

一种苯并呋喃衍生物的制备方法

本申请要求申请日为 2021 年 10 月 15 日的中国专利申请 2021112061010 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

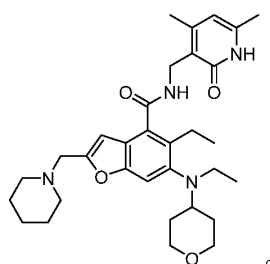
本公开涉及一种苯并呋喃衍生物的制备方法，属于制药领域。

背景技术

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤，根据瘤细胞分为非霍奇金淋巴瘤(NHL)和霍奇金淋巴瘤(HL)两类，在亚洲，90%患者为 NHL，病理上主要是分化程度不同的淋巴细胞、组织细胞或网状细胞，根据 NHL 的自然病程，可以归为三大临床类型，即高度侵袭性、侵袭性和惰性淋巴瘤；根据不同的淋巴细胞起源，可以分为 B 细胞、T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞淋巴瘤，其中 B 细胞的主要职能是分泌各种抗体帮助人体抵御各种外来的侵入。

EZH2 基因编码的组蛋白甲基转移酶是多梳蛋白抑制性复合体 2(PRC2)的催化组分。与正常组织相比，EZH2 水平在癌组织异常升高，而在癌症晚期或不良预后中，EZH2 的表达水平最高。在一些癌症类型中，EZH2 表达过剩与 EZH2 基因的扩增同时发生。大量 si/shRNA 实验研究发现在肿瘤细胞系中减少 EZH2 表达，可抑制肿瘤细胞的增殖，迁移和侵袭或血管生成，并导致细胞凋亡。

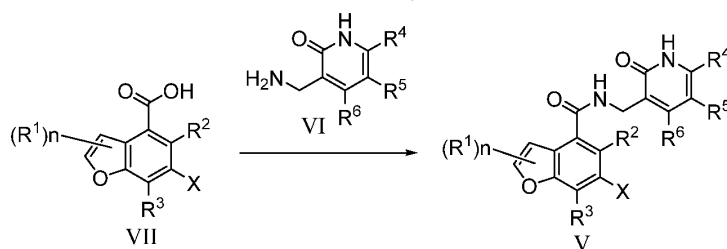
WO2017084494A 中提供了一种 EZH2 抑制剂，结构如下所示，



WO2019091450A 也公开了一种前述化合物的制备方法，鉴于简化制备工艺、降低生产成本的考虑，本公开提供了一种该化合物可药用盐的新的制备方法。

发明内容

本公开提供一种式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括式 VI 所示化合物与式 VII 示化合物反应的步骤，



其中，

R^1 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^A 取代；所述的 R^A 选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基任选被一个或多个 R^B 取代；所述的 R^B 选自卤素、羟基、氰基、氨基、

硝基;

n 选自 1 或 2;

X 选自卤素。

可选的实施方案中,所述的式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法,其中式 VI 所示化合物与式 VII 所示化合物在缩合剂作用下反应。

可选的实施方案中,所述缩合剂选自 N,N-碳酰二咪唑(CDI)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、4-吡咯烷基吡啶(4-PPY)、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(HOAT)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)。

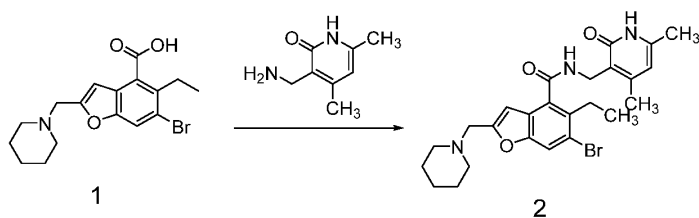
可选的实施方案中,所述缩合剂选自 EDCI 和 HOBT 的组合。

可选的实施方案中,式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法,在碱性环境下反应。

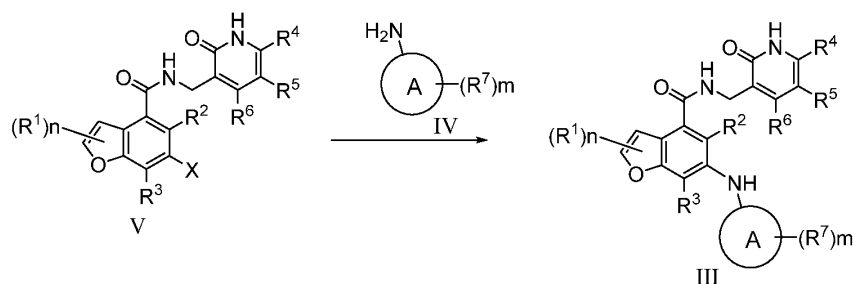
可选的实施方案中,式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法,提供碱性环境的物质选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

可选的实施方案中,本公开中式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法,反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或二氯甲烷。

可选的实施方案中,所述的式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法,包括化合物 1 与 3-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮反应得到化合物 2 的步骤,



本公开另一方面提供一种式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括式 V 所示化合物与式 IV 所示化合物反应的步骤，



其中，

环 A 选自环烷基、杂环烷基；

R^7 选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一个或多个 R^c 取代，所述的 R^c 选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

m 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 分别如式 V 所示化合物中定义。

可选的实施方案中，式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法中式 V 所示化合物与式 IV 所示化合物在钯催化剂和膦配体催化剂作用下反应。

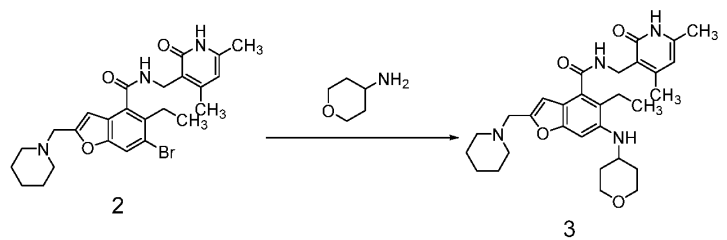
可选的实施方案中钯催化剂为双(二亚苄基丙酮)钯 ($\text{Pd}(\text{dba})_2$)。

可选的实施方案中，膦配体催化剂为 R-(+)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘 (BINAP)。

可选的实施方案中，式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，在碱性环境下反应。

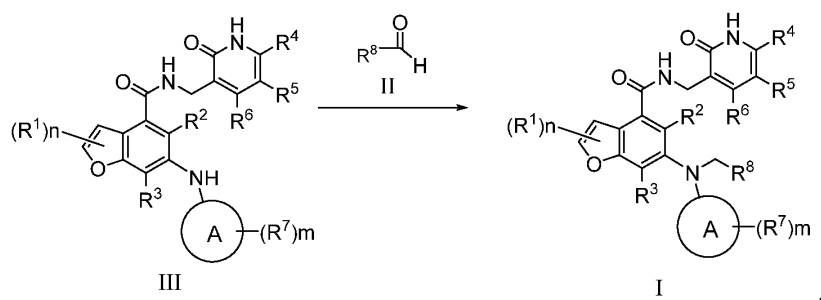
可选的实施方案中，式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，提供碱性环境的物质选自叔丁醇钾 (tBuOK) 和/或叔丁醇钠 (tBuONa)。

可选的实施方案中，式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括化合物 2 与 4-氨基四氢吡喃反应得到化合物 3 的步骤，



可选的实施方案中，本公开提供式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，进一步包括前述的式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法中的步骤。

本公开另一方面提供一种式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括式 III 所示化合物与式 II 所示化合物反应的步骤，



其中，

R^8 为烷基；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、环 A、n 及 m 分别如式 III 所示化合物中定义。

可选的实施方案中，式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法在弱酸环境下反应。

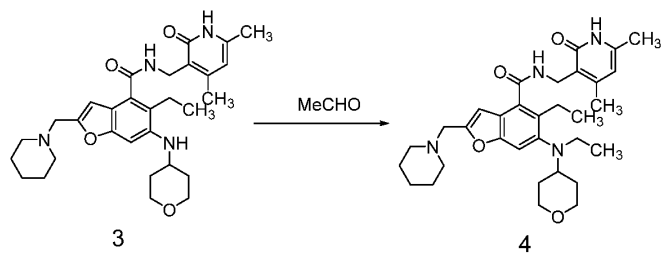
可选的实施方案中，式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，所述的弱酸环境由醋酸提供。

可选的实施方案中，式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，

式 III 所示化合物与式 II 所示化合物在还原剂作用下反应。

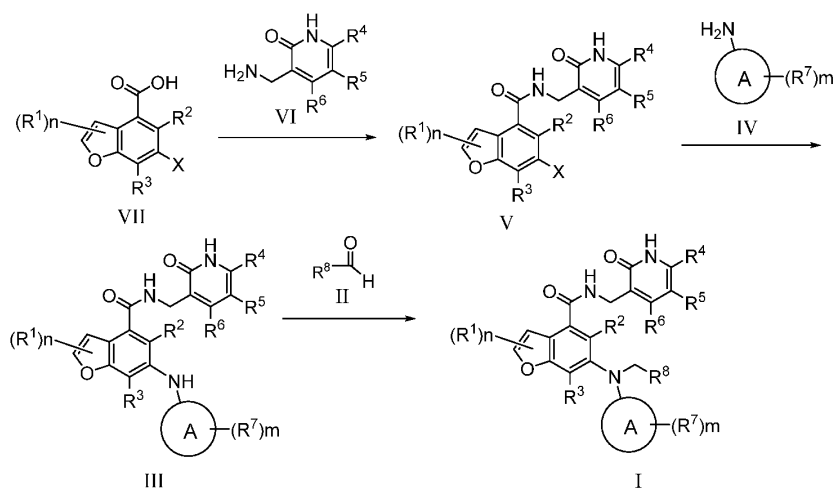
可选的实施方案中，所述的还原剂选自硼氢化钠或氰基硼氢化钠。

可选的实施方案中，式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括化合物 3 与乙醛反应得到化合物 4 的步骤，



可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，进一步包括前述的式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法中的步骤，和/或前述的式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法中的步骤。

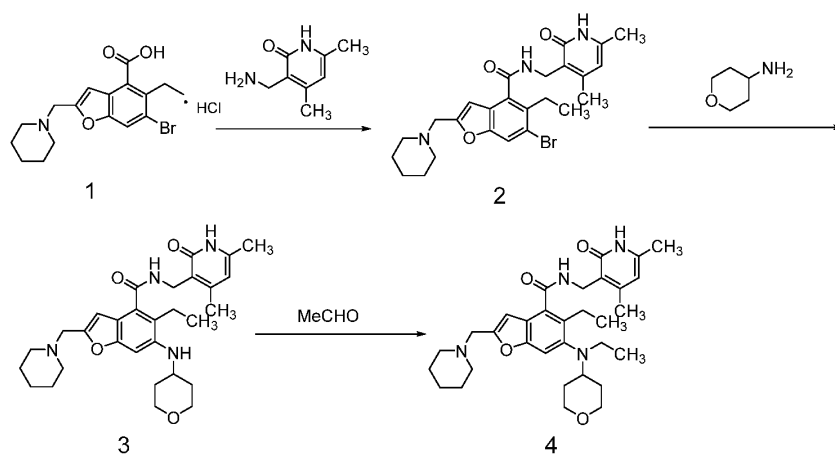
可选的实施方案中，本公开提供一种式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括如下步骤，



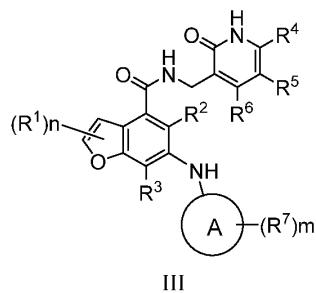
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、环 A、n 及 m 分别如前所述。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示化合物或其药学上可接受盐

的制备方法，包含以下步骤：

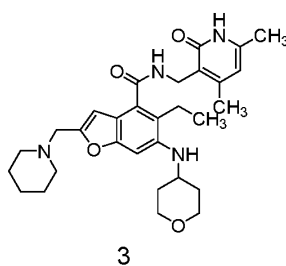


本公开另一方面，提供一种式 III 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

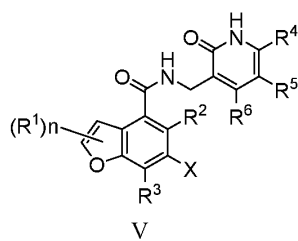


其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、环 A、n 及 m 分别如前所述。

可选的实施方案中，本公开提供的式 III 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其为

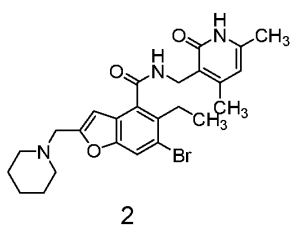


本公开另一方面，提供一种式 V 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 及 m 分别如前所述。

可选的实施方案中，本公开提供的式 V 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其为



发明的详细说明

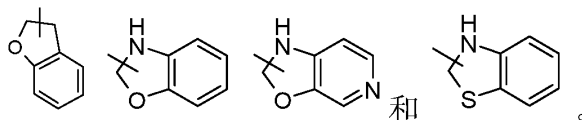
除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、正己基、正辛基、正庚基、异辛基、癸基、十一烷基、十二烷基及其各种支链异构体等。

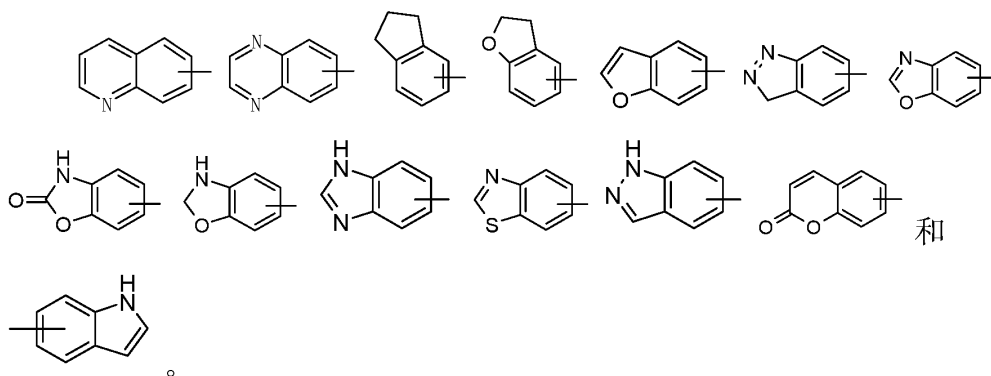
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，优选包含 3 至 10 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“杂环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个环原子，其中 1-4 是杂原子；更优选包含 5 至 6 个环原子，其中 1-3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

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

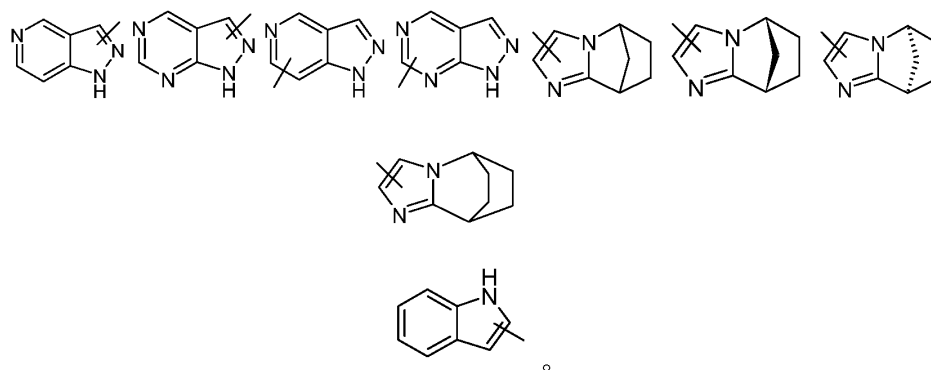


术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地任选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、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，其非限制性实例包括：



术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。术语“羟基”指-OH 基团。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

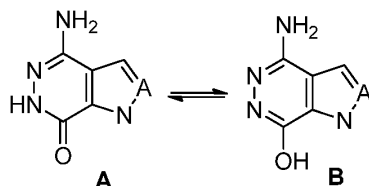
术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”指=O。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“/”或“\”，或者同时包含“/”和“\”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中，键“//”并未指定构型，即可以为Z构型或E构型，或者同时包含两种构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的A和B之间。



本公开中的所有化合物可以被画成A型或B型。所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开所述的可药用盐包括但不限于溶剂合物，所述的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、正丙醇、2-丁酮、丙二醇单甲醚、正庚烷、环己烷、正己烷。

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

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多5个，更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确

定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如, 具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物, 以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药, 利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。本公开所述纯度或含量通过 HPLC 检测确定的, 化合物表征数据是通过对核磁共振图谱的解析获得; 本公开所用试剂可以通过商业途径购得。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本公开, 本公开的实施例仅用于说明本公开的技术方案, 本公开的实质和范围并不局限于此。

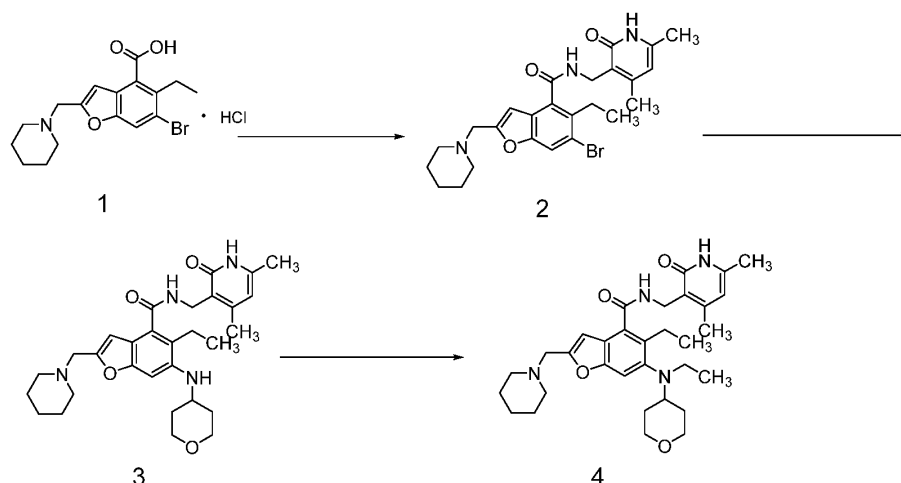
本公开化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(移 R 以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6), 氘代氯仿($CDCl_3$), 氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd(ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用 WATER e2695-2489 高效液相色谱仪。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 BEPHARM 等公司。

实施例 1 化合物 4 的制备



步骤 1. 化合物 2 的合成

在反应瓶中依次加入 DMF 4 L、式 1 化合物 500g, DIPEA 800g, 搅拌之后依次加入 HOBt 335.5 g, EDCI 476 g, 3-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 257.5 g, 之后补加 1L DMF。加热升温至内温 40°C, 搅拌反应至完全, 加水析出固体, 打浆后甩滤, 水洗, 干燥后得式 2 化合物 (580 g), 收率 94%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.74 (t, $J = 4.8$, 1H), 7.99 (d, $J = 0.4$, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40-4.52 (m, 2H), 4.43-4.42 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 2.0$, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.6$, 3H) ppm。

LCMS (m/z): 500.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2. 化合物 3 的合成

称取 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 0.46g 和 BINAP 2.0g, 混合均匀后加入反应瓶中。再依次加入式 2 化合物 20.0 g, $t\text{BuONa}$ 11.52 g, $t\text{BuOLi}$ 3.2 g, 真空- N_2 置换, N_2 保护下加入 200 mL 1,4-二氧六环, 之后加入 4-氨基四氢吡喃 8.08g, 搅拌下升温至 100°C 回流反应 24 小时至反应完全, 开始后处理。

反应液加水淬灭，用 DCM 洗涤水相，弃去有机相，保留水相。之后向水相中加入 DCM 萃取，弃去水相，保留有机相。向其中加入 NaHSO₃ 水溶液，内温升至 30-40℃ 搅拌 1 小时，静置分液，分出有机相。干燥，抽滤，旋干，即得式 3 化合物粗品。

加入 MTBE，搅拌，回流，打浆。之后加入正庚烷，降温析晶，母液甩滤，滤饼用正庚烷淋洗，干燥后得式 3 化合物（17.3 g），收率 83%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.80 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 5.6, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.0, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.62 (dd, *J* = 7.6, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 5H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.19-1.15 (m, 3H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 3H) ppm。

LCMS (*m/z*): 521.05 [M+H]⁺。

步骤 3. 化合物 4 的合成

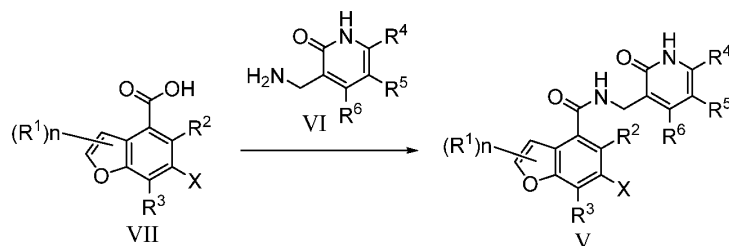
在反应瓶中加入 50 mL DCM，搅拌下加入式 3 化合物 5.0 g，溶解后降至 0-10℃，依次加入乙醛 2.11 g，乙酸 0.576 g，下搅拌 0.5 小时，之后加入醋酸硼氢化钠 6.31 kg，N₂ 保护下缓慢升至 25℃ 反应 18 小时至反应完全，反应液加入水，NaOH，分液，饱和碳酸氢钠洗涤，干燥，过滤，旋干。往瓶中加入甲基叔丁基醚，搅拌溶清，加热回流，滴加正庚烷，降温析晶，过滤后即得式 4 化合物粗品（5.0 g），收率 95%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.98 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 5.2, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.6, 2H), 3.94 (d, *J* = 10.8, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.28 (t, *J* = 10.4, 2H), 3.05 (dd, *J* = 6.8, 2H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.43-2.39 (m, 7H), 2.17-2.10 (m, 3H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.55 (s, 4H), 1.37 (s, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.8, 3H) ppm。

LCMS (*m/z*): 549.25 [M+H]⁺。

权利要求

1. 一种式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括式 VI 所示化合物与式 VII 示化合物反应的步骤，



其中，

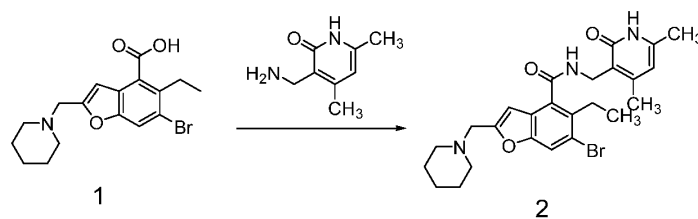
R^1 相同或不同，各自独立地选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基，所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^A 取代；所述的 R^A 选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基任选被一个或多个 R^B 取代；所述的 R^B 选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基；

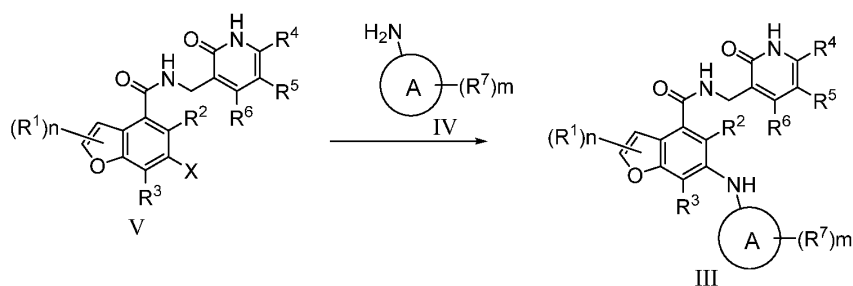
n 选自 1 或 2；

X 选自卤素。

2. 根据权利要求 1 所述的式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括化合物 1 与 3-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮反应得到化合物 2 的步骤，



3. 一种式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括式 V 所示化合物与式 IV 所示化合物反应的步骤，



其中，

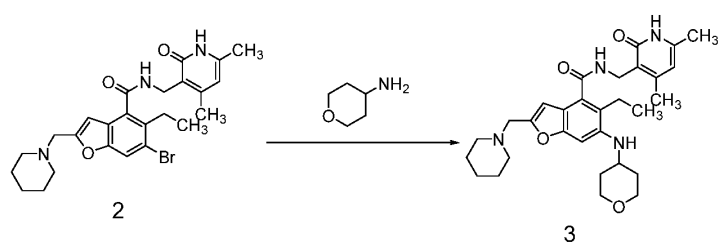
环 A 选自环烷基、杂环烷基；

R^7 选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选被一个或多个 R^c 取代，所述的 R^c 选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、硝基、羟基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

m 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

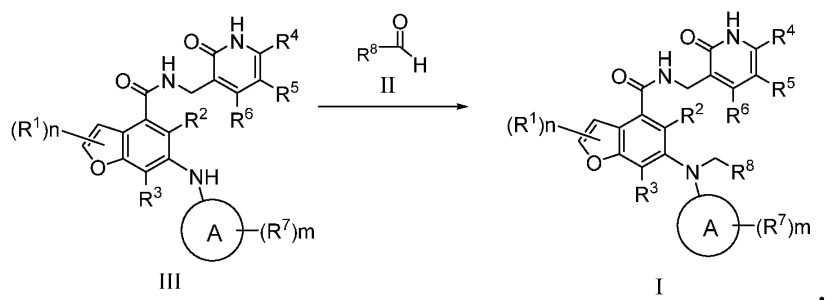
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 分别如权利要求 1 中所述。

4. 根据权利要求 3 所述的式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法，包括化合物 2 与 4-氨基四氢吡喃反应得到化合物 3 的步骤，



5. 根据权利要求 3-4 任一项所述的式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法, 进一步包括权利要求 1-2 任一项所述的式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法中的步骤。

6. 一种式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法, 包括式 III 所示化合物与式 II 所示化合物反应的步骤,

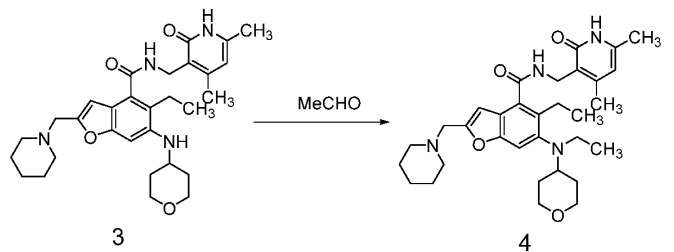


其中,

R^8 为烷基;

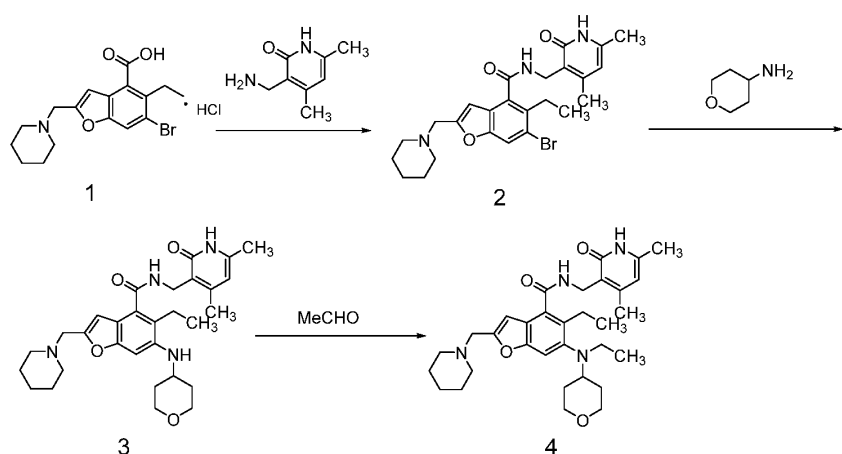
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、环 A、n 及 m 分别如权利要求 3 中所述。

7. 根据权利要求 6 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法, 包括化合物 3 与乙醛反应得到化合物 4 的步骤,

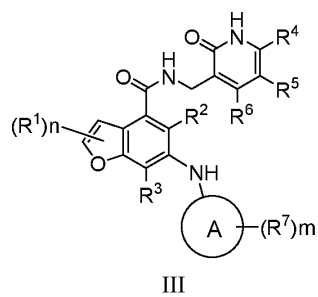


8. 根据权利要求 6-7 任一项所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法, 进一步包括权利要求 1-2 任一项所述的式 V 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法中的步骤, 和/或权利要求 3-4 任一项所述的式 III 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法中的步骤。

9. 根据权利要求 8 所述的式 I 所示化合物或其药学上可接受盐的制备方法, 包含以下步骤:

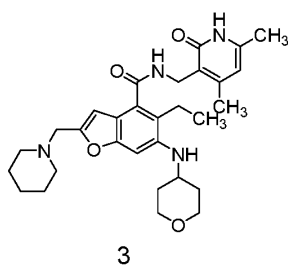


10. 一种式 III 所示的化合物或其药学上可接受的盐,

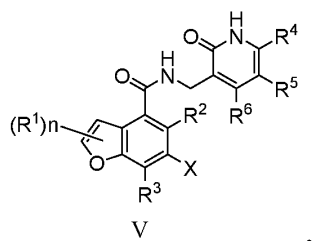


其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、环 A、n 及 m 分别如权利要求 3 中所述。

11. 根据权利要求 10 所述的式 III 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其为

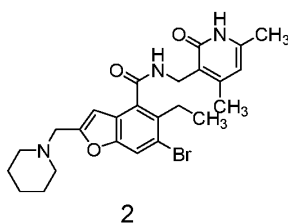


12. 一种式 V 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、n 及 m 分别如权利要求 1 中所述。

13. 根据权利要求 12 所述的式 V 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其为



14. 一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的由权利要求 6-9 任一项所述方法制备获得式 I 所示化合物或其可药用盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。