

一类精氨酸甲基转移酶抑制剂及其用途

技术领域

本发明涉及药物化学和医药领域，具体涉及一类 I 型 PRMT 抑制剂化合物、其制备方法以及在疾病治疗领域的应用。

背景技术

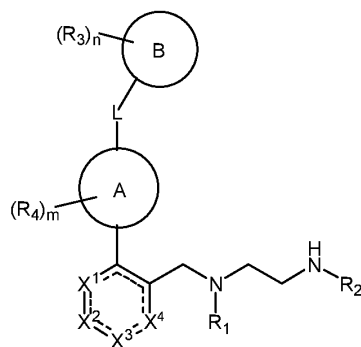
蛋白质精氨酸甲基化是在细胞质和细胞核中广泛存在的高丰度翻译后修饰方式，蛋白质精氨酸甲基转移酶(PRMTs)家族是参与蛋白质精氨酸甲基化过程的关键酶，其主要以 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为甲基供体，甲基化修饰蛋白质精氨酸侧链的氮原子，生成 S-腺苷同型半胱氨酸和甲基精氨酸。PRMTs 家族包含 9 种 PRMT。根据催化反应类型不同，可将 PRMT 分为 I 型(PRMT1\PRMT2\PRMT3\PRMT4\PRMT6\PRMT8)、II 型(PRMT5\PRMT9)和 III 型(PRMT7)。I 型 PRMT 负责非对称性双甲基化精氨酸(ADMA)、II 型 PRMT 负责对称性双甲基化精氨酸(SDMA)、III 型 PRMT 负责单甲基化精氨酸(MMA)。

目前已有多篇文献证实 I 型 PRMT 的表达异常与多种疾病的发生发展密切相关。如 PRMT1 被发现在白血病、肺癌、肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、头颈部肿瘤、前列腺癌、膀胱癌等癌症中发挥致癌功能。在恶性胶质瘤中，发现 PRMT2 在蛋白水平上高表达，并且与不良预后密切相关。在 70% 的急性髓性白血病(AML)病人中，都可观察到 PRMT4 的表达有至少两倍的升高。PRMT6 被发现在 52.6% 的胃癌细胞中高表达，并且其表达量与其底物的修饰水平呈显著正相关。同时，由于 I 型 PRMT 主要负责催化精氨酸不对称二甲甲基化，体内不对称二甲甲基化水平的改变与心血管疾病、糖尿病、肾功能衰竭、哮喘和慢性非阻塞性疾病有着密不可分的关系。因此，可以说 I 型 PRMT 的异常表达与多种疾病的发生发展相关。综上所述，开发新型 PRMT 抑制剂分子具有重要的意义。

发明内容

本发明的目的是提供一种新型 PRMT 抑制剂分子。

本发明的第一方面，提供了一种如下式 I 所示的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物：



X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地选自下组：CR、NR 或 N；虚线为化学键或无；

A 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元碳环、取代

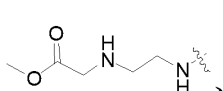
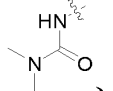
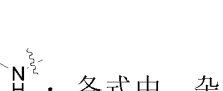
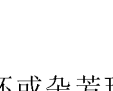
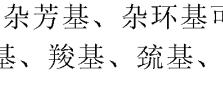
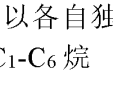
或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元杂环；

- B 环选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元的杂环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-6-10 元芳基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；
- m 和 n 各自独立地选自下组：0、1、2、3、4、5 或 6；
- 10 L 选自下组：化学键，或 -O-、-(CHR⁶)_p-、-CHR⁶-O-、-CHR⁶-C(O)-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-、-COO-CH₂-、-C(O)CH₂-、-S(O)₂-，或 L 不存在；
- p 选自下组：1、2 或 3；
- R¹ 和 R² 各自独立地选自下组：H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基；
- 15 R³ 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；
- 20 R 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-7 元的杂环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；
- 30 或两个位于相邻环原子上的 R 与其相连的环原子共同构成取代或未取代的 5-11 元碳环或杂环，所述的环为部分不饱和或饱和的；较佳地，所述的碳环或杂环为 5-9 元碳环或杂环，更优选为 5-7 元碳环或杂环(所述的碳环或杂环为饱和、部分不饱和或芳香性的)；
- 35 R⁴ 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；
- 40

或两个位于相同或相邻环原子上的 R^4 与其相连的环原子共同构成取代或未取代的 3-11 元碳环或杂环, 所述的环为部分不饱和环、饱和环或芳香性环;

R^6 为选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、酰基磺酰基、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;

除非特别说明, 上述各式中, 所述的取代指对应基团上的氢原子被一个或多个选自下组的取代基所取代: 氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、苄基、氧(=O)、 C_1 - C_{12} 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 醛基、氨基、 C_1 - C_6 酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的 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-磺酰胺基、 C_1 - C_6 烷基-脲基、 C_1 - C_6 烷基-S-、 C_6 - C_{10} 芳基、五元或六元杂芳基、五元或六元非芳香性杂环基、五元或六元非芳香性杂环基- (CH_2) -、-O-(C_6 - C_{10} 芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)、-NH-(C_6 - C_{10} 芳基)、-NH-(五元或六元杂芳基)、 C_1 - C_{12} 烷氨基羰基、未取代或卤代的 C_2 - C_{10} 酰基、磺酰基 (- SO_2 -OH)、磺酰胺基 (- SO_2 -NH $_2$)、磷酰基 (- PO_3 -OH)、未取代或

卤代的 C_1 - C_4 烷基-S(O) $_2$ -、未取代或卤代 C_1 - C_4 烷基-SO-、、、、、、; 各式中, 杂环或杂芳环中具有 1-3 个选自下组的杂原子: N、S 或 O; 各个芳基、杂芳基、杂环基可以各自独立地被 1-3 个选自下组的取代基取代: 氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基。

在另一优选例中, 所述的芳香环、芳香性环或芳香体系包括芳香环的常规互变异构体, 如吡啶酮、苯并咪唑、苯并吡唑等。

在另一优选例中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中至少一个为 N。

在另一优选例中, 所述的  环为芳香性环。

在另一优选例中, 所述的两个位于相邻环原子上的 R 与其相连的环原子共同构成

取代或未取代的 5-11 元碳环或杂环, 且所述的环与  环共同构成芳香环系。

在另一优选例中, 当 B 环为 H 时, 所述的 m 为 2、3、4、5 或 6; 且至少两个相同或相邻环原子上的 R^4 与其相连的环原子共同构成取代或未取代的 5-11 元碳环或杂环 (所述的环为部分不饱和环、饱和环或芳香性环)。

在另一优选例中, L 选自下组: 化学键, 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。

在另一优选例中, 所述的 R^3 为选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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 5-10 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C_3 - C_8 碳环、取代或未取代的 C_2 - C_6 酰基、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 酰胺基、取代或未取代的

-C₁-C₆ 烷基-苯基、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-；和/或

- R 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、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-；或两个位于相邻环原子上的 R 与其相连的碳原子共同构成取代或未取代的 5-9 元碳环或杂环，所述的环为部分不饱和、饱和或芳香性的；和/或

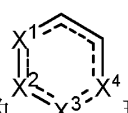
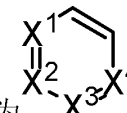
- 在另一优选例中，R⁴为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基胺基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、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-；或两个位于相邻环原子上的 R⁴与其相连的碳原子共同构成取代或未取代的 5-9 元碳环或杂环，所述的环为部分不饱和或饱和的。

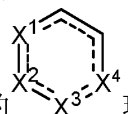
在另一优选例中，所述的 B 环选自下组：H，或取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-10 元杂芳环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环。

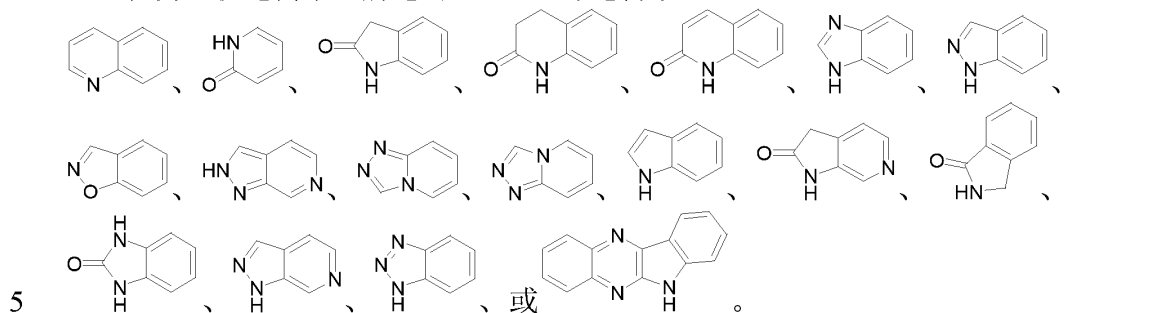
- 在另一优选例中，所述的 R³为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基胺基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-；和/或

- R 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；或两个位于相邻环原子上的 R 与其相连的环原子共同构成取代或未取代的 5-7 元碳环或杂环；和/或

- R⁴为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；或两个位于相邻环原子上的 R⁴与其相连的碳原子共同构成取代或未取代的 5-9 元碳环或杂环，所述的环为部分不饱和或饱和的。

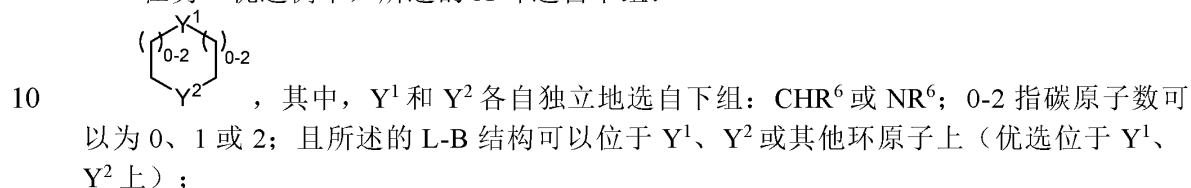
在另一优选例中，所述的  环为 。

在另一优选例中，所述的  环选自下组：

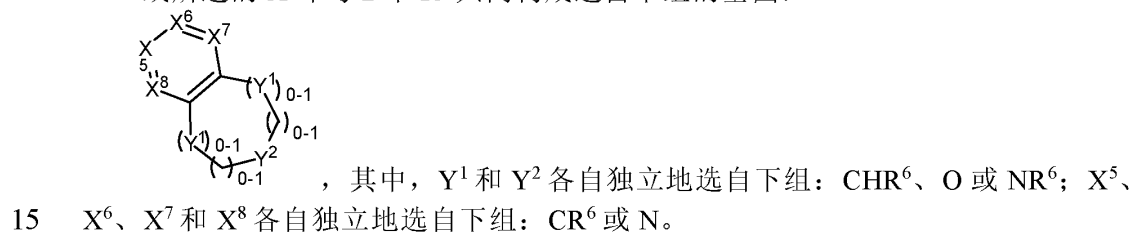


在另一优选例中，所述的 B 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环。

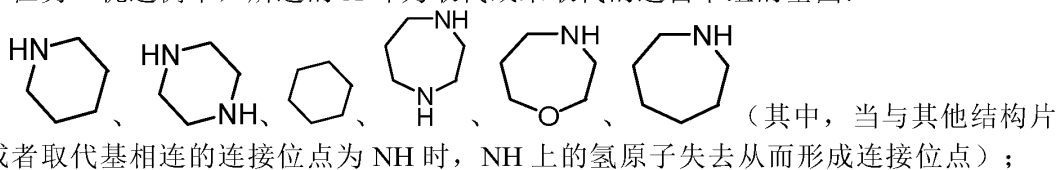
在另一优选例中，所述的 A 环选自下组：



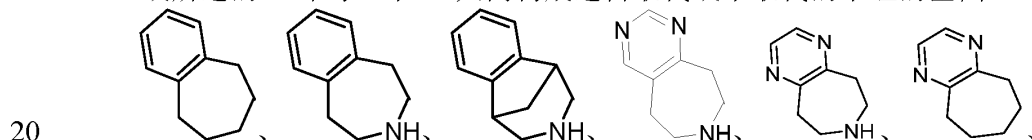
或所述的 A 环与 2 个 R⁴ 共同构成选自下组的基团：

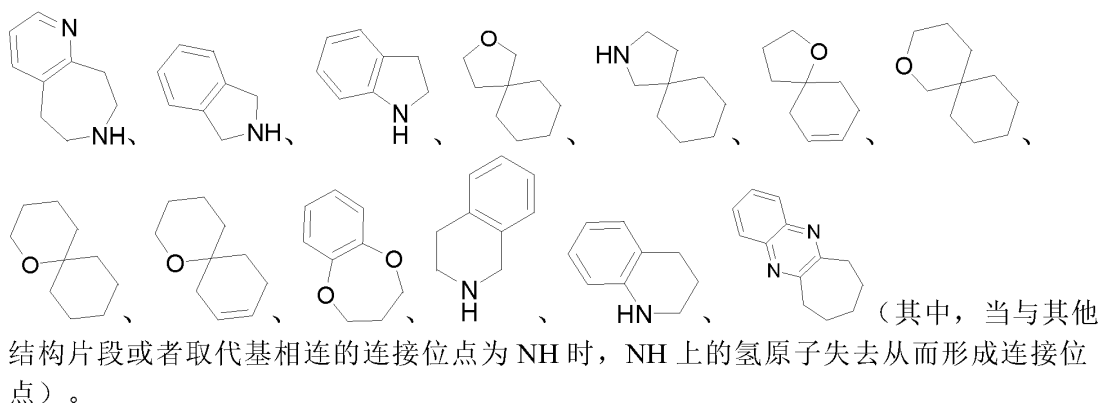


在另一优选例中，所述的 A 环为取代或未取代的选自下组的基团：



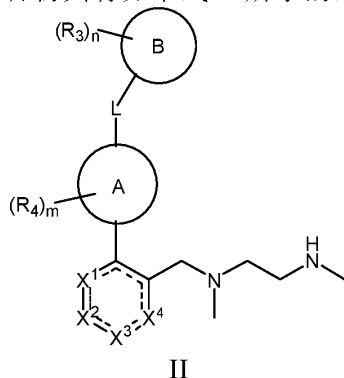
或所述的 A 环与 2 个 R⁴ 共同构成选自取代或未取代的下组的基团：



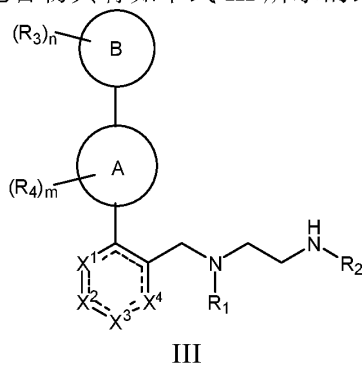


- 5 在另一优选例中, 所述的 A 环上的取代基选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羰基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基氨基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-。

- 10 在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式 II 所示的结构:



- 。在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式 III 所示的结构:



- 15

其中,

A 环选自下组: 取代或未取代的饱和或部分不饱和 (非芳香) 的 4-8 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和 (非芳香) 的 4-8 元杂环;

- 20

B 环选自下组: 取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元的杂环、取代或未取代

的 C₃-C₁₂ 碳环；

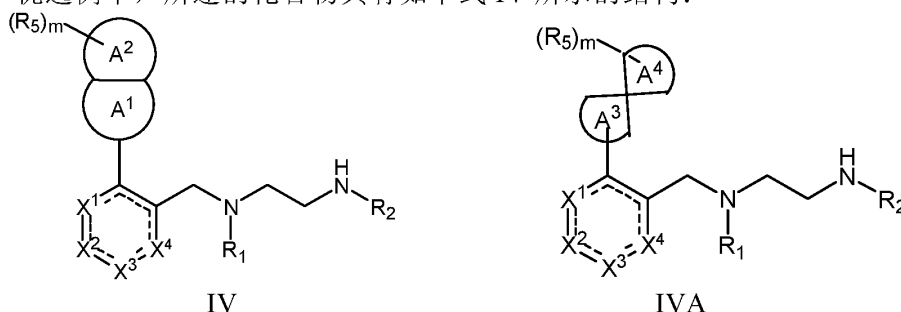
较佳地，R³为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基胺基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、

5 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-；

较佳地，R⁴为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、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-。

10

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式 IV 所示的结构：



15

其中，

A¹ 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-8 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-8 元杂环；

A² 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环；且 A² 环和 A¹ 环稠合；

20

A³ 环和 A⁴ 环各自独立地选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-8 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 3-8 元杂环；

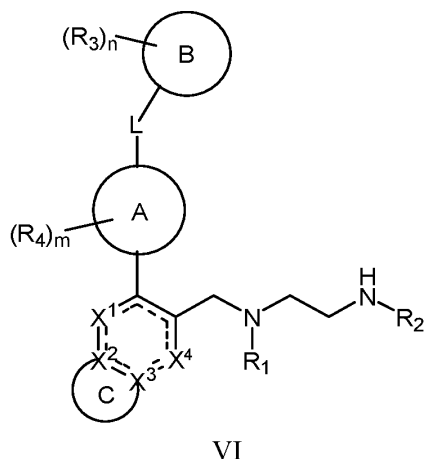
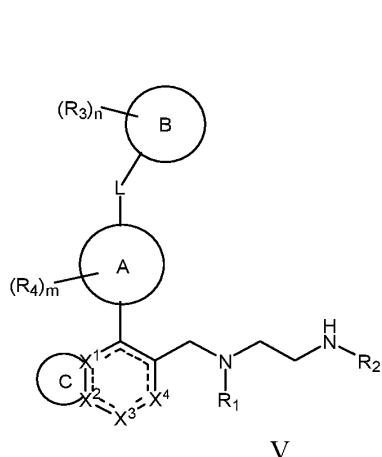
m 为 0、1、2、3 或 4；R⁵ 选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基胺基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基或杂芳氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳胺基或杂芳胺基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-；且 R⁵ 可以位于 A¹ 环、

25

30

A² 环、A³ 环或 A⁴ 环上。

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式 V 或式 VI 所示的结构：



其中，C 环为取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-7 元杂环基、或取代或未取代的 5-6 元杂芳基；

- 5 A 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-6 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元杂环；

B 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环；

- 10 较佳地，R³为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、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-；

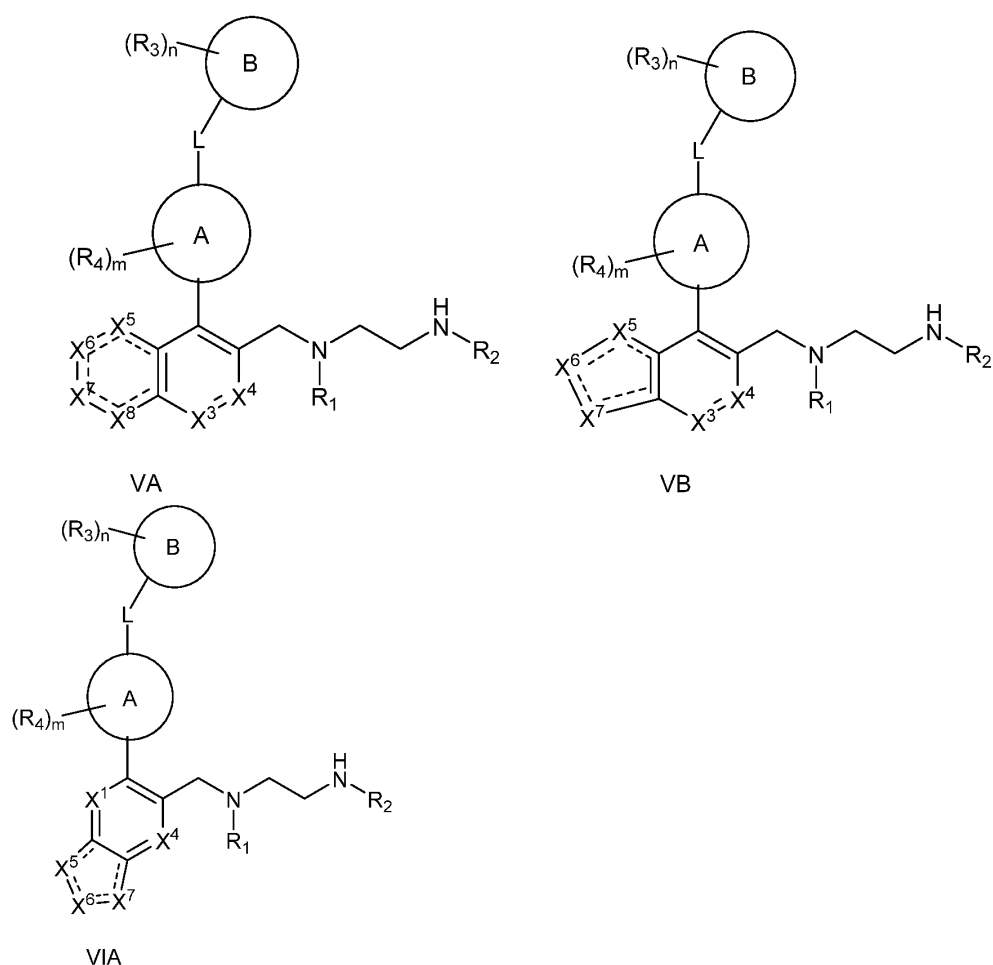
- 15 较佳地，R⁴为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基胺基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-。

- 20 在另一优选例中，所述的 C 环选自下组：苯环、5-7 元杂芳环、5-7 元饱和或部分饱和杂环。

在另一优选例中，所述的 A 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-6 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-7 元杂环。

- 25 在另一优选例中，所述的 B 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环。

在另一优选例中，所述的式 I 化合物具有如下式所示的结构：



X⁵、X⁶、X⁷和X⁸各自独立地选自下组：C(R)₂、NR、CR或N；虚线为化学键或无。

5 本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述的药物组合物含有治疗有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物、或其可药用的盐，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物、或其可药用盐在制备治疗或预防与 PRMT 相关的疾病的药物组合物中的用途；较佳地，所述的

10 PRMT 为 I 型 PRMT。

在另一优选例中,所述的疾病选自下组:肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病、疟疾、艾滋病、痛风、糖尿病、肾功能衰竭、慢性肺部疾病、眼咽型肌营养不良、可卡因成瘾、肺动脉高压疾病、肌萎缩侧索硬化症、酒精性肝硬化。

在另一优选例中，所述的肿瘤选自脑癌、成胶质细胞瘤、白血病、淋巴瘤、

15 Bannayan-Zonana 综合征、考登病、Lhermitte-Duclos 病、乳腺癌、维尔姆斯瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、结肠癌、胃癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞瘤和甲状腺癌中的任一种。

20 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体

描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

- 5 本发明人通过广泛而深入的研究，首次意外地发现一类具有 PRMT 抑制作用的化合物。在此基础上完成了本发明。

术语

在本发明中，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

- 10 在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。本发明中，如果没有特别指明，所有化学式意在涵盖可能的任何光学或几何异构体（例如 R 型、S 型或外消旋体，或者烯烃的顺反异构体等）。

- 在本发明中，术语“C1-C6 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等；优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

- 15 在本发明中，术语“C1-C6 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

- 在本发明中，术语“C2-C6 烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

- 20 在本发明中，术语“C2-C6 炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

- 在本发明中，术语“C3-C10 环烷基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。术语“C3-C8 环烷基”、“C3-C7 环烷基”、和“C3-C6 环烷基”具有类似的含义。

- 在本发明中，术语“C3-C10 环烯基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烯基，非限制性地包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和环癸烯基等。术语“C3-C7 环烯基”具有类似的含义。

- 30 在本发明中，术语“C1-C12 烷氧羰基”是指在烷基链上具有 1 至 12 个碳原子的烷氧羰基，非限制性地包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等。

- 在本发明中，术语“C1-C12 烷氨基羰基”是指在烷基链上具有 1 至 12 个碳原子的烷氨基羰基，非限制性地包括甲氨基羰基、乙氨基羰基、丙氨基羰基、异丙氨基羰基、叔丁氨基羰基、苄氨基羰基、二甲氨基羰基等。

- 35 在本发明中，术语“C5-C9 呋喃糖基”是指在具有 5 至 9 个碳原子的呋喃糖基，其中糖基的 1 位与主链相连，非限制性地包括呋喃核糖基、呋喃脱氧核糖基、呋喃半乳糖基等。

- 在本发明中，术语“C5-C9 吡喃糖基”是指具有 5 至 9 个碳原子的吡喃糖基，其中糖基的 1 位与主链相连，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。

- 40 在本发明中，术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义，优选地“芳基”为“C6-C12 芳

基”或“C6-C10 芳基”。术语“C6-C12 芳基”是指在环上不含杂原子的具有 6 至 12 个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。术语“C6-C10 芳基”具有类似的含义。

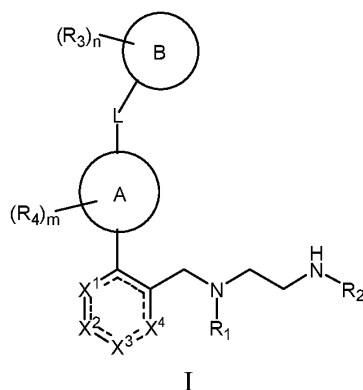
在本发明中，术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义，指包含一个或多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

在本发明中，术语“3-12 元杂环基”是指在环上含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的饱和或不饱和的 3-12 元环基，例如二氧杂环戊基等。术语“3-7 元杂环基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环烷基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，例如，两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但不限于)：C1-8 烷基、C2-8 烯基、C2-8 炔基、C3-8 环烷基、3-至 12-元杂环基，芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-8 醛基、C2-10 酰基、C2-10 酯基、C1-C12 烷氧羰基、氨基、烷氧基、C1-10 磺酰基等。

PRMT 抑制剂化合物

本发明中提供了一类具有 PRMT 抑制活性的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物：



其中，各基团的定义如上文中所述。本发明中，优选的化合物具有如实施例化合物 P001-P448 任一所示的结构。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的 I 型 PRMT 抑制的活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由于 PRMT 的活性或表达量异常引起的相关疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 5-500mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入

剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

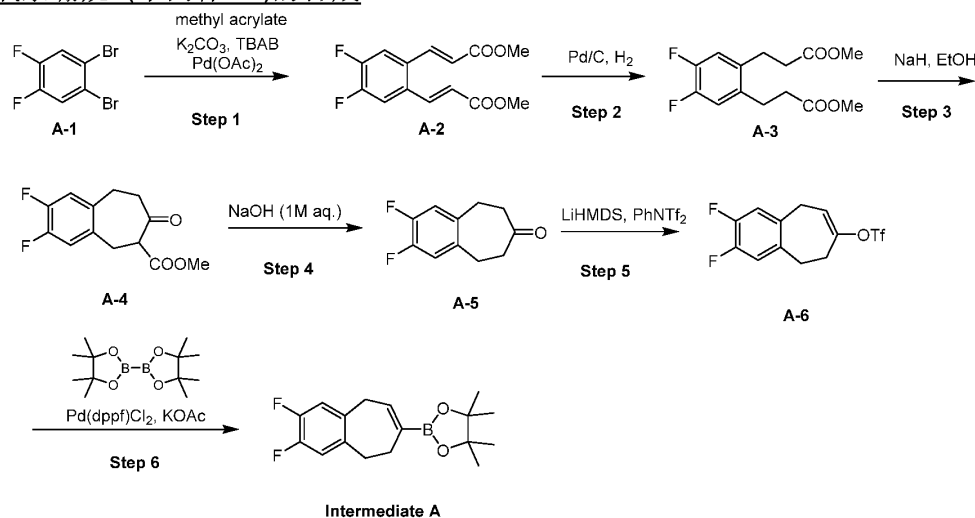
本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。在一些优选的实施方式中，本发明的化合物可以与其他小分子化合物一同形成 PROTAC，或者与其他大分子化合物例如单抗共同形成 ADC 施用。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000mg，优选 5~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

通用合成方法：

中间体合成 1: 2-(2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (中间体 A) 的合成:



Intermediate A

步骤 1: 将 1,2-二溴-4,5-二氟苯 (A-1) (2.0 克, 7.36 毫摩尔) 和丙烯酸甲酯 (1.90 克, 22.1 毫摩尔, 1.99 毫升) 溶在二甲基甲酰胺 (10 毫升) 中, 加四丁基溴化铵 (2.37 克, 7.36 毫摩尔), 碳酸钾 (2.54 克, 18.4 毫摩尔), 反应液用氮气置换 1 分钟, 加醋酸钯 (33.03 毫克, 147 微摩尔)。反应液在 80 摄氏度 搅拌 16 小时。反应液抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (50 毫升) 洗 3 次, 有机层用水 (100 毫升) 洗, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 15% 乙酸乙酯在石油醚中) 得白色固体化合物 (2E, 2'E)-二甲基 3,3'-(4,5-二氟-1,2-亚苯基)二丙烯酸酯 (A-2) (6.0 克, 21.26 毫摩尔, 96.3% 产率) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.93 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 6.31 (d, 2H), 3.85 (s, 6H)

步骤 2: 将 (2E, 2'E)-二甲基 3,3'-(4,5-二氟-1,2-亚苯基)二丙烯酸酯 (A-2) (6.0 克, 21.3 毫摩尔) 溶在甲醇 (150 毫升) 中, 加 钯/碳 (1.0 克, 10%) 反应液减压除气用氢气

置换多次。反应液在氢气球氛围下反应搅拌 16 小时。反应液垫硅藻土抽滤，滤饼用乙酸乙酯(50 毫升)冲洗 3 次。滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅，15%乙酸乙酯在石油醚中)得无色油状化合物 3,3'-(4,5-二氟-1,2-亚苯基)二丙酸二甲酯(A-3) (5.8 克, 20.26 毫摩尔, 95.31%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 6.98 (t, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.94 (t, 4H), 2.61 (t, 4H);

步骤 3: 在 95 摄氏度将 3,3'-(4,5-二氟-1,2-亚苯基)二丙酸二甲酯 (A-3) (1.0 克, 3.49 毫摩尔)的二甲苯(5 毫升)溶液搅拌条件下缓慢滴加到 NaH (209.59 毫克, 5.24 毫摩尔, 60%纯度)在二甲苯(5 毫升) 的悬浊液中，每加 1 毫升的 3,3'-(4,5-二氟-1,2-亚苯基)二丙酸二甲酯 (A-3)二甲苯溶液滴加一滴无水乙醇。滴加完成反应温度升至 115 摄氏度，在此温度继续反应 1.5 小时。6 个反应平行设置。LC-MS 检测反应完成，目标产物生成。合并 6 个反应用冰水(30 毫升) 和 1M 盐酸水溶液 (30 毫升)萃灭，用乙酸乙酯(40 毫升)萃取 3 次。有机层硫酸镁干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干得黄色油状粗品 2,3-二氟-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-6-羧酸甲酯 (A-4) (5.3 克)不需纯化直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) m/z=254.7 [M+H]⁺, 268.8 [M+14]⁺;

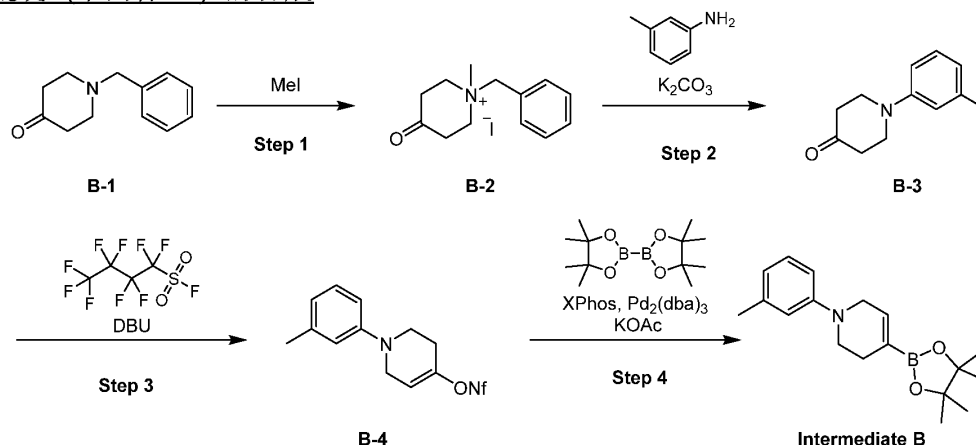
步骤 4: 将 2,3-二氟-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-6-羧酸甲酯(A-4) (5.3 克, 20.85 毫摩尔)溶在乙醇(60 毫升)中，加氢氧化钠(1 M 水溶液, 62.5 毫升)，反应液在 90 摄氏度反应 2 小时。LC-MS 检测反应完成，目标产物生成。反应液减压浓缩至干，用乙酸乙酯(30 毫升)稀释，用水(30 毫升)洗，有机层无水硫酸镁干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅，12%乙酸乙酯在石油醚中)得黄色固体化合物 2,3-二氟-8,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7(6H)-酮 (A-5) (2.6 克, 13.2 毫摩尔, 两步收率 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),

步骤 5: 将 2,3-二氟-8,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7(6H)-酮 (A-5) (1.0 克, 5.10 毫摩尔) 溶在四氢呋喃(10 毫升) 中，零下 70 摄氏度 加双(三甲硅基)氨基锂 (1 M 四氢呋喃溶液, 5.61 毫升)，氮气保护下在零下 70 摄氏度反应 1 小时， 零下 70 摄氏度加 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.00 克, 5.61 毫摩尔)， 反应液在缓慢升至室温 15 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1, R_f=0.8) 检测反应完成。反应液用水 (25 毫升) 萃灭，用乙酸乙酯 (15 毫升)萃取 3 次。有机层硫酸镁干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅，5%乙酸乙酯在石油醚中)得无色油状化合物 2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基三氟甲磺酸酯 (A-6) (1.27 克, 3.87 毫摩尔, 75.91% 产率)。 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);

步骤 6: 将 2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基三氟甲磺酸酯 (A-6) (1.27 克, 3.87 毫摩尔) 和双联噻哪醇硼酸酯 (1.08 克, 4.26 毫摩尔) 溶在二氧六环(20 毫升)中 加醋酸钾 (1.14 克, 11.61 毫摩尔)，1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钨 (283.09 毫克, 386.89 微摩尔)，反应液用氮气置换 1 分钟。反应液在氮气保护下 100 摄氏度搅拌 16 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=8:1, R_f=0.8) 检测原料消耗完全，有新点生成。反应液冷却至室温， 用水 (20 毫升)稀释，用乙酸乙酯 (20 毫升)萃取 3 次。有机层硫酸镁干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅，3%乙酸乙酯在石油醚中)得黄色固体化合物 2-(2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (中间体 A) (880 毫克, 2.87 毫摩尔, 74.3%产率)。 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)

中间体合成 2: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (中间体 B) 的合成:



5

步骤 1: 将 1-苄基哌啶-4-酮 (B-1) (100 克, 528 毫摩尔, 1.0 当量) 溶在丙酮 (700 毫升) 中, 加碘甲烷 (90.0 克, 634 毫摩尔, 39.5 毫升, 1.2 当量) 反应液在 20 摄氏度搅拌 16 小时。白色固体析出。反应液抽滤, 滤饼用干燥的丙酮 (200 毫升) 冲洗 2 次, 收集滤饼减压浓缩至干得类白色固体 1-苄基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-碘化物 (B-2) (297 克, 897 毫摩尔, 84.86% 产率) 不需纯化直接用于下一步反应。

步骤 2: 将 1-苄基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-碘化物 (B-2) (162 克, 489 毫摩尔, 1.3 当量) 在乙醇 (400 毫升) 和水 (200 毫升) 的浑浊液分批加到回流 (90 摄氏度) 的 3-甲基苯胺 (40 克, 373 毫摩尔, 1.0 当量) 和 碳酸钾 (7.74 克, 56.0 毫摩尔, 0.15 当量) 的乙醇 (500 毫升) 中。反应液在 90 摄氏度再搅拌 40 分钟。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=4:1, R_f =0.5) 检测反应完成, 新点生成。反应液用水 (300 毫升) 稀释, 用二氯甲烷 (200 毫升) 萃取 3 次。有机层硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化 (二氧化硅, 12% 乙酸乙酯在石油醚中) 得黄色糖浆状化合物 1-(间甲苯基)哌啶-4-酮 (B-3) (59 克, 312 毫摩尔, 83.5% 产率); ^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)

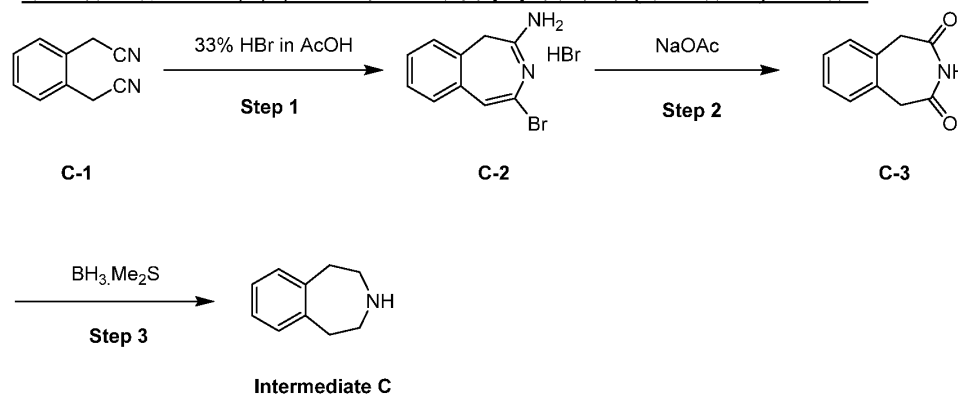
步骤 3: 将 1-(间甲苯基)哌啶-4-酮 (B-3) (90 克, 475 毫摩尔, 1 当量) 和 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰氟 (216 克, 715 毫摩尔, 1.5 当量) 在四氢呋喃 (1200 毫升) 中, 0 摄氏度滴加 DBU (217 克, 1.43 mol, 215 毫升, 3 当量)。反应液 25 摄氏度搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完成。反应液用水 (1 升) 稀释, 用 10% 磷酸调 pH 3~4, 用甲基叔丁基醚 (1 升) 萃取 3 次。有机层硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得粗品, 将粗品分散到石油醚 (1.5 升) 中 20 摄氏度搅拌 1 小时, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得黄色油状粗产物 1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯 (B-4) (175 克), 不需纯化直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) m/z =472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

步骤 4: 两个反应平行设置。1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯 (B-4) (70 克, 148 毫摩尔, 1.0 当量), 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷) (42.0 克, 165 毫摩尔, 1.11 当量), 在 1,4-二氧六环 (1000 毫升) 中, 加醋酸钾 (44 克, 448 毫摩尔), 反应液减压除气氮气置换几

次，加 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(4.3 克, 9.02 毫摩尔, 0.06 当量.) 和三(二亚苄基丙酮)二钼(4.10 克, 4.47 毫摩尔, 0.03 当量.)。反应液在氮气保护下 90 摄氏度搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完成。反应液冷却至室温, 反应液抽滤, 滤饼用石油醚(500 毫升)冲洗 3 次, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 5%乙酸乙酯在石油醚中)得粗品, 粗品用正戊烷(150 毫升)打浆得黄色固体 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼硼烷-2-基)-1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (中间体 B) (32 克, 101.60 毫摩尔, 34.21% 产率, 95%纯度)。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)

10

中间体合成 3: 2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草(中间体 C)的合成:

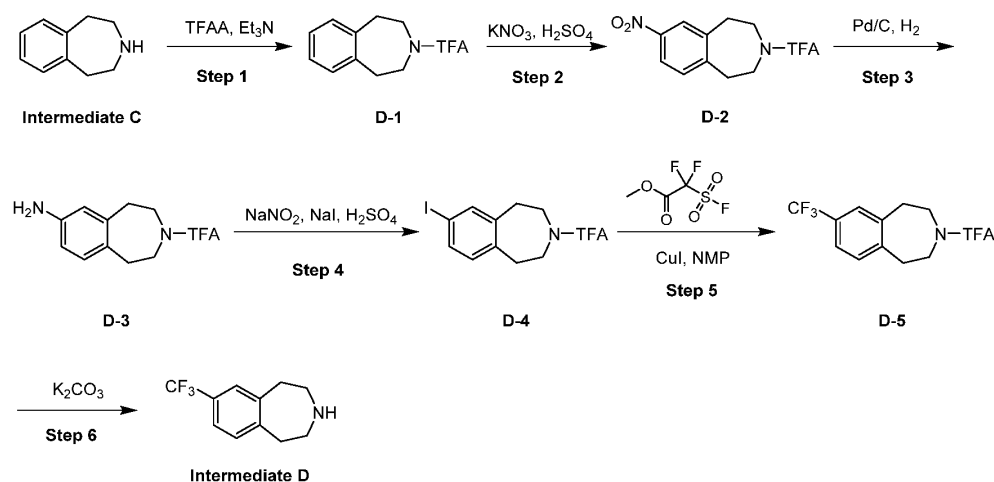


步骤 1: 溴化氢(196.23 克, 800.34 毫摩尔, 131.70 毫升, 33%溴化氢醋酸溶液), 在 25 摄氏度下, 缓慢滴加 1 小时到 2,2'-(1,2-亚苯基)二乙腈 (C-1) (50 克, 320.14 毫摩尔) 的醋酸(60 毫升)溶液中。反应液继续搅拌 1 小时。TLC 检测到反应完全。悬浊反应液过滤, 用异丙醚洗涤, 获得固体化合物, 减压干燥, 得到亮黄色固体 4-溴-1H-苯并[d]氮杂草-2-胺(C-2)。亮黄色固体粗产物无需纯化, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 4-溴-1H-苯并[d]氮杂草-2-胺 (C-2) (88 克, 276.72 毫摩尔, 溴化氢盐酸盐) 溶解在水(600 毫升)中, 加热到 85 摄氏度。分步加入醋酸钠(29.51 克, 359.74 毫摩尔)。反应加热到 95 摄氏度, 并搅拌 6 小时。TLC 检测到反应完成。冷却到室温, 过滤得到固体化合物, 用水洗涤固体化合物, 得到粉色固体 1H-苯并[d]氮杂草-2,4(3H, 5H)-二酮 (C-3) (47 克)粗产物。该粗产物无需纯化, 直接用于下一步反应。

步骤 3: 1H-苯并[d]氮杂草-2,4(3H, 5H)-二酮 (C-3) (47 克, 268.29 毫摩尔)溶解在甲苯溶液(50 毫升)中, 在氮气氛围下, 缓慢滴加硼烷二甲硫醚溶液(10 M, 80.49 毫升)。粉色反应液加热到 110 摄氏度, 搅拌 6 小时。TLC (Rf=0.40)检测表明原料反应完全。反应液冷却到室温, 甲醇(115 mL)缓慢滴加到反应液, 滴加完毕后, 加热反应液到 100 摄氏度, 并搅拌 1 小时。冷却到 20 摄氏度, 加入 4 M 的盐酸-二氧六环, 调节反应液的 pH 至 4~5, 反应在 20 摄氏度下搅拌 2 小时。反应悬浊液过滤, 得到粉色固体 2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草 (中间体 C) (26 克, 141 毫摩尔, 52.7% 产率, 盐酸盐)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 9.50 (br, 2H), 7.14-7.24 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 8H);

中间体合成 4: 7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草 (中间体 D)的合成:



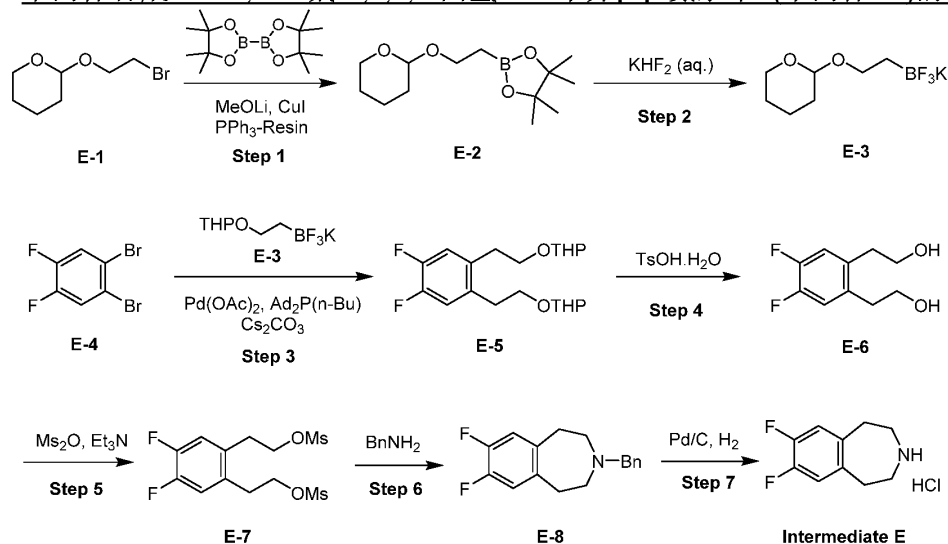
- 步骤 1:** 将 2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草(中间体 C)(11 克游离碱, 74.72 毫摩尔)溶于二氯甲烷(220 毫升)中, 25 摄氏度氮气保护下加入三乙胺(9.07 克, 89.7 毫摩尔)。0 摄氏度滴加三氟甲磺酸酐(18.8 克, 89.7 毫摩尔), 反应液在 0 摄氏度搅拌 1 小时。
- 5 LCMS 检测反应完成。反应液依次用饱和的碳酸氢钠水溶液(200 毫升)洗一次, 1M 的盐酸水溶液(200 毫升)洗两次, 饱和食盐水溶液(200 毫升)洗一次。有机相用硫酸镁干燥, 抽滤。滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 13%的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固体 1-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-1**) (16 克, 65.8 毫摩尔, 88.0%产率)。LCMS: (ESI) m/z = 244.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 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);
- 10 **步骤 2:** 两个反应平行设置, 0 摄氏度将 1-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-1**) (8.0 克, 32.9 毫摩尔)加到浓硫酸(32 毫升)中, 搅拌 10 分钟得到一个灰黄色溶液。0 摄氏度在 20 分钟内分批加入硝酸钾 (2.66 克, 26.3 毫摩尔)。反应液在 0 摄氏度搅拌 30 分钟。TLC 检测原料消耗完全。将反应液缓慢倒入搅拌的冰水(50 毫升)中, 用乙酸乙酯(50 毫升)萃取三次。有机层用饱和食盐水(50 毫升)洗涤一次, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 15%的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固体 2,2,2-三氟-1-(7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)乙酮 (**D-2**) (8.6 克, 29.8 毫摩尔, 45.2%产率, 99.7%纯度)。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)
- 15 **步骤 3:** 将 2,2,2-三氟-1-(7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)乙酮 (**D-2**) (4.3 克, 14.9 毫摩尔)溶于甲醇(130 毫升)中, 氮气保护下加入 10%的湿钨碳(794 毫克, 746 微摩尔)。悬浊液用氢气球置换三次, 反应在氢气氛围下 25 摄氏度搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完成。反应液抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 30%的乙酸乙酯在石油醚中)得亮黄色固体 1-(7-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-3**) (6.6 克, 25.5 毫摩尔, 85.4%产率, 99.7%纯度)。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)
- 20 **步骤 4:** 0 摄氏度将 1-(7-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-2,2,2-三氟乙酮 (**D-3**) (4.5 克, 17.4 毫摩尔)溶于水(58 毫升)和硫酸 (9.57 克, 97.6 毫摩尔)的混合溶液中, 滴加 $NaNO_2$ (1.56 克, 22.6 毫摩尔)的水溶液(29 毫升)。滴加完成, 搅拌 10 分
- 30

钟。NaI (3.92 克, 26.1 毫摩尔) 的硫酸(1 摩尔每升, 5.8 毫升)水溶液加入到上述溶液中。反应自然升温至 25 摄氏度搅拌 16 小时。TLC 检测原料消耗完全。反应液用二氯甲烷(100 毫升)萃取三次。有机层用半饱和的硫代硫酸钠水溶液(100 毫升)洗两次, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 4.3% 的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固体 2,2,2-三氟-1-(7-碘-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)乙酮 (**D-4**) (4.7 克, 12.7 毫摩尔, 73.1% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ(ppm) -68.07

步骤 5: 将 2,2,2-三氟-1-(7-碘-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)乙酮 (**D-4**) (250 毫克, 677 微摩尔)溶于二甲基甲酰胺 (2 毫升)中, 25 摄氏度 氮气氛围下, 依次加入氟磺酰二氟乙酸甲酯(651 毫克, 3.39 毫摩尔), 碘化亚铜 (26 毫克, 135 微摩尔) 和氮甲基吡咯烷酮 (806 毫克, 8.13 毫摩尔)。反应加热到 80 摄氏度, 搅拌 12 小时。LCMS 检测反应完成。反应液用水 (10 毫升)稀释, 抽滤。滤液用乙酸乙酯萃取(10 毫升)两次。有机层用硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 4% 的乙酸乙酯在石油醚中)得黄色固体 2,2,2-三氟-1-(7-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)乙酮 (**D-5**) (180 毫克, 578 微摩尔, 85.4% 产率)。

步骤 6: 将 2,2,2-三氟-1-(7-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)乙酮 (**D-5**) (120 毫克, 386 微摩尔)溶于甲醇 (3 毫升)中, 一次性加入碳酸钾(160 毫克, 1.16 毫摩尔)。反应加热至 50 摄氏度搅拌 12 小时。LCMS 检测原料消耗完全, 目标产物生成。反应液浓缩至干。加入水(5 毫升), 用乙酸乙酯(5 毫升)萃取三次。有机层用硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩至干, 得黄色糖浆状粗产物 7-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草(中间体 **D**) (80 毫克), 无需进一步纯化直接用于下步反应。LCMS: (ESI) m/z=215.9 [M+H]⁺;

25 中间体合成 5: 7,8-二氟-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草 (中间体 **E**)的合成:



步骤 1: 将 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(**E-1**) (18 克, 86.09 毫摩尔)和 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷) (26.2 克, 103 毫摩尔) 溶于二甲基甲酰胺 (350 毫升)中, 加入甲醇锂 (6.54 克, 172.18 毫摩尔, 2.0 当量), 碘化亚铜(1.64 克, 8.61

- 毫摩尔) 和三苯基膦树脂 (2.25 克, ~3 毫摩尔/克, 8.61 毫摩尔)。反应液在 25 摄氏度搅拌 12 小时。反应检测完全后, 加入二氯甲烷 (200 毫升) 稀释, 通过加硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷 (100 毫升) 洗涤 2 次, 合并滤液, 减压浓缩至干。倒入饱和氯化铵溶液中, 用叔丁基甲醚 (200 毫升) 萃取 3 次。所得有机相分别用水 (300 毫升) 和饱和食盐水 (300 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。得无色油状粗产物 4,4,5,5-四甲基-2-(2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (**E-2**) (19.0 克), 粗品无需进一步纯化可直接用于下一步反应。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)
- 5 **步骤 2:** 将 4,4,5,5-四甲基-2-(2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (**E-2**) (19 克, 74.18 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (540 毫升) 中, 并将氟化氢钾 (17.38 克, 222.53 毫摩尔, 7.33 毫升) 溶于水 (60 毫升), 加入到上述溶液, 25 摄氏度搅拌 2 小时。反应液减压浓缩至干, 冻干得白色固体。用干燥丙酮 (50 毫升) 洗涤 4 次, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。所得固体用叔丁基甲醚 (100 毫升) 打浆纯化, 过滤收集, 干燥得白色固体 2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)三氟硼酸钾 (**E-3**) (13.5 克, 57.18 毫摩尔, 77.09% 产率)。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)
- 10 **步骤 3:** 将 1,2-二溴-4,5-二氟苯(**E-4**) (2.0 克, 7.36 毫摩尔)和 2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)三氟硼酸钾 (**E-3**) (3.99 克, 16.92 毫摩尔) 溶于水 (10 毫升) 和二氧六环 (50 毫升) 中, 分别加入双(1-金刚烷基)-丁基-膦 (527.49 毫克, 1.47 毫摩尔), 碳酸铯 (14.38 克, 44.14 毫摩尔) 和醋酸钡 (495.45 毫克, 2.21 毫摩尔), 反应用氮气置换 5 分钟。100 摄氏度搅拌 16 小时。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=8: 1) 检测原料消耗完全, 有新点生成。反应液通过硅藻土过滤, 然后加水 (30 毫升) 稀释, 乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取 3 次, 合并有机相并用食盐水 (100 毫升) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 10%的乙酸乙酯在石油醚中)得黄色油状 2,2'-(((4,5-二氟-1,2-亚苯基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(四氢-2H-吡喃) (**E-5**) (1.25 克, 3.37 毫摩尔, 45.87%产率)。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)
- 15 **步骤 4:** 将 2,2'-(((4,5-二氟-1,2-亚苯基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(四氢-2H-吡喃) (**E-5**) (1.25 克, 3.37 毫摩尔) 溶于甲醇 (15 毫升) 中, 加入一水合对甲苯磺酸 (801.08 毫克, 4.21 毫摩尔, 1.2 当量)。反应液在 25 摄氏度搅拌 16 小时。TLC(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)检测原料消耗完全, 有新点生成。减压浓缩除去溶剂, 然后加入二氯甲烷 (20 毫升) 和饱和碳酸氢钠溶液 (20 毫升), 水相用二氯甲烷 (20 毫升) 萃取 5 次。有机层用饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。得黄色固体 2,2'-(4,5-二氟-1,2-亚苯基)二乙醇 (**E-6**) (700 毫克, 3.46 毫摩尔, 98.65% 产率), 粗品无需纯化可直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.03 (t, 2H), 3.86 (t, 4H), 2.88 (t, 4H), 1.97 (br, 2H)
- 20 **步骤 5:** 将 2,2'-(4,5-二氟-1,2-亚苯基)二乙醇 (**E-6**) (700 毫克, 3.46 毫摩尔)和三乙胺 (1.75 克, 17.31 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (15 毫升) 中, 在零摄氏度 加入甲磺酸酐 (1.51 克, 8.65 毫摩尔)。反应液在 0-25 摄氏度搅拌 1 小时。TLC(石油醚: 乙酸乙酯
- 25
- 30
- 35
- 40

=10: 1)检测原料消耗完全, 有新点生成。滴加饱和碳酸氢钠 (20 毫升) 猝灭, 二氯甲烷 (20 毫升) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。得黄色固体 (4,5-二氟-1,2-亚苯基)双(乙烷-2,1-二基)二甲磺酸酯 (**E-7**) (1.32 克)粗品, 无需进一步纯化可直接用于下一步反应。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.07 (t, 2H), 4.39 (t, 4H),

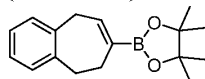
5 3.08 (t, 4H), 2.98 (s, 6H)

步骤 6: 将(4,5-二氟-1,2-亚苯基)双(乙烷-2,1-二基)二甲磺酸酯 (**E-7**) (1.22 克, 3.40 毫摩尔) 溶于 1,2-二氯乙烷 (20 毫升)中, 加入 苊胺 (3.65 克, 34.04 毫摩尔), 反应液在 50 摄氏度搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。加饱和碳酸氢钠 (15 毫升), 用二氯甲烷 (15 毫升) 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 5%的乙酸乙酯在石油醚中)得浅黄色液体 N-苊基-7,8-二氟-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草 (**E-8**) (600 毫克, 1.98 毫摩尔, 58.04%产率, 90%纯度)。LCMS: (ESI) m/z= 273.8 [M+H]⁺,

步骤 7: 将 N-苊基-7,8-二氟-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草 (**E-8**) (600 毫克, 2.20 毫摩尔) 溶于甲醇 (15 毫升) 的盐酸/甲醇 (1 毫升), 加入 10%钯/碳 (233.62 毫克, 219.52 微摩尔)。反应在真空下用氢气置换数次。反应在氢气球 (15 Psi)下 50 摄氏度搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。减压浓缩除溶剂得白色固体 7,8-二氟-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草(中间体 **E**) (400 毫克盐酸盐粗产品), 该粗产品无需进一步纯化直接用于下步反应。LCMS: (ESI) m/z=184.0 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm)8.83 (br s, 1H), 7.31 (t, 2H), 2.98-3.16 (m, 8H)

20

中间体合成 6: 2-(6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (中间体 **F**)的合成:



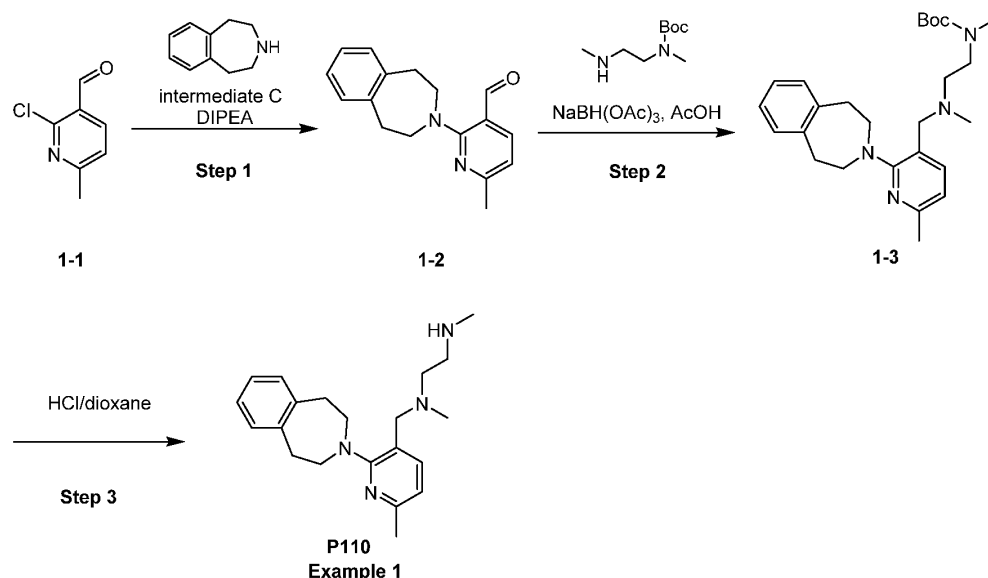
Intermediate F

中间体 F 的合成可以参考中间体 A 的合成。¹H NMR (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)

25

实施例 1:(N1-((2-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-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:

30

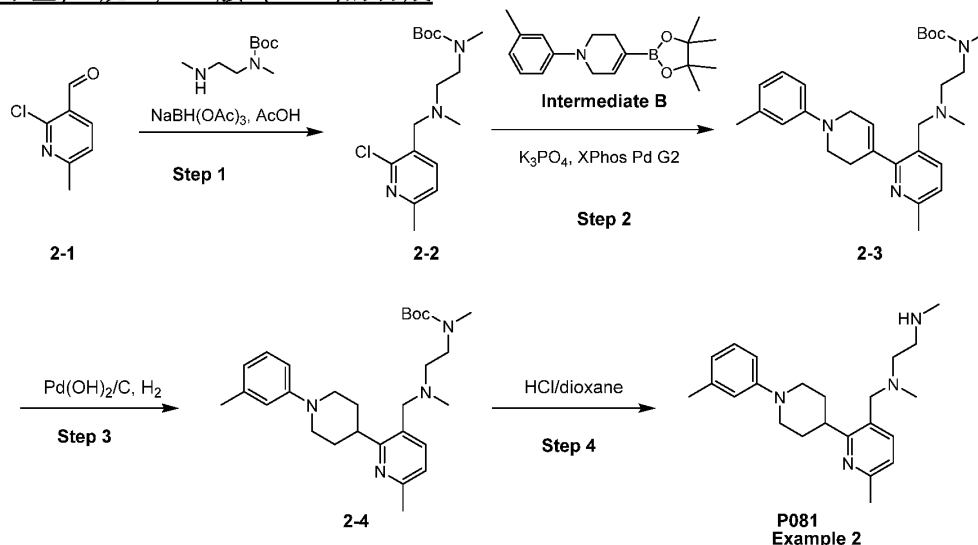


步骤 1: 氮气保护下将 2-氯-6-甲基烟醛(**1-1**) (100 毫克, 643 微摩尔), 2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草(中间体 **C**) (104 毫克, 707 微摩尔) 溶于 DMF (2 毫升), 加入 DIPEA (166 毫克, 1.29 毫摩尔), 然后反应液 100 °C 搅拌反应 16 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩后柱层析分离纯化(硅胶柱, 0-7% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱) 得到黄色固体化合物 2-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-6-甲基烟醛 (**1-2**) (90 毫克, 314.26 微摩尔, 48.89%产率, 93%纯度)。LCMS: (ESI) $m/z=267.1$ $[M+H]^+$;

步骤 2: 化合物 2-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-6-甲基烟醛 (**1-2**) (110 毫克, 413 微摩尔) 与甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(78 毫克, 413 微摩尔) 溶于 10ML 二氯甲烷, 滴加 AcOH (25 毫克, 413 微摩尔), 黄色反应液 20 °C 搅拌 2 小时。分批加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (263 毫克, 1.24 毫摩尔), 黄色反应液 20 °C 搅拌 14 小时, LCMS 显示反应完全。滴加饱和 NaHCO_3 (20 mL) 水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3)。有机相饱和食盐水洗, 硫酸镁干燥, 过滤浓缩得到(2-((2-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基氨基)乙基)(甲基氨基甲酸叔丁酯 (**1-3**) (150 毫克, crude)黄色粘液粗产物, 无需纯化, 直接用于下步反应。LCMS: (ESI) $m/z=439.3$ $[M+H]^+$;

步骤 3: 向 2-((2-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基氨基)乙基)(甲基氨基甲酸叔丁酯 (**1-3**) (150 毫克, 342 微摩尔) 小心加入 HCl/1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液; 室温搅拌反应 16 小时, LCMS 监测反应完全, 反应液浓缩得粗产物, 经制备 HPLC 纯化 (柱: Boston Green ODS 150 $\times$ 30mm $\times$ 5 μ m; 流动相: [water (0.05% HCl)-ACN]; B%: 0%-38%, 9 min) 并收集低温冻干得黄色固体产物 N1-((2-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)-N1, N2-二甲基乙烷-1,2-二胺 (**P110**, 实施例 1) (110 毫克, 318 微摩尔, 93.1% 产率, 98%纯度)。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)

实施例 2: 化合物 N¹, N²-二甲基-N¹-((6-甲基-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)乙烷-1,2-二胺 (P081)的合成

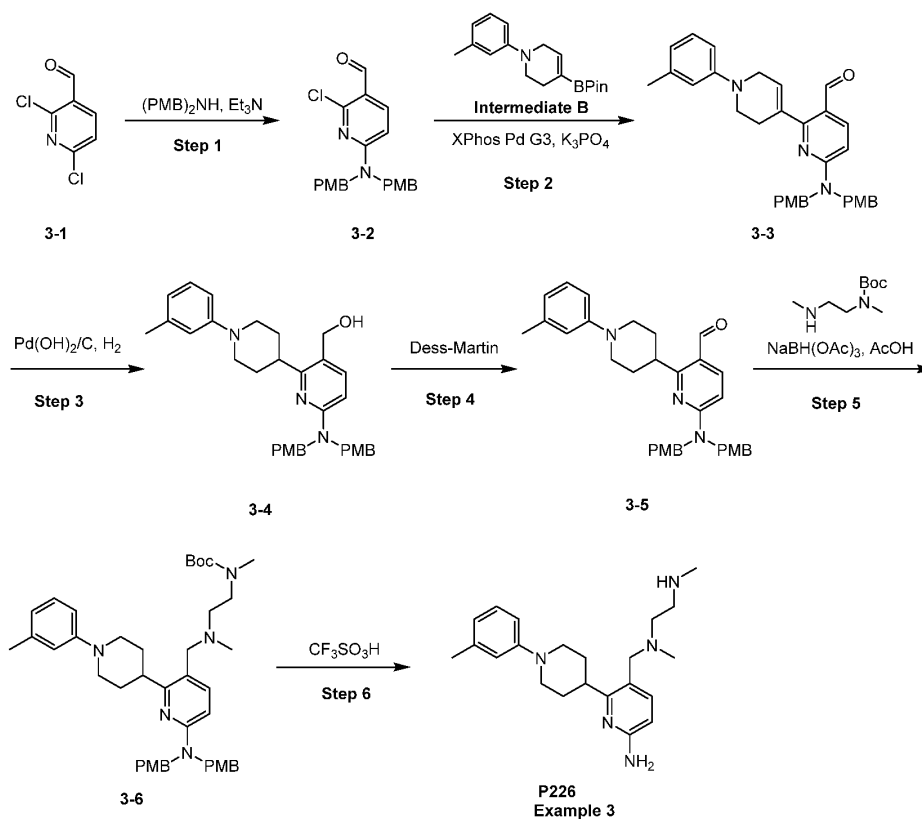


步骤 1: 化合物 2-氯-6-甲基烟醛 (**2-1**) (10.0 克, 64.3 毫摩尔), 甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (13.3 克, 70.7 毫摩尔) 和 AcOH (4.25 克, 70.7 毫摩尔) 溶于二氯甲烷(150 mL), 在 25 °C 搅拌反应 2 小时。小心分批加入 NaBH(OAc)₃ (40.9 克, 1923 毫摩尔), 并继续室温搅拌 16 小时。LCMS 显示原料消失, 小心加入 NaHCO₃ (300 mL)淬灭反应, 二氯甲烷萃取 (200 mL×3)。合并有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离纯化(硅胶柱, 0~10% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱)后浓缩得黄色粘稠产物(2-((2-氯-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(**2-2**) (13.0 克, 38.4 毫摩尔, 59.8%产率)。LCMS: (ESI) m/z = 328.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

步骤 2: 70mL 四氢呋喃中依次加入(2-((2-氯-6-甲基吡啶-3-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (**2-2**) (7.02 克, 21.4 毫摩尔), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (中间体 B) (7.05 克, 23.6 毫摩尔), 和磷酸三钾 (9.10 克, 42.9 毫摩尔)水溶液(14 mL)。反应体系经多次减压和氮气置换后加入 XPhos-Pd-G2 (510 毫克, 648 微摩尔), 反应在氮气保护下油浴加热 85°C 反应 30 小时, LCMS 监测原料消失。冷却到室温后反应液用饱和食盐水(50 mL) 与乙酸乙酯(100 mL)稀释。分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 (硅胶柱, 0~10~30%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱), 浓缩得黄色粘液甲基(2-(甲基((6-甲基-1'-(间甲苯基)-1', 2', 3', 6'-四氢-[2,4'-联吡啶] -3-基)甲基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (**2-3**) (10.9 克, 19.9 毫摩尔, 93.1% 产率, 85%纯度) 。LCMS: (ESI) m/z=465.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

步骤 3: 将甲基(2-(甲基((6-甲基-1'-(间甲苯基)-1', 2', 3', 6'-四氢-[2,4'-联吡啶] -3-基)甲基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (**2-3**) (7.84 克, 16.9 毫摩尔)溶于 250 毫升乙酸乙

- 酯，氮气保护下加入 10%潮湿 Pd(OH)₂/C (3.16 克)。体系用氢气球多次置换后再氢气保护下室温搅拌反应 36 小时。LCMS 监测反应完全。反应液硅藻土过滤，乙酸乙酯洗涤后合并有机相浓缩，柱层析分离纯化 (硅胶柱, 0~25% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱)得黄色粘液甲基(2-(甲基((6-甲基-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2-4) (8.86 克, 18.0 毫摩尔, 76.9%产率)。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)
- 10 **步骤 4:** 将甲基(2-(甲基((6-甲基-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2-4) (11.7 克, 25.1 毫摩尔)溶于甲醇(70 毫升), 搅拌下滴加 HCl/1,4-dioxane (4 M, 75 毫升)。反应在氮气保护下室温搅拌 16 小时, LCMS 监测反应完全。将反应液浓缩后加入约 200 毫升甲醇并减压旋干, 重复 2 次带除盐酸。浓缩物甲醇稀释后用活性炭加热脱色, 冷却室温过滤并用甲醇洗涤, 浓缩到 100 毫升左右加入异丙醇置换甲醇, 浓缩至 250 毫升。反应乳液 85 °C 加热 30 分钟, 30 °C 搅拌 10 小时, 冷却至室温。过滤, 固体依次用异丙醇 (100 mL)正戊烷 (200 mL×2)洗涤后收集并真空干燥。固体产物溶于 150 毫升水中, 过滤, 滤液冻干得白色固体产物 N¹, N²-二甲基-N¹-((6-甲基-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(P081, 实施例 2) (盐酸盐, 9.8 克, 19.1 毫摩尔, 76.2% 产率, 99.9%纯度)。LCMS: (ESI) m/z=367.3 [M+H]⁺;
- 20 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 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)
- 25 **实施例 3: N¹-((6-氨基-2-(1-(m-甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-N¹, N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(P226)的合成**



步骤 1: 向 2,6-二氯烟醛(**3-1**) (25 克, 142 毫摩尔) 与双(4-甲氧基苄基)胺(40.2 克, 156 毫摩尔) 的 DMF(200 mL) 溶液加入三乙胺 (17.2 克, 170 毫摩尔, 23.7 毫升)。反应液 50 °C 搅拌 16 小时, LCMS 监测反应完全。混合物倒入 200ML 冰水中, 乙酸乙酯萃取 (400 mL×1, 200 mL×2)。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩并柱层析分离纯化(硅胶柱, 0~20% 乙酸乙酯/(石油醚:二氯甲烷=5:1)梯度洗脱)得白色固体化合物 6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氯烟醛(**3-2**) (50 克, 124.83 毫摩尔, 87.88% 产率, 99.08%纯度)。LCMS: (ESI) m/z=397.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 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)

步骤 2: 反应瓶中依次加入 6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-氯烟醛(**3-2**) (800 毫克, 2.02 毫摩尔), 1-(间甲苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶 (中间体 **B**) (1.02 克, 2.40 毫摩尔, 70%纯度), 四氢呋喃 (6 毫升) 和磷酸钾水溶液(856 毫克磷酸钾溶于 1 毫升水中), 反应体系减压-氮气置换多次后在氮气保护下加入 XPhos-Pd-G3 (37 毫克, 43.71 微摩尔), 氮气保护下油浴加热 70 °C 搅拌反应 2.5 小时, LCMS 监测产物生成。冷却到室温后反应液中加入饱和食盐水并用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相合并用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离纯化 (硅胶柱, 0~10~15% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱)得黄色粘液产物 6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1'-(间甲苯基)-1', 2', 3', 6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-3-甲醛 (**3-3**) (1.01 克, 1.50 毫摩尔, 74.2%产率, 79%纯度) LCMS: (ESI) m/z=534.3 [M+H]⁺;

步骤 3: 反应瓶中加入 6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-1'-(间甲苯基)-1', 2', 3', 6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-3-甲醛 (**3-3**) (801 毫克, 1.50 毫摩尔)与乙酸乙酯(50 毫升), 氮气保护下加

入 Pd(OH)₂/C (450 毫克, 10% Pd(OH)₂/C)。反应体系用氢气置换后再氢气气氛(氢气球)下室温搅拌反应 18 小时。反应液过滤浓缩后柱层析分离纯化(硅胶柱, 0~25% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱)得黄色粘液产物(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲醇(3-4) (695 毫克, 1.23 毫摩尔, 64.9% 产率, 95%纯度)。LCMS: (ESI)

5 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).

10 **步骤 4:** 化合物(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲醇(3-4) (440 毫克, 818 微摩尔)加入 10ML 二氯甲烷中, 冰浴冷却下加入 Dess-Martin periodinane (347 毫克, 818 微摩尔), 反应液室温搅拌 16 小时。加入 20 毫升 10%硫代硫酸钠水溶液淬灭反应。搅拌半小时后加入 50 毫升饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取 3 次。合并有机相用依次用饱和食盐水、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后柱层析分离纯化 (硅胶柱 0~16.8% 乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱)得黄色粘稠液体产物 6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)烟醛(3-5) (250 毫克, 373 微摩尔, 45.6% 产率)。LCMS: (ESI) m/z=536.2 [M+H]⁺;

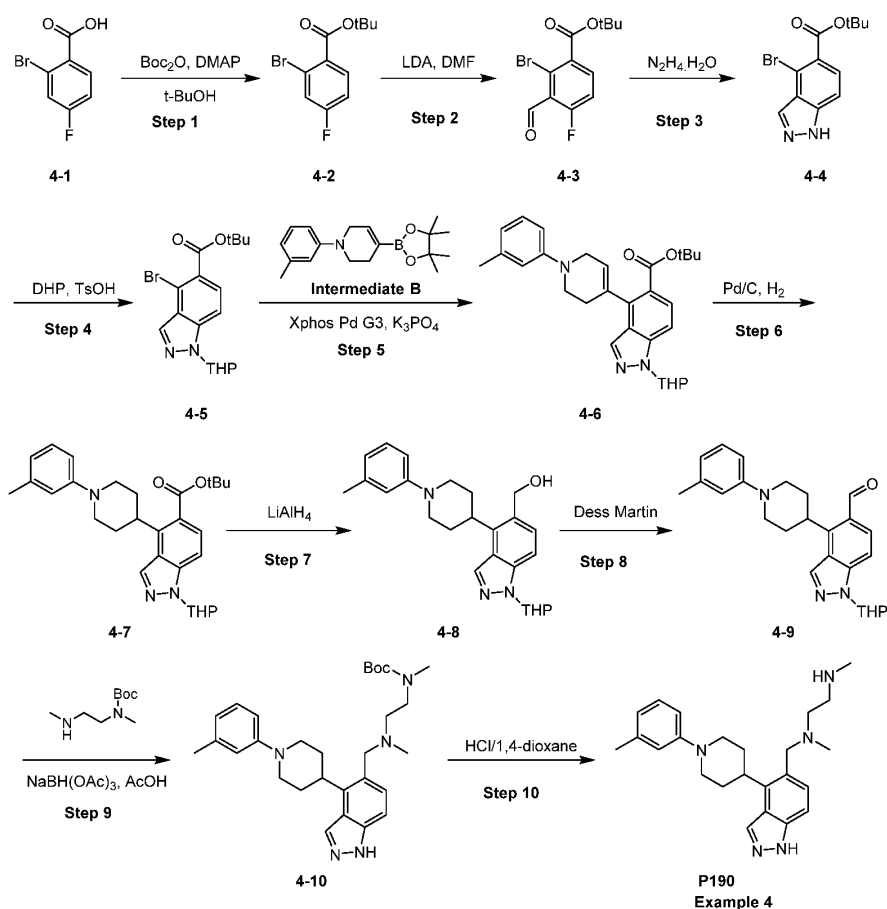
20 **步骤 5:** 反应瓶中加入 5ML 二氯甲烷, 然后依次加入 6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)烟醛(3-5) (250 毫克, 466.70 微摩尔) 与甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(88 毫克, 466 微摩尔), 然后加入 AcOH (28.03 毫克, 466.70 微摩尔)并室温搅拌 2 小时。分批加入 NaBH(OAc)₃ (297 毫克, 1.40 毫摩尔)然后继续搅拌 14 小时。小心滴加 20ML 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 搅拌后用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸镁干燥。过滤、浓缩后柱层析分离纯化 (硅胶柱, 0~17% 四氢呋喃/石油醚梯度洗脱)得黄色粘稠液体化合物(2-((6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)间乙基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3-6) (60 毫克, 83.1 微摩尔, 17.80% 产率, 98%纯度)。LCMS: (ESI) m/z=708.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)

30 **步骤 6:** 化合物(2-((6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)间乙基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(3-6) (60 毫克, 84.7 微摩尔) 加入 1ML 三氟乙酸, 然后加入三氟甲磺酸(29 毫克, 194 微摩尔)。反应在氮气保护下室温搅拌 16 小时。反应混合物浓缩后用制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Boston Green ODS

35 150×30mm×5um; 流动相: [water (0.05% HCl)-ACN]; B%: 0%-25%, 9 min)。目标产物经冻干得黄色固体产物 N¹-((6-氨基-2-(1-(m-甲苯基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-N¹, N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(P226, 实施例 3) (22 毫克, 58.7 微摩尔, 69.2%产率)。LCMS: (ESI) m/z=368.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 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)

40

实施例 4: N¹, N²-二甲基-N¹-((4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(P190)的合成:



- 步骤 1:** 将 2-溴-4-氟苯甲酸 (**4-1**) (23 克, 105 毫摩尔) 溶于叔丁醇(200 毫升) 中, 室温条件下加入 4-二甲氨基吡啶 (12.8 克, 105 毫摩尔) 和二碳酸二叔丁酯 (68.8 克, 315 毫摩尔, 3.0 当量.) (放气), 反应液氮气保护下 90 摄氏度反应 2 小时. TLC 检测原料消耗完全, 有一个新点生成. 反应液用水(100 毫升)稀释, 用乙酸乙酯(150 毫升)萃取两次. 有机层用饱和食盐水(80 毫升)洗一次, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)得无色液体 2-溴-4-氟苯甲酸叔丁酯 (**4-2**) (26.8 克, 95.0 毫摩尔, 90.4% 产率, 97.5% 纯度). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.77 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 1.61 (s, 9H)
- 步骤 2:** 合成二异丙基氨基锂: 将二异丙基胺(5.15 克, 50.9 毫摩尔, 7.19 毫升) 溶于四氢呋喃(100 毫升) 中, -70 摄氏度滴加正丁基锂 (2.5 M, 17.45 毫升). 滴加完成, 反应液升到室温搅拌半小时得黄色的二异丙基氨基锂溶液. 将 2-溴-4-氟苯甲酸叔丁酯 (**4-2**) (10 克, 36.35 毫摩尔) 溶在四氢呋喃(20 毫升) 中, -75 摄氏度滴加到新鲜制备的二异丙基氨基锂中, 反应液在-75 摄氏度反应 1.5 小时. -75 摄氏度将二甲基甲酰胺 (10.6 克, 145 毫摩尔) 加到反应液中继续反应 0.5 小时. TLC 检测原料消耗完全, 有新点生成. -70 摄氏度滴加醋酸(20 毫升)萃灭, 用水 (150 毫升) 稀释, 用乙酸乙酯 (200 毫升) 萃取两次. 有机层用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 3% 的乙酸乙酯在石油醚中)得类白色固体 2-溴-4-氟-3-甲酰基苯甲酸叔丁酯 (**4-3**) (8.7 克, 27.7 毫摩尔, 76.2% 产率). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 10.39 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 1.63 (s, 9H)

步骤 3: 将 2-溴-4-氟-3-甲酰基苯甲酸叔丁酯 (**4-3**) (8.7 克, 28.7 毫摩尔) 溶在乙二醇二甲醚 (100 毫升) 中, 加水合肼 (31.6 克, 537 毫摩尔, 85%, 18.7 当量)。反应液 90 摄氏度 搅拌 1 小时。LCMS 检测原料消耗完全, 目标产物生成。反应液冷却后用水 (100 毫升) 稀释, 乙酸乙酯 (150 毫升) 萃取 2 次。有机层用饱和食盐水 (100 毫升) 洗
5 涤, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 3%的乙酸乙酯在石油醚中)得黄色固体 4-溴-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**4-4**) (4.5 克, 15.1 毫摩尔, 52.7% 产率)。LCMS: (ESI) $m/z = 296.9/298.9$ $[M+H]^+$;

步骤 4: 将 4-溴-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**4-4**) (4.5 克, 15.14 毫摩尔) 和 3,4-二氢-2H-吡喃 (3.82 克, 45.43 毫摩尔, 4.15 毫升) 溶在二氯甲烷 (60 毫升) 中, 加一水合对甲
10 苯磺酸 (288 毫克, 1.51 毫摩尔)。反应液在 15 摄氏度 搅拌 1 小时。LC-MS 检测原料消耗完全, 目标产物生成。反应液用水 (50 毫升) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 毫升) 萃取 2 次。有机层用饱和食盐水 (80 毫升) 洗涤, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 3%的乙酸乙酯在石油醚中)得黄色糖浆状 4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**4-5**) (4.5 克, 11.6 毫摩尔, 76.7%产率) 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)

步骤 5: 将 4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯(**4-5**) (1.0 克, 2.62 毫
20 摩尔, 1.0 当量)和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (中间体 **B**) (863 毫克, 2.89 毫摩尔) 溶在四氢呋喃(8 毫升) 中, 加磷酸钾 (1.67 克, 7.87 毫摩尔) 水溶液 (2 毫升)。反应液减压除气用氮气置换几次。加 (2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)甲磺酸酯(XPhos-Pd-克 3) (67 毫克, 78.7 微摩尔)。反应液在氮气保护下 80 摄氏度 搅拌 16 小时。LC-MS 检测原料消耗完全, 目标产物生成。反应液用水 (30 毫升) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取 3 次。
25 有机层用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 3%的乙酸乙酯在石油醚中)得黄色糖浆状 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**4-6**) (800 毫克, 1.55 毫摩尔, 59.0% 产率)。LCMS: (ESI) $m/z = 474.4$ $[M+H]^+$;

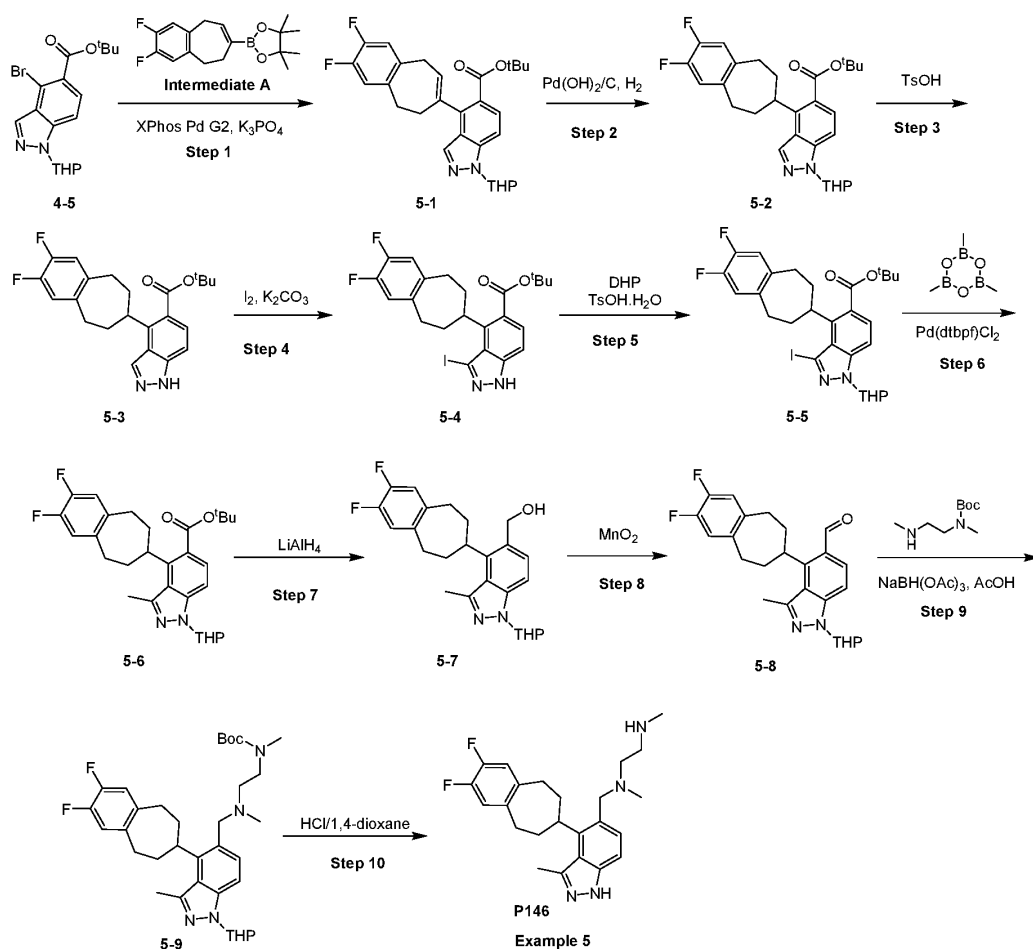
步骤 6: 将 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-
30 5-羧酸叔丁酯 (**4-6**) (800 毫克, 1.69 毫摩尔) 溶在甲醇 (160 毫升) 中, 加 10% Pd/C (150 毫克)。反应液减压除气用氢气置换几。反应液氢气球气氛下 50 摄氏度 搅拌 32 小时。LCMS 检测目标产物生成。反应液抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 30%的乙酸乙酯在石油醚中)得黄色糖浆状 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**4-7**) (630 毫克, 1.24 毫摩尔, 73.2%产率)。LCMS: (ESI) $m/z = 476.3$ $[M+H]^+$; RT=0.857 min

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 (d1H), 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),
40 1.63 (s, 9H)

步骤 7: 将 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**4-7**) (630 毫克, 1.32 毫摩尔) 溶在四氢呋喃 (6 毫升) 中, -5 摄氏度 滴加四氢铝锂

- (1 M in THF, 5.5 毫升)。反应液在 20 摄氏度 搅拌 3 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1:1) 检测原料消耗完全, 新点生成。反应液 -5 摄氏度 滴加水 (10 毫升) 萃灭, 用水 (5 毫升) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 毫升) 萃取 2 次。有机层用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 50%的乙酸乙酯在石油醚中)得白色固体 (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (4-8) (500 毫克, 849 微摩尔, 64.1% 产率) LCMS: (ESI) m/z= 406.3 [M+H]⁺;
- 步骤 8:** 将(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (4-8) (200 毫克, 493.18 微摩尔) 溶在二氯甲烷(10 毫升)中, 加戴斯-马汀试剂 (220 毫克, 518 微摩尔)。反应液在 25 摄氏度反应 6 小时。LC-MS 检测原料消耗完全, 目标产物生成。反应液用 10% 硫代硫酸钠溶液(20 毫升)萃灭, 室温搅拌 0.5 小时, 反应液加饱和碳酸氢钠(50 毫升), 用二氯甲烷 (50 毫升) 萃取 3 次。有机层用饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 30% 的乙酸乙酯在石油醚中)得黄色糖浆状 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (4-9) (140 毫克, 293 微摩尔, 59.4% 产率)。LCMS: (ESI) m/z= 404.3 [M+H]⁺;
- 步骤 9:** 将 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (4-9) (200 毫克, 496 微摩尔) 和 甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(112 毫克, 595 微摩尔) 溶在二氯甲烷(5 毫升)中, 加醋酸 (36 毫克, 595 微摩尔)。反应液在 20 摄氏度搅拌 2 小时。加三乙酰氧基硼氢化钠(315 毫克, 1.49 毫摩尔, 3 当量)。反应液在 20 摄氏度 搅拌 14 小时。LC-MS 检测原料消耗完全, 目标产物生成。反应液用饱和碳酸氢钠溶液(10 毫升)萃灭, 用水(5 毫升)稀释, 用二氯甲烷 (20 毫升) 萃取 2 次, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 50%的乙酸乙酯在二氯甲烷中)得黄色糖浆状甲基(2-(甲基((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (4-10) (210 毫克, 365 微摩尔, 73.6% 产率) LCMS: (ESI) m/z= 576.5 [M+H]⁺;
- 步骤 10:** 将甲基(2-(甲基((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (4-10) (210 毫克, 365 微摩尔) 溶在甲醇(2 毫升)中加氯化氢/1,4-二氧六环 (4 M, 2.10 毫升)。反应液在 25 摄氏度搅拌 16 小时。LC-MS 检测原料消耗完全, 目标产物生成。反应液减压浓缩至干, 经制备液相色谱纯化 (Boston Green ODS 柱, 5μm 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度; 使用水(含有 0.05% 盐酸)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得白色固体 N1, N2-二甲基-N1-(((4-(1-(间甲苯基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)甲基)乙烷-1,2-二胺 (P190, 实施例 4) (盐酸盐, 105 毫克, 245 微摩尔, 67.3%产率)。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)

实施例 5: N1-(((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-N1, N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(P146)的合成:



- 步骤 1:** 将 4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸叔丁酯 (4-5) (1.95 克, 5.11 毫摩尔), (2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊-7-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(中间体 A) (1.80 克, 5.88 毫摩尔, 1.15 当量), 甲苯 (45 毫升) 和磷酸钾 (2.18 克, 10.3 毫摩尔) 溶解在水 (6.5 毫升) 中, 加入到反应瓶中, 用氮气置换几次后, 加入氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II) (0.03 当量)。反应液用氮气保护, 并在 60 摄氏度下, 搅拌 24 小时。LCMS 检测到目标产物生成。反应液冷却到 25 摄氏度, 用水 (50 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 溶解, 分离有机相, 然后在乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取 3 次。合并有机相, 硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 15% 的乙酸乙酯在石油醚中), 得到黄色油状粗产物 4-(2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸叔丁酯 (5-1)。LCMS: (ESI) $m/z = 481.2 [M+H]^+$;

- 步骤 2:** 上一步粗产物 4-(2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸叔丁酯 (5-1) 溶解在乙酸乙酯 (50 毫升), 在氮气氛围下, 加入氢氧化钯/碳 (520 毫克, 10%)。反应液用氢气置换几次, 并在 30 摄氏度, 搅拌 12 h。LCMS 检测到原料被消耗, 目标产物生成。过滤反应液, 得到白色固体 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸叔丁酯 (5-2), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。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)

步骤 3: 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-
5 吡啶-5-羧酸叔丁酯(**5-2**)(1.9 克, 3.94 毫摩尔) 溶解在甲醇(30 毫升)和四氢呋喃(30 毫
升), 加入一水合对甲苯磺酸(297 毫克, 1.56 毫摩尔)。反应液在 30 摄氏度下, 搅拌 3.5
天。LCMS 检测到目标产物生成, 原料剩余。反应液用饱和的碳酸氢钠溶液(20 毫升)淬
灭, 减压浓缩除去甲醇。加入乙酸乙酯(100 毫升)和水(50 毫升), 分离有机相, 并用乙
酸乙酯(50 毫升)萃取 2 次。合并有机相, 并用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩
10 至干。经薄层色谱纯化(二氧化硅, 35%的乙酸乙酯在石油醚中)。减压浓缩至干, 得白
色固体 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**5-3**)
(827 毫克, 2.08 毫摩尔, 52.7%产率)。LCMS: (ESI) m/z=399.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400
MHz, CDCl₃) 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,
15 9H)

步骤 4: 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**5-3**)
(424 毫克, 1.06 毫摩尔) 溶解在二甲基甲酰胺(10 毫升, 先加入碳酸钾(458 毫克, 3.31
毫摩尔), 加入碘单质(459 毫克, 1.81 毫摩尔)。反应液在 15~20 摄氏度下, 搅拌 16 小
时。LCMS 检测到 69% 的目标产物, 30%的原料剩余。另外的碘单质(135 毫克, 532 微
20 摩尔)和碳酸钾 180 毫克, 1.30 毫摩尔)继续加入到反应液中, 并继续在 15~30 摄氏度
搅拌 3 小时。LCMS 检测到 10% 的原料剩余, 目标产物形成。与之前的 50 毫克的粗
品合并处理。反应液中加入乙酸乙酯(50 毫升)和 10 % 的硫代硫酸钠溶液(50 毫升), 分
离有机相, 水相用乙酸乙酯(50 毫升)萃取 3 遍。合并有机相, 并用 10%的硫代硫酸钠
溶液洗涤一次, 10 % 氯化锂(25 毫升)洗涤 3 次, 和饱和食盐水(50 毫升)洗涤一次, 干
25 燥, 过滤, 减压浓缩得到淡黄色泡沫状固体粗产物 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]
环戊烯-7-基)-3-碘-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**5-4**), 不需进一步纯化, 直接用于下一步反
应。LCMS: (ESI) m/z= 525.0 [M+H]⁺;

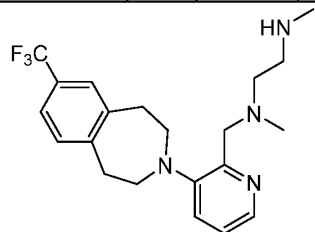
步骤 5: 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-碘-1H-吡啶-5-羧酸叔丁
酯(**5-4**) (589 毫克, 1.12 毫摩尔)和 3,4-二氢吡喃(420 毫克, 4.99 毫摩尔)溶解在二氯甲烷
30 (15 毫升)中, 在冰浴 0~5 摄氏度温度下, 加入对甲苯磺酸(50 毫克, 263 微摩尔, 0.23 当
量)。反应液在 15~20 摄氏度下, 搅拌 3 小时。LCMS 检测到原料消耗完全, 目标产物
形成。反应液在 5 % 的碳酸氢钠溶液(50 毫升)和 二氯甲烷(50 毫升)分层。分离有机
相, 水相用二氯甲烷(50 毫升)萃取 2 次。合并有机相, 并用硫酸镁干燥, 过滤, 减压
浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 12%的乙酸乙酯在石油醚中), 得到白色固体
35 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧
酸叔丁酯 (**5-5**) (564 毫克, 742 微摩尔, 66.0%产率, 80%纯度)。LCMS: (ESI) m/z=525.1
[M+H-THP]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

步骤 6: 平行投两个反应: 叔丁基 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-
40 基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**5-5**) (225 毫克, 370 微摩尔, 1.0 当
量), 1,4-二氧六环(5 毫升)和磷酸钾(236 毫克, 1.11 毫摩尔) 溶解在水(1 毫升)中。反应

- 液用氮气置换后, 加入 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane (292 毫克, 1.16 毫摩尔, 50% in THF)和[1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钡 (17 毫克, 26.1 微摩尔, 0.07 当量), 氮气保护, 反应在 80 摄氏度下搅拌 2 小时。LCMS 检测到原料全部消耗, 目标产物形成。冷却到 20 摄氏度, 反应液在饱和食盐水(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)中分
- 5 层, 分离有机层, 水相用乙酸乙酯(50 毫升)萃取 2 次。合并有机相, 硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 0-5%-7%的乙酸乙酯在石油醚中), 得到亮黄色油状脱碘的副产物 4-(2,3-二氟-6,9-二氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**5-1**) (124 毫克, 257 微摩尔, 34.7% 产率) 和亮黄色油状目标产物叔丁基 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四
- 10 氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**5-6**) (244 毫克, 442 微摩尔, 59.8%产率)。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, 2 H), 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)
- 15 **步骤 7:** 叔丁基 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸叔丁酯 (**5-6**) (239 毫克, 481 微摩尔) 和四氢呋喃(8 毫升)加入到反应瓶中。在 15~20 摄氏度下, 加入四氢铝锂 (1 M 四氢呋喃溶液, 0.9 毫升), 反应液继续搅拌 2 小时。TLC 检测到原料还在, 新点形成。继续加入四氢铝锂(1 M 四氢呋喃, 3.00 毫升), 在 15~20 摄氏度下搅拌 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 =
- 20 3:1)检测到大部分原料被消耗, 新点形成。反应液用水(50 mL)和 15% 的氢氧化钠溶液淬灭。反应用乙酸乙酯(50 毫升)溶解, 硫酸镁干燥, 搅拌 10 分钟。过滤, 减压浓缩干燥得到黄色固体粗产物(4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**5-7**) (221 毫克, 518 微摩尔)。此粗产物无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) $m/z=427.3$ $[M+H]^+$;
- 25 **步骤 8:** (4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**5-7**) (210 毫克, 492 微摩尔) 溶解在二氯甲烷(15 毫升), 加入二氧化锰(530 毫克, 6.10 毫摩尔)。反应液在 40 摄氏度下搅拌 3.5 小时。过滤, 减压浓缩得到类白色固体粗产物 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**5-8**) (210 毫克, 495 微摩尔)。此粗产物无需进一步纯
- 30 化, 直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) $m/z=425.1$ $[M+H]^+$;
- 步骤 9:** 4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)甲醇 (**5-8**) (204 毫克, 480 微摩尔), 甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(186 毫克, 987 微摩尔) 和醋酸(62 毫克, 1.03 毫摩尔, 2.15 当量)溶解在二氯甲烷(3 毫升), 在 25 摄氏度下, 搅拌 2 小时后, 加入三乙氧羰基硼氢化钠 (340 毫克, 1.60 毫
- 35 摩尔)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 14 小时。LCMS 检测到原料被消耗, 目标产物形成。反应液在 5% 碳酸氢钠(15 毫升)溶液和二氯甲烷分层, 分离有机相。水相用乙酸乙酯(10 毫升)萃取 3 次。合并有机相, 有硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 经柱层析色谱纯化(二氧化硅, 30%的乙酸乙酯在二氯甲烷中), 得到亮黄色油状物(2-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)
- 40 甲基)(甲基氨基)乙基)(甲基氨基甲酸叔丁酯 (**5-9**) (204 毫克, 325 微摩尔, 67.6%产率)。LCMS: (ESI) $m/z=597.4$ $[M+H]^+$;
- 步骤 10:** 盐酸-1,4 二氧六环(4 M, 5 毫升) 加入到(2-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-

- 苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (**5-9**) (202 毫克, 338 微摩尔)的甲醇溶液中。反应液在 10~15 摄氏度下搅拌 12 小时。LCMS 检测到原料消耗完全, 目标产物形成。反应液减压浓缩至干。经反相经制备液相色谱纯化(YMC-ActusTriartC18 柱, 5 μ m 二氧化硅, 30mm 直径, 150mm 长度; 使用水(含有 0.05%氨水)和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液), 得到白色固体 N1-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-N1, N2-二甲基乙烷-1,2-二胺 (**P146**, 实施例 5) (盐酸盐, 105 毫克, 214 微摩尔, 63.3%产率, 99%纯度)。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

15 实施例 6: N¹, N²-二甲基-N¹-((3-(7-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1,2-二胺(P088)的合成

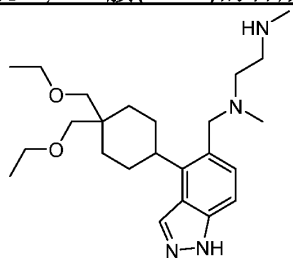


P088

Example 6

- 化合物 **P088** 的合成参见实施例 1, 通过 3-氟吡啶甲醛和中间体 **D** 进行合成。
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)

25 实施例 7: N1-((4-(4,4-双(乙氧基甲基)环己基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-N1, N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(P266)的合成



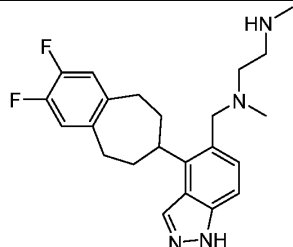
P266

Example 7

化合物 **P266** 的合成参见实施例 4, 通过中间体 **4-4** 和 2-(4,4-双(乙氧基甲基)环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷进行合成。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)

5 **实施例 8: N1-((4-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-N1, N2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(P167)的合成**

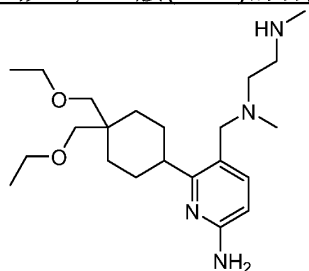


P167

Example 8

化合物 **P167** 合成参见实施例 4, 通过中间体 4-5 和中间体 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)

15 **实施例 9: N1-((6-氨基-2-(4,4-双(乙氧基甲基)环己基)吡啶-3-基)甲基)-N1, N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(P293)的合成**

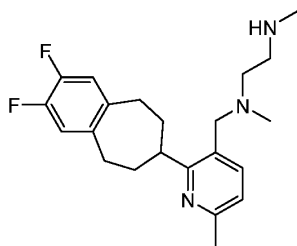


P293

Example 9

15 化合物 **P293** 合成方法参见实施例 3 合成方法, 通过中间体 3-2 和 2-(4,4-双(乙氧基甲基)环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷合成。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)

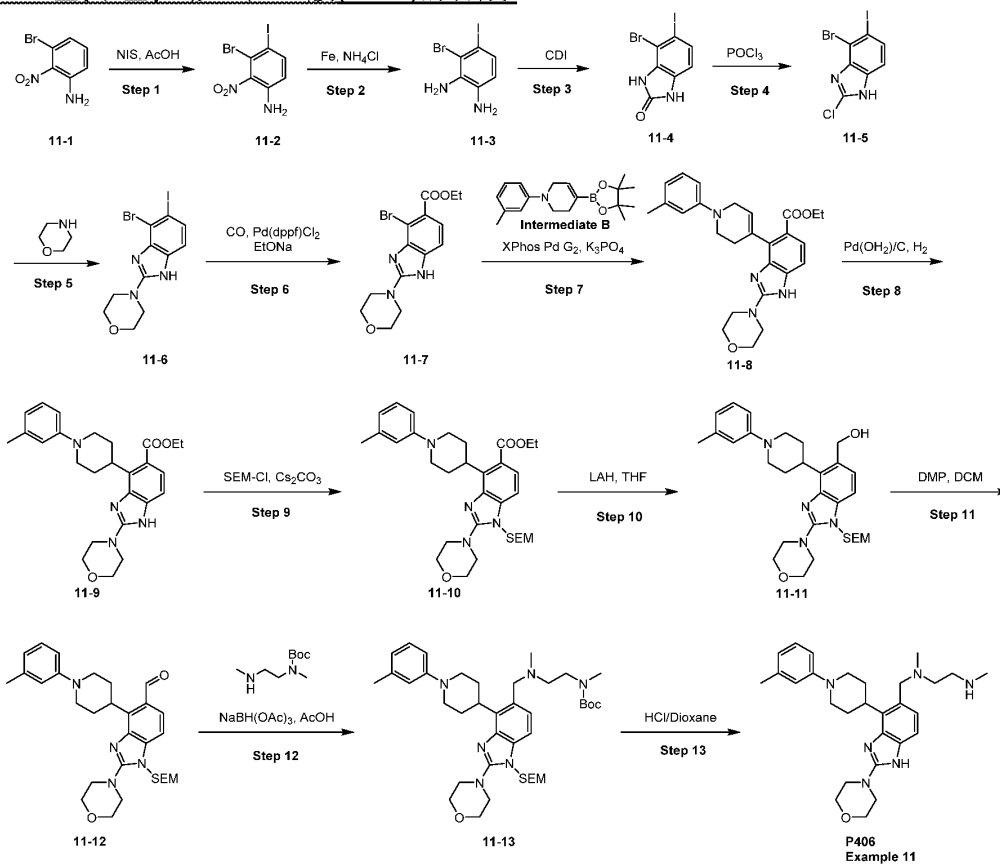
20 **实施例 10: N1-((2-(2,3-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]环戊烯-7-基)-6-甲基吡啶-3-基)甲基)-N1, N2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(P038)的合成**



P038
Example 10

化合物 **P038** 采用实施例 2 合成方法, 通过中间体 **2-2** 和中间体 **A** 合成。LCMS:
(ESI) $m/z=374.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) 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)

实施例 11: 化合物 N,N'-二甲基-N'-[2-吗啉-4-[1-(间甲苯基)-4-吡啶基]-1H-苯并[d]咪唑-5-基]甲基乙烷-1,2-二胺(P406)的合成:



10

步骤 1: 2-硝基-3-溴苯胺(**11-1**) (150 克, 691.18 毫摩尔), N-碘代丁二酰亚胺 (171 克, 760.05 毫摩尔)和乙酸(1500 毫升)混合物加热回流约 2 小时待反应物 **11-1** 转化后冷却, 反应液倒入到 3600 毫升水中, 过滤沉淀, 真空干燥后溶于乙酸乙酯, 依次水、饱和食盐水洗, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用无水硫酸镁干燥; 过滤浓缩后硅胶柱

层析分离得 178 克棕色固体 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).

步骤 2: 将化合物 2-硝基-3-溴-4-碘苯胺 (**11-2**) (80.0 克, 233.29 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (640 毫升)/乙醇 (640 毫升)/水 (320 毫升) 混合体系, 加入 NH_4Cl (187 克, 3.50 mol). 混合物加热到 90 °C 后缓慢分批加入铁粉 (52.1 克, 933.17 毫摩尔)。继续加热 2 小时至反应完全。反应液冷却到 60 °C, 加入硅藻土搅拌 10 分钟, 冷却到室温后过滤; 滤液用乙酸乙酯萃取浓缩除去大部分水溶性溶剂后溶于大量乙酸乙酯, 饱和食盐水洗涤; 萃取后干燥有机相, 过滤浓缩后得棕色固体粗产物 3-溴-4-碘-邻苯二胺 (**11-3**) (73.8 克, 224.04 毫摩尔, 96.03% 产率, 95% 纯度), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) $m/z = 314.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^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).

步骤 3: 化合物 3-溴-4-碘-邻苯二胺 (**11-3**) (35.0 克, 111.85 毫摩尔) 溶于四氢呋喃 (350 毫升), 冰水浴冷却, 加入羰基二咪唑 (27.2 克, 167.77 毫摩尔)。逐渐恢复室温, 反应液搅拌 2 小时左右待反应完全。反应液浓缩后加水 (500 毫升) 打浆半小时, 过滤后冻干得棕色固体粗产物 4-溴-5-碘-1, 3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮 (**11-4**) (37.8 克, 111.53 毫摩尔, 99.72% 产率), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。 ^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).

步骤 4: 化合物 4-溴-5-碘-1, 3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮 (**11-4**) (28.0 克, 82.61 毫摩尔) 小心加入到三氯氧磷 (130 毫升) 中, 混合物加热到 100 °C 反应 3 小时, 然后加热到 120 °C 继续反应 16 小时, 反应基本完全。冷却到室温后加压蒸馏到一半体积。小心分批倒入到 2 升冰水后在搅拌下小心用碳酸钾调节 pH 值到 8, 析出棕色固体过滤干燥得粗产物 2-氯-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-5**) (30.0 克, crude), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) $m/z = 358.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13.77 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.32 (br d, 1H).

步骤 5: 化合物 2-氯-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-5**) (30.0 克, 83.95 毫摩尔, 2.05 毫升) 于异丙醇 (150 毫升) 与四氢呋喃 (150 毫升) 的悬浮液中加入吗啉 (37.0 克, 424.70 毫摩尔, 37.37 毫升)。该混合物加热到 90 度反应 4 天, 原料转化完全后冷却到室温, 旋去有机溶剂后在水 (300 毫升) 中打浆, 固体过滤后硅胶柱层析纯化得到棕色粘液, 乙醇打浆得到 30.1 克黄色固体粗产物, 进一步乙醇重结晶得到白色固体 2-(4-吗啉)-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-6**) (15.5 克, 37.99 毫摩尔, 45.25% 产率)。LCMS: (ESI) $m/z = 407.9$, 409.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^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),

步骤 6: 2-(4-吗啉)-4-溴-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (**11-6**) (15.5 克, 37.99 毫摩尔) 加入到乙醇钠的乙醇溶液中 (20% 纯度, 180 毫升)。反应液除氧后通入 CO (气球) 置换 3 次, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.11 克, 1.52 毫摩尔), 再次除氧并用 CO 置换 3 次; 体系加热到 45 °C 反应 16 小时。冰水浴冷却后小心加入醋酸 (8 毫升, pH = 6~7) 淬灭反应。浓缩后用乙酸乙酯稀释, 饱和碳酸氢钠、食盐水洗涤萃取; 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后硅胶柱层析纯化得浅黄色无定形固体 4-溴-2-(4-吗啉)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯 (**11-7**) (16.5 克, 46.58 毫摩尔, 77.12% 产率)。LCMS: (ESI) $m/z = 356.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 7: 化合物 4-溴-2-(4-吗啉)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯 (**11-7**) (16.5 克, 46.58 毫摩尔), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼硼烷-2-基)-1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (中间体 **B**) (15.3 克, 51.24 毫摩尔), 和磷酸钾 (19.8 克, 93.17 毫摩尔) 加入四氢呋喃 (165 毫

- 升)和水 (33 毫升), 反应用氮气置换, 加入 XPhos-PD-G2 (1.10 克, 1.40 毫摩尔), 然后在氮气保护下加热 65 °C 反应 5 小时。反应液冷却到 40 度, 加入二乙基氨基甲硫酰硫酸钠 (997.25 毫克, 5.82 毫摩尔)继续搅拌 1 小时。加水(200 毫升)稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥后过滤、浓缩, 粗产品用硅胶柱层析纯化得黄色固体产物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯 (11-8) (18.5 克, 41.43 毫摩尔, 88.94%产率)。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)
- 10 步骤 8: 化合物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(11-8) (18.5 克, 41.43 毫摩尔)的四氢呋喃 (600 毫升)悬浮液中加入 $Pd(OH)_2/C$ (7.0 克, 41.43 毫摩尔, 10%纯度), 氢气置换后在氢气气氛 (气球) 下 30 度反应 16 小时, 反应基本完全, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗涤(200 毫升*2),合并滤液浓缩干燥得粗产物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(11-9)
- 15 (19 克), 无需进一步 纯化, 直接用于下步反应。LCMS: (ESI) $m/z = 449.3 [M+H]^+$;
- 步骤 9: 化合物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-3H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(11-9) (19 克, 42.36 毫摩尔)溶于 CH_3CN (550 毫升), 加入碳酸铯(69.0 克, 211.79 毫摩尔), 然后在搅拌下滴加 SEM-Cl (19 克, 113.96 毫摩尔, 20.17 毫升)。反应混合物在 30 °C 反应 24 小时。反应基本完全。混合物过滤、乙酸乙酯洗涤, 合并有机相浓缩后硅胶柱层析纯化得到无色油状化合物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基硅基乙氧基亚甲基)苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(11-10) (22.3 克, 38.53 毫摩尔, 90.96%产率)。 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)
- 25 步骤 10: 冰水浴冷却下, 向铝锂氢 (3.0 克, 79.05 毫摩尔, 79.05 毫升)的四氢呋喃 (300 毫升)溶液中滴加化合物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基硅基乙氧基亚甲基)苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(11-10) (22.0 克, 38.01 毫摩尔)的四氢呋喃(100 毫升)溶液, 滴加完毕后逐渐回到室温, 并加热到 30 °C 反应 1 小时。反应基本完全, 冰水浴冷却下依次小心滴加 3 毫升水、3 毫升 15%氢氧化钠水溶液、6 毫升水淬灭反应, 然后用无水硫酸镁室温搅拌 15 分钟干燥后过滤, 有机相浓缩得到无色粘液粗产物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基硅基乙氧基亚甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醇 (11-11) (19.3 克, 35.96 毫摩尔, 94.60%产率), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。 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)
- 35 步骤 11: 向化合物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基硅基乙氧基亚甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醇 (11-11) (9.5 克, 17.70 毫摩尔)的二氯甲烷(200 毫升)溶液中加入 DMP (9.01 克, 21.24 毫摩尔, 6.58 毫升), 然后反应 30 °C 搅拌半小时, 反应基本完全。加入 100 毫升饱和碳酸氢钠和 100 毫升硫代硫酸钠搅拌 30 分钟, 二氯甲烷萃取后
- 40

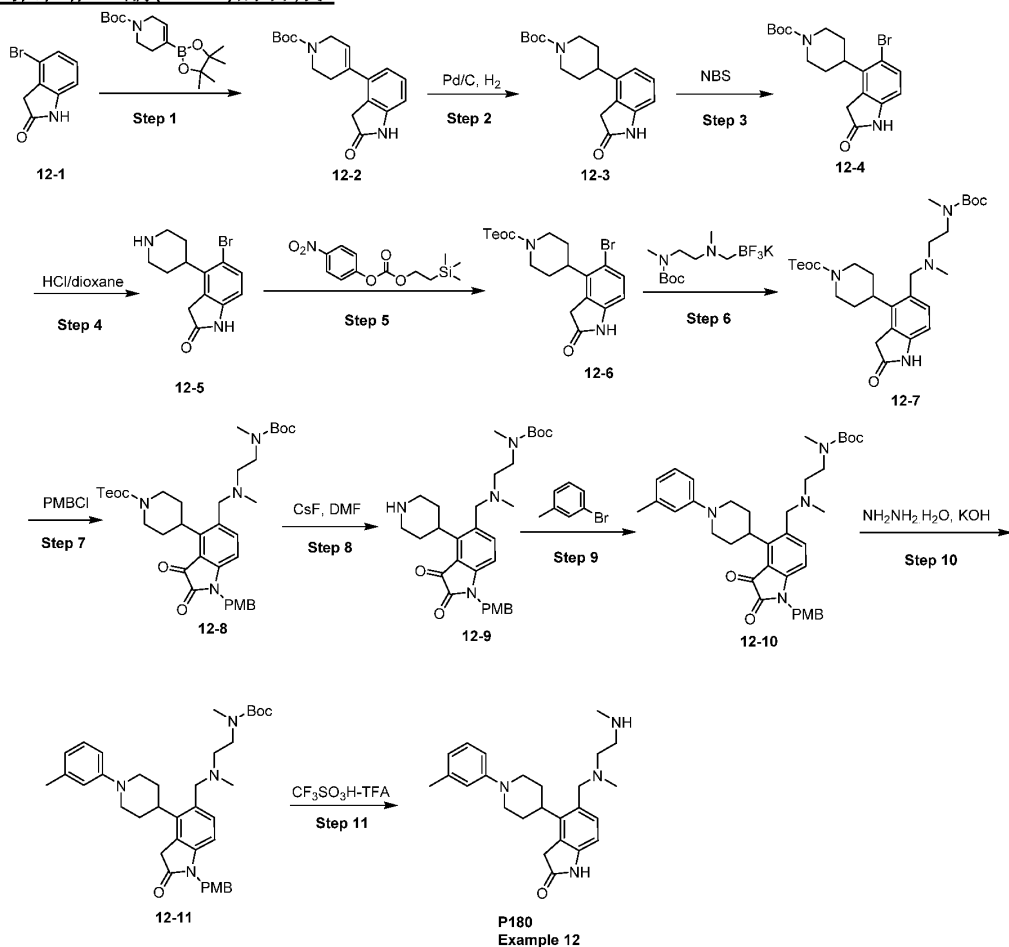
有机相用无水硫酸镁干燥，过滤、浓缩后硅胶柱纯化得到米白色无定型固体化合物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基硅基乙氧基亚甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醛(**11-12**) (11.7 克, 21.88 毫摩尔, 61.81%产率)。LCMS: (ESI) $m/z = 535.3 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.31 (s, 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)

步骤 12: 化合物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基硅基乙氧基亚甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醛(**11-12**) (10.7 克, 20.01 毫摩尔)和 N-甲基-N'-[2-(甲基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(4.52 克, 24.01 毫摩尔)溶于 150 毫升二氯甲烷，加入醋酸(1.44 克, 24.01 毫摩尔, 1.37 毫升)，反应液 30 度搅拌 1 小时，分批加入醋酸硼氢化钠(12.7 克, 60.03 毫摩尔)，并在 30 度搅拌 15 小时。反应基本完全，小心加入 100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，并搅拌 1 小时。用二氯甲烷萃取，合并有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩后硅胶柱层析纯化得到产物 N-叔丁氧羰基-N,N'-二甲基-N'-[[2-吗啉-4-[1-(间甲基苯基)-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 毫摩尔, 68.12%产率)和副产物 2-(4-吗啉)-4-(1-间甲基苯基-4-哌啶基)-1-(2-三甲基硅基乙氧基亚甲基)苯并[d]咪唑-5-甲醇(**11-11**) (1.9 克, 3.54 毫摩尔, 17.69%产率)。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)

步骤 13: 将化合物 N-叔丁氧羰基-N,N'-二甲基-N'-[[2-吗啉-4-[1-(间甲基苯基)-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 毫摩尔)溶于 50 毫升 1, 4-二氧六环，加入 HCl/dioxane (50 毫升) 溶液并在 70 °C 搅拌 2 小时，析出白色固体沉淀。冷却到室温后加入 10 毫升甲醇，浓缩后加入 50 毫升甲醇，搅拌下滴加 500 毫升异丙醚，析出白色沉淀，继续室温搅拌打浆 16 小时后过滤、冻干得白色固体 N,N'-二甲基-N'-[[2-吗啉-4-[1-(间甲基苯基)-4-哌啶基]-1H-苯并[d]咪唑-5-基]甲基]乙烷-1,2-二胺盐酸盐 (定量测定盐酸盐系数为 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)

向 N,N'-二甲基-N'-[[2-吗啉-4-[1-(间甲基苯基)-4-哌啶基]-1H-苯并[d]咪唑-5-基]甲基]乙烷-1,2-二胺盐酸盐 (400 毫克)加入 5 毫升水，然后小心滴加饱和碳酸钠水溶液调节 pH 8-10，然后用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸镁干燥，过滤、浓缩后粗产物冻干得到浅黄色游离化合物 N,N'-二甲基-N'-[[2-吗啉-4-[1-(间甲基苯基)-4-哌啶基]-1H-苯并[d]咪唑-5-基]甲基]乙烷-1,2-二胺 (**P406, 实施例 11**) (270 毫克, 0.566 毫摩尔, 88.15%产率)。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)

实施例 12: 化合物 5-((甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)甲基)-4-(1-间甲基苯基)吡啶-4-基)吡啶-2-酮(P180)的合成:



步骤 1: 化合物 4-溴吡啶-2-酮 (12-1) (2.00 克, 9.43 毫摩尔), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (2.92 克, 9.43 毫摩尔) 和磷酸钾 (6.01 克, 28.30 毫摩尔) 加入到 100 毫升四氢呋喃与 20 毫升水的混合液中, 氮气置换后加入 Xphos Pd G3 (239 毫克, 0.28 毫摩尔)。再次氮气置换后再氮气保护下加热到 65 度搅拌反应 2 小时。反应液中加入饱和食盐水稀释, 乙酸乙酯萃取; 合并有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后粗产物用硅胶柱层析纯化得到棕色固体化合物 4-(1-叔丁氧羰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-吡啶-2-酮(12-2) (2.8 克, 8.91 毫摩尔, 94.43% 产率)。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)

步骤 2: 化合物 4-(1-叔丁氧羰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡啶-2-酮(12-2) (2.30 克, 7.32 毫摩尔) 加入到 50 毫升甲醇, 氮气置换后加入 10% 钯-碳 (460 毫克, 0.43 毫摩尔); 然后用氢气置换, 并在氢气气氛 (气球) 下室温搅拌 16 小时。反应基本完全, 过滤并用甲醇洗涤后滤液浓缩得到黄色粗产物 4-(1-叔丁氧羰基-吡啶-4-基)-吡啶-2-酮(12-3) (2.2 克, 6.95 毫摩尔, 95.04% 产率), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) $m/z = 216.9 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

步骤 3: 粗产物 4-(1-叔丁氧羰基-哌啶-4-基)-吡啶-2-酮(12-3) (3.70 克, 11.69 毫摩尔)溶于 100 毫升二氯甲烷, 分批加入 N-溴代丁二酰亚胺(2.29 克, 12.86 毫摩尔, 1.1 eq), 室温搅拌 16 小时, 反应基本完全。反应液在搅拌下小心加入 50 毫升 15%碳酸钾水溶液, 二氯甲烷萃取后有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后用乙酸乙酯室温打浆得到白色固体粗产物 4-(1-叔丁氧羰基-哌啶-4-基)-5-溴-吡啶-2-酮(12-4) (3.60 克, 9.11 毫摩尔, 77.88% 产率), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

步骤 4: 粗产物 4-(1-叔丁氧羰基-哌啶-4-基)-5-溴-吡啶-2-酮(12-4) (3.60 克, 9.11 毫摩尔)溶于 20 毫升 1,4-二氧六环, 然后加入 20 毫升 4M 浓度盐酸-1,4-二氧六环溶液。室温搅拌 16 小时反应基本完全。过滤后滤饼用甲基叔丁基醚洗涤。浓缩干燥得到白色粗产物 5-溴-4-(哌啶-4-基)吡啶-2-酮(12-5)盐酸盐(3.00 克, 9.05 毫摩尔, 99.33% 产率), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) m/z=295.0[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz,D₂O) 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).

步骤 5: 在搅拌下, 向化合物 5-溴-4-(哌啶-4-基)吡啶-2-酮(12-5)盐酸盐(1.90 克, 5.73 毫摩尔)的乙腈(20 mL)悬浮液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.55 克, 12.03 毫摩尔, 2.10 毫升), 然后滴加(4-硝基苯基) 2-三甲基硅乙基碳酸乙酯(1.79 克, 6.30 毫摩尔)。反应液室温搅拌 15 小时后过滤, 滤饼用乙腈洗涤, 合并母液浓缩后硅胶柱层析纯化得到黄色固体 5-溴-4-(1-三甲基硅乙氧羰基-哌啶-4-基)-吡啶-2-酮(12-6) (2.50 克, 5.40 毫摩尔, 94.34% 产率, 95% purity) was obtained as a yellow solid. LCMS: (ESI) m/z = 413.1 [M-2Me+H]⁺

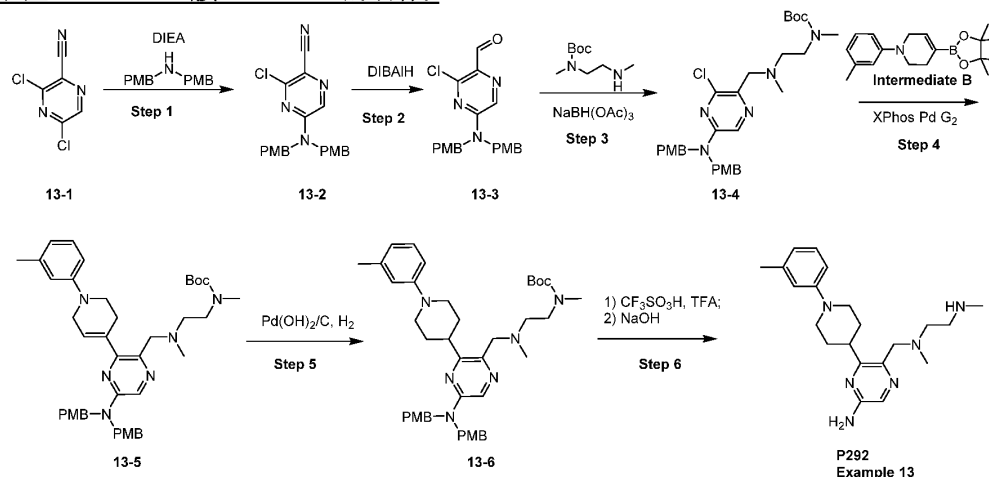
步骤 6: 化合物 5-溴-4-(1-三甲基硅乙氧羰基-哌啶-4-基)-吡啶-2-酮(12-6) (2.00 克, 4.55 毫摩尔), 无水[2-(叔丁氧羰基甲基胺乙基)(甲基)氨基]甲基三氟化硼钾(4.21 克, 13.65 毫摩尔), 磷酸钾(2.90 克, 13.65 毫摩尔), 和 Ruphos Pd G2 (353 毫克, 0.455 毫摩尔)的混合物中加入 40 毫升四氢呋喃, 4 毫升水, 氮气置换, 在氮气保护下加热到 80 度反应 16 小时, 反应基本完全。冷却室温后加入 30 毫升饱和食盐水, 乙酸乙酯萃取后有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后硅胶柱层析纯化得到黄色粘稠液体化合物 2-三甲基硅乙基-4-(5-(((2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)甲基-2-氧代吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(12-7) (2.8 克, 4.49 毫摩尔, 98.73%产率, 90%纯度)。LCMS:(ESI)m/z= 561.5 [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 2-三甲基硅乙基-4-(5-(((2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)甲基-2-氧代吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(12-7) (1.50 克, 2.41 毫摩尔, 90% purity)和碳酸铯 (5.00 克, 15.35 毫摩尔)混合物加入 20 毫升乙腈搅拌 3 小时, 向其中滴加 4-甲氧基苄氯 (565 毫克, 3.61 毫摩尔, 0.49 毫升), 室温搅拌 1 小时后反应基本完全。过滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析纯化得到黄色固体化合物 2-三甲基硅乙基-4-(5-(((2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)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 毫摩尔, 60.76% 产率, 77% purity)。LCMS: (ESI) m/z = 695.6 [M+H]⁺。

- 步骤 8:** 化合物 2-三甲基硅乙基-4-(5-(((2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)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 毫摩尔, 77% purity) 溶于 30 毫升 N,N-二甲基甲酰胺, 加入氟化铯(1.77 克, 11.63 毫摩尔, 0.43 毫升), 然后加热到 65 度搅拌反应 5 小时, 反应基本完全。冷却到室温加入水稀
- 5 释, 用 10% 磷酸水溶液调节 pH = 3~4, 用甲基叔丁基醚萃取洗涤后, 水相用 10M 氢氧化钠水溶液调节 pH 12, 乙酸乙酯萃取有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后真空干燥得黄色固体粗产物叔丁基(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)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**12-9**) (1.40 克, 2.16 毫摩尔, 92.87% 产率, 85% 纯度), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) m/z = 551.4
- 10 [M+H]⁺。
- 步骤 9:** 化合物叔丁基(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)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**12-9**) (1.30 克, 2.36 毫摩尔)、间溴甲苯 (605 毫克, 3.54 毫摩尔, 0.43 毫升) 和碳酸铯 (1.54 克, 4.72 毫摩尔) 的混合物中加入 20 毫升甲苯, 氮气置换后加入 RuPhos Pd G3 (200 毫克, 0.24 毫摩尔), 然后氮气置换, 并加
- 15 热到 100 度搅拌反应 16 小时, 反应基本完全。过滤、浓缩后硅胶柱层析纯化得到桔色固体化合物叔丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氧代-4-(1-间甲基苯基哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**12-10**) (900 毫克, 1.40 毫摩尔, 59.49% 产率, 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)。
- 20 **步骤 10:** 化合物叔丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氧代-4-(1-间甲基苯基哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**12-10**) (190 毫克, 0.30 毫摩尔) 溶于 5 毫升乙醇, 加入水合肼(5.15 克, 87.44 毫摩尔, 5.00 毫升, 85% 纯度) 和氢氧化钾(332 毫克, 5.93 毫摩尔)。混合物加热到 80 度搅拌反应 3 小时, 反应基本完全。浓缩除去大部分乙醇后水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后得到黄色粘稠液体粗产物叔丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-4-(1-间甲基苯基哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**12-11**) (220 毫克), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS: (ESI) m/z = 627.5 [M+H]⁺。
- 25 **步骤 11:** 化合物叔丁基(2-(((1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-4-(1-间甲基苯基哌啶-4-基)吡啶-5-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**12-11**) (220 毫克, 0.32 毫摩尔, 92% purity) 溶于 5 毫升三氟乙酸, 然后搅拌下滴加三氟甲磺酸 (200 毫克, 1.33 毫摩尔, 0.12 毫升), 室温搅拌 5 小时, 然后加热到 40 度反应 30 小时, 反应基本完全。反应液浓缩后用 5 毫升二氯甲烷稀释, 用 0.5M 稀盐酸水溶液萃取。合并水相用 1M 氢氧化钠水溶液调节 pH 12, 然后用二氯甲烷萃取。合并有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩
- 30 得到游离碱产物 5-((甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)甲基)-4-(1-间甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-2-酮 (P180)。该产物溶于 2 毫升 1,4-二氧六环后搅拌下滴加 2 毫升 4M 盐酸-1,4-二氧六环溶液。浓缩冻干得到白色固体 5-((甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)甲基)-4-(1-间甲基苯基)哌啶-4-基)吡啶-2-酮(P180, 实施例 12)盐酸盐(80 毫克, 48.12% 产率, 定量
- 35 盐酸盐系数为 3)。LCMS: (ESI) m/z = 407.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, D₂O) 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),
- 40

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).

实施例 13: 化合物 N-((5-氨基-3-(1-(间甲基苯基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)甲基)-N,N'-二甲基-1, 2-乙二胺 (P292) 的合成:



步骤 1: 化合物 2-氰基-3, 5-二氯吡嗪(13-1) (145 克, 833.39 毫摩尔)溶于 1000 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中, 然后室温下滴加二异丙基乙基胺(109 克, 843.37 毫摩尔, 146.90 毫升)。然后冷却到 5~10 度后将二 (4-甲氧基苄基) 胺(217.50 克, 845.23 毫摩尔)溶于 500 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的溶液在搅拌下滴加到其中。缓慢升温到室温继续搅拌 3 小时, 反应基本完全。将反应液倒入 5000 毫升冰水混合物中搅拌 5 分钟, 析出固体。过滤后将固体溶于 4000 毫升乙酸乙酯, 然后用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后粗产物用 700 毫升甲基叔丁基醚 20 度打浆 16 小时, 过滤干燥的黄色固体化合物 2-氰基-3-氯-5-(二 (4-甲氧基苄基) 氨基)吡嗪(13-2), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。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).

步骤 2: 化合物 2-氰基-3-氯-5-(二 (4-甲氧基苄基) 氨基)吡嗪(13-2) 溶于 600 毫升四氢呋喃, 在氮气保护下冷却到零下 78 度, 在搅拌下滴加 DIBALH (1 摩尔/升, 548 毫升), 然后继续搅拌反应 2 小时至反应基本完全。零下 78 度搅拌下小心加入 500 毫升 10%醋酸水溶液淬灭反应, 缓慢恢复至室温, 通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 8-9, 分离有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后产品用甲基叔丁基醚/石油醚 (体积比 1:2) 打浆 3 小时得到黄色固体粗产品 5-(二 (4-甲氧基苄基) 氨基)-3-氯-吡嗪-2-甲醛(13-3) (100 克, 252.35 毫摩尔, 92.69% 产率), 直接用于下一步反应。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).

步骤 3: 化合物 5-(二 (4-甲氧基苄基) 氨基)-3-氯-吡嗪-2-甲醛(13-3) (53.0 克, 133.21 毫摩尔), N-叔丁氧羰基-N,N'-二甲基乙二胺(30.0 克, 159.35 毫摩尔)溶于 1000 毫升二氯甲烷, 向其中加入醋酸 (9.60 克, 159.86 毫摩尔, 9.14 毫升), 然后室温分批加入醋酸硼氢化钠 (71.0 克, 335.00 毫摩尔), 继续搅拌反应 2 小时后小心加入 1000 毫升饱和碳酸钠水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取后有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干

干燥, 过滤、浓缩后用硅胶柱层析纯化得黄色粘稠液体化合物 (2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯吡嗪-2-基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(**13-4**) (112 克, 196.45 毫摩尔, 73.73% 产率), 该粗产物无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。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).

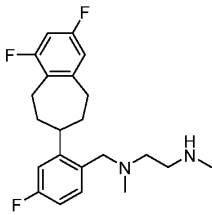
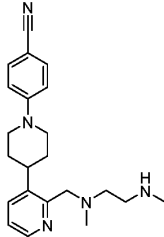
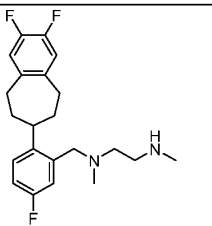
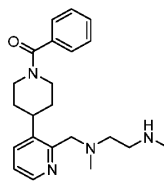
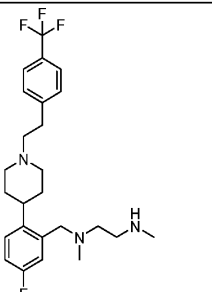
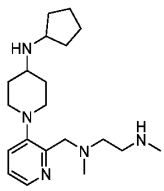
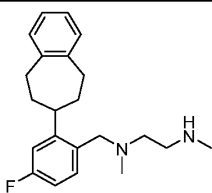
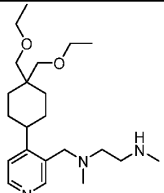
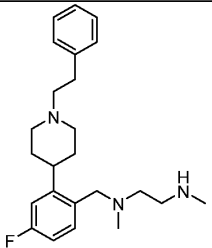
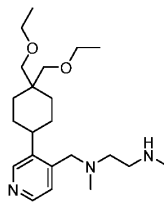
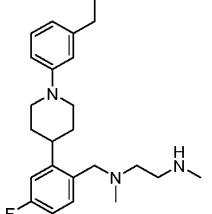
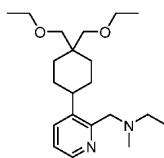
步骤 4: 化合物 (2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯吡嗪-2-基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(**13-4**) (37 克, 64.90 毫摩尔), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)-1-(间甲苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (中间体 **B**) (25 克, 83.55 毫摩尔)和磷酸钾(35 克, 164.89 毫摩尔)混合物加入四氢呋喃(250 毫升)和水(50 毫升), 氮气置换后加入 XPhos-Pd-G₂ (1.65 克, 1.95 毫摩尔), 在氮气保护下加热到 65 度搅拌 16 小时, 反应基本完全。混合物中加入 500 毫升饱和食盐水后用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤、浓缩后用 500 毫升甲基叔丁基醚溶解, 用 10%磷酸水溶液洗涤(150 毫升 x 3), 水相用 10~15%氢氧化钠水溶液调节 pH 13-14。乙酸乙酯萃取后有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩得 101 克棕色粘稠粗产物叔丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(1-(间甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (**13-5**), 直接用于下一步反应。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).

步骤 5: 化合物叔丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(1-(间甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (**13-5**) (46.5 克, 65.78 毫摩尔)溶于 600 毫升四氢呋喃, 氮气保护加入氢氧化钡/碳 (15 克, 21.36 毫摩尔, 20% purity), 氢气置换后在氢气气氛 (气球) 中室温搅拌 4 天。过滤后浓缩粗产物用硅胶柱层析纯化得到黄色粘稠液体化合物叔丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(1-(间甲基苯基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**13-6**) (83.5 克, 117.78 毫摩尔, 89.53% 产率)。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).

步骤 6: 化合物叔丁基(2-(((5-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(1-(间甲基苯基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**13-6**) (56 克, 78.99 毫摩尔)中加入 300 毫升三氟乙酸, 然后加入三氟甲磺酸 (30.0 克, 199.90 毫摩尔, 17.65 毫升), 反应液室温搅拌 16 小时, 反应基本完全。反应液减压浓缩, 加入 1 升水, 2 升乙酸乙酯搅拌到固体溶解, 分离萃取后有机相用 1M 盐酸溶液萃取, 水相用 30%氢氧化钠水溶液中和到 pH 9。然后用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥、浓缩后硅胶柱层析纯化得白色固体化合物 N-((5-氨基-3-(1-(间甲基苯基)哌啶-4-基)吡嗪-2-基)甲基)-N,N'-二甲基-1, 2-乙二胺 (**P292**, 实施例 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).

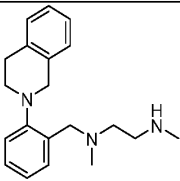
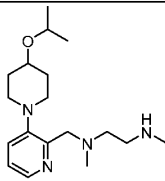
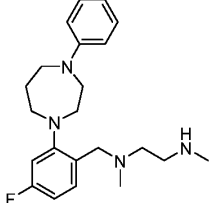
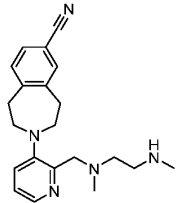
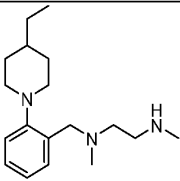
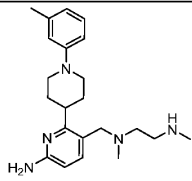
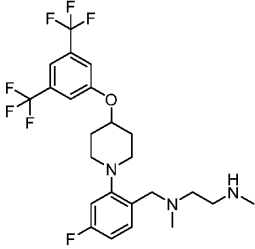
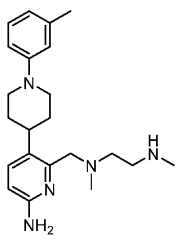
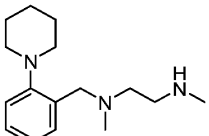
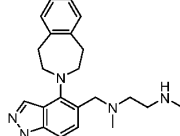
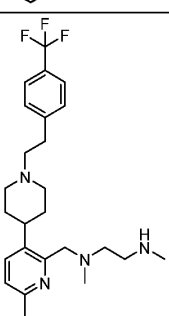
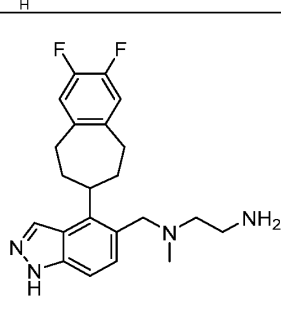
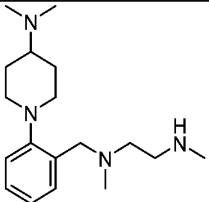
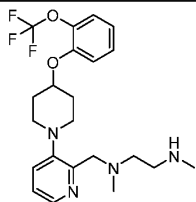
采用与上述类似的方法，合成得到化合物 **P001-P448**，其表征数据见右栏：

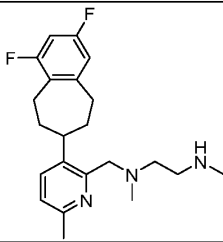
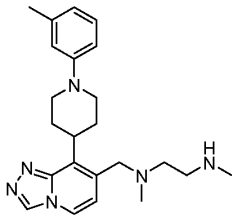
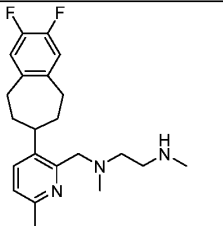
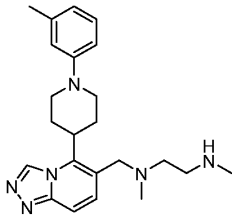
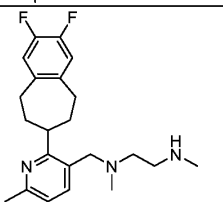
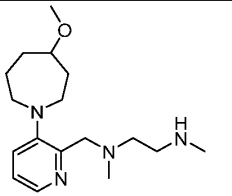
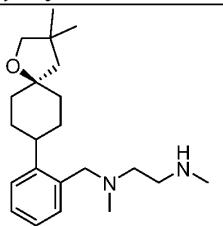
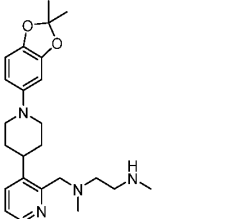
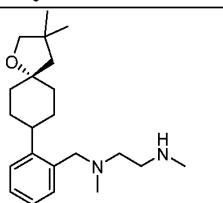
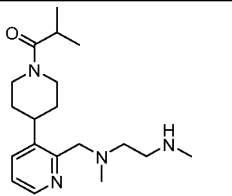
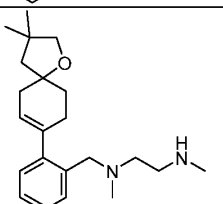
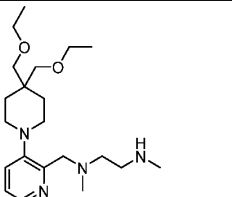
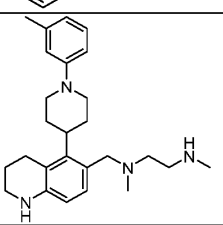
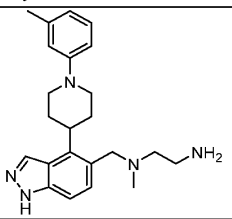
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P001		409.2	P196		396.1
P002		409.2	P197		249.3
P003		369.2	P198		375.3
P005		369.3	P199		375.2
P006		369.2	P200		364.3
P007		377.2	P201		364.0

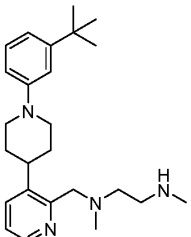
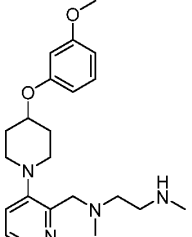
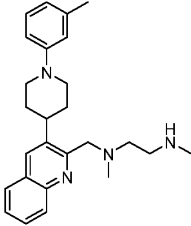
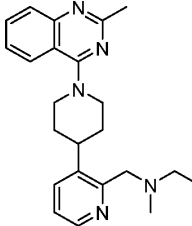
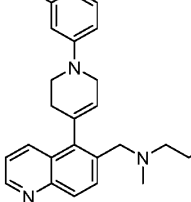
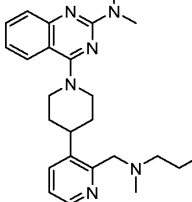
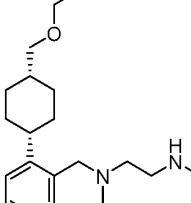
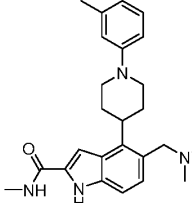
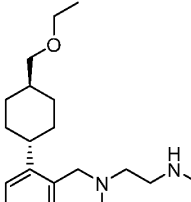
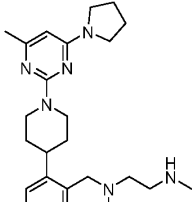
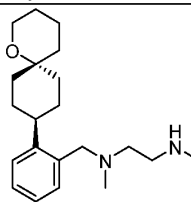
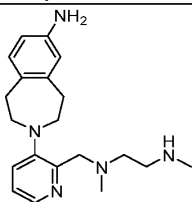
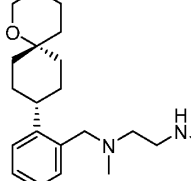
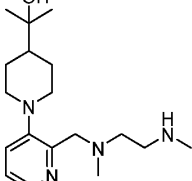
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P008		377.2	P202		364.0
P009		377.2	P203		367.3
P010		452.4	P204		346.3
P011		341.2	P205		378.2
P012		384.2	P206		378.2
P013		384.3	P207		378.4

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

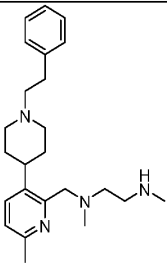
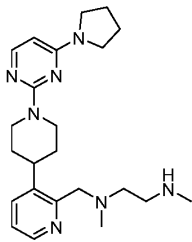
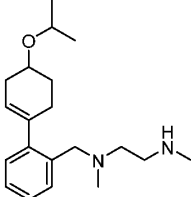
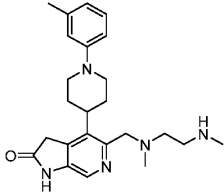
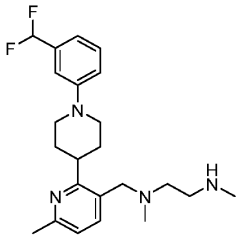
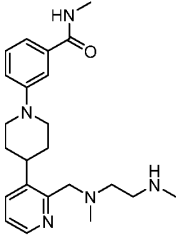
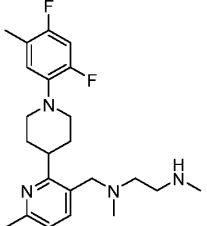
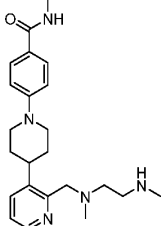
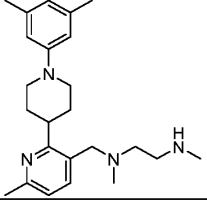
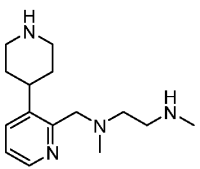
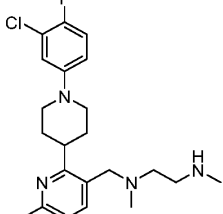
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P021		370.4	P215		340.2
P022		351.9	P216		340.3
P023		338.3	P217		321.0
P024		261.1	P218		321.0
P025		324.2	P219		321.0
P026		507.2	P220		395.2
P027		304.1	P221		395.2
P028		302.3	P222		359.4

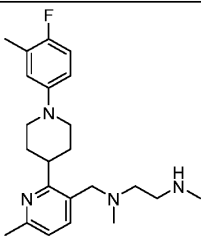
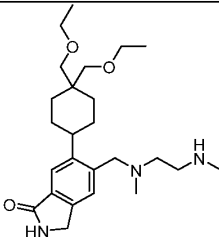
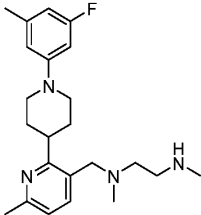
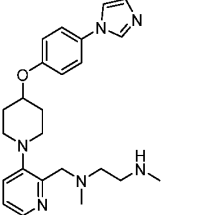
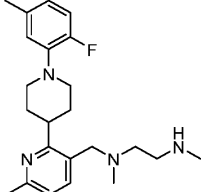
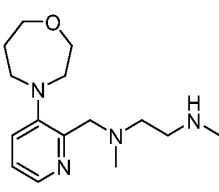
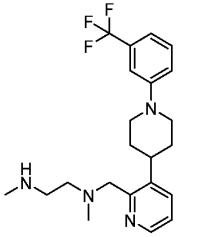
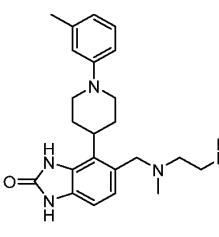
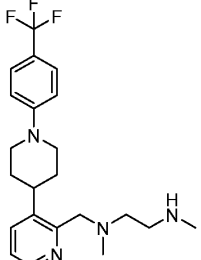
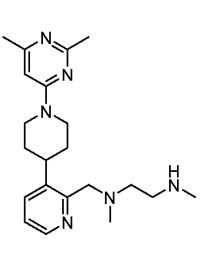
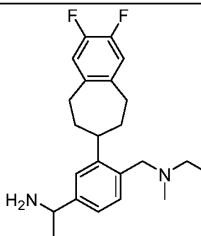
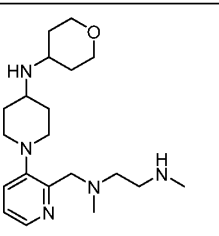
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P029		310.2	P224		320.9
P030		371.3	P225		350.3
P031		290.3	P226		368.3
P032		508.2	P227		368.3
P033		262.2	P228		364.3
P034		449.4	P229		
P035		305.3	P230		439.3

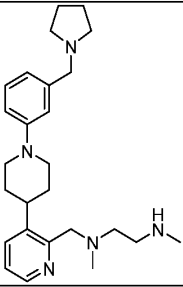
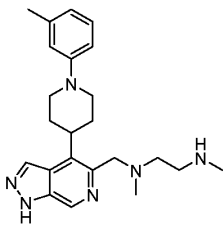
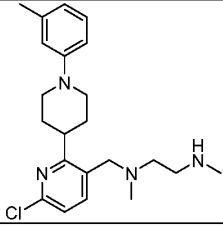
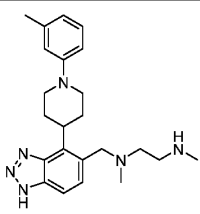
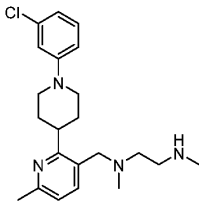
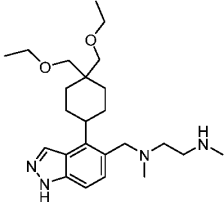
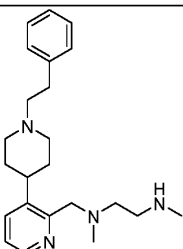
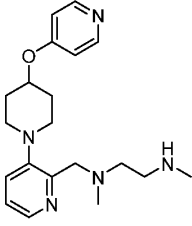
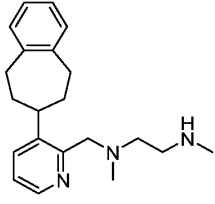
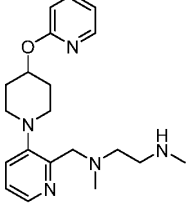
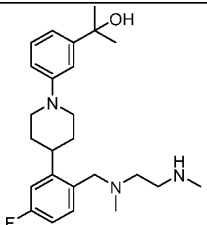
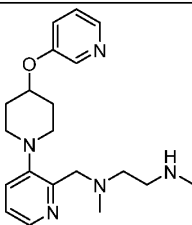
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P036		374.3	P231		
P037		374.2	P232		393.3
P038		374.2	P233		306.9
P039		345.1	P234		411.4
P040		345.1	P235		333.3
P042		343.3	P236		379.3
P043			P237		

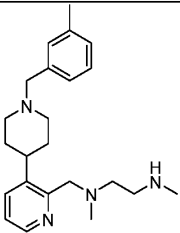
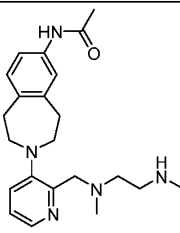
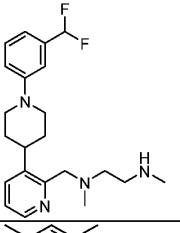
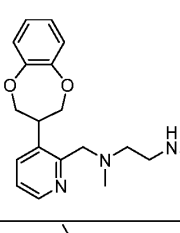
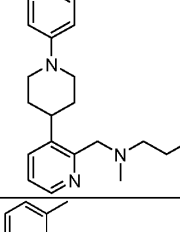
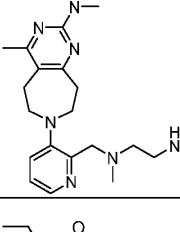
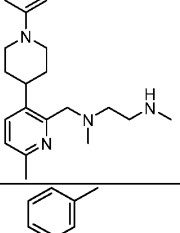
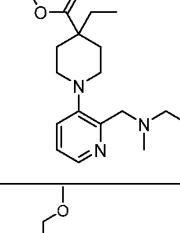
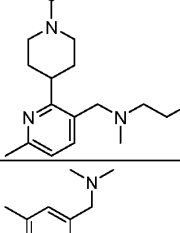
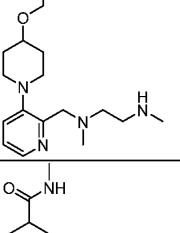
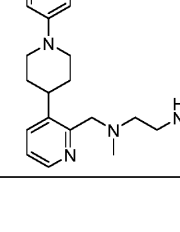
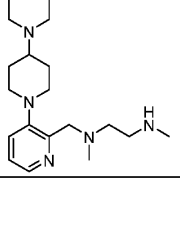
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P044		395.3	P238		385.0
P046		403.3	P239		405.2
P047		401.3	P240		434.3
P048		319.3	P241		
P049		319.3	P242		424.2
P050		331.1	P243		340.3
P051		331.1	P244		320.9

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
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		
P057		319.1	P250		391.3
P058		401.3	P251		410.0

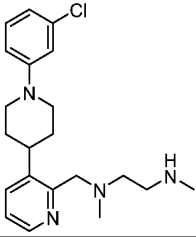
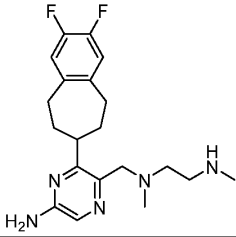
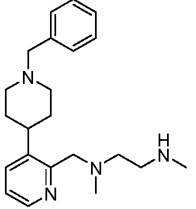
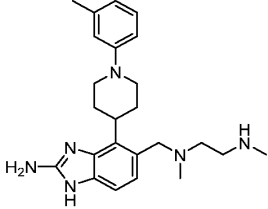
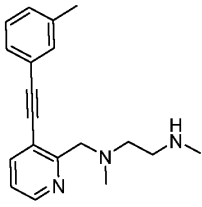
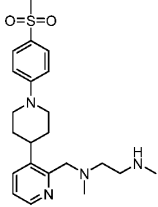
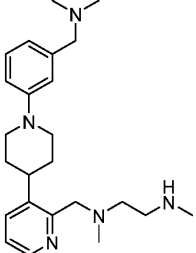
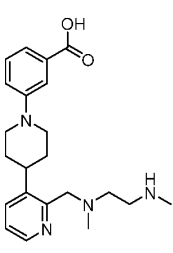
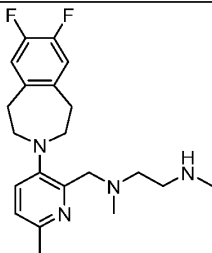
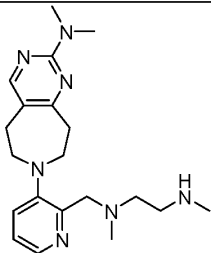
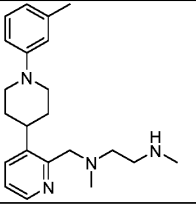
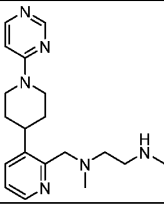
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P059		381.0	P252		410.3
P060		317.1	P253		
P061		403.3	P254		396.3
P062		403.3	P255		396.3
P063		381.3	P256		363.3
P064		405.3			

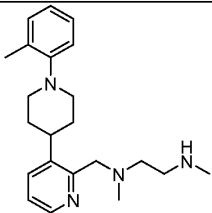
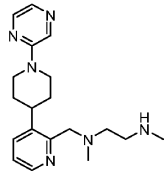
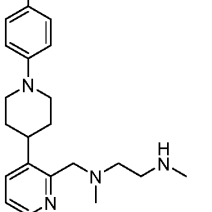
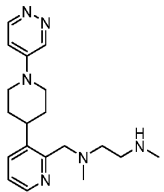
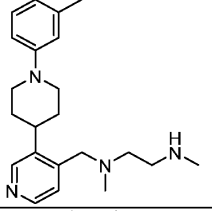
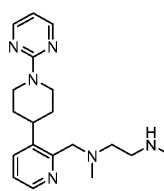
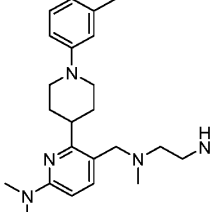
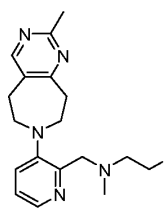
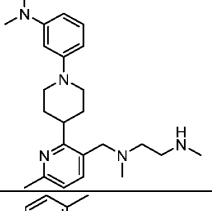
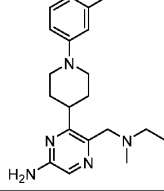
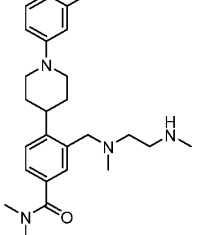
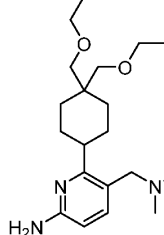
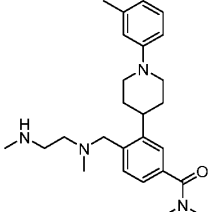
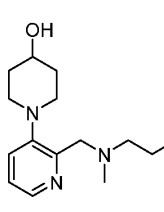
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P065		385.2	P258		432.4
P066		385.3	P259		421.3
P067		385.2	P260		278.9
P068		407.0	P261		408.3
P069		406.9	P262		369.4
P070		402.2	P263		362.2

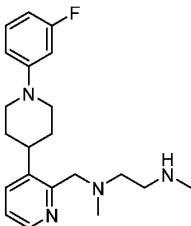
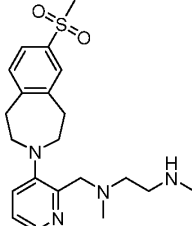
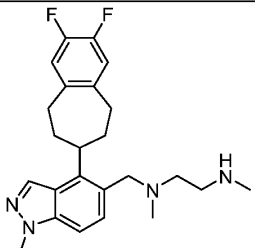
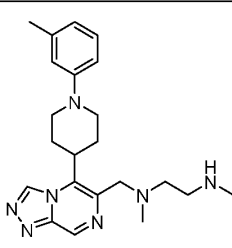
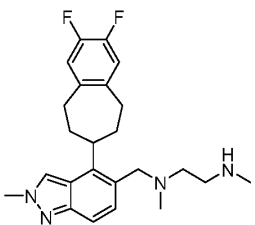
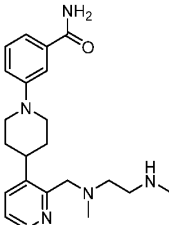
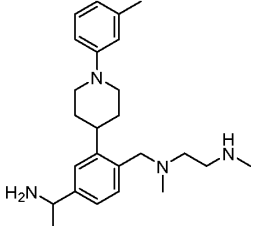
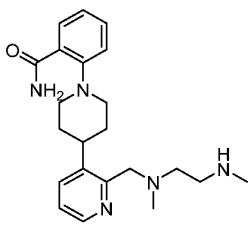
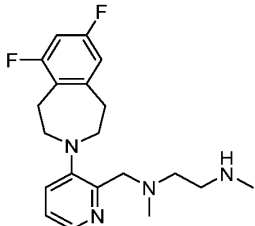
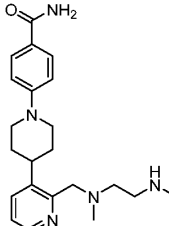
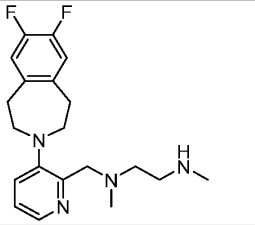
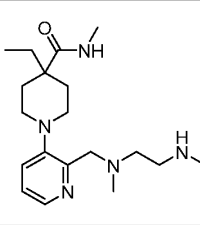
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P071		422.4	P264		
P072		387.3	P265		393.2
P073		387.3	P266		417.4
P074		367.4	P267		356.3
P075		324.3	P268		356.3
P076		414.3	P269		356.3

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
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
P082		410.0	P275		403.3

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
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
P088		393.4	P281		336.9

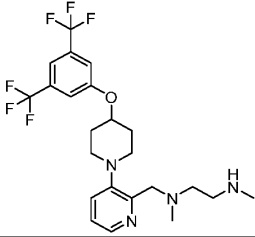
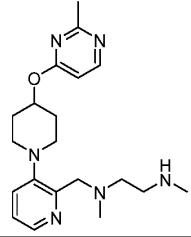
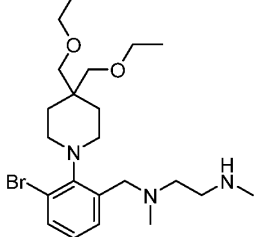
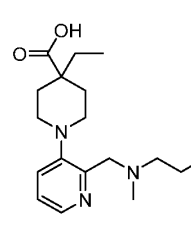
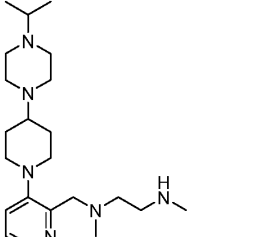
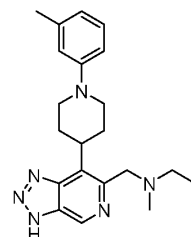
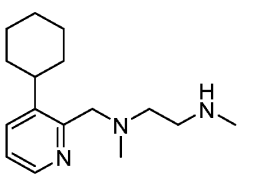
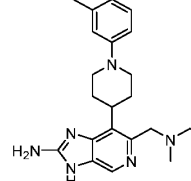
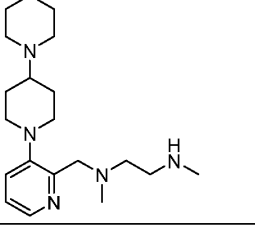
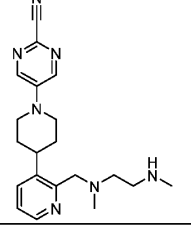
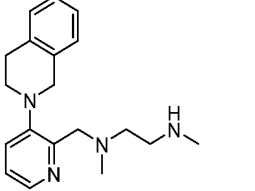
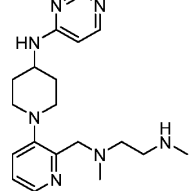
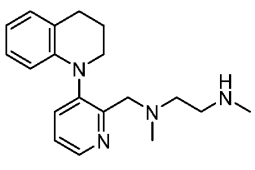
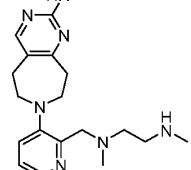
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P089		372.9	P282		
P090		353.3	P283		
P091		293.9	P284		417.0
P092		396.4	P285		383.3
P093		374.9	P286		370.3
P094		353.3	P287		341.3

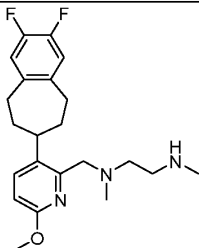
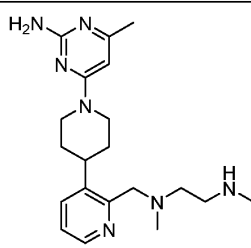
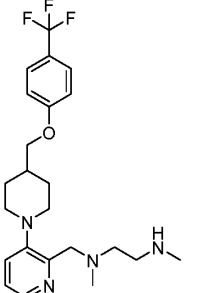
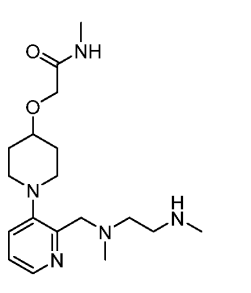
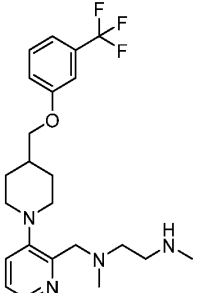
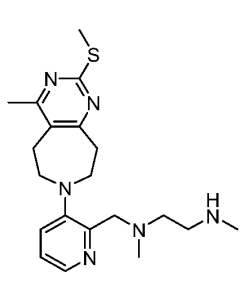
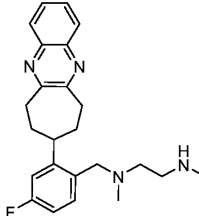
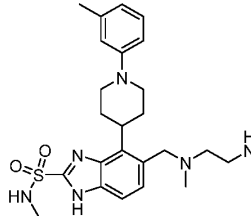
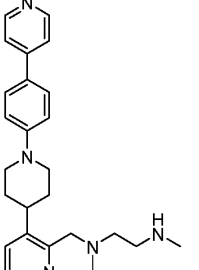
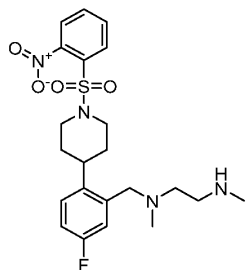
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P095		353.3	P288		341.3
P096		353.3	P289		341.3
P097		353.2	P290		340.9
P098		396.2	P291		341.2
P099		396.2	P292		369.2
P100		423.2	P293		393.3
P101		423.2	P294		279.3

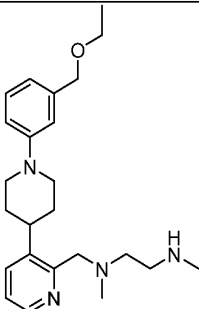
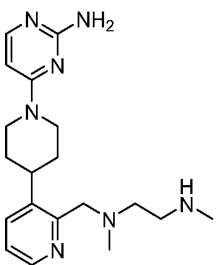
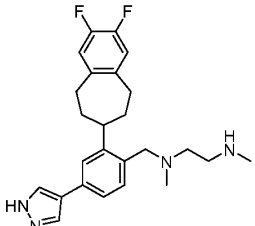
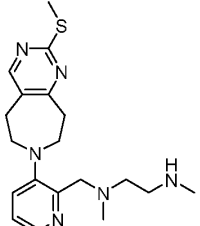
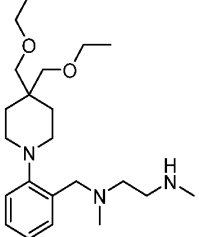
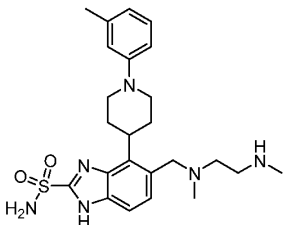
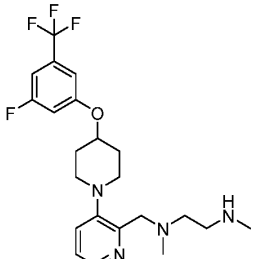
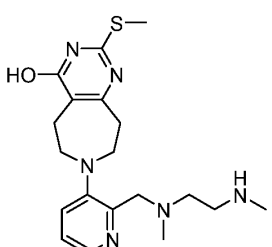
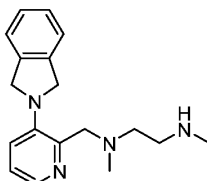
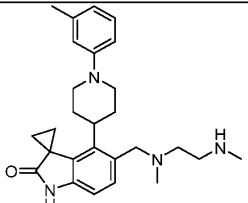
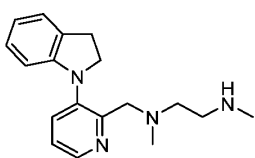
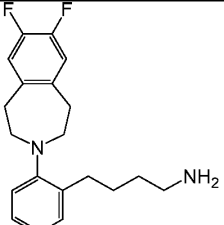
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P102		357.0	P295		403.2
P103		413.4	P296		
P104		413.3	P297		382.3
P105		395.3	P298		382.0
P106		361.0	P299		382.0
P107		361.2	P300		348.0

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
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
P114		377.2	P307		368.3

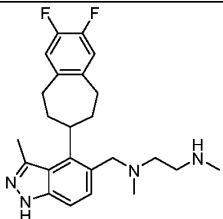
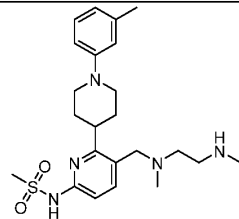
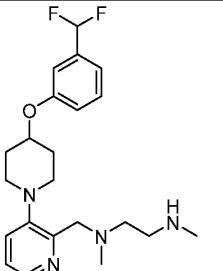
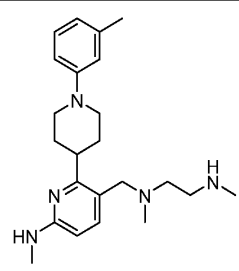
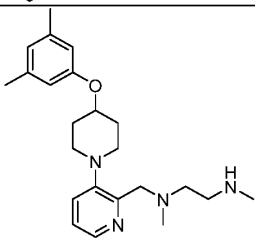
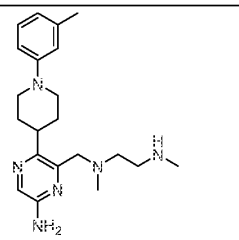
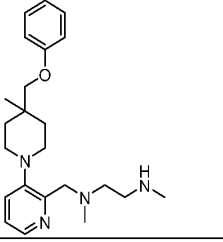
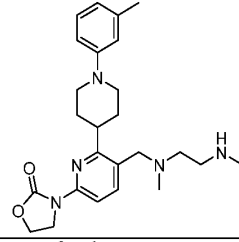
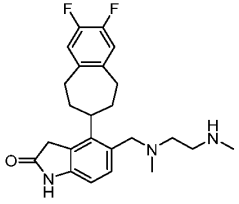
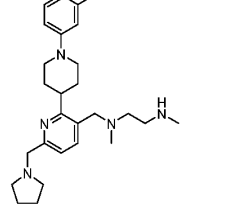
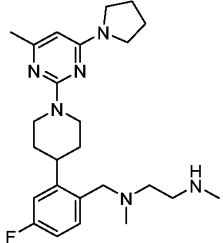
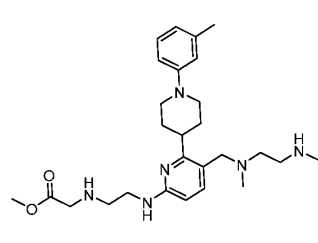
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P115		368.3	P308		
P116		368.3	P309		
P117		375.2	P310		
P118		325.3	P311		
P119		337.0	P312		
P120		345.3	P313		371.2

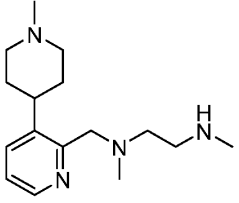
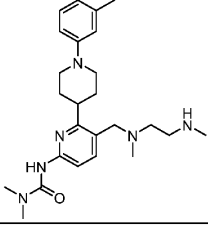
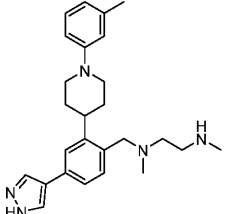
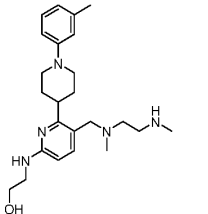
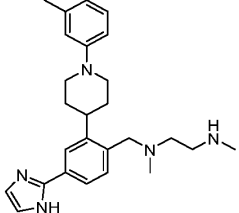
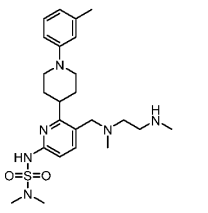
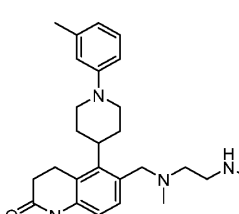
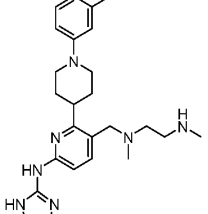
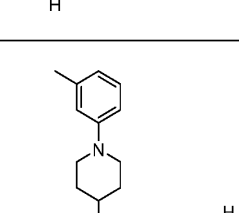
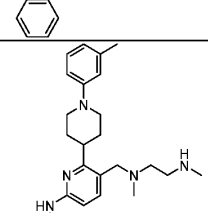
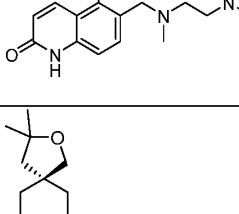
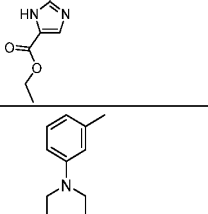
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P122		491.4	P314		371.3
P123		456.2	P315		335.0
P124		389.3	P316		
P125		262.3	P317		
P126		346.3	P318		366.0
P127		311.2	P319		356.3
P128		311.3	P320		356.2

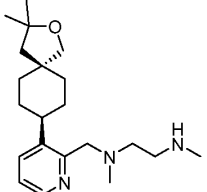
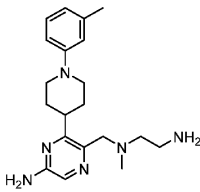
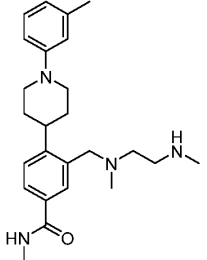
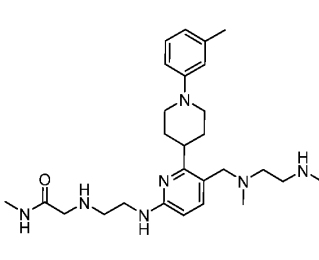
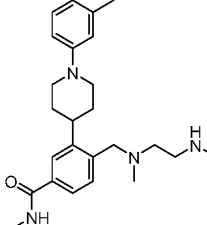
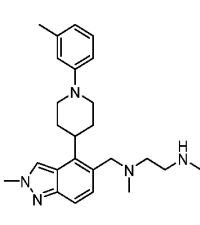
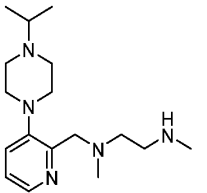
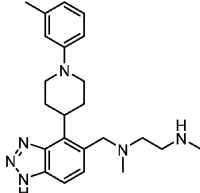
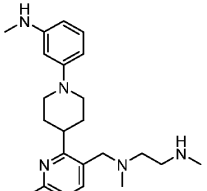
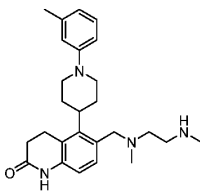
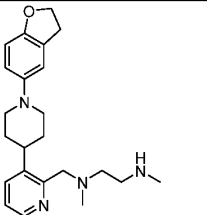
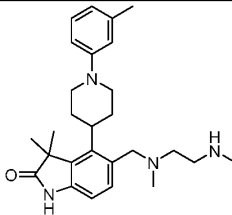
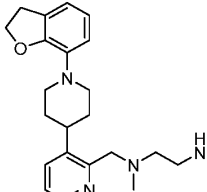
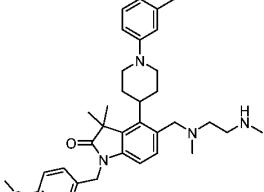
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P129		390.3	P321		370.3
P130		437.3	P322		350.4
P131		437.3	P323		387.0
P132		393.1	P324		
P133		416.0	P325		465.2

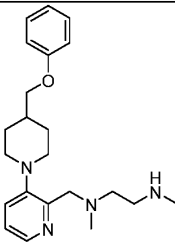
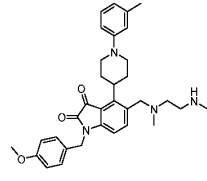
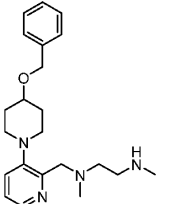
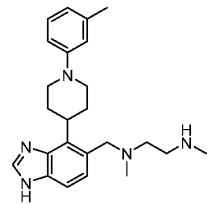
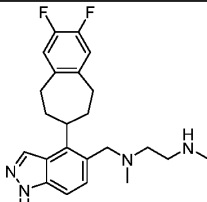
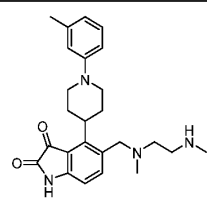
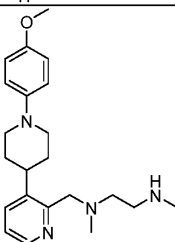
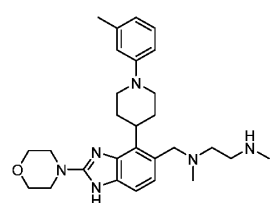
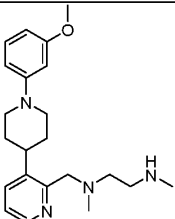
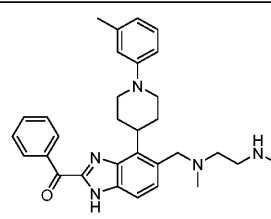
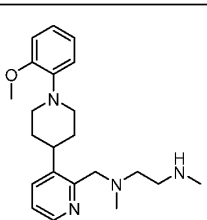
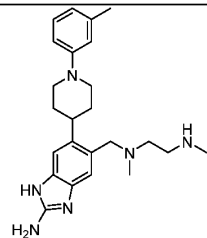
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P134		397.0	P326		356.2
P135		425.2	P327		373.4
P136		378.2	P328		
P137		441.3	P329		389.2
P138		297.2	P330		
P139		295.2	P350		331.1

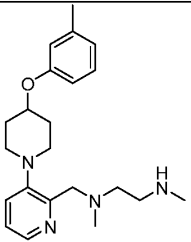
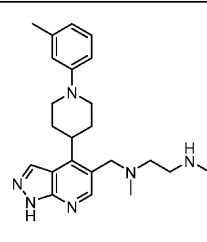
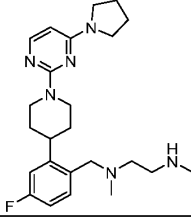
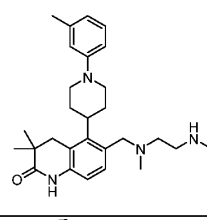
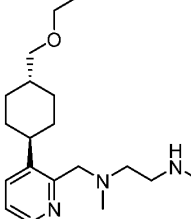
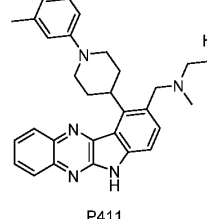
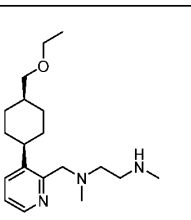
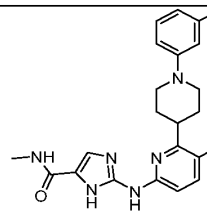
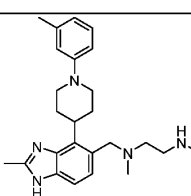
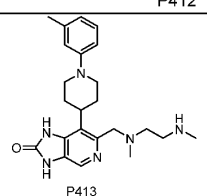
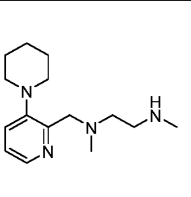
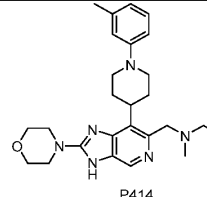
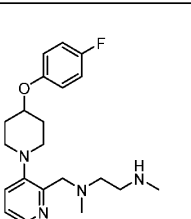
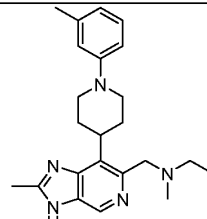
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P140		423.3	P351		374.2
P141		423.4	P352		383.4
P142		423.3	P353		425.3
P143		423.3	P354		462.3
P144		403.3	P355		434.3
P145		276.9	P356		446.4

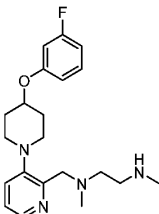
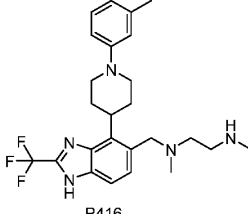
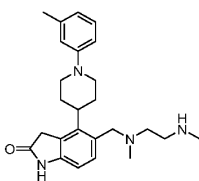
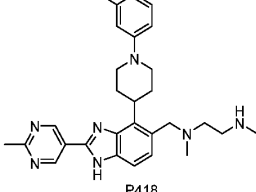
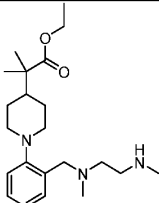
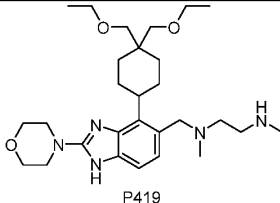
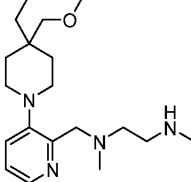
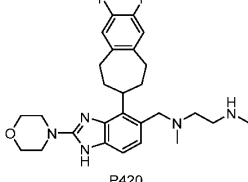
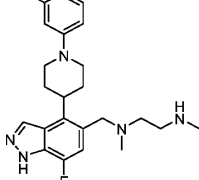
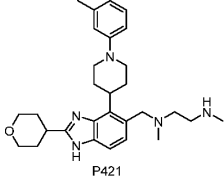
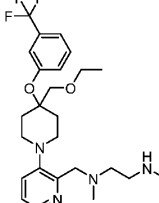
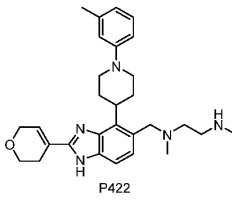
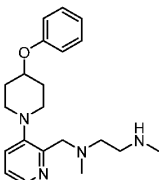
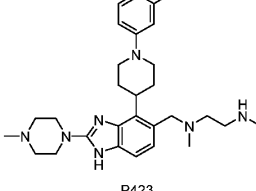
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P146		413.4	P357		446.3
P147		405.4	P358		382.3
P148		383.0	P359		369.2
P149		383.0	P360		438.2
P150			P361		436.4
P151		441.2	P362		483.3

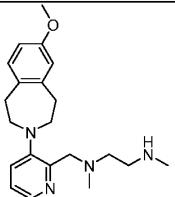
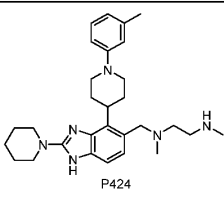
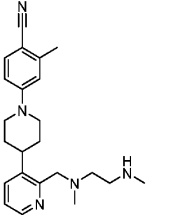
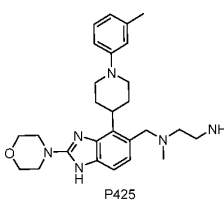
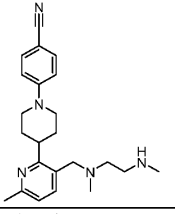
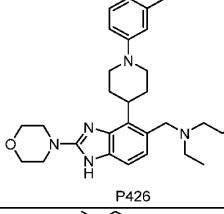
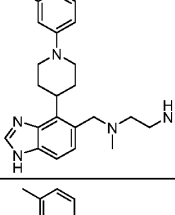
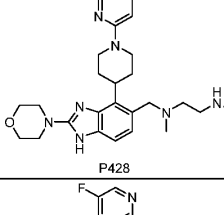
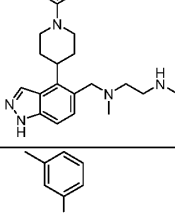
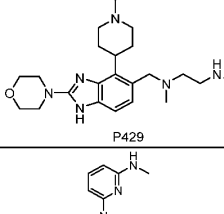
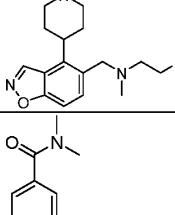
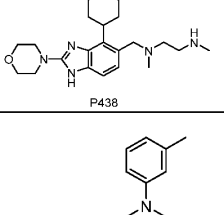
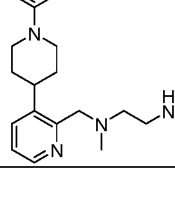
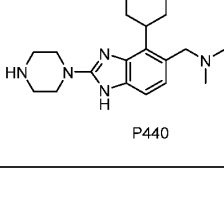
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P152		277.2	P363		439.4
P153		418.2	P364		412.3
P154		418.3	P365		475.4
P155		421.3	P366		484.3
P156			P367		506.5
P157		346.0	P368		383.3

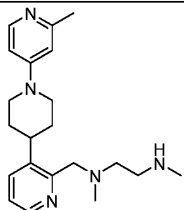
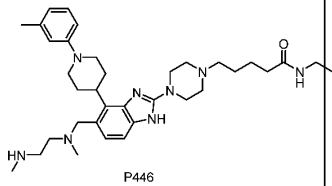
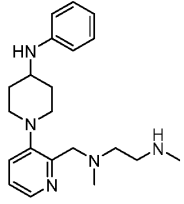
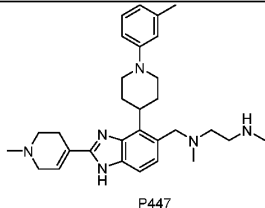
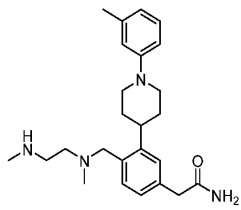
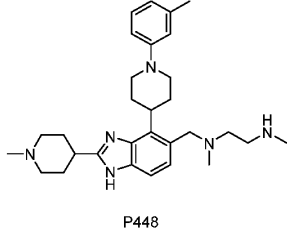
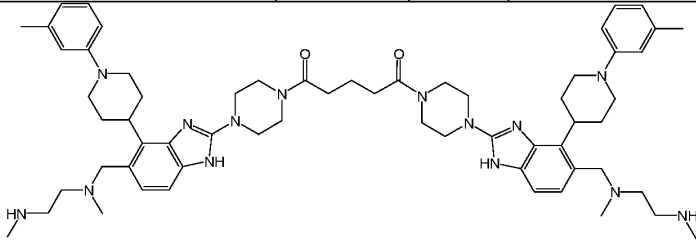
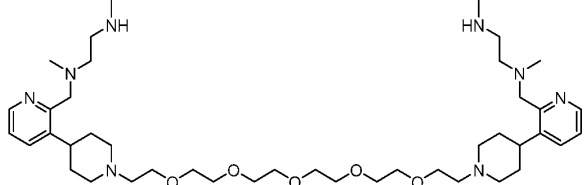
Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P158		346.1	P369		355.2
P159		409.3	P400		482.4
P160		409.2	P401		406.3
P161		306.3	P265		393.2
P162		382.2	P155		421.4
P163		381.3	P402		435.3
P164		381.2	P403		555.4

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P165		369.2	P404		541.3
P166		369.0	P189		392.4
P167		399.2	P405		421.3
P168		369.2	P406		477.3
P169		369.2	P407		496.4
P170		369.3	P408		407.2

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
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
P177		263.0	P414		478.3
P178		373.3	P415		407.3

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P179		372.9	P416		460.3
P180		407.3	P418		484.4
P181		377.1	P419		502.4
P182		349.0	P420		484.4
P183		410.3	P421		476.4
P184		481.1	P422		474.4
P185		355.3	P423		490.4

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
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
P191			P438		493.4
P192		410.3	P440		476.4

Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z	Patent_ ID	Structure	[M+H] ⁺ (ESI) m/z
P193		354.3	P446		603.4
P194		354.4	P447		487.3
P195		409.3	P448		489.4
P442					1047.7
P257					771.8

°

生物测试例

测试例 1 PRMT1 酶活测试方法

- PRMT1 酶活测试实验在当天制备的缓冲液中进行，该缓冲液由 10 mM Tris-HCl (pH = 8.0), 0.01% Tween-20 和 1 mM DTT 组成。用 100% DMSO 将化合物制备成 100X 反应中最终所需的最高抑制剂浓度，然后转移至 384 孔 Echo 板（符合 Echo 资格的 384 孔聚丙烯微板 2.0，透明，平底）中的一个孔中并依次用 100% DMSO 的 3 倍稀释液进行稀释在下一个孔中，依此类推，以 Precision 计总共 10 个浓度。将 100% DMSO 添加到两个空孔中，作为同一 384 孔 Echo 板中没有化合物对照孔和没有酶的对照孔。
- 通过 Echo 550 液体处理器将 250 nL 的化合物从 384 孔 Echo 板的每个孔转移到 384 孔测定板（384 孔聚丙烯储存微板）。对于有化合物和没有化合物的对照孔，将包含 PRMT1 酶的混合物（15 μL）添加到 384 孔测定板中。对于没有酶的对照孔，则改为添加

- 含有试验缓冲液的混合物 (15 μ L)。使化合物与 PRMT1 在室温下孵育 15 分钟, 然后加入含有 ^3H -SAM 和肽的混合物 (10 μ L) 以开始反应 (最终体积= 25 μ L)。组分的最终浓度如下: PRMT1 为 0.5 nM, ^3H -SAM 为 0.25 μ M, 肽为 0.1 μ M, DMSO 浓度为 1%。孵育 120 分钟后, 通过添加非放射性标记的 SAM (5 μ L) 至终浓度 125 μ M 终止测定, 这
- 5 将 ^3H -SAM 稀释至不再检测到其掺入肽底物的水平。然后将 384 孔测定板中的 25 μ L 反应液转移到 384 孔检测板 (链霉亲和素 FlashPlate HTS PLUS, 高容量, 384 孔) 中。在室温下, 使生物素化的肽结合至抗生蛋白链菌素表面至少 60 分钟。然后在 BioTek 洗板机中将 Flashplate 用 0.1% Tween-20 洗涤 3 次。在微孔板计数器 (MicroBeta2) 上读板, 以测量与检测板表面结合的 ^3H 标记的肽的量, 以每分钟计数 (cpm) 测量。
- 10 曲线拟合:
- 从 Reader 拷贝原始数据, 通过方程式 (1) 在 Excel 中计算抑制率数值, 方程式 (1): $\text{Inh \%} = (\text{CPMmax} - \text{CPMcmpd}) / (\text{CPMmax} - \text{CPMmin}) * 100$; Max 信号通过酶与底物作用得到, Min 信号通过底物得到。使用 Excel 中 45.4.0.8 版本 XLFit 插件通过方程式 (2) 拟合数据得到 IC50 值。方程式 (2): $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + ((\text{IC50}/X)^{\text{HillSlope}}))$, 其中, Y 代表抑制百分率, X 代表化合物浓度。
- 15

测试例 2:

Toledo 细胞增殖抑制实验方法

- A. 目的: 通过六天的细胞增殖实验来确定化合物对 Toledo 细胞的作用
- 20 B. 试剂和材料:
1. 细胞培养基: RPMI 1640 + 10% FBS
 2. 384 孔细胞培养板 (康宁, 货号#3764)
 3. 0.4% 台盼蓝染色液 (赛默飞, 货号#T10282)
 4. 细胞计数板 (赛默飞, 货号#C10228)
 - 25 5. 50ml 试剂储液器 (康宁, 货号#4870)
 6. 50ml 锥形无菌聚丙烯离心管 (赛默飞, 货号#339653)
 7. 自动细胞计数仪 (赛默飞, 货号# AMQAX1000)
 8. CellTiter-Glo 发光细胞活力检测试剂 (普洛麦格, 货号#G7572)
 9. SpectraMax i3x 多模式酶标仪 (美谷分子仪器, 货号#5024062)
 - 30 C. 实验方法
 1. 用移液管将细胞进行重悬
 2. 将 0.4% 台盼蓝染色液和 Toledo 细胞等比例混匀, 用自动细胞计数仪对细胞进行计数
 3. 将 Toledo 细胞稀释到最终浓度每个孔 2000 个细胞, 转移到 50ml 的试剂储液器
 - 35 中
 4. 将稀释好的 Toledo 细胞加入到 384 孔细胞培养板中, 每个孔 40 μ L
 5. 短暂离心沉降细胞
 6. 将细胞培养在 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 的细胞培养箱中
 7. 将 CellTiter-Glo 发光细胞活力检测试剂中的底物与溶液混匀
 - 40 8. 六天后从培养箱中取出 384 孔细胞培养板, 每个孔加入 20 μ L 配置好的 CellTiter-Glo 试剂
 9. 将 384 孔细胞培养板放在轨道振动器中混匀 30 分钟

10. 用 SpectraMax i3x 多模式酶标仪检测发光的信号

MV-4-11 细胞增殖抑制实验方法

- 5 与 Toledo 细胞增殖抑制实验方法类似，区别在于采用 MV-4-11 细胞，细胞培养基采用 IMDM + 10% FBS；实验方法第 3 步每孔细胞 250 个；

结果如下表中所示。其中，PRMT1 酶活实验结果：

A 代表 $IC_{50} < 50 \text{ nM}$;

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

10 C 代表 $IC_{50} \geq 500 \text{ nM}$

Toledo 与 MV-4-11 细胞增殖抑制实验结果：

A 代表 $IC_{50} < 1 \text{ uM}$;

B 代表 $1 \text{ uM} \leq IC_{50} < 5 \text{ uM}$;

C 代表 $IC_{50} \geq 5 \text{ uM}$

15 PRMT1 酶活测试和 Toledo、MV-4-11 细胞增殖抑制测试结果如下表中所示：

Patent_ ID	PRMT1 IC_{50}	Toledo 细 胞增殖抑 制 IC_{50}	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC_{50}	Patent_ ID	PRMT1 IC_{50}	Toledo 细胞增殖 抑制 IC_{50}	MV-4-11 细胞增殖 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		

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细 胞增殖抑 制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀
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	
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		

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细 胞增殖抑 制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀
P067	A	A		P258	A	A	
P068	A	B		P259	A	B	
P069	A	A		P260	A	B	
P070	A	A		P261			A
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	

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细 胞增殖抑 制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀
P105	A	A		P298	A	B	
P106	A	A		P299	A		
P107	A	A		P300	B	C	
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		

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细 胞增殖抑 制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀
P144	A	A		P365	B		
P145	A	B		P366	A		
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

Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细 胞增殖抑 制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	Patent_ ID	PRMT1 IC ₅₀	Toledo 细胞增殖 抑制 IC ₅₀	MV-4-11 细胞增殖 抑制 IC ₅₀
P185	A	A		P448			A
P186	A	A					

测试例 3 PRMT panel 选择性测试

PRMT1 的测试方法如测试例 1，PRMT5、PRMT7 测试与曲线拟合参考 PRMT1 测试与数据处理方法采用优化后参数进行。PRMT3 的测试方法如下：

5 PRMT3 实验方法：

这一实验在当天制备的缓冲液中进行测定，该缓冲液由 10 mM Tris-HCl (pH = 8.0)，0.01% Tween-20 和 1 mM DTT 组成。用 100% DMSO 将化合物制备成 100X 反应中最终所需的最高抑制剂浓度，然后转移至 384 孔 Echo 板（符合 Echo 资格的 384 孔聚丙烯微板 2.0，透明，平底）中的一个孔中并依次用 100% DMSO 的 3 倍稀释液进行稀释在下一个孔中，依此类推，以 Precision 计总共 10 个浓度。将 100% DMSO 添加到两个空孔中，作为同一 384 孔 Echo 板中没有化合物的对照孔和没有酶的对照孔。通过 Echo 550 液体处理器将 100 nL 的化合物从 384 孔 Echo 板的每个孔转移到 384 孔测定板（OptiPlate (384-well, white)）。对于有化合物的孔和没有化合物的对照孔，将包含 PRMT1 酶的混合物（5uL）添加到 384 孔测定板中。对于没有酶的对照孔，则改为添加含有试验缓冲液的混合物（5uL）。使化合物与 PRMT3 在室温下孵育 15 分钟，然后加入含有冷的 SAM 和肽的混合物（5uL）以开始反应（最终体积=10uL）。组分的最终浓度如下：PRMT3 为 0.1 nM，SAM 为 15 uM，肽为 0.05 uM，DMSO 浓度为 1%。室温孵育 60 分钟后，通过添加用 AlphaLISA 表观遗传学缓冲液稀释至终浓度 10ug/mL 的供体磁珠和受体磁珠（15uL）终止反应。将 384 孔测定板室温孵育 60min，接下来用 Alpha 模式 (Ex680/Em615) 的多模式读板机测定相对荧光单位（RFU）。

曲线拟合：从 Reader 拷贝原始数据，通过方程式（1）在 Excel 中计算抑制率数值。方程式(1): $\text{Inh \%} = (\text{RFU}_{\text{max}} - \text{RFU}_{\text{compd}}) / (\text{RFU}_{\text{max}} - \text{RFU}_{\text{min}}) * 100$ ，其中 Max 信号通过酶与底物作用得到，Min 信号通过底物得到。使用 Excel 中 45.4.0.8 版本 XLFit 插件通过方程式（2）拟合数据得到 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 代表化合物浓度。

PRMT4，PRMT6，PRMT8 测试与曲线拟合参考 PRMT3 测试与数据处理方法采用优化后参数进行。

下表中显示了 PRMT panel 选择性测试结果，其中 A 代表 IC₅₀ < 50 nM；

B 代表 50 nM ≤ IC₅₀ < 500 nM；

C 代表 IC₅₀ ≥ 10 uM

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

测试例 4 RKO in cell western 实验方法

将 RKO 以 20000 细胞/ml 的浓度种到多聚赖氨酸包被过的 96 孔板（Corning#3599）

中，每孔铺 2000 个细胞及 100 μ L 培养基。将 500nL 化合物加入 96 孔板中。3) 将 96 孔板放入 37 $^{\circ}$ C，5%二氧化碳恒温培养箱中培养 72 小时。三天后将 96 孔板从恒温培养箱中取出，每孔加入 100 μ L 8%多聚甲醛溶液，室温放置 15 分钟。15 分钟，甩出板中液体，并用磷酸盐缓冲液（1*PBS）清洗三次。甩出板中液体，加入 200 μ L 破膜缓冲液（PBS 中加入 0.1%（v/v）吐温-20），在摇床上孵育 30 分钟。半个小时后甩出板中液体，加入封闭缓冲液，在室温摇晃孵育两个小时。之后甩干板中液体，将含一抗的封闭液（MMA 一抗，CST#8711S，1：1000 v/v）加入 96 孔板中，4 $^{\circ}$ C摇晃过夜孵育。第二天用清洗液（PBS 中加入 0.05%（v/v）吐温-20）清洗三次，加入含二抗的封闭液（山羊抗兔 IgG(H+L) Invitrogen#31460，1：10000 v/v），室温孵育两个小时。之后用清洗液清洗 96 孔板四次。将 TMB 混合液加入 96 孔板中，室温摇晃孵育 15 分钟。之后，加入反应终止液，用酶标仪读取 OD450nm。用清洗液清洗三次，加入 50 μ L 健那绿染液，室温摇晃孵育 15 分钟。清水清洗十次至无色残留，每孔加入 200 μ L 0.5M 盐酸溶液，室温孵育 10 分钟。使用 Flexstation 在 OD595nm 处读值。

计算：
15 首先计算每个孔的比值 OD450/OD595
每块板有 6 个 DMSO 阴性对照组（ZPE）和 6 个 10 μ M 的阳性对照组（HPE），用对照组比值的平均值来确定每个测试孔的激活百分比。待测化合物用 DMSO 进行三倍稀释，一共 8 个浓度点，起始浓度 5 μ M。每个测试孔的激活百分比的计算公式：
激活百分比 = 100 - [(HPE 比值-某一孔比值)/(HPE 比值-ZPE 比值)]*100

20

表 4 RKO ICW 实验结果

A 代表 EC30 <250 nM

B 代表 250 nM <= EC30 <2500 nM

C 代表 EC30>2500 nM

Patent ID	RKO ICW EC30	Patent ID	RKO ICW EC30
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

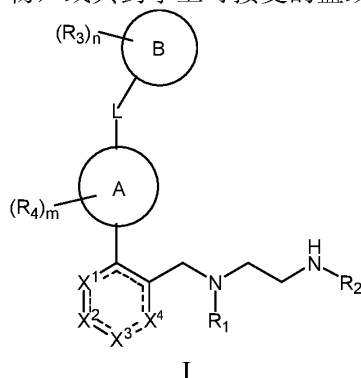
Patent_ID	RKO ICW_EC30	Patent_ID	RKO ICW_EC30
P050	B	P167	A
P051	B	P170	B
P052	B	P171	B
P053	B	P179	B
P054	A	P184	C
P056	B	P185	B
P057	B	P186	B
P069	B	P187	A
P074	B	P198	A
P075	B	P202	B
P078	A	P206	B
P079	A	P207	A
P080	B	P208	B
P081	A	P225	A
P083	A	P226	A
P085	A	P236	B
P088	B	P240	B
P089	A	P243	B
P094	A	P250	B
P095	A	P251	B
P106	B	P252	B
P107	B	P258	A
P112	B	P323	C
P114	A	P325	B

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

5

权 利 要 求

1、一种如下式 I 所示的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物：



X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地选自下组：CR、NR 或 N；虚线为化学键或无；

A 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元杂环；

B 环选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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 元杂芳环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元的杂环、取代或未取代的 $-C_1$ - C_6 烷基-6-10 元芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 碳环、取代或未取代的 C_2 - C_{10} 酰基、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 酰胺基、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-；

m 和 n 各自独立地选自下组：0、1、2、3、4、5 或 6；

L 选自下组：化学键，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；

p 选自下组：1、2 或 3；

R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：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 环烷基；

R^3 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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 烷基胺基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、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} 碳环、取代或未取代的 C_2 - C_{10} 酰基、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 酰胺基、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 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-7 元的杂环、取代或未取代的 $-C_1$ -

C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-;

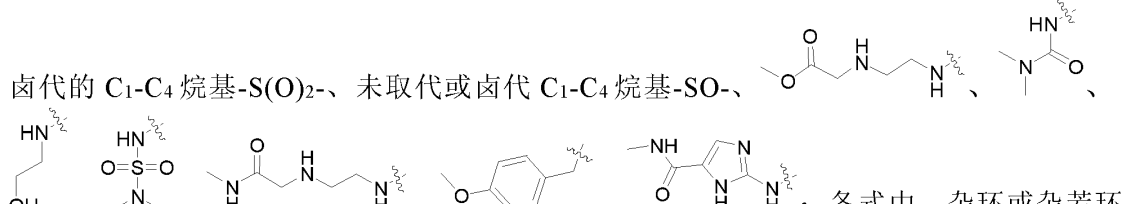
- 5 或两个位于相邻环原子上的 R 与其相连的环原子共同构成取代或未取代的 5-11 元碳环或杂环, 所述的环为部分不饱和或饱和的; 较佳地, 所述的碳环或杂环为 5-9 元碳环或杂环, 更优选为 5-7 元碳环或杂环(所述的碳环或杂环为饱和、部分不饱和或芳香性的);

- R⁴ 为选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-;

或两个位于相同或相邻环原子上的 R⁴ 与其相连的环原子共同构成取代或未取代的 3-11 元碳环或杂环, 所述的环为部分不饱和环、饱和环或芳香性环;

- R⁶ 为选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、酰基磺酰基、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;

- 除非特别说明, 上述各式中, 所述的取代指对应基团上的氢原子被一个或多个选自下组的取代基所取代: 氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、苄基、氧(=O)、C₁-C₁₂ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 醛基、氨基、C₁-C₆ 酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₁-C₆ 烷基-磺酰胺基、C₁-C₆ 烷基-脲基、C₁-C₆ 烷基-S-、C₆-C₁₀ 芳基、五元或六元杂芳基、五元或六元非芳香性杂环基、五元或六元非芳香性杂环基-(CH₂)-、-O-(C₆-C₁₀ 芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)、-NH-(C₆-C₁₀ 芳基)、-NH-(五元或六元杂芳基)、C₁-C₁₂ 烷氨基羰基、未取代或卤代的 C₂-C₁₀ 酰基、磺酰基(-SO₂-OH)、磺酰胺基(-SO₂-NH₂)、磷酰基(-PO₃-OH)、未取代或

- 30 卤代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、未取代或卤代 C₁-C₄ 烷基-SO-、; 各式中, 杂环或杂芳环中具有 1-3 个选自下组的杂原子: N、S 或 O; 各个芳基、杂芳基、杂环基可以各自独立地被 1-3 个选自下组的取代基取代: 氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基。

- 2、如权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或氘代产物, 其特征在于, 35 所述的 R³ 为选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的

C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、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-；和/或

- R 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、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-；或两个位于相邻环原子上的 R 与其相连的碳原子共同构成取代或未取代的 5-9 元碳环或杂环，所述的环为部分不饱和、饱和或芳香性的；和/或

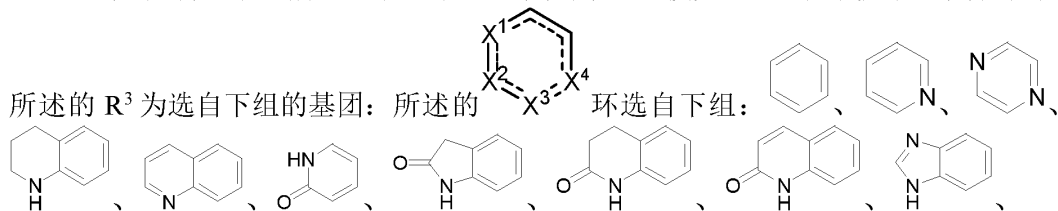
- 3、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的 B 环选自下组：H，或取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-10 元杂芳环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环。

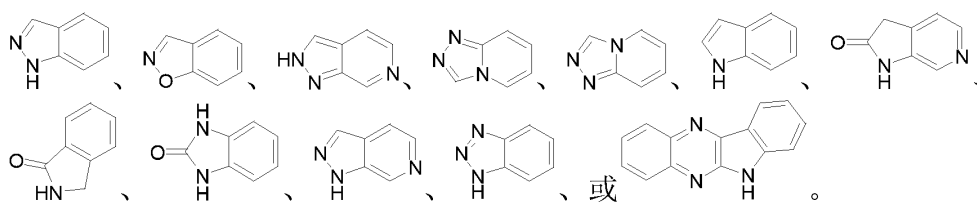
- 4、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的 R³ 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-；和/或

- R 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；或两个位于相邻环原子上的 R 与其相连的环原子共同构成取代或未取代的 5-7 元碳环或杂环；和/或

- R⁴ 为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、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-；或两个位于相邻环原子上的 R⁴ 与其相连的碳原子共同构成取代或未取代的 5-9 元碳环或杂环，所述的环为部分不饱和或饱和的。

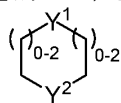
- 5、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，





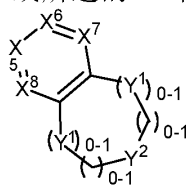
- 6、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的 B 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、
5 取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环。

7、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的 A 环选自下组：



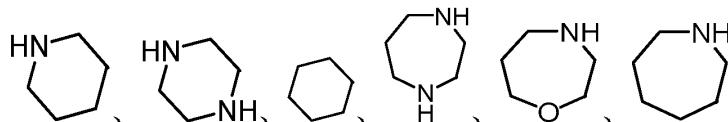
- 10 其中，Y¹ 和 Y² 各自独立地选自下组：CHR⁶ 或 NR⁶；0-2 指碳原子数可以为 0、1 或 2；且所述的 L-B 结构可以位于 Y¹、Y² 或其他环原子上（优选位于 Y¹、Y² 上）；

或所述的 A 环与 2 个 R⁴ 共同构成选自下组的基团：



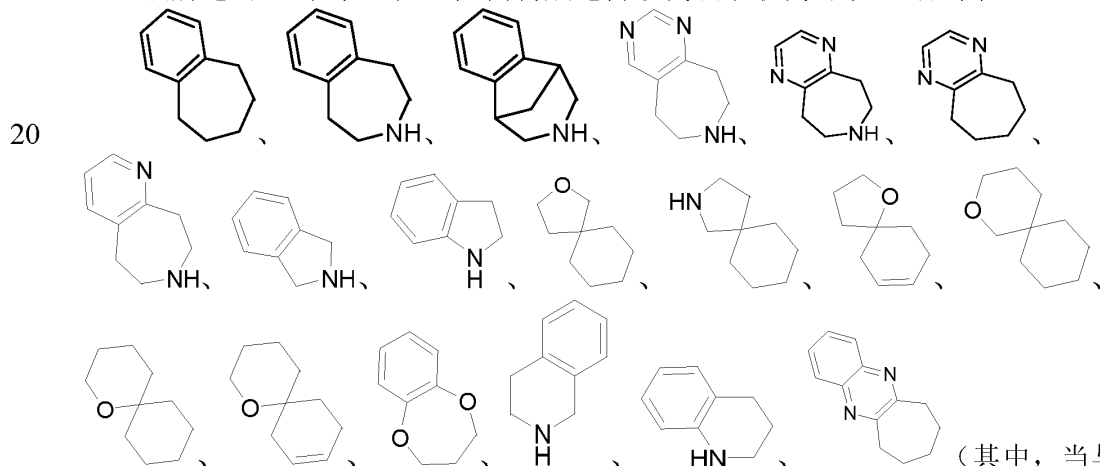
- 15 其中，Y¹ 和 Y² 各自独立地选自下组：CHR⁶、O 或 NR⁶；X⁵、X⁶、X⁷ 和 X⁸ 各自独立地选自下组：CR⁶ 或 N。

8、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的 R³ 为选自下组的基团：所述的 A 环为取代或未取代的选自下组的基团：



（其中，当与其他结构片段或者取代基相连的连接位点为 NH 时，NH 上的氢原子失去从而形成连接位点）；

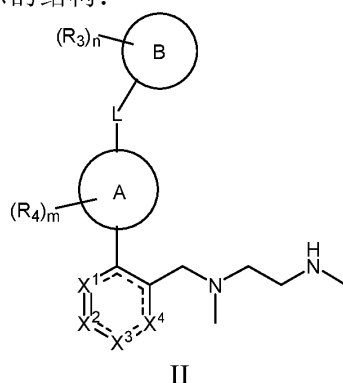
或所述的 A 环与 2 个 R⁴ 共同构成选自取代或未取代的下组的基团：



（其中，当与其他结构片段或者取代基相连的连接位点为 NH 时，NH 上的氢原子失去从而形成连接位

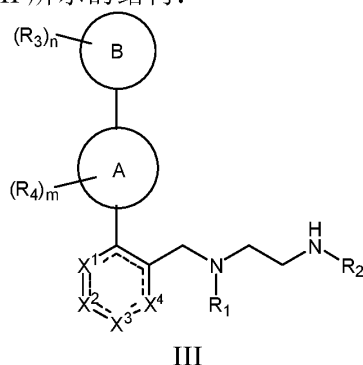
点)。

9、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 II 所示的结构：



5

10、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 III 所示的结构：



10

其中，

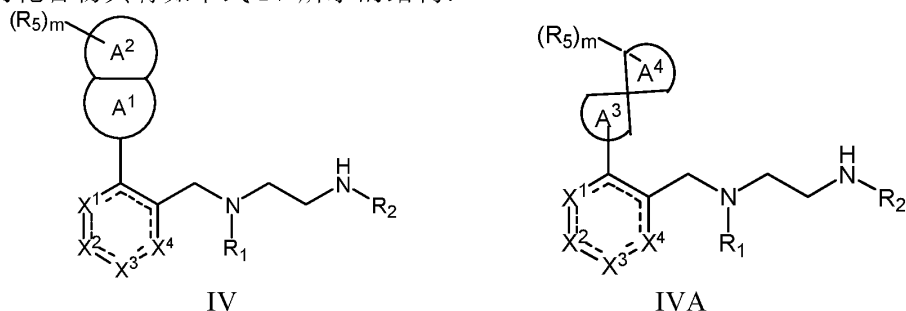
A 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元杂环；

15 B 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环；

20 较佳地，R³为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、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-；

25 较佳地，R⁴为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、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-。

11、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 IV 所示的结构：



5 其中，

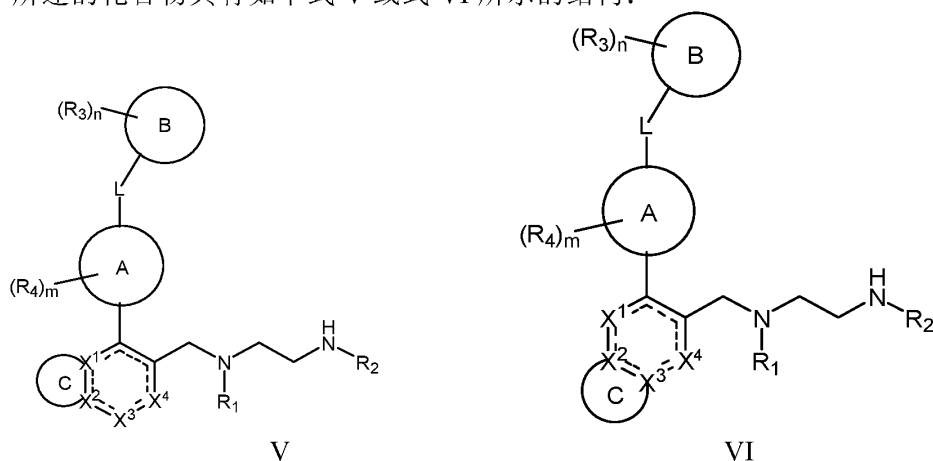
A¹ 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-8 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-8 元杂环；

A² 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环；且 A² 环和 A¹ 环耦合；

A³ 环和 A⁴ 环各自独立地选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-8 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 3-8 元杂环；

m 为 0、1、2、3 或 4；R⁵ 选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基或杂芳氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳胺基或杂芳胺基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基-苯基、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-；且 R⁵ 可以位于 A¹ 环、A² 环、A³ 环或 A⁴ 环上。

20 12、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 V 或式 VI 所示的结构：



25 其中，C 环为取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-7 元杂环基、或取代或未取代的 5-6 元杂芳基；

A 环选自下组：取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 5-6 元碳环、取代或未取代的饱和或部分不饱和（非芳香）的 4-8 元杂环；

B 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环；

- 5 较佳地，R³为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、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-；

- 10 较佳地，R⁴为选自下组的基团：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、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、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、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-。

- 15 13、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物为实施例 P1-P448 中任一化合物。

14、一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物含有治疗有效量的如权利要求 1 所述的式 I 化合物、或其可药用的盐，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

- 20 15、如权利要求 1 所述的式 I 化合物、或其可药用盐在制备治疗或预防与 PRMT 相关的疾病的药物组合物中的用途；较佳地，所述的 PRMT 为 I 型 PRMT。