



(21)申請案號：111118991

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 20 日

(51)Int. Cl. :

C07C211/28 (2006.01)

C07D213/38 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D231/56 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/4453 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61K31/472 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/05/21 中國大陸 202110560615.X

2021/07/30 中國大陸 202110875453.9

(71)申請人：大陸商上海賽嵐生物科技有限公司 (中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：富興年 (CN) ； 吳海平 (CN) ； 王猛 (CN) ； 米沅 (CN) ； 石慧 (CN) ； 郭劍南 (CN)

(74)代理人：劉法正 ； 尹重君

(56)參考文獻：

CN 110845474A

CN 112533904A

US 2005192286A1

網路文獻 STN

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 156 頁

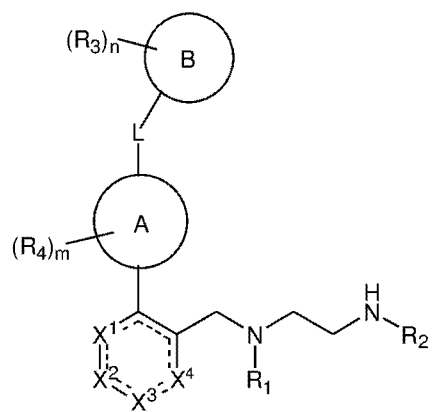
(54)名稱

一類精胺酸甲基轉移酶抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明提供了一類精胺酸甲基轉移酶抑制劑及其用途，具體地，本發明提供了一類可以用作 I 型 PRMT 抑制劑的化合物、其製備方法以及在相關疾病治療中的應用。所述的化合物具有式 I 所示的結構。

特徵化學式：





I852013

【發明摘要】

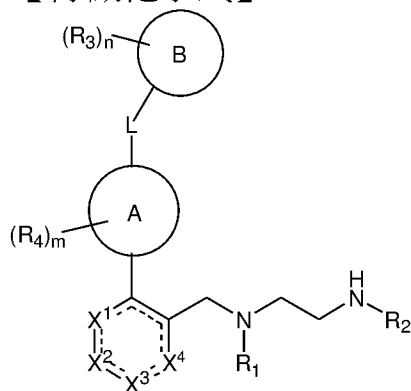
【中文發明名稱】一類精胺酸甲基轉移酶抑制劑及其用途

【中文】

本發明提供了一類精胺酸甲基轉移酶抑制劑及其用途，具體地，本發明提供了一類可以用作 I 型 PRMT 抑制劑的化合物、其製備方法以及在相關疾病治療中的應用。所述的化合物具有式 I 所示的結構。

【指定代表圖】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】一類精胺酸甲基轉移酶抑制劑及其用途

【技術領域】

【0001】 本發明涉及藥物化學和醫藥領域，具體涉及一類I型PRMT抑制劑化合物、其製備方法以及在疾病治療領域的應用。

【先前技術】

【0002】 蛋白質精胺酸甲基化是在細胞質和細胞核中廣泛存在的高豐度翻譯後修飾方式，蛋白質精胺酸甲基轉移酶(PRMTs)家族是參與蛋白質精胺酸甲基化過程的關鍵酶，其主要以S-腺苷甲硫氨酸(SAM)為甲基供體，甲基化修飾蛋白質精胺酸側鏈的氮原子，生成S-腺苷同型半胱氨酸和甲基精胺酸。PRMTs家族包含9種PRMT。根據催化反應類型不同，可將PRMT分為I型(PRMT1\PRMT2\PRMT3\PRMT4\PRMT6\PRMT8)、II型(PRMT5\PRMT9)和III型(PRMT7)。I型PRMT負責非對稱性雙甲基化精胺酸(ADMA)、II型PRMT負責對稱性雙甲基化精胺酸(SDMA)、III型PRMT負責單甲基化精胺酸(MMA)。

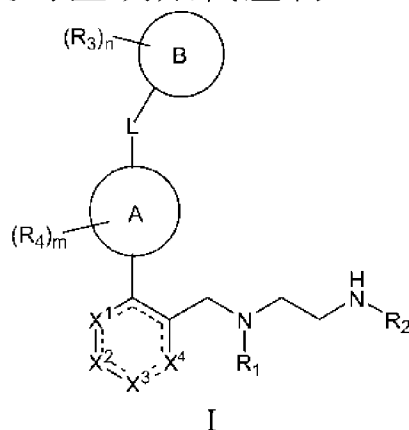
【0003】 目前已有多篇文獻證實I型PRMT的表達異常與多種疾病的發生發展密切相關。如PRMT1被發現在白血病、肺癌、肝癌、胃癌、結腸癌、乳腺癌、胰腺癌、頭頸部腫瘤、前列腺癌、膀胱癌等癌症中發揮致癌功能。在惡性膠質瘤中，發現PRMT2在蛋白水平上高表達，並且與不良預後密切相關。在70%的急性髓性白血病(AML)病人中，都可觀察到PRMT4的表達有至少兩倍的升高。PRMT6被發現在52.6%的胃癌細胞中高表達，並且其表達量

與其底物的修飾水平呈顯著正相關。同時，由於 I 型PRMT主要負責催化精胺酸不對稱二甲基化，體內不對稱二甲基化水平的改變與心血管疾病、糖尿病、腎功能衰竭、哮喘和慢性非阻塞疾病有著密不可分的關係。因此，可以說 I 型PRMT的異常表達與多種疾病的發生發展相關。綜上所述，開發新型PRMT抑制劑分子具有重要的意義。

【發明內容】

【0004】 本發明的目的是提供一種新型PRMT抑制劑分子。

【0005】 本發明的第一方面，提供了一種如下式I所示的化合物，或其藥學上可接受的鹽或氘代產物：



【0006】 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自獨立地選自下組：CR、NR或N；虛線為化學鍵或無；

【0007】 A環選自下組：取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的4-8員碳環、取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的4-8員雜環；

【0008】 B環選自下組：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或

未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳環、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的3-12員的雜環、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-6-10員芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環、取代或未取代的 C_2-C_{10} 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10} 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；

【0009】 m和n各自獨立地選自下組：0、1、2、3、4、5或6；

【0010】 L選自下組：化學鍵，或-O-、 $-(CHR^6)_p-$ 、 $-CHR^6-O-$ 、 $-CHR^6-C(O)-$ 、羰基、S、-NH-、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-COO-$ 、 $-O-S(O)_2-$ 、 $-COO-CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-S(O)_2-$ ，或L不存在；

【0011】 p選自下組：1、2或3；

【0012】 R^1 和 R^2 各自獨立地選自下組：H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_6 環烷基；

【0013】 R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環、取代或未取代的 C_2-C_{10} 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10} 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未

取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；

【0014】 R為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的4-7員的雜環、取代或未取代的- C_1-C_6 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環、取代或未取代的 C_2-C_{10} 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10} 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；

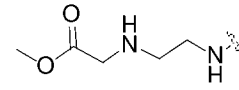
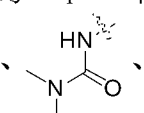
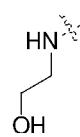
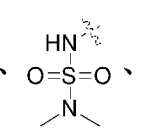
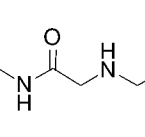
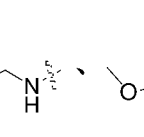
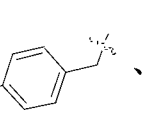
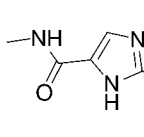
【0015】 或兩個位於相鄰環原子上的R與其相連的環原子共同構成取代或未取代的5-11員碳環或雜環，所述的環為部分不飽和或飽和的；較佳地，所述的碳環或雜環為5-9員碳環或雜環，更優選為5-7員碳環或雜環(所述的碳環或雜環為飽和、部分不飽和或芳香性的)；

【0016】 R^4 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的- C_1-C_6 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環、取代或未取代的 C_2-C_{10} 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10} 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未

取代的C₁-C₆醯胺基、取代或未取代的C₁-C₄烷基-S(O)₂-、取代或未取代的C₁-C₄烷基-SO-

【0017】 或兩個位於相同或相鄰環原子上的R⁴與其相連的環原子共同構成取代或未取代的3-11員碳環或雜環，所述的環為部分不飽和環、飽和環或芳香性環；

【0018】 R⁶為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、醯基磺醯基、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₁-C₆烷基胺基；

【0019】 除非特別說明，上述各式中，所述的取代指對應基團上的氫原子被一個或多個選自下組的取代基所取代：氘、氚、鹵素、羥基、羧基、巯基、苄基、氧(=O)、C₁-C₁₂烷氧基羰基、C₁-C₆醛基、胺基、C₁-C₆醯胺基、硝基、氰基、未取代或鹵代的C₁-C₆烷基、C₂-C₁₀烯基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-胺基、C₁-C₆烷基-磺醯胺基、C₁-C₆烷基-脲基、C₁-C₆烷基-S-、C₆-C₁₀芳基、五員或六員雜芳基、五員或六員非芳香性雜環基、五員或六員非芳香性雜環基-(CH₂)-、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(五員或六員雜芳基)、-NH-(C₆-C₁₀芳基)、-NH-(五員或六員雜芳基)、C₁-C₁₂烷基胺基羰基、未取代或鹵代的C₂-C₁₀醯基、磺醯基(-SO₂-OH)、磺醯胺基(-SO₂-NH₂)、磷醯基(-PO₃-OH)、未取代或鹵代的C₁-C₄烷基-S(O)₂-、未取代或鹵代C₁-C₄烷基-SO-、、、、、、、、；各式中，雜環或雜芳環中具有1-3個選自下組的雜原子：N、S或O；各個芳基、雜

芳基、雜環基可以各自獨立地被1-3個選自下組的取代基取代：氬、氙、鹵素、羥基、羧基、巯基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基。

【0020】 在另一優選例中，所述的芳香環、芳香性環或芳香體系包括芳香環的常規互變異構體，如吡啶酮、苯并咪唑、苯并吡唑等。

【0021】 在另一優選例中， X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中至少一個為N。

【0022】 在另一優選例中，所述的環為芳香性環。

【0023】 在另一優選例中，所述的兩個位於相鄰環原子上的R與其相連的環原子共同構成取代或未取代的5-11員碳環或雜環，且所述的環與環共同構成芳香環系。

【0024】 在另一優選例中，當B環為H時，所述的m為2、3、4、5或6；且至少兩個相同或相鄰環原子上的 R^4 與其相連的環原子共同構成取代或未取代的5-11員碳環或雜環（所述的環為部分不飽和環、飽和環或芳香性環）。

【0025】 在另一優選例中，L選自下組：化學鍵，或-O-、 $-(CHR^6)_p-$ 、 $-CHR^6-O-$ 、 $-CHR^6-C(O)-$ 、羰基、S、-NH-、 $-NHC(O)-$ 、 $-COO-$ 、 $-COO-CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-S(O)_2-$ ，或L不存在。

【0026】 在另一優選例中，所述的 R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-10員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中

的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_8 碳環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $SO-$ ；和/或

【0027】 R為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-10員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_8 碳環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $SO-$ ；或兩個位於相鄰環原子上的R與其相連的碳原子共同構成取代或未取代的5-9員碳環或雜環，所述的環為部分不飽和、飽和或芳香性的；和/或

【0028】 在另一優選例中， R^4 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-7員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_8 碳環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10}

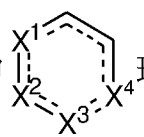
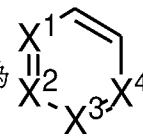
酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；或兩個位於相鄰環原子上的 R^4 與其相連的碳原子共同構成取代或未取代的5-9員碳環或雜環，所述的環為部分不飽和或飽和的。

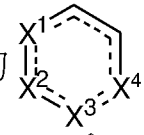
【0029】 在另一優選例中，所述的B環選自下組：H，或取代或未取代的苯基、取代或未取代的5-10員雜芳環、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的3-12員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環。

【0030】 在另一優選例中，所述的 R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-10員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；和/或

【0031】 R為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；或兩個位於相鄰環原子上的R與其相連的環原子共同構成取代或未取代的5-7員碳環或雜環；和/或

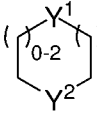
【0032】 R^4 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 碳環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10} 酯基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2$ -、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；或兩個位於相鄰環原子上的 R^4 與其相連的碳原子共同構成取代或未取代的 5-9 員碳環或雜環，所述的環為部分不飽和或飽和的。

【0033】 在另一優選例中，所述的  環為 。

【0034】 在另一優選例中，所述的  環選自下組：、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或 。

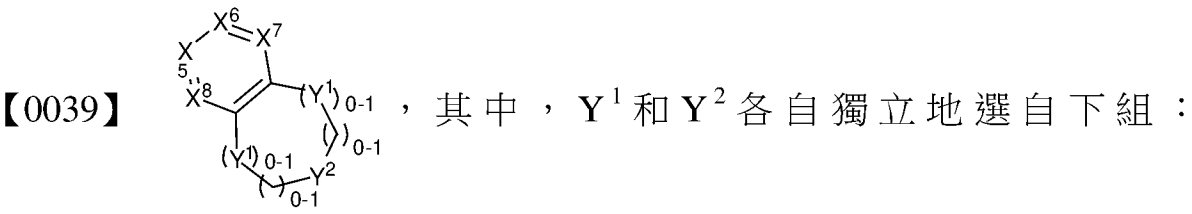
【0035】 在另一優選例中，所述的 B 環選自下組：取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的 5-12 員雜芳基、取代或未取代的含有 1-3 個選自氧、硫和氮中的雜原子的 4-12 員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環。

【0036】 在另一優選例中，所述的 A 環選自下組：

【0037】 ，其中， Y^1 和 Y^2 各自獨立地選自下組： CHR^6

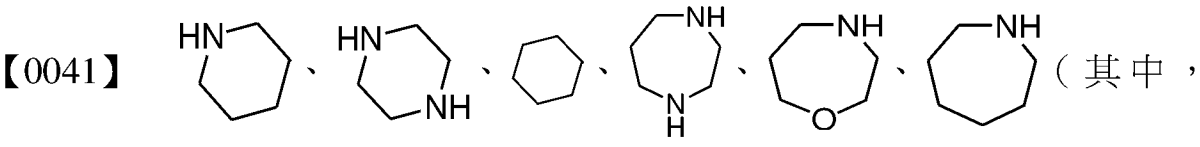
或 NR^6 ；0-2 指碳原子數可以為 0、1 或 2；且所述的 L-B 結構可以位於 Y^1 、 Y^2 或其他環原子上（優選位於 Y^1 、 Y^2 上）；

【0038】 或所述的 A 環與 2 個 R^4 共同構成選自下組的基團：



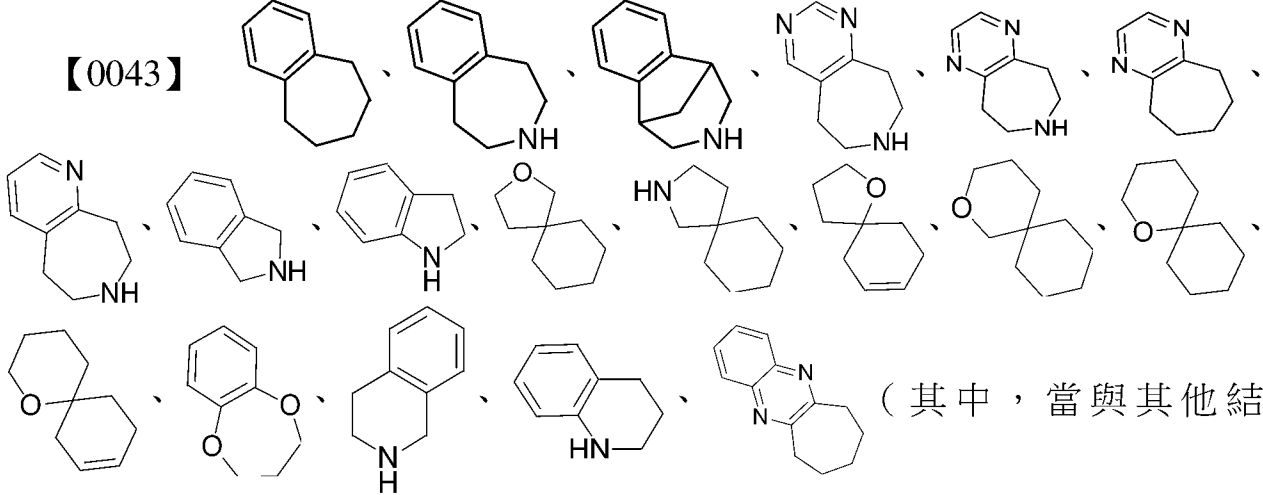
CHR⁶、O或NR⁶; X⁵、X⁶、X⁷和X⁸各自獨立地選自下組: CR⁶或N。

【0040】 在另一優選例中,所述的A環為取代或未取代的選自下組的基團:



當與其他結構片段或者取代基相連的連接位點為NH時,NH上的氫原子失去從而形成連接位點);

【0042】 或所述的A環與2個R⁴共同構成選自取代或未取代的下組的基團:

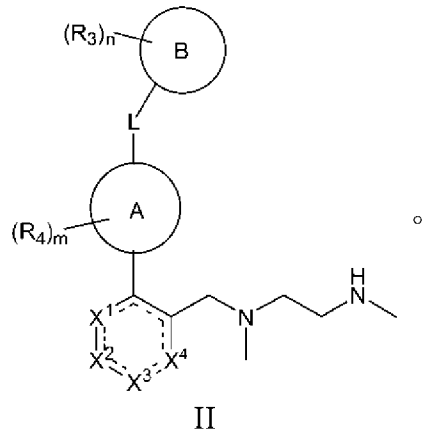


構片段或者取代基相連的連接位點為NH時,NH上的氫原子失去從而形成連接位點)。

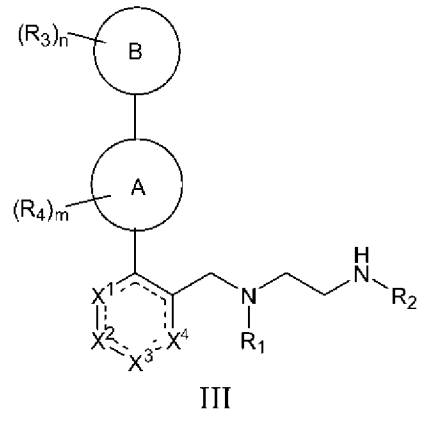
【0044】 在另一優選例中,所述的A環上的取代基選自下組的基團: H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羰基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆

烷基胺基、取代或未取代的C₃-C₈碳環、取代或未取代的C₂-C₆醯基、取代或未取代的C₂-C₁₀酯基、取代或未取代的C₁-C₆醯胺基、取代或未取代的C₁-C₄烷基-S(O)₂-。

【0045】 在另一優選例中，所述的化合物具有如下式II所示的結構：



【0046】 在另一優選例中，所述的化合物具有如下式III所示的結構：



【0047】 其中，

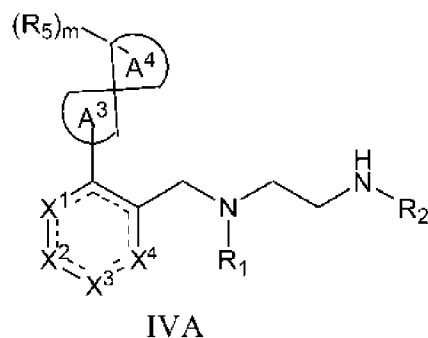
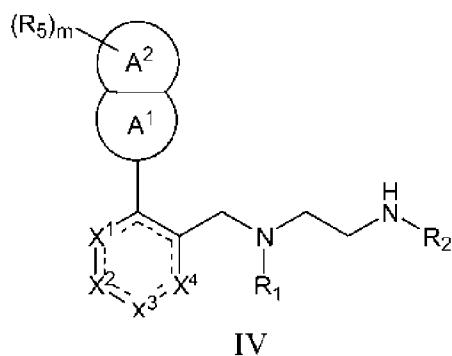
【0048】 A環選自下組：取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的4-8員碳環、取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的4-8員雜環；

【0049】 B環選自下組：取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的3-12員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環；

【0050】 較佳地， R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2$ -、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；

【0051】 較佳地， R^4 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-7員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_8 碳環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2$ -、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-。

【0052】 在另一優選例中，所述的化合物具有如下式IV所示的結構：



【0053】 其中，

【0054】 A^1 環選自下組：取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的5-8員碳環、取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的5-8員雜環；

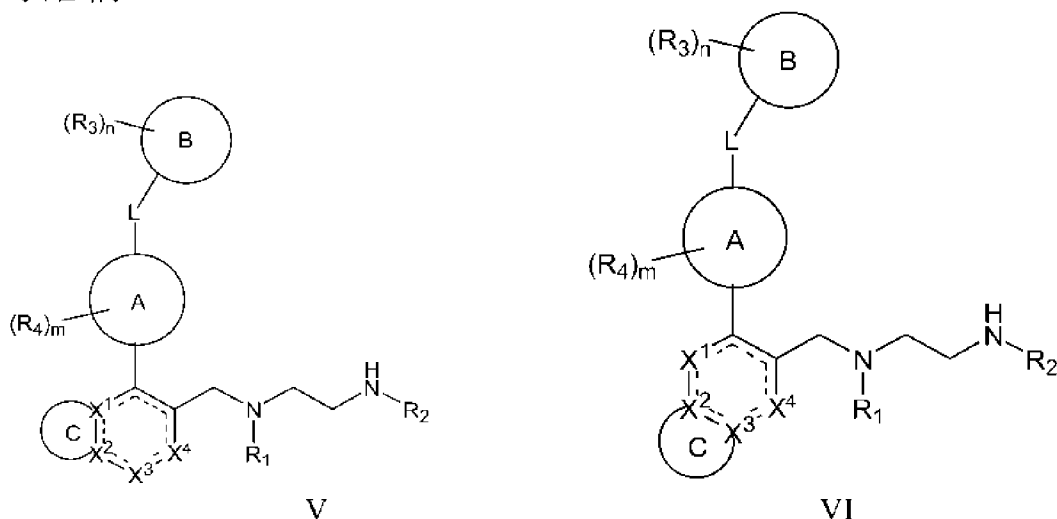
【0055】 A^2 環選自下組：取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環；且 A^2 環和 A^1 環稠合；

【0056】 A^3 環和 A^4 環各自獨立地選自下組：取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的5-8員碳環、取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的3-8員雜環；

【0057】 m 為0、1、2、3或4； R^5 選自下組：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基或雜芳氧基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳胺基或雜芳胺基，取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2-$ 、

取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基-SO-；且 R^5 可以位於 A^1 環、 A^2 環、 A^3 環或 A^4 環上。

【0058】 在另一優選例中，所述的化合物具有如下式V或式VI所示的結構：



【0059】 其中，C環為取代或未取代的苯基、取代或未取代的5-7員雜環基、或取代或未取代的5-6員雜芳基；

【0060】 A環選自下組：取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的5-6員碳環、取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的4-8員雜環；

【0061】 B環選自下組：取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的4-12員的雜環、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 碳環；

【0062】 較佳地， R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_2 - C_6 醯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 酯基、取

代或未取代的 C_1-C_4 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；

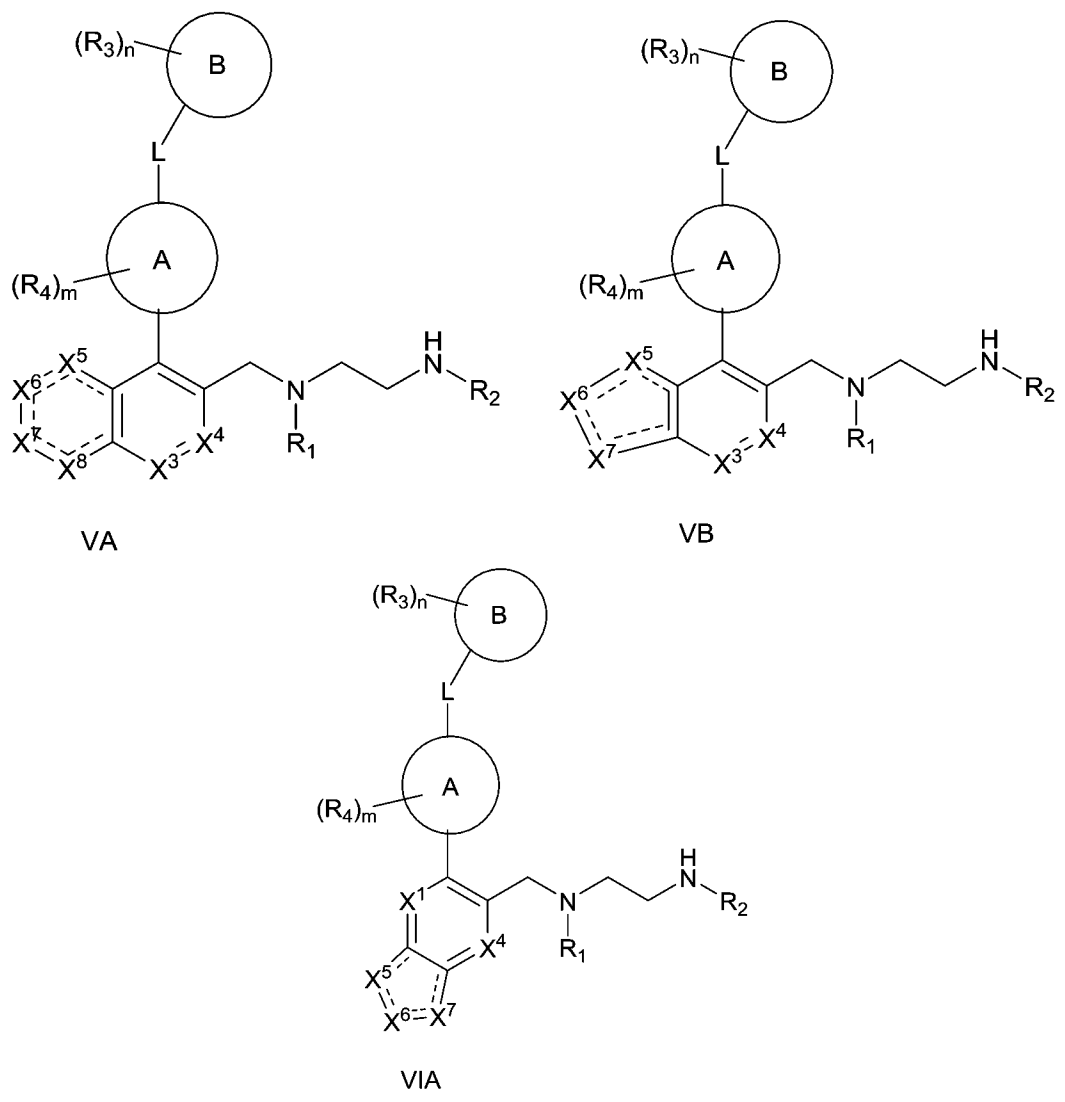
【0063】 較佳地， R^4 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的 5-7 員雜芳基、取代或未取代的含有 1-3 個選自氧、硫和氮中的雜原子的 5-7 員的雜環、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_8 碳環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-。

【0064】 在另一優選例中，所述的 C 環選自下組：苯環、5-7 員雜芳環、5-7 員飽和或部分不飽和雜環。

【0065】 在另一優選例中，所述的 A 環選自下組：取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的 5-6 員碳環、取代或未取代的飽和或部分不飽和（非芳香）的 5-7 員雜環。

【0066】 在另一優選例中，所述的 B 環選自下組：取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的 5-7 員雜芳基、取代或未取代的含有 1-3 個選自氧、硫和氮中的雜原子的 4-12 員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環。

【0067】 在另一優選例中，所述的式 I 化合物具有如下式所示的結構：



【0068】 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 各自獨立地選自下組： $C(R)_2$ 、NR、CR或N；虛線為化學鍵或無。

【0069】 本發明的第二方面，提供了一種藥物組合物，所述的藥物組合物含有治療有效量的如本發明第一方面所述的式I化合物、或其可藥用的鹽，以及一種或多種可藥用的載體、賦形劑、佐劑、輔料和/或稀釋劑。

【0070】 本發明的第三方面，提供了一種如本發明第一方面所述的式I化合物、或其可藥用鹽在製備治療或預防與PRMT相關的疾病的藥物組合物中的用途；較佳地，所述的PRMT為I型PRMT。

【0071】 在另一優選例中，所述的疾病選自下組：腫瘤、心血管疾病、神經退行性疾病、瘧疾、艾滋病、痛風、糖尿病、腎功能衰竭、慢性肺部疾病、眼咽型肌營養不良、可卡因成癮、肺動脈高壓疾病、肌萎縮側索硬化症、酒精性肝硬化。

【0072】 在另一優選例中，所述的腫瘤選自腦癌、成膠質細胞瘤、白血病、淋巴瘤、Bannayan-Zonana綜合症、考登病、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、維爾姆斯瘤、尤因肉瘤、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、成神經管細胞瘤、結腸癌、胃癌、膀膚癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞瘤和甲狀腺癌中的任一種。

【0073】 應理解，在本發明範圍內中，本發明的上述各技術特徵和在下文(如實施例)中具體描述的各技術特徵之間都可以互相組合，從而構成新的或優選的技術方案。限於篇幅，在此不再一一累述。

【實施方式】

【0074】 本發明人通過廣泛而深入的研究，首次意外地發現一類具有PRMT抑制作用的化合物。在此基礎上完成了本發明。

【0075】 術語

【0076】 在本發明中，所述鹵素為F、Cl、Br或I。

【0077】 在本發明中，除非特別指出，所用術語具有本領域技術人員公知的一般含義。本發明中，如果沒有特別指明，所有化學式意在涵蓋可能的任何光學或幾何異構體（例如R型、S型或外消旋體，或者烯烴的順反異構體等）。

【0078】 在本發明中，術語“C₁-C₆烷基”是指具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，非限制性地包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基和己基等；優選乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基和第三丁基。

【0079】 在本發明中，術語“C₁-C₆烷氧基”是指具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基和丁氧基等。

【0080】 在本發明中，術語“C₂-C₆烯基”是指具有2至6個碳原子的含有一個雙鍵的直鏈或支鏈烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基和己烯基等。

【0081】 在本發明中，術語“C₂-C₆炔基”是指具有2至6個碳原子的含有一個三鍵的直鏈或支鏈炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、異丁炔基、戊炔基和己炔基等。

【0082】 在本發明中，術語“C₃-C₁₀環烷基”是指在環上具有3至10個碳原子的環狀烷基，非限制性地包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基和環癸基等。術語“C₃-C₈環烷基”、“C₃-C₇環烷基”、和“C₃-C₆環烷基”具有類似的含義。

【0083】 在本發明中，術語“C₃-C₁₀環烯基”是指在環上具有3至10個碳原子的環狀烯基，非限制性地包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基和環癸基烯等。術語“C₃-C₇環烯基”具有類似的含義。

【0084】 在本發明中，術語“C₁-C₁₂烷氧羰基”是指在烷基鏈上具有1至12個碳原子的烷氧羰基，非限制性地包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、第三丁氧羰基、苄氧羰基等。

【0085】 在本發明中，術語“C₁-C₁₂烷胺基羰基”是指在烷基鏈上具有1至12個碳原子的烷胺基羰基，非限制性地包括甲胺基羰基、乙胺基羰基、丙胺基羰基、異丙胺基羰基、第三丁胺基羰基、苄胺基羰基、二甲胺基羰基等。

【0086】 在本發明中，術語“C₅-C₉呋喃糖基”是指在具有5至9個碳原子的呋喃糖基，其中糖基的1位與主鏈相連，非限制性地包括呋喃核糖基、呋喃脫氧核糖基、呋喃半乳糖基等。

【0087】 在本發明中，術語“C₅-C₉吡喃糖基”是指具有5至9個碳原子的吡喃糖基，其中糖基的1位與主鏈相連，非限制性地包括吡喃葡萄糖基、吡喃葡萄糖醛酸糖基、吡喃鼠李糖基、吡喃半乳糖基、吡喃甘露糖基、吡喃木糖基等。

【0088】 在本發明中，術語“芳環”或“芳基”具有相同的含義，優選地“芳基”為“C₆-C₁₂芳基”或“C₆-C₁₀芳基”。術語“C₆-C₁₂芳基”是指在環上不含雜原子的具有6至12個碳原子的芳香族環基，如苯基、萘基等。術語“C₆-C₁₀芳基”具有類似的含義。

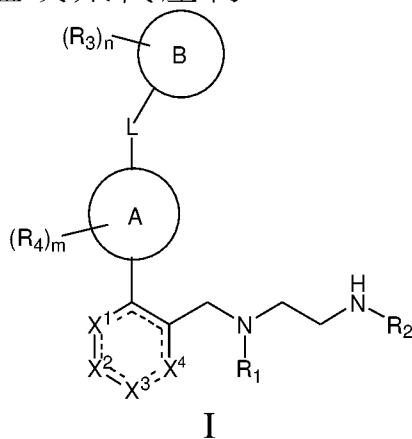
【0089】 在本發明中，術語“芳香雜環”或“雜芳基”具有相同的含義，指包含一個到多個雜原子的雜芳族基團。這裡所指的雜原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環。雜芳基可以是任選取代的或未取代的。

【0090】 在本發明中，術語“3-12員雜環基”是指在環上含有1~3個選自氧、硫和氮中的雜原子的飽和或不飽和的3-12員環基，例如二氧雜環戊基等。術語“3-7員雜環基”具有類似的含義。

【0091】 在本發明中，術語“取代”指特定的基團上的一個或多個氫原子被特定的取代基所取代。特定的取代基為在前文中相應描述的取代基，或各實施例中所出現的取代基。除非特別說明，某個取代的基團可以在該基團的任何可取代的位點上具有一個選自特定組的取代基，所述的取代基在各個位置上可以是相同或不同的。環狀取代基，例如雜環烷基，可以與另一個環相連，例如環烷基，從而形成螺二環系，例如，兩個環具有一個共用碳原子。本領域技術人員應理解，本發明所預期的取代基的組合是那些穩定的或化學上可實現的組合。所述取代基例如(但並不限於)： C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3-至12-員雜環基，芳基、雜芳基、鹵素、羥基、羧基($-COOH$)、 C_{1-8} 醛基、 C_{2-10} 醯基、 C_{2-10} 酯基、 C_1-C_{12} 烷氧羰基、胺基、烷氧基、 C_{1-10} 磺醯基等。

【0092】 **PRMT抑制劑化合物**

【0093】 本發明中提供了一類具有PRMT抑制活性的化合物，或其藥學上可接受的鹽或氘代產物：



【0094】 其中，各基團的定義如上文中所述。本發明中，優選的化合物具有如實施例化合物P001-P448任一所示的結構。

【0095】 **藥物組合物和施用方法**

【0096】 由於本發明化合物具有優異的I型PRMT抑制的活性，因此本發明化合物及其各種晶型，藥學上可接受的無機或有機鹽，水合物或溶劑合物，以及含有本發明化合物為主要活性成分的藥物組合物可用於治療、預防以及緩解由於PRMT的活性或表達量異常引起的相關疾病。

【0097】 本發明的藥物組合物包含安全有效量範圍內的本發明化合物或其藥理上可接受的鹽及藥理上可以接受的賦形劑或載體。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明顯改善病情，而不至於產生嚴重的副作用。通常，藥物組合物含有1-2000mg本發明化合物/劑，更佳地，含有5-500mg本發明化合物/劑。較佳地，所述的“一劑”為一個膠囊或藥片。

【0098】 “藥學上可以接受的載體”指的是：一種或多種相容性固體或液體填料或凝膠物質，它們適合於人使用，而且必須有足夠的純度和足夠低的毒性。“相容性”在此指的是組合物中各組分能和本發明的化合物以及它們之間相互摻和，而不明顯降低化合物的藥效。藥學上可以接受的載體部分例子有纖維素及其衍生物(如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素鈉、纖維素乙酸酯等)、明膠、滑石、固體潤滑劑(如硬脂酸、硬脂酸鎂)、硫酸鈣、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄欖油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化劑(如吐溫®)、潤濕劑(如十二烷基硫酸鈉)、著色劑、調味劑、穩定劑、抗氧化劑、防腐劑、無熱原水等。

【0099】 本發明化合物或藥物組合物的施用方式沒有特別限制，代表性的施用方式包括(但並不限於)：口服、瘤內、直腸、腸胃外(靜脈內、肌肉內或皮下)、和局部給藥。

【0100】 用於口服給藥的固體劑型包括膠囊劑、片劑、丸劑、散劑和顆粒劑。在這些固體劑型中，活性化合物與至少一種常規惰性賦形劑(或載體)混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或與下述成分混合：(a) 填料或增容劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸；(b) 黏合劑，例如，羥甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯膠；(c) 保濕劑，例如，甘油；(d) 崩解劑，例如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、藻酸、某些複合矽酸鹽、和碳酸鈉；(e) 緩溶劑，例如石蠟；(f) 吸收加速劑，例如，季胺化合物；(g) 潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯；(h) 吸附劑，例如，高嶺土；和(i) 潤滑劑，例如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉，或其混合物。膠囊劑、片劑和丸劑中，劑型也可包含緩衝劑。

【0101】 固體劑型如片劑、糖丸、膠囊劑、丸劑和顆粒劑可採用包衣和殼材製備，如腸衣和其它本領域公知的材料。它們可包含不透明劑，並且，這種組合物中活性化合物或化合物的釋放可以延遲的方式在消化道內的某一部分中釋放。可採用的包埋組分的實例是聚合物質和蠟類物質。必要時，活性化合物也可與上述賦形劑中的一種或多種形成微膠囊形式。

【0102】 用於口服給藥的液體劑型包括藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿或酏劑。除了活性化合物外，液體劑型可包含本領域中常規採用的惰性稀釋劑，如水或其它溶劑，增溶劑和乳化劑，例知，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺以及油，特別是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油或這些物質的混合物等。

【0103】 除了這些惰性稀釋劑外，組合物也可包含助劑，如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、矯味劑和香料。

【0104】 除了活性化合物外，懸浮液可包含懸浮劑，例如，乙氧基化異十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脫水山梨醇酯、微晶纖維素、甲醇鋁和瓊脂或這些物質的混合物等。

【0105】 用於腸胃外注射的組合物可包含生理上可接受的無菌含水或無水溶液、分散液、懸浮液或乳液，和用於重新溶解成無菌的可注射溶液或分散液的無菌粉末。適宜的含水和非水載體、稀釋劑、溶劑或賦形劑包括水、乙醇、多元醇及其適宜的混合物。

【0106】 用於局部給藥的本發明化合物的劑型包括軟膏劑、散劑、貼劑、噴射劑和吸入劑。活性成分在無菌條件下與生理上可接受的載體及任何防腐劑、緩衝劑，或必要時可能需要的推進劑一起混合。

【0107】 本發明化合物可以單獨給藥，或者與其他藥學上可接受的化合物聯合給藥。在一些優選的實施方式中，本發明的化合物可以與其他小分子化合物一同形成PROTAC，或者與其他大分子化合物例如單抗共同形成ADC施用。

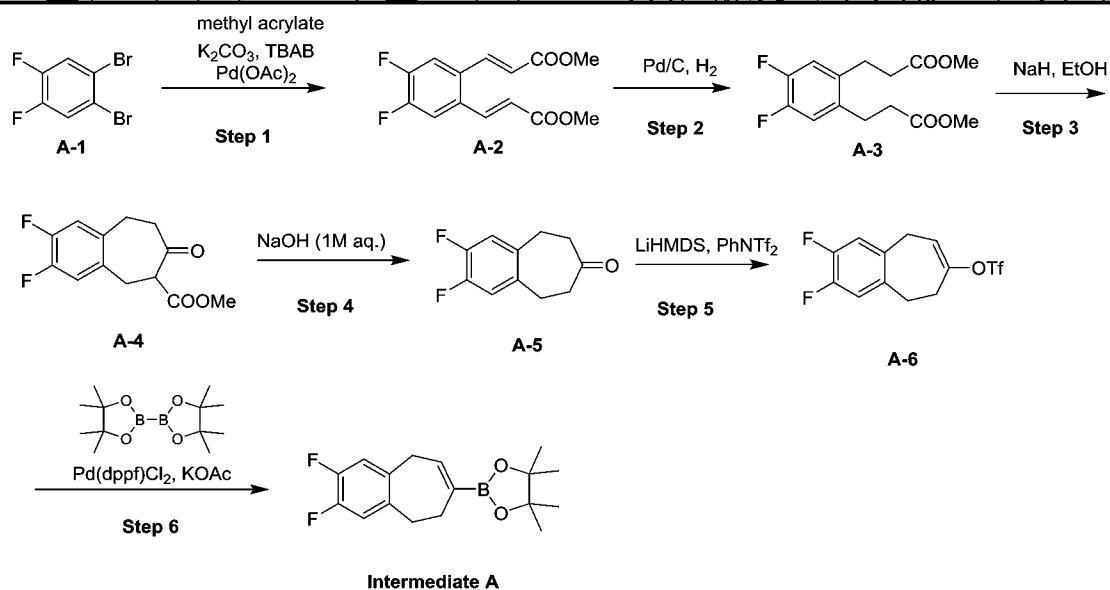
【0108】 使用藥物組合物時，是將安全有效量的本發明化合物適用於需要治療的哺乳動物(如人)，其中施用時劑量為藥學上認為的有效給藥劑量，對於60kg體重的人而言，日給藥劑量通常為1~2000mg，優選5~500mg。當然，具體劑量還應考慮給藥途徑、病人健康狀況等因素，這些都是熟練醫師技能範圍之內的。

【0109】 下面結合具體實施例，進一步闡述本發明。應理解，這些實施例僅用於說明本發明而不用於限制本發明的範圍。下列實

施例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，或按照製造廠商所建議的條件。除非另外說明，否則百分比和份數按重量計算。

【0110】 通用合成方法：

【0111】 中間體合成1：2-(2,3-二氟-6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (中間體A)的合成：



【0112】 步驟 1: 將1,2-二溴-4,5-二氟苯 (**A-1**) (2.0克, 7.36毫莫耳)和丙烯酸甲酯(1.90克, 22.1毫莫耳, 1.99毫升)溶在二甲基甲醯胺 (10毫升)中，加四丁基溴化銨 (2.37克, 7.36毫莫耳), 碳酸鉀 (2.54克, 18.4毫莫耳)，反應液用氮氣置換1分鐘，加醋酸鈮 (33.03毫克, 147微莫耳)。反應液在80攝氏度攪拌16小時。反應液抽濾，濾餅用乙酸乙酯 (50毫升)洗3次，有機層用水(100毫升)洗, 硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽，15%乙酸乙酯在石油醚中)得白色固體化合物(2E，2'E)-二甲基3,3'-(4,5-二氟-1,2-亞苯基)二丙烯酸酯 (**A-2**) (6.0克，

21.26毫莫耳, 96.3% 產率) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.93 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 6.31 (d, 2H), 3.85 (s, 6H)

【0113】 **步驟2:** 將(2E, 2'E)-二甲基3,3'-(4,5-二氟-1,2-亞苯基)二丙烯酸酯(A-2) (6.0克, 21.3毫莫耳)溶在甲醇(150毫升)中, 加鈀/碳(1.0克, 10%)反應液減壓除氣用氫氣置換多次。反應液在氫氣球氛圍下反應攪拌16小時。反應液墊矽藻土抽濾, 濾餅用乙酸乙酯(50毫升)沖洗3次。濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽, 15%乙酸乙酯在石油醚中)得無色油狀化合物3,3'-(4,5-二氟-1,2-亞苯基)二丙酸二甲酯(A-3) (5.8克, 20.26毫莫耳, 95.31%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.98 (t, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.94 (t, 4H), 2.61 (t, 4H);

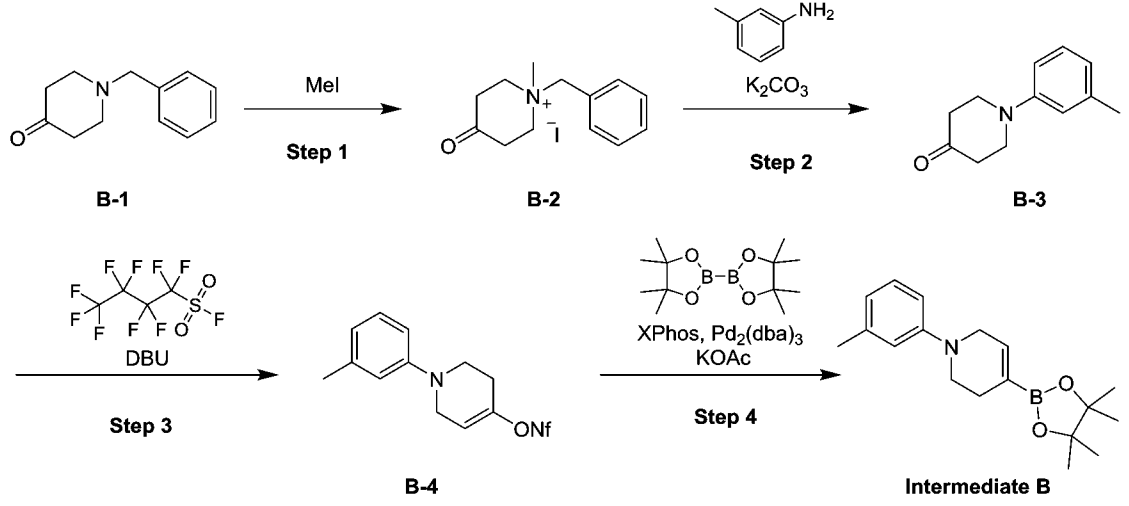
【0114】 **步驟3:** 在95攝氏度將3,3'-(4,5-二氟-1,2-亞苯基)二丙酸二甲酯(A-3) (1.0克, 3.49毫莫耳)的二甲苯(5毫升)溶液攪拌條件下緩慢滴加到NaH (209.59毫克, 5.24毫莫耳, 60%純度)在二甲苯(5毫升)的懸濁液中, 每加1毫升的3,3'-(4,5-二氟-1,2-亞苯基)二丙酸二甲酯(A-3)二甲苯溶液滴加一滴無水乙醇。滴加完成反應溫度升至115攝氏度, 在此溫度繼續反應1.5小時。6個反應平行設置。LC-MS 檢測反應完成, 目標產物生成。合併6個反應用冰水(30毫升)和1M鹽酸水溶液(30毫升)淬滅, 用乙酸乙酯(40毫升)萃取3次。有機層硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾得黃色油狀粗品2,3-二氟-7-氧代-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-6-羧酸甲酯(A-4) (5.3克)不需純化直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z=254.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 268.8 $[\text{M}+14]^+$;

【0115】 **步驟 4:** 將 2,3-二氟-7-氧代-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-6-羧酸甲酯 (**A-4**) (5.3 克, 20.85 毫莫耳) 溶在乙醇 (60 毫升) 中, 加氫氧化鈉 (1 M 水溶液, 62.5 毫升), 反應液在 90 攝氏度反應 2 小時。LC-MS 檢測反應完成, 目標產物生成。反應液減壓濃縮至乾, 用乙酸乙酯 (30 毫升) 稀釋, 用水 (30 毫升) 洗, 有機層無水硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化 (二氧化矽, 12% 乙酸乙酯在石油醚中) 得黃色固體化合物 2,3-二氟-8,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7(6H)-酮 (**A-5**) (2.6 克, 13.2 毫莫耳, 兩步收率 78.9%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.06 (t, 2H), 2.78-2.95 (m, 4H), 2.53-2.69 (m, 4H),

【0116】 **步驟 5:** 將 2,3-二氟-8,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7(6H)-酮 (**A-5**) (1.0 克, 5.10 毫莫耳) 溶在四氫呋喃 (10 毫升) 中, 零下 70 攝氏度加雙(三甲矽基)胺基鋰 (1 M 四氫呋喃溶液, 5.61 毫升), 氮氣保護下在零下 70 攝氏度反應 1 小時, 零下 70 攝氏度加 N-苯基雙(三氟甲磺基)亞胺 (2.00 克, 5.61 毫莫耳), 反應液在緩慢升至室溫 15 小時。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1, R_f = 0.8) 檢測反應完成。反應液用水 (25 毫升) 淬滅, 用乙酸乙酯 (15 毫升) 萃取 3 次。有機層硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化 (二氧化矽, 5% 乙酸乙酯在石油醚中) 得無色油狀化合物 2,3-二氟-6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基三氟甲磺酸酯 (**A-6**) (1.27 克, 3.87 毫莫耳, 75.91% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 6.87-7.09 (m, 2H), 5.89-5.97 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 2H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H);

【0117】 步驟 6: 將2,3-二氟-6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基三氟甲磺酸酯 (A-6) (1.27克, 3.87毫莫耳) 和雙聯噸哪醇硼酸酯 (1.08克, 4.26毫莫耳) 溶在二氧六環(20毫升)中 加醋酸鉀 (1.14克, 11.61毫莫耳), 1,1-雙(二苯基磷)二茂鐵氯化鈦 (283.09毫克, 386.89微莫耳), 反應液用氮氣置換1分鐘。反應液在氮氣保護下 100攝氏度攪拌16小時。TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1, $R_f=0.8$) 檢測原料消耗完全, 有新點生成。反應液冷卻至室溫, 用水(20毫升)稀釋, 用乙酸乙酯 (20毫升)萃取3次。有機層硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽, 3%乙酸乙酯在石油醚中)得黃色固體化合物2-(2,3-二氟-6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (中間體A) (880毫克, 2.87毫莫耳, 74.3%產率)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.95 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.54-6.69 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 2H), 2.87-3.01 (m, 2H), 2.29-2.54 (m, 2H), 1.25 (s, 12H)

【0118】 中間體合成2：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼硼烷-2-基)-1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶(中間體B)的合成：



【0119】 **步驟 1:** 將1-苄基哌啶-4-酮 (B-1) (100克, 528毫莫耳, 1.0 當量.) 溶在丙酮(700毫升)中, 加碘甲烷(90.0克, 634毫莫耳, 39.5毫升, 1.2 當量.) 反應液在20攝氏度攪拌16小時。白色固體析出。反應液抽濾, 濾餅用乾燥的丙酮(200毫升)沖洗2次, 收集濾餅減壓濃縮至乾得類白色固體 1-苄基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-碘化物 (B-2) (297克, 897毫莫耳, 84.86% 產率) 不需純化直接用於下一步反應。

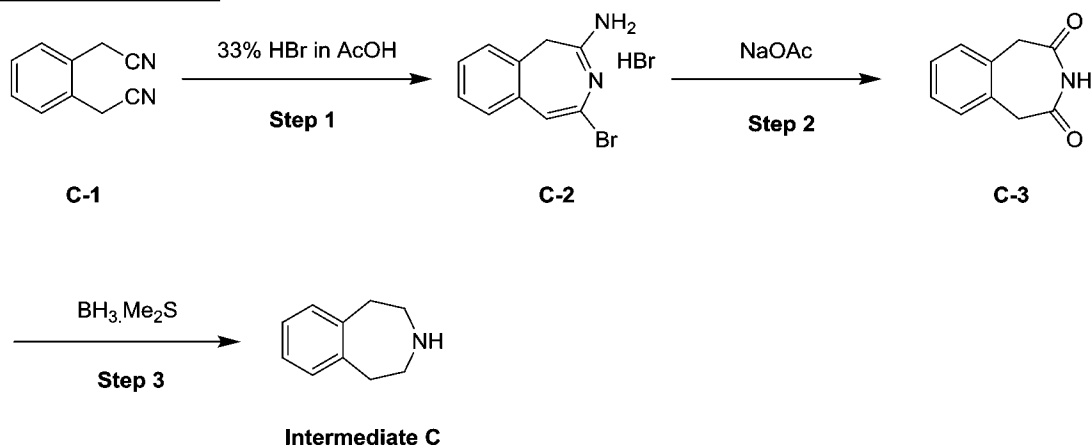
【0120】 **步驟 2:** 將1-苄基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-碘化物 (B-2) (162克, 489毫莫耳, 1.3 當量.) 在乙醇(400毫升)和水(200毫升)的渾濁液分批加到回流(90攝氏度) 的3-甲基苯胺(40克, 373毫莫耳, 1.0 當量.) 和 碳酸鉀(7.74克, 56.0毫莫耳, 0.15 當量.) 的乙醇(500毫升)中。反應液在90攝氏度再攪拌40分鐘。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=4:1, $R_f = 0.5$) 檢測反應完成, 新點生成。反應液用水(300毫升)稀釋, 用二氯甲烷 (200毫升) 萃取3次。有機層硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽, 12% 乙酸乙酯在石油醚中)得黃色糖漿狀化合物1-(間甲苯基)哌啶-4-酮 (B-3) (59克, 312毫莫耳, 83.5% 產率); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.21 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 3.61 (t, 4H), 2.59 (t, 4H), 2.35 (s, 3H)

【0121】 **步驟 3:** 將 1-(間甲苯基)哌啶-4-酮 (B-3) (90克, 475毫莫耳, 1 當量.) 和1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯氟(216克, 715毫莫耳, 1.5 當量.) 在四氫呋喃(1200毫升)中, 0攝氏度滴加 DBU (217克, 1.43 mol, 215毫升, 3 當量.)。反應液25攝氏度攪拌3小時。LCMS檢測反應完成。反應液用水(1升)稀釋, 用10 %

磷酸調pH 3~4，用甲基第三丁基醚(1升)萃取3次。有機層硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至乾得粗品，將粗品分散到石油醚(1.5升)中20攝氏度攪拌1小時，抽濾，濾液減壓濃縮至乾得黃色油狀粗產物1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯 (**B-4**) (175克)，不需純化直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z=472.1$ $[M+H]^+$;

【0122】 步驟 4: 兩個反應平行設置。1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯 (**B-4**) (70克，148毫莫耳，1.0 當量)，4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷) (42.0克，165.毫莫耳，1.11 當量.)，在1,4-二氧六環(1000毫升)中，加醋酸鉀(44克，448毫莫耳)，反應液減壓除氣氮氣置換幾次，加2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(4.3克，9.02毫莫耳，0.06 當量.)和三(二亞苺基丙酮)二鈹(4.10克，4.47毫莫耳，0.03 當量.)。反應液在氮氣保護下90攝氏度攪拌16小時。LCMS 檢測反應完成。反應液冷卻至室溫，反應液抽濾，濾餅用石油醚(500毫升)沖洗3次，濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽，5%乙酸乙酯在石油醚中)得粗品，粗品用正戊烷(150毫升)打漿得黃色固體4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼硼烷-2-基)-1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶 (中間體B) (32克，101.60毫莫耳，34.21% 產率，95% 純度)。LCMS: (ESI) $m/z=300.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.10-7.22 (m, 1H), 6.70-6.81 (m, 2H), 6.56-6.69 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)

【0123】 中間體合成3：2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜萘(中間體C)的合成：



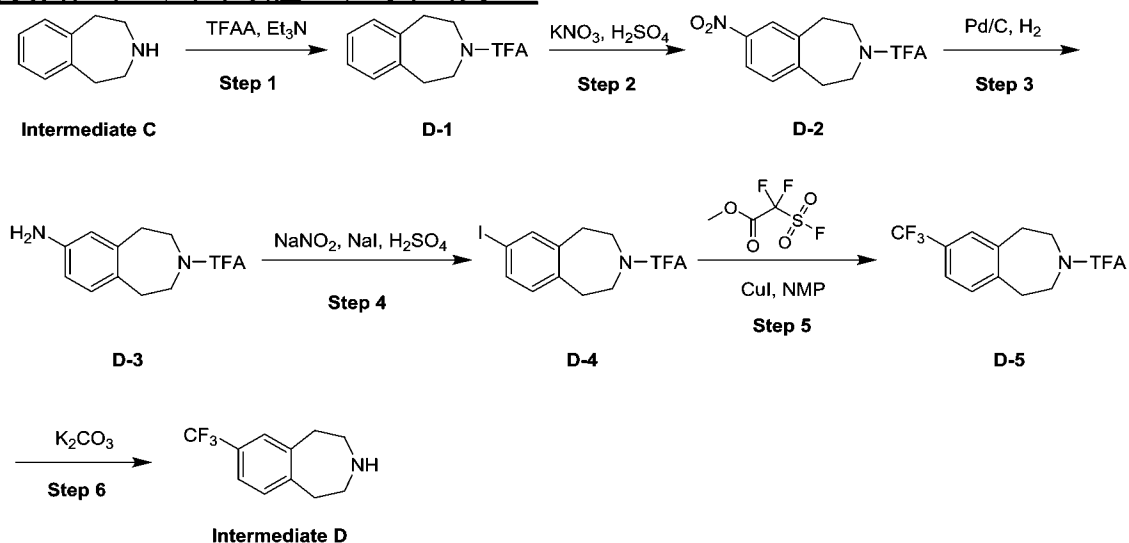
【0124】 步驟 1： 溴化氫(196.23克, 800.34毫莫耳, 131.70毫升, 33% 溴化氫醋酸溶液), 在25攝氏度下, 緩慢滴加1小時到2,2'-(1,2-亞苯基)二乙腈 (**C-1**) (50克, 320.14毫莫耳)的醋酸(60毫升)溶液中。反應液繼續攪拌1小時。TLC檢測到反應完全。懸濁反應液過濾, 用異丙醚洗滌, 獲得固體化合物, 減壓乾燥, 得到亮黃色固體4-溴-1H-苯并[d]氮雜萘-2-胺(**C-2**)。亮黃色固體粗產物無需純化, 直接用於下一步反應。

【0125】 步驟 2： 4-溴-1H-苯并[d]氮雜萘-2-胺 (**C-2**) (88克, 276.72毫莫耳, 溴化氫鹽酸鹽)溶解在水(600毫升)中, 加熱到85攝氏度。分步加入醋酸鈉(29.51克, 359.74毫莫耳)。反應加熱到95攝氏度, 並攪拌6小時。TLC檢測到反應完成。冷卻到室溫, 過濾得到固體化合物, 用水洗滌固體化合物, 得到粉色固體1H-苯并[d]氮雜萘-2,4(3H,5H)-二酮 (**C-3**) (47克)粗產物。該粗產物無需純化, 直接用於下一步反應。

【0126】 步驟 3： 1H-苯并[d]氮雜萘-2,4(3H,5H)-二酮 (**C-3**) (47克, 268.29毫莫耳)溶解在甲苯溶液(50毫升)中, 在氮氣氛圍

下，緩慢滴加硼烷二甲硫醚溶液(10 M, 80.49毫升)。粉色反應液加熱到110攝氏度，攪拌6小時。TLC($R_f = 0.40$)檢測表明原料反應完全。反應液冷卻到室溫，甲醇(115 mL)緩慢滴加到反應液，滴加完畢後，加熱反應液到100攝氏度，並攪拌1小時。冷卻到20攝氏度，加入4 M的鹽酸-二氧六環，調節反應液的pH至4~5，反應在20攝氏度下攪拌2小時。反應懸濁液過濾，得到粉色固體2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草(中間體C)(26克, 141毫莫耳, 52.7% 產率, 鹽酸鹽)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9.50 (br, 2H), 7.14-7.24 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 8H)；

【0127】 中間體合成4：7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草(中間體D)的合成：



【0128】 步驟 1：將2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草(中間體C)(11克游離鹼, 74.72毫莫耳)溶於二氯甲烷(220毫升)中，25攝氏度氮氣保護下加入三乙胺(9.07克, 89.7毫莫耳)。0攝氏度滴加三氟甲磺酸酐(18.8克, 89.7毫莫耳)，反應液在0攝氏度攪拌1小時。LCMS檢測反應完成。反應液依次用飽和的碳酸氫鈉水溶液(200毫升)洗一次，1M的鹽酸水溶液(200毫升)洗兩次，飽和食鹽

水溶液(200毫升)洗一次。有機相用硫酸鎂乾燥，抽濾。濾液減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化(二氧化矽，13%的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固體 1-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-1**) (16克，65.8毫莫耳，88.0%產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 244.1 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.15-7.24 (m, 4H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 4H);

【0129】 步驟 2: 兩個反應平行設置，0攝氏度將1-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-1**) (8.0克，32.9毫莫耳)加到濃硫酸(32毫升)中，攪拌10分鐘得到一個灰黃色溶液。0攝氏度在20分鐘內分批加入硝酸鉀(2.66克，26.3毫莫耳)。反應液在0攝氏度攪拌30分鐘。TLC檢測原料消耗完全。將反應液緩慢倒入攪拌的冰水(50毫升)中，用乙酸乙酯(50毫升)萃取三次。有機層用飽和食鹽水(50毫升)洗滌一次，硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化(二氧化矽，15%的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固體2,2,2-三氟-1-(7-硝基-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)乙酮 (**D-2**) (8.6克，29.8毫莫耳，45.2%產率，99.7%純度)。LCMS: (ESI) $m/z = 288.9 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.05-8.10 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 4H)

【0130】 步驟 3: 將2,2,2-三氟-1-(7-硝基-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)乙酮 (**D-2**) (4.3克，14.9毫莫耳)溶於甲醇(130毫升)中，氮氣保護下加入10%的濕鈹碳(794毫克，746微莫耳)。懸濁液用氮氣球置換三次，反應在氮氣氛圍下25攝氏度攪拌

16小時。LCMS檢測反應完成。反應液抽濾，濾液減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化(二氧化矽，30%的乙酸乙酯在石油醚中)得亮黃色固體 1-(7-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-3**) (6.6克，25.5毫莫耳，85.4%產率，99.7%純度)。LCMS: (ESI) $m/z=259.0$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.94 (dd, 1H), 6.47-6.55 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 4H), 2.83-2.94 (m, 4H)

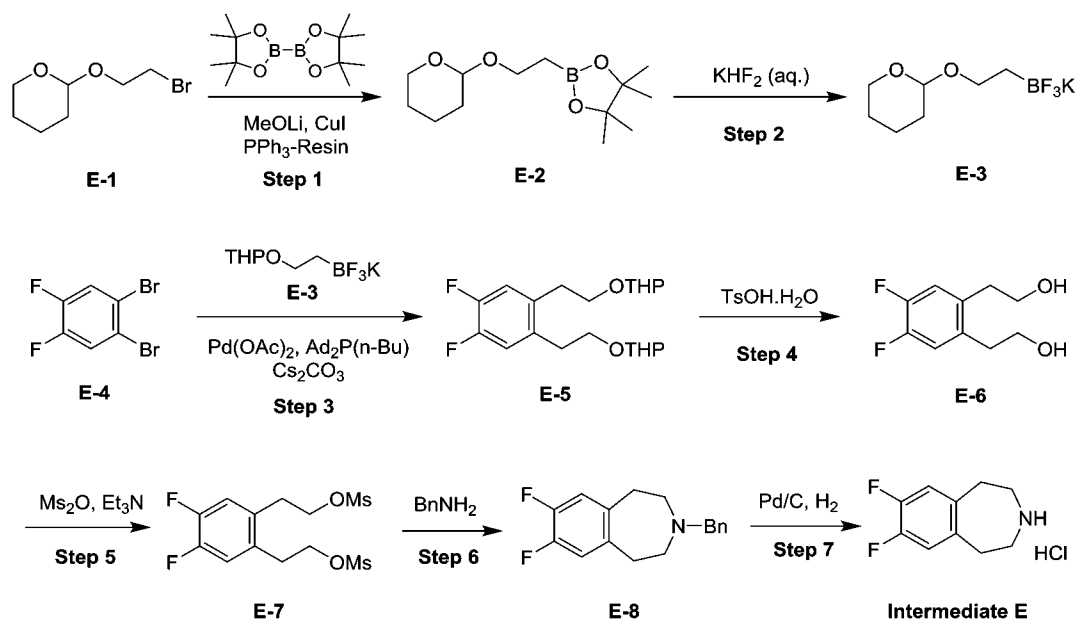
【0131】 步驟 4: 0攝氏度將1-(7-胺基-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-3**) (4.5克，17.4毫莫耳)溶於水(58毫升)和硫酸 (9.57克，97.6毫莫耳)的混合溶液中，滴加 $NaNO_2$ (1.56克，22.6毫莫耳)的水溶液(29毫升)。滴加完成，攪拌10分鐘。 NaI (3.92克，26.1毫莫耳)的硫酸(1莫耳每升，5.8毫升)水溶液加入到上述溶液中。反應自然升溫至25攝氏度攪拌16小時。TLC檢測原料消耗完全。反應液用二氯甲烷(100毫升)萃取三次。有機層用半飽和的硫代硫酸鈉水溶液(100毫升)洗兩次，硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化(二氧化矽，4.3%的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固體 2,2,2-三氟-1-(7-碘-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)乙酮 (**D-4**) (4.7克，12.7毫莫耳，73.1%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.46-7.57 (m, 2H), 6.86-6.94 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 2.93 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -68.07

【0132】 步驟 5: 將2,2,2-三氟-1-(7-碘-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)乙酮 (**D-4**) (250毫克，677微莫耳)溶於二甲基

甲醯胺 (2 毫升) 中，25 攝氏度氮氣氛圍下，依次加入氟磺醯二氟乙酸甲酯 (651 毫克, 3.39 毫莫耳)，碘化亞銅 (26 毫克, 135 微莫耳) 和氮甲基吡咯烷酮 (806 毫克, 8.13 毫莫耳)。反應加熱到 80 攝氏度，攪拌 12 小時。LCMS 檢測反應完成。反應液用水 (10 毫升) 稀釋，抽濾。濾液用乙酸乙酯萃取 (10 毫升) 兩次。有機層用硫酸鎂乾燥，抽濾，減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化 (二氧化矽，4% 的乙酸乙酯在石油醚中) 得黃色固體 2,2,2-三氟-1-(7-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)乙酮 (**D-5**) (180 毫克, 578 微莫耳, 85.4% 產率)。

【0133】 步驟 6: 將 2,2,2-三氟-1-(7-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)乙酮 (**D-5**) (120 毫克, 386 微莫耳) 溶於甲醇 (3 毫升) 中，一次性加入碳酸鉀 (160 毫克, 1.16 毫莫耳)。反應加熱至 50 攝氏度攪拌 12 小時。LCMS 檢測原料消耗完全，目標產物生成。反應液濃縮至乾。加入水 (5 毫升)，用乙酸乙酯 (5 毫升) 萃取三次。有機層用硫酸鎂乾燥，抽濾，減壓濃縮至乾，得黃色糖漿狀粗產物 7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草 (**中間體 D**) (80 毫克)，無需進一步純化直接用於下步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 215.9$ $[M+H]^+$;

【0134】 中間體合成 5：7,8-二氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草 (中間體 E) 的合成：



【0135】 **步驟 1:** 將2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃(**E-1**) (18克, 86.09毫莫耳)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼烷) (26.2克, 103毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺 (350毫升)中, 加入甲醇鋰(6.54克, 172.18毫莫耳, 2.0當量), 碘化亞銅(1.64克, 8.61毫莫耳) 和三苯基膦樹脂(2.25克, ~3毫莫耳/克, 8.61毫莫耳)。反應液在25攝氏度攪拌12小時。反應檢測完全後, 加入二氯甲烷(200毫升)稀釋, 通過加矽藻土過濾, 濾餅用二氯甲烷(100毫升)洗滌2次, 合併濾液, 減壓濃縮至乾。倒入飽和氯化銨溶液中, 用第三丁基甲醚 (200毫升)萃取3次。所得有機相分別用水(300毫升)和飽和食鹽水(300毫升)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。得無色油狀粗產物4,4,5,5-四甲基-2-(2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (**E-2**) (19.0克), 粗品無需進一步純化可直接用於下一步反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.62 (t, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 3.46-3.59 (m, 2H), 1.77-1.91 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.45-1.61 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 1.19 (t, 2H)

【0136】 **步驟 2:** 將4,4,5,5-四甲基-2-(2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (**E-2**) (19克, 74.18毫莫耳)溶於四氫呋喃(540毫升)中, 並將氟化氫鉀(17.38克, 222.53毫莫耳, 7.33毫升)溶於水(60毫升), 加入到上述溶液, 25攝氏度攪拌2小時。反應液減壓濃縮至乾, 凍乾得白色固體。用乾燥丙酮(50毫升)洗滌4次, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。所得固體用第三丁基甲醚(100毫升)打漿純化, 過濾收集, 乾燥得白色固體(2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)三氟硼酸鉀 (**E-3**) (13.5克, 57.18毫莫耳, 77.09% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 4.44 (dd, 1H), 3.72 (ddd, 1H), 3.58 (ddd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.23 (ddd, 1H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.29-1.49 (m, 4H), 0.20-0.45 (m, 2H)

【0137】 **步驟 3:** 將1,2-二溴-4,5-二氟苯(**E-4**) (2.0克, 7.36毫莫耳)和 (2-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)三氟硼酸鉀 (**E-3**) (3.99克, 16.92毫莫耳)溶於水(10毫升)和二氧六環(50毫升)中, 分別加入雙(1-金剛烷基)-丁基-膦(527.49毫克, 1.47毫莫耳), 碳酸銨(14.38克, 44.14毫莫耳)和醋酸鈮(495.45毫克, 2.21毫莫耳), 反應用氮氣置換5分鐘。100攝氏度攪拌16小時。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=8: 1) 檢測原料消耗完全, 有新點生成。反應液通過矽藻土過濾, 然後加水(30毫升)稀釋, 乙酸乙酯(50毫升)萃取3次, 合併有機相並用食鹽水(100毫升)洗滌, 無水硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽, 10%的乙酸乙酯在石油醚中)得黃色油狀2,2'-((((4,5-二氟-1,2-亞苯基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(四氫-2H-吡喃) (**E-5**) (1.25克,

3.37毫莫耳, 45.87%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.03 (t, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 2H), 3.91 (td, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 3.57 (td, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 2.91 (t, 4H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.45-1.63 (m, 8H)

【0138】 步驟 4: 將2,2'-((((4,5-二氟-1,2-亞苯基)雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(四氫-2H-吡喃) (**E-5**) (1.25克, 3.37毫莫耳)溶於甲醇(15毫升)中, 加入一水合對甲苯磺酸 (801.08毫克, 4.21毫莫耳, 1.2 當量)。反應液在25攝氏度攪拌16小時。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)檢測原料消耗完全, 有新點生成。減壓濃縮除去溶劑, 然後加入二氯甲烷(20毫升)和飽和碳酸氫鈉溶液 (20毫升), 水相用二氯甲烷 (20毫升)萃取5次。有機層用飽和食鹽水 (50毫升)洗滌, 無水硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。得黃色固體2,2'-(4,5-二氟-1,2-亞苯基)二乙醇 (**E-6**) (700毫克, 3.46毫莫耳, 98.65%產率), 粗品無需純化可直接用於下一步反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.03 (t, 2H), 3.86 (t, 4H), 2.88 (t, 4H), 1.97 (br, 2H)

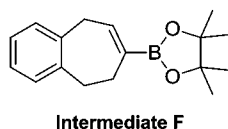
【0139】 步驟 5: 將2,2'-(4,5-二氟-1,2-亞苯基)二乙醇 (**E-6**) (700毫克, 3.46毫莫耳)和三乙胺(1.75克, 17.31毫莫耳)溶於二氯甲烷(15毫升)中, 在零攝氏度加入甲磺酸酐 (1.51克, 8.65毫莫耳)。反應液在0-25攝氏度攪拌1小時。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)檢測原料消耗完全, 有新點生成。滴加飽和碳酸氫鈉(20毫升)淬滅, 二氯甲烷 (20毫升)萃取3次, 合併有機相, 乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。得黃色固體 (4,5-二氟-1,2-亞苯基)雙(乙

烷-2,1-二基)二甲磺酸酯 (**E-7**) (1.32克)粗品，無需進一步純化可直接用於下一步反應。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.07 (t, 2H), 4.39 (t, 4H), 3.08 (t, 4H), 2.98 (s, 6H)

【0140】 步驟 6: 將(4,5-二氟-1,2-亞苯基)雙(乙烷-2,1-二基)二甲磺酸酯 (**E-7**) (1.22克, 3.40毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(20毫升)中，加入苄胺(3.65克, 34.04毫莫耳)，反應液在50攝氏度攪拌16小時。LCMS顯示反應完全。加飽和碳酸氫鈉(15毫升)，用二氯甲烷(15毫升)萃取2次，合併有機相，無水硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽，5%的乙酸乙酯在石油醚中)得淺黃色液體N-苄基-7,8-二氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草 (**E-8**) (600毫克, 1.98毫莫耳, 58.04%產率, 90%純度)。LCMS: (ESI) $m/z = 273.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

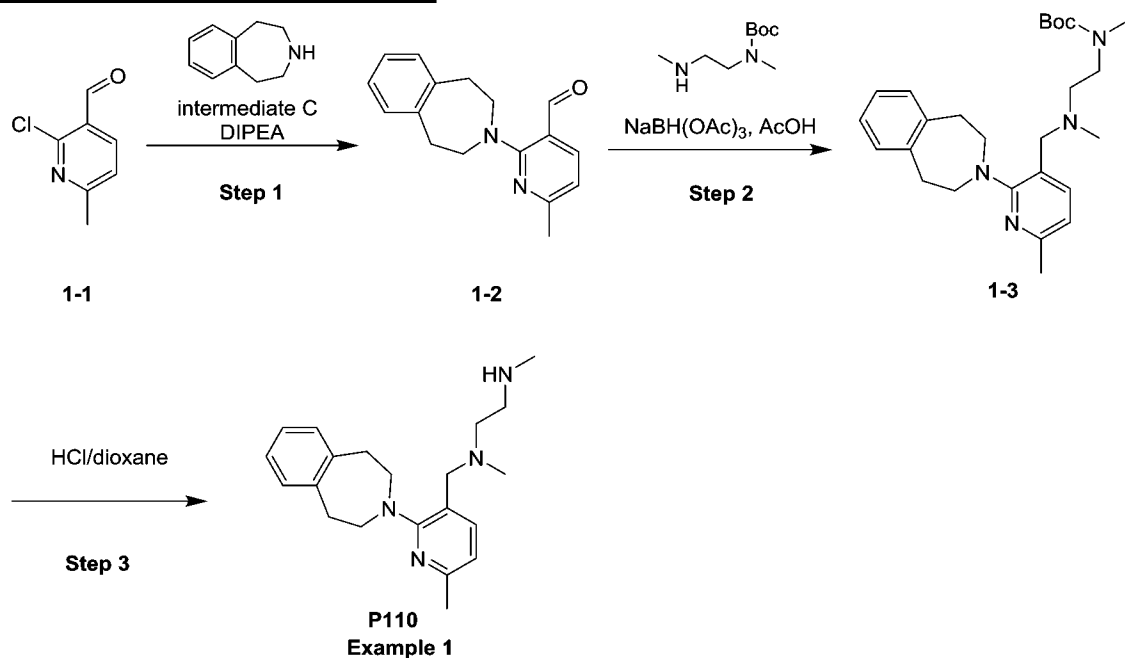
【0141】 步驟 7: 將N-苄基-7,8-二氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草(**E-8**) (600毫克, 2.20毫莫耳)溶於甲醇(15毫升)的鹽酸/甲醇(1毫升)，加入10%鈹/碳(233.62毫克, 219.52微莫耳)。反應在真空下用氫氣置換數次。反應在氫氣球(15 Psi)下50攝氏度攪拌16小時。LCMS顯示反應完全。減壓濃縮除溶劑得白色固體7,8-二氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草(中間體**E**) (400毫克鹽酸鹽粗產品)，該粗產品無需進一步純化直接用於下步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 184.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.83 (br s, 1H), 7.31 (t, 2H), 2.98-3.16 (m, 8H)

【0142】 中間體合成 6 : 2-(6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (中間體F**)的合成:**



【0143】 中間體F的合成可以參考中間體A的合成。¹HNMR (400 MHz, CHCl₃) δ (ppm) 7.15-7.18 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.62-6.73 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 12H)

【0144】 實施例 1:(N¹-((2-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)-N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺)(化合物P110)的合成:



【0145】 步驟1: 氮氣保護下將2-氯-6-甲基菸醛(1-1) (100 毫克, 643 微莫耳), 2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜草(中間體C) (104 毫克, 707 微莫耳)溶於DMF(2毫升), 加入DIPEA (166 毫克, 1.29 毫莫耳), 然後反應液100 °C攪拌反應16小時。LCMS顯示反應完全。反應液濃縮後柱層析分離純化(矽膠柱, 0-7% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫)得到黃色固體化合物2-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮

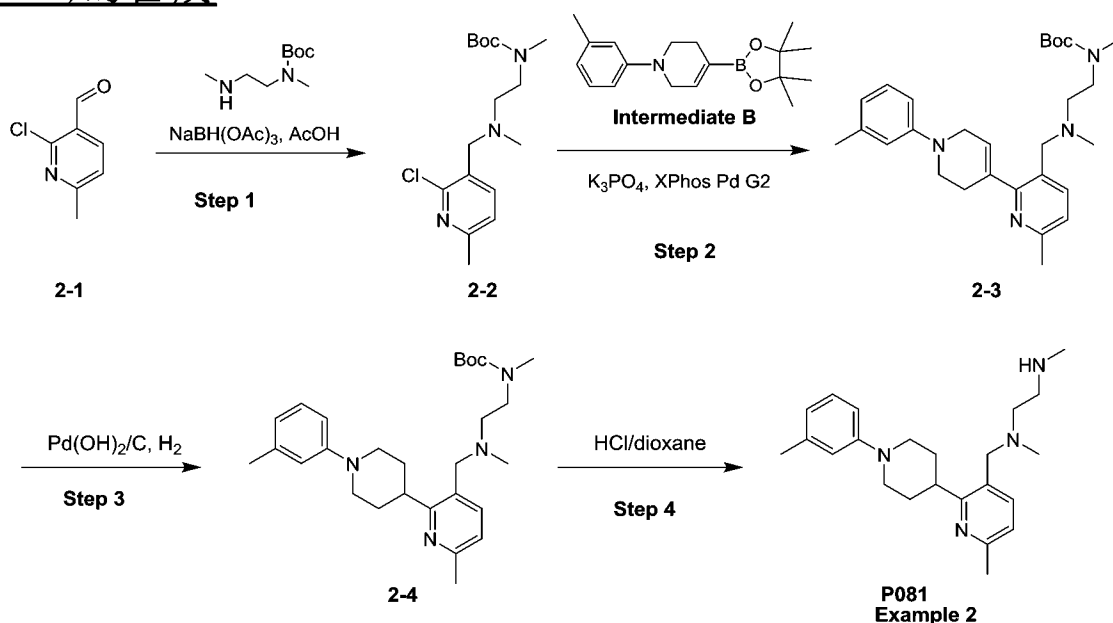
雜草-3(2H)-基)-6-甲基菸醛 (1-2) (90 毫克, 314.26 微莫耳, 48.89% 產率, 93% 純度)。LCMS: (ESI) $m/z = 267.1$ $[M+H]^+$;

【0146】 步驟 2: 化合物 2-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-6-甲基菸醛 (1-2) (110 毫克, 413 微莫耳) 與甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(78 毫克, 413 微莫耳) 溶於 10 mL 二氯甲烷, 滴加 AcOH (25 毫克, 413 微莫耳), 黃色反應液 20 °C 攪拌 2 小時。分批加入 $NaBH(OAc)_3$ (263 毫克, 1.24 毫莫耳), 黃色反應液 20 °C 攪拌 14 小時, LCMS 顯示反應完全。滴加飽和 $NaHCO_3$ (20 mL) 水溶液淬滅反應, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3)。有機相飽和食鹽水洗, 硫酸鎂乾燥, 過濾濃縮得到 2-((2-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1-3) (150 毫克, crude) 黃色黏液粗產物, 無需純化, 直接用於下步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 439.3$ $[M+H]^+$

【0147】 步驟 3: 向 2-((2-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1-3) (150 毫克, 342 微莫耳) 小心加入 HCl/1,4-二氧六環 (5 mL) 溶液; 室溫攪拌反應 16 小時, LCMS 監測反應完全, 反應液濃縮得粗產物, 經製備 HPLC 純化 (柱: Boston Green ODS 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 流動相: [water (0.05% HCl)-ACN]; B%: 0%-38%, 9 min) 並收集低溫凍乾得黃色固體產物 N^1 -((2-(4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)- N^1,N^2 -二甲基乙烷-1,2-二胺 (P110, 實施例 1) (110 毫克, 318 微莫耳, 93.1% 產率, 98% 純度)。LCMS: (ESI) $m/z = 339.3$

$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 8.29 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (s, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.53 (t, 4H), 3.39 (s, 4H), 3.16 (t, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)

【0148】 實施例 2: 化合物 N^1, N^2 -二甲基- N^1 -((6-甲基-2-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)乙烷-1,2-二胺 (P081) 的合成



【0149】 步驟 1: 化合物 2-氯-6-甲基菸醛 (**2-1**) (10.0 克, 64.3 毫莫耳), 甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (13.3 克, 70.7 毫莫耳) 和 AcOH (4.25 克, 70.7 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (150 mL), 在 25 °C 攪拌反應 2 小時。小心分批加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (40.9 克, 1923 毫莫耳), 並繼續室溫攪拌 16 小時。LCMS 顯示原料消失, 小心加入 NaHCO_3 (300 mL) 淬滅反應, 二氯甲烷萃取 (200 mL $\times$ 3)。合併有機相用無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮後柱層析分離純化(矽膠柱, 0~10% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫)後濃縮得黃色黏稠產物(2-((2-氯-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (**2-2**) (13.0 克, 38.4 毫莫耳, 59.8% 產率)。

LCMS: (ESI) $m/z = 328.0 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.65-7.78 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.25-3.50 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.52-2.65 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.35-1.49 (m, 9H)

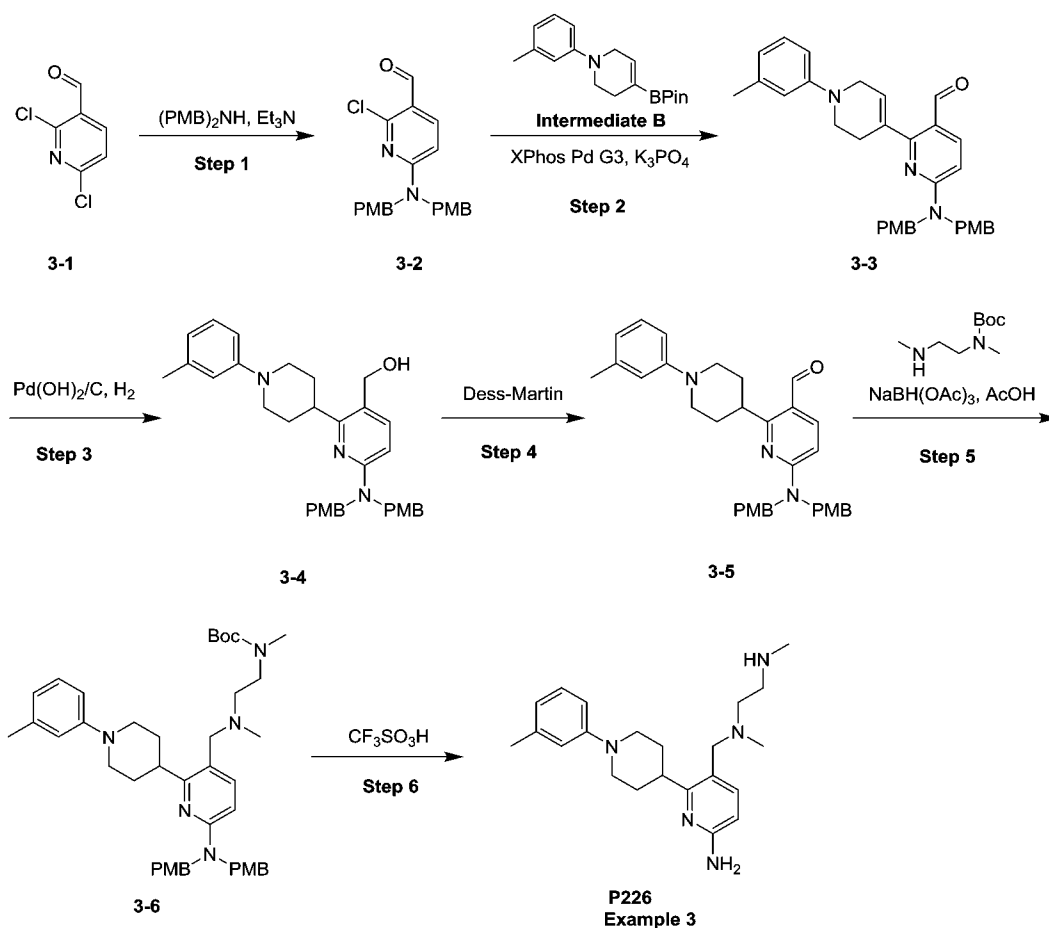
【0150】 步驟2: 70 mL 四氫呋喃中依次加入(2-((2-氯-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (**2-2**) (7.02克, 21.4毫莫耳), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼硼烷-2-基)-1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶 (中間體B) (7.05克, 23.6毫莫耳), 和磷酸三鉀 (9.10克, 42.9毫莫耳)水溶液(14 mL)。反應體系經多次減壓和氮氣置換後加入XPhos-Pd-G2 (510毫克, 648微莫耳), 反應在氮氣保護下油浴加熱85°C反應30小時, LCMS監測原料消失。冷卻到室溫後反應液用飽和食鹽水(50 mL)與乙酸乙酯(100 mL)稀釋。分離有機相, 水相用乙酸乙酯萃取, 合併有機相用無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮後柱層析分離 (矽膠柱, 0~10~30% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脫), 濃縮得黃色黏液甲基(2-(甲基((6-甲基-1'-(間甲苯基)-1',2',3',6'-四氫-(2,4'-聯吡啶)-3-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (**2-3**) (10.9克, 19.9毫莫耳, 93.1% 產率, 85% 純度)。LCMS: (ESI) $m/z=465.2 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.70 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.84-5.93 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.21-3.41 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.39-2.52 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.34-1.54 (m, 9H)

【0151】 步驟 3: 將甲基(2-(甲基((6-甲基-1'-(間甲苯基)-1',2',3',6'-四氫-(2,4'-聯吡啶)-3-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (**2-3**) (7.84克, 16.9毫莫耳)溶於250毫升乙酸乙酯, 氬氣保護下加入10%潮濕Pd(OH)₂/C (3.16克)。體系用氬氣球多次置換後再氬氣保護下室溫攪拌反應36小時。LCMS監測反應完全。反應液矽藻土過濾, 乙酸乙酯洗滌後合併有機相濃縮, 柱層析分離純化(矽膠柱, 0~25% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脫)得黃色黏液甲基(2-(甲基((6-甲基-2-(1-(間甲苯基)吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(**2-4**) (8.86克, 18.0毫莫耳, 76.9%產率)。LCMS: (ESI) m/z = 467.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.23-3.43 (m, 2H), 3.03-3.17 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.49-2.63 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14-2.29 (m, 5H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.33-1.51 (m, 9H)

【0152】 步驟 4: 將甲基(2-(甲基((6-甲基-2-(1-(間甲苯基)吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(**2-4**) (11.7克, 25.1毫莫耳)溶於甲醇(70毫升), 攪拌下滴加HCl/1,4-dioxane (4 M, 75毫升)。反應在氬氣保護下室溫攪拌16小時, LCMS監測反應完全。將反應液濃縮後加入約200毫升甲醇並減壓旋乾, 重複2次帶除鹽酸。濃縮物甲醇稀釋後用活性炭加熱脫色, 冷卻室溫過濾並用甲醇洗滌, 濃縮到100毫升左右加入異丙醇置換甲醇, 濃縮至250毫升。反應乳液85 °C加熱30分鐘, 30 °C

攪拌10小時，冷卻至室溫。過濾，固體依次用異丙醇 (100 mL) 正戊烷 (200 mL×2) 洗滌後收集並真空乾燥。固體產物溶於150毫升水中，過濾，濾液凍乾得白色固體產物 N^1, N^2 -二甲基- N^1 -((6-甲基-2-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)乙烷-1,2-二胺 (P081, 實施例2) (鹽酸鹽, 9.8克, 19.1毫莫耳, 76.2% 產率, 99.9% 純度)。LCMS: (ESI) $m/z=367.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 8.52 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.93-4.07 (m, 3H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.39 (m, 2H)

【0153】 實施例 3: N^1 -((6-胺基-2-(1-(*m*-甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)- N^1, N^2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(P226)的合成



【0154】 步驟 1: 向2,6-二氯菸醛(**3-1**) (25克, 142 毫莫耳) 與雙(4-甲氧基苄基)胺(40.2克, 156毫莫耳) 的DMF(200 mL)溶液加入三乙胺 (17.2克, 170毫莫耳, 23.7毫升)。反應液50 °C攪拌16小時, LCMS監測反應完全。混合物倒入200 mL冰水中, 乙酸乙酯萃取 (400 mL×1, 200 mL×2)。合併有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮並柱層析分離純化(矽膠柱, 0~20% 乙酸乙酯/(石油醚:二氯甲烷=5:1)梯度洗脫)得白色固體化合物6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-氯菸醛(**3-2**) (50克, 124.83毫莫耳, 87.88% 產率, 99.08%純度)。LCMS: (ESI) $m/z=397.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm) 10.02 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.27-7.12 (m, 4H), 6.90 (d, 4H), 6.73 (d, 1H), 4.78 (br, 4H), 3.73 (s, 6H)

【0155】 **步驟 2:** 反應瓶中依次加入 6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-氯菸醛 (**3-2**) (800 毫克, 2.02 毫莫耳), 1-(間甲苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶 (**中間體 B**) (1.02 克, 2.40 毫莫耳, 70% 純度), 四氫呋喃 (6 毫升) 和磷酸鉀水溶液 (856 毫克磷酸鉀溶於 1 毫升水中), 反應體系減壓-氮氣置換多次後在氮氣保護下加入 XPhos-Pd-G3 (37 毫克, 43.71 微莫耳), 氮氣保護下油浴加熱 70 °C 攪拌反應 2.5 小時, LCMS 監測產物生成。冷卻到室溫後反應液中加入飽和食鹽水並用乙酸乙酯萃取 3 次。有機相合併用無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮後柱層析分離純化 (矽膠柱, 0~10~15% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫) 得黃色黏液產物 6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-1'-(間甲苯基)-1',2',3',6'-四氫-(2,4'-聯吡啶)-3-甲醛 (**3-3**) (1.01 克, 1.50 毫莫耳, 74.2% 產率, 79% 純度) LCMS: (ESI) $m/z=534.3$ $[M+H]^+$;

【0156】 **步驟 3:** 反應瓶中加入 6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-1'-(間甲苯基)-1',2',3',6'-四氫-(2,4'-聯吡啶)-3-甲醛 (**3-3**) (801 毫克, 1.50 毫莫耳) 與乙酸乙酯 (50 毫升), 氮氣保護下加入 Pd(OH)₂/C (450 毫克, 10% Pd(OH)₂/C)。反應體系用氮氣置換後再氮氣氣氛 (氮氣球) 下室溫攪拌反應 18 小時。反應液過濾濃縮後柱層析分離純化 (矽膠柱, 0~25% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫) 得黃色黏液產物 (6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(1-(間甲苯基)吡啶-4-基)吡啶-3-基) 甲醇 (**3-4**) (695 毫克, 1.23 毫莫耳, 64.9% 產率, 95% 純度)。LCMS: (ESI) $m/z=538.3$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34 (d, 1H), 7.09-7.24 (m, 5H),

6.77-6.92 (m, 6H), 6.68 (br d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.65 (d, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.72-3.81 (m, 1H), 2.99-3.13 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.40 (t, 1H).

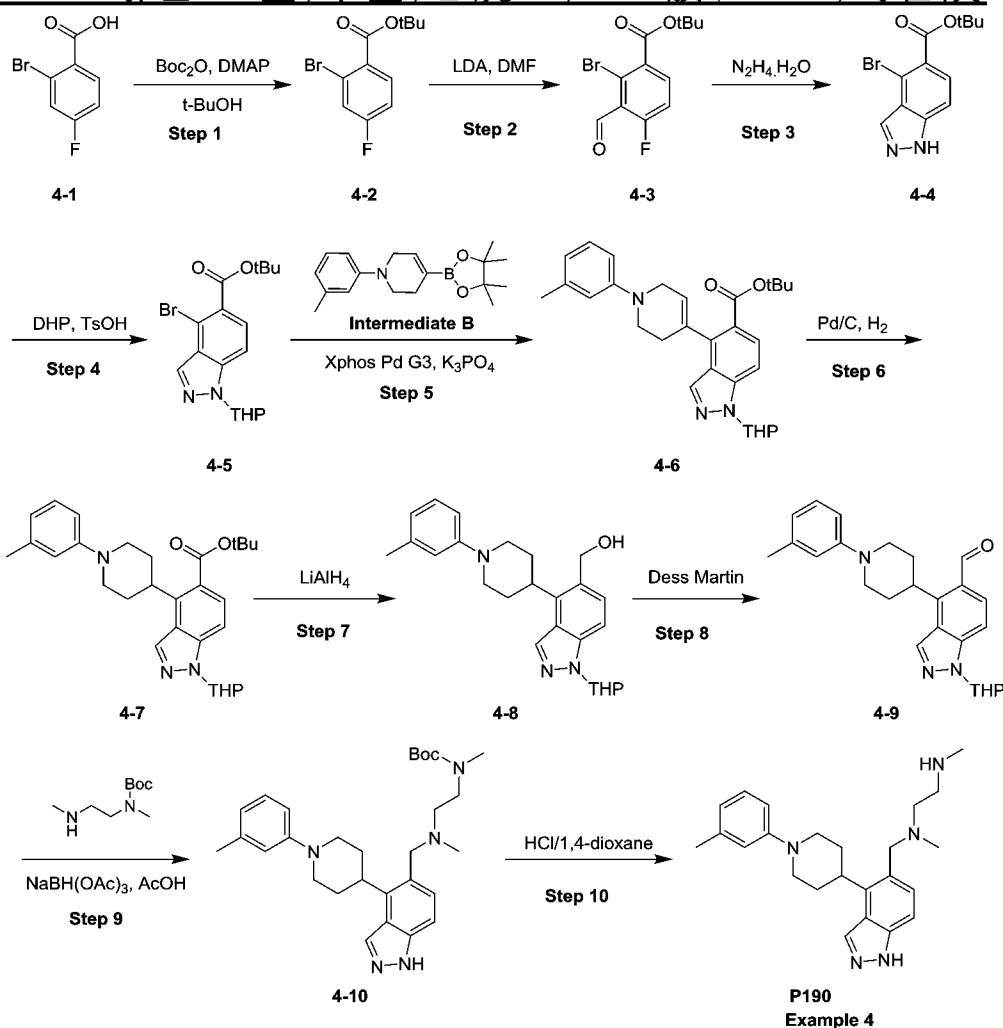
【0157】 步驟4: 化合物(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲醇 (**3-4**) (440毫克, 818微莫耳) 加入 10 mL 二氯甲烷中, 冰浴冷卻下加入 Dess-Martin periodinane (347毫克, 818微莫耳), 反應液室溫攪拌16小時。加入20毫升 10% 硫代硫酸鈉水溶液淬滅反應。攪拌半小時後加入50毫升飽和碳酸氫鈉水溶液, 用二氯甲烷萃取3次。合併有機相用依次用飽和食鹽水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌後用無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後柱層析分離純化(矽膠柱 0~16.8% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脫)得黃色黏稠液體產物 6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)菸醛(**3-5**) (250毫克, 373微莫耳, 45.6% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z=536.2$ $[M+H]^+$

【0158】 步驟5: 反應瓶中加入 5 mL 二氯甲烷, 然後依次加入 6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)菸醛 (**3-5**) (250毫克, 466.70微莫耳)與甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(88毫克, 466微莫耳), 然後加入 AcOH (28.03毫克, 466.70微莫耳)並室溫攪拌2小時。分批加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (297毫克, 1.40毫莫耳)然後繼續攪拌14小時。小心滴加 20 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 攪拌後用二氯甲烷萃取3次, 合併有機相用飽和食鹽水洗滌後用無水硫酸鎂乾燥。過濾、濃縮後柱層析分離純化(矽膠柱, 0~17% 四氫呋喃/石油醚梯度洗脫)得黃色黏稠液體化

合物(2-((6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)間乙基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**3-6**) (60毫克, 83.1微莫耳, 17.80% 產率, 98%純度)。LCMS: (ESI) $m/z=708.4$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.24 (d, 1H), 7.10-7.19 (m, 5H), 6.74-6.88 (m, 6H), 6.65 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.69 (s, 4H), 3.79 (s, 6 H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.41 (s, 2 H), 3.21-3.41 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72-2.84 (m, 2H), 2.44-2.59 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09-2.27 (m, 5H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.36-1.49 (m, 9H)

【0159】 步驟 6: 化合物(2-((6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)間乙基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**3-6**) (60毫克, 84.7微莫耳)加入1 mL三氟乙酸, 然後加入三氟甲磺酸(29毫克, 194微莫耳)。反應在氮氣保護下室溫攪拌16小時。反應混合物濃縮後用製備HPLC分離純化 (柱子: Boston Green ODS 150×30mm×5 μ m; 流動相: [water (0.05% HCl)-ACN]; B%: 0%-25%, 9 min)。目標產物經凍乾得黃色固體產物 N^1 -((6-胺基-2-(1-(*m*-甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)- N^1,N^2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(**P226, 實施例3**) (22毫克, 58.7微莫耳, 69.2% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z=368.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 7.91 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78-3.89 (m, 4H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.49-3.62 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H)

【0160】 實施例 4：N¹,N²-二甲基-N¹-((4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(P190)的合成：



【0161】 步驟1：將2-溴-4-氟苯甲酸 (**4-1**) (23克, 105毫莫耳) 溶於第三丁醇(200毫升)中，室溫條件下加入4-二甲胺基吡啶(12.8克, 105毫莫耳)和二碳酸二第三丁酯(68.8克, 315毫莫耳, 3.0 當量.) (放氣)，反應液氮氣保護下90攝氏度反應2小時。TLC檢測原料消耗完全，有一個新點生成。反應液用水(100毫升)稀釋，用乙酸乙酯(150毫升)萃取兩次。有機層用飽和食鹽水(80毫升)洗一次，硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至，經柱層析色譜純化(二氧化矽，石油醚：乙酸乙酯=10：1)得無色液體 2-溴-4-氟苯甲酸第三丁酯 (**4-2**) (26.8克, 95.0毫莫耳, 90.4%產率, 97.5%純度)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.77 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 1.61 (s, 9H)

【0162】 **步驟 2:** 合成二異丙基胺基鋰：將二異丙基胺(5.15克, 50.9毫莫耳, 7.19毫升)溶於四氫呋喃(100毫升)中，-70攝氏度滴加正丁基鋰(2.5 M, 17.45毫升)。滴加完成，反應液升到室溫攪拌半小時得黃色的二異丙基胺基鋰溶液。將2-溴-4-氟苯甲酸第三丁酯 (**4-2**) (10克, 36.35毫莫耳)溶在四氫呋喃(20毫升)中，-75攝氏度滴加到新鮮製備的二異丙基胺基鋰中，反應液在-75攝氏度反應1.5小時。 -75攝氏度將二甲基甲醯胺(10.6克, 145毫莫耳)加到反應液中繼續反應0.5小時。TLC檢測原料消耗完全，有新點生成。 -70攝氏度滴加醋酸(20毫升)淬滅，用水(150毫升)稀釋，用乙酸乙酯(200毫升)萃取兩次。有機層用飽和食鹽水(100毫升)洗滌，硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至，經柱層析色譜純化(二氧化矽，3%的乙酸乙酯在石油醚中)得類白色固體 2-溴-4-氟-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯 (**4-3**) (8.7克, 27.7毫莫耳, 76.2% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.39 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 1.63 (s, 9H)

【0163】 **步驟 3:** 將2-溴-4-氟-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯 (**4-3**) (8.7克, 28.7毫莫耳)溶在乙二醇二甲醚(100毫升)中，加水合肼(31.6克, 537毫莫耳, 85%, 18.7當量.)。反應液90攝氏度攪拌1小時。LCMS檢測原料消耗完全，目標產物生成。反應液冷卻後用水(100毫升)稀釋，乙酸乙酯(150毫升)萃取2次。有機層用飽和食鹽水(100毫升)洗滌，硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至，經柱層析色譜純化(二氧化矽，3%的乙酸乙酯在石油醚中)得黃色固體 4-

溴-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-4**) (4.5 克, 15.1 毫莫耳, 52.7% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 296.9/298.9$ $[M+H]^+$;

【0164】 **步驟 4:** 將4-溴-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-4**) (4.5 克, 15.14 毫莫耳) 和 3,4-二氫-2H-吡喃 (3.82 克, 45.43 毫莫耳, 4.15 毫升) 溶在二氯甲烷 (60 毫升) 中, 加一水合對甲苯磺酸 (288 毫克, 1.51 毫莫耳)。反應液在 15 攝氏度攪拌 1 小時。LC-MS 檢測原料消耗完全, 目標產物生成。反應液用水 (50 毫升) 稀釋, 用乙酸乙酯 (100 毫升) 萃取 2 次。有機層用飽和食鹽水 (80 毫升) 洗滌, 硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至, 經柱層析色譜純化 (二氧化矽, 3% 的乙酸乙酯在石油醚中) 得黃色糖漿狀 4-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-5**) (4.5 克, 11.6 毫莫耳, 76.7% 產率) LCMS: (ESI) $m/z = 240.9/242.9$ $[M+H-THP-tBu]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 1H), 2.43-2.59 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 3H), 1.64 (s, 9H)

【0165】 **步驟 5:** 將4-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-5**) (1.0 克, 2.62 毫莫耳, 1.0 當量) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼硼烷-2-基)-1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶 (**中間體 B**) (863 毫克, 2.89 毫莫耳) 溶在四氫呋喃 (8 毫升) 中, 加磷酸鉀 (1.67 克, 7.87 毫莫耳) 水溶液 (2 毫升)。反應液減壓除氣用氮氣置換幾次。加 (2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)] 鈀(II) 甲磺酸酯 (XPhos-Pd-G3) (67 毫克, 78.7 微莫耳)。反應液在氮氣保護下 80 攝氏度攪拌 16 小時。LC-MS 檢測

原料消耗完全，目標產物生成。反應液用水(30毫升)稀釋，用乙酸乙酯(20毫升)萃取3次。有機層用飽和食鹽水(20毫升)洗滌，硫酸鎂乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化(二氧化矽，3%的乙酸乙酯在石油醚中)得黃色糖漿狀1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-6**) (800毫克, 1.55毫莫耳, 59.0% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 474.4 [M+H]^+$;

【0166】 步驟 6: 將1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-6**) (800毫克, 1.69毫莫耳)溶在甲醇(160毫升)中，加10% Pd/C (150毫克)。反應液減壓除氣用氫氣置換幾。反應液氫氣球氣氛下 50攝氏度攪拌32小時。LCMS 檢測目標產物生成。反應液抽濾，濾液減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化(二氧化矽，30%的乙酸乙酯在石油醚中)得黃色糖漿狀1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-7**) (630毫克, 1.24毫莫耳, 73.2%產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 476.3 [M+H]^+$; RT=0.857 min

【0167】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.71 (dd, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.65-3.79 (m, 2H), 2.82-3.93 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.63 (s, 9H)

【0168】 **步驟 7:** 將 1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**4-7**) (630 毫克, 1.32 毫莫耳) 溶在四氫呋喃(6 毫升)中, -5 攝氏度滴加四氫鋁鋰 (1 M in THF, 5.5 毫升)。反應液在 20 攝氏度攪拌 3 小時。TLC(石油醚 / 乙酸乙酯 = 1:1) 檢測原料消耗完全, 新點生成。反應液 -5 攝氏度滴加水(10 毫升)淬滅, 用水(5 毫升)稀釋, 用乙酸乙酯(30 毫升)萃取 2 次。有機層用飽和食鹽水(20 毫升)洗滌, 硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾, 經柱層析色譜純化(二氧化矽, 50% 的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固體(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**4-8**) (500 毫克, 849 微莫耳, 64.1% 產率) LCMS: (ESI) $m/z = 406.3 [M+H]^+$;

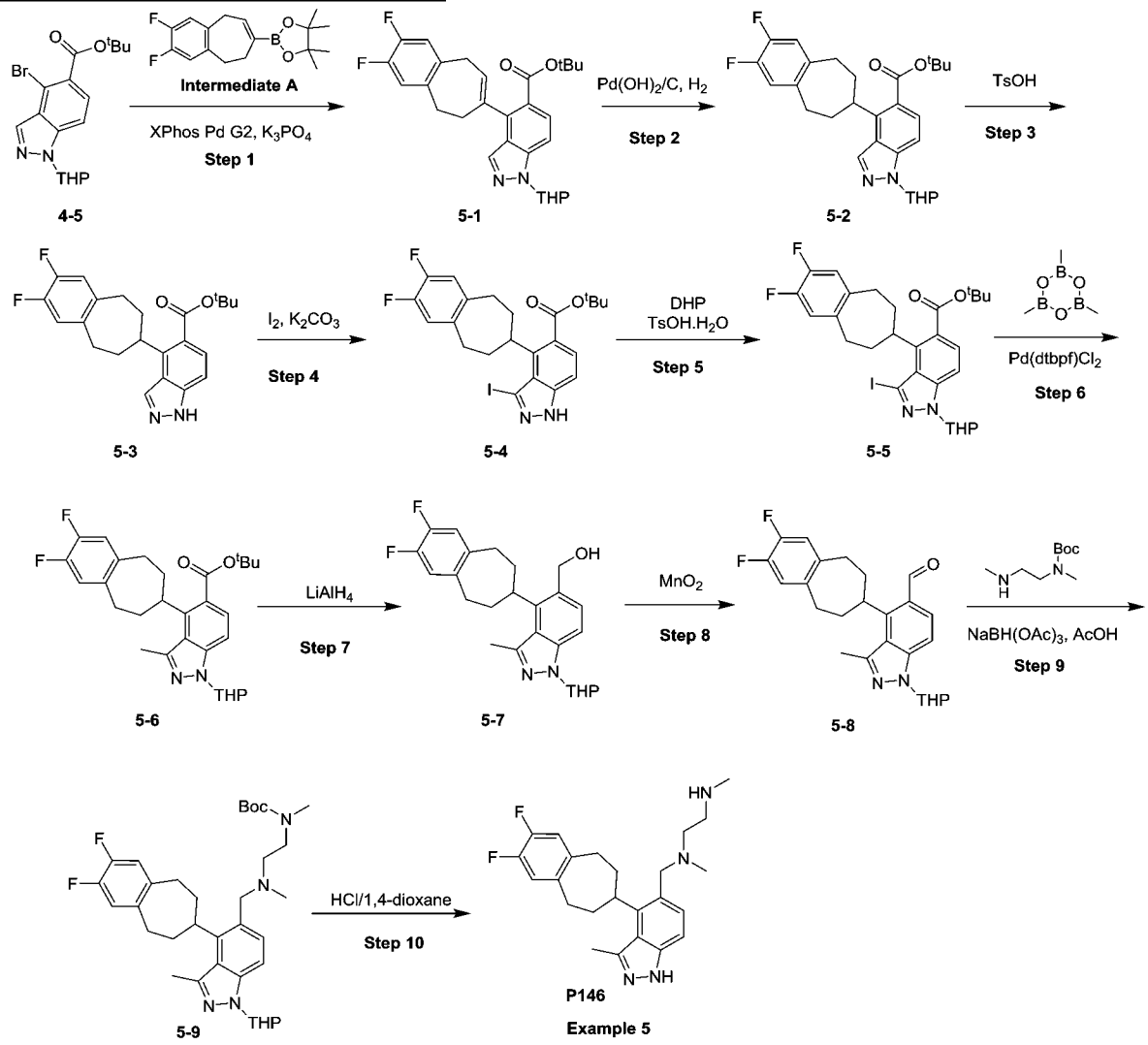
【0169】 **步驟 8:** 將(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**4-8**) (200 毫克, 493.18 微莫耳) 溶在二氯甲烷(10 毫升)中, 加戴斯-馬汀試劑(220 毫克, 518 微莫耳)。反應液在 25 攝氏度反應 6 小時。LC-MS 檢測原料消耗完全, 目標產物生成。反應液用 10% 硫代硫酸鈉溶液(20 毫升)淬滅, 室溫攪拌 0.5 小時, 反應液加飽和碳酸氫鈉(50 毫升), 用二氯甲烷(50 毫升)萃取 3 次。有機層用飽和食鹽水(50 毫升)洗滌, 硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾, 經柱層析色譜純化(二氧化矽, 30% 的乙酸乙酯在石油醚中)得黃色糖漿狀 1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲醛 (**4-9**) (140 毫克, 293 微莫耳, 59.4% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 404.3 [M+H]^+$;

【0170】 步驟 9: 將 1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲醛 (**4-9**) (200 毫克, 496 微莫耳) 和 甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(112 毫克, 595 微莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中, 加醋酸(36 毫克, 595 微莫耳)。反應液在 20 攝氏度攪拌 2 小時。加三乙醯氧基硼氫化鈉(315 毫克, 1.49 毫莫耳, 3 當量.)。反應液在 20 攝氏度攪拌 14 小時。LC-MS 檢測原料消耗完全, 目標產物生成。反應液用飽和碳酸氫鈉溶液(10 毫升)淬滅, 用水(5 毫升)稀釋, 用二氯甲烷(20 毫升)萃取 2 次, 硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾, 經柱層析色譜純化(二氧化矽, 50% 的乙酸乙酯在二氯甲烷中)得黃色糖漿狀甲基(2-(甲基((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (**4-10**) (210 毫克, 365 微莫耳, 73.6% 產率) LCMS: (ESI) $m/z = 576.5 [M+H]^+$

【0171】 步驟 10: 將 甲基(2-(甲基((1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (**4-10**) (210 毫克, 365 微莫耳)溶於甲醇(2 毫升)中加氯化氫/1,4-二氧六環(4 M, 2.10 毫升)。反應液在 25 攝氏度攪拌 16 小時。LC-MS 檢測原料消耗完全, 目標產物生成。反應液減壓濃縮至乾, 經製備液相色譜純化(Boston Green ODS 柱, 5 μ m 二氧化矽, 30 mm 直徑, 150 mm 長度; 使用水(含有 0.05% 鹽酸)和乙腈的極性遞減的混合物作為洗脫液)得白色固體 N^1, N^2 -二甲基- N^1 -(((4-(1-(間甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺 (P190, 實施例 4) (鹽酸鹽, 105 毫克, 245 微莫耳, 67.3% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 392.2 [M+H]^+$; ^1H NMR (400

MHz, D₂O) δ(ppm) 8.63 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.86-4.02 (m, 2H), 3.65-3.84 (m, 5H), 3.52-3.64 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.70-2.94 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 2H)

【0172】 實施例 5: N¹-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(P146)的合成:



【0173】 步驟1: 將4-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸第三丁酯 (4-5)(1.95克, 5.11毫莫耳), (2,3-二氟-6,9-二氫

-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(中間體A)(1.80克, 5.88毫莫耳, 1.15 當量), 甲苯(45毫升)和磷酸鉀(2.18克, 10.3毫莫耳)溶解在水(6.5毫升)中, 加入到反應瓶中, 用氮氣置換幾次後, 加入氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯基)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈹(II)(0.03 當量)。反應液用氮氣保護, 並在60攝氏度下, 攪拌24小時。LCMS檢測到目標產物生成。反應液冷卻到25攝氏度, 用水(50毫升)和乙酸乙酯(50毫升)溶解, 分離有機相, 然後在乙酸乙酯(50毫升)萃取3次。合併有機相, 硫酸鎂乾燥, 抽濾, 濾液減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽, 15%的乙酸乙酯在石油醚中, 得到黃色油狀粗產物4-(2,3-二氟-6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯(**5-1**)。LCMS: (ESI) $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$

【0174】 **步驟 2:** 上一步粗產物4-(2,3-二氟-6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯(**5-1**)溶解在乙酸乙酯(50毫升), 在氮氣氛圍下, 加入氫氧化鈣/碳(520毫克, 10%)。反應液用氮氣置換幾次, 並在30攝氏度, 攪拌12 h。LCMS 檢測到原料被消耗, 目標產物生成。過濾反應液, 得到白色固體4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯(**5-2**), 無需進一步純化直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 399.3$ $[M+H-THP]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 5.70 (dd, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.89-3.98 (m, 1H), 3.69-3.80 (m,

1H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.76-2.91 (m, 2H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.66-1.84 (m, 4H), 1.65 (s, 9H)

【0175】 步驟 3: 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-2**) (1.9克, 3.94毫莫耳) 溶解在甲醇(30毫升)和四氫呋喃(30毫升), 加入一水合對甲苯磺酸(297毫克, 1.56毫莫耳)。反應液在30攝氏度下, 攪拌3.5天。LCMS檢測到目標產物生成, 原料剩餘。反應液用飽和的碳酸氫鈉溶液(20毫升)淬滅, 減壓濃縮除去甲醇。加入乙酸乙酯(100毫升)和水(50毫升), 分離有機相, 並用乙酸乙酯(50毫升)萃取2次。合併有機相, 並用無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮至乾。經薄層色譜純化(二氧化矽, 35%的乙酸乙酯在石油醚中)。減壓濃縮至乾, 得白色固體4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-3**) (827毫克, 2.08毫莫耳, 52.7%產率)。LCMS: (ESI) m/z = 399.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.06 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.00 (t, 2H), 3.90-4.02 (m, 1H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.76-2.90 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 2H), 1.64 (s, 9H)

【0176】 步驟 4: 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-3**) (424毫克, 1.06毫莫耳) 溶解在二甲基甲醯胺(10毫升, 先加入碳酸鉀(458毫克, 3.31毫莫耳), 加入碘單質(459毫克, 1.81毫莫耳)。反應液在15~20攝氏度下, 攪拌16小時。LCMS檢測到69%的目標產物, 30%的原料剩

餘。另外的碘單質(135毫克, 532微莫耳)和碳酸鉀(180毫克, 1.30毫莫耳)繼續加入到反應液中，並繼續在15~30攝氏度攪拌3小時。LCMS 檢測到10%的原料剩餘，目標產物形成。與之前的50毫克的粗品合併處理。反應液中加入乙酸乙酯(50毫升)和10% 的硫代硫酸鈉溶液(50毫升)，分離有機相，水相用乙酸乙酯(50毫升)萃取3遍。合併有機相，並用10%的硫代硫酸鈉溶液洗滌一次，10% 氯化鋰(25毫升)洗滌3次，和飽和食鹽水(50毫升)洗滌一次，乾燥，過濾，減壓濃縮得到淡黃色泡沫狀固體粗產物4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-碘-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-4**)，不需進一步純化，直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 525.0 [M+H]^+$

【0177】 步驟 5: 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-碘-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯(**5-4**) (589毫克, 1.12毫莫耳)和3,4-二氫吡喃(420毫克, 4.99毫莫耳)溶解在二氯甲烷(15毫升)中，在冰浴0~5攝氏度溫度下，加入對甲苯磺酸(50毫克, 263微莫耳, 0.23 當量.)。反應液在15~20攝氏度下，攪拌3小時。LCMS 檢測到原料消耗完全，目標產物形成。反應液在5% 的碳酸氫鈉溶液(50毫升)和二氯甲烷(50毫升)分層。分離有機相，水相用二氯甲烷(50毫升)萃取2次。合併有機相，並用硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽，12%的乙酸乙酯在石油醚中)，得到白色固體4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-碘-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-5**) (564毫克, 742微莫耳, 66.0%產率, 80%純度)。LCMS: (ESI) $m/z = 525.1 [M+H-THP]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm) 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.97 (t, 2H), 5.67 (dd, 1H), 4.52-4.67 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 2H), 2.80 (dd, 2H), 2.42-2.62 (m, 1H), 2.04-2.27 (m, 6H), 1.68-1.79 (m, 3H), 1.27-1.44 (m, 9H)

【0178】 步驟 6: 平行投兩個反應：第三丁基 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-碘-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-5**) (225 毫克, 370 微莫耳, 1.0 當量.), 1,4-二氧六環(5 毫升)和磷酸鉀(236 毫克, 1.11 毫莫耳)溶解在水 (1 毫升) 中。反應液用氮氣置換後, 加入 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane (292 毫克, 1.16 毫莫耳, 50% in THF)和[1,1-雙(二第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈣 (17 毫克, 26.1 微莫耳, 0.07 當量.), 氮氣保護, 反應在 80 攝氏度下攪拌 2 小時。LCMS 檢測到原料全部消耗, 目標產物形成。冷卻到 20 攝氏度, 反應液在飽和食鹽水(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)中分層, 分離有機層, 水相用乙酸乙酯(50 毫升)萃取 2 次。合併有機相, 硫酸鎂乾燥, 過濾, 減壓濃縮至乾。經柱層析色譜純化(二氧化矽, 0-5%-7%的乙酸乙酯在石油醚中), 得到亮黃色油狀脫碘的副產物 4-(2,3-二氟-6,9-二氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-1**) (124 毫克, 257 微莫耳, 34.7% 產率) 和亮黃色油狀目標產物第三丁基 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-6**) (244 毫克, 442 微莫耳, 59.8% 產率)。LCMS: (ESI) m/z = 497.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.38 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.97 (t, 2H),

5.60 (dd, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.48-2.61 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 3H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)

【0179】 步驟 7: 第三丁基4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-吡啶-5-羧酸第三丁酯 (**5-6**) (239毫克, 481微莫耳) 和四氫呋喃(8毫升)加入到反應瓶中。在15~20攝氏度下, 加入四氫鋁鋰(1 M四氫呋喃溶液, 0.9毫升), 反應液繼續攪拌2小時。TLC檢測到原料還在, 新點形成。繼續加入四氫鋁鋰(1 M四氫呋喃, 300微升), 在15-20攝氏度下攪拌1小時。TLC(石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1)檢測到大部分原料被消耗, 新點形成。反應液用水(50 mL)和15%的氫氧化鈉溶液淬滅。反應用乙酸乙酯(50毫升)溶解, 硫酸鎂乾燥, 攪拌10分鐘。過濾, 減壓濃縮乾燥得到黃色固體粗產物(4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**5-7**) (221毫克, 518微莫耳)。此粗產物無需進一步純化, 直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 427.3 [M+H]^+$

【0180】 步驟 8: (4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**5-7**) (210毫克, 492微莫耳)溶解在二氯甲烷(15毫升), 加入二氧化錳(530毫克, 6.10毫莫耳)。反應液在40攝氏度下攪拌3.5小時。過濾, 減壓濃縮得到類白色固體粗產物4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡

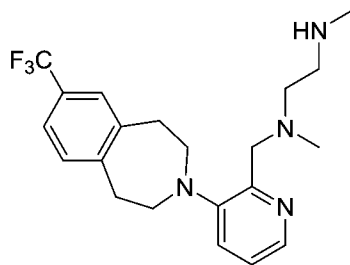
唑-5-甲醛 (5-8) (210毫克, 495微莫耳)。此粗產物無需進一步純化，直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 425.1 [M+H]^+$;

【0181】 步驟 9: 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醛 (5-8) (204毫克, 480微莫耳)，甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(186毫克, 987微莫耳) 和醋酸(62毫克, 1.03毫莫耳, 2.15 當量.)溶解在二氯甲烷(3毫升)，在25攝氏度下，攪拌2小時後，加入三乙氧羰基硼氫化鈉 (340毫克, 1.60毫莫耳)。反應液在25攝氏度下攪拌14小時。LCMS檢測到原料被消耗，目標產物形成。反應液在5 % 碳酸氫鈉(15毫升)溶液和二氯甲烷分層，分離有機相。水相用乙酸乙酯(10毫升)萃取3次。合併有機相，有硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮至乾，經柱層析色譜純化(二氧化矽，30%的乙酸乙酯在二氯甲烷中)，得到亮黃色油狀物(2-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (5-9) (204毫克, 325微莫耳, 67.6%產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 597.4 [M+H]^+$

【0182】 步驟 10: 鹽酸-1,4二氧六環(4 M, 5毫升)加入到(2-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (5-9) (202毫克, 338微莫耳)的甲醇溶液中。反應液在10~15攝氏度下攪拌12小時。LCMS檢測到原料消耗完全，目標產物形成。反應液減壓濃縮至乾。經反相經製備液相色譜純化(YMC-Actus Triart C18柱，5 μ m二氧化矽，30mm

直徑，150mm長度；使用水(含有0.05%氨水)和乙腈的極性遞減的混合物作為洗脫液)，得到白色固體N¹-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基-N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺 (P146，實施例5) (鹽酸鹽，105毫克，214微莫耳，63.3%產率，99%純度)。LCMS: (ESI) m/z=413.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) tautomer mixture δ (ppm) 7.84 (d, 0.5H), 7.71 (d, 0.5H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.36-4.74 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 0.5H), 3.74-3.87 (m, 1.5H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.43-3.63 (m, 2H), 3.29-3.37 (m, 1H) 2.99-3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 1.5H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.83 (s, 1.5H), 2.81 (s, 3H), 2.74 (s, 1.5H), 2.26 (s, 1.5H), 2.09-2.26 (m, 2H), 1.84-2.08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) tautomer mixture δ(ppm) -144.96, -145.32

【0183】 實施例 6: N¹,N²-二甲基-N¹-((3-(7-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮雜草-3(2H)-基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(P088)的合成

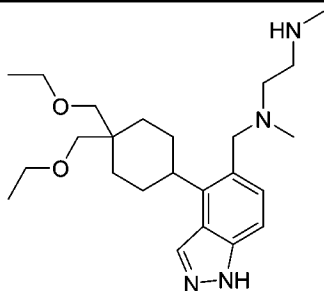


P088
Example 6

【0184】 化合物P088的合成參見實施例1，通過3-氟吡啶甲醛和中間體D進行合成。LCMS: (ESI) m/z=393.4 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm) 8.25 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

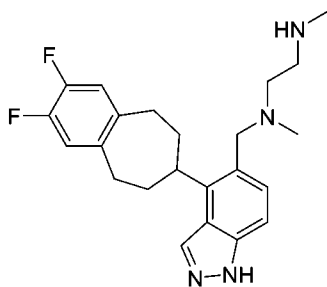
【0185】 實施例 7: N¹-((4-(4,4-雙(乙氧基甲基)環己基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(P266)的合成



P266
Example 7

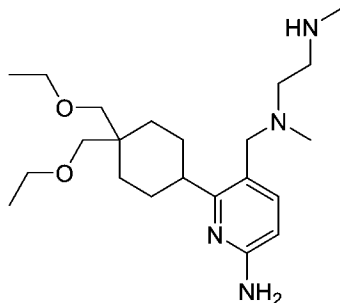
【0186】 化合物 **P266** 的合成參見實施例4，通過中間體 **4-4** 和 2-(4,4-雙(乙氧基甲基)環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷進行合成。LCMS: (ESI) $m/z=417.4$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.58-3.65 (m, 2H), 3.55 (q, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.92-3.05 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.97-2.14 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 1.16 (t, 3H)

【0187】 實施例 8: N¹-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(P167)的合成

**P167****Example 8**

【0188】 化合物**P167**合成參見**實施例4**，通過中間體**4-5**和中間體**A**合成。LCMS: (ESI) $m/z=399.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.05 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.65-3.78 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.80 (s, 3H) 1.88-2.12 (m, 4H)

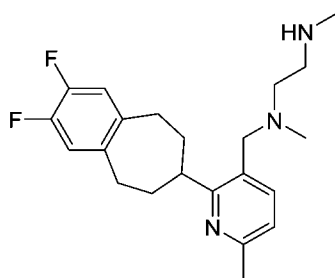
【0189】 **實施例 9: N^1 -((6-胺基-2-(4,4-雙(乙氧基甲基)環己基)吡啶-3-基)甲基)- N^1,N^2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(P293)的合成**

**P293****Example 9**

【0190】 化合物**P293**合成方法參見**實施例3**合成方法，通過中間體**3-2**和2-(4,4-雙(乙氧基甲基)環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷合成。LCMS: (ESI) $m/z=393.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.41 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.54 (q, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.87-2.98 (m,

1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.20 (t, 2H), 1.18 (t, 2H)

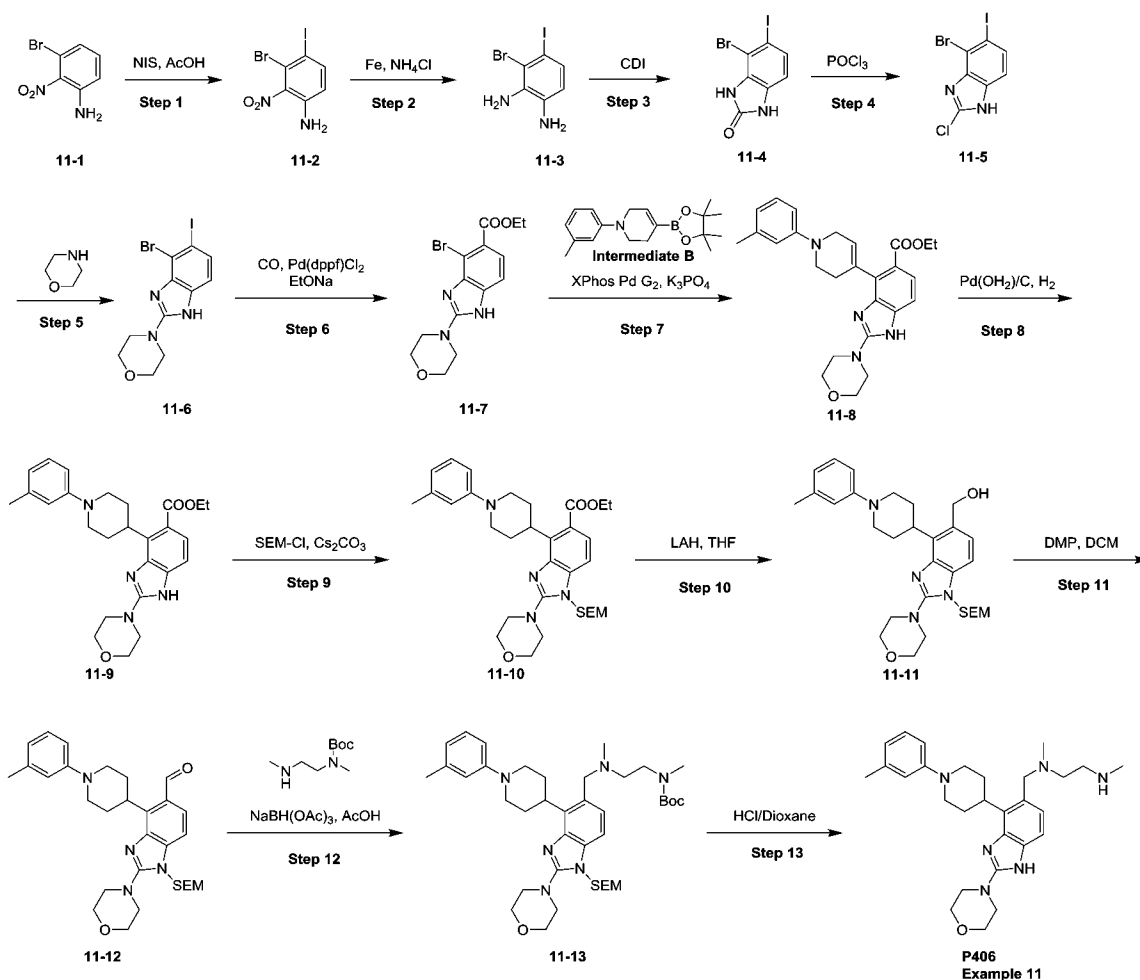
【0191】 實施例 10: N¹-((2-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-7-基-6-甲基吡啶-3-基)甲基)-N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(P038)的合成



P038
Example 10

【0192】 化合物**P038**採用實施例2合成方法，通過中間體**2-2**和中間體A合成。LCMS: (ESI) $m/z=374.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm) 8.49 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.07 (t, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.57-3.70 (m, 3H), 3.48-3.56 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.74-1.91 (m, 2H)

【0193】 實施例 11: 化合物 N,N'-二甲基-N'-((2-嗎啉-4-(1-(間甲苯基)-4-哌啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(P406)的合成:



【0194】 步驟 1: 2-硝基-3-溴苯胺(11-1) (150克, 691.18毫莫耳), N-碘代丁二醯亞胺 (171克, 760.05毫莫耳)和乙酸(1500毫升)混合物加熱回流約2小時待反應物11-1轉化後冷卻, 反應液倒入到3600毫升水中, 過濾沉澱, 真空乾燥後溶於乙酸乙酯, 依次水、飽和食鹽水洗, 並用乙酸乙酯萃取, 合併有機相用無水硫酸鎂乾燥; 過濾濃縮後矽膠柱層析分離得178克棕色固體 2-硝基-3-溴-4-碘苯胺 (11-2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 7.66 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.23 (s, 2H).

【0195】 步驟 2: 將化合物 2-硝基-3-溴-4-碘苯胺 (11-2) (80.0克, 233.29毫莫耳)溶於四氫呋喃(640毫升)/乙醇(640毫升)/水(320毫升)混合體系, 加入NH₄Cl (187克, 3.50 mol). 混合物加熱到90 °C後緩慢分批加入鐵粉(52.1克, 933.17毫莫耳)。繼續

加熱2小時至反應完全。反應液冷卻到60 °C，加入矽藻土攪拌10分鐘，冷卻到室溫後過濾；濾液用乙酸乙酯萃取濃縮除去大部分水溶性溶劑後溶於大量乙酸乙酯，飽和食鹽水洗滌；萃取後乾燥有機相，過濾濃縮後得棕色固體粗產物3-溴-4-碘-鄰苯二胺 (**11-3**) (73.8克, 224.04毫莫耳, 96.03%產率, 95%純度)，無需進一步純化直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 314.8 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 6.92 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.90 (s, 2H).

【0196】 步驟 3: 化合物3-溴-4-碘-鄰苯二胺 (**11-3**) (35.0克, 111.85毫莫耳)溶於四氫呋喃 (350毫升)，冰水浴冷卻，加入羰基二咪唑(27.2克, 167.77毫莫耳)。逐漸恢復室溫，反應液攪拌2小時左右待反應完全。反應液濃縮後加水(500毫升)打漿半小時，過濾後凍乾得棕色固體粗產物4-溴-5-碘-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(**11-4**) (37.8克, 111.53毫莫耳, 99.72%產率)，無需進一步純化直接用於下一步反應。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.75 (d, 1H).

【0197】 步驟 4: 化合物4-溴-5-碘-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(**11-4**) (28.0克, 82.61毫莫耳)小心加入到三氯氧磷(130毫升)中，混合物加熱到100 °C反應3小時，然後加熱到120 °C繼續反應16小時，反應基本完全。冷卻到室溫後加壓蒸餾到一半體積。小心分批倒入到2升冰水後在攪拌下小心用碳酸鉀調節pH值到8，析出棕色固體過濾乾燥得粗產物2-氯-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-5**) (30.0克, crude)，無需進一步純化，直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 358.9 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm) 13.77 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.32 (br d, 1H).

【0198】 步驟 5: 化合物 2-氯-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-5**) (30.0克, 83.95毫莫耳, 2.05毫升)於異丙醇(150毫升)與四氫呋喃(150毫升)的懸浮液中加入嗎啉(37.0克, 424.70毫莫耳, 37.37毫升)。該混合物加熱到90度反應4天, 原料轉化完全後冷卻到室溫, 旋去有機溶劑後在水(300毫升)中打漿, 固體過濾後矽膠柱層析純化得到棕色黏液, 乙醇打漿得到30.1克黃色固體粗產物, 進一步乙醇重結晶得到白色固體 2-(4-嗎啉)-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-6**) (15.5克, 37.99毫莫耳, 45.25%產率)。LCMS: (ESI) m/z = 407.9, 409.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.82 (s, 0.85H), 11.40 (s, 0.15H), 7.48 (d, 0.15H), 7.40 (d, 0.85H), 6.97-7.05 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 4H), 3.44-3.59 (m, 4H)

【0199】 步驟 6: 2-(4-嗎啉)-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-6**) (15.5克, 37.99毫莫耳)加入到乙醇鈉的乙醇溶液中(20%純度, 180毫升)。反應液除氧後通入CO(氣球)置換3次, 加入Pd(dppf)Cl₂ (1.11克, 1.52毫莫耳), 再次除氧並用CO置換3次; 體系加熱到45 °C反應16小時。冰水浴冷卻後小心加入醋酸 (8毫升, pH = 6~7)淬滅反應。濃縮後用乙酸乙酯稀釋, 飽和碳酸氫鈉、食鹽水洗滌萃取; 有機相用無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後矽膠柱層析純化得淺黃色無定形固體 4-溴-2-(4-嗎啉)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯 (**11-7**) (16.5克, 46.58毫莫耳, 77.12%產率)。LCMS: (ESI) m/z = 356.0 $[M+H]^+$

【0200】 步驟 7: 化合物4-溴-2-(4-嗎啉)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(**11-7**) (16.5 克, 46.58 毫莫耳), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼硼烷-2-基)-1-(間甲基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶 (**中間體B**) (15.3 克, 51.24 毫莫耳), 和磷酸鉀(19.8 克, 93.17 毫莫耳) 加入四氫呋喃 (165 毫升) 和水(33 毫升), 反應用氮氣置換, 加入 XPhos-PD-G2 (1.10 克, 1.40 毫莫耳), 然後在氮氣保護下加熱 65 °C 反應 5 小時。反應液冷卻到 40 度, 加入二乙基胺基甲硫鹽硫醇鈉 (997.25 毫克, 5.82 毫莫耳) 繼續攪拌 1 小時。加水(200 毫升)稀釋, 乙酸乙酯萃取, 有機相用無水硫酸鎂乾燥後過濾、濃縮, 粗產品用矽膠柱層析純化得黃色固體產物 2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(**11-8**) (18.5 克, 41.43 毫莫耳, 88.94% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 447.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.59 (br s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86-6.98 (m, 2H), 6.81 (br d, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.33 (q, 2H), 3.76-3.87 (m, 6H), 3.50-3.64 (m, 6H), 2.88 (br d, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (t, 3H)

【0201】 步驟 8: 化合物 2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(**11-8**) (18.5 克, 41.43 毫莫耳) 的四氫呋喃 (600 毫升) 懸浮液中加入 $Pd(OH)_2/C$ (7.0 克, 41.43 毫莫耳, 10% 純度), 氮氣置換後在氮氣氣氛 (氣球) 下 30 度反應 16 小時, 反應基本完全, 過濾, 濾餅用四氫呋喃洗滌(200 毫升*2), 合併濾液濃縮乾燥得粗產物 2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯

(**11-9**) (19 克)，無需進一步純化，直接用於下步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 449.3 [M+H]^+$

【0202】 步驟 9: 化合物 2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(**11-9**) (19 克, 42.36 毫莫耳) 溶於 CH_3CN (550 毫升)，加入碳酸銨(69.0 克, 211.79 毫莫耳)，然後在攪拌下滴加 SEM-Cl (19 克, 113.96 毫莫耳, 20.17 毫升)。反應混合物在 30 °C 反應 24 小時。反應基本完全。混合物過濾、乙酸乙酯洗滌，合併有機相濃縮後矽膠柱層析純化得到無色油狀化合物 2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基亞甲基)苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(**11-10**) (22.3 克, 38.53 毫莫耳, 90.96% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 580.2 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59 (d, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.91 (br d, 2H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.64-3.76 (m, 4H), 3.38-3.47 (m, 4H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.79 (br d, 2H), 1.44 (t, 3H), 0.05 (s, 2H), 0.02 (s, 8H)

【0203】 步驟 10: 冰水浴冷卻下，向鋁鋰氫 (3.0 克, 79.05 毫莫耳, 79.05 毫升) 的四氫呋喃(300 毫升)溶液中滴加化合物 2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基亞甲基)苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(**11-10**) (22.0 克, 38.01 毫莫耳) 的四氫呋喃(100 毫升)溶液，滴加完畢後逐漸回到室溫，並加熱到 30 °C 反應 1 小時。反應基本完全，冰水浴冷卻下依次小心滴加 3 毫升水、3 毫升 15% 氫氧化鈉水溶液、6 毫升水淬滅反應，然後用無水硫酸鎂

室溫攪拌15分鐘乾燥後過濾，有機相濃縮得到無色黏液粗產物2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基亞甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醇(**11-11**) (19.3克, 35.96毫莫耳, 94.60%產率)，無需進一步純化，直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 537.3 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.28 (s, 1H), 7.10-7.22 (m, 3H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.23-5.34 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.90 (br d, 2H), 3.80-3.86 (m, 4H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.27-3.38 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.95-1.01 (m, 2H), 0.05 (s, 2H), 0.02 (s, 8H)

【0204】 步驟 11: 向化合物2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基亞甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醇(**11-11**) (9.5克, 17.70毫莫耳)的二氯甲烷(200毫升)溶液中加入DMP (9.01克, 21.24毫莫耳, 6.58毫升)，然後反應30 °C攪拌半小時，反應基本完全。加入100毫升飽和碳酸氫鈉和100毫升硫代硫酸鈉攪拌30分鐘，二氯甲烷萃取後有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾、濃縮後矽膠柱純化得到米白色無定型固體化合物2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基亞甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醛(**11-12**) (11.7克, 21.88毫莫耳, 61.81%產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 535.3 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.92 (br d, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H),

3.69-3.77 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 4H), 2.90-3.08 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.82 (br d, 2H), 0.94-1.04 (m, 2H), 0.00-0.07 (m, 9H)

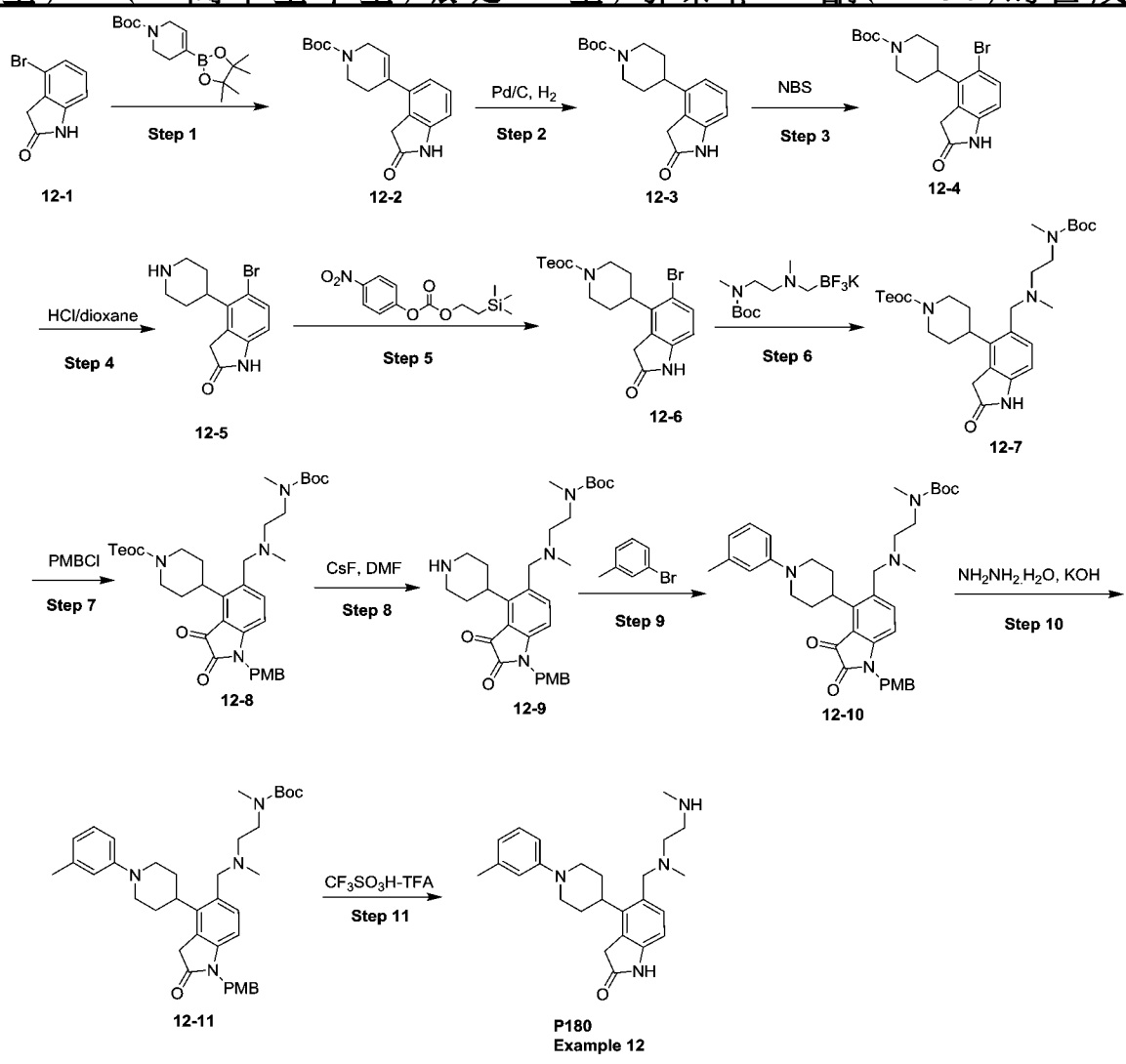
【0205】 步驟 12: 化合物2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基亞甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醛(**11-12**) (10.7克, 20.01毫莫耳)和N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(4.52克, 24.01毫莫耳)溶於150毫升二氯甲烷, 加入醋酸(1.44克, 24.01毫莫耳, 1.37毫升), 反應液30度攪拌1小時, 分批加入醋酸硼氫化鈉(12.7克, 60.03毫莫耳), 並在30度攪拌15小時。反應基本完全, 小心加入100毫升飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 並攪拌1小時。用二氯甲烷萃取, 合併有機相用無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮後矽膠柱層析純化得到產物N-第三丁氧羰基-N,N'-二甲基-N'-((2-嗎啉-4-(1-(間甲基)-4-哌啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(**11-13**) (10.6克, 14.99毫莫耳, 68.12%產率)和副產物2-(4-嗎啉)-4-(1-間甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基亞甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醇(**11-11**) (1.9克, 3.54毫莫耳, 17.69%產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 535.3$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.17 (t, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.89 (br d, 2H), 3.78-3.85 (m, 4H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.37-3.44 (m, 5H), 3.30 (br s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 5H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (br s, 3H), 1.69 (br d, 2H), 1.36-1.45 (m, 9H), 0.92-1.00 (m, 2H), -0.02-0.03 (m, 9H)

【0206】 步驟 13: 將化合物 N-第三丁氧羰基-N,N'-二甲基-N'-((2-嗎啉-4-(1-(間甲苯基)-4-哌啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(**11-13**) (10.6克, 14.99毫莫耳)溶於50毫升1,4-二氧六環, 加入HCl/dioxane (50毫升)溶液並在70 °C攪拌2小時, 析出白色固體沉澱。冷卻到室溫後加入10毫升甲醇, 濃縮後加入50毫升甲醇, 攪拌下滴加500毫升異丙醚, 析出白色沉澱, 繼續室溫攪拌打漿16小時後過濾、凍乾得白色固體N,N'-二甲基-N'-((2-嗎啉-4-(1-(間甲苯基)-4-哌啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺鹽酸鹽(定量測定鹽酸鹽係數為4)。LCMS: (ESI) $m/z = 477.3 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 7.33-7.55 (m, 6H), 3.89-4.02 (m, 6H), 3.69-3.87 (m, 9H), 3.54-3.66 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.60-2.77 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (br d, 2H)

【0207】 向N,N'-二甲基-N'-((2-嗎啉-4-(1-(間甲苯基)-4-哌啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺鹽酸鹽 (400毫克)加入5毫升水, 然後小心滴加飽和碳酸鈉水溶液調節pH 8-10, 然後用乙酸乙酯萃取, 有機相用飽和食鹽水洗滌後用無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後粗產物凍乾得到淺黃色游離化合物N,N'-二甲基-N'-((2-嗎啉-4-(1-(間甲苯基)-4-哌啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺 (**P406, 實施例11**) (270毫克, 0.566毫莫耳, 88.15%產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 477.3 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 11.28 (br s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.94 (br d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (br t, 2H), 6.55 (br d, 1H), 3.84 (br d, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.05-3.29 (m,

6H), 2.92 (m, 2H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.26 (d, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.50 (br d, 2H)

【0208】 實施例 12：化合物5-((甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基)甲基)-4-(1-間甲基苯基)哌啶-4-基)吲哚啉-2-酮(P180)的合成：



【0209】 步驟1：化合物4-溴吲哚啉-2-酮 (**12-1**) (2.00克, 9.43毫莫耳), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯 (2.92克, 9.43毫莫耳)和磷酸鉀 (6.01克, 28.30毫莫耳)加入到100毫升四氫呋與20毫升水的混合液中，氮氣置換後加入Xphos Pd G3 (239毫克, 0.28毫莫耳)。再次氮氣置換後再氮氣保護下加熱到65度攪拌反應2小時。反應液

中加入飽和食鹽水稀釋，乙酸乙酯萃取；合併有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾、濃縮後粗產物用矽膠柱層析純化得到棕色固體化合物4-(1-第三丁氧羰基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-吡啶-2-酮(**12-2**) (2.8克, 8.91毫莫耳, 94.43% 產率)。LCMS: (ESI) $m/z = 214.9$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.40 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.96 (br s, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 2.41 (br d, 2H), 1.44 (s, 9H)

【0210】 步驟2：化合物4-(1-第三丁氧羰基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-酮(**12-2**) (2.30克, 7.32毫莫耳)加入到50毫升甲醇，氮氣置換後加入10%鈀-碳(460毫克, 0.43毫莫耳)；然後用氫氣置換，並在氫氣氣氛(氣球)下室溫攪拌16小時。反應基本完全，過濾並用甲醇洗滌後濾液濃縮得到黃色粗產物4-(1-第三丁氧羰基-吡啶-4-基)-吡啶-2-酮(**12-3**) (2.2克, 6.95毫莫耳, 95.04% 產率)，無需進一步純化，直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 216.9$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.55 (br s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.83 (br t, 2H), 2.63 (tt, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0211】 步驟3：粗產物4-(1-第三丁氧羰基-吡啶-4-基)-吡啶-2-酮(**12-3**) (3.70克, 11.69毫莫耳)溶於100毫升二氯甲烷，分批加入N-溴代丁二醯亞胺(2.29克, 12.86毫莫耳, 1.1 eq)，室溫攪拌16小時，反應基本完全。反應液在攪拌下小心加入50毫升15%碳酸鉀水溶液，二氯甲烷萃取後有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸

鎂乾燥，過濾、濃縮後用乙酸乙酯室溫打漿得到白色固體粗產物 4-(1-第三丁氧羰基-哌啶-4-基)-5-溴-吡啶-2-酮(**12-4**) (3.60 克, 9.11 毫莫耳, 77.88% 產率), 無需進一步純化, 直接用於下一步反應。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) δ 8.90 (br s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.28 (br d, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.37 (br s, 1H), 2.83 (br t, 2H), 1.78 (br d, 4H), 1.51 (s, 9H).

【0212】 步驟4：粗產物 4-(1-第三丁氧羰基-哌啶-4-基)-5-溴-吡啶-2-酮(**12-4**) (3.60 克, 9.11 毫莫耳) 溶於 20 毫升 1,4-二氧六環，然後加入 20 毫升 4M 濃度鹽酸-1,4-二氧六環溶液。室溫攪拌 16 小時反應基本完全。過濾後濾餅用甲基第三丁基醚洗滌。濃縮乾燥得到白色粗產物 5-溴-4-(哌啶-4-基)吡啶-2-酮(**12-5**)鹽酸鹽 (3.00 克, 9.05 毫莫耳, 99.33% 產率), 無需進一步純化, 直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z=295.0[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 7.42 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.46 (br d, 2H), 3.36 (br s, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.64-2.30 (m, 4H).

【0213】 步驟5：在攪拌下，向化合物 5-溴-4-(哌啶-4-基)吡啶-2-酮(**12-5**)鹽酸鹽 (1.90 克, 5.73 毫莫耳) 的乙腈 (20 mL) 懸浮液中加入 N,N-二異丙基乙胺 (1.55 克, 12.03 毫莫耳, 2.10 毫升)，然後滴加 (4-硝基苯基) 2-三甲基矽乙基碳酸乙酯 (1.79 克, 6.30 毫莫耳)。反應液室溫攪拌 15 小時後過濾，濾餅用乙腈洗滌，合併母液濃縮後矽膠柱層析純化得到黃色固體 5-溴-4-(1-三甲基矽乙氧羰基-哌啶-4-基)-吡啶-2-酮(**12-6**) (2.50 克, 5.40 毫莫耳, 94.34%

產率, 95% purity) was obtained as a yellow solid. LCMS: (ESI) $m/z = 413.1 [M-2Me+H]^+$

【0214】 步驟6：化合物5-溴-4-(1-三甲基矽乙氧羰基-哌啶-4-基)-吡啶-2-酮(**12-6**) (2.00克, 4.55毫莫耳), 無水[2-(第三丁氧羰基甲基胺乙基)(甲基)胺基]甲基三氟化硼鉀(4.21克, 13.65毫莫耳), 磷酸鉀(2.90克, 13.65毫莫耳), 和Ruphos Pd G2 (353毫克, 0.455毫莫耳)的混合物中加入40毫升四氫呋喃, 4毫升水, 氮氣置換, 在氮氣保護下加熱到80度反應16小時, 反應基本完全。冷卻室溫後加入30毫升飽和食鹽水, 乙酸乙酯萃取後有機相用無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後矽膠柱層析純化得到黃色黏稠液體化合物2-三甲基矽乙基-4-(5-(((2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基)甲基-2-氧代吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(**12-7**)) (2.8克, 4.49毫莫耳, 98.73%產率, 90%純度)。LCMS:(ESI) $m/z = 561.5 [M+H]^+$ 。

【0215】 步驟7：化合物2-三甲基矽乙基-4-(5-(((2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基)甲基-2-氧代吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(**12-7**)) (1.50克, 2.41毫莫耳, 90% purity)和碳酸銨(5.00克, 15.35毫莫耳)混合物加入20毫升乙腈攪拌3小時, 向其中滴加4-甲氧基苄氯 (565毫克, 3.61毫莫耳, 0.49毫升), 室溫攪拌1小時後反應基本完全。過濾, 濾液濃縮後矽膠柱層析純化得到黃色固體化合物2-三甲基矽乙基-4-(5-(((2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基)甲基-1-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氧代吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(**12-8**)) (1.32克, 1.46毫莫耳, 60.76% 產率, 77% purity)。LCMS: (ESI) $m/z = 695.6 [M+H]^+$ 。

【0216】 步驟8：化合物2-三甲基矽乙基-4-(5-(((2-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基)甲基-1-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氧代吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(**12-8**) (2.10克, 2.33毫莫耳, 77% purity)溶於30毫升N,N-二甲基甲醯胺，加入氟化銫(1.77克, 11.63毫莫耳, 0.43毫升)，然後加熱到65度攪拌反應5小時，反應基本完全。冷卻到室溫加入水稀釋，用10% 磷酸水溶液調節pH = 3~4，用甲基第三丁基醚萃取洗滌後，水相用10M氫氧化鈉水溶液調節pH 12，乙酸乙酯萃取有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾、濃縮後真空乾燥得黃色固體粗產物第三丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氧代-4-(哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**12-9**) (1.40克, 2.16毫莫耳, 92.87%產率, 85%純度)，無需進一步純化，直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 551.4 [M+H]^+$ 。

【0217】 步驟9：化合物第三丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氧代-4-(哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**12-9**) (1.30克, 2.36毫莫耳)、間溴甲苯(605毫克, 3.54毫莫耳, 0.43毫升)和碳酸銫(1.54克, 4.72毫莫耳)的混合物中加入20毫升甲苯，氮氣置換後加入RuPhos Pd G3 (200毫克, 0.24毫莫耳)，然後氮氣置換，並加熱到100度攪拌反應16小時，反應基本完全。過濾、濃縮後矽膠柱層析純化得到桔色固體化合物第三丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氧代-4-(1-間甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**12-10**) (900毫克, 1.40毫莫耳, 59.49% 產率, 100% purity)。LCMS: (ESI) $m/z = 641.4 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

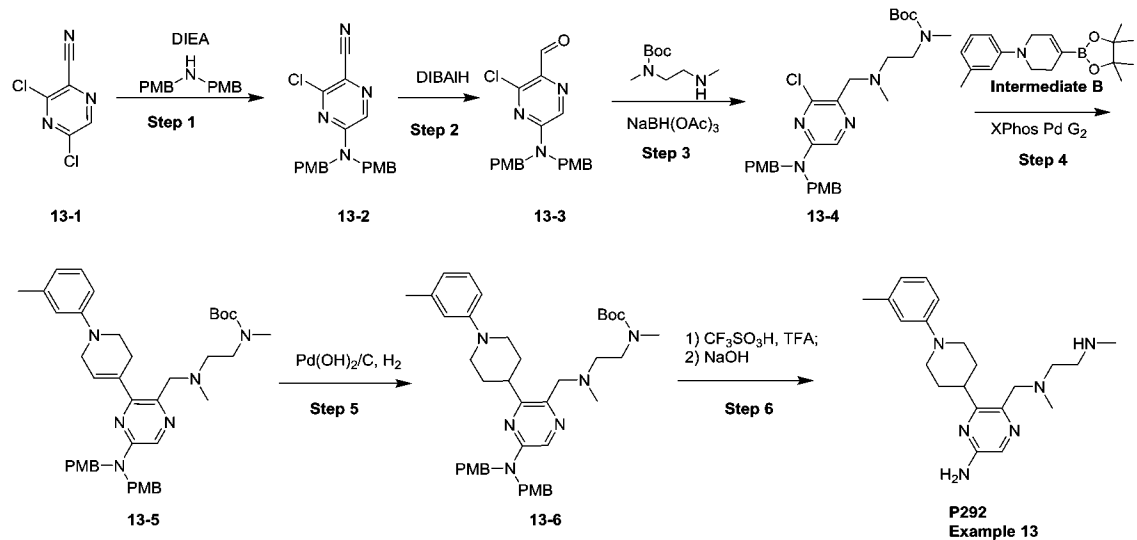
CD₃OD) δ (ppm) 7.45 (br s, 1H), 7.33 (br d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.72-6.94 (m, 5H), 6.67 (d, 1H), 3.68-3.91 (m, 5H), 3.52 (s, 2H), 3.25-3.40 (m, 5H), 2.67-2.91 (m, 4H), 2.37-2.67 (m, 4H), 2.09-2.36 (m, 7H), 1.60 (br d, 2H), 1.17-1.41 (m, 9H).

【0218】 步驟 10：化合物第三丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基))-2,3-二氧代-4-(1-間甲基苯基哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**12-10**) (190毫克, 0.30毫莫耳)溶於5毫升乙醇，加入水合肼(5.15克, 87.44毫莫耳, 5.00毫升, 85%純度)和氫氧化鉀(332毫克, 5.93毫莫耳)。混合物加熱到80度攪拌反應3小時，反應基本完全。濃縮除去大部分乙醇後水相用乙酸乙酯萃取，合併有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾、濃縮後得到黃色黏稠液體粗產物第三丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基))-2-氧代-4-(1-間甲基苯基哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**12-11**) (220毫克)，無需進一步純化，直接用於下一步反應。LCMS: (ESI) $m/z = 627.5 [M+H]^+$ 。

【0219】 步驟 11：化合物第三丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基))-2-氧代-4-(1-間甲基苯基哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**12-11**) (220毫克, 0.32毫莫耳, 92% purity)溶於5毫升三氟乙酸，然後攪拌下滴加三氟甲磺酸 (200毫克, 1.33毫莫耳, 0.12毫升)，室溫攪拌5小時，然後加熱到40度反應30小時，反應基本完全。反應液濃縮後用5毫升二氯甲烷稀釋，用0.5M稀鹽酸水溶液萃取。合併水相用1M氫氧化鈉水溶液調節pH 12，然後用二氯甲烷萃取。合併有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾、濃縮得到游離鹼產物5-((甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基)甲

基)-4-(1-間甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-2-酮 (P180)。該產物溶於2毫升1,4-二氧六環後攪拌下滴加2毫升4M鹽酸-1,4-二氧六環溶液。濃縮凍乾得到白色固體5-((甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基)甲基)-4-(1-間甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-2-酮(P180，實施例12)鹽酸鹽(80毫克，48.12%產率，定量鹽酸鹽係數為3)。LCMS: (ESI) $m/z = 407.3 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 7.46 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78-3.92 (m, 4H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.41 (br t, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41-2.59 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (br d, 2H).

【0220】 實施例 13：化合物N-((5-胺基-3-(1-(間甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (P292) 的合成：



【0221】 步驟1：化合物2-氰基-3, 5-二氯吡啶(13-1) (145克，833.39毫莫耳)溶於1000毫升N,N-二甲基甲醯胺中，然後室溫下滴加二異丙基乙基胺(109克，843.37毫莫耳，146.90毫升)。然後

冷卻到5~10度後將二(4-甲氧基苄基)胺(217.50克, 845.23毫莫耳)溶於500毫升N,N-二甲基甲醯胺的溶液在攪拌下滴加到其中。緩慢升溫到室溫繼續攪拌3小時, 反應基本完全。將反應液倒入5000毫升冰水混合物中攪拌5分鐘, 析出固體。過濾後將固體溶於4000毫升乙酸乙酯, 然後用飽和食鹽水洗滌, 有機相用無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後粗產物用700毫升甲基第三丁基醚20度打漿16小時, 過濾乾燥的黃色固體化合物2-氰基-3-氯-5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶(**13-2**), 無需進一步純化, 直接用於下一步反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87 (s, 1H), 7.14 (br d, 4H), 6.85-6.92 (m, 4H), 4.75 (br s, 4H), 3.81 (s, 6H).

【0222】 步驟2: 化合物2-氰基-3-氯-5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶(**13-2**)溶於600毫升四氫呋喃, 在氮氣保護下冷卻到零下78度, 在攪拌下滴加DIBALH (1莫耳/升, 548毫升), 然後繼續攪拌反應2小時至反應基本完全。零下78度攪拌下小心加入500毫升10%醋酸水溶液淬滅反應, 緩慢恢復至室溫, 通過矽藻土過濾並用乙酸乙酯洗滌, 濾液用乙酸乙酯萃取, 合併有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液調節pH 8-9, 分離有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後產品用甲基第三丁基醚/石油醚(體積比1:2)打漿3小時得到黃色固體粗產品5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-氯-吡啶-2-甲醛(**13-3**) (100克, 252.35毫莫耳, 92.69% 產率), 直接用於下一步反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 4H), 6.86-6.91 (m, 4H), 4.71-4.87 (m, 4H), 3.81 (s, 6H).

【0223】 步驟3：化合物5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-氯-吡啉-2-甲醛(**13-3**) (53.0克, 133.21毫莫耳), N-第三丁氧羰基-N,N'-二甲基乙二胺(30.0克, 159.35毫莫耳)溶於1000毫升二氯甲烷, 向其中加入醋酸 (9.60克, 159.86毫莫耳, 9.14毫升), 然後室溫分批加入醋酸硼氫化鈉 (71.0克, 335.00毫莫耳), 繼續攪拌反應2小時後小心加入1000毫升飽和碳酸鈉水溶液淬滅反應。乙酸乙酯萃取後有機相用飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後用矽膠柱層析純化得黃色黏稠液體化合物(2-((((5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-氯吡啉-2-基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**13-4**) (112克, 196.45毫莫耳, 73.73% 產率), 該粗產物無需進一步純化, 直接用於下一步反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (s, 1H), 7.15 (d, 4H), 6.83-6.89 (m, 4H), 4.62-4.73 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.69 (br s, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.63 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

【0224】 步驟4：化合物(2-((((5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-氯吡啉-2-基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**13-4**) (37克, 64.90毫莫耳), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼硼烷-2-基)-1-(間甲苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶 (**中間體B**) (25克, 83.55毫莫耳)和磷酸鉀(35克, 164.89毫莫耳)混合物加入四氫呋喃(250毫升)和水(50毫升), 氮氣置換後加入XPhos-Pd-G₂ (1.65克, 1.95毫莫耳), 在氮氣保護下加熱到65度攪拌16小時, 反應基本完全。混合物中加入500毫升飽和食鹽水後用乙酸乙酯萃取, 有機相用無水硫酸鎂乾燥, 過濾、濃縮後用500毫升甲基第三丁基醚溶解, 用10%磷酸水溶液洗滌(150毫升 x 3), 水相用10~15%氫氧化鈉水溶

液調節pH 13-14。乙酸乙酯萃取後有機相用無水硫酸鎂乾燥，過濾濃縮得101克棕色黏稠粗產物第三丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-(1-(間甲基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯 (**13-5**)，直接用於下一步反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.84 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 4H), 6.85 (br d, 4H), 6.77-6.82 (m, 2H), 6.67 (br d, 1H), 6.57 (br s, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.13 (q, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.49 (br t, 2H), 3.20-3.39 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 5H), 2.48-2.66 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (br s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.47 (br s, 1H), 1.43 (br s, 9H).

【0225】 步驟5：化合物第三丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-(1-(間甲基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯 (**13-5**) (46.5克, 65.78毫莫耳)溶於600毫升四氫呋喃，氮氣保護加入氫氧化鈣/碳 (15克, 21.36毫莫耳, 20% purity)，氮氣置換後在氮氣氣氛 (氣球) 中室溫攪拌4天。過濾後濃縮粗產物用矽膠柱層析純化得到黃色黏稠液體化合物第三丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-(1-(間甲基苯基)吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**13-6**) (83.5克, 117.78毫莫耳, 89.53% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 5H), 6.77-6.90 (m, 6H), 6.67 (d, 1H), 4.69 (s, 4H), 3.79 (s, 7H), 3.60 (br s, 2H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.09 (br s, 1H), 2.74-2.85

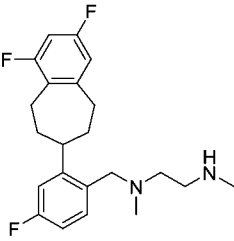
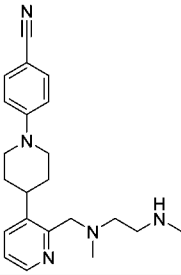
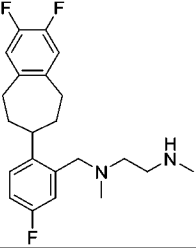
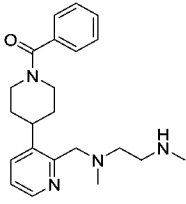
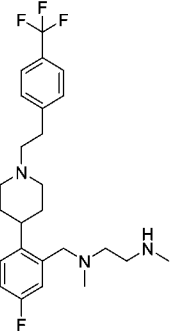
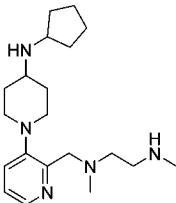
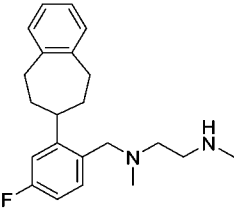
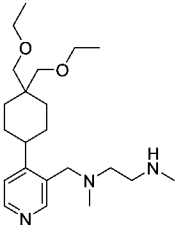
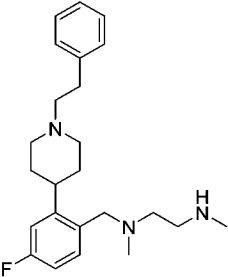
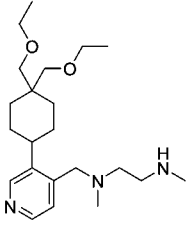
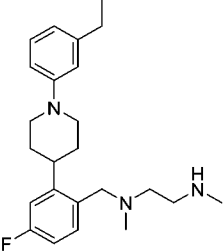
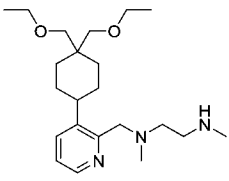
(m, 5H), 2.48-2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (br s, 3H), 2.14 (dq, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.86 (br d, 2H), 1.41 (br s, 9H).

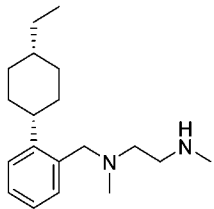
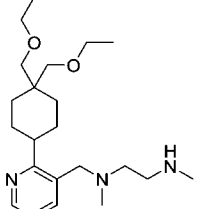
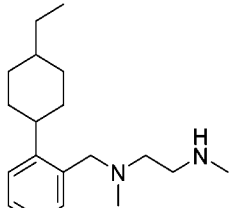
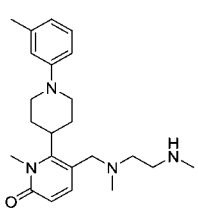
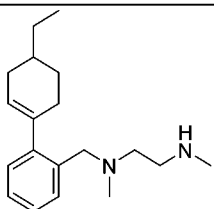
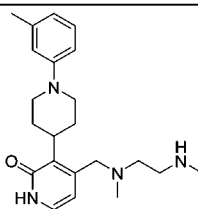
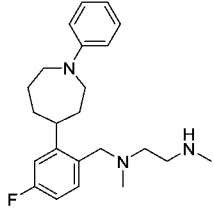
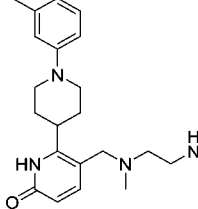
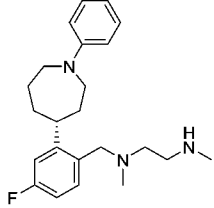
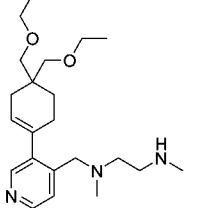
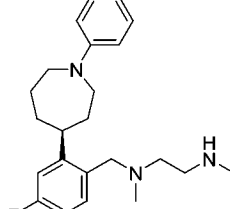
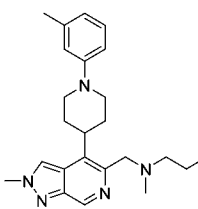
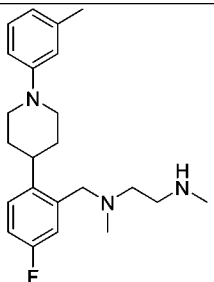
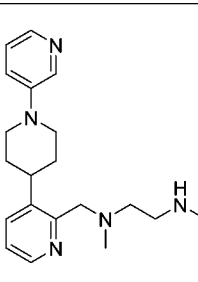
【0226】 步驟6：化合物第三丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)胺基)-3-(1-(間甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)(甲基)胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸酯(**13-6**) (56克, 78.99毫莫耳)中加入300毫升三氟乙酸，然後加入三氟甲磺酸 (30.0克, 199.90毫莫耳, 17.65毫升),反應液室溫攪拌16小時，反應基本完全。反應液減壓濃縮，加入1升水，2升乙酸乙酯攪拌到固體溶解，分離萃取後有機相用1M鹽酸溶液萃取，水相用30%氫氧化鈉水溶液中中和到pH 9。然後用乙酸乙酯萃取，有機相乾燥、濃縮後矽膠柱層析純化得白色固體化合物N-((5-胺基-3-(1-(間甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (**P292，實施例13**)。LCMS: (ESI) m/z = 369.3 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ (ppm) 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.02 (s, 3H), 5.01 (br s, 25H), 4.50 (s, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 3.74 (br d, 2H), 3.42-3.63 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.41-2.56 (m, 5H), 2.19-2.32 (m, 20H), 2.13 (br d, 3H).

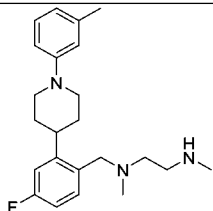
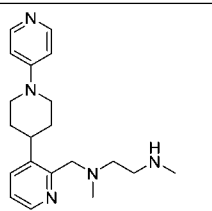
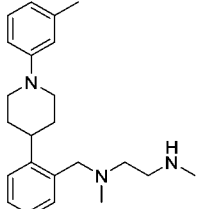
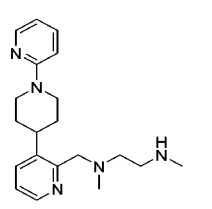
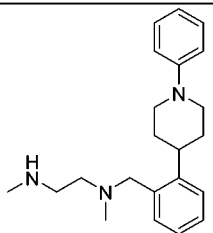
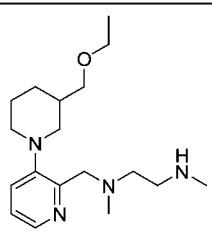
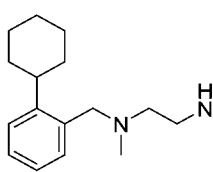
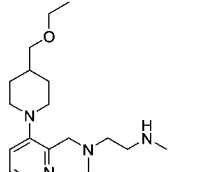
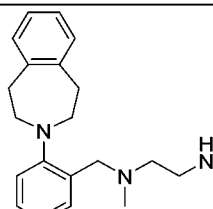
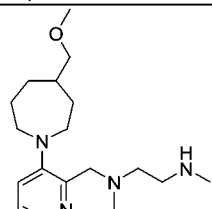
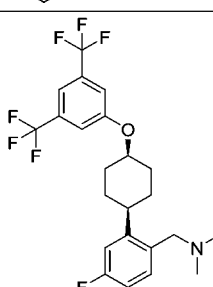
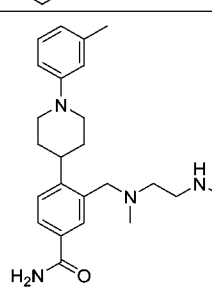
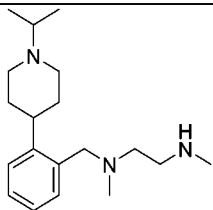
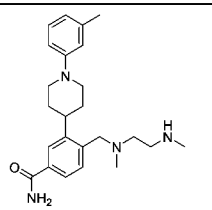
【0227】 採用與上述類似的方法，合成得到化合物**P001-P448**，其表徵數據見右欄：

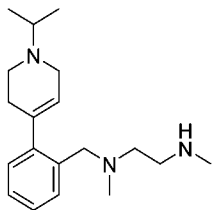
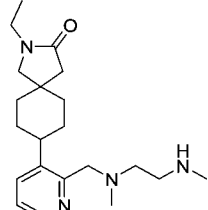
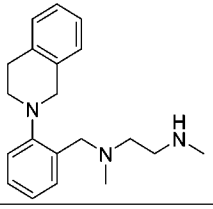
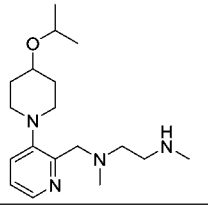
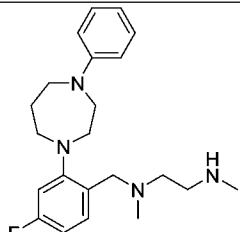
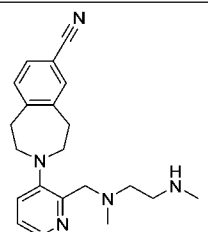
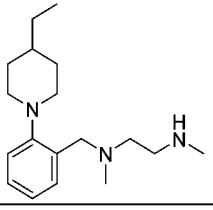
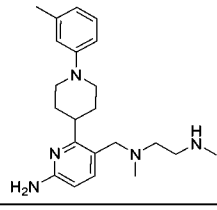
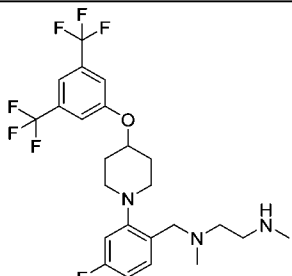
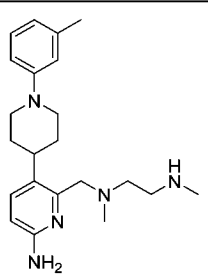
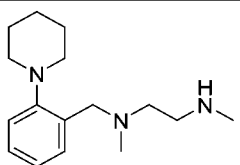
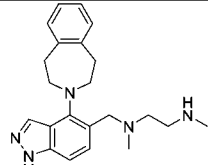
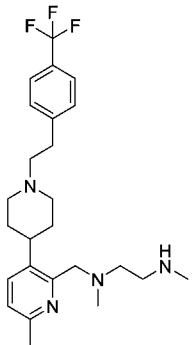
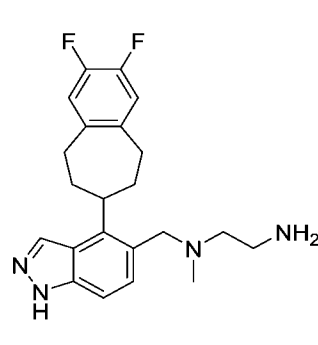
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z

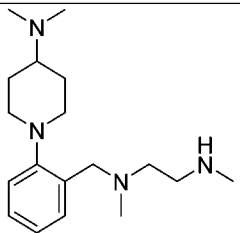
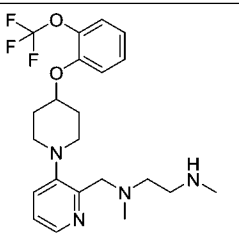
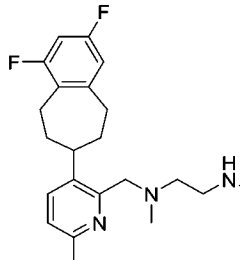
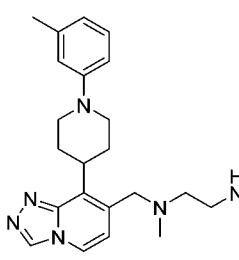
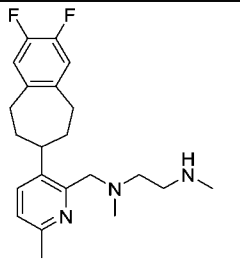
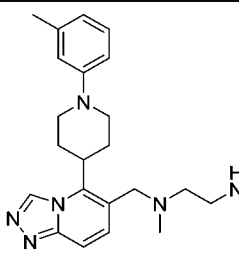
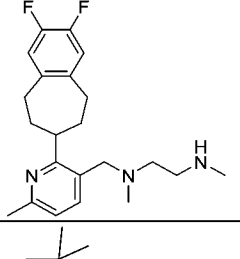
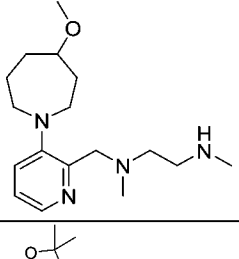
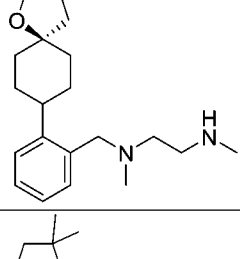
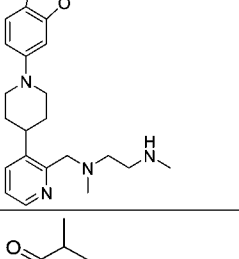
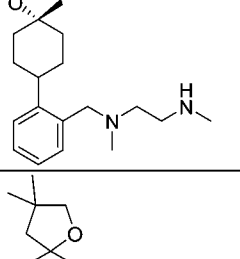
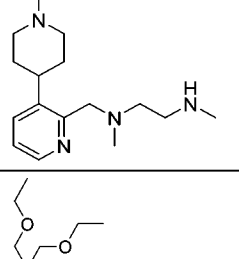
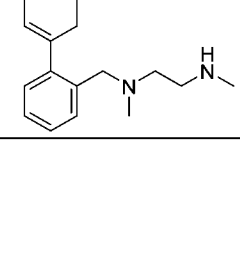
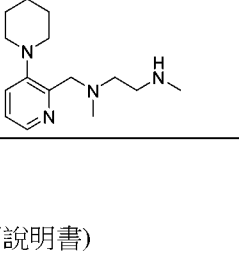
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P001		409.2	P196		396.1
P002		409.2	P197		249.3
P003		369.2	P198		375.3
P005		369.3	P199		375.2
P006		369.2	P200		364.3
P007		377.2	P201		364.0

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P008		377.2	P202		364.0
P009		377.2	P203		367.3
P010		452.4	P204		346.3
P011		341.2	P205		378.2
P012		384.2	P206		378.2
P013		384.3	P207		378.4

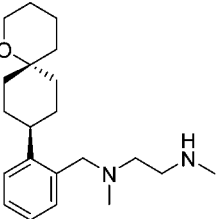
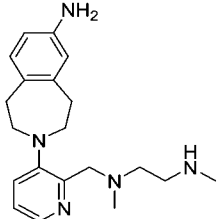
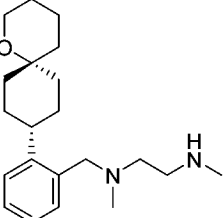
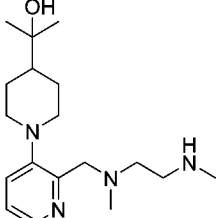
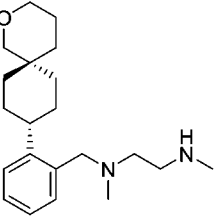
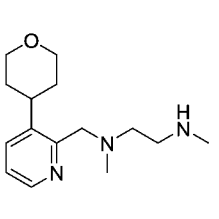
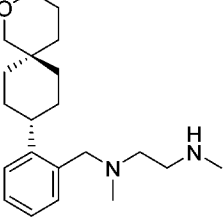
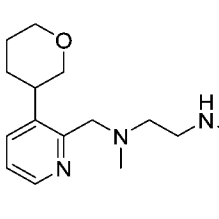
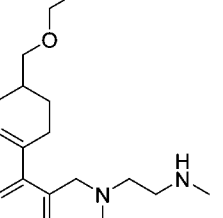
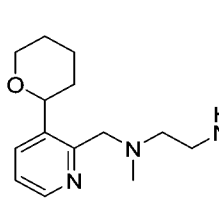
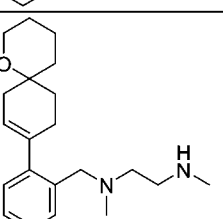
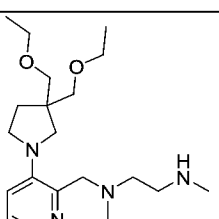
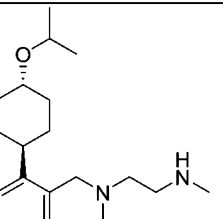
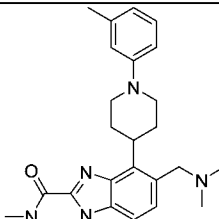
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P014		289.1	P208		378.3
P015		289.1	P209		
P016		287.0	P210		369.3
P017		370.3	P211		369.2
P018		370.3	P212		376.1
P019		370.3	P213		
P020		370.2	P214		340.2

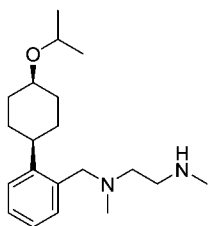
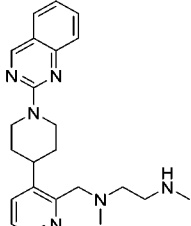
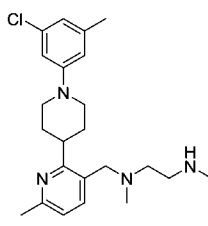
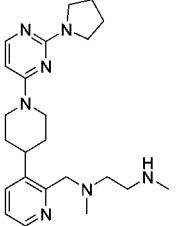
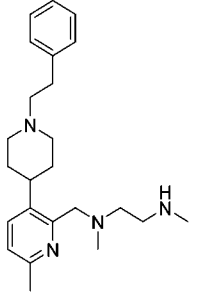
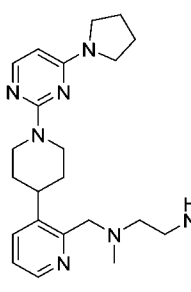
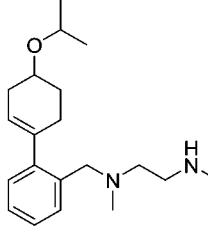
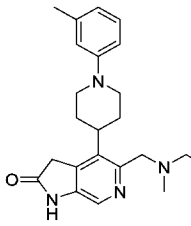
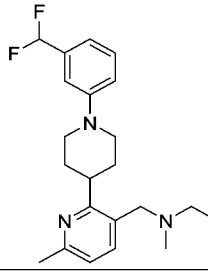
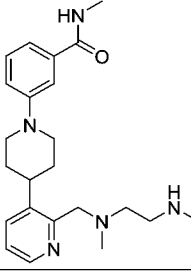
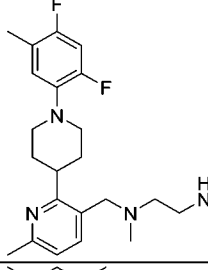
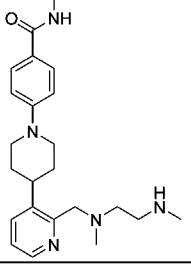
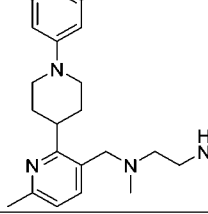
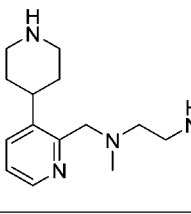
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P021		370.4	P215		340.2
P022		351.9	P216		340.3
P023		338.3	P217		321.0
P024		261.1	P218		321.0
P025		324.2	P219		321.0
P026		507.2	P220		395.2
P027		304.1	P221		395.2

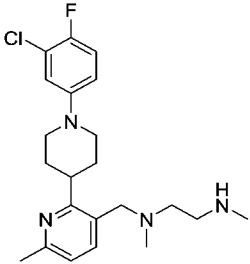
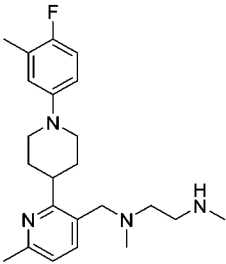
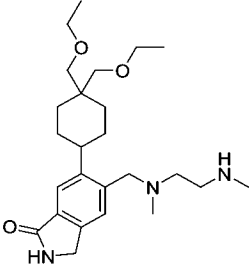
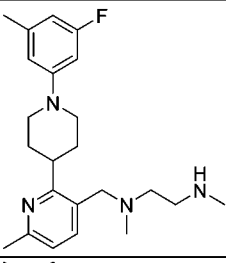
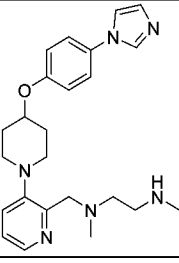
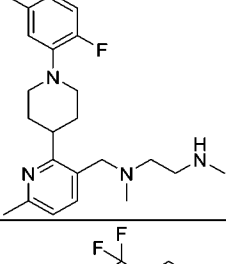
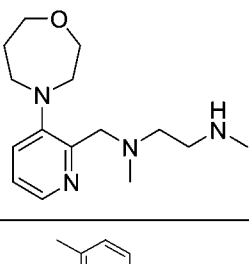
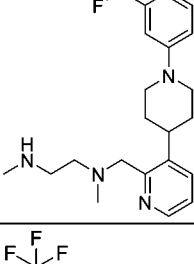
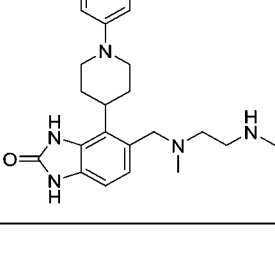
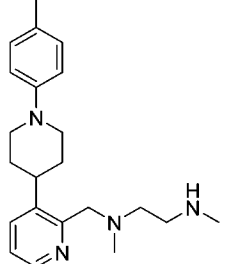
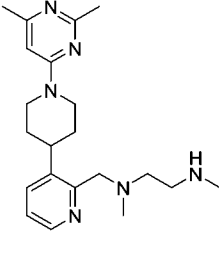
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P028		302.3	P222		359.4
P029		310.2	P224		320.9
P030		371.3	P225		350.3
P031		290.3	P226		368.3
P032		508.2	P227		368.3
P033		262.2	P228		364.3
P034		449.4	P229		

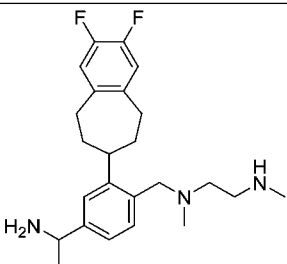
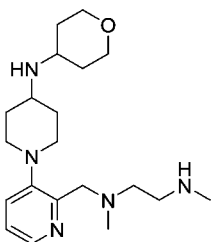
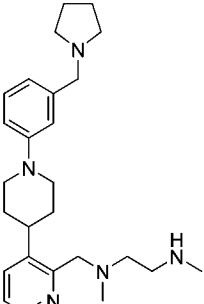
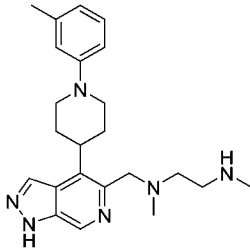
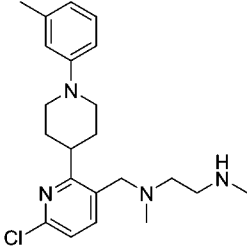
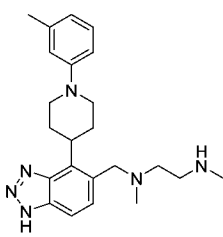
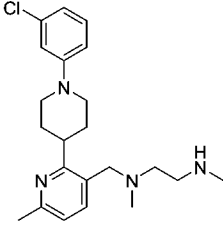
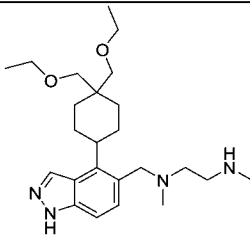
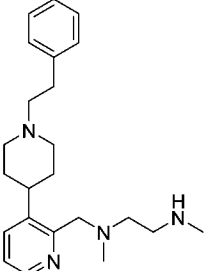
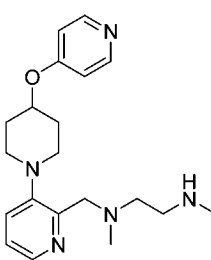
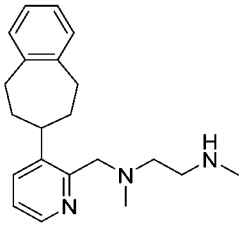
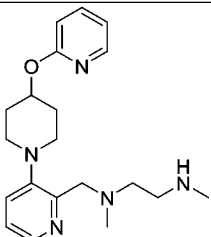
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P035		305.3	P230		439.3
P036		374.3	P231		
P037		374.2	P232		393.3
P038		374.2	P233		306.9
P039		345.1	P234		411.4
P040		345.1	P235		333.3
P042		343.3	P236		379.3

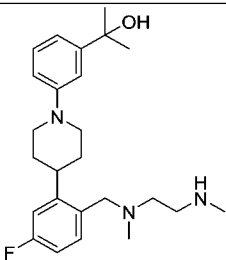
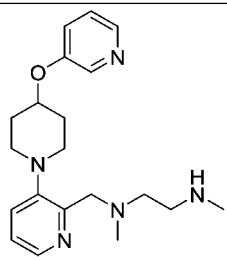
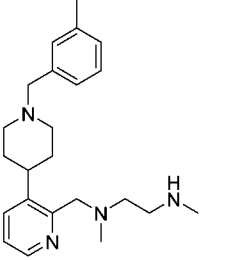
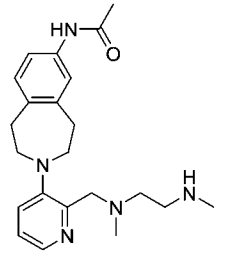
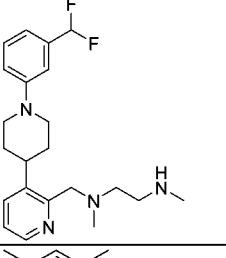
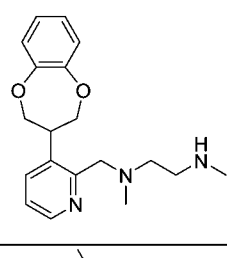
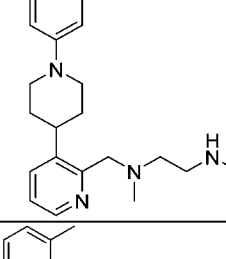
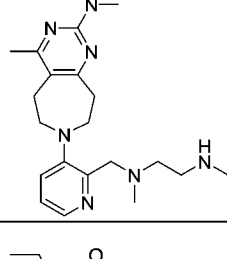
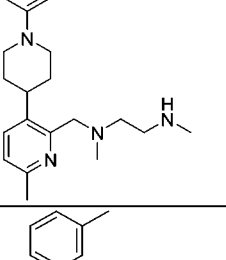
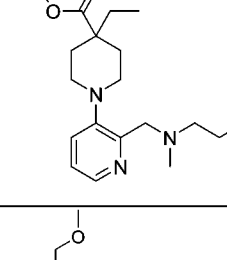
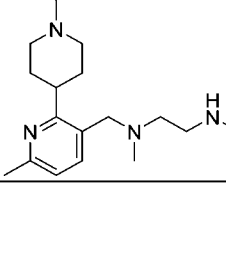
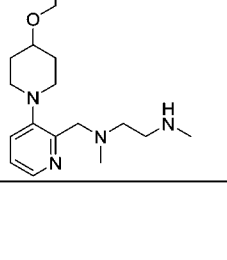
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P043			P237		
P044		395.3	P238		385.0
P046		403.3	P239		405.2
P047		401.3	P240		434.3
P048		319.3	P241		
P049		319.3	P242		424.2

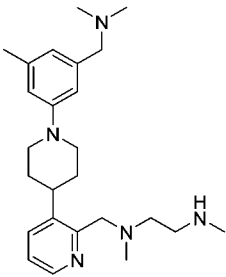
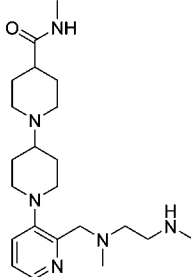
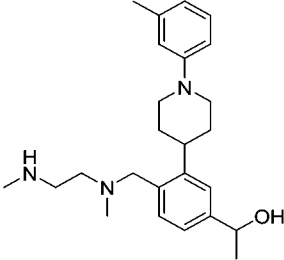
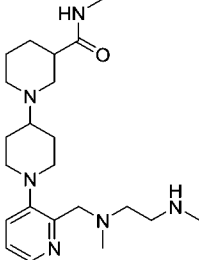
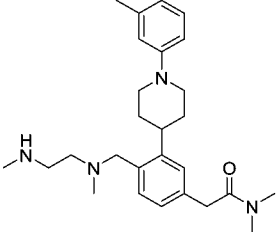
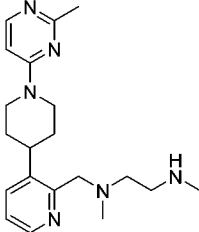
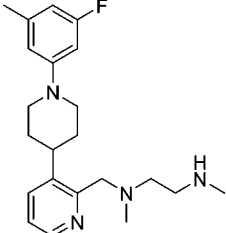
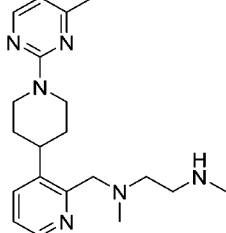
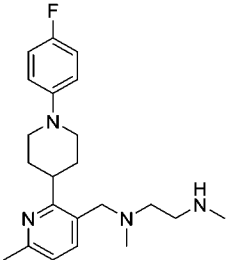
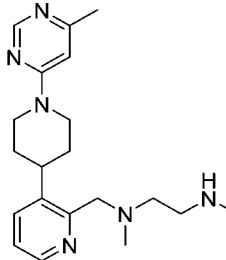
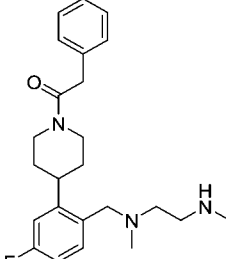
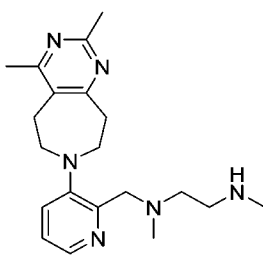
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P050		331.1	P243		340.3
P051		331.1	P244		320.9
P052		331.1	P245		264.2
P053		331.1	P246		264.3
P054		317.1	P247		264.2
P055		329.1	P248		365.0
P056		319.1	P249		

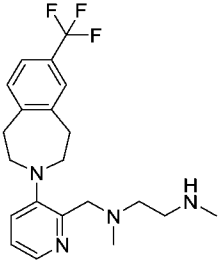
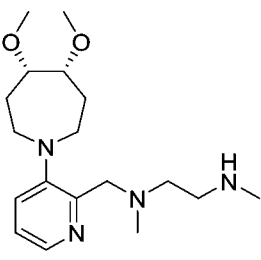
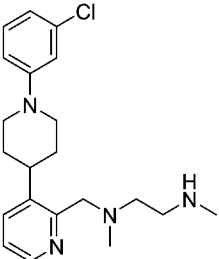
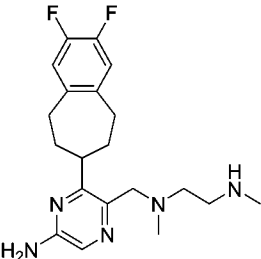
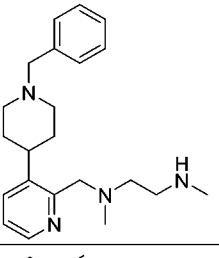
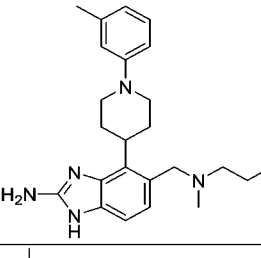
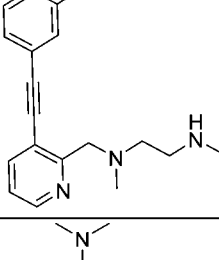
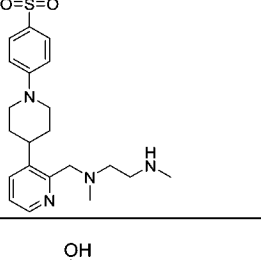
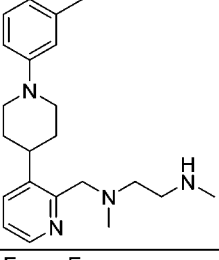
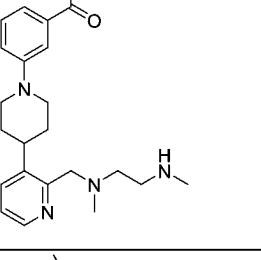
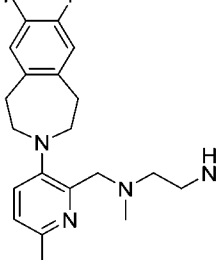
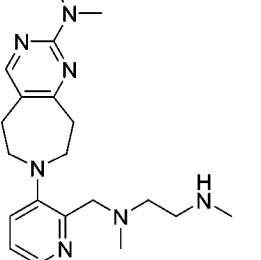
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P057		319.1	P250		391.3
P058		401.3	P251		410.0
P059		381.0	P252		410.3
P060		317.1	P253		
P061		403.3	P254		396.3
P062		403.3	P255		396.3
P063		381.3	P256		363.3

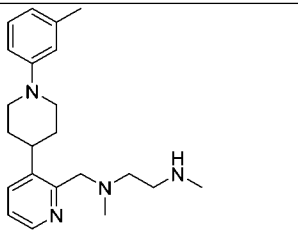
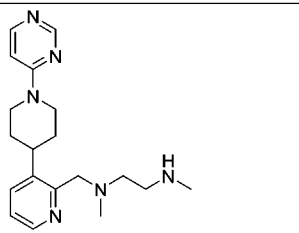
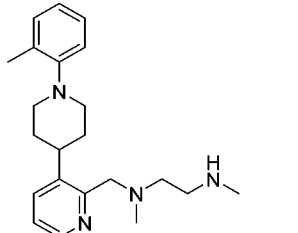
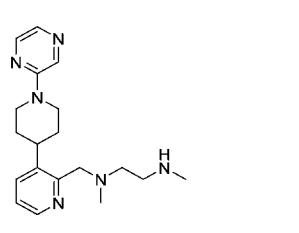
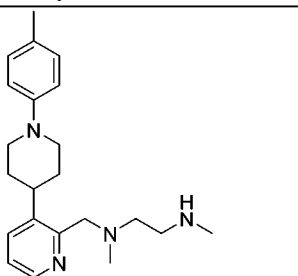
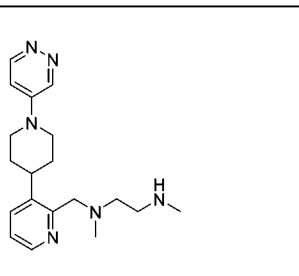
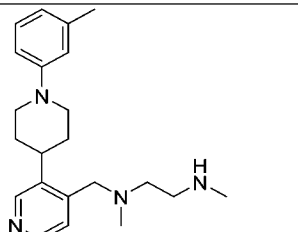
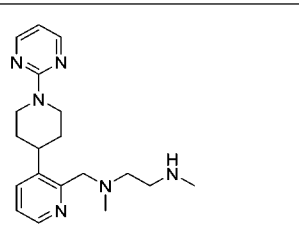
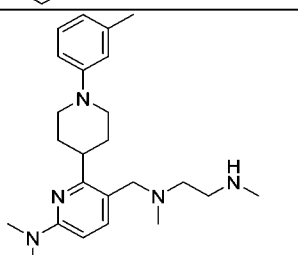
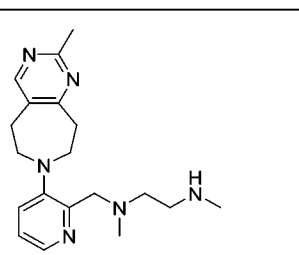
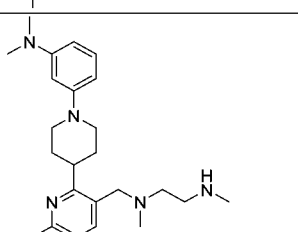
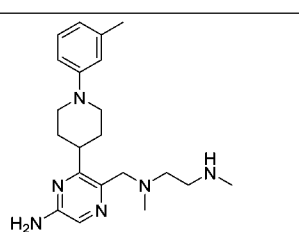
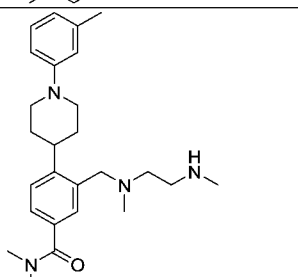
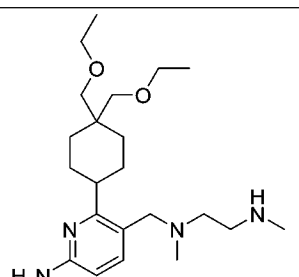
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P064		405.3			
P065		385.2	P258		432.4
P066		385.3	P259		421.3
P067		385.2	P260		278.9
P068		407.0	P261		408.3
P069		406.9	P262		369.4

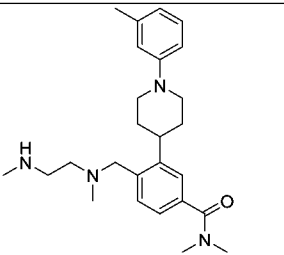
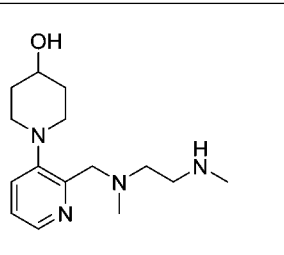
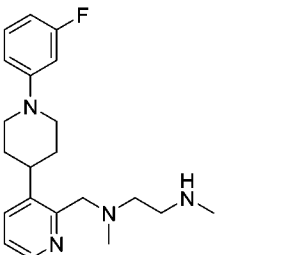
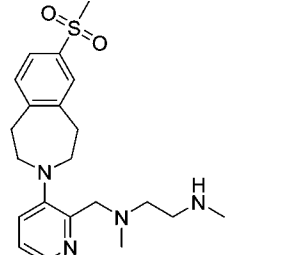
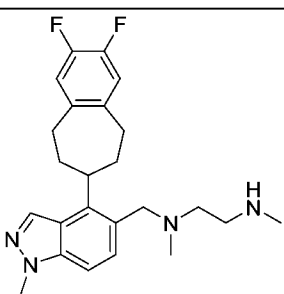
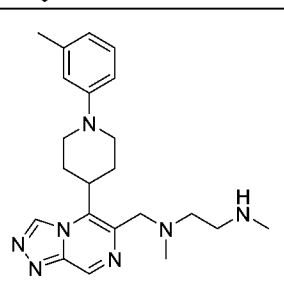
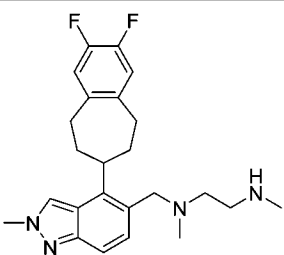
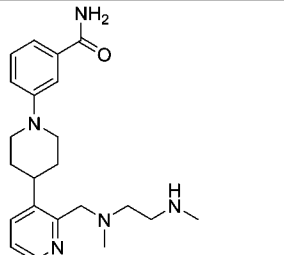
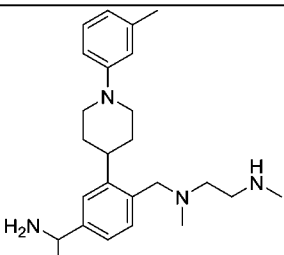
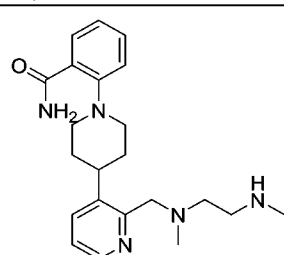
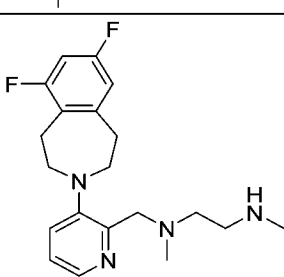
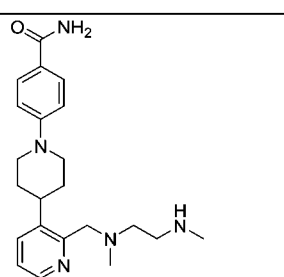
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P070		402.2	P263		362.2
P071		422.4	P264		
P072		387.3	P265		393.2
P073		387.3	P266		417.4
P074		367.4	P267		356.3
P075		324.3	P268		356.3

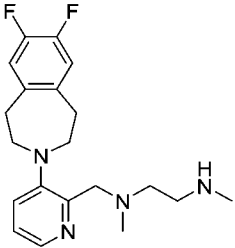
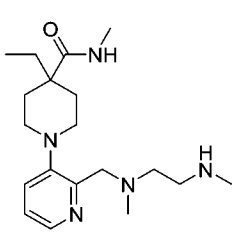
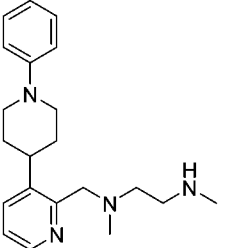
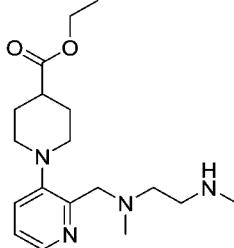
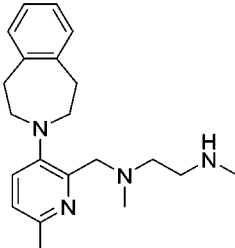
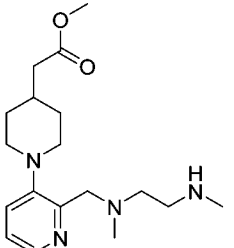
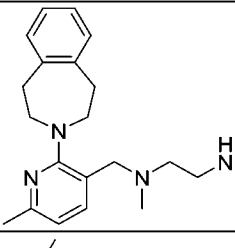
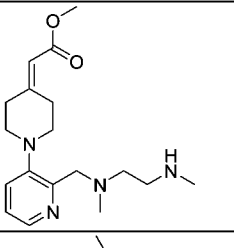
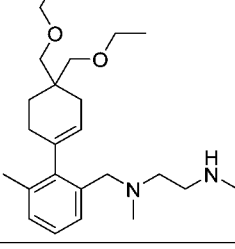
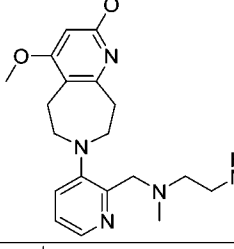
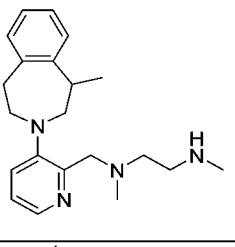
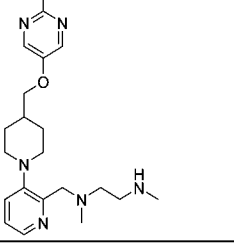
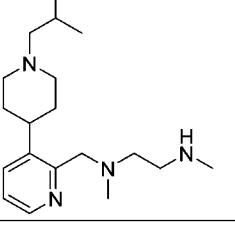
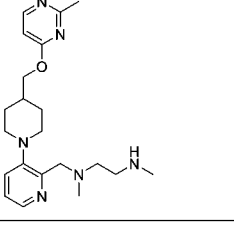
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P076		414.3	P269		356.3
P077		367.1	P270		382.3
P078		389.0	P271		327.9
P079		367.4	P272		384.3
P080		367.3	P273		363.0
P081		367.3	P274		337.1

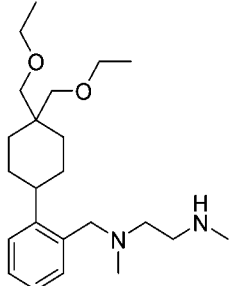
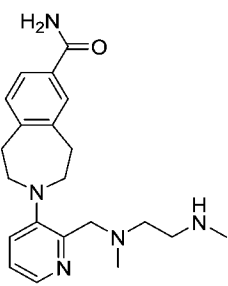
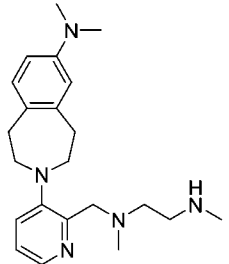
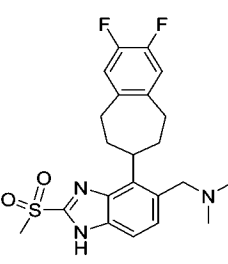
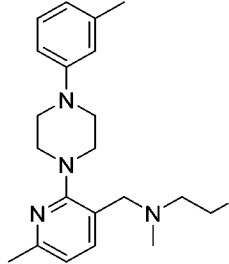
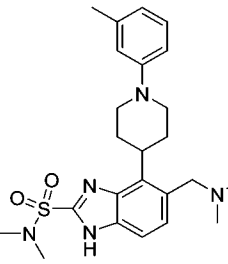
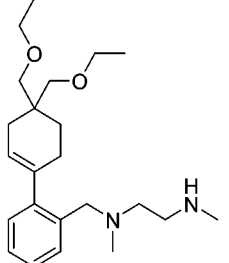
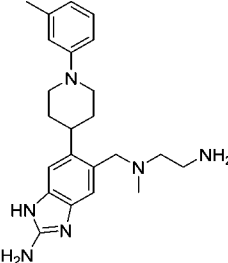
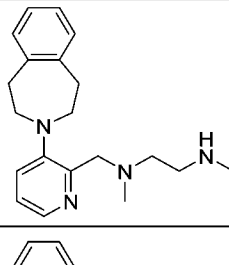
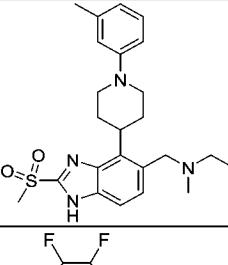
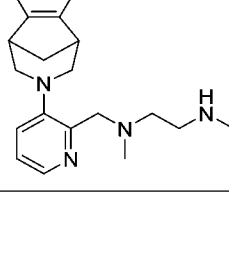
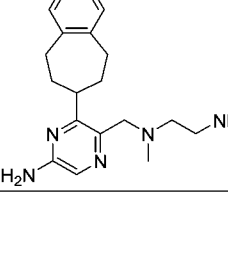
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P082		410.0	P275		403.3
P083		396.3	P276		403.4
P084		437.3	P277		355.3
P085		371.2	P278		354.9
P086		371.3	P279		355.3
P087		398.3	P280		355.2

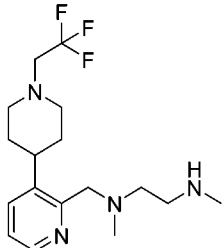
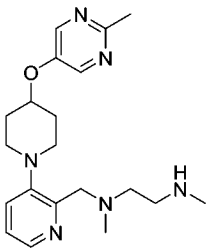
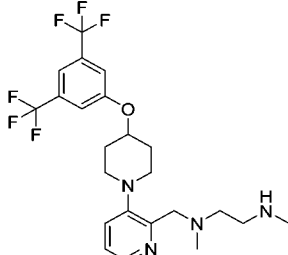
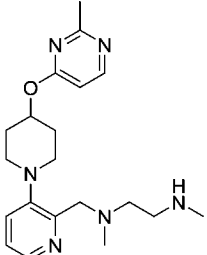
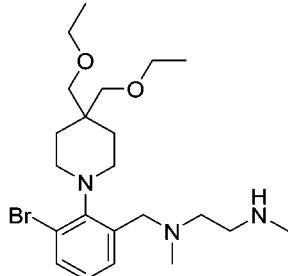
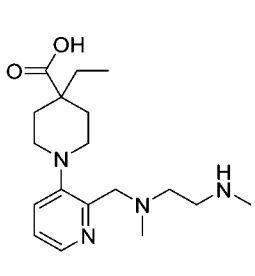
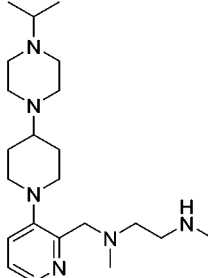
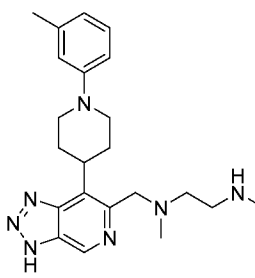
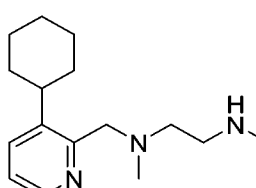
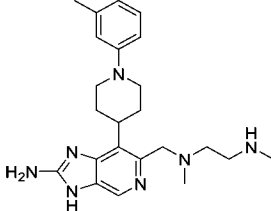
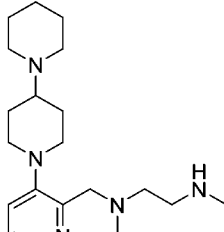
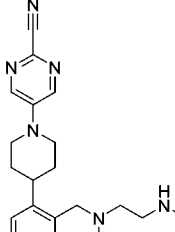
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P088		393.4	P281		336.9
P089		372.9	P282		
P090		353.3	P283		
P091		293.9	P284		417.0
P092		396.4	P285		383.3
P093		374.9	P286		370.3

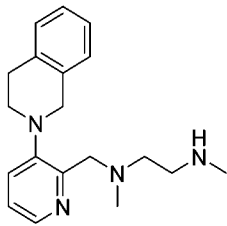
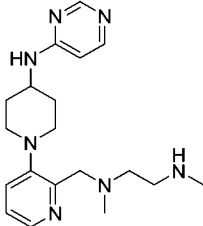
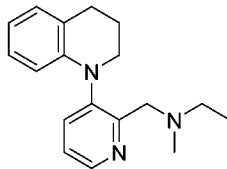
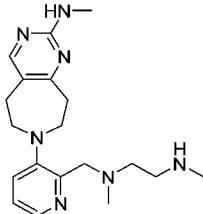
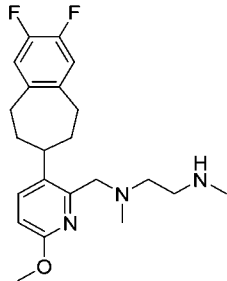
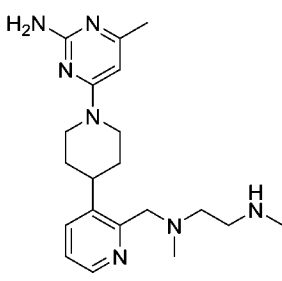
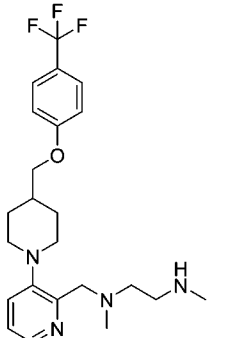
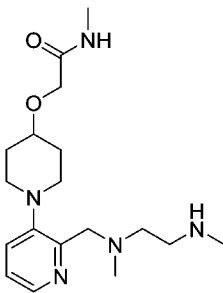
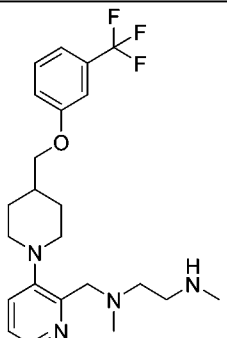
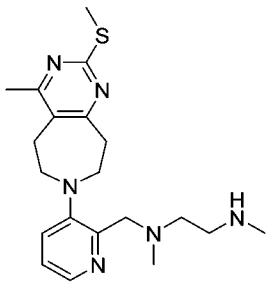
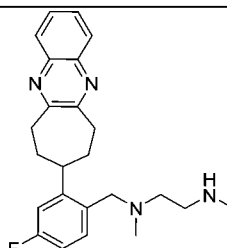
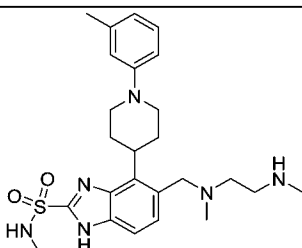
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P094		353.3	P287		341.3
P095		353.3	P288		341.3
P096		353.3	P289		341.3
P097		353.2	P290		340.9
P098		396.2	P291		341.2
P099		396.2	P292		369.2
P100		423.2	P293		393.3

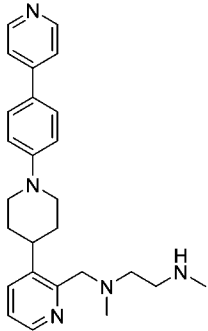
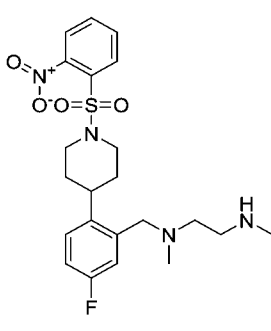
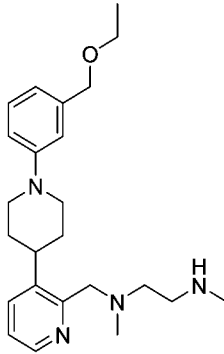
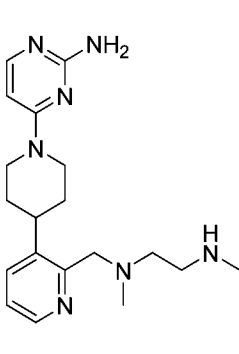
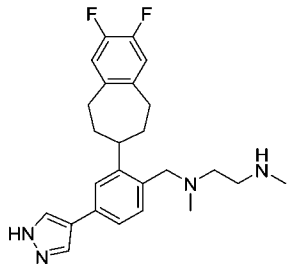
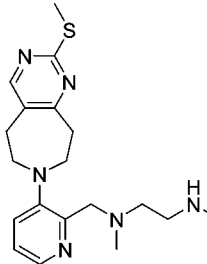
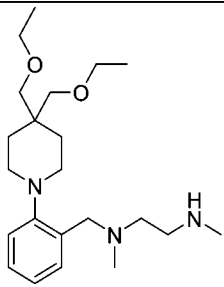
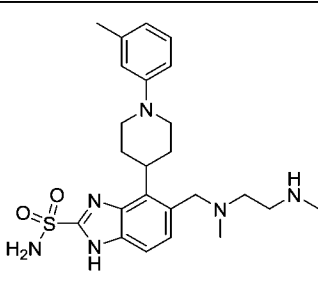
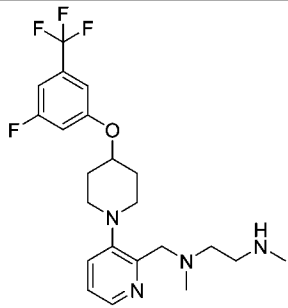
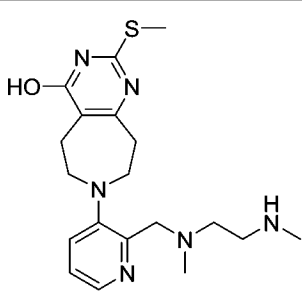
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P101		423.2	P294		279.3
P102		357.0	P295		403.2
P103		413.4	P296		
P104		413.3	P297		382.3
P105		395.3	P298		382.0
P106		361.0	P299		382.0

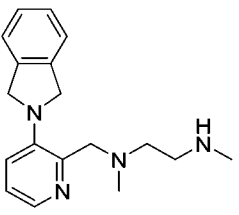
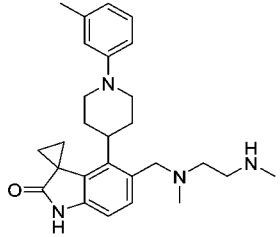
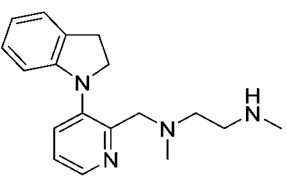
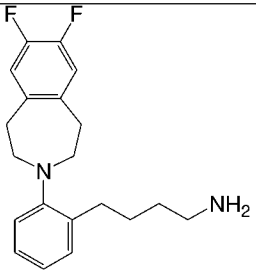
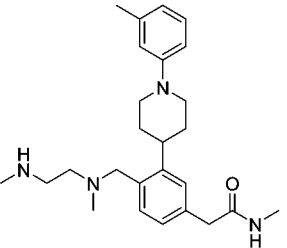
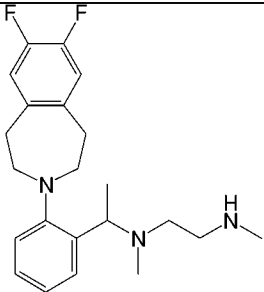
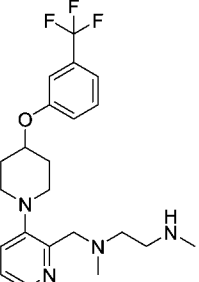
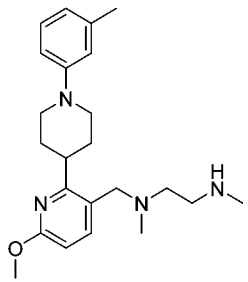
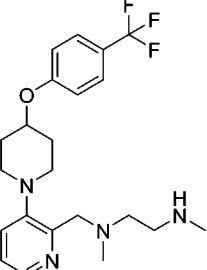
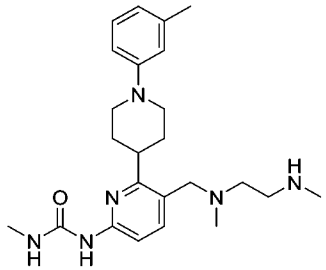
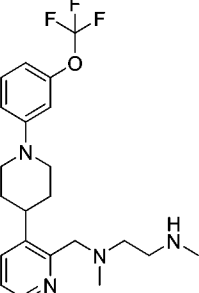
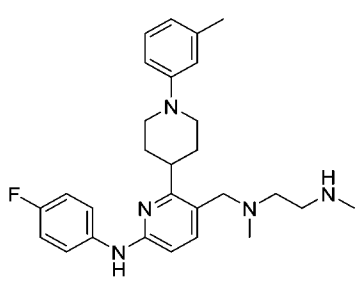
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P107		361.2	P300		348.0
P108		339.3	P301		335.0
P109		339.2	P302		335.0
P110		339.3	P303		333.2
P111		389.3	P304		386.0
P112		339.3	P305		385.0
P113		319.3	P306		385.3

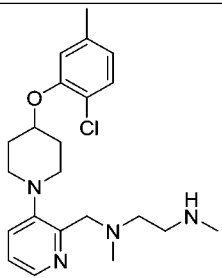
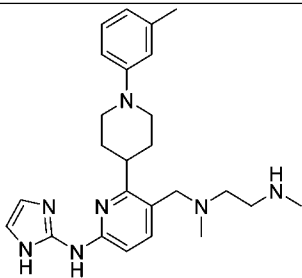
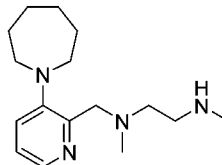
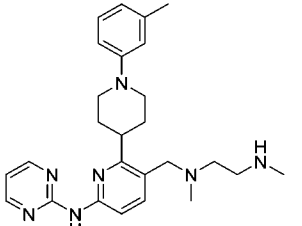
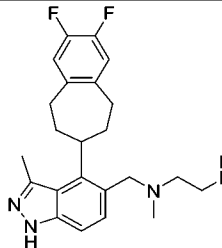
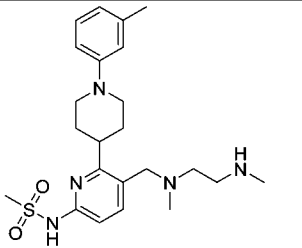
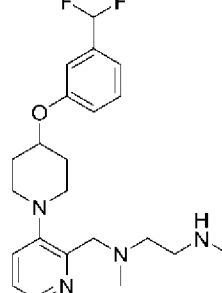
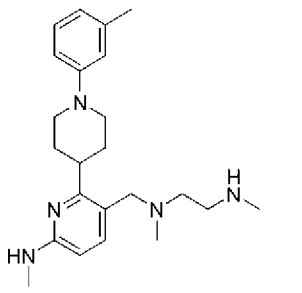
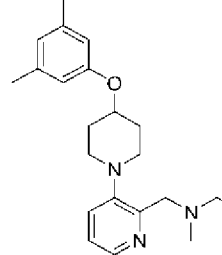
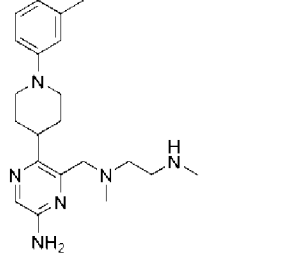
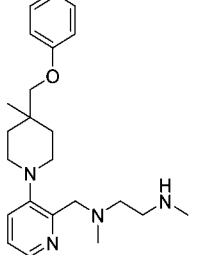
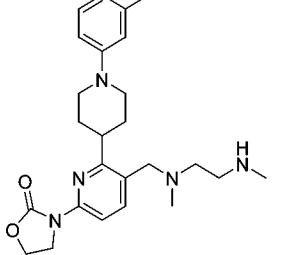
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P114		377.2	P307		368.3
P115		368.3	P308		
P116		368.3	P309		
P117		375.2	P310		
P118		325.3	P311		
P119		337.0	P312		

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P120		345.3	P313		371.2
P122		491.4	P314		371.3
P123		456.2	P315		335.0
P124		389.3	P316		
P125		262.3	P317		
P126		346.3	P318		366.0

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P127		311.2	P319		356.3
P128		311.3	P320		356.2
P129		390.3	P321		370.3
P130		437.3	P322		350.4
P131		437.3	P323		387.0
P132		393.1	P324		

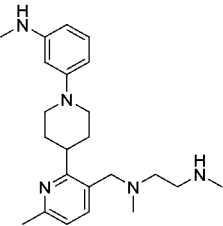
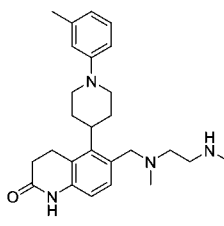
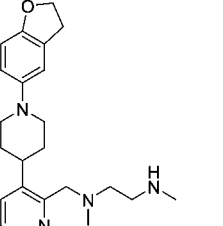
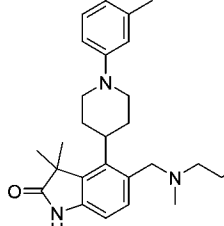
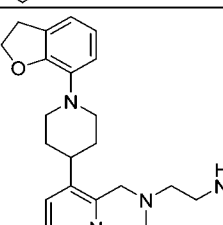
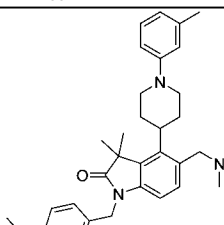
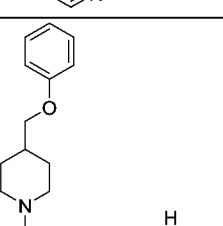
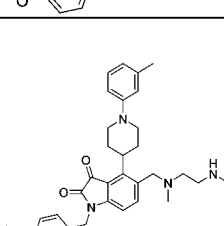
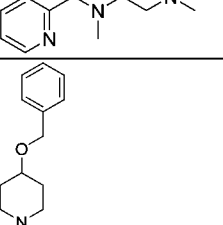
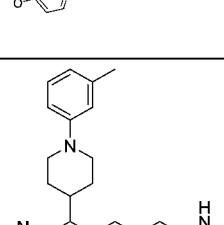
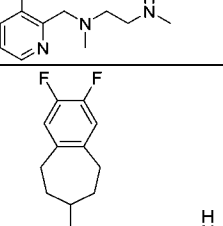
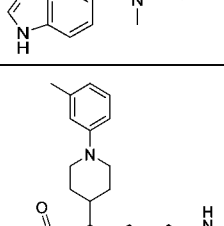
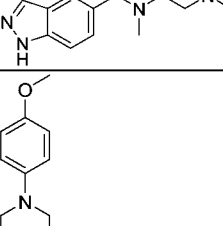
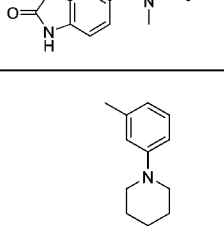
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P133		416.0	P325		465.2
P134		397.0	P326		356.2
P135		425.2	P327		373.4
P136		378.2	P328		
P137		441.3	P329		389.2

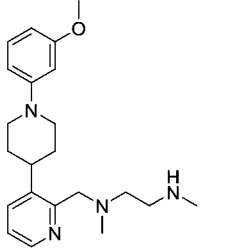
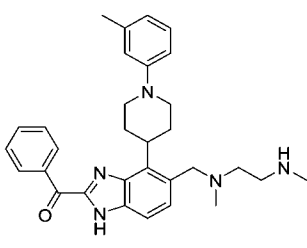
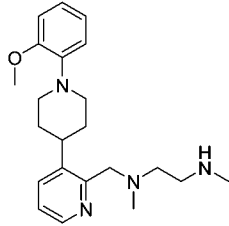
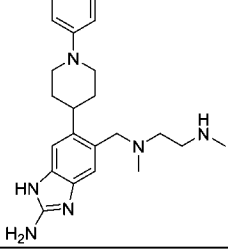
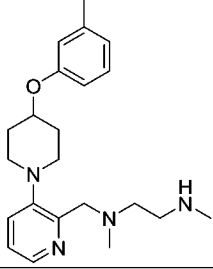
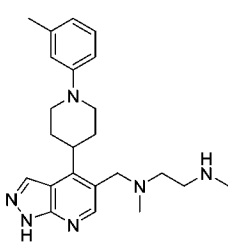
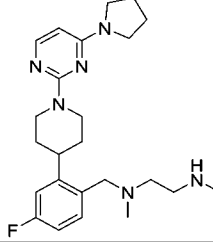
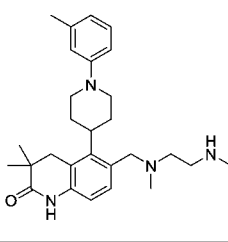
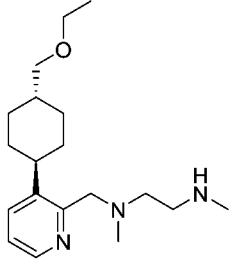
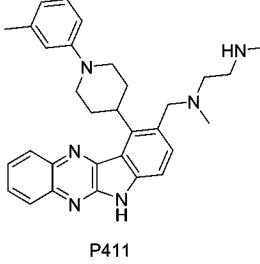
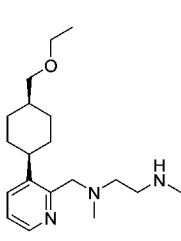
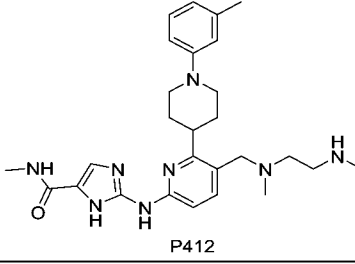
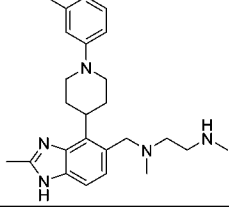
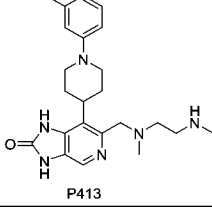
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P138		297.2	P330		
P139		295.2	P350		331.1
P140		423.3	P351		374.2
P141		423.4	P352		383.4
P142		423.3	P353		425.3
P143		423.3	P354		462.3

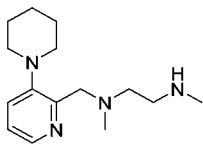
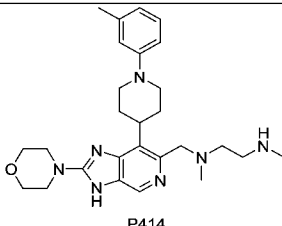
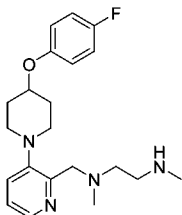
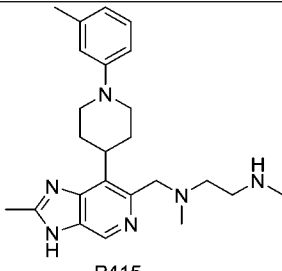
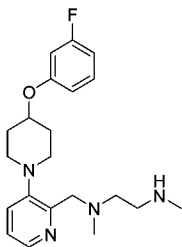
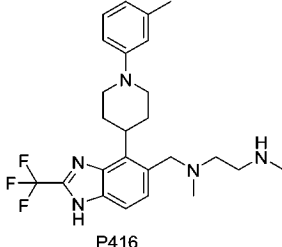
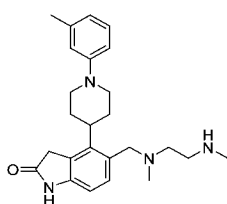
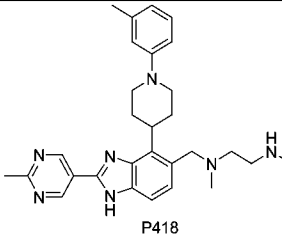
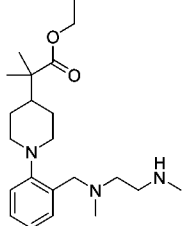
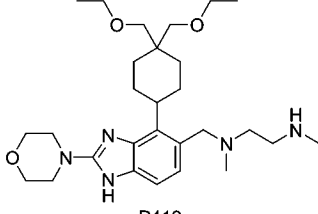
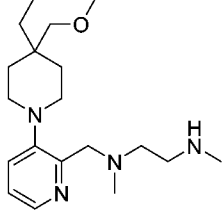
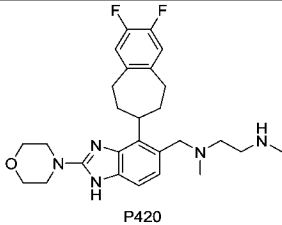
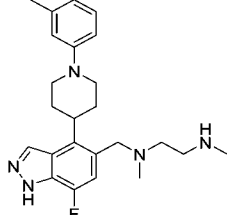
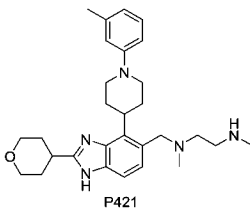
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P144		403.3	P355		434.3
P145		276.9	P356		446.4
P146		413.4	P357		446.3
P147		405.4	P358		382.3
P148		383.0	P359		369.2
P149		383.0	P360		438.2

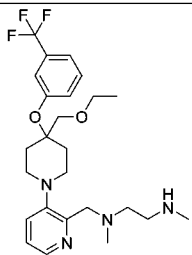
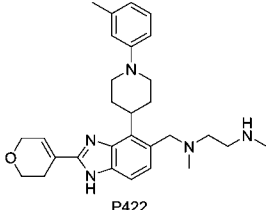
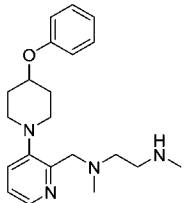
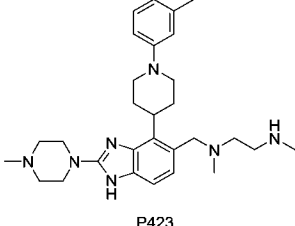
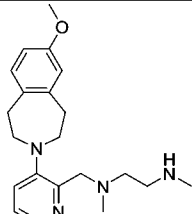
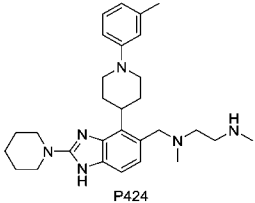
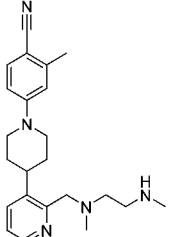
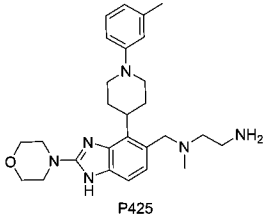
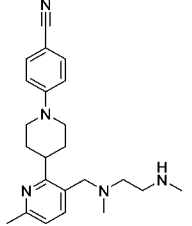
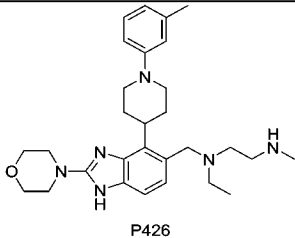
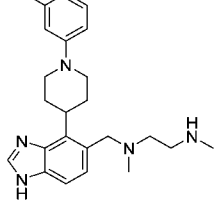
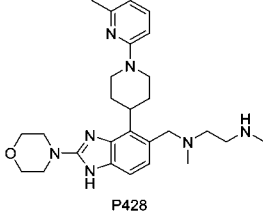
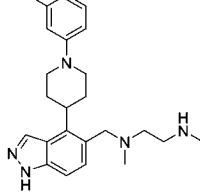
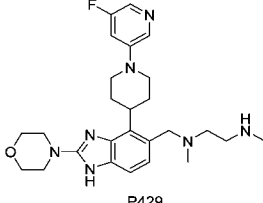
Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P150			P361		436.4
P151		441.2	P362		483.3
P152		277.2	P363		439.4
P153		418.2	P364		412.3
P154		418.3	P365		475.4
P155		421.3	P366		484.3

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P156			P367		506.5
P157		346.0	P368		383.3
P158		346.1	P369		355.2
P159		409.3	P400		482.4
P160		409.2	P401		406.3
P161		306.3	P265		393.2

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P162		382.2	P155		421.4
P163		381.3	P402		435.3
P164		381.2	P403		555.4
P165		369.2	P404		541.3
P166		369.0	P189		392.4
P167		399.2	P405		421.3
P168		369.2	P406		477.3

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P169		369.2	P407		496.4
P170		369.3	P408		407.2
P171		368.9	P409		393.2
P172		427.3	P410		449.3
P173		320.3	P411		494.3
P174		320.4	P412		491.3
P176		406.4	P413		409.3

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P177		263.0	P414	 P414	478.3
P178		373.3	P415	 P415	407.3
P179		372.9	P416	 P416	460.3
P180		407.3	P418	 P418	484.4
P181		377.1	P419	 P419	502.4
P182		349.0	P420	 P420	484.4
P183		410.3	P421	 P421	476.4

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P184		481.1	P422		474.4
P185		355.3	P423		490.4
P186		355.3	P424		475.4
P187		378.0	P425		463.3
P188		378.2	P426		491.4
P189		392.3	P428		478.4
P190		392.2	P429		482.3

Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P191			P438		493.4
P192		410.3	P440		476.4
P193		354.3	P446		603.4
P194		354.4	P447		487.3
P195		409.3	P448		489.4
P442					1047.7
P257					771.8

【0228】 生物測試例**【0229】 測試例1 PRMT1酶活測試方法**

【0230】 PRMT1酶活測試實驗在當天製備的緩衝液中進行，該緩衝液由10 mM Tris-HCl (pH = 8.0)，0.01% Tween-20和1 mM DTT組成。用100% DMSO將化合物製備成100X反應中最終所需的最高抑制劑濃度，然後轉移至384孔Echo板(符合Echo資格的384孔聚丙稀微板2.0，透明，平底)中的一個孔中並依次用100% DMSO的3倍稀釋液進行稀釋在下一個孔中，依此類推，以Precision計總共10個濃度。將100% DMSO添加到兩個空孔中，作為同一384孔Echo板中沒有化合物對照孔和沒有酶的對照孔。通過Echo 550液體處理器將250 nL的化合物從384孔Echo板的每個孔轉移到384孔測定板(384孔聚丙稀儲存微板)。對於有化合物和沒有化合物的對照孔，將包含PRMT1酶的混合物(15 µL)添加到384孔測定板中。對於沒有酶的對照孔，則改為添加含有試驗緩衝液的混合物(15 µL)。使化合物與PRMT1在室溫下孵育15分鐘，然後加入含有³H-SAM和肽的混合物(10 µL)以開始反應(最終體積= 25 µL)。組分的最終濃度如下：PRMT1為0.5 nM，³H-SAM為0.25 µM，肽為0.1 µM，DMSO濃度為1%。孵育120分鐘後，通過添加非放射性標記的SAM (5 µL)至終濃度125 µM終止測定，這將³H-SAM稀釋至不再檢測到其摻入肽底物的水平。然後將384孔測定板中的25 µL反應液轉移到384孔檢測板(鏈黴親和素FlashPlate HTS PLUS，高容量，384孔)中。在室溫下，使生物素化的肽結合至抗生蛋白鏈菌素表面至少60分鐘。然後在BioTek洗板機中將Flashplate用0.1% Tween-20洗滌3次。在微孔板計數

器(MicroBeta2)上讀板，以測量與檢測板表面結合的³H標記的肽的量，以每分鐘計數(cpm)測量。

【0231】 曲線擬合：

【0232】 從Reader複製原始數據，通過方程式(1)在Excel中計算抑制率數值，方程式(1): $\text{Inh \%} = (\text{CPMmax} - \text{CPMcompd}) / (\text{CPMmax} - \text{CPMmin}) * 100$; Max訊號通過酶與底物作用得到，Min訊號通過底物得到。使用Excel中45.4.0.8版本XLFit擴充套件通過方程式(2)擬合數據得到IC₅₀值。方程式(2): $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + ((\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}}))$ ，其中，Y代表抑制百分率，X代表化合物濃度。

【0233】 測試例2：

【0234】 Toledo細胞增殖抑制實驗方法

【0235】 A. 目的：通過六天的細胞增殖實驗來確定化合物對Toledo細胞的作用

【0236】 B. 試劑和材料：

1. 細胞培養基：RPMI 1640 + 10% FBS
2. 384 孔細胞培養板(康寧，貨號#3764)
3. 0.4% 台盼藍染色液(賽默飛，貨號#T10282)
4. 細胞計數板(賽默飛，貨號#C10228)
5. 50ml 試劑儲液器(康寧，貨號#4870)
6. 50ml 錐形無菌聚丙烯離心管(賽默飛，貨號#339653)
7. 自動細胞計數儀(賽默飛，貨號# AMQAX1000)
8. CellTiter-Glo 發光細胞活力檢測試劑(普洛麥格，貨號#G7572)
9. SpectraMax i3x 多模式酶標儀(美谷分子儀器，貨號#5024062)

【0237】 C. 實驗方法

1. 用移液管將細胞進行重懸
2. 將 0.4% 台盼藍染色液和 Toledo 細胞等比例混勻，用自動細胞計數儀對細胞進行計數
3. 將 Toledo 細胞稀釋到最終濃度每個孔 2000 個細胞，轉移到 50ml 的試劑儲液器中
4. 將稀釋好的 Toledo 細胞加入到 384 孔細胞培養板中，每個孔 40 μ L
5. 短暫離心沉降細胞
6. 將細胞培養在 37°C, 5% CO₂ 的細胞培養箱中
7. 將 CellTiter-Glo 發光細胞活力檢測試劑中的底物與溶液混勻
8. 六天後從培養箱中取出 384 孔細胞培養板，每個孔加入 20 μ L 配置好的 CellTiter-Glo 試劑
9. 將 384 孔細胞培養板放在軌道振動器中混勻 30 分鐘
10. 用 SpectraMax i3x 多模式酶標儀檢測發光的訊號

【0238】 MV-4-11細胞增殖抑制實驗方法

【0239】 與 Toledo 細胞增殖抑制實驗方法類似，區別在於採用 MV-4-11 細胞，細胞培養基採用 IMDM + 10% FBS；實驗方法第 3 步每孔細胞 250 個；

【0240】 結果如下表中所示。其中，PRMT1 酶活實驗結果：

【0241】 A 代表 $IC_{50} < 50 \text{ nM}$;

【0242】 B 代表 $50 \text{ nM} \leq IC_{50} < 500 \text{ nM}$;

【0243】 C 代表 $IC_{50} \geq 500 \text{ nM}$

【0244】 Toledo 與 MV-4-11 細胞增殖抑制實驗結果：

- 【0245】 A代表 $IC_{50} < 1 \mu M$;
- 【0246】 B代表 $1 \mu M \leq IC_{50} < 5 \mu M$;
- 【0247】 C代表 $IC_{50} \geq 5 \mu M$
- 【0248】 PRMT1酶活測試和Toledo、MV-4-11細胞增殖抑制

測試結果如下表中所示：

Patent_ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增殖抑制 IC ₅₀	Patent_ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增殖抑制 IC ₅₀
P001	A	A		P187	A	A	
P002	A			P188	A	B	
P003	A	A		P189	A	A	
P005	A	A		P190	A	A	
P006	A	B		P192	A	C	
P007	A	A		P193	A	B	
P008	A	A		P194	A	B	
P009	A	A		P195	A	A	
P010	A	B		P196	A	A	
P011	A	A		P197	C	C	
P012	A	A		P198	A	A	
P013	A	B		P199	A	A	
P014	A	A		P200	A	B	
P015	A	A		P201	A	A	
P016	A	A		P202	A	A	
P017	A	B		P203	B	C	
P020	A	A		P204	A		
P021	A	A		P205	B	B	
P022	A	A		P206	B	B	
P023	A	A		P207	A	A	
P024	A	A		P208	A	A	
P025	A	A		P210	B		A
P026	C			P211	B		
P027	A	B		P212	B	C	
P028	A	C		P214	A	B	
P029	A			P215	A	B	
P030	A	C		P216	A	B	
P031	A	B		P217	B	B	

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	Patent_ _ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增 殖抑制 IC ₅₀
P032	C			P218	A	B	
P033	A	B		P219	A	B	
P034	A	A		P220	B		
P035	B	C		P221	A	A	
P036	A	A		P222	A	C	
P037	A	A		P224	A	B	
P038	A	A		P225	A	A	
P039	A	A		P226	A	A	
P040	A	A		P227	A	A	
P041	A			P228	A	A	
P042	A	A		P230	A	A	
P044	A	A		P232	B		
P046	A	B		P233	A	C	
P047	A	B		P234	B	B	
P048	A	A		P235	A		
P049	A	A		P236	A	A	
P050	A	A		P238	A	A	
P051	A	A		P239	A	B	
P052	A	A		P240	A	A	
P053	A	A		P242	A	A	
P054	A	A		P243	A	A	
P055	A	B		P244	A		
P056	A	A		P245	A		
P057	A	A		P246	C		
P058	A	A		P247	B		
P059	A	B		P248	B	B	
P060	A	A		P250	A	A	
P061	A	A		P251	A	A	
P062	A			P252	A	A	
P063	A	A		P254	B	C	
P064	A	A		P255	A	B	
P065	A	A		P256	A		
P066	A	A		P257	A		
P067	A	A		P258	A	A	
P068	A	B		P259	A	B	
P069	A	A		P260	A	B	
P070	A	A		P261			A

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增殖抑制 IC ₅₀	Patent_ _ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增殖抑制 IC ₅₀
P071	A	B		P262	A	B	
P072	A	A		P263	C	C	
P073	A	A		P265	A		
P074	A	A		P266	A	A	
P075	A	A		P267	A	B	
P076	A	B		P268	A	B	
P077	A	B		P269	A	B	
P078	A	A		P270	A	B	
P079	A	A		P271	A	B	
P080	B	A		P272	B	B	
P081	A	A		P273	A	B	
P082	A	B		P274	A		
P083	A	A		P275	C	C	
P084	A	A		P276	C	C	
P085	A	A		P277	A	A	
P086	A	B		P278	A	B	
P087	A	B		P279	A	B	
P088	A	A		P280	A	C	
P089	A	A		P281	B	C	
P090	A	A		P282			
P091	C			P283			
P092	A	A		P284	A	B	
P093	A	A		P285	C	C	
P094	A	A		P286	A	B	
P095	A	A		P287	A	A	
P096	A	B		P288	A	B	
P097	A	B		P289	A		
P098	A	A		P290	A	B	
P099	A	B		P291	A	C	
P100	C	C		P292	A	A	
P101	B	B		P293	B	A	
P102	A	A		P294	A		
P103	A	A		P295	A		
P104	A	A		P297	A	C	
P105	A	A		P298	A	B	
P106	A	A		P299	A		
P107	A	A		P300	B	C	

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	Patent_ _ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增 殖抑制 IC ₅₀
P108	A	A		P301	A	B	
P109	A	A		P302	A	B	
P110	A	A		P303	A	B	
P111	A	A		P304	A	B	
P112	A	A		P305	A	A	
P113	A	A		P306	B	B	
P114	A	A		P307	A		
P115	A	B		P313	A	B	
P116	A	B		P314	A	C	
P117	A	A		P315	C	C	
P118	A	A		P318	A	C	
P119	C	B		P319	A	C	
P120	A	B		P320	A	C	
P122	B	A		P321	A	B	
P123	A	B		P322	A		
P124	C	B		P323	A	A	
P125	A	A		P325	A	A	
P126	A	B		P326	A	B	
P127	A	B		P327	A	A	
P128	C	C		P329	B	C	
P129	A	B		P350	C		
P130	A	A		P351	B		
P131	A	A		P352	B		
P132	A	A		P353	A		
P133	A	A		P354	B		
P134	A	B		P355	A		
P135	A	A		P356	B		
P136	A	A		P357	B		
P137	A	A		P358	A		
P138	A			P359	B		
P139	B	C		P360	B		
P140	A	A		P361	A		
P141	A	A		P362	B		
P142	A	A		P363	B		
P143	A	A		P364	A		
P144	A	A		P365	B		
P145	A	B		P366	A		

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增殖抑制 IC ₅₀	Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增殖抑制 IC ₅₀
P146	A	A		P367	A		
P147	A	A		P368	B		
P148	A	A		P369	A		
P149	A	A		P400			A
P151	A	B		P401	A		A
P152	A			P402	B		B
P153	A	A		P403	C		B
P154	A			P404	B		A
P155	A	A		P405	A		A
P157	A	A		P406	A		A
P158	A	A		P407	B		A
P159	C	C		P408			C
P160	A	A		P409	B		A
P161	A	A		P410			A
P162	B	A		P411			
P163	A	A		P412			
P164	A	B		P413			A
P165	A	A		P414			A
P166	A	A		P415			A
P167	A	A		P416			A
P168	A	B		P418			A
P169	A	A		P419			A
P170	A	A		P420			A
P171	A	A		P421			A
P172	A	A		P422			A
P173	A	A		P423			A
P174	A	B		P424			A
P176	A	A		P425			A
P177	A	B		P426			A
P178	A	A		P428			A
P179	A	A		P429			A
P180	A	A		P438			
P181	A	B		P440			A
P182	A	A		P442			A
P183	A	A		P446			A
P184	B	A		P447			A
P185	A	A		P448			A

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	Patent_ _ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 細胞增 殖抑制 IC ₅₀	MV-4-11 細胞增 殖抑制 IC ₅₀
P186	A	A					

【0249】 測試例3 PRMT panel選擇性測試

【0250】 PRMT1的測試方法如測試例1，PRMT5、PRMT7測試與曲線擬合參考PRMT1測試與數據處理方法採用優化後參數進行。PRMT3的測試方法如下：

【0251】 PRMT3實驗方法：

【0252】 這一實驗在當天製備的緩衝液中進行測定，該緩衝液由10 mM Tirs-HCl (pH = 8.0)，0.01% Tween-20和1 mM DTT組成。用100% DMSO將化合物製備成100X反應中最終所需的最高抑制劑濃度，然後轉移至384孔Echo板(符合Echo資格的384孔聚丙烯酸微板2.0，透明，平底)中的一個孔中並依次用100% DMSO的3倍稀釋液進行稀釋在下一個孔中，依此類推，以Precision計總共10個濃度。將100% DMSO添加到兩個空孔中，作為同一384孔Echo板中沒有化合物的對照孔和沒有酶的對照孔。通過Echo 550液體處理器將100 nL的化合物從384孔Echo板的每個孔轉移到384孔測定板(OptiPlate (384-well, white))。對於有化合物的孔和沒有化合物的對照孔，將包含PRMT1酶的混合物(5 μL)添加到384孔測定板中。對於沒有酶的對照孔，則改為添加含有試驗緩衝液的混合物(5 μL)。使化合物與PRMT3在室溫下孵育15分鐘，然後加入含有冷的SAM和肽的混合物(5 μL)以開始反應(最終體積= 10 μL)。組分的最終濃度如下：PRMT3為0.1 nM，SAM為15 μM，肽為0.05 μM，DMSO濃度為1%。室溫孵育60分鐘後，通過添加

用AlphaLISA表觀遺傳學緩衝液稀釋至終濃度10μg/mL的供體磁珠和受體磁珠(15μL)終止反應。將384孔測定板室溫孵育60min，接下來用Alpha模式 (Ex680/Em615)的多模式讀板機測定相對螢光單位(RFU)。

【0253】 曲線擬合：從Reader複製原始數據，通過方程式(1)在Excel中計算抑制率數值。方程式(1): $Inh \% = (RFU_{max} - RFU_{cmpd}) / (RFU_{max} - RFU_{min}) * 100$ ，其中Max訊號通過酶與底物作用得到，Min訊號通過底物得到。使用Excel中45.4.0.8版本XLFit擴充套件通過方程式(2)擬合數據得到IC₅₀值。方程式(2): $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + ((IC_{50}/X)^{HillSlope}))$ ，其中Y代表抑制百分率，X代表化合物濃度。

【0254】 PRMT4，PRMT6，PRMT8測試與曲線擬合參考PRMT3測試與數據處理方法採用優化後參數進行。

【0255】 下表中顯示了PRMT panel選擇性測試結果，其中A代表IC₅₀ < 50 nM;

【0256】 B代表50 nM ≤ IC₅₀ < 500 nM;

【0257】 C代表IC₅₀ ≥ 10 μM

化合物	PRMT3	PRMT4	PRMT5	PRMT6	PRMT7	PRMT8
P207	B	A	C	A	C	A
P023	A	A	C	A	C	A
P118	B	B	C	A	C	A

【0258】 測試例4 RKO in cell western實驗方法

【0259】 將RKO以20000細胞/mL的濃度種到多聚賴胺酸包被過的96孔板(Corning#3599)中，每孔鋪2000個細胞及100 μL培

養基。將500 nL化合物加入96孔板中。將96孔板放入37℃，5%二氧化碳恆溫培養箱中培養72小時。三天後將96孔板從恆溫培養箱中取出，每孔加入100 μL 8%多聚甲醛溶液，室溫放置15分鐘。15分鐘，甩出板中液體，並用磷酸鹽緩衝液(1*PBS)清洗三次。甩出板中液體，加入200 μL破膜緩衝液(PBS中加入0.1% (v/v) 吐溫-20)，在搖床上孵育30分鐘。半個小時後甩出板中液體，加入封閉緩衝液，在室溫搖晃孵育兩個小時。之後甩乾板中液體，將含一抗的封閉液(MMA一抗，CST#8711S，1：1000 v/v)加入96孔板中，4℃搖晃過夜孵育。第二天用清洗液(PBS中加入0.05% (v/v) 吐溫-20)清洗三次，加入含二抗的封閉液(山羊抗兔IgG(H+L) Invitrogen#31460，1：10000 v/v)，室溫孵育兩個小時。之後用清洗液清洗96孔板四次。將TMB混合液加入96孔板中，室溫搖晃孵育15分鐘。之後，加入反應終止液，用酶標儀讀取OD450nm。用清洗液清洗三次，加入50 μL健那綠染液，室溫搖晃孵育15分鐘。清水清洗十次至無色殘留，每孔加入200 μL 0.5M鹽酸溶液，室溫孵育10分鐘。使用Flexstation在OD595nm處讀值。

【0260】 計算：

【0261】 首先計算每個孔的比值OD450/OD595

【0262】 每塊板有6個DMSO陰性對照組(ZPE)和6個10 μM的陽性對照組(HPE)，用對照組比值的平均值來確定每個測試孔的活化百分比。待測化合物用DMSO進行三倍稀釋，一共8個濃度點，起始濃度5 μM。每個測試孔的活化百分比的計算公式：

【0263】 活化百分比 = $100 - [(HPE \text{ 比值} - \text{某一孔比值}) / (HPE \text{ 比值} - ZPE \text{ 比值})] * 100$

【0264】 表4 RKO ICW實驗結果

【0265】 A代表 $EC_{30} < 250 \text{ nM}$

【0266】 B代表 $250 \text{ nM} \leq EC_{30} < 2500 \text{ nM}$

【0267】 C代表 $EC_{30} > 2500 \text{ nM}$

【表1】

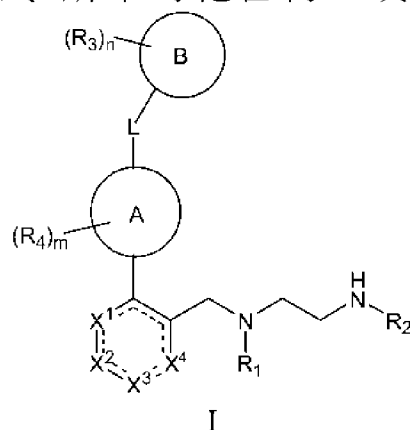
Patent_ID	RKO ICW_EC ₃₀	Patent_ID	RKO ICW_EC ₃₀
P001	B	P118	A
P003	A	P122	C
P004	B	P130	B
P005	B	P131	B
P007	A	P136	B
P008	B	P137	B
P009	B	P141	B
P014	B	P142	B
P015	B	P143	B
P021	A	P147	B
P022	A	P148	B
P023	A	P149	B
P025	A	P153	A
P039	B	P157	B
P044	B	P158	A
P049	A	P165	B
P050	B	P167	A
P051	B	P170	B
P052	B	P171	B
P053	B	P179	B
P054	A	P184	C
P056	B	P185	B
P057	B	P186	B
P069	B	P187	A
P074	B	P198	A
P075	B	P202	B
P078	A	P206	B
P079	A	P207	A
P080	B	P208	B
P081	A	P225	A
P083	A	P226	A

Patent_ID	RKO ICW_EC ₃₀	Patent_ID	RKO ICW_EC ₃₀
P085	A	P236	B
P088	B	P240	B
P089	A	P243	B
P094	A	P250	B
P095	A	P251	B
P106	B	P252	B
P107	B	P258	A
P112	B	P323	C
P114	A	P325	B

【0268】 在本發明提及的所有文獻都在本申請中引用作為參考，就如同每一篇文獻被單獨引用作為參考那樣。此外應理解，在閱讀了本發明的上述講授內容之後，本領域技術人員可以對本發明作各種改動或修改，這些等價形式同樣落於本申請所附申請專利範圍所限定的範圍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種如下式I所示的化合物，或其藥學上可接受的鹽：



X^1 和 X^2 各自獨立地選自下組：CR、NR或N； X^3 和 X^4 各自獨立地選自CR'或N；虛線為化學鍵或無；

所述的A環選自下組：

，其中，當與其他結構片段或者取代基相連的連接位點為NH時，NH上的氫原子失去從而形成連接位點；

B環選自下組：取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳環、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的3-12員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環；

m和n各自獨立地選自下組：0、1、2、3、4、5或6；

L選自下組：化學鍵，或-O-、 $-(CHR^6)_p-$ 、 $-CHR^6-O-$ 、S、-NH-、 $-S(O)_2-$ ，或L不存在；

p選自下組：1、2或3；

R^1 選自下組：取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_6 環烷基；

R^2 選自下組：H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_6 環烷基；

R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環、取代或未取代的 C_2-C_{10} 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10} 酯基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2$ -、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；

R為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的4-7員的雜環、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 碳環、取代或未取代的 C_2-C_{10} 醯基、取代或未取代的 C_2-C_{10} 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基- $S(O)_2$ -、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；

R' 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基；

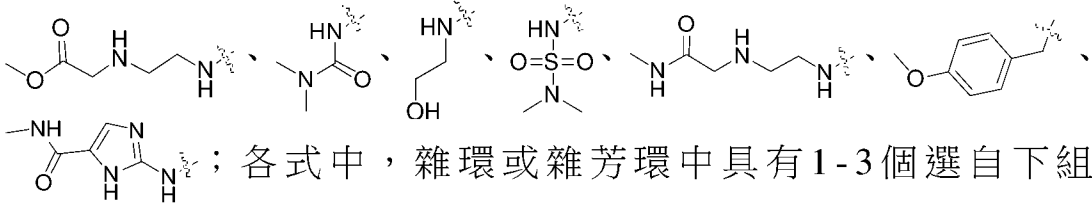
或兩個位於相鄰環原子上的 R 與其相連的環原子共同構成取代或未取代的5-11員碳環或雜環，所述的碳環或雜環為飽和、部分不飽和或芳香性的；

R^4 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基；

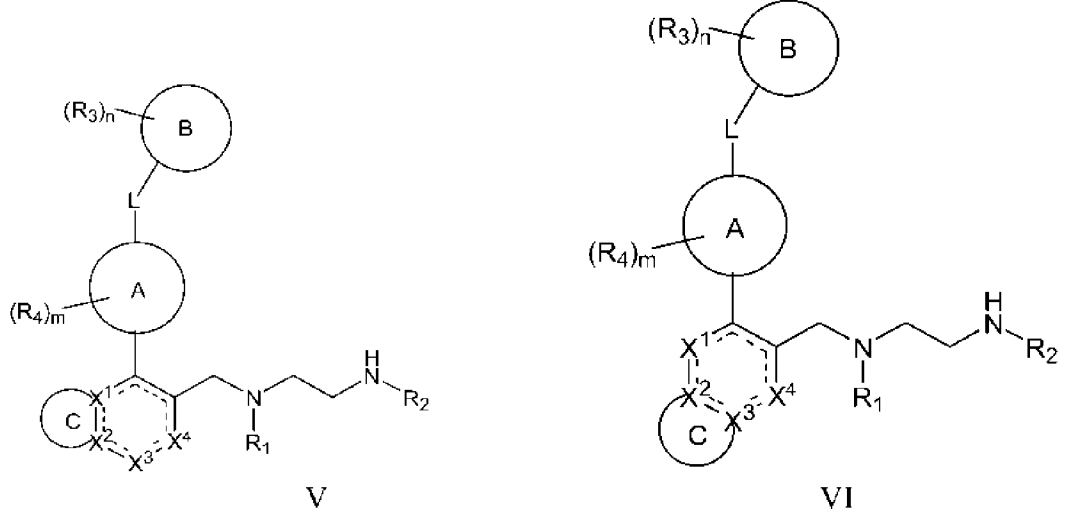
或兩個位於相同或相鄰環原子上的 R^4 與其相連的環原子共同構成取代或未取代的3-11員碳環或雜環，所述的環為部分不飽和環、飽和環或芳香性環；

R^6 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、 C_1-C_6 烷基；

除非特別說明，上述各式中，所述的取代指對應基團上的氫原子被一個或多個選自下組的取代基所取代：氖、氫、鹵素、羥基、羧基、巯基、苄基、氧(=O)、 C_1-C_{12} 烷氧基羰基、 C_1-C_6 醛基、胺基、 C_1-C_6 醯胺基、硝基、氰基、未取代或鹵代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基-胺基、 C_1-C_6 烷基-磺醯胺基、 C_1-C_6 烷基-脲基、 C_1-C_6 烷基-S-、 C_1-C_{12} 烷胺基羰基、未取代或鹵代的 C_2-C_{10} 醯基、磺醯基(— SO_2-OH)、磺醯胺基(— SO_2-NH_2)、磷醯基(— PO_3-OH)、未取代或鹵代的

C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、未取代或鹵代 C₁-C₄ 烷基-SO-、

各式中，雜環或雜芳環中具有1-3個選自下組
的雜原子：N、S或O；各個芳基、雜芳基、雜環基可以各
自獨立地被1-3個選自下組的取代基取代：氬、氬、鹵素、
羥基、羧基、巰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其
特徵在於，所述的式I化合物具有選自下組所示的結構：



其中，C環為取代或未取代的苯基、取代或未取代的
5-7員雜環基、或取代或未取代的5-6員雜芳基。

【請求項3】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其
特徵在於，所述的R³為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、
胺基、硝基、羥基、巰基、醛基、羧基、磺醯基、取代或
未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取
代或未取代的C₁-C₆烷胺基、取代或未取代的5-10員雜芳
基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原
子的5-7員的雜環、取代或未取代的C₃-C₈碳環、取代或未

取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；和/或

R為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基、取代或未取代的5-10員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_3-C_8 碳環、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 醯胺基、取代或未取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-；或兩個位於相鄰環原子上的R與其相連的碳原子共同構成取代或未取代的5-9員碳環或雜環，所述的環為部分不飽和、飽和或芳香性的；

R'為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷胺基。

【請求項4】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述的B環選自下組：取代或未取代的苯基、取代或未取代的5-10員雜芳環。

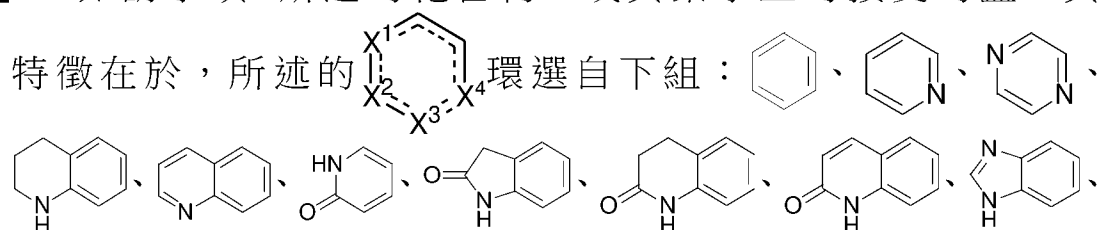
【請求項5】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，

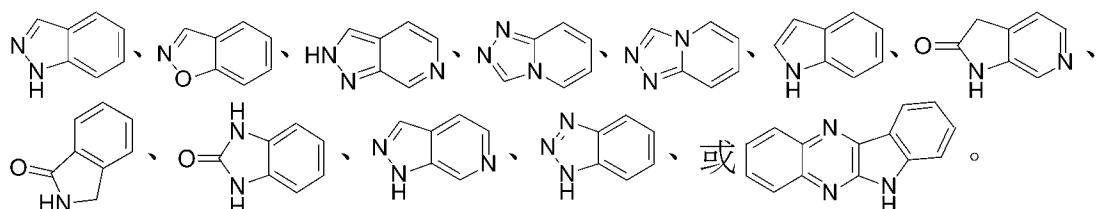
R為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₁-C₆烷胺基、取代或未取代的C₂-C₆醯基、取代或未取代的C₂-C₆酯基、取代或未取代的C₁-C₆醯胺基、取代或未取代的C₁-C₄烷基-S(O)₂-、取代或未取代的C₁-C₄烷基-SO-；或兩個位於相鄰環原子上的R與其相連的環原子共同構成取代或未取代的5-7員碳環或雜環，所述的碳環或雜環為飽和、部分不飽和或芳香性的；

R'為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₁-C₆烷胺基。

【請求項6】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，R⁴為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的C₁-C₆烷基。

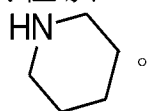
【請求項7】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述的



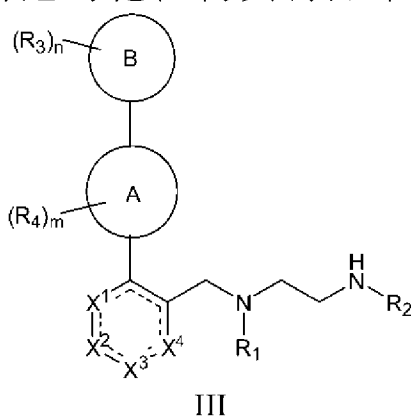


【請求項8】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述的B環選自下組：取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的5-12員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個選自氧、硫和氮中的雜原子的4-12員的雜環、取代或未取代的C₃-C₁₂碳環。

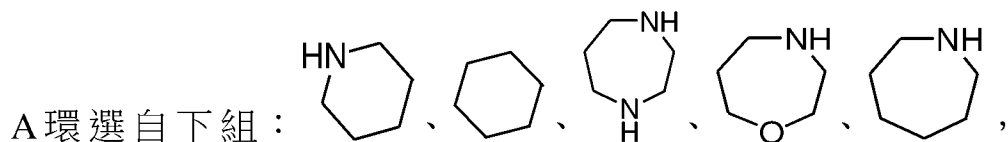
【請求項9】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述的A環為取代或未取代的以下基團：



【請求項10】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述的化合物具有如下式III所示的結構：



其中，

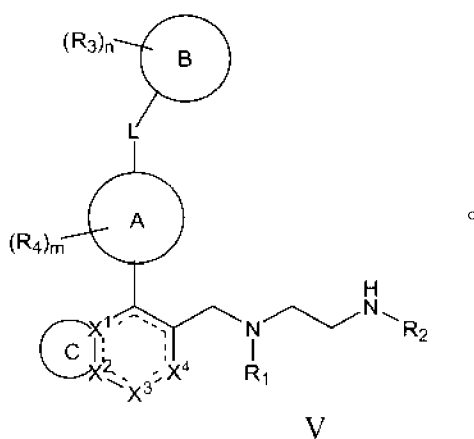


其中，當與其他結構片段或者取代基相連的連接位點為NH時，NH上的氫原子失去從而形成連接位點。

【請求項11】 如請求項10所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於， R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基胺基、取代或未取代的 C_2-C_6 醯基、取代或未取代的 C_2-C_6 酯基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基-SO-。

【請求項12】 如請求項10所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於， R^4 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基胺基。

【請求項13】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，所述的化合物具有如下式V所示的結構：

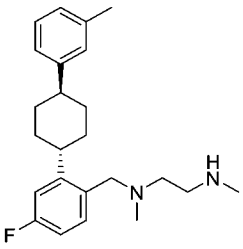
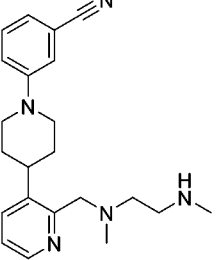
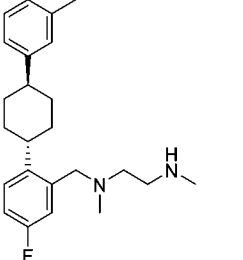
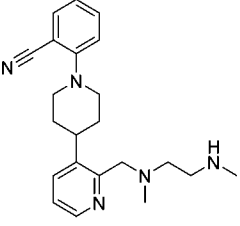


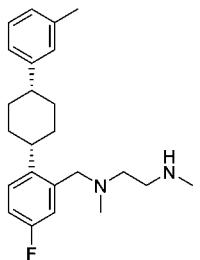
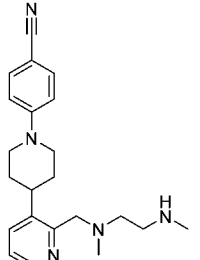
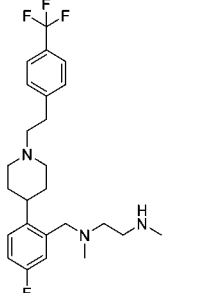
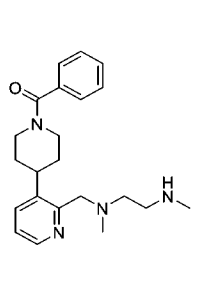
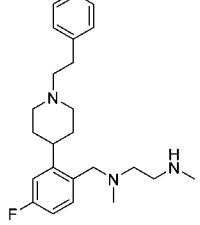
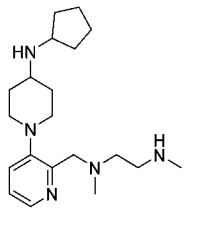
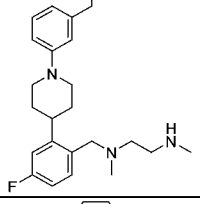
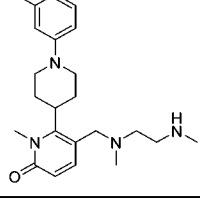
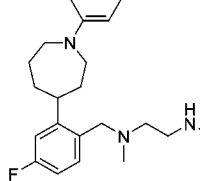
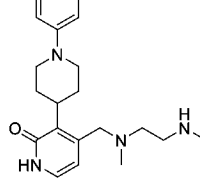
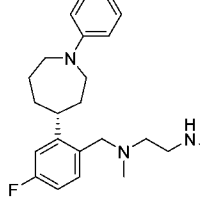
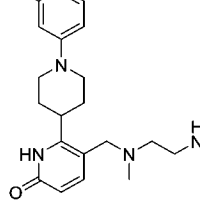
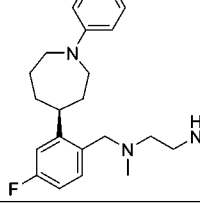
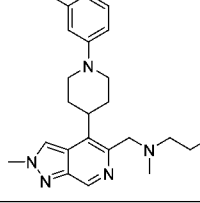
【請求項14】 如請求項13所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於， R^3 為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代

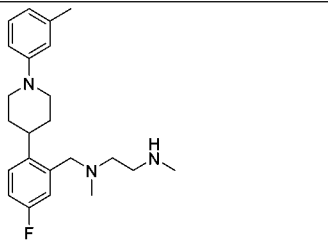
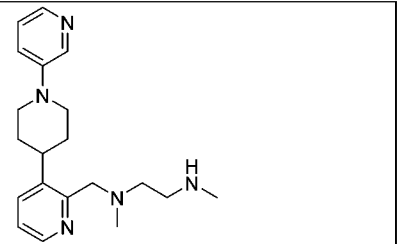
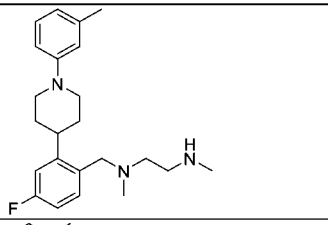
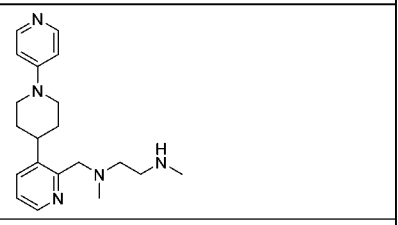
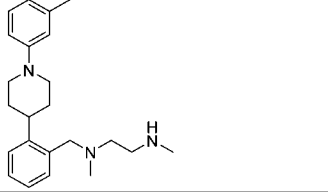
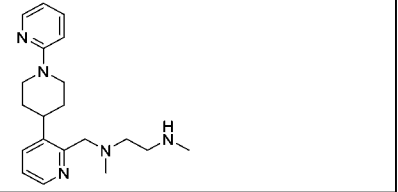
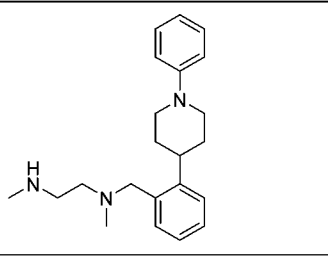
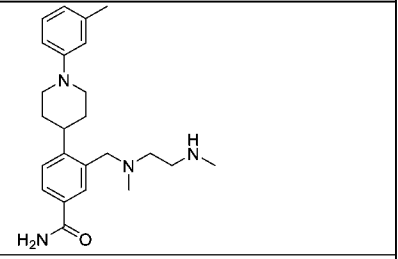
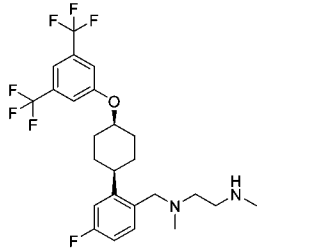
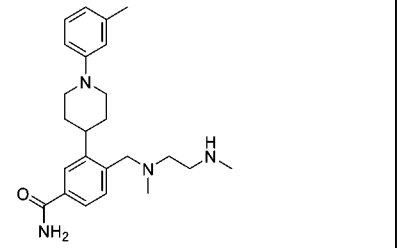
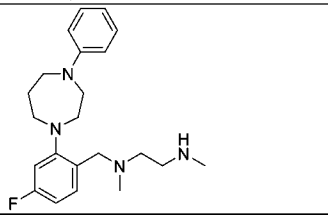
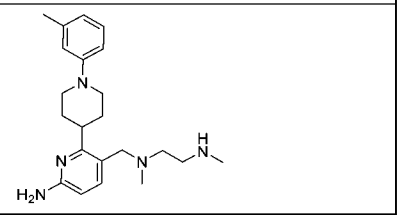
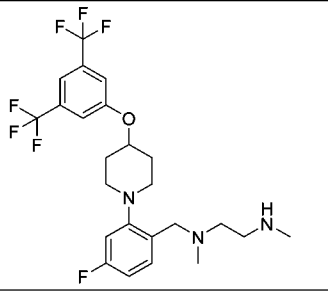
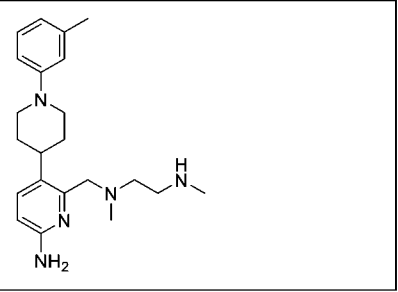
或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆醯基、
取代或未取代的C₂-C₆酯基、取代或未取代的C₁-C₄烷基
-S(O)₂-、取代或未取代的C₁-C₄烷基-SO-。

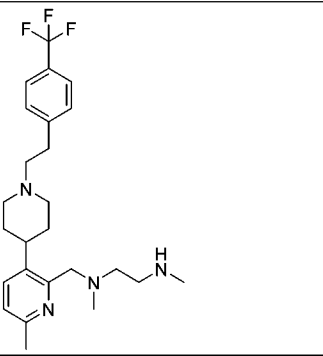
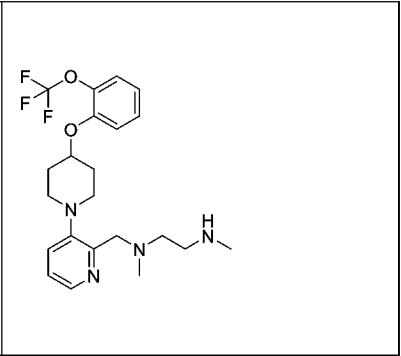
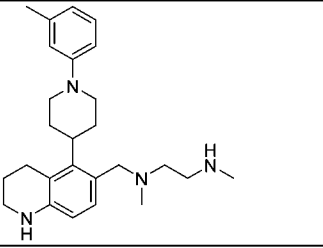
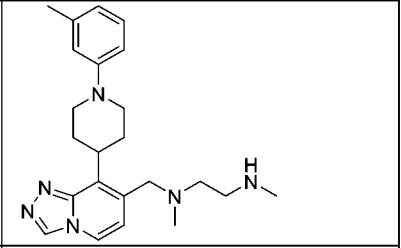
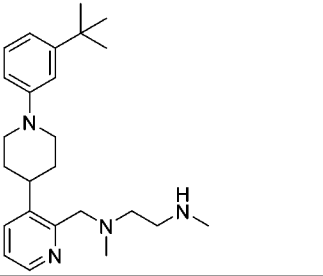
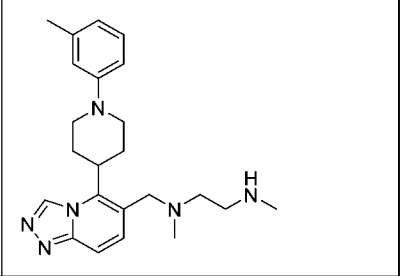
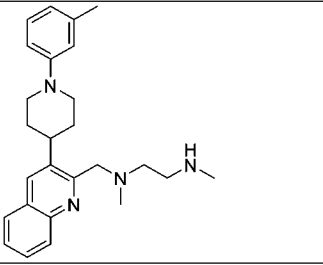
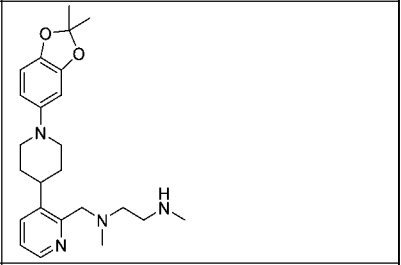
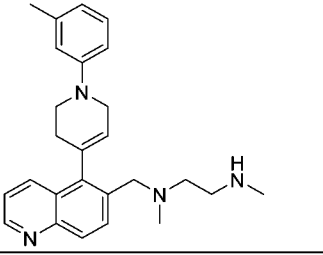
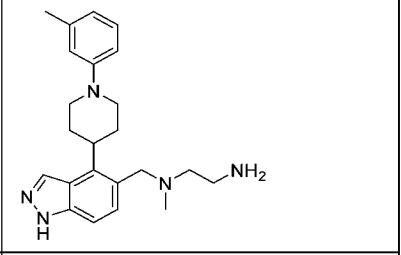
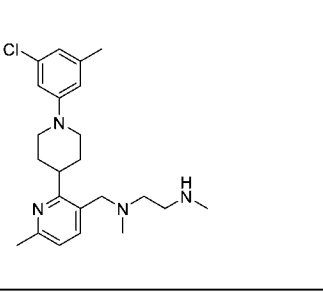
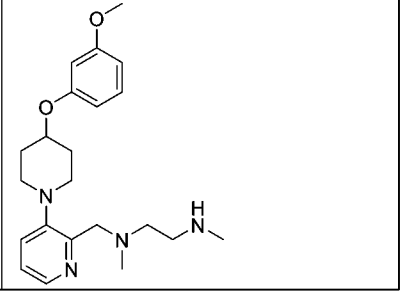
【請求項15】 如請求項13所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，
其特徵在於，R⁴為選自下組的基團：H、鹵素、氰基、胺
基、硝基、羥基、巯基、醛基、羧基、磺醯基、取代或未
取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代
或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基、
取代或未取代的5-7員雜芳基、取代或未取代的含有1-3個
選自氧、硫和氮中的雜原子的5-7員的雜環、取代或未取
代的-C₁-C₆烷基-苯基、取代或未取代的C₃-C₈碳環、取代
或未取代的C₂-C₆醯基、取代或未取代的C₂-C₆酯基、取
代或未取代的C₁-C₄烷基-S(O)₂-、取代或未取代的C₁-C₄
烷基-SO-。

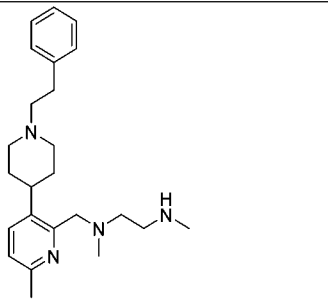
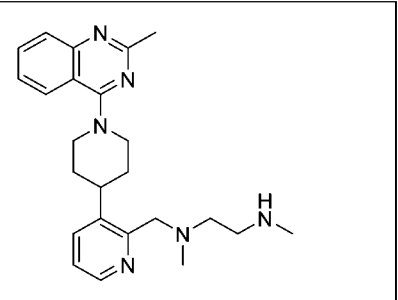
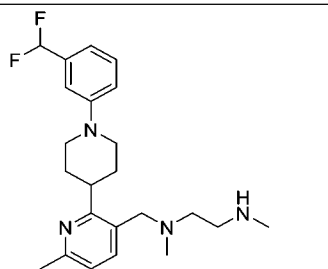
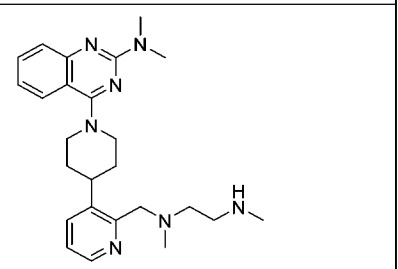
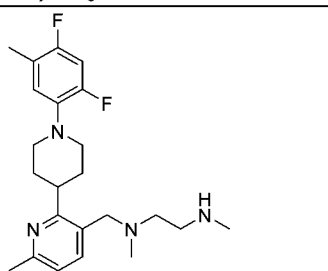
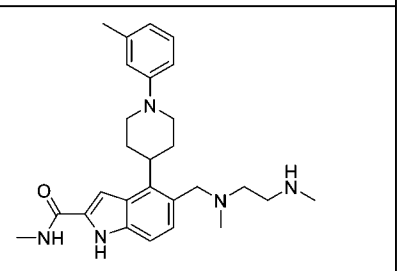
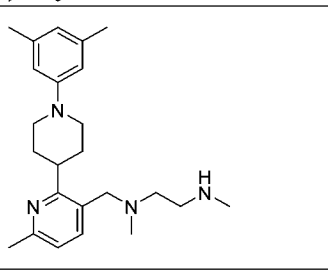
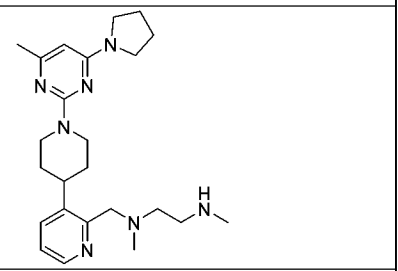
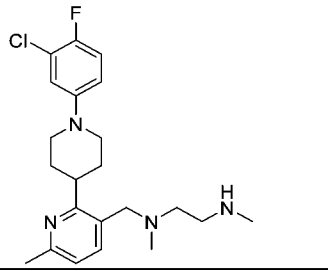
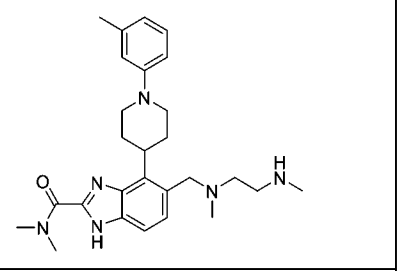
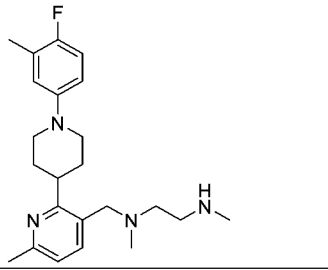
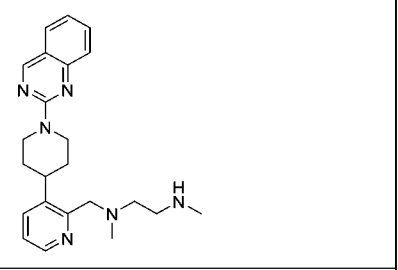
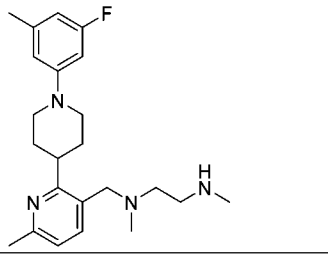
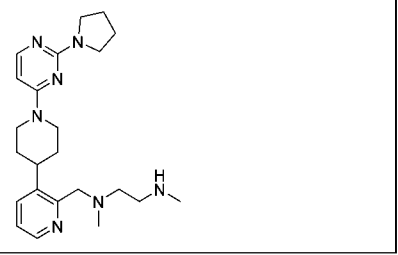
【請求項16】 如請求項1所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其
特徵在於，所述的化合物選自下組：

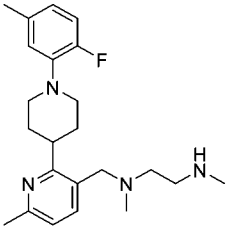
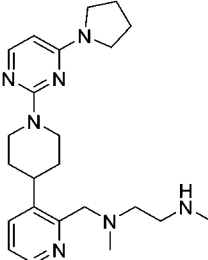
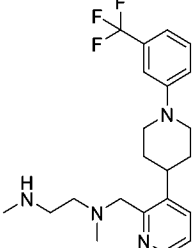
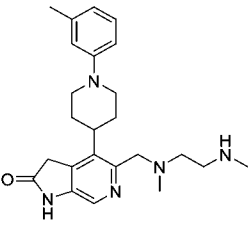
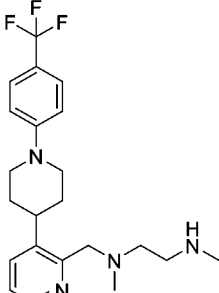
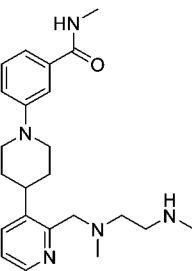
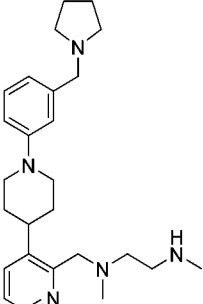
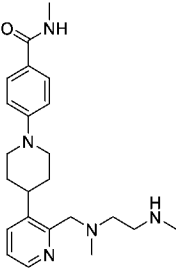
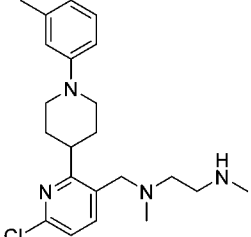
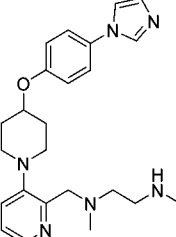
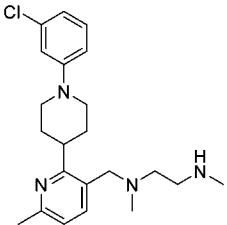
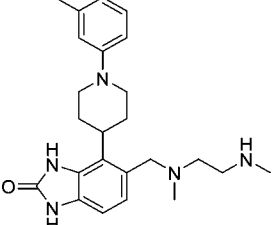
P003		P200	
P005		P201	

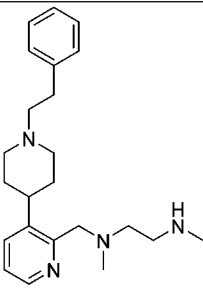
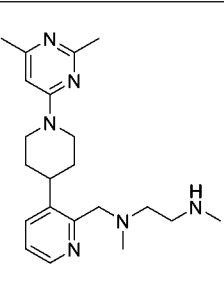
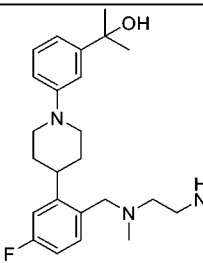
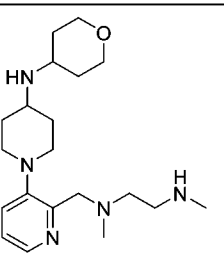
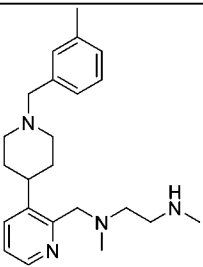
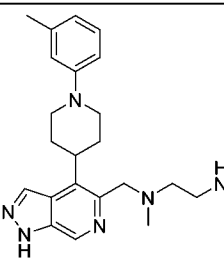
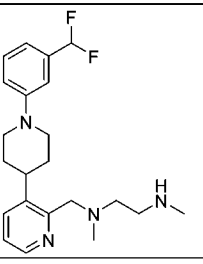
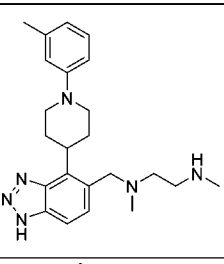
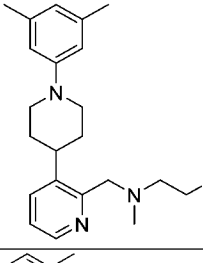
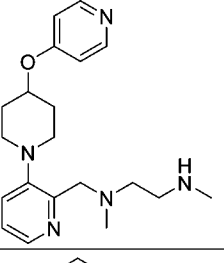
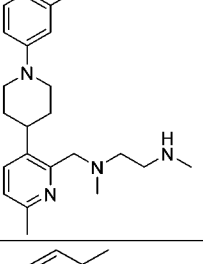
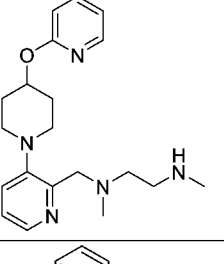
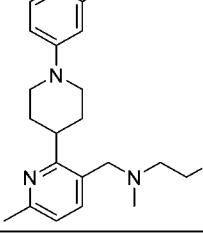
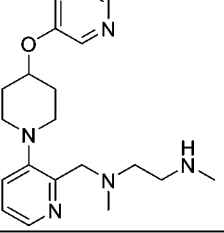
P006		P202	
P010		P203	
P012		P204	
P013		P209	
P017		P210	
P018		P211	
P019		P213	

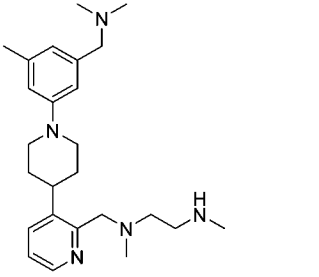
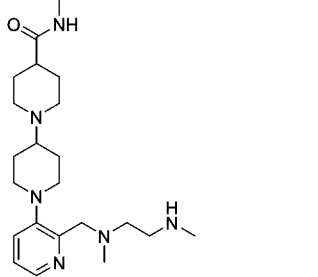
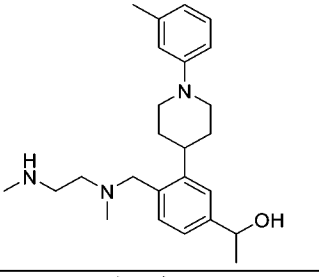
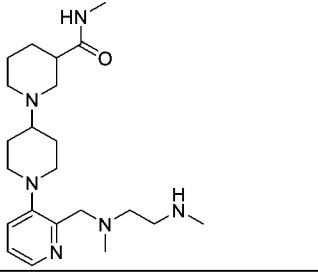
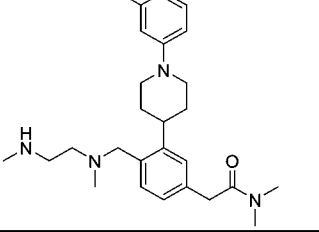
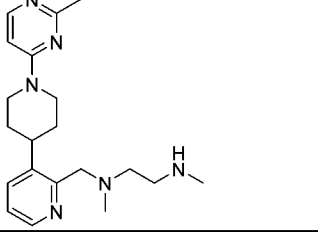
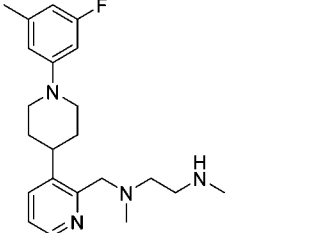
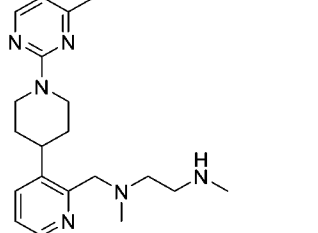
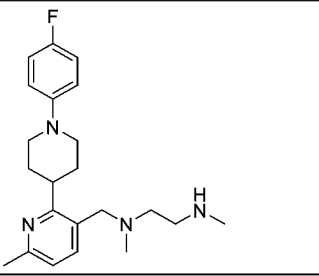
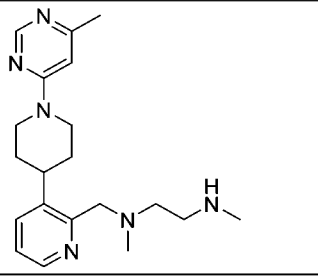
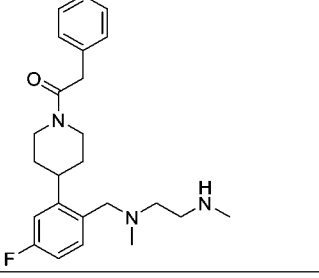
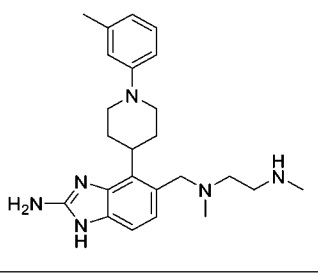
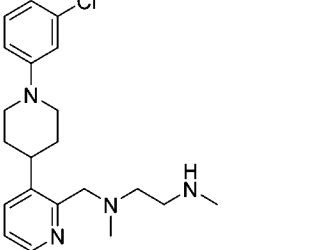
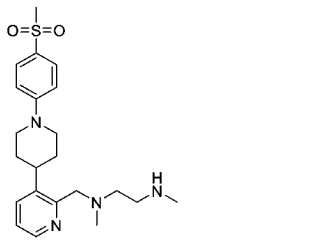
P020		P214	
P021		P215	
P022		P216	
P023		P220	
P026		P221	
P030		P226	
P032		P227	

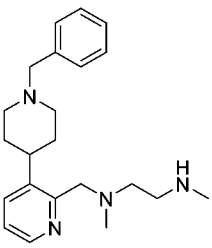
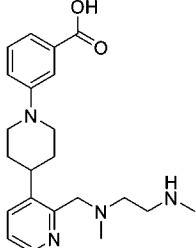
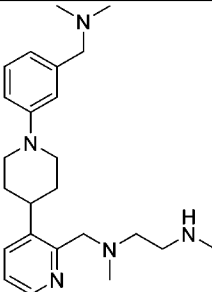
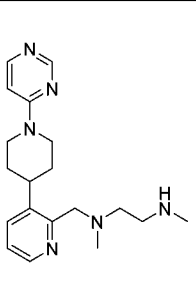
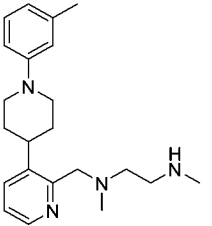
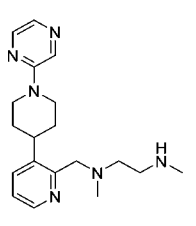
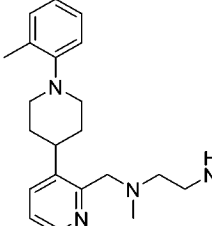
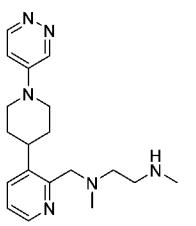
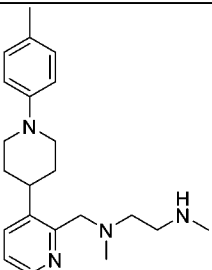
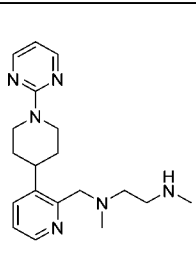
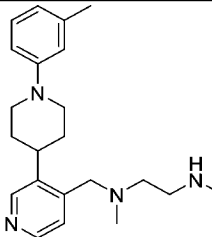
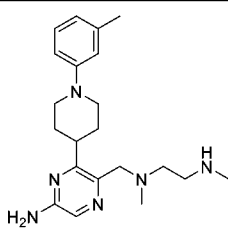
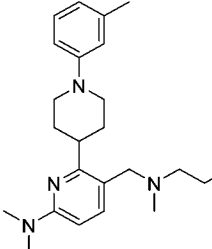
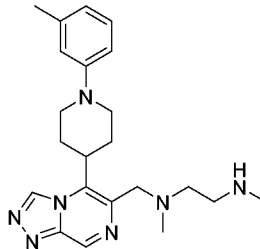
P034		P230	
P043		P231	
P044		P232	
P046		P234	
P047		P237	
P058		P238	

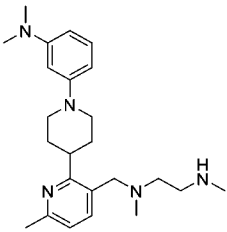
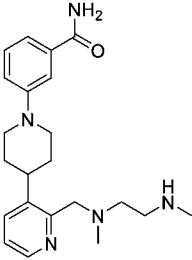
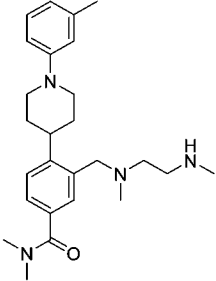
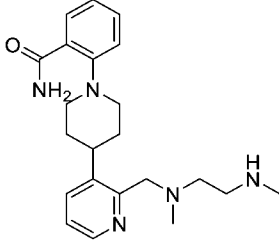
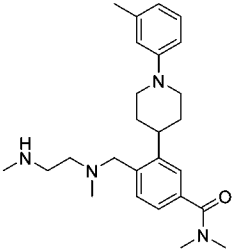
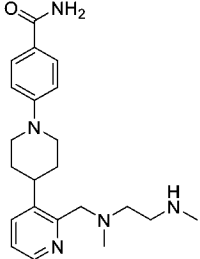
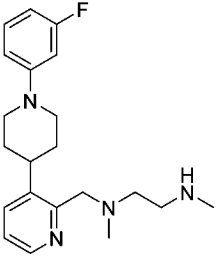
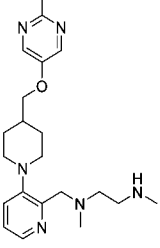
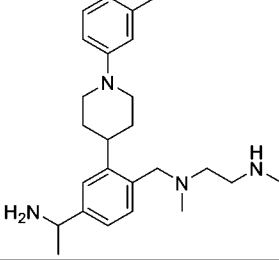
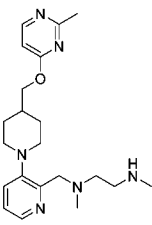
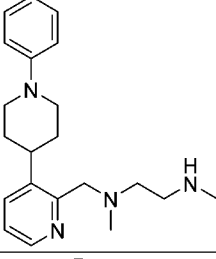
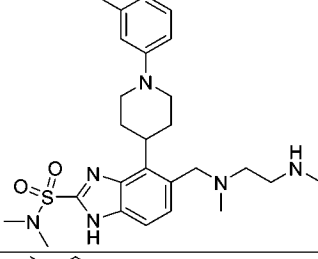
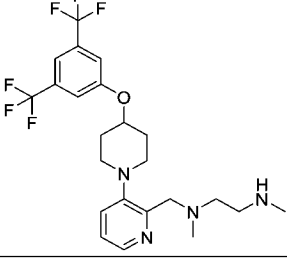
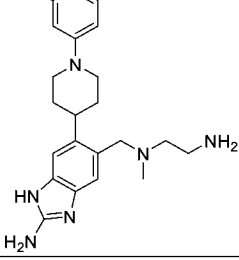
P059		P239	
P061		P240	
P062		P241	
P063		P242	
P064		P249	
P065		P250	
P066		P251	

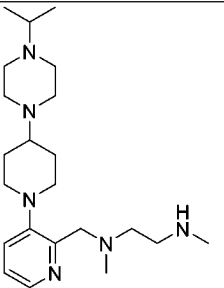
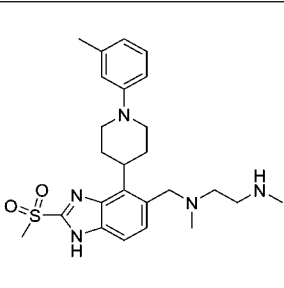
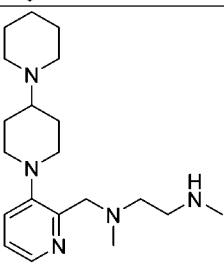
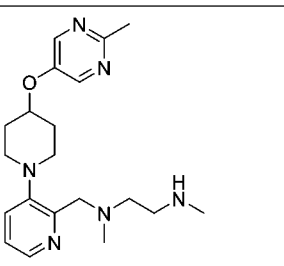
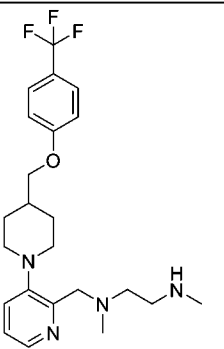
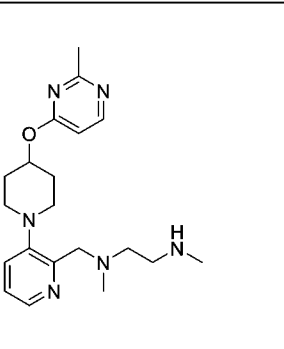
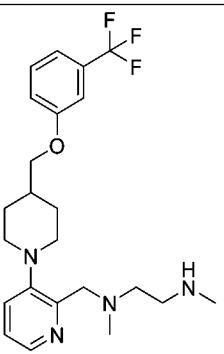
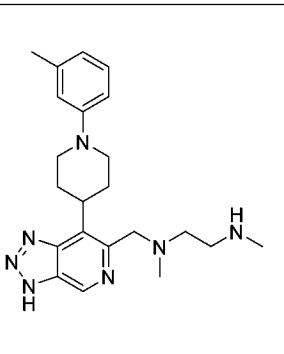
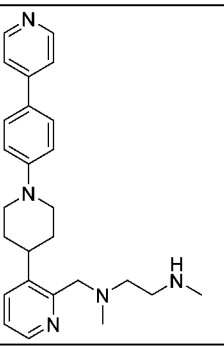
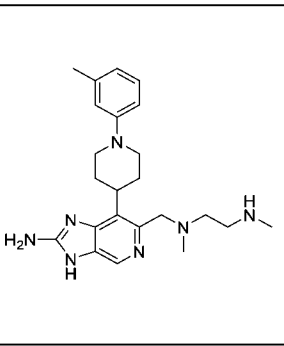
P067		P252	
P068		P253	
P069		P254	
P071		P255	
P072		P259	
P073		P261	

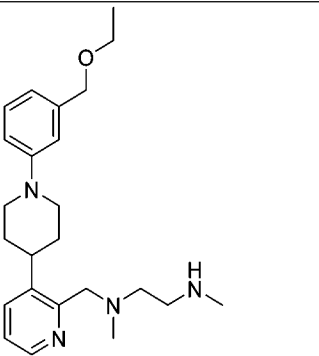
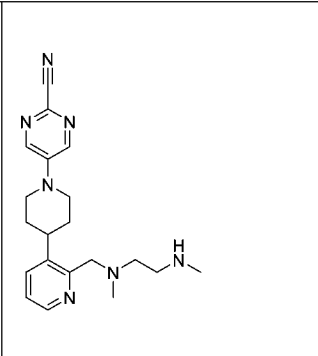
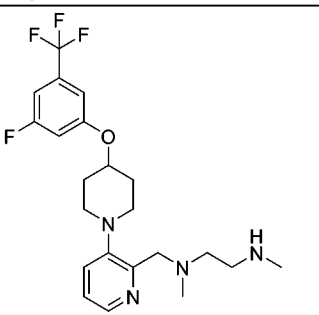
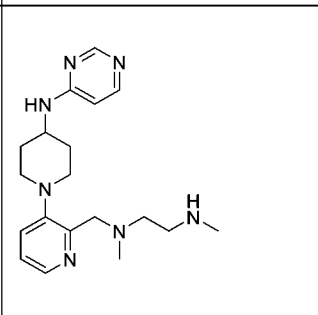
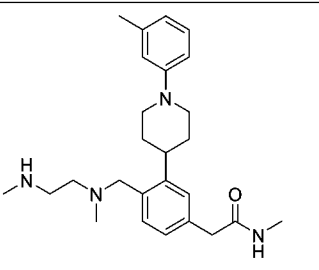
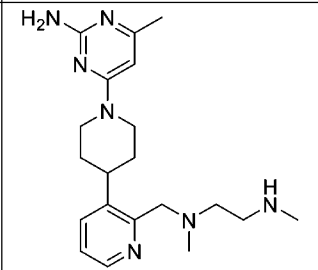
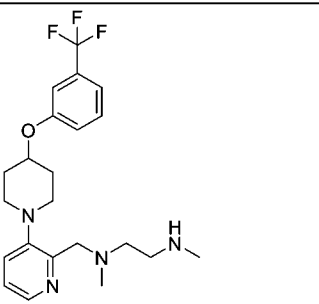
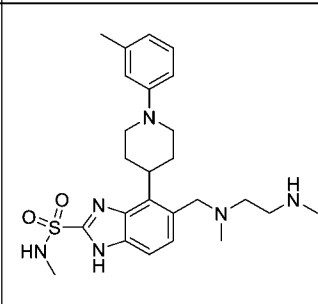
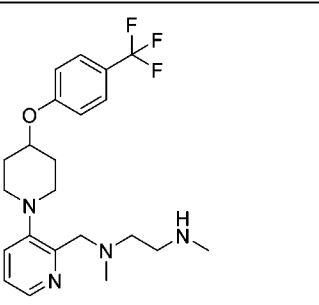
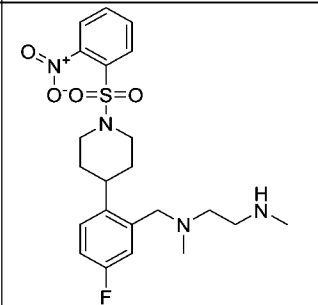
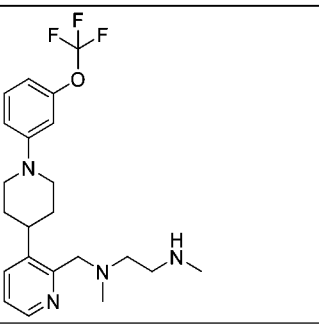
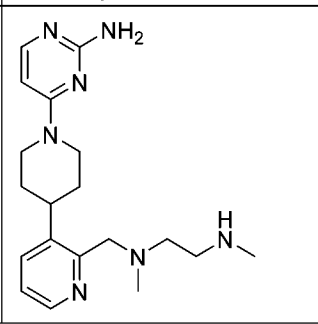
P074		P262	
P076		P263	
P077		P264	
P078		P265	
P079		P267	
P080		P268	
P081		P269	

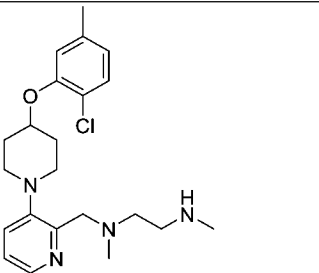
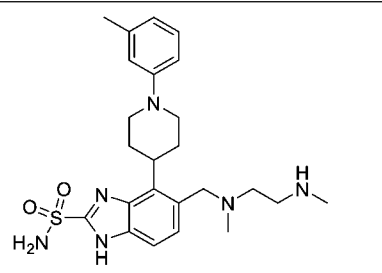
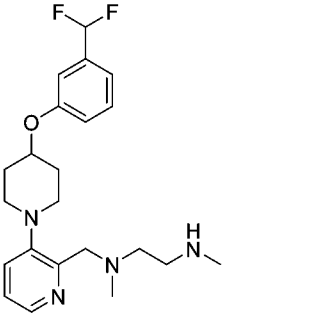
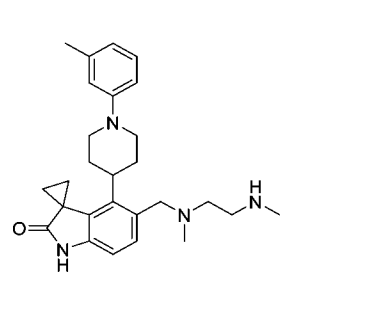
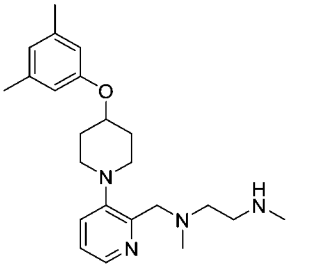
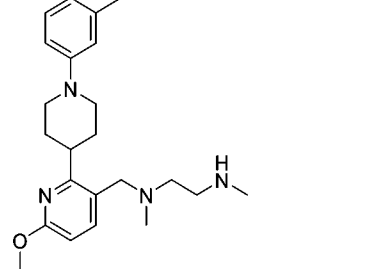
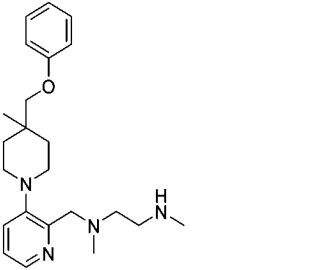
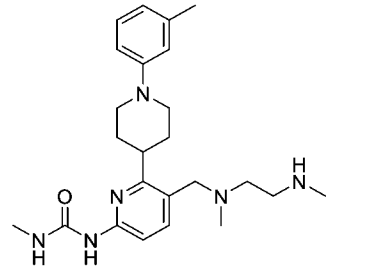
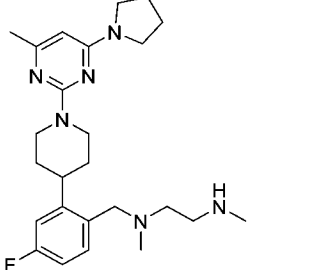
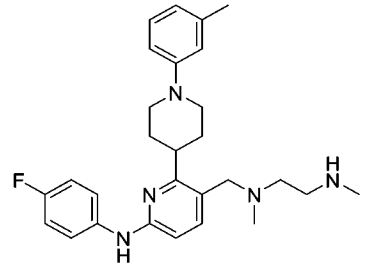
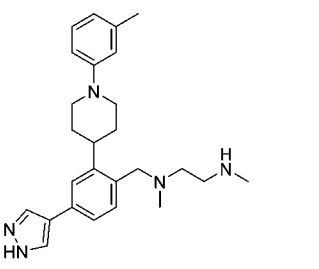
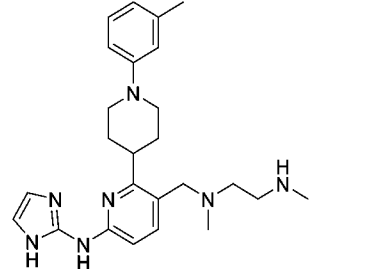
P082		P275	
P083		P276	
P084		P277	
P085		P278	
P086		P279	
P087		P283	
P089		P284	

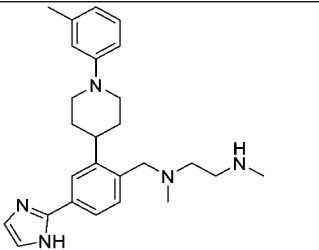
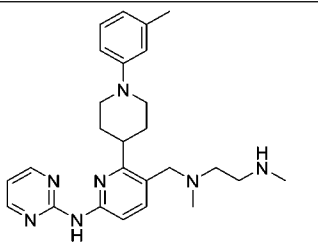
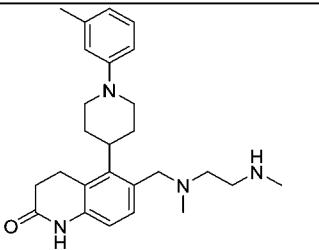
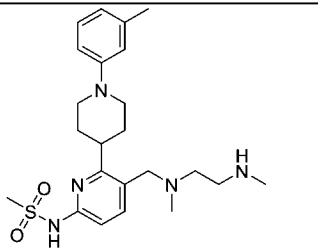
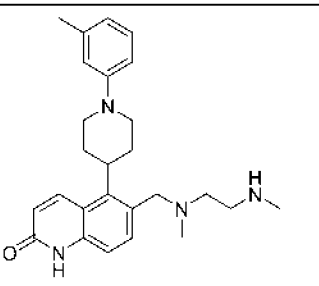
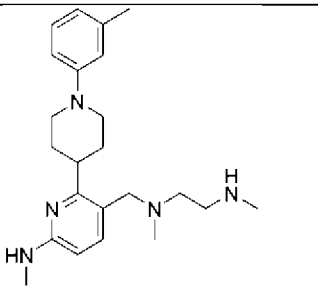
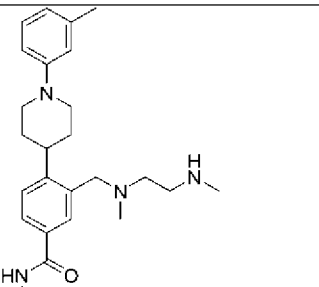
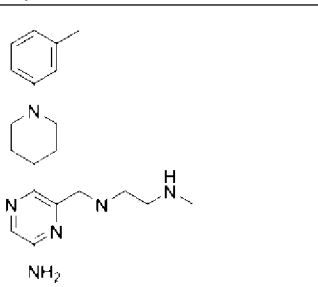
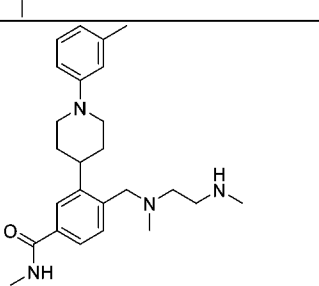
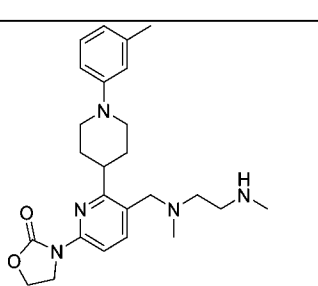
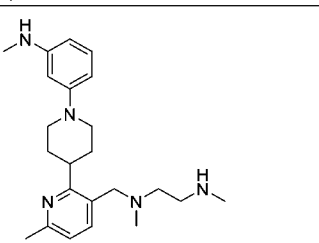
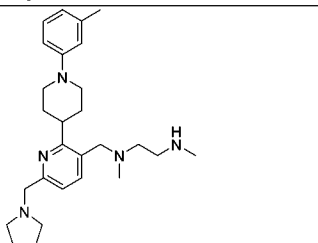
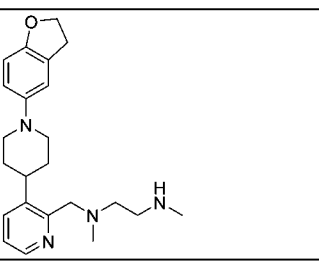
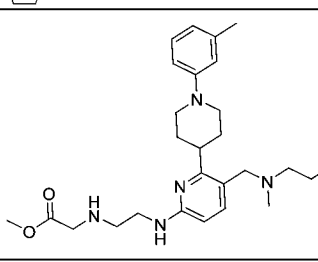
P090		P285	
P092		P287	
P094		P288	
P095		P289	
P096		P290	
P097		P292	
P098		P296	

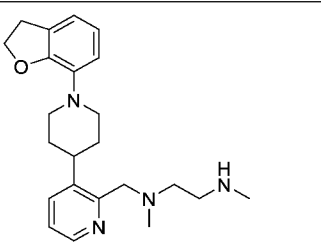
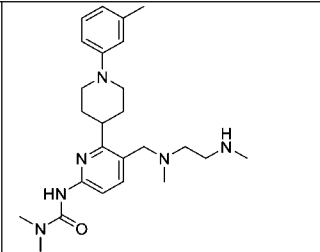
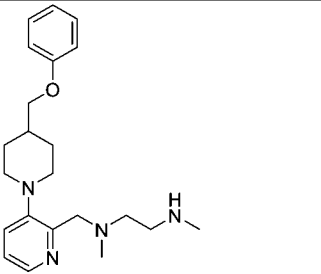
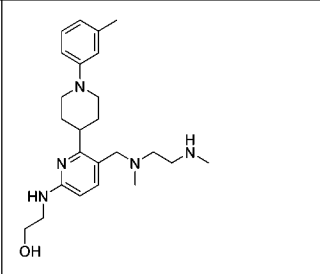
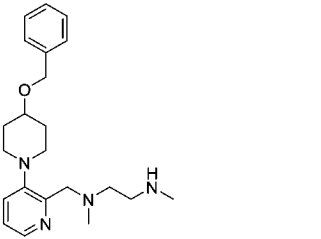
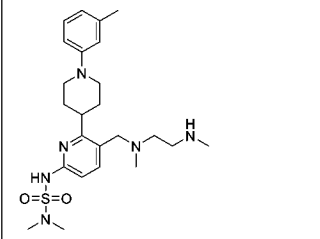
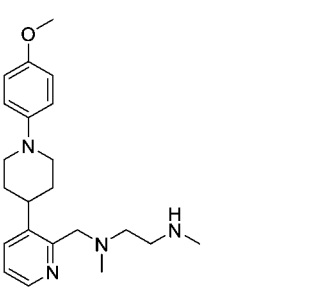
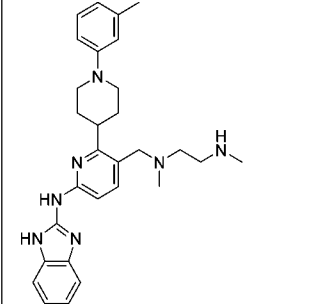
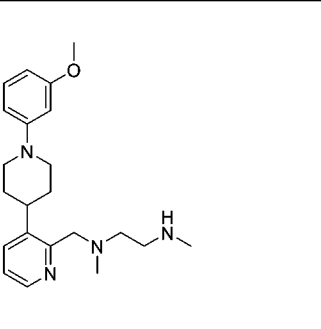
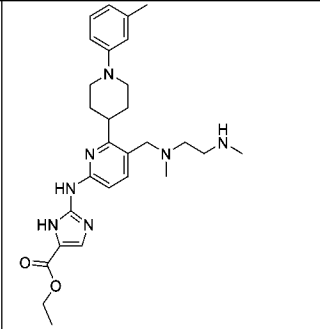
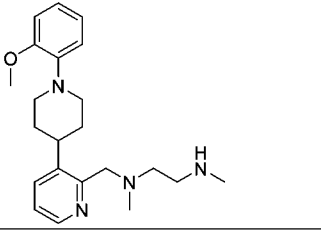
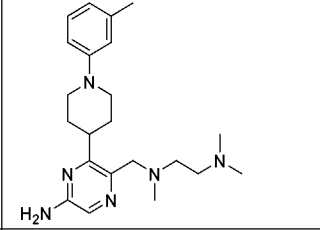
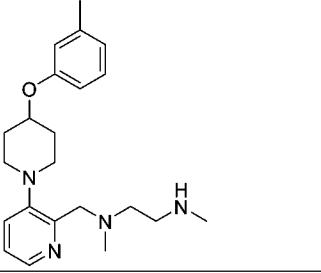
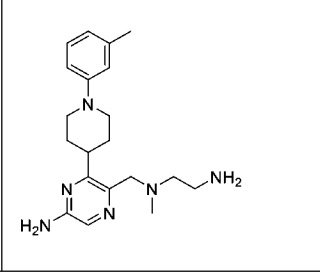
P099		P297	
P100		P298	
P101		P299	
P102		P305	
P105		P306	
P108		P309	
P122		P310	

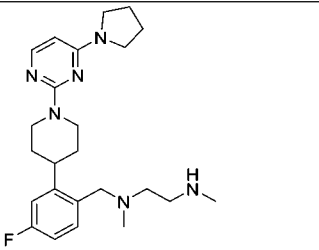
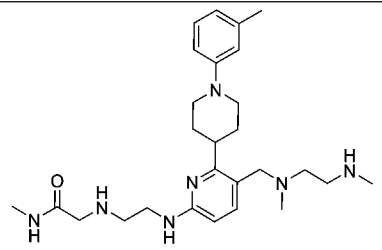
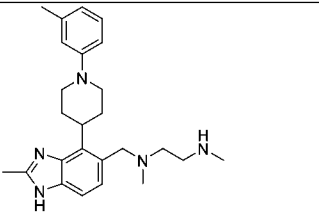
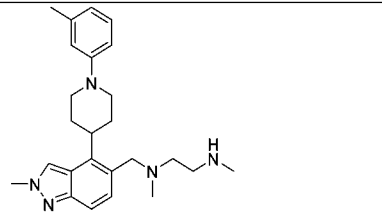
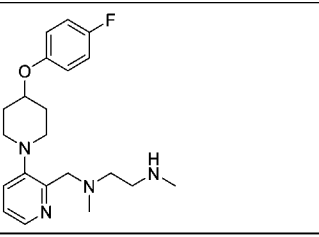
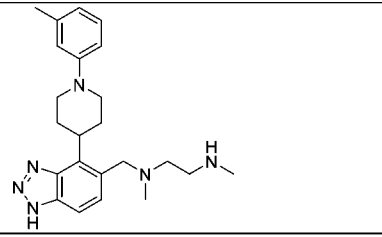
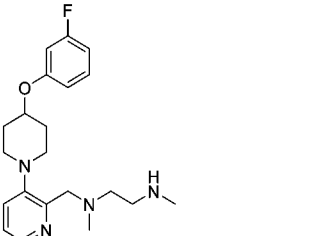
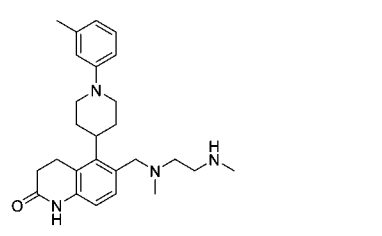
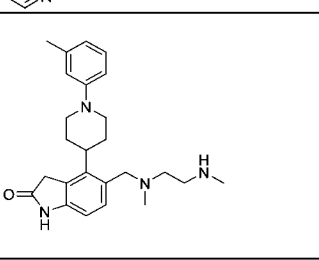
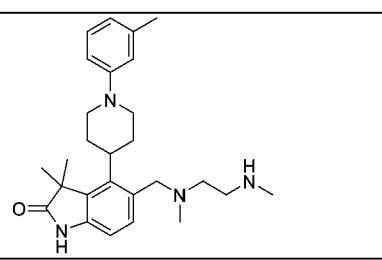
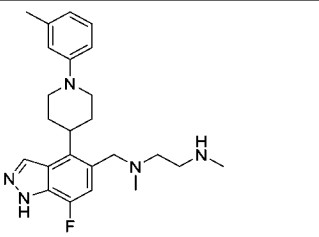
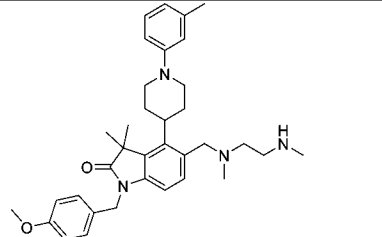
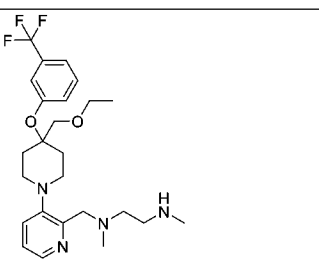
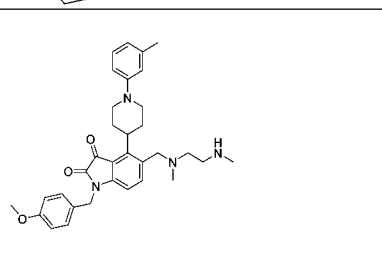
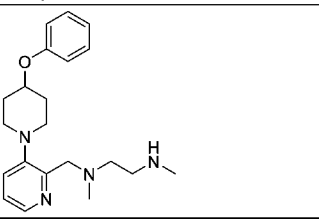
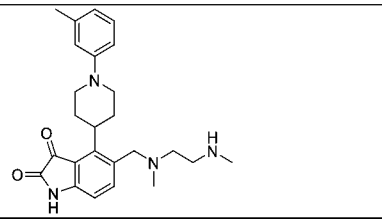
P124		P311	
P126		P313	
P130		P314	
P131		P316	
P133		P317	

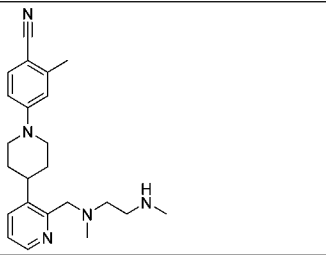
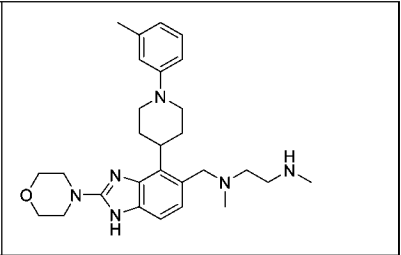
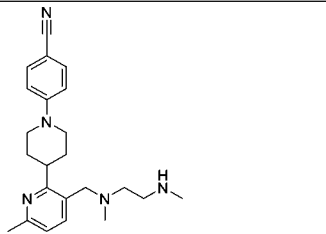
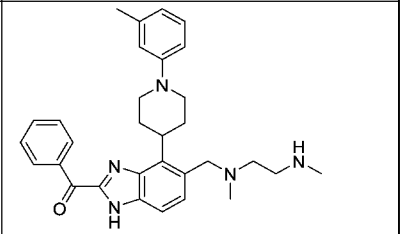
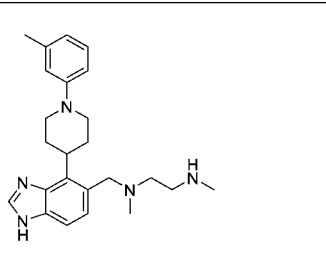
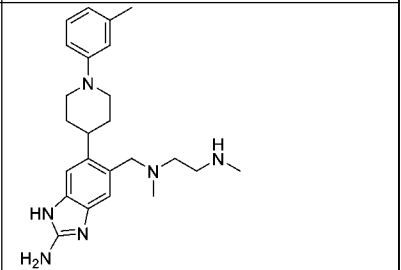
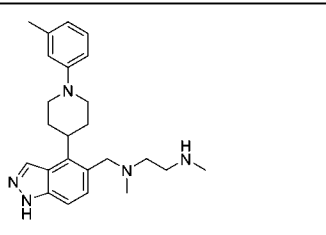
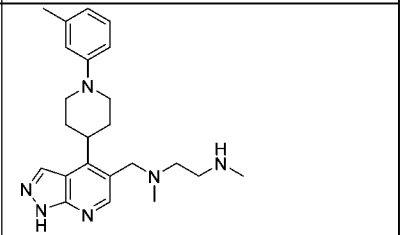
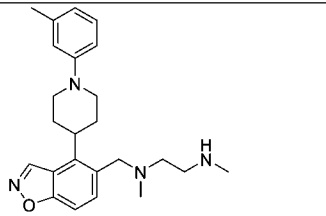
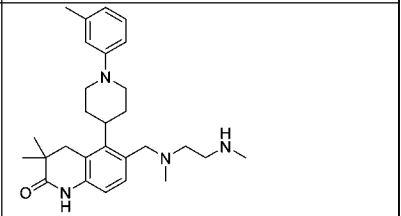
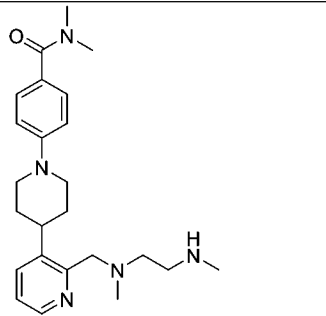
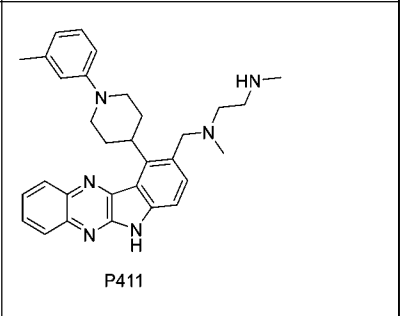
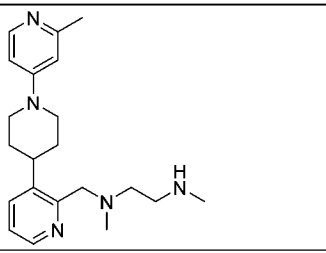
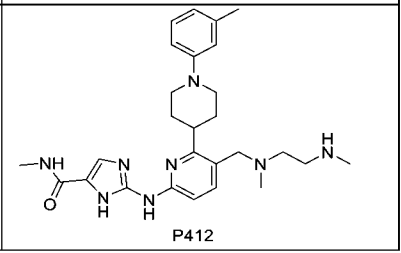
P134		P318	
P137		P319	
P140		P321	
P141		P324	
P142		P325	
P143		P326	

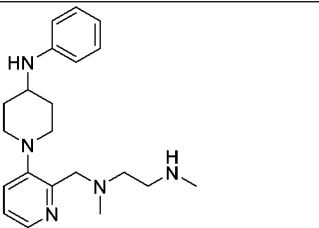
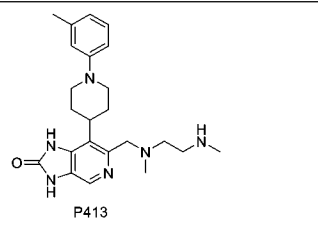
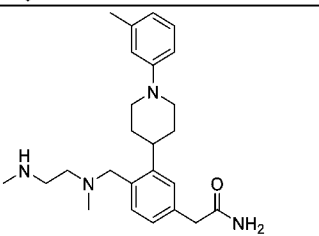
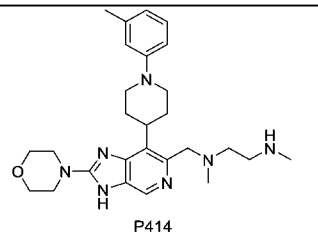
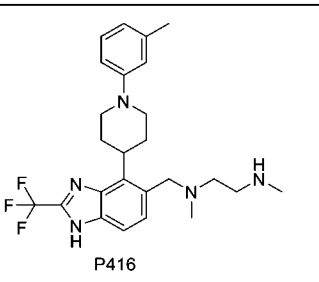
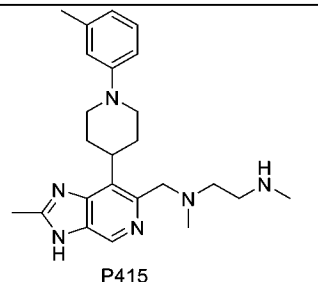
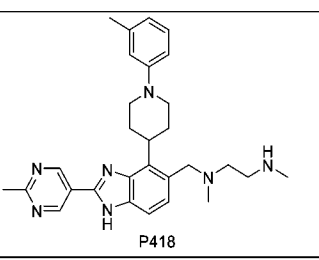
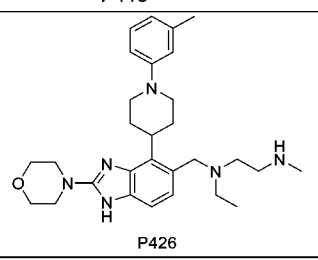
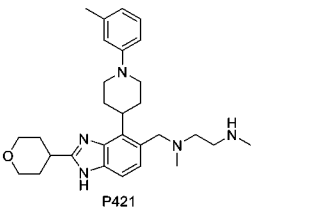
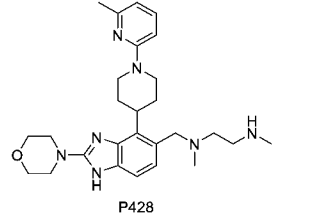
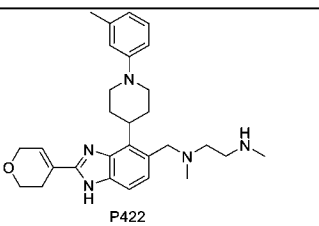
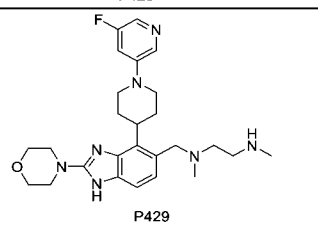
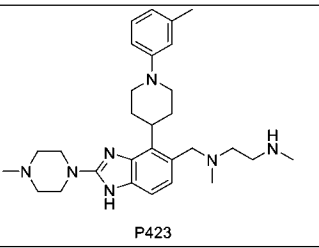
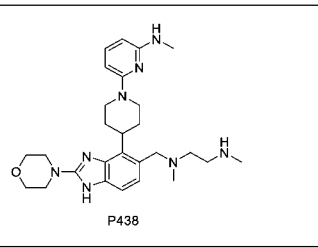
P144		P328	
P147		P330	
P148		P352	
P149		P353	
P151		P354	
P153		P355	

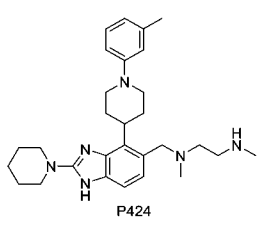
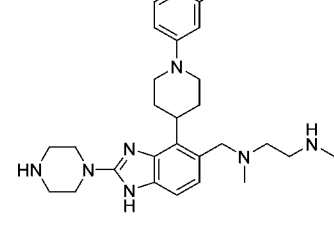
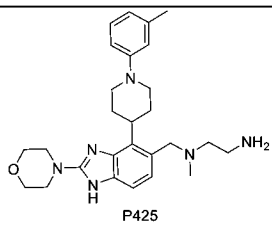
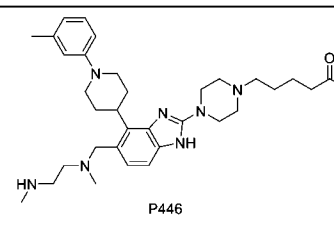
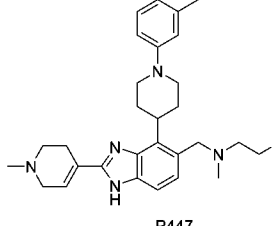
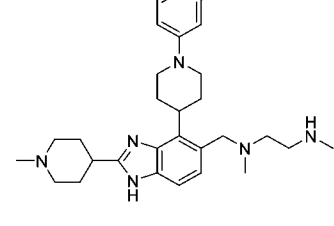
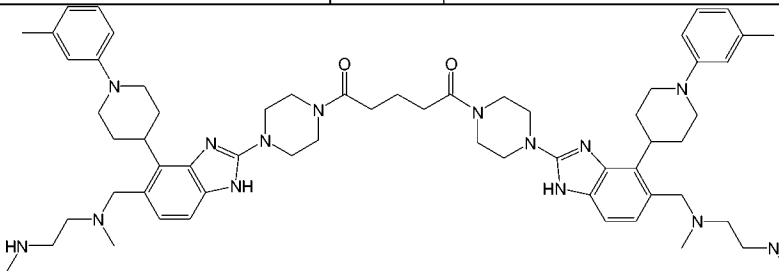
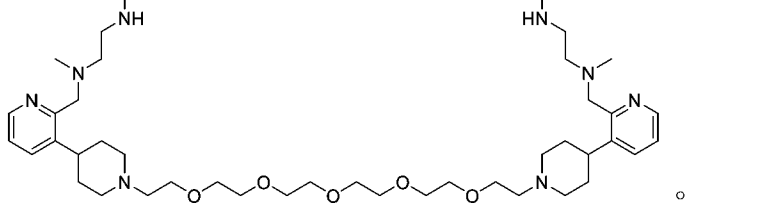
P154		P356	
P155		P357	
P156		P358	
P159		P359	
P160		P360	
P162		P361	
P163		P362	

P164		P363	
P165		P364	
P166		P365	
P168		P366	
P169		P367	
P170		P368	
P171		P369	

P172		P400	
P176		P401	
P178		P265	
P179		P155	
P180		P402	
P183		P403	
P184		P404	
P185		P405	

P187		P406	
P188		P407	
P189		P408	
P190		P409	
P191		P410	
P192		P411	
P193		P412	

P194		P413	
P195		P414	
P416		P415	
P418		P426	
P421		P428	
P422		P429	
P423		P438	

P424		P440	
P425		P446	
P447		P448	
P442			
P257			

【請求項17】 一種藥物組合物，其特徵在於，所述的藥物組合物含有治療有效量的如請求項1所述的式I化合物、或其可藥用的鹽，以及一種或多種可藥用的載體、賦形劑、佐劑、輔料和/或稀釋劑。

【請求項18】 一種如請求項1所述的式I化合物、或其可藥用鹽在製備治療或預防與PRMT相關的疾病的藥物組合物中的用途。

【請求項19】 如請求項18所述的用途，其特徵在於，所述的PRMT為I型PRMT。

【請求項20】 如請求項18所述的用途，其特徵在於，所述的疾病選自下組：腫瘤、心血管疾病、神經退行性疾病、瘧疾、艾滋病、痛風、糖尿病、腎功能衰竭、慢性肺部疾病、眼咽型肌營養不良、可卡因成癮、肺動脈高壓疾病、肌萎縮側索硬化症、酒精性肝硬化。