

酞嗪酮类化合物及其制备方法和医药用途

本申请要求申请日为 2020 年 6 月 12 日的中国专利申请 CN202010536221.6 的优先权、申请日为 2020 年 10 月 23 日的中国专利申请 CN202011147078.8 的优先权、申请日为 2020 年 11 月 12 日的中国专利申请 CN202011261665.X 的优先权、申请日为 2021 年 04 月 30 日的中国专利申请 CN202110485680.0 的优先权和申请日为 2021 年 06 月 02 日的中国专利申请 CN202110614030.1 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 的小分子拮抗活性降低，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。

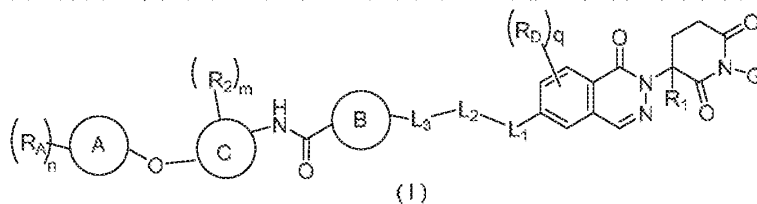
本发明主要依托于蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)技术,得到一类选择性的 AR 降解剂(SARD)。 PROTAC 技术主要依托于细胞内的泛素-蛋白酶体系统。该系统是细胞内的“清洁工”,泛素化系统的主要作用是将细胞中变性、变异或有害的蛋白泛素化。泛素化的蛋白质,则被细胞内部的蛋白酶体系统降解。 PROTAC 的设计思路在于:分子一端为 AR 相互作用片段,另一端为泛素-蛋白酶体相互作用片段,通过中间连接,将两端连接成为一个嵌合型分子。 PROTAC 通过同时和靶标蛋白(AR)以及蛋白酶体系统相互作用,使得蛋白酶体和 AR 蛋白在空间上相互靠近,进而使得 AR 被泛素化而降解。

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 hook effect 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。

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,本发明提出了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中, R_1 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

G 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基,所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

环 C 选自 C_{4-6} 环烷基;

R_2 选自 H 和 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

环 A 选自 6-12 元芳基和 5-12 元杂芳基;

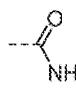
R_A 选自 H、 NO_2 、卤素、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基,所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_D 选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基,所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

各 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_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 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-、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 烷基-C(=O)-、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' 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂ 和 CF₃；

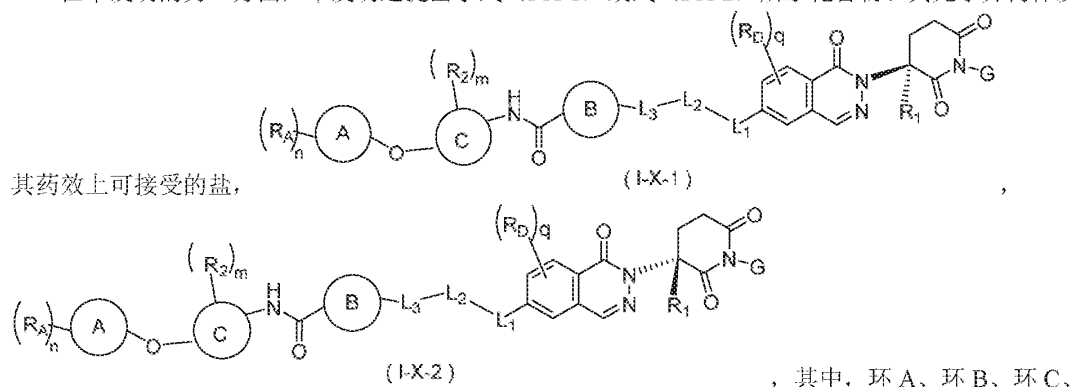
n 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2、3 或 4；

q 为 1、2、3 或 4；

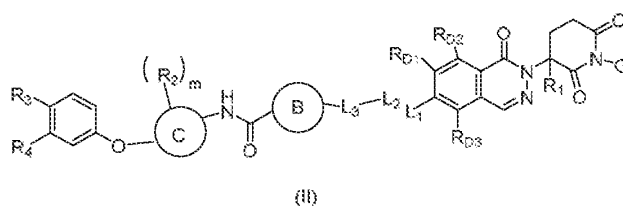
上述 3-10 元杂环烷基、3-6 元杂环烷基、5-12 元杂芳基、5-6 元杂芳基或 5-9 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、NH、S、C(=O)、C(=O)O、S(=O)、S(=O)₂ 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的另一方面，本发明还提出了式 (I-X-1) 或式 (I-X-2) 所示化合物、其光学异构体及



R₁、R₂、R_A、R_D、G、L₁、L₂、L₃、m、n、q 如本发明所定义。

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



其中，R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

G 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

环 C 选自 C₄₋₆ 环烷基；

R₂ 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

各 R₃、R₄ 分别独立地选自 H、NO₂、卤素、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 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;

各 R_{D1}、R_{D2}、R_{D3} 分别独立地选自 H、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基和 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；

R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

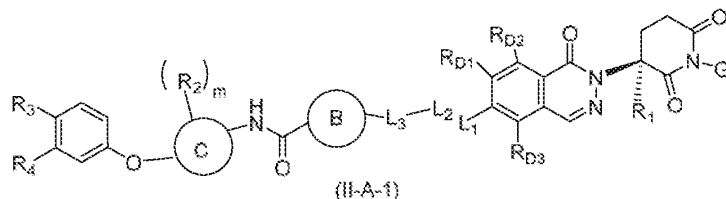
各 L₁、L₂、L₃ 分别独立地选自单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-O-、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、苯基和 5-9 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-O-、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、苯基或 5-9 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₁ 取代；

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 烷基-C(=O)-、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；

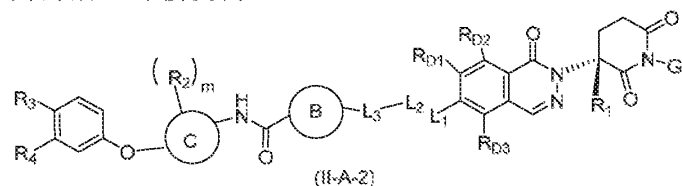
R¹ 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂ 和 CF₃;
m 为 0、1、2、3 或 4;

上述 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。

在本发明的另一方面，本发明还提出了式(II-A-1)或式(II-A-2)所示化合物、其光学异构体及



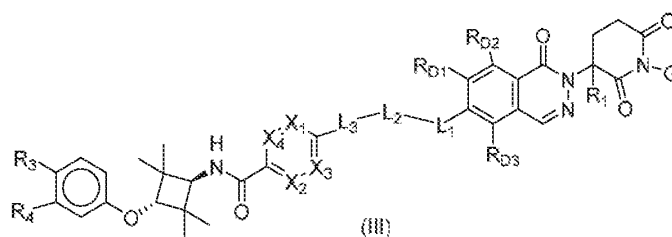
其药效上可接受的盐,



, 其中, 环 B、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、

R_{D1} 、 R_{D2} 、 R_{D3} 、 G 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 m 如本发明所定义。

在本发明的再一方面，本发明还提出了式(III)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



其中, R₁选自H、F、Cl、Br、I和C₁₋₆烷基, 所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

G 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R₃、R₄ 分别独立地选自 H、NO₂、卤素、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 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;

各 X₁、X₂、X₃、X₄ 分别独立地选自 C(R) 和 N;

各 R_{D1}、R_{D2}、R_{D3} 分别独立地选自 H、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基和 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;

R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

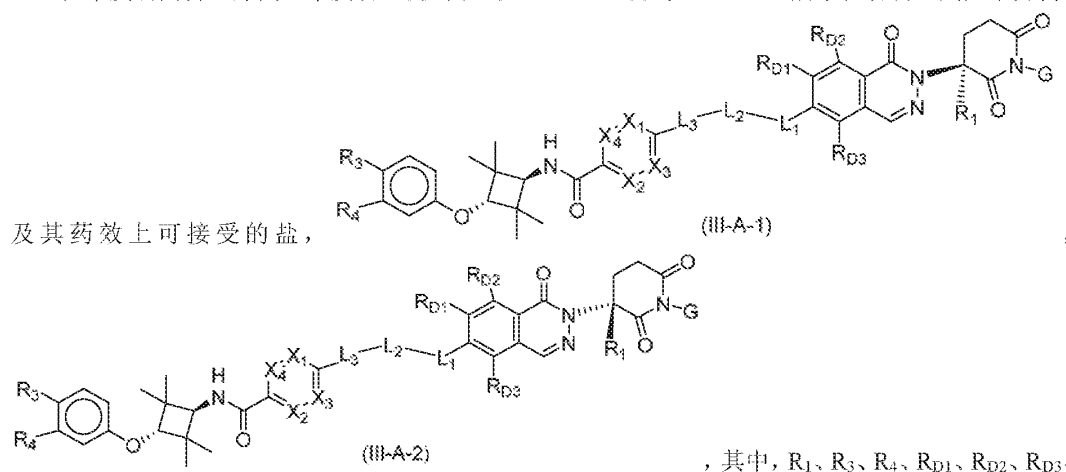
各 L₁、L₂、L₃ 分别独立地选自单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-O-、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、苯基和 5-9 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-O-、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、苯基或 5-9 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_L 取代;

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 烷基-C(=O)-、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;

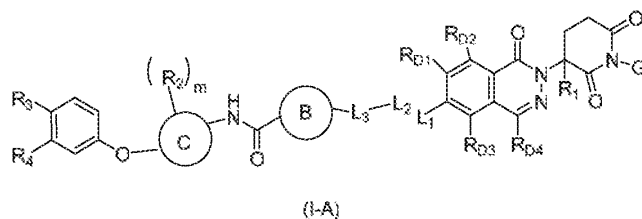
R' 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂ 和 CF₃;

上述 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。

在本发明的再一方面, 本发明还提出了式 (III-A-1) 或式 (III-A-2) 所示化合物、其光学异构体



在本发明的再一方面, 本发明还提出了式 (I-A) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中, R_1 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

G 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

环 C 选自 C_{4-6} 环烷基;

R_2 选自 H 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、 NO_2 、卤素、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R_{D1} 、 R_{D2} 、 R_{D3} 分别独立地选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{D4} 分别独立地选自 H、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

各 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_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-O-、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、苯基和 5-9 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-O-、 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;

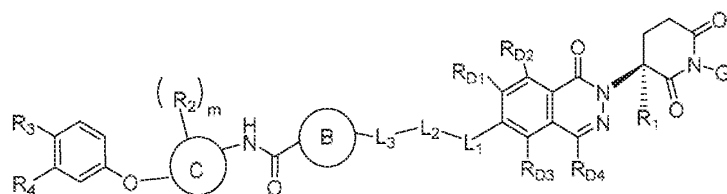
R_L 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)$ -、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- $C(=O)$ -、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、OH、 NH_2 、、、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ;

m 为 0、1、2、3 或 4;

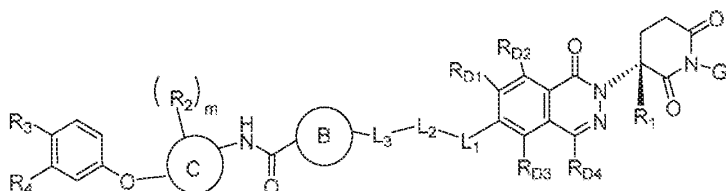
上述 3-10 元杂环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基或 5-9 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、NH、S、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的再一方面, 本发明还提出了式 (I-A-1) 或式 (I-A-2) 所示化合物、其光学异构体及



其药效上可接受的盐，

(I-A-1)

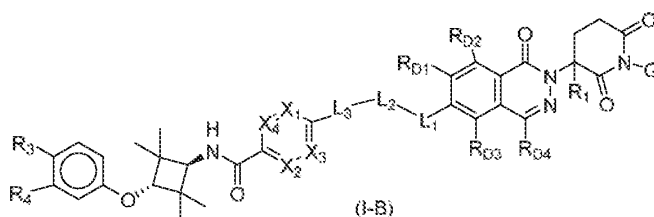


(I-A-2)

，其中，环B、环C、R₁、R₂、

R₃、R₄、R_{D1}、R_{D2}、R_{D3}、R_{D4}、G、L₁、L₂、L₃、m 如本发明所定义。

在本发明的再一方面，本发明还提出了式 (I-B) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，



(I-B)

其中，R₁选自H、F、Cl、Br、I和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

G选自H、F、Cl、Br、I和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代；

各R₃、R₄分别独立地选自H、NO₂、卤素、NH₂、CN、C₁₋₆烷基和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；

各X₁、X₂、X₃、X₄分别独立地选自C(R)和N；

各R_{D1}、R_{D2}、R_{D3}分别独立地选自H、CN、卤素、C₁₋₆烷基和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；

R_{D4}分别独立地选自H、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选被1、2或3个R取代；

R分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R'取代；

各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-、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-、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；

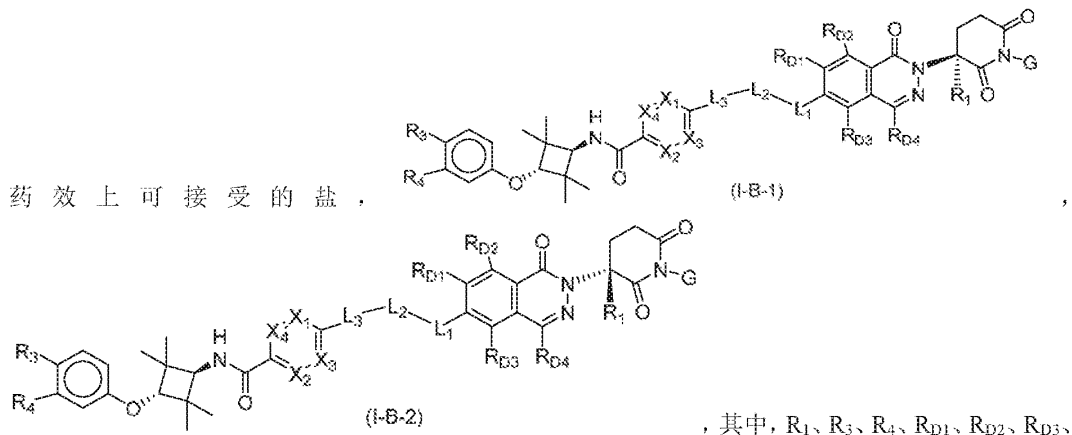
R_L分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-C(=O)-、

C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基和 C₁₋₆ 烷基氨基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂ 和 CF₃;

上述 3-10 元杂环烷基、3-6 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。

在本发明的再一方面，本发明还提出了式 (I-B-1) 或式 (I-B-2) 所示化合物、其光学异构体及其



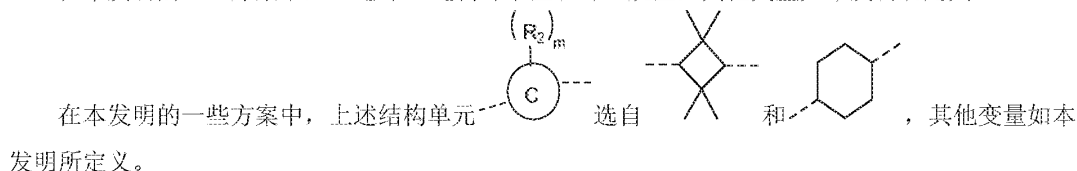
R_{D4} 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 G 如前面所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自苯基，其他变量如本发明所定义。

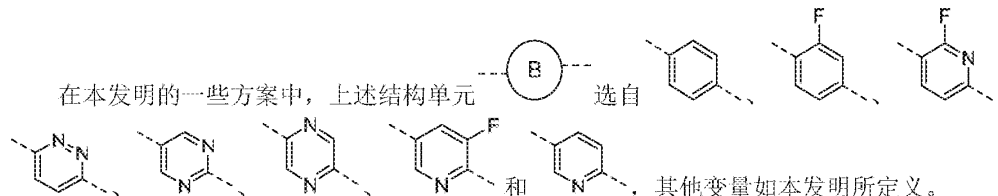
在本发明的一些方案中, 上述各 R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、 NO_2 、F、Cl、Br、I、 NH_2 、CN、 CF_3 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基和乙氧基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H、甲基和乙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 C 选自环丁基和环己烷基，其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基, 所述苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中,上述各 L₁、L₂、L₃ 分别独立地为单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-O-、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、4-8 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基,所述 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-O-、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、4-8 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₁ 取代,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_L 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 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} 烷基氨基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 L_1 、 L_2 、 L_3 分别独立地为单键、O、S、NH、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

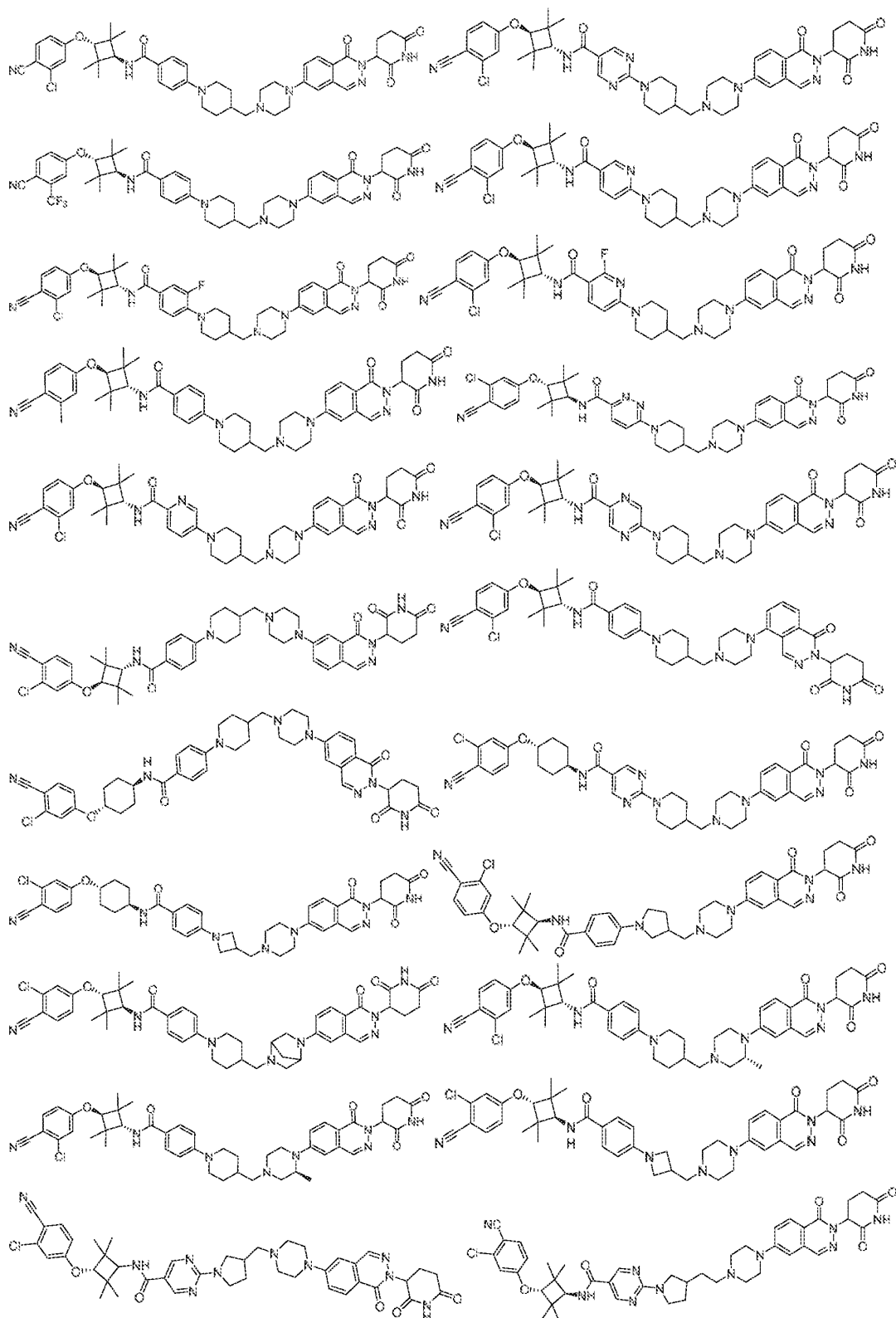
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

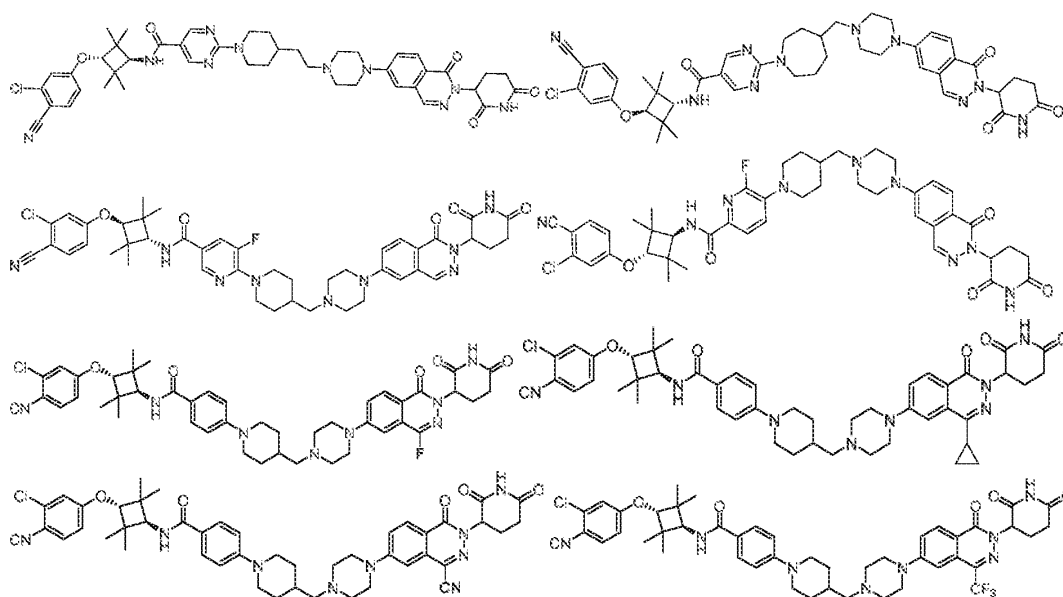
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

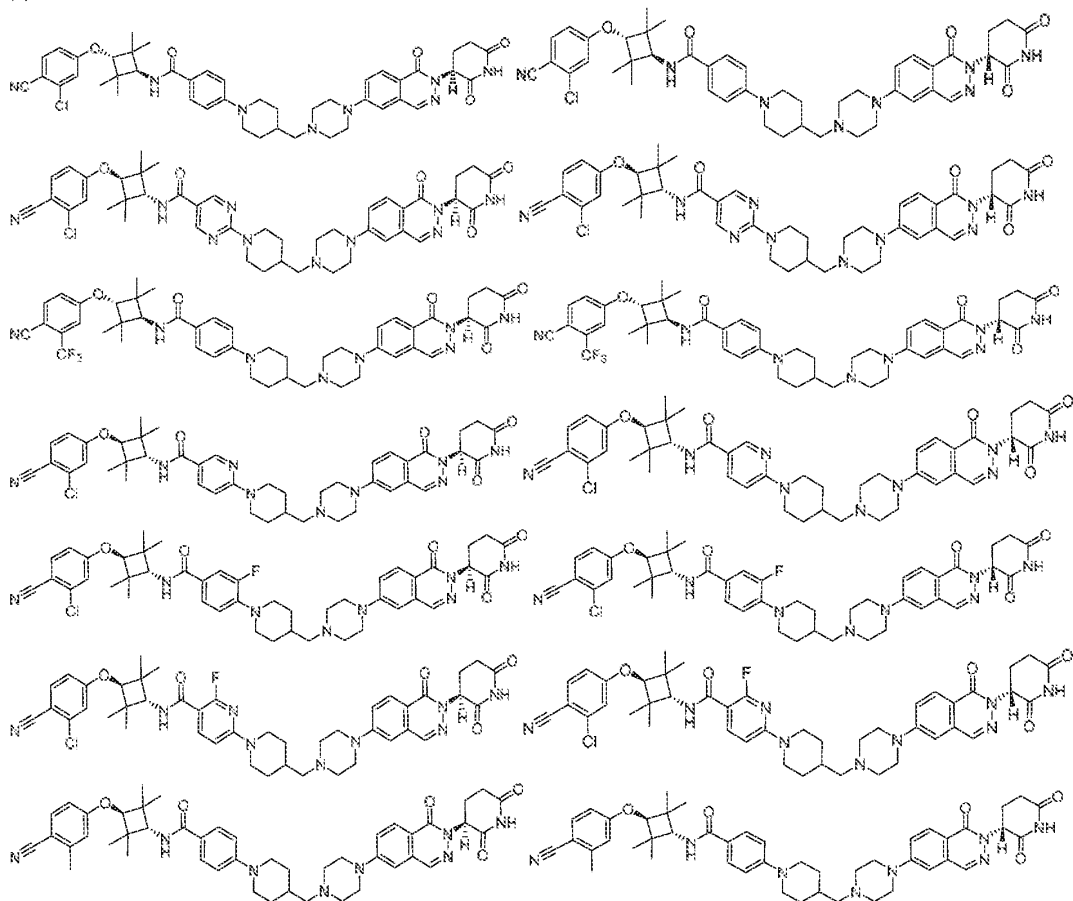
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

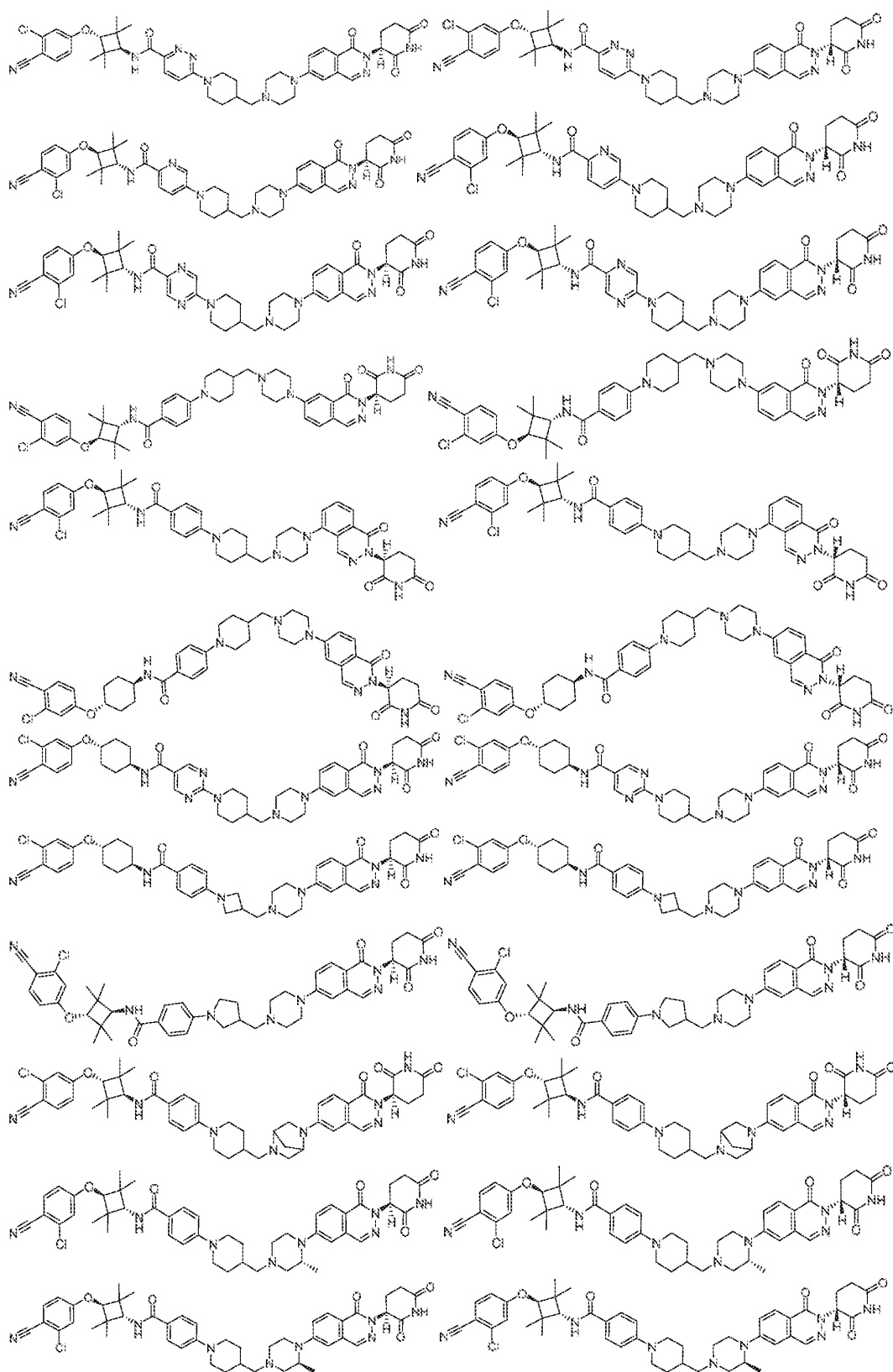
、、、、、、、、、、、、、、

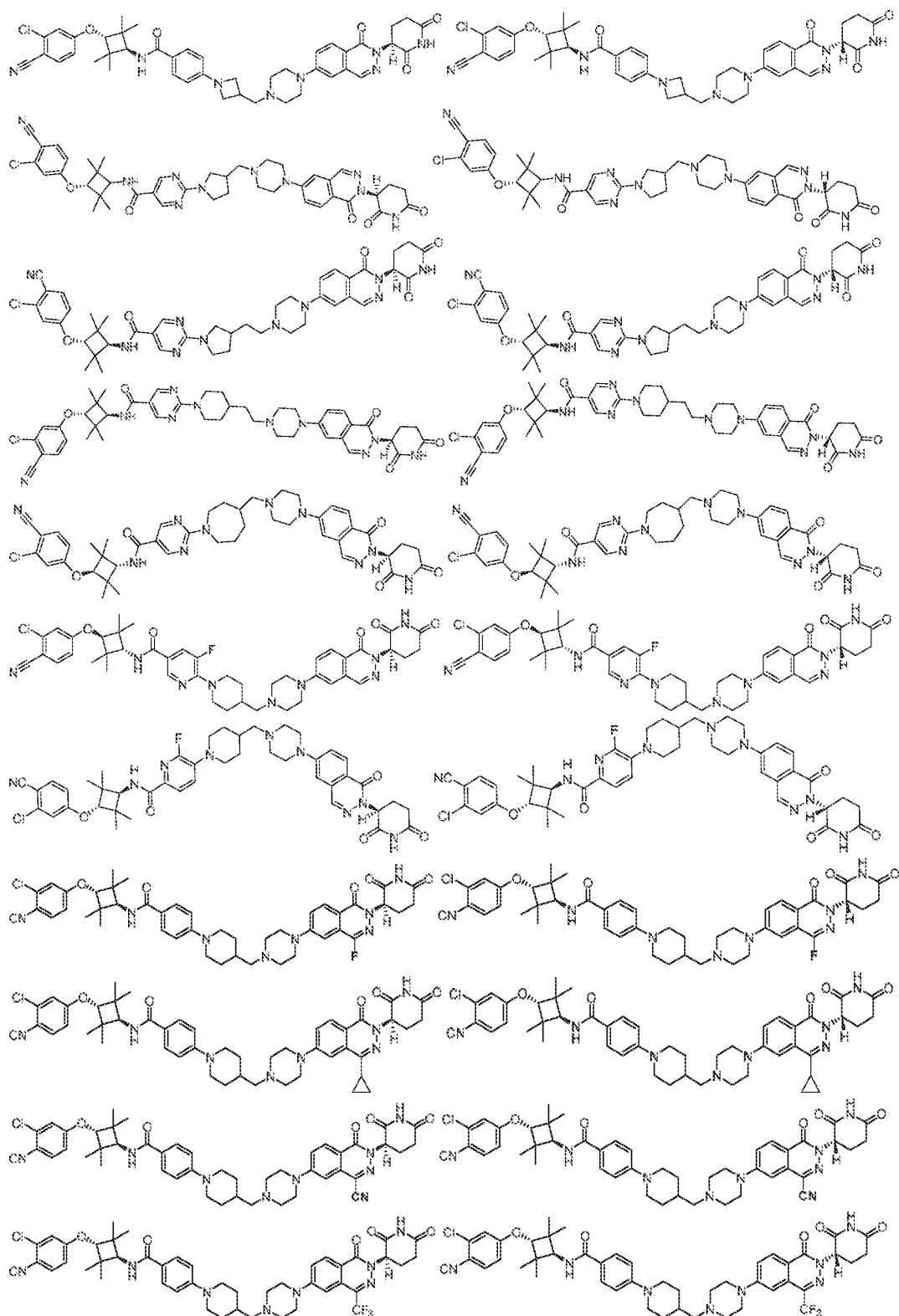




在本发明的再一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自







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。

如本发明中，采用的短语“至少一个”在提及一个或多个要素的列表时应理解为意指至少一个选自所述要素列表中的任一个或多个要素的要素，但不必包括所述要素列表内具体列出的每一个要素中的至少一者，并且不排除所述要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许，可以任选地存在除短语“至少一个”指代的所述要素列表内具体确定的要素以外的要素，不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。

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、过敏性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。

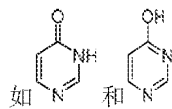
本发明的药效上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

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。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型。

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,或例



如 和 为互变异构体。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。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,相比于未氘代药物,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。

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,相比于未氘代药物,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。

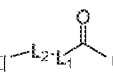
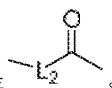


当基团价键上带有虚线“—”时,例如在“”中,该虚线表示该基团与分子其它部分的连接点。当单键上带有“—”时,例如在“”中,该虚线代表单键或者不存在,也意味着“”代表了单键“—”或者双键“”。

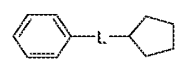
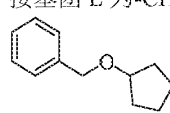
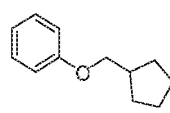
术语“被取代的”或“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被取代的”或“任选被...取代”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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  中 L₁ 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 -CH₂O-，此时 -CH₂O- 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“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃、C₃₋₄ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如 CH₃）、二价（-CH₂-）或者多价（如次 ）。C₁₋₄ 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，“C₄₋₆ 环烷基”表示由 4 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 C₄₋₆ 环烷基包括 C₄₋₅、C₄₋₆ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₄₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“3-10 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 10 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“3-10 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 3-10 元杂环烷基包括 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。3-10 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、异噁唑烷基、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、二氧杂环庚烷基或  等。

除非另有规定,术语“4-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 8 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“4-8 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 4-8 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元等。4-8 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、异噁唑烷基、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  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、异噁唑烷基、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,本发明术语“ C_{6-10} 芳环”和“ C_{6-10} 芳基”可以互换使用,术语“ C_{6-10} 芳环”或“ C_{6-10} 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, C_{6-10} 芳基包括 C_{6-9} 、 C_9 、 C_{10} 和 C_6 芳基等。 C_{6-10} 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）、吡啶基（包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等）、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、嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）、苯并噁唑基（包括 5-苯并噁唑基等）、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）、吡啶基（包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等）、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，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“5-10 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）、吡啶基（包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等）、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 C_{1-12} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、和 C_{12} , 也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围, 例如 C_{1-12} 包括 C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、和 C_{9-12} 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: 甲酰基; 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); 芳基甲氧基, 如苄氧基(Cbz)和 9-苄基甲氧基(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。

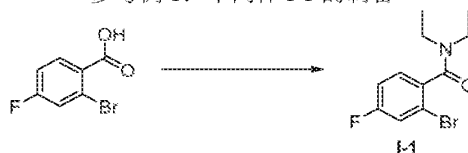
化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

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



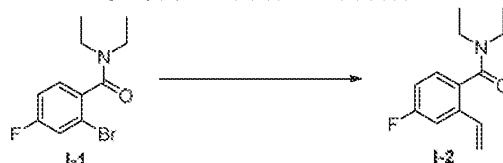
将 2-溴-4-氟苯甲酸 (7.00 g, 31.9 mmol) 溶于二氯亚砷 (30.0 mL) 中, 加入 N,N -二甲基甲酰胺 (0.25 mL)。反应液在氮气保护下, 80 °C 搅拌 2 小时。将反应液冷却至室温, 减压除去二氯亚砷后,

将残余物溶于二氯甲烷 (100 mL) 中。加入二乙胺 (11.7 g, 159.8 mmol)，并将反应液室温搅拌过夜。反应液经饱和碳酸氢钠水溶液 (30.0 mL) 洗涤，水 (30.0 mL) 洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤。滤液减压浓缩得到中间体 I-1 的粗产物，该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 274.0。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.78 (dt, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.42–3.21 (m, 1H), 3.12 (ddt, $J = 17.6, 10.5, 7.2$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

参考例 2：中间体 I-2 的制备

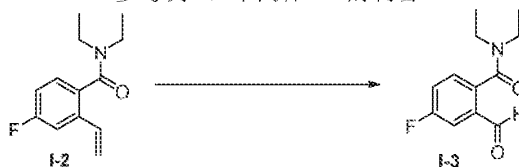


将中间体 I-1 (8.50 g)，乙烯基氯硼酸钾 (4.98 g, 37.2 mmol) 和碳酸钾 (10.7 g, 77.5 mmol) 溶于二氧六环 (80.0 mL) / 水 (20.0 mL) 的混合溶液中，加入双三苯基膦二氯化钯 (1.09 g, 1.55 mmol)。将反应液在氮气保护下 90°C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，过滤，滤液减压浓缩得到残留物。将残留物溶于乙酸乙酯 (100.0 mL) 中，依次用水 (30.0 mL) 洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得到中间体 I-2 的粗产物，该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 222.2。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 5.7$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.67 (ddd, $J = 17.4, 11.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.55 (brs, 2H), 3.10–3.01 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

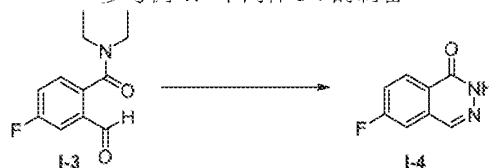
参考例 3：中间体 I-3 的制备



将中间体 I-2 (7.00 g) 溶于二氧六环 (70.0 mL) / 水 (30.0 mL) 的混合溶剂中，加入二水合钼酸钾 (466.0 mg, 1.27 mmol) 和高碘酸钠 (13.5 g, 63.2 mmol)。反应液在室温搅拌 2 小时。反应液过滤，滤液浓缩得残留物。将残留物溶解于乙酸乙酯 (100.0 mL) 中，依次用水 (30.0 mL) 洗涤，饱和食盐水洗涤，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-3。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 2H), 3.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

参考例 4：中间体 I-4 的制备

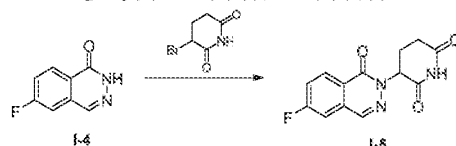


将中间体 I-3 (3.00 g, 13.4 mmol) 溶于醋酸 (10.0 mL) 中, 加入水合肼 (1.03 g, 17.4 mmol, 质量分数 85.0%)。反应液在微波辐射下, 145 °C 搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼干燥得中间体 I-4 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 165.0。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.69 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H)。

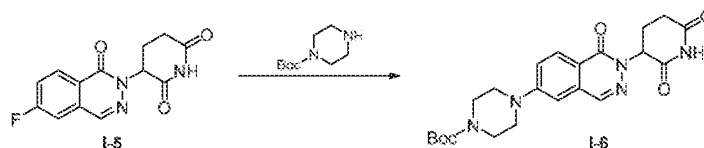
参考例 5: 中间体 I-5 的制备



将中间体 I-4 (200.0 mg) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (5.00 mL) 中, 加入钠氢 (58.0 mg, 1.46 mmol, 质量分数 60.0%)。反应液在氮气保护下室温搅拌半小时, 加入 3-溴吡啶-2,6-二酮 (280.0 mg, 1.46 mmol), 室温搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯 (100.0 mL) 稀释, 有机相经水 (30.0 mL) 洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到中间体 I-5 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 276.2。

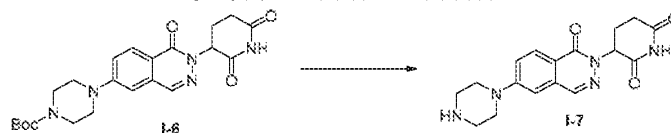
参考例 6: 中间体 I-6 的制备



将中间体 I-5 (200.0 mg), 1-Boc-哌嗪 (176.0 mg, 0.94 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (200.0 μL) 溶于二甲基亚砜 (3.00 mL) 中, 反应液在氮气保护下 130 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100.0 mL) 稀释, 水 (30.0 mL) 洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得残留物, 残留物经色谱法分离纯化得到中间体 I-6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 442.3。

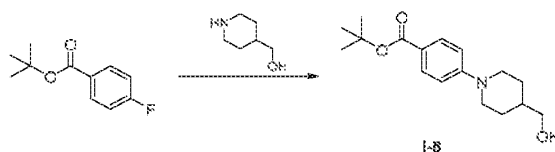
参考例 7: 中间体 I-7 的制备



将中间体 I-6 (20.0 mg, 0.045 mmol) 溶于二氯甲烷 (2.00 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2.00 mL)。反应液在氮气保护下室温搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到中间体 I-7 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 342.2。

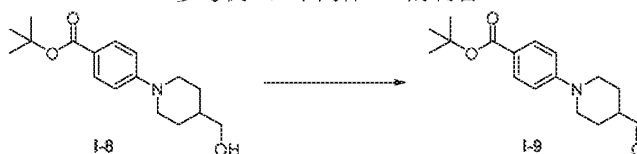
参考例 8: 中间体 I-8 的制备



将 4-氟苯甲酸叔丁酯 (3.00 g, 15.3 mmol), 4-羟甲基哌啶 (2.10 g, 18.2 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 加入碳酸钾 (2.64 g, 19.1 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, 用乙酸乙酯 (100.0 mL) 稀释, 有机相经过水 (30.0 mL) 洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤。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-8。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 292.2。

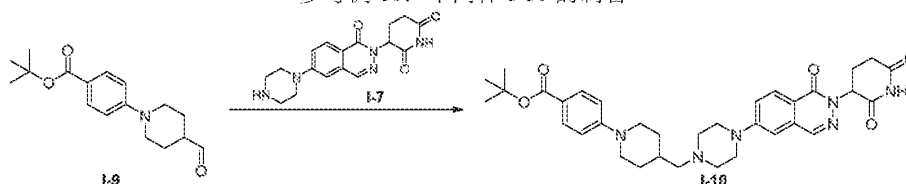
参考例 9: 中间体 I-9 的制备



在中间体 I-8 (400.0 mg, 1.37 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中, 加入戴斯马丁氧化剂 (864.0 mg, 2.03 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中间体 I-9。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 290.2。

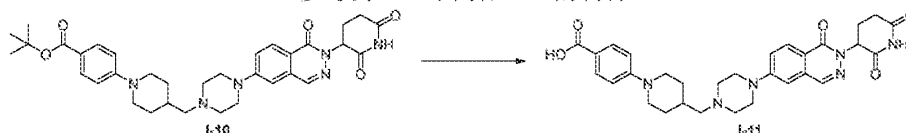
参考例 10: 中间体 I-10 的制备



将中间体 I-7 (15.0 mg), I-9 (19.0 mg, 0.066 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3.00 mL) 中, 加入醋酸钾 (3.60 mg, 0.044 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (18.0 mg, 0.085 mmol)。将反应液在氮气保护下室温搅拌过夜。反应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-10。

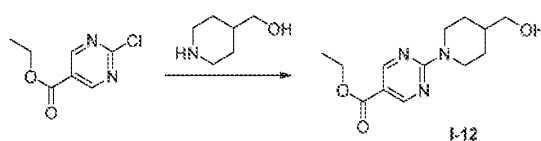
LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 559.3。

参考例 11: 中间体 I-11 的制备



将中间体 I-10 (21.0 mg, 0.034 mmol) 溶于二氯甲烷 (3.00 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.00 mL)。反应液在氮气保护下室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩得到中间体 I-11 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

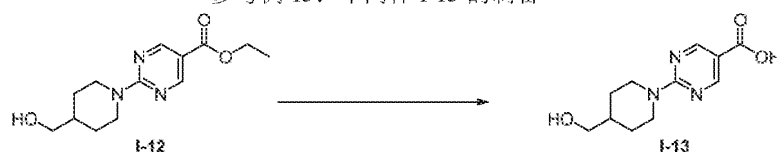
参考例 12: 中间体 I-12 的制备



将 2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (500 mg, 2.68 mmol), 4-羟甲基哌啶 (309 mg, 2.68 mmol) 和碳酸钾 (370 mg, 2.68 mmol) 混合溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中。反应混合物在 50 °C 下搅拌反应过夜。将混合物冷却至室温, 倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (50 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。滤液减压浓缩得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-12。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 266.1。

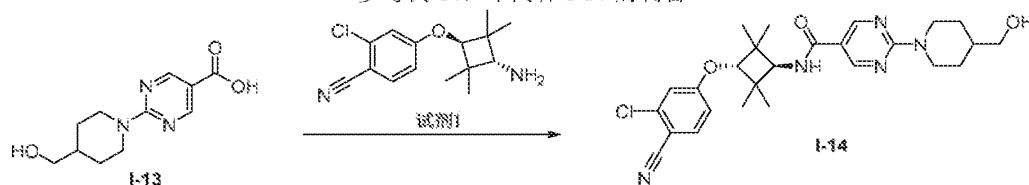
参考例 13: 中间体 I-13 的制备



在室温下, 将中间体 I-12 (19.0 g, 71.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 然后将氢氧化锂一水合物 (6.01 g, 143 mmol) 的水 (50 mL) 溶液滴加到上述溶液中。加料完毕后, 反应混合物在室温下搅拌过夜。反应液减压浓缩除去有机溶剂, 残余物经 2 N 盐酸水溶液调至 pH = 3, 有白色固体析出, 过滤, 得到中间体 I-13 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.2。

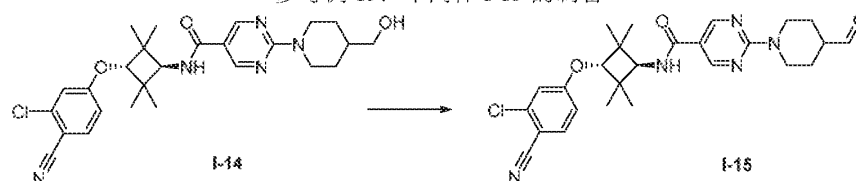
参考例 14: 中间体 I-14 的制备



在室温下, 将中间体 I-13 (2.50 g, 10.5 mmol), 试剂 1 (3.31 g) 和二异丙基乙胺 (5.22 mL, 31.6 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (150 mL) 中。氩气置换搅拌条件下, 将 *O*-(7-氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (6.01 g, 15.8 mmol) 加到反应液中。反应混合物室温搅拌 3 时。反应液加水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-14。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.2。

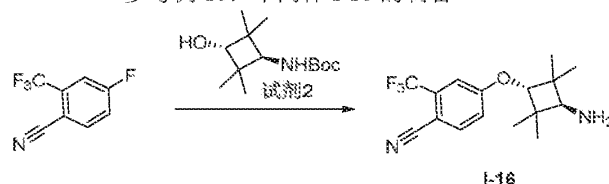
参考例 15: 中间体 I-15 的制备



在室温下, 将中间体 I-14 (400 mg, 0.803 mmol) 和戴斯-马丁氧化剂 (681 mg, 1.606 mmol) 溶于

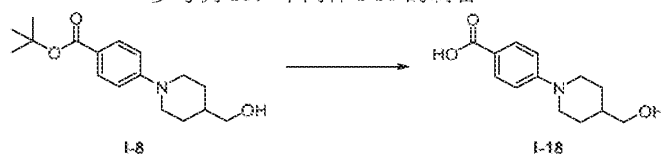
二氯甲烷 (10 mL) 中。加料完毕后, 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (10 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 再用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得到中间体 I-15。中间体未经纯化直接用于下一步反应。

参考例 16: 中间体 I-16 的制备



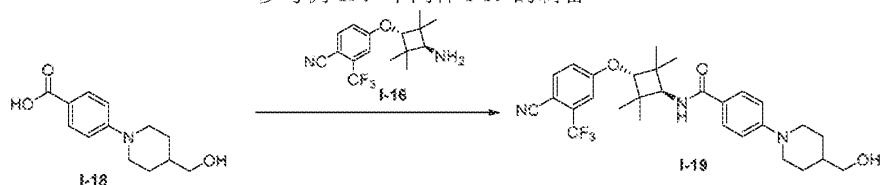
在室温下, 将试剂 2 (777 mg, 4.11 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL), 在氮气保护下, 0 °C 下加入氢化钠 (296 mg, 60% 含量, 7.40 mmol), 搅拌 30 分钟, 加入 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲腈 (1.00 g, 4.11 mmol), 混合物在 40 °C 搅拌反应 3 小时, 反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 粗产品经正向柱层析纯化后, 加入氯化氢的二氧六环溶液 (15 mL, 3 M), 在室温反应 1 小时, 反应液直接旋干, 浓缩得到中间体 I-16。中间体未经纯化直接用于下一步反应。

参考例 18: 中间体 I-18 的制备



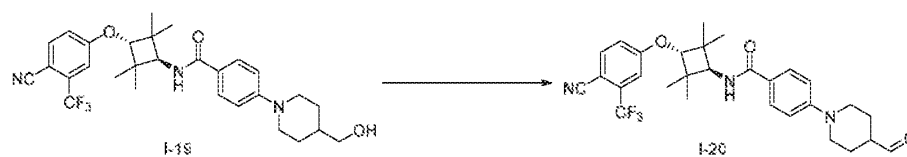
将中间体 I-8 (54.0 g, 185 mmol) 溶于无水二氧六环 (500 mL) 中, 加入氯化氢的二氧六环溶液 (1500 mL, 3 M), 反应体系氮气保护, 升温至 75 °C 搅拌反应 16 小时。混合物减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经乙酸乙酯 (500 mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼再经无水乙腈 (500 mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼干燥得到中间体 I-18。

参考例 19: 中间体 I-19 的制备



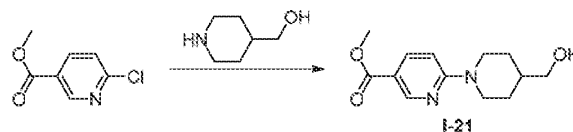
将中间体 I-18 (200 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (230 mg, 1.702 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (327 mg, 1.702 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.42 mL, 2.55 mmol) 和中间体 I-16 (385 mg)。反应混合在室温搅拌反应 16 小时。加入水 (50 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-19。

参考例 20: 中间体 I-20 的制备



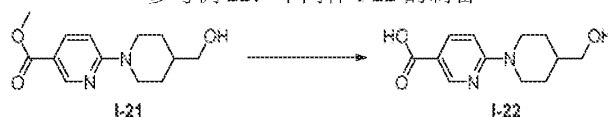
将中间体 I-19 (120 mg, 0.226 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (192 mg, 0.452 mmol)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (200 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-20。

参考例 21: 中间体 I-21 的制备



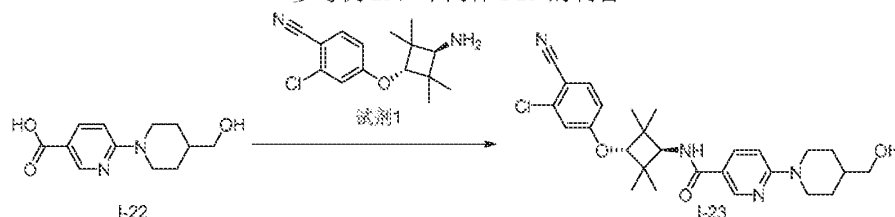
室温下, 将 6-氯烟酸甲酯 (500 mg, 2.91 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 依次加入 4-哌啶甲醇 (402 mg, 3.50 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.13 g, 8.73 mmol), 加料完毕后, 反应混合物 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-21。

参考例 22: 中间体 I-22 的制备



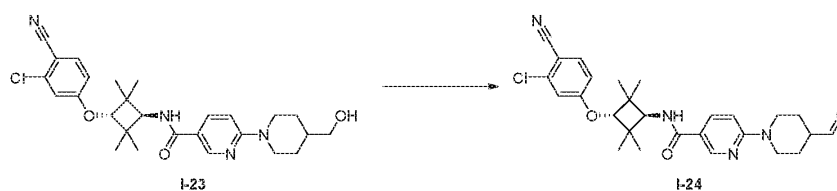
室温下, 将中间体 I-21 (250 mg, 1.00 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (420 mg, 10.0 mmol) 的水 (2 mL) 溶液, 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌过夜。反应完毕后, 用 1 N 盐酸溶液酸化至 pH=6, 减压浓缩, 残余物经反相硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-22。

参考例 23: 中间体 I-23 的制备



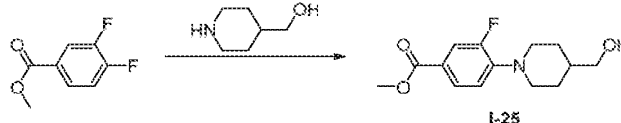
室温下, 将中间体 I-22 (100 mg, 0.42 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 依次加入试剂 1 (117 mg), 1-羟基苯并三唑 (113 mg, 0.84 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (161 mg, 0.84 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (163 mg, 1.26 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌过夜。反应完毕后, 加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经正相硅胶色谱法纯化得中间体 I-23。

参考例 24: 中间体 I-24 的制备



冰水浴下，将中间体 I-23 (100 mg, 0.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入戴斯-马丁氧化剂 (170 mg, 0.40 mmol)，加料完毕后，反应混合物室温搅拌反应 2 小时。加入饱和亚硫酸钠溶液 (10 mL) 稀释，静置分层，水相用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取，合并有机相，依次用饱和亚硫酸钠溶液 (10 mL)，饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL)，水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得中间体 I-24。未经进一步纯化直接用于下一步反应。

参考例 25：中间体 I-25 的制备



室温下，将 3,4-二氟苯甲酸甲酯 (200 mg, 1.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中，依次加入 4-哌啶甲醇 (133 mg, 1.16 mmol) 和碳酸钾 (480 g, 3.48 mmol)，加料完毕后，反应混合物 100 °C 搅拌反应 2 小时。加入水 (20 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相用水 (20 mL × 3) 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中间体 I-25。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 268.1。

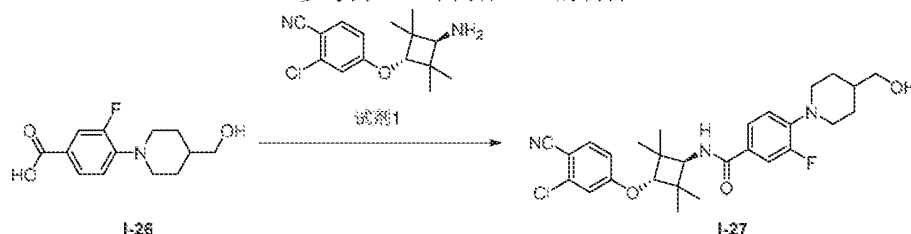
参考例 26：中间体 I-26 的制备



室温下，将中间体 I-25 (160 mg, 0.60 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中，加入一水合氢氧化锂 (252 mg, 6.0 mmol) 的水 (2 mL) 溶液，加料完毕后，反应混合物室温搅拌反应过夜。用 1 N 盐酸水溶液调节反应液 pH = 4 ~ 5，过滤，滤饼干燥得中间体 I-26。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 254.1。

参考例 27：中间体 I-27 的制备

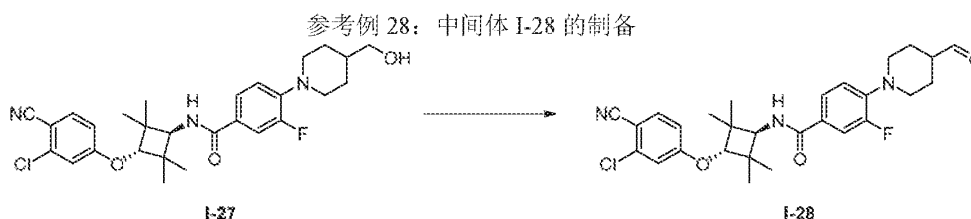


室温下，将中间体 I-26 (120 mg, 0.47 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中，依次加入试剂 1 (131 mg)，1-羟基苯并三唑 (127 mg, 0.94 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (180 mg, 0.94 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (182 mg, 1.41 mmol)，加料完毕后，反应混合物室温搅拌反应 3 小时。加入水 (20 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相用水 (20 mL ×

3) 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中间体 I-27。

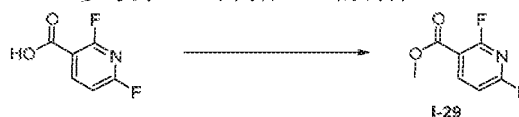
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 514.1。

参考例 28: 中间体 I-28 的制备



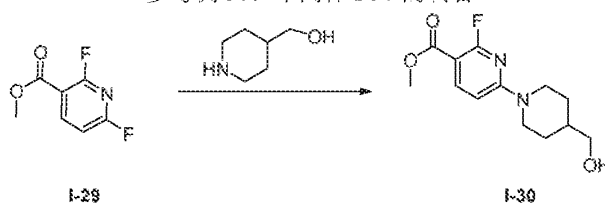
0 °C 下, 将中间体 I-27 (122 mg, 0.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (204 mg, 0.48 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应 2 小时。加入饱和亚硫酸钠溶液 (20 mL) 稀释, 静置分层, 水相用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和亚硫酸钠溶液 (20 mL $\times$ 2), 饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL $\times$ 3), 水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得中间体 I-28。未经进一步纯化直接用于下一步反应。

参考例 29: 中间体 I-29 的制备



将 2,6-二氟烟酸 (1.0 g, 0.322 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中, 加入浓硫酸 (61.7 mg, 0.629 mmol), 体系氮气保护, 混合物在 100 °C 下搅拌反应 16 小时。将混合物加入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体 I-29。未经进一步纯化直接用于下一步反应。

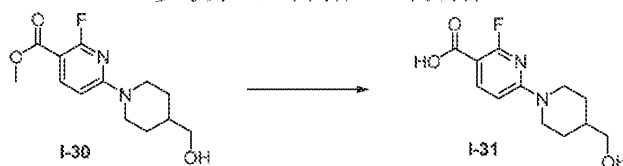
参考例 30: 中间体 I-30 的制备



将中间体 I-29 (350 mg, 2.02 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 依次加入 4-羟甲基哌啶 (255 mg, 2.22 mmol) 和碳酸钾 (558 mg, 4.04 mmol), 反应体系在氮气保护下, 升温至 100 °C 反应 16 小时, 混合物冷却至室温后, 往混合物中加水 (20 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干。残留物经硅胶色谱法纯化得中间体 I-30。

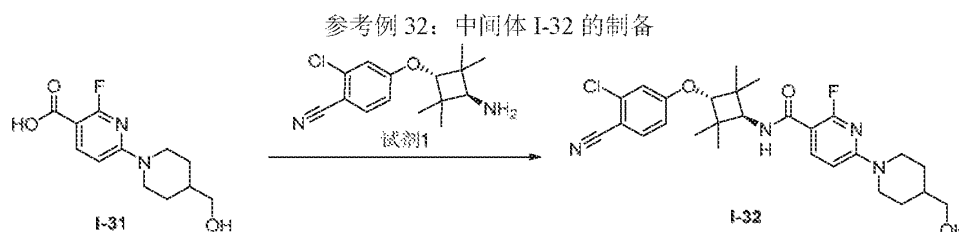
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 269.1。

参考例 31: 中间体 I-31 的制备



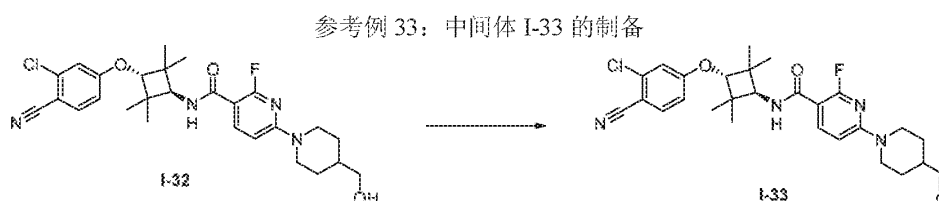
将中间体 I-30 (100 mg, 0.373 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后把一水合氢氧化锂 (78.3 mg, 1.87 mmol) 溶于水 (5.00 mL) 中, 滴加到反应中, 反应体系氮气保护, 室温搅拌 2 个小时。混合物用 1 N 盐酸调至弱酸性, 有固体析出, 过滤得到粗产品中间体 I-31。未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 255.2。

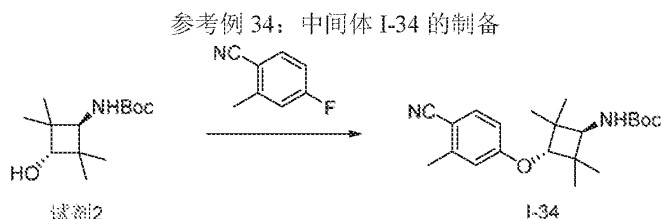


将中间体 I-31 (55 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (58.6 mg, 0.434 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (83.3 mg, 0.434 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.107 mL, 0.651 mmol) 和试剂 1 (60.5 mg)。反应混合在室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 洗, 干燥得中间体 I-32。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.2。



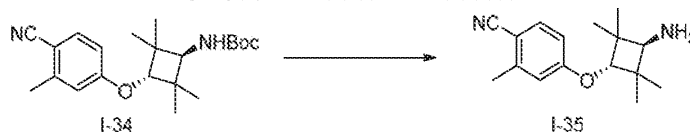
将中间体 I-32 (80 mg, 0.155 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (98.8 mg, 0.233 mmol)。反应体系氮气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法纯化得中间体 I-33。



将试剂 2 (500 mg, 2.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入 4-氟-2-甲基苯腈 (277 mg, 2.05 mmol), 待温度降到 0 °C 时, 加入 60% 氢氧化钠 (164 mg, 4.1 mmol), 整个体系在氮气下进行, 加料完毕后, 体系升温至 70 °C, 反应 2 小时。加水淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法纯化得中间体 I-34。

LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 259.2。

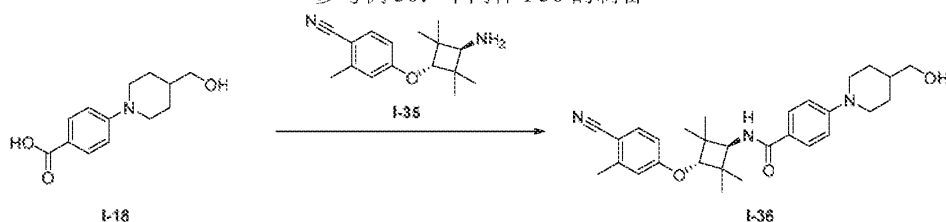
参考例 35: 中间体 I-35 的制备



将中间体 I-34 (120 mg, 0.335 mmol) 溶于无水二氧六环 (10 mL) 中, 加入氯化氢的二氧六环溶液 (15 mL, 3 M), 反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 16 小时。混合物减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经乙酸乙酯 (20 mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼再经无水乙腈 (20 mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼干燥得到中间体 I-35。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 259.1。

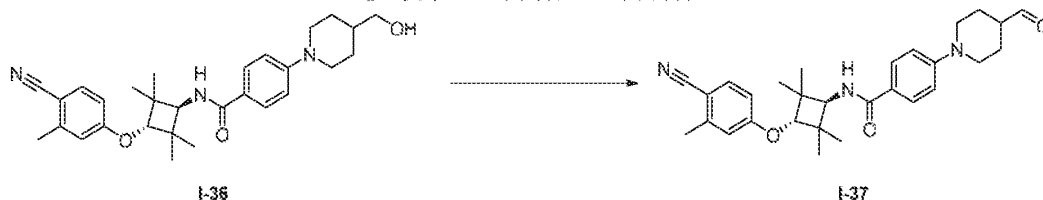
参考例 36: 中间体 I-36 的制备



将中间体 I-18 (100 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (114 mg, 0.85 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (163 mg, 0.85 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.21 mL, 1.28 mmol) 和中间体 I-35 (125 mg)。反应混合物在室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 洗, 干燥得中间体 I-36。

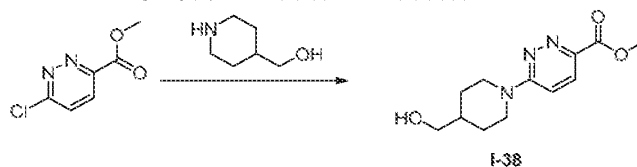
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 476.2。

参考例 37: 中间体 I-37 的制备



将中间体 I-36 (63 mg, 0.132 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (83.9 mg, 0.198 mmol)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法纯化得中间体 I-37。

参考例 38: 中间体 I-38 的制备

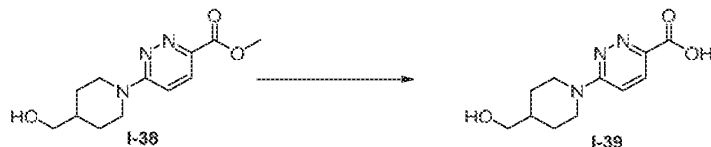


室温下, 将 6-氯吡啶-3-甲酸甲酯 (7.00 g, 40.6 mmol) 和二异丙基乙基胺 (10.5 mL, 81.1 mmol)

溶于1,4-二氧六环(200 mL)中。将4-羟甲基哌啶(9.34 g, 81.1 mmol)加入上述混合物。加料完毕后,反应混合物在氩气保护下110 °C搅拌过夜。反应液减压浓缩除去有机溶剂,得到中间体I-38的粗产物,该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.2。

参考例 39: 中间体 I-39 的制备

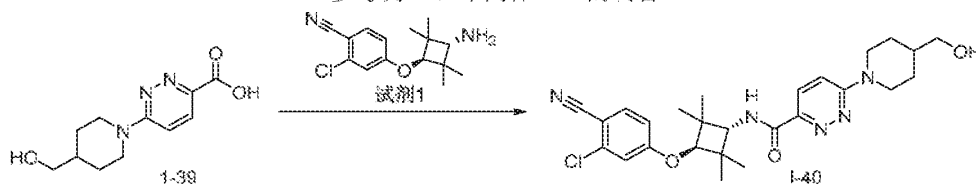


在室温下,将中间体I-38(10.0 g, 39.8 mmol)溶于四氢呋喃(150 mL)和甲醇(50 mL)中,然后将氢氧化锂一水合物(3.34 g, 79.6 mmol)的水(30 mL)溶液滴加到上面溶液中。加料完毕后,反应混合物在室温下搅拌过夜。反应液减压浓缩除去有机溶剂,残余物经盐酸水溶液(2 N)调至pH = 3。混合物经色谱法分离纯化后得到中间体I-39。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.15-1.20 (m, 2H)。

参考例 40: 中间体 I-40 的制备



室温下,将中间体I-39(200 mg, 0.843 mmol)和试剂1(266 mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中。氩气置换搅拌条件下,将1-羟基苯并三唑(171 mg, 1.26 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(196 mg, 1.26 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.418 mL, 2.53 mmol)加入上述混合物。加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应液加水(20 mL)稀释,用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取,有机相干燥,过滤。减压浓缩除去有机溶剂,残余物经硅胶色谱法纯化得中间体I-40。

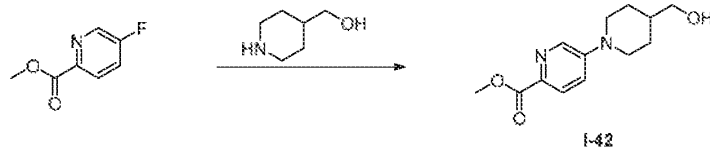
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.2。

参考例 41: 中间体 I-41 的制备



在冰水浴下,将中间体I-40(120 mg, 0.241 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中。氩气置换搅拌下加入戴斯马丁氧化剂(204 mg, 0.482 mmol)。加料完毕后,反应混合物室温搅拌反应3小时。反应液加入饱和亚硫酸钠溶液(10 mL)淬灭,并用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相用饱和碳酸氢钠(50 mL)洗涤,干燥,过滤。滤液减压浓缩,残余物经硅胶色谱法纯化得中间体I-41。

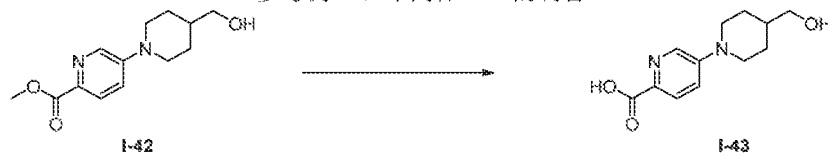
参考例 42: 中间体 I-42 的制备



将化合物 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯 (900 mg, 5.80 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 加入化合物 4-甲醇哌啶 (670 mg, 5.82 mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.87 mL, 17.4 mmol)。反应混合物在 100 °C 下搅拌 16 小时。浓缩后加入水 (100 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 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残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-42。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 251.0。

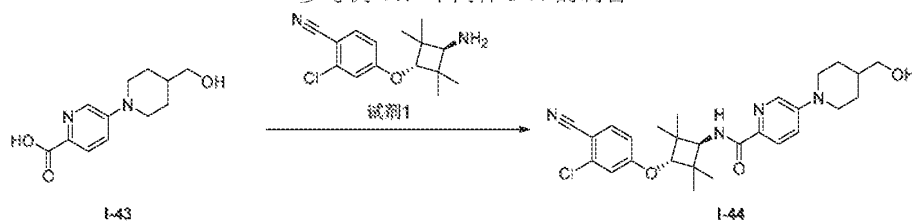
参考例 43: 中间体 I-43 的制备



将中间体 I-42 (300 mg, 1.20 mmol) 溶于四氢呋喃和水 (5 mL / 5 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (403 mg, 9.60 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 18 小时。浓缩除去大部分四氢呋喃, 用 1 N 盐酸水溶液调节溶液 pH 值到 5 左右, 溶液再色谱法分离纯化得中间体 I-43。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 237.0。

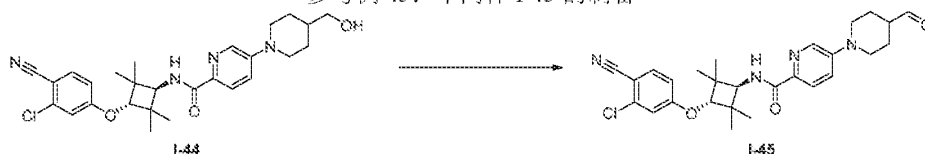
参考例 44: 中间体 I-44 的制备



在室温下, 将中间体 I-43 (260 mg) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入试剂 1 (300 mg), 1-羟基苯并三唑 (257 mg, 1.904 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (366 mg, 1.904 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.47 mL, 2.856 mmol)。反应混合在室温搅拌反应 48 小时, 加入水 (50 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-44。

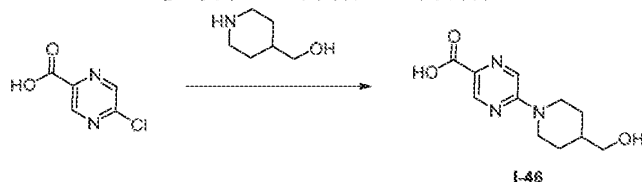
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 497.1。

参考例 45: 中间体 I-45 的制备



将中间体 I-44 (70 mg, 0.141 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 再缓慢加入戴斯马丁氧化剂 (120 mg, 0.282 mmol)。反应混合物在室温搅拌反应 2 小时。将反应液过滤, 滤液用碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-45。

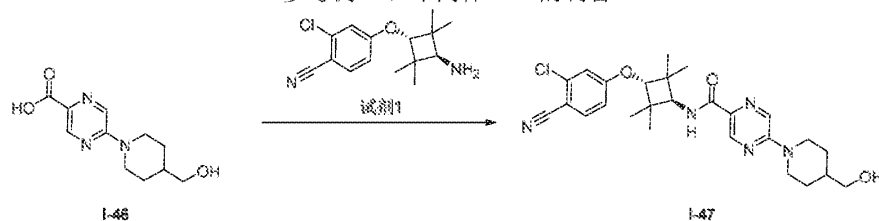
参考例 46: 中间体 I-46 的制备



将化合物 5-氯吡啶-2-羧酸 (500 mg, 3.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 加入化合物 4-甲氧哌啶 (365 mg, 3.17 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.56 mL, 9.45 mmol), 反应混合物在 100 °C 下搅拌反应 16 小时。浓缩后加入水 (80 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (80 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-46。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.3。

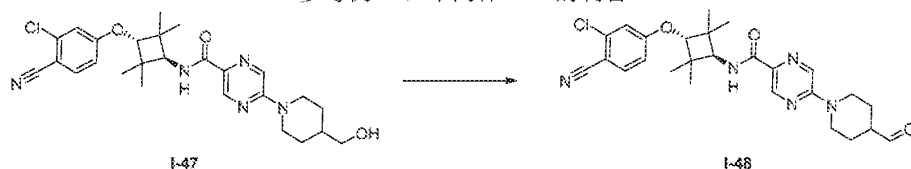
参考例 47: 中间体 I-47 的制备



将中间体 I-46 (200 mg, 0.843 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入试剂 1 (235 mg), 1-羟基苯并三唑 (227 mg, 1.69 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (323 mg, 1.69 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.42 mL, 2.53 mmol)。反应混合在室温搅拌反应 48 小时, 加入水 (50 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-47。

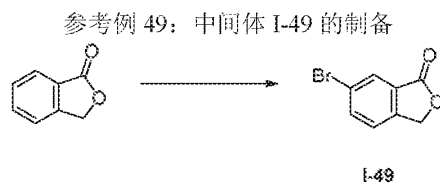
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.2。

参考例 48: 中间体 I-48 的制备



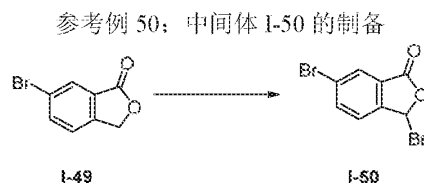
将中间体 I-47 (120 mg, 0.241 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 再缓慢加入戴斯马丁氧化剂 (204 mg, 0.482 mmol)。反应混合物在室温搅拌反应 2 小时。将反应液过滤, 滤液用碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品未经进一步纯化直接用于下

一步反应。



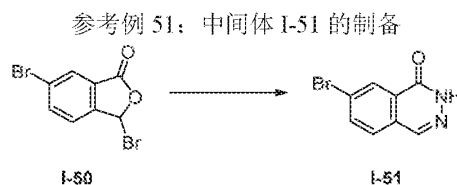
在室温下，将异苯并呋喃-1(3H)-酮（1.00 g, 7.46 mmol）溶于氯仿（20 mL）和冰乙酸（10 mL）的混合溶剂中，在搅拌氮气保护下加入 N-溴代丁二酰亚胺（1.59 g, 8.95 mmol），再次置换氮气。在氮气保护下，混合物在 80 °C 搅拌反应 16 小时。将混合物冷却至室温后倒入水（10 mL）中，二氯甲烷（10 mL × 3）萃取。合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-49。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 0.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).



在 25 °C 下将中间体 I-49（700 mg, 3.29 mmol）溶于四氯化碳（10 mL）中，加入 N-溴代丁二酰亚胺（702 mg, 3.95 mmol）和过氧化苯甲酰（79.7 mg, 0.329 mmol）。然后混合物在 60 °C 反应 3 小时，反应液冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠溶液（10 mL），二氯甲烷（10 mL × 3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂后，经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-50。

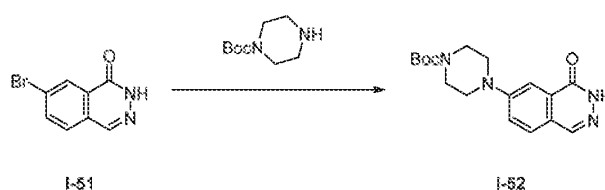
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)。



在 25 °C 下将中间体 I-50（700 mg, 2.40 mmol）溶于乙醇（10 mL），然后把温度降至 0 °C 后加入 85% 水合肼（600.7 mg）。在氮气保护下，反应混合物在回流搅拌反应 2 小时。将反应体系倒入水（10 mL）中，过滤。滤饼用水（10 mL × 3）洗，得中间体 I-51。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

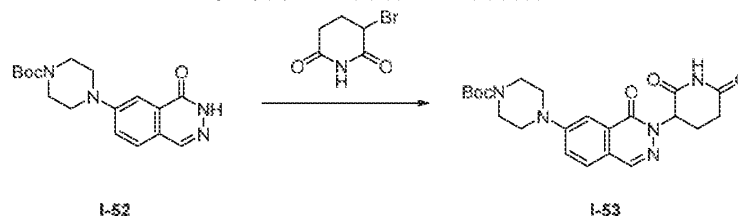
参考例 52：中间体 I-52 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-51 (400 mg, 1.77 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中。加入 N-BOC 哌嗪 (330 mg, 1.77 mmol), 叔丁醇钠 (510 mg, 5.31 mmol), 置换氮气, 加入氯(2-(2-环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)铯(II) (138 mg, 0.177 mmol), 反应混合物 100 °C 搅拌过夜。将反应体系过滤后减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-52。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 331.1。

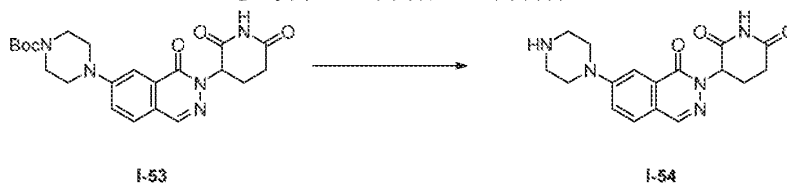
参考例 53: 中间体 I-53 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-52 (400 mg, 1.21 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL), 加入 60% 钠氢 (96.8 mg, 2.42 mmol), 反应混合物室温搅拌 0.5 小时。滴加 3-溴吡啶-2,6-二酮 (464.6 mg, 2.42 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 混合物室温搅拌反应 16 小时, 把水 (20 mL) 倒入反应液, 用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-53。

LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 386.1。

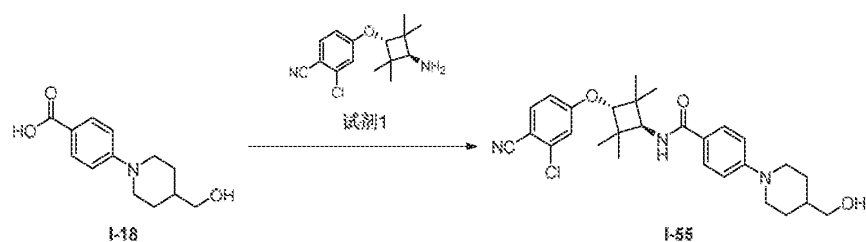
参考例 54: 中间体 I-54 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-53 (240 mg, 0.544 mmol), 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中。加入氯化氢的二氧六环溶液 (3 mL, 4 M), 反应混合物室温搅拌反应 1 小时。反应完毕, 将反应液浓缩得中间体 I-54。粗产品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 342.2。

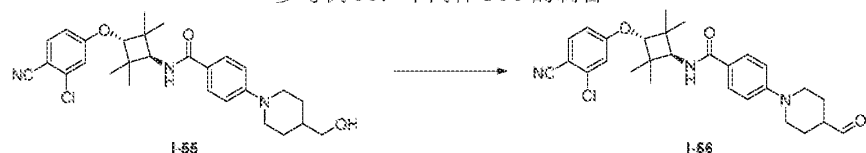
参考例 55: 中间体 I-55 的制备



将中间体 I-18 (38.8 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (25.7 g, 190.4 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (36.56 g, 190.4 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (42.25 mL, 285.6 mmol) 和试剂 1 (30.0 g)。反应混合在室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 洗, 干燥得中间体 I-55。

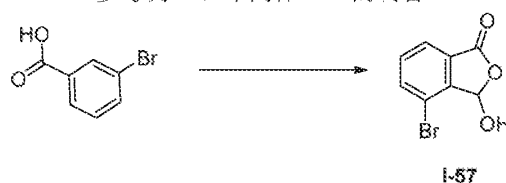
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 496.2。

参考例 56: 中间体 I-56 的制备



将中间体 I-55 (32 g, 64.52 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (200.0 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (41 g, 96.77 mmol)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (200 mL × 3) 萃取。合并有机相, 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得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-56。

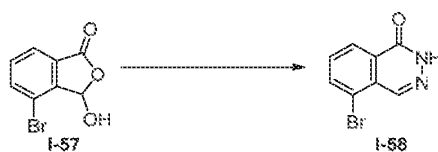
参考例 57: 中间体 I-57 的制备



将 2,2,6,6-四甲基哌啶 (4.42 g, 31.3 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (150 mL) 中, -60 °C 下滴加丁基锂 (1.6 M) (19.6 mL, 31.3 mmol)。滴加完毕, 混合物于 -60 °C 氩气保护下搅拌反应 1 小时。-60 °C 滴加间溴苯甲酸 (3.00 g, 14.9 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 的溶液, 混合物于 -60 °C 氩气保护下搅拌反应 1 小时。-60 °C 滴加 N,N-二甲基甲酰胺 (4.36 g, 59.6 mmol)。滴加完毕, 混合物于缓慢升至室温, 并在室温下搅拌反应 0.5 小时。在 0 °C 下以水 (500 mL) 淬灭反应, 以乙酸乙酯 (200 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粗产品, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-57。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H)。

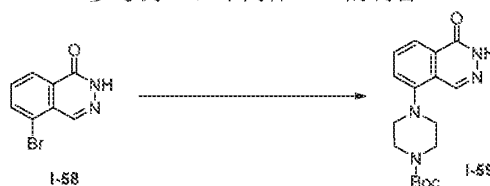
参考例 58: 中间体 I-58 的制备



将中间体 I-57 (700 mg, 3.06 mmol) 溶冰乙酸 (10.0 mL) 中, 体系氩气保护, 升温至 90 °C, 滴加 85% 水合肼 (460 mg), 滴毕, 混合物 90 °C 搅拌反应 4 小时, 保温 80 °C 缓慢滴加预热好的 80 °C 的热水 (20.0 mL)。滴毕, 混合物缓慢降温至室温, 析出固体, 抽滤, 滤饼以水 (10.0 mL) 洗涤, 真空减压干燥得中间体 I-58。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 225.0。

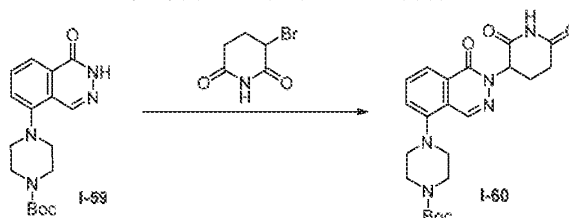
参考例 59: 中间体 I-59 的制备



将中间体 I-58 (510 mg, 2.27 mmol) 溶于无水二氧六环 (50.0 mL) 中, 加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (635 mg, 3.41 mmol), 叔丁醇钠 (654 mg, 6.81 mmol), 氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (87.8 mg, 0.227 mmol)。反应体系氩气保护, 100 °C 搅拌反应 16 小时。混合物降温至室温, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-59。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 331.2。

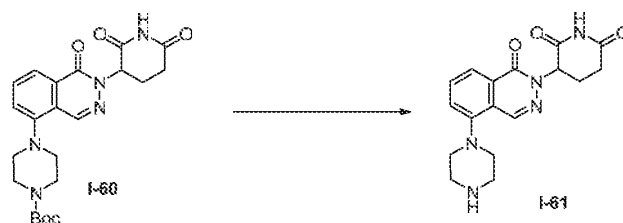
参考例 60: 中间体 I-60 的制备



将中间体 I-59 (150 mg, 0.454 mmol) 溶于二甲亚砜/四氢呋喃 (2.00 mL/2.00 mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化钠 (60%, 90.8 mg, 2.27 mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。滴加 3-溴哌啶-2,6-二酮 (174 mg, 0.908 mmol) 的四氢呋喃 (0.50 mL) 溶液。滴毕, 混合物室温搅拌反应 0.5 小时。混合物以柠檬酸 (100 mg) 淬灭反应。倒入水 (20.0 mL) 中, 以乙酸乙酯 (20.0 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粗产品, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-60。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 442.1。

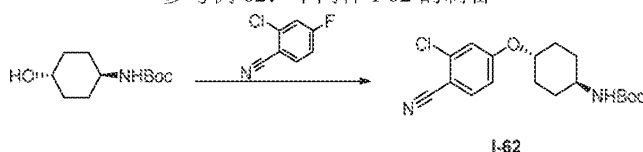
参考例 61: 中间体 I-61 的制备



将中间体 I-60 (120 mg, 0.272 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (2.00 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.50 mL)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 16 小时。混合物浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-61。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 342.1。

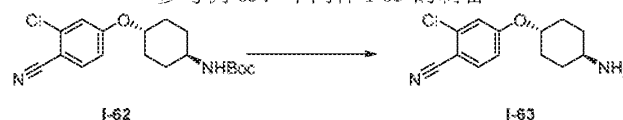
参考例 62: 中间体 I-62 的制备



在冰水浴下, 将反式-4-Boc-氨基环己醇 (5.00 g, 23.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 氩气保护搅拌下加入钠氢 (1.11 g, 27.9 mmol, 60%质量分数)。反应混合物冰水浴下搅拌 1 小时后加入 2-氯-4-氟苯腈 (3.65 g, 23.5 mmol)。加料完毕后, 反应混合物室温搅拌 3 小时。反应液加水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得白色固体中间体 I-62。

LC-MS (ESI) $[M-56+H]^+$ 295.1。

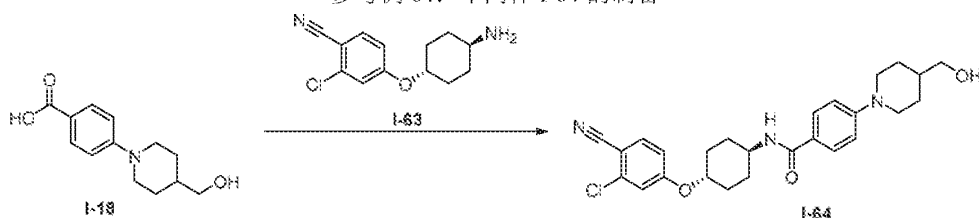
参考例 63: 中间体 I-63 的制备



在室温下, 将中间体 I-62 (6.00 g, 17.1 mmol) 溶于氯化氢的二氧六环溶液 (100 mL, 4 M) 中。加料完毕后, 反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-63 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 251.2。

参考例 64: 中间体 I-64 的制备



将中间体 I-18 (1.40 g, 5.95 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (1.21 g, 8.93 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.71 g, 8.93 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (2.31 g, 17.9 mmol) 和中间体 I-63 (1.71 g)。反应混合在室温搅拌反应 16 小时。将反应液

过滤，滤饼用乙酸乙酯（15 mL × 3）洗，干燥得中间体 I-64。

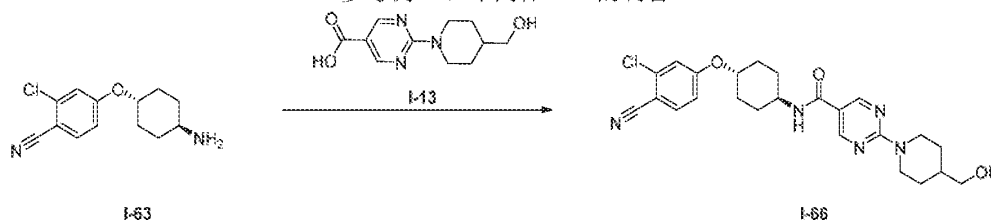
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 468.1。

参考例 65：中间体 I-65 的制备



将中间体 I-64（100 mg, 0.214 mmol）溶于无水二氯甲烷（10.0 mL）中，体系降温至 0 °C，加入戴斯-马丁氧化剂（181 mg, 0.428 mmol）。反应体系氩气保护，室温下搅拌反应 2 小时。过滤，滤液用饱和碳酸氢钠水溶液（10.0 mL）淬灭，并用二氯甲烷（10.0 mL × 3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（10.0 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粗产品中间体 I-65。该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

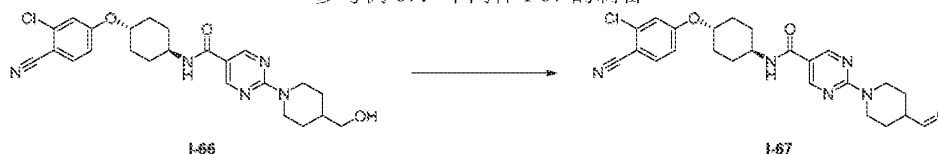
参考例 66：中间体 I-66 的制备



将中间体 I-63（700 mg）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）中，依次加入中间体 I-13（578 mg），1-羟基苯并三唑（660 mg, 4.89 mmol），1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐（940 mg, 4.90 mmol）和 N,N-二异丙基乙基胺（1.2 mL, 7.32 mmol）。反应混合在室温搅拌反应 4 小时，加入水（50 mL）稀释，并用二氯甲烷（50 mL × 3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（30 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化到中间体 I-66。

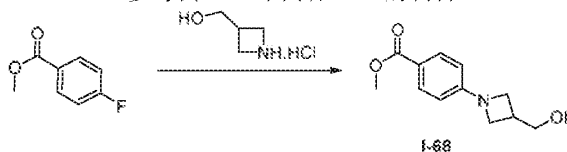
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 470.0。

参考例 67：中间体 I-67 的制备



将中间体 I-66（150 mg, 0.319 mmol）溶于二甲基亚砜（10 mL）中，再缓慢加入 2-碘酰基苯甲酸（270 mg, 0.964 mmol）。反应混合物在室温搅拌反应 16 小时。将反应用水溶液（30 mL）淬灭，并用乙酸乙酯（30 mL × 3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（20 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残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-67。

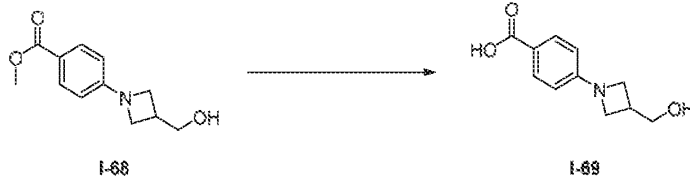
参考例 68：中间体 I-68 的制备



将对氟苯甲酸甲酯 (5.00 g, 32.4 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 依次加入 3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐 (4.81 g, 38.9 mmol), 无水碳酸钾 (11.2 g, 81.1 mmol)。反应体系氩气保护, 80 °C 搅拌反应 16 小时。混合物降温至室温, 加入水 (20.0 mL), 以乙酸乙酯 (20.0 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粗产品, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-68。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 222.2。

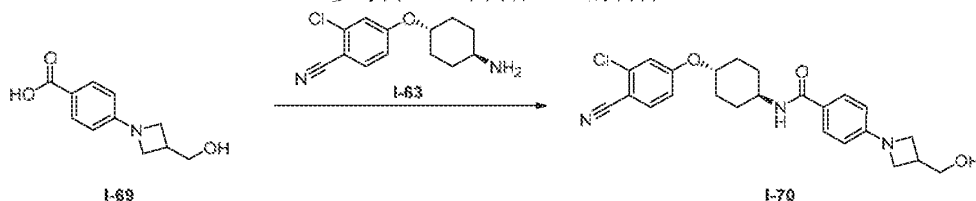
参考例 69: 中间体 I-69 的制备



将中间体 I-68 (200 mg, 0.904 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5.00 mL) 中, 然后把一水合氢氧化锂 (190 mg, 4.52 mmol) 溶于 (5.00 mL) 水, 滴加到反应中, 反应体系氩气保护, 室温搅拌 2 个小时。混合物用 1 N 盐酸调至弱酸性, 有固体析出, 过滤得到粗产品中间体 I-69。该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 208.0。

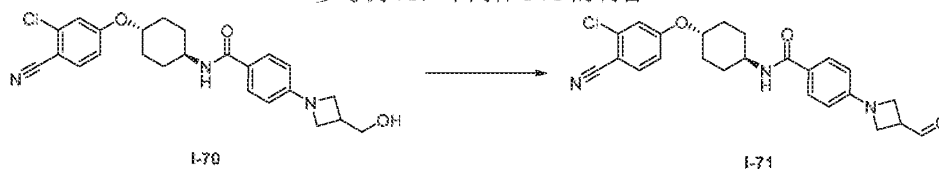
参考例 70: 中间体 I-70 的制备



将中间体 I-69 (160 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (209 mg, 1.546 mmol), 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (297 mg, 1.546 mmol), N,N-二异丙基乙基胺 (0.380 mL, 2.17 mmol) 和中间体 I-63 (194 mg, 0.773 mmol)。反应混合在室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (2 mL × 3) 洗, 干燥得中间体 I-70。

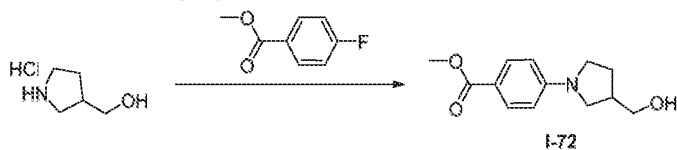
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 440.0。

参考例 71: 中间体 I-71 的制备



将中间体 I-70 (100 mg, 0.227 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10.0 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (193 mg, 0.454 mmol)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10.0 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-71。

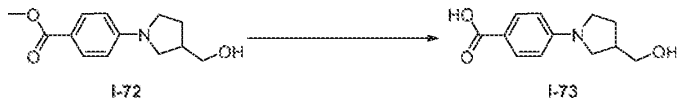
参考例 72: 中间体 I-72 的制备



将 3-羟甲基吡咯盐酸盐 (1.20 g, 8.72 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 加入对氟苯甲酸甲酯 (1.48 g, 9.59 mmol), 无水碳酸钾 (3.62 g, 26.2 mmol)。反应体系氩气保护, 120 °C 搅拌反应 16 小时。反应液降温至室温, 加入水 (100 mL), 以乙酸乙酯 (50.0 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粗产品, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-72。

LC-MS (ESD) $[M+H]^+$ 236.2.

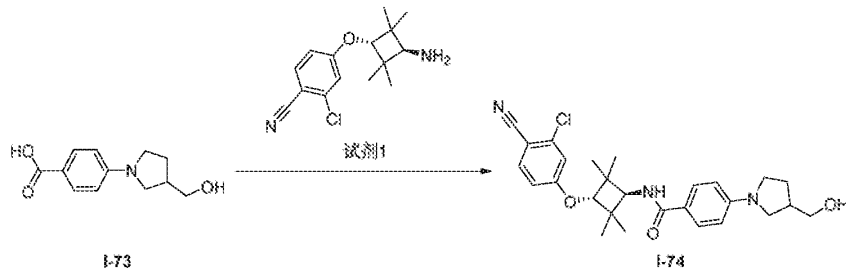
参考例 73: 中间体 I-73 的制备



将中间体 I-72 (400 mg, 1.70 mmol) 溶四氢呋喃 / 甲醇 (2.00 mL / 2.00 mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化钠 (204 mg, 5.10 mmol) 的水 (2.00 mL) 溶液。反应体系氩气保护, 70℃搅拌反应 4 小时。以稀盐酸 (1 N) 调节体系的 pH = 6.0, 析出大量固体, 抽滤, 滤饼干燥得到中间体 I-73。

LC-MS (ESD) $[M+H]^+$ 222.2.

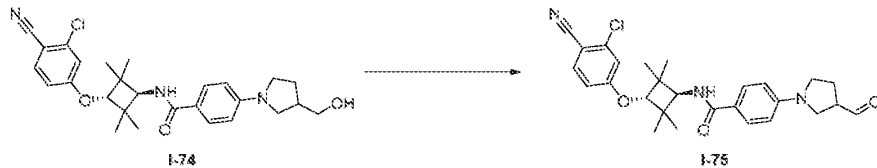
参考例 74: 中间体 I-74 的制备



将中间体 1-73 (350 mg, 1.58 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 加入试剂 1 (599 mg), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (454 mg, 2.37 mmol), 1-羟基苯并三唑 (320 mg, 2.37 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (613 mg, 4.74 mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 16 小时。混合物倒入水 (100 mL) 中, 析出固体, 抽滤, 固体干燥, 以乙酸乙酯 (25 mL) 打浆洗涤, 抽滤, 滤饼干燥得到中间体 1-74。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 482.3.

参考例 75: 中间体 I-75 的制备

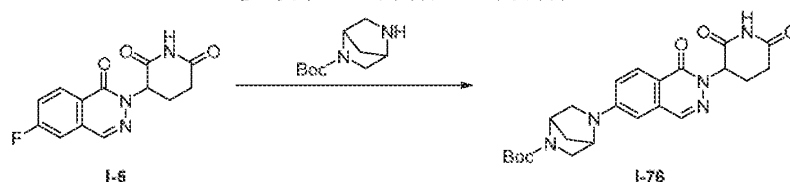


将中间体 I-74 (150 mg, 0.311 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20.0 mL) 中, 0 °C 加入戴斯-马丁氧化

剂 (198 mg, 0.467 mmol)。反应体系氩气保护, 20 °C 搅拌反应 16 小时。混合物以二氯甲烷 (50.0 mL) 稀释, 以水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-75。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 480.1。

参考例 76: 中间体 I-76 的制备



将中间体 I-5 (230 mg) 溶于无水二甲亚砜 (10.0 mL) 中, 加入 2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (198 mg, 1.00 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (324 mg, 2.51 mmol)。反应体系氩气保护, 140 °C 搅拌反应 24 小时。反应液降温至室温, 以水 (50.0 mL) 稀释, 以乙酸乙酯 (20.0 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粗产品, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-76。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 454.1。

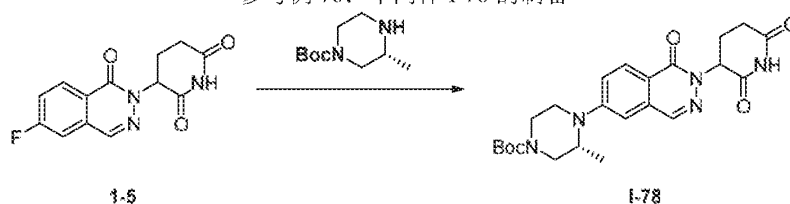
参考例 77: 中间体 I-77 的制备



将中间体 I-76 (234 mg, 0.516 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (3.00 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.00 mL)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 16 小时。混合物湿法上样, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-77。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 354.1。

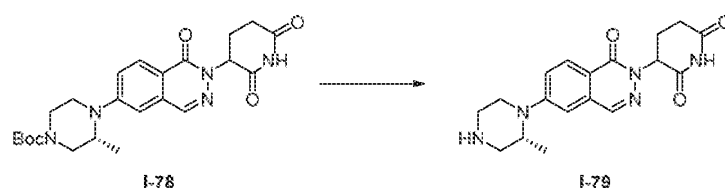
参考例 78: 中间体 I-78 的制备



将中间体 I-5 (200 mg), (R)-1-Boc-3-甲基哌嗪 (729 mg, 3.64 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (2 mL) 混合于二甲亚砜 (10 mL) 中。反应混合物在 130 °C 下搅拌反应 3 天。将混合物冷却至室温后倒入水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。合并有机相, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩干。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-78。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 456.1。

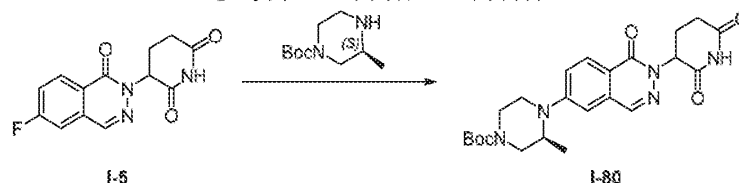
参考例 79: 中间体 I-79 的制备



将中间体 I-78 (50.0 mg, 0.110 mmol) 混于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌下滴加三氟乙酸 (1 mL)。反应混合物室温搅拌反应 1 小时。混合物减压除去溶剂。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-79。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 356.1.

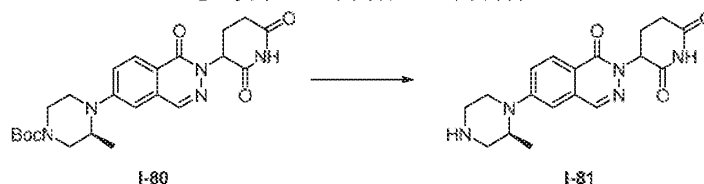
参考例 80: 中间体 I-80 的制备



将中间体 I-5 (200 mg), (S)-1-Boc-3-甲基哌嗪 (729 mg, 3.64 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (2 mL) 混合于二甲亚砜 (10 mL) 中。反应混合物在 130 °C 下搅拌反应 3 天。将混合物冷却至室温后倒入水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。合并有机相, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩干。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-80。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 456.1.

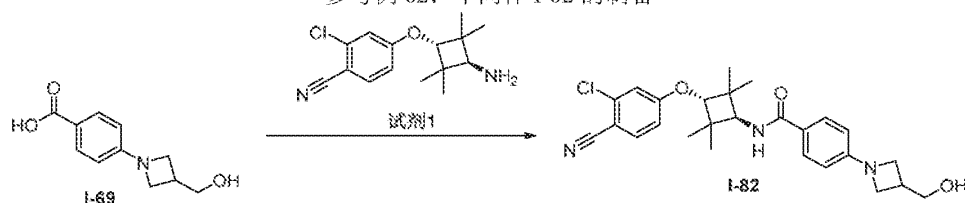
参考例 81: 中间体 I-81 的制备



将中间体 I-80 (30.0 mg, 0.0659 mmol) 混于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌下滴加三氟乙酸 (1 mL)。反应混合物室温搅拌反应 1 小时。混合物减压下除去溶剂得到中间体 I-81, 粗产品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 356.1.

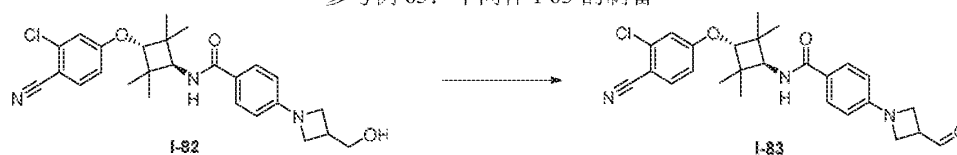
参考例 82: 中间体 I-82 的制备



将中间体 I-69 (150 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (147 mg, 1.09 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (208 mg, 1.09 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.400 mL, 2.17 mmol) 和试剂 1 (202 mg)。反应混合在室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤,

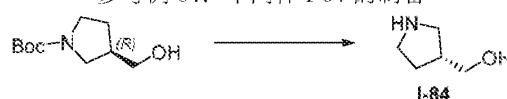
滤饼用乙酸乙酯 (2 mL × 3) 洗三次, 干燥得中间体 I-82。

参考例 83: 中间体 I-83 的制备



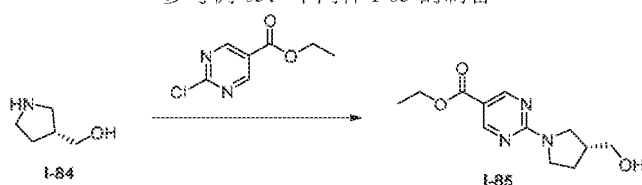
将中间体 I-82 (200 mg, 0.43 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10.0 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (274 mg, 0.645 mmol)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10.0 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-83。粗产品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

参考例 84: 中间体 I-84 的制备



在室温下, 将(R)-1-BOC-3-羟甲基吡咯烷 (1.60 g, 8.00 mmol) 溶于二氧六环 (2.00 mL) 中, 随后加入氯化氢的二氧六环溶液 (20.0 mL, 4 M), 室温下搅拌过夜。反应液浓缩得粗产品中间体 I-84。粗产品未经纯化直接进行下一步反应。

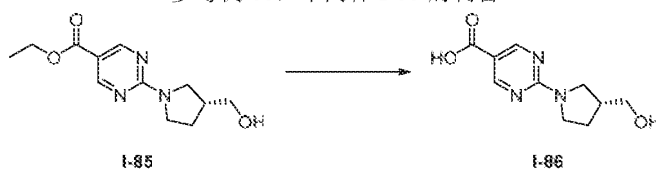
参考例 85: 中间体 I-85 的制备



在室温下, 将 2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (500 mg, 2.68 mmol) 溶于二甲亚砜 (8.00 mL) 中, 随后加入中间体 I-84 (406 mg), N,N-二异丙基乙胺 (1.33 mL, 8.04 mmol), 50 °C 下搅拌 2 小时。加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得粗品, 粗品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-85。

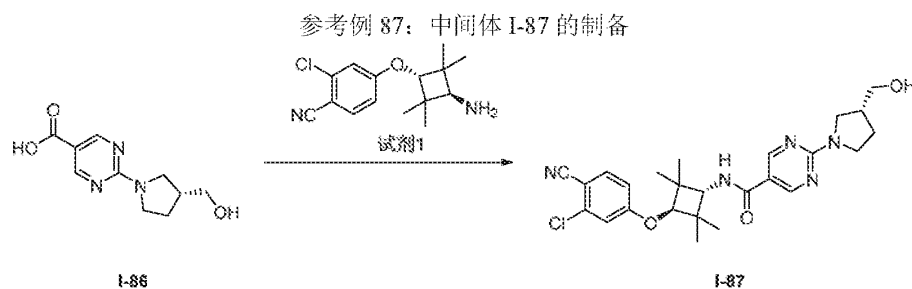
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.2。

参考例 86: 中间体 I-86 的制备



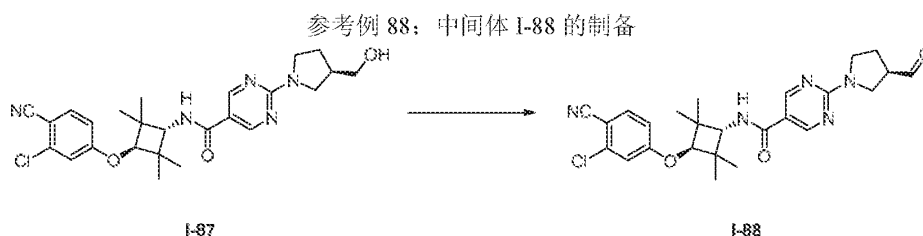
在室温下, 将中间体 I-85 (520 mg, 2.06 mmol) 溶于混合溶剂四氢呋喃 (8.00 mL) 和水 (2.00 mL) 中, 随后加入一水合氢氧化锂 (433 mg, 10.3 mmol), 室温下搅拌过夜。先加入水 (6.00 mL) 再用乙酸乙酯 (5.00 mL) 萃取, 水相用 2 N 稀盐酸调 pH 为 1.0 左右, 再用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩干得中间体 I-86。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 224.1。

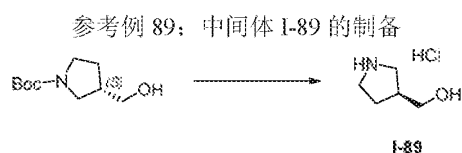


在室温下，将中间体 I-86 (200 mg, 0.897 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5.00 mL) 中，随后加入 N,N-二异丙基乙胺 (347 mg, 2.69 mmol)，试剂 1 (283 mg, 0.897 mmol)，1-羟基苯并三唑 (242 mg, 1.79 mmol)，1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (344 mg, 1.79 mmol)，室温下搅拌 1 小时。先加入水 (10.0 mL)，大量固体析出，过滤，滤液用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩，与刚才的滤渣合并，旋干得中间体 I-87。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 484.1。

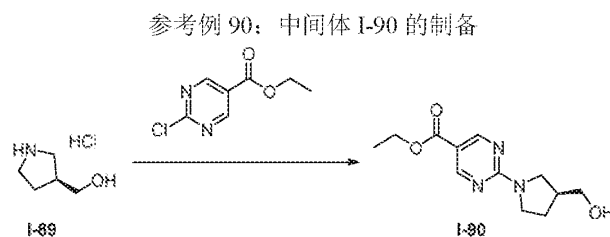


在室温下，将中间体 I-87 (150 mg, 0.310 mmol) 溶于二甲亚砜 (5.00 mL) 中，随后加入 2-碘酰基苯甲酸 (434 mg, 1.55 mmol)，氩气置换三次，80 °C 下搅拌 30 分钟。冷却至室温，加入水 (10.0 mL) 稀释，并用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩得粗品中间体 I-88。粗产品未经进一步纯化直接用于下一步反应。



将 (S)-1-BOC-3-羟甲基吡咯烷 (1.0 g, 4.97 mmol) 溶于无水二氧六环 (10 mL) 中，加入氯化氢的二氧六环溶液 (15 mL, 4 M)，反应体系氩气保护，室温下搅拌反应 16 小时。混合物减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品，经乙酸乙酯 (20 mL) 打浆纯化，抽滤，滤饼再经无水乙腈 (20 mL) 打浆纯化，抽滤，滤饼干燥得中间体 I-89。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 102.4。



将中间体 I-89 (500 mg, 3.61 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 依次加入 2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (670 mg, 3.61 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (1.78 mL, 10.8 mmol), 反应混合物室温置换氩气 3 次后在 50 °C 氩气保护下搅拌反应 3 小时。混合物冷却至室温后, 分液, 有机相减压浓缩干。往残留物中加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-90。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.0。

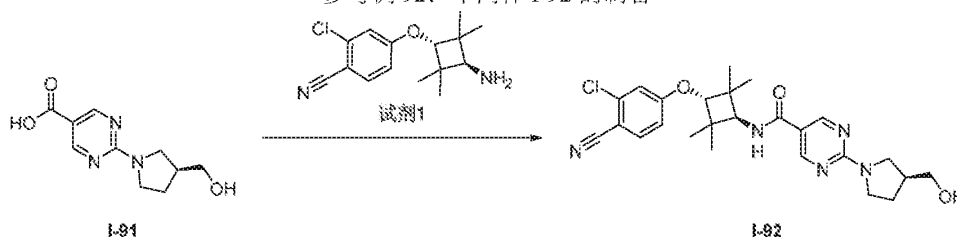
参考例 91: 中间体 I-91 的制备



将中间体 I-90 (700 mg, 2.79 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 然后把一水合氢氧化锂 (583 mg, 13.9 mmol) 溶于水 (10.00 mL) 中, 滴加到反应液中, 反应体系氩气保护, 室温搅拌 2 个小时。混合物用 1N 盐酸调至弱酸性, 有固体析出, 过滤得粗品中间体 I-91。粗产品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 224.1。

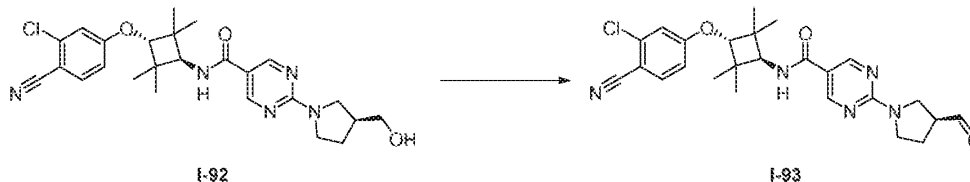
参考例 92: 中间体 I-92 的制备



将中间体 I-91 (200 mg), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (242 mg, 1.794 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (344 mg, 1.794 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.4 mL, 2.69 mmol) 和试剂 1 (245 mg)。反应混合在室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 洗, 干燥得中间体 I-92。

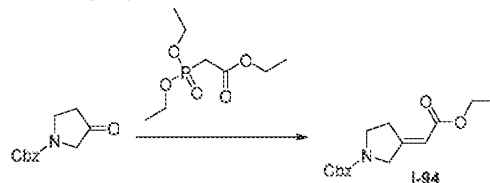
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 484.0。

参考例 93: 中间体 I-93 的制备



将中间体 I-92 (150 mg, 0.31 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (197 mg, 0.465 mmol)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 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粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-93。

参考例 94: 中间体 I-94 的制备



在 0℃下, 将氢化钠(质量分数 60%) (438 mg, 11.0 mmol) 加入到四氢呋喃(10 mL)中, 置换氯气, 0℃搅拌 5 分钟后, 缓慢滴加三乙基膦酰乙酸酯(2.66 g, 11.9 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 0℃下搅拌反应 30 分钟, 再缓慢滴加 N-Cbz-3-吡咯烷酮(2.00 g, 9.13 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液, 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水(30 mL)稀释, 减压浓缩, 残余液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相用水(30 mL×3)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中间体 I-94。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 290.2。

参考例 95: 中间体 I-95 的制备



室温下, 将中间体 I-94 (1.84 g, 6.37 mmol) 溶于甲醇(20 mL)中, 加入钯/碳(质量分数 10%) (1.35 g, 1.27 mmol), 加料完毕后, 置换氢气, 反应混合物在氢气氛围中室温搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品中间体 I-95。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.93 – 2.65 (m, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 3H), 1.95 – 1.75 (m, 1H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

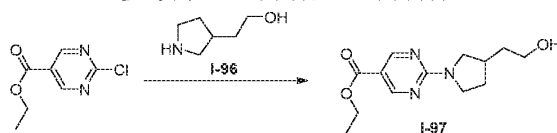
参考例 96: 中间体 I-96 的制备



将中间体 I-95 (900 mg, 5.73 mmol) 溶于四氢呋喃(20 mL)中, 置换氯气, 在 0℃下缓慢分批加入四氢铝锂(435 mg, 11.5 mmol), 加料完毕后, 反应混合物 0℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水(0.9 mL), 搅拌 5 分钟, 再加入无水硫酸钠搅拌, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品中间体 I-96。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 116.1。

参考例 97: 中间体 I-97 的制备



室温下, 将 2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(730 mg, 3.9 mmol)溶于二甲亚砜(5 mL)中, 加入中间体 I-96 (450 mg), N,N -二异丙基乙胺(1.5 g, 11.7 mmol)加料完毕后, 反应混合物 50℃下搅拌反应 2 小

时。反应完毕后，反应混合物浓缩，经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-97。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 266.0。

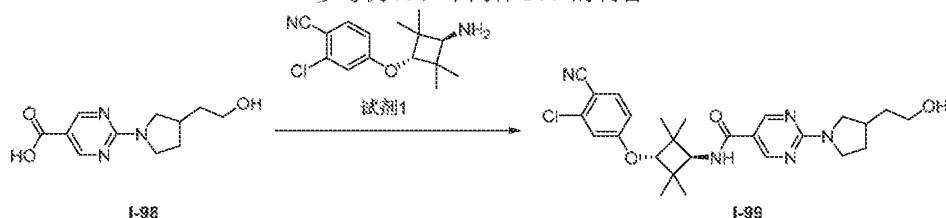
参考例 98：中间体 I-98 的制备



室温下，将中间体 I-97 (170 mg, 0.64 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入一水合氢氧化锂 (134 mg, 3.2 mmol) 的水 (1 mL) 溶液，加料完毕后，反应混合物室温搅拌反应过夜。反应完毕后，用 1 N 盐酸溶液调节反应液 pH=5~6，再用饱和食盐水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (10 mL×5) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品中间体 I-98。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.1。

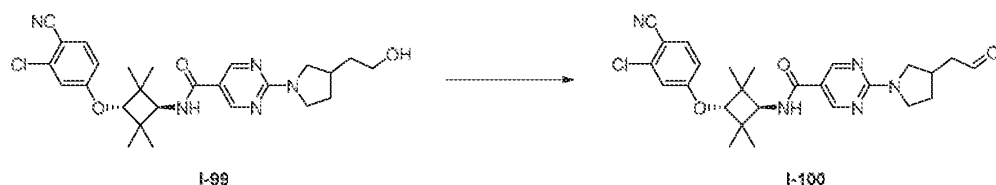
参考例 99：中间体 I-99 的制备



室温下，将中间体 I-98 (120 mg, 0.51 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中，依次加入试剂 1 (142 mg)，1-羟基苯并三唑 (138 mg, 1.02 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (196 mg, 1.02 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (197 mg, 1.53 mmol)，加料完毕后，反应混合物室温搅拌反应 4 小时。反应完毕后，加入水 (20 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机相用水 (20 mL×3) 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中间体 I-99。

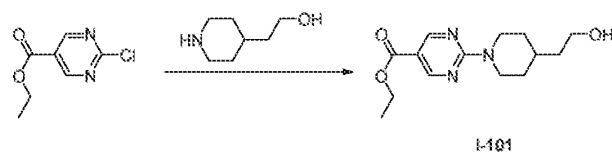
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.1。

参考例 100：中间体 I-100 的制备



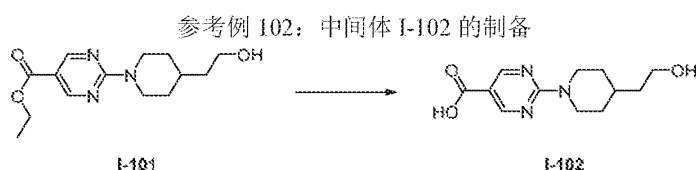
室温下，将中间体 I-99 (80 mg, 0.16 mmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL) 中，加入 2-碘酰基苯甲酸 (224 mg, 0.80 mmol)，加料完毕后，反应混合物 80 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完毕后，加入水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机相用水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品中间体 I-100。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

参考例 101：中间体 I-101 的制备



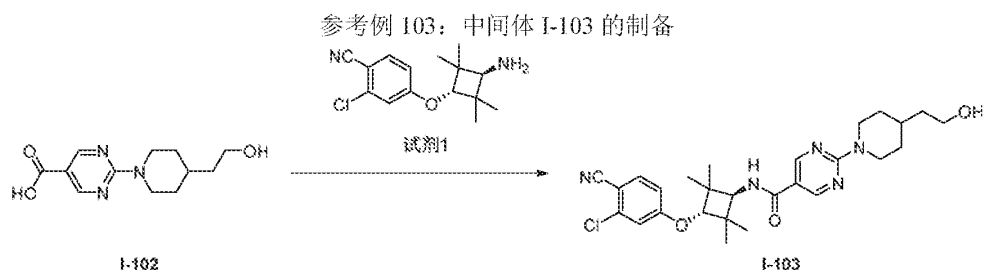
室温下, 将 2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (200 mg, 1.07 mmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL) 中, 加入 4-嘧啶乙醇 (165 mg, 1.28 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (414 g, 3.21 mmol), 反应混合物 50 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相用水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-101。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 280.1.



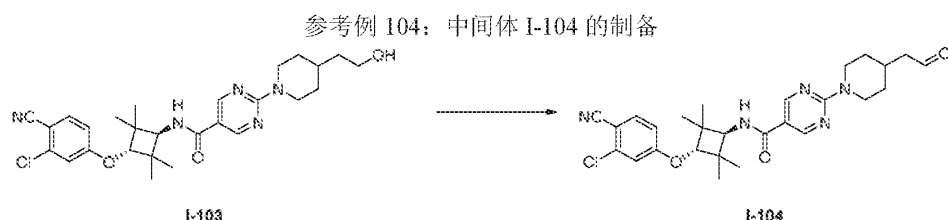
室温下，将中间体 I-101 (240 mg, 0.86 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入一水合氢氧化锂 (181 mg, 4.3 mmol) 的水 (1 mL) 溶液，加料完毕后，反应混合物室温搅拌反应过夜。反应完毕后，用 1 N 盐酸溶液调节反应液 pH = 5 ~ 6，过滤，滤饼干燥得中间体 I-102。

LC-MS (ESD) $[M+H]^+$ 252.1.



室温下, 将中间体 I-102 (140 mg, 0.56 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 依次加入试剂 1 (156 mg), 1-羟基苯并三唑 (157 mg, 1.12 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (215 mg, 1.12 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (217 mg, 1.68 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相用水 (20 mL×3) 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中间体 I-103。

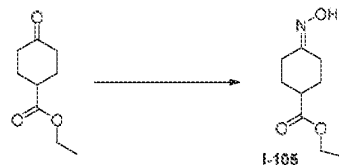
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 512.3.



在 0 °C 下, 将中间体 I-103 (60 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化

剂 (102 mg, 0.24 mmol), 反应混合物室温搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入饱和亚硫酸钠溶液 (10 mL) 稀释, 静置分层, 水相用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和亚硫酸钠溶液 (10 mL $\times$ 2), 饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL $\times$ 3) 和水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品中间体 I-104。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

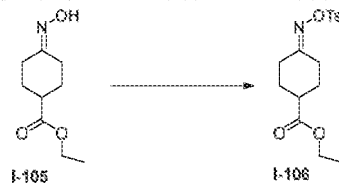
参考例 105: 中间体 I-105 的制备



室温下, 将盐酸羟胺 (8.69 g, 125 mmol) 溶于水 (130 mL) 中, 加入无水乙酸钠 (13.6 g, 166 mmol), 混合物室温下搅拌 10 分钟, 滴加对环己酮甲酸乙酯 (13.0 g, 83.2 mmol)。反应体系氮气保护, 45 °C 搅拌反应 16 小时。反应液降温至室温, 以乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 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粗产品, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-105。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 186.1。

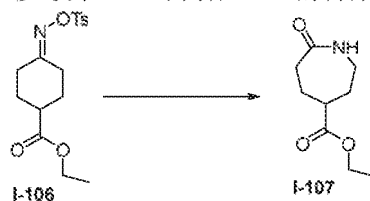
参考例 106: 中间体 I-106 的制备



室温下, 将中间体 I-105 (11.2 g, 60.5 mmol) 溶于无水吡啶 (50.0 mL) 中, 反应体系氮气保护, 降温至 -15 °C, 加入 4-甲苯磺酰氯 (17.3 g, 90.8 mmol)。反应混合物于 -15 °C 搅拌反应 2 小时。混合物倒入冰水中, 析出固体, 在 5 °C 下搅拌 20 分钟, 抽滤, 滤饼干燥得中间体 I-106。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 340.2。

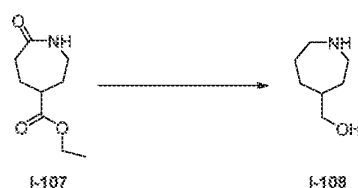
参考例 107: 中间体 I-107 的制备



室温下, 将中间体 I-106 (12.5 g, 36.8 mmol) 溶于冰乙酸 (30.0 mL) 中, 反应体系氮气保护, 室温搅拌反应 16 小时。减压浓缩除去冰乙酸, 剩余物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (40.0 mL), 搅拌 15 分钟, 以乙酸乙酯 (30.0 mL $\times$ 3) 萃取产品。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 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中间体 I-107。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 186.2。

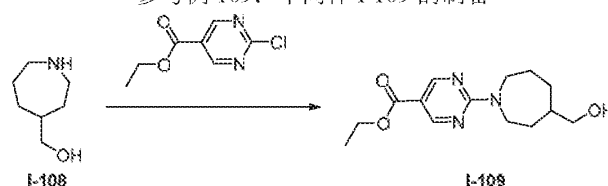
参考例 108: 中间体 I-108 的制备



将氢化铝锂 (2.56 g, 67.5 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100 mL) 中, 0 °C 加入滴加中间体 I-107 (2.50 g, 13.5 mmol) 的无水四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液。反应体系氮气保护, 室温搅拌反应 2 小时。后升温至 60 °C 搅拌反应 4 小时。混合物降温至室温, 在 0 °C 下加入十水硫酸钠 (10.0 g), 搅拌反应 0.5 小时。抽滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得中间体 I-108。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 130.1。

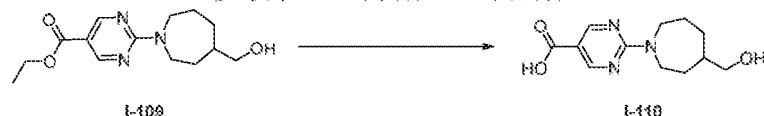
参考例 109: 中间体 I-109 的制备



室温下, 将中间体 I-108 (560 mg, 4.33 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (50.0 mL) 中, 加入 2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (970 mg, 5.20 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (1.68 g, 13.0 mmol)。反应体系氮气保护, 室温搅拌反应 16 小时。混合物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-109。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 280.2。

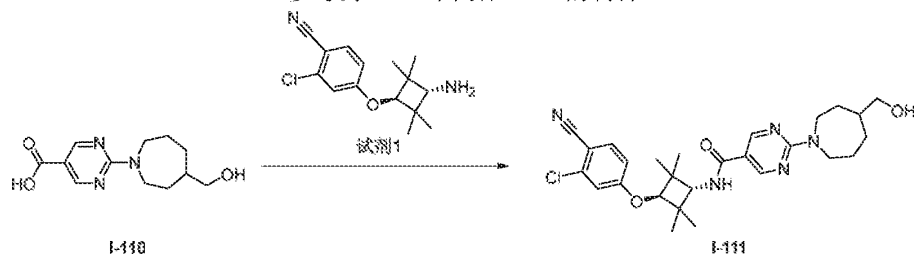
参考例 110: 中间体 I-110 的制备



室温下, 将中间体 I-109 (240 mg, 0.860 mmol) 溶于四氢呋喃 / 甲醇 (3.00 mL / 3.00 mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化锂一水合物 (114 mg, 2.72 mmol) 的水 (3.00 mL) 溶液。反应体系氮气保护, 室温搅拌反应 16 小时。混合物以 1 N 盐酸调节体系 pH 为 6.0, 析出固体, 抽滤, 滤饼干燥得中间体 I-110。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.2。

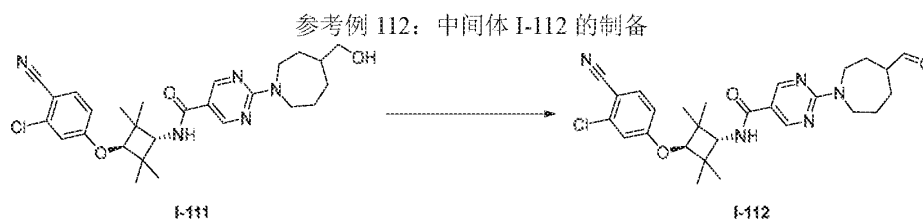
参考例 111: 中间体 I-111 的制备



室温下, 将中间体 I-110 (180 mg, 0.716 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0 mL) 中, 加入试剂 1 (293 mg), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (274 mg, 1.43 mmol), 1-羟基苯并三唑 (193 mg, 1.43 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (370 mg, 2.86 mmol)。反应体系氮气保护, 室温搅拌反应

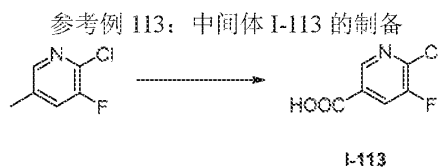
16 小时。混合物经柱层析 (C18, 乙腈/水 = 0-70%) 分离纯化得中间体 I-111。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 512.2。



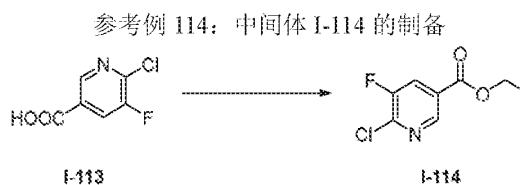
将中间体 I-111 (200 mg, 0.391 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20.0 mL) 中, 0 °C 下加入戴斯-马丁氧化剂 (249 mg, 0.587 mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 2 小时。混合物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-112。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 510.1。



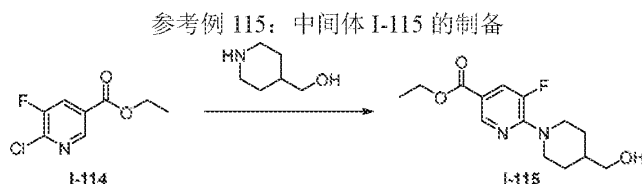
在室温下, 将 2-氯-3-氟-5-甲基吡啶 (1.00 g, 6.87 mmol) 加入到水 (5.00 mL) 中, 随后加入高锰酸钾 (2.17 g, 13.7 mmol), 吡啶 (5.52 mL, 68.7 mmol)。在 100 °C 下搅拌 1 小时, 然后再加入高锰酸钾 (4.34 g, 27.4 mmol), 100 °C 下搅拌过夜。加入水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (20.0 mL × 2) 萃取, 水相再用 2 N 稀盐酸调 pH 约 2.0, 用乙酸乙酯 (20.0 mL × 2) 萃取, 合并的有机相再用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 浓缩得粗品中间体 I-113。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[2M-H]^-$ 349.0。



在室温下, 将中间体 I-113 (650 mg) 溶于乙醇 (10.0 mL) 中, 冰水浴冷却至 0 °C, 用注射器缓慢加入二氯亚砷 (0.676 mL, 9.26 mmol), 缓慢升温至室温, 再加热回流反应 4 小时。浓缩, 向残留液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (10.0 mL), 再用乙酸乙酯 (30.0 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-114。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 204.1。

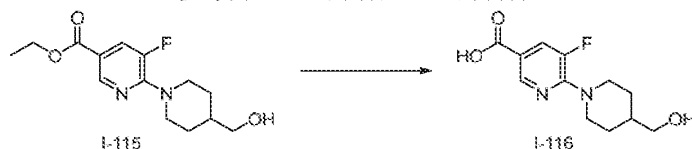


在室温下, 将中间体 I-114 (340 mg, 1.67 mmol) 溶于二甲亚砜 (10.0 mL) 中, 随后加入 4-羟甲

基哌啶 (192 mg, 1.67 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (646 mg, 5.01 mmol), 50 °C 下搅拌过夜。反应液冷却至室温, 先加入水 (10.0 mL) 再用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-115。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 283.1。

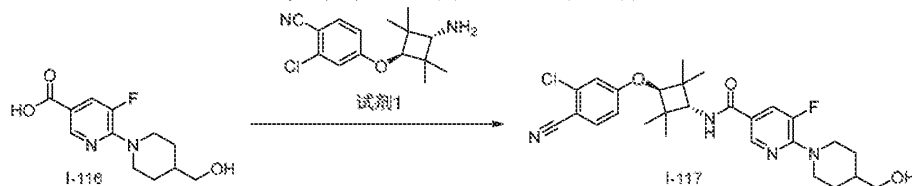
参考例 116: 中间体 I-116 的制备



在室温下, 将中间体 I-115 (340 mg, 1.20 mmol) 溶于混合溶剂四氢呋喃 (5.00 mL) 和水 (1.00 mL) 中, 随后加入一水合氢氧化锂 (252 mg, 6.00 mmol), 室温下搅拌过夜。先加入水 (5.00 mL) 再用乙酸乙酯 (3.00 mL) 洗涤, 水相用 2 N 稀盐酸调 pH 为 2.0 左右, 再用乙酸乙酯 (8 mL × 2) 萃取, 合并萃取液用饱和食盐水 (5.00 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品中间体 I-116。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 255.1。

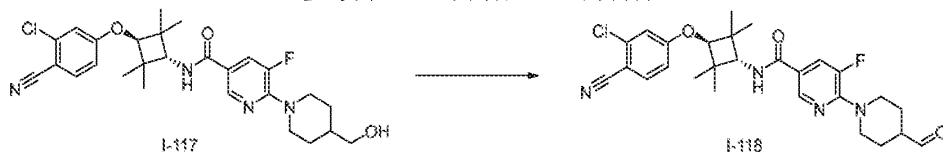
参考例 117: 中间体 I-117 的制备



将中间体 I-116 (130 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (138 mg, 1.02 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (196 mg, 1.02 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.3 mL, 1.53 mmol) 和试剂 1 (142 mg)。反应混合物在室温搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (2 mL × 3) 洗, 干燥得中间体 I-117。

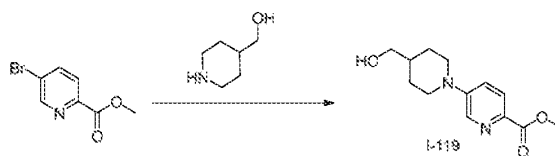
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.0。

参考例 118: 中间体 I-118 的制备



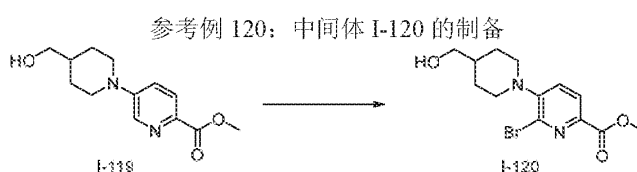
将中间体 I-117 (100 mg, 0.194 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (15.0 mL) 中, 体系降温至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂 (123 mg, 0.291 mmol)。反应体系氩气保护, 室温下搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (20.0 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (15.0 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-118。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

参考例 119: 中间体 I-119 的制备

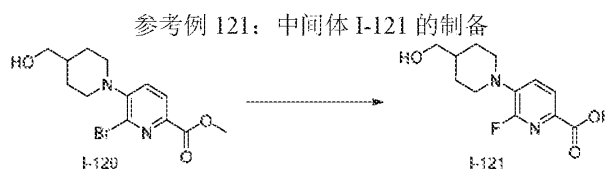


将 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯 (10.0 g, 46.3 mmol) 溶于无水甲苯 (200 mL) 中, 依次加入 4-哌啶甲醇 (10.7 g, 92.6 mmol), 无水碳酸钾 (19.2 g, 139 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (848 mg, 0.926 mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (864 mg, 1.85 mmol), 混合物氩气保护下于 100 °C 下搅拌反应 16 小时。混合物降温, 抽滤, 滤饼以二氯甲烷 (100 mL) 洗, 滤液用无水硫酸钠干燥, 浓缩干得到粗产品, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-119。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 251.2。

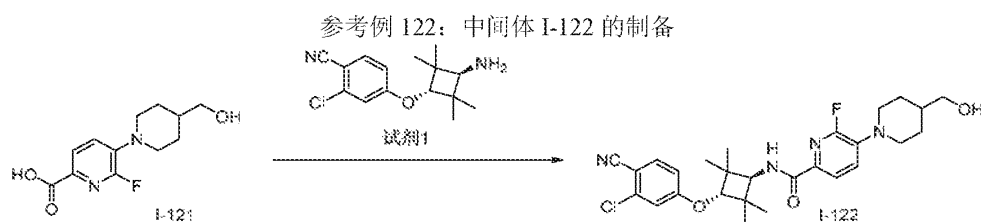


将中间体 I-119 (300 mg, 1.20 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30.0 mL) 中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (214 mg, 1.20 mmol), 体系氩气保护下室温搅拌反应 16 小时。反应液浓缩, 经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-120。



将中间体 I-120 (220 mg, 0.668 mmol) 溶于无水二甲亚砜 (10.0 mL) 中, 加入氟化钾 (116 mg, 2.00 mmol)。反应体系氩气保护, 150 °C 搅拌反应 3 天。混合物降温至室温, 过滤, 经制备高效液相 (甲酸条件) 分离纯化得中间体 I-121。

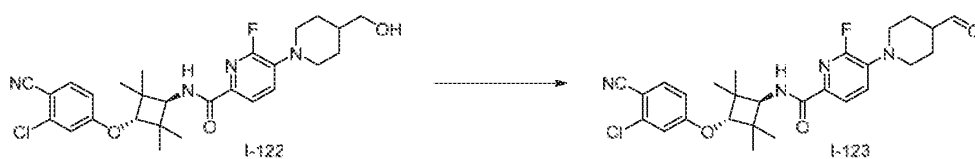
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 255.2。



室温下, 将中间体 I-121 (35 mg, 0.14 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 依次加入试剂 1 (39 mg), 1-羟基苯并三唑 (38 mg, 0.28 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (54 mg, 0.28 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (54 mg, 0.42 mmol), 反应混合物室温搅拌反应 16 小时。加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相用水 (20 mL × 3) 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中间体 I-122。

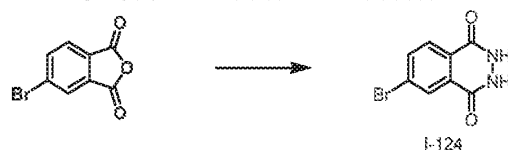
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.0。

参考例 123: 中间体 I-123 的制备



室温下，将中间体 I-122 (30 mg, 0.058 mmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL) 中，加入 2-碘酰基苯甲酸 (81 mg, 0.29 mmol)，加料完毕后，反应混合物 80 °C 搅拌反应 1 小时。加入水 (10 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相用水 (20 mL × 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品中间体 I-123。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

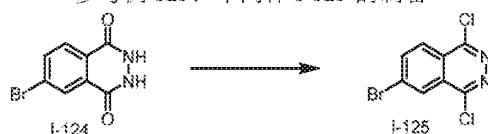
参考例 124：中间体 I-124 的制备



在 25 °C 下，4-溴邻苯二甲酸酐 (20.0 g, 88.1 mmol) 溶于冰醋酸 (200 mL)，升温至 120 °C 搅拌 1 小时。冷却到室温后，滴加水合肼 (4.85 g, 96.9 mmol)，生成大量白色固体，升温至 120 °C 反应 1 小时。冷却到室温，过滤，滤饼分别用水 (200 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL) 润洗。收集滤饼，干燥得中间体 I-124。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 243.0。

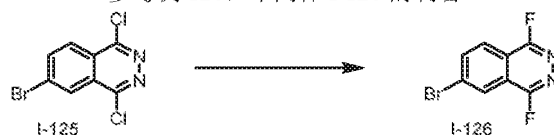
参考例 125：中间体 I-125 的制备



在 25 °C 下，I-124 (16.2 g, 67.2 mmol) 溶于三氯氧磷 (100 mL)，升温至 100 °C 反应 3 小时。冷却后旋干得粗产物用乙酸乙酯 (200 mL) 溶解，加入到水 (200 mL) 中，有白色固体析出。过滤得滤饼用乙酸乙酯 (200 mL) 润洗，干燥。分离滤液有机相，分别用水 (100 mL)、饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。合并滤饼和有机相浓缩所得残余物得中间体 I-125。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 277.0。

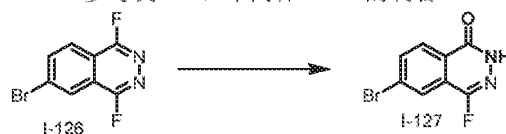
参考例 126：中间体 I-126 的制备



在 25 °C 下，I-125 (8.00 g, 28.8 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 中，加入氟化钾 (8.36 g, 143.9 mmol)，18-冠醚-6 (3.04 g, 11.5 mmol)，升温至 120 °C 反应 16 小时。冷却后加水 (200 mL)。上述反应液用乙酸乙酯 (100 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，减压浓缩。所得粗产物经柱层析纯化得到中间体 I-126。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 247.0。

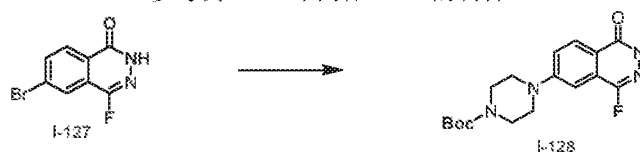
参考例 127: 中间体 I-127 的制备



在 25 °C 下, I-126 (1.50 g, 6.12 mmol) 溶于二甲基亚砜 (25 mL) 和水 (5 mL) 中, 升温至 100 °C 反应 5 小时。冷却后, 向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 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, 减压浓缩得到中间体 I-127。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 245.0。

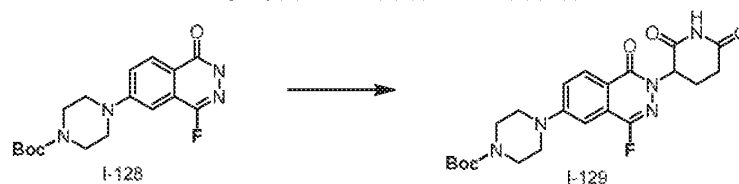
参考例 128: 中间体 I-128 的制备



在 25 °C 下, I-127 (1.30 g, 5.35 mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL) 溶液中, 依次加入 N-叔丁氧羰基哌嗪 (1.50 g, 8.03 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (494.49 mg, 0.54 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (666.28 mg, 1.07 mmol), 叔丁醇钠 (1.29 g, 13.38 mmol)。升温至 85 °C 反应 2 小时。冷却后上述反应液加入水 (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, 减压浓缩得到中间体 I-128。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 349.2。

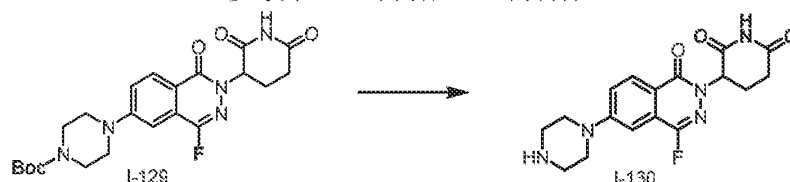
参考例 129: 中间体 I-129 的制备



在 25 °C 下, 将 I-128 (330 mg, 0.95 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 上述溶液依次加入 3-溴-2,6-吡啶二酮 (364 mg, 1.89 mmol), 钠氢 (75.8 mg, 1.89 mmol, 60%), 碘化钾 (314 mg, 1.89 mmol), 升温至 60 °C 反应 3 小时。冷却后上述反应液加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (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, 减压浓缩得到中间体 I-129。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 460.2。

参考例 130: 中间体 I-130 的制备

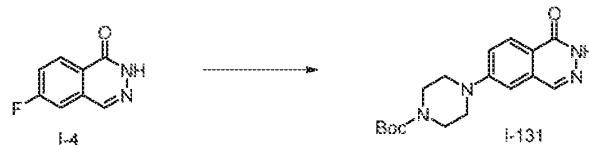


在 25 °C 下, I-129 (220 mg, 0.48 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5 mL), 搅

拌1小时。反应液减压浓缩得到中间体 I-130。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 360.2。

参考例 131: 中间体 I-131 的制备



将中间体 I-4 (22.0 g, 134 mmol) 溶于无水 DMSO (500 mL) 中, 依次加入 1-叔丁氧羰基哌嗪 (37.4 g, 201 mmol), 二异丙基乙胺 (52.0 g, 402 mmol), 反应体系氩气保护下, 升至 140 °C 搅拌 24 小时。混合物降温至室温后倒入水 (1000 mL) 中, 析出大量固体, 抽滤, 滤饼收集, 经乙酸乙酯 (300 mL) 打浆纯化 16 小时。抽滤, 滤饼干燥得到中间体化合物 I-131。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 331.1。

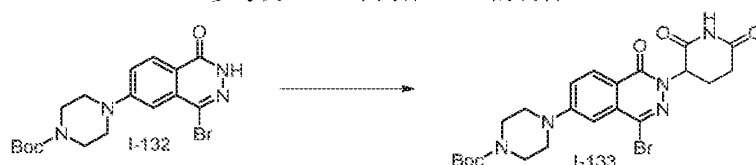
参考例 132: 中间体 I-132 的制备



将 I-131 (5.00 g, 15.15 mmol), 碳酸钾 (4.18 g, 30.30 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中, 室温下加入苄基三甲基三溴化铵 (11.78 g, 30.30 mmol), 反应在 40 °C 下搅拌 48 小时。冷却至室温后加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂。残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-132。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 409.2。

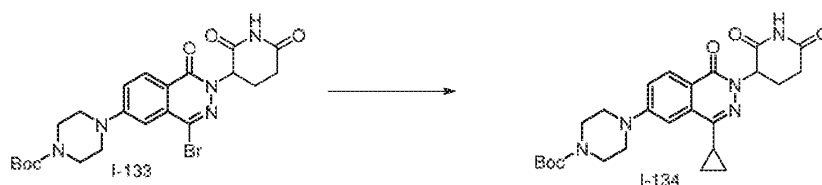
参考例 133: 中间体 I-133 的制备



在 0 °C 下, 将 I-132 (600 mg, 1.47 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 加入氢化钠 (294 mg, 7.35 mmol, 60%), 0 °C 下搅拌 30 分钟, 加入 3-溴-2,6-哌啶二酮 (422 mg, 2.20 mmol) 和碘化钾 (200 mg), 反应在室温下搅拌 16 小时。往反应液中加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂。残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-133。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 520.2。

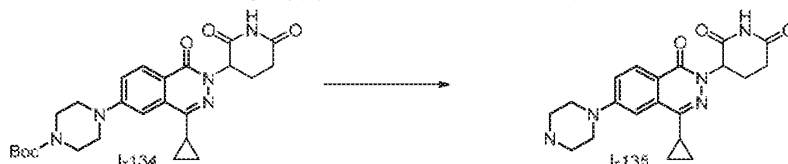
参考例 134: 中间体 I-134 的制备



将 I-134 (134 mg, 0.26 mmol), 环丙基硼酸钾 (114 mg, 0.78 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁三氯化钨 (19.0 mg, 0.026 mmol) 和碳酸钾 (106.6 mg, 0.78 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环/水 (10 mL/1 mL) 中, 反应液在 100 °C 下微波反应 2 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂。残余物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-134。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 482.2。

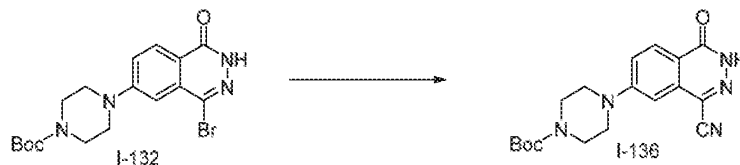
参考例 135: 中间体 I-135 的制备



在室温下, 将 I-134 (80.00 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (5 mL), 反应在室温下搅拌 3 小时。经减压浓缩除去有机溶剂得到中间体化合物 I-135, 未经纯化直接进行下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 382.2。

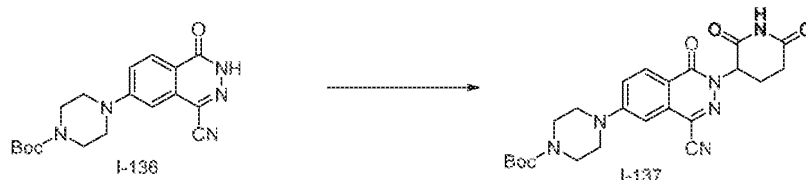
参考例 136: 中间体 I-136 的制备



在室温下, 将 I-132 (1.00 g, 2.44 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (15 mL), 加入氰化亚铜 (656 mg, 7.33 mmol), 140 °C 下微波反应 16 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 润洗, 收集滤液。滤液分别用水 (100 mL)、饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩所得残余物经硅胶柱层析纯化得到中间体 I-136。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 356.2。

参考例 137: 中间体 I-137 的制备

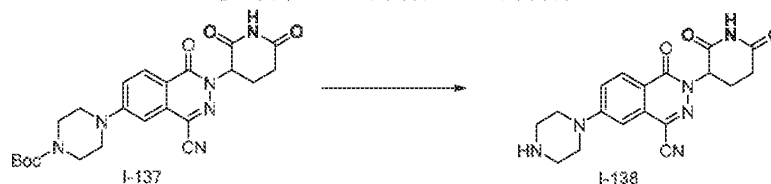


在室温下, 将 I-136 (550 mg, 1.55 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 依次加入钠氢 (124 mg, 3.10 mmol, 60%), 碘化钾 (514 mg, 3.10 mmol), 3-溴-2, 6-哌啶二酮 (594 mg, 3.10 mmol), 60 °C 下搅拌 3

小时。向反应液加饱和氯化铵水溶液（50 mL），用乙酸乙酯（100 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，减压浓缩。所得残余物经硅胶柱层析纯化得中间体I-137。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 467.2。

参考例 138：中间体 I-138 的制备



在室温下，将I-137（200 mg, 0.43 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入三氟乙酸（5 mL），搅拌1小时。直接减压浓缩得中间体I-138，不经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 367.2。

参考例 139：中间体 I-139 的制备



在室温下，将4-氟邻苯二甲酸酐（4.00 g, 24.1 mmol）溶于乙醇（10 mL）中，再加入硫酸（2 mL），反应在100 °C下搅拌16小时。向反应液加水（10 mL）稀释，用饱和的碳酸氢钠溶液调节PH大于7，乙酸乙酯（20 mL × 3）萃取。合并有机相并用饱和食盐水（20 mL × 2）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。经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-139。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 241.2。

参考例 140：中间体 I-140 的制备



在0 °C下，将I-139（3.50 g, 14.6 mmol）和氯化铯（110.65 mg, 0.73 mmol）加入乙二醇二甲醚（50 mL）中，在0 °C下滴加(三氟甲基)三甲基硅烷（2.48 g, 17.5 mmol），反应在室温下搅拌3小时。向反应液加水（10 mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL × 2）萃取，合并有机相后用饱和食盐水（20 mL × 3）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。经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-140。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 265.0。

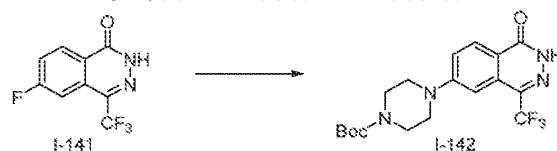
参考例 141：中间体 I-141 的制备



在室温下,将 I-140 (2.00 g, 7.57 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中,加入水合肼 (758 mg, 15.1 mmol), 反应在 80 °C 下搅拌 5 小时。向反应液中加水 (10 mL) 稀释,用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取,合并有机相后用饱和食盐水 (20 mL×3) 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经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-140。

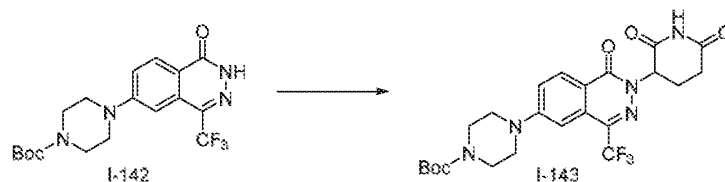
LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 233.0。

参考例 142: 中间体 I-142 的制备



在室温下,将 I-141 (410 mg, 1.77 mmol), 1-叔丁氧羰基哌嗪 (493 mg, 2.64 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (460 mg, 3.54 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中,反应在 140 °C 下搅拌 16 小时。向反应液加水 (10 mL) 稀释,用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取,合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 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经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-142。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 399.2。

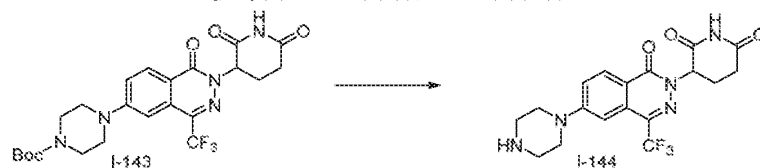
参考例 143: 中间体 I-143 的制备



在 0 °C 下,将 I-142 (444 mg, 1.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中,加入氢化钠 (222 mg, 5.55 mmol, 60%), 0 °C 下搅拌 30 分钟,加入 3-溴-2,6-哌啶二酮 (320 mg, 1.66 mmol) 和碘化钾 (100 mg), 反应在 70 °C 下搅拌 24 小时。向反应液中加水 (10 mL) 稀释,用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取,合并有机相后用饱和食盐水 (30 mL×2) 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经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-143。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 510.2。

参考例 144: 中间体 I-144 的制备

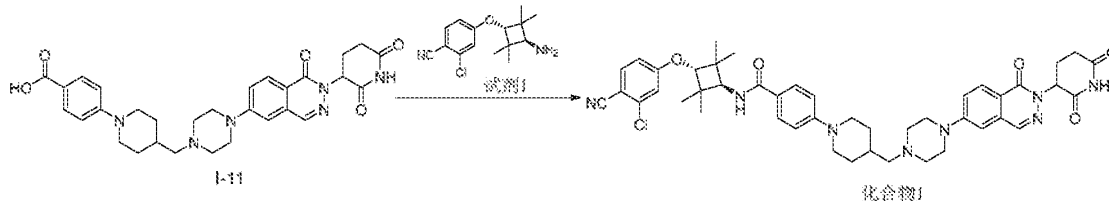


在室温下,将 I-143 (234 mg, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中,加入三氟乙酸 (5 mL), 反应在室温下搅拌 2 小时。反应液经减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品 I-144。未经纯化直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 410.2。

实施例的制备:

实施例 1: 化合物 1 的制备

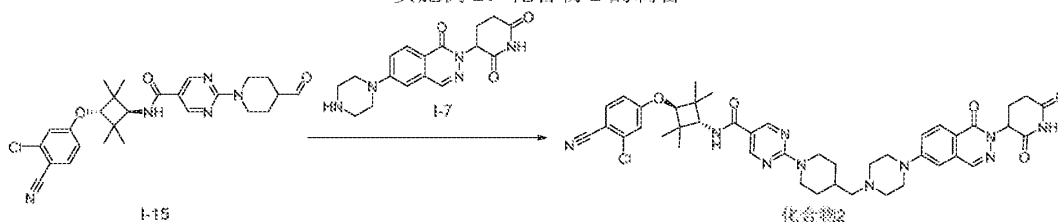


将中间体 I-11 (19 mg), 试剂 1 (19 mg) 和 N,N -二异丙基乙胺 (22.0 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (4.00 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (19 mg, 0.051 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩得到残留物, 残留物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ $m/z = 819.4$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.04 – 6.90 (m, 3H), 5.75 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 6H), 2.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 3H), 1.25 – 1.20 (m, 8H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 2: 化合物 2 的制备

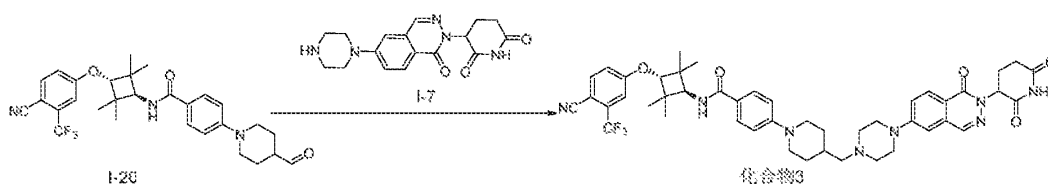


在室温下, 将中间体 I-15 (100 mg, 0.201 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (4.00 mL) 和甲醇 (1.00 mL) 中, 随后加入中间体 I-7 (50.0 mg), 醋酸钠 (60.0 mg, 0.735 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (93.0 mg, 0.441 mmol)。加料完毕后, 室温搅拌过夜。加二氯甲烷 (10.0 mL) 稀释, 再加入饱和碳酸氢钠溶液 (10.0 mL), 分出有机相, 水相用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到残留物, 残留物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 2。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.4。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 2H), 8.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.51 – 3.34 (m, 4H), 2.95 (dd, $J = 27.0, 16.0$ Hz, 3H), 2.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.92 (d, $J = 11.3$ Hz, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。

实施例 3: 化合物 3 的制备

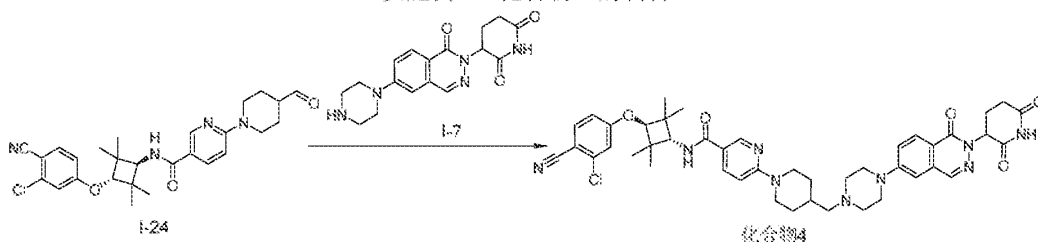


将中间体 I-20 (90 mg, 0.170 mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (10 mL / 10 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (58 mg, 0.170 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (108 mg, 0.510 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。浓缩后加入水 (20 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 3。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 853.3。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J = 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.19 (s, 2H), 1.14 (s, 6H)。

实施例 4: 化合物 4 的制备

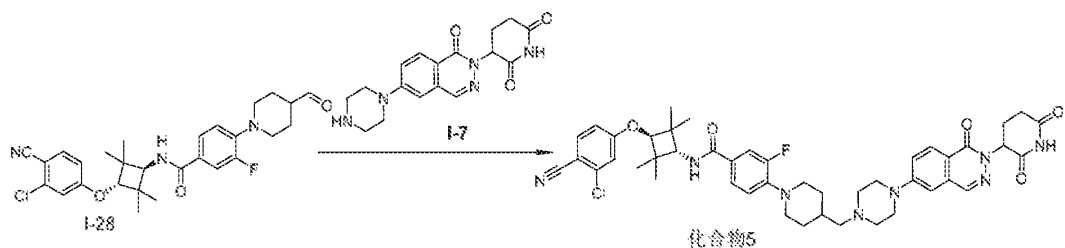


将中间体 I-24 (100 mg) 溶于二氯甲烷和甲醇 (5 mL / 1 mL) 中, 依次加入中间体 I-7 (68 mg) 和醋酸钠 (49 mg, 0.60 mmol), 反应混合物室温搅拌反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (127 mg, 0.60 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。加入水 (10 mL) 稀释, 静置分层, 有机相用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 4。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 820.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.42 (s, 4H), 2.92 (t, $J = 12.5$ Hz, 3H), 2.65 – 2.51 (m, 6H), 2.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.08 (s, 2H)。

实施例 5: 化合物 5 的制备

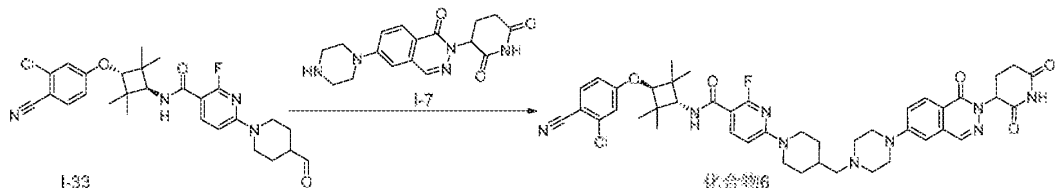


将中间体 1-28 (110 mg) 溶于二氯甲烷和甲醇 (5 mL / 1 mL) 中, 依次加入中间体 1-7 (74 mg) 和醋酸钠 (53 mg, 0.65 mmol), 反应混合物室温搅拌反应 30 分钟, 再加入醋酸钠氢化钠 (137 mg, 0.65 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。加入水 (10 mL) 稀释, 静置分层, 有机相用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 5。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+ 837.2$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 8H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

实施例 6: 化合物 6 的制备

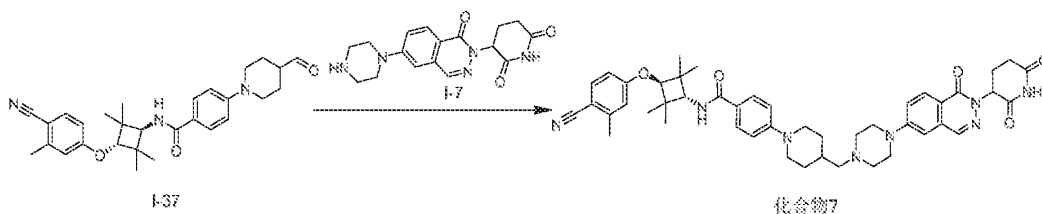


将中间体 I-33 (50 mg, 0.097 mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (5 mL/5 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (33.1 mg, 0.097 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (61.7 mg, 0.291 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。混合物以水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经硅胶色谱法纯化得化合物 6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 838.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 10.6, 2.2 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 3.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 5H), 2.93 (ddd, *J* = 18.3, 16.4, 8.7 Hz, 3H), 2.68 – 2.54 (m, 3H), 2.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.10 – 1.02 (m, 2H).

实施例 7: 化合物 7 的制备

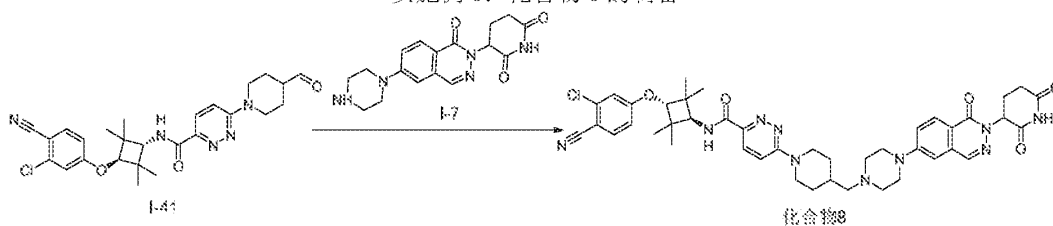


将中间体 I-37 (60 mg, 0.127 mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (5 mL / 5 mL) 的混合溶剂中, 依次加入中间体 I-7 (43.3 mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (80.7 mg, 0.381 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。混合物以水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经硅胶色谱法纯化得到目标化合物 7。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 799.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=16.6, 8.7$ Hz, 3H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.25 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=11.3, 5.5$ Hz, 3H), 6.82 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.3$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.04 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.49 (d, $J=31.4$ Hz, 4H), 2.96 – 2.75 (m, 3H), 2.66 – 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.82 (d, $J=10.5$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=29.8$ Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 8: 化合物 8 的制备

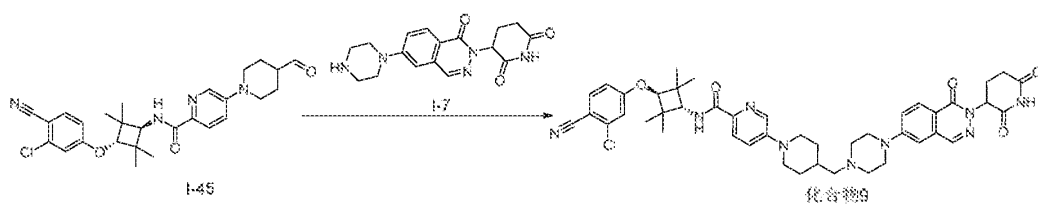


在室温下, 将中间体 I-41 (100 mg, 0.202 mmol), 中间体 I-7 (68.6 mg, 0.202 mmol) 和醋酸钠 (82.7 mg, 1.01 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 和甲醇 (1 mL) 中。氩气保护搅拌下加入醋酸硼氢化钠 (128 mg, 0.605 mmol)。加料完毕后, 反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩, 残余物加水 (20 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 8 (含一分子甲酸盐)。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 3H), 4.01 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.05 (t, $J=12.0$ Hz, 3H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 6H), 2.23 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.13 – 1.92 (m, 3H), 1.86 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

实施例 9: 化合物 9 的制备

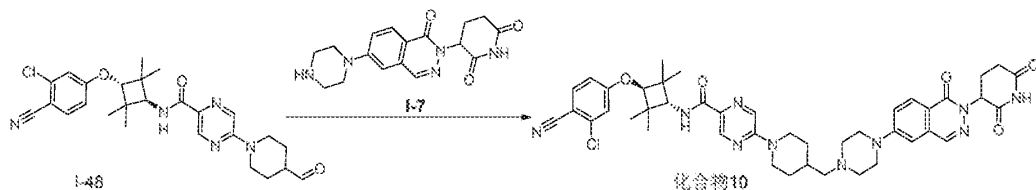


将中间体 I-45 (50 mg, 0.101 mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (5 mL / 5 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (34.5 mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (64 mg, 0.303 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。浓缩后加入水 (20 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 9。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 820.3。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 17.5$, 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.9$, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.8$, 2.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 11.9$, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 3.44 (s, 6H), 2.97 – 2.83 (m, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 4H), 2.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 10: 化合物 10 的制备

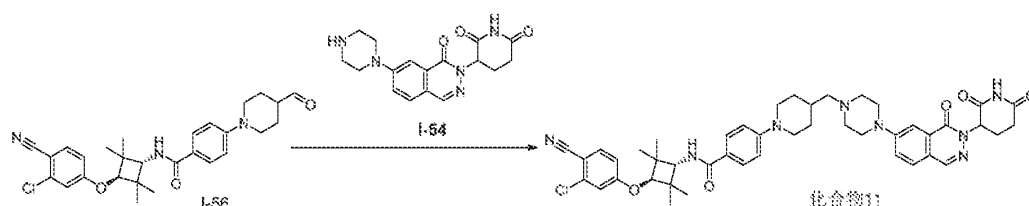


将中间体 I-48 (120mg) 溶于二氯甲烷和甲醇 (5 mL / 5 mL) 中, 加入中间体 I-7 (82 mg), 反应混合在室温搅拌反应 30 分钟后再加入醋酸硼氢化钠 (102 mg, 0.481 mmol), 然后混合物在室温下搅拌反应 16 小时。浓缩后加入水 (20 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 10。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.1。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 12.0$, 5.3 Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.43 (s, 6H), 3.09 – 2.87 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 5H), 2.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 11: 化合物 11 的制备

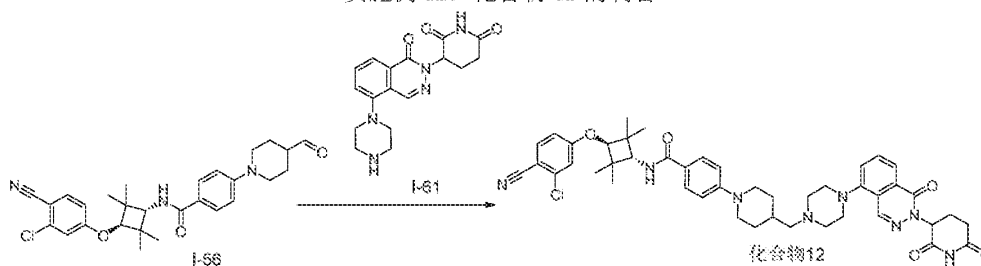


在 25 °C 下, 将中间体 I-56 (80 mg, 0.162 mmol), 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中。加入中间体 I-54 (61.2 mg), 乙酸钠 (13.3 mg, 0.162 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (34.3 mg, 0.162 mmol) 反应混合物室温搅拌反应 3 小时。将反应体系浓缩, 残渣用 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶解, 过滤, 滤液经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 11。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 819.5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.76 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.98–2.86 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.69–2.52 (m, 6H), 2.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.14–2.04 (m, 1H), 1.92–1.78 (m, 3H), 1.28–1.18 (m, 8H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备

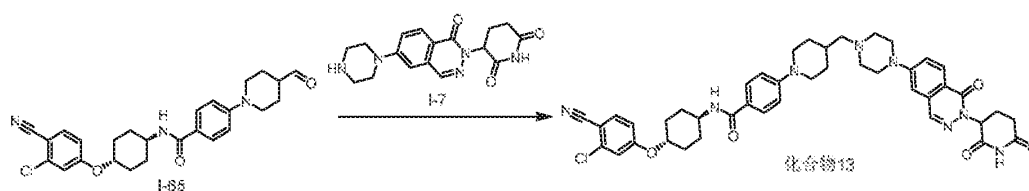


将中间体 I-56 (89.4 mg, 0.181 mmol) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (10.0 mL / 2.00 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-61 (80.0 mg), 无水乙酸钠 (74.2 mg, 0.905 mmol), 醋酸硼氢化钠 (76.7 mg, 0.362 mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 2 小时。以二氯甲烷 (50.0 mL) 稀释, 以水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 12。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 819.4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02–6.94 (m, 3H), 5.80 (dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.08 (s, 4H), 3.01–2.86 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 11.7$ Hz, 3H), 2.69–2.54 (m, 6H), 2.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.17–2.09 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 13: 化合物 13 的制备

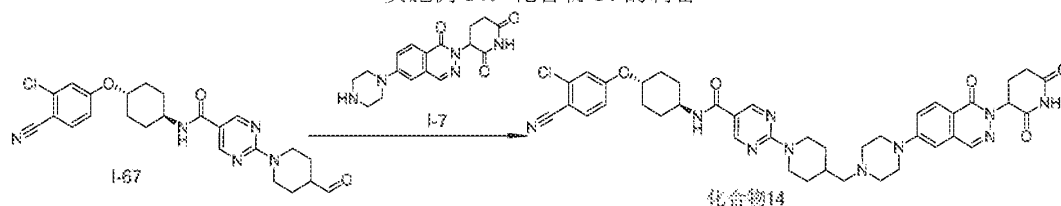


将中间体 I-65 (80.0 mg) 溶于无水二氯甲烷 / 甲醇 (5.00 mL / 5.00 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (58.8 mg), 体系氩气保护室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (109 mg, 0.516 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。混合物以水 (15.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 13。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 791.4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 28.8, 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.89 – 3.60 (m, 7H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 5H), 2.16 (dd, $J = 45.6, 7.3$ Hz, 5H), 1.93 – 1.74 (m, 5H), 1.51 (dd, $J = 19.8, 10.1$ Hz, 4H), 1.27 – 1.10 (m, 3H)。

实施例 14: 化合物 14 的制备

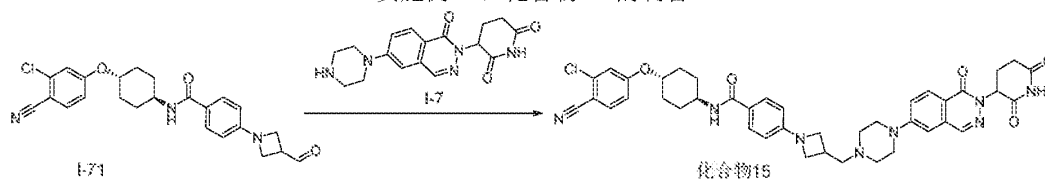


在室温下, 将中间体 I-67 (90.0 mg), 中间体 I-7 (65.7 mg) 和醋酸钠 (78.9 mg, 0.962 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 和甲醇 (1 mL) 中。氩气保护搅拌下加入醋酸硼氢化钠 (122 mg, 0.577 mmol)。加料完毕后, 反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩, 残余物加水 (20 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 14。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 793.1。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 11.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.50–4.40 (m, 1H), 3.98–3.85 (m, 1H), 3.53–3.46 (m, 4H), 3.00 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.96–2.67 (m, 4H), 2.67–2.57 (m, 4H), 2.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.28–2.14 (m, 4H), 2.10–1.88 (m, 6H), 1.71–1.47 (m, 5H)。

实施例 15: 化合物 15 的制备

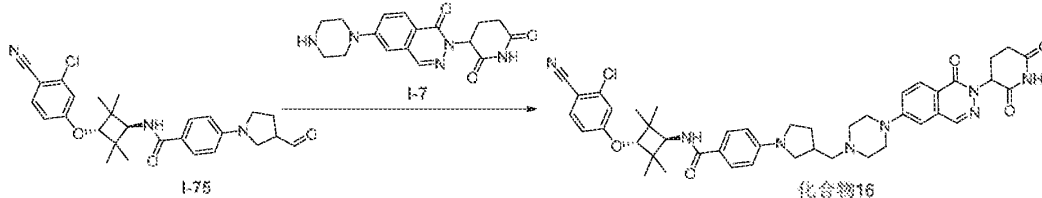


将中间体 I-71 (40 mg, 0.091 mmol) 溶于无水二氯甲烷 / 甲醇 (5.00 mL / 5.00 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (31 mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (58 mg, 0.273 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。浓缩后加入水 (20 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 15。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 763.2。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J = 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.06 – 2.83 (m, 3H), 2.64 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 3H), 2.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 5H), 2.15 – 2.04 (m, 3H), 1.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 4H)。

实施例 16: 化合物 16 的制备

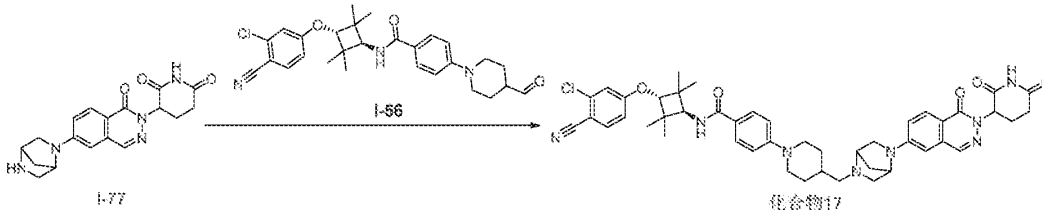


将中间体 I-75 (80.0 mg, 0.167 mmol) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (6.00 mL / 2.00 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (91.1 mg), 无水乙酸钠 (68.5 mg, 0.835 mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。加入醋酸硼氢化钠 (70.8 mg, 0.334 mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 2 小时。以二氯甲烷 (50.0 mL) 稀释, 以水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 16。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 805.1。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J = 12.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 4H), 3.06 (dd, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 2H), 2.99 – 2.83 (m, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 6H), 2.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.18 – 2.00 (m, 3H), 1.75 (dd, $J = 12.1, 8.0$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 17: 化合物 17 的制备



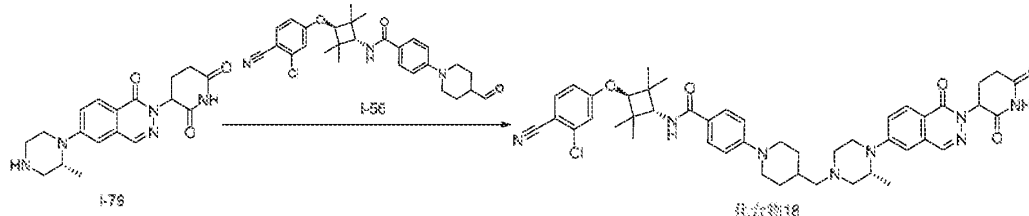
将中间体 I-77 (190 mg) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (10.0 mL / 3.00 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体

I-56 (241 mg, 0.487 mmol), 无水乙酸钠 (167 mg, 2.03 mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应 2 小时。以二氯甲烷 (50.0 mL) 稀释, 以水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 17。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 831.2。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.74 (dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.81 – 2.52 (m, 5H), 2.35 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.69 (m, 5H), 1.65 – 1.38 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)。

实施例 18: 化合物 18 的制备

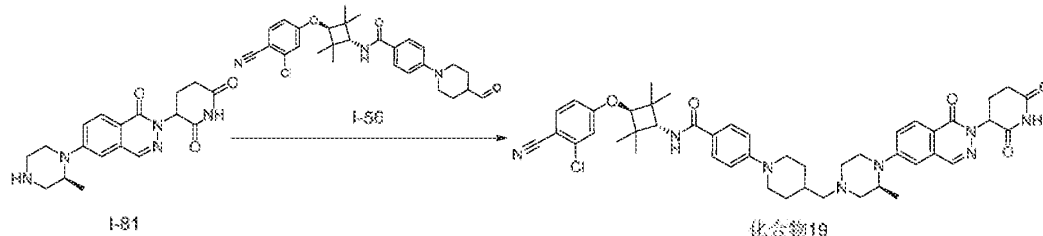


将中间体 I-79 (40.0 mg), 中间体 I-56 (42.1 mg, 0.0852 mmol) 和乙酸钠 (34.9 mg, 0.426 mmol) 混合于二氯甲烷 (0.5 mL) 和甲醇 (1.5 mL) 中。反应混合物室温搅拌反应半小时后, 加入三乙酰基硼氢化钠 (54.3 mg, 0.256 mmol)。反应混合物室温继续搅拌反应两小时。混合物减压下除去溶剂。残留物用 N,N -二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 溶解, 过滤, 滤液经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 18。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 833.2。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 11.1, 5.3$ Hz, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.97 – 2.75 (m, 6H), 2.39 – 2.18 (m, 5H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.51 (m, 5H), 1.34 (d, $J = 12.2$ Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)。

实施例 19: 化合物 19 的制备



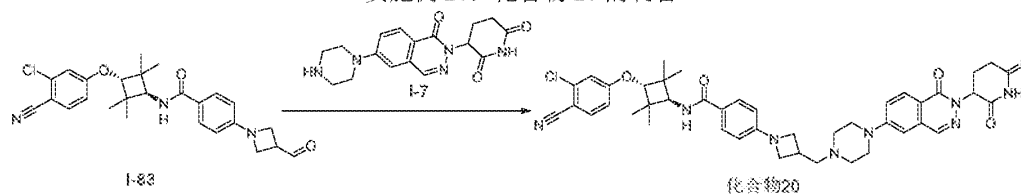
将中间体 I-81 (30.0 mg), 中间体 I-56 (31.6 mg, 0.0639 mmol) 和乙酸钠 (26.2 mg, 0.320 mmol) 混合于二氯甲烷 (0.5 mL) 和甲醇 (1 mL) 中。反应混合物室温搅拌反应半小时后, 加入三乙酰基硼

氢化钠 (40.7 mg, 0.192 mmol)。反应混合物室温继续搅拌反应两小时。混合物减压下除去溶剂。残留物用 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶解, 过滤, 滤液经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 19。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 833.2。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 11.1$, 5.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.97 – 2.75 (m, 6H), 2.39 – 2.19 (m, 5H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.59 (m, 5H), 1.34 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)。

实施例 20: 化合物 20 的制备

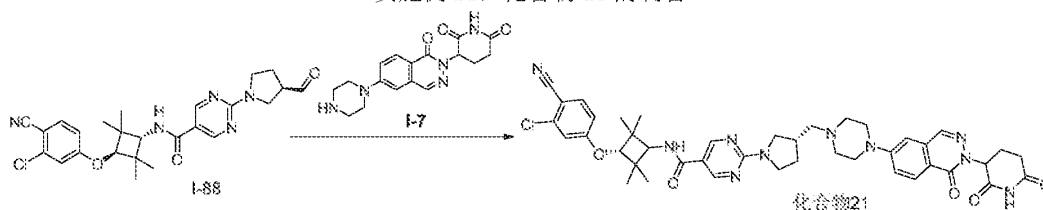


将中间体 I-83 (150 mg) 溶于无水二氯甲烷 / 甲醇 (5.00 mL / 5.00 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (110 mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (205 mg, 0.966 mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。混合物用水 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品先经硅胶色谱法分离纯化, 再经无水乙腈 (15.0 mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼干燥, 最后经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 20。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 791.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 24.3$, 8.9 Hz, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.7$, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J = 12.0$, 5.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.03 (dd, $J = 16.4$, 8.4 Hz, 3H), 3.61 – 3.55 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 2.93 (dd, $J = 21.7$, 9.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 3H), 2.57 (s, 5H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

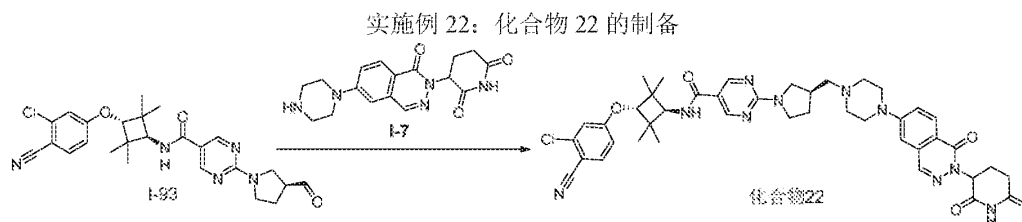
实施例 21: 化合物 21 的制备



在室温下, 将中间体 I-88 (100 mg) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (8.00 mL) 和甲醇 (2.00 mL) 中, 随后加入中间体 I-7 (94.0 mg), 醋酸钠 (68.0 mg, 0.828 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (132 mg, 0.621 mmol), 室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 21。

LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 807.1。

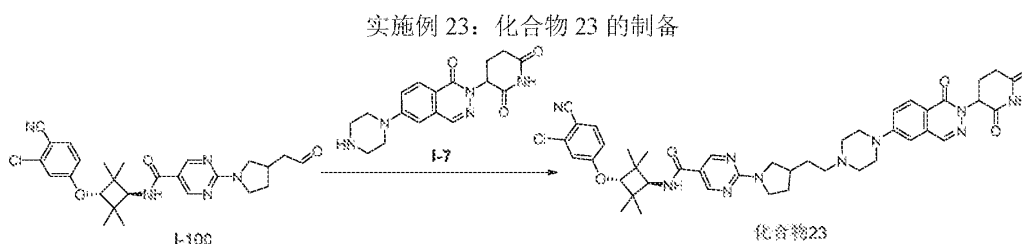
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 19.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 23.7, 16.7$ Hz, 3H), 3.53 – 3.41 (m, 7H), 2.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 6H), 2.43 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。



将中间体 I-93 (100 mg, 0.207 mmol) 溶于无水二氯甲烷 / 甲醇 (5 mL / 5 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (70.6 mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (131.6 mg, 0.621 mmol), 体系降氩气保护, 室温搅拌反应 3 小时。混合物以水 (10 mL $\times$ 3) 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化合物 22。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 807.4。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.73 – 3.56 (m, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 5H), 3.20 (dd, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 24.8, 8.2$ Hz, 5H), 2.11 – 1.85 (m, 3H), 1.65 (dq, $J = 15.9, 7.9$ Hz, 1H), 1.13 (s, 6H), 1.03 (s, 6H)。



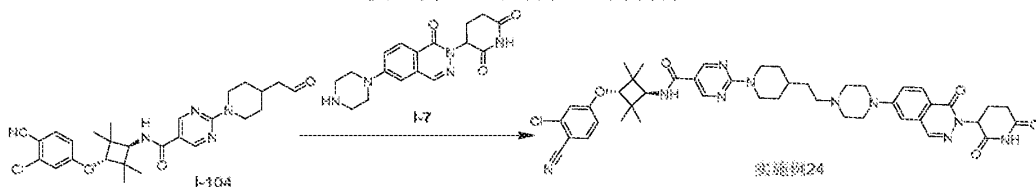
将中间体 I-100 (70 mg) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (5 mL / 1 mL) 中, 依次加入中间体 I-7 (50 mg) 和醋酸钠 (35 mg, 0.42 mmol), 反应混合物室温搅拌反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (89 mg, 0.42 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。反应完毕后, 加入水 (10 mL) 稀释, 静置分层, 分出有机相, 水相用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 23。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.83 (dd,

$J = 11.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 21.4, 9.1$ Hz, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.42 (s, 2H), 2.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 18.7, 14.0$ Hz, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

实施例 24：化合物 24 的制备

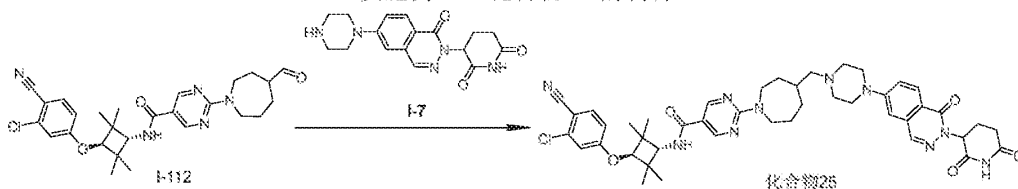


将中间体 I-104 (55 mg) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (5 mL/1 mL) 中, 依次加入中间体 I-7 (34 mg) 和醋酸钠 (24 mg, 0.29 mmol), 反应混合物室温搅拌反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (61 mg, 0.29 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。反应完毕后, 加入水 (10 mL) 稀释, 静置分层, 有机相用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 24。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 835.1。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 2.95 (dd, $J = 21.7, 8.3$ Hz, 3H), 2.64 – 2.52 (m, 4H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H)。

实施例 25：化合物 25 的制备

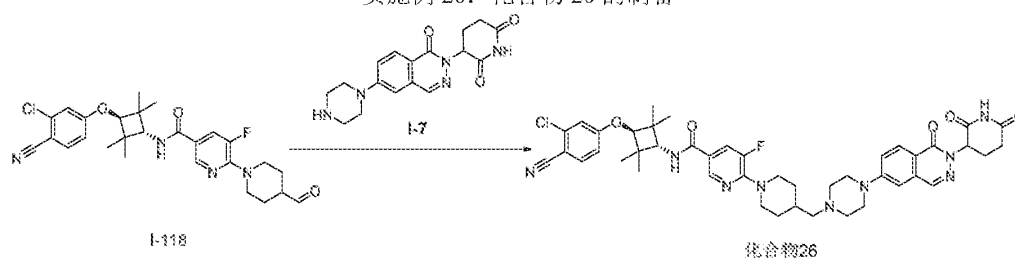


将中间体 I-112 (90.0 mg, 0.176 mmol) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (10.0 mL/3.00 mL) 的混合溶剂中, 加入中间体 I-7 (96.1 mg), 无水乙酸钠 (72.2 mg, 0.880 mmol)。反应体系氮气保护, 室温搅拌反应 0.5 小时。加入醋酸硼氢化钠 (74.6 mg, 0.352 mmol)。反应体系氮气保护, 室温搅拌反应 16 小时。以二氯甲烷 (50.0 mL) 稀释, 用水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 25。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 835.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.90 – 3.73 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.75 – 2.52 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 5H), 2.25 – 1.90 (m, 6H), 1.84 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

实施例 26: 化合物 26 的制备

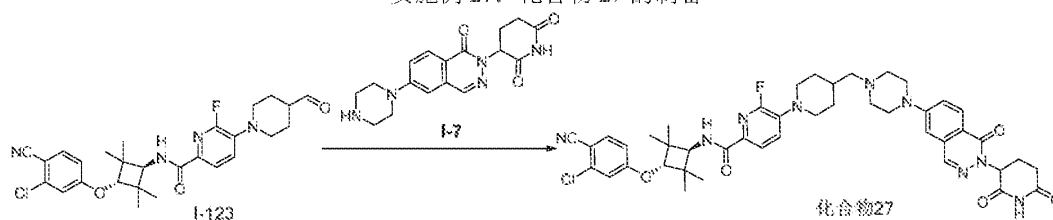


在室温下, 将中间体 I-118 (80.0 mg) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (8.00 mL) 和甲醇 (2.00 mL) 中, 随后加入中间体 I-7 (53.2 mg), 醋酸硼氢化钠 (99.2 mg, 0.468 mmol), 室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液 (10.0 mL), 并用二氯甲烷 (15 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 26。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 838.1。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 19.9, 5.3$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 15.2, 2.3$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.03 – 2.86 (m, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.17 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 1.12 (s, 6H)。

实施例 27: 化合物 27 的制备

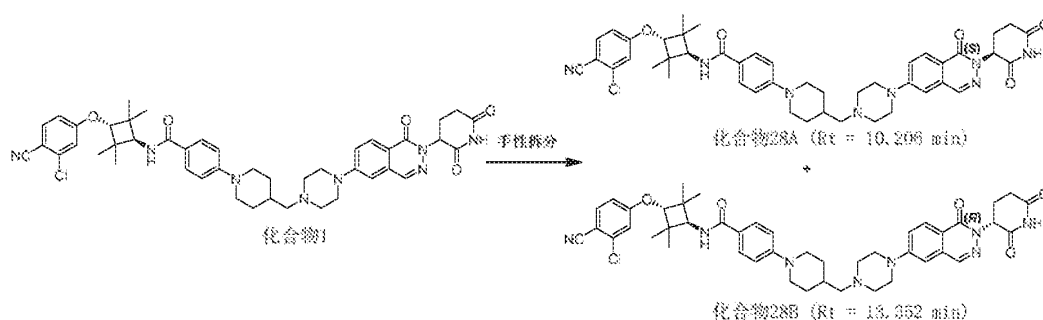


将中间体 I-123 (25 mg) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (5 mL / 1 mL) 中, 依次加入中间体 I-7 (17 mg) 和醋酸钠 (12 mg, 0.15 mmol), 反应混合物室温搅拌反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (32 mg, 0.15 mmol), 反应混合物室温搅拌反应过夜。加入水 (10 mL) 稀释, 静置分层, 水相用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 27。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 838.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

实施例 28: 化合物 28A 和化合物 28B 的制备



化合物 1 (5 g) 经手性拆分得到化合物 28A (Rt = 10.206 min) 和化合物 28B (Rt = 13.352 min)。

手性拆分方法:

仪器: Shimadzu LC-20AP HPLC

色谱柱: ChiralPak IC, 300×50mm I.D., 10 μm

流动相: A: 甲醇 (0.1%氨水) B: 二氯甲烷

洗脱梯度: 70% B

流动速率: 80 mL/min

柱温: 室温

检测波长: 220 nm

循环时间: ~6 min

手性分析方法:

仪器: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)

色谱柱: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I.D., 3 μm

流动相: A: 二氧化碳 B: 乙醇 (0.05%二乙胺)

洗脱梯度: 50% B

流动速率: 2.0 mL/min

背压: 1500 psi

柱温: 35 °C

检测波长: 220 nm

化合物 28A:

Rt = 10.206 min

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ m/z = 819.6。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H), 7.44 - 7.55 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.75 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H), 6.90 - 7.03 (m, 3H), 5.76 (dd, *J* = 5.19, 12.07 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.26 Hz, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 4H), 2.85 - 2.99 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 11.69 Hz, 2H), 2.50 - 2.65 (m, 8H), 2.20 (d, *J* = 6.38 Hz, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)。

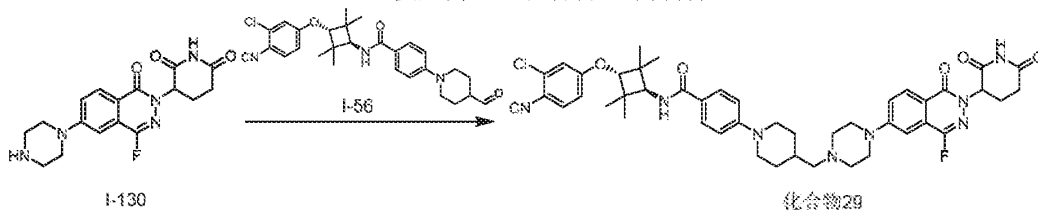
化合物 28B:

Rt = 13.352 min

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ $m/z = 819.6$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.01 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.63 Hz, 2H), 7.43 - 7.56 (m, 2H), 7.14 - 7.28 (m, 2H), 6.89 - 7.04 (m, 3H), 5.70 - 5.81 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.01 Hz, 2H), 3.37 - 3.52 (m, 4H), 2.86 - 2.99 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 11.76 Hz, 2H), 2.50 - 2.67 (m, 8H), 2.21 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 1.72 - 1.87 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

实施例 29: 化合物 29 的制备

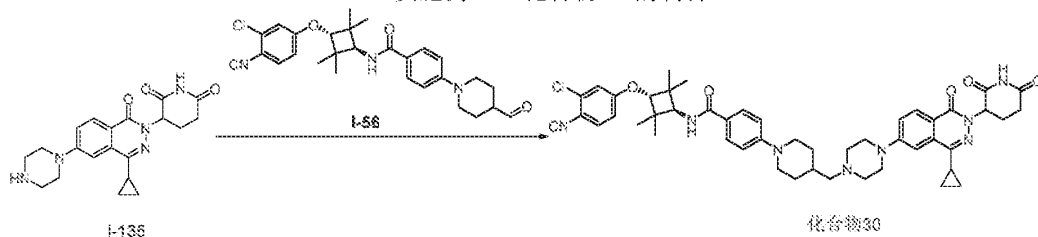


在 25 °C 下, 在 I-130 (260 mg, 0.48 mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (1 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 依次加入 I-56 (262 mg, 0.53 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (203 mg, 0.96 mmol), 冰醋酸 (2.88 mg, 0.048 mmol), 在 25 °C 下搅拌 2 小时。往上述反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 经 HPLC 分离纯化得到化合物 29。

LC-MS (ESD) $[M+H]^+$ 837.5.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05–6.88 (m, 3H), 5.75 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.57–3.40 (m, 4H), 3.34–3.32 (m, 8H), 2.99–2.87 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.29–2.03 (m, 2H), 1.88–1.73 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

实施例 30: 化合物 30 的制备



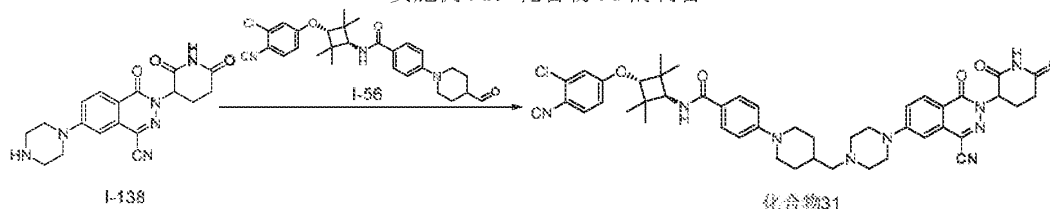
在室温下, 将 I-135 (60.0 mg, 0.16 mmol) 和 I-56 (93.0 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (3 mL/1 mL) 中, 滴加 2 滴醋酸, 反应在室温下搅 0.5 小时, 再将三乙酰氧基硼氢化钠 (66.0 mg, 0.32 mmol), 反应在室温下搅拌 1.5 小时。向反应液加水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物经 C18 反相柱纯化得到化合物 30。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 859.6.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 - 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54 - 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.44 - 6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.34 - 6.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.20 - 6.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14 - 6.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.10 - 6.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.04 - 6.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.00 - 5.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.94 - 5.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.90 - 5.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.80 - 5.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.74 - 5.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.70 - 5.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.64 - 5.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.60 - 5.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.54 - 5.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.34 - 5.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.04 - 5.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 - 4.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.44 - 3.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.14 - 3.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.04 - 3.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.00 - 2.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.80 - 2.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.54 - 2.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.14 - 2.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.04 - 2.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.80 - 1.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.74 - 1.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.64 - 1.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.54 - 1.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.48 (d, *J* =

1H), 7.75 - 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.21 - 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 3H), 5.57 - 5.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 - 4.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.88 - 3.85 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 6H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.24 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 2.05 (m, 1H), 1.83 - 1.81 (m, 3H), 1.21 (s, 8H), 1.12 (s, 6H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.82 - 0.80 (m, 2H)。

实施例 31: 化合物 31 的制备

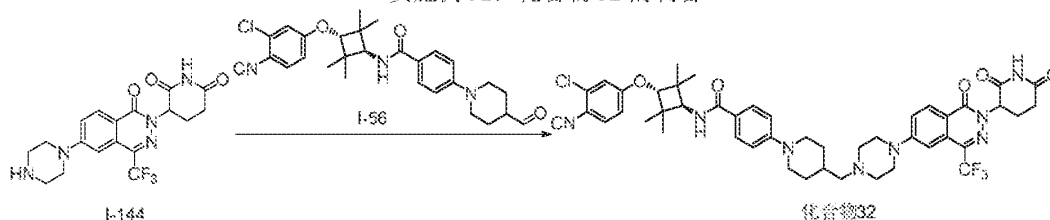


在室温下, 将I-138 (TFA盐, 200 mg, 0.43 mmol) 溶于N,N-二甲基乙酰胺 (1 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入I-56 (234 mg, 0.47 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (182 mg, 0.86 mmol), 冰醋酸 (2.58 mg, 0.043 mmol), 室温搅拌2小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经C18反相柱层析纯化得化合物31。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 844.6。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 - 6.89 (m, 4H), 5.87 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.92 (ddd, $J = 17.0, 13.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 8H), 2.32 - 2.11 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

实施例 32: 化合物 32 的制备



在室温下, 将 I-144 (180 mg, 0.44 mmol) 和 I-56 (217 mg, 0.44 mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (10 mL/5 mL) 中, 反应在室温下搅拌 0.5 小时, 滴加 2 滴醋酸, 再将三乙酰氧基硼氢化钠 (187 mg, 0.88 mmol), 反应在室温下搅拌 1.5 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相后用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂。所得残余物经 C18 反相柱层析纯化得到化合物 32。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 887.6。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.52 - 7.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.21 - 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 4H), 5.84 - 5.80 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 - 4.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.89 - 3.86 (d, $J = 12.0$ Hz,

2H), 3.45 - 3.45 (m, 4H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 6H), 2.19 - 2.17 (m, 3H), 1.84 - 1.81 (m, 3H), 1.21 (s, 8H), 1.12 (s, 6H)。

实验例 1：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 uM 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 uM 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 uM, 400 uM, 80 uM 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（本申请中的 Wash buffer 均表示洗涤缓冲液的含义）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 OD450nm 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 VCaP 细胞内雄激素受体降解活性的评价

实施例编号	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)	实施例编号	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
1	10	97	2	5.3	114
3	12	104	4	6.8	98
5	8.4	105	7	15	92
8	8.9	75	10	35	87
11	38	80	13	9.6	94
14	11	91	15	16	84
16	5.7	92	17	6.9	88
23	6.9	98	24	6.8	106
25	10	116	26	32	109
28A	2.7	126	28B	7.2	101
29	8.9	169	32	5.2	145

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 2: 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 0.1nMR1881(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 G_{lor}(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 VCaP 细胞增殖抑制活性的评价

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
2	11	60	4	33	69
5	37	62	14	20	61
20	42	60	23	20	56
24	18	53	25	27	62
26	45	60	28A	9.7	74
28B	33	71	29	56	66

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 3: 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) (本申请中的 Saline 均表示食盐水的含义), 给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr 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 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 CN110612294 A 中实施例 82 为对照品 1, 实验结果如表 3 所示。

表 3: 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 1	6.22	1260	18896	68.8
化合物 29	7.91	677	13404	24.1
对照品 1	4.58	660	7696	16.5

实验数据表明, 本发明化合物小鼠口服给药体内药代动力学结果表现出较长的 T_{1/2}, 较高的体内暴露量 AUC_{0-inf} 和口服生物利用度 F。

实验例 4: 本发明化合物的体内药代动力学实验

本实验例对大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 SD 大鼠, 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 CN110612294 A 中实

实施例 82 为对照品 1，实验结果如表 4 所示。

表 4：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 1	7.62	147	2646	11.9
化合物 28A	8.28	173	3212	5.13
化合物 29	13.4	253	6197	11.9
对照品 1	5.87	43.6	603	0.82

实验数据表明，本发明化合物大鼠口服给药体内药代动力学结果表现出较长的 T_{1/2}，较高的体内暴露量 AUC_{0-inf}和口服生物利用度 F。

实验例 5：本发明化合物的体内药代动力学实验

本实验例对犬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：雄性北京马斯比格犬，12~18 月龄，给食半小时后给药，静脉注射单次给予待测化合物 1 mg/Kg（溶剂 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline），给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr, 48 h, 72 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, 72 h 经眼眶采血，每个样品采集不少于 50 μL，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 CN110612294 A 中实施例 82 为对照品 1，实验结果如表 5 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 1	19.9	482	14074	44.1
化合物 28A	34.3	868	15420	33.9
对照品 1	14.9	303	7841	12.0

实验数据表明，本发明化合物犬口服给药体内药代动力学结果表现出较长的 T_{1/2}，较高的体内暴露量 AUC_{0-inf}和口服生物利用度 F。