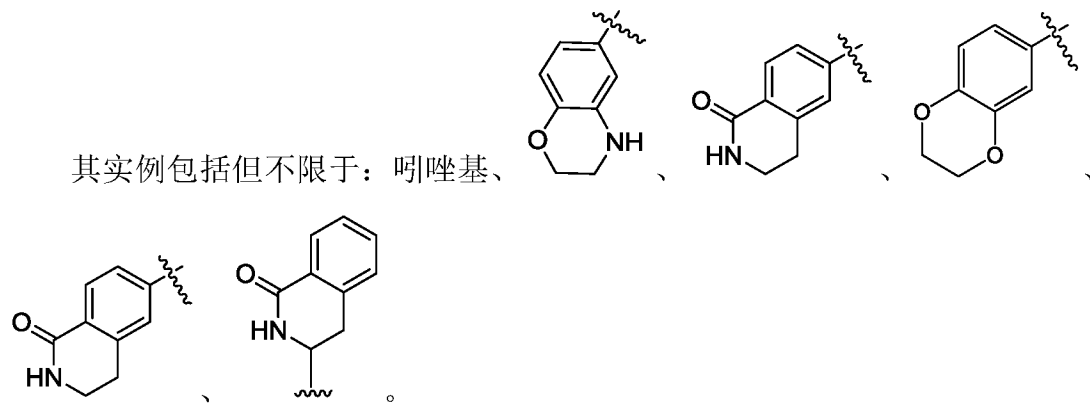
元含氧桥杂环、7-10 元含硫桥杂环等，例如 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、等。所述“含氮桥杂环”、“含氧桥杂环”、“含硫桥杂环”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。

术语“螺杂环”是指由两个或两个以上饱和环共用一个环原子形成的含有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子(例如氧原子、氮原子、硫原子)的环状结构，包括但不限于 5-10 元螺杂环、6-10 元螺杂环、6-10 元含氮螺杂环、

6-10 元含氧螺杂环、6-10 元含硫螺杂环等，例如 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。所述“含氮螺杂环”、“含氧螺杂环”、“含硫螺杂环”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。术语“6-10 元含氮螺杂环基”是指含有共计 6-10 个环原子并且其中至少一个环原子为氮原子的螺杂环基。

术语“芳基并杂环基”指芳基与杂环基彼此共用两个相邻的碳原子所形成的环状基团，其与其他基团的连接点在可以在芳基或杂环基上。其中，芳基和杂环

基如上文所定义。例如，如本文中所使用，术语“9-12 元芳基并杂环基”意指含有共计 9-12 个环原子的芳基并杂环基的基团，包括但不限于 9-10 元苯并杂环基，例如苯基并 5-8 元杂环基，例如苯基并 5-6 元杂环基，例如苯并 5-6 元单环杂环基、苯并 5-6 元含氮单环杂环基、苯并 5-6 元含氧单环杂环基、苯并 5-6 元含硫杂环基，所述“含氮杂环基”、“含氧杂环基”、“含硫杂环基”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。所述杂环基上的碳原子和硫杂原子任选地被氧代(oxo)（例如形成 $C=O$ 、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ）。

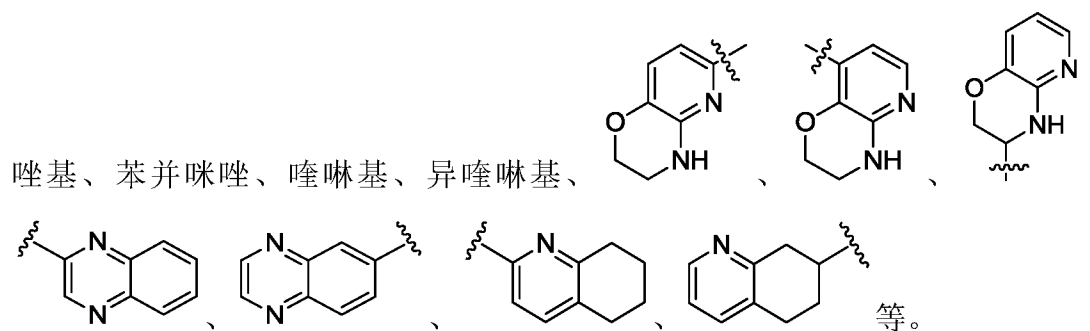


术语“杂芳基”指含有一个或多个相同或不同杂原子的单环或多环芳族基团，包括单环的杂芳基和含有至少一个杂芳环(至少含有一个杂原子的芳族环系)的双环或多环环系，其可以具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 个环原子，例如 5、6、7、8、9 或 10 个环原子。所述杂原子可以是氧、氮或硫。

术语“5-10 元杂芳基”意指含有 5 至 10 个环原子的杂芳基，包括 5-6 元杂芳基，5-6 元单环杂芳基、5 元单环杂芳基、6 元单环杂芳基等，所述杂芳基含有一个或多个(例如 1、2 或 3 个，更例如 1 或 2 个)选自氧、氮和硫的杂原子，例如 5-10 元含氮杂芳基、5-10 元含氧杂芳基、5-10 元含硫杂芳基、5-6 元含氮杂芳基、5-6 元含氧杂芳基、5-6 元含硫杂芳基、5-6 元含氮单环杂芳基、5-6 元含氧单环杂芳基、5-6 元含硫单环杂芳基。所述“含氮杂芳基”、“含氧杂芳基”、“含硫杂芳基”、“含氮单环杂芳基”、“含氧单环杂芳基”、“含硫单环杂芳基”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。其实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基等，或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及包含这些基团的 5-10 元并环基团。

本发明中，杂芳基(例如单环杂芳基)可以与芳基(例如单环芳基，例如苯基)、

杂环基(例如单环杂环基)、环烷基(例如单环环烷基)、杂芳基(例如另一单环杂芳基)彼此共用两个相邻的原子形成并环结构,其连接点可以在任一杂芳环上或其它环上,包括但不限于(单)杂芳基并(单)杂芳基、(单)杂芳基并(单环)芳基,(单)杂芳基并(单)杂环基,和(单)杂芳基并(单)环烷基,例如 5-6 元(单)杂芳基并 5-6 元(单)杂芳基、5-6 元(单)杂芳基并苯基,5-6 元(单)杂芳基并 5-6 元(单)杂环基,或 5-6 元(单)杂芳基并 C₄₋₆(单)环烷基(例如 5-6 元杂芳基并环丁基、5-6 元杂芳基并环戊基、5-6 元杂芳基并环己基),其实例包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡



术语“芳基并杂芳基”是指芳基(例如单环芳基,例如苯基)与杂芳基(例如单环杂芳基,例如 5-6 元单环杂芳基)形成的并环基团,其与其他基团的连接点可以在芳环上,也可以在杂芳环上。所述“芳基并杂芳基”包括但不限于单环芳基并单环杂芳基。术语“9-12 元芳基并杂芳基”是指含有共计 9-12 个环原子的芳基并杂芳基,例如苯并 5-6 元含氮单环杂芳基。

术语“杂芳基并环烷基”是指杂芳基(例如单环杂芳基,例如 5-6 元单环杂芳基)与环烷基(例如 C₄₋₆ 环烷基)形成的并环基团,其与其他基团的连接点可以在杂芳环上,也可以在环烷基上。所述“杂芳基并环烷基”包括但不限于单环杂芳基并单环环烷基。术语“9-10 元杂芳基并环烷基”是指含有共计 9-10 个环原子的杂芳基并环烷基,例如 4-6 元含氮单环杂芳基并 C₄₋₆ 单环环烷基。

术语“取代”指所指定的基团上的一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)氢被所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

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

基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

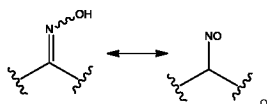
如果取代基被描述为“独立地选自……”，则各取代基独立于另一者被选择。因此，各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所使用，术语“一个或多个”意指在合理条件下的 1 个或超过 1 个，例如 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个。

除非指明，否则如本文中所使用，取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

本发明还包括本发明化合物的所有药学上可接受的同位素化合物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如 ^2H 、 ^3H)；碳的同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)；氯的同位素(例如 ^{36}Cl)；氟的同位素(例如 ^{18}F)；碘的同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I)；氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)；氧的同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)；磷的同位素(例如 ^{32}P)；及硫的同位素(例如 ^{35}S)。术语“稳定同位素衍生物”是指本发明的化合物中的一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代所形成的稳定的化合物。

术语“立体异构体”表示化合物由于含有至少一个不对称中心而形成的异构体。在具有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)不对称中心的化合物中，其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的不同结构形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。例如，亚硝基-肟在溶液中可以下列互变异构形式平衡存在：



要理解，本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、

75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)的异构体或其混合物。

除非另外指明，否则本发明的化合物可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体)、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体或其混合物的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象，且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于：药学上可接受的盐、溶剂合物、代谢物或前药，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其药学上可接受的酸加成盐及碱加成盐。例如六氟磷酸盐、葡甲胺盐等。适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。

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

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体，例如水和油，包括那些石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物通过静脉内给药时，水是示例性载体。还可以使用生理盐水和葡萄糖及甘油水溶液作为液体载体，特别是用于注射液。适合的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。所述组合物还可以视需要包含少量的湿润剂、乳化剂或 pH 缓冲剂。口服制剂可以包含标准载体，如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's

Pharmaceutical Sciences (1990)中所述。

本发明的药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药，例如通过注射、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉或经皮给药；或通过口服、含服、经鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式或通过吸入给药。

对于这些给药途径，可以适合的剂型给药本发明的药物组合物。

所述剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酏剂、糖浆剂。

如本文中所使用的术语“有效剂量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

所给药的本发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每kg体重约0.0001至约50 mg，例如约0.01至约10 mg/kg/日(单次或分次给药)。对70 kg的人而言，这会合计为约0.007 mg/日至约3500 mg/日，例如约0.7 mg/日至约700 mg/日。在一些情况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约0.01 mg至约1000 mg。

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

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所

有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

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

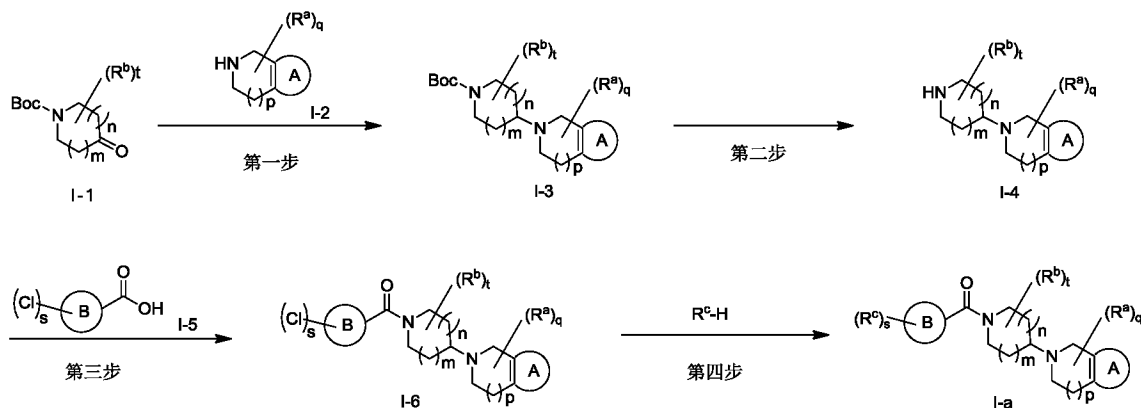
在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法得到的化合物。

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

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

制备方法

式 I-a 的化合物的合成



环 A、环 B、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 如上述式 I 所定义；

第一步：化合物 I-1 与化合物 I-2 经还原胺化反应生成中间体 I-3。

所用溶剂为甲醇、乙醇、乙酸、THF、1,2-二氯乙烷或 DCM 等，所用还原剂为硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等，温度为 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

第二步：化合物 I-3 在酸性条件下脱保护基生成中间体 I-4。

所用溶剂为 THF、 CH_3CN 、DCM 或二氧六环等，所用酸为 HCl 或 TFA 等，温度为 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

第三步：化合物 I-4 与化合物 I-5 或 I-5 的酰氯经缩合反应生成中间体 I-6。

所用溶剂为 DMF、DCM、1,2-二氯乙烷或 THF 等，所用缩合剂为 HATU、HBTU、TBTU、DCC/HOBt、EDCI/HOBt 等，所用碱为 TEA、DIPEA、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、AcOK、 NaHCO_3 或 K_2CO_3 等，温度为 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

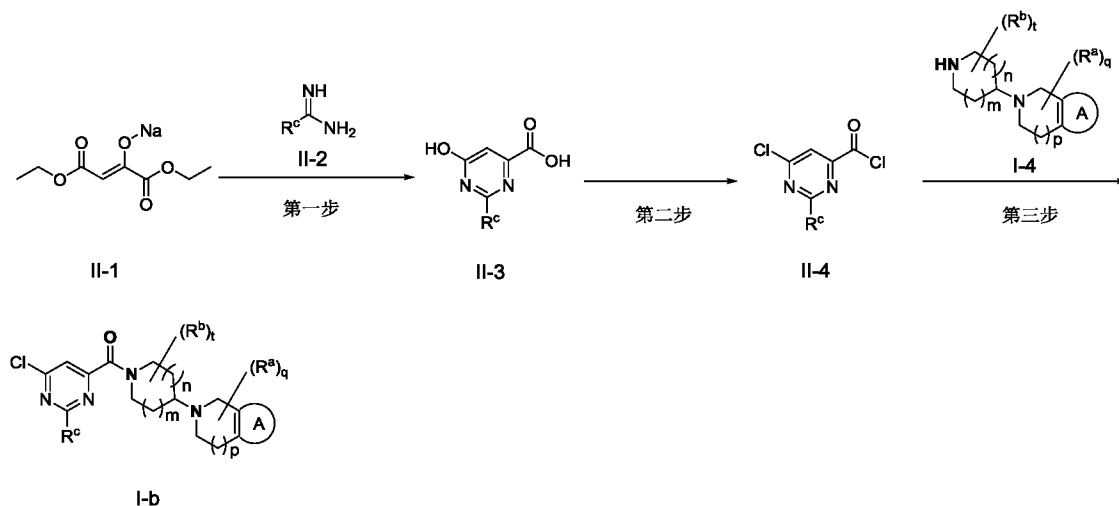
第四步：化合物 I-6 在碱作用下与 R^c-H 发生取代反应或经偶联反应(例如 Buchwald-Hartwig 反应)生成化合物 I-a。

在非催化条件下，所用碱为 $t\text{-BuONa}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 、 $t\text{-BuOLi}$ 、 Cs_2CO_3 、LiHMDS、LDA、NaHMDS、KHMDS、 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 、AcOK、 NaHCO_3 或 K_2CO_3 等，溶剂为甲醇、乙醇、 $i\text{PrOH}$ 、甲苯、二甲苯、THF、DME、二氧六环、DMF、DMSO 或 NMP 等，温度为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ；

催化条件下的偶联反应所用催化剂为 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 或 $\text{Pd}(\text{allyl})_2$ 等，所用配体为 PPh_3 、XPhos、SPhos、RuPhos、XantPhos、Dppf、BINOL、BINAP 或 Pcy_3 等，碱为 $t\text{-BuONa}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 、 $t\text{-BuOLi}$ 、 Cs_2CO_3 、LiHMDS、LDA、NaHMDS、KHMDS、 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 、

AcOK、NaHCO₃ 或 K₂CO₃ 等，溶剂为甲苯、二甲苯、THF、DME、二氧六环、DMF、DMSO 或 NMP 等，温度为 60 °C 至 140 °C。

式 I-b 的化合物的合成



环 A、R^a、R^b、R^c、m、n、p、q、t 如上述式 I 所定义；

第一步：化合物 II-1 与化合物 II-2 在碱作用下关环生成中间体 II-3。

所用溶剂为水，所用碱为氢氧化钠、氢氧化钾等，温度为 0 °C 至 100 °C。

第二步：化合物 II-3 在氯化试剂作用下生成中间体 II-4。

所用溶剂为 DCM、氯仿或 1,2-二氯乙烷，所用氯化试剂为三氯氧磷、氯化亚砷等，温度为 25 °C 至 110 °C。

第三步：化合物 II-4 与化合物 I-4 在碱作用下缩合生成中间体 I-b。

所用溶剂为 DCM、氯仿、1,2-二氯乙烷、DMF 等，所用碱为 TEA、DIPEA、Cs₂CO₃、Na₂CO₃、AcOK、NaHCO₃ 或 K₂CO₃ 等，温度为 0 °C 至 60 °C。

有益效果

本发明化合物对 PRMT5 及其信号通路有明显的抑制活性，无明显毒副作用，可用于与 PRMT5 活性相关的疾病(例如肿瘤)的治疗。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但提供这些实施例并非意图限制本发明的范围。

在本申请中，当化学名称和结构式不一致时，应当以结构式所示为准，除非根据上下文可以推断化学名称而非结构式是正确的。

本发明中的缩写具有以下含义：

NMR	核磁共振	MS	质谱
TLC	薄层色谱法	LC-MS	液相色谱-质谱联用
HPLC	高效液相色谱	rt	室温
Rt	保留时间	h	小时
min	分钟	Dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
Prep-HPLC	制备型高效液相色谱	CDCl ₃	氘代氯仿
DMSO- <i>d</i> ₆	氘代二甲基亚砷	DCM/CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DMSO	二甲基亚砷	iPrOH	异丙醇
PE	石油醚	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DIC	N,N'-二异丙基碳二亚胺	EA/EtOAc	乙酸乙酯
DIEA/DIPEA	N,N'-二异丙基乙胺	THF	四氢呋喃
TEA	三乙胺	BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
NaH	氢化钠	LDA	二异丙基氨基锂
EDCI	1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐	TFA	三氟乙酸
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯	Pd	钯
tBu	叔丁基	Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯
Pd(PPh ₃) ₄ Cl ₂	二氯化四(三苯基膦)钯	XPhos	二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯
Boc	叔丁氧羰基	(Boc) ₂ O	二碳酸二叔丁酯
HOBt	1-羟基苯并三唑	Et	乙基
Me	甲基	Ms	甲磺酰基
HBTU	苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐	TBTU	O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸
HATU	O-(7-氮杂苯并三氮)	TsOH	对甲苯磺酸

	唑-1-基)-N,N,N',N'- 四甲基脲六氟磷酸盐		
RuPhos	2-二环己基膦-2',6'-二 异丙氧基-1,1'-联苯	DCC	二环己基碳二亚胺
<i>i</i> -Pr	异丙基	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
Pd(OAc) ₂	醋酸钯	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
DavePhos	2-二环己基膦基 -2'-(N,N-二甲胺)-联 苯	con.HCl	浓盐酸
LiHMDS	六甲基二硅基胺基锂	NaHMDS	六甲基二硅基胺基钠
KHMDS	六甲基二硅基胺基钾	Pd(acac) ₂	二(乙酰丙酮)钯(II)
SPhos	2-二环己基膦-2',6'-二 甲氧基联苯	XantPhos	4,5-双(二苯基膦)-9,9-二 甲基氧杂蒽
BINOL	1,1'-联二萘酚	Pcy ₃	三环己基膦
NMP	N-甲基吡咯烷酮	PPh ₃	三苯基膦

本发明化合物的结构通过核磁共振(¹H NMR)和/或质谱(MS)鉴定。

¹H NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm) 记录。¹H NMR 通过 JEOL Eclipse 400 核磁仪测定, 溶剂为氘代甲醇(CD₃OD)、氘代氯仿(CDCl₃), 六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆), 内标为四甲基硅烷(TMS)。s: 单峰、d: 二重峰、t: 三重峰、q: 四重峰、dd: 双二重峰、qd: 四二重峰、ddd: 双双二重峰、ddt: 双双三重峰、dddd: 双双双二重峰、m: 多重峰、br: 宽峰(broad)、J: 偶合常数、Hz: 赫兹

MS 用 Agilent 6120B 质谱仪测定。

反应监测采用薄层色谱法(TLC)或 LC-MS。

LC-MS 仪器: Agilent 6125B。

本发明化合物可通过层析硅胶厚制备板、硅胶柱层析、制备高效液相色谱仪(Prep-HPLC)、快速柱层析(Flash 柱层析)分离纯化。

层析硅胶厚制备板采用烟台黄海 HSGF254 型制备板。

柱层析一般使用青岛海洋 200 ~ 300 目硅胶为载体。洗脱剂的体系包括: A: 二氯甲烷和甲醇; B: 石油醚和乙酸乙酯, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同

而进行调节。

制备高效液相色谱仪 (Prep-HPLC) 采用 Agilent 1260 色谱仪。

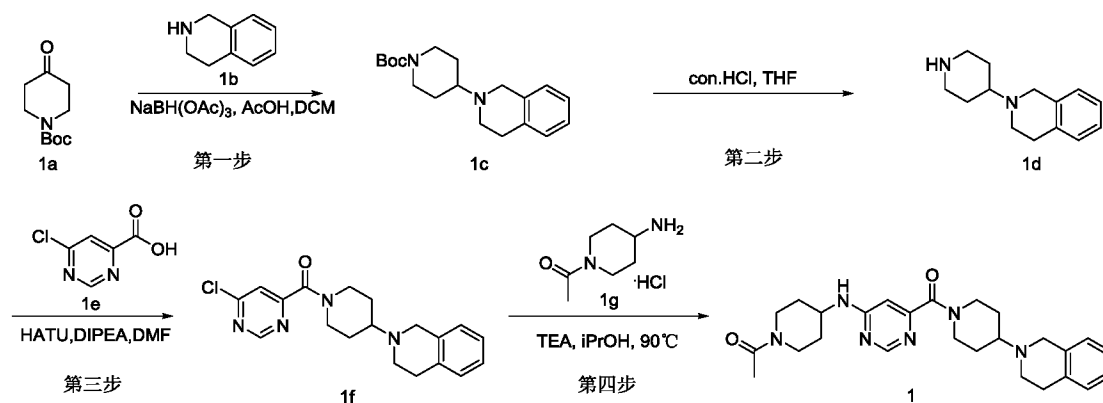
Flash 柱层析使用 Agela 中压快速纯化制备系统 (MP-200)。

微波反应使用 Biotage Initiator + (400 W, RT ~ 300°C) 微波反应器。

实施例 1 中无特殊说明, 反应的温度为室温 (20°C ~ 30°C)。

本申请中所使用的试剂购自 Acros Organics、Aldrich Chemical Company 或特伯化学等公司。

实施例 1: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 1)



第一步: 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1c)

将化合物 1a (1.80 g, 9.01 mmol) 和 1b (1.00 g, 7.51 mmol) 依次加至二氯甲烷 (20 mL) 和冰乙酸 (20 mL) 的混合溶液中, 室温搅拌 30 min, 向反应体系中分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.18 g, 15.02 mmol), 继续室温搅拌 3 h。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 萃取, 浓缩有机相, 残留物经快速柱层析纯化 (洗脱剂体系 B) 得到化合物 1c (600 mg)。

MS (ESI, m/z): 317.3 $[M+H]^+$ 。

第二步: 2-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1d)

化合物 1c (360 mg, 1.14 mmol) 加入浓盐酸 (5 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 的混合溶液中, 室温搅拌 2 h。减压浓缩溶剂, 残留物无需进一步纯化, 得到化合物 1d 的盐酸盐 (286 mg)。MS (ESI, m/z): 217.2 $[M+H]^+$ 。

第三步: (6-氯嘧啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (1f)

将化合物 1d 的盐酸盐 (286 mg, 1.11 mmol)、1e (160 mg, 1.01 mmol)、DIPEA (522 mg, 4.04 mmol) 和 HATU (383 mg, 1.01 mmol) 加入 DMF (4 mL) 中, 室温搅

拌 2 h。反应液倾倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 残留物用快速柱层析(洗脱剂体系 A)得到化合物 1f (220 mg)。MS (ESI, m/z): 357.2 [M+H]⁺。

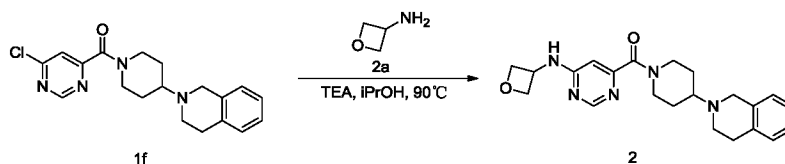
第四步: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (1)

化合物 1f (30 mg, 84.07 μmol)、1g (30 mg, 168.14 μmol)和 TEA (60 mg, 588.49 μmol) 加至 iPrOH (1.5 mL)中, 加热至 90℃搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 1 (21 mg)。

MS(ESI, m/z): 463.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 3H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H)。

实施例 2: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-4-基)甲酮 (化合物 2)

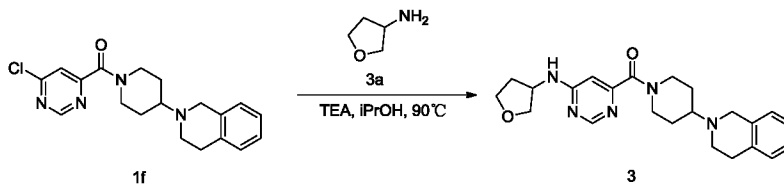


化合物 1f (50 mg, 140.12 μmol)、2a (20 mg, 280.23 μmol)和 TEA (43 mg, 420.35 μmol)加至 iPrOH (2 mL)中, 加热至 90℃搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 2 (35 mg)。

MS(ESI, m/z): 394.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 3H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 6H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H)。

实施例 3: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(6-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)甲酮 (化合物 3)

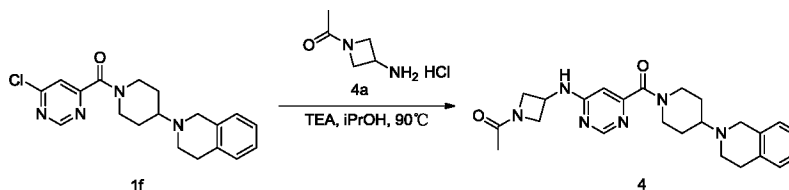


化合物 1f (30 mg, 84.07 μ mol)、3a (21 mg, 168.14 μ mol)和 TEA (60 mg, 588.49 μ mol) 加至 iPrOH (1.5 mL) 中, 加热至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。浓缩反应液, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 3 (21 mg)。

MS(ESI, m/z): 408.3 [M+H] $^{+}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.07 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, 5H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.01-2.77 (m, 6H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.13-1.85 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 2H).

实施例 4: 1-(3-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮 (化合物 4)

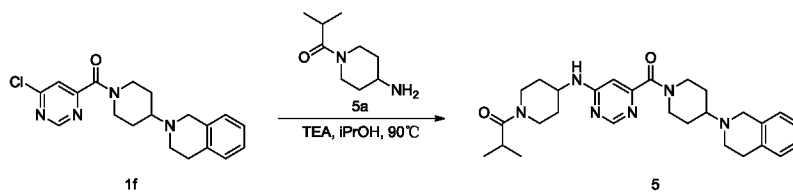


化合物 1f (100 mg, 280.23 μ mol)、4a (64 mg, 424.48 μ mol)和 TEA (142 mg, 1.4mmol)加至 iPrOH (5 mL)中, 加热至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 4 (45 mg)。

MS(ESI, m/z): 435.2 [M+H] $^{+}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.55 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 6H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.77-1.68 (m, 2H).

实施例 5: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (化合物 5)

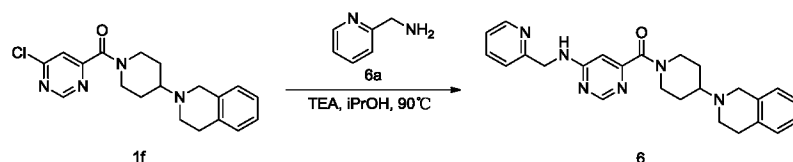


化合物 1f (300 mg, 840.69 μ mol)、5a (286 mg, 1.68mmol)和 TEA (425 mg, 4.2mmol) 加至 iPrOH (5 mL) 中, 加热至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 5 (100 mg)。

MS(ESI, m/z): 491.2 [M+H] $^{+}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.92 -2.75 (m, 8H), 2.21-2.07 (m, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

实施例 6: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(6-((吡啶-2-基甲基)氨基)嘧啶-4-基)甲酮 (化合物 6)

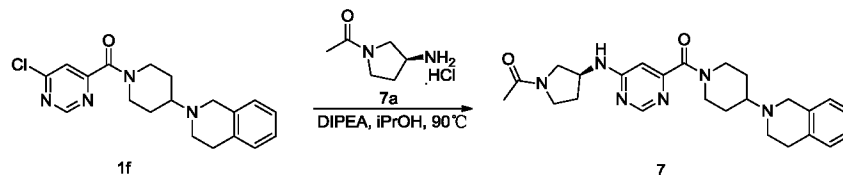


化合物 1f (100 mg, 280.23 μ mol)、6a (61 mg, 560.46 μ mol) 和 TEA (142 mg, 1.4mmol) 加至 iPrOH (5 mL) 中, 加热至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 6 (75 mg)。

MS(ESI, m/z): 429.2 [M+H] $^{+}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.77-4.71 (m, 3H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 6H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H).

实施例 7: (S)-1-(3-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)乙酮 (化合物 7)

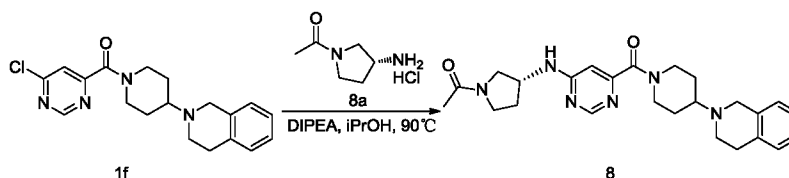


将化合物 1f (0.1 g, 280.23 μmol)、7a (33.56 mg, 261.80 μmol)和 DIPEA (90.54 mg, 700.58 μmol) 加至 iPrOH (2 mL)中, 微波加热至 90°C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 7 (20 mg)。

MS(ESI, m/z): 449.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.57 (s, 0.5H), 8.56 (s, 0.5H) 7.15-7.09 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.66 (s, 0.5H), 6.64 (s, 0.5H), 5.98-5.88 (br, 1H), 4.72 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.60-4.50 (br, 1H), 4.04 (d, $J = 10.0$ Hz 1H), 3.88-3.77 (m, 3H), 3.65-3.50 (m, 2.5H), 3.38-3.33 (m, 0.5H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 6H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 4H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H)。

实施例 8: (R)-1-(3-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)乙酮 (化合物 8)

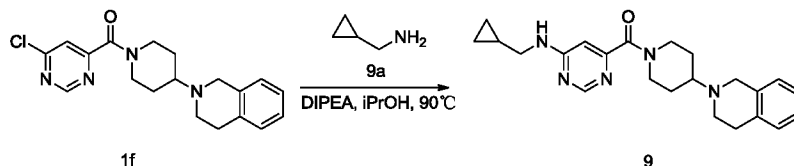


将化合物 1f (0.1 g, 280.23 μmol)、8a (55.36 mg, 336.28 μmol)和 DIPEA (90.54 mg, 700.58 μmol) 加至 iPrOH(2 mL)中, 微波加热至 90°C 反应 2 h。浓缩溶剂, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 8 (20 mg)。

MS(ESI, m/z): 449.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.57 (s, 0.5H), 8.56 (s, 0.5H) 7.15-7.09 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.67 (s, 0.5H), 6.65 (s, 0.5H), 5.98-5.88 (br, 1H), 4.73 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.60-4.50 (br, 1H), 4.04 (d, $J = 13.6$ Hz 1H), 3.88-3.77 (m, 3H), 3.65-3.50 (m, 2.5H), 3.38-3.34 (m, 0.5H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 6H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 4H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H)。

实施例 9: (6-((环丙基甲基)氨基)嘧啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (化合物 9)

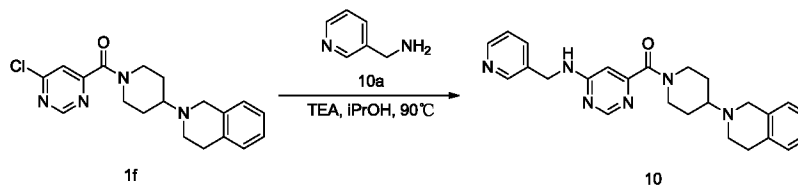


将化合物 1f (0.1 g, 280.23 μmol)、9a (25.91 mg, 364.30 μmol) 和 DIPEA (90.54 mg, 700.58 μmol) 加至 iPrOH (2 mL) 中, 微波加热至 90°C 反应 2h。浓缩溶剂, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 9 (70 mg)。

MS(ESI, m/z): 392.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H) 7.14-7.08 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 3H), 2.89-2.76 (m, 6H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.66-0.56 (m, 2H), 0.28-0.25 (m, 2H).

实施例 10: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(6-((吡啶-3-甲基)氨基)嘧啶-4-基)甲酮 (化合物 10)

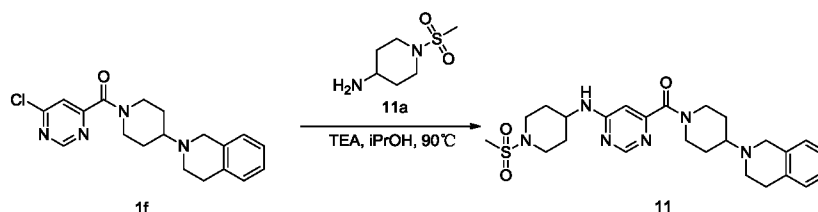


化合物 1f (100 mg, 280.23 μmol)、10a (45.46 mg, 420.35 μmol)和 TEA (198.50 mg, 1.96 mmol)加至 iPrOH (5 mL) 中, 加热至 90°C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 10 (80 mg)。

MS(ESI, m/z): 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.70-4.62 (m, 3H), 4.03 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 4H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H).

实施例 11: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(6-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)甲酮 (化合物 11)

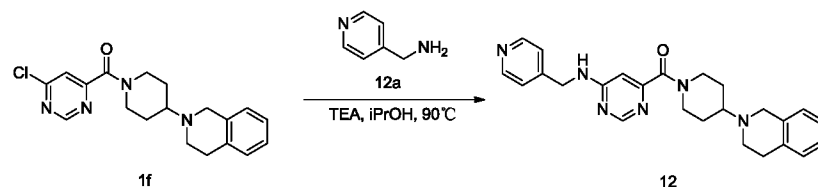


化合物 1f (100 mg, 280.23 μ mol)、11a (74.93 mg, 420.35 μ mol)和 TEA (198.50 mg, 1.96 mmol)加至 iPrOH (5 mL)中, 加热至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 11 (30 mg)。

MS(ESI, m/z): 499.2 [M+H] $^{+}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.71 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.11 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.94-2.75 (m, 12H), 2.07-2.04 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 4H).

实施例 12: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(6-((吡啶-4-基甲基)氨基)嘧啶-4-基)甲酮 (化合物 12)

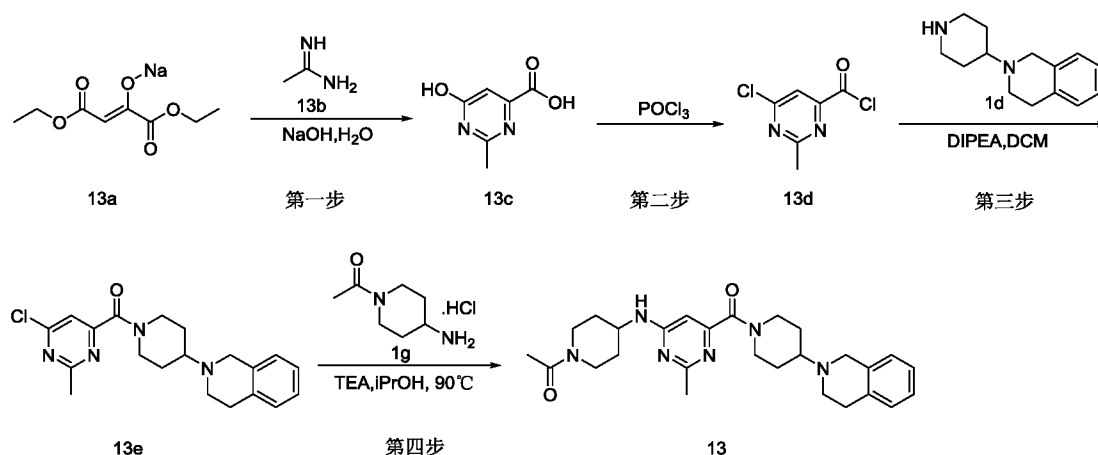


化合物 1f (100 mg, 280.23 μ mol)、12a (45.46 mg, 420.35 μ mol)和 TEA (198.50 mg, 1.96 mmol)加至 iPrOH (5 mL) 中, 加热至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 12 (60 mg)。

MS(ESI, m/z): 429.2 [M+H] $^{+}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.64 (t, $J = 11.1$ Hz, 3H), 4.02 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 6H), 2.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H).

实施例 13: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 13)



第一步：6-羟基-2-甲基嘧啶-4-甲酸 (13c)

13a (5 g, 23.79 mmol)溶于水 (16 mL)中, 室温滴加NaOH水溶液 (3.8 mL, 6.25 mol/L), 25℃搅拌1 h, 将13b (4.95 g, 52.34 mmol) 溶于水 (5mL)中后加至反应体系, 冰浴下用NaOH水溶液 (6.25 mol/L)调节pH=11, 该温度下继续搅拌40 min, 盐酸水溶液 (12mol/L)调节pH=1, 减压抽滤, 盐酸水溶液 (2×10mL, 0.1 mol/L)洗涤滤饼, 干燥, 得到化合物13c (1.8g) MS(ESI, m/z): 155.2 [M+H]⁺.

第二步：6-氯-2-甲基嘧啶-4-羰基氯 (13d)

将13c (500 mg, 3.24 mmol)加至POCl₃ (3 mL)中, 升温至110℃搅拌30 min至固体全部溶解, 冷至室温, 减压浓缩溶剂, 残留物直接用于下一步反应。

第三步：(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (13e)

将1d (794 mg, 2.75mmol)、DIPEA (3.25 g, 25.13 mmol)加至二氯甲烷(10 mL), 将13d (600 mg, 3.14 mmol)溶于二氯甲烷 (5mL)后滴入反应体系, 25℃搅拌1 h, 加入水(20 mL)至反应体系中, 萃取, 分液, 浓缩有机相, 残留物用快速柱层析纯化 (洗脱剂体系A), 得到化合物13e (300 mg) MS(ESI, m/z): 371.2 [M+H]⁺.

第四步：1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (13)

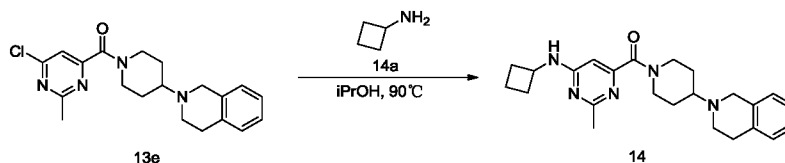
化合物13e (100 mg, 269.63 μmol), 1g (96 mg, 539.27 μmol)和TEA (191 mg, 1.89mmol) 加至iPrOH (1.5 mL)中, 加热至90℃搅拌2 h。浓缩溶剂, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物13 (40 mg)。

MS(ESI, m/z): 477.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.16-7.07 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.37 (s,

1H), 5.34 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.97-2.72 (m, 7H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 2H).

实施例 14: (6-(环丁基氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (化合物 14)

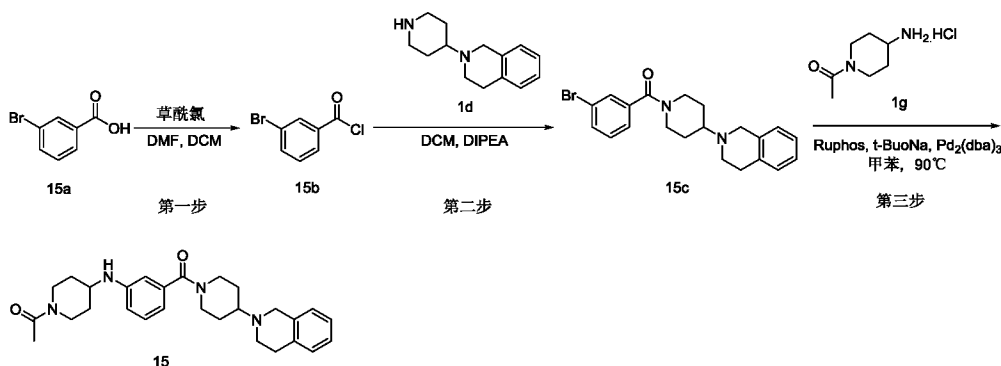


化合物 13e (60 mg, 161.78 μmol)和 14a (57 mg, 808.90 μmol)加至 iPrOH (2 mL)中, 加热至 90°C 搅拌 3 h。浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 14 (15 mg)。

MS(ESI, m/z): 406.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.24-7.14 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.85-4.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 3H), 4.11 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 6H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 5H), 2.19 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 6H).

实施例 15: 1-(4-((3-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 15)



第一步: 3-溴苯甲酰氯(15b)

将化合物 15a (0.5 g, 2.49 mmol)、草酰氯 (379.07 mg, 2.98 mmol) 加入至二氯甲烷 (10 mL)中, 滴加DMF (0.1 mL)至反应液, 室温搅拌2 h, 浓缩溶剂, 残留物直接投下一步反应。

第二步：(3-溴苯基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (15c)

将化合物1d的盐酸盐 (630 mg, 2.49 mmol)、DIPEA (963 mg, 7.47 mmol)加入至二氯甲烷 (5 mL)中, 将含有化合物15b (2.49 mmol)的二氯甲烷(5 mL)滴加至反应液, 室温搅拌2 h, 加入水(10 mL)至反应体系中, 萃取, 减压浓缩有机层, 残留物使用快速柱层析纯化 (洗脱剂体系A), 得到化合物15c (500 mg)。MS(ESI, m/z): 399.1 [M+H]⁺。

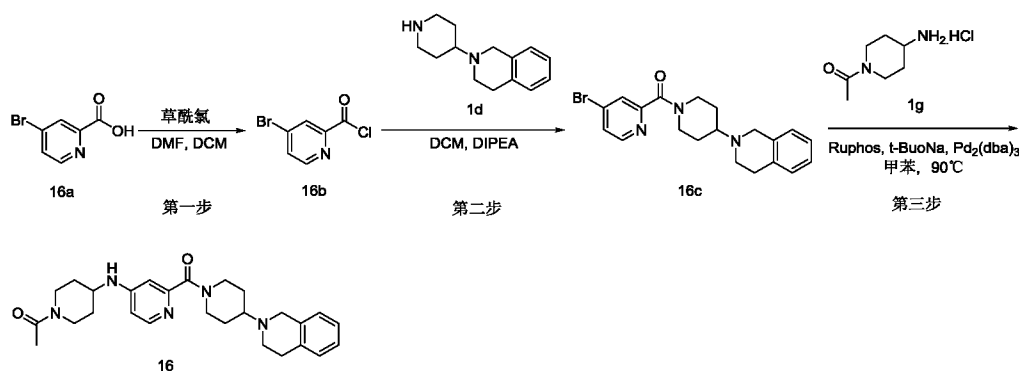
第三步：1-(4-((3-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)苯基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (15)

将化合物15c (150.00 mg, 375.64 μmol)、Ruphos (35.01 mg, 75.13 μmol)、1g (100.67 mg, 563.45 μmol)、Pd₂(dba)₃ (34.37 mg, 37.56 μmol)、叔丁醇钠 (108.30 mg, 1.13 mmol)依次加入甲苯(10 mL)中, 90℃搅拌6 h。反应液冷至室温, 过滤、水洗、乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层, 残留物使用制备TLC板纯化 (展开剂为二氯甲烷:甲醇=10:1), 得到化合物15 (5 mg)。

MS (ESI, m/z): 461.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.18-7.10 (m, 4H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.52-4.48 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 8H), 2.14-2.05 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H)。

实施例 16: 1-(4-((2-(4-(3,4-二氢异喹啉-2-(1H)-基)哌啶-1-羰基)吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 16)



第一步：4-溴吡啶甲酰氯 (16b)

将化合物16a (0.65 g, 3.22 mmol)、草酰氯(490.38 mg, 3.86 mmol)和DMF (0.1 mL)加入至二氯甲烷(10 mL)中, 室温搅拌2 h, 浓缩溶剂, 残留物直接投下一步反应。

第二步: (4-溴吡啶-2-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (16c)

将化合物1d的盐酸盐 (811 mg, 3.22 mmol)、DIPEA (1.25 g, 9.66 mmol) 加入二氯甲烷(10 mL)中, 室温滴加含有16b(3.22 mmol)的二氯甲烷溶液 (5 mL), 室温搅拌2 h, 水洗, 萃取, 浓缩有机层, 残留物经过快速柱层析纯化 (洗脱剂体系A), 得到化合物16c (600 mg)。MS(ESI, m/z): 400.1 [M+H]⁺。

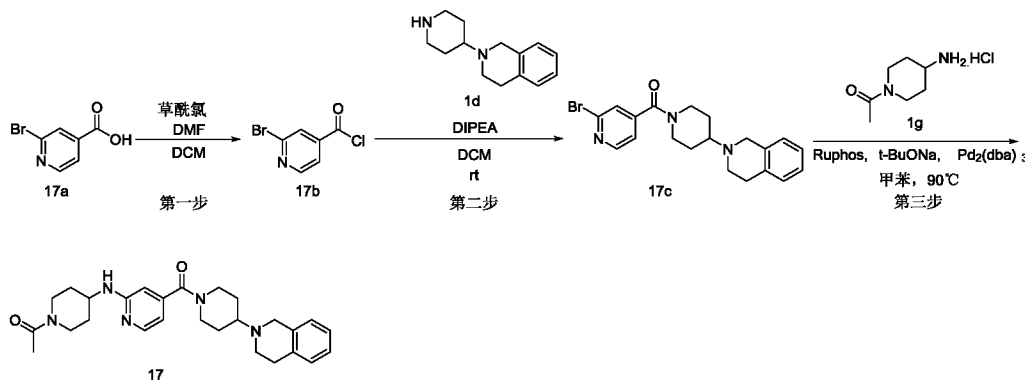
第三步: 1-(4-((2-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (16)

将化合物16c (300 mg, 749.42 μmol)、Ruphos (69.85 mg, 149.88 μmol)、1g (200.84 mg, 1.12 mmol)、Pd₂(dba)₃ (68.57 mg, 74.94 μmol)、叔丁醇钠 (216.06 mg, 2.25 mmol)依次加入甲苯(5 mL)中, 90℃反应6 h。反应液冷至室温, 过滤、水洗、萃取, 浓缩有机层, 残留物使用制备TLC板纯化 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到化合物16 (20 mg)。

MS (ESI, m/z): 462.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16-8.14 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.96-2.79 (m, 6H), 2.19-1.93 (m, 7H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H)。

实施例17: 1-(4-((4-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物17)



第一步: 2-溴异烟酰氯 (17b)

将化合物17a (0.5 g, 2.48 mmol)、草酰氯 (377.22 mg, 2.97 mmol) 加入至二氯甲烷(10 mL)中, 滴加DMF (0.1 mL)至反应液, 室温搅拌2 h, 残留物直接投下

一步反应。

第二步：(2-溴吡啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (17c)

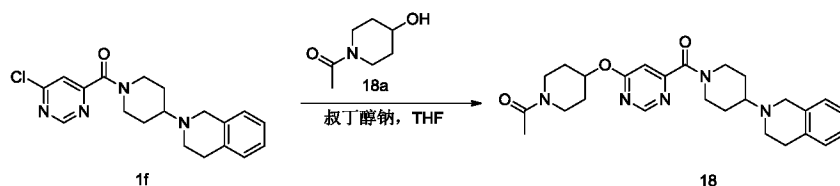
将化合物1d的盐酸盐 (625 mg, 2.48 mmol)、DIPEA (1.1 g, 8.68 mmol) 加入二氯甲烷(10 mL)中, 室温下滴加含有化合物17b (2.48 mmol)的二氯甲烷 (5 mL) 溶液, 室温搅拌2 h, 水洗, 萃取, 浓缩有机层, 残留物经过快速柱层析纯化 (洗脱剂体系A), 得到化合物17c (300 mg)。MS(ESI, m/z): 400.1 [M+H]⁺。

第三步：1-(4-((4-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (17)

将化合物17c (0.2 g, 499.61 μmol)、Ruphos (46.56 mg, 99.92 μmol)、1g (133.89 mg, 749.42 μmol)、Pd₂(dba)₃ (45.71 mg, 49.96 μmol)、叔丁醇钠 (144.04 mg, 1.50 mmol)依次加入甲苯 (5 mL)中, 90℃搅拌6 h。反应液冷至室温, 过滤、水洗、萃取, 浓缩有机层, 残留物使用制备TLC板纯化(展开剂为二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到化合物17 (10 mg)。MS (ESI, m/z): 462.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 5H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 6H), 2.08-1.88 (m, 7H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 2H)。

实施例 18: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 18)



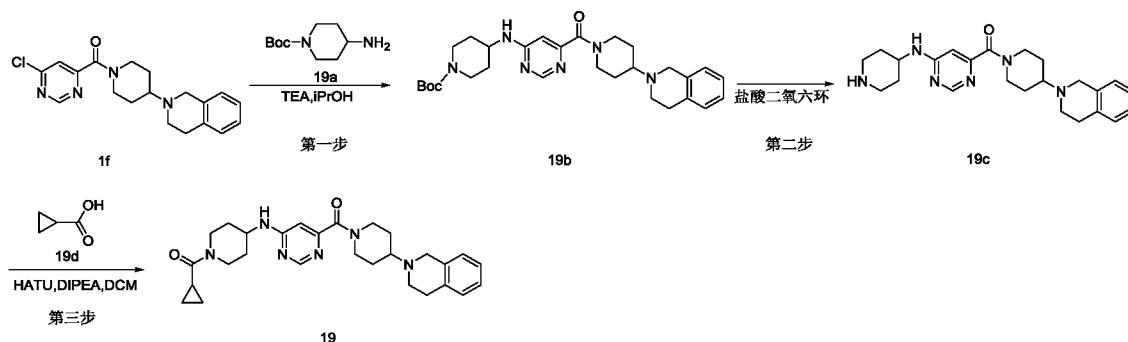
将 18a (642 mg, 4.48 mmol), 叔丁醇钠 (539 mg, 5.6mmol)加入 THF (15 mL) 中, 25℃搅拌 1 h, 加入 1f (800 mg, 2.24 mmol), 25℃搅拌 5 h, 浓缩溶剂, 残留物经过快速柱层析纯化(洗脱剂体系 A), 得到化合物 18 (180 mg)。

MS(ESI, m/z): 464.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.77 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H),

2.94-2.84 (m, 6H), 2.13(s, 3H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.87-1.69 (m, 4H).

实施例 19: (6-((1-(环丙基羰基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (化合物 19)



第一步: 4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19b)

化合物 1f (300 mg, 840.69 μmol)、19a (337 mg, 1.68mmol)和 TEA (595.48 mg, 5.88mmol) 加至 iPrOH (10 mL)中, 加热至 90℃搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物经过快速柱层析纯化(洗脱剂体系 A), 得到化合物 19b (430 mg)。MS(ESI, m/z): 521.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(6-(哌啶-4-基氨基)嘧啶-4-基)甲酮 (19c)

将化合物 19b (430 mg, 825.87 μmol)加入至盐酸二氧六环 (4mol/L, 10 mL) 溶液中, 室温搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物无需进一步纯化, 得到化合物 19c 的盐酸盐(360 mg)。MS(ESI, m/z): 421.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: (6-((1-(环丙基羰基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (19)

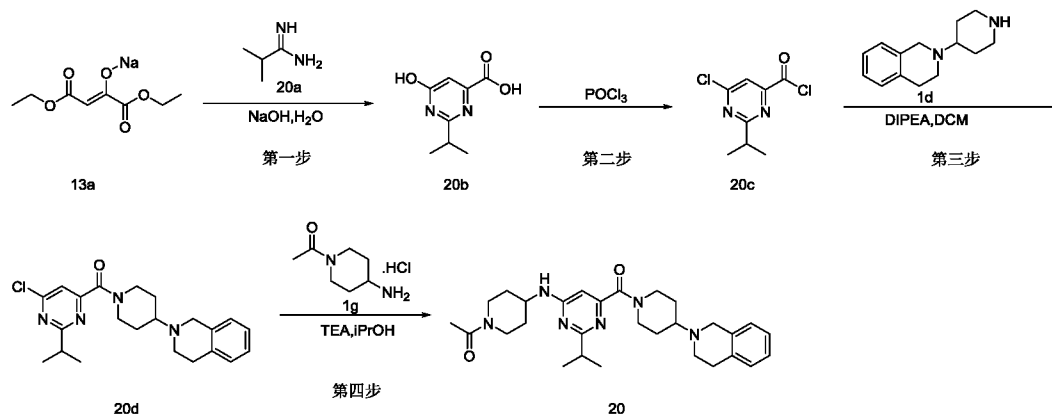
将化合物 19c 的盐酸盐 (360 mg, 679.33 μmol)、19d (58.48 mg, 679.33 μmol)、DIPEA (526.78 mg, 4.08 mmol)和 HATU (310 mg, 815.2 μmol)加入二氯甲烷 (10 mL)中, 室温搅拌 2h。水洗, 二氯甲烷萃取, 浓缩有机相, 残留物经过快速柱层析纯化(洗脱剂体系 A) 得到化合物 19 (150 mg)。

MS (ESI, m/z): 489.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.54-4.52 (m,

1H), 4.27-3.92 (m, 5H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 6H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.57-1.36 (m, 2H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H).

实施例 20: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-异丙基嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 20)



第一步: 6-羟基-2-异丙基嘧啶-4-甲酸 (20b)

将 13a (3 g, 14.27 mmol) 溶于水 (10 mL) 中, 滴入 NaOH 水溶液 (3.8 mL, 6.25 mol/L), 25℃ 搅拌 1 h, 加入含有 20a (2.71 g, 31.4 mmol) 水溶液 (5 mL), 冰浴下用 NaOH 水溶液 (6.25 mol/L) 调至 pH=11-12, 保持冰浴下搅拌 40 min, 用盐酸水溶液 (12 mol/L) 调至 pH=1, 过滤, 滤饼用水溶液 (2×10 mL, 0.1 mol/L HCl) 洗涤, 干燥, 得到化合物 20b (1.2 g) MS(ESI, m/z): 183.2 [M+H]⁺。

第二步: 6-氯-2-异丙基嘧啶-4-羰基氯 (20c)

将 20b (500 mg, 2.74 mmol) 加入 POCl₃ (5 mL) 中, 氮气保护下升温至 110℃ 搅拌 30 min, 浓缩溶剂, 得到化合物 20c (0.5 g)。残留物无需纯化, 直接用于下步反应。

第三步: (6-氯-2-异丙基嘧啶-4-基)-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (20d)

将 1d 的盐酸盐 (792 mg, 2.74 mmol) 和 DIPEA (2.48 g, 19.17 mmol) 加入二氯甲烷 (15 mL) 中, 滴加含有 20d (600 mg, 2.74 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 至反应体系中, 25℃ 搅拌 1 h, 向反应体系加入水 (20 mL), 水洗, 萃取, 浓缩有机相, 残留物经过快速柱层析纯化 (洗脱剂体系 A) 得到化合物 20d (700 mg)。MS(ESI, m/z): 399.2 [M+H]⁺。

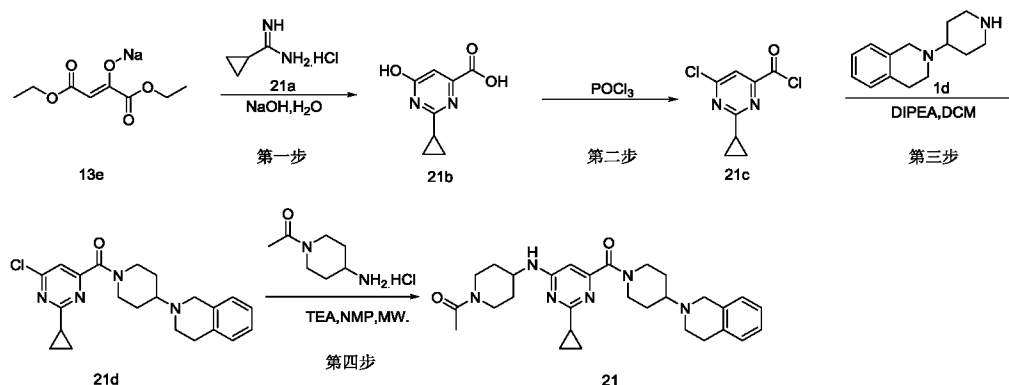
第四步：1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-异丙基嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (20)

化合物 20d (100 mg, 250.67 μmol)、1g (89.57 mg, 501.34 μmol)和 TEA (177.56 mg, 1.75mmol)加至 iPrOH (5 mL)中，加热至 90℃搅拌 16 h。浓缩溶剂，残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 20 (50 mg)。

MS(ESI, m/z): 505.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23-7.17 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.46 (s,1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.29-3.87 (m, 4H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.33-2.98 (m, 7H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 6H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

实施例 21：1-(4-((2-环丙基-6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 21)



第一步：2-环丙基-6-羟基嘧啶-4-甲酸 (21b)

将 13e (5 g, 23.79 mmol,)溶于水 (16 mL)中，滴入 NaOH (3.8 mL, 6.25 mol/L)水溶液，25℃搅拌 1 h，加入含有 21a (6.6 g, 54.72 mmol) 的水溶液 (5 mL)，冰浴下用 NaOH 水溶液(6.25 mol/L)调至 pH=11-12，保持冰浴下搅拌 40 min，用盐酸水溶液 (8 mol/L)调至 pH=1，过滤，滤饼用盐酸水溶液 (2×10 mL, 0.1 mol/L)洗涤，减压浓缩，干燥，得到化合物 21b (2 g)。MS(ESI, m/z): 181.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：6-氯-2-环丙基嘧啶-4-羧基氯 (21c)

将 21b (200 mg, 1.1 mmol)加入 POCl_3 (2 mL)中，于 110℃搅拌 30min，浓缩溶剂，残留物直接用于下一步反应。

第三步：(6-氯-2-环丙基嘧啶-4-基)-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)

甲酮(21d)

将 1d 的盐酸盐(308 mg, 1.2 mmol)和 DIPEA (358 mg, 2.8 mmol)加入二氯甲烷 (10 mL)中, 滴加含有 21c (1.1 mmol)的二氯甲烷 (5 mL)溶液, 室温搅拌 1 h, 向反应体系加入水 (20 mL), 水洗, 萃取, 浓缩有机相, 残留物经过快速柱层析纯化 (洗脱剂体系 A), 得到化合物 21d (100 mg) MS(ESI, m/z): 397.2 $[M+H]^+$.

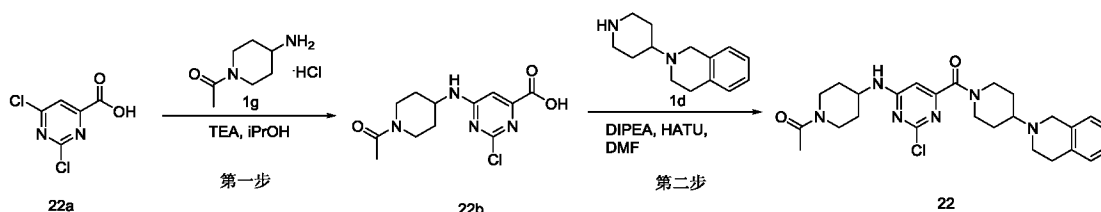
第四步: 1-(4-((2-环丙基-6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (21)

化合物 21d (100 mg, 252.63 μmol)、1g (90 mg, 503.4 μmol)和 DIPEA (98 mg, 755.8 μmol) 加至 NMP (2 mL)中, 微波加热至 90°C 搅拌 3 h, 浓缩溶剂, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 21 (15 mg)。

MS(ESI, m/z): 503.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.10-7.04 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 5H), 2.75 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 8H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.37-1.17 (m, 4H), 0.97-0.87 (m, 4H).

实施例 22: 1-(4-((2-氯-6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 22)



第一步: 6-((1-乙酰哌啶-4-基)氨基)-2-氯嘧啶-4-甲酸 (22b)

化合物 22a (300 mg, 1.55 mmol)、1g (555 mg, 3.11 mmol)和 TEA (1.10 g, 10.88 mmol)加至 iPrOH (10 mL)中, 加热至 90°C 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物经过快速柱层析纯化 (洗脱剂体系 A), 得到化合物 22b (250 mg)。MS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$ 。

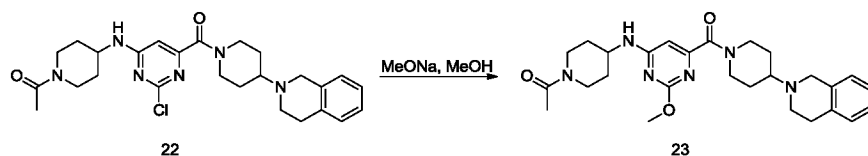
第二步: 1-(4-((2-氯-6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (22)

将化合物 22b (127 mg, 425.14 μ mol)、1d 的盐酸盐 (129 mg, 445.86 μ mol)、DIPEA (220 mg, 1.70 mmol) 和 HATU (162 mg, 425.14 μ mol) 加入 DMF (3 mL) 中, 室温搅拌 2 h。反应液倾倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 22 (170 mg)。

MS(ESI, m/z): 497.1 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.17-7.09 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H)。

实施例 23: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 23)

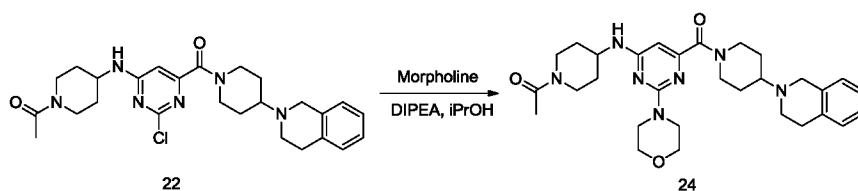


化合物 22 (50 mg, 100.60 μ mol)、甲醇钠 (14 mg, 251.49 μ mol) 加至 MeOH (3 mL) 中, 加热至 60 $^{\circ}C$ 搅拌 3 h。冷至室温, 加入饱和氯化铵溶液 (1 mL) 淬灭反应, 浓缩溶剂, 残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 23 (15 mg)。

MS(ESI, m/z): 493.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.23-7.13 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.29-2.98 (m, 7H), 2.81 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 2H)。

实施例 24: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 24)



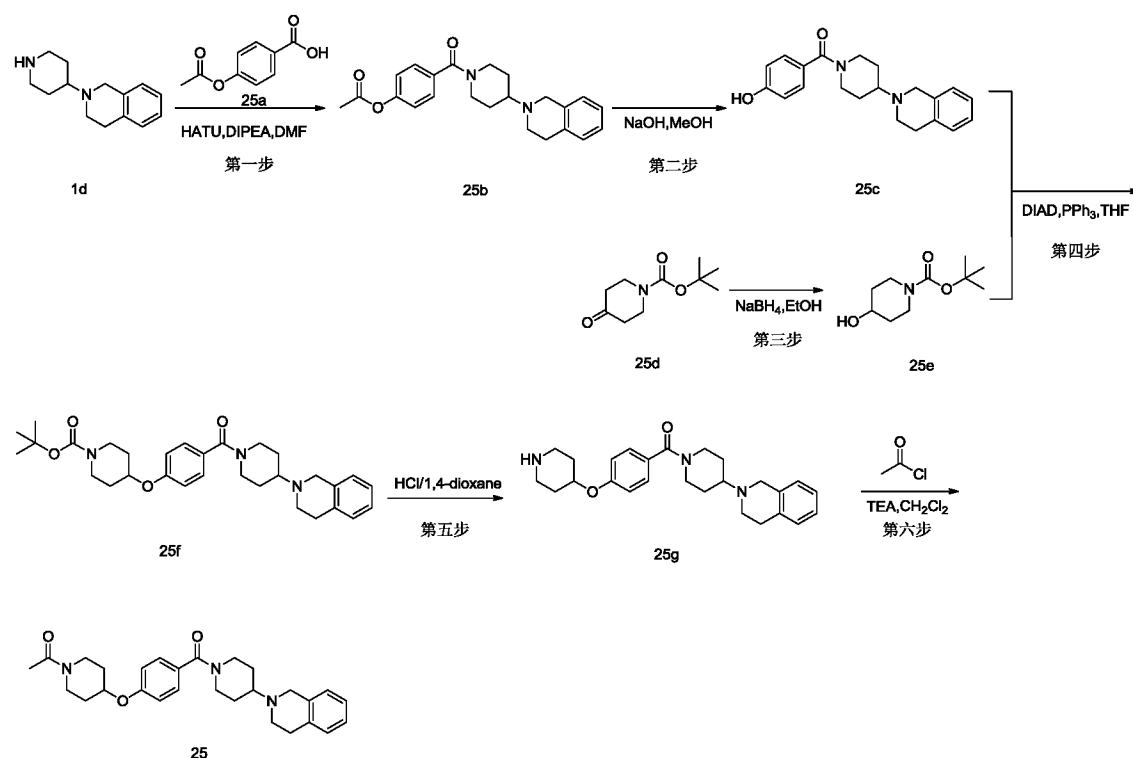
化合物 22 (50 mg, 100.60 μ mol)、吗啉 (35 mg, 402.39 μ mol) 和 DIPEA (52 mg,

402.39 μmol)加至 iPrOH (3 mL)中,微波反应加热至 120℃搅拌 3 h。浓缩反应液,残留物通过制备型高效液相色谱分离得到化合物 24 (23 mg)。

MS(ESI, m/z): 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.21-7.11 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.81 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 8H), 3.20 (td, $J = 13.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.11-2.91 (m, 6H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H)。

实施例 25: 1-(4-(4-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酮(化合物 25)



第一步: 4-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)乙酸苯酯 (25b)

将化合物 1d (1 g, 3.96 mmol)、25a (855.24 mg, 4.75 mmol)、DIPEA (1.28 g, 9.89 mmol)和 HATU (2.26 g, 5.93 mmol)加入 DMF (10 mL)中,室温搅拌 2 h。反应液倾倒入水中,乙酸乙酯萃取,浓缩有机相,残留物用快速柱层析(洗脱剂体系 A)得到化合物 25b (1.2 g)。MS (ESI, m/z): 379.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(4-羟基苯基)甲酮 (25c)

将化合物 25b (1 g, 2.64 mmol)和 NaOH (2 mL, 2 mol/L)加入甲醇 (30 mL)中,

室温搅拌 1 h, 盐酸调节 pH=6-7, 萃取 (DCM:异丙醇=3:1), 浓缩有机相, 残留物用快速柱层析(洗脱剂体系 A)得到化合物 25c (0.56 g)。MS (ESI, m/z): 337.2 [M+H]⁺。

第三步: 4-羟基-N-叔丁氧羰基-哌啶 (25e)

将 25d (1.00 g, 5.02 mmol)加入到乙醇 (20 mL)中, 冰浴下向反应体系中分批加入硼氢化钠 (284.82 mg, 7.53 mmol), 室温搅拌 4 h。饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 减压浓缩有机相, 残留物用快速柱层析纯化(洗脱剂体系 B)得到化合物 25e (1.01 g)。MS (ESI, m/z): 302.3 [M+H]⁺。

第四步: 4-(4-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25f)

氮气保护下将 25c (300 mg, 891.73 μmol)、25e (358.94 mg, 1.78 mmol)和 PPh₃ (467.77 mg, 1.78 mmol)加入到干燥 THF (10 mL)中, 冰浴下加入 DIAD (360.63 mg, 1.78 mmol), 室温搅拌 5 h。反应液倾倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 残留物用快速柱层析(洗脱剂体系 A)得到化合物 25f (0.46 g)。MS (ESI, m/z): 520.2 [M+H]⁺。

第五步: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(4-哌啶-4-基氧基)苯基)甲酮 (25g)

化合物 25f (0.4 g, 769.71 μmol)加入盐酸二氧六环(5 mL, 4mol/L)溶液中, 室温搅拌 2 h。向反应液中加水溶液 (10mL), 乙酸乙酯萃取, 分液, 浓缩有机相, 残留物无需进一步纯化, 得到化合物 25g (280 mg)。MS(ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺。

第六步: 1-(4-(4-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酮 (25)

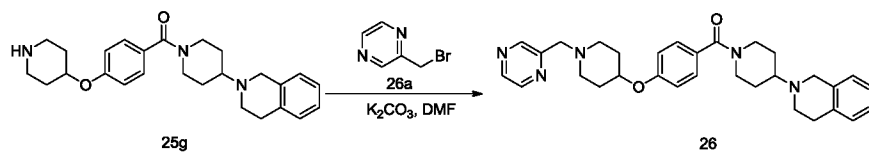
将 25g (30 mg, 60.92 μmol)加入 DCM (3 mL)中, 冰浴下加入三乙胺 (30.82 mg, 304.58 μmol)和乙酰氯(9.56 mg, 121.83 μmol), 室温搅拌 2 h。反应液倾倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 25 (8 mg)。

MS(ESI, m/z): 462.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80-3.63 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 2.95 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 2.00-1.77 (m, 6H), 1.71 (d, J = 9.2 Hz,

2H), 1.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H).

实施例 26: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(4-((1-吡嗪-2-基甲基)哌啶-4-基)氧基)苯基)甲酮 (化合物 26)

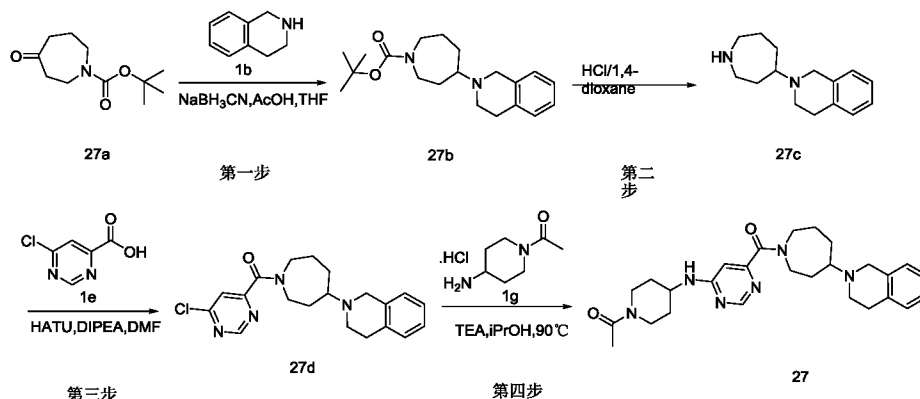


25g (100 mg, 238.35 μmol)、 K_2CO_3 (98.82 mg, 715.04 μmol)加入 DMF (3 mL) 中,冰浴下加入 26a (66.57 mg, 262.18 μmol),室温搅拌 15 h。反应液倾倒入水中,乙酸乙酯萃取,浓缩有机相,残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 26 (35 mg)。

MS(ESI, m/z): 512.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.90 (m, 5H), 2.82-2.73 (m, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.09-1.83 (m, 7H), 1.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

实施例 27: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)氮杂环庚烷-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 27)



第一步: 4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (27b)

将化合物 27a (1.00 g, 4.69 mmol)和 1b (749.41 mg, 5.63 mmol)依次加至四氢呋喃(20 mL)和冰乙酸 (1 mL)的混合溶液中,室温搅拌 30 min,向反应体系中分批加入氰基硼氢化钠 (1.18 g, 18.76 mmol),继续室温搅拌 3 h。饱和氯化铵水溶

液淬灭反应，二氯甲烷萃取，减压浓缩溶剂，残留物经快速柱层析纯化(洗脱剂体系 B)得到化合物 27b (500 mg)。MS (ESI, m/z): 331.3 $[M+H]^+$ 。

第二步：2-(氮杂环庚烷-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉二盐酸盐(27c)

化合物 27b (450.00 mg, 1.36 mmol)加入至 4mol/L 盐酸二氧六环(15 mL)溶液中，室温搅拌 2 h。减压浓缩得到化合物 27c 的盐酸盐 (363.32 mg)。MS(ESI, m/z): 231.2 $[M+H]^+$ 。

第三步：(6-氯嘧啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)氮杂环庚烷-1-基)甲酮(27d)

将化合物 27c 的盐酸盐 (400 mg, 1.50 mmol)、1c (261.46 mg, 1.65 mmol)、DIPEA (775.03 mg, 6.00 mmol)和 HATU (684.07 mg, 1.80 mmol)加入 DMF (4 mL)中，室温搅拌 2 h。反应液倾倒入水中，乙酸乙酯萃取，浓缩有机相，残留物用快速柱层析(洗脱剂体系 A)得到化合物 27d (130 mg)。MS (ESI, m/z): 371.2 $[M+H]^+$ 。

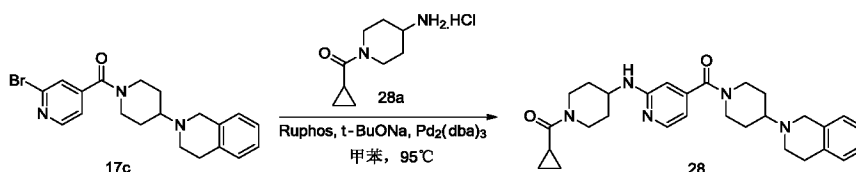
第四步：1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)氮杂环庚烷-1-羰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (27)

化合物 27d (40 mg, 107.85 μ mol)、1g (38.54 mg, 215.71 μ mol)和 TEA (76.4 mg, 754.97 μ mol) 加至 iPrOH (2 mL)中，加热至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 5 h。浓缩溶剂，残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 27 (15 mg)。

MS(ESI, m/z): 477.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 2H)。

实施例 28：(2-((1-(环丙基羰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮(化合物 28)

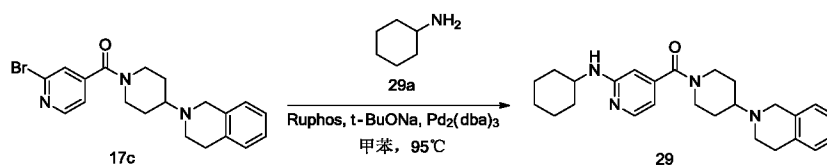


将化合物17c (0.1 g, 249.81 μ mol)、Ruphos (23.33 mg, 49.96 μ mol)、28a (84.05

mg, 499.61 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.88 mg, 24.98 μmol)、叔丁醇钠 (72.02 mg, 749.42 mmol)依次加入甲苯 (5 mL)中, 95 $^\circ\text{C}$ 搅拌20 h。反应液冷至室温, 过滤、水洗、萃取, 浓缩有机层, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物28 (13 mg)。
MS (ESI, m/z): 488.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 4H), 6.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.43-6.42 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1.2Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 3H), 3.03 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.81-2.69 (m, 6H), 2.02-1.78 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 4H), 0.72-0.67 (m, 4H)。

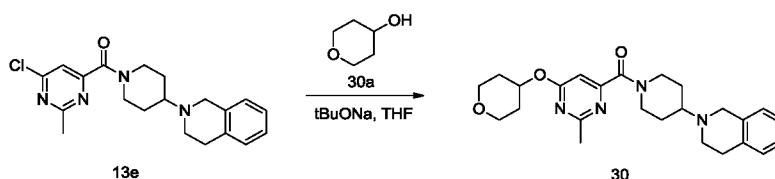
实施例 29: (2-(环己基氨基)吡啶-4-基)(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (化合物 29)



将化合物17c (0.1 g, 249.81 μmol)、Ruphos (23.33 mg, 49.96 μmol)、29a (49.55 mg, 499.61 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.88 mg, 24.98 μmol)、叔丁醇钠 (72.02 mg, 749.42 mmol)依次加入甲苯 (5 mL)中, 95 $^\circ\text{C}$ 搅拌20 h。反应液冷至室温, 过滤、水洗、萃取, 浓缩有机层, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物29 (15 mg)。
MS (ESI, m/z): 419.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 4H), 6.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.38-6.36 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.02 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.76-2.65 (m, 5H), 1.91-1.68 (m, 6H), 1.48-1.42 (m, 3H), 1.32-1.12 (m, 6H)。

实施例 30: (4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)(2-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-4-基)甲酮 (化合物 30)



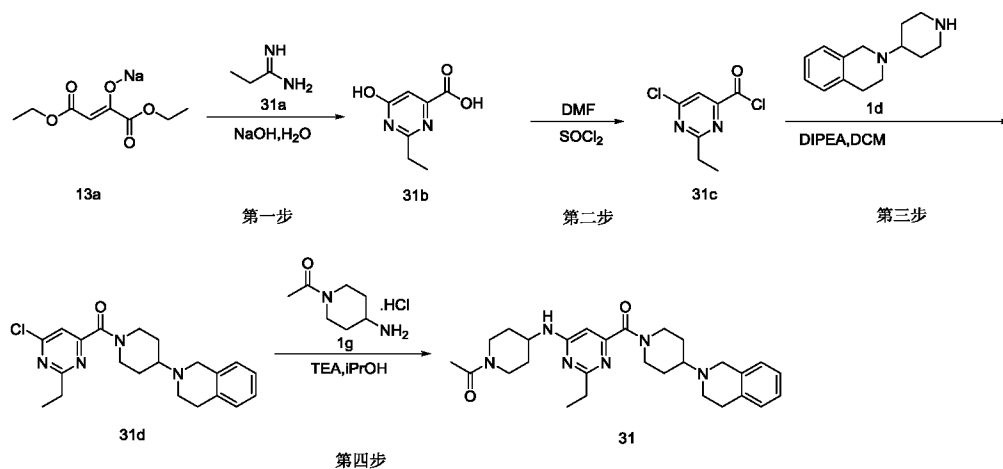
30a (55 mg, 539.27 μmol)、叔丁醇钠(65 mg, 674.08 μmol)加至四氢呋喃(3 mL)

中，室温搅拌 1 h，将化合物 13e (100 mg, 269.63 μ mol)的四氢呋喃溶液 (1 mL) 加入至反应体系中，室温搅拌 3 h。加入饱和氯化铵 (1mL)淬灭反应，浓缩溶剂，残留物经过制备型高效液相色谱分离得到化合物 30 (20 mg)。

MS(ESI, m/z): 437.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26-7.15 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.38 (tt, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.98 (dt, *J* = 11.7, 4.6 Hz, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.42-3.07 (m, 6H), 2.82 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 4H).

实施例 31: 1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-乙基嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (化合物 31)



第一步: 6-羟基-2-乙基嘧啶-4-甲酸 (31b)

将 13a (2 g, 9.52 mmol)溶于水 (15 mL)中，滴入 NaOH 水溶液 (1.6mL, 6.25 mol/L)，25℃搅拌 1 h，31a (2.27 g, 20.94 mmol) 溶于水 (5mL) 加入至反应体系中，冰浴下用 NaOH 水溶液 (6.25 mol/L)调节 pH=11-12，保持冰浴下搅拌 40min，用盐酸水溶液(12mol/L)调节 pH=1，过滤，滤饼用盐酸水溶液(2×10mL, 0.1 mol/L HCl) 洗涤，减压浓缩溶剂，干燥，得到化合物 31b (0.75g) MS(ESI, m/z): 169.2 [M+H]⁺.

第二步: 6-氯-2-乙基嘧啶-4-羰基氯 (31c)

将 31b (700 mg, 4.16 mmol)加入 SOCl₂ (10 mL)中，加入 DMF (304.27mg, 4.16 mmol)，85℃搅拌 4 h，反应液冷至室温，减压浓缩溶剂，得到 31c 的粗品，直接用于下步反应。

第三步：(6-氯-2-乙基嘧啶-4-基)-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)甲酮 (31d)

将 1d 的盐酸盐(1.12 g, 3.87mmol)、DIPEA (3.50 g, 27.11 mmol)加入二氯甲烷 (10 mL)中, 31c (793.95 mg, 3.87 mmol)溶于二氯甲烷 (5mL)滴入反应体系中, 25℃ 搅拌 1 h, 向反应液中加入水(20mL), 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 过滤, 减压浓缩溶剂, 残留物经快速柱层析纯化(洗脱剂体系 A)得到化合物 31d (800 mg) MS(ESI, m/z): 385.2 [M+H]⁺.

第四步：1-(4-((6-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-羰基)-2-乙基嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酮 (31)

化合物 31d (70 mg, 181.86 μmol)、1g (65 mg, 363.73 μmol)和 TEA (74 mg, 727.46 μmol)加至 iPrOH (2 mL)中, 加热至 90℃ 搅拌 2 h。浓缩溶剂, 残留物经制备型高效液相色谱分离得到化合物 31 (15 mg)。

MS(ESI, m/z): 491.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.16 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.17-4.12 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.30-3.04 (m, 7H), 2.89-2.71 (m, 4H), 2.25-1.80 (m, 10H), 1.49 -1.37 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

本发明中化合物 1-31 (除化合物 15-19 外)均采用 Aglient 1260 型 HPLC 分离纯化, 柱温均为 25℃, 其分离条件如下表所示:

化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
1	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
2	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
3	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
4	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
5	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 70% A, 30% B	20.0

6	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
7	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
8	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
9	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
10	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 5 min: 30% A, 70% B	20.0
11	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 70% A, 30% B 16 min: 10% A, 90% B	20.0
12	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 90% A, 10% B 16 min: 10% A, 90% B	20.0
13	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
14	Waters Xbridge Prep C18 OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 90% A, 10% B	24.0
20	Waters Xbridge Prep C18 OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 90% A, 10% B	24.0
21	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
22	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 20% A, 80% B 16.0 min: 80% A, 20% B	20.0
23	Agela Technologies C18 spherical 20-35 um 100A, 20 g	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 0% A, 100% B 18.0 min: 35% A, 65% B 28.0min: 35% A, 65% B	20.0
24	Agela Technologies C18 spherical 20-35 um 100A, 20 g	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 0% A, 100% B 18.0 min: 35% A, 65% B 28.0min: 35% A, 65% B	20.0
25	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B	20.0

	mm×5.0 μm)	16.0 min: 90% A, 10% B	
26	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
27	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 90% A, 10% B	20.0
28	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 90% A, 10% B	26.0
29	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16.0 min: 90% A, 10% B	26.0
30	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 6.2 min: 45.5% A, 54.5% B	24.0
31	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 6.2 min: 45.5% A, 54.5% B	20.0

药效筛选方法及数据

实验例 1. 本发明化合物对 PRMT5/MEP50 酶活性抑制作用的检测

实验采用 TR-FRET (时间分辨荧光) 检测方法, 测试本发明化合物对 PRMT5/MEP50 酶活性的影响, 以评估化合物在酶分子水平上对组蛋白和非组蛋白的精氨酸残基甲基化等信号通路途径的抑制作用。

所用试剂盒: PRMT5 TR-FRET Assay Kit(BPSbioscience)

实验步骤:

1) 取适量的 10 mM 待测化合物的 DMSO 溶液, 先使用 DMSO 按比例稀释待测化合物, 再用 assay buffer 将待测化合物稀释成含有 1%DMSO 浓度的 5×待测化合物溶液; 采用白色浅孔 384 微量滴定板进行检测, 加入不同浓度 5×待测化合物溶液, 2μL/孔;

2) 加入 4×PRMT5/MEP50 (4 倍 PRMT5/MEP50 最终反应体系浓度, 即 30ng/μL), 2.5μL/孔 (反应体系最终为 10 μL, PRMT5/MEP50 的最终反应体系浓度为 7.5ng/μL, 与待测化合物孵育 30 min;

3) 加入 1.82×底物混合物 (S-腺苷甲硫氨酸, 生物素化的组蛋白 H4 肽底物, 最终反应体系浓度分别为 3μM, 0.5rxns/μL), 5.5μL/孔, 混匀, 室温反应 2h;

4) 根据试剂盒中的说明, 在反应体系中加入 $4\times\text{Eu}^{3+}$ 标记的抗体 ($4\times\text{Eu}^{3+}$ 标记的抗体浓度即 4 倍最终检测体系浓度, TR-FRET Assay Kit 提供, BPSbioscience Cat#52120) 溶液, $5\mu\text{L}$ /孔, 缓慢振荡, 避光室温反应 30min;

5) 根据试剂盒中的说明, 在反应体系中加入 $4\times$ 荧光染料标记的受体 ($4\times$ 荧光染料标记的受体浓度即 4 倍最终检测体系浓度, TR-FRET Assay Kit 提供, BPSbioscience Cat#52120) 溶液, $5\mu\text{L}$ /孔, 缓慢振荡, 避光室温反应 30min;

6) TR-FRET 模式检测数据, IC_{50} 值使用简化公式进行估算 $\text{IC}_{50} = \text{剩余活性}\% / (1 - \text{剩余活性}\%) * x$ ($x = \text{化合物浓度}$)。

本发明的待测化合物均采用四个浓度梯度 (1000、100、10、0 nM) 测试对 PRMT5/MEP50 酶的抑制作用, 其抑制作用的结果见表 1。

表 1 本发明化合物对 PRMT5/MEP50 酶的活性抑制

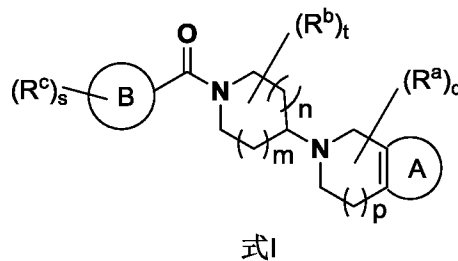
化合物	PRMT5/MEP50 IC_{50} (μM)
1	0.07 ± 0.01
2	0.54 ± 0.01
3	0.43 ± 0.05
4	0.31 ± 0.03
5	0.19 ± 0.01
6	0.86 ± 0.09
7	0.58 ± 0.01
8	1.00 ± 0.15
9	0.78 ± 0.10
10	0.90 ± 0.09
11	0.21 ± 0.03
12	0.34 ± 0.11
13	0.05 ± 0.02
14	0.60 ± 0.02
15	0.56 ± 0.04
16	0.12 ± 0.04
17	0.26 ± 0.01

18	0.95 ± 0.17
19	0.19 ± 0.12
20	0.40 ± 0.08
21	0.23 ± 0.04
22	0.11 ± 0.02
23	0.19 ± 0.02
24	0.40 ± 0.05
25	1.10 ± 0.06
26	0.90 ± 0.04
27	0.09 ± 0.03
28	0.38 ± 0.07
29	0.70 ± 0.26
30	0.15 ± 0.04
31	0.40 ± 0.03

结果表明，本发明化合物对 PRMT5/MEP50 酶活性有明显的抑制作用。

权 利 要 求

1. 式 I 所示的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药:



其中:

环 A 选自 C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基, 所述 C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基;

环 B 选自 C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳基并杂芳基和 9-12 元芳基并环烷基;

R^a 和 R^b 独立地选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₃₋₈ 环烷基, 或两个 R^a 相连形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基; 当多个 R^a 同时出现时, 每个 R^a 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同; 当多个 R^b 同时出现时, 每个 R^b 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同;

R^c 选自卤素、OH、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、9-12 元芳基并杂芳基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳基并环烷基、CO₂R²⁰、C(O)SR²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、OS(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、C(O)NR²¹SO₂R²⁵、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰、OCO₂R²⁰、OC(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)OR²⁰、C(=NR²¹)R²²、C(=NR²¹)OR²⁰、OC(=NR²³)R²¹、OC(=NR²³)OR²⁰、C(=NR²³)NR²¹R²²、OC(=NR²³)NR²¹R²²、C(=NOR²⁰)R²⁴ 和 =NNR²¹R²²; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、9-12 元芳基并杂芳基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳

基并环烷基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、9-12 元芳基并杂环基、9-12 元芳基并环烷基、CO₂R²⁰、C(O)SR²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、OS(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、C(O)NR²¹SO₂R²⁵、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰、OCO₂R²⁰、OC(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)OR²⁰、C(=NR²¹)R²²、C(=NR²¹)OR²⁰、OC(=NR²³)R²¹、OC(=NR²³)OR²⁰、C(=NR²³)NR²¹R²²、OC(=NR²³)NR²¹R²²、C(=NOR²⁰)R²⁴、=NNR²¹R²²; 当多个 R^c 同时出现时, 每个 R^c 可以相同或不同;

R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶ 各自独立地选自: H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基-C₁₋₄ 烷基-、CO₂R³⁰、C(O)R³⁰、C(O)NR³¹R³²、NR³³C(O)R³⁴、NR³¹R³²、S(O)₂R³⁵、NR³¹SO₂R³⁵、S(O)NR³¹R³²、S(O)₂NR³¹R³²; 或者 R²¹ 和 R²² 连接在一起形成 3-8 元杂环基;

R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴ 和 R³⁵ 各自独立地选自: H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代: 卤素、OH、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基; 或者 R³¹ 和 R³² 连接在一起形成 3-8 元杂环基;

m 选自 0、1 和 2;

n 选自 0、1 和 2, 且 m+n ≤ 3;

p 选自 0 和 1;

q 选自 0、1、2、3 和 4;

t 选自 0、1、2、3 和 4;

s 选自 0、1、2、3、4 和 5。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中环 A 为 C₆₋₁₂ 芳基，所述 C₆₋₁₂ 芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基；优选地，A 为苯基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中环 B 选自 C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基；优选地，环 B 选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

4. 根据权利要求 1-3 中任何一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中 R^a 选自：H、卤素、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；当多个 R^a 同时出现时，每个 R^a 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同；

更优选地，R^a 为 H。

5. 根据权利要求 1-4 中任何一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中，R^b 选自：H、卤素、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；当多个 R^b 同时出现时，每个 R^b 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同；

更优选地，R^b 为 H。

6. 根据权利要求 1-5 中任何一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中 R^c 选自卤素、OH、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、CO₂R²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰ 和 NR²³C(O)NR²¹R²²；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆

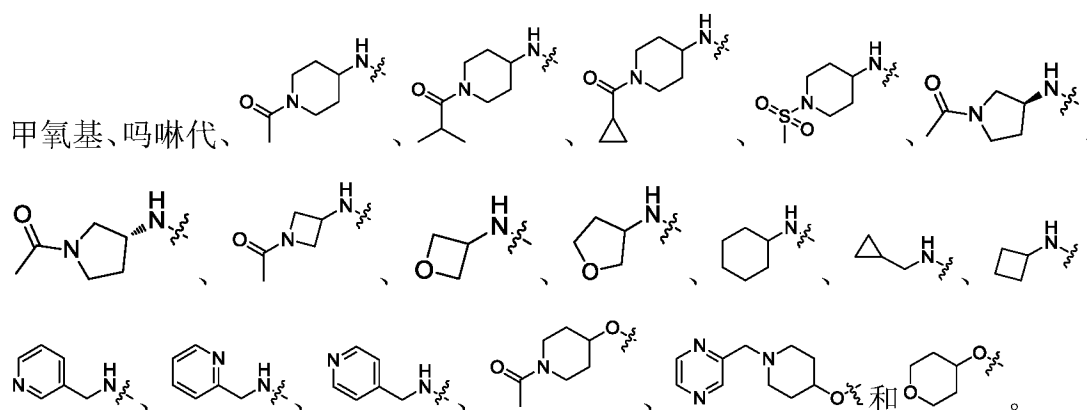
烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代:卤素、OH、CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、9-12元芳基并杂环基、9-12元芳基并环烷基、CO₂R²⁰、C(O)SR²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、OS(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、C(O)NR²¹SO₂R²⁵、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰、OCO₂R²⁰、OC(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)OR²⁰、C(=NR²¹)R²²、C(=NR²¹)OR²⁰、OC(=NR²³)R²¹、OC(=NR²³)OR²⁰、C(=NR²³)NR²¹R²²、OC(=NR²³)NR²¹R²²、C(=NOR²⁰)R²⁴、=NNR²¹R²²；当多个 R^c 同时出现时，每个 R^c 可以相同或不同；

优选地，R^c 选自卤素、OH、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₄羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、CO₂R²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰和 NR²³C(O)NR²¹R²²；所述 C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₄羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代:卤素、OH、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、CO₂R²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰、NR²³C(O)NR²¹R²²；当多个 R^c 同时出现时，每个 R^c 可以相同或不同。

7. 根据权利要求 1-6 中任何一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中，R^c 独立地选自：卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、6元杂环基、NR²¹R²²、OR²⁶和 SR²⁶，其中 R²¹、R²²、R²⁶各自独立地选自：H、C₁₋₆烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基和 C₃₋₈环烷基，所述 C₁₋₆烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基和 C₃₋₈环烷基任选地被下列取代基中的一个或多个取代：C₁₋₆烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基-C(O)-、C₃₋₆环烷基-C(O)-、C₁₋₄烷基-S(O)₂-和 6元杂芳基-C₁₋₄烷基-；

优选地, R^c 独立地选自: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吗啉基、 $NR^{21}R^{22}$ 、 OR^{26} 和 SR^{26} , 其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{26} 各自独立地选自: H、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的四氢呋喃基、任选取代的四氢吡喃基、任选取代的吡啶基甲基、任选取代的环己基、任选取代的环丁基和任选取代的环丙基甲基, 其中所述任选取代的基团任选被下列取代基中的一个或多个取代: C_{1-4} 烷基- $C(O)-$ 、 C_{3-6} 环烷基- $C(O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $S(O)_2-$ 和 6 元杂芳基甲基 (优选吡嗪基甲基); 优选地, 所述取代基位于所述哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基的氮原子上;

更优选地, R^c 独立地选自: 卤素(例如氯)、甲基、乙基、异丙基、环丙基、



8. 根据权利要求 1-7 中任何一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中 R^c 在与环 B 连接的羰基的间位和/或对位。

9. 根据权利要求 1-8 中任何一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中 m 为 1; 和/或

n 选自 1 和 2; 和/或

p 为 1; 和/或

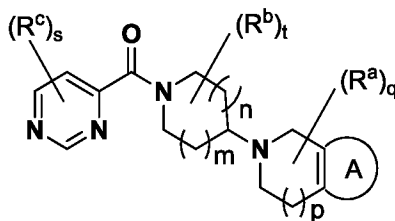
q 为 0; 和/或

t 为 0; 和/或

s 选自 1 和 2。

10. 根据权利要求 1-9 中任何一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、

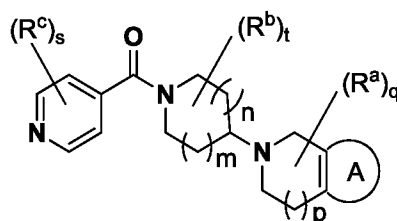
互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中所述的化合物具有式 II-A 的结构:



式II-A

其中, 环 A、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 如权利要求 1-9 之一中所定义。

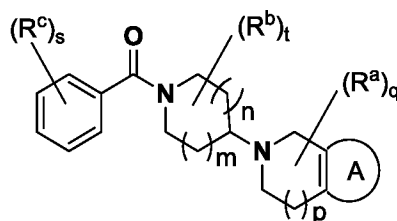
11. 根据权利要求 1-9 中任何一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中所述的化合物具有式 II-B 的结构:



式II-B

其中, 环 A、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 如权利要求 1-9 之一中所定义。

12. 根据权利要求 1-9 中任何一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中所述的化合物具有式 II-C 的结构:



式II-C

其中, 环 A、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 如权利要求 1-9 之一中所定义。

13. 根据权利要求 10-12 任一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂

合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中：

环 A 为 C₆₋₁₂ 芳基，所述 C₆₋₁₂ 芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基；

R^a 选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；当多个 R^a 同时出现时，每个 R^a 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同；

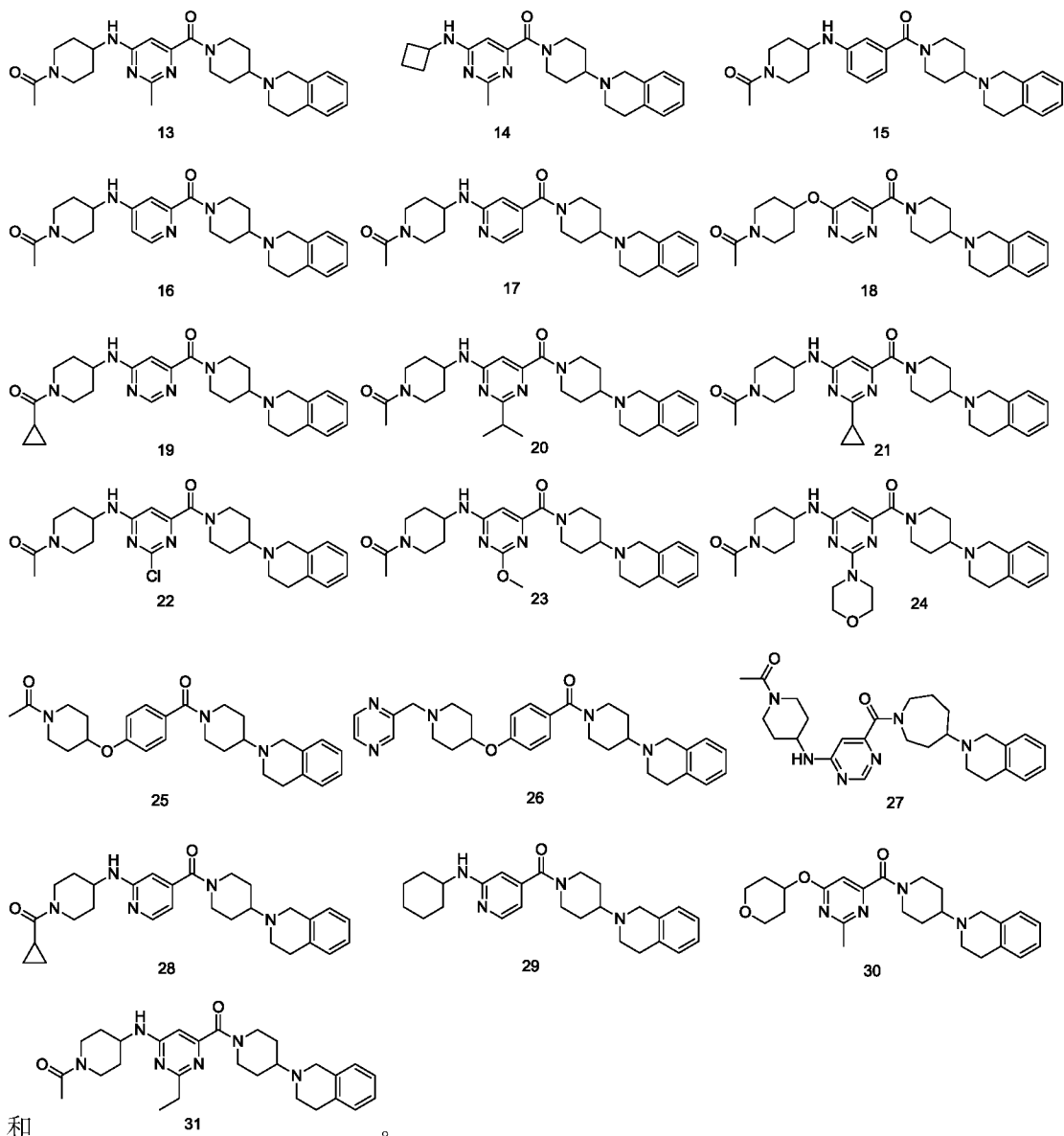
R^b 选自 H、卤素、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；当多个 R^b 同时出现时，每个 R^b 可以连接在相同或不同的碳原子上并且可以相同或不同；

R^c 选自卤素、OH、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、CO₂R²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰ 和 NR²³C(O)NR²¹R²²；所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、CO₂R²⁰、C(O)R²⁰、C(O)NR²¹R²²、NR²³C(O)R²⁴、NR²¹R²²、S(O)₂R²⁵、NR²¹SO₂R²⁵、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂NR²¹R²²、OR²⁶、SR²⁶、OC(O)R²⁰、NR²³C(O)NR²¹R²²；当多个 R^c 同时出现时，每个 R^c 可以相同或不同；

R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶ 各自独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 元杂芳基；所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元杂芳基可任选地被下列取代基中的一个或多个取代：卤素、OH、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₃ 羟烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基-C₁₋₄ 烷基-、CO₂R³⁰、C(O)R³⁰、C(O)NR³¹R³²、NR³³C(O)R³⁴、NR³¹R³²、S(O)₂R³⁵、NR³¹SO₂R³⁵、S(O)NR³¹R³²、S(O)₂NR³¹R³²；或者 R²¹ 和 R²² 连接在一起形成 3-8 元杂环基；

R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基和丙氧基；

m 选自 0、1 和 2；



18. 一种药物组合物，其包含根据权利要求 1-17 中任何一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药；任选地，所述药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的载体。

19. 一种药物制剂，其包含根据权利要求 1-17 中任何一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者根据权利要求 18 所述的药物组合物。

20. 根据权利要求 1-17 中任何一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂

合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,或者根据权利要求 18 所述的药物组合物,或者如权利要求 19 所述的药物制剂用于制备药物的用途,所述药物用于预防和/或治疗与 PRMT5 活性相关的疾病,例如肿瘤疾病;

优选地,肿瘤疾病选自:脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、前列腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、白血病、淋巴瘤、神经纤维瘤、甲状腺癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤或肉瘤。

21. 根据权利要求 1-17 中任何一项所述的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,或者根据权利要求 18 所述的药物组合物,或者如权利要求 19 所述的药物制剂用于预防和/或治疗与 PRMT5 活性相关的疾病,例如肿瘤疾病;

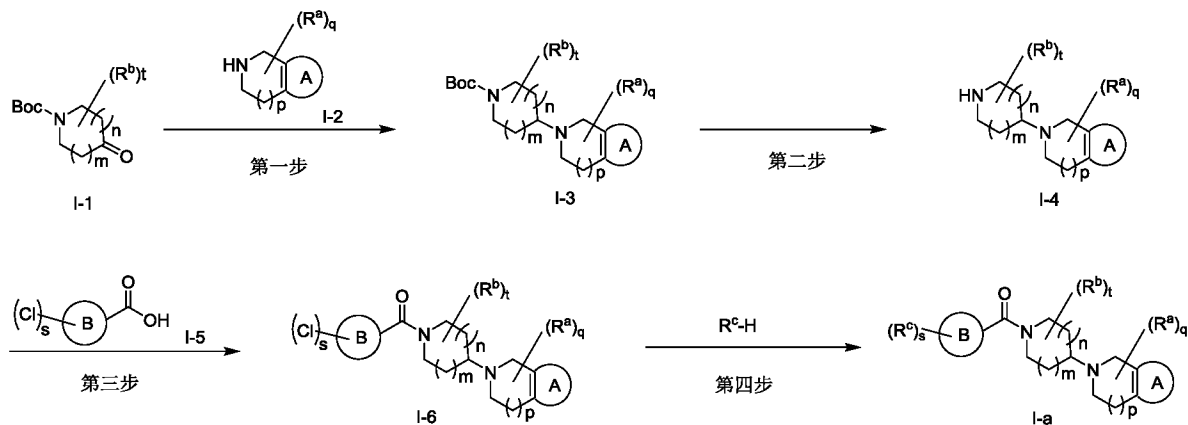
优选地,肿瘤疾病选自:脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、前列腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、白血病、淋巴瘤、神经纤维瘤、甲状腺癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤或肉瘤。

22. 一种治疗与 PRMT5 活性相关的疾病的方法,其包括给有此需要的受试者施用治疗和/或预防有效量的如权利要求 1-17 任一项所述的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,或如权利要求 18 任一项所述的药物组合物,或如权利要求 19 所述的药物制剂;

优选地,与 PRMT5 活性相关的疾病为肿瘤疾病;更优选地,肿瘤疾病选自:脑瘤、肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、前列腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、白血病、淋巴瘤、神经纤维瘤、甲状腺癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、

肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤或肉瘤。

23. 合成式 I-a 的化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:



环 A、环 B、 R^a 、 R^b 、 R^c 、m、n、p、q、s、t 如权利要求 1-9 之一中所定义;

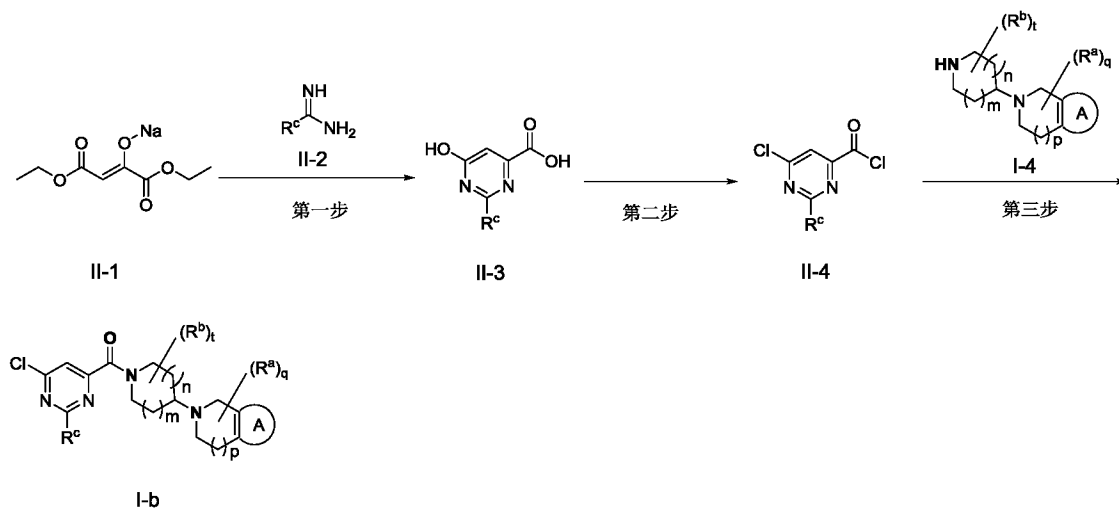
第一步: 化合物 I-1 与化合物 I-2 经还原胺化反应生成中间体 I-3;

第二步: 化合物 I-3 在酸性条件下脱保护基生成中间体 I-4;

第三步: 化合物 I-4 与化合物 I-5 或 I-5 的酰氯经缩合反应生成中间体 I-6;

第四步: 化合物 I-6 在碱作用下与 R^c-H 发生取代反应或经偶联反应例如 Buchwald-Hartwig 反应生成化合物 I-a。

24. 合成式 I-b 的化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:



环 A、 R^a 、 R^b 、 R^c 、m、n、p、q、t 如权利要求 1-9 之一中所定义;

第一步: 化合物 II-1 与化合物 II-2 在碱作用下关环生成中间体 II-3;

第二步: 化合物 II-3 在氯化试剂作用下生成中间体 II-4;

第三步: 化合物 II-4 与化合物 I-4 在碱作用下缩合生成中间体 I-b。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/-, A61K, A61P35/-

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

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

CNABS; VEN; CNKI; REG; CAPLUS; CHEMCATS; PRMT5, cancer, tumor, search according to the structure of structural formulas (I) and (II-A)-(II-C)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019002074 A1 (BAYER AG et al.) 03 January 2019 (2019-01-03) claims 6 and 9-14, description, page 100, embodiment 27 and pages 117-118, table 1	1-9, 18-20
A	WO 2019002074 A1 (BAYER AG et al.) 03 January 2019 (2019-01-03) claims 6 and 9-14, description, page 100, embodiment 27 and pages 117-118, table 1	15-17
X	WO 0000472 A1 (DU PONT PHARM CO.) 06 January 2000 (2000-01-06) claims 26 and 27, schemes 4 and 5 and pages 72-100, compound in table 2 when X-Y is formula II-d	1-9, 12-14, 18, 19, 23
A	WO 0000472 A1 (DU PONT PHARM CO.) 06 January 2000 (2000-01-06) claims 26 and 27, schemes 4 and 5 and pages 72-100, compound in table 2 when X-Y is formula II-d	15-17
X	CHEMCATS. "CA registration number: 2190309-16-9" <i>Chemical Library</i> , 13 March 2018 (2018-03-13),	1-10, 13, 14
X	CHEMCATS. "CA registration number: 2062300-19-8" <i>Chemical Library</i> , 31 January 2017 (2017-01-31),	1-8, 11, 13
X	CHEMCATS. "CA registration number: 2034486-18-3" <i>Chemical Catalog</i> , 18 November 2016 (2016-11-18),	1-8, 11, 13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2020

Date of mailing of the international search report

02 June 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077581

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMCATS. "CA registration number: 2034357-81-6" <i>Chemical Catalog</i> , 18 November 2016 (2016-11-18),	1-8, 11, 13
X	CHEMCATS. "CA registration number: 1378204-03-5" <i>Chemical Library</i> , 14 June 2012 (2012-06-14),	1-7, 9, 10, 13, 14
X	CHEMCATS. "CA registration number: 1378200-83-9" <i>Chemical Library</i> , 14 June 2012 (2012-06-14),	1-9, 11, 13, 14
X	CHEMCATS. "CA registration number: 1269000-20-5" <i>Chemical Library</i> , 21 March 2011 (2011-03-21),	1-9, 11, 13
X	CHEMCATS. "CA registration number: 1203083-78-6" <i>Chemical Library</i> , 24 January 2010 (2010-01-24),	1-9, 11, 13
X	CHEMCATS. "CA registration number: 1069509-37-0" <i>Chemical Library</i> , 02 November 2008 (2008-11-02),	1-10, 13, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077581

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **21和22**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 21 relates to the use for preventing and/or treating a disease, and claim 22 relates to a treatment method for treating a human or animal body. (see PCT Rule 39.1(iv))
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] Claims 1-17 relate to a compound as shown by formula I; claim 18 relates to a pharmaceutical composition containing the compound of any one of claims 1-17; claim 19 relates to a pharmaceutical preparation containing the compound of any one of claims 1-17 or the pharmaceutical composition of claim 18; claims 20 and 21 relate to the use of the compound of any one of claims 1-17, the pharmaceutical composition of claim 18 or the pharmaceutical preparation of claim 19 in preparation of drugs; claim 22 relates to a method for treating a disease; and claim 23 relates to a method for preparing a compound of formula I-a.
- [2] 2) Claim 24 relates to a method for synthesizing a compound of formula I-b.
- [3] The above-mentioned two inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, and therefore do not comply with PCT Rule 13.1. The reasoning therefor is as follows: the common technical feature between the inventions in group 1) is the compound of formula I-a, the invention in group 2) relates to a preparation method for synthesizing the compound of formula I-b, the compound of formula I-b corresponds to an intermediate of formula I-6 in the inventions in group 1), but the synthesis route thereof is different from the synthesis route of the compound of formula I-6. Therefore, the invention in group 2) and the inventions in group 1) do not share the same or corresponding special technical feature, and are not so linked as to form a single general inventive concept.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077581

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **1-23**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/077581

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019002074	A1	03 January 2019	None			
WO	0000472	A1	06 January 2000	AU	4698299	A	17 January 2000
				US	6486173	B2	26 November 2002
				US	6239143	B1	29 May 2001
				US	2001041714	A1	15 November 2001

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/077581

A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D401/-, A61K, A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS;VEN;CNKI; REG;CAPLUS;CHEMCATS; PRMT5, cancer, tumor, 根据式(I)、(II-A)-(II-C)进行了结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2019002074 A1 (BAYER AG等) 2019年 1月 3日 (2019 - 01 - 03) 权利要求6, 9-14, 说明书第100页实施例27, 第117-8页表1	1-9, 18-20
A	WO 2019002074 A1 (BAYER AG等) 2019年 1月 3日 (2019 - 01 - 03) 权利要求6, 9-14, 说明书第100页实施例27, 第117-8页表1	15-17
X	WO 0000472 A1 (DU PONT PHARM CO) 2000年 1月 6日 (2000 - 01 - 06) 说明书第26和27页, 流程4和流程5, 第72-100页, X-Y为式II-d时表格2化合物,	1-9, 12-14、 18, 19、23
A	WO 0000472 A1 (DU PONT PHARM CO) 2000年 1月 6日 (2000 - 01 - 06) 说明书第26和27页, 流程4和流程5, 第72-100页, X-Y为式II-d时表格2化合物,	15-17
X	CHEMCATS. "CA登记号: 2190309-16-9" Chemical Library, 2018年 3月 13日 (2018 - 03 - 13),	1-10, 13, 14
X	CHEMCATS. "CA登记号: 2062300-19-8" Chemical Library, 2017年 1月 31日 (2017 - 01 - 31),	1-8, 11, 13
X	CHEMCATS. "CA登记号: 2034486-18-3" Chemical Catalog, 2016年 11月 18日 (2016 - 11 - 18),	1-8, 11, 13
X	CHEMCATS. "CA登记号: 2034357-81-6" Chemical Catalog, 2016年 11月 18日 (2016 - 11 - 18),	1-8, 11, 13

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 5月 26日

国际检索报告邮寄日期

2020年 6月 2日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

徐赤

电话号码 62086349

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CHEMCATS. "CA登记号: 1378204-03-5" Chemical Library, 2012年 6月 14日 (2012 - 06 - 14),	1-7、9、10、13、14
X	CHEMCATS. "CA登记号: 1378200-83-9" Chemical Library, 2012年 6月 14日 (2012 - 06 - 14),	1-9、11、13、14
X	CHEMCATS. "CA登记号: 1269000-20-5" Chemical Library, 2011年 3月 21日 (2011 - 03 - 21),	1-9、11、13
X	CHEMCATS. "CA登记号: 1203083-78-6" Chemical Library, 2010年 1月 24日 (2010 - 01 - 24),	1-9、11、13
X	CHEMCATS. "CA登记号: 1069509-37-0" Chemical Library, 2008年 11月 2日 (2008 - 11 - 02),	1-10、13、14

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☒ 权利要求: 21和22
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:
[1] 权利要求21涉及用于预防和/或治疗疾病的用途, 权利要求22涉及对人体或动物体进行治疗的治疗方法。(参见细则39.1.(iv))
2. ☐ 权利要求:
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
3. ☐ 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

- [1] 1) 权利要求1-17涉及式I所示的化合物; 权利要求18涉及包含权利要求1-17任一项化合物的药物组合物; 权利要求19涉及包含权利要求1-17任一项化合物或权利要求18所述药物组合物的药物制剂; 权利要求20和21涉及权利要求1-17任一项化合物、权利要求18所述药物组合物或权利要求19所述药物制剂制备药物的用途; 权利要求22涉及治疗疾病的方法, 权利要求23涉及制备式I-a的化合物的方法。
- [2] 2) 权利要求24涉及合成式I-b的化合物的方法。
- [3] 前述2项发明不能相互关联, 从而不能形成一个总的发明构思, 因此不符合PCT实施细则13.1的规定, 理由如下: 第1)组发明之间共同的技术特征是式I-a的化合物, 而第2)组发明涉及合成式I-b化合物的制备方法, 式I-b化合物对应于第1)组发明的中间体式I-6, 但是其合成路线不同于式I-6化合物的合成路线, 因此第2)组发明与第1)组发明不具有的相同或相应的特定技术特征, 它们之间不能相互关联, 从而不能形成一个总的发明构思。
1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
 2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本单位未通知缴纳任何加费。
 3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求, 具体地说, 是权利要求:
 4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明; 包含该发明的权利要求是: 1-23

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 适用时, 缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/077581

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019002074	A1	2019年 1月 3日	无			
WO	0000472	A1	2000年 1月 6日	AU	4698299	A	2000年 1月 17日
				US	6486173	B2	2002年 11月 26日
				US	6239143	B1	2001年 5月 29日
				US	2001041714	A1	2001年 11月 15日