

一种蛋白降解剂化合物的制备方法和应用

本申请主张如下优先权：

CN201911342649.0，申请日：2019 年 12 月 23 日，

CN202010200682.6，申请日：2020 年 03 月 20 日，

CN202010496353.0，申请日：2020 年 06 月 03 日，

CN202011486334.6，申请日：2020 年 12 月 16 日。

技术领域

本发明涉及式（I）所示化合物及其药效上可接受的盐，以及该化合物作为雄激素受体（AR）降解的应用。

背景技术

前列腺癌（PCa）是全球最常见癌症之一，是导致全球成人男性死亡的癌症第二大杀手。前列腺癌在早期并无显著症状，且生长较为缓慢，到达晚期阶段会出现尿频、排尿困难、尿血、尿痛等症状，并可能转移至其他部位，一般患者被发现时已是癌症晚期。在美国，前列腺癌的发病率已超过肺癌而成为第一位危害男性健康的癌症。我国 2016 年前列腺癌新发患者为 12 万人，预计至 2030 年，我国前列腺癌新发患者数量将达到 23.7 万人，新发患者数量的年复合增长率为 5%。也意味着未来 10 年，我国前列腺癌的发病率将进入高峰期，成为男性癌症第一杀手。由于早期诊断率较低，中国前列腺癌患者的死亡率远远高于发达国家。在美国，患病 5 年的患者生存率在 98% 以上，而同样的患者在中国生存率仅为 50%。

前列腺癌是一种雄激素依赖的肿瘤，雄激素可以刺激前列腺癌细胞的生长和疾病进展。内分泌治疗是常规的治疗手段之一，例如晚期 PCa 的治疗标准主要为雄激素剥夺疗法（ADT），如采用手术去势（双侧睾丸切除）/药物去势（如注射诺雷得）。ADT 疗法在治疗的初期具有显著的效果，但是随着疾病的进展，雄激素受体（AR）发生突变，突变的 AR 对于低水平的雄激素更加敏感，从而驱使疾病进展为去势抵抗前列腺癌（CRPC）。几乎所有的晚期前列腺癌患者在接受内分泌治疗后，都会最终进展为 CRPC。此外，高达 30% 的前列腺癌患者会在初步治疗的 10 年内转变为转移性去势抵抗前列腺癌（mCRPC）。目前临床上，确诊为早期局灶性前列腺癌的患者通常是能够治愈的，但确诊为无症状或轻微症状转移去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的患者，在临床上尚无治愈的选择。

目前获批的用于治疗转移性去势抵抗前列腺癌的口服药物，主要有阿比特龙和恩扎鲁胺。其中，阿比特龙为新型的雄激素生物合成抑制剂，它能够阻断睾丸、肾上腺或者肿瘤细胞内环境中雄激素的合成。而恩扎鲁胺是一种雄激素受体抑制剂，能够竞争性的抑制雄激素与受体的结合。当恩扎鲁胺与 AR 结合后，也可以进一步抑制 AR 的细胞核转运，从而阻断 AR 与 DNA 的相互作用。

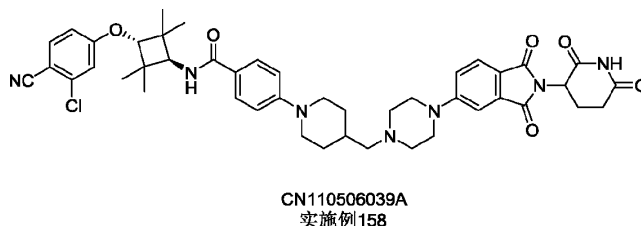
尽管为去势难治性的，CRPC 仍依赖于 AR 信号传导轴以继续生长。AR 的突变，使得靶向 AR 的小分子拮抗性降低，甚至转变为 AR 激动剂，这在临床上表现为耐药。因此选择性的雄激素受体降解剂（SARD）不仅能够抑制雄性激素受体，阻断雄激素受体信号传导的过程，同时也能够降解受体

本身，带来更多的受益。

本发明主要依托于蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)技术,得到一类选择性的AR降解剂(SARD)。PROTAC 技术主要依托于细胞内的泛素-蛋白酶体系统。该系统是细胞内的“清洁工”，泛素化系统的主要作用是将细胞中变性、变异或有害的蛋白泛素化。泛素化的蛋白质，则被细胞内部的蛋白酶体系统降解。PROTAC 的设计思路在于：分子一端为 AR 相互作用片段，另一端为泛素-蛋白酶体相互作用片段，通过中间连接，将两端连接成为一个嵌合型分子。PROTAC 通过同时和靶标蛋白（AR）以及蛋白酶体系统相互作用，使得蛋白酶体和 AR 蛋白在空间上相互靠近，进而使得 AR 被泛素化而降解。

小分子 PROTAC 技术于 2008 年被报道，目前仅有 Arvinas 公司的一个基于 AR 降解的小分子药物 ARV-110（目前结构未知）处于临床一期研发阶段。PROTAC 技术属于前沿领域，近年大量的文献报道表明，PROTAC 同时与降解靶标、泛素化系统结合而发挥作用，其作用机理远复杂于传统的小分子药物；这类分子的作用模式涉及三体结合动力学，并受 PROTAC 自身的催化剂特征（以及潜在的钩状效应问题）影响。因此 PROTAC 的分子设计思路与小分子也截然不同，并无明显的规律性可言，常见的药化策略，如有效片段的等效替换等，在这类分子的设计中也并不一定适用。

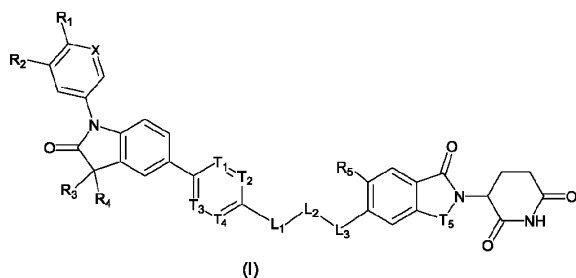
专利 CN110506039A 基于 PROTAC 技术设计了一系列化合物，其中公开了实施例 158。该类 PROTAC 分子普遍具有分子量大、溶解度差的缺陷，限制了药物剂量的提升。因此，提升化合物体内代谢稳定性、提高同等给药剂量下药物活性（动物药效）对该类药物开发有着重要的意义。



目前本领域仍然需要开发具有新型结构的、用于 AR 降解的 PROTAC 分子。

发明内容

在本发明的一方面，本发明提供了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中，X 选自 C(R)和 N；

T₁、T₂、T₃、T₄ 分别独立地选自 C(R)和 N；

T₅选自-(C=O)-和-CH₂-;

R₁、R₂、R₃、R₄分别独立地选自CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R取代;

L₁、L₂、L₃分别独立地选自单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₆烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3~10元杂环烷基、苯基和5~9元杂芳基,所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3~10元杂环烷基、苯基或5~9元杂芳基任选被1、2或3个R_L取代;

R_L分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-C(=O)-、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和C₁₋₆烷氨基,所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R'取代;

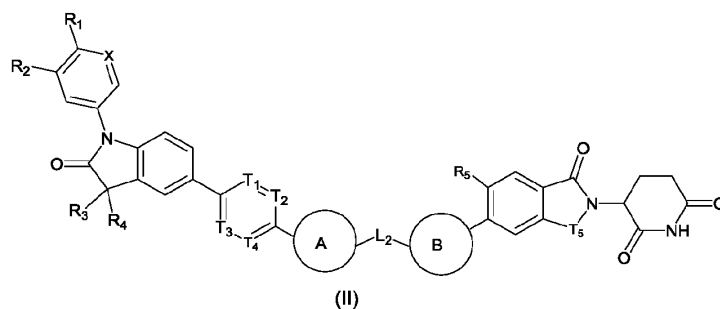
R'选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃;

R选自H、F、Cl、Br、I、OH和C₁₋₆烷基;

R₅选自H、卤素和C₁₋₆烷基;

上述3~10元杂环烷基或5~9元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和N的杂原子或杂原子团。

在本发明的另一方面,本发明还提供了式(II)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,环A、环B分别独立地选自3-8元杂环烷基、5-6元杂芳基或缺失,所述3-8元杂环烷基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;

R₁、R₂、R₃、R₄分别独立地选自CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R取代;

X选自C(R)和N;

T₁、T₂、T₃、T₄分别独立地选自C(R)和N;

T₅选自-(C=O)-和-CH₂-;

L₂选自单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3~10元杂环烷基、苯基

和 5~9 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-O-、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH-、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-O-、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-O- C_{1-6} 烷基-、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3~10 元杂环烷基、苯基或 5~9 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_L 取代;

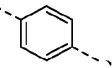
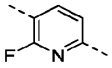
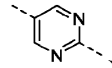
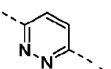
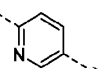
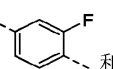
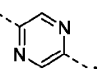
R_L 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、、、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ;

R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 C_{1-6} 烷基;

R_5 选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基;

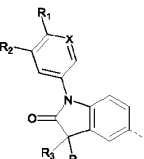
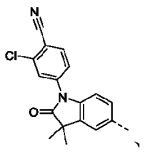
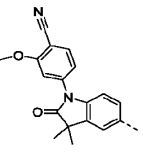
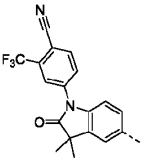
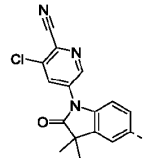
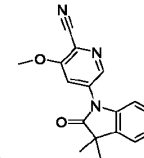
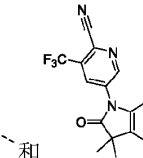
上述 3~8 元杂环烷基、3~10 元杂环烷基、5~6 元杂芳基或 5~9 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些技术方案中, 上述结构单元  选自 、 和 、、、 和  和, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R 选自 H、卤素、OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 、 R_2 分别独立地选自 CN、卤素、 CH_3O -和 $-CF_3$, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_3 、 R_4 分别独立地选自甲基、乙基、正丙基和异丙基, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述结构单元  选自 、、、、 和  和, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 L_1 、 L_2 、 L_3 分别独立地选自单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-O-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、 $-O-C_{2-3}$ 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3~8 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 所述 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH-、 $-O-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、

3~8 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_L 取代，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_L 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷氨基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 L₁、L₂、L₃ 分别独立地选自单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、CH₂、-CH(CH₃)-、CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、、、、、、、、、、、、、

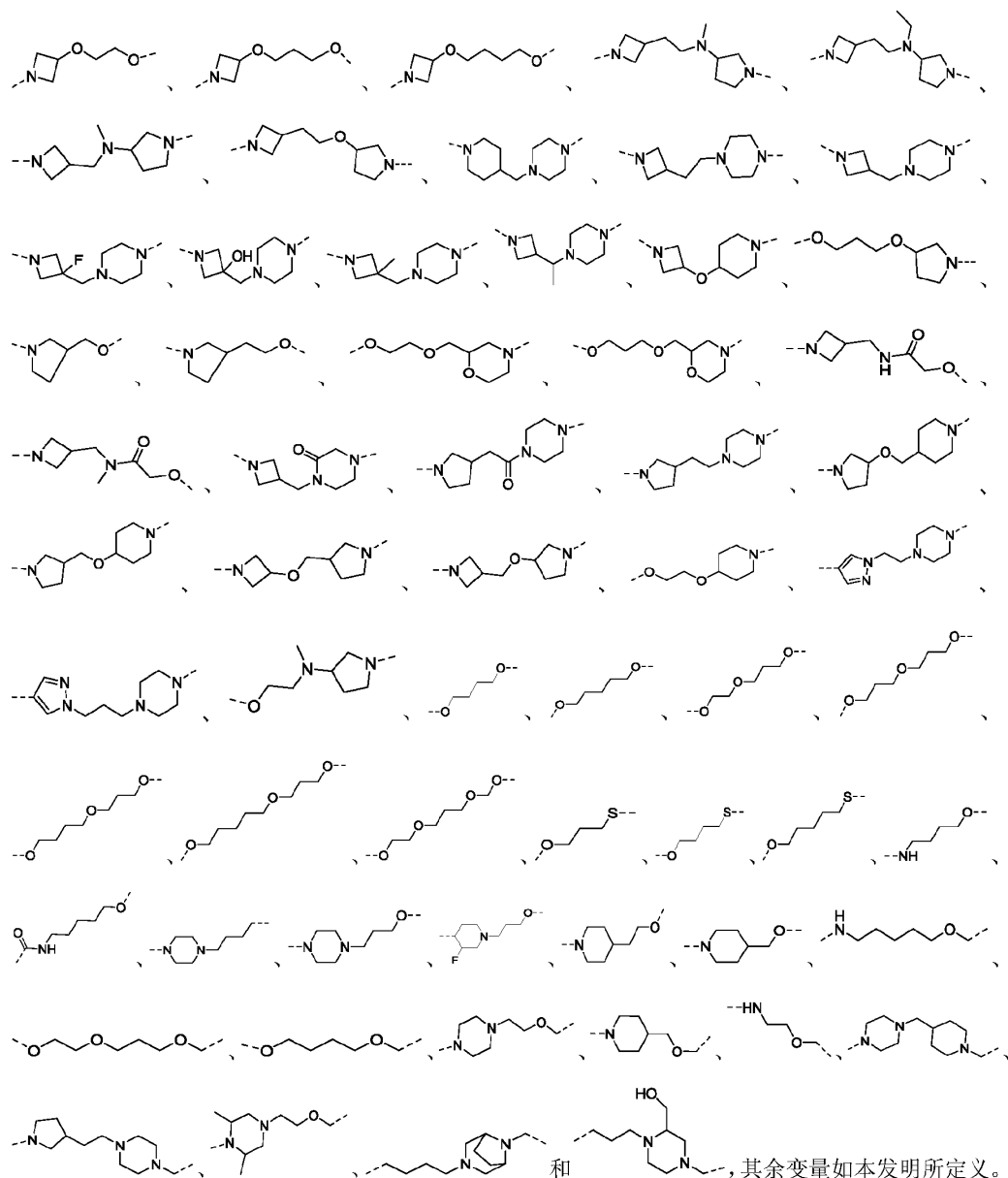
在本发明的一些技术方案中, 上述 L_2 选自 O、 $-C_{1-3}$ 烷基-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-O-C_{1-3}$ 烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基-、、和, 所述 $-C_{1-3}$ 烷基-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-O-或 $-O-C_{1-3}$ 烷基-O- $-C_{1-3}$ 烷基-任选被 1、2、3 个 R_L 取代, 其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 L₂ 选自 -O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-、



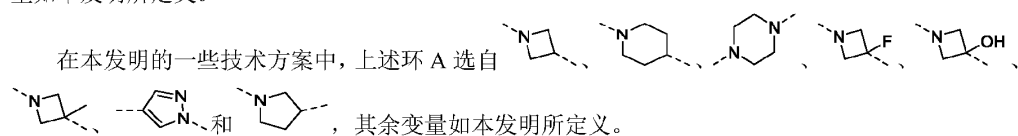
和 ，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中,上述结构单元 $\text{---L}_1\text{---L}_2\text{---}$ 选自

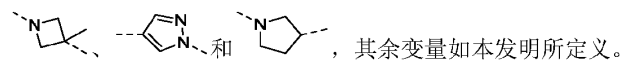


在本发明的一些技术方案中，上述环 A、环 B 分别独立地选自 4-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基，所述 4-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其余变量如本发明所定义。

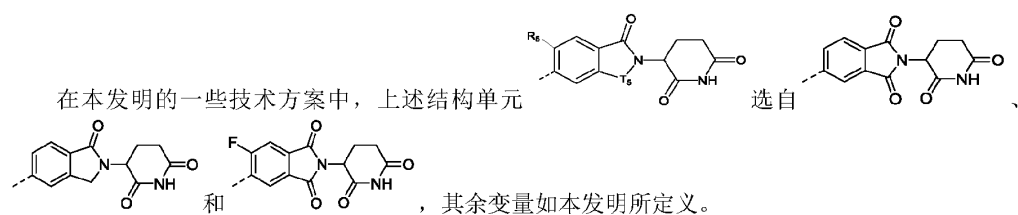
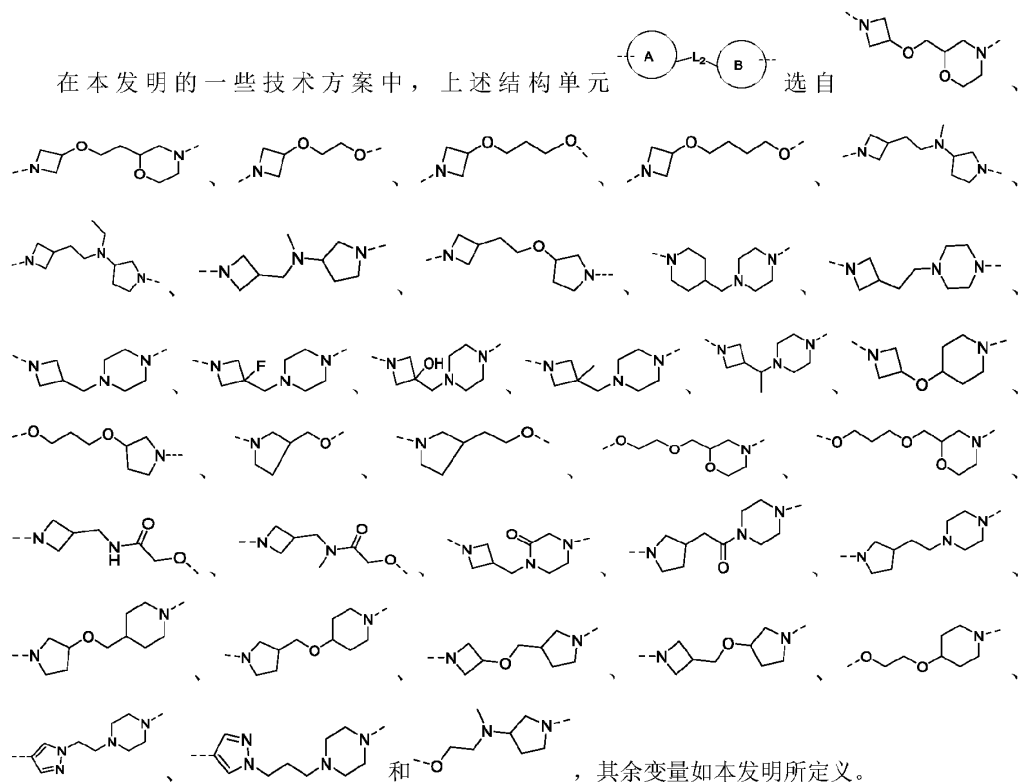
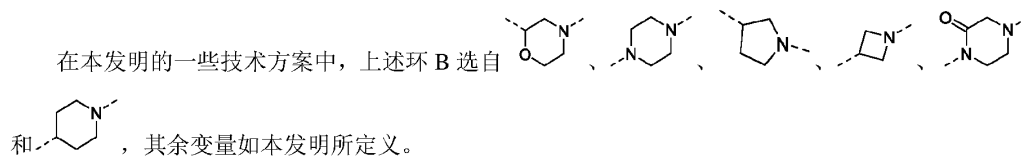
在本发明的一些技术方案中，上述环 A 选自氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑基和四氢吡咯基，所述氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑基和四氢吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其余变量如本发明所定义。



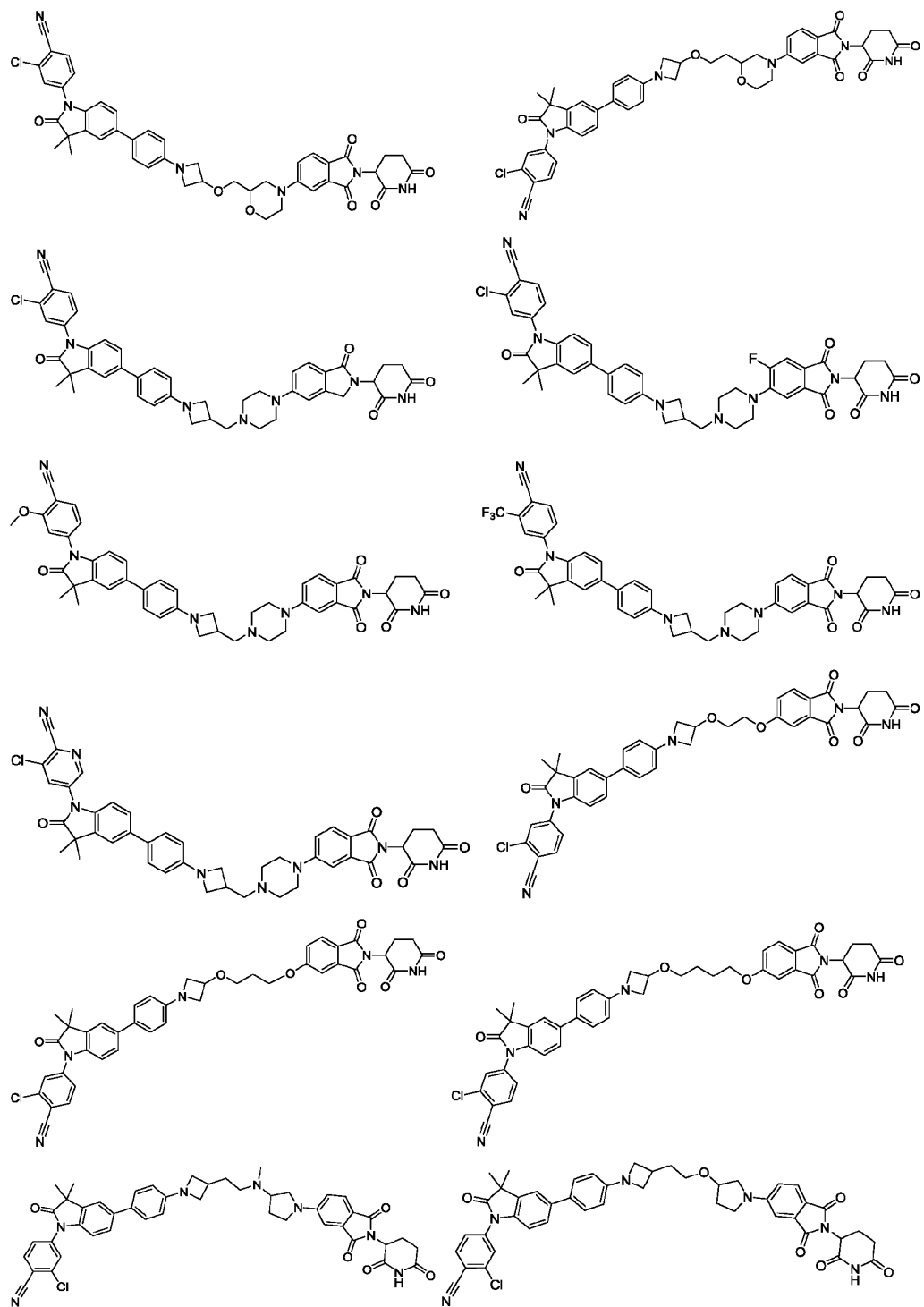
在本发明的一些技术方案中，上述环 A 选自

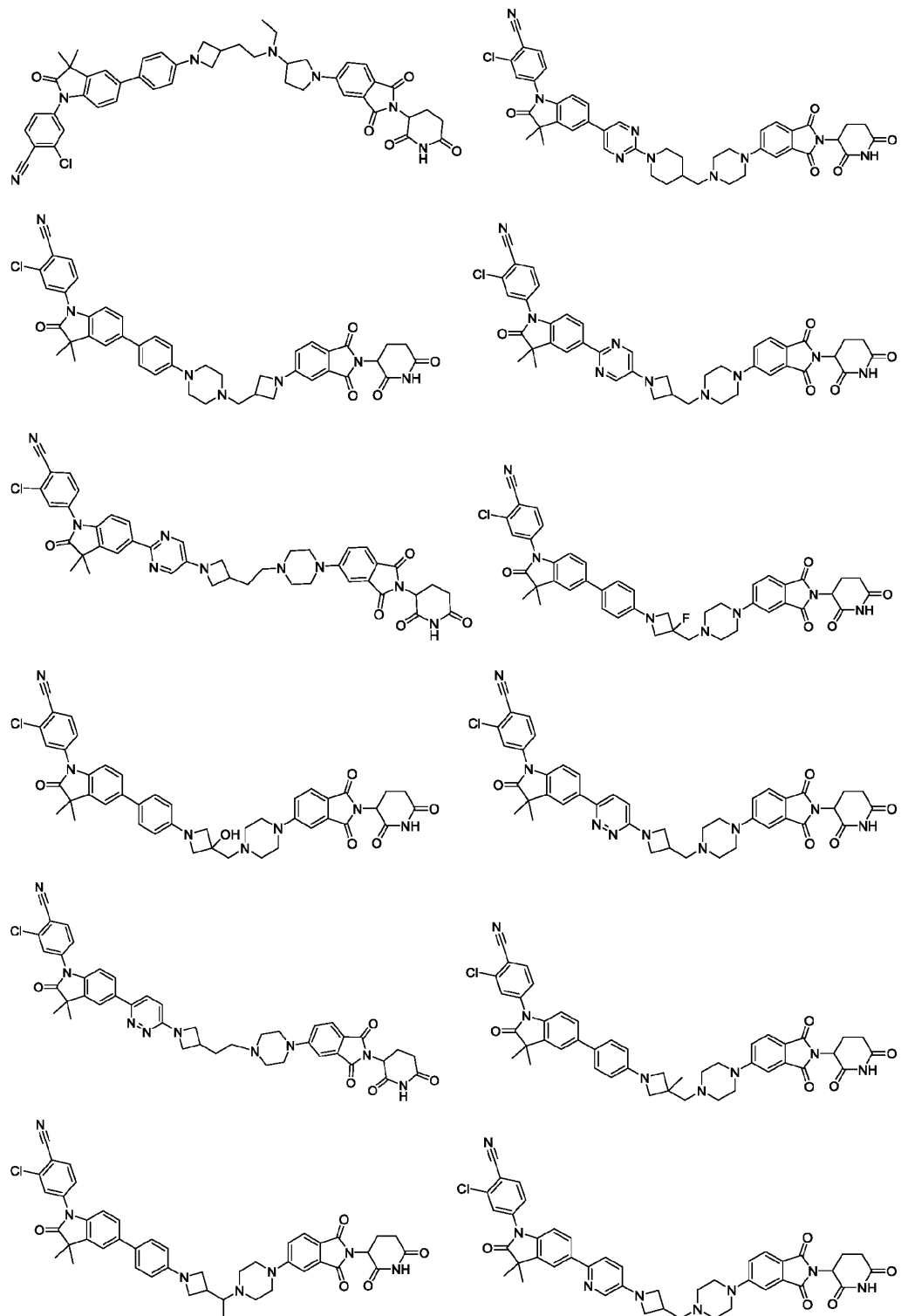


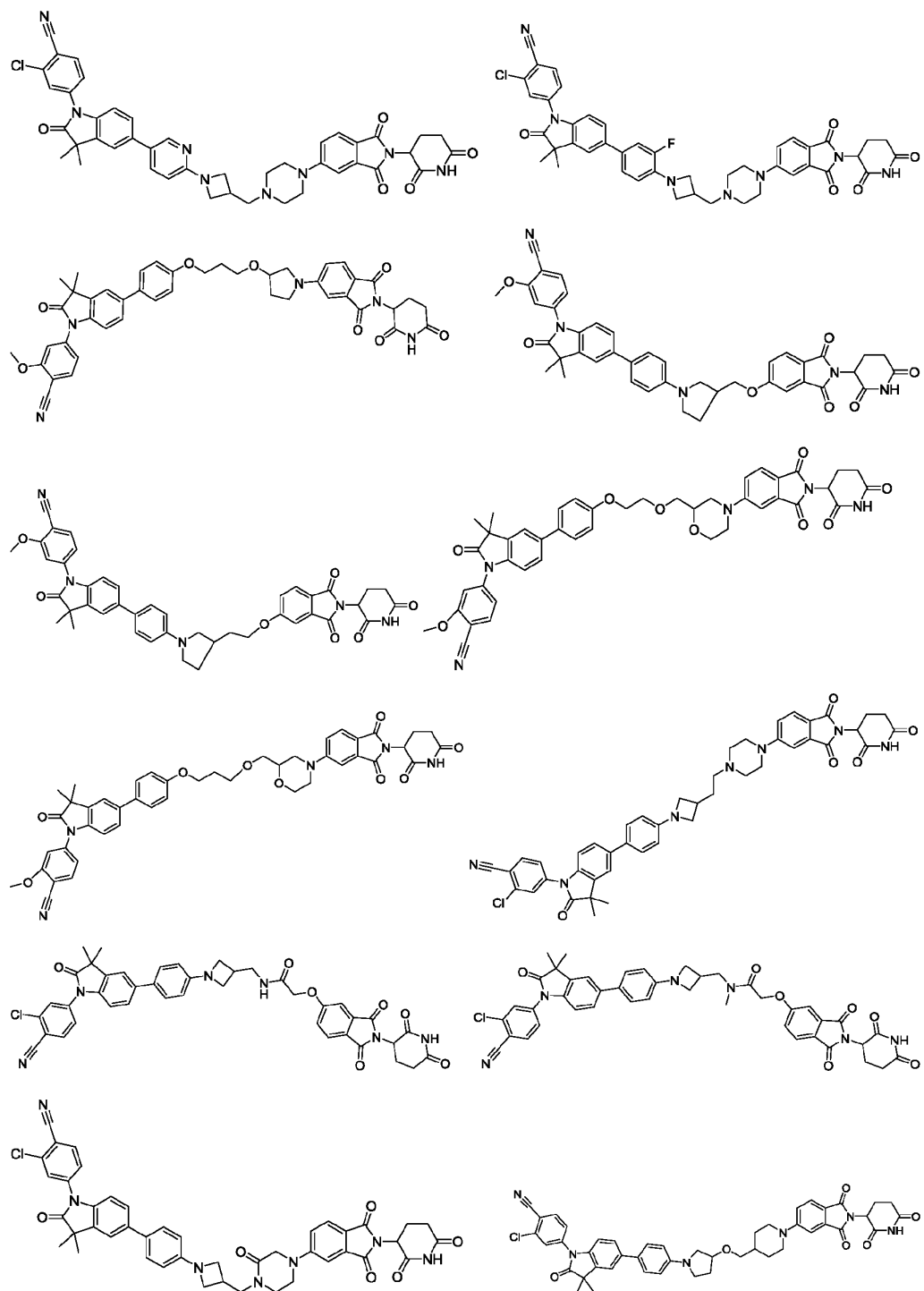
在本发明的一些技术方案中，上述环 B 选自吗啉基、哌嗪基、四氢吡咯基、哌啶基、氮杂环丁烷基和哌嗪-2-酮基，所述吗啉基、哌嗪基、四氢吡咯基、哌啶基、氮杂环丁烷基或哌嗪-2-酮基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其余变量如本发明所定义。

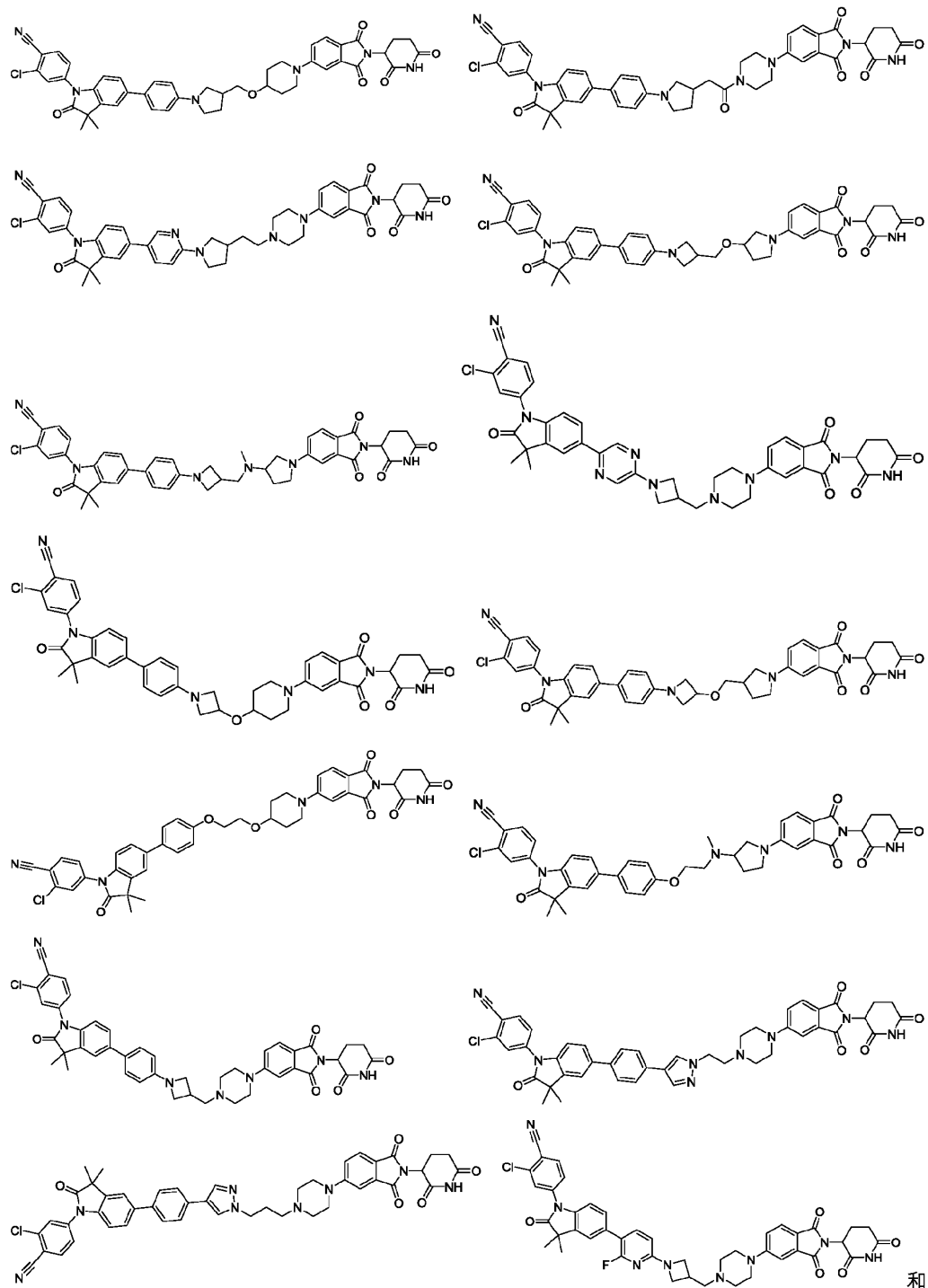


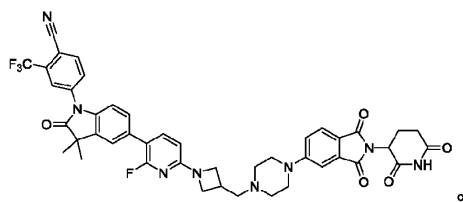
在本发明的再一方面，本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自











在本发明的再一方面，本发明还提出了前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐在制备预防和/或治疗癌症或肯尼迪氏病的药物中的用途。

在本发明的一些方案中，上述癌症为 AR 相关的癌症，如前列腺癌和乳腺癌等。

在本发明的再一方面，本发明还提出了一种治疗癌症（如前列腺癌和乳腺癌等）或肯尼迪氏病的方法。所述方法包括对患者施用前面所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药效上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药效上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药效上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药效上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药效上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明要求保护的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

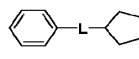
术语“被取代的”或“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被取代的”或“任选被...取代”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

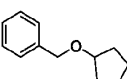
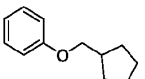
当任何变量(例如 **R**)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 1、2 或 3 个 **R'** 所取代，则所述基团可以任选地 1 个或 2 个或 3 个 **R'** 所取代，并且每种情况下的 **R'** 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 $\text{---L}_2\text{---L}_1$ 中 L_1 代表单键时

表示该结构实际上是 。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

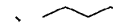
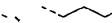
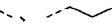
当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 **L** 为 $\text{---CH}_2\text{O---}$ ，此时 $\text{---CH}_2\text{O---}$ 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成

，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成 。

所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“3-6 元环”是指环绕排列 3-6 个原子的“环”。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如 CH₃）、二

价（-CH₂-）或者多价（如次 ）。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、、、、、、、、等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。

所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如 CH₃）、二价（-CH₂-）或者多价（如次 ）。

C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、、等。

除非另有规定，“C₂₋₃ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C₂₋₃ 烯基包括 C₃ 和 C₂ 烯基；所述 C₂₋₃ 烯基可以是一价、二价或者多价。C₂₋₃ 烯基的实例包括但不限于 、、、等。

除非另有规定，“C₂₋₃ 炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。其可以是一价、二价或者多价。所述 C₂₋₃ 炔基包括 C₃ 和 C₂ 炔基。C₂₋₃ 炔基的实例包括但不限于 、、等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）、丁氧基（包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基）、戊氧基（包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基）、己氧基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷基氨基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷基氨基等。C₁₋₆ 烷基氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷基氨基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷基氨基等。C₁₋₃ 烷基氨基的实例包括

但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷硫基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷硫基等。C₁₋₆ 烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷硫基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷硫基等。C₁₋₃ 烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等。

除非另有规定，“C₃₋₉ 环烷基”表示由 3 至 9 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₃₋₉ 环烷基包括 C₃₋₈、C₃₋₇、C₃₋₆、C₃₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₉ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚烷等。

除非另有规定，“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“3-12 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 12 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-12 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-12 元杂环烷基包括 3-10 元、3-9 元、3-8 元、3-6 元、3-5 元、4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-12 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基、 等。

除非另有规定，术语“3-9 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 9 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-9 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-9 元杂环烷基包括 3-6 元、4-7 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元杂环烷基等。3-9 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定，术语“3-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成

的饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-6元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-6元杂环烷基包括4-6元、5-6元、4元、5元和6元杂环烷基等。3-6元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢吡嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定,本发明术语“C₆₋₁₀芳环”和“C₆₋₁₀芳基”可以互换使用,术语“C₆₋₁₀芳环”或“C₆₋₁₀芳基”表示由6至10个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团,它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系,其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价,C₆₋₁₀芳基包括C₆₋₉、C₉、C₁₀和C₆芳基等。C₆₋₁₀芳基的实例包括但不限于苯基、萘基(包括1-萘基和2-萘基等)。

除非另有规定,本发明术语“5-12元杂芳环”和“5-12元杂芳基”可以互换使用,术语“5-12元杂芳基”是表示由5至12个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系,其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。5-12元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-12元杂芳基包括5-10元、5-9元、5-8元、5-7元、5-6元、5元和6元杂芳基等。所述5-12元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基(3-异噻唑基、4-异噻唑基和5-异噻唑基等)、噻唑基(包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等)、呋喃基(包括2-呋喃基和3-呋喃基等)、噻吩基(包括2-噻吩基和3-噻吩基等)、吡啶基(包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基(包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等)、苯并噻唑基(包括5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基(包括2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吲哚基(包括5-吲哚基等)、异喹啉基(包括1-异喹啉基和5-异喹啉基等)、喹啉基(包括2-喹啉基和5-喹啉基等)或喹啉基(包括3-喹啉基和6-喹啉基等)。

除非另有规定,本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用,术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基(3-异噻唑基、4-异噻唑基等)。

基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定,本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用,术语“5-9 元杂芳基”表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况,例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂,也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围,例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等;同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个,例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环,也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围,例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、5-10 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如,代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯;氯、溴、碘;磺酸酯基,如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等;酰氧基,如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于:乙酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于:烷基,如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基);芳基甲基,如苄基(Bn),对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基, DPM);甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

附图说明

图 1 为化合物 14 对人前列腺癌 VCaP 细胞皮下异种移植肿瘤 CB17 SCID 小鼠模型肿瘤体积生长的影响。

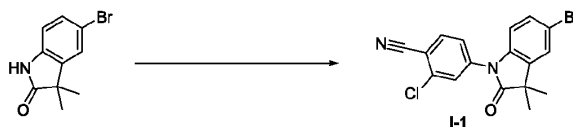
图 2 为化合物 14 对人前列腺癌 VCaP 细胞皮下异种移植肿瘤 CB17 SCID 小鼠模型体重的影响。

具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述，但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

中间体的制备

参考例 1：中间体 I-1 的制备



在室温下将 5-溴-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮 (3.50 g, 14.60 mmol) 和叔丁醇钾 (2.46 g, 21.90 mmol) 溶于二甲亚砜 (50 mL) 中。混合物搅拌反应 30 分钟后，将 2-氯-4-氟苯腈 (2.72 g, 17.50 mmol) 加入到上述反应液中，反应液在 20 °C 搅拌 20 小时。向反应体系中加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，分出有机相，水相用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残余物经硅胶色谱法纯化得到中间体 I-1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 375.1;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H).

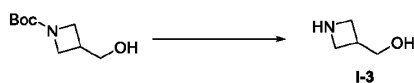
参考例 2：中间体 I-2 的制备



在室温下，将中间体 I-1 (1.00 g, 2.67 mmol)，联硼酸频那醇酯 (1.08 g, 4.01 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (195 mg, 0.27 mmol) 和醋酸钾 (785 mg, 8.01 mmol) 溶于二氧六环 (40 mL) 中，反应液置换氮气三次后加热到 90 °C 搅拌两个小时。将反应液减压蒸干，残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-2。

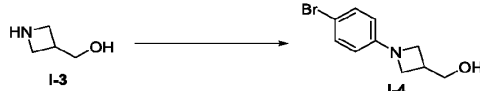
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 423.3。

参考例 3: 中间体 I-3 的制备



在 25 °C 下, 将 3-羟甲基-N-Boc-氮杂环丁烷 (1.00 g, 5.34 mmol) 溶于盐酸/二氧六环 (10 mL), 室温反应 5 小时。将反应液减压蒸干得到中间体 I-3 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

参考例 4: 中间体 I-4 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-3 (800.00 mg) 溶于二甲亚砜 (20 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (2.21 g, 16.02 mmol), 对溴碘苯 (1.81 g, 6.41 mmol), L-脯氨酸 (123.19 mg, 1.07 mmol), 碘化亚铜 (203.78 mg, 1.07 mmol)。将反应液于氮气保护下, 90 °C 搅拌 16 小时。待反应液冷却至室温, 向反应液中加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。滤液减压浓缩得残余物, 残余物经硅胶色谱法纯化得到中间体 I-4。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺: 242.0。

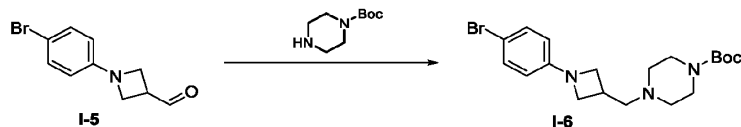
参考例 5: 中间体 I-5 的制备



将草酰氯 (420.11 mg, 3.31 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冷却到 -60 °C, 缓慢加入二甲亚砜 (532.07 mg, 6.81 mmol), 将反应液于 -60 °C 搅拌 0.5 小时。加入中间体 I-4 (500.00 mg, 2.07 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。反应液于 -60 °C 搅拌 1 小时后, 加入三乙胺 (1.05 g, 10.35 mmol), 并将反应液于 -60 °C 继续搅拌 0.5 小时。将反应液升至室温, 搅拌 0.5 小时后, 加水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得残余物, 残余物经硅胶色谱法纯化得到中间体 I-5。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺: 240.0。

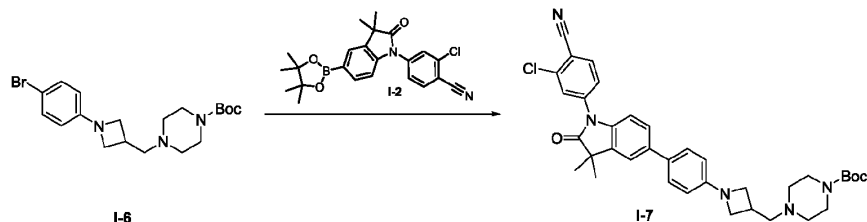
参考例 6: 中间体 I-6 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-5 (200.00 mg, 0.83 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入 1-Boc-哌嗪 (232.72 mg, 1.25 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (353.09 mg, 1.67 mmol), 冰乙酸 (5.00 mg, 0.083 mmol), 室温下搅拌 16 小时。向反应体系中加水 (10 mL), 用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得残余物, 残余物经硅胶色谱法纯化得到中间体 I-6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 410.2。

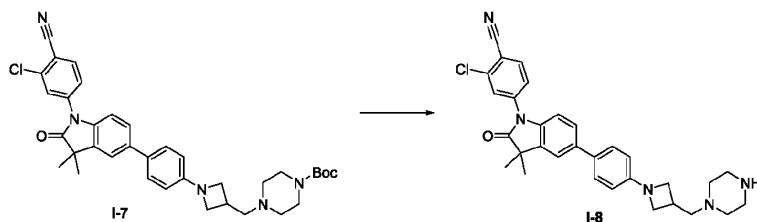
参考例 7: 中间体 I-7 的制备



将中间体 I-6 (200.00 mg, 0.48 mmol) 溶于二氧六环/水的混合溶液 (8 mL/2 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (194.93 mg, 1.41 mmol), 中间体 I-2 (239.52 mg, 0.56 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (68.78 mg, 0.094 mmol)。将反应液于氮气保护下, 80 °C 搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得残余物, 残余物经硅胶色谱法纯化得到中间体 I-7。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 626.4。

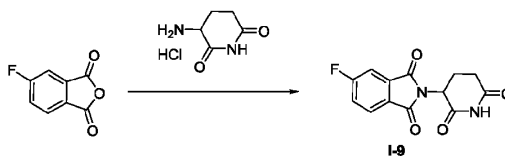
参考例 8: 中间体 I-8 的制备



将中间体 I-7 (200.00 mg, 0.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 并将反应液于室温搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得残余物, 残余物经硅胶色谱法纯化得到中间体 I-8。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 526.3。

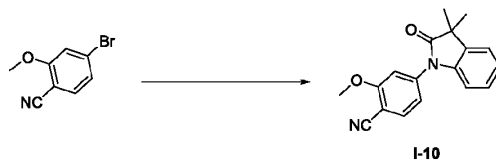
参考例 9: 中间体 I-9 的制备



在室温下, 将 3-氨基吡咯-2,6-二酮盐酸盐 (991 mg, 6.02 mmol) 和醋酸钠 (988 mg, 12.04 mmol) 加入到 4-氟邻苯二甲酸酐 (1.0 g, 6.02 mmol) 的醋酸 (10 mL) 溶液中。反应混合物于 120 °C 下反应 16 小时。反应液降至室温, 减压浓缩除去大部分的醋酸溶液。残余物倒入水 (25 mL) 中, 搅拌 10 分钟, 过滤。滤饼用水 (20 mL x 2) 洗涤, 真空干燥得到中间体 I-9。

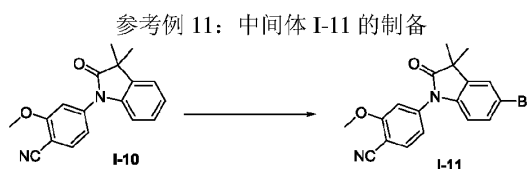
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 1H)。

参考例 10: 中间体 I-10 的制备



向 *N*-甲基吡咯烷酮 (100 mL) 中加入 2-甲氧基-4-溴苯腈 (6.20 g, 29.20 mmol), 3,3-二甲基-1 氢-吲哚-2-酮 (4.71 g, 29.20 mmol), (1*R*,2*R*)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (1.66 g, 11.70 mmol), 碘化亚铜 (1.11 g, 5.84 mmol) 和碳酸钾 (8.07 g, 58.40 mmol)。将反应体系于 140 °C、氩气氛围下搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物倒入水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-10。

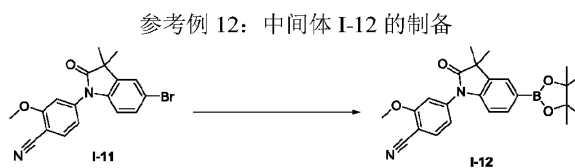
LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 293.1。



将中间体 I-10 (530 mg, 1.81 mmol) 和乙酸钠 (148 mg, 1.81 mmol) 溶于乙酸 (8 mL) 中, 室温搅拌下加入液溴 (347 mg, 2.17 mmol) 的乙酸 (2 mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌反应过夜。将混合物倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相。有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL×2) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-11。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 371.2。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)。

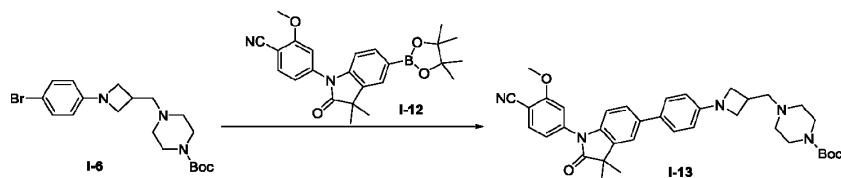


在 25 °C 下, 将中间体 I-11 (500 mg, 1.35 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 然后在上述溶液中依次加入联硼酸频那醇酯 (448 mg, 1.75 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (95 mg, 0.13 mmol) 和乙酸钾 (264 mg, 2.7 mmol)。将混合液在氮气体系保护下 80 °C 条件下搅拌过夜。待反应完成后, 将反应液倒入水 (20 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 并用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-12。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.82 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.13, 7.88$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.50$ Hz, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.23

- 1.29 (m, 12H).

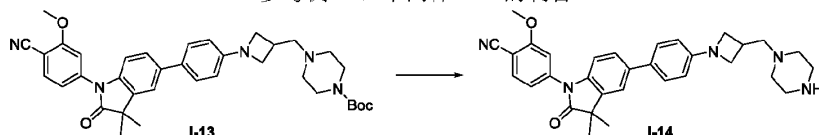
参考例 13: 中间体 I-13 的制备



将中间体 I-6 (150 mg, 0.366 mmol), 中间体 I-12 (152 mg, 0.363 mmol) 和磷酸钾 (232 mg, 1.09 mmol) 溶于四氢呋喃/水的混合液 (5 mL/5 mL) 中。氩气保护搅拌下加入(2'-氨基-[1,1'-联苯]-2-基)(二环己基(2',6'-二异丙氧基-[1,1'-联苯]-2-基)磷酰基)氯化钯 (28 mg, 0.036 mmol)。反应混合物在 70 °C, 氩气保护下搅拌 8 小时。向上述反应液中加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-13。

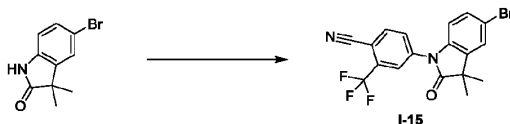
LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 622.5。

参考例 14: 中间体 I-14 的制备



将中间体 I-13 (166 mg, 0.267 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应液浓缩后得到中间体 I-14 的粗产物, 该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

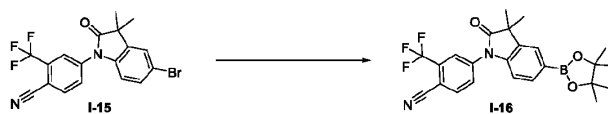
参考例 15: 中间体 I-15 的制备



将 5-溴-3,3-二甲基-1H-吲哚-2-酮 (5.76 g, 24.00 mmol) 和 4-氟-2-三氟甲基苯乙腈 (6.81 g, 36.00 mmol) 溶于二甲亚砜 (60 mL) 中, 常温下加入叔丁醇钾 (4.04 g, 36.00 mmol), 并将反应液于 20 °C 搅拌 5 小时。向反应体系中加入水 (30 mL), 并用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-15。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H)。

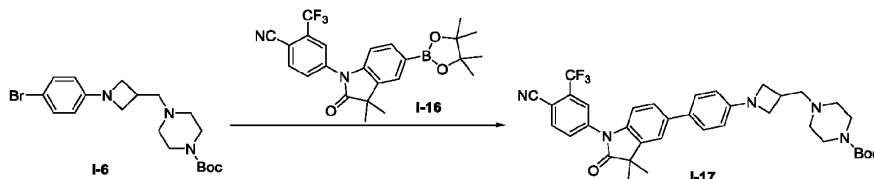
参考例 16: 中间体 I-16 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-15 (200 mg, 0.48 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 依次加入联硼酸频那醇酯 (185 mg, 0.73 mmol)、乙酸钾 (100 mg, 0.96 mmol) 以及 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钾 (35 mg, 0.048 mmol)。将反应混合物在氮气保护下 80 °C 搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-16。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 457.18.

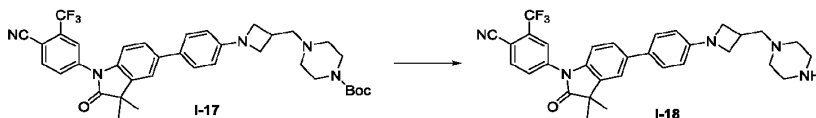
参考例 17: 中间体 I-17 的制备



将中间体 I-6 (150 mg, 0.36 mmol), 中间体 I-16 (250 mg, 0.55 mmol) 和磷酸钾 (235 mg, 1.11 mmol) 溶于四氢呋喃和水的混合液 (8 mL/2 mL) 中。氩气保护搅拌下加入 (2'-氨基-[1,1'-联苯]-2-基)(二环己基(2',6'-二异丙氧基-[1,1'-联苯]-2-基)磷酰基)氯化钾 (29 mg, 0.037 mmol)。反应混合物在 60 °C 氩气保护下搅拌 5 小时。向上述反应液加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到 I-17 的残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-17。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 660.4.

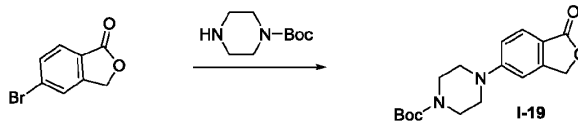
参考例 18: 中间体 I-18 的制备



将中间体 I-17 (160 mg, 0.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 6 小时。反应液浓缩后得到中间体 I-18 的粗产物, 该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 560.4.

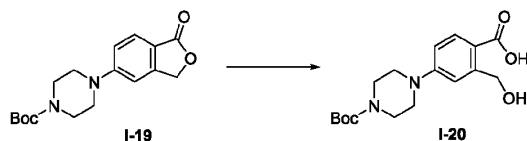
参考例 19: 中间体 I-19 的制备



将 5-溴苯酐 (3.00 g, 14.08 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 中, 依次加入 1-Boc-哌嗪 (2.62 g, 14.08 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (816 mg, 1.41 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.29 g, 1.41 mmol) 和磷酸钾 (5.97 g, 28.16 mmol)。反应混合在氩气保护下, 100 °C 下搅拌 10 小时。反应液冷却至室温后, 过滤, 浓缩得残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-19。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 319.3.

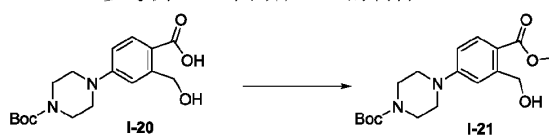
参考例 20: 中间体 I-20 的制备



将中间体 I-19 (1.00 g, 3.14 mmol) 溶于甲醇/水/四氢呋喃 (30 mL, 1:1:1) 中, 加入氢氧化钠 (502 mg, 12.56 mmol)。反应混合物在室温搅拌 1 小时。反应液用 HCl 水溶液 (1M) 将 PH 调至 5 以下, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-20。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 337.0。

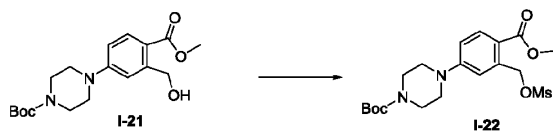
参考例 21: 中间体 I-21 的制备



将中间体 I-20 (600 mg, 1.78 mmol) 溶于甲醇/乙酸乙酯 (20 mL, 1:1) 中, 加入三甲基硅烷化重氮甲烷 (611 mg, 5.35 mmol)。反应混合物在 -10°C 下搅拌 0.25 小时。反应液减压浓缩后, 残余物加入水 (30 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-21 得粗产物。该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 351.2。

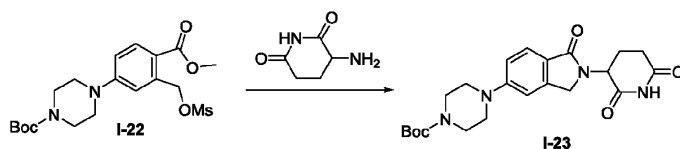
参考例 22: 中间体 I-22 的制备



将中间体 I-21 (400 mg) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入甲基磺酰氯 (170 mg, 1.48 mmol) 和三乙胺 (346 mg, 3.42 mmol)。反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得残留物, 向残留物中加入水 (30 mL), 并用二氯甲烷 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-22 的粗产物。该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 429.0。

参考例 23: 中间体 I-23 的制备

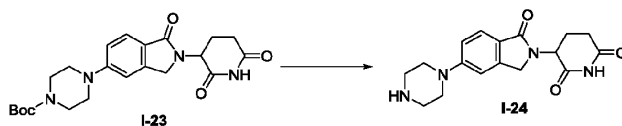


将中间体 I-22 (350 mg) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入中间体 3-氨基-2,6-吡啶二酮 (157 mg, 1.23

mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (318 mg, 2.46 mmol)。反应混合物在 80℃ 下搅拌反应 16 小时。反应混合物冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-23。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 429.1。

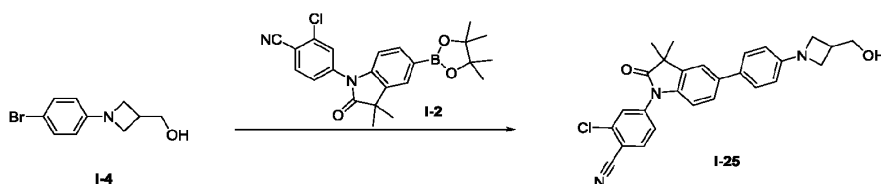
参考例 24: 中间体 I-24 的制备



将中间体 I-23 (200 mg, 0.467 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三氟乙酸 (160 mg, 1.40 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩后得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-24。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 329.2。

参考例 25: 中间体 I-25 的制备



将中间体 I-4 (1.00 g, 4.13 mmol), 中间体 I-2 (2.09 g, 4.96 mmol) 和磷酸钾 (2.63 g, 12.4 mmol) 溶于二氧六环 (100 mL) 和水 (20 mL) 中。氩气保护搅拌下加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (302 mg, 0.41 mmol)。反应混合物 100℃ 搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-25。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 458.3。

参考例 26: 中间体 I-26 的制备



将中间体 I-25 (300 mg, 0.655 mmol) 溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中, 再加入 2-碘酰基苯甲酸 (1.47 g, 5.24 mmol)。反应混合物在 100℃ 下搅拌反应 3 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后得到中间体 I-26 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

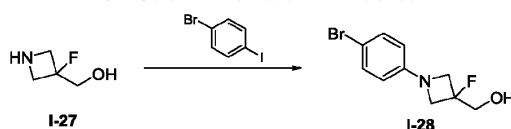
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 456.0。

参考例 27: 中间体 I-27 的制备



将 3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (50 mg, 1.70 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 ml) 中, 加入三氟醋酸 (3 mL)。反应液在氮气保护下室温搅拌过夜。将反应液浓缩得到中间体 I-27 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

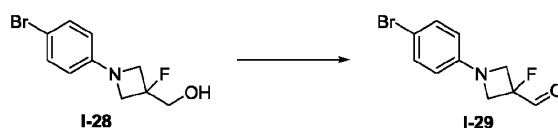
参考例 28: 中间体 I-28 的制备



将中间体 I-27 (179 mg, 1.70 mmol), 对溴碘苯 (482 mg, 1.70 mmol), L-脯氨酸 (78 mg, 0.68 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.18 g, 8.54 mmol) 和碘化亚铜 (65 mg, 0.34 mmol)。反应液在氮气保护下 80°C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (60 mL) 稀释。有机相经水 (30 mL) 洗, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩得残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-28。

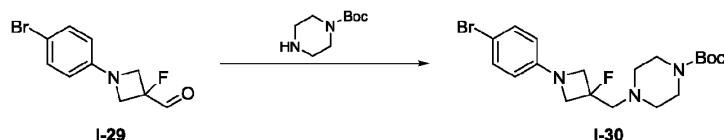
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 260.0。

参考例 29: 中间体 I-29 的制备



将中间体 I-28 (200 mg, 0.77 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 ml) 中, 加入戴斯马丁氧化剂 (388 mg, 0.92 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌过夜。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-29。

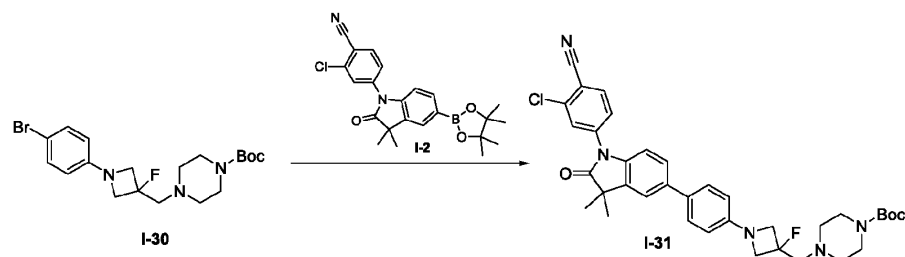
参考例 30: 中间体 I-30 的制备



将中间体 I-29 (200 mg), N-Boc 哌嗪 (218 mg, 1.17 mmol) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (6 mL) 中, 加入冰醋酸 (20 mg) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (331 mg, 1.56 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌过夜。将反应液浓缩得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-30。

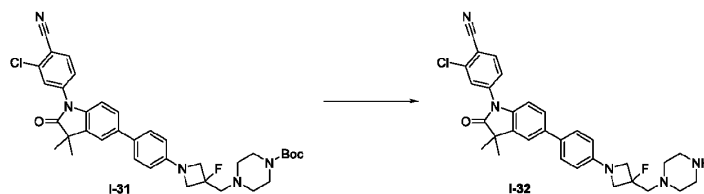
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 428.0。

参考例 31: 中间体 I-31 的制备



将中间体 I-30 (50 mg, 0.12 mmol), 中间体 I-2 (59 mg, 0.14 mmol) 和碳酸钾 (40 mg, 0.29 mmol) 溶于二氧六环/水 (体积 4 mL : 1 mL) 的混合溶液中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (8 mg, 0.011 mmol)。反应液在氮气保护下 85 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 减压浓缩得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-31。

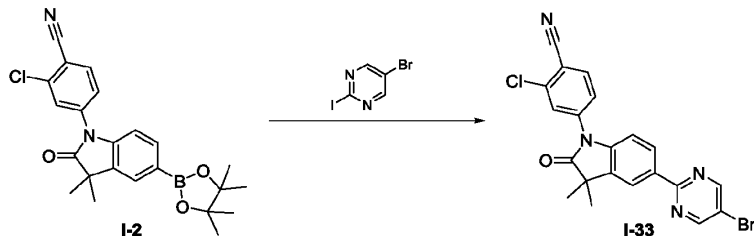
参考例 32: 中间体 I-32 的制备



将中间体 I-31 (45 mg, 0.070 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟醋酸 (2 mL)。反应液在氮气保护下, 室温搅拌过夜。将反应液浓缩得到中间体 I-32 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 544.3。

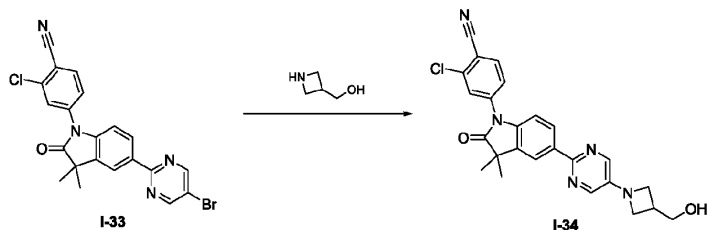
参考例 33: 中间体 I-33 的制备



在 25 °C 下, 中间体 I-2 (150.00 mg, 0.35 mmol) 溶于二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (147.13 mg, 1.06 mmol), 2-碘-5-溴嘧啶 (122.50 mg, 0.43 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (51.95 mg, 0.071 mmol)。反应液于氮气保护下, 80 °C 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化, 得到中间体 I-33。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 453.0。

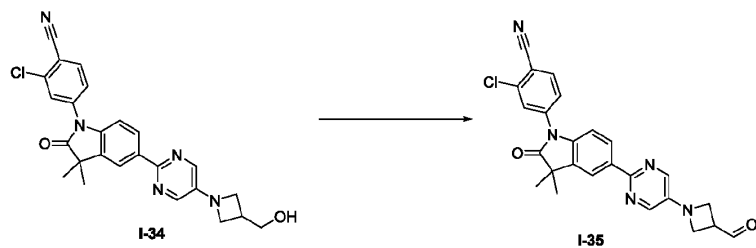
参考例 34: 中间体 I-34 的制备



在 25℃ 下，将中间体 I-33 (140.00 mg, 0.31 mmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL)，依次加入碳酸钾 (128.54 mg, 0.93 mmol)，3-羟甲基-氮杂环丁烷 (32.26 mg, 0.37 mmol)，L-脯氨酸 (7.18 mg, 0.062 mmol)，碘化亚铜 (11.81 mg, 0.062 mmol)，置换氮气三次，氮气气球氛围下 90℃ 反应 16 小时。加水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化，得到中间体 I-34。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺: 460.2。

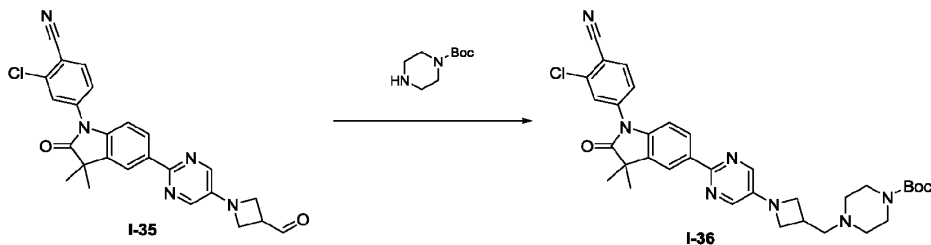
参考例 35：中间体 I-35 的制备



在 25℃ 下，将草酰氯 (22.85 mg, 0.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，冷却至 -60℃，缓慢加入二甲亚砜 (28.36 mg, 0.36 mmol)，反应液于 -60℃ 搅拌 0.5 小时。加入中间体 I-34 (50.00 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液，并继续于 -60℃ 搅拌 0.5 小时。加入三乙胺 (55.65 mg, 0.55 mmol)，-60℃ 继续搅拌 1 小时。将反应液升温到室温，加水 (10 mL) 稀释，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化，得到中间体 I-35。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺: 458.2。

参考例 36：中间体 I-36 的制备

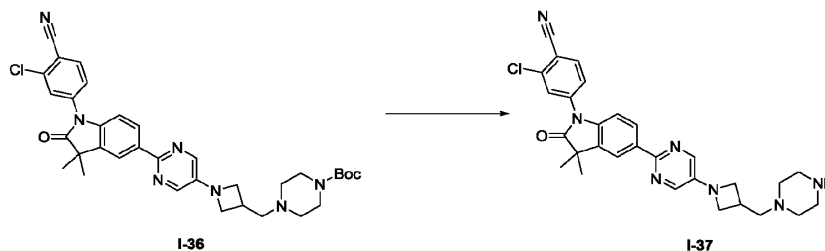


在 25℃ 下，中间体 I-35 (45.00 mg, 0.098 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，依次加入 1-Boc-哌嗪 (27.94 mg, 0.15 mmol)，三乙氧基硼氢化钠 (42.39 mg, 0.20 mmol)，冰乙酸 (0.60 mg, 0.0098 mmol)，室温反应 3 小时。向反应液中加水 (10 mL)，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，

有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化, 得到中间体 I-36。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 628.4。

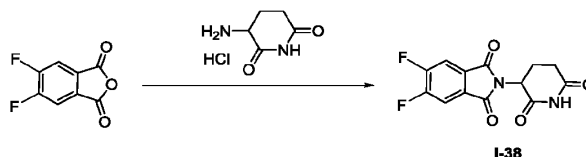
参考例 37: 中间体 I-37 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-36 (25.00 mg, 0.040 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL)。室温反应 3 小时。将反应液浓缩得到中间体 I-37 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

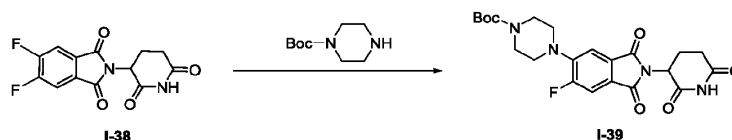
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 528.3。

参考例 38: 中间体 I-38 的制备



将 4,5-二氟邻苯二甲酸酐 (1.00 g, 5.43 mmol) 溶于冰乙酸 (20.0 mL) 中, 在搅拌下依次加入醋酸钠 (894 mg, 10.9 mmol) 和 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (894 mg, 5.43 mmol)。反应混合物在氩气保护下在 120 °C 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 倒入水 (100 mL) 中, 析出大量固体, 抽滤, 滤饼以水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗, 滤饼干燥得到中间体 I-38。

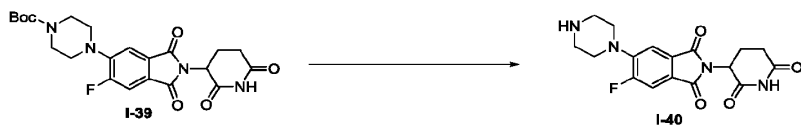
参考例 39: 中间体 I-39 的制备



将中间体 I-38 (1.40 g, 4.76 mmol) 溶于无水二甲基亚砜 (20.0 mL), 依次加入二异丙基乙基胺 (1.23 g, 9.52 mmol) 和 1-叔丁氧羰基哌嗪 (887 mg, 4.76 mmol)。反应混合物在氩气保护下在 110 °C 搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温, 倒入水 (100 mL) 中, 以乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-39。

LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 405.2。

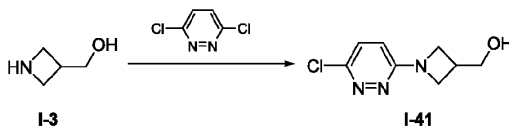
参考例 40: 中间体 I-40 的制备



将中间体 I-39 (600 mg, 1.30 mmol) 溶于盐酸二氧六环溶液 (25.0 mL) 中。反应混合物在氩气保护下室温搅拌反应 1 小时。混合物减压浓缩除去有机溶剂, 残余物加入水 (100 mL) 中, 以饱和碳酸氢钠水溶液调节体系的 pH 至 8.0。二氯甲烷 (50.0 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50.0 mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-40 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

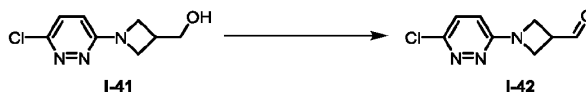
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 361.2。

参考例 41: 中间体 I-41 的制备



室温下, 将中间体 I-3 (230.00 mg), 3, 6-二氯吡嗪 (589.93 mg, 3.960 mmol) 和碳酸钾 (1.09 g, 7.920 mmol) 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 mL) 中。置于 80 °C 油浴中搅拌 3 小时。自然冷却至室温后, 加水 (20.0 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20.0 mL×3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-41。

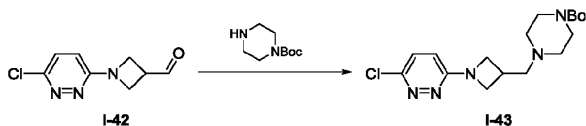
参考例 42: 中间体 I-42 的制备



-78 °C 下, 将草酰氯 (305.16 mg, 2.400 mmol) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL) 后, 缓慢滴加二甲基亚砜 (250.47mg, 3.210 mmol), 保持 -78 °C 下搅拌 0.5 小时。将中间体 I-41 (160.00 mg, 0.801 mmol) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL) 后滴加到上述反应体系, 保持 -78 °C 继续搅拌一小时。将三乙胺 (486.61mg, 4.810 mmol) 滴加到反应体系, 搅拌 0.5 小时后自然升至室温。加水 (30.0 mL) 稀释, 二氯甲烷 (20.0 mL×3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-42。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 197.8。

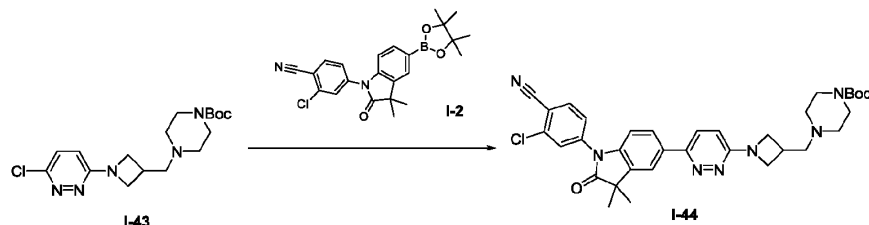
参考例 43: 中间体 I-43 的制备



室温下, 将中间体 I-42 (150.00mg, 0.76 mmol) 和 N-Boc 哌嗪 (155.51mg, 0.83 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (15.0 mL) 后加入三乙氧基硼氢化钠 (377.61 mg, 1.60 mmol)。反应液室温搅拌 3 小时。加水 (30.0 mL), 二氯甲烷 (30.0 mL×3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-43。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 368.3。

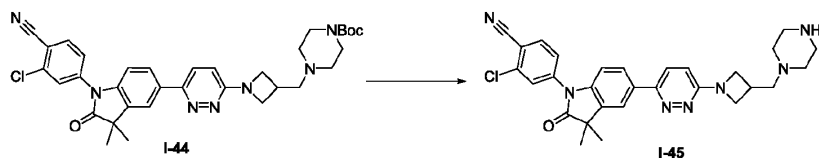
参考例 44: 中间体 I-44 的制备



在氮气保护下, 将中间体 I-43 (50.00 mg, 0.136 mmol), I-2 (68.94 mg, 0.163 mmol), [1,1'-双(二-苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II) (9.93 mg, 0.014 mmol), 碳酸钾 (46.96 mg, 0.340 mmol) 悬浮于 1, 4-二氧六环/水 (4.0 mL/1.0 mL) 中。置于 80℃ 油浴中搅拌 3 小时。冷却至室温后抽滤除去不溶物, 滤液浓缩得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-44。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 628.4。

参考例 45: 中间体 I-45 的制备



在室温下, 将中间体 I-44 (60.00 mg, 0.096 mmol) 溶于二氯甲烷 (2.0 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.0 mL)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 将反应液浓缩, 得到中间体 I-45 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

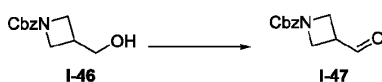
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 528.3。

参考例 46: 中间体 I-46 的制备



在室温下, 将中间体 I-3 (694.00 mg) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入三乙胺 (2.42 g, 23.90 mmol), 氯甲酸苄酯 (1.36 g, 7.97 mmol), 室温搅拌过夜。将反应液倒入水中 (50 mL), 用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-46。

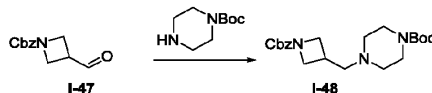
参考例 47: 中间体 I-47 的制备



将草酰氯 (773.60 mg, 6.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, -60℃ 氮气保护下, 加入无水二甲基亚砜 (2.16 g, 27.71 mmol) 并搅拌半个小时。加入中间体 I-46 (1.23 g, 5.54 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液, 并将反应液于 -60℃ 搅拌半个小时。加入三乙胺 (2.80 g, 27.71 mmol), 滴加完成后将反

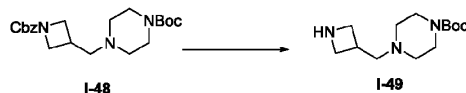
应温度缓慢升至室温，将反应液倒入水（50 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL × 3）萃取，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液浓缩得到中间体 I-47 的粗产物，该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

参考例 48：中间体 I-48 的制备



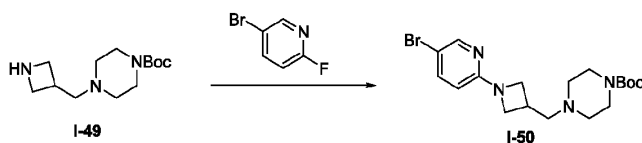
在室温下，将中间体 I-47（1.25 g），N-Boc 哌嗪（1.58 g, 8.55 mmol）溶于二氯乙烷（15 mL）中，加入乙酸（684.77 mg, 11.40 mmol）和三乙酰氧基硼氢化钠（1.81 g, 8.55 mmol）。反应液室温搅拌过夜，将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（30 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL × 3）萃取。有机层合并，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液浓缩得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-48。

参考例 49：中间体 I-49 的制备



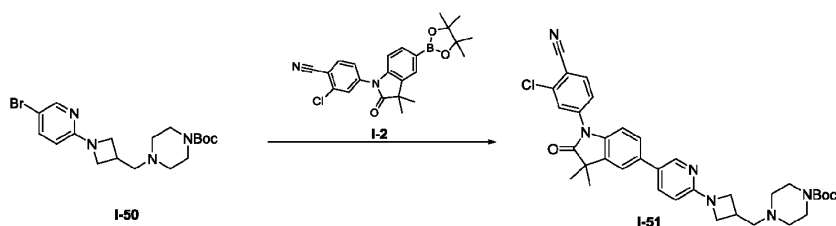
在室温下，将中间体 I-48（1.70 g, 4.36 mmol）溶于甲醇（20 mL）中，然后加入钨碳（500 mg，质量分数 10%）。反应液于氢气氛围下，室温搅拌过夜。将反应液过滤，滤液浓缩得到中间体 I-49 的粗产物，该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

参考例 50：中间体 I-50 的制备



在室温下，将中间体 I-49（100.00 mg），2-氟-5-溴吡啶（103.38 mg, 0.59 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL）中，加入碳酸钾（162.36 mg, 1.17 mmol）。反应液于氮气保护下 80 °C 加热搅拌过夜。将反应液冷却至室温，倒入水（50 mL）中，然后用乙酸乙酯（20 mL × 3）萃取。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液浓缩得到残留物，残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-50。

参考例 51：中间体 I-51 的制备

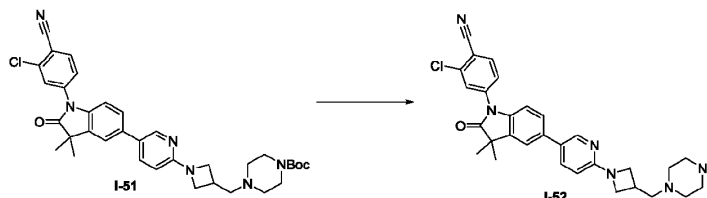


在室温下，将中间体 I-50（110.00 mg, 0.27 mmol），I-2（112.76 mg, 0.27 mmol）溶于二氧六环和水中（5 mL/2 mL）中，加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（19.74 mg, 0.027 mmol）和碳酸钾（111.78 mg, 0.81 mmol）。反应液在氮气保护下 80 °C 搅拌两小时。将反应液冷却至室温，倒入水

(50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-51。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 627.4。

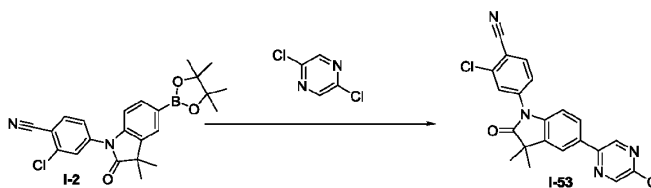
参考例 52: 中间体 I-52 的制备



在室温下, 将中间体 I-51 (100 mg, 0.159 mmol) 溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液 (3 M, 8 mL) 中。反应液在室温下搅拌 2 小时, 将反应液浓缩, 得到中间体 I-52 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 527.3。

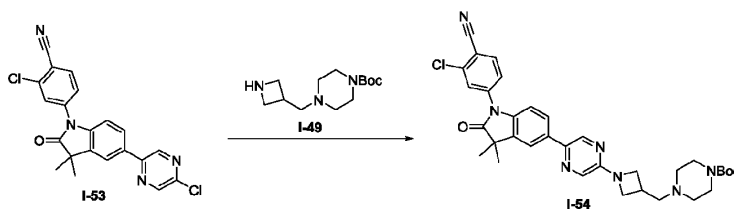
参考例 53: 中间体 I-53 的制备



在室温下, 将中间体 I-2 (75.00 mg, 0.18 mmol), 2, 5-二氯吡嗪 (52.86 mg, 0.35 mmol) 溶于四氢呋喃和水中 (5 mL/2 mL) 中, 加入四三苯基磷钯 (20.50 mg, 0.018 mmol) 和碳酸钾 (73.56 mg, 0.53 mmol)。将反应液于氮气保护下, 80 °C 搅拌两个小时。将反应液冷却至室温后倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-53。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 441.2。

参考例 54: 中间体 I-54 的制备

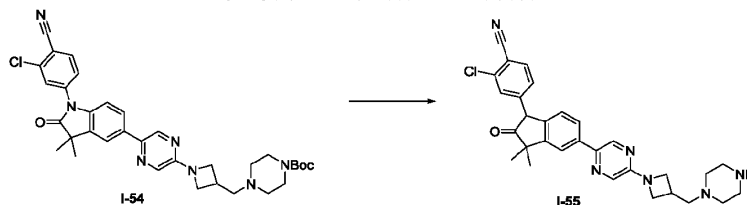


在室温下, 将中间体 I-53 (70.00 mg, 0.17 mmol), I-49 (52.41 mg, 0.21 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。加入碳酸钾 (70.91 mg, 0.51 mmol)。将反应液于氮气保护下, 80 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温后, 倒入水中 (50 mL), 然后用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有机相合

并，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液浓缩得到残留物，残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-54。

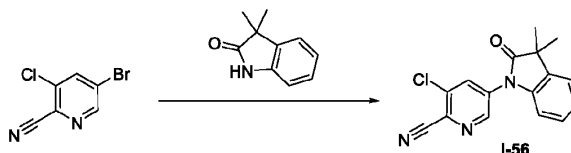
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 628.4。

参考例 55：中间体 I-55 的制备



在室温下，将中间体 I-54 (60.00 mg, 0.096 mmol) 溶在二氯甲烷 (3 mL) 中，加入 1 mL 的三氟乙酸。室温搅拌一个小时后，得到中间体 I-55 的粗产物，该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

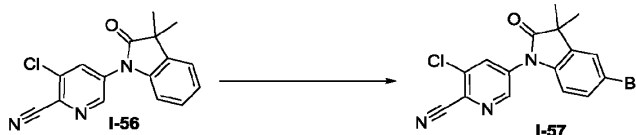
参考例 56：中间体 I-56 的制备



将 5-溴-3-氯吡啶-2-甲腈 (2.00 g, 9.20 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (80.0 mL) 中，依次加入中间体 3,3-二甲基二氢吲哚-2-酮 (1.48 g, 9.20 mmol)，碘化亚铜 (350 mg, 1.84 mol)，N¹,N²-二甲基-1, 2-环己二胺 (523 mg, 3.68 mmol) 和无水乙酸钾 (2.71 g, 27.6 mmol)。反应液在氩气保护下，100 °C 搅拌 16 小时。反应液降温至室温，经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-56。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 298.1。

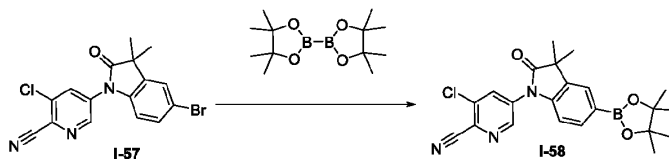
参考例 57：中间体 I-57 的制备



将中间体 I-56 (1.35 g, 4.53 mmol) 溶于冰乙酸 (20.0 mL) 中，体系降温至 0 °C，加入无水乙酸钠 (446 mg, 5.44 mmol)，滴加溴素 (796 mg, 4.98 mmol) 的冰乙酸 (10.0 mL) 的溶液。滴加完毕，反应体系氩气保护，室温下搅拌 16 小时。以饱和碳酸氢钠水溶液调节体系的 pH 值到 8.0。以乙酸乙酯 (30.0 mL × 3) 萃取产品，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-57 的粗产物。该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 376.0。

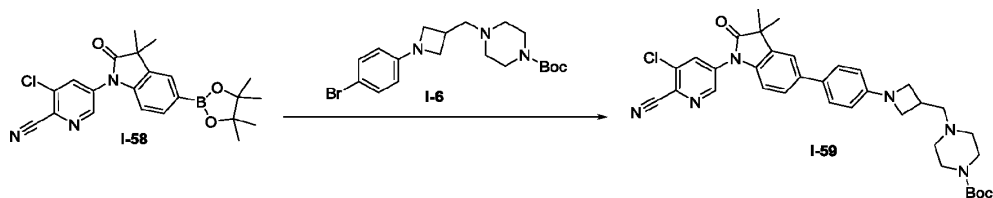
参考例 58：中间体 I-58 的制备



将中间体 I-57 (600 mg, 1.59 mmol) 溶于无水二氧六环 (100 mL) 中, 依次加入联硼酸频那醇酯 (485 mg, 1.91 mmol), 无水乙酸钾 (312 mg, 3.18 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (23.3 mg, 0.032 mmol)。反应体系氩气保护, 90 °C 搅拌 3 小时。混合物减压浓缩除去溶剂得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-58。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 424.2。

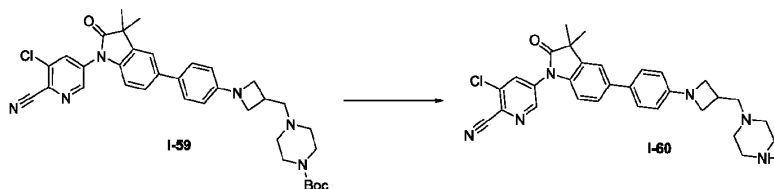
参考例 59: 中间体 I-59 的制备



将中间体 I-6 (150 mg, 0.366 mmol) 溶于无水二氧六环和水 (15 mL/5 mL) 的混合溶剂中, 依次加入中间体 I-58 (186 mg, 0.439 mmol), 无水磷酸钾 (233 mg, 1.10 mmol), [1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (4.77 mg, 0.00732 mmol)。反应体系氩气保护, 100 °C 搅拌反应 3 小时。混合物减压浓缩除去溶剂得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-59。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 627.3。

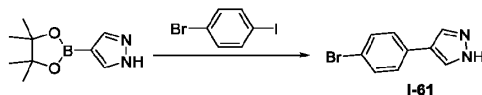
参考例 60: 中间体 I-60 的制备



将中间体 I-59 (110 mg, 0.175 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (2.00 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.60 mL), 反应体系氩气保护, 室温搅拌 1 小时。混合物减压浓缩除去溶剂得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-60。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 527.2。

参考例 61: 中间体 I-61 的制备

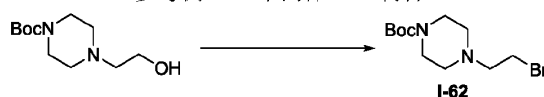


将 4-吡唑硼酸频那醇酯 (2.00 g, 10.3 mmol), 对溴碘苯 (4.39 g, 15.5 mmol), 磷酸钾 (4.37 g, 20.6 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (377 mg, 0.52 mmol) 混合于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 和水 (4 mL) 中。反应混合物在室温下置换氩气三次后, 反应在氩气保护下 90 °C 搅拌反应 4 小

时。将混合物冷却至室温，倒入水（200 mL）中，用乙酸乙酯萃取（50 mL × 3），合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-61。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 223.2。

参考例 62：中间体 I-62 制备

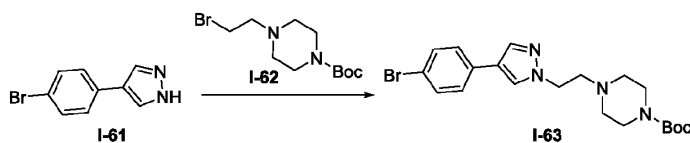


室温下，将 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯（2 g, 8.68 mmol）和四溴化碳（3.15 g, 9.50 mmol）加入到无水二氯甲烷（20 mL）中，再加入三苯基膦（2.51 g, 9.57 mmol）的二氯甲烷（8 mL）溶液。将反应体系在室温、氮气保护下搅拌过夜。减压除去有机溶剂得残留物，残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-62。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 293.1。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 – 3.22 (m, 6H), 2.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.50 – 2.25 (m, 4H), 1.61 – 1.43 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

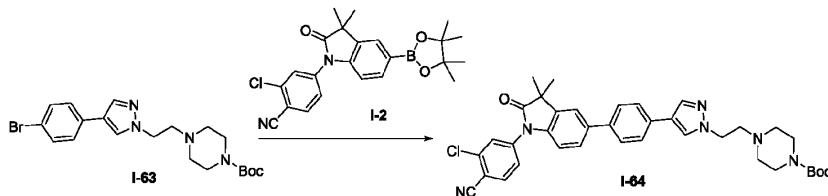
参考例 63：中间体 I-63 制备



将中间体 I-61（270 mg, 1.21 mmol）溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺（3 mL）中，0℃下往混合物中加入钠氢（72.8 mg, 1.82 mmol, 60%纯度在矿物油中），反应混合物在室温下搅拌反应半小时后，室温滴加中间体 I-62（355 mg, 1.21 mmol）的 *N,N*-二甲基甲酰胺（2 mL）溶液。反应混合物在室温下搅拌反应过夜。将混合物倒入饱和的氯化铵溶液（50 mL），乙酸乙酯萃取（15 mL × 3），合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得中间体 I-63 的粗产物，该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 435.1。

参考例 64：中间体 I-64 制备

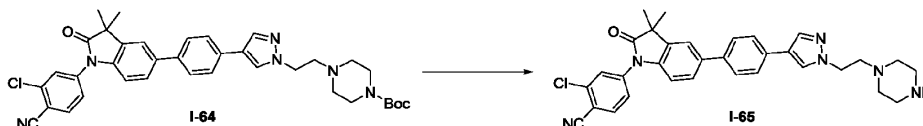


将中间体 I-63（200 mg），中间体 I-2（233 mg, 0.551 mmol），磷酸钾（195 mg, 0.918 mmol）和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（16.8 mg, 0.0230 mmol）混合于 *N,N*-二甲基甲酰胺（10 mL）和水（2 mL）中。反应混合物在室温下置换氩气三次后，在氩气保护下 100℃ 搅拌反应 2 小时。将混合物冷却至室温，倒入水（100 mL）中，用乙酸乙酯萃取（20 mL × 3），合并有机相，饱和食盐水（30

mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-64。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 651.2。

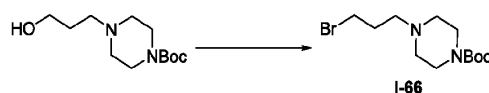
参考例 65: 中间体 I-65 制备



将中间体 I-64 (200 mg) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 搅拌下往溶液中室温滴加氯化氢二氧六环溶液 (4 M, 1 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应半小时。混合物减压下除去溶剂。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-65。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 551.3。

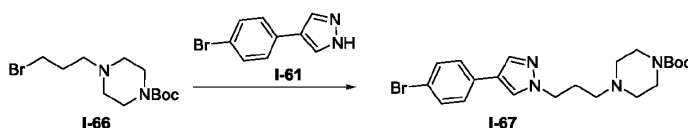
参考例 66: 中间体 I-66 制备



将 1-叔丁氧羰基-4-(3-羟基丙烷)哌嗪 (2.00 g, 8.19 mmol) 和四溴化碳 (2.99 g, 9.01 mmol) 混合于四氢呋喃 (60 mL) 中, 置换氦气后, 在 0 °C 下滴加三苯基膦 (2.36 g, 9.01 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 反应混合物在室温氦气氛下搅拌反应过夜。将混合物减压除去溶剂。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-66。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.02 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

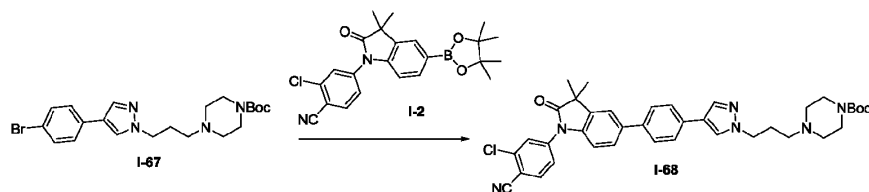
参考例 67: 中间体 I-67 制备



将中间体 I-61 (200 mg, 0.897 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 0 °C 下往混合物中分批加入钠氢 (54.0 mg, 1.35 mmol, 60% 纯度在矿物油中), 反应混合物在室温下搅拌反应半小时后, 室温滴加中间体 I-66 (276 mg, 0.897 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。将混合物倒入饱和的氯化铵溶液 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除得到中间体 I-67 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 449.2。

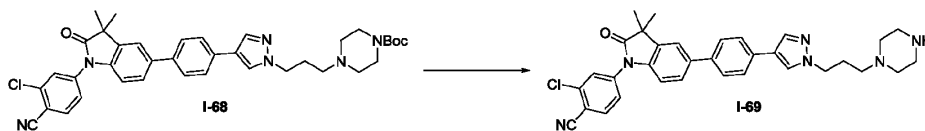
参考例 68: 中间体 I-68 制备



将中间体 I-67 (200 mg), 中间体 I-2 (226 mg, 0.53 mmol), 磷酸钾 (189 mg, 0.89 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (16.3 mg, 0.023 mmol) 混合于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中。室温下置换氩气三次后, 反应混合物在氩气保护下 100 °C 搅拌反应 2 小时。将混合物冷却至室温, 倒入饱和食盐水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-68。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 665.3。

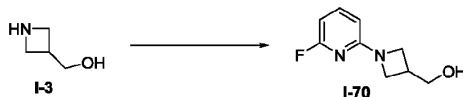
参考例 69: 中间体 I-69 制备



将中间体 I-68 (130 mg, 0.195 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 往溶液中室温滴加氯化氢甲醇溶液 (3 M, 2.5 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。减压除去溶剂。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-69。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 565.3。

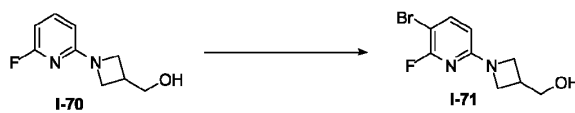
参考例 70: 中间体 I-70 制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-3 (3.00 g) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (6.64 g, 48.07 mmol), 2,6-二氟吡啶 (2.21 g, 19.23 mmol), 85 °C 搅拌反应 16 小时。加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-70。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 183.2。

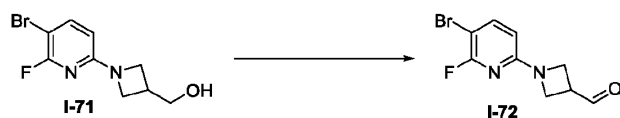
参考例 71: 中间体 I-71 制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-70 (1.90 g, 10.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 冷却到 0 °C, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.86 g, 10.43 mmol), 0 °C 反应 10 分钟。加水 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-71。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 1H).

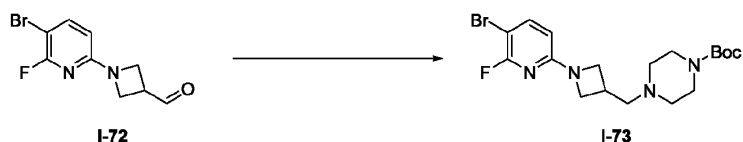
参考例 72: 中间体 I-72 制备



在 25 °C 下, 将草酰氯 (855.55 mg, 6.74 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 冷却到 -60 °C, 加入二甲亚砜 (1.09 g, 13.90 mmol), -60 °C 反应 0.5 小时。加入中间体 I-71 (1.10 g, 4.21 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液。-60 °C 反应 0.5 小时。加入三乙胺 (2.13 g, 21.07 mmol), -60 °C 反应 0.5 小时, 室温反应 0.5 小时。加水 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-72。

LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0。

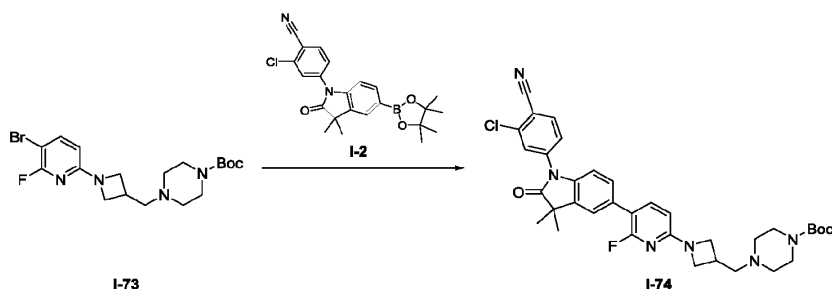
参考例 73: 中间体 I-73 制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-72 (1.00 g, 3.86 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 依次加入 1-Boc-哌嗪 (1.08 g, 5.79 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (1.64 g, 7.72 mmol), 冰乙酸 (23.42 mg, 0.39 mmol), 室温反应 3 小时。加水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-73。

LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.2。

参考例 74: 中间体 I-74 制备

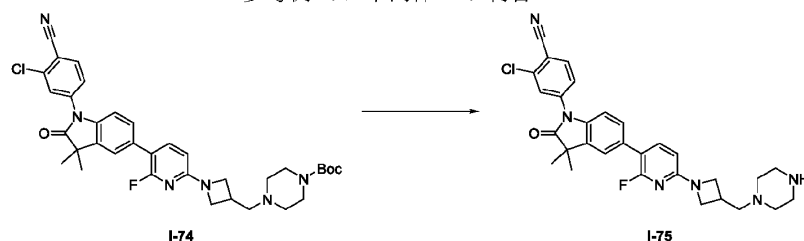


在 25 °C 下, 将中间体 I-73 (150.00 mg, 0.35 mmol) 溶于二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (144.86 mg, 1.05 mmol), 中间体 I-2 (177.23 mg, 0.42 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钾 (50.52 mg, 0.070 mmol), 置换氮气三次, 氮气气球氛围下 80 °C 反应 2 小时。加水 (10

mL), 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-74。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 645.4。

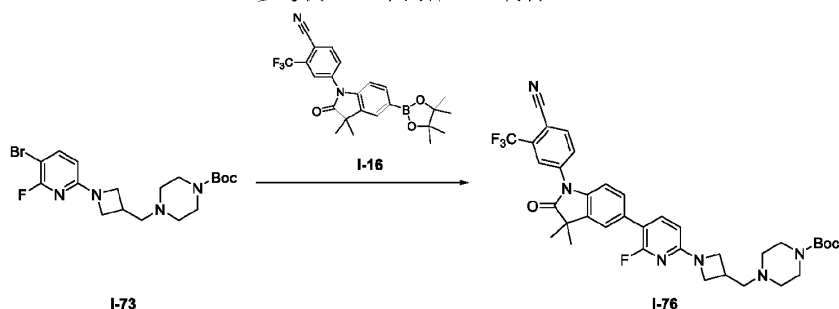
参考例 75: 中间体 I-75 制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-74 (120.00 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL)。室温反应 3 小时。减压浓缩干得粗品中间体 I-75, 直接投入下步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 545.3。

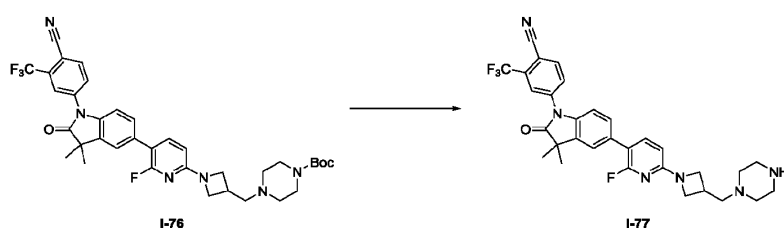
参考例 76: 中间体 I-76 制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-73 (100.00 mg, 0.23 mmol) 溶于二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL), 依次加入碳酸钾 (96.74 mg, 0.70 mmol), 中间体 I-16 (127.53 mg, 0.28 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (33.92 mg, 0.047 mmol), 置换氮气三次, 氮气气球氛围下 80 °C 反应 2 小时。加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得残留物。残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-76。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 679.4。

参考例 77: 中间体 I-77 制备

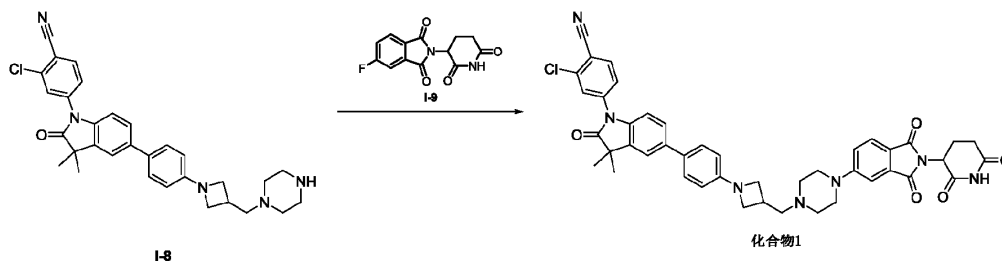


在 25 °C 下, 将中间体 I-76 (110.00 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL)。室温反应 3 小时。减压浓缩干得粗品中间体 I-77, 直接投入下步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 579.3。

实施例的制备:

实施例 1: 化合物 1 的制备

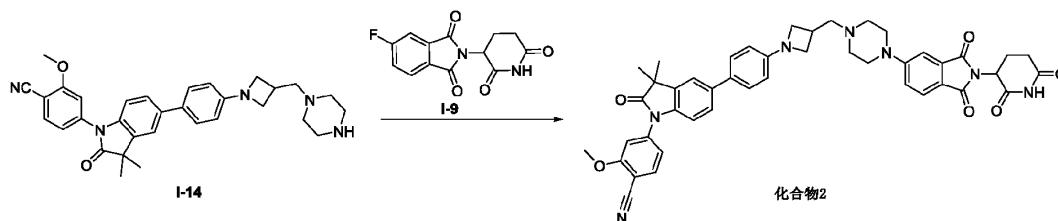


在25 °C下, 将中间体I-8 (650.00 mg, 1.24 mmol) 溶于二甲亚砜 (8 mL) 中, 依次加入中间体I-9 (408.81 mg, 1.48 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (480.81 mg, 3.72 mmol), 将反应液于120 °C搅拌16小时。反应液冷却至室温, 经色谱法分离纯化得到目标化合物1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 782.3。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.01 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.92 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.51 (t, $J = 11.7$ Hz, 6H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.39 (s, 6H)。

实施例 2: 化合物 2 的制备

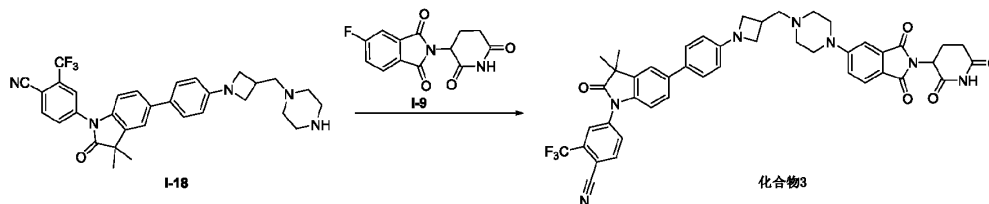


将中间体 I-14 (140 mg) 溶于 DMSO (8 mL) 中, 依次加入中间体 I-9 (74 mg, 0.27 mmol) 和二异丙基乙胺 (103 mg, 0.80 mmol)。反应液在 110 °C 下搅拌 16 小时。反应液降至室温后过滤, 滤液经制备 HPLC (含甲酸) 纯化得到化合物 2。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 778.4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.40 (s, 来自甲酸), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (dd, $J = 15.0, 8.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20 – 3.80 (m, 4H), 3.56 – 3.42 (m, 9H), 3.03 – 2.80 (m, 4H), 2.69 – 2.59 (m, 4H), 2.05 – 2.01 (m, 1H), 1.46 (s, 6H)。

实施例 3: 化合物 3 的制备

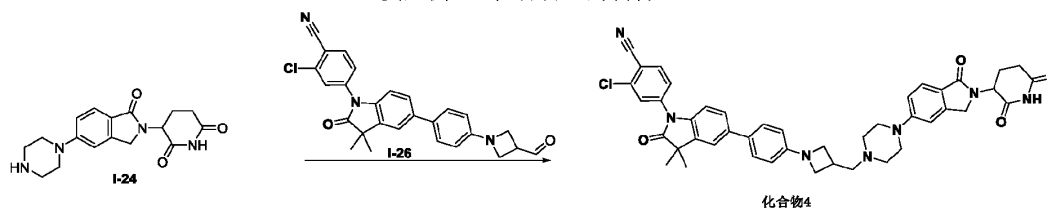


将中间体 I-18 (80 mg) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 依次加入中间体 I-9 (50 mg, 0.181 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (90 mg, 0.697 mmol)。反应液在 110 °C 下搅拌 16 小时。反应液降至室温后过滤, 滤液再经过制备 HPLC(含甲酸) 纯化得到化合物 3。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 816.4.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.37 (brs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.08 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.49 (d, $J = 26.9$ Hz, 10H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.70 – 2.60 (s, 3H), 2.05–2.01 (m, 1H), 1.48 (s, 6H). (含甲酸)

实施例 4: 化合物 4 的制备

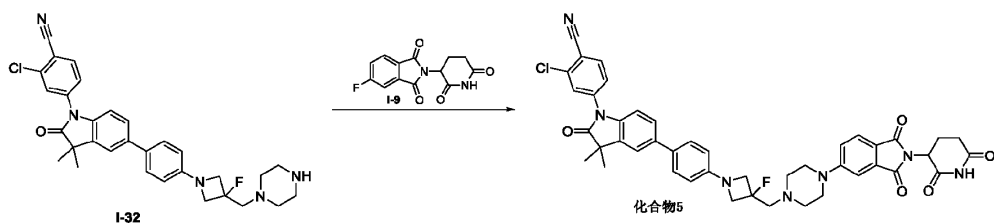


将中间体 I-24 (70.0 mg, 0.213 mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (20 mL, 体积比 10:1) 中, 依次加入中间体 I-26 (97.1 mg, 0.213 mmol), 乙酸钠 (26.0 mg, 0.317 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (68.0 mg, 0.321 mmol)。反应混合在室温搅拌反应 1 小时。反应液过滤, 滤液经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 4。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 768.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.05 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 51.3, 17.0$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 4H), 3.03 – 2.85 (m, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 3H), 2.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 4H), 2.44 – 2.29 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.46 (s, 6H).

实施例 5: 化合物 5 的制备

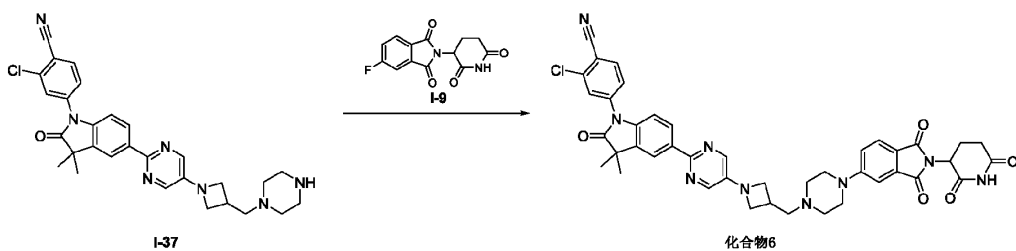


将中间体 I-32 (38 mg), I-9 (25 mg, 0.090 mmol) 和二异丙基乙基胺 (100 μ L) 溶于二甲基亚砜 (3 mL) 中, 将反应液于氮气保护下, 130 $^{\circ}$ C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 使用制备 HPLC (含甲酸) 得到化合物 5。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 800.4。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 11.09 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 3H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 17.8, 9.0 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 21.3, 8.9 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.02 – 2.81 (m, 3H), 2.68 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.01 (td, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 6H)。

实施例 6: 化合物 6 的制备

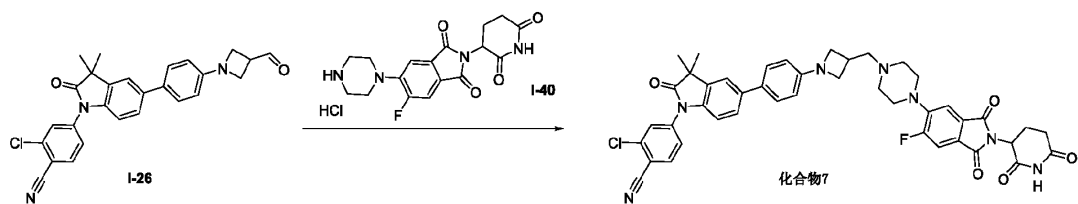


在 25 $^{\circ}$ C 下, 将中间体 I-37 (25.00 mg) 溶于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 依次加入中间体 I-9 (13.26 mg, 0.048 mmol), N,N-二异丙基乙基胺 (25.85 mg, 0.20 mmol), 将反应液于 120 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 使用制备 HPLC (含甲酸) 得到化合物 6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 784.4。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.10 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 2H), 8.12 (s, 2H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.07 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 17.3, 14.1, 5.5 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 6H), 2.02 (dp, J = 11.3, 3.9, 3.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H)。

实施例 7: 化合物 7 的制备

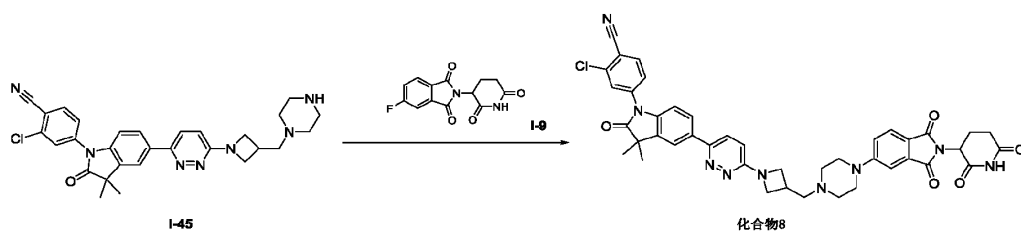


将中间体 I-26 (80.0 mg, 0.175 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 依次加入中间体 I-40 (69.4 mg, 0.175 mmol), 醋酸钠 (28.7 mg, 0.350 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (37.1 mg, 0.175 mmol)。反应液在室温下搅拌 3 小时。反应液经减压浓缩得到残留物, 经制备 HPLC (甲酸) 纯化得到化合物 7。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 800.1。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.95 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.95 – 2.49 (m, 7H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.96–1.67 (m, 4H), 1.53 (s, 6H)。

实施例 8: 化合物 8 的制备

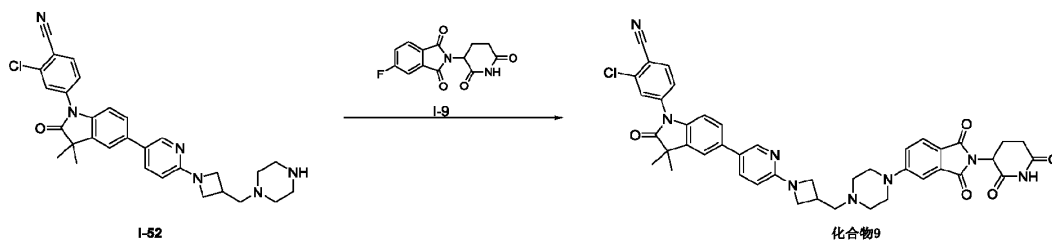


在室温下, 将中间体 I-45 (50.00 mg), I-9 (31.39 mg, 0.114 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (122.38 mg, 0.947 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3.0 mL) 中。反应混合物在 110 °C 油浴中搅拌反应 16 小时。自然冷却至室温后经制备分离纯化得到化合物 8。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 784.4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 4H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 5H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.48 (s, 6H)。

实施例 9: 化合物 9 的制备

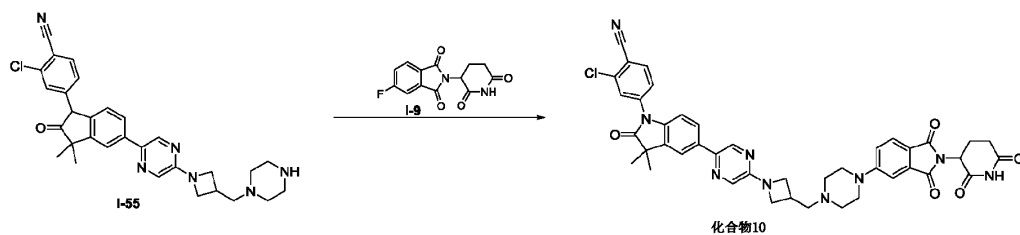


将中间体 I-52 (90 mg)、中间体 I-9 (58.59 mg, 0.212 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (233.72 μ L, 1.41 mmol) 溶解于二甲亚砜 (2 mL) 中, 反应液在 110 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。减压除去大部分 N,N-二异丙基乙胺, 残留物经制备-HPLC 分离得到化合物 9。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 783.4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 3H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 6.43 - 6.50 (m, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 1H), 4.03 - 4.13 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 2H), 3.45 (br. s., 4H), 2.82 - 3.05 (m, 2H), 2.51 - 2.69 (m, 8H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 1.46 (s, 6H)。

实施例 10: 化合物 10 的制备

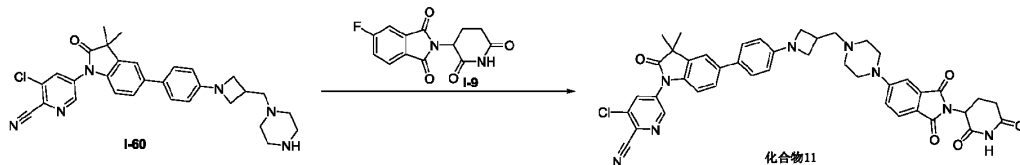


在室温下, 将中间体 I-55 (50.00 mg) 溶于二甲亚砜 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (1 mL) 和中间体 I-9 (52.31 mg, 0.19 mmol)。反应液在氮气保护下, 130 $^{\circ}$ C 搅拌过夜。减压出去大部分 N,N-二异丙基乙胺, 残留物经制备-HPLC 分离得到化合物 10。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 784.4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 21.8, 1.7$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 7.42 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 3.45 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.89 (ddd, $J = 17.3, 13.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 - 2.30 (m, 6H), 2.14 - 1.88 (m, 1H), 1.47 (s, 6H)。

实施例 11: 化合物 11 的制备

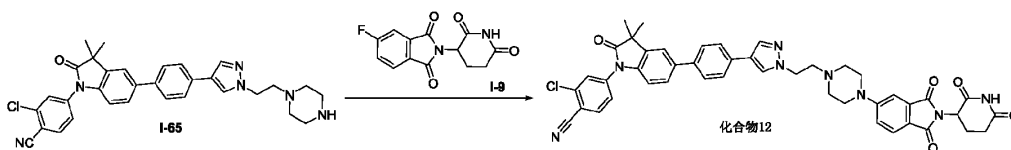


将中间体I-60 (110 mg) 溶于DMSO (5.00 mL) 中, 依次加入中间体I-9 (61.9 mg, 0.22 mmol), 二异丙基乙基胺 (88.9 mg, 0.69 mmol)。反应体系氩气保护, 110 °C 搅拌反应2小时。反应混合物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物11。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 783.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 4H), 3.06 – 2.79 (m, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 4H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.48 (s, 6H).

实施例 12: 化合物 12 的制备

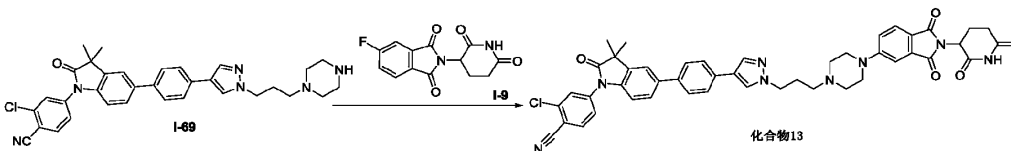


将中间体 1-65 (70.0 mg, 0.127 mmol), 中间体 1-9 (42.0 mg, 0.152 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (32.8 mg, 0.254 mmol) 溶于二甲基亚砜 (1.5 mL) 中, 反应液在 80 °C 搅拌反应 4 小时。将反应液冷至 30 °C 后经制备 HPLC (含甲酸) 得到化合物 12。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 807.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.49–3.41 (m, 6H), 2.89–2.79 (m, 3H), 2.63–2.57 (m, 4H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.48 (s, 6H)。

实施例 13: 化合物 13 的制备

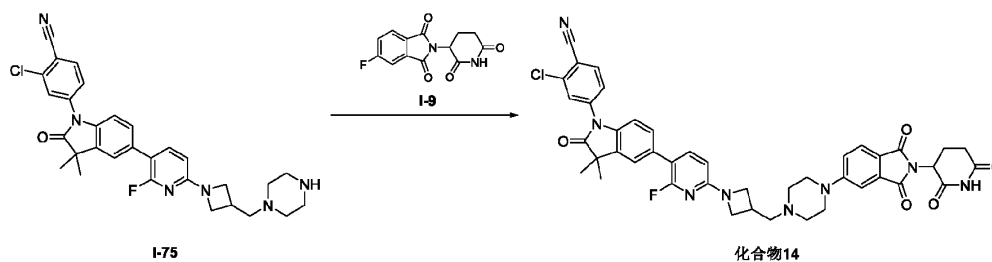


将中间体I-69 (90.0 mg, 0.159 mmol), 中间体I-9 (52.8 mg, 0.191 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (103 mg, 0.795 mmol) 溶于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 反应液在80 °C 搅拌反应4小时。将反应液冷至 20 °C, 过滤, 滤液送制备HPLC (含甲酸) 得到化合物13。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.45 (s, 8H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 3H), 1.48 (s, 6H)。

实施例14：化合物14的制备

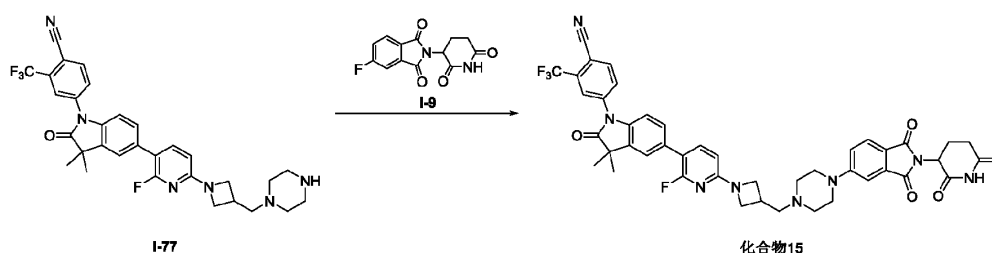


在25 °C下, 将中间体I-75 (120.00 mg) 溶于二甲亚砜 (2 mL) 中, 依次加入中间体I-9 (63.53 mg, 0.23 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (122.79 mg, 0.95 mmol), 120 °C反应16小时。将反应液冷至20 °C, 直接送制备HPLC (含甲酸) 得到化合物14。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 801.4.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 10.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 6H), 2.02 (ddt, $J = 10.8, 6.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.45 (s, 6H).

实施例15: 化合物15的制备



在25 °C下, 将中间体I-77 (110.00 mg) 溶于二甲亚砜 (2 mL) 中, 依次加入中间体I-9 (52.48 mg, 0.19 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (103.40 mg, 0.80 mmol), 120 °C搅拌反应16小时。将反应液冷至20 °C, 直接送制备HPLC (含甲酸) 得到化合物15。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 835.4.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 10.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 6H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.46 (s, 6H).

实验例1: 雄激素受体 In-Cell-Western 测定

该测定在 Lncap 细胞中对化合物性能进行了评估。根据下述测定步骤, 通过 In-Cell-Western 对胞

内的雄激素受体进行测定。

在 poly-D-Lysin 预处理的 96 孔板细胞培养板 (Corning 3599) 中, 将 LNCap 细胞以 100 μ L/孔体积, 以 30,000 个细胞/孔接种在 LNCap 细胞测定培养基中 [含酚红的 DMEM (Gibco 目录号: 11995065); 胎牛血清 FBS (Gibco 目录号: 10099141C)]。将细胞培养至少两天。

1. 首先使用化合物处理细胞。使用 DMSO 和细胞培养基将化合物进行梯度稀释, 使得细胞培养板中所含 DMSO 稀释到 0.5%-根据下述方案使用聚丙烯平板:

(1)(i) 在 DMSO 中制备 200 $\times$ 储备液平板; (ii)将 10 mM 储备液用 DMSO 进行 1: 4 稀释(10 μ L 储备液+40 μ L DMSO)= 2000 μ M 进入第 2 行; (iii)从第 2 行至第 9 行进行 1: 4(10 μ L protac+40 μ L DMSO)梯度稀释, 保留第 1 行用于 2000 μ M 参考化合物, 第 10 行用于 DMSO。(iv)共 8 个浓度 (在该 200 $\times$ 平板上的终浓度为 2000 μ M, 400 μ M, 80 μ M 等)。(2) (i)在培养基中制备 3 $\times$ 储备液。(ii)将 3 μ L 200 $\times$ 储备液转移至 197 μ L 培养基中 (使用 12 通道移液管, 从第 1 行至 10 行), 即 3 $\times$ 储备液平板。(iii) 混合均匀该储备液平板。(3)(i) 将 Vcap 细胞的培养基进行更换新鲜培养基, 100 μ L 体积 培养基。(ii)将混合均匀的 3 $\times$ 储备液转移至细胞培养板中 (使用 12 通道移液管, 从第 1 行至 10 行, 转移 50 μ L 储备液)。(iii)细胞培养 24 小时。

2.检测化合物处理后细胞内雄激素受体的表达水平, 根据下述方法进行测定。

(1)(i)在细胞培养板中加入等体积 8%多聚甲醛, 进行细胞固定。弃掉细胞板中固定液, 并用 PBS 清洗三遍。(ii)制备 Triton 溶液 (将储备液稀进行 1: 1000 稀释)。弃掉细胞板中溶液, 每孔加入 200 μ L 体积 Triton 稀释液。(iii)制备 2 $\times$ blocking 溶液 (10 $\times$ blocking 储备液进行 1: 4 稀释)。弃掉细胞板中溶液, 每孔加入 100 μ L 体积 2 $\times$ blocking 溶液。(iv)制备一抗溶液 (Androgen receptor Rabbit mAb, Cell Signaling Technology 目录号: 5153; 1: 1000 稀释)。弃掉细胞板中溶液, 每孔加入 100 μ L 体积一抗稀释液, 4 度孵育过夜。(v) 弃掉一抗溶液, 使用 1 $\times$ Wash buffer 对细胞板进行清洗。(vi)制备二抗溶液 (Goat anti Rabbit IgG (H+L) Secondary Antibody, HRP, Thermo 目录号: 31460; 1:5000 稀释), 每孔加入 100 μ L 体积二抗稀释液进行孵育。(vii)弃掉细胞板中二抗溶液, 使用 1 $\times$ Wash buffer 对细胞板进行清洗。(viii)制备 TMB 显色液 (BD 目录号: 550534), 每孔加入 100 μ L 体积显色液。(ix) 每孔加入 50 μ L 体积 stop 溶液 (BD 目录号: 550534) (x)通过 EnVision 读取 OD 450nm 和 570nm 处的吸收值。(2)(i)对每孔中的细胞数进行标准化分析。弃掉细胞板内溶液, wash buffer 清洗三遍。(ii)制备 Janus 稀释液 (1:3 稀释)。(iii) 每孔加入 50 μ L 体积稀释液进行孵育。(iv)将板内溶液弃掉, 去离子水清洗。(v) 配置 1M 盐酸 (浓盐酸以 1: 24 进行稀释), 每孔加入 200 μ L 体积盐酸稀释液处理细胞。(vi)用 Flex Station 读取 OD 595nm 处的吸收值。(vii) 根据所得到的读值, 计算出所测试化合物的对雄激素受体表达的影响。实验结果如表 1 所示。

表 1: 化合物对 LNCaP 细胞内雄激素受体降解活性的评价

化合物编号	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
1	90.27	82
3	87.13	89
4	108.37	91
7	72.12	75
11	74.65	74
12	78.81	75
13	73.38	100
14	66.30	93
15	3.49	67

D_{max}: 对 LnCaP 细胞内 AR 的最大降解程度。DC₅₀: 实现 LnCaP 细胞内 AR 最大降解程度一半时, 所需要的化合物浓度。

实验例 2: 测试化合物对 LNCap FGC 细胞增殖抑制作用

肿瘤细胞系 LNCap FGC (ATCC 目录号 CRL-1740), 分别使用含 10% FBS(Gibco 目录号 10099-141C)的 RPMI 1640 (Gibco 目录号 11875-093)和 DMEM(Gibco 目录号 11965-092)培养基培养。

测定方法如下:

LNCap FGC 细胞以 400 个/孔的细胞密度, 20 μ L/孔的体积种于 384 孔板(Perkin Elmer 目录号 6007460)中, 放入二氧化碳培养箱(Thermo)中培养过夜后以 5 μ L/孔的体积加入配置好的不同浓度的化合物溶液, 同时设相应的溶媒对照, 继续放入培养箱培养 6 天后, 将细胞板及其内容物平衡至室温, 每孔加入 25 μ L Cell Titer Glor(Promega 目录号 G7573)试剂, 振荡混匀后避光孵育 10-30 分钟, 用 Envision 酶标仪(PerkinElmer)检测信号值。

实验数据处理方法:

通过板上溶媒对照孔计算化合物处理孔的百分比抑制率, 使用 GraphPad prism 拟合不同浓度相对应的百分比抑制率数据通过 4 参数非线性逻辑公式计算出 IC₅₀ 值。实验结果如表 2 所示。

表 2: 化合物对 LnCaP 细胞增殖抑制活性的评价

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
1	66.08	91
2	89.08	98
3	54.79	93
5	95.71	93
6	76.71	99
9	35.51	100
10	39.38	100
12	81.95	68
14	60.65	100

$E_{\max}$: 对 LnCaP 细胞增殖抑制的最大程度。IC₅₀: 实现对 LnCaP 细胞增殖抑制最大程度的一半, 所需要的化合物浓度。

实验例 3: 雄激素受体 In-Cell-Western 测定

该测定在 VCap 细胞中对化合物性能进行了评估。根据下述测定步骤, 通过 In-Cell-Western 对胞内的雄激素受体进行测定。

在 poly-D-Lysin 预处理的 96 孔板细胞培养板 (Corning 3599) 中, 将 Vcap 细胞以 100 μ L/孔体积, 以 50,000 个细胞/孔接种在 Vcap 细胞测定培养基中 [含酚红的 DMEM (Gibco 目录号: 11995065); 胎牛血清 FBS (Gibco 目录号: 10099141C)]。将细胞培养至少两天。

1. 首先使用化合物处理细胞。使用 DMSO 和细胞培养基将化合物进行梯度稀释, 使得细胞培养基中所含 DMSO 稀释到 0.5%-根据下述方案使用聚丙烯平板:

(1)(i) 在 DMSO 中制备 200 $\times$ 储备液平板; (ii)将 10 mM 储备液用 DMSO 进行 1: 4 稀释(10 μ L 储备液+40 μ L DMSO)= 2000 μ M 进入第 2 行; (iii)从第 2 行至第 9 行进行 1: 4(10 μ L protac+40 μ L DMSO)梯度稀释, 保留第 1 行用于 2000 μ M 参考化合物, 第 10 行用于 DMSO。(iv)共 8 个浓度 (在该 200 $\times$ 平板上的终浓度为 2000 μ M, 400 μ M, 80 μ M 等)。(2)(i)在培养基中制备 3 $\times$ 储备液; (ii)将 3 μ L 200 $\times$ 储备液转移至 197 μ L 培养基中 (使用 12 通道移液管, 从第 1 行至 10 行), 即 3 $\times$ 储备液平板。(iii) 混合均匀该储备液平板。(3)(i) 将 Vcap 细胞的培养基进行更换新鲜培养基, 100 μ L 体积 培养基。(ii)将混合均匀的 3 $\times$ 储备液转移至细胞培养板中 (使用 12 通道移液管, 从第 1 行至 10 行, 转移 50 μ L 储备液)。(iii)细胞培养 24 小时。

2.检测化合物处理后细胞内雄激素受体的表达水平, 根据下述方法进行测定。

(1)(i)在细胞培养板中加入等体积 8%多聚甲醛, 进行细胞固定。弃掉细胞板中固定液, 并用 PBS 清洗三遍。(ii)制备 Triton 溶液 (将储备液稀释进行 1: 1000 稀释)。弃掉细胞板中溶液, 每孔加入 200 μ L 体积 Triton 稀释液。(iii)制备 2 $\times$ blocking 溶液 (10 $\times$ blocking 储备液进行 1: 4 稀释)。弃掉细胞板中溶液, 每孔加入 100 μ L 体积 2 $\times$ blocking 溶液。(iv)制备一抗溶液 (Androgen receptor Rabbit mAb, Cell Signaling Technology 目录号: 5153; 1: 1000 稀释)。弃掉细胞板中溶液, 每孔加入 100 μ L 体积一抗稀释液, 4 度孵育过夜。(v) 弃掉一抗溶液, 使用 1 $\times$ Wash buffer 对细胞板进行清洗。(vi)制备二抗溶液 (Goat anti Rabbit IgG (H+L) Secondary Antibody, HRP, Thermo 目录号: 31460; 1:5000 稀释), 每孔加入 100 μ L 体积二抗稀释液进行孵育。(vii)弃掉细胞板中二抗溶液, 使用 1 $\times$ Wash buffer 对细胞板进行清洗。(viii)制备 TMB 显色液 (BD 目录号: 550534), 每孔加入 100 μ L 体积显色液。(ix) 每孔加入 50 μ L 体积 stop 溶液 (BD 目录号: 550534)(x)通过 EnVision 读取 OD 450nm 和 570nm 处的吸收值。(2)(i)对每孔中的细胞数进行标准化分析。弃掉细胞板内溶液, wash buffer 清洗三遍。(ii)制备 Janus 稀释液 (1:3 稀释)。(iii) 每孔加入 50 μ L 体积稀释液进行孵育。(iv)将板内溶液弃掉, 去离子水清洗。(v) 配置 1M 盐酸 (浓盐酸以 1: 24 进行稀释), 每孔加入 200 μ L 体积盐酸稀释液处理细胞。(vi)用 Flex Station 读取 OD 595nm 处的吸收值。(vii) 根据所得到的读值, 计算出所测试化合物的对雄激素受体表达的影响。实验结果如表 3 所示。

表 3: 化合物对 VCaP 细胞内雄激素受体降解活性的评价

化合物编号	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
1	35	68
3	76	60
9	121	56
14	94	85

D_{max}: 对 VCaP 细胞内 AR 的最大降解程度。DC₅₀: 实现 VCaP 细胞内 AR 最大降解程度一半时, 所需要的化合物浓度。

实验例 4: 测试化合物对 VCap 细胞增殖抑制作用

肿瘤细胞系 Vcap (ATCC 目录号 CRL-2876) 分别使用含 10%FBS(Gibco 目录号 10099-141C) 的 DMEM(Gibco 目录号 11965-092) 培养基培养。测试时, Vcap 细胞更换为含 5%FBS 和 0.1 nM R1881(Sigma 目录号 R0908) 的 DMEM 培养液。

测定方法如下:

VCap 细胞以 1200 个/孔的细胞密度, 20 μ L/孔的体积种于 384 孔板(Perkin Elmer 目录号 6007460) 中, 放入二氧化碳培养箱(Thermo)中培养过夜后以 5 μ L/孔的体积加入配置好的不同浓度的化合物溶液, 同时设相应的溶媒对照, 继续放入培养箱培养 6 天后, 将细胞板及其内容物平衡至室温, 每孔加入 25 μ L Cell Titer Glt(Promega 目录号 G7573)试剂, 振荡混匀后避光孵育 10-30 分钟, 用 Envision 酶标仪(PerkinElmer)检测信号值。

实验数据处理方法:

通过板上溶媒对照孔计算化合物处理孔的百分比抑制率, 使用 GraphPad prism 拟合不同浓度相对应的百分比抑制率数据通过 4 参数非线性逻辑公式计算出 IC₅₀ 值。实验结果如表 4 所示。

表 4: 化合物对 VCaP 细胞增殖抑制活性的评价

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
6	81	94
9	61	97
10	50	98
14	67	94
15	82	92

E_{max}: 对 VCaP 细胞增殖抑制的最大程度。IC₅₀: 实现对 VCaP 细胞增殖抑制最大程度的一半, 所需要的化合物浓度。

实验例 5: 本发明化合物的体内药代动力学实验

本实验例对小鼠通过静脉注射和口服给药进行了体内药代动力学评价。

实验方法和条件: 雄性 CD1 小鼠, 6~8 周龄, 动物均自由摄食饮水, 静脉注射单次给予待测化合物 1 mg/Kg (溶剂 5%DMSO/15%Solutol/80%Saline), 给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr, 48 h, 或口服灌胃给药 10 mg/kg (溶剂 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline), 给药后 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 6h, 8 hr, 24 hr, 48 h 经眼眶采血, 每个样品采集不少于 50 μ L, 肝素钠抗凝, 采集后

放置冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆待测。血浆中血药浓度的检测采用液相串联质谱法 (LC/MS/MS)，测得浓度运用 Phoenix WinNonlin 软件计算药代动力学参数。以 CN110506039 A 中实施例 158 为对照品 1，实验结果如表 5 和表 6 所示。

表 5：口服给药 (10 mg/kg) 的药代动力学

化合物	$T_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	F (%)
化合物 6	11.2	2920	70268	71.3
化合物 14	17.8	2647	71075	68.6
对照品 1	14.4	1417	53042	99.0

表 6：静脉注射给药 (1 mg/kg) 的药代动力学

化合物	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	Cl (mL/min/kg)
化合物 6	11.2	9860	1.69
化合物 14	20.4	10365	1.61
对照品 1	13.4	5359	3.11

实验数据表明，本发明化合物在小鼠体内表现出较高的 C_{max} 、体内暴露量和口服生物利用度。

实验例 6：测试化合物对人前列腺癌 VCaP 细胞皮下异种移植肿瘤 CB17 SCID 小鼠模型的体内药效学研究

实验动物：品系为 CB17 SCID 的雄性小鼠，6—8 周龄，体重 18-22 克，供应商：北京维通利华实验动物技术有限公司上海分公司，动物合格证号：20170011005577。动物到达后在实验环境饲养 7 天后方开始实验。

实验方法：人前列腺癌细胞 VCaP 细胞 (ATCC-CRL-2876) 体外单层培养，培养条件为 DMEM 培养基中加 20% 胎牛血清，100 U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素，37°C 5% CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。将 0.2 ml (10 $\times$ 10⁶ 个细胞+Matrigel) VCaP 细胞皮下接种于每只小鼠的左侧上肢处，细胞接种后 33 天时开始进行阉割手术，肿瘤平均体积达到 119 mm³ 时开始分组给药，化合物 14 的剂量设定为 1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg 四组。

实验动物日常观察：每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量 (仅目测)，体重变化 (每周测量三次体重)，外观体征或其它不正常情况。

肿瘤测量和实验指标：实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周三次用游标卡尺测量肿瘤直径。

肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 或相对肿瘤增殖率 T/C(%) 评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%) 的计算： $TGI(\%) = \frac{1 - (某处理组给药结束时平均瘤体积 - 该处理组开始给药时平均瘤体积)}{(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积 - 溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)} \times 100\%$ 。相对肿瘤增殖率 T/C(%)：计算公式如下： $T/C\% = \frac{TRTV}{CRTV} \times 100\%$ (TRTV：治疗组 RTV；CRTV：阴性对照组 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算

出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为 $RTV = V_t / V_0$, 其中 V_0 是分组给药时 (即 d0) 测量所得平均肿瘤体积, V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积, TRTV 与 CRTV 取同一天数据。在实验结束后将检测肿瘤重量, 并计算 T/Cweight 百分比, Tweight 和 Cweight 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

统计分析: 统计分析, 包括每个组的每个时间点的肿瘤体积的平均值和标准误 (SEM)。治疗组在试验结束时给药后第 24 天, 因此基于此数据进行统计学分析评估组间差异。两组间比较用 T-test 进行分析, 三组或多组间比较用 one-way ANOVA 进行分析, 如果 F 值有显著性差异, 应用 Games-Howell 法进行检验。如果 F 值无显著性差异, 应用 Dunnet (2-sided) 法进行分析。用 SPSS 17.0 进行所有数据分析。p < 0.05 认为有显著性差异。实验动物的体重作为间接测定药物毒性的参考指标。在此模型中所有治疗组在给药后期均出现不同程度的体重下降。

如图 1 所示, 化合物 14 在 10 mpk 和 30 mpk 剂量下, 具有较高的肿瘤生长抑制率 (TGI: 96%), 且显著强于恩杂鲁胺 (20 mpk, TGI: 45%) 和对照品 1 (10 mpk, TGI: 60%), 且如图 2 所示, 化合物 14 在 10 mpk 和 30 mpk 下相比对照品 1 动物耐受性更好。