



(21)申請案號：109145818

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/23

中國大陸

201911342649.0

2020/03/20

中國大陸

202010200682.6

2020/06/03

中國大陸

202010496353.0

2020/12/16

中國大陸

202011486334.6

(71)申請人：大陸商上海濟煜醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI JEMINCARE
PHARMACEUTICALS CO., LTD (CN)

中國大陸

大陸商江西濟民可信集團有限公司 (中國大陸) JIANGXI JEMINCARE GROUP CO.,
LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：陸洪福 LU, HONGFU (CN)；邢唯強 XING, WEIQIANG (CN)；齊保建 QI,

BAOJIAN (CN)；彭建彪 PENG, JIANBIAO (CN)；郭海兵 GUO, HAIBING (US)

(74)代理人：洪蘭心

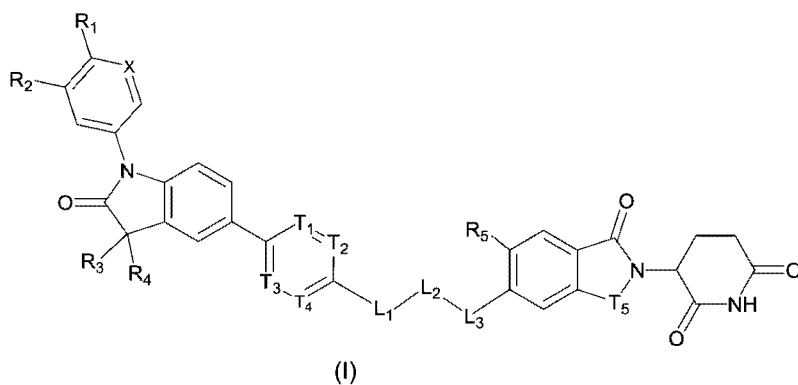
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：2 共 93 頁

(54)名稱

一種蛋白降解劑化合物的製備方法和應用

(57)摘要

本發明公開了一種蛋白降解劑化合物的製備方法和應用，具體地，本發明公開了式 (I) 所示化合物及其藥效上可接受的鹽，以及該化合物作為雄激素受體 (AR) 降解的應用。



The present invention discloses a manufacturing method and use of a compound of a protein degradation agent. Specifically, the present invention discloses a compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, and use of the compound for androgen receptor (AR) degradation.

202128662

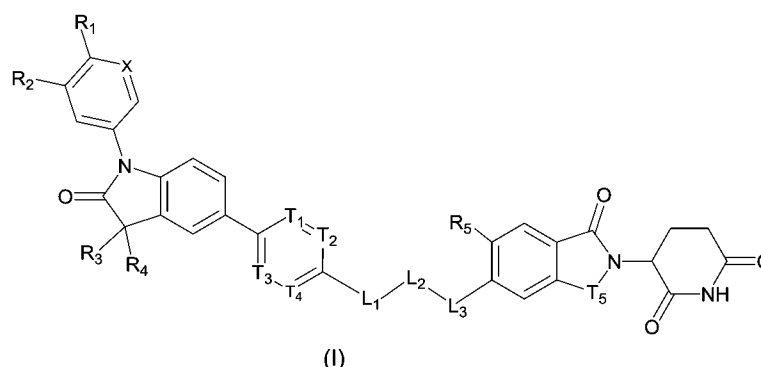
【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種蛋白降解劑化合物的製備方法和應用

【英文發明名稱】 Manufacturing Method and Use of Compound of Protein Degradation Agent

【中文】

本發明公開了一種蛋白降解劑化合物的製備方法和應用，具體地，本發明公開了式（I）所示化合物及其藥效上可接受的鹽，以及該化合物作為雄激素受體（AR）降解的應用。



【英文】

The present invention discloses a manufacturing method and use of a compound of a protein degradation agent. Specifically, the present invention discloses a compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, and use of the compound for androgen receptor (AR) degradation.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種蛋白降解劑化合物的製備方法和應用

【英文發明名稱】 Manufacturing Method and Use of Compound of Protein

Degradation Agent

【技術領域】

【0001】 本發明涉及式（ I ）所示化合物及其藥效上可接受的鹽，以及該化合物作為雄激素受體（ AR ）降解的應用。

【先前技術】

【0002】 本申請主張如下優先權：

CN201911342649.0，申請日：2019年12月23日，

CN202010200682.6，申請日：2020年03月20日，

CN202010496353.0，申請日：2020年06月03日，

CN202011486334.6，申請日：2020年12月16日。

【0003】 前列腺癌（PCa）是全球最常見癌症之一，是導致全球成人男性死亡的癌症第二大殺手。前列腺癌在早期並無顯著症狀，且生長較為緩慢，到達晚期階段會出現尿頻、排尿困難、尿血、尿痛等症狀，並可能轉移至其他部位，一般患者被發現時已是癌症晚期。在美國，前列腺癌的發病率已超過肺癌而成為第一位危害男性健康的癌症。我國2016年前列腺癌新發患者為12萬人，預計至2030年，我國前列腺癌新發患者數量將達到23.7萬人，新發患者數量的年複合增長率為5%。也意味著未來10年，我國前列腺癌的發病率將進入高峰期，成為男性癌症第一殺手。由於早期診斷率較低，

中國前列腺癌患者的死亡率遠遠高於發達國家。在美國，患病5年的患者生存率在98%以上，而同樣的患者在中國生存率僅為50%。

【0004】 前列腺癌是一種雄激素依賴的腫瘤，雄激素可以刺激前列腺癌細胞的生長和疾病進展。內分泌治療是常規的治療手段之一，例如晚期PCa的治療標準主要為雄激素剝奪療法（ADT），如採用手術去勢（雙側睪丸切除）/藥物去勢（如注射諾雷得）。ADT療法在治療的初期具有顯著的效果，但是隨著疾病的進展，雄激素受體（AR）發生突變，突變的AR對於低水平的雄激素更加敏感，從而驅使疾病進展為去勢抗性前列腺癌（CRPC）。幾乎所有的晚期前列腺癌患者在接受內分泌治療後，都會最終進展為CRPC。此外，高達30%的前列腺癌患者會在初步治療的10年內轉變為轉移性去勢抗性前列腺癌（mCRPC）。目前臨床上，確診為早期局灶性前列腺癌的患者通常是能夠治癒的，但確診為無症狀或輕微症狀轉移去勢抗性性前列腺癌（mCRPC）的患者，在臨床上尚無治癒的選擇。

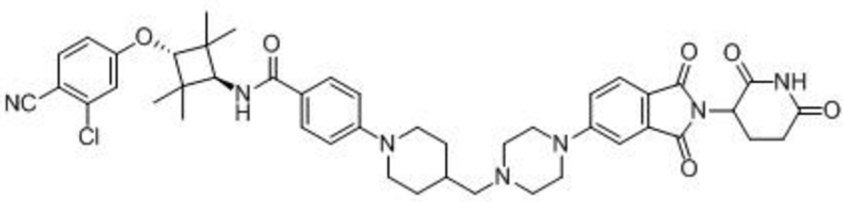
【0005】 目前獲批的用於治療轉移性去勢抗性前列腺癌的口服藥物，主要有阿比特龍和恩雜魯胺。其中，阿比特龍為新型的雄激素生物合成抑制劑，它能夠阻斷睪丸、腎上腺或者腫瘤細胞內環境中雄激素的合成。而恩雜魯胺是一種雄激素受體抑制劑，能夠競爭性的抑制雄激素與受體的結合。當恩雜魯胺與AR結合後，也可以進一步抑制AR的細胞核轉運，從而阻斷AR與DNA的相互作用。

【0006】 儘管為去勢難治性的，CRPC仍依賴於AR信號傳導軸以繼續生長。AR的突變，使得靶向AR的小分子拮抗活性降低，甚至轉變為AR激動劑，這在臨床上表現為耐藥。因此選擇性的雄激素受體降解劑（SARD）不僅能夠抑制雄性激素受體，阻斷雄激素受體信號傳導的過程，同時也能夠降解受體本身，帶來更多的受益。

【0007】 本發明主要依託於蛋白降解靶向嵌合體（PROTAC）技術，得到一類選擇性的AR降解劑（SARD）。PROTAC技術主要依託於細胞內的泛素-蛋白酶體系統。該系統是細胞內的「清潔工」，泛素化系統的主要作用是將細胞中變性、變異或有害的蛋白泛素化。泛素化的蛋白質，則被細胞內部的蛋白酶體系統降解。PROTAC的設計思路在於：分子一端為AR相互作用片段，另一端為泛素-蛋白酶體相互作用片段，通過中間連接，將兩端連接成為一個嵌合型分子。PROTAC通過同時和靶標蛋白（AR）以及蛋白酶體系統相互作用，使得蛋白酶體和AR蛋白在空間上相互靠近，進而使得AR被泛素化而降解。

【0008】 小分子PROTAC技術於2008年被報導，目前僅有Arvinas公司的一個基於AR降解的小分子藥物ARV-110（目前結構未知）處於臨床一期研發階段。PROTAC技術屬於前沿領域，近年大量的文獻報導表明，PROTAC同時與降解靶標、泛素化系統結合而發揮作用，其作用機理遠複雜於傳統的小分子藥物：這類分子的作用模式涉及三體結合動力學，並受PROTAC自身的催化劑特徵（以及潛在的鉤狀效應問題）影響。因此PROTAC的分子設計思路與小分子也截然不同，並無明顯的規律性可言，常見的藥化策略，如有效片段的等效替換等，在這類分子的設計中也並不一定適用。

【0009】 專利CN110506039A基於PROTAC技術設計了一系列化合物，其中公開了實施例158。該類PROTAC分子普遍具有分子量大、溶解度差的缺陷，限制了藥物劑量的提升。因此，提升化合物體內代謝穩定性、提高同等給藥劑量下藥物活性（動物藥效）對該類藥物開發有著重要的意義。

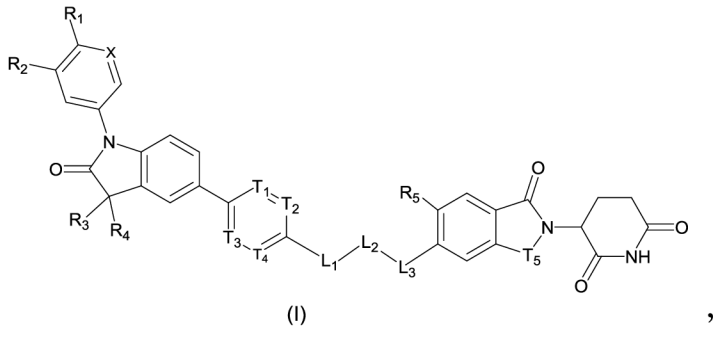


CN110506039A.
實施例 158.

【0010】 目前本領域仍然需要開發具有新型結構的、用於AR降解的 PROTAC分子。

【發明內容】

【0011】 在本發明的一方面，本發明提供了式（I）所示化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，



其中，X選自C(R)和N；
T₁、T₂、T₃、T₄分別獨立地選自C(R)和N；
T₅選自-(C=O)-和-CH₂-；
R₁、R₂、R₃、R₄分別獨立地選自CN、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任選被1、2或3個R取代；
L₁、L₂、L₃分別獨立地選自單鍵、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₆烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O- C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀環烷基、3~10元雜環烷基、苯基和5~9元雜芳基，所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、

-O-C₁₋₆烷基-O- C₁₋₆烷基-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀環烷基、3~10元雜環烷基、苯基或5~9元雜芳基任選被1、2或3個R_L取代；

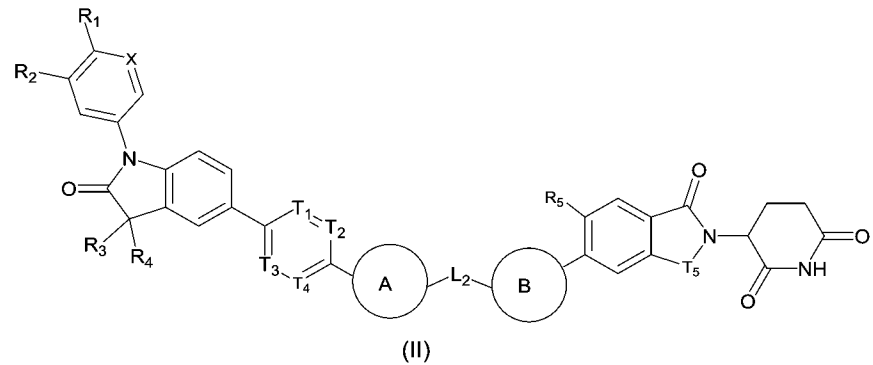
R_L分別獨立地選自H、鹵素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基-C(=O)-、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和C₁₋₆烷氨基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任選被1、2或3個R'取代；R'選自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃；

R選自H、F、Cl、Br、I、OH和C₁₋₆烷基；

R₅選自H、鹵素和C₁₋₆烷基；

上述3~10元雜環烷基或5~9元雜芳基包含1、2或3個獨立選自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和N的雜原子或雜原子團。

【0012】 在本發明的另一方面，本發明還提供了式（II）所示化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，



其中，環A、環B分別獨立地選自3-8元雜環烷基、5-6元雜芳基或缺失，所述3-8元雜環烷基或5-6元雜芳基任選被1、2或3個R取代；

R₁、R₂、R₃、R₄分別獨立地選自CN、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任選被1、2或3個R取代；

X選自C(R)和N；

T₁、T₂、T₃、T₄分別獨立地選自C(R)和N；

T₅選自-(C=O)-和-CH₂-；

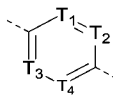
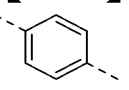
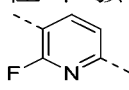
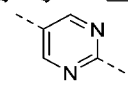
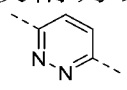
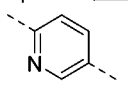
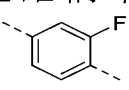
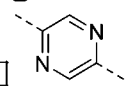
L₂選自單鍵、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O- C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀環烷基、3~10元雜環烷基、苯基和5~9元雜芳基，所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O- C₁₋₆烷基-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀環烷基、3~10元雜環烷基、苯基或5~9元雜芳基任選被1、2或3個R_L取代；

R_L分別獨立地選自H、鹵素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、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環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任選被1、2或3個R'取代；R'選自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃；

R選自H、F、Cl、Br、I、OH和C₁₋₆烷基；

R₅選自H、鹵素和C₁₋₆烷基；

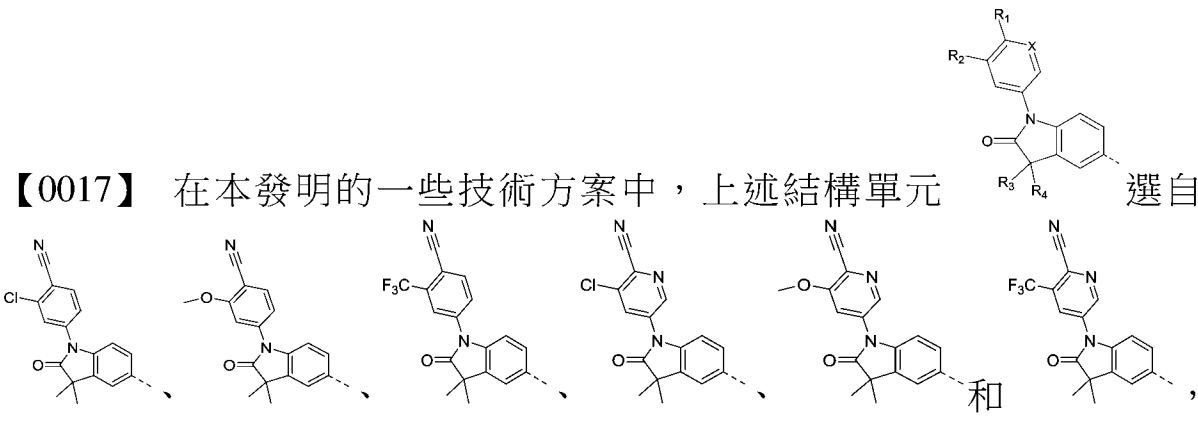
上述3~8元雜環烷基、3~10元雜環烷基、5-6元雜芳基或5~9元雜芳基包含1、2或3個獨立選自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和N的雜原子或雜原子團。

【0013】 在本發明的一些技術方案中，上述結構單元選自、、、、、和，其餘變量如本發明所定義。

【0014】 在本發明的一些技術方案中，上述R選自H、鹵素、OH、甲基、乙基、正丙基、異丙基，其餘變量如本發明所定義。

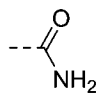
【0015】 在本發明的一些技術方案中，上述 R_1 、 R_2 分別獨立地選自CN、鹵素、 CH_3O- 和 $-CF_3$ ，其餘變量如本發明所定義。

【0016】 在本發明的一些技術方案中，上述 R_3 、 R_4 分別獨立地選自甲基、乙基、正丙基和異丙基，其餘變量如本發明所定義。

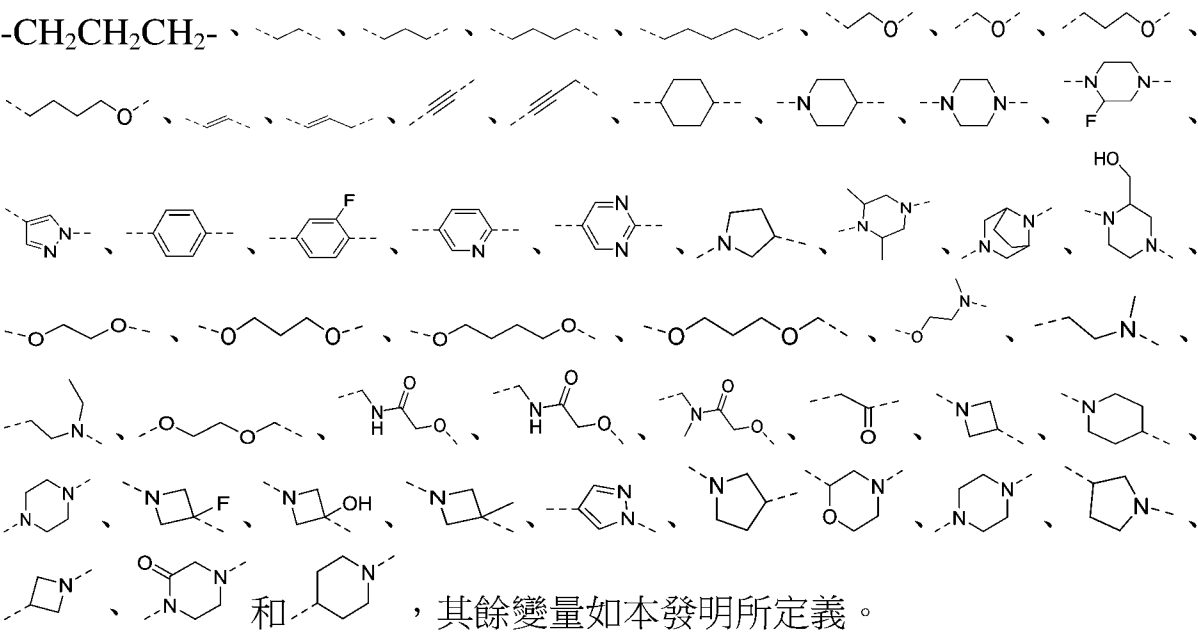


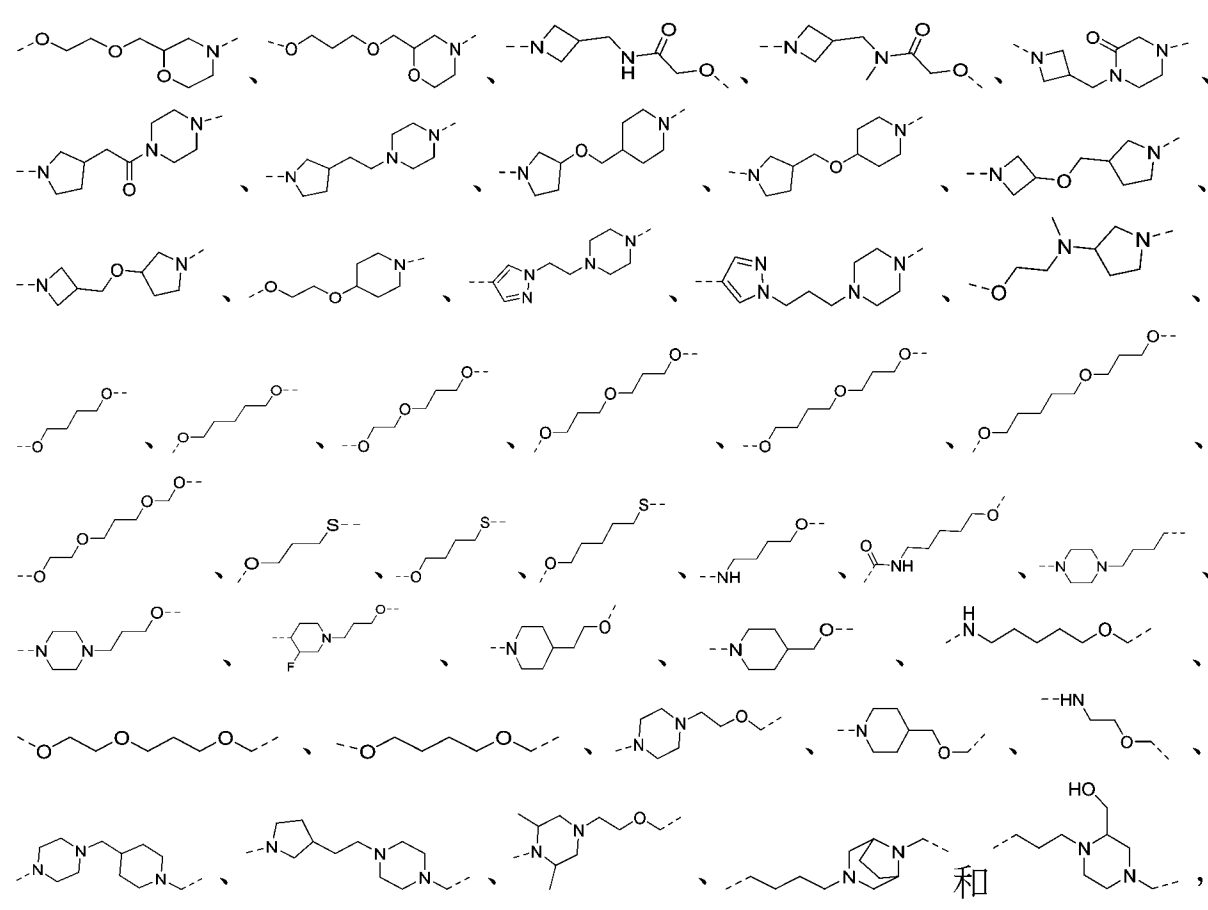
其餘變量如本發明所定義。

【0018】 在本發明的一些技術方案中，上述 L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地選自單鍵、O、S、NH、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-O-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、 $-O-C_{2-3}$ 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3~8元雜環烷基、苯基和5~6元雜芳基，所述 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-O-、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH-、 $-O-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、3~8元雜環烷基、苯基或5~6元雜芳基任選被1、2或3個 R_L 取代，其餘變量如本發明所定義。

【0019】 在本發明的一些技術方案中，上述 R_L 分別獨立地選自H、鹵素、OH、 NH_2 、CN、、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷氨基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 烷氨基任選被1、2或3個 R' 取代，其餘變量如本發明所定義。

【0020】 在本發明的一些技術方案中，上述 L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地選自單鍵、O、S、NH、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、 $-CH(CH_3)-$ 、 CH_2CH_2- 、

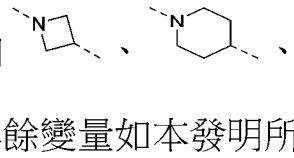
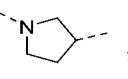




其餘變量如本發明所定義。

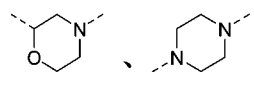
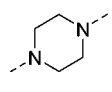
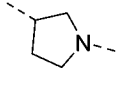
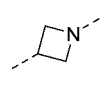
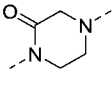
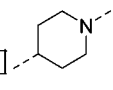
【0024】 在本發明的一些技術方案中，上述環A、環B分別獨立地選自4-6元雜環烷基和5-6元雜芳基，所述4-6元雜環烷基或5-6元雜芳基任選被1、2或3個R取代，其餘變量如本發明所定義。

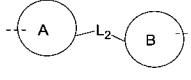
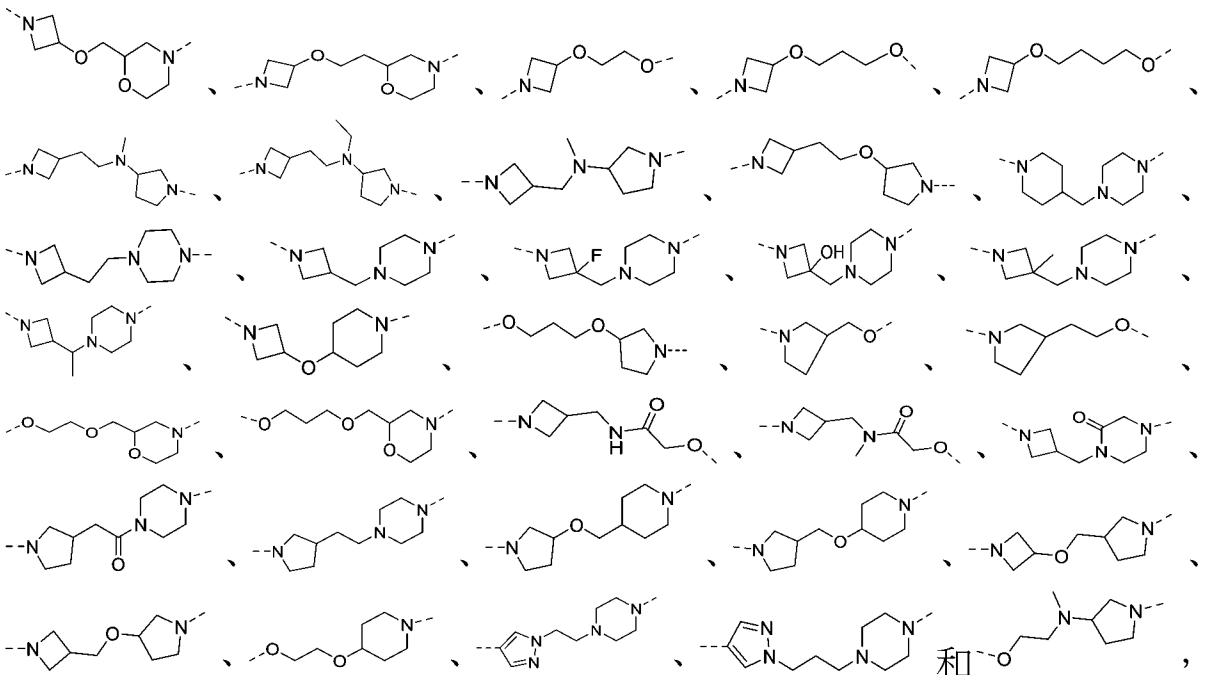
【0025】 在本發明的一些技術方案中，上述環A選自氮雜環丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑基和四氫吡咯基，所述氮雜環丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑基和四氫吡咯基任選被1、2或3個R取代，其餘變量如本發明所定義。

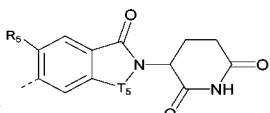
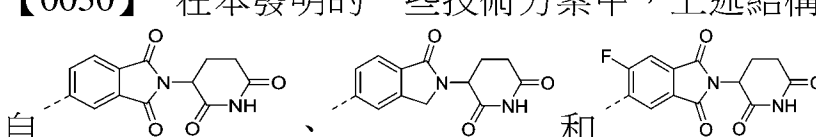
【0026】 在本發明的一些技術方案中，上述環A選自  和 ，其餘變量如本發明所定義。

【0027】 在本發明的一些技術方案中，上述環B選自嗎福林基、哌嗪基、四氫吡咯基、哌啶基、氮雜環丁烷基和哌嗪-2-酮基，所述嗎福林基、哌嗪

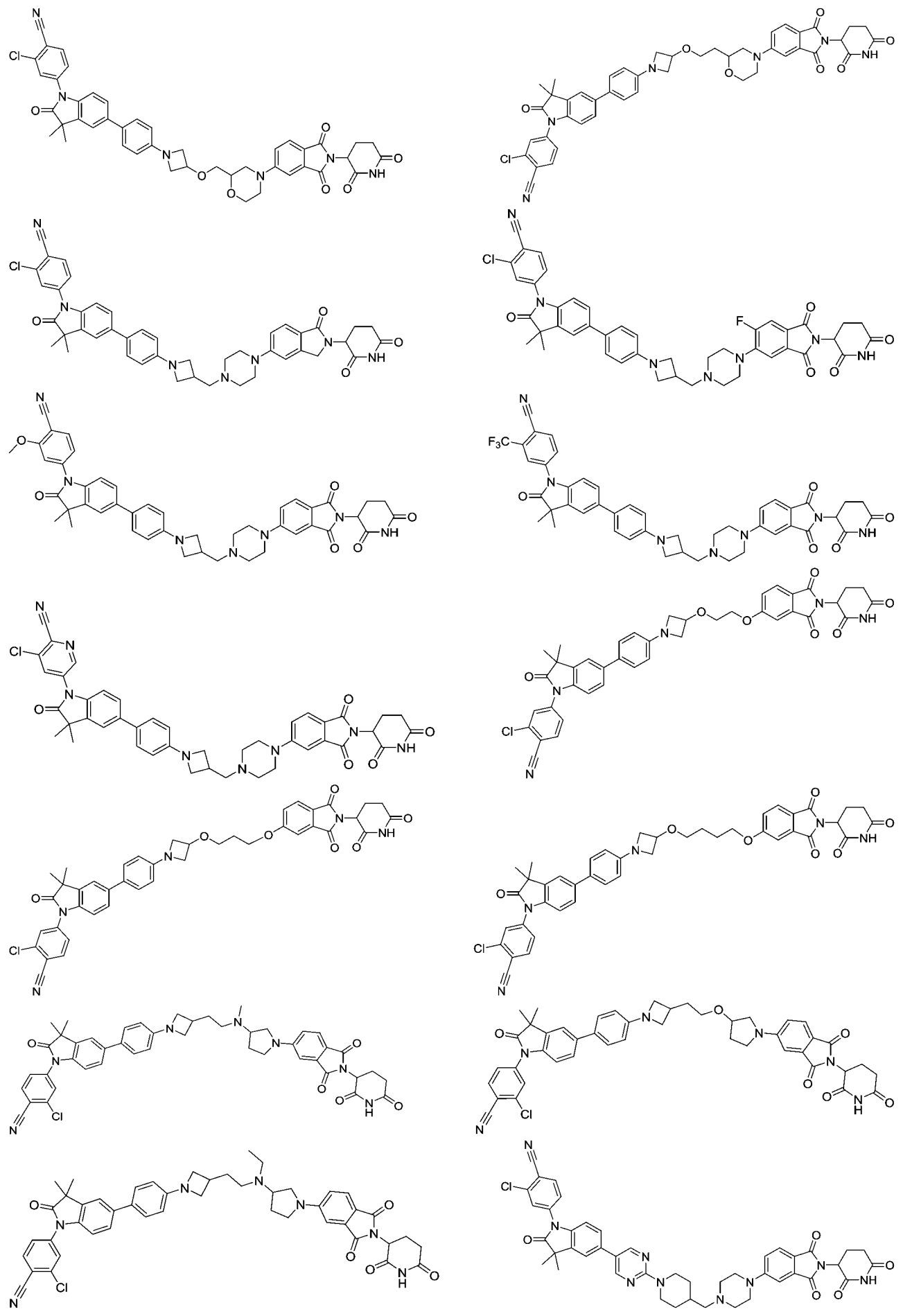
基、四氫吡咯基、哌啶基、氮雜環丁烷基或哌嗪-2-酮基任選被1、2或3個R取代，其餘變量如本發明所定義。

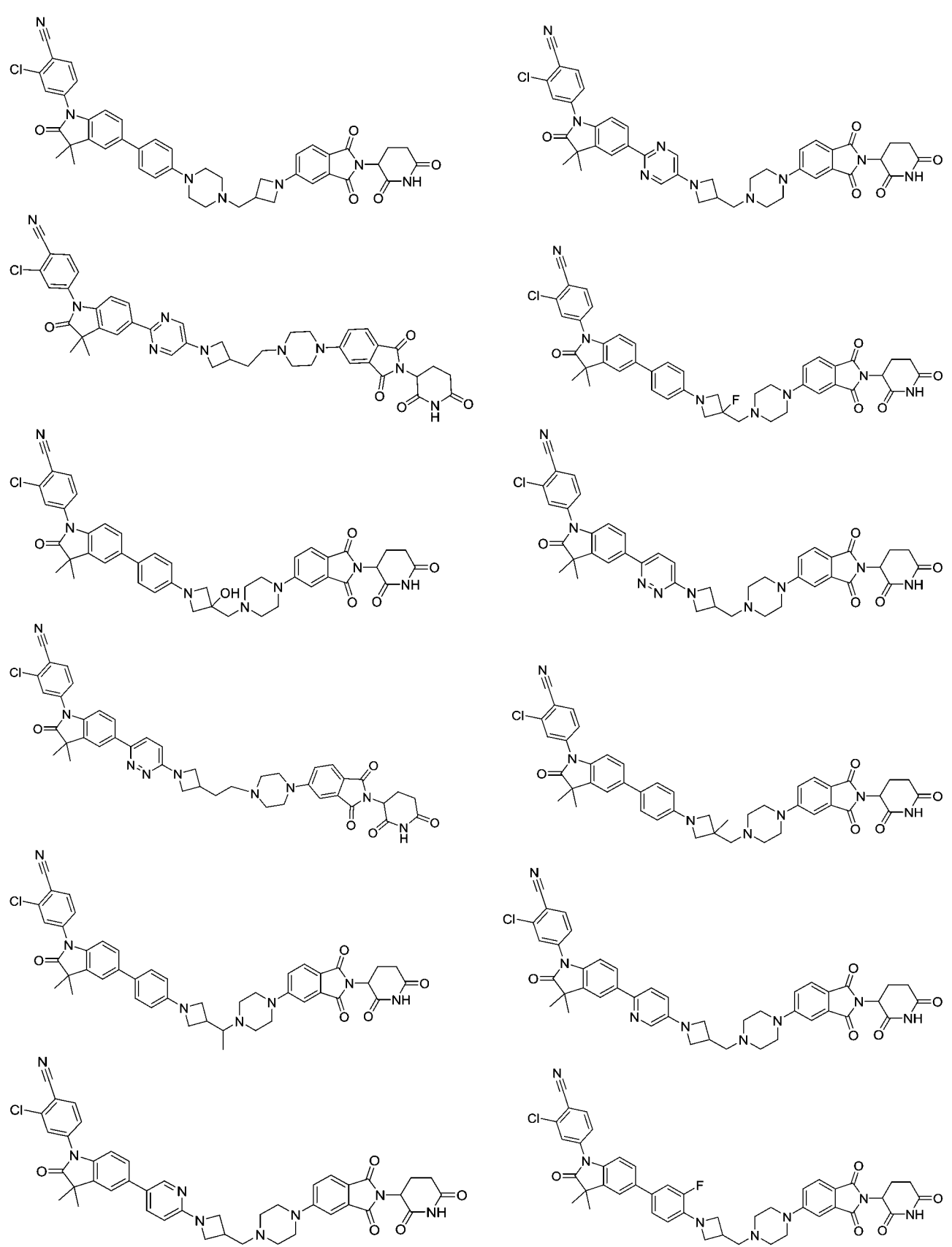
【0028】 在本發明的一些技術方案中，上述環B選自 、、、、和，其餘變量如本發明所定義。

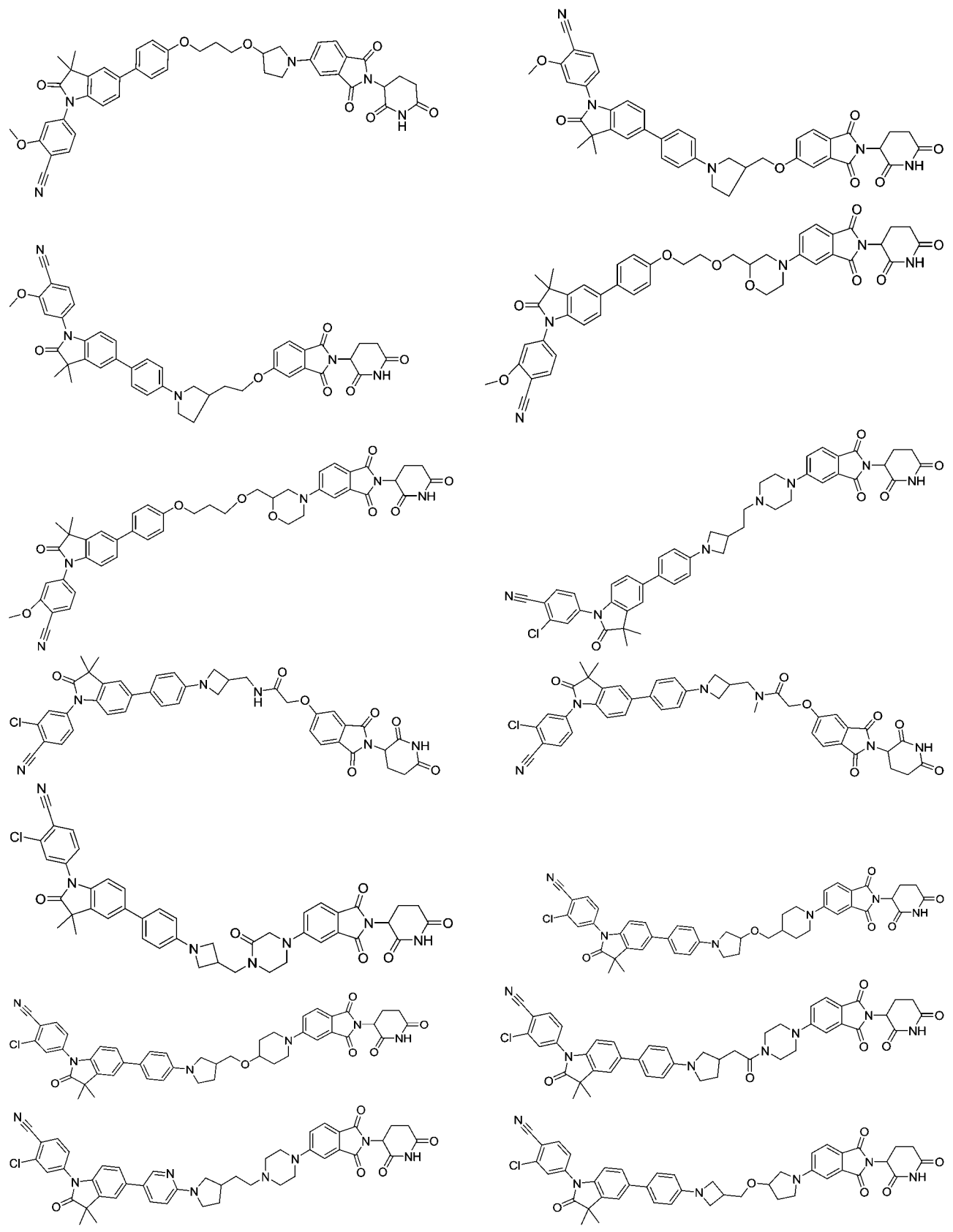
【0029】 在本發明的一些技術方案中，上述結構單元  選自 ，其餘變量如本發明所定義。

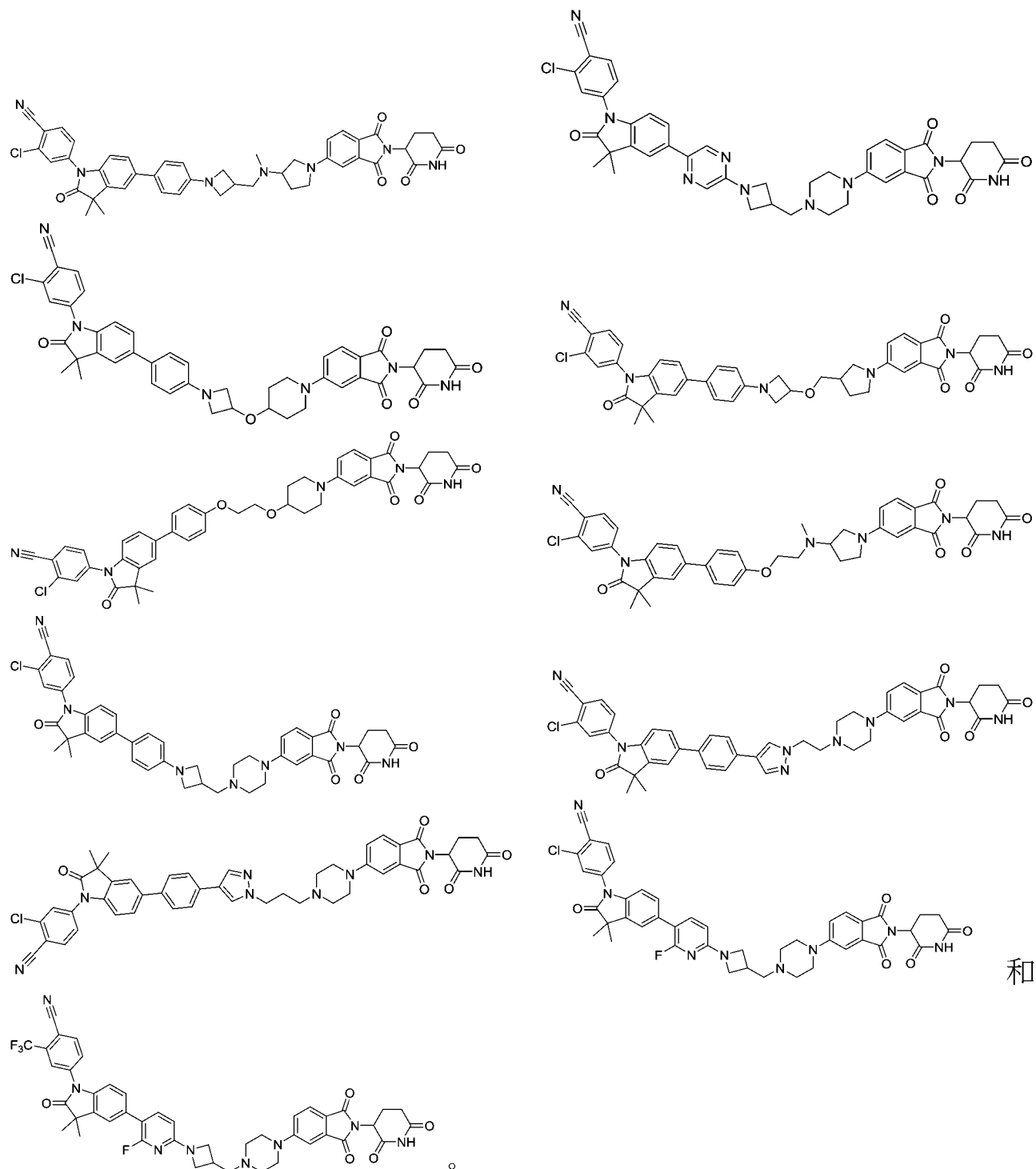
【0030】 在本發明的一些技術方案中，上述結構單元  選自 ，其餘變量如本發明所定義。

【0031】 在本發明的再一方面，本發明還提供了下式化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其選自









【0032】 在本發明的再一方面，本發明還提出了前面所述的化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽在製備預防和/或治療癌症或甘迺迪氏症的藥物中的用途。

【0033】 在本發明的一些方案中，上述癌症為AR相關的癌症，如前列腺癌和乳腺癌等。

【0034】 在本發明的再一方面，本發明還提出了一種治療癌症（如前列腺癌和乳腺癌等）或甘迺迪氏症的方法。所述方法包括對患者施用前面所述的化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽。

【0035】 定義和說明

【0036】 除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在具有下列含義。一個特定的術語或短語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。

【0037】 這裡所採用的術語「藥效上可接受的」，是針對那些化合物、材料、組合物和/或劑型而言，它們在可靠的醫學判斷的範圍之內，適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其它問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0038】 術語「藥效上可接受的鹽」是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得鹼加成鹽。藥效上可接受的鹼加成鹽包括鈉、鉀、鈣、鋅、有機胺或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得酸加成鹽。藥效上可接受的酸加成鹽的實例包括無機酸鹽，所述無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氫根，磷酸、磷酸一氫根、磷酸二氫根、硫酸、硫酸氫根、氫碘酸、亞磷酸等；以及有機酸鹽，所述有機酸包括如乙酸、丙酸、異丁酸、三氟乙酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、

第 15 頁，共 79 頁(發明說明書)

檸檬酸、酒石酸和甲磺酸等類似的酸；還包括胺基酸（如精胺酸等）的鹽，以及如葡萄糖醛酸等有機酸的鹽。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。

【0039】 本發明的藥效上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。

【0040】 本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(*R*)-和(*S*)-對映體、非對映異構體、(*D*)-異構體、(*L*)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。烷基等取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物，均包括在本發明要求保護的範圍之內。

【0041】 本發明的化合物可以存在特定的。除非另有說明，術語「互變異構體」或「互變異構體形式」是指在室溫下，不同官能團異構體處於動態平衡，並能很快的相互轉化。若互變異構體是可能的(如在溶液中)，則可以達到互變異構體的化學平衡。例如，質子互變異構體(proton tautomer) (也稱質子轉移互變異構體 (prototropic tautomer)) 包括通過質子遷移來進行的互相轉化，如酮-烯醇異構化和亞胺-烯胺異構化。價鍵異構體 (valence tautomer) 包括一些成鍵電子的重組來進行的相互轉化。其中酮-烯醇互變異構化的具體實例是戊烷-2,4-二酮與4-羥基戊-3-烯-2-酮兩個互變異構體之間的互變。

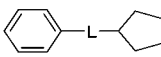
【0042】 本發明的化合物可以在一個或多個構成該化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素標記化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氫取代氫形成氘代藥物，氘與碳構成的鍵比普通氫與碳構成的鍵更堅固，相比於未氘化藥物，氘代藥物有降低毒副作用、增加藥物穩定性、增強療效、延長藥物生物半衰期等優勢。本發明的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本發明的範圍之內。「任選」或「任選地」指的是隨後描述的事件或狀況可能但不是必需出現的，並且該描述包括其中所述事件或狀況發生的情況以及所述事件或狀況不發生的情況。

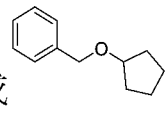
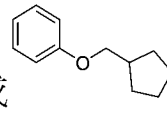
【0043】 術語「被取代的」或「被...取代」是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，可以包括重氫和氫的變體，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。術語「任選被取代的」或「任選被...取代」是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有規定，取代基的種類和數目在化學上可以實現的基礎上可以是任意的。

【0044】 當任何變量（例如R）在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被1、2或3個R'所取代，則所述基團可以任選地1個或2個或3個R'所取代，並且每種情況下的R'都有獨立的選項。此外，取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0045】 當其中一個變量選自單鍵時，表示其連接的兩個基團直接相連，比如 $\text{---L}_2\text{---L}_1\text{---C(=O)---}$ 中L₁代表單鍵時表示該結構實際上是 $\text{---L}_2\text{---C(=O)---}$ 。

【0046】 當所列舉的取代基中沒有指明其通過哪一個原子連接到被取代的基團上時，這種取代基可以通過其任何原子相鍵合，例如，吡啶基作為取代基可以通過吡啶環上任意一個碳原子連接到被取代的基團上。

【0047】 當所列舉的連接基團沒有指明其連接方向，其連接方向是任意的，例如，中連接基團L為-CH₂O-，此時-CH₂O-既可以按與從左往右的讀取順序相同的方向連接苯基和環戊基構成

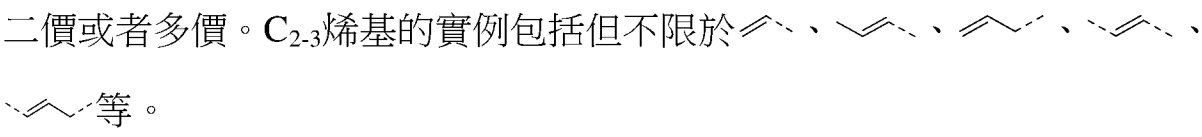
, 也可以按照與從左往右的讀取順序相反的方向連接苯基和環戊基構成。所述連接基團、取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0048】 除非另有規定，環上原子的數目通常被定義為環的元數，例如，「3-6元環」是指環繞排列3-6個原子的「環」。

【0049】 除非另有規定，術語「C₁₋₆烷基」用於表示直鏈或支鏈的由1至6個碳原子組成的飽和碳氫基團。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；其可以是一價（如CH₃）、二價（-CH₂-）或者多價（如次）。C₁₋₆烷基的實例包括但不限於CH₃、、、、、、、、、、、、、、、、等。

【0050】 除非另有規定，術語「C₁₋₃烷基」用於表示直鏈或支鏈的由1至3個碳原子組成的飽和碳氫基團。所述C₁₋₃烷基包括C₁₋₂和C₂₋₃烷基等；其可以是一價（如CH₃）、二價（-CH₂-）或者多價（如次）。C₁₋₃烷基的實例包括但不限於CH₃、、、、、、、、、等。

【0051】 除非另有規定，「C₂₋₃烯基」用於表示直鏈或支鏈的包含至少一個碳-碳雙鍵的由2至3個碳原子組成的碳氫基團，碳-碳雙鍵可以位於該基團

的任何位置上。所述C₂₋₃烯基包括C₃和C₂烯基；所述C₂₋₃烯基可以是一價、二價或者多價。C₂₋₃烯基的實例包括但不限於等。

【0052】 除非另有規定，「C₂₋₃炔基」用於表示直鏈或支鏈的包含至少一個碳-碳三鍵的由2至3個碳原子組成的碳氫基團，碳-碳三鍵可以位於該基團的任何位置上。其可以是一價、二價或者多價。所述C₂₋₃炔基包括C₃和C₂炔基。C₂₋₃炔基的實例包括但不限於等。

【0053】 除非另有規定，術語「C₁₋₆烷氧基」表示通過一個氧原子連接到分子的其餘部分的那些包含1至6個碳原子的烷基基團。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烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和異丙氧基)、丁氧基 (包括*n*-丁氧基、異丁氧基、*s*-丁氧基和*t*-丁氧基)、戊氧基 (包括*n*-戊氧基、異戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

【0054】 除非另有規定，術語「C₁₋₃烷氧基」表示通過一個氧原子連接到分子的其餘部分的那些包含1至3個碳原子的烷基基團。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烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和異丙氧基)等。

【0055】 除非另有規定，術語「C₁₋₆烷氨基」表示通過氨基連接到分子的其餘部分的那些包含1至6個碳原子的烷基基團。所述C₁₋₆烷氨基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷氨基等。C₁₋₆烷氨基的實例包括但不限於 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃等。

【0056】 除非另有規定，術語「C₁₋₃烷基」表示通過氨基連接到分子的其餘部分的那些包含1至3個碳原子的烷基基團。所述C₁₋₃烷基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷基等。C₁₋₃烷基的實例包括但不限於-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂等。

【0057】 除非另有規定，術語「C₁₋₆烷硫基」表示通過硫原子連接到分子的其餘部分的那些包含1至6個碳原子的烷基基團。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烷硫基的實例包括但不限於-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等等。

【0058】 除非另有規定，術語「C₁₋₃烷硫基」表示通過硫原子連接到分子的其餘部分的那些包含1至3個碳原子的烷基基團。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烷硫基的實例包括但不限於-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等。

【0059】 除非另有規定，「C₃₋₉環烷基」表示由3至9個碳原子組成的飽和環狀碳氫基團，其為單環和雙環體系，所述C₃₋₉環烷基包括C₃₋₈、C₃₋₇、C₃₋₆、C₃₋₅和C₅₋₆環烷基等；其可以是一價、二價或者多價。C₃₋₉環烷基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚烷等。

【0060】 除非另有規定，「C₃₋₆環烷基」表示由3至6個碳原子組成的飽和環狀碳氫基團，其為單環和雙環體系，所述C₃₋₆環烷基包括C₃₋₅、C₄₋₅和C₅₋₆環烷基等；其可以是一價、二價或者多價。C₃₋₆環烷基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0061】 除非另有規定，術語「3-12元雜環烷基」本身或者與其他術語聯合分別表示由3至12個環原子組成的飽和環狀基團，其1、2、3或4個環原子為獨立選自O、S和N的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被季銨

化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即NO和S(O)_p，p是1或2)。其包括單環、雙環和三環體系，其中雙環和三環體系包括螺環、並環和橋環。此外，就該「3-12元雜環烷基」而言，雜原子可以佔據雜環烷基與分子其餘部分的連接位置。所述3-12元雜環烷基包括3-10元、3-9元、3-8元、3-6元、3-5元、4-6元、5-6元、4元、5元和6元雜環烷基等。3-12元雜環烷基的實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氫噻吩基 (包括四氫噻吩-2-基和四氫噻吩-3-基等)、四氫呋喃基 (包括四氫呋喃-2-基等)、四氫吡喃基、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)、嗎福林基 (包括3-嗎福林基和4-嗎福林基等)、二𪗇烷基、二噻烷基、異𪗇唑烷基、異噻唑烷基、1,2-𪗇嗪基、1,2-噻𪗇基、六氫塔𪗇基、高哌𪗇基、高哌啶基或二氧雜環庚烷基、等。

【0062】 除非另有規定，術語「3-9元雜環烷基」本身或者與其他術語聯合分別表示由3至9個環原子組成的飽和環狀基團，其1、2、3或4個環原子為獨立選自O、S和N的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即NO和S(O)_p，p是1或2)。其包括單環和雙環體系，其中雙環體系包括螺環、并環和橋環。此外，就該「3-9元雜環烷基」而言，雜原子可以佔據雜環烷基與分子其餘部分的連接位置。所述3-9元雜環烷基包括3-6元、4-7元、4元、5元、6元、7元、8元、9元雜環烷基等。3-9元雜環烷基的實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氫噻吩基 (包括四氫噻吩-2-基和四氫噻吩-3-基等)、四氫呋喃基 (包括四氫呋喃-2-基等)、四氫吡喃基、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)、嗎福林基 (包括3-嗎福林基和4-嗎福林基等)、二𪗇烷基、二

噻烷基、異𪗇唑烷基、異噻唑烷基、1,2-𪗇呷基、1,2-噻呷基、六氫嗒呷基、高呷呷基或高呷啖基等。

【0063】 除非另有規定，術語「3-6元雜環烷基」本身或者與其他術語聯合分別表示由3至6個環原子組成的飽和環狀基團，其1、2、3或4個環原子為獨立選自O、S和N的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被季鉍化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即NO和S(O)_p，p是1或2)。其包括單環和雙環體系，其中雙環體系包括螺環、并環和橋環。此外，就該「3-6元雜環烷基」而言，雜原子可以佔據雜環烷基與分子其餘部分的連接位置。所述3-6元雜環烷基包括4-6元、5-6元、4元、5元和6元雜環烷基等。3-6元雜環烷基的實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氫噻吩基 (包括四氫噻吩-2-基和四氫噻吩-3-基等)、四氫呋喃基 (包括四氫呋喃-2-基等)、四氫吡喃基、哌啖基 (包括1-哌啖基、2-哌啖基和3-哌啖基等)、呷呷基 (包括1-呷呷基和2-呷呷基等)、嗎福林基 (包括3-嗎福林基和4-嗎福林基等)、二𪗇烷基、二噻烷基、異𪗇唑烷基、異噻唑烷基、1,2-𪗇呷基、1,2-噻呷基、六氫嗒呷基、高呷呷基或高呷啖基等。

【0064】 除非另有規定，本發明術語「C₆₋₁₀芳環」和「C₆₋₁₀芳基」可以互換使用，術語「C₆₋₁₀芳環」或「C₆₋₁₀芳基」表示由6至10個碳原子組成的具有共軛π電子體系的環狀碳氫基團，它可以是單環、稠合雙環或稠合三環體系，其中各個環均為芳香性的。其可以是一價、二價或者多價，C₆₋₁₀芳基包括C₆₋₉、C₉、C₁₀和C₆芳基等。C₆₋₁₀芳基的實例包括但不限於苯基、萘基 (包括1-萘基和2-萘基等)。

【0065】 除非另有規定，本發明術語「5-12元雜芳環」和「5-12元雜芳基」可以互換使用，術語「5-12元雜芳基」是表示由5至12個環原子組成的具有

共軛 π 電子體系的環狀基團，其1、2、3或4個環原子為獨立選自O、S和N的雜原子，其餘為碳原子。其可以是單環、稠合雙環或稠合三環體系，其中各個環均為芳香性的。其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化（即NO和S(O)_p，p是1或2）。5-12元雜芳基可通過雜原子或碳原子連接到分子的其餘部分。所述5-12元雜芳基包括5-10元、5-9元、5-8元、5-7元、5-6元、5元和6元雜芳基等。所述5-12元雜芳基的實例包括但不限於吡咯基（包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等）、吡唑基（包括2-吡唑基和3-吡唑基等）、咪唑基（包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等）、噁唑基（包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等）、三唑基（1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等）、四唑基、異噁唑基（3-異噁唑基、4-異噁唑基和5-異噁唑基等）、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）、苯并噻唑基（包括5-苯并噻唑基等）、嘌呤基、苯并咪唑基（包括2-苯并咪唑基等）、苯并噁唑基、吲哚基（包括5-吲哚基等）、異喹啉基（包括1-異喹啉基和5-異喹啉基等）、喹噁啉基（包括2-喹噁啉基和5-喹噁啉基等）或喹啉基（包括3-喹啉基和6-喹啉基等）。

【0066】 除非另有規定，本發明術語「5-6元雜芳環」和「5-6元雜芳基」可以互換使用，術語「5-6元雜芳基」表示由5至6個環原子組成的具有共軛 π 電子體系的單環基團，其1、2、3或4個環原子為獨立選自O、S和N的雜原子，其餘為碳原子。其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化（即NO和S(O)_p，p是1或2）。5-6元雜芳基可通過雜原子或碳原子連接到分子的其餘部分。所述5-6元雜芳基包括5元和6元雜芳基。所述5-6元雜芳

基的實例包括但不限於吡咯基 (包括*N*-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基 (包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基 (包括*N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、𩚑唑基 (包括2-𩚑唑基、4-𩚑唑基和5-𩚑唑基等)、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、異𩚑唑基 (3-異𩚑唑基、4-異𩚑唑基和5-異𩚑唑基等)、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)、吡𪗇基或嘧啶基 (包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等)。

【0067】 除非另有規定，本發明術語「5-10元雜芳環」和「5-10元雜芳基」可以互換使用，術語「5-9元雜芳基」表示由5至10個環原子組成的具有共軛 π 電子體系的單環基團，其1、2、3或4個環原子為獨立選自O、S和N的雜原子，其餘為碳原子。其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化（即NO和S(O)_p，p是1或2）。5-10元雜芳基可通過雜原子或碳原子連接到分子的其餘部分。所述5-10元雜芳基包括5元、6元、7元、8元、9元、10元雜芳基。所述5-10元雜芳基的實例包括但不限於吡咯基 (包括*N*-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基 (包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基 (包括*N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、𩚑唑基 (包括2-𩚑唑基、4-𩚑唑基和5-𩚑唑基等)、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、異𩚑唑基 (3-異𩚑唑基、4-異𩚑唑基和5-異𩚑唑基等)、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)、吡𪗇基或嘧啶基 (包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等)。

【0068】 除非另有規定， C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括n至n+m個碳的任何一種具體情況，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中的任何一個範圍，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元表示環上原子數為n至n+m個，例如3-12元環包括3元環、4元環、5元環、6元環、7元環、8元環、9元環、10元環、11元環、和12元環，也包括n至n+m中的任何一個範圍，例如3-12元環包括3-6元環、3-9元環、5-6元環、5-7元環、5-10元環、6-7元環、6-8元環、和6-10元環等。

【0069】 術語「離去基團」是指可以被另一種官能團或原子通過取代反應（例如親和取代反應）所取代的官能團或原子。例如，代表性的離去基團包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、對溴苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯等；醯氧基，如乙醯氧基、三氟乙醯氧基等等。

【0070】 術語「保護基」包括但不限於「氨基保護基」、「羥基保護基」或「巰基保護基」。術語「氨基保護基」是指適合用於阻止氨基氮位上副反應的保護基團。代表性的氨基保護基包括但不限於：甲醯基；醯基，例如鏈烷醯基（如乙醯基、三氯乙醯基或三氟乙醯基）；烷氧基羰基，如第三丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和9-芴甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基(TMS)和第三丁基二甲基甲矽烷基(TBS)等等。術語「羥基保護基」是指適合用於阻止羥基副反應的保護基。代表性羥基保護基包括但不限於：烷基，如甲基、乙基和第三丁基；醯基，例如鏈烷醯基（如乙醯基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，對甲氧基苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲矽

烷基，如三甲基甲矽烷基（TMS）和第三丁基二甲基甲矽烷基（TBS）等等。

【0071】 本發明的化合物可以通過本領域通常知識者所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0072】 本發明所使用的溶劑可經市售獲得。

【0073】 化合物依據本領域常規命名原則或者使用ChemDraw®軟件命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

【圖式簡單說明】

【0074】

圖1為化合物14對人前列腺癌VCaP細胞皮下異種移植腫瘤CB17 SCID小鼠模型腫瘤體積生長的影響。

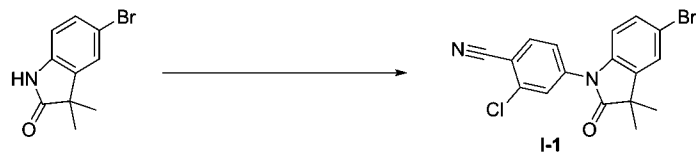
圖2為化合物14對人前列腺癌VCaP細胞皮下異種移植腫瘤CB17 SCID小鼠模型體重的影響。

【實施方式】

【0075】 下面通過實施例對本申請進行詳細描述，但並不意味著存在對本申請而言任何不利的限制。本文已經詳細地描述了本申請，其中也公開了其具體實施例方式，對本領域的通常知識者而言，在不脫離本申請精神和範圍的情況下針對本申請具體實施方式進行各種變化和改進將是顯而易見的。

【0076】 中間體的製備

【0077】 參考例1：中間體I-1的製備

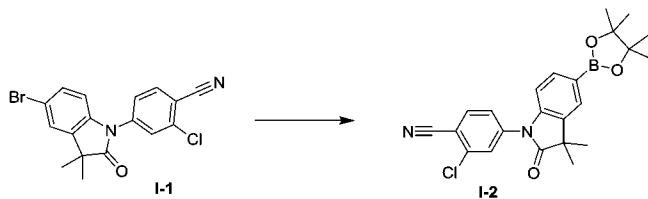


【0078】 在室溫下將5-溴-3,3-二甲基-1H-吡啶-2-酮（3.50 g, 14.60 mmol）和第三丁醇鉀（2.46 g, 21.90 mmol）溶於二甲亞砜（50 mL）中。混合物攪拌反應30分鐘後，將2-氯-4-氟苯腈（2.72 g, 17.50 mmol）加入到上述反應液中，反應液在20℃攪拌20小時。向反應體系中加入水（100 mL）和乙酸乙酯（50 mL），分出有機相，水相用乙酸乙酯（50 mL × 2）萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水（10 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮，殘餘物經矽膠色譜法純化得到中間體I-1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 375.1；

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

【0079】 參考例2：中間體I-2的製備



【0080】 在室溫下，將中間體I-1（1.00 g, 2.67 mmol），聯硼酸頻那醇酯（1.08 g, 4.01 mmol），[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣（195 mg, 0.27 mmol）和醋酸鉀（785 mg, 8.01 mmol）溶於二氧六環（40 mL）中，反應液置換氮氣三次後加熱到90℃攪拌兩個小時。將反應液減壓蒸乾，殘留物經矽膠色譜法分離純化得中間體I-2。

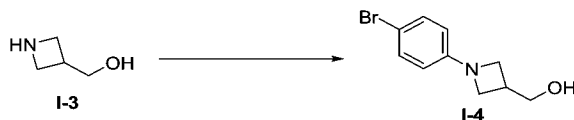
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 423.3。

【0081】 參考例3：中間體I-3的製備



【0082】 在25 °C下，將3-羥甲基-N-Boc-氮雜環丁烷（1.00 g, 5.34 mmol）溶於鹽酸/二氧六環（10 mL），室溫反應5小時。將反應液減壓蒸乾得到中間體I-3的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

【0083】 參考例4：中間體I-4的製備



【0084】 在25 °C下，將中間體I-3（800.00 mg）溶於二甲亞砜（20 mL）中，依次加入碳酸鉀（2.21 g, 16.02 mmol），對溴碘苯（1.81 g, 6.41 mmol），L-脯胺酸（123.19 mg, 1.07 mmol），碘化亞銅（203.78 mg, 1.07 mmol）。將反應液於氮氣保護下，90 °C攪拌16小時。待反應液冷卻至室溫，向反應液中加入水（50 mL），用乙酸乙酯（50 mL × 3）萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水（50 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。濾液減壓濃縮得殘餘物，殘餘物經矽膠色譜法純化得到中間體I-4。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ ：242.0。

【0085】 參考例5：中間體I-5的製備

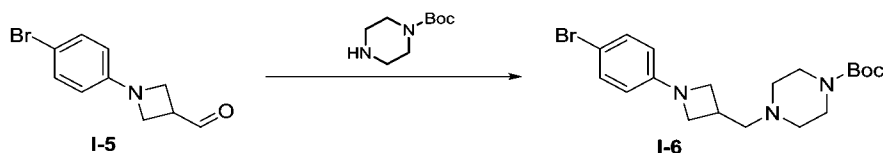


【0086】 將草醯氯（420.11 mg, 3.31 mmol）溶於二氯甲烷（10 mL），冷卻到-60 °C，緩慢加入二甲亞砜（532.07 mg, 6.81 mmol），將反應液於-60 °C攪拌0.5小時。加入中間體I-4（500.00 mg, 2.07 mmol）的二氯甲烷（5 mL）溶液。反應液於-60 °C攪拌1小時後，加入三乙胺（1.05 g, 10.35 mmol），並將反應液於-60 °C繼續攪拌0.5小時。將反應液升至室溫，攪拌0.5小時後，

加水 (20 mL)，用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮得殘餘物，殘餘物經矽膠色譜法純化得到中間體I-5。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 240.0。

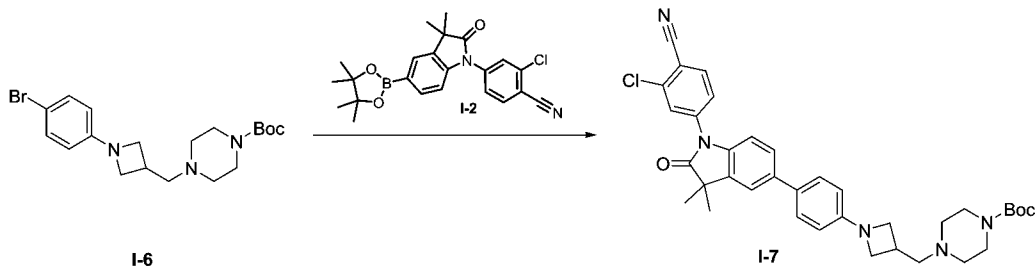
【0087】 參考例6：中間體I-6的製備



【0088】 在25 °C下，將中間體I-5 (200.00 mg, 0.83 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，依次加入1-Boc-哌啶 (232.72 mg, 1.25 mmol)，三乙醯氧基硼氫化鈉 (353.09 mg, 1.67 mmol)，冰乙酸 (5.00 mg, 0.083 mmol)，室溫下攪拌16小時。向反應體系中加水 (10 mL)，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮得殘餘物，殘餘物經矽膠色譜法純化得到中間體I-6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 410.2。

【0089】 參考例7：中間體I-7的製備

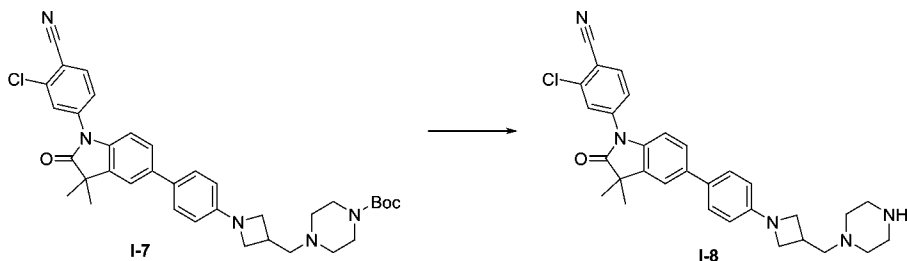


【0090】 將中間體I-6 (200.00 mg, 0.48 mmol) 溶於二氧六環/水的混合溶液 (8 mL/2 mL) 中，依次加入碳酸鉀 (194.93 mg, 1.41 mmol)，中間體I-2 (239.52 mg, 0.56 mmol) 和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾 (68.78 mg, 0.094 mmol)。將反應液於氮氣保護下，80 °C攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併有機相，

有機相用飽和食鹽水（10 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮得殘餘物，殘餘物經矽膠色譜法純化得到中間體I-7。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 626.4。

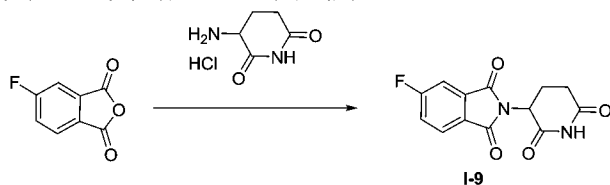
【0091】 參考例8：中間體I-8的製備



【0092】 將中間體I-7（200.00 mg, 0.32 mmol）溶於二氯甲烷（4 mL），加入三氟乙酸（2 mL），並將反應液於室溫攪拌3小時。反應液減壓濃縮得殘餘物，殘餘物經矽膠色譜法純化得到中間體I-8。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 526.3。

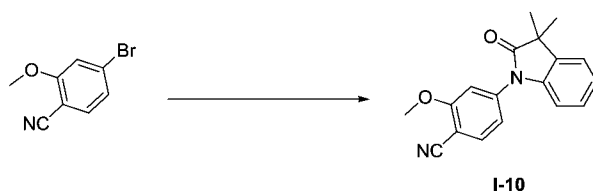
【0093】 參考例9：中間體I-9的製備



【0094】 在室溫下，將3-氨基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽（991 mg, 6.02 mmol）和醋酸鈉（988 mg, 12.04 mmol）加入到4-氟鄰苯二甲酸酐（1.0 g, 6.02 mmol）的醋酸（10 mL）溶液中。反應混合物於120 °C下反應16小時。反應液降至室溫，減壓濃縮除去大部分的醋酸溶液。殘餘物倒入水（25 mL）中，攪拌10分鐘，過濾。濾餅用水（20 mL × 2）洗滌，真空乾燥得到中間體I-9。

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

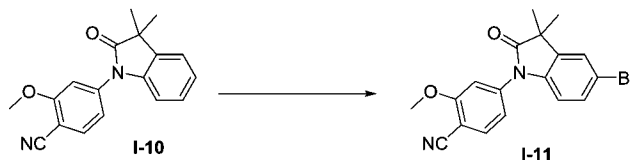
【0095】 參考例10：中間體I-10的製備



【0096】 向*N*-甲基吡咯烷酮（100 mL）中加入2-甲氧基-4-溴苯腈（6.20 g, 29.20 mmol），3,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-酮（4.71 g, 29.20 mmol），(1*R*,2*R*)-*N,N'*-二甲基-1,2-環己二胺（1.66 g, 11.70 mmol），碘化亞銅（1.11 g, 5.84 mmol）和碳酸鉀（8.07 g, 58.40 mmol）。將反應體系於140 °C、氬氣氛圍下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水（500 mL）中，用乙酸乙酯萃取（100 mL × 2），合併有機相。有機相用飽和食鹽水（200 mL）洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮除去有機溶劑，粗產品經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-10。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 293.1。

【0097】 參考例11：中間體I-11的製備



【0098】 將中間體I-10（530 mg, 1.81 mmol）和乙酸鈉（148 mg, 1.81 mmol）溶於乙酸（8 mL）中，室溫攪拌下加入液溴（347 mg, 2.17 mmol）的乙酸（2 mL）溶液。反應混合物在室溫下攪拌反應過夜。將混合物倒入水（100 mL）中，用乙酸乙酯萃取（20 mL × 2），合併有機相。有機相用飽和碳酸氫鈉溶液（50 mL × 2）洗，飽和氯化鈉水溶液（50 mL）洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到中間體I-11。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 371.2.

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

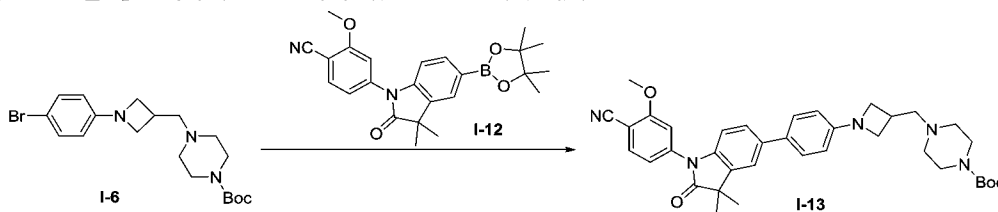
【0099】 參考例12：中間體I-12的製備



【0100】在25℃下，將中間體I-11 (500 mg, 1.35 mmol) 溶於二氧六環 (10 mL) 中，然後在上述溶液中依次加入聯硼酸頻那醇酯 (448 mg, 1.75 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氧化鈣 (95 mg, 0.13 mmol) 和乙酸鉀 (264 mg, 2.7 mmol)。將混合液在氮氣體系保護下80℃條件下攪拌過夜。待反應完成後，將反應液倒入水 (20 mL) 中，並用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合併有機相，並用飽和食鹽水 (30 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到粗產品。粗產品經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-12。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.82 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.13, 7.88$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.50$ Hz, 1H), 7.16 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.23 - 1.29 (m, 12H)。

【0101】 參考例13：中間體I-13的製備

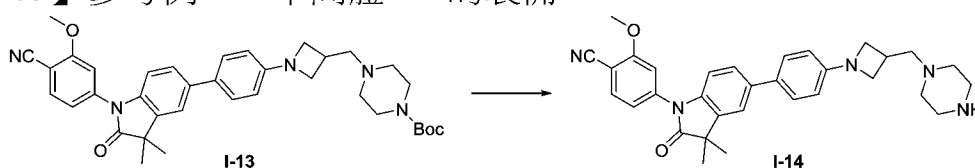


【0102】將中間體I-6 (150 mg, 0.366 mmol)，中間體I-12 (152 mg, 0.363 mmol) 和磷酸鉀 (232 mg, 1.09 mmol) 溶於四氫呋喃/水的混合液 (5mL/5mL) 中。氮氣保護攪拌下加入(2'-氨基-[1,1'-聯苯]-2-基)(二環己基(2',6'-二異丙氧

基-[1,1'-聯苯]-2-基)磷醯基)氯化鈹 (28 mg, 0.036 mmol)。反應混合物在70 °C，氬氣保護下攪拌8小時。向上述反應液中加入水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。合併有機相，用飽和食鹽水 (30 mL × 2) 洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾。濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得中間體I-13。

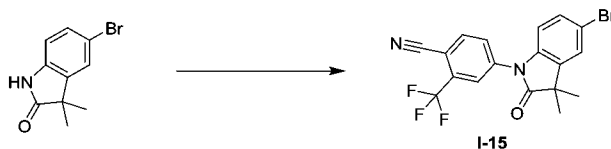
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 622.5。

【0103】參考例14：中間體I-14的製備



【0104】將中間體I-13 (166 mg, 0.267 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，加入三氟乙酸 (1 mL)。反應混合物在室溫下攪拌反應16小時。反應液濃縮後得到中間體I-14的粗產物，該粗產品未經純化直接用於下一步反應。

【0105】參考例15：中間體I-15的製備



【0106】將5-溴-3,3-二甲基-1H-吡咯-2-酮 (5.76 g, 24.00 mmol) 和4-氟-2-三氟甲基苯乙腈 (6.81 g, 36.00 mmol) 溶於二甲亞砜 (60 mL) 中，常溫下加入第三丁醇鉀 (4.04 g, 36.00 mmol)，並將反應液於20 °C攪拌5小時。向反應體系中加入水 (30 mL)，並用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (30 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮，殘餘物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-15。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H).

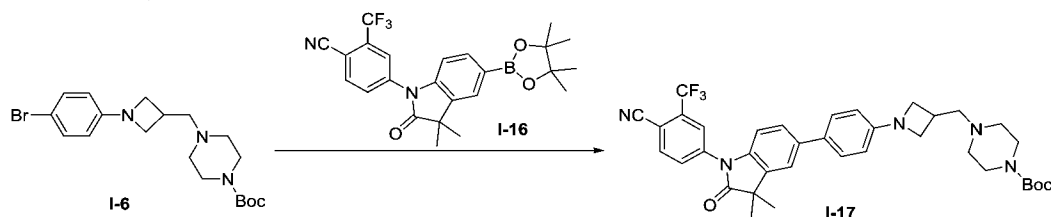
【0107】參考例16：中間體I-16的製備



【0108】在25 °C下，將中間體I-15 (200 mg, 0.48 mmol) 溶於二氧六環 (10 mL) 中，依次加入聯硼酸頻那醇酯 (185 mg, 0.73 mmol)、乙酸鉀 (100 mg, 0.96 mmol) 以及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣 (35 mg, 0.048 mmol)。將反應混合物在氮氣保護下80 °C攪拌12小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑得到粗產品。粗產品經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-16。

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

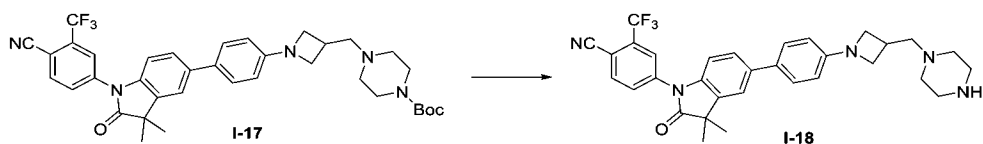
【0109】參考例17：中間體I-17的製備



【0110】將中間體I-6 (150 mg, 0.36 mmol)，中間體I-16 (250 mg, 0.55 mmol) 和磷酸鉀 (235 mg, 1.11 mmol) 溶於四氫呋喃和水的混合液 (8 mL/2 mL) 中。氮氣保護攪拌下加入(2'-氨基-[1,1'-聯苯]-2-基)(二環己基(2',6'-二異丙氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)磷醯基)氯化鈣 (29 mg, 0.037 mmol)。反應混合物在60 °C氮氣保護下攪拌5小時。向上述反應液加水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。合併有機相，用飽和食鹽水 (30 mL × 2) 洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到I-17的殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得中間體I-17。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 660.4。

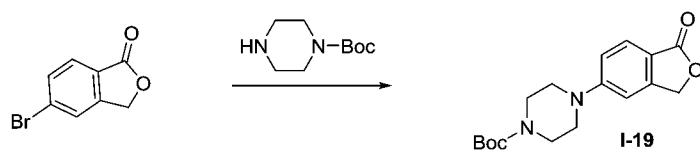
【0111】參考例18：中間體I-18的製備



【0112】將中間體I-17 (160 mg, 0.24 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，加入三氟乙酸 (1 mL)。反應混合物在室溫下攪拌反應6小時。反應液濃縮後得到中間體I-18的粗產物，該粗產品未經純化直接用於下一步反應。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 560.4。

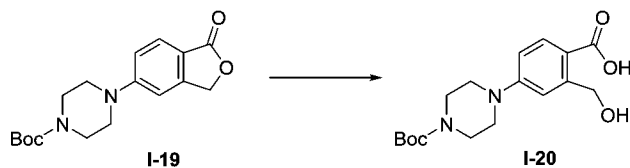
【0113】參考例19：中間體I-19的製備



【0114】將5-溴苯酐 (3.00 g, 14.08 mmol) 溶於1,4-二氧六環 (50 mL) 中，依次加入1-Boc-哌嗪 (2.62 g, 14.08 mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (816 mg, 1.41 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (1.29 g, 1.41 mmol) 和磷酸鉀 (5.97 g, 28.16 mmol)。反應混合在氬氣保護下，100℃下攪拌10小時。反應液冷卻至室溫後，過濾，濃縮得殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得中間體I-19。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 319.3。

【0115】參考例20：中間體I-20的製備

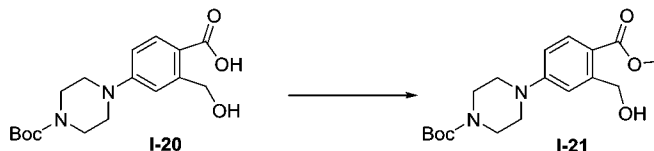


【0116】將中間體I-19 (1.00 g, 3.14 mmol) 溶於甲醇/水/四氫呋喃 (30 mL, 1:1:1) 中，加入氫氧化鈉 (502 mg, 12.56 mmol)。反應混合物在室溫攪拌1小時。反應液用HCl水溶液 (1M) 將PH調至5以下，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (50 mL × 2) 洗，無水硫酸

鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得中間體I-20。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 337.0。

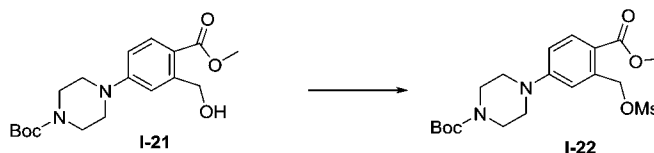
【0117】參考例21：中間體I-21的製備



【0118】將中間體I-20 (600 mg, 1.78 mmol) 溶於甲醇/乙酸乙酯 (20 mL, 1:1) 中，加入三甲基矽烷化重氮甲烷 (611 mg, 5.35 mmol)。反應混合物在 -10°C 下攪拌0.25小時。反應液減壓濃縮後，殘餘物加入水 (30 mL) 稀釋，並用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (50 mL $\times$ 2) 洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到中間體I-21得粗產物。該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 351.2。

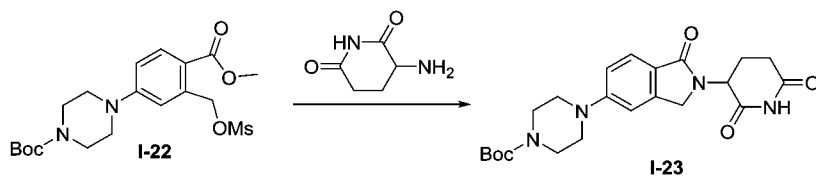
【0119】參考例22：中間體I-22的製備



【0120】將中間體I-21 (400 mg) 溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，加入甲基磺醯氯 (170 mg, 1.48 mmol) 和三乙胺 (346 mg, 3.42 mmol)。反應混合物在 0°C 下攪拌2小時。反應液減壓濃縮得殘留物，向殘留物中加入水 (30 mL)，並用二氯甲烷 (30 mL $\times$ 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (50 mL $\times$ 2) 洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到中間體I-22的粗產物。該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 429.0。

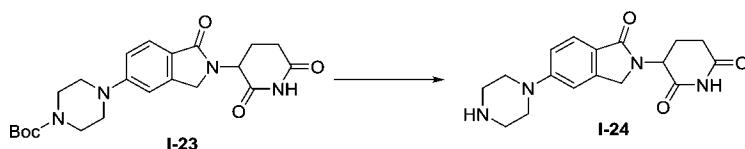
【0121】參考例23：中間體I-23的製備



【0122】將中間體I-22（350 mg）溶於乙腈（20 mL）中，加入中間體3-氨基-2,6-吡啶二酮（157 mg, 1.23 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（318 mg, 2.46 mmol）。反應混合物在80℃下攪拌反應16小時。反應混合物冷卻至室溫後過濾，濾液減壓濃縮除去有機溶劑得殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-23。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 429.1。

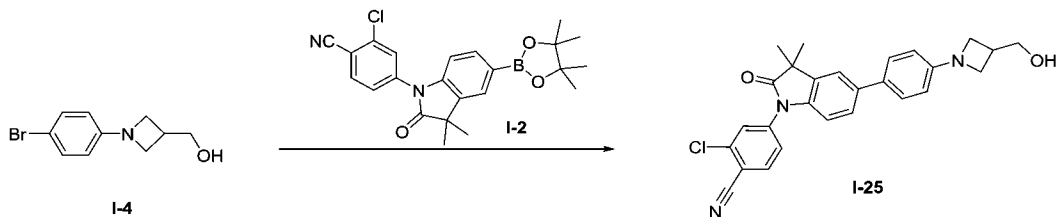
【0123】參考例24：中間體I-24的製備



【0124】將中間體I-23（200 mg, 0.467 mmol）溶於二氯甲烷（20 mL）中，加入三氟乙酸（160 mg, 1.40 mmol）。反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應液減壓濃縮後得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-24。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 329.2。

【0125】參考例25：中間體I-25的製備



【0126】將中間體I-4（1.00 g, 4.13 mmol），中間體I-2（2.09 g, 4.96 mmol）和磷酸鉀（2.63 g, 12.4 mmol）溶於二氧六環（100 mL）和水（20 mL）中。氫氣保護攪拌下加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣（302 mg, 0.41 mmol）。反應混合物100 °C攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑得到粗產品。粗產品經矽膠色譜法分離純化得中間體I-25。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 458.3。

【0127】參考例26：中間體I-26的製備



【0128】將中間體I-25 (300 mg, 0.655 mmol) 溶於乙酸乙酯 (30 mL) 中，再加入2-碘醯基苯甲酸 (1.47 g, 5.24 mmol)。反應混合物在100 °C下攪拌反應3小時。反應液過濾，濾液濃縮後得到中間體I-26的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

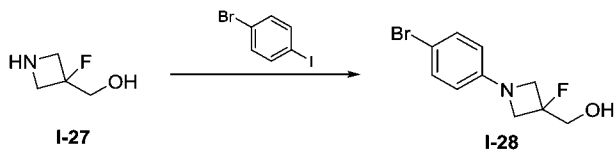
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 456.0。

【0129】參考例27：中間體I-27的製備



【0130】將3-氟-3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 (50 mg, 1.70 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 ml) 中，加入三氟醋酸 (3 mL)。反應液在氮氣保護下室溫攪拌過夜。將反應液濃縮得到中間體I-27的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

【0131】參考例28：中間體I-28的製備

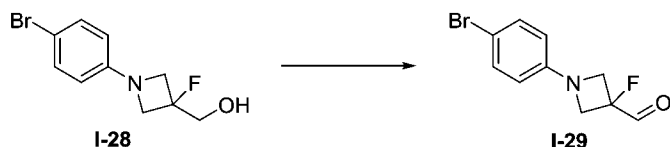


【0132】將中間體I-27 (179 mg, 1.70 mmol)，對溴碘苯 (482 mg, 1.70 mmol)，L-脯氨酸 (78 mg, 0.68 mmol) 溶於N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中，加入碳酸鉀 (1.18 g, 8.54 mmol) 和碘化亞銅 (65 mg, 0.34 mmol)。反應液在氮氣保護下80°C攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫，加入乙酸乙酯 (60 mL) 稀釋。有機相經水 (30 mL) 洗，飽和食鹽水 (30 mL) 洗滌後，無水硫酸

鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-28。

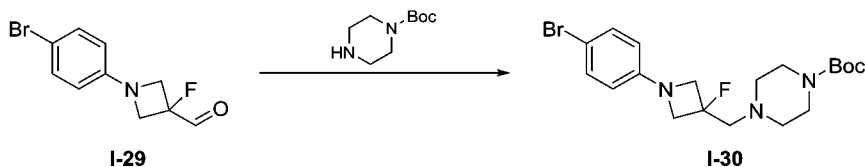
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 260.0。

【0133】參考例29：中間體I-29的製備



【0134】將中間體I-28 (200 mg, 0.77 mmol) 溶於二氯甲烷 (6 ml) 中，加入戴斯馬丁氧化劑 (388 mg, 0.92 mmol)。反應液在氮氣保護下室溫攪拌過夜。將反應液過濾，濾液減壓濃縮得到殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-29。

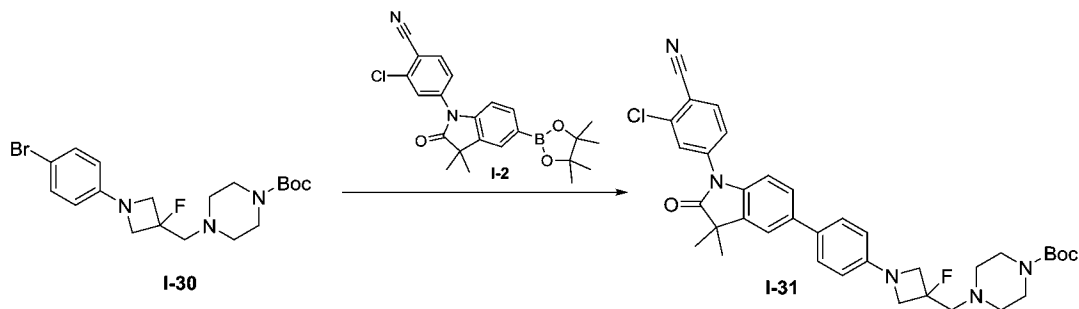
【0135】參考例30：中間體I-30的製備



【0136】將中間體I-29 (200 mg), N-Boc哌啶 (218 mg, 1.17 mmol) 溶於1, 2-二氯乙烷 (6 mL) 中，加入冰醋酸 (20 mg) 和三乙醯氧基硼氫化鈉 (331 mg, 1.56 mmol)。反應液在氮氣保護下室溫攪拌過夜。將反應液濃縮得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-30。

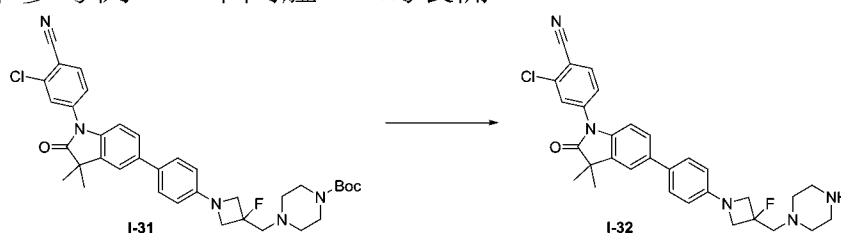
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 428.0。

【0137】參考例31：中間體I-31的製備



【0138】將中間體I-30 (50 mg, 0.12 mmol)，中間體I-2 (59 mg, 0.14 mmol) 和碳酸鉀 (40 mg, 0.29 mmol) 溶於二氧六環/水 (體積4mL : 1mL) 的混合溶液中，加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣 (8 mg, 0.011 mmol)。反應液在氮氣保護下85 °C攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫，減壓濃縮得殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-31。

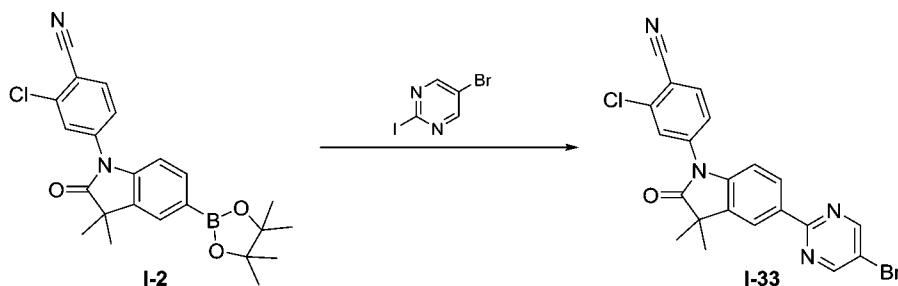
【0139】參考例32：中間體I-32的製備



【0140】將中間體I-31 (45 mg, 0.070 mmol) 溶於二氯甲烷 (4 ml) 中，加入三氟醋酸 (2 mL)。反應液在氮氣保護下，室溫攪拌過夜。將反應液濃縮得到中間體I-32的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 544.3。

【0141】參考例33：中間體I-33的製備

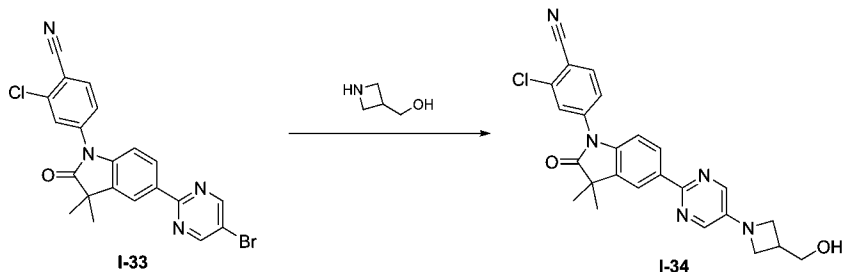


【0142】在25°C下，中間體I-2 (150.00 mg, 0.35 mmol) 溶於二氧六環 (8 mL) 和水 (2 mL) 中，依次加入碳酸鉀 (147.13 mg, 1.06 mmol)，2-碘-5-溴嘧啶 (122.50 mg, 0.43 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣 (51.95 mg, 0.071 mmol)。反應液於氮氣保護下，80 °C攪拌16小時。冷卻至室溫後，加水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合併有機相，

有機相用飽和食鹽水（10 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化，得到中間體I-33。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 453.0。

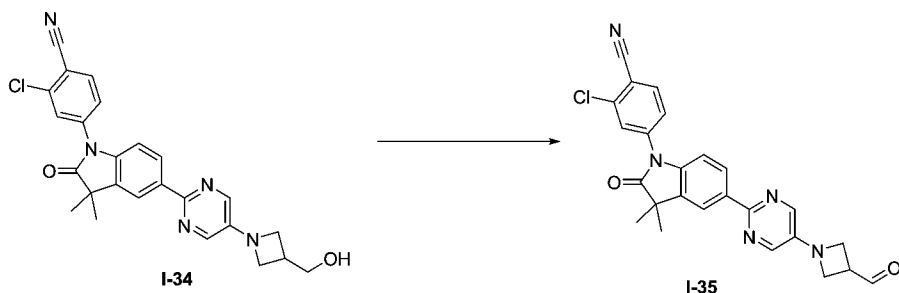
【0143】參考例34：中間體I-34的製備



【0144】在25℃下，將中間體I-33（140.00 mg, 0.31 mmol）溶於二甲亞砜（5 mL），依次加入碳酸鉀（128.54 mg, 0.93 mmol），3-羥甲基-氮雜環丁烷（32.26 mg, 0.37 mmol），L-脯氨酸（7.18 mg, 0.062 mmol），碘化亞銅（11.81 mg, 0.062 mmol），置換氮氣三次，氮氣氣球氛圍下90℃反應16小時。加水（10 mL），用乙酸乙酯（10 mL × 3）萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水（10 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化，得到中間體I-34。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 460.2。

【0145】參考例35：中間體I-35的製備

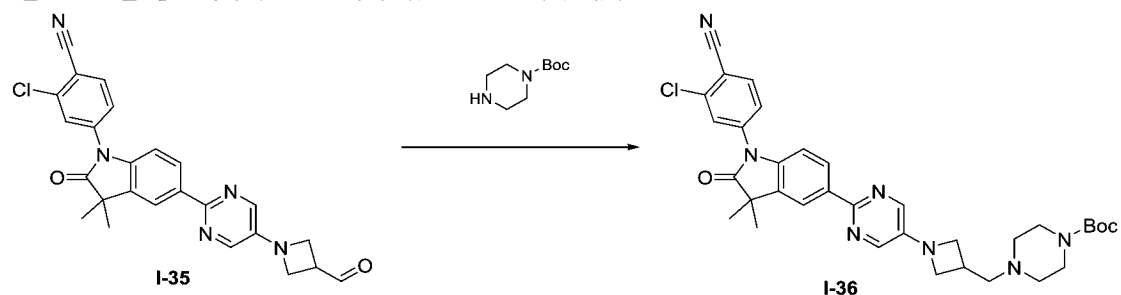


【0146】在25℃下，將草酰氯（22.85 mg, 0.18 mmol）溶於二氯甲烷（10 mL），冷卻至-60℃，緩慢加入二甲亞砜（28.36 mg, 0.36 mmol），反應液於-60℃攪拌0.5小時。加入中間體I-34（50.00 mg, 0.11 mmol）的二氯甲烷

(5 mL) 溶液，並繼續於-60 °C 攪拌0.5小時。加入三乙胺 (55.65 mg, 0.55 mmol)，-60 °C 繼續攪拌1小時。將反應液升溫到室溫，加水 (10 mL) 稀釋，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化，得到中間體I-35。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺: 458.2。

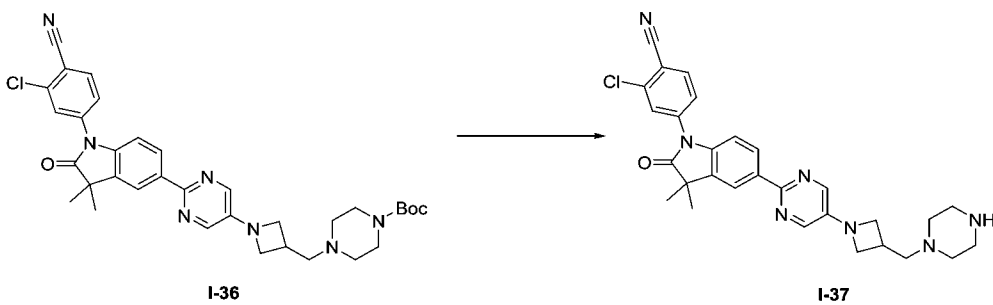
【0147】參考例36：中間體I-36的製備



【0148】在25 °C 下，中間體I-35 (45.00 mg, 0.098 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，依次加入1-Boc-哌啶 (27.94 mg, 0.15 mmol)，三乙醯氧基硼氫化鈉 (42.39 mg, 0.20 mmol)，冰乙酸 (0.60 mg, 0.0098 mmol)，室溫反應3小時。向反應液中加水 (10 mL)，用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化，得到中間體I-36。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺: 628.4。

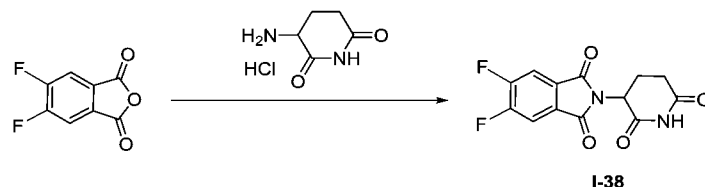
【0149】參考例37：中間體I-37的製備



【0150】在25 °C下，將中間體I-36 (25.00 mg, 0.040 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，加入三氟乙酸 (1 mL)。室溫反應3小時。將反應液濃縮得到中間體I-37的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

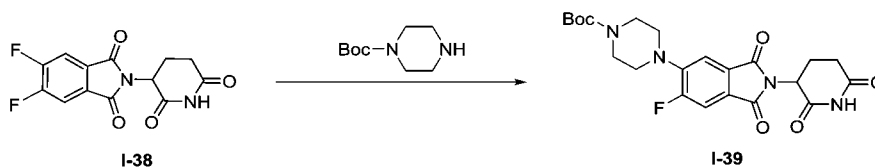
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 528.3。

【0151】參考例38：中間體I-38的製備



【0152】將4,5-二氟鄰苯二甲酸酐 (1.00 g, 5.43 mmol) 溶於冰乙酸 (20.0 mL) 中，在攪拌下依次加入醋酸鈉 (894 mg, 10.9 mmol) 和3-氨基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽 (894 mg, 5.43 mmol)。反應混合物在氬氣保護下在120 °C攪拌反應16小時。反應液冷卻至室溫，倒入水 (100 mL) 中，析出大量固體，抽濾，濾餅以水 (10.0 mL × 2) 洗，濾餅乾燥得到中間體I-38。

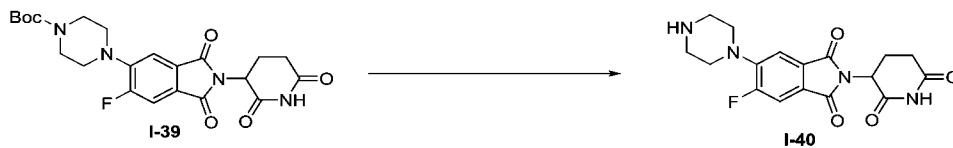
【0153】參考例39：中間體I-39的製備



【0154】將中間體I-38 (1.40 g, 4.76 mmol) 溶於無水二甲基亞砜 (20.0 mL)，依次加入二異丙基乙基胺 (1.23 g, 9.52 mmol) 和1-第三丁氧羰基哌啶 (887 mg, 4.76 mmol)。反應混合物在氬氣保護下在110 °C攪拌反應16小時。反應液冷卻至室溫，倒入水 (100 mL) 中，以乙酸乙酯 (50.0 mL × 3) 萃取。合併有機相，飽和食鹽水 (50.0 mL × 2) 洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-39。

LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 405.2.

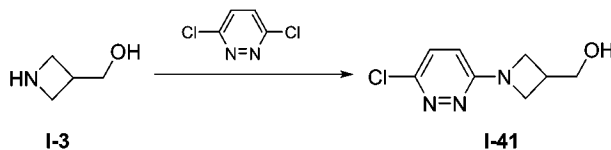
【0155】 參考例40：中間體I-40的製備



【0156】 將中間體I-39 (600 mg, 1.30 mmol) 溶於鹽酸二氧六環溶液 (25.0 mL) 中。反應混合物在氫氣保護下室溫攪拌反應1 小時。混合物減壓濃縮除去有機溶劑，殘餘物加入水 (100 mL) 中，以飽和碳酸氫鈉水溶液調節體系的pH至8.0。二氯甲烷 (50.0 mL × 3) 萃取，合併有機相，飽和食鹽水 (50.0 mL × 2) 洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到中間體I-40的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

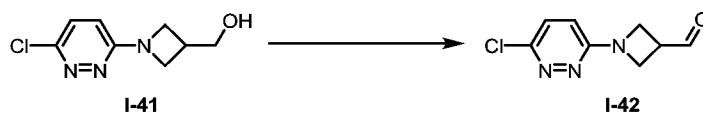
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 361.2。

【0157】 參考例41：中間體I-41的製備



【0158】 室溫下，將中間體I-3 (230.00 mg)，3, 6-二氯嗒 吡 (589.93 mg, 3.960 mmol) 和碳酸鉀 (1.09 g, 7.920 mmol) 懸浮於N,N-二甲基甲醯胺 (15.0 mL) 中。置於80°C 油浴中攪拌3小時。自然冷卻至室溫後，加水 (20.0 mL) 稀釋，乙酸乙酯 (20.0 mL × 3) 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-41。

【0159】 參考例42：中間體I-42的製備

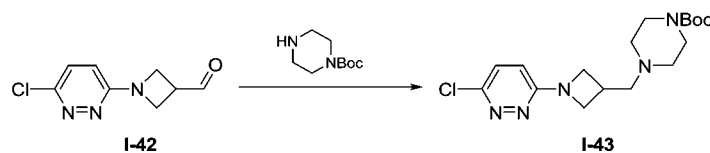


【0160】 -78°C 下，將草醯氯 (305.16 mg, 2.400 mmol) 溶於二氯甲烷 (10.0 mL) 後，緩慢滴加二甲基亞碲 (250.47mg, 3.210 mmol)，保持-78°C 下攪拌0.5小時。將中間體I-41 (160.00mg, 0.801 mmol) 溶於二氯甲烷 (5.0 mL)

後滴加到上述反應體系，保持-78℃繼續攪拌一小時。將三乙胺（486.61mg, 4.810 mmol）滴加到反應體系，攪拌0.5小時後自然升至室溫。加水（30.0 mL）稀釋，二氯甲烷（20.0 mL× 3）萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-42。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 197.8。

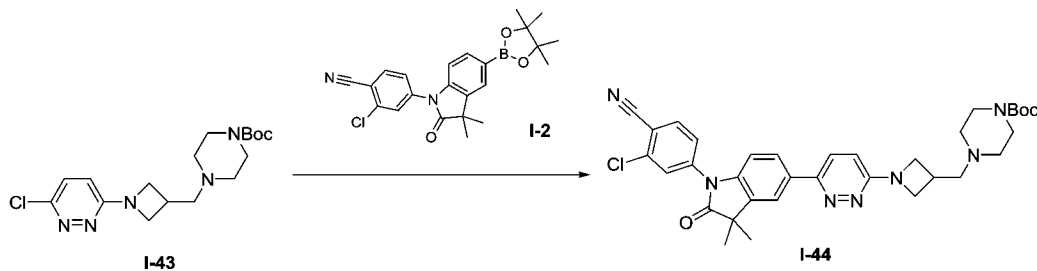
【0161】參考例43：中間體I-43的製備



【0162】室溫下，將中間體I-42（150.00mg, 0.76 mmol）和N-Boc哌啶（155.51mg, 0.83 mmol）溶於1,2-二氯乙烷（15.0 mL）後加入三乙鹽氧基硼氫化鈉（377.61 mg, 1.60 mmol）。反應液室溫攪拌3小時。加水（30.0 mL），二氯甲烷（30.0 mL× 3）萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-43。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 368.3。

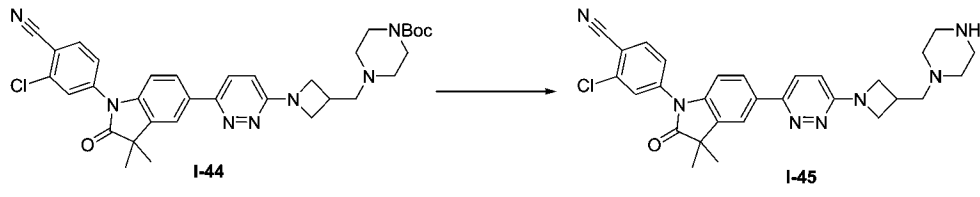
【0163】參考例44：中間體I-44的製備



【0164】在氮氣保護下，將中間體I-43（50.00 mg, 0.136 mmol），I-2（68.94 mg, 0.163 mmol），[1,1"-雙(二-苯基膦基)二茂鐵]氯化鈹(II)（9.93 mg, 0.014 mmol），碳酸鉀（46.96 mg, 0.340 mmol）懸浮於1,4-二氧六環/水（4.0 mL/1.0 mL）中。置於80℃油浴中攪拌3小時。冷卻至室溫後抽濾除去不溶物，濾液濃縮得到殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-44。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 628.4 。

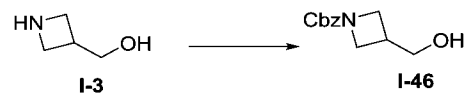
【0165】參考例45：中間體I-45的製備



【0166】在室溫下，將中間體I-44（60.00 mg, 0.096 mmol）溶於二氯甲烷（2.0 mL）中，加入三氟乙酸（1.0 mL）。反應液在室溫下攪拌1小時，將反應液濃縮，得到中間體I-45的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

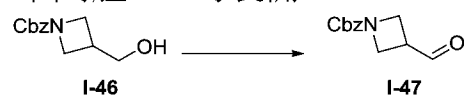
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 528.3 。

【0167】參考例46：中間體I-46的製備



【0168】在室溫下，將中間體I-3（694.00 mg）溶在二氯甲烷（10 mL）中，依次加入三乙胺（2.42 g, 23.90 mmol），氯甲酸苄酯（1.36 g, 7.97mmol），室溫攪拌過夜。將反應液倒入水中（50 mL），用二氯甲烷（20 mL×3）萃取。有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得到殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-46。

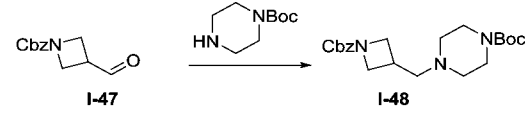
【0169】參考例47：中間體I-47的製備



【0170】將草醯氯（773.60 mg, 6.10 mmol）溶於二氯甲烷（5 mL）中，-60℃氮氣保護下，加入無水二甲基亞碲（2.16g, 27.71 mmol）並攪拌半個小時。加入中間體I-46（1.23 g, 5.54 mmol）的二氯甲烷（5mL）溶液，並將反應液於-60℃攪拌半個小時。加入三乙胺（2.80g, 27.71 mmol），滴加完成後將反應溫度緩慢升至室溫，將反應液倒入水（50 mL）中，用乙酸乙酯（20

mL×3) 萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得到中間體I-47的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

【0171】參考例48：中間體I-48的製備



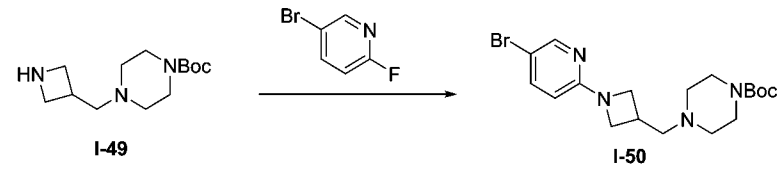
【0172】在室溫下，將中間體I-47 (1.25 g)，N-Boc哌啶 (1.58 g, 8.55 mmol) 溶於二氯乙烷 (15 mL) 中，加入乙酸 (684.77 mg, 11.40 mmol) 和三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.81 g, 8.55 mmol)。反應液室溫攪拌過夜，將反應液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液 (30 mL) 中，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有機層合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得到殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-48。

【0173】參考例49：中間體I-49的製備



【0174】在室溫下，將中間體I-48 (1.70 g, 4.36 mmol) 溶於甲醇 (20 mL) 中，然後加入鈀碳 (500 mg，質量分數10%)。反應液於氫氣氛圍下，室溫攪拌過夜。將反應液過濾，濾液濃縮得到中間體I-49的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

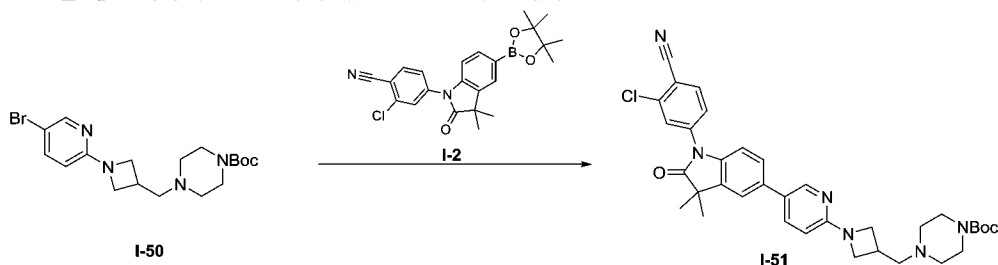
【0175】參考例50：中間體I-50的製備



【0176】在室溫下，將中間體I-49 (100.00 mg)，2-氟-5-溴吡啶 (103.38 mg, 0.59 mmol) 溶於N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，加入碳酸鉀 (162.36 mg, 1.17 mmol)。反應液於氮氣保護下80℃加熱攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫，倒入水 (50 mL) 中，然後用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。有機相合併，無

水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-50。

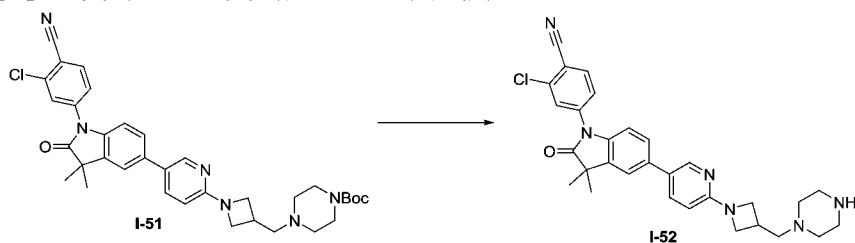
【0177】參考例51：中間體I-51的製備



【0178】在室溫下，將中間體I-50（110.00 mg, 0.27 mmol），I-2（112.76 mg, 0.27 mmol）溶於二氧六環和水中（5 mL/2 mL）中，加入1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈾（19.74 mg, 0.027 mmol）和碳酸鉀（111.78 mg, 0.81 mmol）。反應液在氮氣保護下80℃攪拌兩小時。將反應液冷卻至室溫，倒入水（50 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-51。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 627.4。

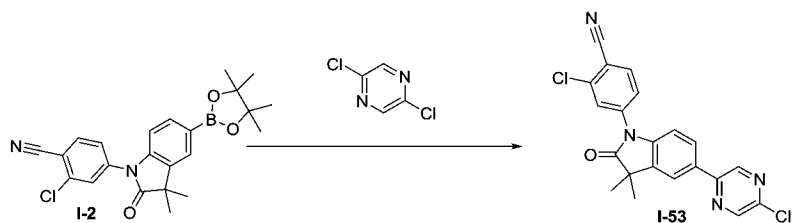
【0179】參考例52：中間體I-52的製備



【0180】在室溫下，將中間體I-51（100 mg, 0.159 mmol）溶於氯化氫的乙酸乙酯溶液（3 M, 8 mL）中。反應液在室溫下攪拌2小時，將反應液濃縮，得到中間體I-52的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

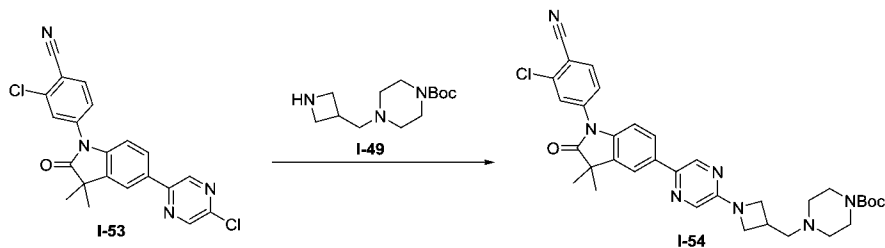
LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 527.3。

【0181】參考例53：中間體I-53的製備



【0182】在室溫下，將中間體I-2（75.00 mg, 0.18 mmol），2，5-二氯吡啶（52.86 mg, 0.35 mmol）溶於四氫呋喃和水中（5 mL/2 mL）中，加入四三苯基磷鈣（20.50 mg, 0.018 mmol）和碳酸鉀（73.56 mg, 0.53 mmol）。將反應液於氮氣保護下，80°C攪拌兩個小時。將反應液冷卻至室溫後倒入水（50 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-53。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 441.2。

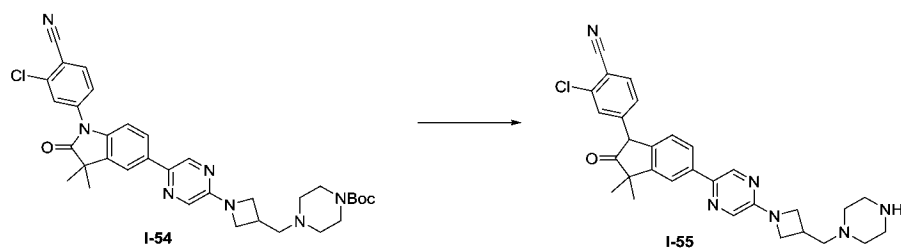
【0183】參考例54：中間體I-54的製備



【0184】在室溫下，將中間體I-53（70.00 mg, 0.17 mmol），I-49（52.41 mg, 0.21 mmol）溶於N,N-二甲基甲醯胺（5 mL）中。加入碳酸鉀（70.91 mg, 0.51 mmol）。將反應液於氮氣保護下，80°C攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫後，倒入水中（50 mL），然後用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-54。

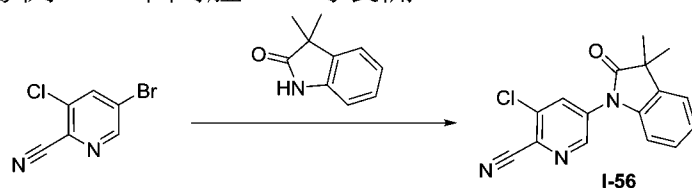
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 628.4。

【0185】參考例55：中間體I-55的製備



【0186】在室溫下，將中間體I-54（60.00 mg, 0.096 mmol）溶在二氯甲烷（3 mL）中，加入1 mL的三氟乙酸。室溫攪拌一個小時後，得到中間體I-55的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

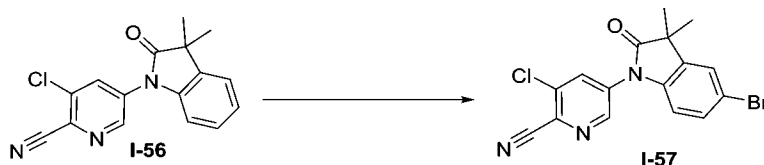
【0187】參考例56：中間體I-56的製備



【0188】將5-溴-3-氯吡啶-2-甲腈（2.00 g, 9.20 mmol）溶於N-甲基吡咯烷酮（80.0 mL）中，依次加入中間體3,3-二甲基二氫吲哚-2-酮（1.48 g, 9.20 mol），碘化亞銅（350 mg, 1.84 mol），N¹,N²-二甲基-1，2-環己二胺（523 mg, 3.68 mmol）和無水乙酸鉀（2.71 g, 27.6 mmol）。反應液在氬氣保護下，100 °C攪拌16 小時。反應液降溫至室溫，經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-56。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 298.1。

【0189】參考例57：中間體I-57的製備

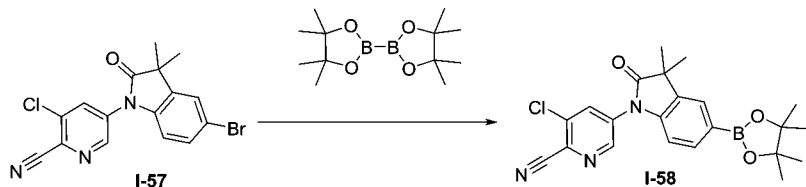


【0190】將中間體I-56（1.35 g, 4.53 mmol）溶於冰乙酸（20.0 mL）中，體系降溫至0 °C，加入無水乙酸鈉（446 mg, 5.44 mmol），滴加溴素（796 mg, 4.98 mmol）的冰乙酸（10.0 mL）的溶液。滴加完畢，反應體系氬氣保護，室溫下攪拌16小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液調節體系的pH值到8.0。以乙酸乙

酯 (30.0 mL × 3) 萃取產品，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮除去有機溶劑得到中間體I-57的粗產物。該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 376.0。

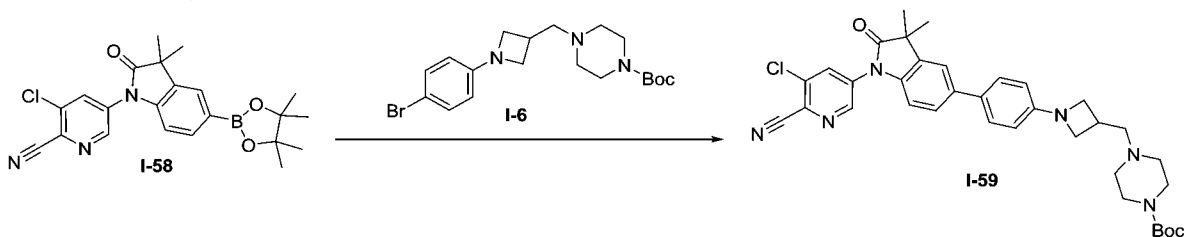
【0191】參考例58：中間體I-58的製備



【0192】將中間體I-57 (600 mg, 1.59 mmol) 溶於無水二氧六環 (100 mL) 中，依次加入聯硼酸頻那醇酯 (485 mg, 1.91 mmol)，無水乙酸鉀 (312 mg, 3.18 mmol)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈾 (23.3 mg, 0.032 mmol)。反應體系氬氣保護，90℃攪拌3 小時。混合物減壓濃縮除去溶劑得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-58。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 424.2。

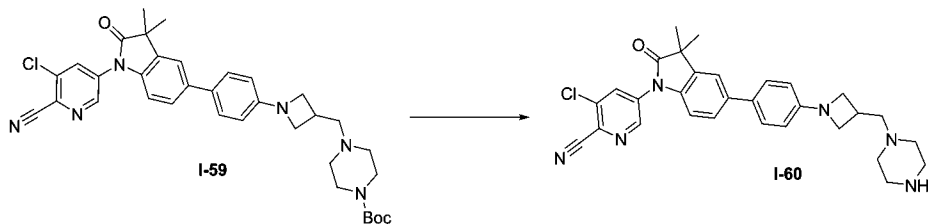
【0193】參考例59：中間體I-59的製備



【0194】將中間體I-6 (150 mg, 0.366 mmol) 溶於無水二氧六環和水 (15 mL / 5 mL) 的混合溶劑中，依次加入中間體I-58 (186 mg, 0.439 mmol)，無水磷酸鉀 (233 mg, 1.10 mmol)，[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯合鈾(II) (4.77 mg, 0.00732 mmol)。反應體系氬氣保護，100℃攪拌反應3 小時。混合物減壓濃縮除去溶劑得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-59。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 627.3。

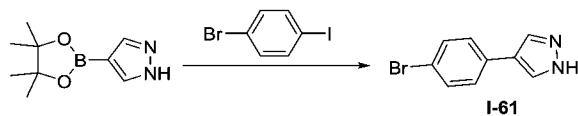
【0195】參考例60：中間體I-60的制备



【0196】將中間體I-59 (110 mg, 0.175 mmol) 溶於無水二氯甲烷 (2.00 mL) 中，加入三氟乙酸 (0.60 mL)，反應體系氬氣保護，室溫攪拌1小時。混合物減壓濃縮除去溶劑得到殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-60。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 527.2。

【0197】參考例61：中間體I-61的製備



【0198】將4-吡唑硼酸頻哪醇酯 (2.00 g, 10.3 mmol)，對溴碘苯 (4.39 g, 15.5 mmol)，磷酸鉀 (4.37 g, 20.6 mmol) 和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣 (377 mg, 0.52 mmol) 混合於*N,N*-二甲基甲醯胺 (20 mL) 和水 (4 mL) 中。反應混合物在室溫下置換氬氣三次後，反應在氬氣保護下90 °C攪拌反應4小時。將混合物冷卻至室溫，倒入水 (200 mL) 中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合併有機相，飽和食鹽水 (50 mL) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-61。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 223.2。

【0199】參考例62：中間體I-62製備

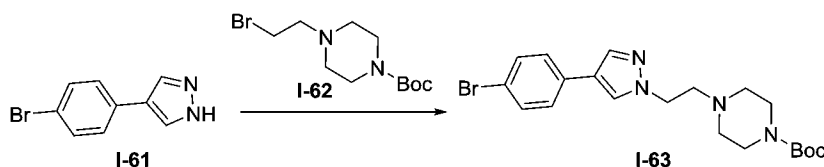


【0200】室溫下，將4-(2-羥乙基)吡啶-1-羧酸第三丁酯 (2 g, 8.68 mmol) 和四溴化碳 (3.15 g, 9.50 mmol) 加入到無水二氯甲烷 (20 mL) 中，再加入三苯基磷 (2.51 g, 9.57 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液。將反應體系在室溫，氮氣保護下攪拌過夜。減壓除去有機溶劑得殘留物，殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-62。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 293.1。

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

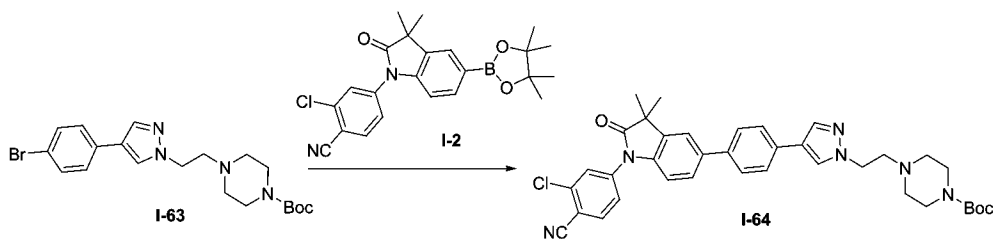
【0201】參考例63：中間體I-63製備



【0202】將中間體I-61 (270 mg, 1.21 mmol) 溶於*N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中，0℃下往混合物中加入鈉氫 (72.8 mg, 1.82 mmol, 60%純度在礦物油中)，反應混合物在室溫下攪拌反應半小時後，室溫滴加中間體I-62 (355 mg, 1.21 mmol) 的*N,N*-二甲基甲醯胺 (2 mL) 溶液。反應混合物在室溫下攪拌反應過夜。將混合物倒入飽和的氯化銨溶液 (50 mL)，乙酸乙酯萃取 (15 mL $\times$ 3)，合併有機相，飽和食鹽水 (30 mL) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮得得到中間體I-63的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

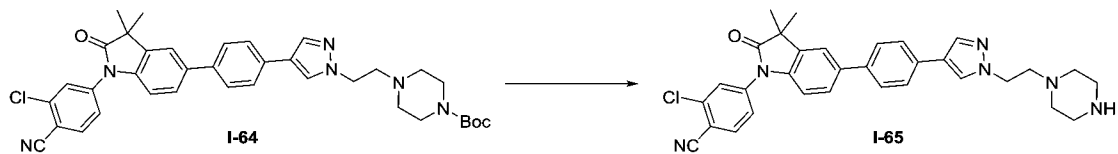
LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 435.1。

【0203】參考例64：中間體I-64製備



【0204】將中間體I-63（200 mg），中間體I-2（233 mg, 0.551 mmol），磷酸鉀（195 mg, 0.918 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣（16.8 mg, 0.0230 mmol）混合於*N,N*-二甲基甲醯胺（10 mL）和水（2 mL）中。反應混合物在室溫下置換氬氣三次後，在氬氣保護下100 °C攪拌反應2小時。將混合物冷卻至室溫，倒入水（100 mL）中，用乙酸乙酯萃取（20 mL × 3），合併有機相，飽和食鹽水（30 mL）洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-64。LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 651.2。

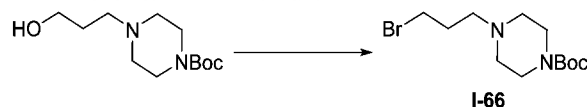
【0205】參考例65：中間體I-65製備



【0206】將中間體I-64（200 mg）溶於二氯甲烷（2 mL）中，攪拌下往溶液中室溫滴加氯化氫二氧六環溶液（4 M, 1 mL）。反應混合物在室溫下攪拌反應半小時。混合物減壓下除去溶劑。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-65。

【0207】LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 551.3。

【0208】參考例66：中間體I-66製備

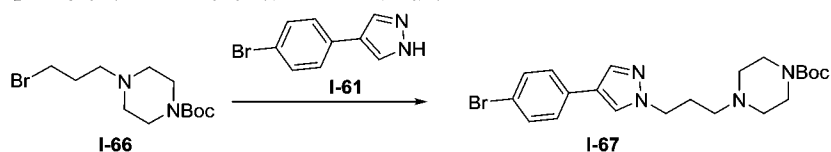


【0209】將1-第三丁氧羰基-4-(3-羥基丙烷)吡啶（2.00 g, 8.19 mmol）和四溴化碳（2.99 g, 9.01 mmol）混合於四氫呋喃（60 mL）中，置換氬氣後，

在0 °C下滴加三苯基膦（2.36 g, 9.01 mmol）的四氫呋喃（10 mL）溶液，反應混合物在室溫氬氣氛圍下攪拌反應過夜。將混合物減壓除去溶劑。殘留物經矽膠色譜法分離純化得到中間體I-66。

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

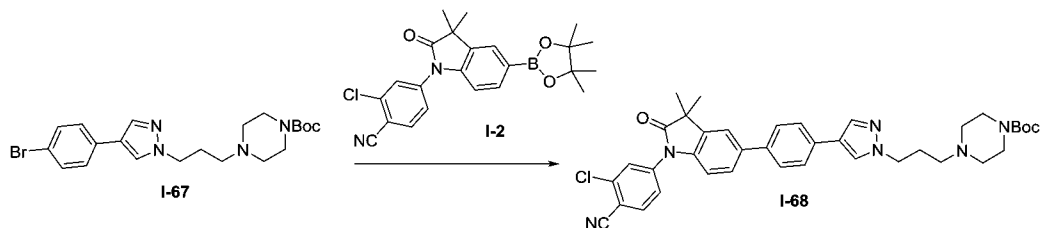
【0210】參考例67：中間體I-67製備



【0211】將中間體I-61（200 mg, 0.897 mmol）溶於*N,N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中，0°C下往混合物中分批加入鈉氫（54.0 mg, 1.35 mmol, 60%純度在礦物油中），反應混合物在室溫下攪拌反應半小時後，室溫滴加中間體I-66（276 mg, 0.897 mmol）的*N,N*-二甲基甲醯胺（1 mL）溶液。反應混合物在室溫下攪拌反應2小時。將混合物倒入飽和的氯化銨溶液（50 mL），乙酸乙酯萃取（15 mL $\times$ 3），合併有機相，飽和食鹽水（30 mL）洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液減壓濃縮除得到中間體I-67的粗產物，該粗產物未經純化直接用於下一步反應。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2。

【0212】參考例68：中間體I-68製備



【0213】將中間體I-67（200 mg），中間體I-2（226 mg, 0.53 mmol），磷酸鉀（189 mg, 0.89 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣（16.3 mg,

0.023 mmol) 混合於*N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中。室溫下置換氬氣三次後，反應混合物在氬氣保護下100 °C攪拌反應2小時。將混合物冷卻至室溫，倒入飽和食鹽水 (50 mL) 中，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-68。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 665.3。

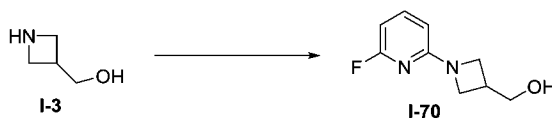
【0214】參考例69：中間體I-69製備



【0215】將中間體I-68 (130 mg, 0.195 mmol) 溶於二氯甲烷 (1 mL) 中，往溶液中室溫滴加氯化氫甲醇溶液 (3 M, 2.5 mL)。反應混合物在室溫下攪拌反應1小時。減壓除去溶劑。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-69。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 565.3。

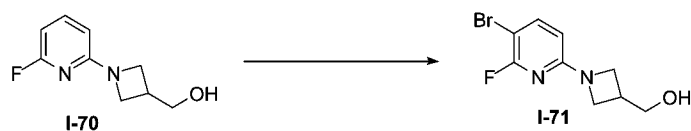
【0216】參考例70：中間體I-70製備



【0217】在25°C下，將中間體I-3 (3.00 g) 溶於*N,N*-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中，依次加入碳酸鉀 (6.64 g, 48.07 mmol)，2,6-二氟吡啶 (2.21 g, 19.23 mmol)，85°C攪拌反應16小時。加水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-70。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 183.2。

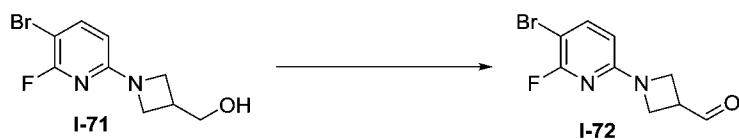
【0218】參考例71：中間體I-71製備



【0219】在25℃下，將中間體I-70（1.90 g, 10.43 mmol）溶於二氯甲烷（50 mL）中，冷卻到0℃，加入N-溴代丁二醯亞胺（1.86 g, 10.43 mmol），0℃反應10分鐘。加水（50 mL），用二氯甲烷（50 mL × 3）萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水（50 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-71。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.12 – 4.04(m, 2H), 3.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 1H).

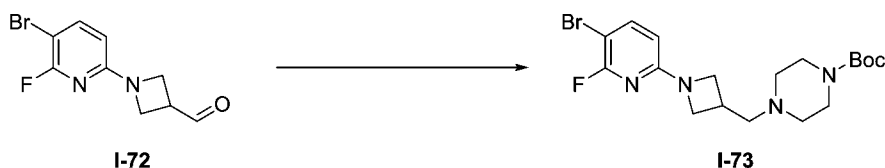
【0220】參考例72：中間體I-72製備



【0221】在25℃下，將草醯氯（855.55 mg, 6.74 mmol）溶於二氯甲烷（50 mL）中，冷卻到-60℃，加入二甲亞砷（1.09 g, 13.90 mmol），-60℃反應0.5小時。加入中間體I-71（1.10 g, 4.21 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液。-60℃反應0.5小時。加入三乙胺（2.13 g, 21.07 mmol），-60℃反應0.5小時，室溫反應0.5小時。加水（50 mL），用二氯甲烷（50 mL × 3）萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水（50 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-72。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺259.0。

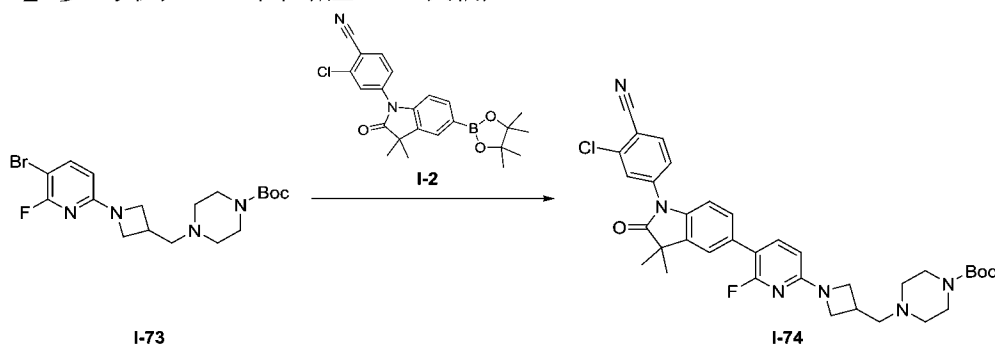
【0222】參考例73：中間體I-73製備



【0223】在25℃下，將中間體I-72(1.00 g, 3.86 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，依次加入1-Boc-哌啶(1.08 g, 5.79 mmol)，三乙醯氧基硼氫化鈉(1.64 g, 7.72 mmol)，冰乙酸(23.42 mg, 0.39 mmol)，室溫反應3小時。加水(20 mL)，用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-73。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 429.2。

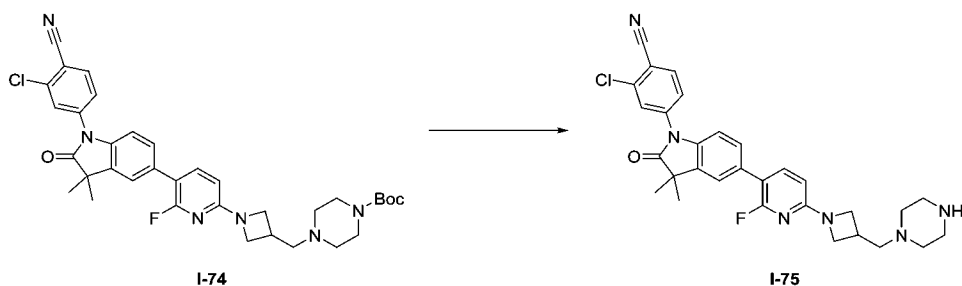
【0224】參考例74：中間體I-74製備



【0225】在25℃下，將中間體I-73(150.00 mg, 0.35 mmol)溶於二氧六環(8 mL)和水(2 mL)中，依次加入碳酸鉀(144.86 mg, 1.05 mmol)，中間體I-2(177.23 mg, 0.42 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(50.52 mg, 0.070 mmol)，置換氮氣三次，氮氣氣球氛圍下80℃反應2小時。加水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-74。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 645.4。

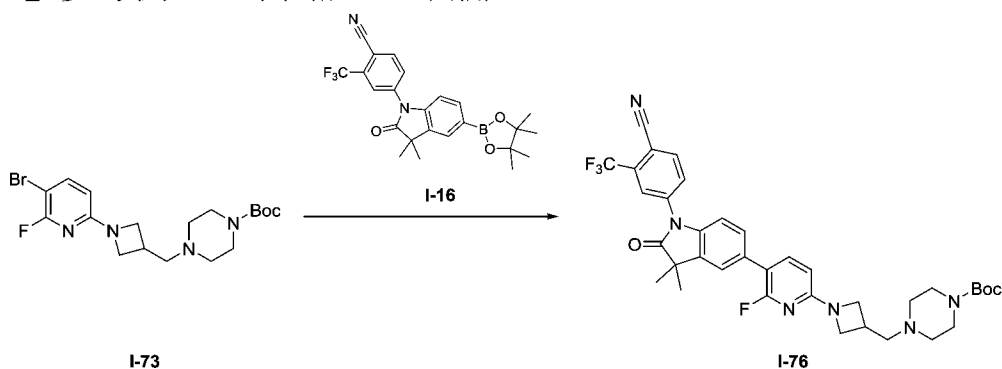
【0226】參考例75：中間體I-75製備



【0227】在25℃下，將中間體I-74（120.00 mg, 0.19 mmol）溶於二氯甲烷（4 mL），加入三氟乙酸（2 mL）。室溫反應3小時。減壓濃縮乾得粗品中間體I-75，直接投入下步反應。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 545.3。

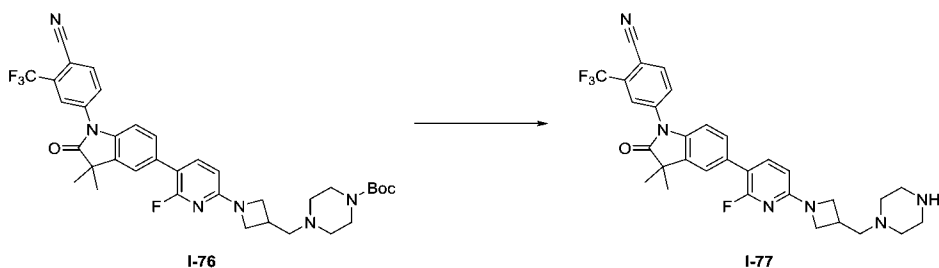
【0228】參考例76：中間體I-76製備



【0229】在25℃下，將中間體I-73（100.00 mg, 0.23 mmol）溶於二氧六環（8 mL）和水（2 mL），依次加入碳酸鉀（96.74 mg, 0.70 mmol），中間體I-16（127.53 mg, 0.28 mmol），[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹（33.92 mg, 0.047 mmol），置換氮氣三次，氮氣氣球氛圍下80℃反應2小時。加水（10 mL），用乙酸乙酯（10 mL × 3）萃取。合併有機相，有機相用飽和食鹽水（10 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾得殘留物。殘留物經色譜法分離純化得到中間體I-76。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 679.4。

【0230】參考例77：中間體I-77製備

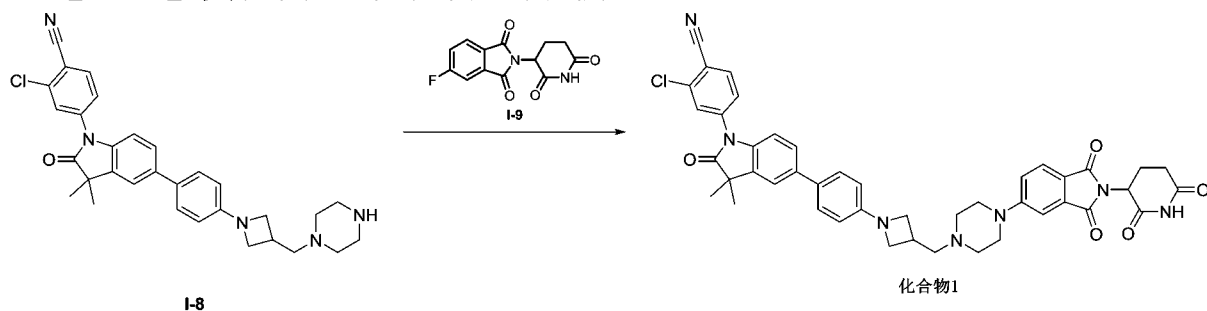


【0231】在25℃下，將中間體I-76（110.00 mg, 0.16 mmol）溶於二氯甲烷（4 mL）中，加入三氟乙酸（2 mL）。室溫反應3小時。減壓濃縮乾得粗品中間體I-77，直接投入下步反應。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 579.3。

【0232】實施例的製備：

【0233】實施例1：化合物1的製備



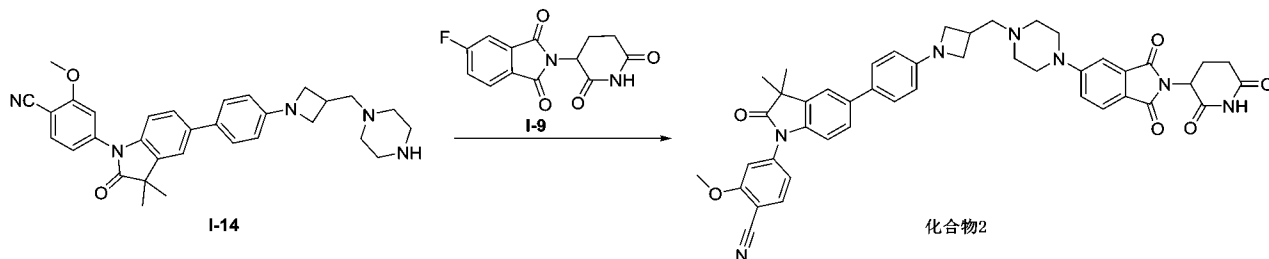
【0234】在25℃下，將中間體I-8（650.00 mg, 1.24 mmol）溶於二甲亞砜（8 mL）中，依次加入中間體I-9（408.81 mg, 1.48 mmol），N,N-二異丙基乙胺（480.81 mg, 3.72 mmol），將反應液於120℃攪拌16小時。反應液冷卻至室溫，經色譜法分離純化得到目標化合物1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ ：782.3。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.01 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz,

2H), 3.38 (s, 4H), 2.92 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.51 (t, $J = 11.7$ Hz, 6H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.39 (s, 6H).

【0235】 實施例2：化合物2的製備

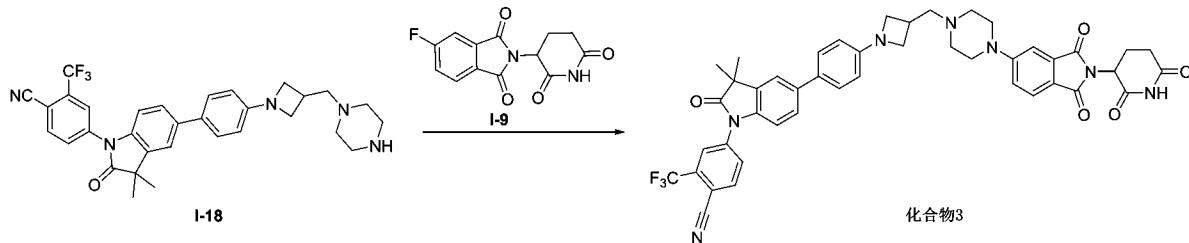


【0236】將中間體I-14 (140 mg) 溶於DMSO (8 mL) 中，依次加入中間體I-9 (74 mg, 0.27 mmol) 和二異丙基乙基胺 (103 mg, 0.80 mmol)。反應液在110 °C下攪拌16小時。反應液降至室溫後過濾，濾液經製備HPLC (含甲酸) 純化得到化合物2。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 778.4.

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

【0237】 實施例3：化合物3的製備



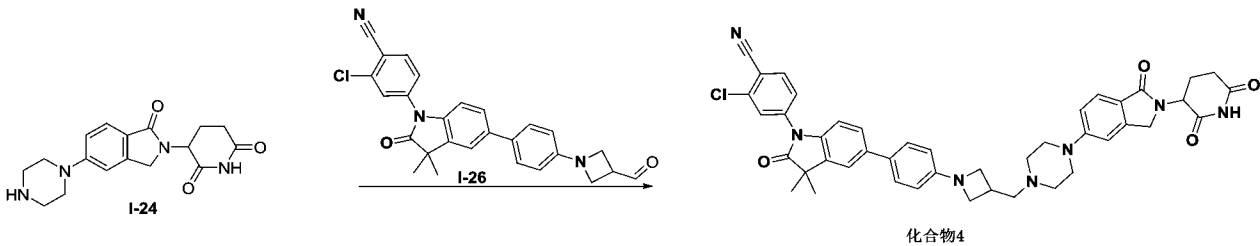
【0238】 將中間體I-18 (80 mg) 溶於N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中，依次加入中間體I-9 (50 mg, 0.181 mmol) 和N,N-二異丙基乙胺 (90 mg, 0.697

mmol)。反應液在110 °C下攪拌16小時。反應液降至室溫後過濾，濾液再經過製備HPLC(含甲酸)純化得到化合物3。

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

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

【0239】實施例4：化合物4的製備

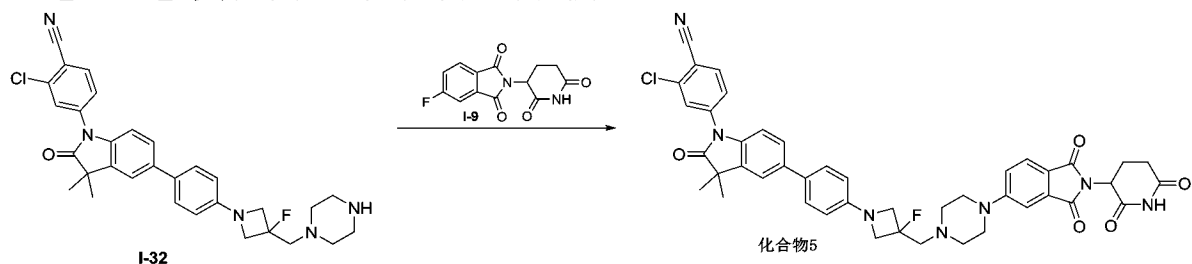


【0240】將中間體I-24 (70.0 mg, 0.213 mmol) 溶於二氯甲烷/甲醇 (20 mL, 體積比10:1) 中，依次加入中間體I-26 (97.1 mg, 0.213 mmol)，乙酸鈉 (26.0 mg, 0.317 mmol) 和三乙醯氧基硼氫化鈉 (68.0mg, 0.321 mmol)。反應混合在室溫攪拌反應1小時。反應液過濾，濾液經製備HPLC (含甲酸) 分離純化得到化合物4。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 768.2。

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

【0241】實施例5：化合物5的製備

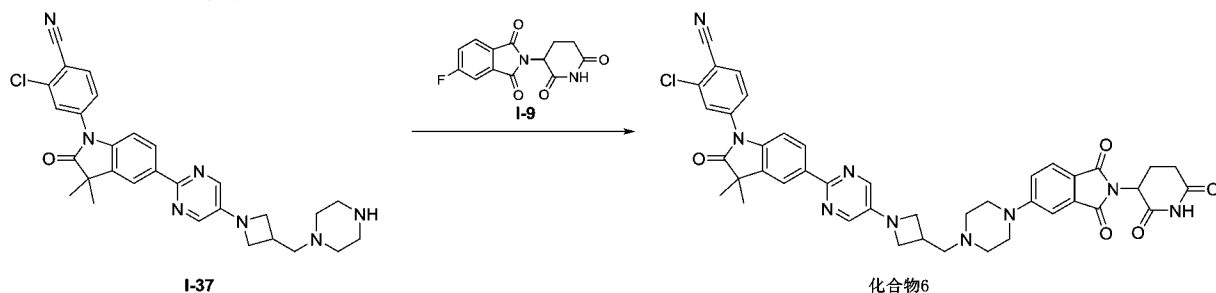


【0242】將中間體I-32 (38 mg), I-9 (25 mg, 0.090 mmol) 和二異丙基乙基胺 (100 μ L) 溶於二甲基亞砜 (3 mL) 中，將反應液於氮氣保護下，130 $^{\circ}$ C 攪拌過夜。將反應液冷卻至室溫，使用製備HPLC (含甲酸) 得到化合物 5。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 800.4 ◦

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

【0243】 實施例6：化合物6的製備

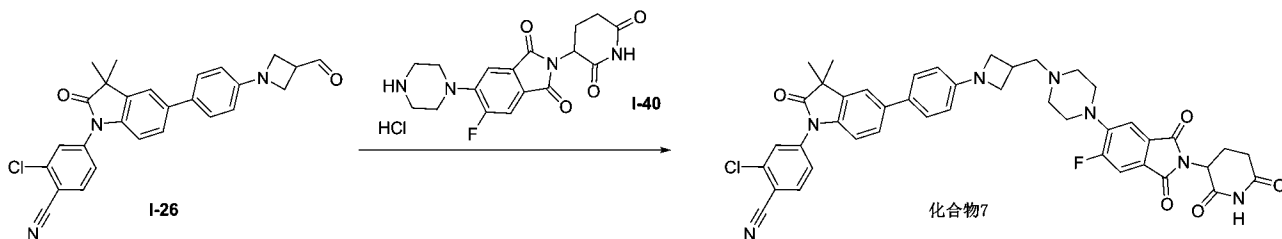


【0244】在25 °C下，將中間體I-37 (25.00 mg) 溶於二甲亞砜 (2 mL) 中，依次加入中間體I-9 (13.26 mg, 0.048 mmol)，N,N-二異丙基乙胺 (25.85 mg, 0.20 mmol)，將反應液於120 °C攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，使用製備HPLC (含甲酸) 得到化合物6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 784.4。

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

【0245】實施例7：化合物7的製備

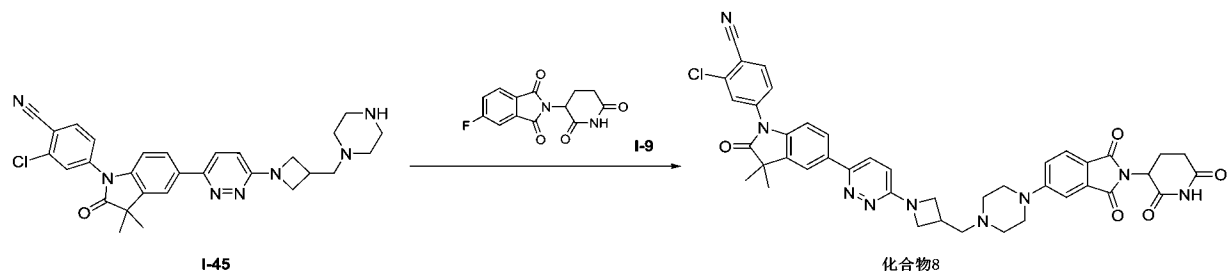


【0246】將中間體I-26 (80.0 mg, 0.175 mmol) 溶於甲醇 (10 mL) 中，依次加入中間體I-40 (69.4 mg, 0.175 mmol)，醋酸鈉 (28.7 mg, 0.350 mmol) 和醋酸硼氫化鈉 (37.1 mg, 0.175 mmol)。反應液在室溫下攪拌3小時。反應液經減壓濃縮的到殘留物，經製備HPLC (甲酸) 純化得到化合物7。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 800.1。

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

【0247】實施例8：化合物8的製備

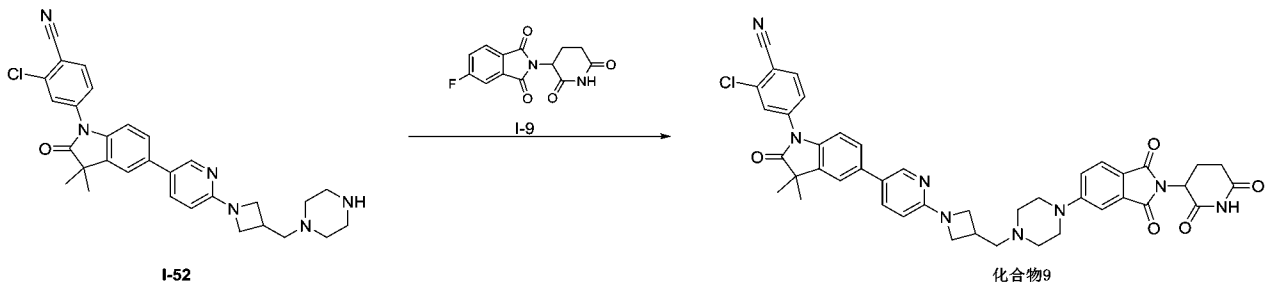


【0248】在室溫下，將中間體I-45（50.00 mg），I-9（31.39 mg, 0.114 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（122.38 mg, 0.947 mmol）溶於二甲基亞碲（3.0 mL）中。反應混合物在110℃油浴中攪拌反應16小時。自然冷卻至室溫後經製備分離純化得到化合物8。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺：784.4。

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

【0249】實施例9：化合物9的製備

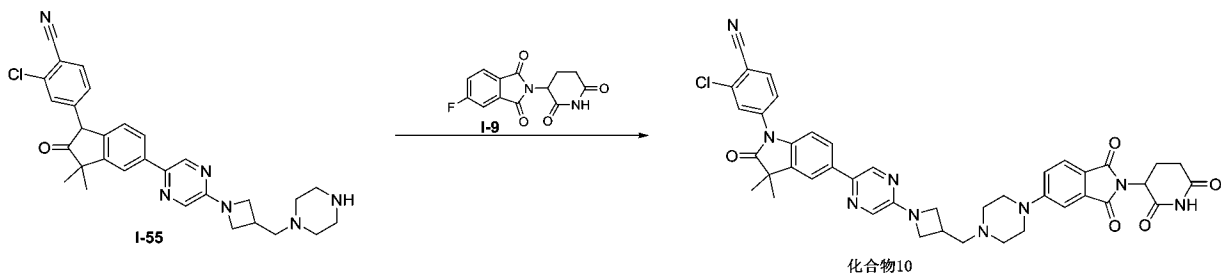


【0250】將中間體I-52（90 mg）、中間體I-9（58.59 mg, 0.212 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（233.72 μL, 1.41 mmol）溶解於二甲亞碲（2 mL）中，反應液在110℃攪拌16小時。減壓除去大部分N,N-二異丙基乙胺，殘留物經製備-HPLC分離得到化合物9。

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 783.4。

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

【0251】實施例10：化合物10的製備

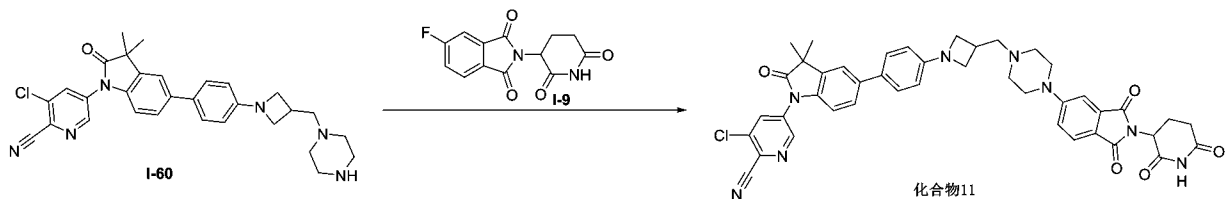


【0252】在室溫下，將中間體I-55 (50.00 mg) 溶在二甲基亞砜 (2 mL) 中，加入N,N-二異丙基乙胺 (1mL) 和中間體I-9 (52.31 mg, 0.19 mmol)。反應液在氮氣保護下，130℃攪拌過夜。減壓出去大部分N,N-二異丙基乙胺，殘留物經製備-HPLC分離得到化合物10。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 784.4。

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

【0253】實施例11：化合物11的製備

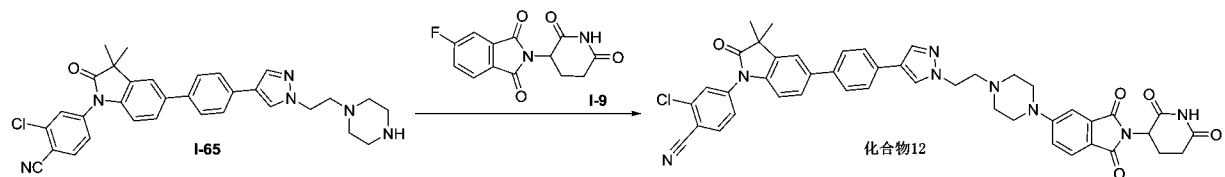


【0254】將中間體I-60 (110 mg) 溶於DMSO (5.00 mL) 中，依次加入中間體I-9 (61.9 mg, 0.22 mmol)，二異丙基乙基胺 (88.9 mg, 0.69 mmol)。反應體系氬氣保護，110 °C 攪拌反應2小時。反應混合物經製備HPLC (含甲酸) 分離純化得到化合物11。

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.07 (dd, $J = 12.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 4H), 3.06 – 2.79 (m, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 4H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.48 (s, 6H).

【0255】實施例12：化合物12的製備

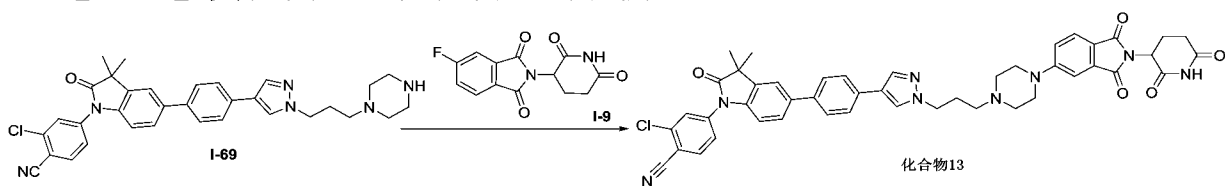


【0256】將中間體I-65 (70.0 mg, 0.127 mmol)，中間體I-9 (42.0 mg, 0.152 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙基胺 (32.8 mg, 0.254 mmol) 溶於二甲基亞砷 (1.5 mL) 中，反應液在80 °C 攪拌反應4小時。將反應液冷至30 °C 後經製備HPLC (含甲酸) 得到化合物12。

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 6H), 2.89 – 2.79 (m, 3H), 2.63 – 2.57 (m, 4H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.48 (s, 6H)。

【0257】實施例13：化合物13的製備

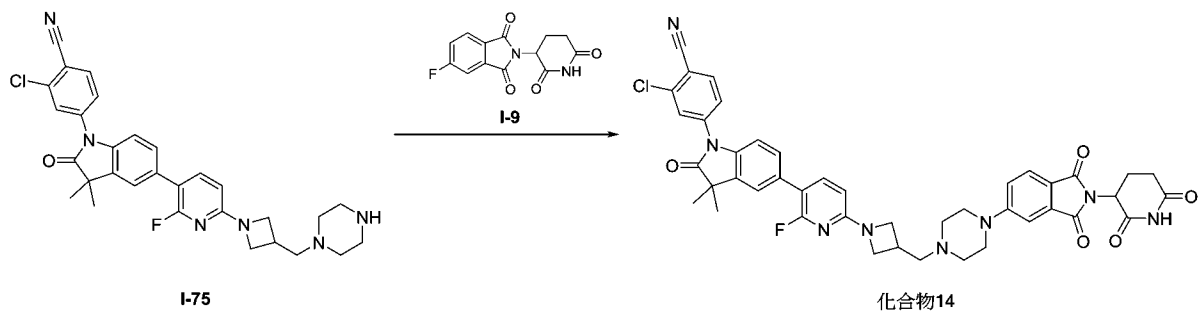


【0258】將中間體I-69 (90.0 mg, 0.159 mmol)，中間體I-9 (52.8 mg, 0.191 mmol) 和 *N,N*-二異丙基乙胺 (103 mg, 0.795 mmol) 溶於二甲基亞砜 (2 mL) 中，反應液在 80 °C 攪拌反應 4 小時。將反應液冷至 20 °C，過濾，濾液送製備 HPLC (含甲酸) 得到化合物 13。

LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 821.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.45 (s, 8H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 3H), 1.48 (s, 6H)。

【0259】實施例14：化合物14的製備

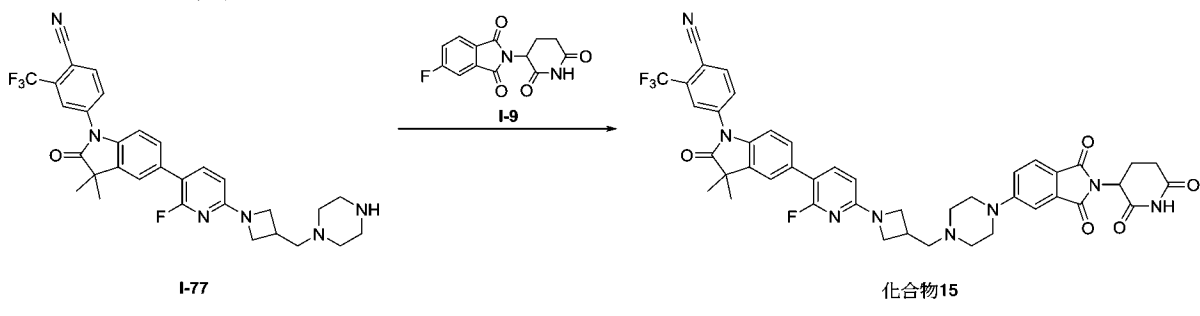


【0260】在25℃下，將中間體I-75（120.00 mg）溶於二甲亞砜（2 mL）中，依次加入中間體I-9（63.53 mg, 0.23 mmol），N,N-二異丙基乙胺（122.79 mg, 0.95 mmol），120 °C反應16小時。將反應液冷至20 °C，直接送製備HPLC（含甲酸）得到化合物14。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺801.4.

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

【0261】實施例15：化合物15的製備



【0262】在25℃下，將中間體I-77（110.00 mg）溶於二甲亞砜（2 mL）中，依次加入中間體I-9（52.48 mg, 0.19 mmol），N,N-二異丙基乙胺（103.40 mg,

0.80mmol)，120 °C 攪拌反應16小時。將反應液冷至20 °C，直接送製備HPLC（含甲酸）得到化合物15。

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

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

【0263】實驗例1：雄激素受體In-Cell-Western測定

【0264】該測定在Lncap細胞中對化合物性能進行了評估。根據下述測定步驟，通過In-Cell-Western 對胞內的雄激素受體進行測定。

【0265】在poly-D-Lysin預處理的96孔板細胞培養板（Corning 3599）中，將Lncap細胞以100 μL /孔體積，以30,000個細胞/孔接種在Lncap細胞測定培養基中 [含酚紅的DMEM (Gibco目錄號：11995065)；胎牛血清FBS (Gibco 目錄號：10099141C)]。將細胞培養至少兩天。

【0266】1. 首先使用化合物處理細胞。使用DMSO和細胞培養基將化合物進行梯度稀釋，使得細胞培養板中所含DMSO稀釋到0.5%-根據下述方案使用聚丙烯平板：

【0267】(1)(i) 在DMSO中製備200 $\times$ 儲備液平板；(ii)將10 mM 儲備液用DMSO進行1：4稀釋(10 μL 儲備液+40 μL DMSO)= 2000 μM 進入第2行；(iii) 從第2行至第9行進行1：4(10 μL protac+40 μL DMSO)梯度稀釋，保留第1行用於2000 μM 參考化合物，第10行用於DMSO。(iv)共8個濃度（在該200 $\times$

第 70 頁，共 79 頁(發明說明書)

平板上的終濃度為2000 μM , 400 μM , 80 μM 等)。 (2) (i)在培養基中製備3 $\times$ 儲備液。(ii)將3 μL 200 $\times$ 儲備液轉移至197 μL 培養基中(使用12通道移液管, 從第1行至10行), 即3 $\times$ 儲備液平板。(iii) 混合均勻該儲備液平板。(3) (i) 將Vcap細胞的培養基進行更換新鮮培養基, 100 μL 體積培養基。(ii)將混合均勻的3 $\times$ 儲備液轉移至細胞培養板中(使用12通道移液管, 從第1行至10行, 轉移50 μL 儲備液)。(iii)細胞培養24小時。

【0268】2.檢測化合物處理後細胞內雄激素受體的表達水平, 根據下述方法進行測定。

【0269】(1)(i)在細胞培養板中加入等體積8%多聚甲醛, 進行細胞固定。棄掉細胞板中固定液, 並用PBS清洗三遍。(ii)製備Triton溶液(將儲備液稀進行1:1000稀釋)。棄掉細胞板中溶液, 每孔加入200 μL 體積Triton稀釋液。(iii)製備2 $\times$ blocking溶液(10 $\times$ blocking儲備液進行1:4稀釋)。棄掉細胞板中溶液, 每孔加入100 μL 體積2 $\times$ blocking溶液。(iv)製備一抗溶液(Androgen receptor Rabbit mAb, Cell Signaling Technology目錄號: 5153; 1:1000稀釋)。棄掉細胞板中溶液, 每孔加入100 μL 體積一抗稀釋液, 4度孵育過夜。(v) 棄掉一抗溶液, 使用1 $\times$ Wash buffer對細胞板進行清洗。(vi)製備二抗溶液(Goat anti Rabbit IgG (H+L) Secondary Antibody, HRP, Thermo 目錄號: 31460 ; 1:5000稀釋), 每孔加入100 μL 體積二抗稀釋液進行孵育。(vii)棄掉細胞板中二抗溶液, 使用1 $\times$ Wash buffer對細胞板進行清洗。(viii)製備TMB顯色液(BD 目錄號: 550534), 每孔加入100 μL 體積顯色液。(ix) 每孔加入50 μL 體積stop 溶液(BD目錄號: 550534)(x)通過EnVision讀取OD 450nm和570nm處的吸收值。(2)(i)對每孔中的細胞數進行標準化分析。棄掉細胞板內溶液, wash buffer清洗三遍。(ii)製備Janus稀釋液(1:3稀釋)。(iii) 每孔加入50 μL 體積稀釋液進行孵育。(iv)將板內溶液棄掉, 去離子水清洗。(v)

配置1M鹽酸（濃鹽酸以1：24進行稀釋），每孔加入200 μL體積鹽酸稀釋液處理細胞。(vi)用Flex Station讀取OD 595nm 處的吸收值。(vii) 根據所得到的讀值，計算出所測試化合物的對雄激素受體表達的影響。實驗結果如表1所示。

表1：化合物對LnCaP細胞內雄激素受體降解活性的評價

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

D_{max}：對LnCaP細胞內AR的最大降解程度。DC₅₀: 實現LnCaP細胞內AR最大降解程度一半時，所需要的化合物濃度。

【0270】 實驗例2：測試化合物對LNcap FGC細胞增殖抑制作用

【0271】腫瘤細胞系LNcap FGC (ATCC 目錄號 CRL-1740)，分別使用含10% FBS(Gibco 目錄號10099-141C)的RPMI 1640 (Gibco 目錄號11875-093)和DMEM(Gibco 目錄號11965-092)培養基培養。

【0272】 測定方法如下：

【0273】 LNcap FGC細胞以400個/孔的細胞密度，20 μL/孔的體積種於384孔板(Perkin Elmer 目錄號 6007460)中，放入二氧化碳培養箱(Thermo)中培養過夜後以5 μL/孔的體積加入配置好的不同濃度的化合物溶液，同時設相應的溶媒對照，繼續放入培養箱培養6天後，將細胞板及其內容物平衡至室

溫，每孔加入25 μ L Cell Titer Glor(Promega目錄號G7573)試劑，振盪混勻後避光孵育10-30分鐘，用Envision酶標儀(PerkinElmer)檢測信號值。

【0274】實驗數據處理方法：

【0275】通過板上溶媒對照孔計算化合物處理孔的百分比抑制率，使用GraphPad prism擬合不同濃度相對應的百分比抑制率數據通過4參數非線性邏輯公式計算出IC₅₀值。實驗結果如表2所示。

表2：化合物對LnCaP細胞增殖抑制活性的評價

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

E_{max}：對LnCaP細胞細胞增殖抑制的最大程度。IC₅₀：實現對LnCaP細胞增殖抑制最大程度的一半，所需要的化合物濃度。

【0276】實驗例3：雄激素受體In-Cell-Western 測定

【0277】該測定在VCap細胞中對化合物性能進行了評估。根據下述測定步驟，通過In-Cell-Western 對胞內的雄激素受體進行測定。

【0278】在poly-D-Lysin預處理的96孔板細胞培養板（Corning 3599）中，將Vcap細胞以100 μ L/孔體積，以50,000個細胞/孔接種在Vcap細胞測定培養基中 [含酚紅的DMEM (Gibco目錄號：11995065)；胎牛血清FBS (Gibco 目錄號：10099141C)]。將細胞培養至少兩天。

【0279】1. 首先使用化合物處理細胞。使用DMSO和細胞培養基將化合物進行梯度稀釋，使得細胞培養板中所含DMSO稀釋到0.5%-根據下述方案使用聚丙烯平板：

【0280】(1)(i) 在DMSO中製備200×儲備液平板；(ii)將10 mM 儲備液用DMSO進行1：4稀釋(10 μ L 儲備液+40 μ L DMSO)=2000 μ M 進入第2行；(iii)從第2行至第9行進行1：4(10 μ L protac+40 μ L DMSO)梯度稀釋，保留第1行用於2000 μ M參考化合物，第10行用於DMSO。(iv)共8個濃度（在該200×平板上的終濃度為2000 μ M, 400 μ M, 80 μ M等）。(2) (i)在培養基中製備3 × 儲備液；(ii)將3 μ L 200×儲備液轉移至197 μ L 培養基中（使用12通道移液管，從第1行至10行），即3 × 儲備液平板。(iii) 混合均勻該儲備液平板。(3) (i) 將Vcap細胞的培養基進行更換新鮮培養基，100 μ L體積培養基。(ii)將混合均勻的3×儲備液轉移至細胞培養板中（使用12通道移液管，從第1行至10行，轉移50 μ L 儲備液）。(iii)細胞培養24小時。

【0281】2.檢測化合物處理後細胞內雄激素受體的表達水平，根據下述方法進行測定。

【0282】(1)(i)在細胞培養板中加入等體積8%多聚甲醛，進行細胞固定。棄掉細胞板中固定液，並用PBS清洗三遍。(ii)製備Triton溶液（將儲備液稀進行1：1000稀釋）。棄掉細胞板中溶液，每孔加入200 μ L 體積Triton稀釋液。(iii)製備2×blocking溶液（10×blocking儲備液進行1：4稀釋）。棄掉細胞板中溶液，每孔加入100 μ L體積2×blocking溶液。(iv)製備一抗溶液（Androgen receptor Rabbbit mAb, Cell Signaling Technology目錄號：5153; 1：1000稀釋）。棄掉細胞板中溶液，每孔加入100 μ L 體積一抗稀釋液，4度孵育過夜。(v) 棄掉一抗溶液，使用1×Wash buffer對細胞板進行清洗。(vi)製備二抗溶液（Goat anti Rabbit IgG (H+L) Secondary Antibody, HRP，Thermo 目錄號：

第 74 頁，共 79 頁(發明說明書)

31460 ； 1:5000稀釋），每孔加入100 μ L 體積二抗稀釋液進行孵育。(vii)棄掉細胞板中二抗溶液，使用1 $\times$ Wash buffer對細胞板進行清洗。(viii)製備TMB顯色液（BD 目錄號：550534），每孔加入100 μ L 體積顯色液。(ix) 每孔加入50 μ L 體積stop 溶液（BD目錄號：550534）(x)通過EnVision讀取OD 450nm和570nm處的吸收值。(2)(i)對每孔中的細胞數進行標準化分析。棄掉細胞板內溶液，wash buffer清洗三遍。(ii)製備Janus稀釋液（1:3稀釋）。(iii) 每孔加入50 μ L體積稀釋液進行孵育。(iv)將板內溶液棄掉，去離子水清洗。(v)配置1M鹽酸（濃鹽酸以1：24進行稀釋），每孔加入200 μ L 體積鹽酸稀釋液處理細胞。(vi)用Flex Station讀取OD 595nm 處的吸收值。(vii) 根據所得到的讀值，計算出所測試化合物的對雄激素受體表達的影響。實驗結果如表3所示。

表3：化合物對VCaP細胞內雄激素受體降解活性的評價

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

D_{max}：對VCaP細胞內AR的最大降解程度。DC₅₀: 實現VCaP細胞內AR最大降解程度一半時，所需要的化合物濃度。

【0283】實驗例4：測試化合物對VCap細胞增殖抑制作用

【0284】腫瘤細胞系 Vcap (ATCC 目錄號 CRL-2876)分別使用含10%FBS(Gibco 目錄號10099-141C)的DMEM(Gibco 目錄號11965-092)培養基培養。測試時，Vcap細胞更換為含5%FBS和0.1nMR1881(Sigma目錄號R0908)的DMEM培養液。

【0285】測定方法如下：

【0286】 Vcap細胞以1200個/孔的細胞密度，20 μL/孔的體積種於384孔板(Perkin Elmer 目錄號 6007460)中，放入二氧化碳培養箱(Thermo)中培養過夜後以5 μL/孔的體積加入配置好的不同濃度的化合物溶液，同時設相應的溶媒對照，繼續放入培養箱培養6天後，將細胞板及其內容物平衡至室溫，每孔加入25 μL Cell Titer Glor(Promega目錄號G7573)試劑，振盪混勻後避光孵育10-30分鐘，用Envision酶標儀(PerkinElmer)檢測信號值。

【0287】 實驗數據處理方法：

【0288】 通過板上溶媒對照孔計算化合物處理孔的百分比抑制率，使用GraphPad prism擬合不同濃度相對應的百分比抑制率數據通過4參數非線性邏輯公式計算出IC₅₀值。實驗結果如表4所示。

表4：化合物對VCaP細胞增殖抑制活性的評價

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

E_{max}：對VCaP細胞細胞增殖抑制的最大程度。IC₅₀: 實現對VCaP細胞增殖抑制最大程度的一半，所需要的化合物濃度。

【0289】 實驗例5：本發明化合物的體內藥代動力學實驗

【0290】 本實驗例對小鼠通過靜脈注射和口服給藥進行了體內藥代動力學評價。

【0291】 實驗方法和條件：雄性CD1小鼠，6~8週齡，動物均自由攝食飲水，靜脈注射單次給予待測化合物 1 mg/Kg（溶劑 5%DMSO/15%Solutol/80%Saline），給藥後5 min, 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4

hr, 8 hr, 24 hr, 48 h , 或口服灌胃給藥 10 mg/kg (溶劑 5%DMSO/10%Solutol/85%Saline) , 給藥後15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr,6h, 8 hr, 24 hr, 48 h經眼眶採血, 每個樣品採集不少於50μL, 肝素鈉抗凝, 採集後放置冰上, 並於1小時之內離心分離血漿待測。血漿中血藥濃度的檢測採用液相串聯質譜法 (LC/MS/MS) , 測得濃度運用Phoenix WinNonlin軟件計算藥代動力學參數。以CN110506039 A中實施例158為對照品1, 實驗結果如表5和表6所示。

表5：口服給藥（10 mg/kg）的藥代動力學

化合物	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	F (%)
化合物 6	11.2	2920	70268	71.3
化合物 14	17.8	2647	71075	68.6
對照品 1	14.4	1417	53042	99.0

表6：靜脈注射給藥（1 mg/kg）的藥代動力學

化合物	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	Cl (mL/min/kg)
化合物 6	11.2	9860	1.69
化合物 14	20.4	10365	1.61
對照品 1	13.4	5359	3.11

【0292】實驗數據表明, 本發明化合物在小鼠體內表現出較高的C_{max}、體內暴露量和口服生物利用度。

【0293】實驗例6：測試化合物對人前列腺癌VCaP細胞皮下異種移植腫瘤CB17 SCID小鼠模型的體內藥效學研究

【0294】實驗動物：品系為CB17 SCID的雄性小鼠, 6—8週齡, 體重18-22克, 供應商：北京維通利華實驗動物技術有限公司上海分公司, 動物合格證號：20170011005577。動物到達後在實驗環境飼養7天後方開始實驗。

【0295】實驗方法：人前列腺癌細胞VCaP細胞 (ATCC-CRL-2876) 體外單層培養, 培養條件為DMEM培養基中加20%胎牛血清, 100 U/ml 青黴素

和100 µg/ml鏈黴素，37°C 5%CO₂孵箱培養。一周兩次用胰酶-EDTA進行常規消化處理傳代。當細胞飽和度為80%-90%，數量到達要求時，收取細胞，計數，接種。將0.2 ml（10×10⁶個細胞+Matrigel）VCaP細胞皮下接種於每只小鼠的左側上肢處，細胞接種後33天時開始進行闔割手術，腫瘤平均體積達到119 mm³時開始分組給藥，化合物14的劑量設定為1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg四組。

【0296】實驗動物日常觀察：每天監測動物的健康狀況及死亡情況，例行檢查包括觀察腫瘤生長和藥物治療對動物日常行為表現的影響如行為活動，攝食攝水量（僅目測），體重變化（每週測量三次體重），外觀體徵或其它不正常情況。

【0297】腫瘤測量和實驗指標：實驗指標是考察腫瘤生長是否被抑制、延緩或治癒。每週三次用遊標卡尺測量腫瘤直徑。

【0298】腫瘤體積的計算公式為： $V = 0.5a \times b^2$ ，a和b分別表示腫瘤的長徑和短徑。化合物的抑瘤療效用TGI(%)或相對腫瘤增殖率T/C(%)評價。TGI(%)，反映腫瘤生長抑制率。TGI(%)的計算： $TGI(\%) = [1 - (\text{某處理組給藥結束時平均瘤體積} - \text{該處理組開始給藥時平均瘤體積}) / (\text{溶劑對照組治療結束時平均瘤體積} - \text{溶劑對照組開始治療時平均瘤體積})] \times 100\%$ 。相對腫瘤增殖率T/C(%)：計算公式如下： $T/C\% = TRTV / CRTV \times 100\%$ （TRTV：治療組RTV；CRTV：陰性對照組RTV）。根據腫瘤測量的結果計算出相對腫瘤體積（relative tumor volume，RTV），計算公式為 $RTV = V_t / V_0$ ，其中V₀是分組給藥時（即d₀）測量所得平均腫瘤體積，V_t為某一次測量時的平均腫瘤體積，TRTV與CRTV取同一天數據。在實驗結束後將檢測腫瘤重量，並計算T/Cweight百分比，Tweight和Cweight分別表示給藥組和溶媒對照組的瘤重。

【0299】統計分析：統計分析，包括每個組的每個時間點的腫瘤體積的平均值和標準誤（SEM）。治療組在試驗結束時給藥後第24天，因此基於此數據進行統計學分析評估組間差異。兩組間比較用T-test 進行分析，三組或多組間比較用one-way ANOVA進行分析，如果F值有顯著性差異，應用Games-Howell法進行檢驗。如果F值無顯著性差異，應用Dunnet (2-sided) 法進行分析。用SPSS 17.0進行所有數據分析。 $p < 0.05$ 認為有顯著性差異。實驗動物的體重作為間接測定藥物毒性的參考指標。在此模型中所有治療組在給藥後期均出現不同程度的體重下降。

【0300】如圖1所示，化合物14在10mpk和30mpk劑量下，具有較高的腫瘤生長抑制率（TGI：96%），且顯著強於恩雜魯胺（20 mpk，TGI：45%）和對照品1（10mpk，TGI：60%），且如圖2所示，化合物14在10mpk和30mpk下相比對照品1動物耐受性更好。

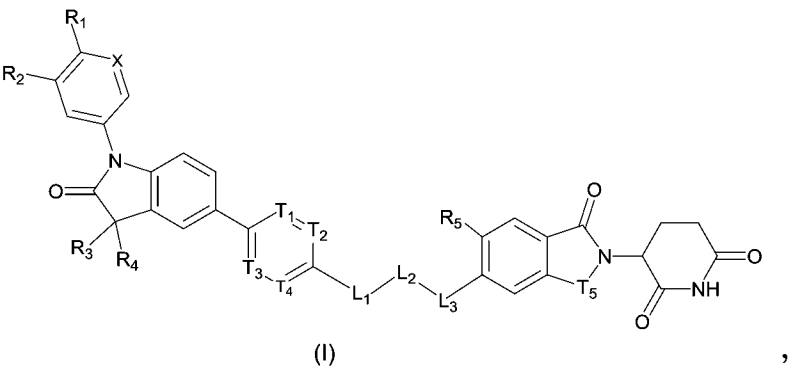
【0301】雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0302】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)所示化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，



其中，X 選自 C(R)和 N；

T₁、T₂、T₃、T₄分別獨立地選自 C(R)和 N；

T₅選自-(C=O)-和-CH₂-；

R₁、R₂、R₃、R₄分別獨立地選自 CN、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，所述 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基任選被 1、2 或 3 個 R 取代；

L₁、L₂、L₃分別獨立地選自單鍵、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₆烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O- C₁₋₆烷基-、-O-C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀環烷基、3~10 元雜環烷基、苯基和 5~9 元雜芳基，所述 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₆烷基-O-、-O-C₁₋₆烷基-O- C₁₋₆烷基-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀環烷基、3~10 元雜環烷基、苯基或 5~9 元雜芳基任選被 1、2 或 3 個 R_L取代；

R_L分別獨立地選自 H、鹵素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、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環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或 C₁₋₆烷氨基任選被 1、2 或 3 個 R'取代；

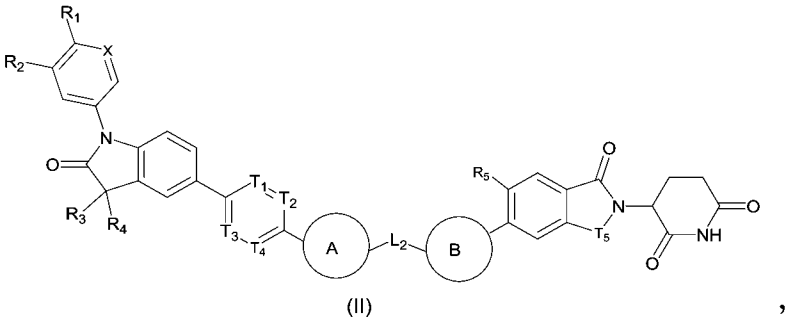
R'選自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂CH₃、CH₂F、CHF₂和 CF₃；

R 選自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 C₁₋₆ 烷基；

R₅ 選自 H、鹵素和 C₁₋₆ 烷基；

上述 3~10 元雜環烷基或 5~9 元雜芳基包含 1、2 或 3 個獨立選自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的雜原子或雜原子團。

【請求項2】 一種式 (II) 所示化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，



其中，環 A、環 B 分別獨立地選自 3-8 元雜環烷基、5-6 元雜芳基或缺失，所述 3-8 元雜環烷基或 5-6 元雜芳基任選被 1、2 或 3 個 R 取代；

R₁、R₂、R₃、R₄ 分別獨立地選自 CN、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任選被 1、2 或 3 個 R 取代；

X 選自 C(R) 和 N；

T₁、T₂、T₃、T₄ 分別獨立地選自 C(R) 和 N；

T₅ 選自 -(C=O)- 和 -CH₂-；

L₂ 選自單鍵、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-O-、-C₁₋₃ 烷基-NH-、-O-C₁₋₆ 烷基-O-、-O-C₁₋₆ 烷基-O- C₁₋₆ 烷基-、-O-C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、3~10 元雜環烷基、苯基和 5~9 元雜芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-O-、-C₁₋₃ 烷基-NH-、-O-C₁₋₆ 烷基-O-、-O-C₁₋₆ 烷基-O- C₁₋₆ 烷基-、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、3~10 元雜環烷基、苯基或 5~9 元雜芳基任選被 1、2 或 3 個 R_L 取代；

R_L 分別獨立地選自 H、鹵素、OH、 NH_2 、CN、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 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} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 烷基氨基任選被 1、2 或 3 個 R' 取代；

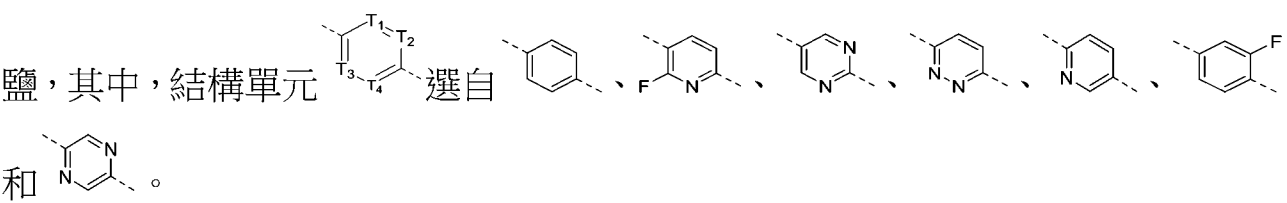
R' 選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ；

R 選自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 C_{1-6} 烷基；

R_5 選自 H、鹵素和 C_{1-6} 烷基；

上述 3~8 元雜環烷基、3~10 元雜環烷基、5-6 元雜芳基或 5~9 元雜芳基包含 1、2 或 3 個獨立選自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 N 的雜原子或雜原子團。

【請求項3】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的

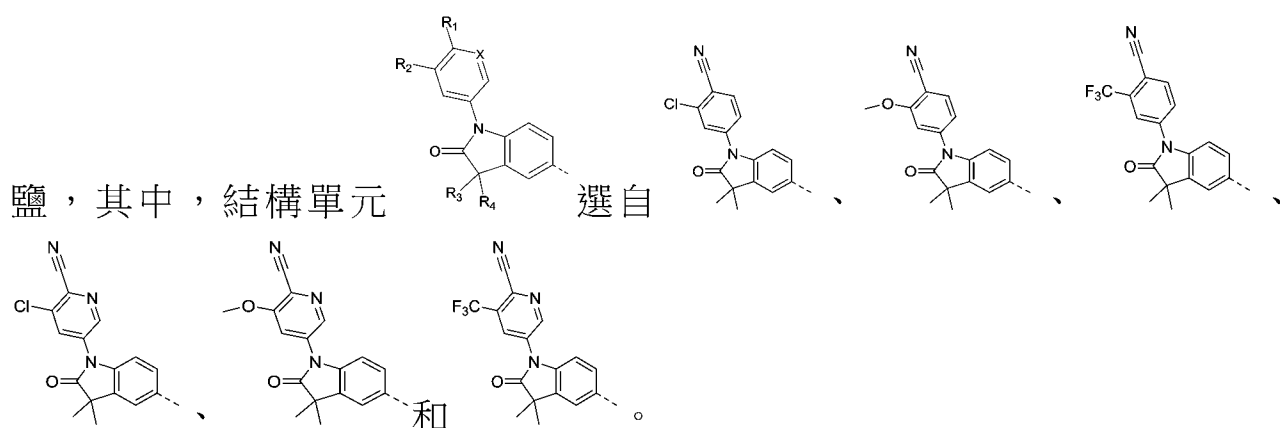


【請求項4】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中， R 選自 H、鹵素、OH、甲基、乙基、正丙基、異丙基。

【請求項5】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中， R_1 、 R_2 分別獨立地選自 CN、鹵素、 CH_3O- 和 $-CF_3$ 。

【請求項6】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中， R_3 、 R_4 分別獨立地選自甲基、乙基、正丙基和異丙基。

【請求項7】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的

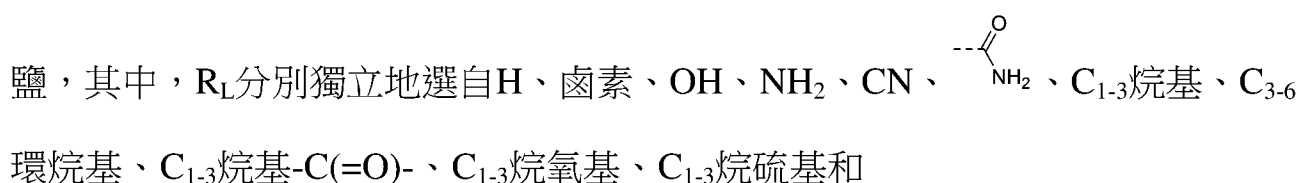


【請求項8】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的

鹽，其中，L₁、L₂、L₃分別獨立地選自單鍵、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₃烷基、-C₁₋₄烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₄烷基-O-、-O-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基-、-O-C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈環烷基、3~8元雜環烷基、苯基和5~6元雜芳基，所述C₁₋₃烷基、-C₁₋₄烷基-O-、-O-C₁₋₄烷基-O-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基-、C₂₋₃烯基、

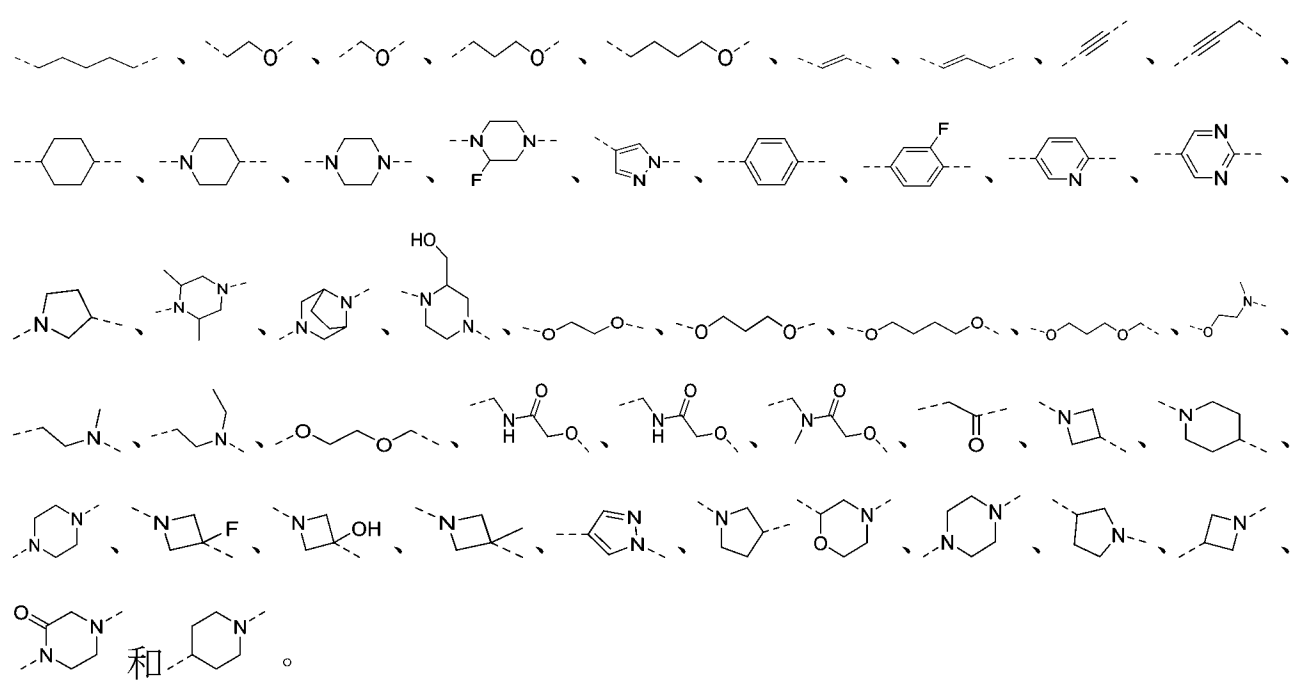
C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、3~8 元雜環烷基、苯基或 5~6 元雜芳基任選被 1、2 或 3 個 R₁ 取代。

【請求項9】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的

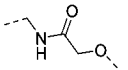
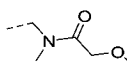


C₁₋₃ 烷氨基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基或 C₁₋₃ 烷氨基任選被 1、2 或 3 個 R' 取代。

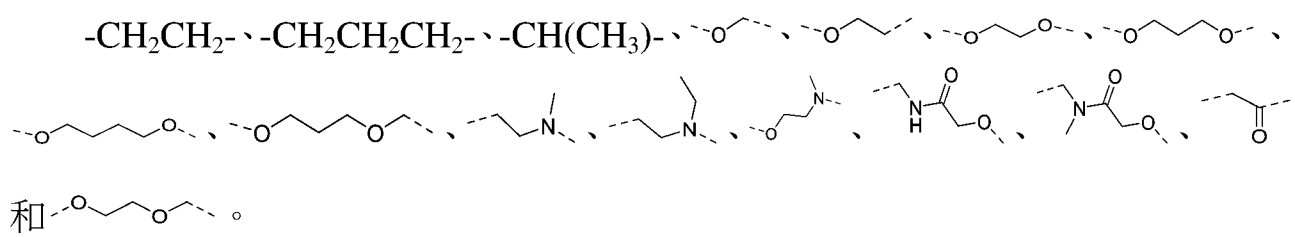
【請求項10】 如請求項1、2或8所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中， L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地選自單鍵、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、CH₂、-CH(CH₃)-、CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、、、、

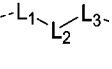


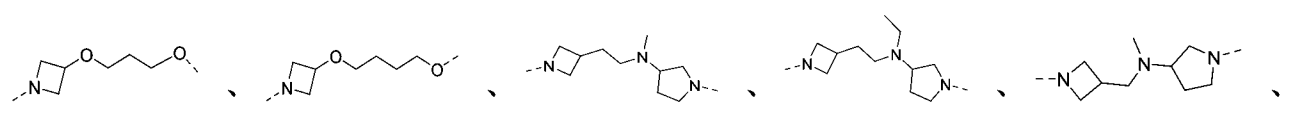
【請求項11】 如請求項2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，L₂選自O、-C₁₋₃烷基-

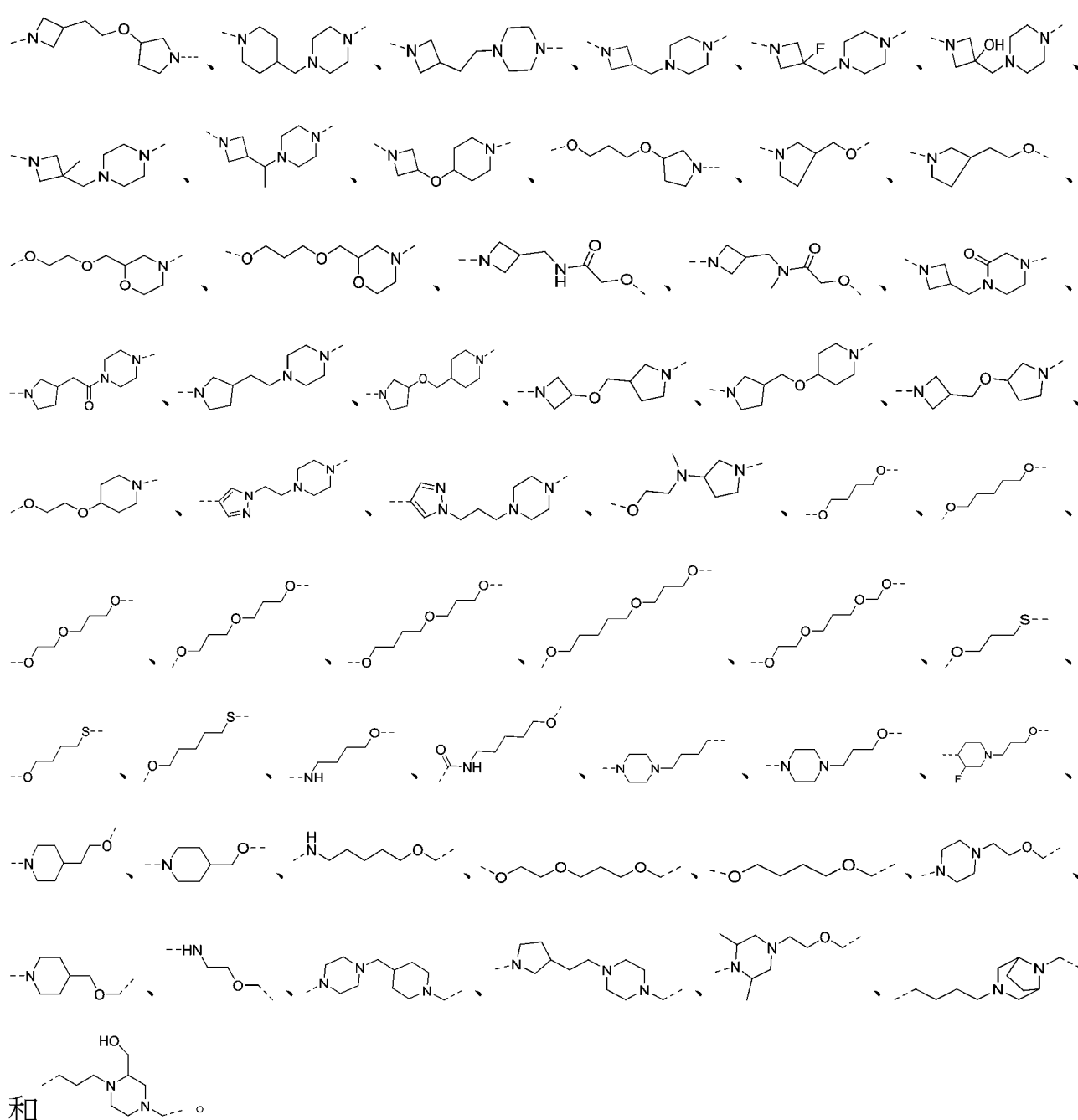
-O-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₄烷基-O-、-O-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基-、、和，所述-C₁₋₃烷基-、-O-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₃烷基-NH-、-O-C₁₋₄烷基-O-或-O-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基-任選被1、2、3個R_L取代。

【請求項12】 如請求項2或11所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，L₂選自-O-、-CH₂-、



【請求項13】 如請求項1所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，結構單元選自

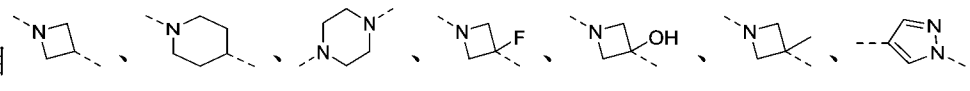
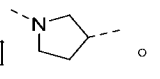




【請求項14】 如請求項2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，環A、環B分別獨立地選自4-6元雜環烷基和5-6元雜芳基，所述4-6元雜環烷基或5-6元雜芳基任選被1、2或3個R取代。

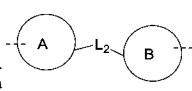
【請求項15】 如請求項2或14所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，環A選自氮雜環丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑基和四氫吡咯基，

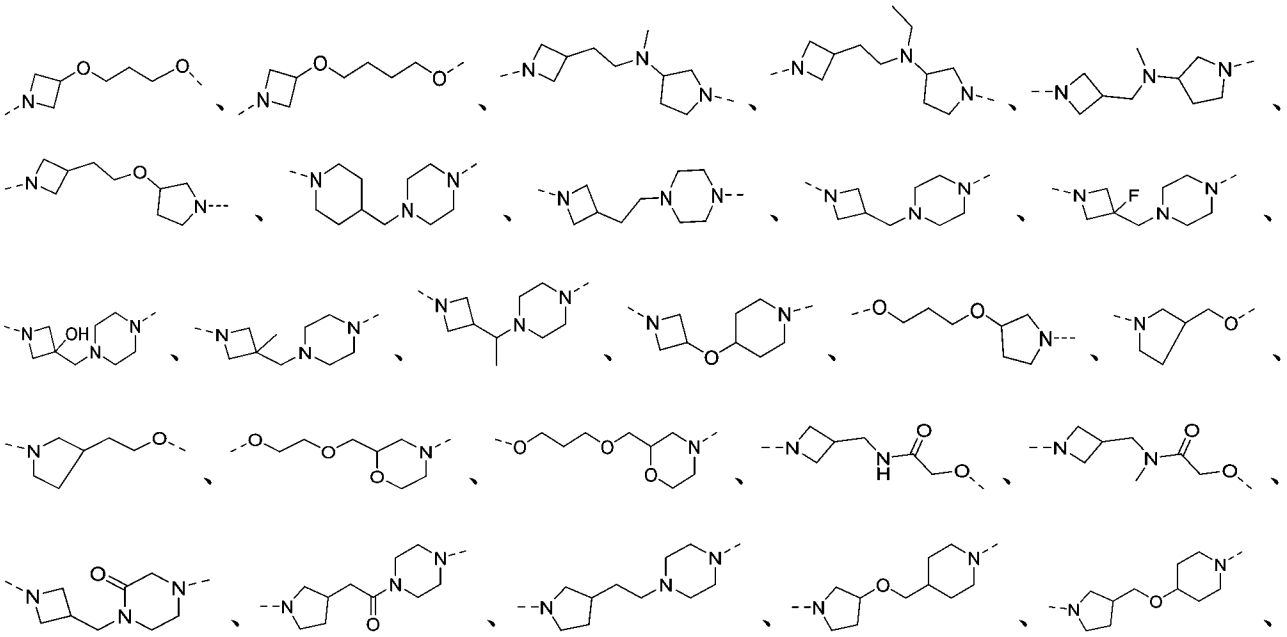
所述氮雜環丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑基和四氫吡咯基任選被1、2或3個R取代。

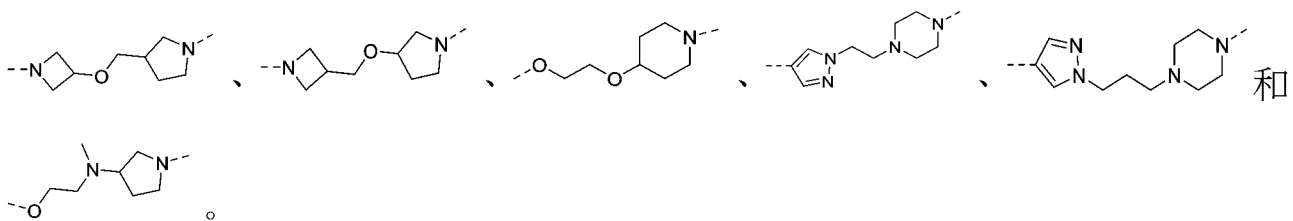
【請求項16】 如請求項15所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，環A選自  和 。

【請求項17】 如請求項2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，環B選自嗎福林基、哌嗪基、四氫吡咯基、哌啶基、氮雜環丁烷基和哌嗪-2-酮基，所述嗎福林基、哌嗪基、四氫吡咯基、哌啶基、氮雜環丁烷基或哌嗪-2-酮基任選被1、2或3個R取代。

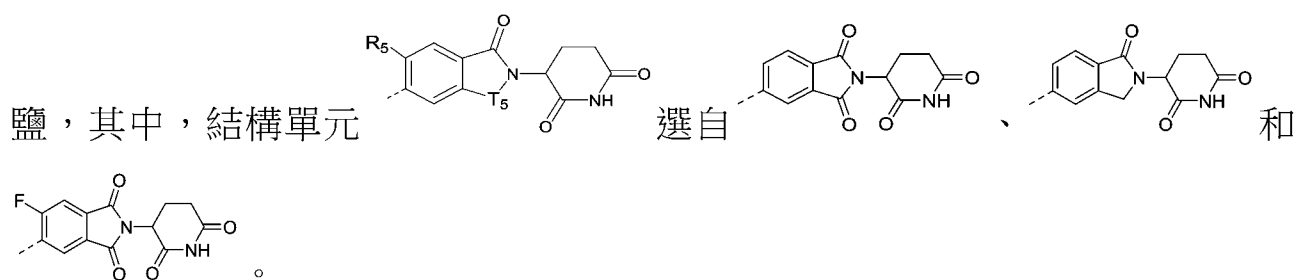
【請求項18】 如請求項2或17所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，環B選自 。

【請求項19】 如請求項2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽，其中，結構單元  選自



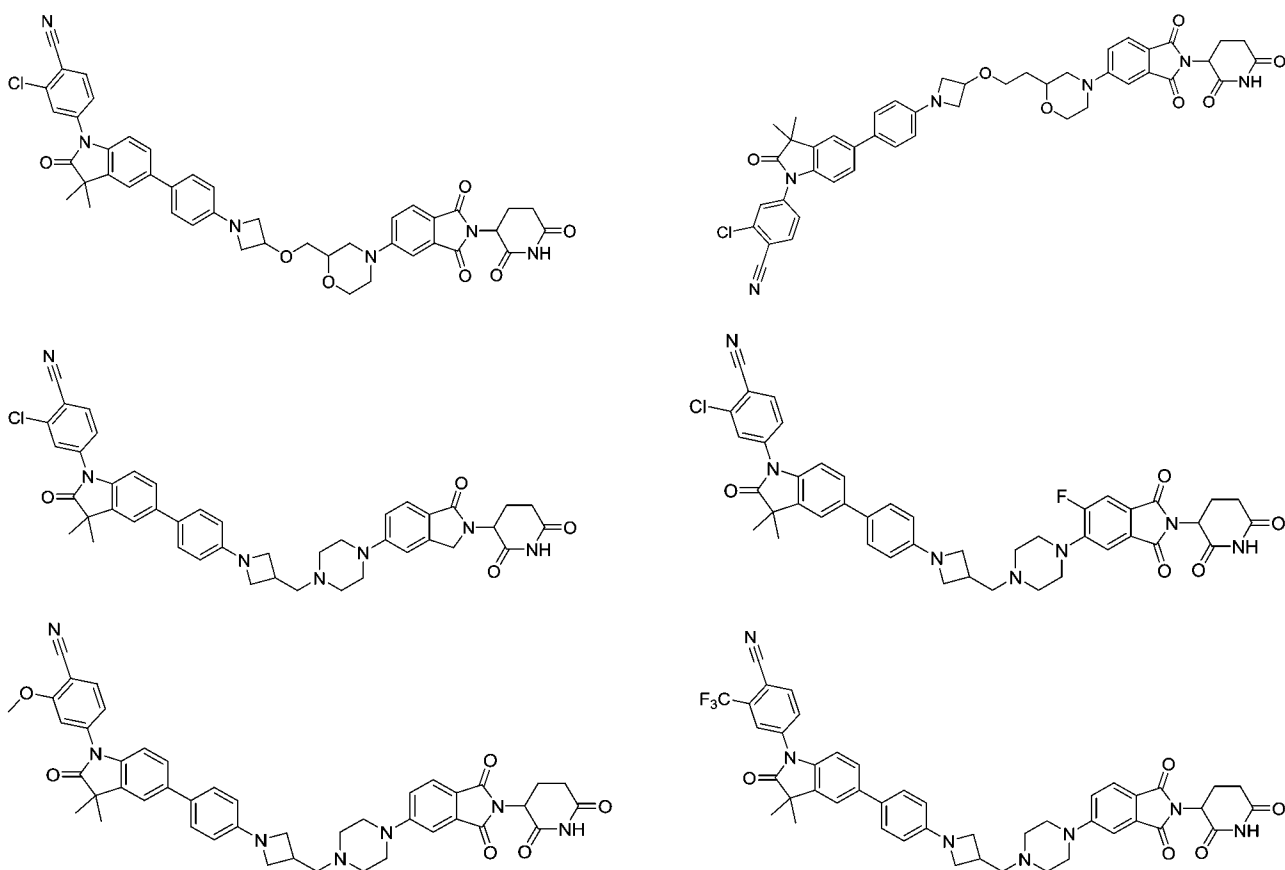


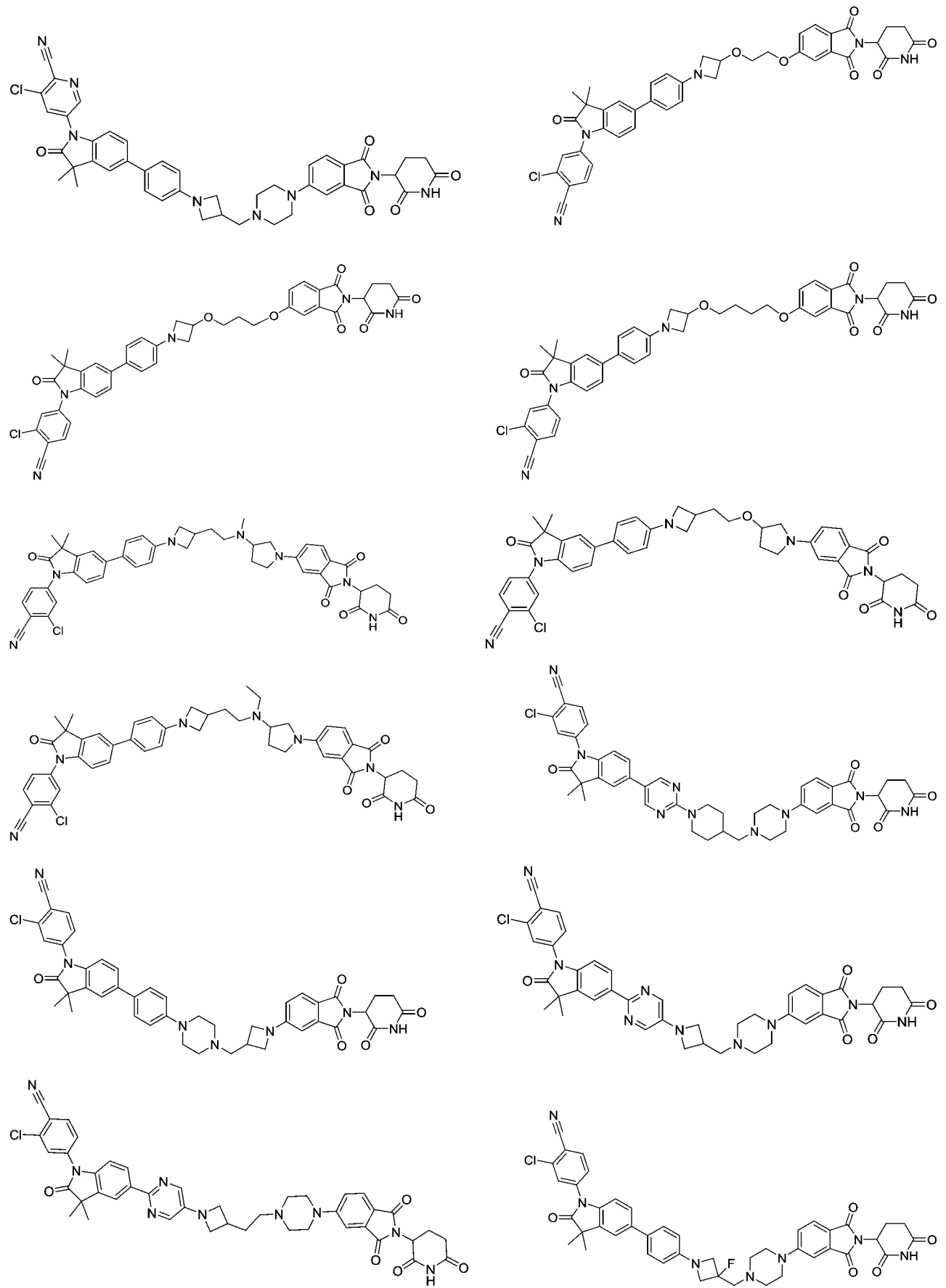
【請求項20】 如請求項1或2所述化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的

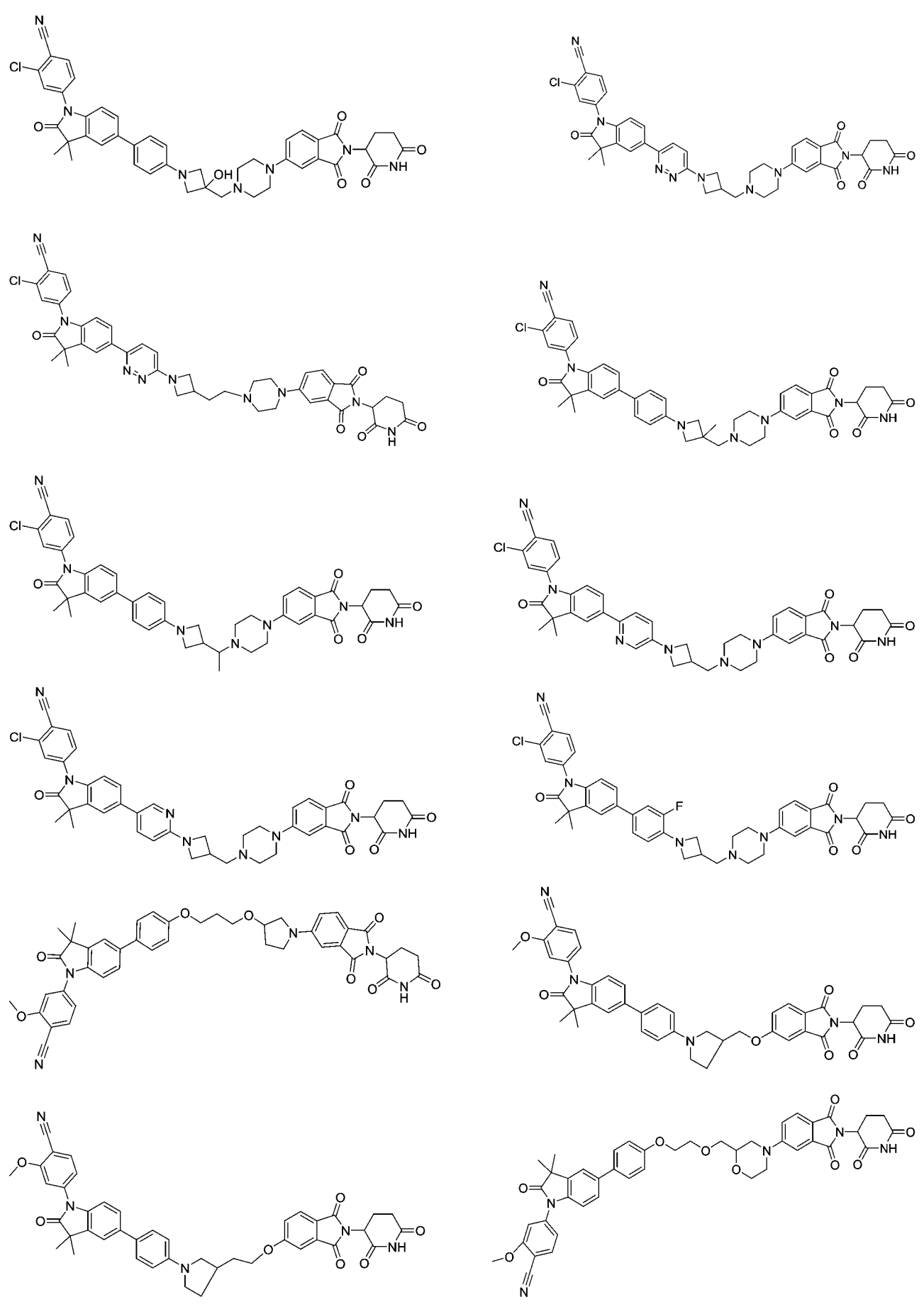


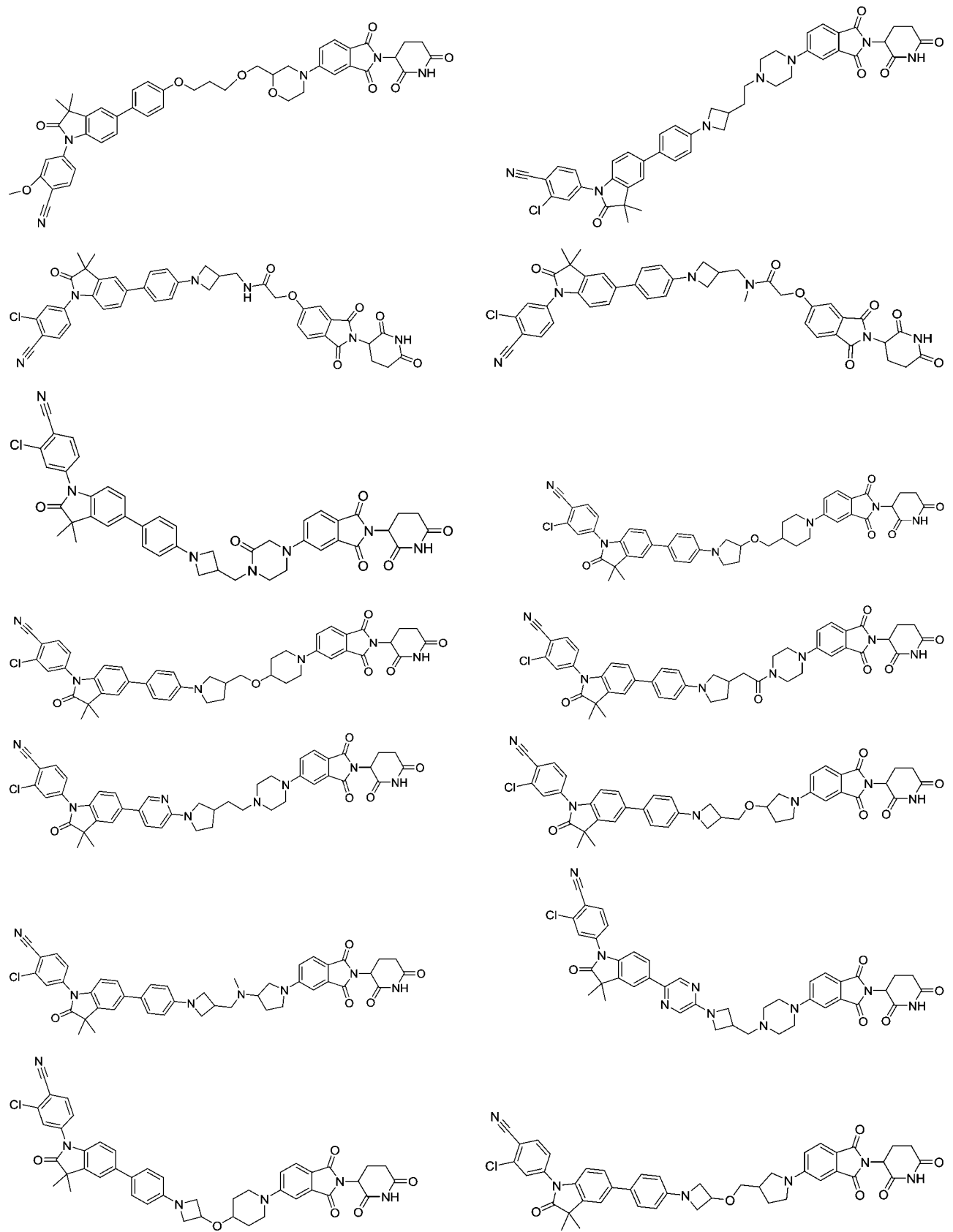
【請求項21】 一種選自下式的化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的

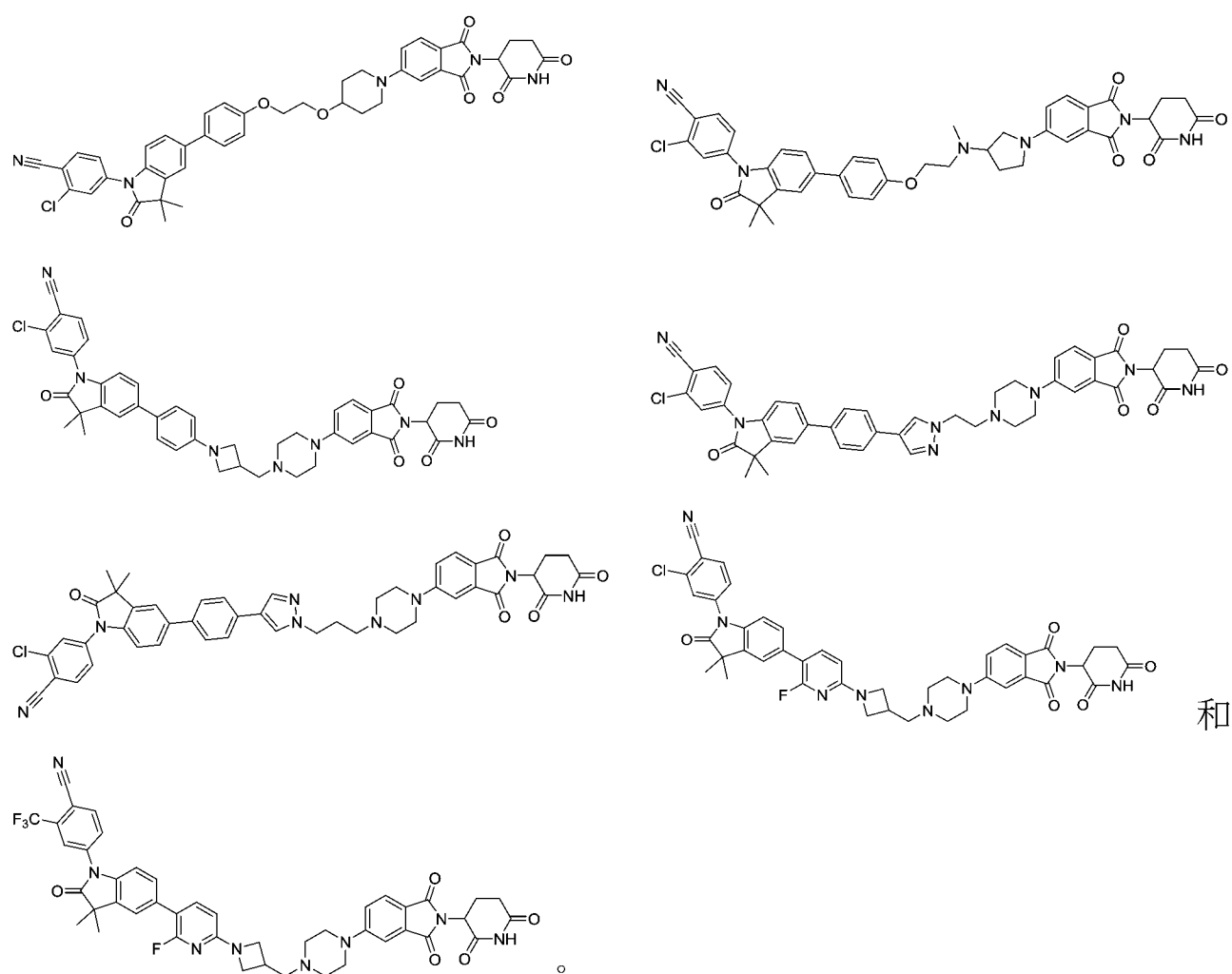
鹽，











【請求項22】 一種請求項1-21任一項所述的化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽在製備預防和/或治療癌症或甘迺迪氏症的藥物中的用途。

【請求項23】 如請求項22所述的用途，其中，所述癌症選自前列腺癌和乳腺癌。

【請求項24】 一種治療癌症或甘迺迪氏症的方法，其中，所述方法包括對患有癌症或甘迺迪氏症的患者施用權利要求1-21任一項所述的化合物、其光學異構體及其藥效上可接受的鹽。

【發明圖式】

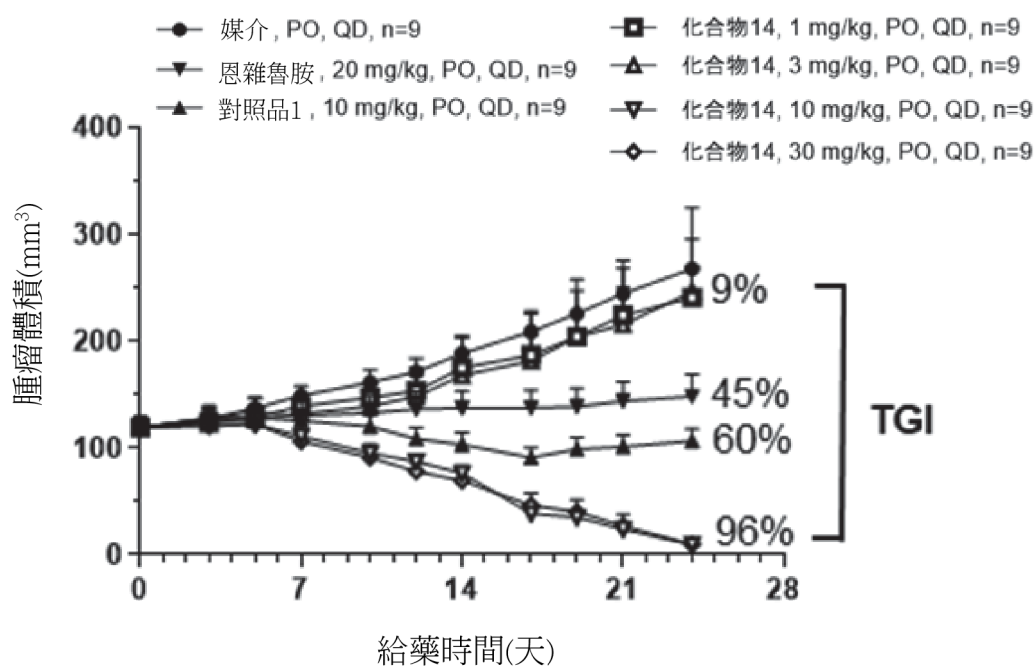


圖 1

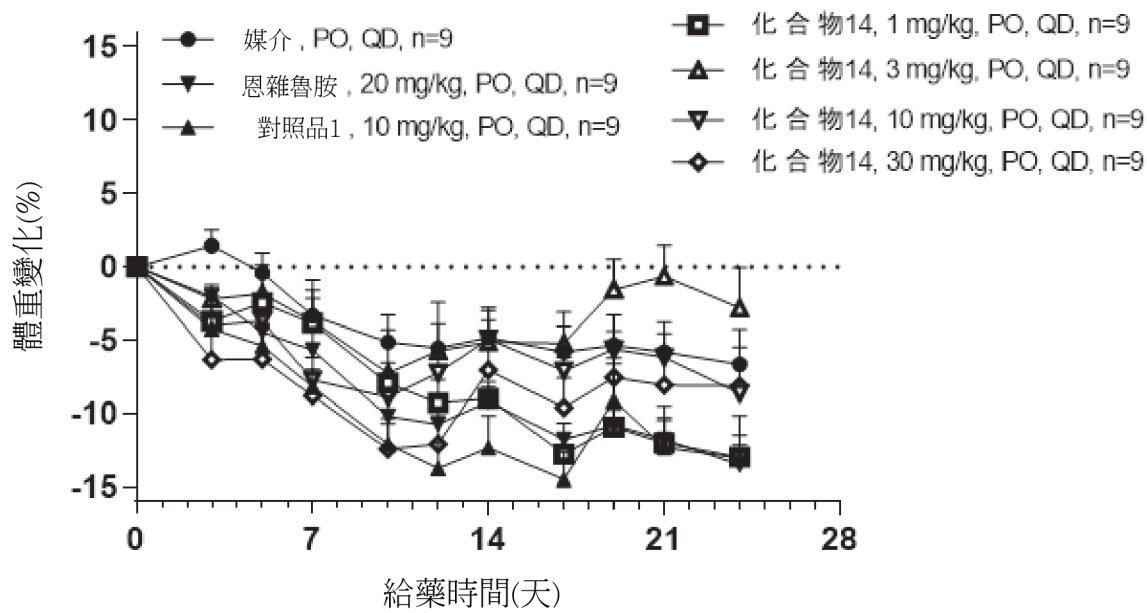


圖 2