



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110621675 A

(43)申请公布日 2019.12.27

(21)申请号 201880031972.3

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司  
11332

(22)申请日 2018.03.16

代理人 刘明海 胡彬

(30)优先权数据

1704325.8 2017.03.17 GB

(51)Int.Cl.

*C07D 471/04*(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

*C07D 487/04*(2006.01)

2019.11.14

*C07D 498/08*(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

*A61K 31/437*(2006.01)

PCT/EP2018/056675 2018.03.16

*A61P 35/00*(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/167276 EN 2018.09.20

(71)申请人 阿古诺治疗有限公司

地址 英国牛津

(72)发明人 安德鲁·莫利 丽贝卡·米勒

尼古拉斯·拉·唐格

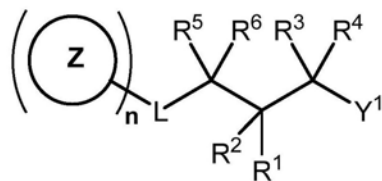
权利要求书10页 说明书73页

(54)发明名称

用于治疗增殖性疾病的三环化合物

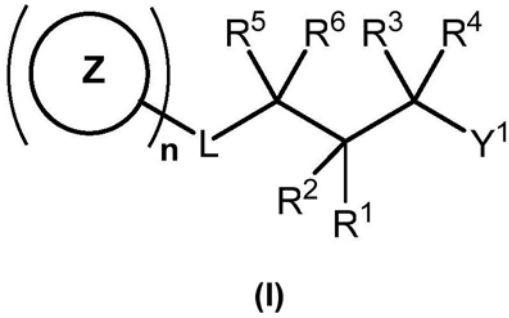
(57)摘要

本发明涉及如本文所定义的式I化合物,及其盐、水合物和溶剂化物。本发明还涉及包含式I化合物的药物组合物,以及式I化合物在治疗或预防PRMT5介导的疾病如癌症中的用途。



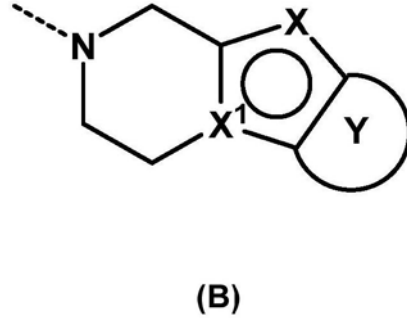
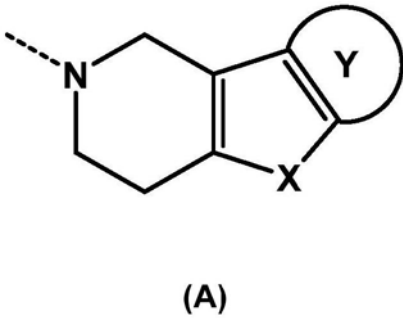
(I)

1. 式I的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,



其中,

Y<sup>1</sup>是选自式A和B之一的基团,



X选自O、S、CH和NR<sup>7</sup>;

X<sup>1</sup>选自C和N;

Y选自稠合的芳基基团和稠合的杂芳基基团,其中每个基团任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代;

n是1,并且L选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)S(O<sub>q</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O<sub>q</sub>)N(R<sup>a</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>b</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>c</sup>)C(O)O-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(O)N(R<sup>c</sup>)-;或者

n是0,并且L选自R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)NC(O)-、-R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)NC(O)N(R<sup>b</sup>)-、R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N(R<sup>c</sup>)C(O)O-、R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N(R<sup>c</sup>)S(O<sub>q</sub>)和R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N-;

p是选自0、1、2和3的数字;

q是选自1和2的数字;

Z选自任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的C<sub>6-11</sub>芳基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的(C<sub>7-16</sub>)烷基芳基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的C<sub>3-11</sub>环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的(C<sub>4-17</sub>)环烷基烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的3-15元杂环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的4-21元烷基杂环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的5-15元杂芳基和任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的6-21元烷基杂芳基;

R<sup>1</sup>选自氢、卤素、-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、OR<sup>f</sup>和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>2</sup>选自氢、卤素和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自氢、卤素和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>7</sup>选自氢、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、苯基和C<sub>3-6</sub>环烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代;

每个R<sup>9</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、COR<sup>a</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代;

每个R<sup>10</sup>独立地选自氢、羟基、=O、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5-6元杂芳基、3-7元杂环烷基、-C(=O)R<sup>d</sup>、-C(=O)OR<sup>d</sup>、-C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)C(=O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-OR<sup>d</sup>、-SR<sup>d</sup>、-OC(=O)R<sup>d</sup>、-OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-OC(=O)OR<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OS(=O)R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、-S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>和-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>,其中所述C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代;

R<sup>11</sup>选自氢、羟基、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代;

每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基;

每个R<sup>d</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>6-11</sub>芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代;

每个R<sup>e</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基;或者

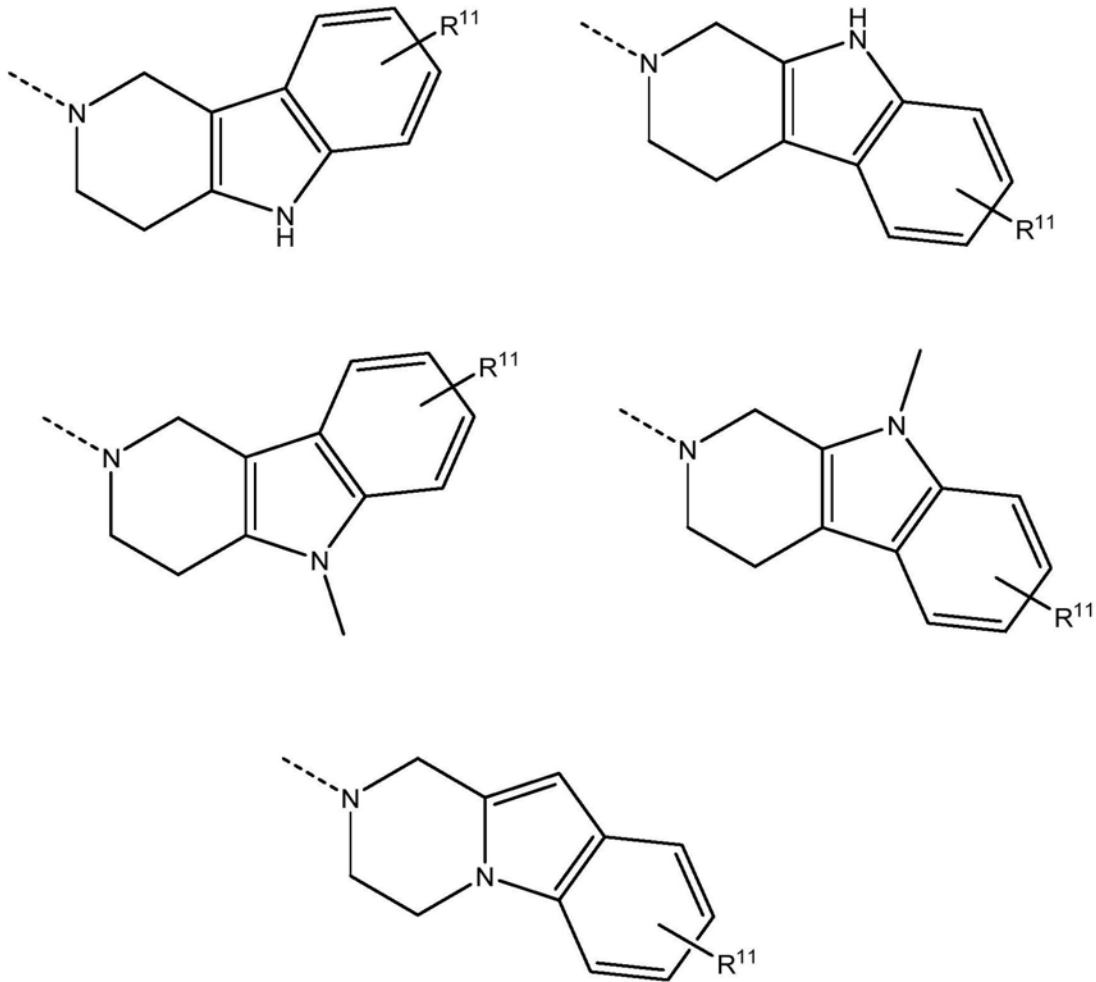
当连接到相同原子时,R<sup>e</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的原子一起形成3-7元杂环烷基环,其任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代;并且

R<sup>f</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基,所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代;

条件是式I的化合物不是:

- 2-[3-(N-苄基-N-甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶;
- 2-[3-(N-苄基-N-甲基氨基)丙基]-1-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶;
- 2-[3-(N-苄基-N-甲基氨基)丙基]-1,2,3,4-四氢苯并咪唑[3,2-c]吡啶;
- 2-[3-(N-甲基-N-苄基乙基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶;
- 2-[3-(N-甲基-N-苄基乙基氨基)丙基]-1-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶;
- 2-[3-(N-甲基-N-苄基乙基氨基)丙基]-1,2,3,4-四氢苯并咪唑[3,2-c]吡啶;
- 2-(3-(吡咯烷-1基)丙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶;
- 2-(3-(吡咯烷-1基)丙基)-1-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶;
- 2-(3-(吡咯烷-1基)丙基)-1,2,3,4-四氢苯并咪唑[3,2-c]吡啶;

- 2-[3-(异吲哚啉-2-基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吲哚;
  - 2-[3-(异吲哚啉-2-基)丙基]-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吲哚;
  - 2-[3-(异吲哚啉-2-基)丙基]-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[3,2-c]吡啶;
  - 1-(3-(8-甲氧基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吲哚-2-基)丙基)哌嗪;或
  - 1-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基}丙基)哌嗪三盐酸盐。
2. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中X是NR<sup>7</sup>和CH。
3. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>7</sup>选自氢和甲基。
4. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y选自稠合的苯基基团和稠合的5-6元杂芳基基团,其中每个基团任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代。
5. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y选自任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代的稠合的苯基基团。
6. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>11</sup>选自氢、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和苯基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。
7. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>11</sup>选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。
8. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y<sup>1</sup>选自:



9. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自氢和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

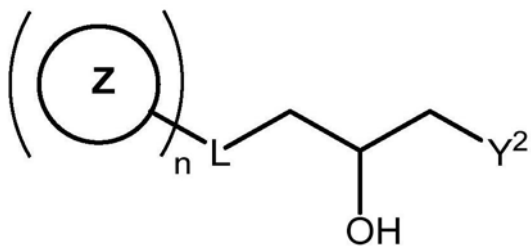
10. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是氢。

11. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>2</sup>选自氢和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

12. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>是氢或OR<sup>f</sup>。

13. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>是OH,并且R<sup>2</sup>是氢。

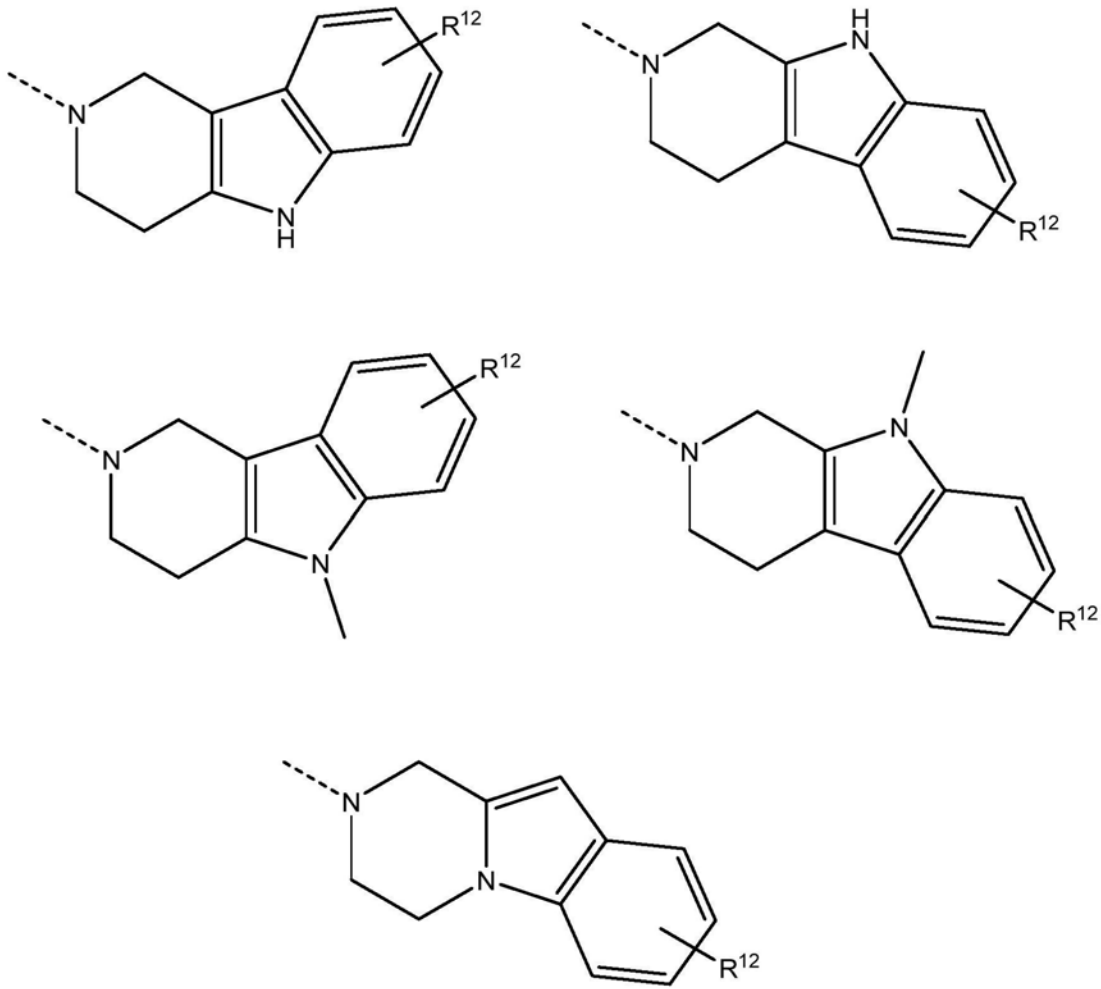
14. 根据权利要求1所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,所述化合物具有式IB:



(IB)

其中

$Y^2$ 选自,



;

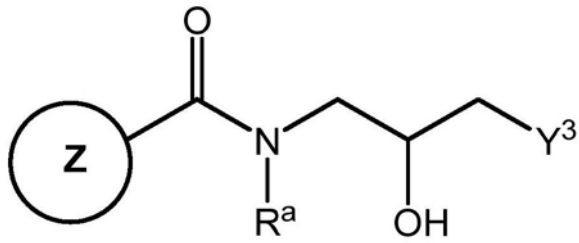
其中 $R^{12}$ 选自氢、羟基、卤素、CN、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基和苯基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、3-7元杂环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

15. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中n是1,并且L选自 $-(CH_2)_pN(R^a)C(O)-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^a)S(O_q)-$ 、 $-(CH_2)_pS(O_q)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^b)C(O)N(R^b)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^c)C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_pOC(O)N(R^c)-$ 。

16. 根据权利要求15所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中L选自 $-(CH_2)_pC(O)N(R^a)-$ 和 $-(CH_2)_pS(O_q)N(R^a)-$ 。

17. 根据权利要求15所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中L选自 $-(CH_2)_pC(O)N(R^a)-$ 。

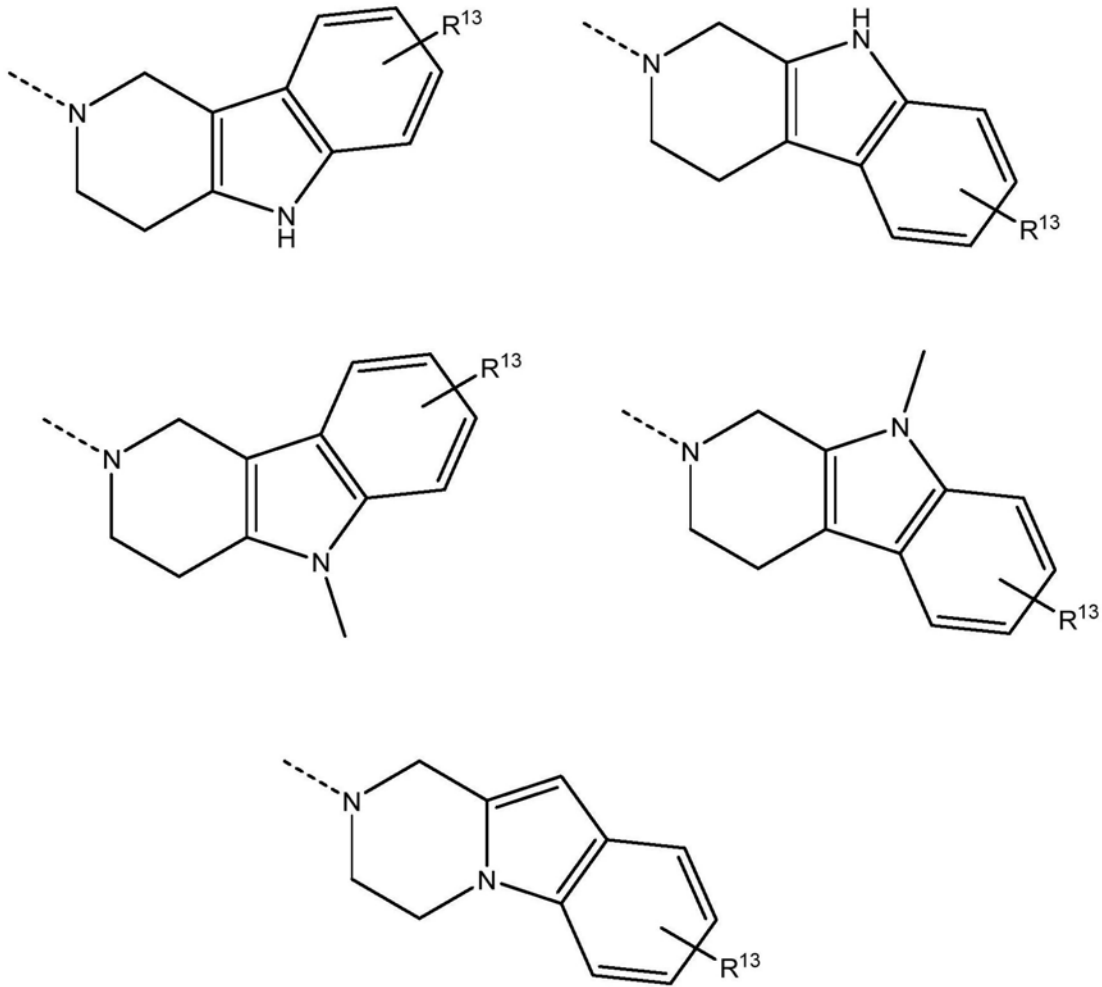
18. 根据权利要求1所述的化合物,或其盐,溶剂化物或水合物,所述化合物具有式ID:



(ID)

其中

$Y^3$ 选自,



其中 $R^{13}$ 选自氢、羟基、卤素、 $CN$ 、 $NR^a R^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基和苯基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、3-7元杂环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基任选地被一个或多个选自羟基、 $=O$ 、卤素、 $CN$ 、 $COR^a$ 、 $NR^a R^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

19. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $Z$ 选自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的 $C_{6-11}$ 芳基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的 $C_{3-11}$ 环烷基和任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的3-15元杂环烷基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的5-15元杂芳基。

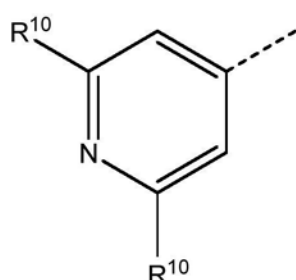
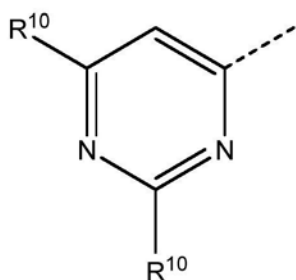
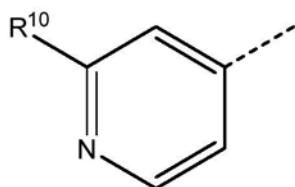
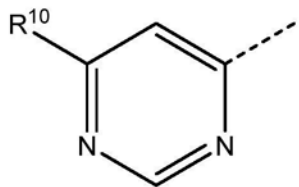
20. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $Z$ 选自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的苯基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的 $C_{3-7}$ 环烷基和任选地被一个

或多个 $R^{10}$ 取代的3-7元杂环烷基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的5-6元杂芳基。

21. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的苯基和任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的5-6元杂芳基。

22. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z是任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的吡啶基或嘧啶基环。

23. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自:

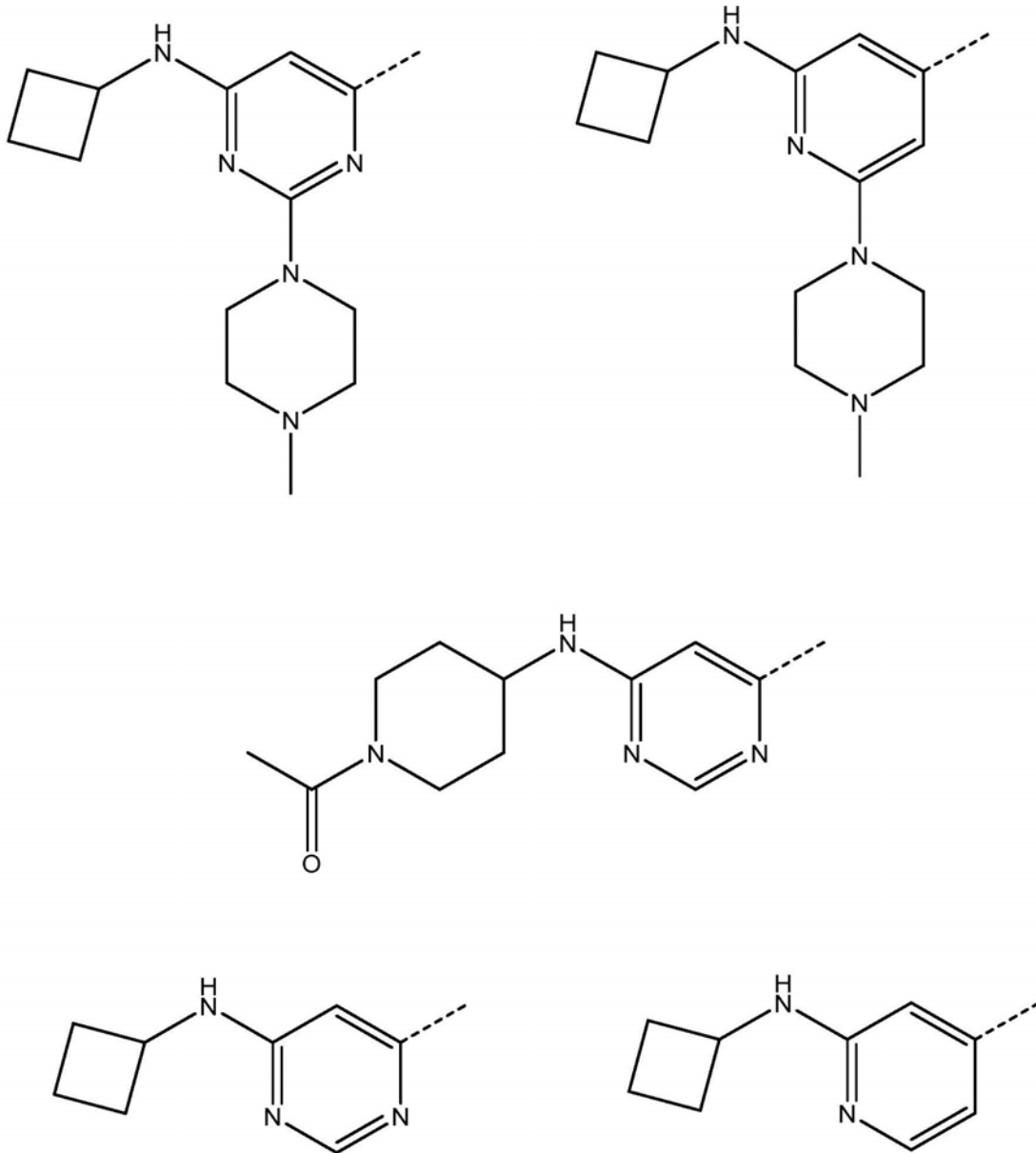


24. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中每个 $R^{10}$ 独立地选自氢、羟基、=O、卤素、CN、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、3-7元杂环烷基、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^d$ 、 $-C(=O)NR^eR^d$ 、 $-C(O)C(=O)R^d$ 、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(=O)R^d$ ,其中所述 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

25. 根据任意前述权利要求所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中每个 $R^{10}$ 独立地选自氢、3-7元杂环烷基、 $-C(=O)R^d$ 、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(=O)R^d$ ,其中所述3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

26. 根据权利要求1至23中任一项的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自:





27. 一种化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,所述化合物选自:

6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺;

6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-4-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)羰基)苯甲酰胺;

6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-[(吗啉-4-基)羰基]苯甲酰胺;

N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)羰基)苯甲酰胺;

6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)羰基)苯甲酰胺;

2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基3-苯基吡咯烷-1-羧酸酯;

2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸酯;

N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3-苯基吡咯烷-1-甲酰胺;

N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3-苯基哌啶-1-甲酰胺;

6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

(S)-6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

(R)-6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺;和

6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(3-(3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基)-2-羟丙基)嘧啶-4-甲酰胺。

28. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

29. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据权利要求28所述的药物组合物,其用于治疗。

30. 一种治疗或预防PRMT5介导的疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据权利要求28所述的药物组合物。

31. 一种治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据权利要求28所述的药物组合物。

32. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据权利要求28所述的药物组合物。

33. 一种在体内或体外抑制PRMT5活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据权利要求28所述的药物组合物接触。

34. 一种改变细胞中基因表达的方法,其包括使细胞与有效量的根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据权利要求28所述的药物组合物接触。

## 用于治疗增殖性疾病的三环化合物

[0001] 本发明涉及适用于抑制蛋白质精氨酸甲基转移酶 (PRMT), 特别是PRMT5的化合物。这些化合物可用作治疗剂, 特别是用于治疗 and/或预防增殖性疾病 (如癌症) 的治疗剂。

### 背景技术

[0002] 在正常细胞中, 细胞周期的G1期至S期的转变受到严格调节, 但在肿瘤细胞中普遍失调。该途径涉及视网膜母细胞瘤抑制因子 (pRb) 蛋白, 其通过其关键靶标E2F转录因子家族负向调节G1至S期的转变。E2F转录因子控制与细胞增殖和细胞死亡密切相关的多种基因 (包括许多与DNA合成有关的基因) 的表达。在肿瘤细胞中, E2F的正常调节丧失 (由于Rb基因中的致癌突变或通过其他致癌相关机制使Rb活性失调), 释放E2F, 其随后驱使细胞进入S期并使细胞分裂发生。该家族的第一个成员E2F1是细胞命运的重要调节因子。E2F1既促进细胞增殖又引起相反的结果, 即细胞凋亡 (细胞死亡)。

[0003] 蛋白质精氨酸甲基转移酶PRMT5在许多人类恶性肿瘤 (包括淋巴瘤、肺癌、乳腺癌和结肠直肠癌) 中升高, 并且其表达水平与疾病预后不良相关。它是哺乳动物细胞中主要的蛋白质PRMT之一, 在细胞死亡、细胞周期进程、细胞生长和细胞增殖中发挥作用。从探索癌症药物的角度来看, 由PRMT5引起的E2F1的精氨酸甲基化导致E2F1保持其生长刺激模式。这是因为PRMT5导致的精氨酸甲基化抑制由E2F-1驱动的细胞凋亡, 从而使E2F-1与表达甲基化E2F1的细胞处于其生长状态。因此, 抑制PRMT5酶活性提供了通过重新激活生理机制来恢复肿瘤细胞死亡的合理方法, 取决于E2F1活性, 其负责保持异常生长在控制之内。

[0004] 已经广泛研究了PRMT5与癌症之间的关系, 例如, 在下面引用的参考文献中。

[0005] 需要能够抑制PRMT5的替代剂和/或改进剂。

### 发明内容

[0006] 在一个方面, 本发明提供了如本文所定义的式I化合物, 和/或其盐、水合物或溶剂化物。

[0007] 在另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其包含如本文所定义的式I化合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0008] 另一方面, 本发明提供了如本文所定义的式I化合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 或如本文所定义的药物组合物, 其用于治疗。

[0009] 另一方面, 本发明提供了如本文所定义的式I化合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 或如本文所定义的药物组合物, 其用于治疗或预防PRMT5介导的疾病。

[0010] 另一方面, 本发明提供了如本文所定义的式I化合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 或如本文所定义的药物组合物, 其用于治疗增殖性疾病。

[0011] 另一方面, 本发明提供了如本文所定义的式I化合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 或如本文所定义的药物组合物, 其用于治疗癌症。

[0012] 另一方面, 本发明提供了如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗或预防PRMT5介导的疾病的药物中的用途。

[0013] 另一方面,本发明提供了如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0014] 另一方面,本发明提供了如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0015] 另一方面,本发明提供了一种治疗或预防PRMT5介导的疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0016] 在另一方面,本发明提供了一种治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0017] 在另一方面,本发明提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0018] 另一方面,本发明提供了一种在体内或体外抑制PRMT5活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物接触。

[0019] 在另一方面,本发明提供了一种改变细胞中基因表达的方法,其包括使细胞与有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物接触。

[0020] 另一方面,本发明提供了一种组合物,其包含如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及一种或多种另外的治疗剂。

[0021] 本发明的任何一个特定方面的优选的、合适的和任选的特征也是任何其他方面的优选的、合适的和可选的特征。

## 具体实施方式

[0022] 定义

[0023] 本文所述的化合物和中间体可根据IUPAC (国际纯粹与应用化学联合会) 或CAS (化学文摘社) 命名系统命名。应当理解,除非有相反的确切说明,否则术语“式I的化合物”、“式IA的化合物”和“式IB的化合物”以及更通用的术语“化合物”是指并包括任何和所有分别由式I、IA和IB描述的和/或分别参考式I、IA和IB描述的化合物。还应理解,这些术语涵盖基本上纯净形式的这些化合物及其所有盐的所有立体异构体,即顺式和反式异构体,以及旋光异构体,即R和S对映异构体,和/或任意比例的前述的任意混合物。这种理解扩展到采用或包含一种或多种式I化合物本身或与其他剂组合的药物组合物和治疗方法。

[0024] 本文提供的各种含烃部分可以使用前缀来描述,该前缀指定该部分中碳原子的最小和最大数目,例如“(C<sub>a-b</sub>)”或“C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>”或“(a-b)C”。例如,(C<sub>a-b</sub>) 烷基表示具有整数“a”至整数“b”个碳原子的烷基部分(包括端点)。某些部分也可以根据成员的最小和最大数目来描述,无论是否具体参考特定的原子或整体结构。例如,术语“a至b元环”或“具有a至b个成员”是指具有整数“a”至整数“b”个原子的部分(包括端点)。

[0025] 当在本文中可与度量值(例如,一个数量或一段时间等)结合使用时,“约”意在涵

盖该值的合理变化,例如,以允许测量所述值时出现实验误差。

[0026] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“烷基”和“烷基基团”是指支链或非支链的饱和烃链。除非另有说明,否则烷基基团通常包含1-10个碳原子,例如1-6个碳原子或1-4个碳原子或1-3个碳原子,并且可以是取代的或未取代的。代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、异丙基、叔丁基、异丁基等。

[0027] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“亚烷基”和“亚烷基基团”是指支链或非支链的饱和烃链。除非另有说明,否则亚烷基基团通常包含1-10个碳原子,例如1-6个碳原子或1-3个碳原子,并且可以是取代的或未取代的。代表性实例包括但不限于亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、乙烯异构体(-CH(CH<sub>3</sub>)-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、丙烯异构体(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。

[0028] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“烯基”和“烯基基团”是指含有至少一个双键的支链或非支链的烃链。除非另有说明,否则烯基基团通常包含2-10个碳原子,例如2-6个碳原子或2-4个碳原子,并且可以是取代的或未取代的。代表性实例包括但不限于乙烯基、3-丁烯-1-基、2-乙炔基丁基和3-己烯-1-基。

[0029] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“炔基”和“炔基基团”是指含有至少一个三键的支链或非支链的烃链。除非另有说明,否则炔基基团通常包含2-10个碳原子,例如2-6个碳原子或2-4个碳原子,并且可以是取代的或未取代的。代表性实例包括但不限于乙炔基、3-丁炔-1-基、丙炔基、2-丁炔-1-基和3-戊炔-1-基。

[0030] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“芳族”是指含有4n+2个pi电子的单环和多环体系,其中n是整数。芳族应被理解是指并包括仅包含碳原子的环体系(即“芳基”)以及包含至少一个选自N、O或S的杂原子的环体系(即“杂芳族”或“杂芳基”)。芳族环体系可以是取代的或未取代的。

[0031] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“非芳族”是指具有至少一个双键的单环或多环体系,该双键不是扩展的共轭π体系的一部分。如本文所用,非芳族是指并且包括仅包含碳原子的环体系以及包含至少一个选自N、O或S的杂原子的环体系。非芳族环体系可以是取代的或未取代的。

[0032] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“芳基”和“芳基基团”是指苯基和7-15元双环或三环烃环体系,包括桥环、螺环和/或稠合环体系,其中至少一个环是芳族的。芳基基团可以是取代的或未取代的。除非另有说明,否则芳基基团可包含6个环原子(即,苯基)或包含9至15个原子,例如9至11个环原子,或9或10个环原子的环体系。代表性实例包括但不限于萘基、茛满基、1,2,3,4-四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基和6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基。合适的芳基基团是苯基和萘基,合适的是苯基。

[0033] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“亚芳基”和“亚芳基基团”是指亚苯基(-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)或7至15元双环或三环烃环体系,包括桥连、螺环和稠环体系,其中至少一个环是芳族的。亚芳基基团可以是取代的或未取代的。在一些实施方案中,亚芳基基团可包含6个(即,亚苯基)环原子或者是包含9至15个原子;例如9至11个环原子;或9或10个环原子的环体系。亚芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0034] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“烷基芳基”和“烷基芳基基团”

是指其中氢原子被芳基基团取代的烷基基团,其中烷基基团和芳基基团如前所定义,例如苄基( $C_6H_5CH_2-$ )。烷基芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0035] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“碳环基团”和“碳环”是指在环中仅包含碳原子的单环和多环体系,即烃环体系,无论芳香性或不饱和度。因此,碳环基团应被理解是指并包括完全饱和的环体系(例如环己基基团)、芳香族的环体系(例如苯基基团)以及具有完全饱和、芳族和/或不饱和部分的环体系(例如,环己烯基、2,3-二氢-茛基和1,2,3,4-四氢-萘基)。术语碳环的和碳环还包括桥环、稠环和螺环体系。

[0036] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“环烷基”和“环烷基基团”是指非芳族碳环体系,其可以是单环、双环或三环的,饱和的或不饱和的,并且可以是桥接的、螺环的和/或稠合的。环烷基基团可以是取代的或未取代的。除非另有说明,否则环烷基基团通常包含3至12个环原子。在某些情况下,环烷基基团可含有4至10个环原子(例如4个环原子、5个环原子、6个环原子、7个环原子等)。代表性实例包括但不限于环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、降冰片基、降冰片烯基、双环[2.2.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烯、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[3.3.2]癸烷。合适地,环烷基基团选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0037] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“烷基环烷基”和“烷基环烷基基团”是指其中氢原子被环烷基基团取代的烷基基团,其中烷基基团和环烷基基团如先前所定义,例如,环己基甲基( $C_6H_{11}CH_2-$ )。烷基环烷基基团可以是取代的或未取代的。

[0038] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“卤代烷基”和“卤代烷基基团”是指其中一个或多个氢原子被卤素原子取代的烷基。卤代烷基包括饱和的烷基基团以及不饱和的烯基和炔基基团。代表性示例包括但不限于 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CI=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 和 $-CHFCH_2CF_3$ 。卤代烷基基团可以是取代的或未取代的。合适地,卤代烷基基团选自 $CHF_2$ 和 $CF_3$ ,合适地 $CF_3$ 。

[0039] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“卤代烷氧基”和“卤代烷氧基基团”是指其中一个或多个氢原子被卤素原子取代的烷氧基基团(即O-烷基基团)。卤代烷氧基包括饱和的烷氧基基团以及不饱和的烯基和炔基基团。代表性示例包括但不限于 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCHFCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCHFCH_3$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CH_2CH_3$ 、 $-OCF=CF_2$ 、 $-OCCl=CH_2$ 、 $-OCBr=CH_2$ 、 $-OCHFCH_2CH_3$ 和 $-OCHFCH_2CF_3$ 。卤代烷氧基基团可以是取代的或未取代的。合适地,卤代烷氧基基团选自 $-OCHF_2$ 和 $-OCF_3$ ,合适地 $-OCF_3$ 。

[0040] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“卤代”和“卤素”包括氟、氯、溴和碘原子和取代基。

[0041] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“杂芳基”和“杂芳基基团”是指(a) 5元和6元单环芳族环,除了碳原子外,其还包含至少一个杂原子,例如氮、氧或硫,和(b) 7元至15元双环和三环,除了碳原子外,其还包含至少一个杂原子,例如氮、氧或硫,并且其中至少一个环是芳族的。在一些情况下,杂芳基基团可包含两个或更多个可以相同或不同的杂原子。杂芳基基团可以是取代的或未取代的,并且可以是桥接的、螺环的和/或稠合的。在某些情况下,杂芳基基团可包含5、6或8至15个环原子。在其他情况下,杂芳基基团可包含

5至10个环原子,例如5、6、9或10个环原子。代表性实例包括但不限于2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-二氢喹啉基、3,4-二氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、色满基(chromanyl)、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、2-、3-或4-吡啶基、嘧啶基、2-、4-或5-嘧啶基、吡唑基、吡咯基、2-或3-吡咯基、吡嗪基、哒嗪基、3-或4-哒嗪基、2-吡嗪基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、三嗪基、三唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、哒嗪-4-基、吡嗪-2-基、萘啶基、蝶啶基、酞嗪基、嘌呤基、咯嗪基(alloxaziny)l)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基(benzofurazanyl)、2H-1-苯并吡喃基、苯并噻二嗪、苯并噻嗪基、苯并噻唑基、苯并硫代苯基、苯并噁唑基、噌啉基、呋喃吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、或2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、3H-吡啶基、喹啉基、喹啉基、异吡啶基、异喹啉基、10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二烷-2(7),3,5-三烯基、12-氧杂-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二烷-2(7),3,5-三烯基、12-氮杂-三环[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]十二烷-2(7),3,5-三烯基、10-氮杂-三环[6.3.2.0<sup>2,7</sup>]十三烷-2(7),3,5-三烯基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萘基、1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萘-2-羰基(onyl)、1,3,4,5-四氢-苯并[b]氮杂萘-2-羰基、2,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂萘-1-羰基、1,2,3,4-四氢-苯并[e][1,4]二氮杂萘-5-羰基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘基、5,6,8,9-四氢-7-氧杂-苯并环庚烯基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘基、1,2,4,5-四氢-苯并[e][1,3]二氮杂萘-3-羰基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂萘基、3,4-二氢-2H-苯并[f][1,4]氧氮杂萘-5-羰基、6,7,8,9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯基、5,5-二氧-6,7,8,9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯基和2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]氧氮杂萘基。适当地,杂芳基是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5或6元杂芳基环。

[0042] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“烷基杂芳基”和“烷基杂芳基基团”是指其中氢原子被杂芳基基团取代的烷基基团,其中烷基基团和杂芳基基团如先前所定义。烷基杂芳基基团可以是取代的或未取代的。在提供了碳数的情况下,例如(C<sub>n-m</sub>)烷基杂芳基,该范围是指整个基团。合适地,成员(consituent)烷基基团具有1-6个碳,合适的具有1-3个碳。

[0043] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“杂环基团”和“杂环”是指在环中含有碳原子和至少一个选自氮、氧、硫或磷的杂原子的单环和多环体系,无论芳香性或不饱和度。因此,杂环基团应被理解为是指并且包括完全饱和的环体系(例如哌啶基基团)、芳族的环体系(例如吡啶基基团)、以及具有完全饱和、芳族和/或不饱和部分的环体系(例如1,2,3,6-四氢吡啶基和6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基)。术语杂环的和杂环还包括桥环、稠合环和螺环体系。

[0044] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“杂环烷基”和“杂环烷基基团”是指3至15元单环、双环和三环非芳族环体系,除了碳原子外,其包含至少一个杂原子,如氮、氧、硫或磷。杂环烷基基团可以是完全饱和的或包含不饱和的部分,并且可以是桥环、螺环和/或稠合环体系。在一些情况下,杂环烷基基团可包含至少两个杂原子,其可以相同或不同。杂环烷基基团可以是取代的或未取代的。在一些情况下,杂环烷基基团可包含3至10个环原子或3至7个环原子或5至7个环原子,例如5个环原子、6个环原子或7个环原子。代表



性实例包括但不限于四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、异吡啶基、吗啉基、硫吗啉基、高吗啉基 (homomorpholinyl)、高哌啶基、高哌嗪基、硫吗啉基-5-氧化物、硫吗啉基-S,S-二氧化物、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基 (piperidinyl)、四氢噻吩基、高哌啶基 (homopiperidinyl)、高硫吗啉基-S,S-二氧化物、噁唑烷酮基 (oxazolidinonyl)、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基-5-氧化物、四氢噻吩基-S,S-二氧化物、高硫吗啉基-5-氧化物、奎宁环基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、3,9-二氮杂-双环[4.2.1]壬基、2,6-二氮杂-双环[3.2.2]壬基、[1,4]氧磷杂环己基 (oxaphosphinanyl)-4-氧化物、[1,4]氮磷杂环己基 (azaphosphinanyl)-4-氧化物、[1,2]氧磷杂环戊基 (oxaphospholanyl)-2-氧化物、磷杂环己基 (phosphinanyl)-1-氧化物、[1,3]氮杂磷啶基 (azaphospholidinyl)-3-氧化物、[1,3]氧磷杂环戊基 (oxaphospholanyl)-3-氧化物、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基、5,6,8,9-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-d][1,4]二氮杂萘-7-基、和6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基。合适地,本文所定义的杂环基烷基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的单环、双环或螺杂环基基团。

[0045] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“杂环亚烷基”和“杂环亚烷基基团”是指3至15元单环、双环或三环非芳族环体系,除了碳原子外,其还包含至少一个杂原子,如氮、氧、硫或磷。杂环亚烷基基团可以是完全饱和的或包含不饱和部分,并且可以是桥接的、螺环的和/或稠合的。杂环亚烷基基团可以是取代的或未取代的。在某些情况下,杂环亚烷基基团可含有3至10个环原子;例如3至7个环原子。在其他情况下,杂环亚烷基可包含5至7个环原子,例如5个环原子、6个环原子或7个环原子。

[0046] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“烷基杂环烷基”和“烷基杂环烷基基团”是指其中氢原子被杂环烷基基团取代的烷基基团,其中烷基基团和杂环烷基基团如先前所定义,例如,吡咯烷基甲基 ( $C_4H_8NCH_2-$ )。烷基杂环烷基基团可以是取代的或未取代的。在提供了碳数的情况下,例如( $C_{n-m}$ )烷基杂环烷基,该范围是指整个基团。合适地,成员烷基基团具有1-6个碳,合适的具有1-3个碳。

[0047] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“药学上可接受的”是指通常与其他成分在化学上和/或在物理上相容的材料(例如,参考一种制剂),和/或通常与其受体(例如受试者)在生理上相容的材料。

[0048] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“药物组合物”是指可用于治疗受试者(包括人)的疾病、病况或病症的组合物。

[0049] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“假卤素”是指-OCN、-SCN、-CF<sub>3</sub>和-CN。

[0050] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“稳定的”和“化学稳定的”是指足够稳定以至于可以以有用的纯度从反应混合物中分离出来的化合物。本申请仅针对稳定化合物的制备。当替代性取代基的列表包含因价数要求、化学稳定性或其他原因而不能用于取代特定基团的成员时,该列表根据上下文应被理解为包括适合取代特定基团的那些成

员。例如,当考虑特定部分的可选取代程度时,应该理解的是,取代基的数目不超过适合于该部分的化合价。例如,如果 $R^1$ 是甲基基团( $-CH_3$ ),则其可以任选地被1至3个 $R^5$ 取代。

[0051] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“受试者”和“患者”适当地是指哺乳动物,特别是人类。

[0052] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“取代的”表示分子上的氢原子已被不同的原子或原子团取代,并且取代氢原子的原子或原子团是“取代基”。应该理解,术语“取代基”、“多个取代基”,“部分”、“多个部分”、“基团”或“多个基团”是指(多个)取代基。

[0053] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“治疗”和“治疗有效量”是指化合物、组合物或药物的量,其(a)抑制或引起特定疾病、病况或病症的改善;(b)减轻、改善或消除特定疾病、病况或病症的一种或多种症状;(c)或延迟本文所述的特定疾病、病况或病症的一种或多种症状的发作。应当理解,术语“治疗的”和“治疗有效的”包括单独或与其他(a)-(c)中的任何一种组合的前述效应(a)-(c)中的任何一种。应当理解,例如在人或其他哺乳动物中,可以在实验室或临床环境中通过实验确定治疗有效量,或者治疗有效量可以是美国食品和药物管理局(FDA)或同等的国外监管机构的指南针对所治疗的特定疾病和受试者所要求的量。应当理解,合适的剂型、剂量和施用途径的确定在药学和医学领域普通技术人员的水平内。

[0054] 如本文单独使用或与另一个或多个术语结合使用,“治疗”是指并包括预防性、改善性、姑息性和治疗性的用途和结果。在一些实施例中,术语“治疗”是指治疗性用途和结果以及减轻或降低本文所描述的特定病况、特征、症状、病症或疾病的严重性的用途和结果。例如,治疗可包括减轻病况或病症的几种症状或完全消除所述病况或病症。应当理解,本文所用的术语“预防性的”不是绝对的,而是指其中化合物或组合物的施用减轻病况、症状或疾病状态的可能性或严重性,和/或将病况、症状或疾病状态的发作延迟一段时间的用途和结果。

[0055] 如本文所用,无论是单独使用还是与另一个或多个术语结合使用,“治疗活性剂”是指已发现可用于治疗疾病、病症或病况并且其没有被式I描述的任何化合物,即药物。应当理解,治疗活性剂可能未经FDA或同等的国外监管机构批准。

[0056] “治疗有效量”是指化合物的量,当施用于受试者或患者以治疗疾病时,其足以对该疾病实现这种治疗。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的受试者或患者的年龄、体重等而变化。

[0057] 如本文中关于基团 $Y^1$ 的定义所使用的,使用虚线来描绘 $Y^1$ 与相邻的带有基团 $R^3$ 和 $R^4$ 的碳原子的连接点。类似地,对于Z基团,虚线也表示与式I、IA和/或IB的化合物的其余部分的连接点。

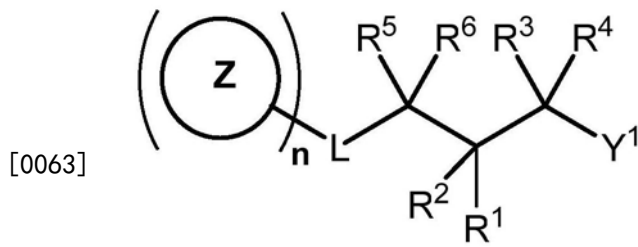
[0058] 如本文中关于基团L的定义所使用的,“直接键(direct bond)”是指基团Z与带有基团 $R^5$ 和 $R^6$ 的碳直接连接。

[0059] 如技术人员将从式A和B理解的,基团Y与双环结构稠合以形成稠合的三环体系。因此,当Y是例如稠合的苯基基团时,Y与相邻的环共享两个碳原子。

[0060] 如本文所用,术语“PRMT5介导的疾病”是指其中已知PRMT5起作用的任何疾病、病症或其他病理状况。因此,在一些实施方案中,本公开涉及治疗或减轻其中已知PRMT5起作用的一种或多种疾病的严重性。

[0061] 现在将通过以下编号的段落进一步描述本发明：

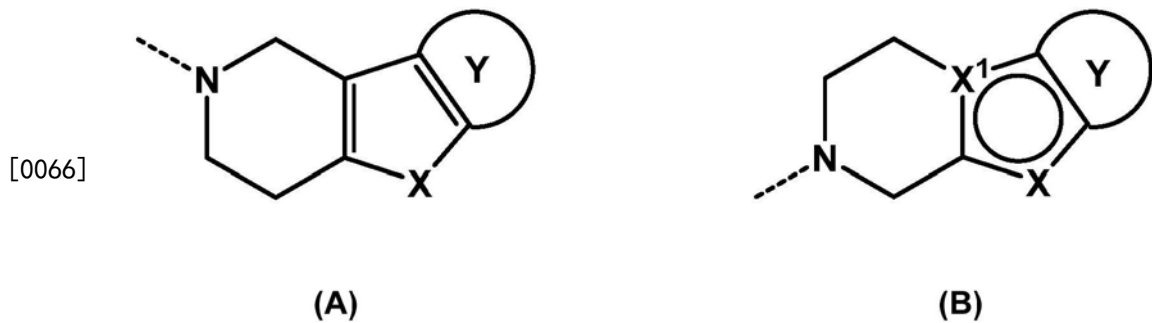
[0062] 1、式I的化合物，或其盐、溶剂化物或水合物，



(I)

[0064] 其中，

[0065] Y<sup>1</sup>是选自式A和B之一的基团，



[0067] X选自O、S和NR<sup>7</sup>；

[0068] X<sup>1</sup>选自C和N；

[0069] Y选自稠合的芳基基团和稠合的杂芳基基团，其中每个基团任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代；

[0070] n是1，并且L选自直接键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)S(O<sub>q</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O<sub>q</sub>)N(R<sup>a</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>b</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>c</sup>)C(O)O-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(O)N(R<sup>c</sup>)-；或者

[0071] n是0，并且L选自R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)NC(O)-、-R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)NC(O)N(R<sup>b</sup>)-、R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N(R<sup>c</sup>)C(O)O-、R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N(R<sup>c</sup>)S(O<sub>q</sub>)和R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N-；

[0072] p是选自0、1、2和3的数字；

[0073] q是选自1和2的数字；

[0074] Z选自任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的C<sub>6-11</sub>芳基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的(C<sub>7-16</sub>)烷基芳基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的C<sub>3-11</sub>环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的(C<sub>4-17</sub>)环烷基烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的3-15元杂环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的4-21元烷基杂环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的5-15元杂芳基和任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的6-21元烷基杂芳基；

[0075] R<sup>1</sup>选自氢、卤素、-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、OR<sup>f</sup>和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

[0076] R<sup>2</sup>选自氢、卤素和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

[0077] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自氢、卤素和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

[0078] R<sup>7</sup>选自氢、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、苯基和C<sub>3-6</sub>环烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>

环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代；

[0079] 每个R<sup>9</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、NR<sup>aR<sup>b</sup></sup>、COR<sup>a</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0080] 每个R<sup>10</sup>独立地选自氢、羟基、=O、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5-6元杂芳基、3-7元杂环烷基、-C(=O)R<sup>d</sup>、-C(=O)OR<sup>d</sup>、-C(=O)NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>、-C(O)C(=O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>e</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>、-OR<sup>d</sup>、-SR<sup>d</sup>、-OC(=O)R<sup>d</sup>、-OC(=O)NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>、-OC(=O)OR<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>、-OS(=O)R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、-S(=O)NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>和-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>eR<sup>d</sup></sup>，其中所述C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0081] R<sup>11</sup>选自氢、羟基、卤素、CN、NR<sup>aR<sup>b</sup></sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>aR<sup>b</sup></sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0082] 每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基；

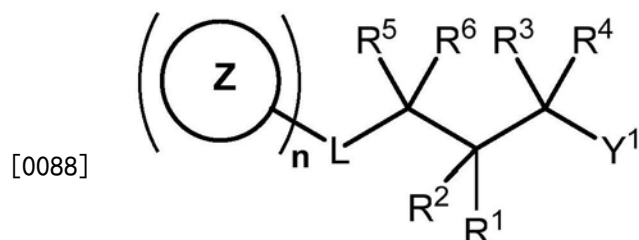
[0083] 每个R<sup>d</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>6-11</sub>芳基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>aR<sup>b</sup></sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0084] 每个R<sup>e</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基；或者

[0085] 当连接到相同原子时，R<sup>e</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的原子一起形成3-7元杂环烷基环，其任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>aR<sup>b</sup></sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代；并且

[0086] R<sup>f</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基，所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>aR<sup>b</sup></sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代。

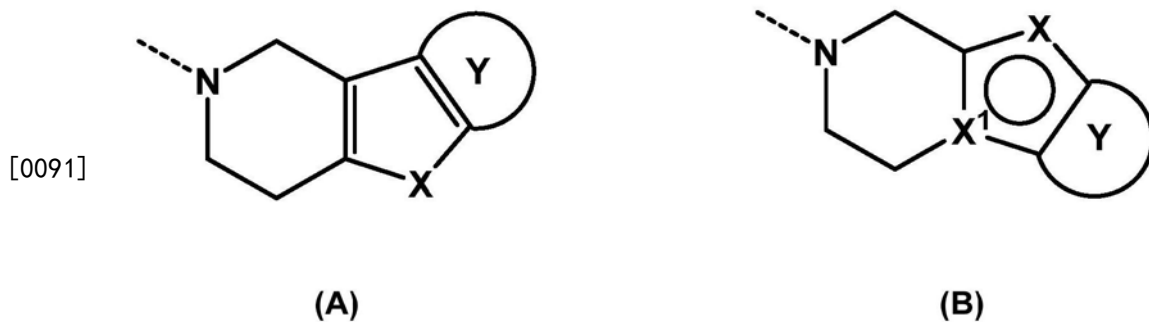
[0087] 1a、式I的化合物，或其盐、溶剂化物或水合物，



(II)

[0089] 其中，

[0090] Y<sup>1</sup>是选自式A和B之一的基团，



[0092] X选自O、S、CH和NR<sup>7</sup>；

[0093] X<sub>1</sub>选自C和N；

[0094] Y选自稠合的芳基基团和稠合的杂芳基基团，其中每个基团任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代；

[0095] n是1，并且L选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(O)N(R<sup>a</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)S(O<sub>q</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O<sub>q</sub>)N(R<sup>a</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>b</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>c</sup>)C(O)O-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(O)N(R<sup>c</sup>)-；或者

[0096] n是0，并且L选自R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)NC(O)-、-R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)NC(O)N(R<sup>b</sup>)-、R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N(R<sup>c</sup>)C(O)O-、R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N(R<sup>c</sup>)S(O<sub>q</sub>)和R<sup>d</sup>(R<sup>e</sup>)N-；

[0097] p是选自0、1、2和3的数字；

[0098] q是选自1和2的数字；

[0099] Z选自任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的C<sub>6-11</sub>芳基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的(C<sub>7-16</sub>)烷基芳基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的C<sub>3-11</sub>环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的(C<sub>4-17</sub>)环烷基烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的3-15元杂环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的4-21元烷基杂环烷基、任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的5-15元杂芳基和任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代的6-21元烷基杂芳基；

[0100] R<sup>1</sup>选自氢、卤素、-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、OR<sup>f</sup>和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

[0101] R<sup>2</sup>选自氢、卤素和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

[0102] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自氢、卤素和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

[0103] R<sup>7</sup>选自氢、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、苯基和C<sub>3-6</sub>环烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和0-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代；

[0104] 每个R<sup>9</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、0-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、COR<sup>a</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和0-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0105] 每个R<sup>10</sup>独立地选自氢、羟基、=O、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、0-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5-6元杂芳基、3-7元杂环烷基、-C(=O)R<sup>d</sup>、-C(=O)OR<sup>d</sup>、-C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)C(=O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-OR<sup>d</sup>、-SR<sup>d</sup>、-OC(=O)R<sup>d</sup>、-OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-OC(=O)OR<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OS(=O)R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>和-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>，其中所述C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基任选地被

一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0106] R<sup>11</sup>选自氢、羟基、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0107] 每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基；

[0108] 每个R<sup>d</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>6-11</sub>芳基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代；

[0109] 每个R<sup>e</sup>独立地选自氢、羟基、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基；或者

[0110] 当连接到相同原子时，R<sup>e</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的原子一起形成3-7元杂环烷基环，其任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代；并且

[0111] R<sup>f</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基，所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代；

[0112] 条件是式I的化合物不是：

[0113] • 2-[3-(N-苄基-N-甲基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0114] • 2-[3-(N-苄基-N-甲基氨基)丙基]-1-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0115] • 2-[3-(N-苄基-N-甲基氨基)丙基]-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[3,2-c]吡啶；

[0116] • 2-[3-(N-甲基-N-苄基乙基氨基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0117] • 2-[3-(N-甲基-N-苄基乙基氨基)丙基]-1-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0118] • 2-[3-(N-甲基-N-苄基乙基氨基)丙基]-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[3,2-c]吡啶；

[0119] • 2-(3-(吡咯烷-1基)丙基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0120] • 2-(3-(吡咯烷-1基)丙基)-1-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0121] • 2-(3-(吡咯烷-1基)丙基)-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[3,2-c]吡啶；

[0122] • 2-[3-(异吡啶啉-2-基)丙基]-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0123] • 2-[3-(异吡啶啉-2-基)丙基]-1-苄基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶[3,4-b]吡啶；

[0124] • 2-[3-(异吡啶啉-2-基)丙基]-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[3,2-c]吡啶；

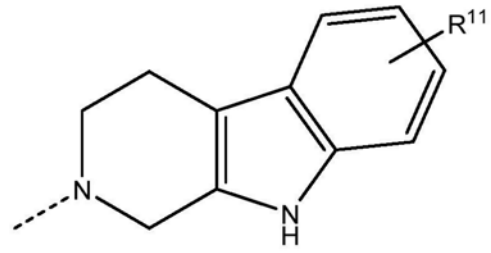
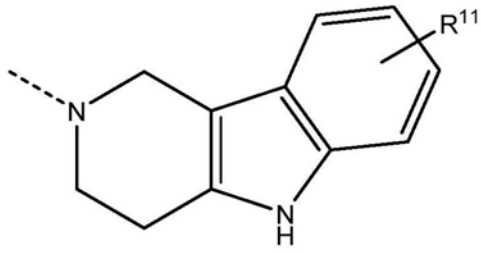
[0125] • 1-(3-(8-甲氧基-1,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基)丙基)哌嗪；或

[0126] • 1-(3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)哌嗪三盐酸盐。

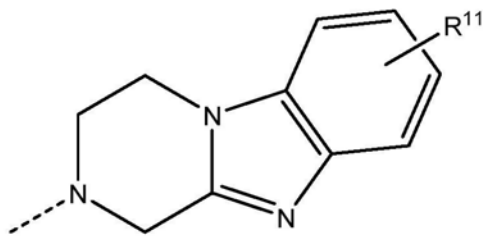
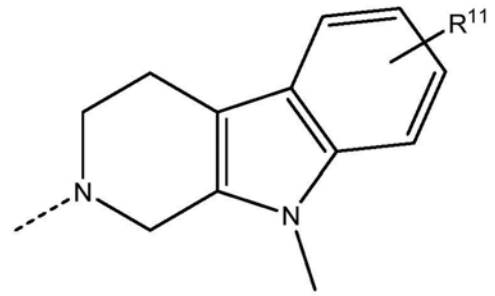
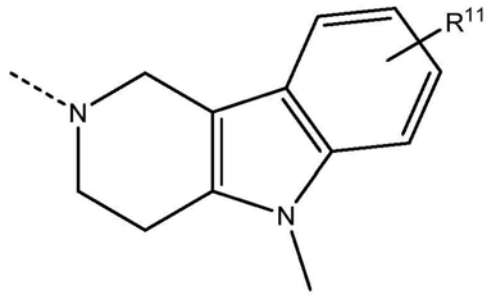
[0127] 2、根据段落1和1a中任一段所述的化合物，或其盐、溶剂化物或水合物，其中X选自NR<sup>7</sup>和O。

[0128] 3、根据段落1和1a中任一段所述的化合物，或其盐、溶剂化物或水合物，其中X选自NR<sup>7</sup>和S。

- [0129] 4、根据段落1a所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中X选自NR<sup>7</sup>和CH。
- [0130] 5、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中X是NR<sup>7</sup>。
- [0131] 6、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中X<sup>1</sup>是C。
- [0132] 7、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中X<sup>1</sup>是N。
- [0133] 8、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>7</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代。
- [0134] 9、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>7</sup>选自氢、C<sub>1-3</sub>烷基和环丙基。
- [0135] 10、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>7</sup>选自氢和甲基。
- [0136] 11、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y选自稠合的苯基基团和稠合的5-6元杂芳基基团,其中每个基团任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代。
- [0137] 12、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y选自稠合的苯基基团、稠合的吡啶基基团和稠合的嘧啶基基团,其中每个基团任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代。
- [0138] 13、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y选自稠合的苯基基团和稠合的吡啶基基团,其中每个基团任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代。
- [0139] 14、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y选自任选地被一个或多个R<sup>11</sup>取代的稠合的苯基基团。
- [0140] 15、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>11</sup>选自氢、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和苯基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和苯基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。
- [0141] 16、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>11</sup>选自氢、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。
- [0142] 17、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>11</sup>选自氢、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。
- [0143] 18、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>11</sup>选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。
- [0144] 19、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>11</sup>选自氢、卤素、C<sub>1-3</sub>烷基和O-C<sub>1-3</sub>烷基。
- [0145] 20、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y<sup>1</sup>选自:

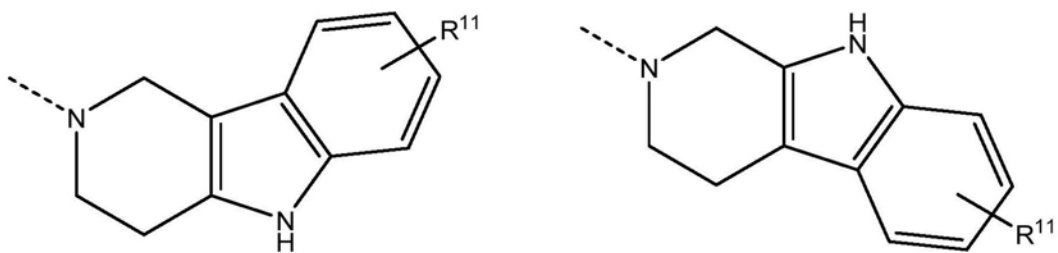


[0146]

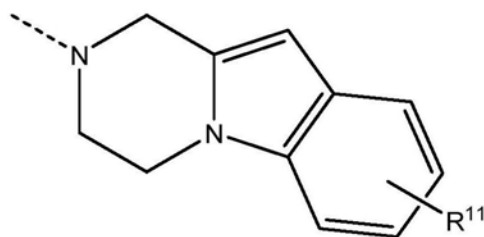
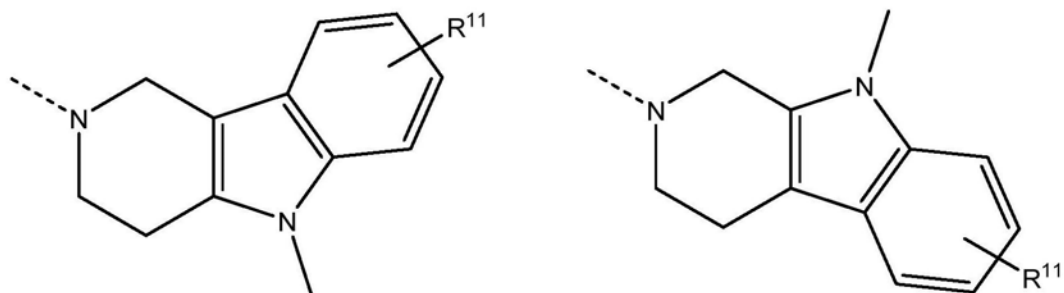


[0147] 21、根据段落1至19中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y<sup>1</sup>选自:

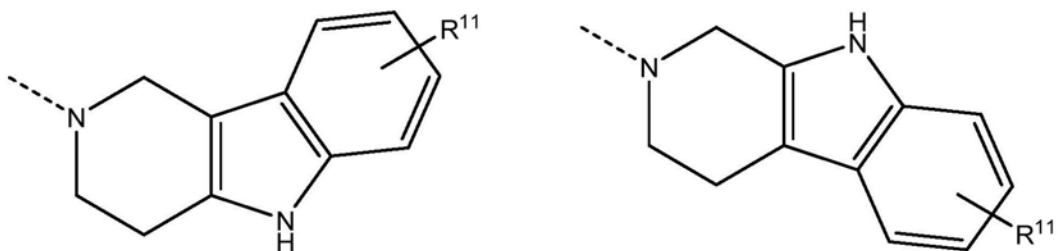




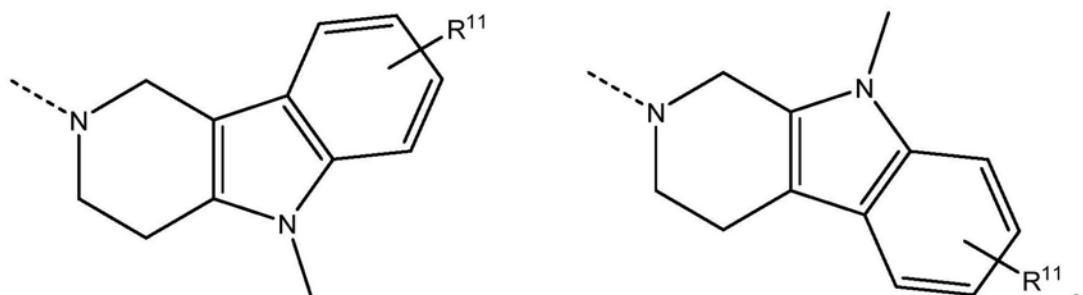
[0148]



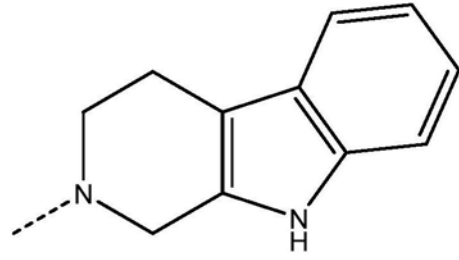
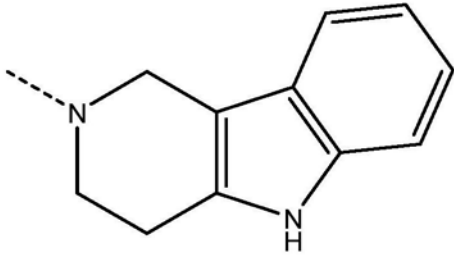
[0149] 22、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y<sup>1</sup>选自:



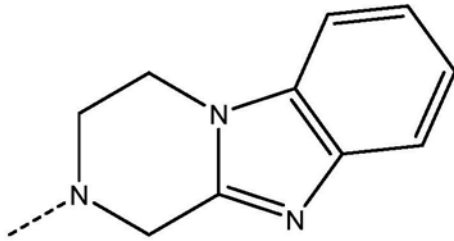
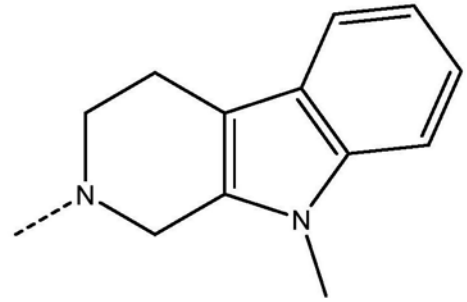
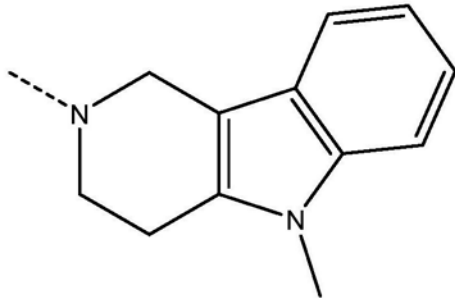
[0150]



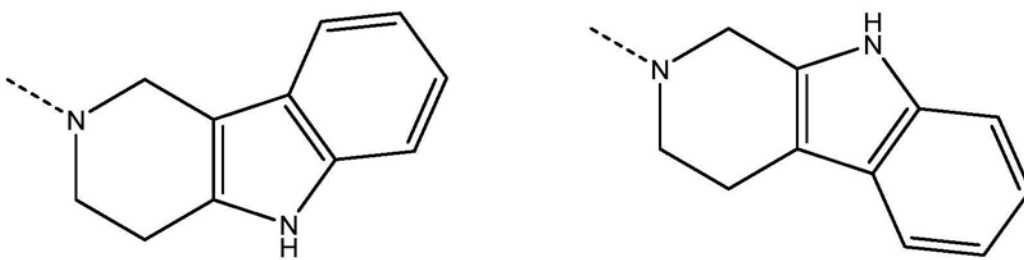
[0151] 23、根据段落1至19中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y<sup>1</sup>选自:



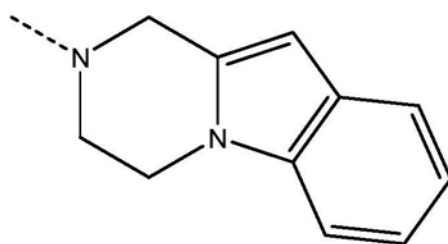
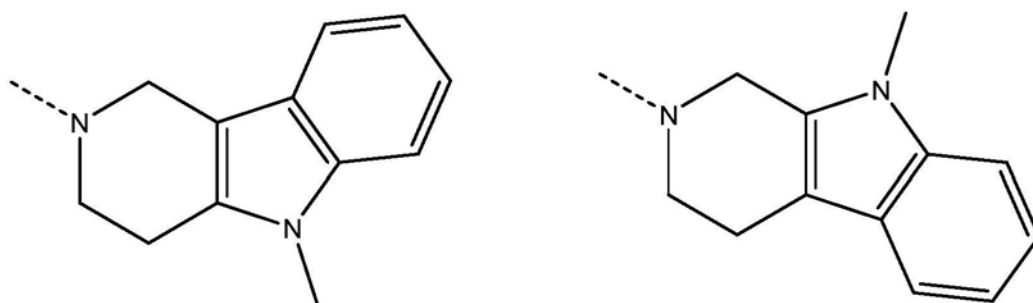
[0152]



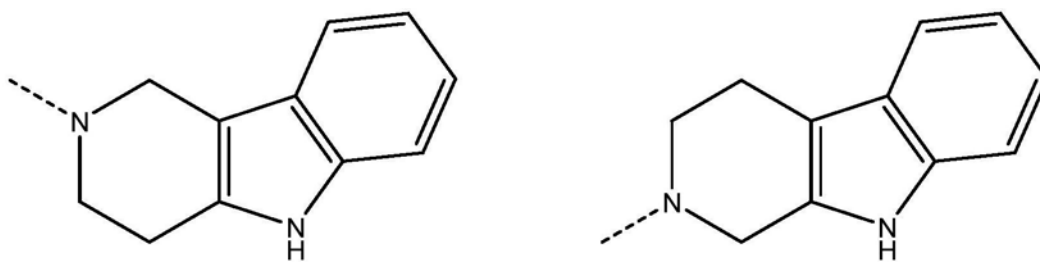
[0153] 24、根据段落1至19中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y<sup>1</sup>选自:



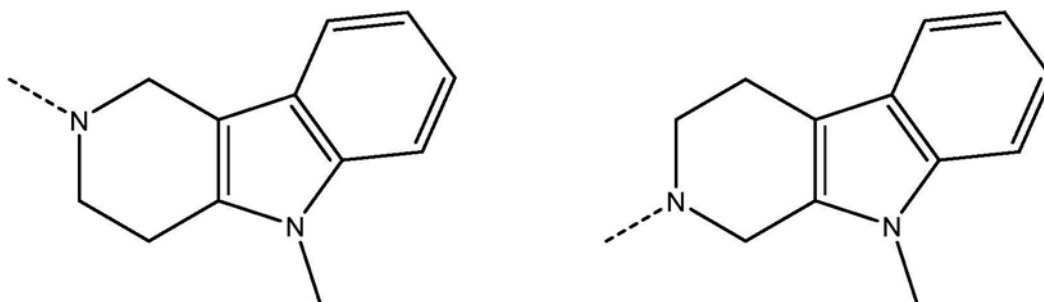
[0154]



[0155] 25、根据段落1至19中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Y<sup>1</sup>选自:



[0156]



[0157] 26、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和

R<sup>6</sup>独立地选自氢和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0158] 27、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自氢和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

[0159] 28、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是氢。

[0160] 29、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是氢。

[0161] 30、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>是氢。

[0162] 31、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是氢。

[0163] 32、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>2</sup>选自氢和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0164] 33、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>2</sup>选自氢和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

[0165] 34、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>选自氢、OR<sup>f</sup>和任选地被一个或多个R<sup>9</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0166] 35、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>选自氢和OR<sup>f</sup>。

[0167] 36、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>是OR<sup>f</sup>。

[0168] 37、根据段落34至36中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>f</sup>选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,所述C<sub>1-3</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基和0-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代。

[0169] 38、根据段落1至25中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>都是氢。

[0170] 39、根据段落1至37中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>是OH。

[0171] 40、根据段落1至37中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>是OH,并且R<sup>2</sup>是氢。

[0172] 41、根据段落1至37中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>1</sup>是OH,并且R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是氢。

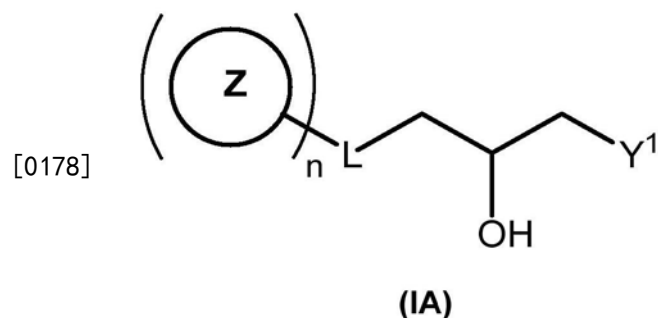
[0173] 42、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>9</sup>选自羟基、卤素、CN、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、0-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和苯基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、COR<sup>a</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和0-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。

[0174] 43、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>9</sup>选自羟基、卤素、CN、0-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和苯基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和苯基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、COR<sup>a</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和0-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。

[0175] 44、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>9</sup>选自羟基、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

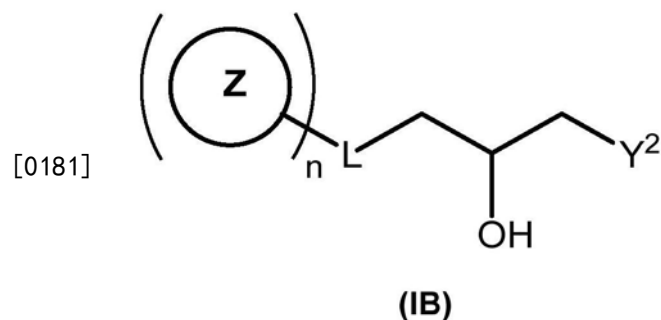
[0176] 45、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>9</sup>选自羟基、卤素、CN和C<sub>1-6</sub>烷基,所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、COR<sup>a</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。

[0177] 46、根据段落1或1a所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其为式IA:



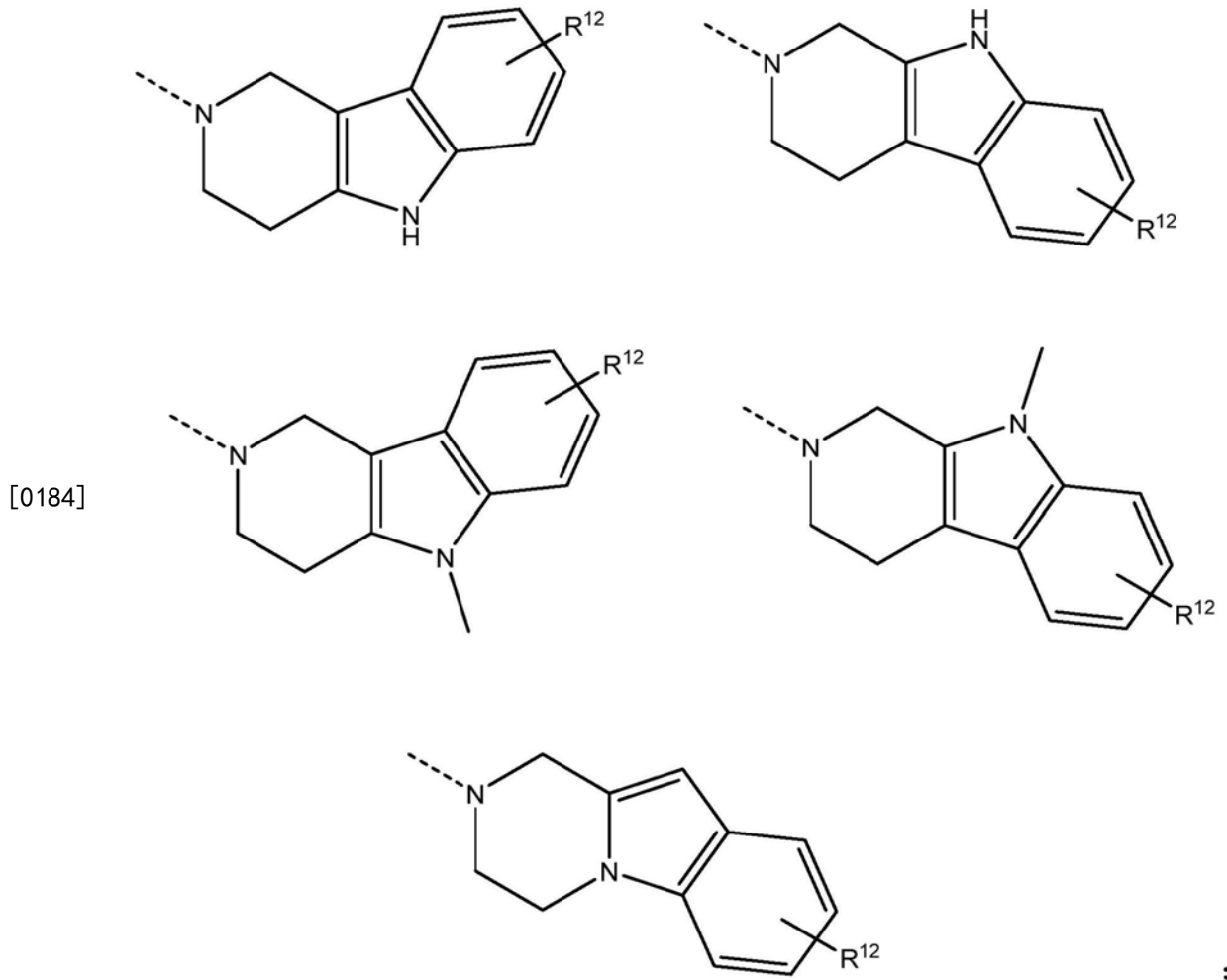
[0179] 其中Z、n、L和Y<sup>1</sup>如段落1或1a中所定义。

[0180] 47、根据段落46所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其为式IB:



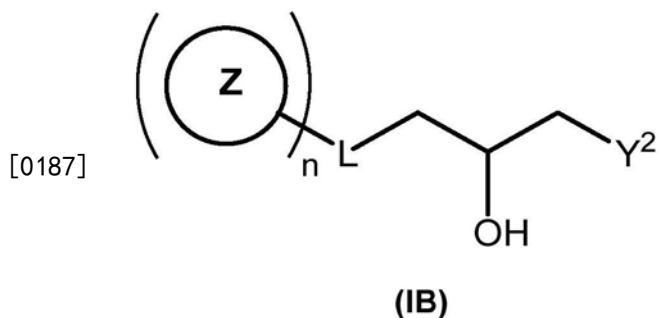
[0182] 其中

[0183] Y<sup>2</sup>选自,



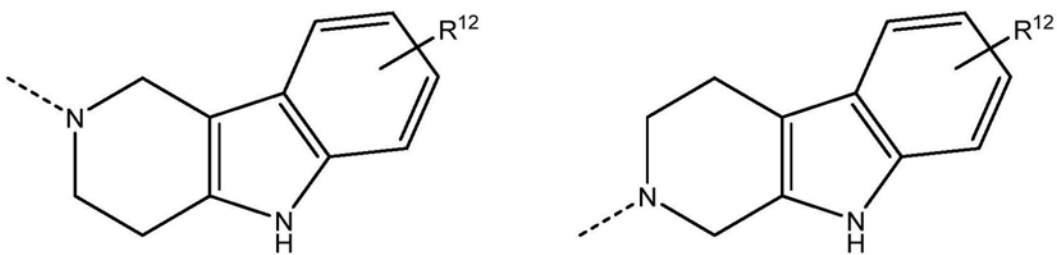
[0185] 其中 $R^{12}$ 选自氢、羟基、卤素、 $CN$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基和苯基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、3-7元杂环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基任选地被一个或多个选自羟基、 $=O$ 、卤素、 $CN$ 、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0186] 48、根据段落47所述的化合物，或其盐、溶剂化物或水合物，其为式IB：

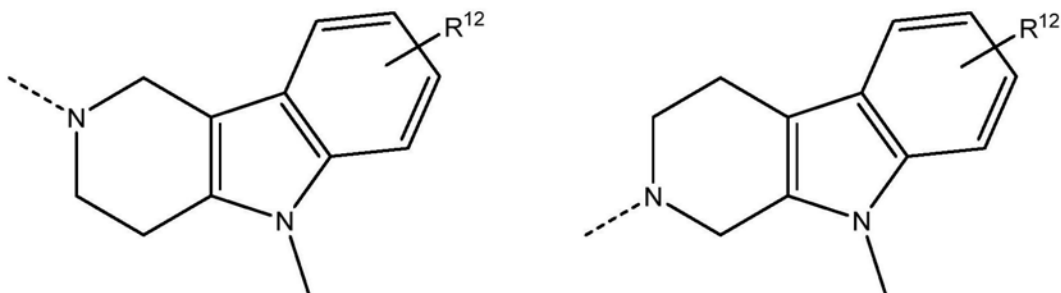


[0188] 其中

[0189]  $Y^2$ 选自，



[0190]



[0191] 49、根据段落47和48中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{12}$ 选自氢、卤素、CN、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基和苯基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和苯基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0192] 50、根据段落47和48中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{12}$ 选自氢、卤素、CN、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0193] 51、根据段落47和48中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{12}$ 选自氢、卤素、CN、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0194] 52、根据段落47和48中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{12}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0195] 53、根据段落47和48中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{12}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基和 $O-C_{1-3}$ 烷基。

[0196] 54、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中n是1,并且L选自直接键、 $-(CH_2)_pN(R^a)C(O)-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^a)S(O_q)-$ 、 $-(CH_2)_pS(O_q)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^b)C(O)N(R^b)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^c)C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_pOC(O)N(R^c)-$ 。

[0197] 55、根据段落54的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中L选自直接键、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pS(O_q)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^b)C(O)N(R^b)-$ 和 $-(CH_2)_pOC(O)N(R^c)-$ 。

[0198] 56、根据段落54的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中L选自 $-(CH_2)_pC(O)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pS(O_q)N(R^a)-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^b)C(O)N(R^b)-$ 和 $-(CH_2)_pOC(O)N(R^c)-$ 。

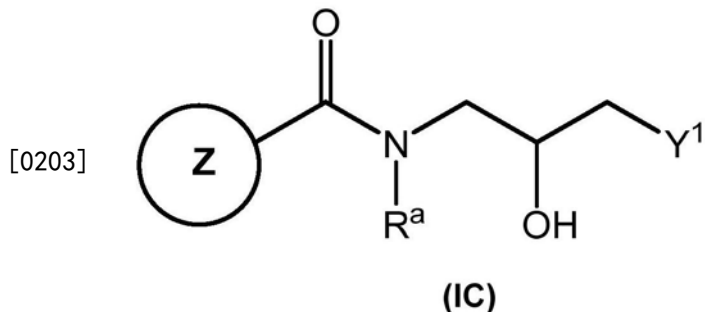
[0199] 57、根据段落54的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中L选自 $-(CH_2)_pC(O)N$

(R<sup>a</sup>) - 和 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S (O<sub>q</sub>) N (R<sup>a</sup>) - 。

[0200] 58、根据段落54的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中L选自 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C (O) N (R<sup>a</sup>) - 。

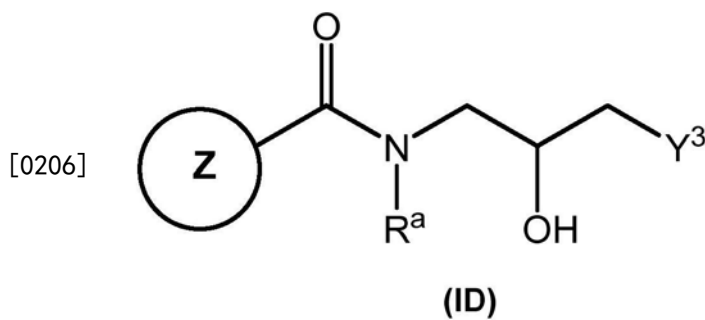
[0201] 59、根据前述任一段所述的化合物,其中R<sup>a</sup>是氢。

[0202] 60、根据段落1或1a所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其为式IC:



[0204] 其中Z、R<sup>a</sup>和Y<sup>1</sup>如段落1或1a中所定义。

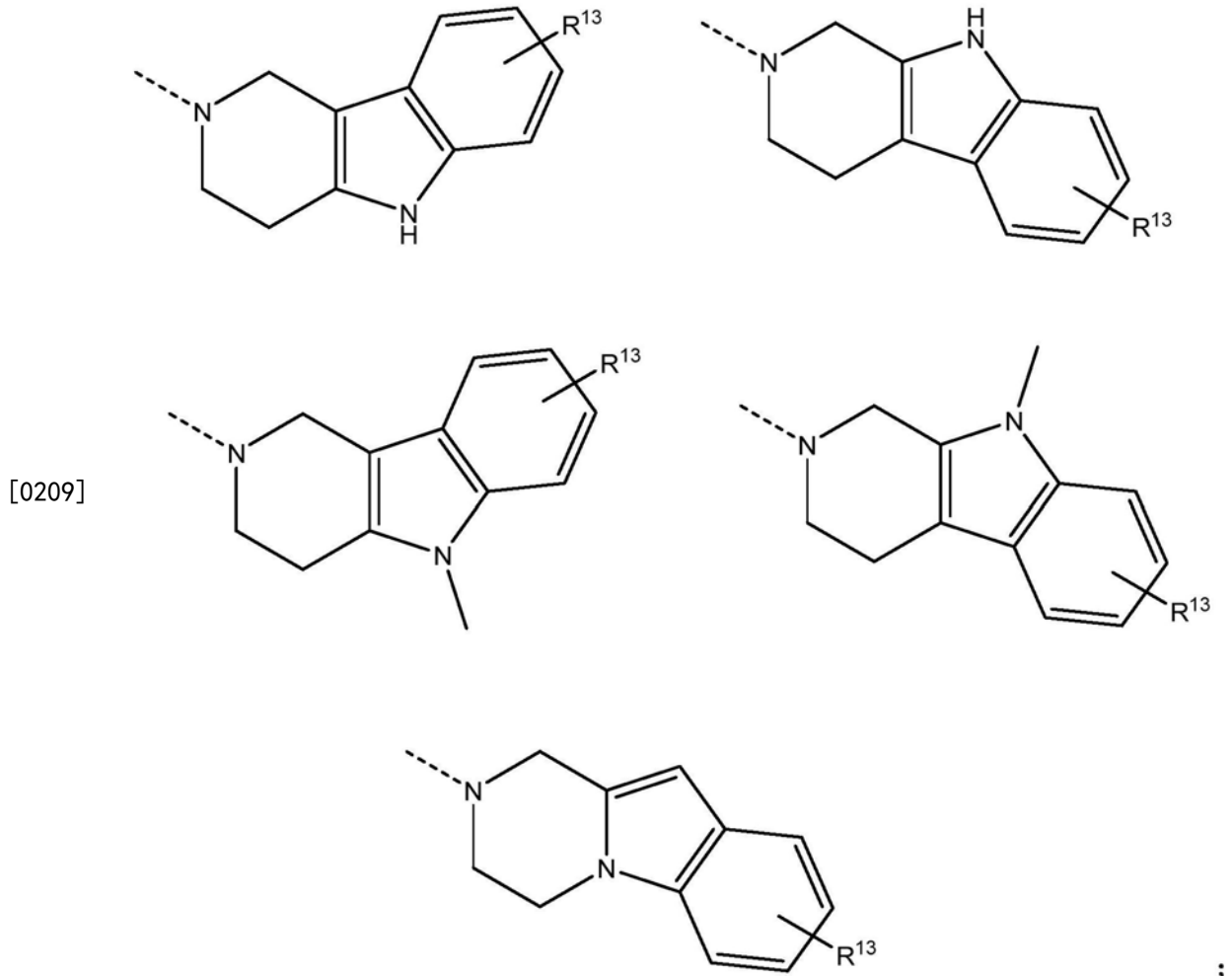
[0205] 61、根据段落60所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其为式ID:



[0207] 其中

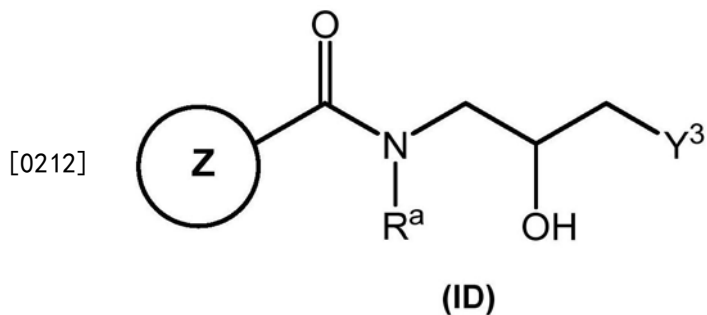
[0208] Y<sup>3</sup>选自,





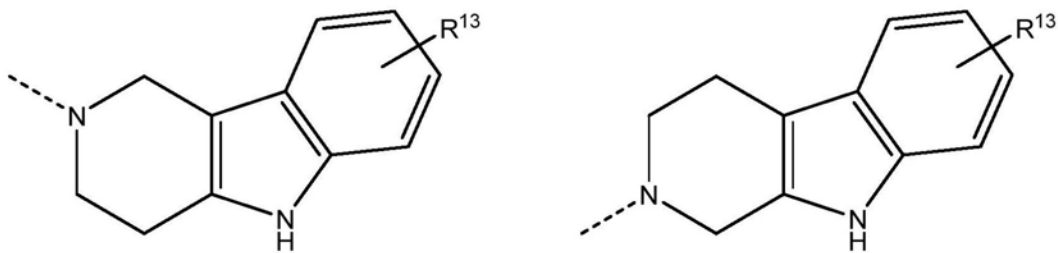
[0210] 其中 $R^{13}$ 选自氢、羟基、卤素、 $CN$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基和苯基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、3-7元杂环烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基任选地被一个或多个选自羟基、 $=O$ 、卤素、 $CN$ 、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0211] 62、根据段落61所述的化合物，或其盐、溶剂化物或水合物，其为式ID：

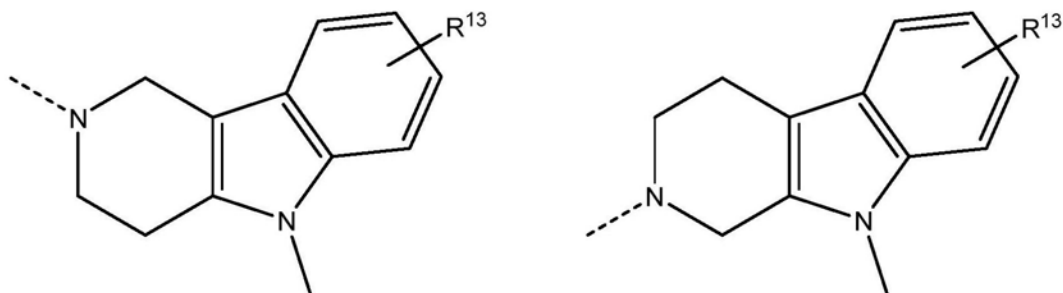


[0213] 其中

[0214]  $Y^3$ 选自，



[0215]



[0216] 63、根据段落61和62中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{13}$ 选自氢、卤素、CN、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基和苯基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和苯基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0217] 64、根据段落61和62中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{13}$ 选自氢、卤素、CN、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0218] 65、根据段落61和62中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{13}$ 选自氢、卤素、CN、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{6-11}$ 芳基、3-7元杂环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0219] 66、根据段落61和62中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^{13}$ 选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、 $COR^a$ 、 $NR^aR^b$ 、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0220] 67、根据段落60至6中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中 $R^a$ 是氢。

[0221] 68、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的 $C_{6-11}$ 芳基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的 $C_{3-11}$ 环烷基和任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的3-15元杂环烷基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的5-15元杂芳基。

[0222] 69、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的苯基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的 $C_{3-7}$ 环烷基和任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的3-7元杂环烷基、任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的5-6元杂芳基。

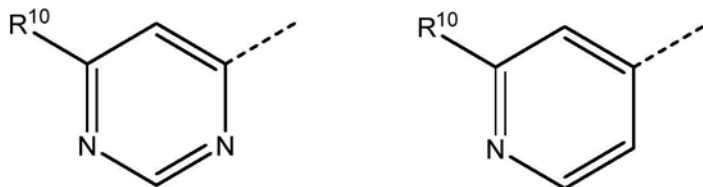
[0223] 70、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的苯基和任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的5-6元杂芳基。

[0224] 71、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的苯基和任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的6元杂芳基。

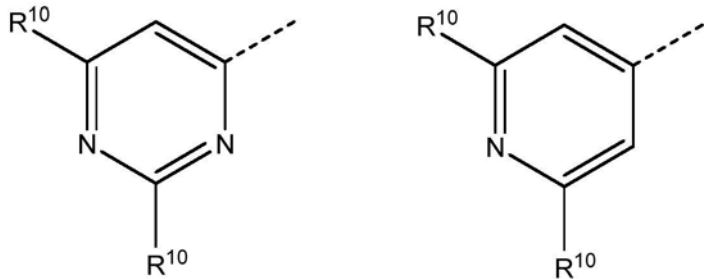
[0225] 72、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自苯基、吡啶基和嘧啶基,其各自任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代。

[0226] 73、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z是任选地被一个或多个 $R^{10}$ 取代的吡啶基或嘧啶基环。

[0227] 74、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自:



[0228]



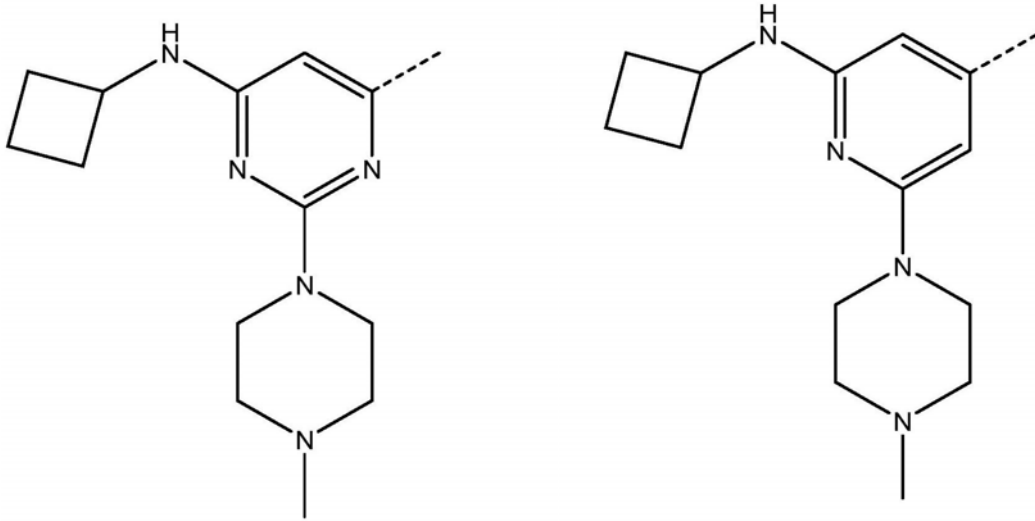
[0229] 75、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中每个 $R^{10}$ 独立地选自氢、羟基、=O、卤素、CN、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、3-7元杂环烷基、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)OR^d$ 、 $-C(=O)NR^eR^d$ 、 $-C(O)C(=O)R^d$ 、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(=O)R^d$ ,其中所述 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0230] 76、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中每个 $R^{10}$ 独立地选自氢、羟基、=O、卤素、CN、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、3-7元杂环烷基、 $-C(=O)R^d$ 、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(=O)R^d$ ,其中所述 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

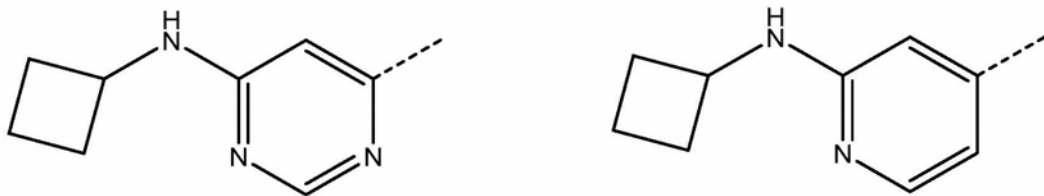
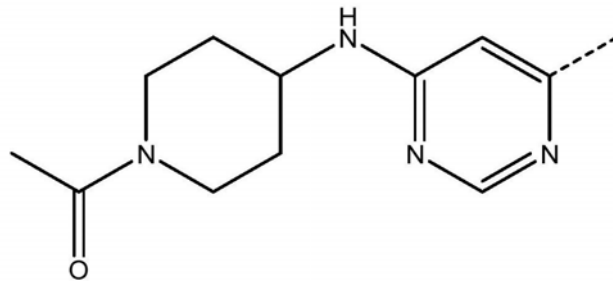
[0231] 77、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中每个 $R^{10}$ 独立地选自氢、3-7元杂环烷基、 $-C(=O)R^d$ 、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(=O)R^d$ ,其中所述3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、=O、CN、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0232] 78、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中每个 $R^{10}$ 独立地选自氢、3-7元杂环烷基、 $-C(=O)R^d$ 、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(=O)R^d$ ,其中所述3-7元杂环烷基任选地被一个或多个选自 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $O-C_{1-6}$ 烷基的基团取代。

[0233] 79、根据段落1至74中任一段所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中Z选自:



[0234]



[0235] 80、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中p选自0、1和2。

[0236] 81、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中p选自0和1。

[0237] 82、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中p是0。

[0238] 83、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中q是2。

[0239] 84、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>f</sup>选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,所述C<sub>1-3</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、3-7元杂环烷基和0-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代。

[0240] 85、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>f</sup>选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,所述C<sub>1-3</sub>烷基任选地被一个或多个选自羟基、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和0-C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代。

[0241] 86、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>e</sup>独立地

选自氢、CN、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基。

[0242] 87、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>e</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基。

[0243] 88、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>d</sup>独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、O-C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>6-11</sub>芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。

[0244] 89、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>d</sup>独立地选自3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自羟基、=O、卤素、CN、COR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-11</sub>芳基、3-7元杂环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。

[0245] 90、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>d</sup>独立地选自3-7元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、3-7元杂环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一个或多个选自卤素、COR<sup>a</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基和O-C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代。

[0246] 91、根据任意前述段落所述的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其中R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>是氢。

[0247] 92、一种化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其选自:

[0248] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0249] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

[0250] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0251] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0252] N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺;

[0253] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0254] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

[0255] N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺;

[0256] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0257] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

[0258] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)

嘧啶-4-甲酰胺；

[0259] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺；

[0260] N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-[(吗啉-4-基)羰基]苯甲酰胺；

[0261] N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺；

[0262] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺；

[0263] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺；

[0264] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺；

[0265] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺；

[0266] N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺；

[0267] 2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基3-苯基吡咯烷-1-羧酸酯；

[0268] 2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸酯；

[0269] N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺；

[0270] N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3-苯基吡咯烷-1-甲酰胺；

[0271] N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3-苯基哌啶-1-甲酰胺；

[0272] 6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺；

[0273] (S)-6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺；

[0274] (R)-6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺；和

[0275] 6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(3-(3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基)-2-羟丙基)嘧啶-4-甲酰胺。

[0276] 93、一种化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其选自:

[0277] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺；

[0278] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙

基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

[0279] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0280] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0281] N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺;

[0282] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0283] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

[0284] N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺;

[0285] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0286] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

[0287] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0288] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0289] N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-[(吗啉-4-基)羰基]苯甲酰胺;

[0290] N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺;

[0291] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0292] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

[0293] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;

[0294] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺;和

[0295] N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺。

[0296] 94、根据段落84的化合物,或其盐、溶剂化物或水合物,其选自:

[0297] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

[0298] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙

基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺

[0299] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

[0300] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]咪唑-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺

[0301] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]咪唑-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

[0302] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]咪唑-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺

[0303] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]咪唑-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

[0304] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]咪唑-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺。

[0305] 95、一种药物组合物,其包含根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0306] 96、根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物,其用于治疗。

[0307] 97、根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物,其用于治疗或预防PRMT5介导的疾病。

[0308] 98、根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物,其用于治疗增殖性疾病。

[0309] 99、根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

[0310] 100、根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物在制备用于治疗或预防PRMT5介导的疾病的药物中的用途。

[0311] 101、根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0312] 102、根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0313] 103、一种治疗或预防PRMT5介导的疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物。

[0314] 104、一种治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物。

[0315] 105、一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物。



[0316] 106、一种在体内或体外抑制PRMT5活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物接触。

[0317] 107、一种改变细胞中基因表达的方法,其包括使细胞与有效量的根据段落1至94中任一段所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或根据段落95所述的药物组合物接触。

[0318] 尽管本发明可以通过任选的、优选的或合适的特征或以其他方式根据特定实施方案涉及本文中定义的任何化合物或特定的化合物组,但是本发明还可以涉及明确排除所述任选的、优选的或合适的特征或特定实施方案的任何化合物或特定的化合物组。

[0319] 适当地,本发明排除不具有本文定义的生物活性的任何单个化合物。

[0320] 盐和溶剂化物

[0321] 本文所述的化合物(包括最终产物和中间体)可以是分离的并以其自身使用,或者可以以盐、合适的药学上可接受的盐的形式分离。应当理解,除非另有说明,否则单独使用或与另一个或多个术语结合使用的术语“盐”和“盐形式”包括所有无机盐和有机盐,包括本文定义的工业上可接受的盐,和本文定义的药学上可接受的盐。如本文所用,工业上可接受的盐是通常适用于制造和/或加工(包括纯化)以及适用于运输和储存的盐,但可能不是通常施用用于临床或治疗用途的盐。工业上可接受的盐可以按实验室规模,即几克或更少,或更大规模,即至多并包括千克或更多,来制备。

[0322] 本文所用的药学上可接受的盐是通常在化学上和/或物理上与构成制剂的其他成分相容和/或通常在生理上与其接受者相容的盐。药学上可接受的盐可以按实验室规模,即几克或更少,或更大规模,即至多并包括千克或更多,来制备。应当理解,药学上可接受的盐不限于通常由FDA或同等的国外监管机构施用或批准用于人类临床或治疗用途的盐。普通技术人员将容易理解,某些盐既是工业上可接受的也是药学上可接受的盐。应该理解,所有这些盐,包括混合盐形式,都在本申请的范围之内。

[0323] 在一个实施方案中,式I和II的化合物以药学上可接受的盐被分离。

[0324] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是例如足够碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如,与例如无机酸或有机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸或马来酸形成的酸加成盐。此外,具有足够酸性的本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)、铵盐或与提供生理上可接受的阳离子的有机碱形成的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺形成的盐)。

[0325] 通常,本申请的盐可以在化合物(包括中间体)的分离和/或纯化过程中原位制备,或通过使化合物(或中间体)分别与合适的有机或无机酸或碱(视情况而定)反应来制备并分离由此形成的盐。盐中的电离程度可以从完全电离到几乎不电离。在实践中,可以沉淀各种盐(加入或不加入一种或多种共溶剂和/或反溶剂)并通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂回收盐。本申请的盐也可以通过“盐开关”或离子交换/双置换反应形成,即其中一种离子被(全部或部分)替换为具有相同电荷的另一种离子的反应。本领域技术人员将理解,可以使用单一方法或方法组合来制备和/或分离盐。

[0326] 代表性盐包括但不限于乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸

盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸、六氟磷酸盐、海苯酸盐 (hibenzate)、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、硫酸甲盐、萘酸盐 (naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate)、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、糖质酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐等。代表性盐的其他实例包括碱金属或碱土金属阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、赖氨酸、精氨酸、苜星青霉素、胆碱、氨丁三醇、二乙醇胺 (diolamine)、甘氨酸、甲基葡胺 (meglumine)、乙醇胺等。

[0327] 某些式I化合物可以以溶剂化物和非溶剂化物形式 (例如水合形式) 存在。应理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有这些溶剂化形式。

[0328] 多晶型

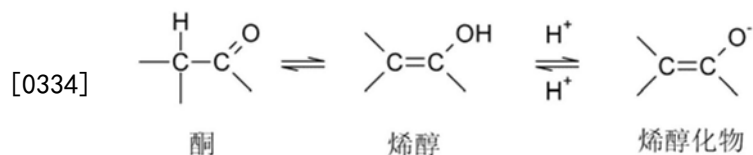
[0329] 还应理解,某些式I化合物可表现出多晶型,并且本发明涵盖具有抗增殖活性的所有这些形式。

[0330] N-氧化物

[0331] 含有胺官能团的式I化合物也可以形成N-氧化物。本文提及的含有胺官能团的式I化合物还包括N-氧化物。当化合物含有几种胺官能团时,可以氧化一个或多个氮原子以形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。可通过用氧化剂例如过氧化氢或过酸 (例如过氧羧酸) 处理相应的胺来形成N-氧化物,参见例如 Jerry March 的 *Advanced Organic Chemistry*, 第4版, Wiley Interscience, 页。更特别地,可以通过 L.W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) 的方法制备N-氧化物,其中胺化合物例如在惰性溶剂 (如二氯甲烷) 中与间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 反应。

[0332] 互变异构体

[0333] 式I化合物可以以多种不同的互变异构形式存在,并且对式I化合物的提及包括所有这些形式。为避免疑问,如果化合物可以以几种互变异构形式之一存在,并且只具体描述或示出了一种,则式I仍然包含所有其他互变异构形式。互变异构形式的实例包括酮-、烯醇-和烯醇盐形式,例如,在以下互变异构对中:酮/烯醇 (如下所示)、嘧啶酮/羟基嘧啶、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脘/脘、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇 (enethiol) 和硝基/酸式硝基 (aci-nitro)。



[0335] 异构体

[0336] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,它与四个不同的基团键合,可能有一对对映异构体。对映异构体的特征在于其不对称中心的绝对构型,并由Cahn和Prelog的R-和

S-排序规则描述,或由分子旋转偏振光平面的方式描述,并称为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以以单独的对映异构体或以其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0337] 某些式I化合物可以具有一个或多个不对称中心,因此可以以多种立体异构构型存在。因此,这些化合物可以作为对映异构体的混合物和/或作为单个(纯)对映异构体合成和/或分离,并且在两个或更多个不对称中心的情况下,作为单一非对映异构体和/或非对映异构体的混合物合成和/或分离。应理解,本申请包括所有这些对映异构体和非对映异构体及其所有比例的混合物。

[0338] 同位素

[0339] 本文使用不特别列举组成原子的质量数或同位素比的结构式来描述本发明的化合物。因此,本申请旨在包括其中组成原子以任意比例的同位素形式存在的化合物。例如,碳原子可以以 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的任意比例存在;氢原子可以以 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 和 $^3\text{H}$ 的任意比例存在;等等。优选地,本发明化合物中的组成原子以其天然存在的同位素形式比例存在。

[0340] 前药和代谢物

[0341] 式I化合物可以以前药形式施用,该前药在人体或动物体内分解以释放本发明化合物。前药可用于改变本发明化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明的化合物含有可以连接性质修饰基团的合适的基团或取代基时,可以形成前药。前药的实例包括体内可裂解的酯衍生物,其可以在式I化合物中的羧基基团或羟基基团上形成,和体内可裂解的酰胺衍生物,其可以在式I化合物中的羧基基团或氨基基团上形成。

[0342] 因此,本发明包括可以通过有机合成获得,和可以通过裂解其前药而在人体或动物体内获得的上述定义的式I化合物。因此,本发明包括通过有机合成方法生产的式I化合物,以及通过前体化合物的代谢在人体或动物体内生成的那些化合物,即式I化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0343] 式I化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断适合于对人体或动物体施用而没有不希望的药理学活性且没有过度毒性的前药。

[0344] 多种形式的前药已经描述于,例如下列文件中:-

[0345] a) Methods in Enzymology, 第42卷,第309-396页,K.Widder等人编辑(Academic Press,1985);

[0346] b) Design of Pro-drugs,H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985);

[0347] c) A Textbook of Drug Design and Development,由Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,H.Bundgaard的第5章“Design and Application of Pro-drugs”,第113-191页(1991);

[0348] d) H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);

[0349] e) H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);

[0350] f) N.Takeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);

[0351] g) T.Higuchi和V.Stella,“Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”,A.C.S.Symposium Series,第14卷;和

[0352] h) E.Roche(编辑),“Bioreversible Carriers in Drug Design”,Pergamon Press,1987.

[0353] 具有羧基基团的式I化合物的合适的药学上可接受的前药是,例如,其在体内可裂解的酯。含有羧基基团的式I化合物的体内可裂解的酯是,例如,在人体或动物体内裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。用于羧基的合适的药学上可接受的酯包括C<sub>1-6</sub>烷基酯如甲基、乙基和叔丁基,C<sub>1-6</sub>烷氧基甲基酯如甲氧基甲基酯,C<sub>1-6</sub>烷酰氧基甲基酯如新戊酰氧基甲基酯、3-苯酐基酯(3-phthalidyl ester),C<sub>3-8</sub>环烷基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基酯如环戊基羰基氧基甲基和1-环己基羰基氧基乙基酯、2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯基甲基酯(2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl ester)如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基酯和C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基酯如甲氧基羰基氧基甲基和1-甲氧基羰基氧基乙基酯。

[0354] 具有羟基基团的式I化合物的合适的药学上可接受的前药是,例如,其在体内可裂解的酯或醚。含有羟基基团的式I化合物的体内可裂解的酯或醚是,例如,在人体或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。用于羟基基团的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯,例如磷酸酯(包括氨基磷酸环酯)。用于羟基基团的其它合适的药学上可接受的酯形成基团包括C<sub>1-10</sub>烷酰基基团如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团、C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基基团如乙氧基羰基、N,N-(C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基,N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C<sub>1-4</sub>烷基)哌嗪-1-基甲基。用于羟基基团的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 $\alpha$ -酰氧基烷基基团,如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0355] 具有羧基基团的式I化合物的合适的药学上可接受的前药是,例如,其在体内可裂解的酰胺,例如,用胺如氨、C<sub>1-4</sub>烷基胺如甲基胺、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺如二甲基胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙基胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>2-4</sub>烷基胺如2-甲氧基乙胺、苯基-C<sub>1-4</sub>烷基胺如苄胺和氨基酸如甘氨酸或其酯形成的酰胺。

[0356] 具有氨基基团的式I化合物的合适的药学上可接受的前药是,例如,其在体内可裂解的酰胺衍生物。来自氨基基团的合适的药学上可接受的酰胺包括,例如,与C<sub>1-10</sub>烷酰基基团如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团形成的酰胺。苯乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C<sub>1-4</sub>烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0357] 式I化合物的体内作用可部分地由施用式I化合物后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物发挥。如上所述,式I化合物的体内作用也可以通过前体化合物(前药)的代谢发挥。

[0358] 药物组合物

[0359] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含如上定义的本发明化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0360] 本发明的组合物可以是适于口服使用的形式(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳液、可分散的粉末或颗粒、糖浆或酞剂)、适用于外部使用的形式(例如乳膏、软膏、凝胶或水性或油性溶液或悬浮液)、适用于通过吸入施用的形式(例如细碎粉末或液体气溶胶)、适用于通过吹入施用的形式(例如细碎粉末)或适用于肠胃外施用的形式(例如用于静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水溶液或油溶液或用于直肠给药的栓剂)。

[0361] 本发明的组合物可通过常规方法使用本领域熟知的常规药物赋形剂获得。因此，用于口服使用的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0362] 用于治疗的有效量的本发明化合物是足以治疗或预防本文提及的增殖性疾病、减缓其进展和/或减轻与该病况相关的症状的量。

[0363] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必然会根据所治疗的个体和特定施用途径而变化。例如，用于口服施用于人的制剂通常含有例如0.5mg至0.5g与适当且方便量的赋形剂复合的活性剂(更适当地0.5至100mg，例如1至30mg)，所述赋形剂可以为总组合物重量的约5%至约98%。

[0364] 用于式I化合物的治疗或预防目的的剂量大小将理所当然地根据病况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径，根据众所周知的医学原则而变化。

[0365] 应注意，剂量和给药方案可随待缓解的病况的类型和严重程度而变化，并且可包括在特定的时间段(天或小时)内，施用单剂量或多剂量，即QD(每日一次)、BID(每日两次)等。应进一步理解，对于任何特定受试者或患者，可能需要根据个体需要以及施用药物组合物或监督药物组合物的施用的人的专业判断随时间调整特定剂量方案。例如，可以基于药代动力学或药效学参数(可以包括临床作用，例如毒性作用和/或化验值)来调整剂量。因此，本申请涵盖由本领域技术人员确定的患者内剂量递增。用于确定合适的(多个)剂量和(多个)给药方案的程序和方法在相关领域中是公知的，并且本领域技术人员可以容易地确定。因此，普通技术人员将容易理解并认识到，本文所述的剂量范围仅是示例性的，并非旨在限制本文所述的药物组合物的范围或实践。

[0366] 在将本发明化合物用于治疗或预防目的时，通常将其施用使得每日剂量在例如0.1mg/kg至75mg/kg体重的范围内，如果需要，以分剂量给予。通常，当采用肠胃外途径时，将施用较低剂量。因此，例如，对于静脉内或腹膜内施用，通常使用的剂量范围为例如0.1mg/kg至30mg/kg体重。类似地，对于吸入施用，将使用例如0.05mg/kg至25mg/kg体重的剂量。口服施用也可以是合适的，特别是以片剂形式。通常，单位剂型含有约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

[0367] 治疗用途和应用

[0368] 另一方面，本发明提供了如本文所定义的式I化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或如本文所定义的药物组合物，其用于治疗。

[0369] 另一方面，本发明提供了如本文所定义的式I化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或如本文所定义的药物组合物，其用于治疗或预防PRMT5介导的疾病。

[0370] 另一方面，本发明提供了如本文所定义的式I或II化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或如本文所定义的药物组合物，其用于治疗增殖性疾病。

[0371] 另一方面，本发明提供了如本文所定义的式I化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或如本文所定义的药物组合物，其用于治疗癌症。

[0372] 另一方面，本发明提供了如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗或预防PRMT5介导的疾病的药物中的用途。

[0373] 另一方面，本发明提供了如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0374] 另一方面，本发明提供了如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶

剂化物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0375] 另一方面,本发明提供了一种治疗或预防PRMT5介导的疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文所定义的式I或II的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0376] 在另一方面,本发明提供了一种治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文所定义的式I或II的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0377] 在另一方面,本发明提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0378] 另一方面,本发明提供了一种在体内或体外抑制PRMT5活性的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0379] 另一方面,本发明提供了一种组合,其包含如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及一种或多种另外的治疗剂。

[0380] 在另一方面,本发明提供了一种改变细胞中基因表达的方法,其包括使细胞与有效量的如本文所定义的式I化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物接触。

[0381] 在上述每个方面中,在一个实施方案中,PRMT5疾病选自增殖性疾病、代谢疾病或血液疾病。适当地,PRMT5疾病是增殖性疾病或代谢疾病。

[0382] 适当地,血液疾病是镰状细胞病或 $\beta$ -地中海贫血。

[0383] 适当地,代谢疾病是糖尿病或肥胖症。

[0384] 适当地,增殖性疾病是癌症、自身免疫疾病或炎性疾病。适当地,增殖性疾病是癌症。

[0385] 在上述每个方面中,在一个实施方案中,癌症选自乳腺癌、食道癌、膀胱癌、肺癌、造血癌、淋巴瘤、成神经管细胞瘤、直肠腺癌、结肠腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、腺样囊性癌、肺腺癌、头颈部鳞状细胞癌、脑肿瘤、肝细胞癌、肾细胞癌、黑色素瘤、少突神经胶质瘤、卵巢透明细胞癌和卵巢浆液性癌。

[0386] 适当地,癌症选自乳腺癌、食道癌、膀胱癌、肺癌、造血癌、淋巴瘤、成神经管细胞瘤、直肠腺癌、结肠腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、头颈部鳞状细胞癌和脑肿瘤。

[0387] 适当地,癌症选自结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、淋巴瘤/白血病、食道癌、胃癌、肝细胞癌和脑癌。

[0388] 施用途径

[0389] 本发明化合物或包含这些化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用于受试者,无论是全身地/外周地还是局部地(即,在所需作用的部位)。

[0390] 施用途径包括但不限于口服(例如通过摄入);颊;舌下;透皮(包括例如贴剂、膏药等);透粘膜(包括例如,贴剂、膏药等);鼻内(例如通过鼻喷雾);眼睛(例如滴眼剂);肺部(例如通过吸入或吹入疗法,使用例如通过气溶胶,例如通过口腔或鼻子);直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过子宫托);肠胃外,例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、

静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、包膜下、眶内、腹膜内、气管内、皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内；通过植入贮库或贮存器，例如皮下或肌肉内。

[0391] 联合疗法

[0392] 上文定义的治疗可以作为单一疗法应用，或者除了本发明化合物之外，还可以包括常规手术或放射疗法或化学疗法。这种化学疗法可包括以下类别的抗肿瘤剂中的一种或多种：-

[0393] (i) 用于医学肿瘤学的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合，例如烷化剂（例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲）；抗代谢物（例如吉西他滨和抗叶酸剂如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲）；抗肿瘤抗生素（例如蒽环类抗生素如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光神霉素）；抗有丝分裂剂（例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨和紫杉烷类如紫杉醇、泰索帝和Paclitaxel激酶抑制剂）；和拓扑异构酶抑制剂（例如表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱）；

[0394] (ii) 细胞抑制剂如抗雌激素剂（例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和碘氧基芬）、抗雄激素剂（例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮）、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂（例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林）、孕激素（例如醋酸甲地孕酮）、芳香酶抑制剂（例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑（vorazole）和依西美坦）和5 $\alpha$ -还原酶抑制剂如非那雄胺；

[0395] (iii) 抗侵袭剂[例如c-Src激酶家族抑制剂、如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530；国际专利申请W0 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基]噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)和伯舒替尼(SKI-606)和金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂或肝素酶抗体]；

[0396] (iv) 生长因子功能抑制剂：例如此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体（例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[Herceptin<sup>TM</sup>]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[Erbitux, C225]和Stern等人(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)公开的任何生长因子或生长因子受体抗体；此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂，例如表皮生长因子家族的抑制剂（例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂，例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼, ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼, OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼)；肝细胞生长因子家族的抑制剂；胰岛素生长因子家族的抑制剂；血小板衍生长因子家族的抑制剂，如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107)；丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂（例如Ras/Raf信号传导抑制剂，例如法尼基转移酶抑制剂，例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替比法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、P1t3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂；极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、

VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0397] (v) 抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的那些,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(Avastin™)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如凡德他尼(ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW786034)和4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实施例240)、例如国际专利申请W097/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354中公开的化合物和通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管抑制素)];

[0398] (vi) 血管损伤剂如考布他汀A4(Combretastatin A4)和国际专利申请W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434和W0 02/08213中公开的化合物;

[0399] (vii) 内皮素受体拮抗剂,例如zibotentan(ZD4054)或阿曲生坦;

[0400] (viii) 反义疗法,例如针对上述靶标的那些,例如ISIS 2503——一种抗ras反义疗法;

[0401] (ix) 基因治疗方法,包括例如替代异常基因的方法,例如异常p53或异常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因导向酶前药疗法)方法,例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法和提高患者对化疗或放疗的耐受性的方法,如多药耐药基因疗法;和

[0402] (x) 免疫治疗方法,包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法,例如转染细胞因子如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,降低T细胞无能的方法,使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的方法,使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0403] 在一个具体实施方案中,除了本发明化合物之外,上文定义的抗增殖治疗还可包括常规手术或放射疗法或化学疗法。

[0404] 这种联合治疗可以通过同时、依次或分开给药治疗物的各个组分来实现。这种组合产品使用上文所述剂量范围内的本发明化合物和其批准剂量范围内的其它药物活性剂。

[0405] 根据本发明的该方面,提供了一种用于治疗癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合物,其包含如上文定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,和另一种抗肿瘤剂。

[0406] 根据本发明的该方面,提供了一种用于治疗增殖性疾病,例如癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合物,其包含如上文定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及上文列出的任意一种抗肿瘤剂。

[0407] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其与另一种抗肿瘤剂组合用于治疗癌症,所述另一种抗肿瘤剂任性地选自上文列出的一种。

[0408] 本文中,在使用术语“组合”时,应理解这是指同时、分开或依次施用。在本发明的一个方面,“组合”是指同时施用。在本发明的另一个方面,“组合”是指分开施用。在本发明的另一方面,“组合”是指依次施用。当施用是依次或分开时,施用第二组分的延迟不应该失去该组合物的有益效果。在一个实施方案中,组合物是指组合产品。



[0409] 根据本发明的另一方面,提供了一种组合物,其包含如本文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,与另外的治疗剂(任选地选自上文所列的一种)组合。

[0410] 在一个实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,与治疗剂(任选地选自上文所列的一种)组合,与药学上可接受的稀释剂或载体联合。

[0411] 适当地,另外的治疗剂是抗癌剂(任选地选自上文列出的一种)。

[0412] 实施例

[0413] 化学

[0414] 提供以下实施例仅用于说明本发明,而不是限制如本文所述的本发明的范围。

[0415] 可以使用本领域已知的合成技术制备本发明的化合物(如本文实施例所示)。

[0416] 本文描述了本申请化合物的几种化学合成方法。这些和/或其他熟知的方法可以以各种方式进行修改和/或调整,以便于合成本申请和权利要求的范围内的其他化合物。应当理解,这些替代方法和修改在本申请和权利要求的精神和范围内。因此,应该理解,以下描述、方案和实施例中阐述的方法旨在用于说明目的,而不应解释为限制本公开的范围。

[0417] 合成与表征

[0418] LCMS方法

[0419] 方法-A:0.1 FA 水 ACN pH 2.5

[0420] LC参数:

仪器:	带有 PDA 检测器和 QDA 的 UPLC AQUITY
柱子:	C18, 50*2.1mm, 1.6 $\mu$ m
流动相:	(A) 0.1 %甲酸的 Milli Q 水溶液 (pH= 2.70) (B) 乙腈: 0.1%甲酸 (90: 10)
流速:	0.800 ml/Min
柱温:	35 0 C
自动进样器温度:	5 0 C
运行时间:	6 min

[0421]

[0422]

时间(分钟)	(%) A	(%) B
0.00	90	10
0.75	90	10
2.80	10	90
4.50	00	100
4.60	00	100

4.70	90	10
6.00	90	10

[0423] 质谱参数:

[0424] 探头:ESI毛细管

[0425] 源温度:120℃

[0426] 探头温度:600℃

[0427] 毛细管电压:0.8KV (+Ve和-Ve)

[0428] 锥孔电压:10&30V

[0429] 电离模式:+Ve和-Ve

[0430] 方法-B:NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水\_MEOH pH\_7.35

[0431] LC参数:

[0432]	仪器:	带有 Micromass ZQ 的 Waters Alliance 2690 和 996
--------	-----	--

		PDA 检测器
	柱子:	C18, 50 X 4.6 mm, 3.5 μm
[0433]	流动相:	10mM 碳酸氢铵的 Milli-Q 水溶液 (pH = 7.35) (B)甲醇
	流速:	1.200 ml/Min
	运行时间:	7 min

[0434]	时间(分钟)	(%) A	(%) B
	0.00	90	10
	1.00	90	10
	4.00	00	100
	6.00	00	100
	6.50	90	10
	7.00	90	10

[0435] 质谱参数:

[0436] 探头:ESI毛细管

- [0437] 源温度:100℃  
 [0438] 去溶剂温度:200℃  
 [0439] 毛细管电压:3KV (+Ve和-Ve)  
 [0440] 锥孔电压:10&30V  
 [0441] 萃取电压:2.0V  
 [0442] R<sub>f</sub>透镜:0.1  
 [0443] 去溶剂气流:800.0L/h  
 [0444] 锥孔气流:100.0L/h  
 [0445] 电离模式:+Ve和-Ve  
 [0446] 方法C:0.1\_FA\_水\_ACN\_pH 2.5  
 [0447] LC参数:

[0448]	仪器:	带有 PDA 检测器和 QDA 的 UPLC AQUITY
	柱子:	C18, 50*2.1mm, 1.6 μm
	流动相:	(A) 0.1%甲酸的 Milli Q 水溶液(pH= 2.70) (B) 乙腈: 0.1%甲酸 (90: 10)
	流速:	0.300 ml/Min
	柱温:	35 <sup>0</sup> C
	自动进样器温	5 <sup>0</sup> C

[0449]	度:	
	运行时间:	9 min

[0450]	时间(分钟)	(%) A	(%) B
	0.00	99	1.0
	1.00	99	1.0

2.50	50	50
3.50	50	50
4.50	2.5	97.5
6.00	2.5	97.5
6.50	99	1.0
9.00	99	1.0

[0451] 质谱参数:

[0452] 探头:ESI毛细管

[0453] 源温度:120℃

[0454] 探头温度:600℃

[0455] 毛细管电压:0.8KV(+Ve和-Ve)

[0456] 锥孔电压:10&30V

[0457] 电离模式:+Ve和-Ve

[0458] HPLC方法

[0459] 方法-A

[0460] 柱子:-Waters X-Bridge C18 150\*4.6mm,3.5μm

[0461] 流动相:-A) 10mM碳酸氢铵的水溶液(HPLC) pH-7.35

[0462] B) 100%ACN

[0463] 流速:-1.00ml/min

[0464] 梯度:-0.01min时10%(B),7min中10%(B)至90%(B),从7min至9min100%(B),保持100%(B)5min并从14.01min至17min 10%(B)。

[0465] 手性HPLC方法

[0466] 方法-A

[0467] 柱子:-CHIRAL PAK IB 250\*4.6mm,5μm

[0468] 流动相:-A) 0.1%DEA的正己烷溶液

[0469] B) 100%IPA

[0470] 流速:-1.00ml/min

[0471] 梯度:-在0.01min至5min 10%(B),10min中10%(B)至30%(B),保持30%(B)5min,25min中30%(B)至60%(B),30min中60%(B)至85%(B),保持85%(B)5min并从35.01min至40min 10%(B)。

[0472] 方法-B

[0473] 柱子:-CHIRAL PAK IB 250\*4.6mm,5μm

[0474] 流动相:-A) 100%正己烷

[0475] B) 100%IPA

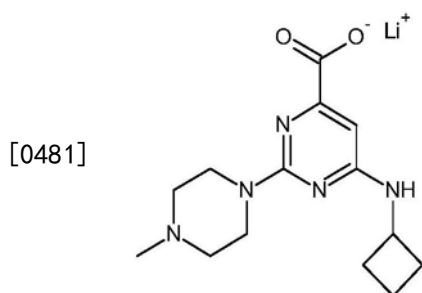
[0476] 流速:-1.00ml/min

[0477] 梯度:-在0.01min至5min 10%(B),10min中10%(B)至30%(B),保持30%(B)5min,25min中30%(B)至60%(B),30min中60%(B)至85%(B),保持85%(B)5min并从35.01min至40min 10%(B)。

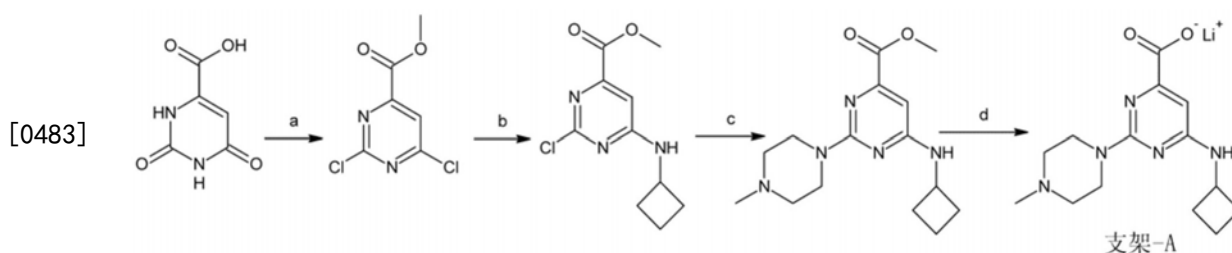
[0478] 制备

[0479] 制备1: 支架-A的合成

[0480] 6-(环丁基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-羧酸锂盐(根据方案1制备)



[0482] 方案1



[0484] 试剂和条件:a) i)  $\text{POCl}_3$ , DMF, 回流, 3h; ii) 甲醇,  $0^\circ\text{C}$ , 1h b) 环丁胺三乙胺, 二氯甲烷,  $0^\circ\text{C}$ , 1h c) N-甲基哌嗪, 三乙胺, THF,  $70^\circ\text{C}$ , 2h d)  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 丙酮:水,  $50^\circ\text{C}$ , 18h。

[0485] 步骤a

[0486] 在环境温度下,向搅拌的乳清酸(CAS号65-86-1,可从Alfa Aesar获得)(20.00g, 128.140mmol)的 $\text{POCl}_3$ (75ml)悬浮液中加入DMF(催化量,  $\sim 0.5\text{ml}$ ),并将得到的反应混合物回流3小时。在回流3小时后通过真空蒸馏除去过量的 $\text{POCl}_3$ 。在 $0^\circ\text{C}$ 下将所得浆液缓慢倒入5%甲醇的氯仿(200ml)混合物中,并搅拌30分钟。将所得有机层用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液( $3 \times 200\text{ml}$ )洗涤。合并的有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到2,6-二氯嘧啶-4-羧酸甲酯(19.00g, 91.800mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0487] 步骤b

[0488] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,向搅拌的2,6-二氯嘧啶-4-羧酸甲酯(12.00g, 57.970mmol)的二氯甲烷(250ml)溶液中加入三乙胺(11.75g, 115.940mmol)和环丁胺(CAS号2516-34-9;可从Combi Blocks获得)(6.17g, 86.950mmol),并将反应混合物搅拌1小时。将所得反应混合物倒入水(100ml)中,并用二氯甲烷( $3 \times 100\text{ml}$ )萃取。合并的有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到2-氯-6-(环丁基氨基)嘧啶-4-羧酸甲酯(12.00g, 49.780mmol)。LCMS:方法A, 1.810min, MS:ES+242.0 (M+1)。

[0489] 步骤c

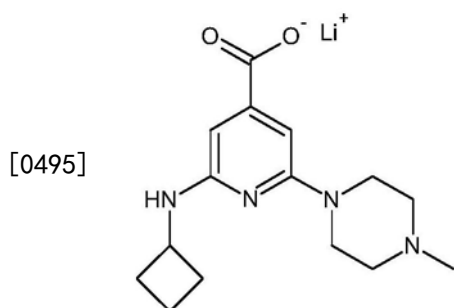
[0490] 在环境温度下,向搅拌的2-氯-6-(环丁基氨基)嘧啶-4-羧酸甲酯(11.65g, 48.330mmol)的THF(250ml)溶液中加入三乙胺(9.80g, 96.660mmol)和N-甲基哌嗪(CAS号101-09-3;可从Combi Blocks获得)(14.52g, 144.910mmol)。将反应混合物在 $80^\circ\text{C}$ 下加热3小时。将所得反应混合物倒入水(100ml)中,并用乙酸乙酯( $3 \times 100\text{ml}$ )萃取。合并的有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(2%甲醇的氯仿溶液)纯化,得到6-(环丁基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(10.12g, 33.160mmol)。LCMS:方法A, 1.201min, MS:ES+306.2 (M+1)。

## [0491] 步骤d

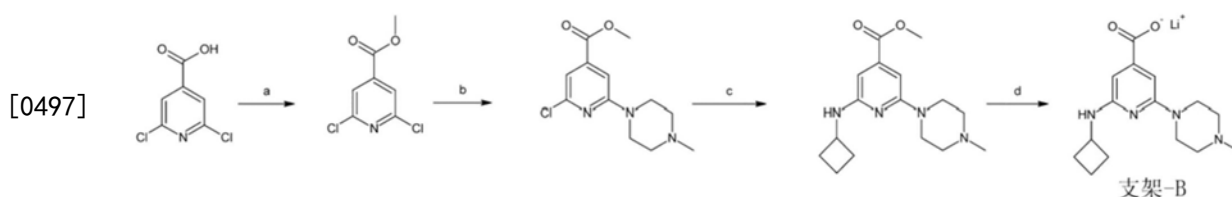
[0492] 在环境温度下,向搅拌的6-(环丁基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸甲酯(10.00g,32.770mmol)的丙酮:水(4:1,250ml)溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(1.34g,36.040mmol),并将反应混合物在50℃下搅拌18小时。将所得反应混合物真空浓缩以除去丙酮。将如此获得的水层用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)洗涤。将所得水层减压浓缩。将所得固体用二乙醚(2×30mL)研磨并充分干燥,得到6-(环丁基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸锂盐(9.70g,32.640mmol)。LCMS:方法B,3.576min,MS:ES+292.5(M+1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm:7.471(br s,1H),6.336(s,1H),4.363(br s,1H),3.568(br s,4H),2.266-2.255(br d,6H),2.165(s,3H),1.917-1.871(m,2H),1.707-1.643(m,2H)。

## [0493] 制备2:支架B的合成

[0494] 2-(环丁基氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸锂盐(根据方案2制备)



## [0496] 方案2



[0498] 试剂和条件:a)浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,MeOH,回流,3h b)N-甲基哌嗪,K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,乙腈,回流,18h c)环丁胺,Pd(II)(OAc)<sub>2</sub>,K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,BINAP,二噁烷,130℃,75min,MW d)LiOH·H<sub>2</sub>O,丙酮:水,50℃,18h。

## [0499] 步骤a

[0500] 在环境温度下,向搅拌的2,6-二氯吡啶-4-羧酸(CAS号5398-44-7,可从Ark Pharma获得)(20.00g,104.700mmol)的甲醇(400ml)溶液中加入浓硫酸(20ml)。将反应混合物回流3h。将所得反应混合物冷却至环境温度,减压浓缩并倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100ml)中。将所得反应混合物用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到2,6-二氯吡啶-4-羧酸甲酯(21.00g,102.450mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

## [0501] 步骤b

[0502] 在环境温度下,向搅拌的2,6-二氯吡啶-4-羧酸甲酯(12.50g,60.980mmol)的乙腈(10ml)溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(16.84g,121.900mmol)和N-甲基哌嗪(CAS号101-09-3;可从Combi Blocks获得)(9.14g,91.220mmol)。将反应混合物在80℃下加热18小时。使反应混合物通过硅藻土,并将滤液减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(1%甲醇的氯仿溶液)纯化,得

到2-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸甲酯(10.50g,39.020mmol)。LCMS:方法A,1.343min,MS:ES+270.1(M+1)。

[0503] 步骤c

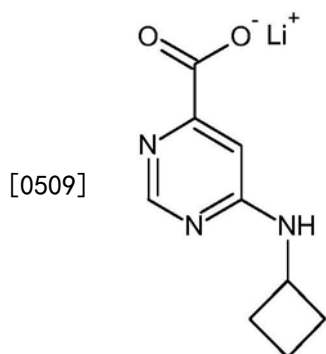
[0504] 在环境温度下,向搅拌的2-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸甲酯(0.75g,2.787mmol)的二噁烷(15ml)溶液中加入 $K_2CO_3$ (0.75g,5.401mmol)、环丁胺(CAS号2516-34-9;可从Combi Blocks获得)(0.24g,3.333mmol)和BINAP(0.17g,0.267mmol)。在环境温度下将反应混合物用 $N_2$ 气吹扫15分钟。向反应混合物中加入 $Pd(II)(OAc)_2$ (0.06g,0.267mmol),并将所得反应混合物在微波炉中在 $130^\circ C$ 下搅拌75分钟。将所得反应混合物冷却至环境温度,并倒入水(50ml)中,用乙酸乙酯( $3 \times 20ml$ )萃取。合并的有机相用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(3%甲醇的氯仿溶液)纯化,得到2-(环丁基氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸甲酯(0.58g,1.914mmol)。LCMS:方法A,1.533min,MS:ES+305.2(M+1)。

[0505] 步骤d

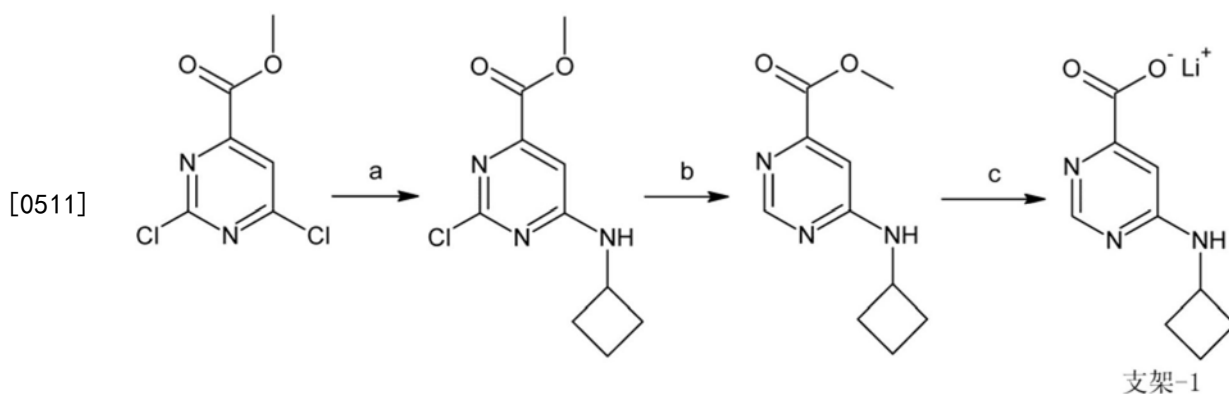
[0506] 在环境温度下,向搅拌的2-(环丁基氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸甲酯(3.28g,10.780mmol)的丙酮:水(4:1,100ml)溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (0.50g,11.861mmol),并将反应混合物在 $50^\circ C$ 下搅拌18小时。将所得反应混合物真空浓缩以除去丙酮。将如此获得的水层用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯( $3 \times 25mL$ )洗涤。将所得水层减压浓缩。将所得固体用二乙醚( $2 \times 10ml$ )研磨并充分干燥,得到2-(环丁基氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-羧酸锂盐(3.10g,10.470mmol)。LCMS:方法B,3.545min,MS:ES+291.5(M+1); $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:6.362(s,1H),6.222(s,1H),6.190-6.172(d,1H),4.160-4.140(br d,1H),3.356(br s,4H),2.373-2.350(t,4H),2.243-2.206(m,2H),2.195(s,3H),1.865-1.815(m,2H),1.657-1.613(m,2H)。

[0507] 制备3:支架-1的合成

[0508] 6-(环丁基氨基)吡啶-4-羧酸锂盐(根据方案3制备)



[0510] 方案3



[0512] 试剂和条件:a) 环丁胺三乙胺, 二氯甲烷, 0°C, 1h b) 10% 钯碳, 三乙胺, H<sub>2</sub>, 乙醇, 80°C, 8h c) LiOH·H<sub>2</sub>O, 丙酮:水, 50°C, 18h。

[0513] 步骤a

[0514] 在0°C下, 向搅拌的2,6-二氯嘧啶-4-羧酸甲酯(CAS号6299-85-0; 可从Ark Pharm获得)(1.00g, 4.831mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入三乙胺(1.34ml, 9.662mmol)和环丁胺(CAS号2516-34-9; 可从Combi Blocks获得)(0.30g, 4.221mmol), 并将反应混合物搅拌1小时。将所得反应混合物倒入水(100ml)中, 并用二氯甲烷(3×25ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到2-氯-6-(环丁基氨基)嘧啶-4-羧酸甲酯(0.62g, 2.973mmol)。LCMS: 方法A, 2.011min, MS: ES+242.3 (M+1)。

[0515] 步骤b

[0516] 在室温下, 向搅拌的10%钯炭(干燥基, 0.065g)的乙醇(5ml)悬浮液中加入2-氯-6-(环丁基氨基)嘧啶-4-羧酸甲酯(0.62g, 2.971mmol)的乙醇(10ml)溶液和三乙胺(1.06ml, 7.650mmol), 将所得反应混合物用40bar压力的H<sub>2</sub>气在80°C下氢化8小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并用乙醇(5×20ml)洗涤。将滤液减压浓缩。重复上述过程直至所有原料被消耗(TLC监测)。将所得粗物质通过快速色谱法(30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到6-(环丁基氨基)嘧啶-4-羧酸甲酯(1.30g, 6.283mmol)。LCMS: 方法A, 1.127min, MS: ES+208.30 (M+1)。

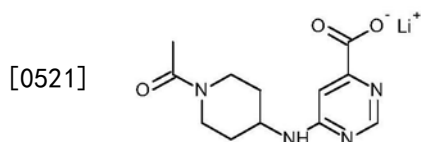
[0517] 步骤c

[0518] 在环境温度下, 向搅拌的6-(环丁基氨基)嘧啶-4-羧酸酯(1.30g, 6.283mmol)的丙酮:水(4:1, 50ml)溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(0.405g, 12.56mmol), 并将反应混合物在50°C下搅拌18小时。将所得反应混合物真空浓缩以除去丙酮。将如此获得的水层用水(30mL)稀释, 并用乙酸乙酯(3×25mL)洗涤。将所得水层减压浓缩。将所得固体用二乙醚(2×30ml)研磨并充分干燥, 得到6-(环丁基氨基)嘧啶-4-羧酸锂盐(1.21g, 6.260mmol)。LCMS: 方法A, 0.561min, MS: ES+194.2 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 8.309 (s, 1H), 7.873-7.855 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.893 (s, 1H), 4.445 (br s, 1H), 2.284-2.264 (m, 2H), 1.941-1.898 (m, 2H), 1.719-1.697 (m, 2H)。

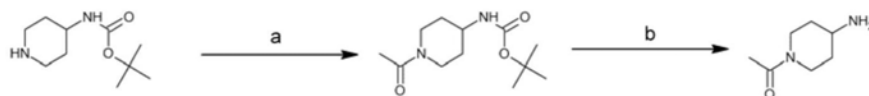
[0519] 制备4: 支架-8的合成

[0520] 6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-羧酸锂盐(根据方案4制备)

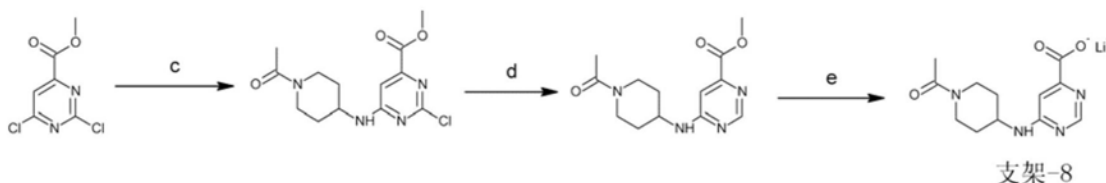




[0522] 方案4



[0523]



[0524] 试剂和条件:a)乙酰氯,三乙胺,二氯甲烷,rt,1h b)HCl的二噁烷溶液,二噁烷,rt,5h c)2,6-二氯嘧啶-4-羧酸甲酯,三乙胺,二氯甲烷,0℃,1h d)10%钯碳,三乙胺,H<sub>2</sub>,乙醇,80℃,8h e)LiOH.H<sub>2</sub>O,丙酮:水,rt,18h。

[0525] 步骤a

[0526] 在0℃下,向搅拌的4-boc氨基哌啶(CAS号73874-95-0,可从Combi Blocks获得)(5.00g,24.960mmol)的二氯甲烷(30ml)悬浮液中加入三乙胺(10.40ml,74.88mmol)和乙酰氯(加入2.11ml,29.950mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。将所得反应混合物倒入水(100ml)中,并用二氯甲烷(2×100ml)萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过柱色谱法(30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(6.61g,27.310mmol)。MS:ES+243.6(M+1)。

[0527] 步骤b

[0528] 在室温下,向搅拌的(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(6.61g,27.310mmol)的二噁烷(10ml)悬浮液中加入2.5N HCl的二噁烷(20ml)溶液,并将所得反应混合物在室温下搅拌5h。将所得反应混合物减压浓缩,得到1-(4-氨基哌啶-1-基)乙酮(2.20g,15.490mmol),将其不经进一步纯化用于下一步。LCMS:方法B,0.624min,MS:ES+143.4(M+1)。

[0529] 步骤c

[0530] 在0℃下,向搅拌的2,6-二氯嘧啶-4-羧酸甲酯(CAS号6299-85-0;可从Ark Pharma获得)(2.32g,11.200mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入三乙胺(3.12ml,22.400mmol)和1-(4-氨基哌啶-1-基)乙酮(2.20g,15.490mmol),并将反应混合物搅拌1小时。将所得反应混合物倒入水(100ml)中,并用二氯甲烷(3×25ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(2%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯(3.49g,11.180mmol)。LCMS:方法A,1.548min,MS:ES+312.9(M+1)。

[0531] 步骤d

[0532] 在室温下,向搅拌的10%钯炭(湿基准,0.35g)的乙醇(15ml)悬浮液中加入6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯(3.49g,11.18mmol)的乙醇(20ml)溶液和

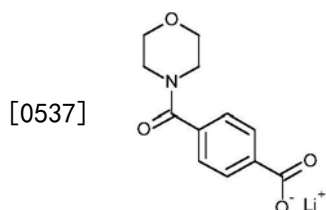
三乙胺(4.66ml, 33.550mmol), 将所得反应混合物用40bar压力的H<sub>2</sub>气在80℃下氢化8小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并用乙醇(5×20ml)洗涤。将滤液减压浓缩。重复上述过程直至所有原料被消耗(TLC监测)。将所得粗物质通过快速色谱法(2%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到6-[ (1-乙酰基哌啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-羧酸甲酯(3.11g, 11.180mmol)。MS: ES+ 279.5 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 8.513 (s, 1H), 7.848-7.830 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.100 (s, 1H), 4.236-4.204 (br d, J=12.8Hz, 1H), 4.105 (br s, 1H), 3.841 (s, 3H), 3.801-3.768 (br d, J=13.2Hz, 1H), 3.178-3.150 (m, 1H), 2.805-2.676 (m, 1H), 2.013 (s, 3H), 1.944-1.870 (m, 1H), 1.417-1.367 (m, 1H), 1.302-1.261 (m, 2H)。

[0533] 步骤e

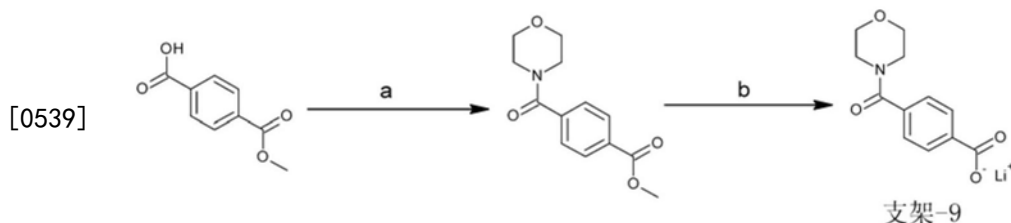
[0534] 在环境温度下, 向搅拌的6-[ (1-乙酰基哌啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-羧酸甲酯(0.06g, 0.191mmol)的丙酮:水(4:1, 5ml)溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(0.02g, 0.514mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将所得反应混合物真空浓缩以除去丙酮。将如此获得的水层用水(30mL)稀释, 并用乙酸乙酯(3×25mL)洗涤。将所得水层减压浓缩。将所得固体用二乙醚(2×30ml)研磨并充分干燥, 得到6-((1-乙酰基哌啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-羧酸锂盐(0.06g, 0.191mmol)。LCMS: 方法A, 2.097min, MS: ES+265.39 (M+1)。

[0535] 制备6: 支架-9的合成

[0536] 4-(吗啉-4-羰基) 苯甲酸锂盐(根据方案5制备)



[0538] 方案5:



[0540] 试剂和条件: a) 吗啉, HATU, 二异丙基乙胺, DMF, rt, 1h b) LiOH·H<sub>2</sub>O, 丙酮:水, 室温, 18h。

[0541] 步骤a

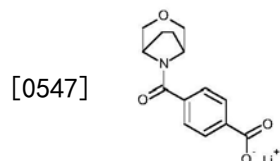
[0542] 在0℃下, 向搅拌的吗啉(CAS号110-91-8, 可从Spectrochem获得)(1.06ml, 12.210mmol)和对苯二甲酸单甲酯(CAS号1679-64-7, 可从Combi Blocks获得)(2.00g, 11.100mmol)的DMF(50ml)悬浮液中加入HATU(5.48g, 14.430mmol)和二异丙基乙胺(5.60ml, 33.300mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将所得反应混合物倒入碎冰中, 并用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩, 得到4-(吗啉-4-基羰基) 苯甲酸甲酯(2.76g, 11.070mmol)。LCMS: 方法A, 1.585min, MS: ES+250.11 (M+1)。

[0543] 步骤b

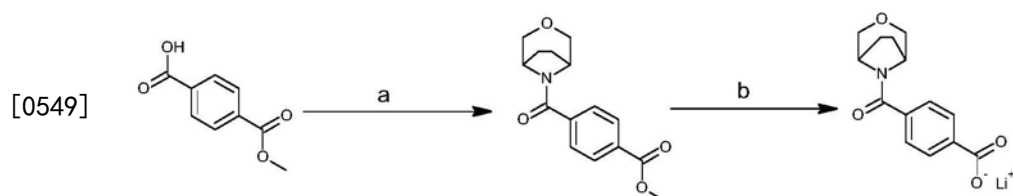
[0544] 在环境温度下,向搅拌的4-(吗啉-4-基羰基)苯甲酸甲酯(2.76g,11.070mmol)的丙酮:水(4:1,150ml)溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(1.39g,33.100mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将所得反应混合物真空浓缩以除去丙酮。将如此获得的水层用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×25mL)洗涤。将所得水层减压浓缩。将所得固体用正戊烷(2×30ml)研磨并充分干燥,得到4-(吗啉-4-基羰基)苯甲酸锂盐(2.60g,11.060mmol)。LCMS:方法A,1.189min,MS:ES+236.14(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>ppm</sub>:8.143-8.122(m,2H),7.564-7.543(dd,J=2.0Hz,6.8Hz,2H),3.791-3.712(m,4H),3.646(br s,2H),3.439(br s,2H)。

[0545] 制备7:支架-10的合成

[0546] 4-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基羰基)苯甲酸(根据方案6制备)



[0548] 方案6



[0550] 试剂和条件:a) 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷,HATU,二异丙基乙胺,DMF,室温,1h b) LiOH·H<sub>2</sub>O,丙酮:水,室温,18h。

[0551] 步骤a

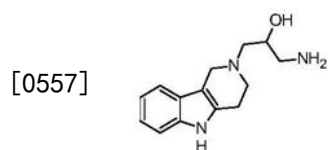
[0552] 在0℃下,向搅拌的对苯二甲酸单甲酯(CAS号1679-64-7,可从Combi Blocks获得)(0.7g,3.861mmol)和3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷HCl(CAS号904316-92-3,可从Combi Blocks获得)(0.58g,3.862mmol)的DMF(15ml)悬浮液中加入HATU(1.90g,5.02mmol)和二异丙基乙胺(3.29ml,19.311mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将所得反应混合物倒入碎冰中,并用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基羰基)苯甲酸甲酯(1.06g,3.850mmol)。LCMS:方法A,1.741min,MS:ES+276.1(M+1)。

[0553] 步骤b

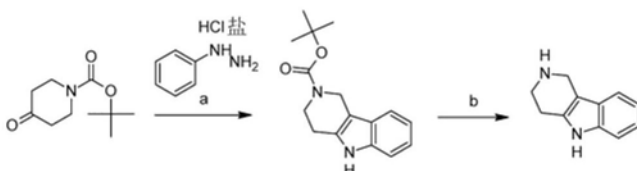
[0554] 在环境温度下,向搅拌的4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基羰基)苯甲酸甲酯(1.06g,3.850mmol)的丙酮:水(4:1,15ml)溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(0.48g,11.545mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将所得反应混合物真空浓缩以除去丙酮。将如此获得的水层用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×15mL)洗涤。将所得水层减压浓缩。将所得固体用正戊烷(2×10ml)研磨并充分干燥,得到4-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基羰基)苯甲酸(1.00g,3.820mmol)。LCMS:方法A,1.416min,MS:ES+262.1(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub>:13.189(br s,1H),8.018-7.997(d,J=8.4Hz,2H),7.617-7.596(d,J=8.4Hz,2H),4.543(br s,1H),3.859(br s,1H),3.620-3.591(m,2H),3.527-3.502(m,2H),1.915-1.881(br s,4H)。

[0555] 制备8:胺-1的合成

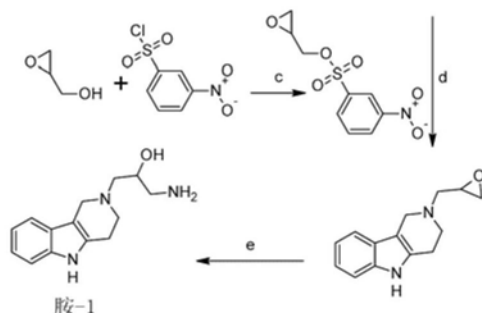
[0556] 1-氨基-3-(1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基)丙烷-2-醇(根据方案7制备)



[0558] 方案7



[0559]



[0560] 试剂和条件:a)乙醇,回流,3h b)HCl的二噁烷溶液,二噁烷,1h c)三乙胺,二氯甲烷,0°C,1h,d)KF,THF,rt,18h e)NH<sub>3</sub>的乙醇溶液,-78°C至80°C,4h。

[0561] 步骤a

[0562] 在环境温度下,向搅拌的苯基胍盐酸盐(CAS号59-88-1,可从Avra synthesis获得)(10.00g,69.204mmol)的乙醇(100ml)悬浮液中加入1-Boc-4-哌啶酮(CAS号79099-07-3,可从Combi blocks获得)(13.78g,69.204mmol),并将所得反应混合物回流3小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,并通过硅藻土垫过滤,并将由此获得的滤液减压浓缩。将所得粗物质通过硅胶柱色谱法(35-38%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到叔丁基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯,为黄色固体(2.6g,9.554mmol)。LCMS:方法B,4.819min,MS:ES+273.5(M+1)。

[0563] 步骤b

[0564] 在环境温度下,在N<sub>2</sub>气氛下,向搅拌的叔丁基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯(1.00g,3.674mmol)的二噁烷(10ml)溶液中加入4N HCl的二噁烷(5ml)溶液,并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将所得反应混合物减压浓缩。将所得粗物质倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)中。将所得反应混合物用乙酸乙酯(4x 30ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶,为深棕色固体(0.90g,5.233mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:方法B,3.012min,MS:ES+173.5(M+1)。

[0565] 步骤c

[0566] 在0°C下,向搅拌的缩水甘油(CAS号556-52-5,可从Sigma-India获得)(1.67g,22.560mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入三乙胺(3.90ml,27.070mmol)保持15分钟。向上

述反应混合物中加入3-硝基苯磺酰氯 (CAS号121-51-7,可从combi-blocks获得) (5.00g, 22.560mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。将所得反应混合物倒入水 (200ml) 中,并用二氯甲烷 (2×100ml) 萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。使用正戊烷研磨所得粗物质,得到环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯 (5.00g, 19.305mmol)。

[0567] 步骤d

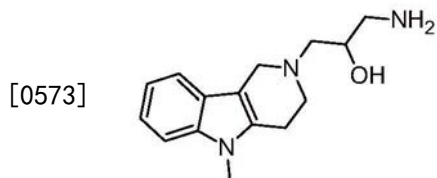
[0568] 在0℃下,向搅拌的2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶 (0.90g, 5.233mmol) 的THF (10ml) 溶液中加入KF (1.21g, 20.932mmol),并在相同温度下搅拌1小时。在0℃下,向上述反应混合物中加入环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯 (1.36g, 5.233mmol) 的THF (10ml) 溶液,并在室温下搅拌16小时。将上述反应混合物过滤以除去过量的KF,将收集的滤液减压浓缩,得到粗2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶 (0.80g, 3.507mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:方法B, 4.135min, MS:ES+229.5 (M+1)。

[0569] 步骤e

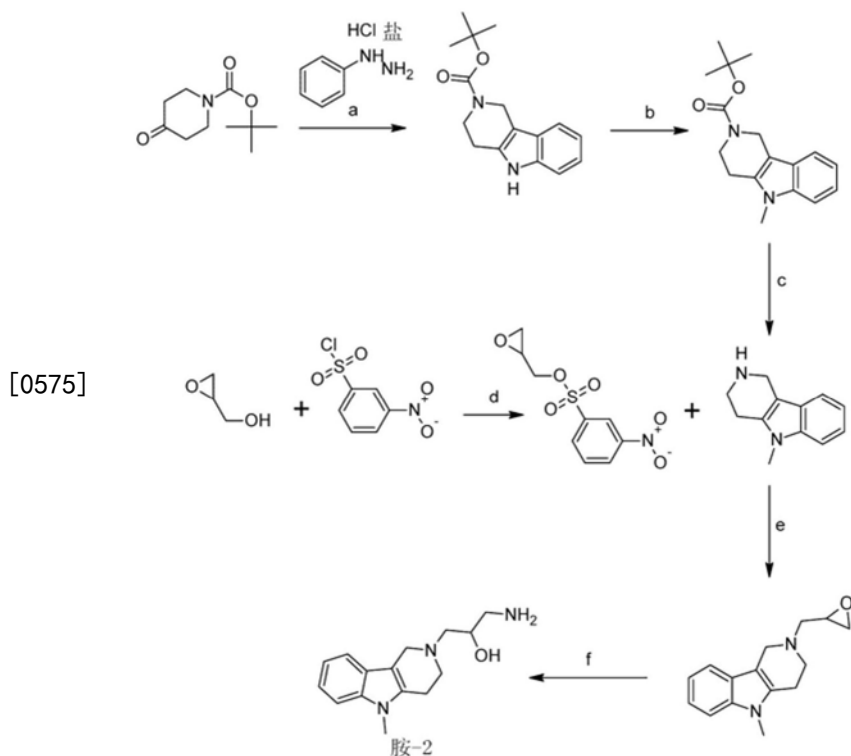
[0570] 将搅拌的2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶 (0.80g, 3.507mmol) 的乙醇 (20ml) 溶液冷却至-78℃,并吹扫氨气1小时。(注意:吸收氨气后溶液的总体积变为两倍)。将上述溶液小心地转移到Parr氢化器 (在-78℃下预冷) 中并密封。将氢化器在80℃下加热4小时。4小时后,将反应混合物冷却至环境温度并减压浓缩,得到粗1-氨基-3-(1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基) 丙烷-2-醇 (胺-1) (0.85g, 3.467mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:方法B, 3.556min, MS:ES+246.4 (M+1)。

[0571] 制备10:胺-2的合成

[0572] 1-氨基-3-(5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基) 丙烷-2-醇 (根据方案8制备)



[0574] 方案8



[0576] 试剂和条件:a) 乙醇,回流,3小时b) NaH, MeI, DMF, 0°C, 1小时c) HCl的二噁烷溶液, 二噁烷, 1小时d) 三乙胺, 二氯甲烷, 0°C, 1小时, e) KF, THF, rt, 18小时f) NH<sub>3</sub>的乙醇溶液, -78°C至80°C, 4小时。

[0577] 步骤a

[0578] 在环境温度下,向搅拌的苯基胍盐酸盐(CAS号59-88-1,可从Avra synthesis获得)(10.00g,69.204mmol)的乙醇(100ml)悬浮液中加入1-Boc-4-哌啶酮(CAS号79099-07-3,可从Combi blocks获得)(13.78g,69.204mmol),并将所得反应混合物回流3小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,并通过硅藻土垫过滤,并将由此获得的滤液减压浓缩。将所得粗物质通过硅胶柱色谱法(35-38%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到叔丁基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯,为黄色固体(2.6g,9.554mmol)。LCMS:方法B,4.819min,MS:ES+273.5(M+1)。

[0579] 步骤b

[0580] 在0°C下,在N<sub>2</sub>气氛下,在15分钟内,向搅拌的氢化钠(矿物油中的60%分散体)(0.28g,7.059mmol)的DMF(5ml)悬浮液中逐滴加入叔丁基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯(1.60g,5.879mmol)的DMF(10ml)溶液。在0°C下,向反应混合物中添加碘甲烷(0.55ml,8.806mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰冷的水(50ml)中,并用乙酸乙酯(3×25ml)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩,得到叔丁基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯,为浅黄色固体(1.50g,5.242mmol)。LCMS:方法A,2.605min,MS:ES+231.1(M-56)。

[0581] 步骤c

[0582] 在环境温度下,在N<sub>2</sub>气氛下,向搅拌的叔丁基-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-羧酸酯(1.50g,5.242mmol)的二噁烷(15ml)溶液中加入4N HCl的二噁烷(15ml)溶液,并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将所得反应混合物减压浓缩。将所

得粗物质倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100ml)中。将所得反应混合物用乙酸乙酯(4x 50ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶,为深棕色固体(1.10g,5.910mmol)。LCMS:方法A,2.606min,MS:ES+187.1(M+1)。

[0583] 步骤d

[0584] 在0℃下,向搅拌的缩水甘油(CAS号556-52-5,可从Sigma-India获得)(1.67g,22.560mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入三乙胺(3.90ml,27.070mmol)15分钟。向上述反应混合物中加入3-硝基苯磺酰氯(CAS号121-51-7,可从combi-blocks获得)(5.00g,22.560mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。将所得反应混合物倒入水(200ml)中,并用二氯甲烷(2×100ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。使用正戊烷研磨所得粗物质,得到环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯(5.00g,19.305mmol)。

[0585] 步骤e

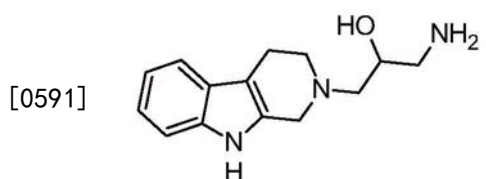
[0586] 在0℃下,向搅拌的5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶(1.10g,5.910mmol)的THF(10ml)溶液中加入KF(1.37g,23.641mmol),并在相同温度下搅拌1小时。在0℃下,向上述反应混合物中加入环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯(1.53g,5.910mmol)的THF(10ml)溶液,并在室温下搅拌16小时。将上述反应混合物过滤以除去过量的KF,并将收集的滤液减压浓缩,得到粗5-甲基-2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶(1.00g,4.130mmol),将其不经进一步纯化用于下一步。LCMS:方法B,4.409min,MS:ES+243.4(M+1)。

[0587] 步骤f

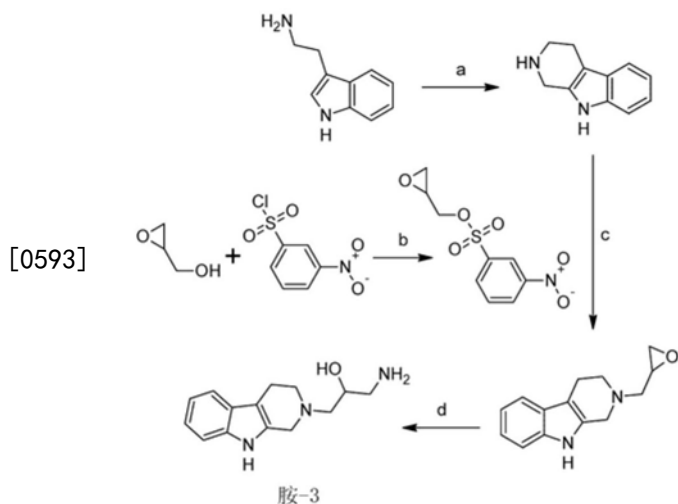
[0588] 将搅拌的5-甲基-2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶(1.00g,4.130mmol)的乙醇(20ml)溶液冷却至-78℃,并吹扫氨气1小时。(注意:吸收氨气后溶液的总体积变为两倍)。将上述溶液小心地转移到Parr氢化器(在-78℃下预冷)中并密封。将氢化器在80℃下加热4小时。4小时后,将反应混合物冷却至环境温度并减压浓缩,得到粗1-氨基-3-(5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基)丙烷-2-醇(胺-2)(1.20g,4.630mmol),其不经进一步纯化即用于下一步。LCMS:方法B,3.945min,MS:ES+260.5(M+1)。

[0589] 制备10:胺-3的合成

[0590] 1-氨基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-β-咪啉-2-基)丙烷-2-醇(根据方案9制备)



[0592] 方案9



[0594] 试剂和条件:a) 甲醛 (37%w/v), TFA, 乙腈, 回流, 24h b) 三乙胺, 二氯甲烷, 0°C, 1h c) KF, THF, rt, 18h d) NH<sub>3</sub>的乙醇溶液, -78°C至80°C, 4小时。

[0595] 步骤a

[0596] 在30分钟内, 向回流的色胺 (CAS号61-54-1, 可从Combi block获得) (1.00g, 6.240mmol) 在5%三氟乙酸的乙腈 (100ml) 溶液中的悬浮液中逐滴添加甲醛水溶液 (37%w/v, 0.50ml, 6.240mmol) 的乙腈 (25ml) 溶液, 并将所得反应混合物回流24小时。将所得反应混合物冷却至环境温度, 减压浓缩并倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (50ml) 中, 并用乙酸乙酯 (4×25ml) 萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩, 得到2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉 (1.00g, 5.811mmol), 其无需进一步纯化即用于进一步合成。LCMS: 方法B: 3.681min。MS: ES 173.5 (M+1)。

[0597] 步骤b

[0598] 在0°C下, 向搅拌的缩水甘油 (CAS号556-52-5, 可从Sigma-India获得) (1.67g, 22.560mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中加入三乙胺 (3.90ml, 27.070mmol) 15分钟。向上述反应混合物中加入3-硝基苯磺酰氯 (CAS号121-51-7, 可从Combi blocks获得) (5.00g, 22.560mmol), 并将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。将所得反应混合物倒入水 (200ml) 中, 并用二氯甲烷 (2×100ml) 萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩。使用正戊烷研磨所得粗物质, 得到环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯 (5.00g, 19.305mmol)。

[0599] 步骤c

[0600] 在0°C下, 向搅拌的2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉 (1.00g, 5.811mmol) 的THF (10ml) 溶液中加入KF (1.35g, 23.244mmol), 并在相同温度下搅拌1小时。在0°C下, 向上述反应混合物中加入环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯 (1.51g, 5.811mmol) 的THF (10ml) 溶液, 并在室温下搅拌16小时。将上述反应混合物过滤以除去过量的KF, 将收集的滤液减压浓缩, 得到粗2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉 (0.87g, 8.814mmol), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS: 方法B, 1.232min, MS: ES+229.2 (M+1)。

[0601] 步骤d

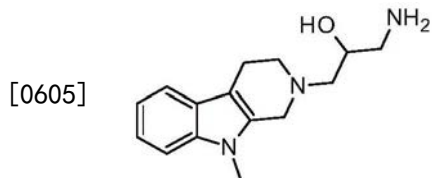
[0602] 将搅拌的2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉 (0.87g, 8.814mmol) 的乙醇 (20ml) 溶液冷却至-78°C, 并吹扫氨气1小时。(注意: 吸收氨气后溶液的总容积变为两倍)。将上述溶液小心地转移到Parr氢化器 (在-78°C下预冷) 中并密封。将氢化器在80°C



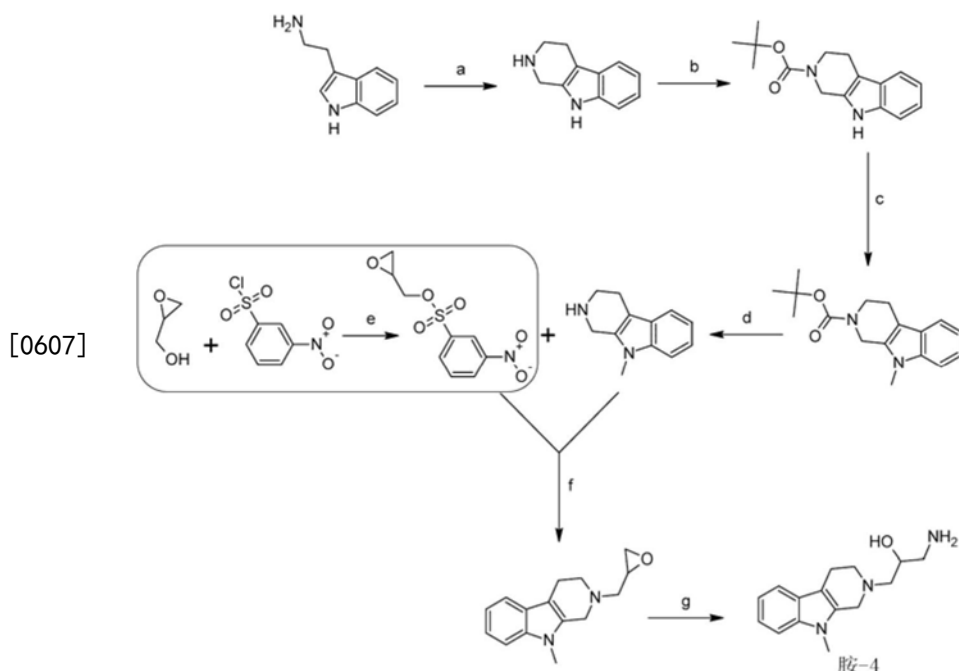
下加热4小时。4小时后,将反应混合物冷却至环境温度并减压浓缩,得到粗1-氨基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-β-咔啉-2-基)丙烷-2-醇(胺-3)(0.69g,2.814mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:方法B,3.921min,MS:ES+246.5(M+1)。

[0603] 制备11:胺-4的合成

[0604] 1-氨基-3-(9-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-β-咔啉-2-基)丙烷-2-醇(根据方案10制备)



[0606] 方案10



[0608] 试剂和条件:a) 甲醛(37%w/v),TFA,乙腈,回流,24h b) boc酸酐,三乙胺,二氯甲烷,rt,2h c) NaH,MeI,DMF,0°C,1h d) HCl的二噁烷溶液,二噁烷,rt,1h e) 三乙胺,二氯甲烷,0°C,1h f) KF,THF,rt,18h g) NH<sub>3</sub>的乙醇溶液,-78°C至80°C,4h。

[0609] 步骤a

[0610] 在30分钟内,向回流的色胺(CAS号61-54-1,可从Combi block获得)(1.00g,6.240mmol)在5%三氟乙酸的乙腈(100ml)溶液中的悬浮液中逐滴添加甲醛水溶液(37%w/v,0.50ml,6.240mmol)的乙腈(25ml)溶液,并将所得反应混合物回流24小时。将所得反应混合物冷却至环境温度,减压浓缩并倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)中,并用乙酸乙酯(4×25ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉(1.00g,5.811mmol),其无需进一步纯化即用于进一步合成。LCMS:方法B:3.681min。MS:ES 173.5(M+1)。

[0611] 步骤b

[0612] 在0°C下,在N<sub>2</sub>气氛下,向搅拌的2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉(2.3g,13.364mmol)和三乙胺(2.80ml,20.046mmol)的二氯甲烷(45ml)溶液中加入boc酸酐(3.50g,16.037mmol),

并将所得反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用二氯甲烷(50ml)稀释,并用水(2×20ml)洗涤。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到粗叔丁基1,3,4,9-四氢-2H-β-咪啉-2-羧酸酯(2.50g,9.186mmol),其无需进一步纯化即用于进一步合成。LCMS:方法B:2.422min。MS:ES 217.3(M-56)。

[0613] 步骤c

[0614] 在0℃下,在N<sub>2</sub>气氛下,在15分钟内,向搅拌的氢化钠(矿物油中的60%分散体)(0.55g,13.779mmol)的DMF(8ml)悬浮液中逐滴加入叔丁基1,3,4,9-四氢-2H-β-咪啉-2-羧酸酯(2.50g,9.186mmol)的DMF(22ml)溶液。在0℃下,向反应混合物中添加碘甲烷(0.69ml,11.023mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰冷的水(50ml)中,并用乙酸乙酯(3×25ml)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(22%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到叔丁基9-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-β-咪啉-2-羧酸酯(1.40g,4.892mmol)。LCMS:方法A,2.636min,MS:ES+231.1(M-56)。

[0615] 步骤d

[0616] 在环境温度下,在N<sub>2</sub>气氛下,向搅拌的叔丁基9-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-β-咪啉-2-羧酸酯(1.40g,4.892mmol)的二噁烷(15ml)溶液中加入4N HCl的二噁烷(15ml)溶液,并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。将所得反应混合物减压浓缩。将所得粗物质倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100ml)中。将所得反应混合物用乙酸乙酯(4×50ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到9-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咪啉,为棕色固体(1.10g,5.910mmol),其无需进一步纯化即用于进一步合成。LCMS:方法B,3.957min,MS:ES+187.5(M+1)。

[0617] 步骤e

[0618] 在0℃下,向搅拌的缩水甘油(CAS号556-52-5,可从Sigma-India获得)(1.67g,22.560mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入三乙胺(3.90ml,27.070mmol)保持15分钟。向上述反应混合物中加入3-硝基苯磺酰氯(CAS号121-51-7,可从Combi blocks获得)(5.00g,22.560mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。将所得反应混合物倒入水(200ml)中,并用二氯甲烷(2×100ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。使用正戊烷研磨所得粗物质,得到环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯(5.00g,19.305mmol)。

[0619] 步骤f

[0620] 在0℃下,向搅拌的9-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-β-咪啉(1.10g,5.910mmol)的THF(10ml)溶液中加入KF(1.37g,23.640mmol),并在相同温度下搅拌1小时。在0℃下,向上述反应混合物中加入环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸乙酯(1.53g,5.910mmol)的THF(10ml)溶液,并在室温下搅拌16小时。将上述反应混合物过滤以除去过量的KF,将收集的滤液减压浓缩,得到粗9-甲基-2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咪啉(1.30g,5.369mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:方法B,4.492min,MS:ES+243.5(M+1)。

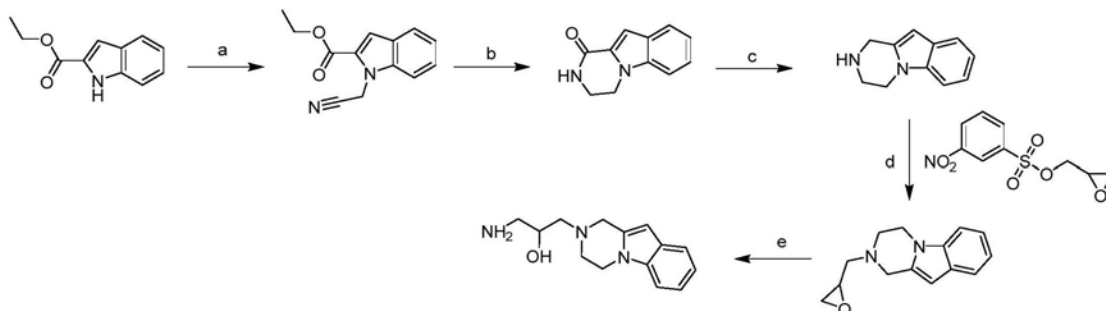
[0621] 步骤g

[0622] 将搅拌的9-甲基-2-(环氧乙烷-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咪啉(1.30g,5.369mmol)的乙醇(25ml)溶液冷却至-78℃,并吹扫氨气1小时。(注意:吸收氨气后溶液的

总体积变为两倍)。将上述溶液小心地转移到Parr氢化器(在-78℃下预冷)中并密封。将氢化器在80℃下加热4小时。4小时后,将反应混合物冷却至环境温度并减压浓缩,得到粗1-氨基-3-(9-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-β-咔啉-2-基)丙烷-2-醇(胺-4)(1.10g,4.244mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:方法B,4.122min,MS:ES+260.5(M+1)。

[0623] 制备12:胺-5的合成

[0624] 1-氨基-3-(3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)丙烷-2-醇



[0625]

[0626] 试剂和条件:a)NaH,DMF,65℃,20h b)乙醇,Raney Ni,H<sub>2</sub>气体,rt,16h c)LiAlH<sub>4</sub>,THF,4h d)KF,THF,0℃至rt,18h e)乙醇,-78至80℃,4h。

[0627] 步骤a

[0628] 向氢氧化钠(CAS号7646-69-7,可从Spectrochem获得;作为矿物油中的60%分散体)(0.38g,1.585mmol)的DMF(8.2ml)悬浮液中加入1H-吲哚-2-羧酸乙酯(CAS号3770-50-1,可从Avra synthesis获得)(2.0g,10.57mmol),并在室温下在氮气氛下搅拌30分钟。在0℃,在氮气氛下,向反应混合物中滴加溴乙腈(CAS号590-17-0,可从TCI chemicals获得)(2.53g,21.14mmol)的DMF(3ml)溶液,并将所得反应混合物加热至65℃保持30分钟;然后在室温下搅拌20小时。将反应混合物用冷水(200ml)稀释,并用乙酸乙酯(4×50ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法(6.0%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到1-(氰甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1.87g,8.199mmol)。LCMS:方法A,2.742min,MS:ES+229.1(M+1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>)δppm:7.755-7.734(d,J=8.4Hz,1H),7.512-7.428(m,3H),7.301-7.261(m,1H),5.642(s,2H),4.471-4.417(q,J=7.2Hz,2H),1.474-1.439(t,J=6.8Hz,3H)。

[0629] 步骤b

[0630] 在氢化器中,向1-(氰甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1.5g,6.578mmol)的乙醇(100ml)溶液中加入Raney镍(0.15g,CAS号7440-02-0,可从Evonic catalyst获得),将所得反应混合物在氢气压力(30psi)下在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤液减压浓缩。将如此分离的粗物质通过快速色谱法(70%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮(0.387g,2.08mmol)。LCMS:方法A,1.971min,MS:ES+187.1(M+1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm:8.161(br s,1H),7.689-7.669(d,J=8.0Hz,1H),7.558-7.537(d,J=8.2Hz,1H),7.323-7.285(t,J=7.2Hz,1H),7.131-7.095(t,J=7.2Hz,1H),7.0379(s,1H),4.291-4.261(t,J=6.0Hz,2H),3.665-3.629(m,2H)。

[0631] 步骤c

[0632] 在氮气氛下,在0℃下,向3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮(0.36g,1.935mmol)的THF(10ml)溶液中滴加2M氢化铝锂的THF(CAS号16853-85-3,可从symax

laboratories获得) (1.93ml, 3.870mmol) 溶液, 并将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50ml) 和水 (50ml) 稀释; 通过硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯 (3×25ml) 洗涤。将滤液分开并用饱和氯化铵溶液洗涤。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩, 得到1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶 (0.44g, 2.557mmol); 其无需进一步纯化直接用于下一步。LCMS: UPLC方法A, 2.167min, MS: ES+173.1 (M+1)。

[0633] 步骤d

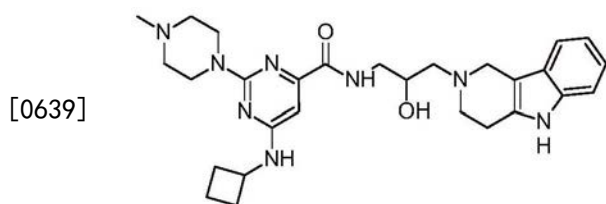
[0634] 在氮气气氛下, 在0℃下, 向1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶 (0.44g, 2.557mmol) 的THF (5ml) 溶液中添加氟化钾 (CAS号7789-23-3, 可从Spectrochem获得) (0.66g, 11.43mmol), 并搅拌1小时。在氮气气氛下, 在0℃下, 向上述反应混合物中添加环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯 (0.74g, 2.858mmol) 的THF (5ml) 溶液并将所得反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯 (3×20ml) 洗涤。将收集的滤液减压浓缩, 得到粗2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶 (1.10g, 4.822mmol); 其无需进一步纯化直接用于下一步。LCMS: UPLC方法B, 1.407min, MS: ES+229.1 (M+1)。

[0635] 步骤-e

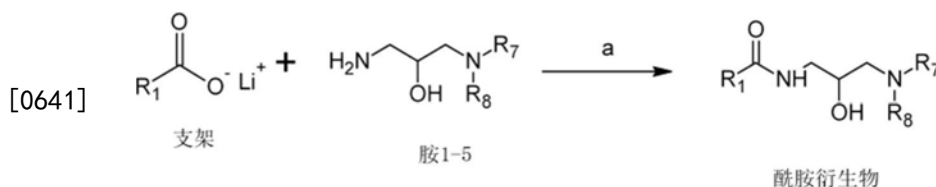
[0636] 在-78℃下, 将搅拌的2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶 (1.10g, 7.936mmol) 的乙醇 (20ml) 溶液用氨气吹扫1小时。将上述溶液小心地转移到氢化器 (在-78℃下预冷) 中并密封。将所得反应混合物在80℃下加热4小时。将反应混合物冷却至环境温度, 并减压浓缩。将所得粗物质通过反相快速色谱法 (35%乙腈的水溶液) 纯化, 得到1-氨基-3-(3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基) 丙烷-2-醇 (0.08g, 0.326mmol)。LCMS: UPLC方法A, 2.168min, MS: ES+246.1 (M+1)。

[0637] 实施例1

[0638] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基} 丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 嘧啶-4-甲酰胺



[0640] 方案11



[0642] 试剂和条件: a) HATU, 二异丙基乙胺, DMF, 0℃, 1h

[0643] 步骤-a

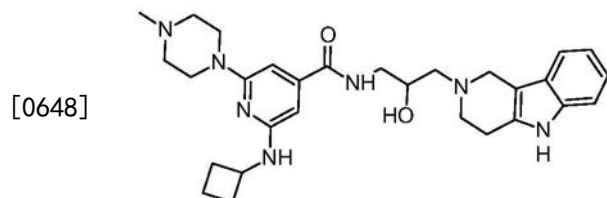
[0644] 在0℃下, 在N<sub>2</sub>气氛下, 向预先搅拌的支架-A (0.10g, 0.336mmol) 和1-氨基-3-(1,3,4,5-四氢-2H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基) 丙烷-2-醇 (胺-1粗品) (0.35g, 1.428mmol) 的溶液中加入二异丙基乙胺 (0.17ml, 1.008mmol) 和HATU (0.22g, 0.672mmol), 并将所得反应混

合物在0℃下在N<sub>2</sub>气氛下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰冷的水(50ml)中,并用乙酸乙酯(4×25ml)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过制备型HPLC纯化,得到6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺(标题化合物)(0.012g,0.022mmol)。LCMS:方法A,1.440min,MS:ES+541.5(M+1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:10.757(s,1H),8.404(br s,1H),7.640-7.595(m,1H),7.305-7.245(m,2H),7.010-6.972(t,J=7.6Hz,1H),6.932-6.895(t,J=7.6Hz,1H),6.357(s,1H),4.942(br s,1H),4.381(br s,1H),3.900(br s,1H),3.729(br s,2H),3.668-3.648(m,4H),3.485-3.453(m,1H),3.254-3.220(m,2H),2.879-2.807(m,1H),2.779(br s,2H),2.576-2.561(d,2H),2.332(s,2H),2.275(br s,4H),2.175(s,3H),1.909-1.890(m,2H),1.701-1.680(m,2H)。

[0645] 使用以上方案11中描述的途径,通过使用不同的支架(支架A、B、1、8、9和10)和不同的胺(胺-1至胺-4)还制备了以下化合物:

[0646] 实施例2

[0647] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺

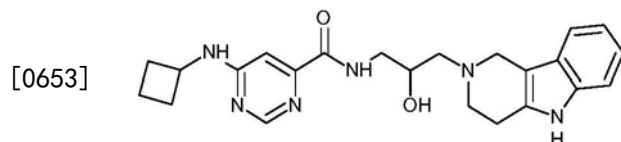


[0649] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架B代替支架A。

[0650] LCMS:方法A,1.415min,MS:ES+518.5(M+1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm:7.364-7.365(d,J=7.6Hz,1H),7.300-7.280(d,J=8.0Hz,1H),7.071-7.035(t,J=7.2Hz,1H),6.995-6.959(t,J=7.6Hz,1H),6.248(s,1H),6.065(s,1H),4.273-4.194(quint,J=8.0Hz,1H),4.175-4.116(quint,J=6.0Hz,1H),3.893-3.808(m,2H),3.499-3.486(m,6H),3.071-2.958(m,2H),2.915-2.887(t,J=5.6Hz,1H),2.853-2.742(m,3H),2.503-2.479(t,J=4.8Hz,4H),2.361-2.343(m,2H),2.329(s,3H),1.922-1.826(m,2H),1.791-1.728(m,2H)

[0651] 实施例3

[0652] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)吡啶-4-甲酰胺



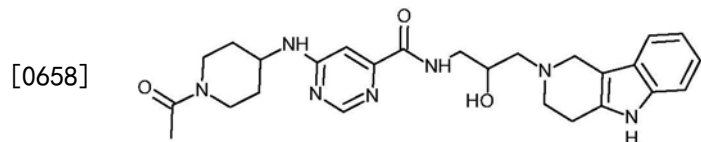
[0654] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架1代替支架A。

[0655] LCMS:方法A,1.586min,MS:ES+221.2(M+1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:10.760(s,1H),8.735(br s,1H),8.346(s,1H),8.064-8.048(d,J=6.4Hz,1H),7.307-7.254(m,2H),7.019-6.973(m,2H),6.932-6.896(t,J=7.2Hz,1H),4.993-4.982(d,J=4.4Hz,1H),4.449-4.430(d,J=7.6Hz,1H),3.923-3.913(br s,1H),3.649(br s,1H),

3.347-3.444 (m, 1H), 3.326-3.276 (m, 1H), 2.887-2.850 (m, 3H), 2.609-2.594 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.335-2.286 (m, 2H), 2.082 (s, 2H), 1.910 (br s, 2H), 1.702 (br s, 2H)。

[0656] 实施例4

[0657] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺

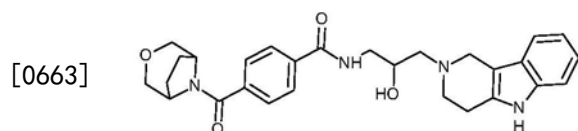


[0659] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架8代替支架A。

[0660] LCMS:方法A,1.393min,MS:ES+492.1 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 10.780 (s, 1H), 8.748 (s, 1H), 8.0373 (s, 1H), 7.795 (br s, 1H), 7.310-7.259 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.078-6.918 (m, 3H), 5.035 (br s, 1H), 4.232 (br s, 1H), 4.091 (br s, 1H), 3.935 (br s, 1H), 3.796-3.765 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.688 (s, 2H), 3.442 (br s, 1H), 3.206-3.177 (m, 1H), 2.895-2.826 (m, 6H), 2.630 (s, 3H), 2.081 (s, 1H), 2.011-1.899 (m, 5H)。

[0661] 实施例5

[0662] N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)羰基)苯甲酰胺

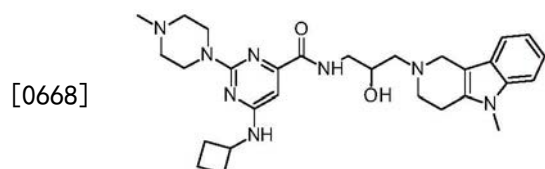


[0664] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架10代替支架A。

[0665] LCMS:方法A,1.519min,MS:ES+488.3 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 10.800 (s, 1H), 8.695-8.669 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.866-7.846 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.481-7.461 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.327-7.267 (m, 2H), 7.027-6.909 (m, 2H), 4.916 (br s, 1H), 4.530 (br s, 1H), 3.990 (br s, 1H), 3.800-3.391 (m, 9H), 3.342-3.320 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.925-2.876 (m, 2H), 2.818 (br s, 2H), 1.869 (m, 5H)。

[0666] 实施例6

[0667] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺



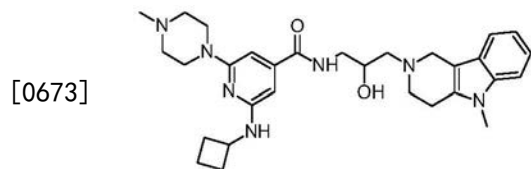
[0669] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用胺-2代替胺-1。

[0670] LCMS:方法B,4.875min,MS:ES+533.5 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 8.315-8.285 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.412-7.392 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.298 (s, 1H), 7.207-7.169 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.110-7.073 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.498 (s, 1H), 5.117 (br s, 1H), 4.070-4.061 (m, 1H), 3.942-3.908 (m, 1H), 3.805 (br s, 4H), 3.747-3.646 (m, 3H), 3.648 (s, 3H), 3.476-3.426 (m, 1H), 3.138-3.084 (m, 1H), 2.944-2.898 (m, 1H), 2.886-2.861 (d, 2H), 2.766-2.726

(dd,  $J=3.6\text{Hz}, 10.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.691-2.633 (m, 1H), 2.463-451 (br s, 6H), 2.440 (s, 3H), 1.961-1.869 (m, 2H), 1.841-1.735 (m, 2H)。

[0671] 实施例7

[0672] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺

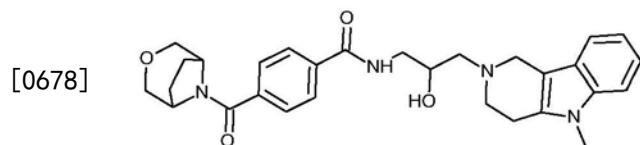


[0674] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架B代替支架A,用胺-2代替胺-1。

[0675] LCMS:方法B,4.793min,MS:ES+532.6 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 8.329-8.317 (m, 1H), 7.374-7.353 (d,  $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.343-7.324 (d,  $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.087-7.050 (t,  $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.983-6.945 (t,  $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.564-6.546 (d,  $J=7.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.238 (s, 1H), 6.084 (s, 1H), 4.834-4.824 (d,  $J=4.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.203-4.166 (m, 1H), 3.921 (br s, 1H), 3.662 (s, 2H), 3.610 (s, 3H), 3.403-3.372 (m, 5H), 3.193-3.164 (m, 1H), 2.909-2.845 (m, 2H), 2.801-2.790 (d, 2H), 2.594-2.563 (m, 2H), 2.342 (br s, 4H), 2.252-2.231 (m, 2H), 2.195 (s, 3H), 1.867-1.820 (m, 2H), 1.654-1.641 (m, 2H)

[0676] 实施例8

[0677] N-(2-羟基-3-{5-甲基-1H,2H,3H,4H,5H-吡啶[4,3-b]吡啶-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺

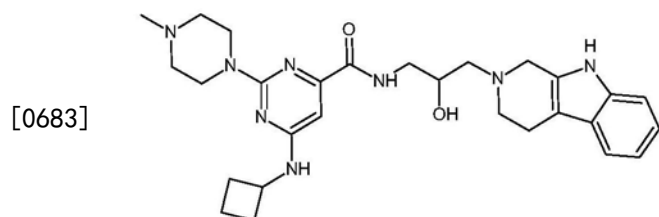


[0679] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架10代替支架A,用胺-2代替胺-1。

[0680] LCMS:方法A,1.618min,MS:ES+502.0 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 8.654 (br s, 1H), 7.939-7.843 (m, 2H), 7.541-7.458 (m, 2H), 7.095-7.057 (t,  $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.987-6.949 (t,  $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.893 (br s, 1H), 4.529 (br s, 1H), 3.971 (br s, 1H), 3.810 (br s, 1H), 3.706 (m, 3H), 3.649-3.565 (m, 4H), 3.504-3.439 (m, 3H), 3.344-3.277 (m, 3H), 2.911 (br s, 2H), 2.806 (br s, 2H), 2.666-2.648 (m, 2H), 1.864 (br s, 4H)

[0681] 实施例9

[0682] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

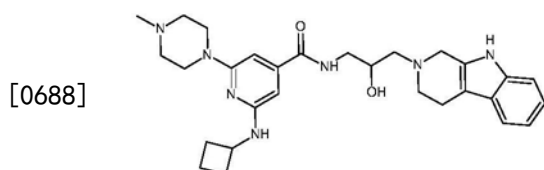


[0684] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用胺-3代替胺-1。

[0685] LCMS:方法A,1.459min,MS:ES+519.4 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm:8.310-8.279 (t,J=6.0Hz,1H),7.817 (s,1H),7.503-7.484 (d,J=7.6Hz,1H),7.341-7.322 (d,J=7.6Hz,1H),7.187-7.079 (m,2H),6.484 (s,1H),5.040 (br s,1H),4.060-4.012 (m,1H),3.890-3.675 (m,7H),3.481-3.415 (m,1H),3.099-3.058 (m,1H),2.903-2.892 (m,3H),2.760-2.719 (dd,J=4.0Hz,12.4Hz,1H),2.636-2.579 (dd,J=10.0Hz,12.4Hz,1H),2.513-2.411 (m,5H),2.355 (s,3H),1.939-1.869 (m,3H),1.848-1.740 (m,3H)。

[0686] 实施例10

[0687] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺

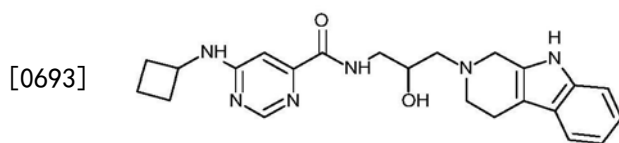


[0689] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架B代替支架A,用胺-3代替胺-1。

[0690] LCMS:方法A,1.407min,MS:ES+518.6 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:10.711 (s,1H),8.337-8.310 (t,J=5.2Hz,1H),7.363-7.344 (d,J=7.6Hz,1H),7.276-7.256 (d,J=8.0Hz,1H),7.020-6.985 (t,J=7.2Hz,1H),6.951-6.914 (t,J=7.6Hz,1H),6.536-6.518 (d,J=7.2Hz,1H),6.247 (s,1H),6.084 (s,1H),4.863-4.852 (d,J=4.4Hz,1H),4.206-4.148 (m,1H),3.902-3.890 (d,1H),3.744-3.649 (m,2H),3.412 (br s,4H),3.201-3.136 (m,1H),2.826-2.817 (d,2H),2.679 (s,2H),2.622-2.545 (m,3H),2.349 (br s,4H),2.237-2.228 (d,2H),2.197 (s,3H),1.861-1.793 (m,2H),1.684-1.629 (m,2H)。

[0691] 实施例11

[0692] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺



[0694] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架1代替支架A,用胺-3代替胺-1。

[0695] LCMS:方法B,4.556min,MS:ES+421.7 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:8.714 (br s,1H),8.327 (d,J=4.8Hz,1H),8.066 (d,J=6.8Hz,1H),7.405-7.327 (m,1H),7.277 (d,J=8.0Hz,1H),7.107-6.870 (m,4H),5.018 (br s,1H),4.467-4.432 (m,1H),3.907-3.881 (m,1H),3.691 (br s,2H),3.500-3.441 (m,1H),3.324-3.260 (m,1H),2.844 (d,J=14.0Hz,2H),2.702 (br s,2H),2.677-2.547 (m,2H),2.339-2.330 (m,2H),1.927-1.884 (m,2H),1.721-1.702 (m,2H)。

[0696] 实施例12

[0697] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺

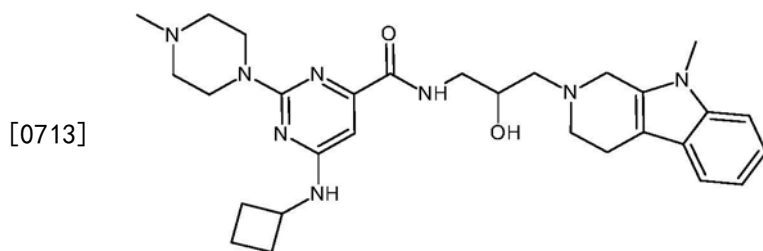




8.4Hz, 2H), 7.370-7.351 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.280-7.260 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.028-6.993 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.958-6.923 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.937 (br s, 1H), 4.524 (br s, 1H), 3.947 (br s, 1H), 3.798-3.728 (m, 1H), 3.707-3.653 (m, 3H), 3.544-3.428 (m, 3H), 3.341-3.276 (m, 1H), 2.854-2.813 (m, 2H), 2.694-2.682 (m, 2H), 2.650-2.609 (m, 2H), 2.578-2.547 (m, 1H), 1.859 (br s, 4H)。

[0711] 实施例15

[0712] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

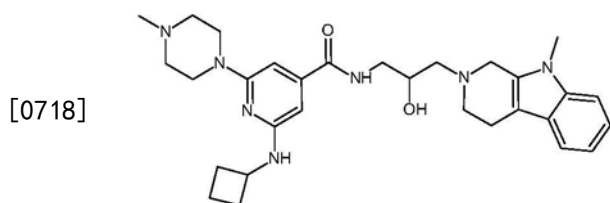


[0714] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用胺-4代替胺-1。

[0715] LCMS:方法A,1.453min,MS:ES+533.5 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:8.419 (br s, 1H), 7.627 (s, 1H), 7.392-7.353 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.091-7.054 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.993-6.956 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.365 (s, 1H), 4.977-4.967 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.380 (br s, 1H), 3.934-3.925 (m, 1H), 3.733 (s, 2H), 3.699 (br s, 4H), 3.580 (s, 3H), 3.496-3.463 (m, 1H), 3.274-3.225 (m, 1H), 2.840-2.769 (m, 2H), 2.684 (br s, 2H), 2.605-2.590 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.283 (m, 6H), 2.176 (s, 3H), 1.891-1.873 (m, 2H), 1.704-1.681 (m, 2H)

[0716] 实施例16

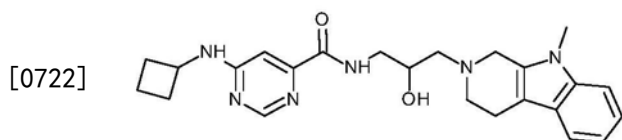
[0717] 2-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基}丙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-甲酰胺



[0719] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架B代替支架A,用胺-4代替胺-1。

[0720] LCMS:方法B,4.854min,MS:ES+532.6 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:8.343-8.316 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.394-7.360 (m, 2H), 7.094-7.056 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.995-6.958 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.561-6.543 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.253 (s, 1H), 6.094 (s, 1H), 4.879-4.868 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.208-4.150 (m, 1H), 3.943-3.931 (m, 1H), 3.744 (s, 2H), 3.588 (s, 3H), 3.413 (m, 5H), 3.212-3.148 (m, 1H), 2.861-2.766 (m, 2H), 2.689 (br s, 2H), 2.655-2.554 (m, 2H), 2.357-2.346 (m, 4H), 2.248-2.229 (m, 2H), 2.195 (s, 3H), 1.882-1.791 (m, 2H), 1.684-1.628 (m, 2H) 实施例17

[0721] 6-(环丁基氨基)-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺

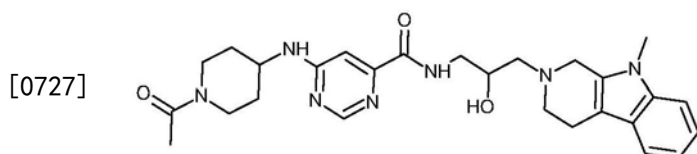


[0723] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架1代替支架A,用胺-4代替胺-1。

[0724] LCMS:方法B,4.713min,MS:ES+435.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:8.687 (br s, 1H), 8.320 (s, 1H), 8.064-8.047 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.403-7.358 (m, 2H), 7.097-7.061 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.027 (br s, 1H), 7.002-6.965 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.019-5.008 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.450-4.406 (m, 1H), 3.958-3.946 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.742 (br s, 1H), 3.700-3.674 (m, 1H), 3.595-3.582 (m, 3H), 3.514-3.452 (m, 2H), 2.883-2.762 (m, 3H), 2.712-2.681 (m, 1H), 2.636-2.621 (d, J=6Hz, 2H), 2.334-2.270 (m, 2H), 1.910 (m, 2H), 1.705-1.646 (m, 2H)。

[0725] 实施例18

[0726] 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基}丙基)嘧啶-4-甲酰胺

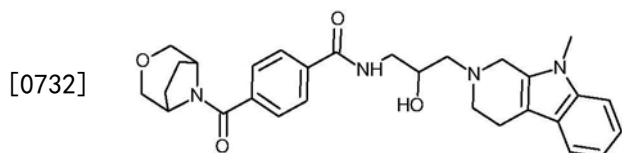


[0728] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架8代替支架A,用胺-4代替胺-1。

[0729] LCMS:方法A,1.522min,MS:ES+506.2 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:9.010 (br s, 1H), 8.581 (br s, 1H), 7.506-7.456 (m, 2H), 7.238-7.171 (m, 1H), 7.112-7.050 (m, 1H), 4.814-4.781 (d, 13.2Hz, 1H), 4.615-4.170 (m, 9H), 3.828-3.803 (m, 1H), 3.666-3.655 (m, 3H), 3.418 (m, 3H), 3.277-3.004 (m, 3H), 2.081-2.020 (m, 3H), 1.908-1.858 (m, 1H), 1.446-1.238 (m, 2H)。

[0730] 实施例19

[0731] N-(2-羟基-3-{9-甲基-1H,2H,3H,4H,9H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基}丙基)-4-({3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基}羰基)苯甲酰胺



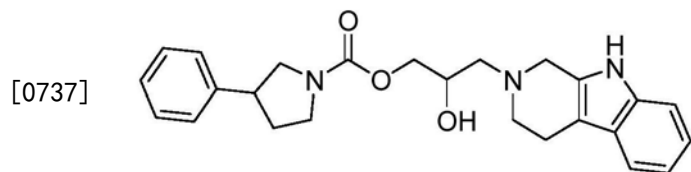
[0733] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架10代替支架A,用胺-4代替胺-1。

[0734] LCMS:方法A,1.609min,MS:ES+503.16 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:8.669- (t, 5.6Hz, 1H), 7.882 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.479 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.400 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.103-7.062 (dt, J=1.2Hz, 6Hz, 1H), 7.003-6.963 (m, 1H), 4.906 (s, 1H), 4.526 (br s, 1H), 4.024-3.981 (m, 1H), 3.967-3.722 (m, 3H), 3.759-3.656 (m, 3H), 3.652-3.582

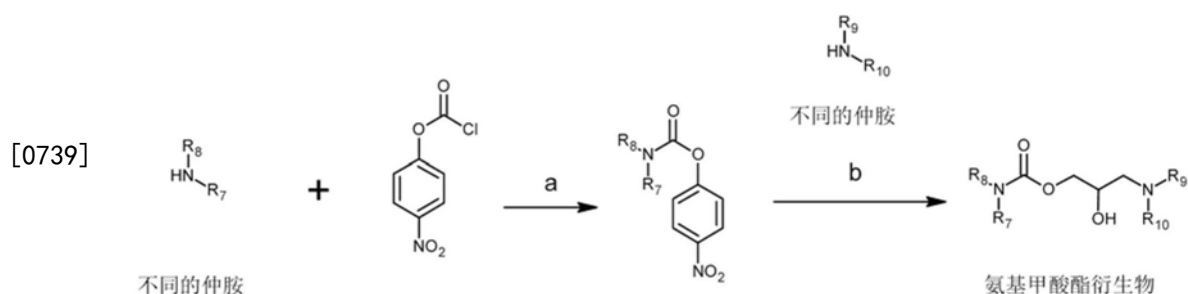
(m, 4H), 3.501-3.468 (m, 2H), 3.345-3.264 (m, 1H), 2.885-2.797 (m, 3H), 2.701-2.608 (m, 3H), 1.914 (br s, 4H)。

[0735] 实施例20

[0736] 2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基3-苯基吡咯烷-1-羧酸酯



[0738] 方案12



[0740] 试剂和条件:a) 二异丙基乙胺, 二氯甲烷, 0°C至rt, 1h b) (i) NaH, 缩水甘油, THF, 0°C至rt, 2h (ii) 80°C, 2h

[0741] 步骤a

[0742] 向搅拌的3-苯基吡咯烷 (CAS号936-44-7; 可从Combi Blocks获得) (0.25g, 0.619mmol) 的THF (5ml) 溶液中加入二异丙基乙胺 (0.38ml, 2.000mmol), 并在0°C下搅拌15分钟, 然后加入4-硝基苯基氯甲酸酯 (CAS号7693-46-1; 可从Spectrochem获得) (0.40g, 2.000mmol), 并在0°C下搅拌1小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水 (25ml) 中。将所得反应混合物用乙酸乙酯 (2x 20ml) 萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过快速色谱法 (4.5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到4-硝基苯基3-苯基吡咯烷-1-羧酸酯 (0.40g, 1.280mmol)。LCMS: 方法B, 3.419min, MS: ES+207.1 (M+1)。

[0743] 步骤b

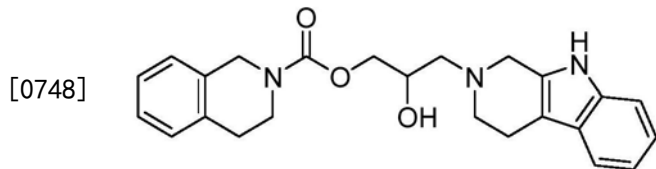
[0744] 在0°C, 在氮气气氛下, 向0°C下的搅拌的氢化钠 (矿物油中的60%分散体) (0.032g, 0.777mmol) 的THF (2ml) 悬浮液中加入缩水甘油 (0.058g, 0.777mmol)。将反应混合物搅拌15分钟。在0°C温度下, 将4-硝基苯基3-苯基吡咯烷-1-羧酸酯 (0.25g, 0.932mmol) 的THF (3ml) 溶液逐滴加入到上述反应混合物中, 并将所得反应混合物在室温下搅拌2h。在室温下, 向该反应混合物中加入2,3,4,5-四氢-1H-吡啶[4,3-b]吡啶 (0.31g, 2.33mmol), 并将所得反应混合物在80°C下搅拌2小时。将反应混合物倒入水 (25ml) 中, 并用乙酸乙酯 (3x 20ml) 萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩。将所得粗物质通过反相快速色谱法 (80% 乙腈的水溶液) 纯化, 得到2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基3-苯基吡咯烷-1-羧酸酯。

[0745] LCMS: 方法B, 保留时间=4.819min, MS: ES+420.1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 10.715-10.700 (m, 1H), 7.359-7.236 (m, 7H), 7.003-6.935 (m, 2H), 4.904-4.890 (m, 1H), 4.108 (br s, 1H), 3.936-3.905 (m, 2H), 3.834-3.684 (m, 1H), 3.731-3.684 (m, 3H),

3.568-3.175 (m, 6H), 2.814-2.735 (m, 2H), 2.600-2.458 (m, 2H), 2.199 (br s, 1H), 2.083 (br s, 1H)。

[0746] 实施例21

[0747] 2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸酯

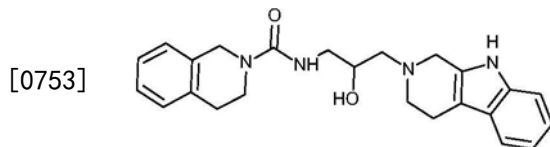


[0749] 按照与实施例20所述类似的合成方法合成标题化合物,但用1,2,3,4-四氢异喹啉代替3-苯基吡咯烷。

[0750] LCMS:方法A,2.229min,MS:ES+406.3 (M+1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 10.701 (s, 1H), 7.363-7.344 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.280-7.261 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.172 (br s, 4H), 7.024-6.989 (m, 1H), 6.956-6.919 (m, 1H), 4.963 (br s, 1H), 4.613-4.532 (m, 2H), 4.174-4.124 (m, 1H), 3.979-3.945 (m, 2H), 3.704-3.650 (m, 4H), 2.813-2.753 (m, 4H), 2.677-2.548 (m, 4H)。

[0751] 实施例22

[0752] N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

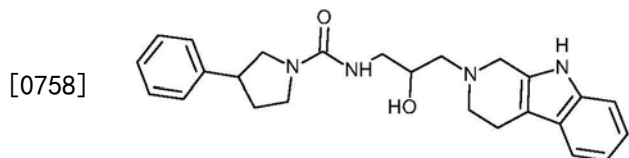


[0754] 按照与实施例20步骤a所述类似的合成方法合成标题化合物,但用1,2,3,4-四氢异喹啉代替3-苯基吡咯烷,然后用胺-1处理。

[0755] LCMS:方法A,1.844min,MS:ES+405.1 (M+1);<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 10.725 (s, 1H), 7.379-7.360 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.286-7.266 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.129-6.887 (m, 6H), 6.790-6.778 (m, 1H), 4.905 (br s, 1H), 4.405 (s, 2H), 3.830-3.679 (m, 3H), 3.503-3.475 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.247-3.105 (m, 2H), 2.825 (br s, 2H), 2.694-2.665 (m, 4H), 2.548 (br s, 2H)。

[0756] 实施例23

[0757] N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)-3-苯基吡咯烷-1-甲酰胺



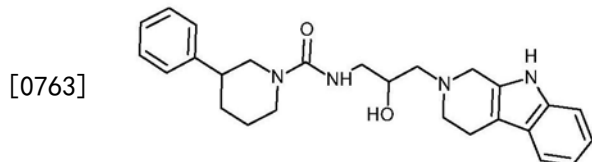
[0759] 按照与实施例20步骤a所述类似的合成方法合成标题化合物,然后用胺-1处理。

[0760] LCMS:方法A,1.934min,MS:ES+419.2 (M+1);<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 10.718 (s, 1H), 7.362-7.195 (m, 7H), 7.024-6.984 (m, 1H), 6.955-6.915 (m, 1H), 6.247-

6.225 (m, 1H), 4.936-4.925 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.807-3.622 (m, 4H), 3.461-3.417 (m, 1H), 3.327-3.039 (m, 5H), 2.854-2.779 (m, 2H), 2.696-2.683 (m, 2H), 2.618-2.536 (m, 2H), 2.157-2.120 (m, 1H), 1.899-1.849 (m, 1H)。

[0761] 实施例24

[0762] N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基)丙基)-3-苯基哌啶-1-甲酰胺

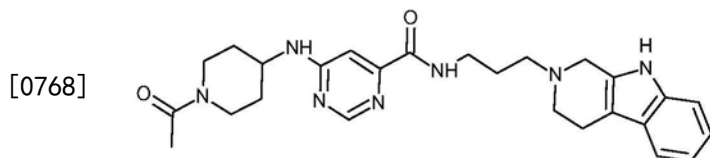


[0764] 按照与实施例20步骤a所述类似的合成方法合成标题化合物,但用3-苯基哌啶代替3-苯基吡咯烷,然后用胺-1处理。

[0765] LCMS:方法B,2.016min,MS:ES+433.3 (M+1);<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:10.733 (s,1H),7.359-7.313 (m,3H),7.278-7.258 (d,J=8.0Hz,1H),7.225-7.189 (t,J=7.2Hz,1H),7.137-7.101 (t,J=7.2Hz,2H),7.022-6.987 (t,J=7.2Hz,1H),6.954-6.918 (t,J=7.2Hz,1H),6.740 (br s,1H),5.288 (br s,1H),3.858-3.795 (m,3H),3.738-3.596 (m,4H),3.184-3.122 (m,2H),2.794-2.781 (m,2H),2.677-2.652 (m,2H),2.608-2.577 (m,2H),2.217-2.155 (m,1H),1.700-1.678 (m,1H),1.493-1.150 (m,3H)。

[0766] 实施例25

[0767] 6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺

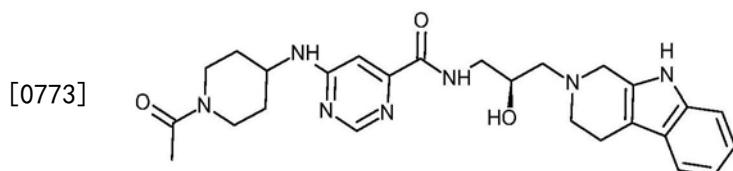


[0769] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架8代替支架A,用3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基)丙烷-1-胺代替胺-1。

[0770] LCMS:方法A,1.546min,MS:ES+476.1 (M+1);<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δppm:8.916 (br s,1H),8.517 (br s,1H),7.768 (br s,1H),7.518-7.499 (m,1H),7.333-7.268 (m,2H),7.180-7.103 (m,3H),5.063 (br s,1H),4.596-4.59 (m,1H),3.858-3.822 (m,1H),3.752 (br s,2H),3.628-3.521 (q,J=6.4Hz,2H),3.271-3.200 (m,1H),2.922-2.854 (m,5H),2.807-2.775 (t,J=6.4Hz,2H),2.136 (s,3H),2.118-2.035 (m,2H),1.969-1.904 (quin,J=6.4Hz,2H),1.461-1.360 (m,2H)。

[0771] 实施例26

[0772] (S)-6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吲哚-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺

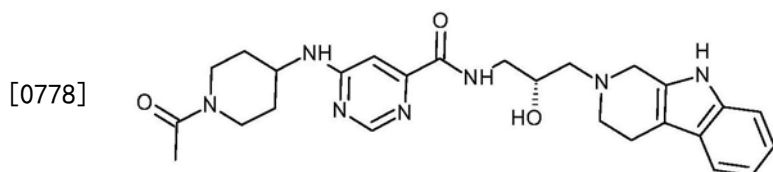


[0774] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架8代替支架A,用(S)-1-氨基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙烷-2-醇(按照与用于合成胺-1相同的方法生成,但在步骤-d中用(R)-缩水甘油代替缩水甘油)代替胺-1。

[0775] LCMS:方法A,1.519min,MS:ES+492.1 (M+1);<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm:8.514 (s,1H),8.484-8.453 (t,J=6.0Hz,1H),8.059 (br s,1H),7.493-7.474 (d,J=7.6Hz,1H),7.337-7.303 (m,2H),7.170-7.095 (m,3H),5.536 (br s,1H),4.597-4.563 (m,1H),4.110-4.076 (m,1H),3.934-3.674 (m,4H),3.505-3.440 (m,1H),3.282-3.213 (m,1H),3.111-3.055 (m,1H),2.935-2.897 (m,2H),2.884-2.785 (m,2H),2.762-2.754 (m,1H),2.675-2.619 (m,1H),2.156-2.050 (m,5H),1.474-1.448 (m,2H)。

[0776] 实施例27

[0777] (R)-6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4-甲酰胺

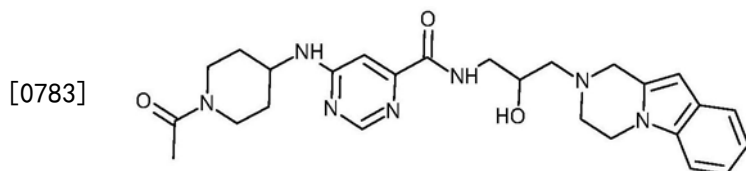


[0779] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架8代替支架A,用(R)-1-氨基-3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶[3,4-b]吡啶-2-基)丙烷-2-醇(按照与用于合成胺-1相同的方法生成,但在步骤d中用(S)-缩水甘油代替缩水甘油)代替胺-1。

[0780] LCMS:方法A,2.182min,MS:ES+492.3 (M+1);<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm:8.528 (br s,1H),8.472-8.443 (t,J=5.6Hz,1H),7.924 (br s,1H),7.502-7.482 (d,J=8.0Hz,1H),7.341-7.265 (m,2H),7.186-7.100 (m,3H),5.374-5.354 (d,J=8.0Hz,1H),4.613-4.579 (m,1H),4.084-4.060 (m,1H),3.920-3.815 (m,2H),3.758-3.703 (m,2H),3.509-3.444 (m,1H),3.283-3.225 (m,1H),3.108-3.053 (m,1H),2.933-2.808 (m,4H),2.786-2.746 (m,1H),2.658-2.601 (m,1H),2.143-2.069 (m,5H),1.507-1.410 (m,2H)。

[0781] 实施例28

[0782] 6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(3-(3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基)-2-羟丙基)嘧啶-4-甲酰胺



[0784] 按照与实施例1所述类似的合成方法合成标题化合物,但用支架8代替支架A,用胺-5代替胺-1。

[0785] LCMS:方法B,1.497min,MS:ES+492.3 (M+1);<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm:

8.774 (s, 1H) , 8.235 (s, 1H) , 7.786-7.767 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.476-7.457 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.377-7.356 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.104-6.996 (m, 3H) , 6.157 (s, 1H) , 5.079-5.067 (d, J=4.8Hz, 1H) , 4.235-4.202 (m, 1H) , 4.098-4.070 (m, 3H) , 3.940-3.764 (m, 4H) , 3.457.3.303 (m, 2H) , 3.204-.3.148 (m, 1H) , 3.068-2.972 (m, 2H) , 2.815-2.760 (m, 1H) , 2.599-2.532 (m, 2H) , 2.012 (s, 3H) , 1.917-1.850 (m, 2H) , 1.378-1.354 (m, 2H) 。

[0786] 生物学

[0787] 使用PRMT5化学发光测定法来测量PRMT5的IC<sub>50</sub>活性。合成生物素化的组蛋白肽并连接到384孔板上。进行化合物系列稀释并加入到测定板中。组蛋白H4单甲基R3抗体获自Abcam。制备每个孔的主混合物,并将人PRMT5/MEP50(在HEK293细胞中表达)在测定缓冲液中稀释至浓度为5ng/μL。将反应孵育并在加入PRMT5/MEP50时缓慢旋转60分钟。除去孔中的上清液,向各孔中加入封闭缓冲液,旋转10分钟。将一抗稀释并加入每个孔中保持60分钟,然后取出并洗涤孔。将辣根过氧化物酶(HRP)偶联的二抗稀释并加入到每个孔中,孵育时间为30分钟。将HRP化学发光底物加入每个孔中。在Flourstar Omega BMG Labtech仪器(Ortenberg,Germany)上读板,并使用Flourstar Omega BMG Labtech软件进行IC<sub>50</sub>分析。

[0788] 结果

[0789]

实施例	PRMT5 IC <sub>50</sub> (nM)
实施例 1	528
实施例 2	771
实施例 3	1692
实施例 4	542
实施例 5	1726



[0790]

实施例	PRMT5 IC <sub>50</sub> (nM)
实施例 6	108
实施例 7	322
实施例 8	3341
实施例 9	148
实施例 10	67
实施例 11	459
实施例 12	86
实施例 13	2039
实施例 14	1634
实施例 15	477
实施例 16	286
实施例 17	8035

实施例	PRMT5 IC <sub>50</sub> (nM)
实施例 18	2052
实施例 19	26874
实施例 20	10516
实施例 21	6191
实施例 22	21048
实施例 23	75720
实施例 24	53689
实施例 25	99
实施例 26	10
实施例 27	158
实施例 28	45

[0791]

[0792] 参考文献

[0793] 1) Chung, J. et al. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) inhibition induces lymphoma cell death through reactivation of the retinoblastoma tumor suppressor pathway and polycomb repressor complex 2 (PRC2) silencing. *J. Biol. Chem.* 288, 35534–35547 (2013).

[0794] 2) Wei, L. et al. Protein arginine methyltransferase 5 is a potential oncoprotein that upregulates G1 cyclins/cyclin-dependent kinases and the phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling cascade. *Cancer Sci.* 103, 1640–1650 (2012).

- [0795] 3) Powers, M.A. et al. Protein arginine methyltransferase 5 accelerates tumor growth by arginine methylation of the tumor suppressor programmed cell death 4. *Cancer Res.* 71, 5579–5587 (2011).
- [0796] 4) Cho, E.C et al. Arginine methylation controls growth regulation by E2F1. *EMBO J.* 31, 1785–1797 (2012).
- [0797] 5) Pal, S. et al. Low levels of miR-92b/96 induce PRMT5 translation and H3R8/H4R3 methylation in mantle cell lymphoma. *EMBO J.* 26, 3558–3569 (2007).
- [0798] 6) Elayne, C.P et al. Selective inhibitor of PRMT5 with in vivo and in vitro potency in MCL models. *Nature chemical biology.* 11, 432–437 (2015).
- [0799] 7) The PRMT5 arginine methyltransferase: many roles in development, cancer and beyond.
- [0800] 8) Stopa N, Krebs JE, Shechter D. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Jun; 72(11): 2041–59. doi:10.1007/s00018-015-1847-9. Review.
- [0801] 9) A TGFβ-PRMT5-MEP50 axis regulates cancer cell invasion through histone H3 and H4 arginine methylation coupled transcriptional activation and repression H Chen<sup>1</sup>, B Lorton<sup>1</sup>, V Gupta<sup>2</sup> and D Shechter<sup>1</sup> *Oncogene* (2017) 36, 373–386; doi:10.1038/onc.2016.205; published online 6 June 2016
- [0802] 10) MTAP deletion confers enhanced dependency on the PRMT5 arginine methyltransferase in cancer cells
- [0803] 11) Gregory V. Kryukov<sup>1</sup> et al.,<sup>2,\*</sup>, *Science* 11 Feb 2016; DOI:10.1126/science.aad5214
- [0804] 12) Targeting methyltransferase PRMT5 eliminates leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia Yanli Jin Ruibao Ren, Jingxuan Pan
- [0805] 13) *J Clin Invest.* 2016; 126(10): 3961–3980. doi:10.1172/JCI85239.
- [0806] 14) Y K Banasavadi-Siddegowda, L Russell, E Frair, V A Karkhanis, T Relation, J Y Yoo, J Zhang, S Sif, J Imitola, R Baiocchi, B Kaur. PRMT5-PTEN molecular pathway regulates senescence and self-renewal of primary glioblastoma neurosphere cells. *ONCOGENE*, 2016; DOI:10.1038/onc.2016.199
- [0807] 15) Protein arginine methyltransferases and cancer Y Yang, MT Bedford *Nature Reviews. Cancer*, 13, 37–50, 2013
- [0808] 16) High Expression of PRMT5 and Cyclin D1 Is Associated With Poor Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (OPSCC) Patients and Is Inversely Associated With p16 Status; Kumar, B. et al. *International Journal of Radiation Oncology* 88, 2, 513–514
- [0809] 17) Karkhanis V, Hu YJ, Baiocchi RA, et al. Versatility of PRMT5-induced methylation in growth control and development [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(12): 633–641
- [0810] 18) Zhang HT, Zhang D, Zha ZG, et al. Transcriptional activation of PRMT5 by NF-Y is required for cell growth and negatively regulated by the PKC/c-Fos

signaling in prostate cancer cells[J].Biochim Biophys Acta,2014,1839(11):1330-1340

[0811] 19) Powers MA, Fay Factor RE, et al. Protein arginine methyltransferase 5 accelerates tumor growth by arginine methylation of the tumor suppressor programmed cell death 4. Cancer Res, 2011, 71(16):5579-5587.

[0812] 20) Yan F, Alinari L, Lustberg ME, et al. Genetic validation of the protein arginine methyltransferase PRMT5 as a candidate therapeutic target in glioblastoma. Cancer Res, 2014, 74(6):1752-1765

[0813] 21) Ibrahim R, Matsubara D, Osman W, et al. Expression of PRMT5 in lung adenocarcinoma and its significance in epithelial-mesenchymal transition. Hum Pathol, 2014, 45(7):1397-1405

[0814] 22) Gu Z, Gao S, Zhang F, et al. Protein arginine methyltransferase 5 is essential for growth of lung cancer cells[J]. Biochem J, 2012, 446(2):235-241.

[0815] 23) Yang F, Wang J, Ren HY, et al. Proliferative role of TRAF4 in breast cancer by upregulating PRMT5 nuclear expression[J]. Tumour Biol, 2015, 36(8):5901-5911

[0816] 24) Pak MG, Lee HW, Roh MS. High nuclear expression of protein arginine methyltransferase-5 is a potentially useful marker to estimate submucosal invasion in endoscopically resected early colorectal carcinoma. Pathol Int, 2015, 65(10):541-548.

[0817] 25) Gu Z, Li Y, Lee P, et al. Protein arginine methyltransferase 5 functions in opposite ways in the cytoplasm and nucleus of prostate cancer cells. PLoS One, 2012, 7(8):e44033.

[0818] 本文引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利均通过引用整体并入本文,其程度如同每个参考文献被单独且具体地指出通过引用并入并且在本文中完整地阐述(在法律允许的最大范围内)。

[0819] 本文使用的所有标题和子标题仅为了方便,不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0820] 除非另有说明,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,并不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表明任何未分段的要素对于本发明的实践是必不可少的。

[0821] 本文中引用和并入专利文献仅是为了方便,并不反映这些专利文献的有效性、可专利性和/或可执行性的任何观点。

[0822] 本发明包括适用的法律所允许的所附段落中所述主题的所有修改和等同物。