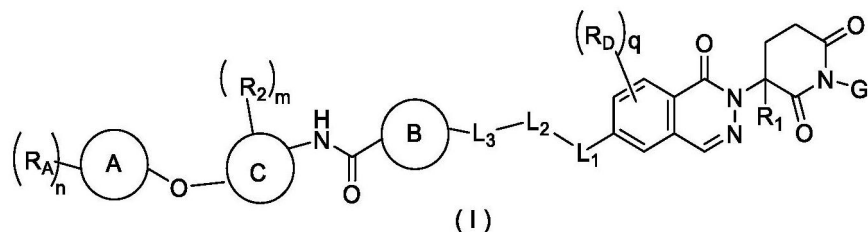


1. 式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中

R_1 选自 H;

G 选自 H;

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

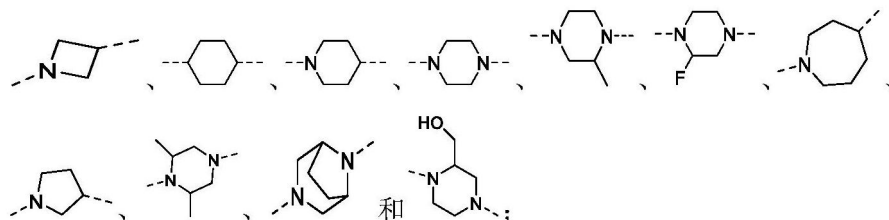
环 A 选自 6-12 元芳基;

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

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

各 L_1 、 L_3 分别独立地选自



L_2 分别独立地选自 CH_2 和 $-CH_2-$;

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

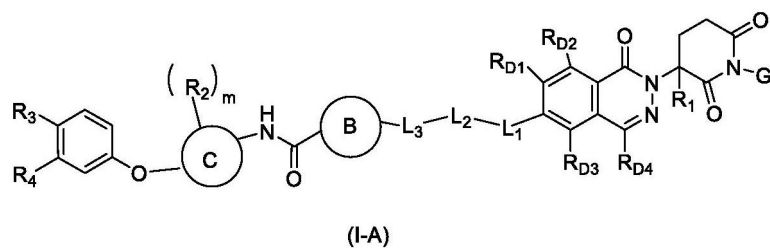
n 为 0、1、2、3 或 4;

m 为 0、1、2、3 或 4;

q 为 1、2、3 或 4;

上述 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 NH 和 N 的杂原子或杂原子团。

2. 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;

G选自H;

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

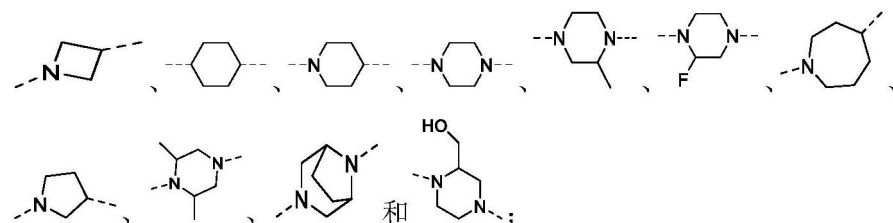
各 R_3 、 R_4 分别独立地选自H、 NO_2 、卤素、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选被1、2或3个R取代;

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,其中所述 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} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基,其中所述 C_{1-6} 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,其中所述 C_{1-6} 烷基任选被1、2或3个R'取代;

各 L_1 、 L_3 分别独立地选自



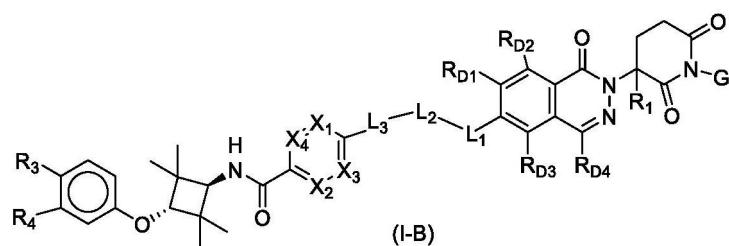
L_2 分别独立地选自 CH_2 和 $---$;

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

m为0、1、2、3或4;

上述5-6元杂芳基包含1、2或3个独立选自NH和N的杂原子或杂原子团。

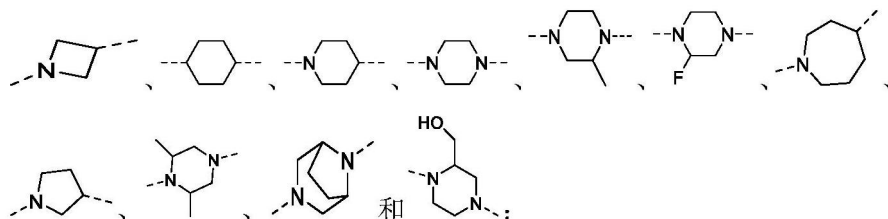
3. 式 (I-B) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



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

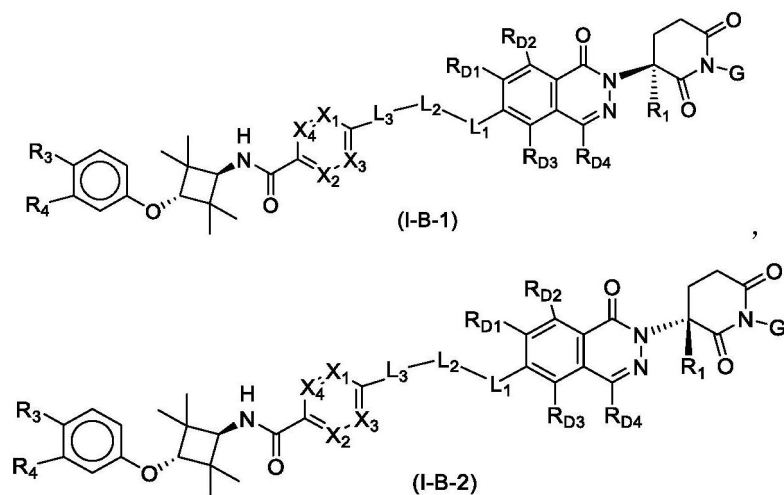
各 L_1 、 L_3 分别独立地选自



L_2 分别独立地选自 CH_2 和 $-CH_2CH_2-$;

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

4. 式 (I-B-1) 或式 (I-B-2) 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 、 R_3 、 R_4 、 R_{D1} 、 R_{D2} 、 R_{D3} 、 R_{D4} 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、G 如权利要求 3 所定义。

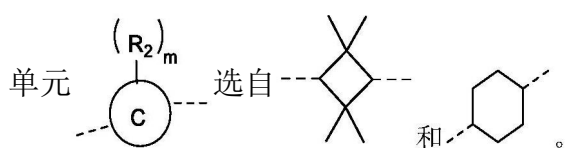
5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中环 A 选自苯基。

6. 根据权利要求 2-4 中任一项所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中各 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。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中 R_2 选自 H、甲基和乙基。

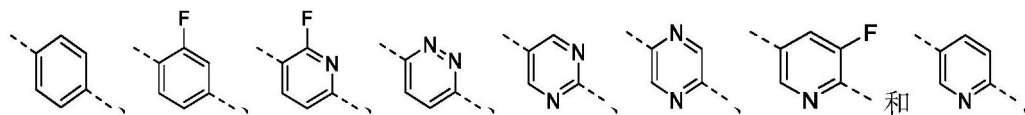
8. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中环 C 选自环丁基和环己烷基。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中结构

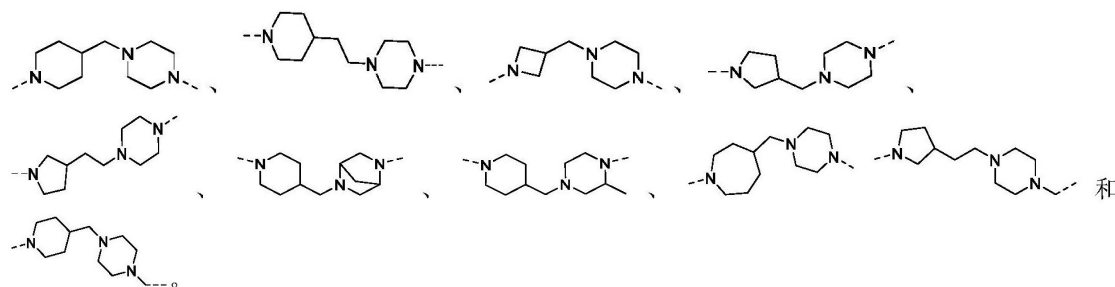


10. 根据权利要求1或2所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中环B选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基,其中所述苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基任选被1、2或3个R取代。

11. 根据权利要求1或2所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中结构单元  选自



12. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中结构单元 $\text{---L}_3\text{---L}_2\text{---L}_1\text{---}$ 选自



13. 根据权利要求2-4中任一项所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中 R_{D4} 分别独立地选自H、CN、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 CH_3 和 CH_2CH_3 。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐在制备用于预防和/或治疗癌症或肯尼迪氏病的药物中的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症选自前列腺癌和乳腺癌。

酞嗪酮类化合物及其制备方法和医药用途

技术领域

[0001] 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

[0002] 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%。

[0003] 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。

[0004] 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。

[0005] 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。

[0006] 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。

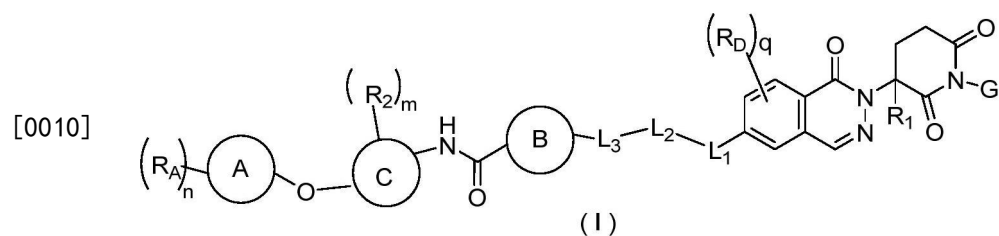
PROTAC通过同时和靶标蛋白 (AR) 以及蛋白酶体系统相互作用,使得蛋白酶体和AR蛋白在空间上相互靠近,进而使得AR被泛素化而降解。

[0007] 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。

[0008] 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

[0009] 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,



[0011] 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;

[0012] 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;

[0013] 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;

[0014] 环C选自 C_{4-6} 环烷基;

[0015] 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;

[0016] 环A选自6-12元芳基和5-12元杂芳基;

[0017] 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;

[0018] 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;

[0019] 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;

[0020] 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-0-

[0021] 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-0-、 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;

[0022] R_L 分别独立地选自H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-\overset{O}{\parallel}C-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-C(=

0) -、 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;

[0023] R' 分别独立地选自H、卤素、 C_{1-6} 烷基、OH、 NH_2 、 $\text{—}\overset{|}{N}\text{—}$ 、 $\text{—}\overset{|}{N}\text{—}$ 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ;

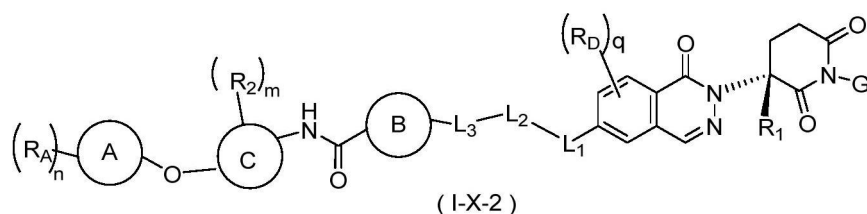
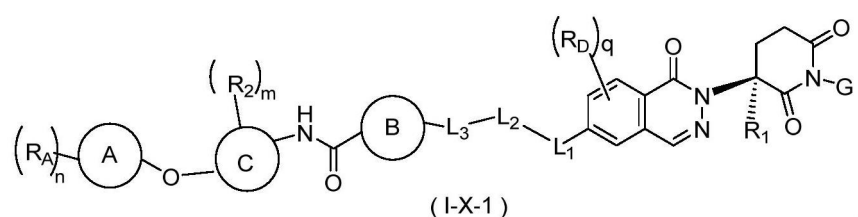
[0024] n为0、1、2、3或4;

[0025] m为0、1、2、3或4;

[0026] q为1、2、3或4;

[0027] 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。

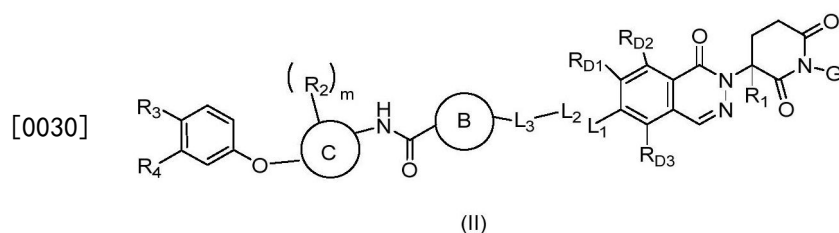
[0028] 在本发明的另一方面,本发明还提出了式(I-X-1)或式(I-X-2)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,环A、环B、环C、 R_1 、 R_2 、

R_A 、 R_D 、G、 L_1 、 L_2 、 L_3 、m、n、q如本发明所定义。

[0029] 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,



[0031] 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;

[0032] 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;

[0033] 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;

[0034] 环C选自 C_{4-6} 环烷基;

[0035] 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;

[0036] 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;

[0037] 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;

[0038] 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;

[0039] 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-

[0040] 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;

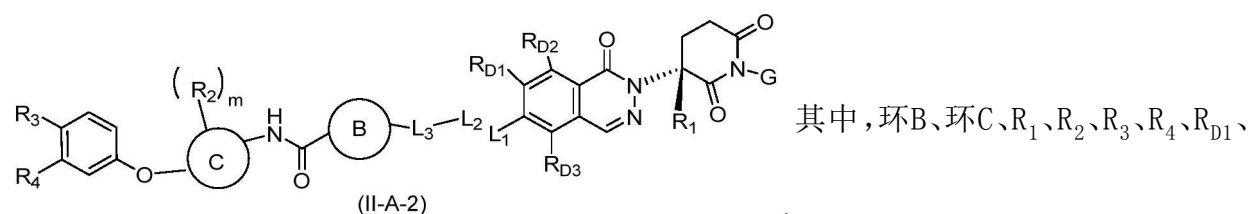
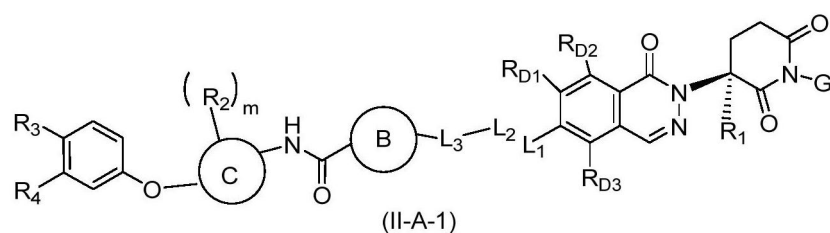
[0041] R_L分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-C(=O)-、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基和C₁₋₆烷氨基,所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-C(=O)-、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基或C₁₋₆烷氨基任选被1、2或3个R'取代;

[0042] R'分别独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃;

[0043] m为0、1、2、3或4;

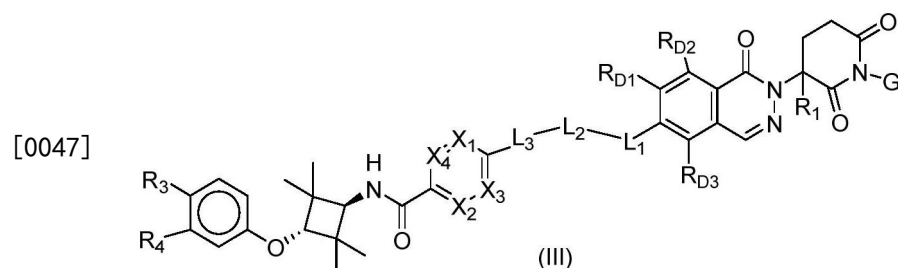
[0044] 上述3-10元杂环烷基、5-6元杂芳基或5-9元杂芳基包含1、2或3个独立选自O、NH、S、C(=O)、C(=O)O、S(=O)、S(=O)₂和N的杂原子或杂原子团。

[0045] 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,



R_{D2}、R_{D3}、G、L₁、L₂、L₃、m如本发明所定义。

[0046] 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,



[0048] 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;

[0049] 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;

[0050] 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;

[0051] 各X₁、X₂、X₃、X₄分别独立地选自C(R)和N;

[0052] 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;

[0053] 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;

[0054] 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-

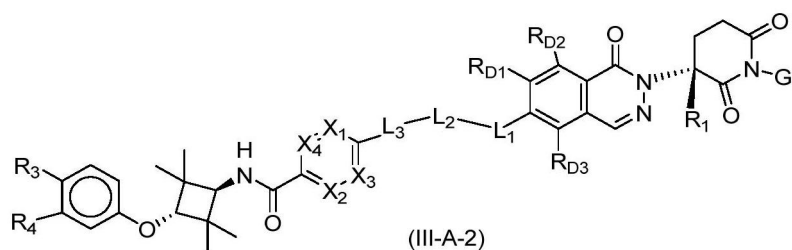
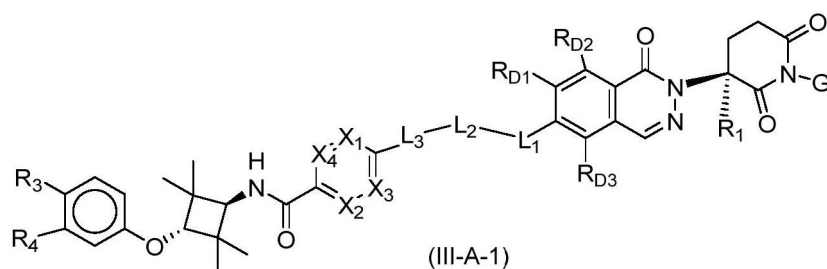
[0055] C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、苯基和5-9元杂芳基,所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、苯基或5-9元杂芳基任选被1、2或3个R_L取代;

[0056] 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;

[0057] R'分别独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃;

[0058] 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。

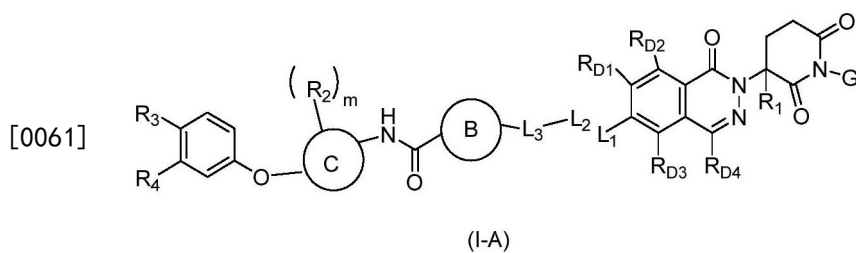
[0059] 在本发明的再一方面,本发明还提出了式(III-A-1)或式(III-A-2)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中, R₁、R₃、R₄、R_{D1}、R_{D2}、R_{D3}、G、

L₁、L₂、L₃、X₁、X₂、X₃、X₄如本发明所定义。

[0060] 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,



[0062] 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;

[0063] 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;

[0064] 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;

[0065] 环 C 选自 C_{4-6} 环烷基;

[0066] 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;

[0067] 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;

[0068] 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;

[0069] 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;

[0070] 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;

[0071] 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-

[0072] 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;

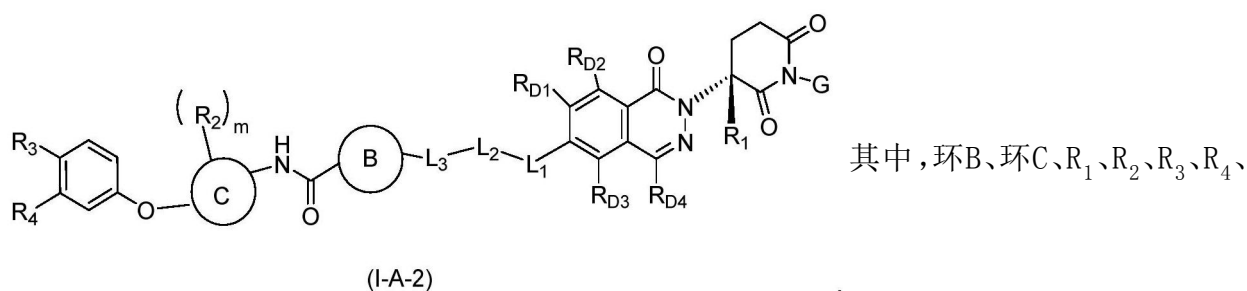
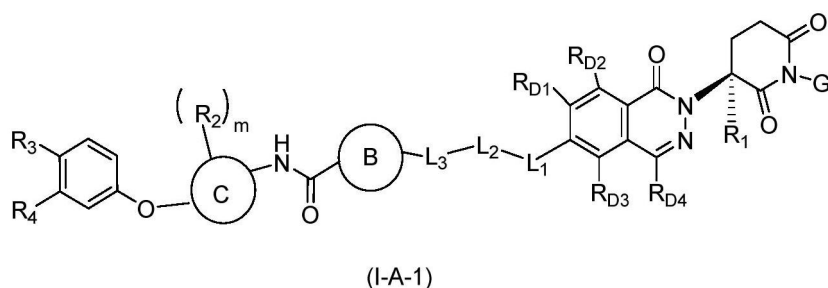
[0073] R_L 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{array}$ C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷基氨基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

[0074] R' 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、OH、 NH_2 、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{N} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} | \\ \text{N} \end{array}$ 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ;

[0075] m 为 0、1、2、3 或 4;

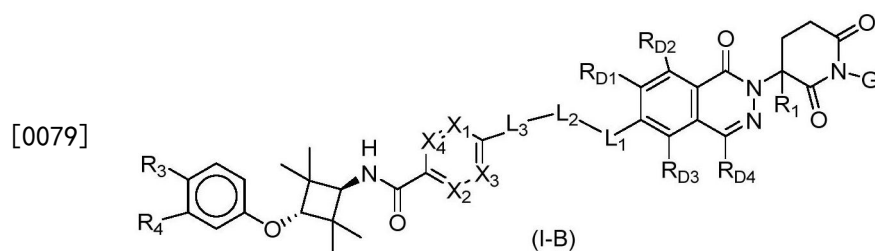
[0076] 上述 3-10 元杂环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基或 5-9 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、NH、S、C(=O)、C(=O)O、S(=O)、S(=O)₂ 和 N 的杂原子或杂原子团。

[0077] 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,



R_{D1} 、 R_{D2} 、 R_{D3} 、 R_{D4} 、G、 L_1 、 L_2 、 L_3 、m如本发明所定义。

[0078] 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,



[0080] 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;

[0081] 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;

[0082] 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;

[0083] 各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自C(R)和N;

[0084] 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;

[0085] 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;

[0086] 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;

[0087] 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-、

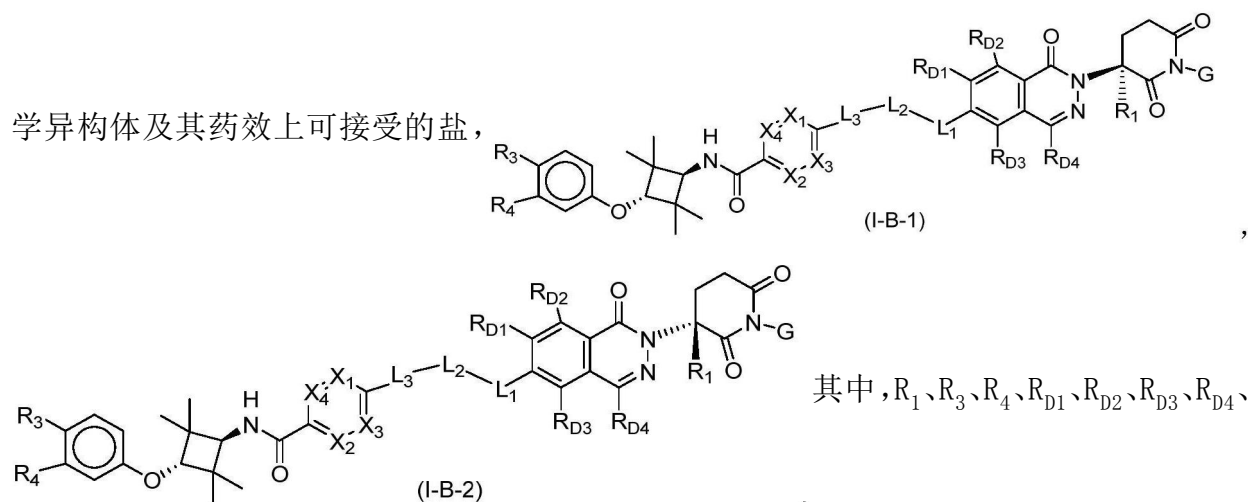
[0088] C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、苯基和5-9元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-O-、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、苯基或5-9元杂芳基任选被1、2或3个 R_L 取代;

[0089] R_L 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{---}\text{NH}_2$ 、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;

[0090] R' 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₆烷基、OH、NH₂、 $\text{---}\text{N}\text{---}$ 、 $\text{---}\text{N}\text{---}\text{CH}_3$ 、CH₂F、CHF₂ 和 CF₃;

[0091] 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。

[0092] 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



L_1 、 L_2 、 L_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、G 如前面所定义。

[0093] 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。

[0094] 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、NO₂、F、Cl、Br、I、NH₂、CN、CF₃、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。

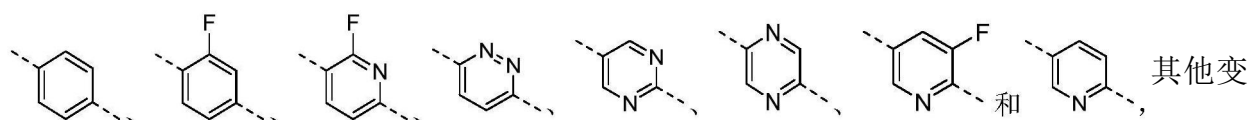
[0095] 在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、甲基和乙基, 其他变量如本发明所定义。

[0096] 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。

[0097] 在本发明的一些方案中, 上述结构单元 $\text{---}\overset{(R_2)_m}{\text{C}}\text{---}$ 选自 和 其他变量如本发明所定义。

[0098] 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。

[0099] 在本发明的一些方案中, 上述结构单元 $\text{---}\text{B}\text{---}$ 选自

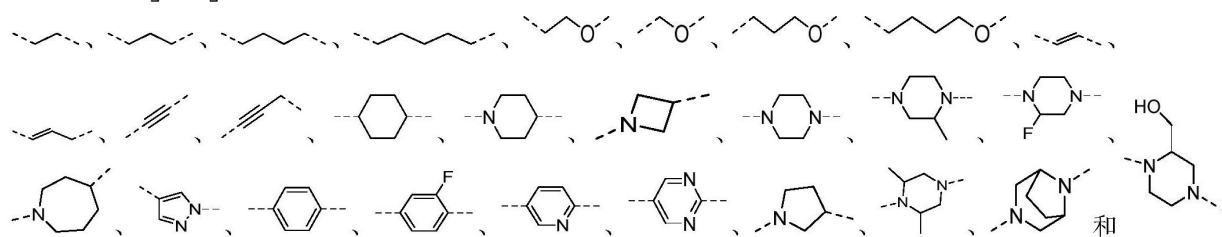


量如本发明所定义。

[0100] 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、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 R_L 取代,其他变量如本发明所定义。

[0101] 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、NH₂、CN、、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷基-C(=O)-、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基和C₁₋₃烷氨基,所述C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷基-C(=O)-、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基或C₁₋₃烷氨基任选被1、2或3个 R' 取代,其他变量如本发明所定义。

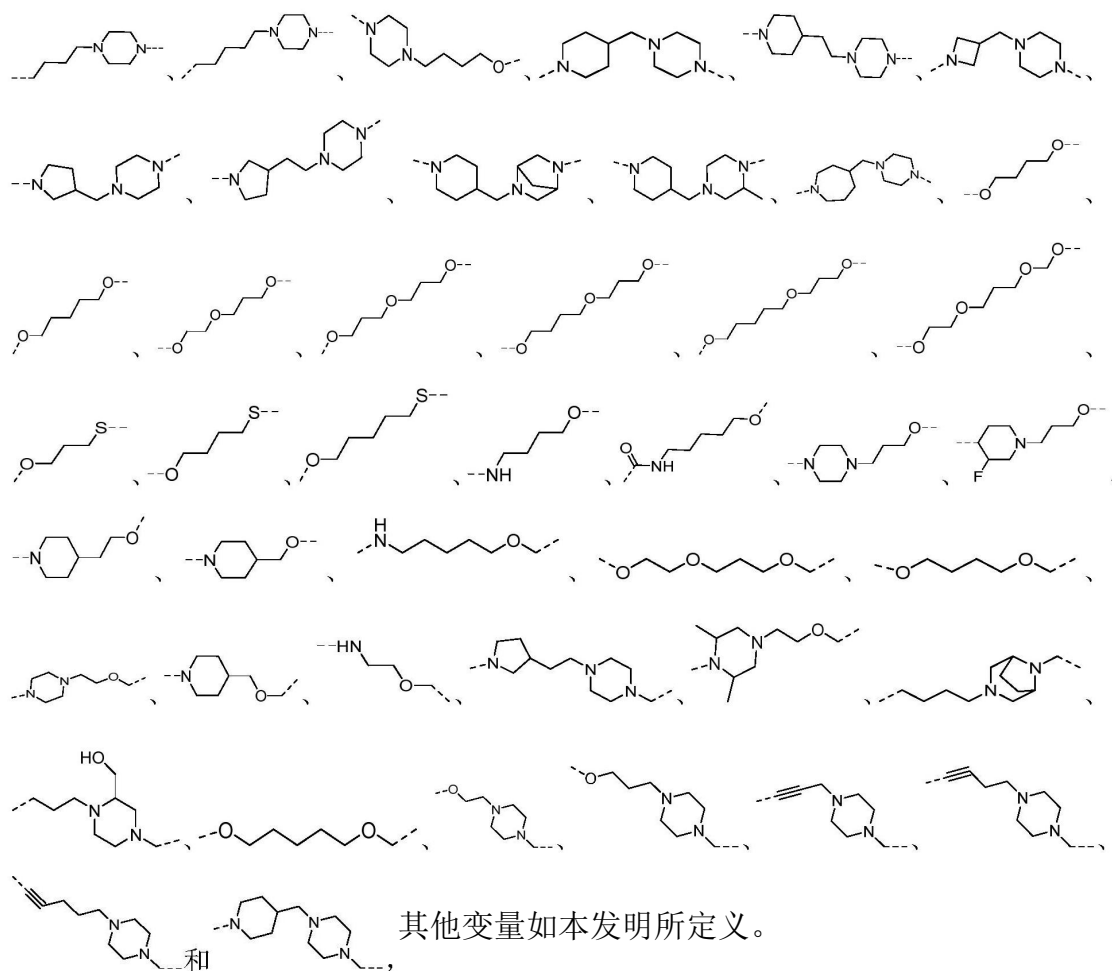
[0102] 在本发明的一些方案中,上述各 L_1 、 L_2 、 L_3 分别独立地为单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、CH₂、



其他变量如本发明所定义。

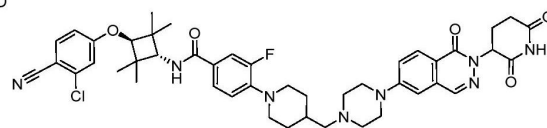
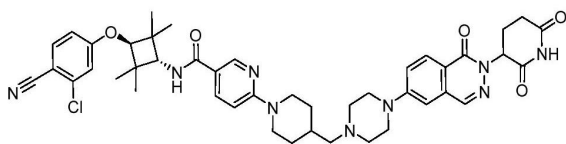
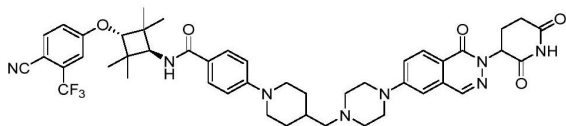
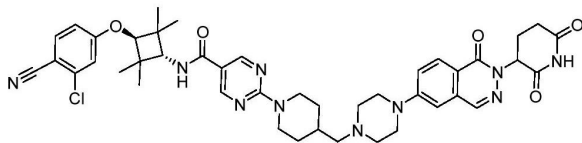
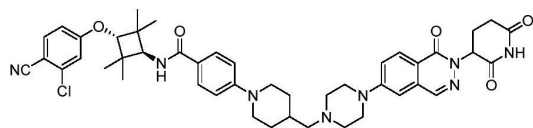
[0103] 在本发明的一些方案中,上述结构单元 $L_3-L_2-L_1$ 选自



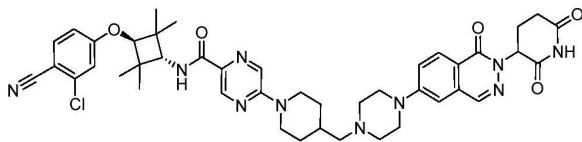
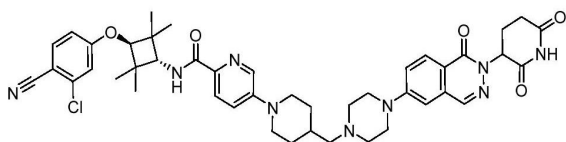
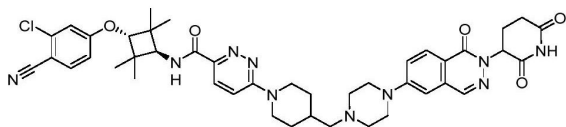
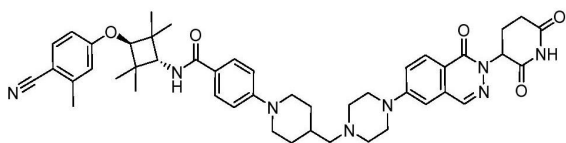
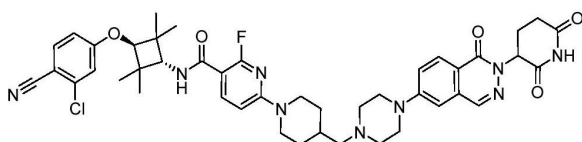


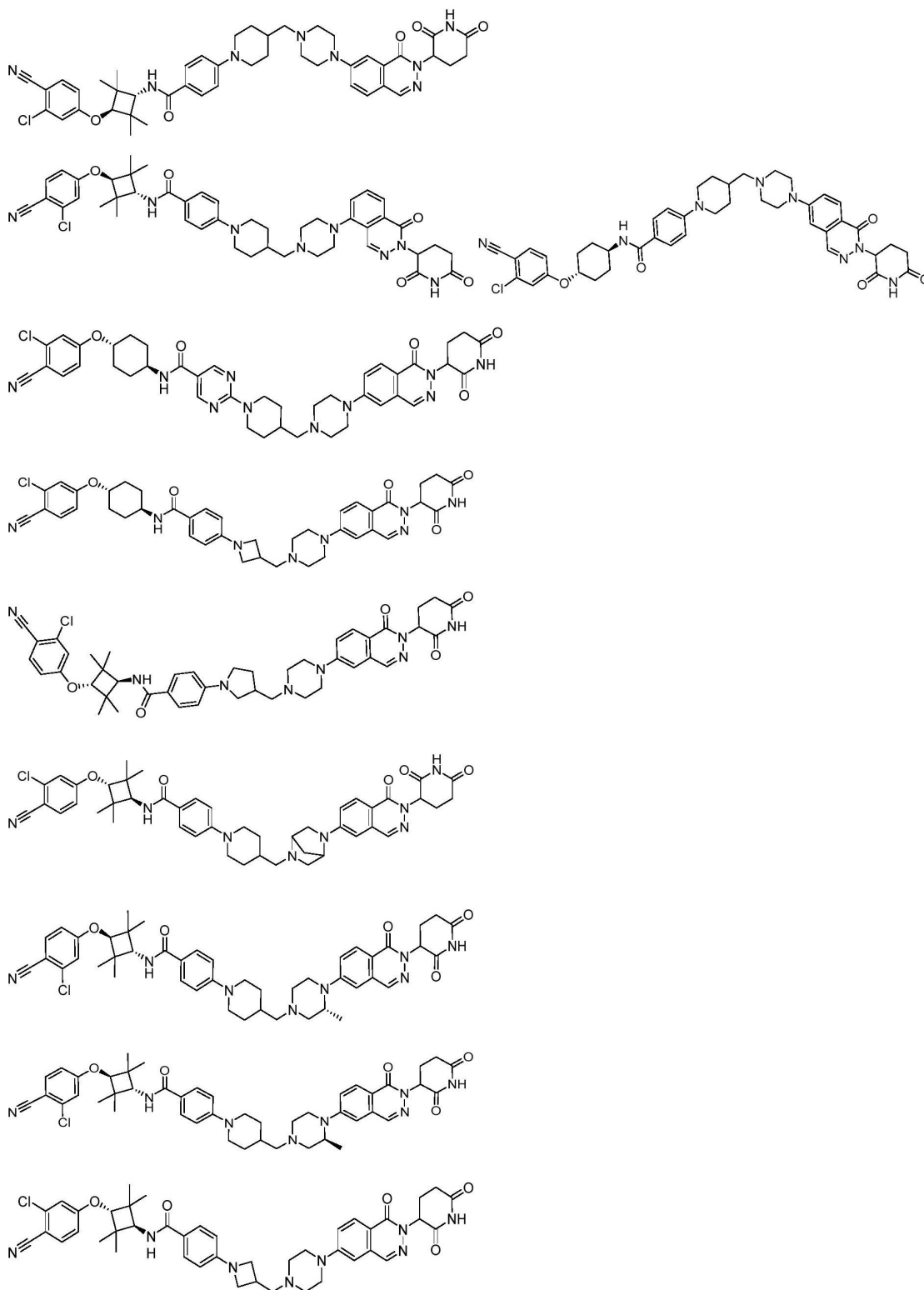
[0104] 在本发明的一些方案中,上述 R_{D4} 分别独立地选自H、CN、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 和环丙基,其他变量如本发明所定义。

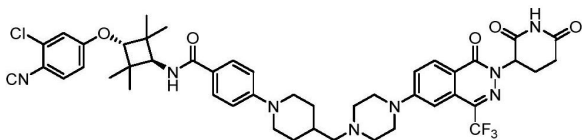
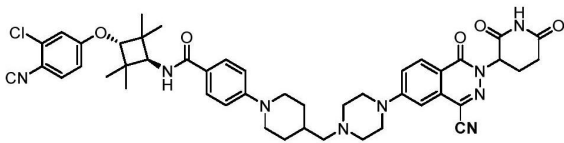
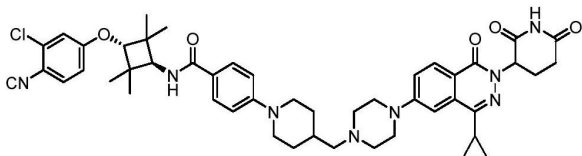
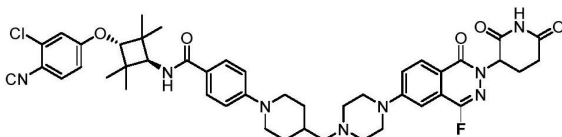
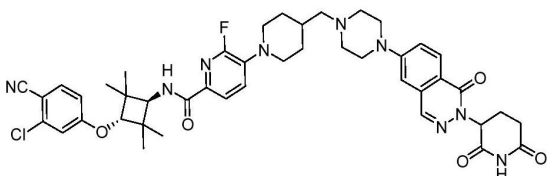
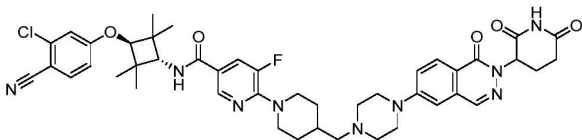
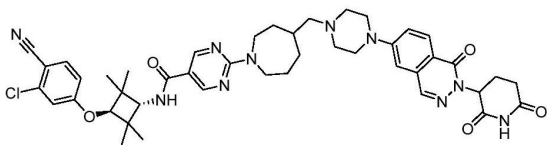
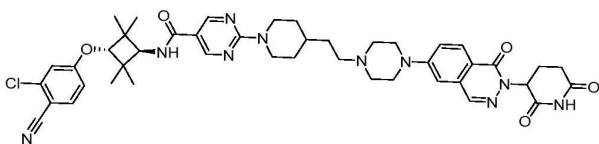
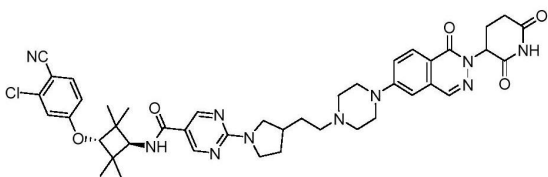
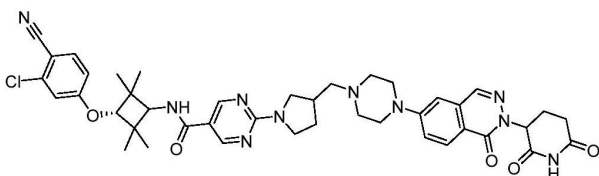
[0105] 在本发明的再一方面,本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其选自



[0106]

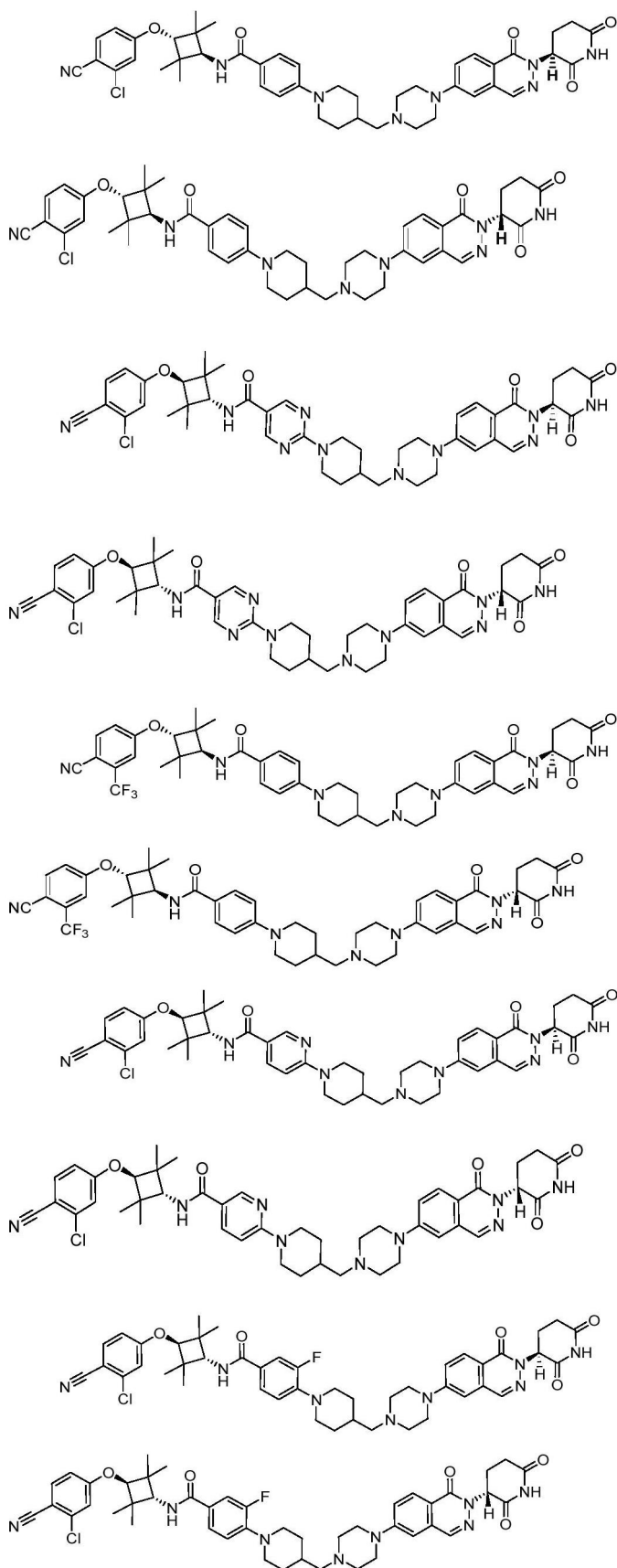


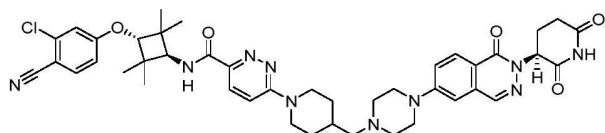
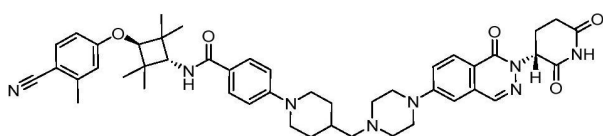
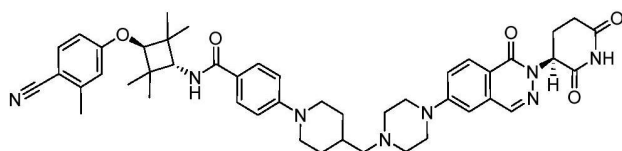
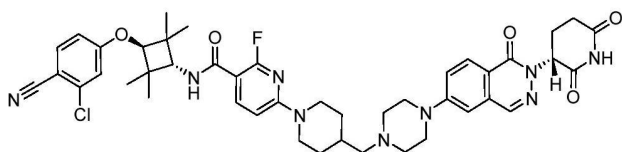
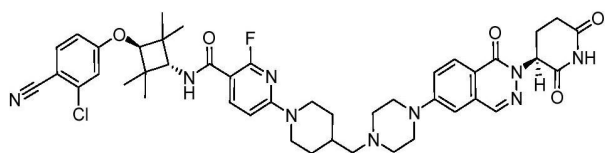




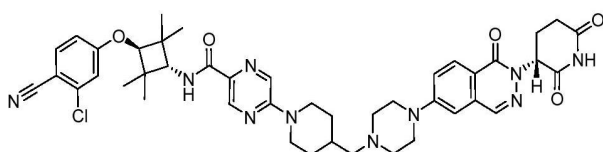
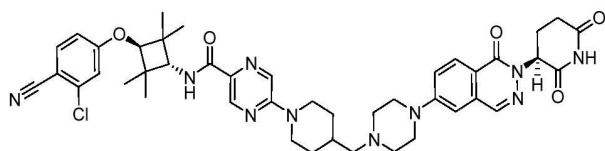
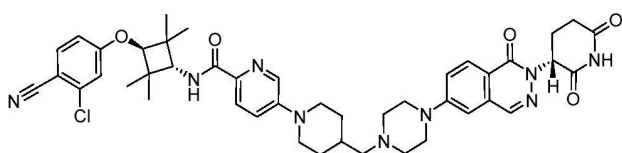
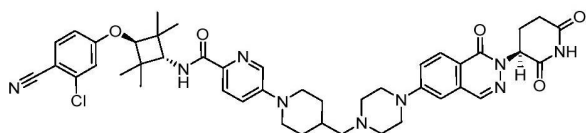
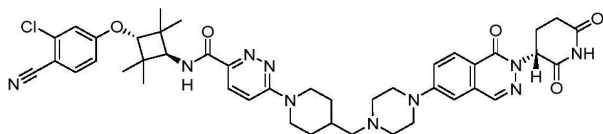
[0109] 在本发明的再一方面,本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其选自

[0110]

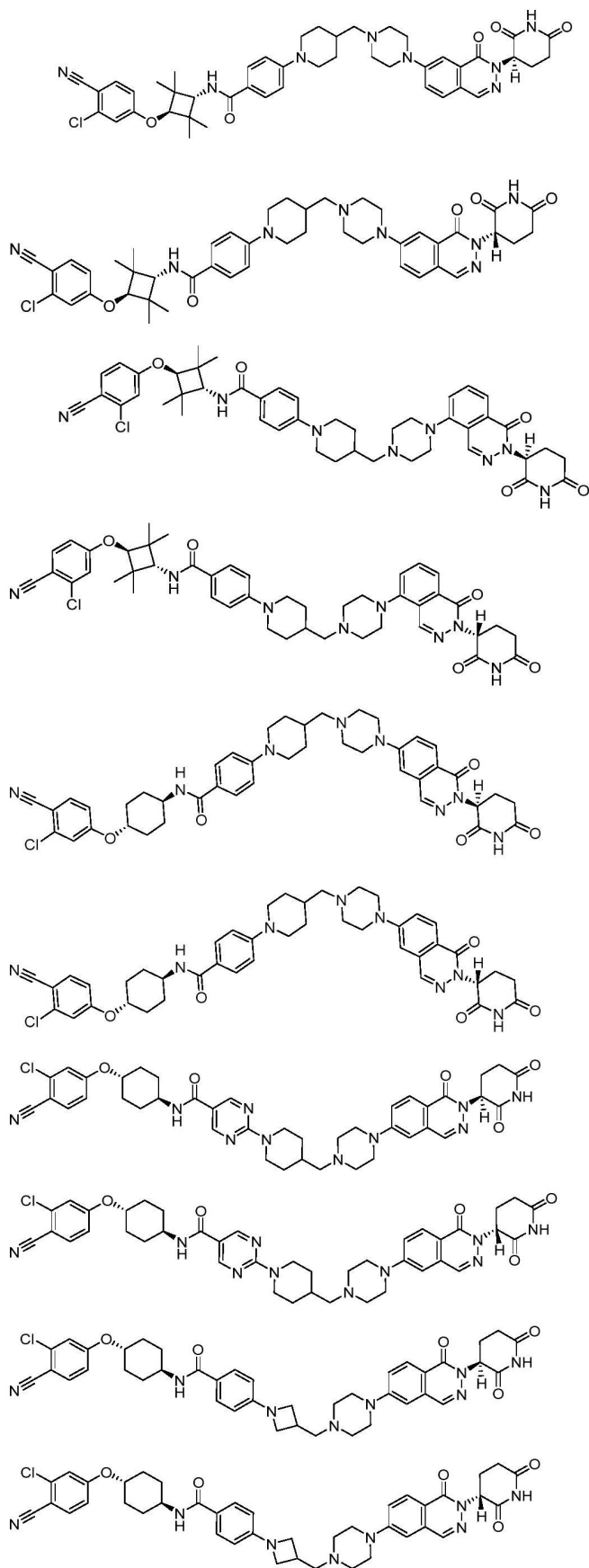


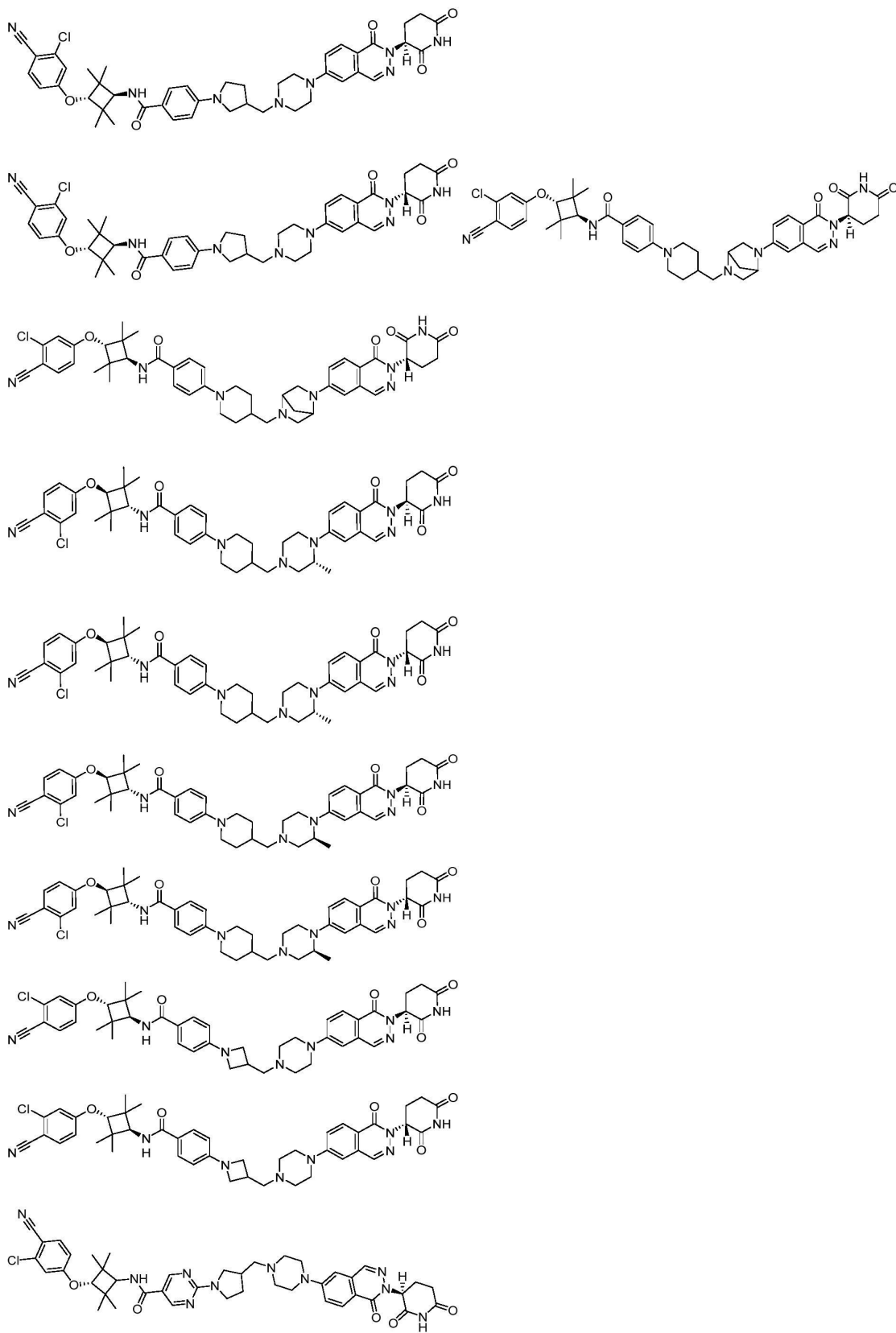


[0111]

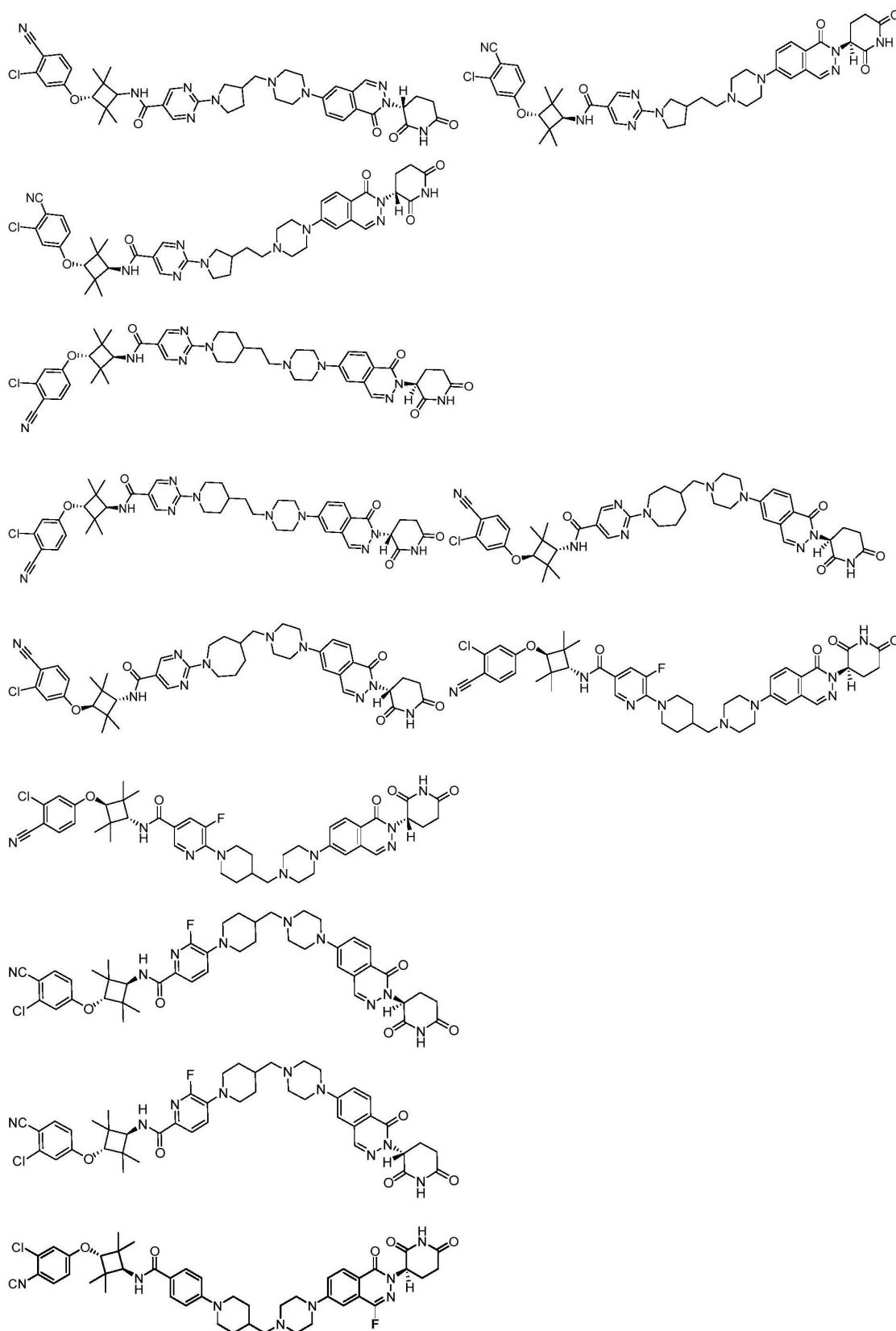


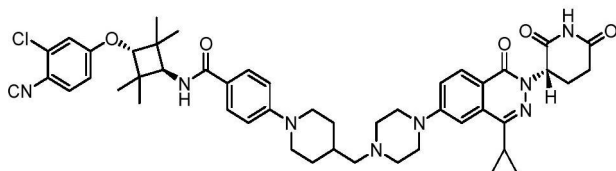
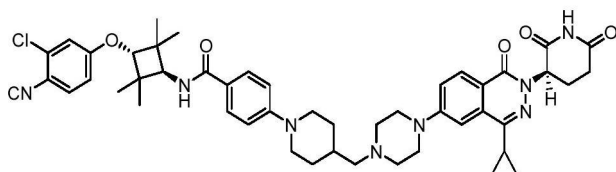
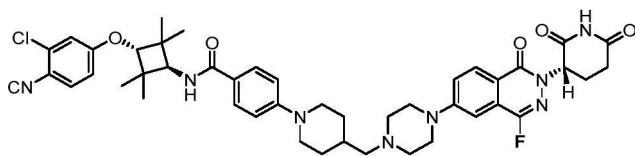
[0112]



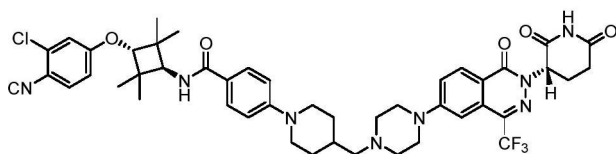
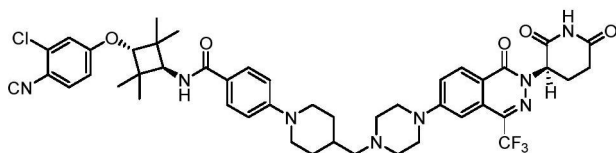
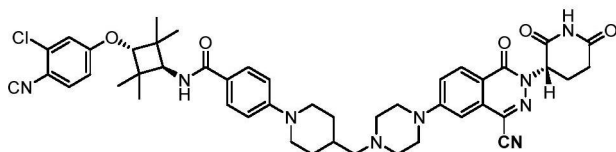
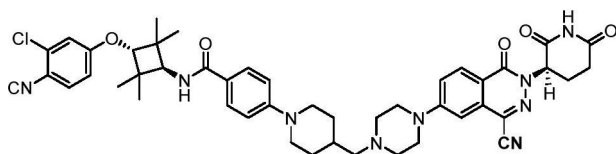


[0114]





[0115]



[0116] 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。

[0117] 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。

[0118] 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。

[0119] 定义和说明

[0120] 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。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0121] 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。

[0122] 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。

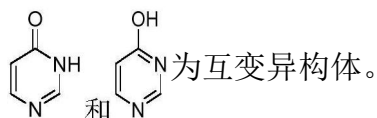
[0123] 术语“药效上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药效上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药效上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、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。

[0124] 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。

[0125] 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。

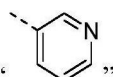
[0126] 除非另有说明,用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型。

[0127] 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



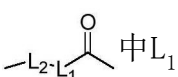
[0128] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。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,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

[0129] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

[0130] 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“ = ”。

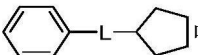
[0131] 术语“被取代的”或“被…取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被取代的”或“任选被…取代”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

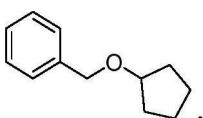
[0132] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被1、2或3个R'所取代,则所述基团可以任选地1个或2个或3个R'所取代,并且每种情况下的R'都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

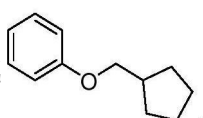
[0133] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如  中 L_1

代表单键时表示该结构实际上是 .

[0134] 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。

[0135] 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

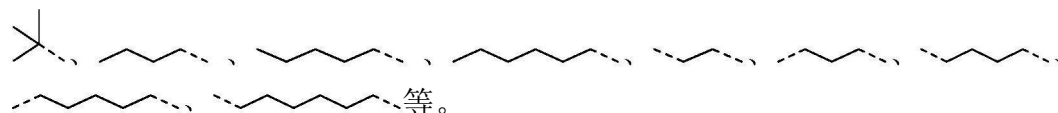
向连接苯基和环戊基构成 ,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连

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

的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0136] 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”。

[0137] 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、、、、



[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 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。

[0141] 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 C_{1-6} 烷氧基包括 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 、 C_5 、 C_4 和 C_3 烷氧基等。 C_{1-6} 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。

[0142] 除非另有规定,术语“ C_{1-3} 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 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_1 、 C_2 和 C_3 烷氧基等。 C_{1-3} 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。

[0143] 除非另有规定,术语“ C_{1-6} 烷氨基”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 C_{1-6} 烷氨基包括 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 、 C_5 、 C_4 、 C_3 和 C_2 烷氨基等。 C_{1-6} 烷氨基的实例包括但不限于 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 等。

[0144] 除非另有规定,术语“ C_{1-3} 烷氨基”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 C_{1-3} 烷氨基包括 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_1 、 C_2 和 C_3 烷氨基等。 C_{1-3} 烷氨基的实例包括但不限于 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2(CH_3)_2$ 等。

[0145] 除非另有规定,术语“ C_{1-6} 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 C_{1-6} 烷硫基包括 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 、 C_5 、 C_4 、 C_3 和 C_2 烷硫基等。 C_{1-6} 烷硫基的实例包括但不限于 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ 等等。

[0146] 除非另有规定,术语“ C_{1-3} 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 C_{1-3} 烷硫基包括 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_1 、 C_2 和 C_3 烷硫基等。 C_{1-3} 烷硫基的实例包括但不限于 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ 等。

[0147] 除非另有规定,“ C_{3-9} 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 C_{3-9} 环烷基包括 C_{3-8} 、 C_{3-7} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 和 C_{5-6} 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-9} 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。

[0148] 除非另有规定,“ C_{3-6} 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 C_{3-6} 环烷基包括 C_{3-5} 、 C_{4-5} 和 C_{5-6} 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-6} 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。

[0149] 除非另有规定,“ C_{4-6} 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 C_{4-6} 环烷基包括 C_{4-5} 、 C_{4-6} 和 C_{5-6} 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{4-6} 环烷基的实例包括,但不限于,环丁基、环戊基、环己基等。

[0150] 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、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包

括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、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。

[0151] 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、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、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。

[0152] 除非另有规定,术语“3-6元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至6个环原子组成的饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-6元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-6元杂环烷基包括4-6元、5-6元、4元、5元和6元杂环烷基等。3-6元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、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。

[0153] 除非另有规定,本发明术语“C₆₋₁₀芳环”和“C₆₋₁₀芳基”可以互换使用,术语“C₆₋₁₀芳环”或“C₆₋₁₀芳基”表示由6至10个碳原子组成的具有共轭π电子体系的环状碳氢基团,它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系,其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价,C₆₋₁₀芳基包括C₆₋₉、C₉、C₁₀和C₆芳基等。C₆₋₁₀芳基的实例包括但不限于苯基、萘基(包括1-萘基和2-萘基等)。

[0154] 除非另有规定,本发明术语“5-12元杂芳环”和“5-12元杂芳基”可以互换使用,术语“5-12元杂芳基”是表示由5至12个环原子组成的具有共轭π电子体系的环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系,其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。5-12元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-12元杂芳基包括5-10元、5-9元、5-8元、5-7元、5-6元、5元和6元杂芳基等。所述5-12元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基

(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(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、吡咯基(包括5-吡咯基等)、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)。

[0155] 除非另有规定,本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用,术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(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)。

[0156] 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)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(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)。

[0157] 除非另有规定,C_{n-n+m}或C_n-C_{n+m}包括n至n+m个碳的任何一种具体情况,例如C₁₋₁₂包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和C₁₂,也包括n至n+m中的任何一个范围,例如C₁₋₁₂包括C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和C₉₋₁₂等;同理,n元至n+m元表示环上原子数为n至n+m个,例如3-12元环包括3元环、4元环、5元环、6元环、7元环、8元环、9元环、10元环、11元环、和12元环,也包括n至n+m中的任何一个范围,例如3-12元环包括3-6元环、3-9元环、5-6元环、5-7元环、5-10元环、6-7元环、6-8元环、和6-10元环等。

[0158] 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。

[0159] 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于:乙酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于:烷基,如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基);芳基甲基,如苄基(Bn),对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基,DPM);甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

[0160] 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。

[0161] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。

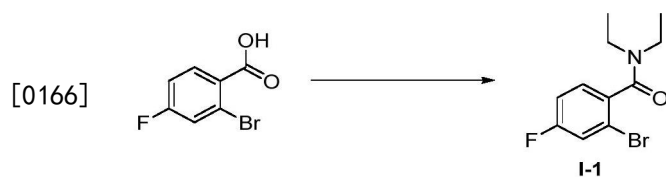
[0162] 化合物依据本领域常规命名原则或者使用ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

[0163] 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。

[0164] 中间体的制备

[0165] 参考例1:中间体I-1的制备

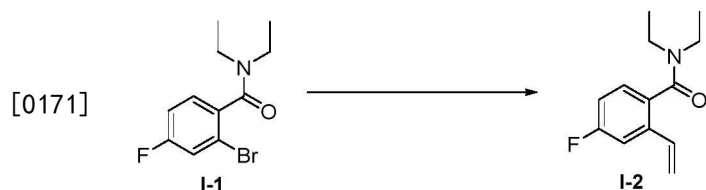


[0167] 将2-溴-4-氟苯甲酸(7.00g, 31.9mmol)溶于二氯亚砷(30.0mL)中,加入N,N-二甲基甲酰胺(0.25mL)。反应液在氮气保护下,80℃搅拌2小时。将反应液冷却至室温,减压除去二氯亚砷后,将残余物溶于二氯甲烷(100mL)中。加入二乙胺(11.7g, 159.8mmol),并将反应液室温搅拌过夜。反应液经饱和碳酸氢钠水溶液(30.0mL)洗涤,水(30.0mL)洗涤,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后,过滤。滤液减压浓缩得到中间体I-1的粗产物,该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

[0168] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 274.0。

[0169] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 7.30 (dd, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=8.5, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (td, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.78 (dt, $J=14.5, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.21 (m, 1H), 3.12 (ddt, $J=17.6, 10.5, 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.24 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.04 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0170] 参考例2: 中间体I-2的制备

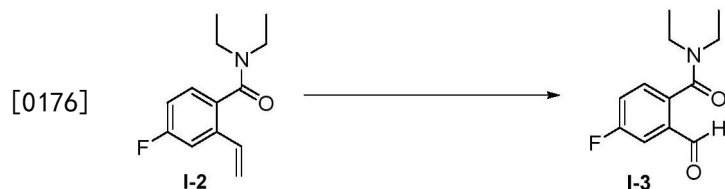


[0172] 将中间体I-1 (8.50g), 乙烯基氟硼酸钾 (4.98g, 37.2mmol) 和碳酸钾 (10.7g, 77.5mmol) 溶于二氧六环 (80.0mL) / 水 (20.0mL) 的混合溶液中, 加入双三苯基膦二氯化钯 (1.09g, 1.55mmol)。将反应液在氮气保护下 90°C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩得到残留物。将残留物溶于乙酸乙酯 (100.0mL) 中, 依次用水 (30.0mL) 洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得到中间体I-2的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

[0173] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 222.2。

[0174] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 7.24 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=8.4, 5.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (td, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.67 (ddd, $J=17.4, 11.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 5.36 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.55 (brs, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

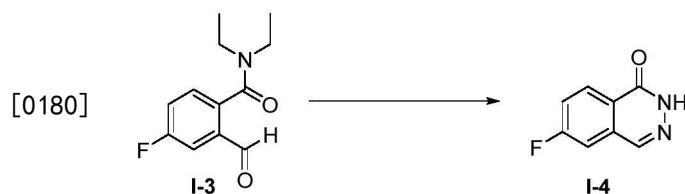
[0175] 参考例3: 中间体I-3的制备



[0177] 将中间体I-2 (7.00g) 溶于二氧六环 (70.0mL) / 水 (30.0mL) 的混合溶剂中, 加入二水合钨酸钾 (466.0mg, 1.27mmol) 和高碘酸钠 (13.5g, 63.2mmol)。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 (100.0mL) 中, 依次用水 (30.0mL) 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。

[0178] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 9.99 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 3.59 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.11 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.02 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0179] 参考例4: 中间体I-4的制备



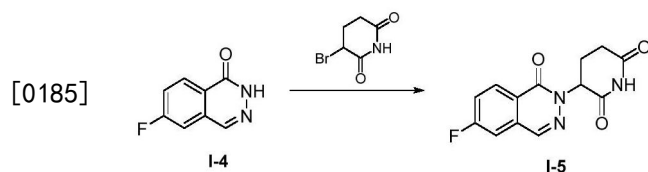
[0181] 将中间体I-3 (3.00g, 13.4mmol) 溶于醋酸 (10.0mL) 中, 加入水合肼 (1.03g,

17.4mmol, 质量分数85.0%)。反应液在微波辐射下, 145℃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。

[0182] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 165.0。

[0183] 1H NMR (400MHz, 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)。

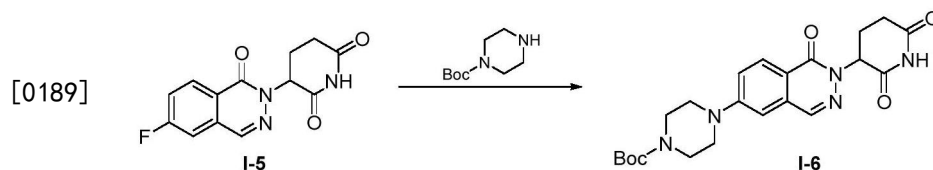
[0184] 参考例5: 中间体I-5的制备



[0186] 将中间体I-4 (200.0mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5.00mL) 中, 加入钠氢 (58.0mg, 1.46mmol, 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 (280.0mg, 1.46mmol), 室温搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯 (100.0mL) 稀释, 有机相经水 (30.0mL) 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。

[0187] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 276.2。

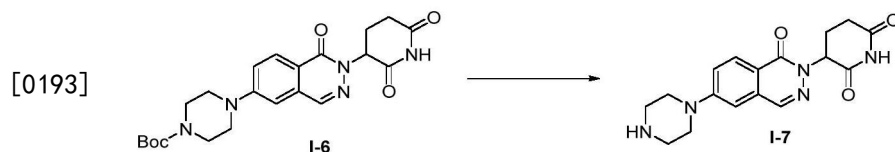
[0188] 参考例6: 中间体I-6的制备



[0190] 将中间体I-5 (200.0mg), 1-Boc-哌嗪 (176.0mg, 0.94mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (200.0 μ L) 溶于二甲基亚砜 (3.00mL) 中, 反应液在氮气保护下130℃搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100.0mL) 稀释, 水 (30.0mL) 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。

[0191] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 442.3。

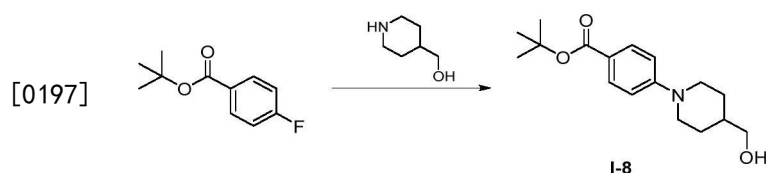
[0192] 参考例7: 中间体I-7的制备



[0194] 将中间体I-6 (20.0mg, 0.045mmol) 溶于二氯甲烷 (2.00mL) 中, 加入三氟乙酸 (2.00mL)。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。

[0195] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 342.2。

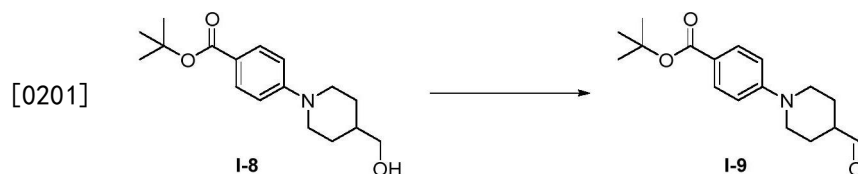
[0196] 参考例8: 中间体I-8的制备



[0198] 将4-氟苯甲酸叔丁酯(3.00g, 15.3mmol), 4-羟甲基哌啶(2.10g, 18.2mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(20.0mL)中, 加入碳酸钾(2.64g, 19.1mmol)。反应液在氮气保护下80℃搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯(100.0mL)稀释, 有机相经过水(30.0mL)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。

[0199] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 292.2。

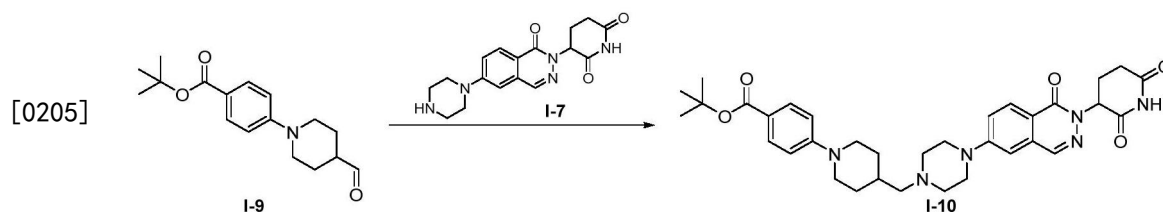
[0200] 参考例9: 中间体I-9的制备



[0202] 在中间体I-8(400.0mg, 1.37mmol)的二氯甲烷(20.0mL)溶液中, 加入戴斯马丁氧化剂(864.0mg, 2.03mmol), 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。

[0203] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 290.2。

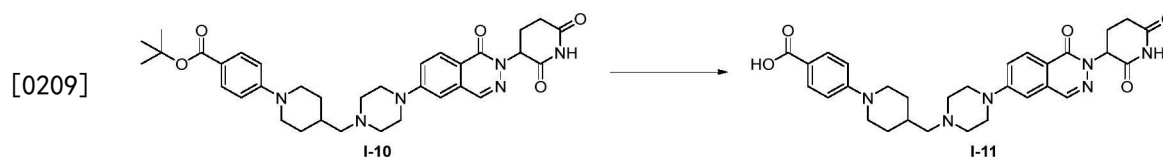
[0204] 参考例10: 中间体I-10的制备



[0206] 将中间体I-7(15.0mg), I-9(19.0mg, 0.066mmol)溶于1,2-二氯乙烷(3.00mL)中, 加入醋酸钾(3.60mg, 0.044mmol)和醋酸硼氢化钠(18.0mg, 0.085mmol)。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。

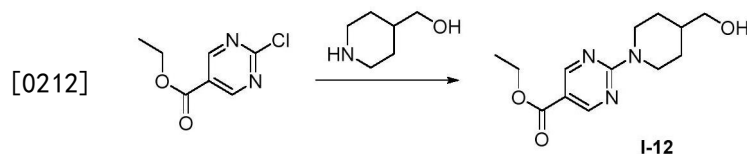
[0207] LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 559.3。

[0208] 参考例11: 中间体I-11的制备



[0210] 将中间体I-10(21.0mg, 0.034mmol)溶于二氯甲烷(3.00mL)中, 加入三氟乙酸(1.00mL)。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。

[0211] 参考例12: 中间体I-12的制备

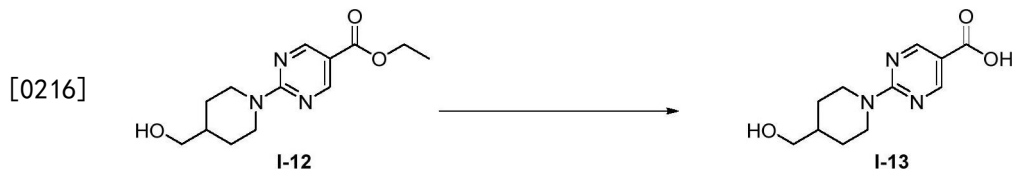


[0213] 将2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(500mg, 2.68mmol), 4-羟甲基哌啶(309mg, 2.68mmol)和

碳酸钾 (370mg, 2.68mmol) 混合溶于N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中。反应混合物在50℃下搅拌反应过夜。将混合物冷却至室温, 倒入水 (100mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水 (30mL) 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。

[0214] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 266.1。

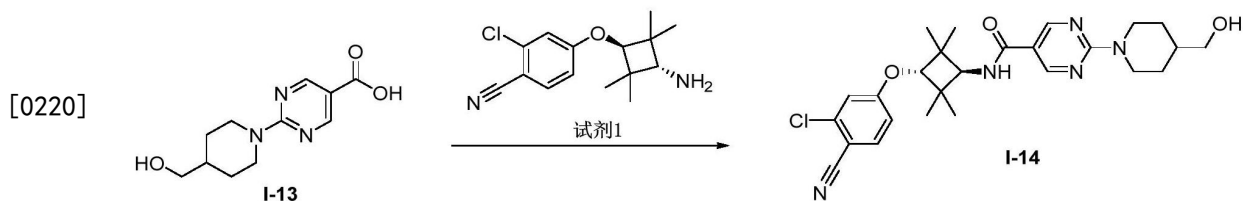
[0215] 参考例13: 中间体I-13的制备



[0217] 在室温下, 将中间体I-12 (19.0g, 71.6mmol) 溶于四氢呋喃 (200mL) 中, 然后将氢氧化锂一水合物 (6.01g, 143mmol) 的水 (50mL) 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2N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。

[0218] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.2。

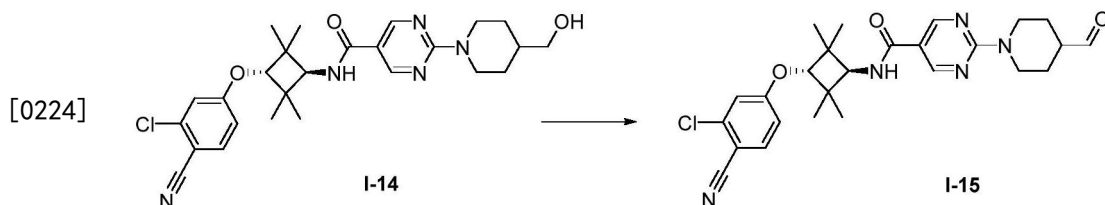
[0219] 参考例14: 中间体I-14的制备



[0221] 在室温下, 将中间体I-13 (2.50g, 10.5mmol), 试剂1 (3.31g) 和二异丙基乙胺 (5.22mL, 31.6mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 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 (6.01g, 15.8mmol) 加到反应液中。反应混合物室温搅拌3时。反应液加水 (100mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50mL×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。

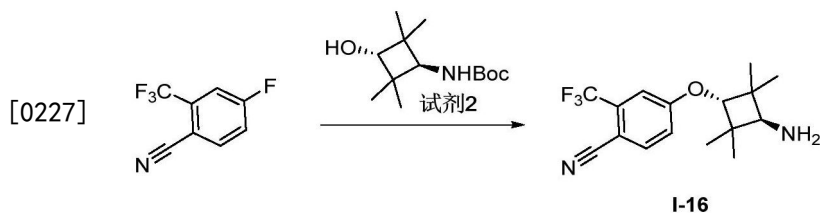
[0222] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.2。

[0223] 参考例15: 中间体I-15的制备



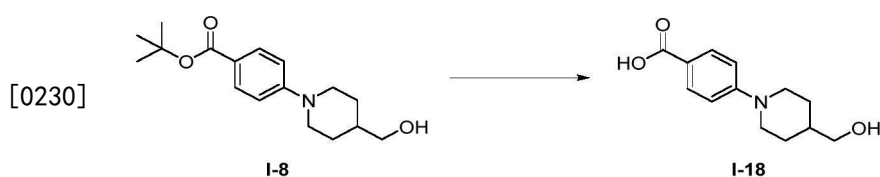
[0225] 在室温下, 将中间体I-14 (400mg, 0.803mmol) 和戴斯-马丁氧化剂 (681mg, 1.606mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中。加料完毕后, 反应液在室温下搅拌2小时。反应液加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (10mL), 饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL), 再用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得到中间体I-15。中间体未经纯化直接用于下一步反应。

[0226] 参考例16: 中间体I-16的制备



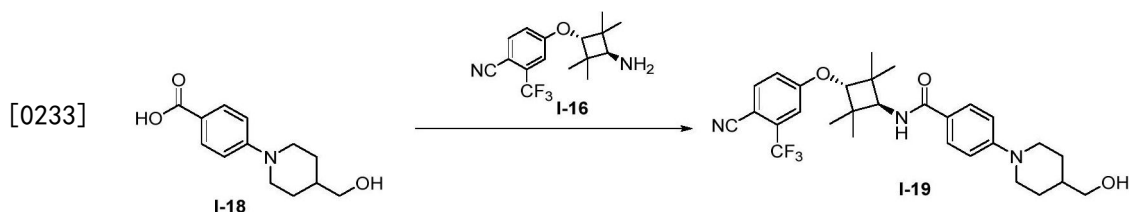
[0228] 在室温下,将试剂2(777mg,4.11mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15mL),在氮气保护下,0℃下加入氢化钠(296mg,60%含量,7.40mmol),搅拌30分钟,加入4-氟-2-(三氟甲基)苯甲腈(1.00g,4.11mmol),混合物在40℃搅拌反应3小时,反应液加水(50mL),用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩,粗产品经正向柱层析纯化后,加入氯化氢的二氧六环溶液(15mL,3M),在室温反应1小时,反应液直接旋干,浓缩得到中间体I-16。中间体未经纯化直接用于下一步反应。

[0229] 参考例18:中间体I-18的制备



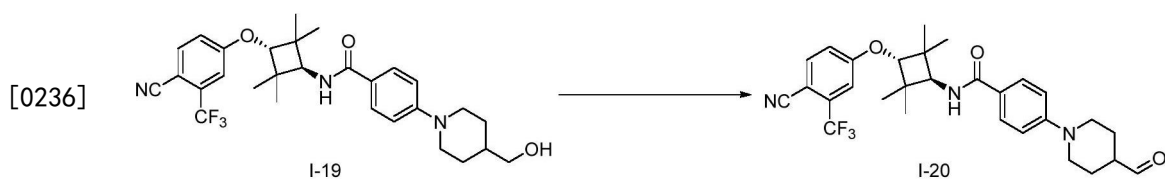
[0231] 将中间体I-8(54.0g,185mmol)溶于无水二氧六环(500mL)中,加入氯化氢的二氧六环溶液(1500mL,3M),反应体系氩气保护,升温至75℃搅拌反应16小时。混合物减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品,经乙酸乙酯(500mL)打浆纯化,抽滤,滤饼再经无水乙腈(500mL)打浆纯化,抽滤,滤饼干燥得到中间体I-18。

[0232] 参考例19:中间体I-19的制备



[0234] 将中间体I-18(200mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中,依次加入1-羟基苯并三唑(230mg,1.702mmol),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(327mg,1.702mmol),N,N-二异丙基乙胺(0.42mL,2.55mmol)和中间体I-16(385mg)。反应混合在室温搅拌反应16小时。加入水(50mL)稀释,并用二氯甲烷(50mL×3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(30mL)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。

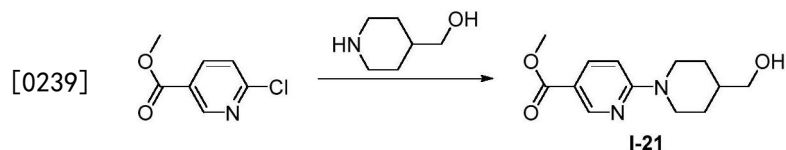
[0235] 参考例20:中间体I-20的制备



[0237] 将中间体I-19(120mg,0.226mmol)溶于无水二氯甲烷(20mL)中,体系降温至0℃,加入戴斯-马丁氧化剂(192mg,0.452mmol)。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(200mL)淬灭,并用二氯甲烷(200mL×3)萃取。合并有机相,

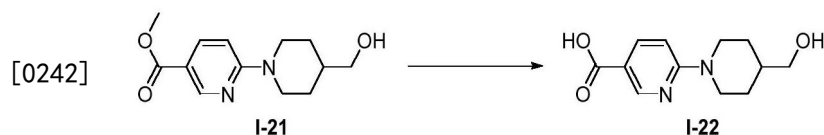
用饱和食盐水(200mL)洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-20。

[0238] 参考例21:中间体I-21的制备



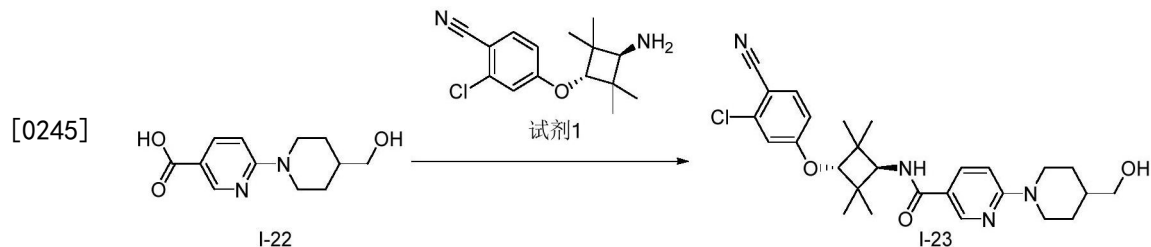
[0240] 室温下,将6-氯烟酸甲酯(500mg,2.91mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中,依次加入4-哌啶甲醇(402mg,3.50mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.13g,8.73mmol),加料完毕后,反应混合物80℃搅拌反应3小时。反应完毕后,加入水(10mL)稀释,乙酸乙酯(10mL×3)萃取,合并有机相用水(10mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-21。

[0241] 参考例22:中间体I-22的制备



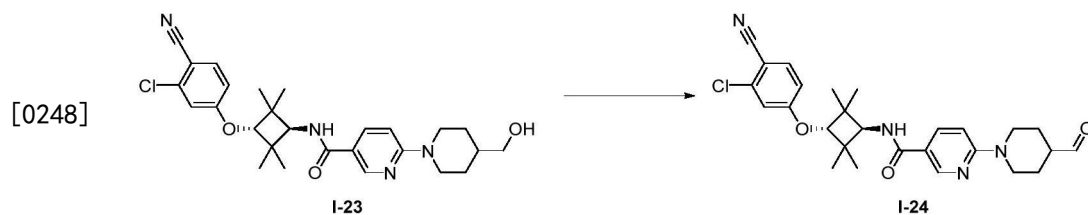
[0243] 室温下,将中间体I-21(250mg,1.00mmol)溶于四氢呋喃(3mL)中,加入一水合氢氧化锂(420mg,10.0mmol)的水(2mL)溶液,加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应完毕后,用1N盐酸溶液酸化至pH=6,减压浓缩,残余物经反相硅胶色谱法分离纯化得中间体I-22。

[0244] 参考例23:中间体I-23的制备



[0246] 室温下,将中间体I-22(100mg,0.42mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中,依次加入试剂1(117mg),1-羟基苯并三唑(113mg,0.84mmol),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(161mg,0.84mmol)和N,N-二异丙基乙胺(163mg,1.26mmol),加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应完毕后,加入水(10mL)稀释,乙酸乙酯(10mL×3)萃取,合并有机相用水(10mL×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。

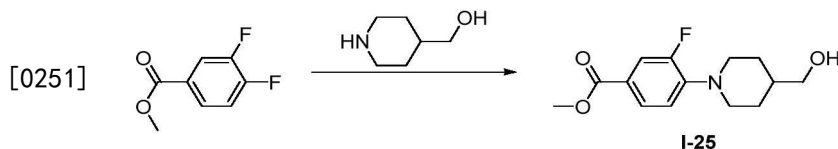
[0247] 参考例24:中间体I-24的制备



[0249] 冰水浴下,将中间体I-23(100mg,0.20mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入戴斯-马

丁氧化剂 (170mg, 0.40mmol), 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 (10mL) 稀释, 静置分层, 水相用二氯甲烷 (10mL×2) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和亚硫酸钠溶液 (10mL), 饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 水 (10mL) 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。

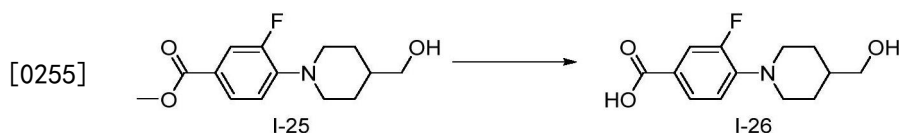
[0250] 参考例25: 中间体I-25的制备



[0252] 室温下, 将3,4-二氟苯甲酸甲酯 (200mg, 1.16mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中, 依次加入4-哌啶甲醇 (133mg, 1.16mmol) 和碳酸钾 (480g, 3.48mmol), 加料完毕后, 反应混合物100℃搅拌反应2小时。加入水 (20mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相用水 (20mL×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。

[0253] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 268.1。

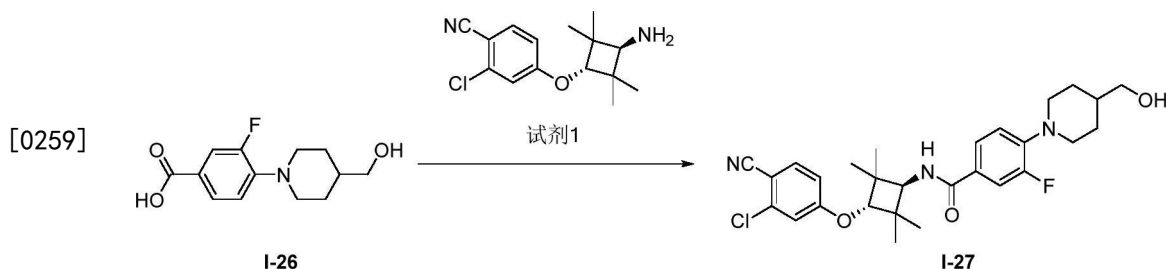
[0254] 参考例26: 中间体I-26的制备



[0256] 室温下, 将中间体I-25 (160mg, 0.60mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (252mg, 6.0mmol) 的水 (2mL) 溶液, 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。用1N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。

[0257] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 254.1。

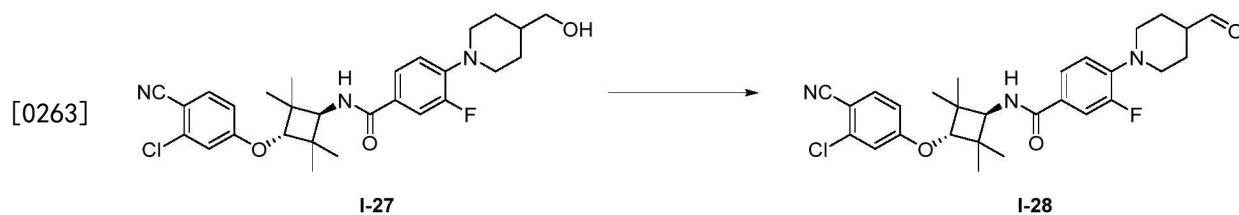
[0258] 参考例27: 中间体I-27的制备



[0260] 室温下, 将中间体I-26 (120mg, 0.47mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中, 依次加入试剂1 (131mg), 1-羟基苯并三唑 (127mg, 0.94mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (180mg, 0.94mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (182mg, 1.41mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应3小时。加入水 (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相用水 (20mL×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。

[0261] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 514.1。

[0262] 参考例28: 中间体I-28的制备



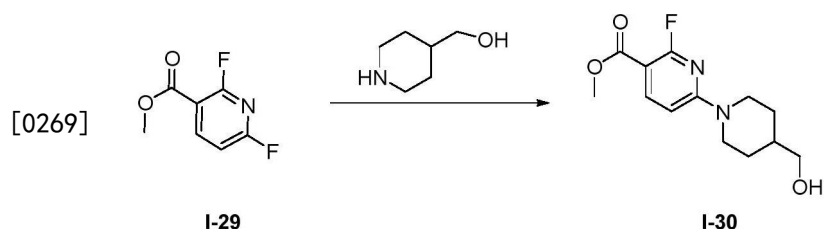
[0264] 0℃下,将中间体I-27 (122mg, 0.24mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中,加入戴斯-马丁氧化剂 (204mg, 0.48mmol), 加料完毕后,反应混合物室温搅拌反应2小时。加入饱和亚硫酸钠溶液 (20mL) 稀释,静置分层,水相用二氯甲烷 (20mL×2) 萃取,合并有机相,依次用饱和亚硫酸钠溶液 (20mL×2),饱和碳酸氢钠溶液 (20mL×3),水 (20mL×3) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得中间体I-28。未经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0265] 参考例29:中间体I-29的制备



[0267] 将2,6-二氟烟酸 (1.0g, 0.322mmol) 溶于乙醇 (20mL) 中,加入浓硫酸 (61.7mg, 0.629mmol), 体系氮气保护,混合物在100℃下搅拌反应16小时。将混合物加入水 (20mL) 中,用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水 (10mL) 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。

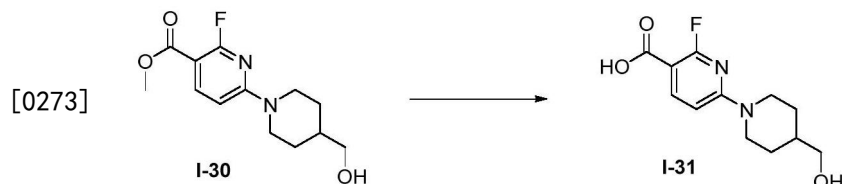
[0268] 参考例30:中间体I-30的制备



[0270] 将中间体I-29 (350mg, 2.02mmol) 溶于无水N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中,依次加入4-羟甲基哌啶 (255mg, 2.22mmol) 和碳酸钾 (558mg, 4.04mmol), 反应体系在氮气保护下,升温至100℃反应16小时,混合物冷却至室温后,往混合物中加水 (20mL),乙酸乙酯萃取 (20mL×3)。合并有机相,饱和食盐水 (10mL) 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。

[0271] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 269.1。

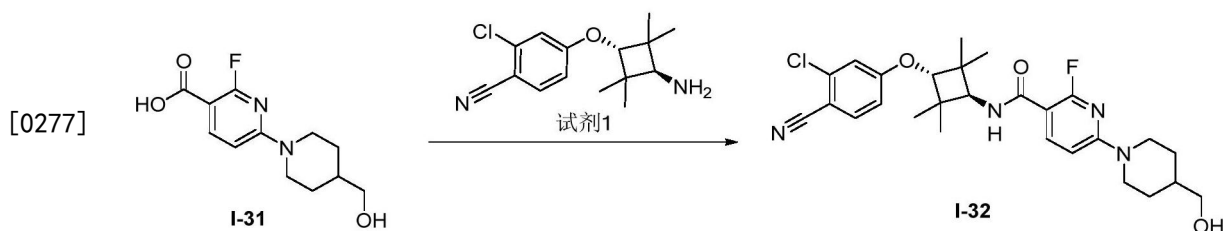
[0272] 参考例31:中间体I-31的制备



[0274] 将中间体I-30 (100mg, 0.373mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5mL) 中,然后把一水合氢氧化锂 (78.3mg, 1.87mmol) 溶于水 (5.00mL) 中,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1N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。

[0275] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 255.2。

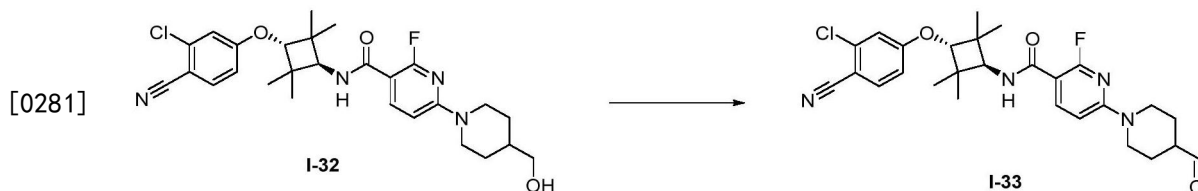
[0276] 参考例32: 中间体I-32的制备



[0278] 将中间体I-31 (55mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 依次加入1-羟基苯并三唑 (58.6mg, 0.434mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (83.3mg, 0.434mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.107mL, 0.651mmol) 和试剂1 (60.5mg)。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 (5mL×3) 洗, 干燥得中间体I-32。

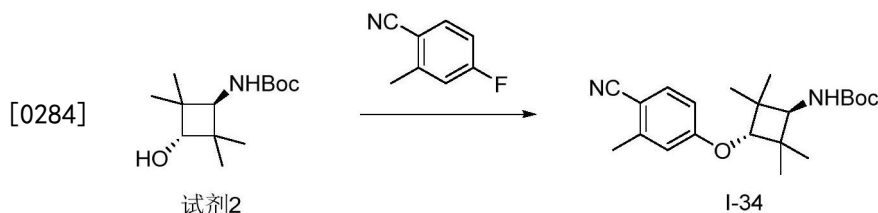
[0279] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.2。

[0280] 参考例33: 中间体I-33的制备



[0282] 将中间体I-32 (80mg, 0.155mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 体系降温至0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (98.8mg, 0.233mmol)。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 (10mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 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。

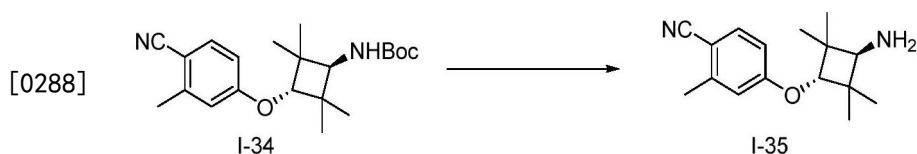
[0283] 参考例34: 中间体I-34的制备



[0285] 将试剂2 (500mg, 2.05mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 依次加入4-氟-2-甲基苯腈 (277mg, 2.05mmol), 待温度降到0℃时, 加入60%氢化钠 (164mg, 4.1mmol), 整个体系在氮气下进行, 加料完毕后, 体系升温至70℃, 反应2小时。加水淬灭, 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 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。

[0286] LC-MS (ESI) $[M-100+H]^+$ 259.2。

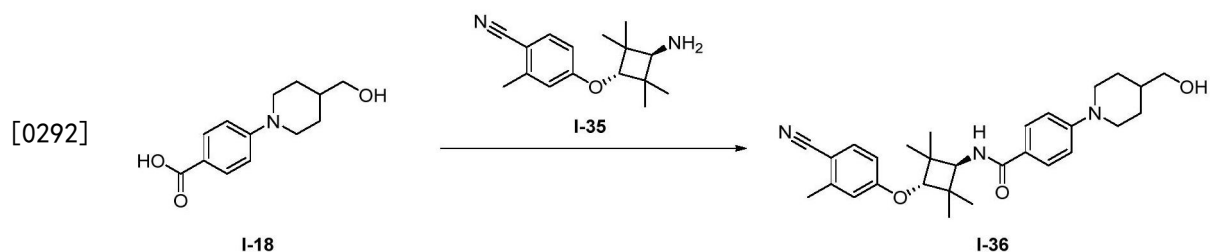
[0287] 参考例35: 中间体I-35的制备



[0289] 将中间体I-34 (120mg, 0.335mmol) 溶于无水二氧六环 (10mL) 中, 加入氯化氢的二氧六环溶液 (15mL, 3M), 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 (20mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼再经无水乙腈 (20mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼干燥得到中间体I-35。

[0290] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 259.1。

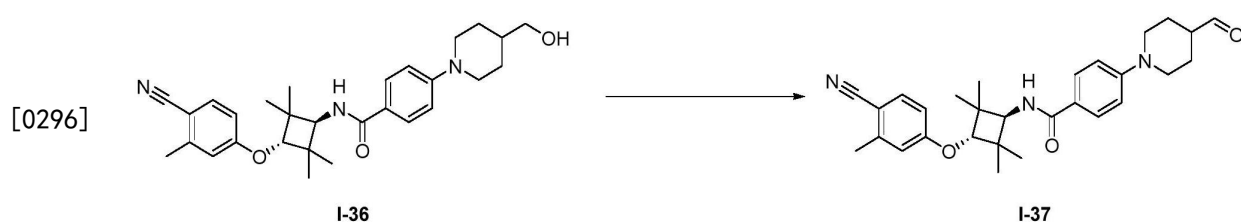
[0291] 参考例36: 中间体I-36的制备



[0293] 将中间体I-18 (100mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中, 依次加入1-羟基苯并三唑 (114mg, 0.85mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (163mg, 0.85mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.21mL, 1.28mmol) 和中间体I-35 (125mg)。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 (5mL × 3) 洗, 干燥得中间体I-36。

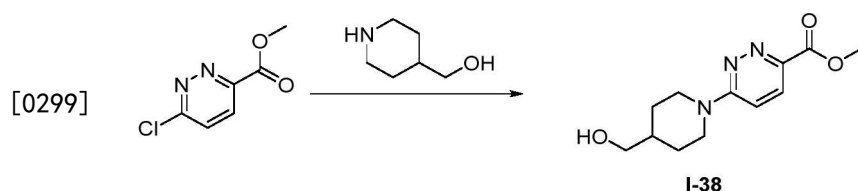
[0294] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 476.2。

[0295] 参考例37: 中间体I-37的制备



[0297] 将中间体I-36 (63mg, 0.132mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 体系降温至0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (83.9mg, 0.198mmol)。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 (10mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 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。

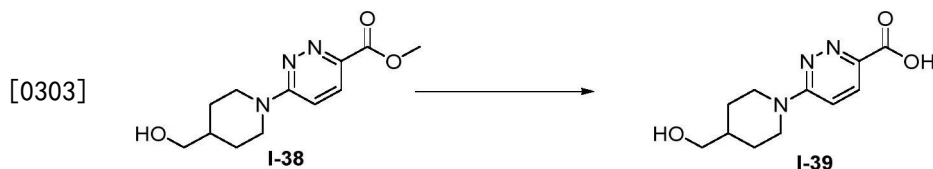
[0298] 参考例38: 中间体I-38的制备



[0300] 室温下, 将6-氯吡嗪-3-甲酸甲酯 (7.00g, 40.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (10.5mL, 81.1mmol) 溶于1,4-二氧六环 (200mL) 中。将4-羟甲基哌啶 (9.34g, 81.1mmol) 加入上述混合物。加料完毕后, 反应混合物在氩气保护下110℃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。

[0301] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.2。

[0302] 参考例39: 中间体I-39的制备

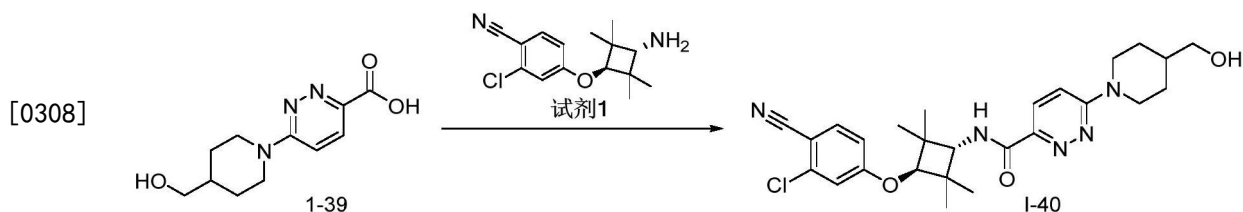


[0304] 在室温下,将中间体I-38(10.0g,39.8mmol)溶于四氢呋喃(150mL)和甲醇(50mL)中,然后将氢氧化锂一水合物(3.34g,79.6mmol)的水(30mL)溶液滴加到上面溶液中。加料完毕后,反应混合物在室温下搅拌过夜。反应液减压浓缩除去有机溶剂,残余物经盐酸水溶液(2N)调至pH=3。混合物经色谱法分离纯化后得到中间体I-39。

[0305] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.2。

[0306] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 3.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.15-1.20 (m, 2H)。

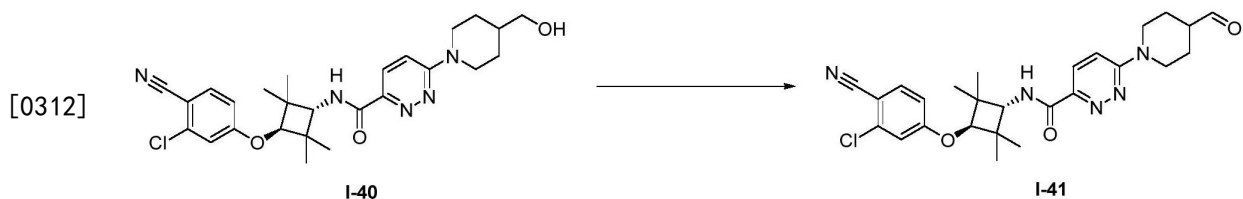
[0307] 参考例40:中间体I-40的制备



[0309] 室温下,将中间体I-39(200mg,0.843mmol)和试剂1(266mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。氩气置换搅拌条件下,将1-羟基苯并三唑(171mg,1.26mmol),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(196mg,1.26mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.418mL,2.53mmol)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(20mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL $\times$ 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。

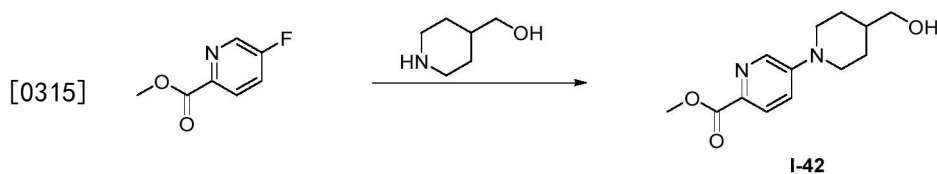
[0310] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.2。

[0311] 参考例41:中间体I-41的制备



[0313] 在冰水浴下,将中间体I-40(120mg,0.241mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中。氩气置换搅拌下加入戴斯马丁氧化剂(204mg,0.482mmol)。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(10mL)淬灭,并用二氯甲烷(10mL $\times$ 3)萃取。合并有机相用饱和碳酸氢钠(50mL)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。

[0314] 参考例42:中间体I-42的制备



[0316] 将化合物5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(900mg, 5.80mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中,加入化合物4-甲醇哌啶(670mg, 5.82mmol)和二异丙基乙基胺(2.87mL, 17.4mmol)。反应混合物在100℃下搅拌16小时。浓缩后加入水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(100mL)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。

[0317] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 251.0。

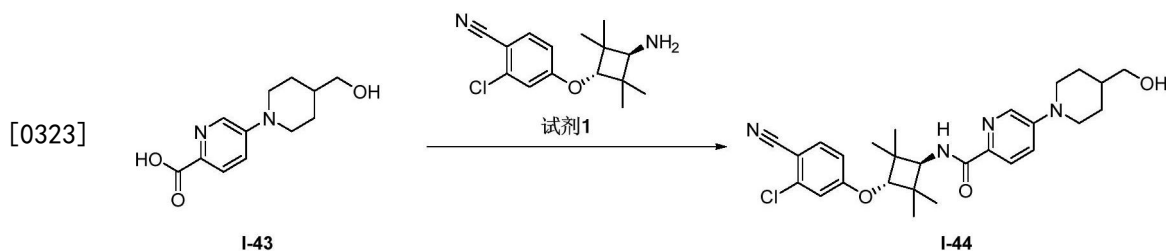
[0318] 参考例43: 中间体I-43的制备



[0320] 将中间体I-42(300mg, 1.20mmol)溶于四氢呋喃和水(5mL/5mL)中,加入一水合氢化锂(403mg, 9.60mmol)。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1N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。

[0321] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 237.0。

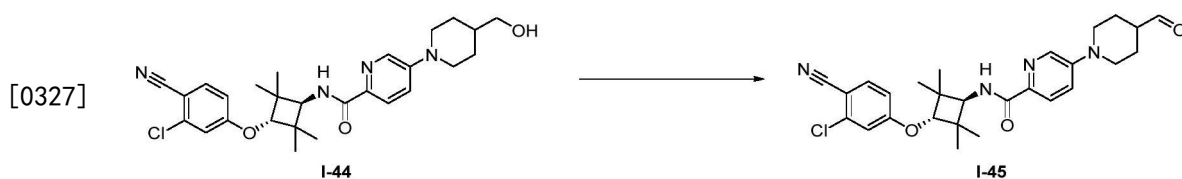
[0322] 参考例44: 中间体I-44的制备



[0324] 在室温下,将中间体I-43(260mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,依次加入试剂1(300mg), 1-羟基苯并三唑(257mg, 1.904mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(366mg, 1.904mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.47mL, 2.856mmol)。反应混合在室温搅拌反应48小时,加入水(50mL)稀释,并用二氯甲烷(50mL×3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(30mL)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。

[0325] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 497.1。

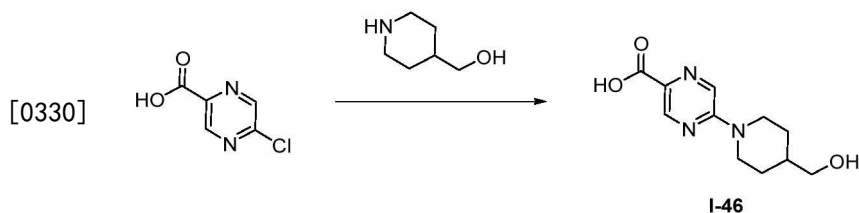
[0326] 参考例45: 中间体I-45的制备



[0328] 将中间体I-44(70mg, 0.141mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,再缓慢加入戴斯马丁氧化剂(120mg, 0.282mmol)。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 (20mL) 淬灭,并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (20mL) 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。

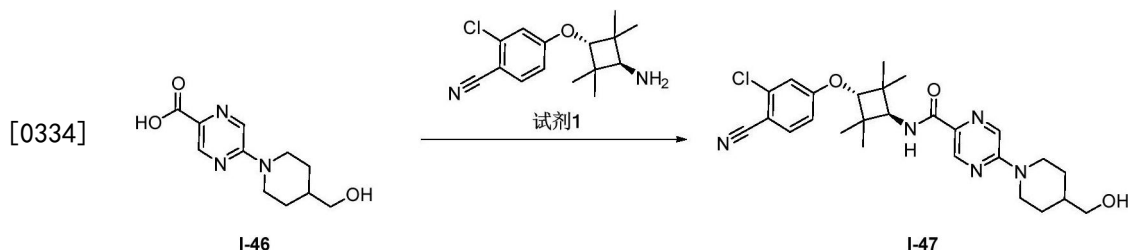
[0329] 参考例46:中间体I-46的制备



[0331] 将化合物5-氯吡嗪-2-羧酸 (500mg, 3.15mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中,加入化合物4-甲醇哌啶 (365mg, 3.17mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (1.56mL, 9.45mmol), 反应混合物在100℃下搅拌反应16小时。浓缩后加入水 (80mL) 稀释,并用二氯甲烷 (100mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (80mL) 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。

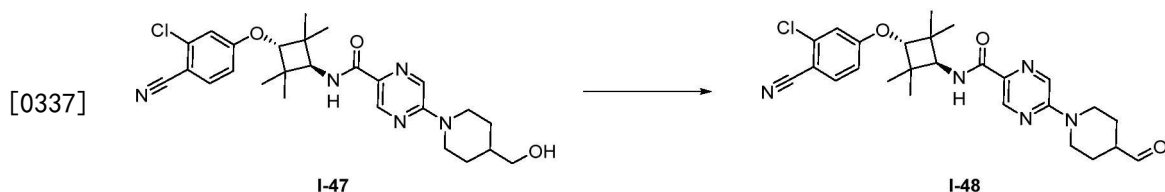
[0332] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.3。

[0333] 参考例47:中间体I-47的制备



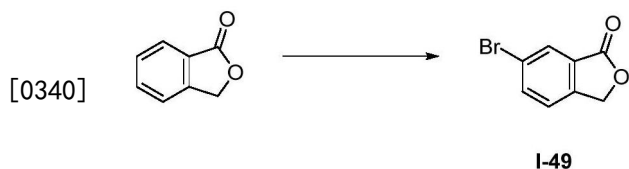
[0335] 将中间体I-46 (200mg, 0.843mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中,依次加入试剂1 (235mg), 1-羟基苯并三唑 (227mg, 1.69mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (323mg, 1.69mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.42mL, 2.53mmol)。反应混合在室温搅拌反应48小时,加入水 (50mL) 稀释,并用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-47。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.2。

[0336] 参考例48:中间体I-48的制备



[0338] 将中间体I-47 (120mg, 0.241mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中,再缓慢加入戴斯马丁氧化剂 (204mg, 0.482mmol)。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 (20mL) 淬灭,并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL) 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-48。粗产品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

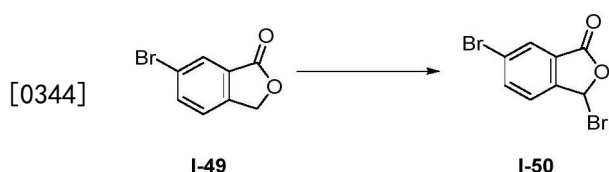
[0339] 参考例49:中间体I-49的制备



[0341] 在室温下,将异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.00g,7.46mmol)溶于氯仿(20mL)和冰乙酸(10mL)的混合溶剂中,在搅拌氩气保护下加入N-溴代丁二酰亚胺(1.59g,8.95mmol),再次置换氮气。在氮气保护下,混合物在80℃搅拌反应16小时。将混合物冷却至室温后倒入水(10mL)中,二氯甲烷(10mL×3)萃取。合并有机相,饱和食盐水(20mL)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。

[0342] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=8.1, 0.4\text{Hz}$, 1H), 5.29 (s, 2H)。

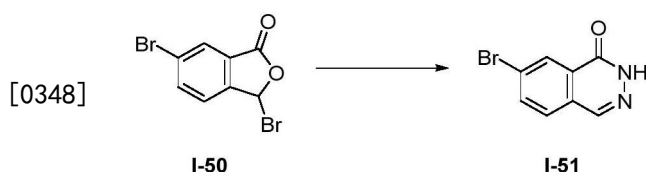
[0343] 参考例50:中间体I-50的制备



[0345] 在25℃下将中间体I-49(700mg,3.29mmol)溶于四氯化碳(10mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(702mg,3.95mmol)和过氧化苯甲酰(79.7mg,0.329mmol)。然后混合物在60℃反应3小时,反应液冷却到室温,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),二氯甲烷(10mL×3)萃取,合并有机相,饱和食盐水(10mL)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。

[0346] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=8.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H)。

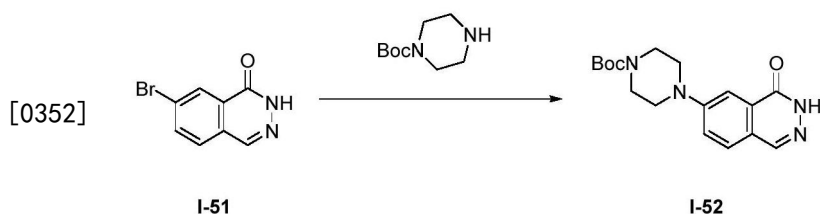
[0347] 参考例51:中间体I-51的制备



[0349] 在25℃下将中间体I-50(700mg,2.40mmol)溶于乙醇(10mL),然后把温度降至0℃后加入85%水合肼(600.7mg)。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(10mL)中,过滤。滤饼用水(10mL×3)洗,得中间体I-51。

[0350] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。

[0351] 参考例52:中间体I-52的制备

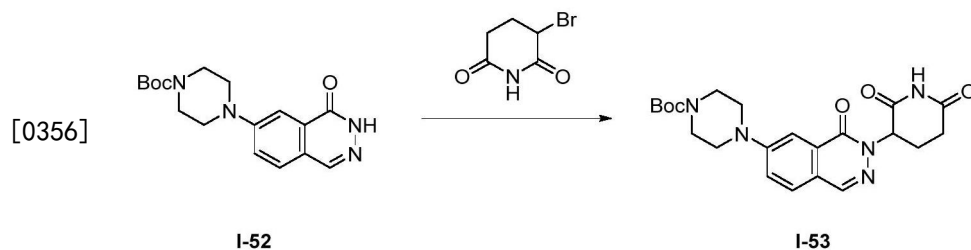


[0353] 在25℃下,将中间体I-51(400mg,1.77mmol)溶于1,4-二氧六环(15mL)中。加入N-

BOC哌嗪(330mg, 1.77mmol), 叔丁醇钠(510mg, 5.31mmol), 置换氮气, 加入氯(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) (138mg, 0.177mmol), 反应混合物100℃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。

[0354] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 331.1。

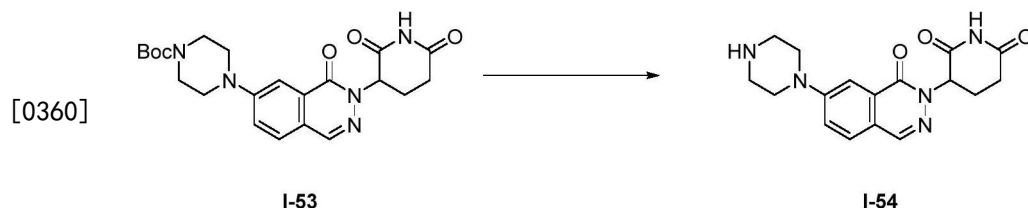
[0355] 参考例53: 中间体I-53的制备



[0357] 在25℃下, 将中间体I-52(400mg, 1.21mmol) 溶于四氢呋喃(8mL), 加入60% 钠氢(96.8mg, 2.42mmol), 反应混合物室温搅拌0.5小时。滴加3-溴哌啶-2, 6-二酮(464.6mg, 2.42mmol) 溶于四氢呋喃(2mL), 混合物室温搅拌反应16小时, 把水(20mL) 倒入反应液, 用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(50mL) 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。

[0358] LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 386.1。

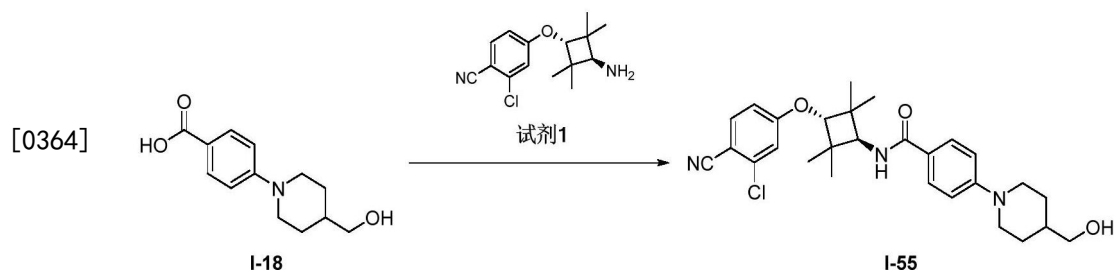
[0359] 参考例54: 中间体I-54的制备



[0361] 在25℃下, 将中间体I-53(240mg, 0.544mmol), 溶于二氯甲烷(3mL) 中。加入氯化氢的二氧六环溶液(3mL, 4M), 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。

[0362] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 342.2。

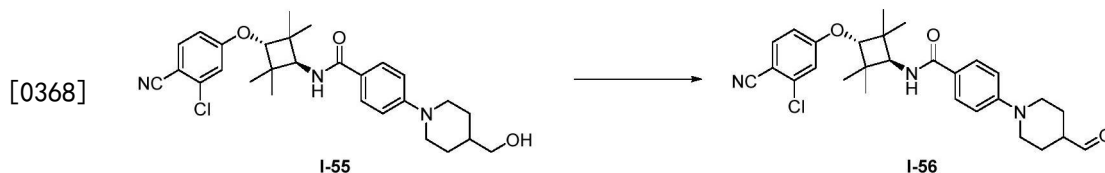
[0363] 参考例55: 中间体I-55的制备



[0365] 将中间体I-18(38.8g) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(300mL) 中, 依次加入1-羟基苯并三唑(25.7g, 190.4mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(36.56g, 190.4mmol), N,N-二异丙基乙胺(42.25mL, 285.6mmol) 和试剂1(30.0g)。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(20mL×3) 洗, 干燥得中间体I-55。

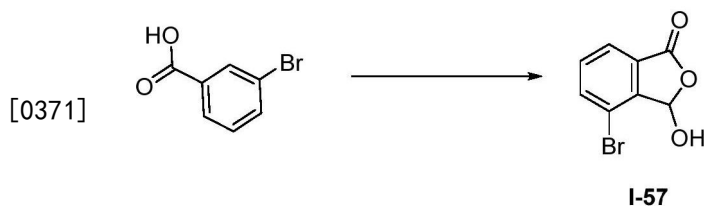
[0366] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 496.2。

[0367] 参考例56:中间体I-56的制备



[0369] 将中间体I-55 (32g, 64.52mmol) 溶于无水二氯甲烷 (200.0mL) 中, 体系降温至0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (41g, 96.77mmol)。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 (200mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (200mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200mL) 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。

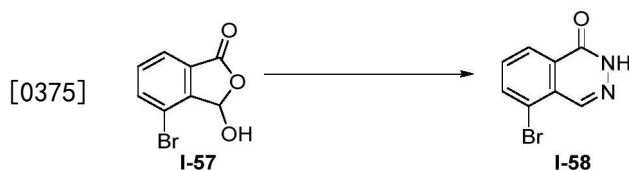
[0370] 参考例57:中间体I-57的制备



[0372] 将2,2,6,6-四甲基哌啶 (4.42g, 31.3mmol) 溶于无水四氢呋喃 (150mL) 中, -60℃下滴加丁基锂 (1.6M) (19.6mL, 31.3mmol)。滴加完毕, 混合物于-60℃氩气保护下搅拌反应1小时。-60℃滴加间溴苯甲酸 (3.00g, 14.9mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 的溶液, 混合物于-60℃氩气保护下搅拌反应1小时。-60℃滴加N,N-二甲基甲酰胺 (4.36g, 59.6mmol)。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℃下以用水 (500mL) 淬灭反应, 以乙酸乙酯 (200mL×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。

[0373] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.60 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H)。

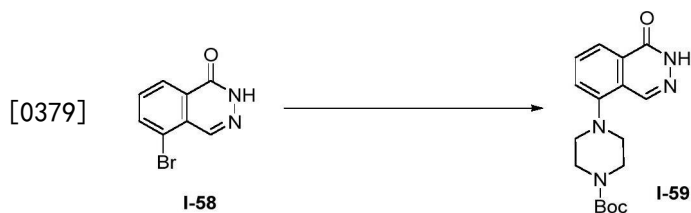
[0374] 参考例58:中间体I-58的制备



[0376] 将中间体I-57 (700mg, 3.06mmol) 溶冰乙酸 (10.0mL) 中, 体系氩气保护, 升温至90℃, 滴加85%水合肼 (460mg), 滴毕, 混合物90℃搅拌反应4小时, 保温80℃缓慢滴加预热好的80℃的热水 (20.0mL)。滴毕, 混合物缓慢降温至室温, 析出固体, 抽滤, 滤饼以水 (10.0mL) 洗涤, 真空减压干燥得中间体I-58。

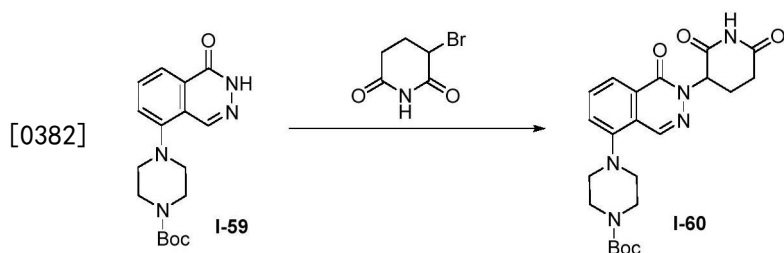
[0377] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 225.0。

[0378] 参考例59:中间体I-59的制备



[0380] 将中间体I-58 (510mg, 2.27mmol) 溶于无水二氧六环 (50.0mL) 中, 加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (635mg, 3.41mmol), 叔丁醇钠 (654mg, 6.81mmol), 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) (87.8mg, 0.227mmol)。反应体系氩气保护, 100℃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。

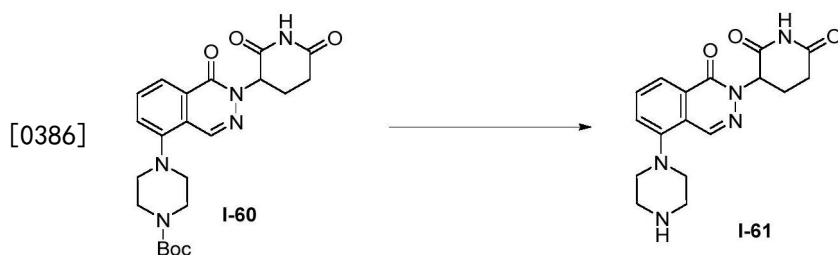
[0381] 参考例60: 中间体I-60的制备



[0383] 将中间体I-59 (150mg, 0.454mmol) 溶于二甲亚砜/四氢呋喃 (2.00mL/2.00mL) 的混合溶剂中, 加入氢化钠 (60%, 90.8mg, 2.27mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应0.5小时。滴加3-溴吡啶-2,6-二酮 (174mg, 0.908mmol) 的四氢呋喃 (0.50mL) 溶液。滴毕, 混合物室温搅拌反应0.5小时。混合物以柠檬酸 (100mg) 淬灭反应。倒入水 (20.0mL) 中, 以乙酸乙酯 (20.0mL × 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。

[0384] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 442.1。

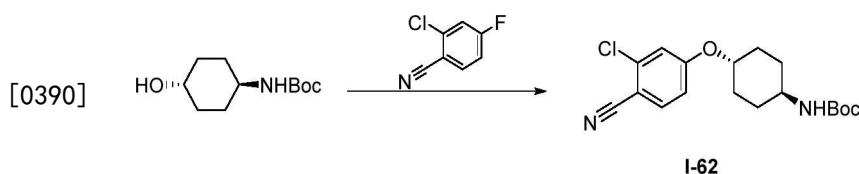
[0385] 参考例61: 中间体I-61的制备



[0387] 将中间体I-60 (120mg, 0.272mmol) 溶于无水二氯甲烷 (2.00mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.50mL)。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。

[0388] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 342.1。

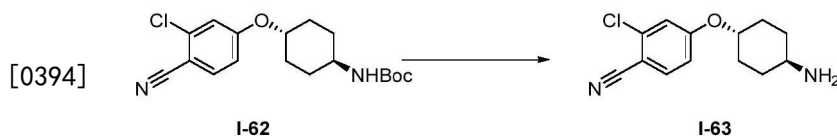
[0389] 参考例62: 中间体I-62的制备



[0391] 在冰水浴下,将反式-4-Boc-氨基环己醇(5.00g,23.2mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中,氩气保护搅拌下加入钠氢(1.11g,27.9mmol,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(3.65g,23.5mmol)。加料完毕后,反应混合物室温搅拌3小时。反应液加水(100mL)稀释,乙酸乙酯(50mL×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。

[0392] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 295.1。

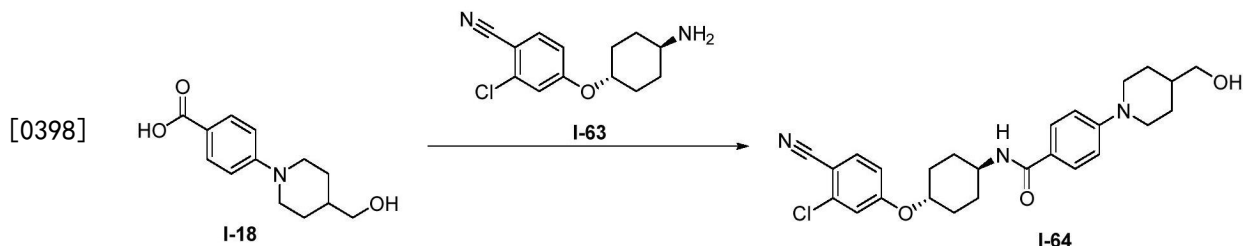
[0393] 参考例63:中间体I-63的制备



[0395] 在室温下,将中间体I-62(6.00g,17.1mmol)溶于氯化氢的二氧六环溶液(100mL,4M)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。

[0396] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 251.2。

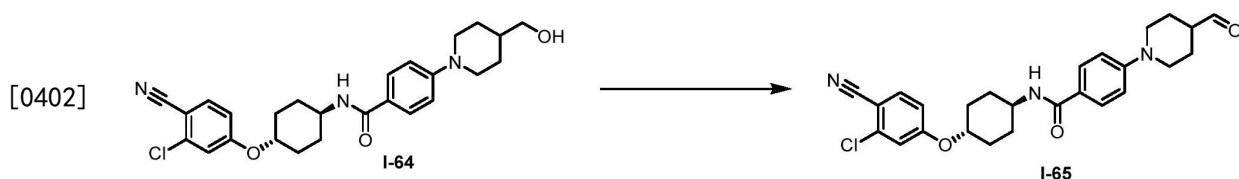
[0397] 参考例64:中间体I-64的制备



[0399] 将中间体I-18(1.40g,5.95mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20.0mL)中,依次加入1-羟基苯并三唑(1.21g,8.93mmol),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.71g,8.93mmol),N,N-二异丙基乙胺(2.31g,17.9mmol)和中间体I-63(1.71g)。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(15mL×3)洗,干燥得中间体I-64。

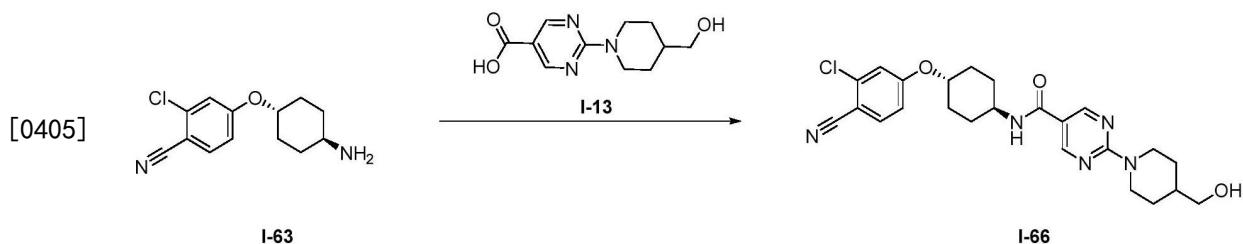
[0400] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 468.1。

[0401] 参考例65:中间体I-65的制备



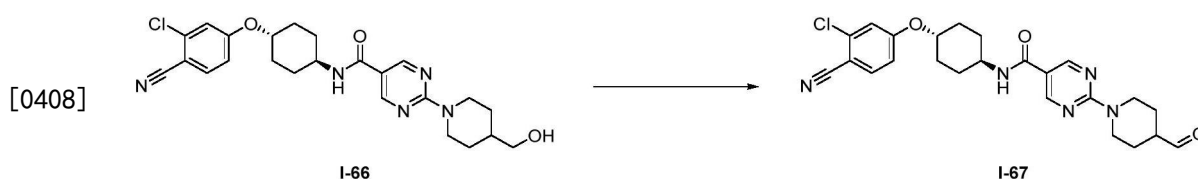
[0403] 将中间体I-64(100mg,0.214mmol)溶于无水二氯甲烷(10.0mL)中,体系降温至0℃,加入戴斯-马丁氧化剂(181mg,0.428mmol)。反应体系氩气保护,室温下搅拌反应2小时。过滤,滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(10.0mL)淬灭,并用二氯甲烷(10.0mL×3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(10.0mL)洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体I-65。该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

[0404] 参考例66:中间体I-66的制备



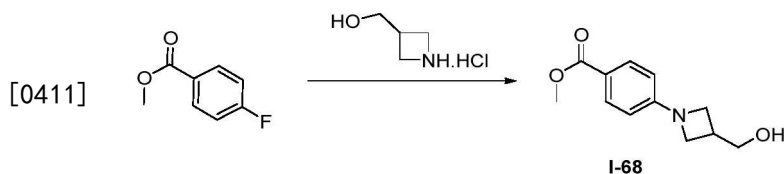
[0406] 将中间体I-63 (700mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中,依次加入中间体I-13 (578mg), 1-羟基苯并三唑 (660mg, 4.89mmol), 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (940mg, 4.90mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.2mL, 7.32mmol)。反应混合在室温搅拌反应4小时,加入水 (50mL) 稀释,并用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化到中间体I-66。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 470.0。

[0407] 参考例67: 中间体I-67的制备



[0409] 将中间体I-66 (150mg, 0.319mmol) 溶于二甲基亚砜 (10mL) 中,再缓慢加入2-碘酰基苯甲酸 (270mg, 0.964mmol)。反应混合物在室温搅拌反应16小时。将反应用水溶液 (30mL) 淬灭,并用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (20mL) 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。

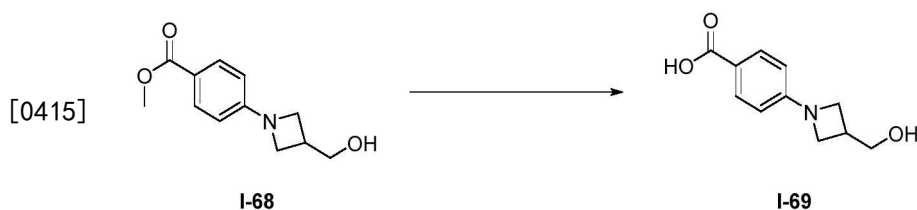
[0410] 参考例68: 中间体I-68的制备



[0412] 将对氟苯甲酸甲酯 (5.00g, 32.4mmol) 溶于无水N,N-二甲基甲酰胺 (20.0mL) 中,依次加入3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐 (4.81g, 38.9mmol), 无水碳酸钾 (11.2g, 81.1mmol)。反应体系氩气保护,80℃搅拌反应16小时。混合物降温至室温,加入水 (20.0mL),以乙酸乙酯 (20.0mL×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。

[0413] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 222.2。

[0414] 参考例69: 中间体I-69的制备

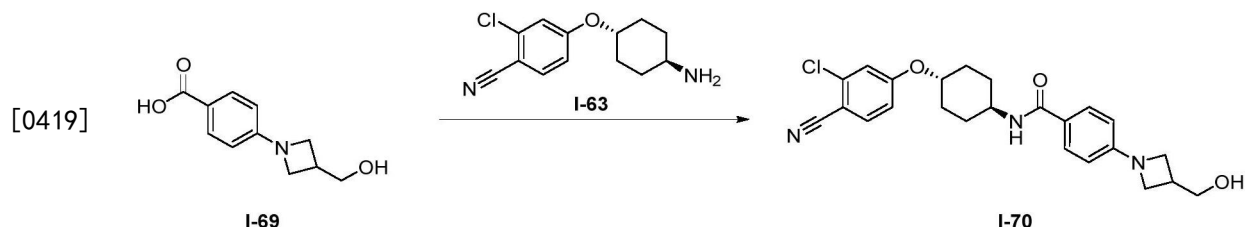


[0416] 将中间体I-68 (200mg, 0.904mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5.00mL) 中,然后把一水合

氢氧化锂 (190mg, 4.52mmol) 溶于 (5.00mL) 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 1N 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。

[0417] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 208.0。

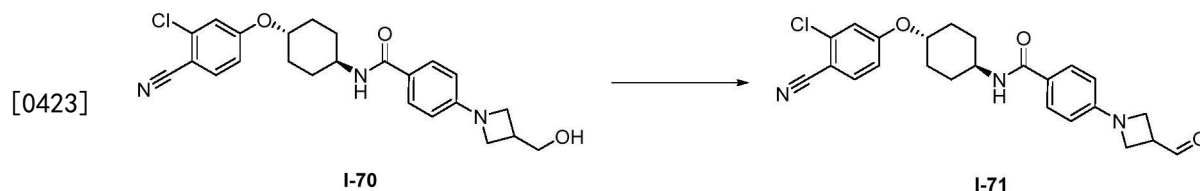
[0418] 参考例 70: 中间体 I-70 的制备



[0420] 将中间体 I-69 (160mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0mL) 中, 依次加入 1-羟基苯并三唑 (209mg, 1.546mmol), 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (297mg, 1.546mmol), N,N-二异丙基乙基胺 (0.380mL, 2.17mmol) 和中间体 I-63 (194mg, 0.773mmol)。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 (2mL × 3) 洗, 干燥得中间体 I-70。

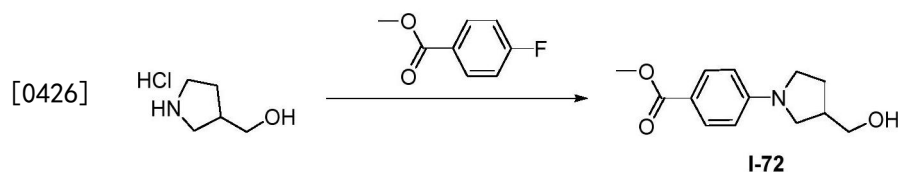
[0421] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 440.0。

[0422] 参考例 71: 中间体 I-71 的制备



[0424] 将中间体 I-70 (100mg, 0.227mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10.0mL) 中, 体系降温至 0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (193mg, 0.454mmol)。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 (10.0mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10.0mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0mL) 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。

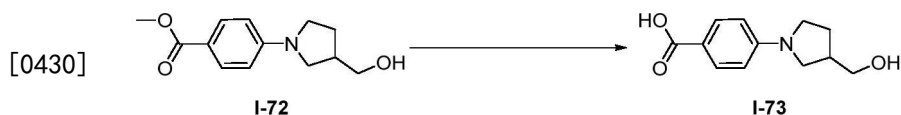
[0425] 参考例 72: 中间体 I-72 的制备



[0427] 将 3-羟甲基吡咯盐酸盐 (1.20g, 8.72mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0mL) 中, 加入对氟苯甲酸甲酯 (1.48g, 9.59mmol), 无水碳酸钾 (3.62g, 26.2mmol)。反应体系氩气保护, 120℃ 搅拌反应 16 小时。反应液降温至室温, 加入水 (100mL), 以乙酸乙酯 (50.0mL × 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。

[0428] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 236.2。

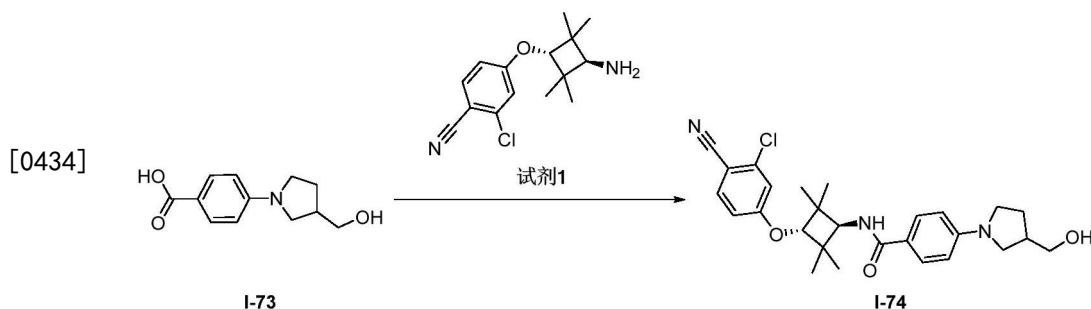
[0429] 参考例 73: 中间体 I-73 的制备



[0431] 将中间体I-72 (400mg, 1.70mmol) 溶四氢呋喃/甲醇 (2.00mL/2.00mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化钠 (204mg, 5.10mmol) 的水 (2.00mL) 溶液。反应体系氩气保护, 70℃搅拌反应4小时。以稀盐酸 (1N) 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。

[0432] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 222.2。

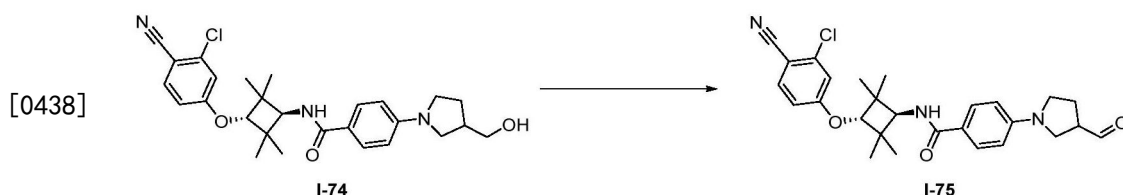
[0433] 参考例74: 中间体I-74的制备



[0435] 将中间体I-73 (350mg, 1.58mmol) 溶于无水N,N-二甲基甲酰胺 (20.0mL) 中, 加入试剂1 (599mg), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (454mg, 2.37mmol), 1-羟基苯并三唑 (320mg, 2.37mmol), N,N-二异丙基乙胺 (613mg, 4.74mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应16小时。混合物倒入水 (100mL) 中, 析出固体, 抽滤, 固体干燥, 以乙酸乙酯 (25mL) 打浆洗涤, 抽滤, 滤饼干燥得到中间体I-74。

[0436] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 482.3。

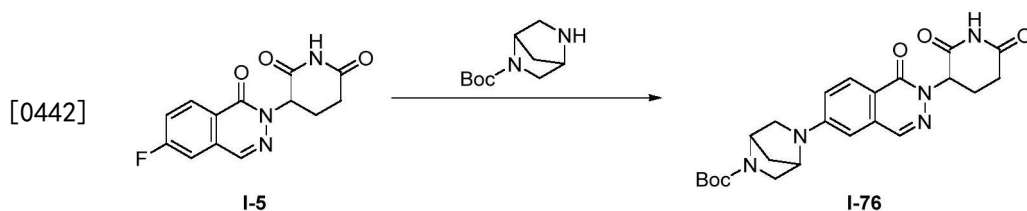
[0437] 参考例75: 中间体I-75的制备



[0439] 将中间体I-74 (150mg, 0.311mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20.0mL) 中, 0℃加入戴斯-马丁氧化剂 (198mg, 0.467mmol)。反应体系氩气保护, 20℃搅拌反应16小时。混合物以二氯甲烷 (50.0mL) 稀释, 以水 (20.0mL × 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。

[0440] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 480.1。

[0441] 参考例76: 中间体I-76的制备

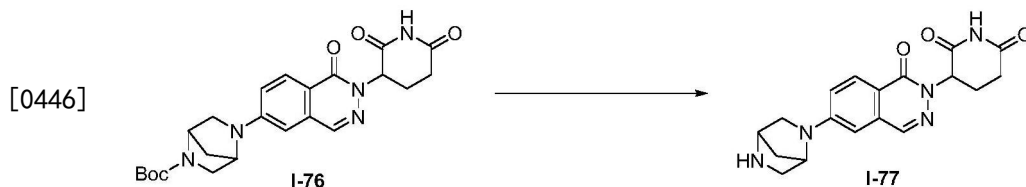


[0443] 将中间体I-5 (230mg) 溶于无水二甲亚砜 (10.0mL) 中, 加入2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (198mg, 1.00mmol), N,N-二异丙基乙胺 (324mg, 2.51mmol)。反

应体系氩气保护,140℃搅拌反应24小时。反应液降温至室温,以水(50.0mL)稀释,以乙酸乙酯(20.0mL×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。

[0444] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 454.1。

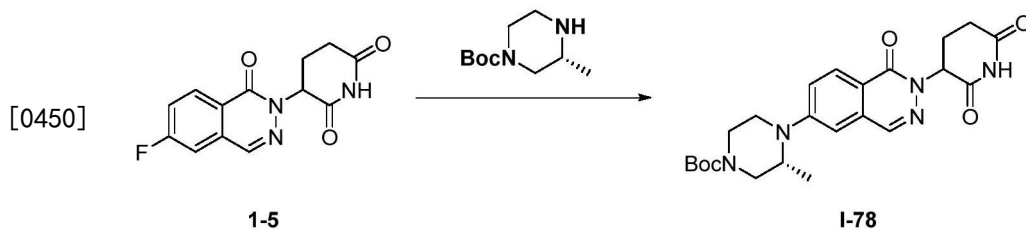
[0445] 参考例77:中间体I-77的制备



[0447] 将中间体I-76(234mg,0.516mmol)溶于无水二氯甲烷(3.00mL)中,加入三氟乙酸(1.00mL)。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。

[0448] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 354.1。

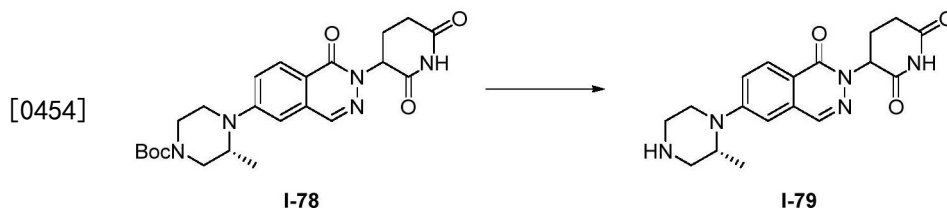
[0449] 参考例78:中间体I-78的制备



[0451] 将中间体I-5(200mg), (R)-1-Boc-3-甲基哌嗪(729mg,3.64mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2mL)混合于二甲亚砜(10mL)中。反应混合物在130℃下搅拌反应3天。将混合物冷却至室温后倒入水(100mL)中,乙酸乙酯(20mL×2)萃取。合并有机相,饱和氯化钠水溶液(20mL),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。

[0452] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 456.1。

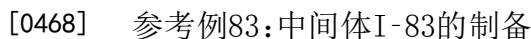
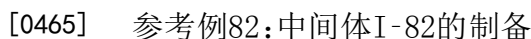
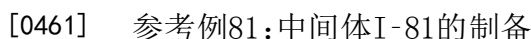
[0453] 参考例79:中间体I-79的制备



[0455] 将中间体I-78(50.0mg,0.110mmol)混于二氯甲烷(2mL)中,室温搅拌下滴加三氟乙酸(1mL)。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。

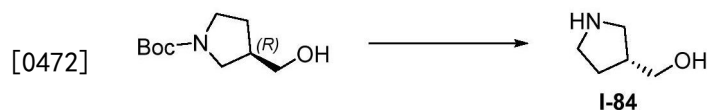
[0456] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 356.1。

[0457] 参考例80:中间体I-80的制备



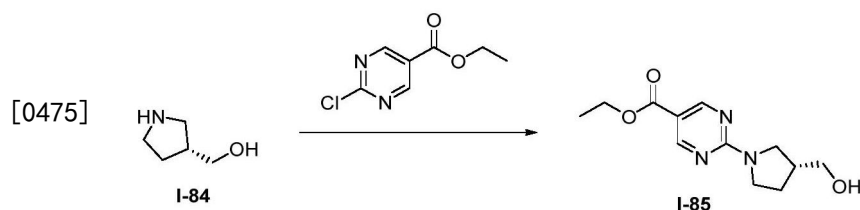
饱和食盐水(10.0mL)洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体I-83。粗产品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0471] 参考例84:中间体I-84的制备



[0473] 在室温下,将(R)-1-BOC-3-羟甲基吡咯烷(1.60g,8.00mmol)溶于二氧六环(2.00mL)中,随后加入氯化氢的二氧六环溶液(20.0mL,4M),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。

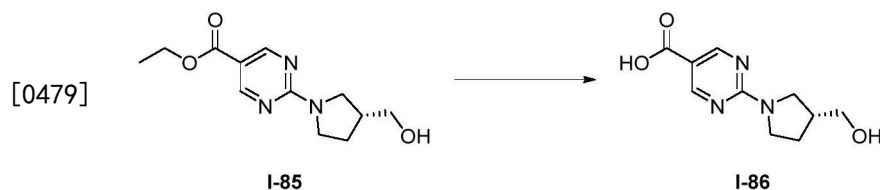
[0474] 参考例85:中间体I-85的制备



[0476] 在室温下,将2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(500mg,2.68mmol)溶于二甲亚砜(8.00mL)中,随后加入中间体I-84(406mg),N,N-二异丙基乙胺(1.33mL,8.04mmol),50℃下搅拌2小时。加入水(10.0mL),用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(10.0mL)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。

[0477] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.2。

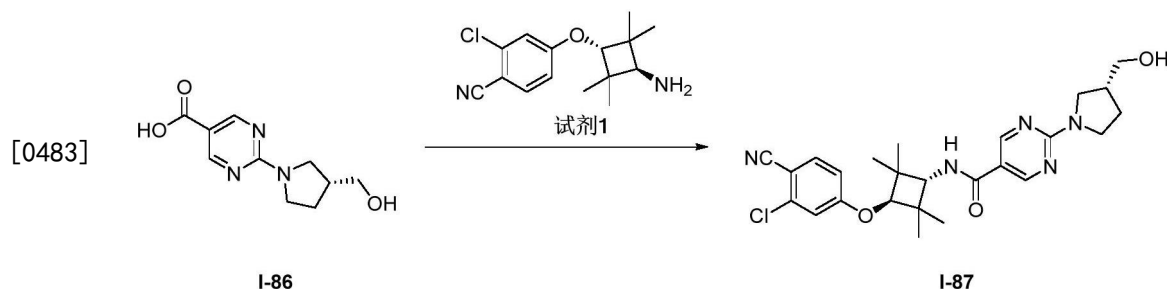
[0478] 参考例86:中间体I-86的制备



[0480] 在室温下,将中间体I-85(520mg,2.06mmol)溶于混合溶剂四氢呋喃(8.00mL)和水(2.00mL)中,随后加入一水合氢氧化锂(433mg,10.3mmol),室温下搅拌过夜。先加入水(6.00mL)再用乙酸乙酯(5.00mL)萃取,水相用2N稀盐酸调pH为1.0左右,再用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(10.0mL)洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩干得中间体I-86。

[0481] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 224.1。

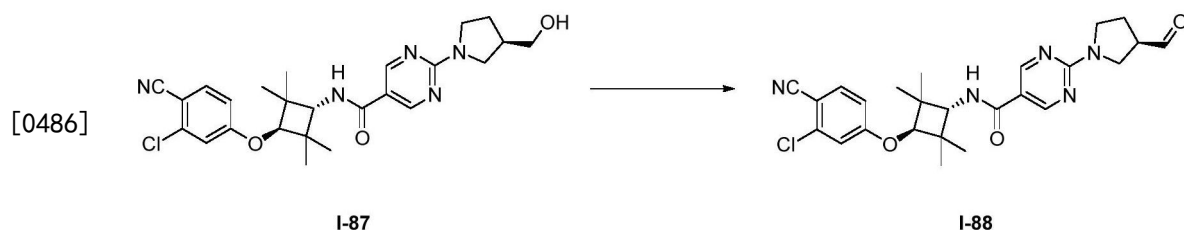
[0482] 参考例87:中间体I-87的制备



[0484] 在室温下,将中间体I-86(200mg,0.897mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5.00mL)中,

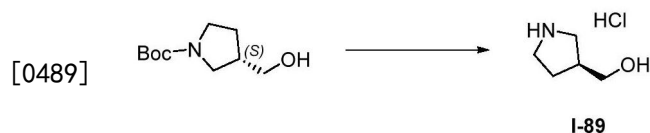
随后加入N,N-二异丙基乙胺(347mg, 2.69mmol), 试剂1(283mg, 0.897mmol), 1-羟基苯并三唑(242mg, 1.79mmol), 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(344mg, 1.79mmol), 室温下搅拌1小时。先加入水(10.0mL), 大量固体析出, 过滤, 滤液用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水(10.0mL)洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩, 与刚才的滤渣合并, 旋干得中间体I-87。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 484.1。

[0485] 参考例88: 中间体I-88的制备



[0487] 在室温下, 将中间体I-87(150mg, 0.310mmol)溶于二甲亚砜(5.00mL)中, 随后加入2-碘酰基苯甲酸(434mg, 1.55mmol), 氩气置换三次, 80℃下搅拌30分钟。冷却至室温, 加入水(10.0mL)稀释, 并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水(10.0mL)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。

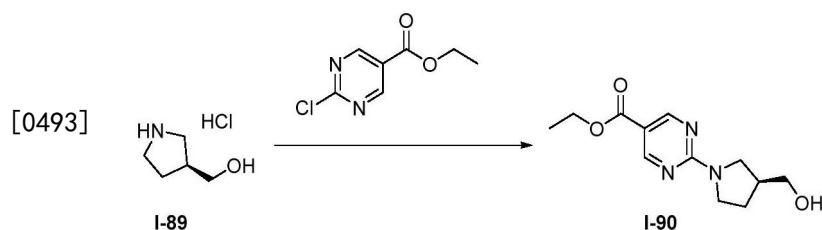
[0488] 参考例89: 中间体I-89的制备



[0490] 将(S)-1-BOC-3-羟甲基吡咯烷(1.0g, 4.97mmol)溶于无水二氧六环(10mL)中, 加入氯化氢的二氧六环溶液(15mL, 4M), 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(20mL)打浆纯化, 抽滤, 滤饼再经无水乙腈(20mL)打浆纯化, 抽滤, 滤饼干燥得中间体I-89。

[0491] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 102.4。

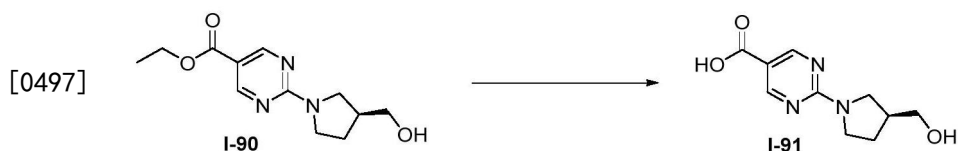
[0492] 参考例90: 中间体I-90的制备



[0494] 将中间体I-89(500mg, 3.61mmol)溶于二甲基亚砜(10mL)中, 依次加入2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(670mg, 3.61mmol), N,N-二异丙基乙胺(1.78mL, 10.8mmol), 反应混合物室温置换氩气3次后在50℃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(10mL), 乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(10mL)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。

[0495] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.0。

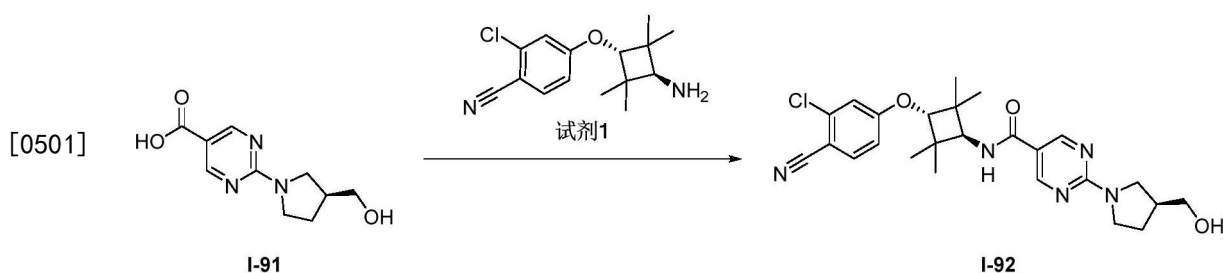
[0496] 参考例91: 中间体I-91的制备



[0498] 将中间体I-90 (700mg, 2.79mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中, 然后把一水合氢氧化锂 (583mg, 13.9mmol) 溶于水 (10.00mL) 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。

[0499] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 224.1。

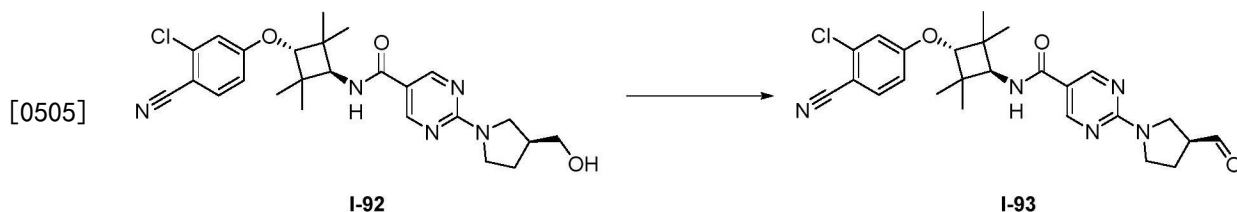
[0500] 参考例92: 中间体I-92的制备



[0502] 将中间体I-91 (200mg), 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 依次加入1-羟基苯并三唑 (242mg, 1.794mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (344mg, 1.794mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.4mL, 2.69mmol) 和试剂1 (245mg)。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 (5mL × 3) 洗, 干燥得中间体I-92。

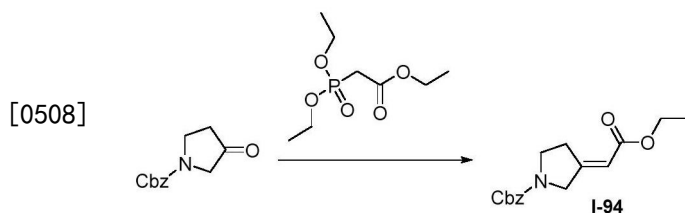
[0503] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 484.0。

[0504] 参考例93: 中间体I-93的制备



[0506] 将中间体I-92 (150mg, 0.31mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 体系降温至0℃, 加入戴斯-马丁氧化剂 (197mg, 0.465mmol)。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 (10mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (10mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 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。

[0507] 参考例94: 中间体I-94的制备

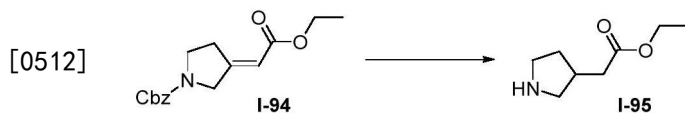


[0509] 在0℃下, 将氢化钠 (质量分数60%) (438mg, 11.0mmol) 加入到四氢呋喃 (10mL) 中, 置换氩气, 0℃搅拌5分钟后, 缓慢滴加三乙基膦酰乙酸酯 (2.66g, 11.9mmol) 的四氢呋喃

(10mL) 溶液, 0℃下搅拌反应30分钟, 再缓慢滴加N-Cbz-3-吡咯烷酮(2.00g, 9.13mmol)的四氢呋喃(10mL)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(30mL)稀释, 减压浓缩, 残余液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 合并有机相用水(30mL×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。

[0510] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 290.2。

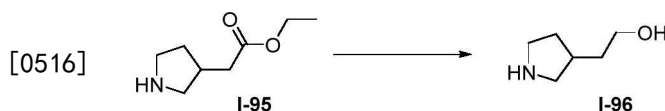
[0511] 参考例95: 中间体I-95的制备



[0513] 室温下, 将中间体I-94(1.84g, 6.37mmol)溶于甲醇(20mL)中, 加入钯/碳(质量分数10%)(1.35g, 1.27mmol), 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。

[0514] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.09-4.01 (m, 2H), 3.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 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, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

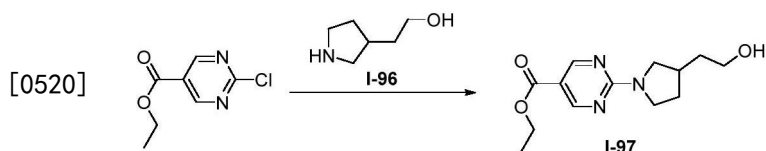
[0515] 参考例96: 中间体I-96的制备



[0517] 将中间体I-95(900mg, 5.73mmol)溶于四氢呋喃(20mL)中, 置换氩气, 在0℃下缓慢分批加入四氢铝锂(435mg, 11.5mmol), 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(0.9mL), 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。

[0518] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 116.1。

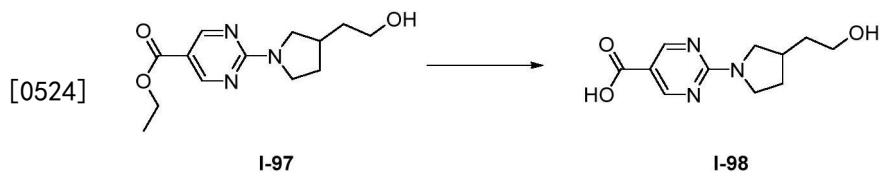
[0519] 参考例97: 中间体I-97的制备



[0521] 室温下, 将2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(730mg, 3.9mmol)溶于二甲亚砜(5mL)中, 加入中间体I-96(450mg), N,N-二异丙基乙胺(1.5g, 11.7mmol)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。

[0522] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 266.0。

[0523] 参考例98: 中间体I-98的制备

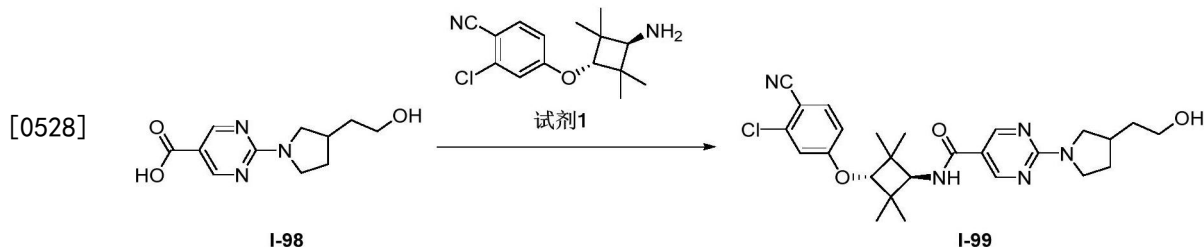


[0525] 室温下, 将中间体I-97(170mg, 0.64mmol)溶于四氢呋喃(3mL)中, 加入一水合氢氧化锂(134mg, 3.2mmol)的水(1mL)溶液, 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。反应完

毕后,用1N盐酸溶液调节反应液pH=5~6,再用饱和食盐水(10mL)稀释,乙酸乙酯(10mL×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。

[0526] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.1。

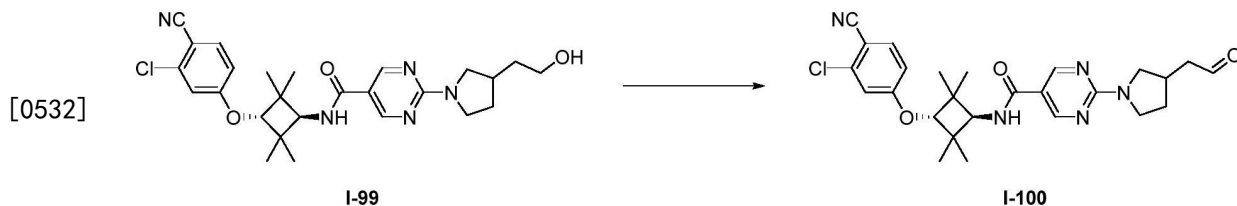
[0527] 参考例99:中间体I-99的制备



[0529] 室温下,将中间体I-98(120mg,0.51mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中,依次加入试剂1(142mg),1-羟基苯并三唑(138mg,1.02mmol),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(196mg,1.02mmol)和N,N-二异丙基乙胺(197mg,1.53mmol),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(20mL)稀释,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相用水(20mL×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。

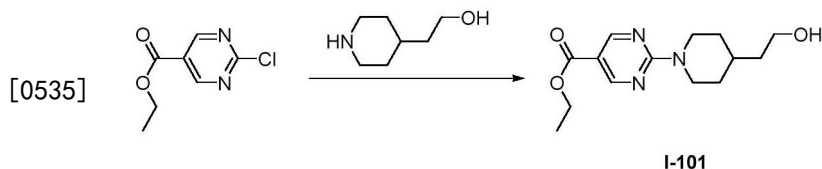
[0530] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 498.1。

[0531] 参考例100:中间体I-100的制备



[0533] 室温下,将中间体I-99(80mg,0.16mmol)溶于二甲亚砜(5mL)中,加入2-碘酰基苯甲酸(224mg,0.80mmol),加料完毕后,反应混合物80℃搅拌反应30分钟。反应完毕后,加入水(10mL)稀释,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相用水(20mL×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。

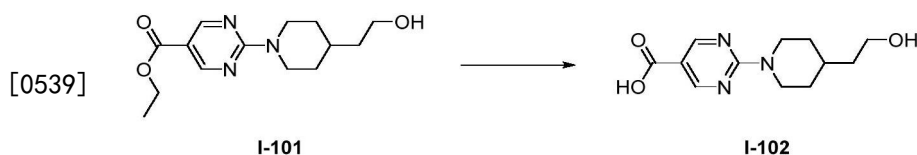
[0534] 参考例101:中间体I-101的制备



[0536] 室温下,将2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(200mg,1.07mmol)溶于二甲亚砜(5mL)中,加入4-哌啶乙醇(165mg,1.28mmol)和N,N-二异丙基乙胺(414g,3.21mmol),反应混合物50℃下搅拌反应2小时。反应完毕后,加入水(20mL)稀释,乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相用水(20mL×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。

[0537] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 280.1。

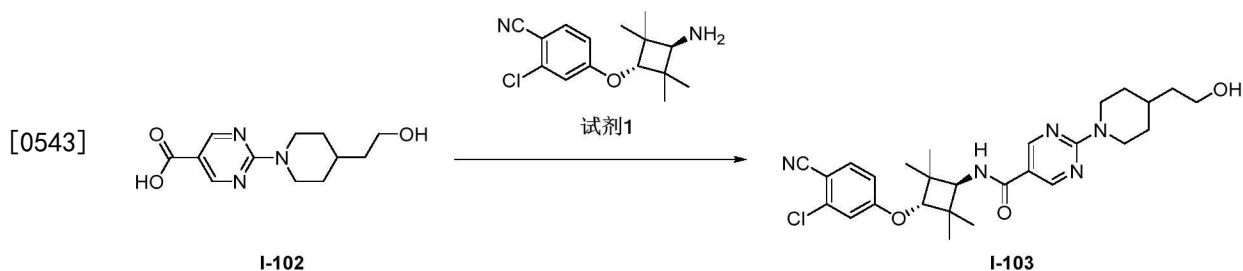
[0538] 参考例102:中间体I-102的制备



[0540] 室温下,将中间体I-101 (240mg, 0.86mmol) 溶于四氢呋喃 (3mL) 中,加入一水合氢氧化锂 (181mg, 4.3mmol) 的水 (1mL) 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1N盐酸溶液调节反应液pH=5~6,过滤,滤饼干燥得中间体I-102。

[0541] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.1。

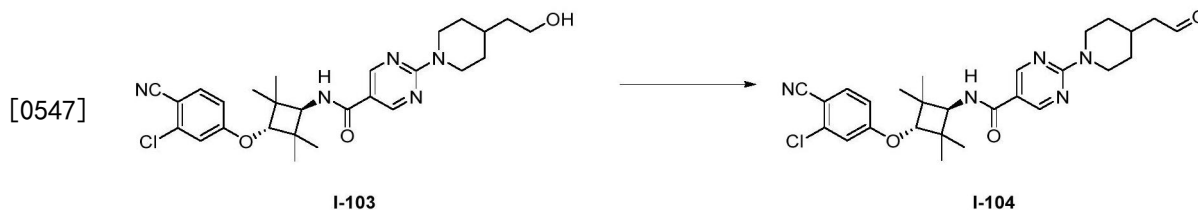
[0542] 参考例103:中间体I-103的制备



[0544] 室温下,将中间体I-102 (140mg, 0.56mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中,依次加入试剂1 (156mg), 1-羟基苯并三唑 (157mg, 1.12mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (215mg, 1.12mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (217mg, 1.68mmol), 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 (20mL) 稀释,乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取,合并有机相用水 (20mL×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。

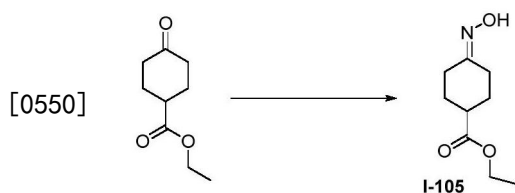
[0545] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 512.3。

[0546] 参考例104:中间体I-104的制备



[0548] 在0℃下,将中间体I-103 (60mg, 0.12mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中,加入戴斯-马丁氧化剂 (102mg, 0.24mmol), 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 (10mL) 稀释,静置分层,水相用二氯甲烷 (10mL×2) 萃取,合并有机相,依次用饱和亚硫酸钠溶液 (10mL×2), 饱和碳酸氢钠溶液 (10mL×3) 和水 (10mL×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。

[0549] 参考例105:中间体I-105的制备

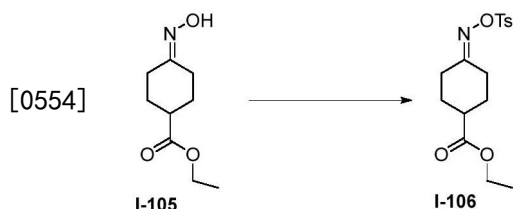


[0551] 室温下,将盐酸羟胺 (8.69g, 125mmol) 溶于水 (130mL) 中,加入无水乙酸钠 (13.6g,

166mmol), 混合物室温下搅拌10分钟, 滴加对环己酮甲酸乙酯(13.0g, 83.2mmol)。反应体系氩气保护, 45℃搅拌反应16小时。反应液降温至室温, 以乙酸乙酯(100mL×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。

[0552] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 186.1。

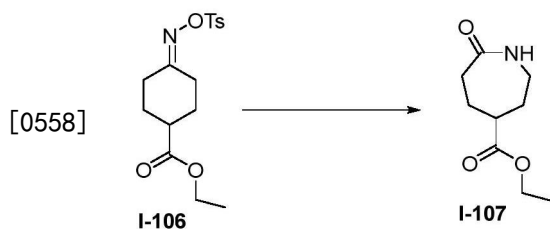
[0553] 参考例106: 中间体I-106的制备



[0555] 室温下, 将中间体I-105(11.2g, 60.5mmol)溶于无水吡啶(50.0mL)中, 反应体系氩气保护, 降温至-15℃, 加入4-甲苯磺酰氯(17.3g, 90.8mmol)。反应混合物于-15℃搅拌反应2小时。混合物倒入冰水中, 析出固体, 在5℃下搅拌20分钟, 抽滤, 滤饼干燥得中间体I-106。

[0556] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 340.2。

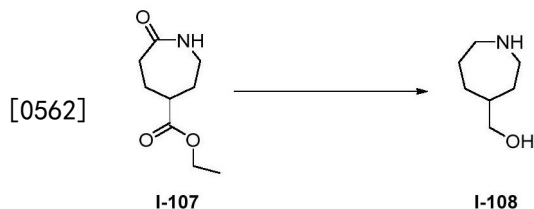
[0557] 参考例107: 中间体I-107的制备



[0559] 室温下, 将中间体I-106(12.5g, 36.8mmol)溶于冰乙酸(30.0mL)中, 反应体系氩气保护, 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(40.0mL), 搅拌15分钟, 以乙酸乙酯(30.0mL×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。

[0560] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 186.2。

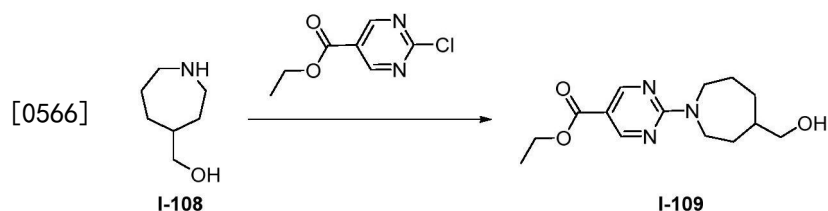
[0561] 参考例108: 中间体I-108的制备



[0563] 将氢化铝锂(2.56g, 67.5mmol)溶于无水四氢呋喃(100mL)中, 0℃加入滴加中间体I-107(2.50g, 13.5mmol)的无水四氢呋喃(20.0mL)溶液。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应2小时。后升温至60℃搅拌反应4小时。混合物降温至室温, 在0℃下加入十水硫酸钠(10.0g), 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。

[0564] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 130.1。

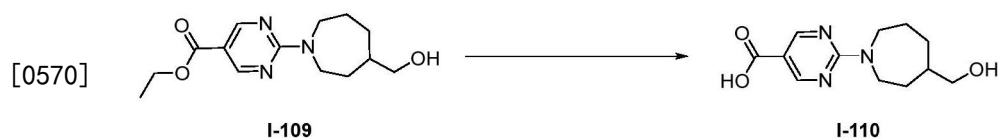
[0565] 参考例109: 中间体I-109的制备



[0567] 室温下,将中间体I-108 (560mg, 4.33mmol) 溶于无水二氯甲烷 (50.0mL) 中,加入2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (970mg, 5.20mmol), N,N-二异丙基乙胺 (1.68g, 13.0mmol)。反应体系氩气保护,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。

[0568] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 280.2。

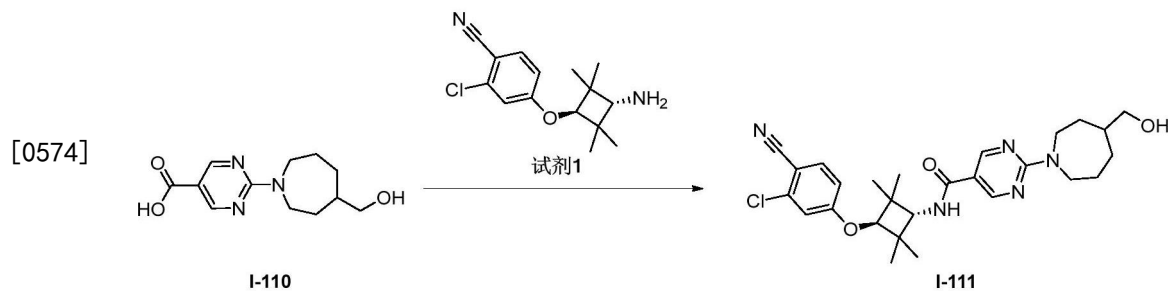
[0569] 参考例110:中间体I-110的制备



[0571] 室温下,将中间体I-109 (240mg, 0.860mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇 (3.00mL/3.00mL) 的混合溶剂中,加入氢氧化锂一水合物 (114mg, 2.72mmol) 的水 (3.00mL) 溶液。反应体系氩气保护,室温搅拌反应16小时。混合物以1N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。

[0572] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.2。

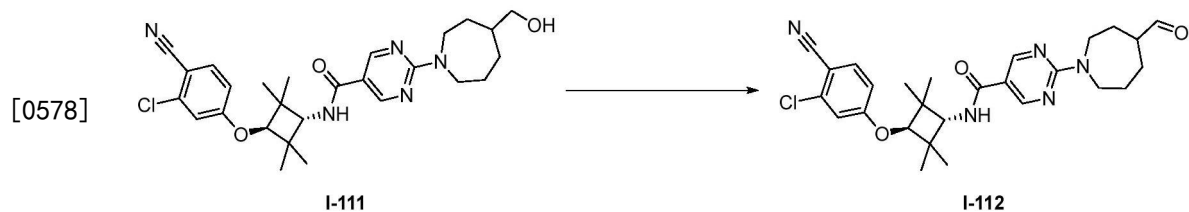
[0573] 参考例111:中间体I-111的制备



[0575] 室温下,将中间体I-110 (180mg, 0.716mmol) 溶于无水N,N-二甲基甲酰胺 (20.0mL) 中,加入试剂1 (293mg), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (274mg, 1.43mmol), 1-羟基苯并三唑 (193mg, 1.43mmol), N,N-二异丙基乙胺 (370mg, 2.86mmol)。反应体系氩气保护,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。

[0576] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 512.2。

[0577] 参考例112:中间体I-112的制备



[0579] 将中间体I-111 (200mg, 0.391mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20.0mL) 中,0℃下加入戴斯-马丁氧化剂 (249mg, 0.587mmol)。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。

[0580] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 510.1。

[0581] 参考例113: 中间体I-113的制备

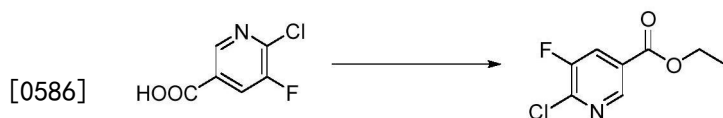


I-113

[0583] 在室温下, 将2-氯-3-氟-5-甲基吡啶(1.00g, 6.87mmol) 加入到水(5.00mL) 中, 随后加入高锰酸钾(2.17g, 13.7mmol), 吡啶(5.52mL, 68.7mmol)。在100℃下搅拌1小时, 然后再加入高锰酸钾(4.34g, 27.4mmol), 100℃下搅拌过夜。加入水(10.0mL), 用乙酸乙酯(20.0mL×2) 萃取, 水相再用2N稀盐酸调pH约2.0, 用乙酸乙酯(20.0mL×2) 萃取, 合并的有机相再用饱和食盐水(20mL) 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。

[0584] LC-MS (ESI) $[2M-H]^-$ 349.0。

[0585] 参考例114: 中间体I-114的制备



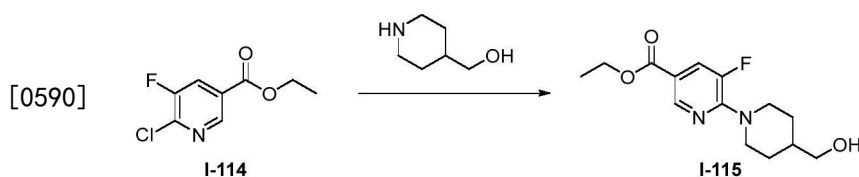
I-113

I-114

[0587] 在室温下, 将中间体I-113(650mg) 溶于乙醇(10.0mL) 中, 冰水浴冷却至0℃, 用注射器缓慢加入二氯亚砷(0.676mL, 9.26mmol), 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(10.0mL), 再用乙酸乙酯(30.0mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水(30mL) 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。

[0588] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 204.1。

[0589] 参考例115: 中间体I-115的制备



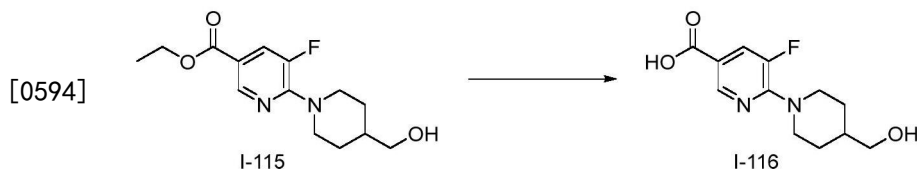
I-114

I-115

[0591] 在室温下, 将中间体I-114(340mg, 1.67mmol) 溶于二甲亚砜(10.0mL) 中, 随后加入4-羟甲基哌啶(192mg, 1.67mmol), N,N-二异丙基乙胺(646mg, 5.01mmol), 50℃下搅拌过夜。反应液冷却至室温, 先加入水(10.0mL) 再用乙酸乙酯(20mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20mL) 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。

[0592] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 283.1。

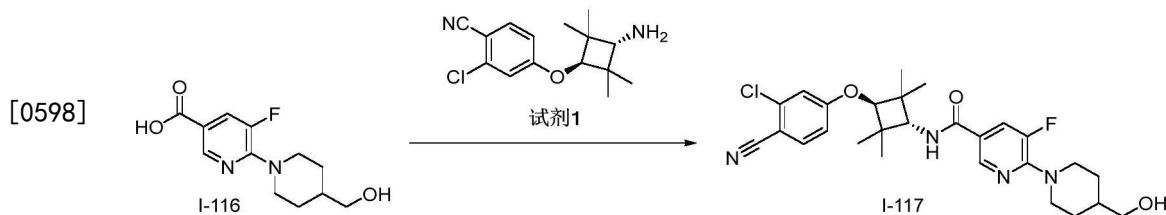
[0593] 参考例116: 中间体I-116的制备



[0595] 在室温下,将中间体I-115 (340mg, 1.20mmol) 溶于混合溶剂四氢呋喃 (5.00mL) 和水 (1.00mL) 中,随后加入一水合氢氧化锂 (252mg, 6.00mmol), 室温下搅拌过夜。先加入水 (5.00mL) 再用乙酸乙酯 (3.00mL) 洗涤,水相用2N稀盐酸调pH为2.0左右,再用乙酸乙酯 (8mL × 2) 萃取,合并萃取液用饱和食盐水 (5.00mL) 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。

[0596] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 255.1。

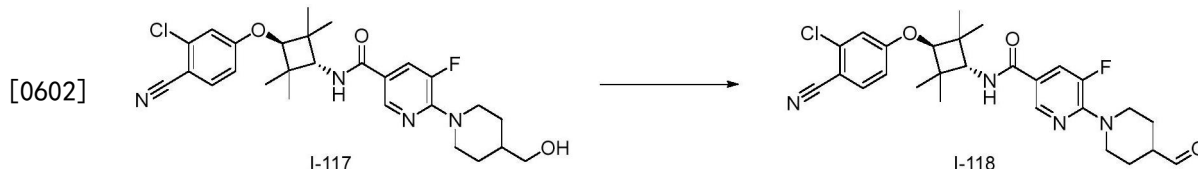
[0597] 参考例117: 中间体I-117的制备



[0599] 将中间体I-116 (130mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中,依次加入1-羟基苯并三唑 (138mg, 1.02mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (196mg, 1.02mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.3mL, 1.53mmol) 和试剂1 (142mg)。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 (2mL × 3) 洗,干燥得中间体I-117。

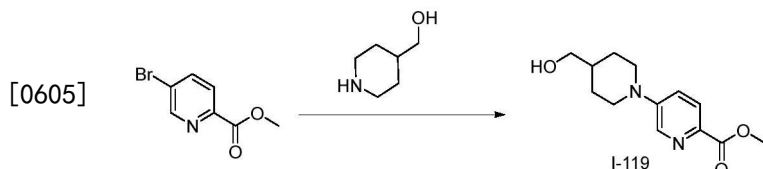
[0600] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.0。

[0601] 参考例118: 中间体I-118的制备



[0603] 将中间体I-117 (100mg, 0.194mmol) 溶于无水二氯甲烷 (15.0mL) 中,体系降温至0℃,加入戴斯-马丁氧化剂 (123mg, 0.291mmol)。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 (20.0mL) 淬灭,并用二氯甲烷 (15.0mL × 3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (10.0mL) 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。

[0604] 参考例119: 中间体I-119的制备

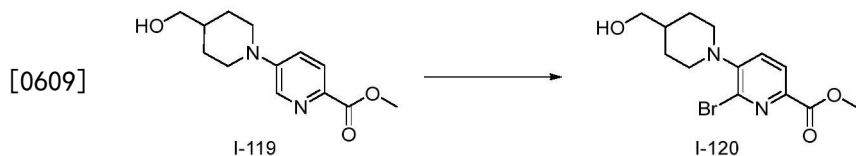


[0606] 将5-溴吡啶-2-羧酸甲酯 (10.0g, 46.3mmol) 溶于无水甲苯 (200mL) 中,依次加入4-哌啶甲醇 (10.7g, 92.6mmol), 无水碳酸钾 (19.2g, 139mmol), 三(二苄基丙酮)二钯 (848mg, 0.926mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (864mg, 1.85mmol), 混

合物氩气保护下于100℃下搅拌反应16小时。混合物降温，抽滤，滤饼以二氯甲烷(100mL)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。

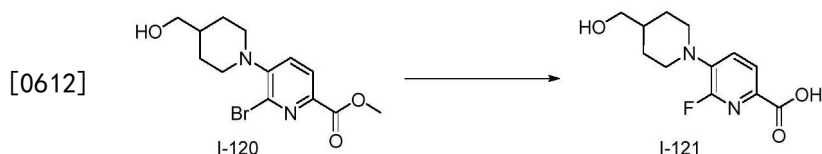
[0607] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 251.2。

[0608] 参考例120: 中间体I-120的制备



[0610] 将中间体I-119 (300mg, 1.20mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30.0mL) 中，加入N-溴代丁二酰亚胺 (214mg, 1.20mmol)，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。

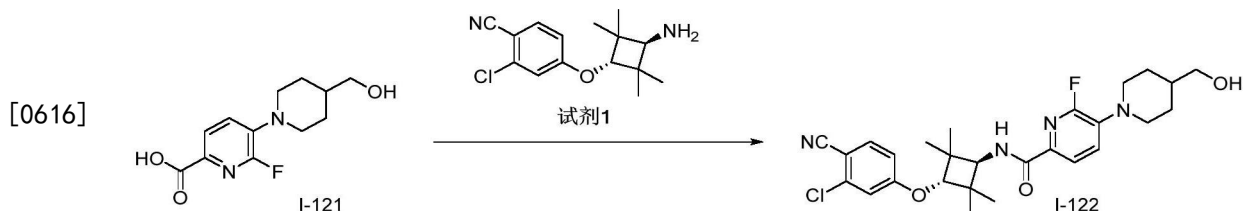
[0611] 参考例121: 中间体I-121的制备



[0613] 将中间体I-120 (220mg, 0.668mmol) 溶于无水二甲亚砜 (10.0mL) 中，加入氟化钾 (116mg, 2.00mmol)。反应体系氩气保护，150℃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。

[0614] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 255.2。

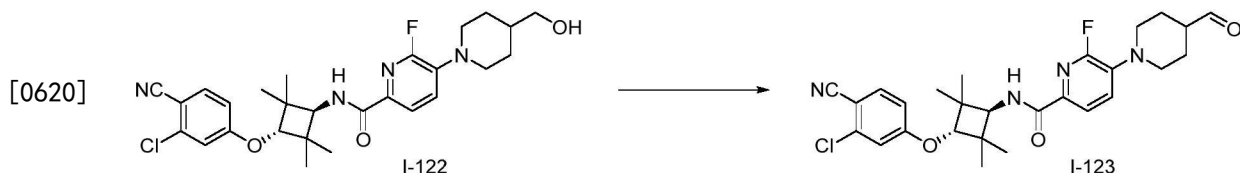
[0615] 参考例122: 中间体I-122的制备



[0617] 室温下，将中间体I-121 (35mg, 0.14mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中，依次加入试剂1 (39mg)，1-羟基苯并三唑 (38mg, 0.28mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (54mg, 0.28mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (54mg, 0.42mmol)，反应混合物室温搅拌反应16小时。加入水 (20mL) 稀释，乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相用水 (20mL $\times$ 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。

[0618] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.0。

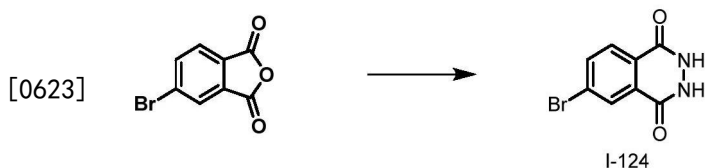
[0619] 参考例123: 中间体I-123的制备



[0621] 室温下，将中间体I-122 (30mg, 0.058mmol) 溶于二甲亚砜 (5mL) 中，加入2-碘酰基苯甲酸 (81mg, 0.29mmol)，加料完毕后，反应混合物80℃搅拌反应1小时。加入水 (10mL) 稀释，用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相用水 (20mL $\times$ 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-123。粗品未经进一步纯化直接用于下一步反应。

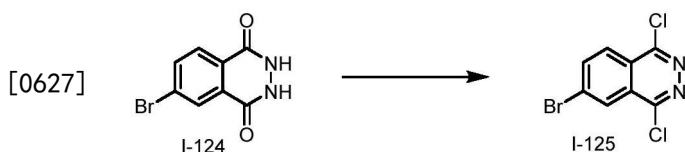
[0622] 参考例124:中间体I-124的制备



[0624] 在25℃下,4-溴邻苯二甲酸酐(20.0g,88.1mmol)溶于冰醋酸(200mL),升温至120℃搅拌1小时。冷却到室温后,滴加水合肼(4.85g,96.9mmol),生成大量白色固体,升温至120℃反应1小时。冷却到室温,过滤,滤饼分别用水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)润洗。收集滤饼,干燥得中间体I-124。

[0625] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 243.0。

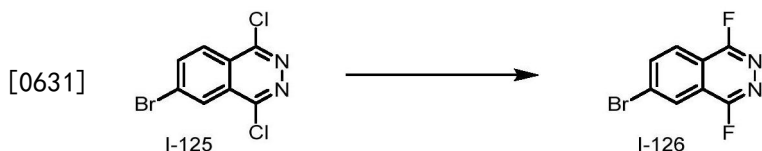
[0626] 参考例125:中间体I-125的制备



[0628] 在25℃下,I-124(16.2g,67.2mmol)溶于三氯氧磷(100mL),升温至100℃反应3小时。冷却后旋干得粗产物用乙酸乙酯(200mL)溶解,加入到水(200mL)中,有白色固体析出。过滤得滤饼用乙酸乙酯(200mL)润洗,干燥。分离滤液有机相,分别用水(100mL)、饱和食盐水(100mL)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。

[0629] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 277.0。

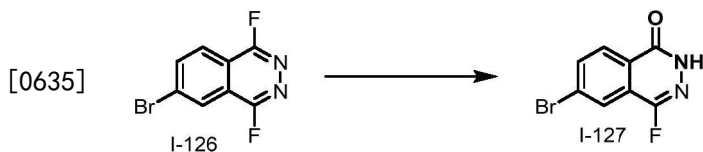
[0630] 参考例126:中间体I-126的制备



[0632] 在25℃下,I-125(8.00g,28.8mmol)溶于N,N-二甲基乙酰胺(100mL)中,加入氟化钾(8.36g,143.9mmol),18-冠醚-6(3.04g,11.5mmol),升温至120℃反应16小时。冷却后加水(200mL)。上述反应液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并有机相,有机相用饱和食盐水(50mL)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。

[0633] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 247.0。

[0634] 参考例127:中间体I-127的制备

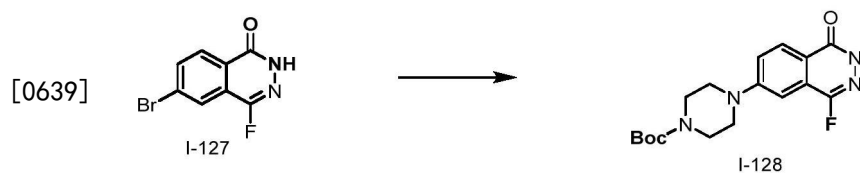


[0636] 在25℃下,I-126(1.50g,6.12mmol)溶于二甲基亚砜(25mL)和水(5mL)中,升温至100℃反应5小时。冷却后,向反应液中加入水(200mL),用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。合并有机相,有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到中间体I-

127。

[0637] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 245.0。

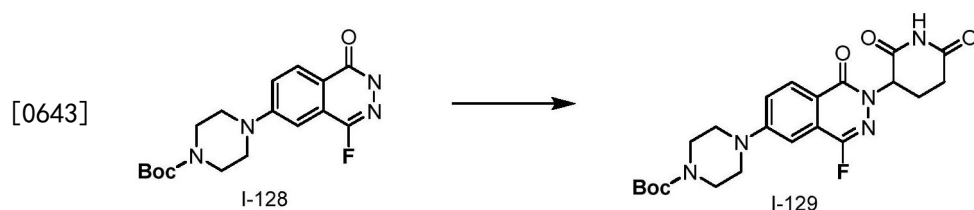
[0638] 参考例128: 中间体I-128的制备



[0640] 在25℃下, I-127 (1.30g, 5.35mmol) 的N,N-二甲基乙酰胺 (20mL) 溶液中, 依次加入N-叔丁氧羰基哌嗪 (1.50g, 8.03mmol), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (494.49mg, 0.54mmol), 1, 1'-联萘-2, 2'-双二苯膦 (666.28mg, 1.07mmol), 叔丁醇钠 (1.29g, 13.38mmol)。升温至85℃反应2小时。冷却后上述反应液加入水 (50mL), 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到中间体I-128。

[0641] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 349.2。

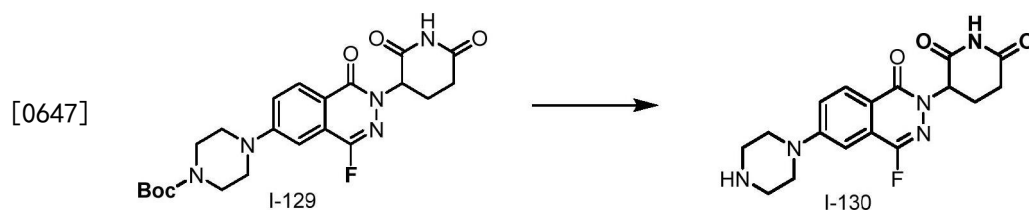
[0642] 参考例129: 中间体I-129的制备



[0644] 在25℃下, 将I-128 (330mg, 0.95mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 上述溶液依次加入3-溴-2, 6-吡啶二酮 (364mg, 1.89mmol), 钠氢 (75.8mg, 1.89mmol, 60%), 碘化钾 (314mg, 1.89mmol), 升温至60℃反应3小时。冷却后上述反应液加入饱和氯化铵水溶液 (20mL), 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到中间体I-129。

[0645] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 460.2。

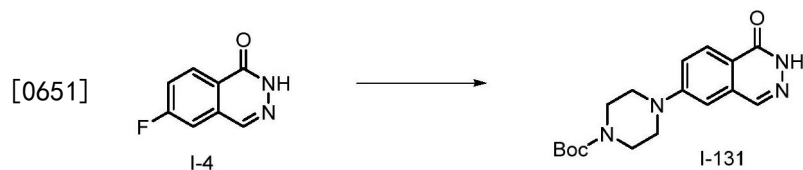
[0646] 参考例130: 中间体I-130的制备



[0648] 在25℃下, I-129 (220mg, 0.48mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5mL), 搅拌1小时。反应液减压浓缩得到中间体I-130。

[0649] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 360.2。

[0650] 参考例131: 中间体I-131的制备

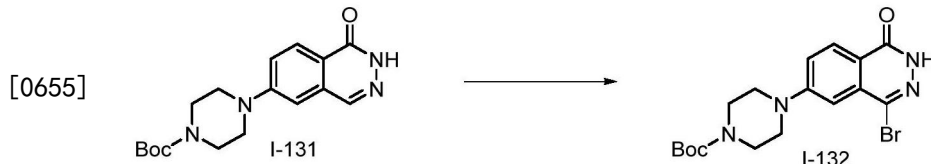


[0652] 将中间体I-4 (22.0g, 134mmol) 溶于无水DMSO (500mL) 中, 依次加入1-叔丁氧羰基

哌嗪 (37.4g, 201mmol), 二异丙基乙胺 (52.0g, 402mmol), 反应体系氩气保护下, 升至140℃搅拌24小时。混合物降温至室温后倒入水 (1000mL) 中, 析出大量固体, 抽滤, 滤饼收集, 经乙酸乙酯 (300mL) 打浆纯化16小时。抽滤, 滤饼干燥得到中间体化合物I-131。

[0653] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 331.1。

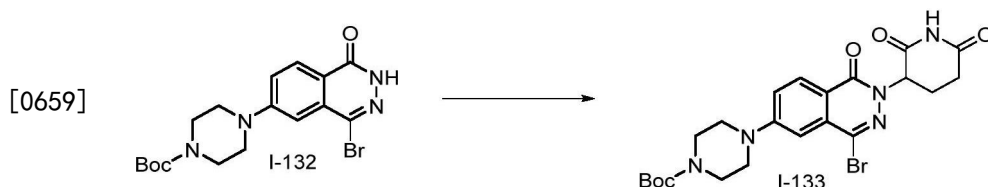
[0654] 参考例132: 中间体I-132的制备



[0656] 将I-131 (5.00g, 15.15mmol), 碳酸钾 (4.18g, 30.30mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (300mL) 中, 室温下加入苄基三甲基三溴化铵 (11.78g, 30.30mmol), 反应在40℃下搅拌48小时。冷却至室温后加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30mL×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。

[0657] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 409.2。

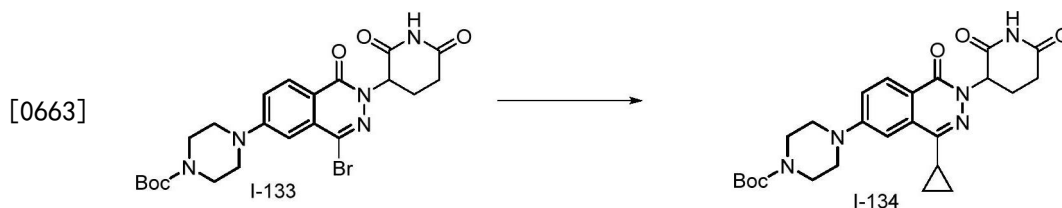
[0658] 参考例133: 中间体I-133的制备



[0660] 在0℃下, 将I-132 (600mg, 1.47mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中, 加入氢化钠 (294mg, 7.35mmol, 60%), 0℃下搅拌30分钟, 加入3-溴-2,6-哌啶二酮 (422mg, 2.20mmol) 和碘化钾 (200mg), 反应在室温下搅拌16小时。往反应液中加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30mL×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。

[0661] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 520.2。

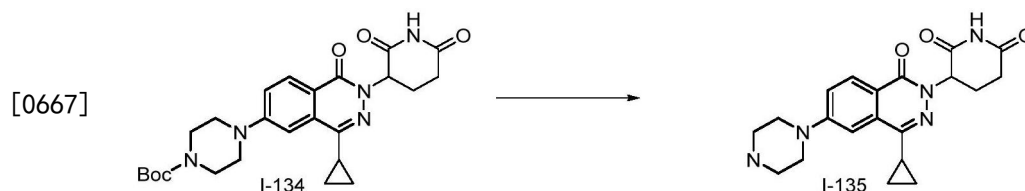
[0662] 参考例134: 中间体I-134的制备



[0664] 将I-134 (134mg, 0.26mmol), 环丙基氟硼酸钾 (114mg, 0.78mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (19.0mg, 0.026mmol) 和碳酸钾 (106.6mg, 0.78mmol) 溶于1,4-二氧六环/水 (10mL/1mL) 中, 反应液在100℃下微波反应2小时。反应液加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30mL×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。

[0665] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 482.2。

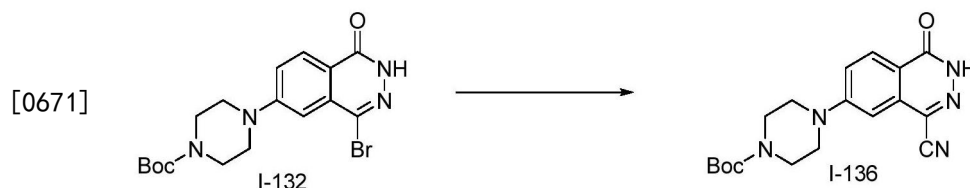
[0666] 参考例135: 中间体I-135的制备



[0668] 在室温下,将I-134 (80.00mg, 0.17mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中,加入三氟乙酸 (5mL),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。

[0669] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 382.2。

[0670] 参考例136:中间体I-136的制备



[0672] 在室温下,将I-132 (1.00g, 2.44mmol) 溶于N,N-二甲基乙酰胺 (15mL),加入氰化亚铜 (656mg, 7.33mmol), 140℃下微波反应16小时。反应液过滤,滤饼用乙酸乙酯 (100mL) 润洗,收集滤液。滤液分别用水 (100mL)、饱和食盐水 (100mL) 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。

[0673] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 356.2。

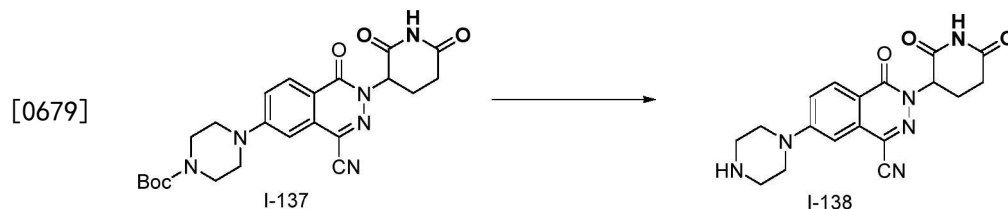
[0674] 参考例137:中间体I-137的制备



[0676] 在室温下,将I-136 (550mg, 1.55mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL) 中,依次加入钠氢 (124mg, 3.10mmol, 60%), 碘化钾 (514mg, 3.10mmol), 3-溴-2,6-吡啶二酮 (594mg, 3.10mmol), 60℃下搅拌3小时。向反应液加饱和氯化铵水溶液 (50mL),用乙酸乙酯 (100mL × 3) 萃取。合并有机相,有机相用饱和食盐水 (50mL) 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。

[0677] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 467.2。

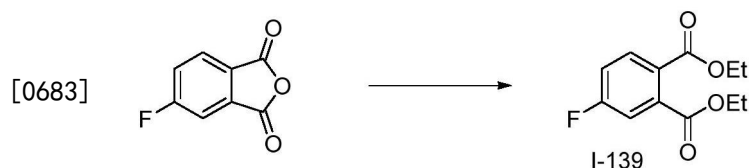
[0678] 参考例138:中间体I-138的制备



[0680] 在室温下,将I-137 (200mg, 0.43mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中,加入三氟乙酸 (5mL),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。

[0681] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 367.2。

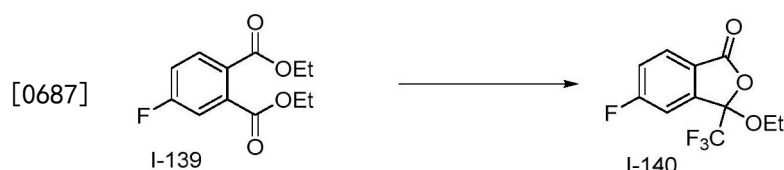
[0682] 参考例139:中间体I-139的制备



[0684] 在室温下,将4-氟邻苯二甲酸酐(4.00g,24.1mmol)溶于乙醇(10mL)中,再加入硫酸(2mL),反应在100℃下搅拌16小时。向反应液加水(10mL)稀释,用饱和的碳酸氢钠溶液调节PH大于7,乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并有机相并用饱和食盐水(20mL×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中间体I-139。

[0685] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 241.2。

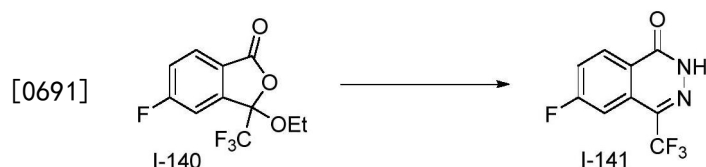
[0686] 参考例140:中间体I-140的制备



[0688] 在0℃下,将I-139(3.50g,14.6mmol)和氟化铯(110.65mg,0.73mmol)加入乙二醇二甲醚(50mL)中,在0℃下滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(2.48g,17.5mmol),反应在室温下搅拌3小时。向反应液加水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相后用饱和食盐水(20mL×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。

[0689] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 265.0。

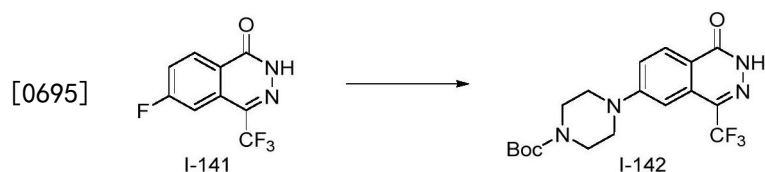
[0690] 参考例141:中间体I-141的制备



[0692] 在室温下,将I-140(2.00g,7.57mmol)溶于乙醇(20mL)中,加入水合肼(758mg,15.1mmol),反应在80℃下搅拌5小时。向反应液中加水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相后用饱和食盐水(20mL×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。

[0693] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 233.0。

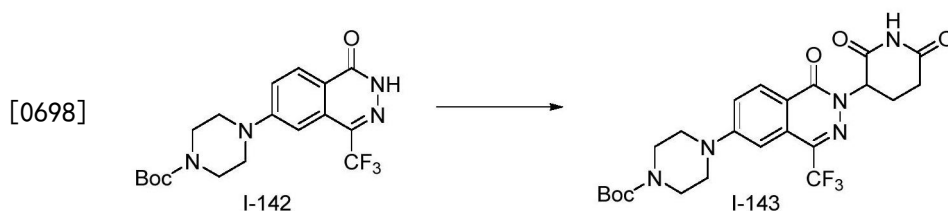
[0694] 参考例142:中间体I-142的制备



[0696] 在室温下,将I-141(410mg,1.77mmol),1-叔丁氧羰基哌嗪(493mg,2.64mmol)和N,N-二异丙基乙胺(460mg,3.54mmol)溶于二甲亚砜(10mL)中,反应在140℃下搅拌16小时。向

反应液加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20mL×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。

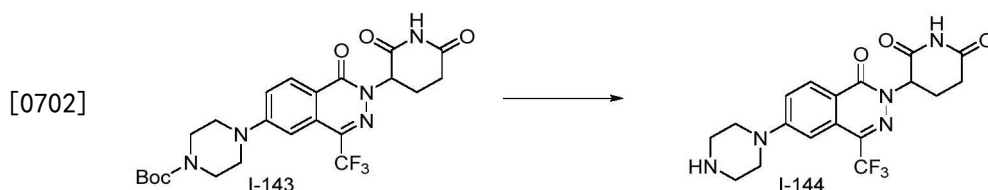
[0697] 参考例143: 中间体 I-143 的制备



[0699] 在 0℃ 下, 将 I-142 (444mg, 1.11mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中, 加入氢化钠 (222mg, 5.55mmol, 60%), 0℃ 下搅拌 30 分钟, 加入 3-溴-2,6-吡啶二酮 (320mg, 1.66mmol) 和碘化钾 (100mg), 反应在 70℃ 下搅拌 24 小时。向反应液中加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 合并有机相后用饱和食盐水 (30mL×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。

[0700] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 510.2。

[0701] 参考例144: 中间体 I-144 的制备

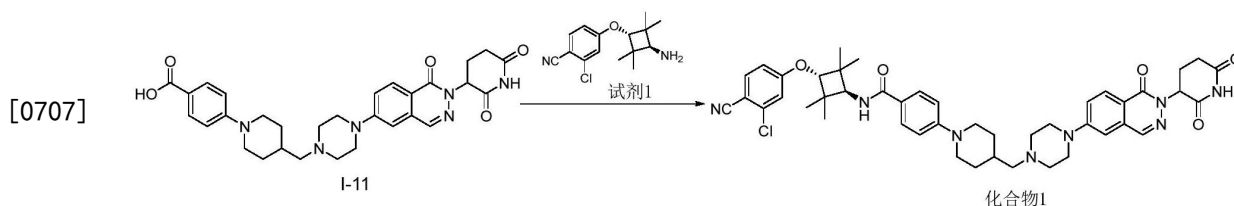


[0703] 在室温下, 将 I-143 (234mg, 0.46mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 加入三氟乙酸 (5mL), 反应在室温下搅拌 2 小时。反应液经减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品 I-144。未经纯化直接用于下一步反应。

[0704] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 410.2。

[0705] 实施例的制备:

[0706] 实施例1: 化合物1的制备



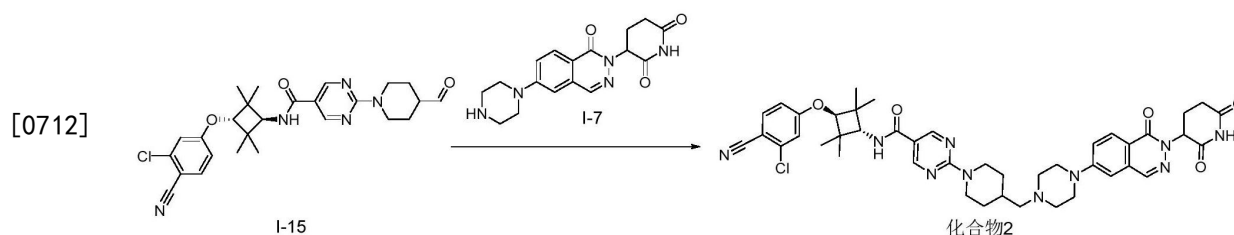
[0708] 将中间体 I-11 (19mg), 试剂1 (19mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22.0mg, 0.17mmol) 溶于二氯甲烷 (4.00mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (19mg, 0.051mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩得到残留物, 残留物经制备 HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物 1。

[0709] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z = 819.4。

[0710] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.6Hz, 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, 5.4Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.86 (d, J

=12.5Hz, 2H), 3.42 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.80 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.65-2.52 (m, 6H), 2.22 (d, J=6.7Hz, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.25-1.20 (m, 8H), 1.13 (s, 6H)。

[0711] 实施例2:化合物2的制备

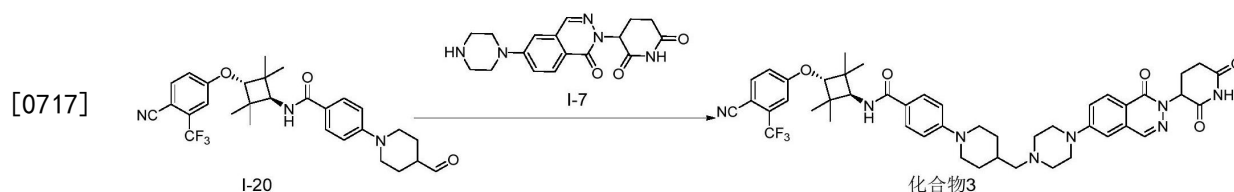


[0713] 在室温下,将中间体I-15 (100mg, 0.201mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (4.00mL) 和甲醇 (1.00mL) 中,随后加入中间体I-7 (50.0mg), 醋酸钠 (60.0mg, 0.735mmol) 和醋酸硼氢化钠 (93.0mg, 0.441mmol)。加料完毕后,室温搅拌过夜。加二氯甲烷 (10.0mL) 稀释,再加入饱和碳酸氢钠溶液 (10.0mL), 分出有机相,水相用二氯甲烷 (20mL×2) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水 (10.0mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到残留物,残留物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物2。

[0714] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.4。

[0715] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 2H), 8.25 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 6.96 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 5.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.87 (d, J=11.9Hz, 2H), 4.13 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.51-3.34 (m, 4H), 2.95 (dd, J=27.0, 16.0Hz, 3H), 2.78 (d, J=13.2Hz, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.29 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.92 (d, J=11.3Hz, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。

[0716] 实施例3:化合物3的制备



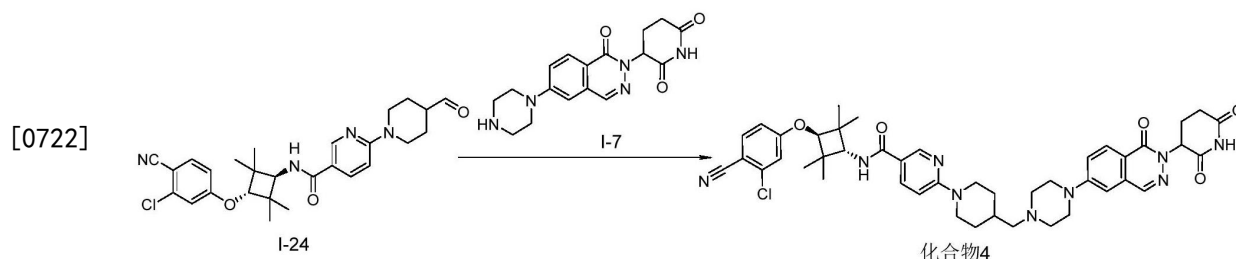
[0718] 将中间体I-20 (90mg, 0.170mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (10mL/10mL) 的混合溶剂中,加入中间体I-7 (58mg, 0.170mmol), 体系氩气保护,室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (108mg, 0.510mmol), 体系氩气保护,室温搅拌反应3小时。浓缩后加入水 (20mL) 稀释,并用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物3。

[0719] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 853.3。

[0720] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.75 (dd, J=12.0, 5.3Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.87 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.42 (d, J=4.4Hz, 6H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.80 (t, J=11.8Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.53 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.22 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.14-

2.04 (m, 1H), 1.82 (d, J=10.3Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.19 (s, 2H), 1.14 (s, 6H).

[0721] 实施例4:化合物4的制备

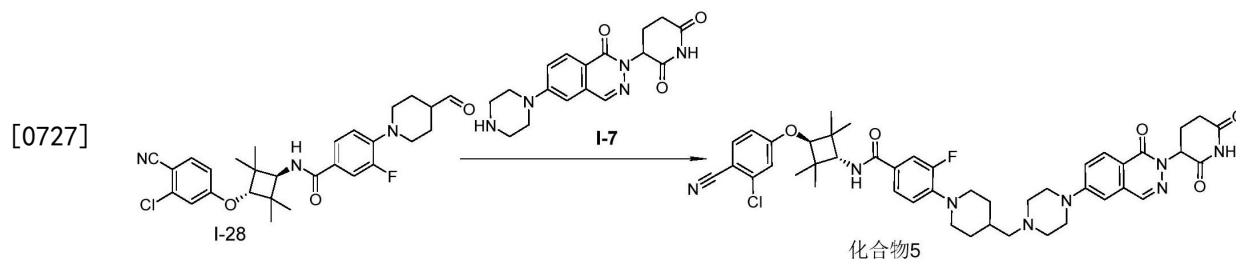


[0723] 将中间体I-24 (100mg) 溶于二氯甲烷和甲醇 (5mL/1mL) 中, 依次加入中间体I-7 (68mg) 和醋酸钠 (49mg, 0.60mmol), 反应混合物室温搅拌反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (127mg, 0.60mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。加入水 (10mL) 稀释, 静置分层, 有机相用二氯甲烷 (10mL×2) 萃取, 合并有机相用水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物4。

[0724] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 820.2。

[0725] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.58 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.50 (dd, J=9.1, 2.2Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.75 (dd, J=11.9, 5.3Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.1Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.42 (s, 4H), 2.92 (t, J=12.5Hz, 3H), 2.65-2.51 (m, 6H), 2.21 (d, J=7.0Hz, 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)。

[0726] 实施例5:化合物5的制备

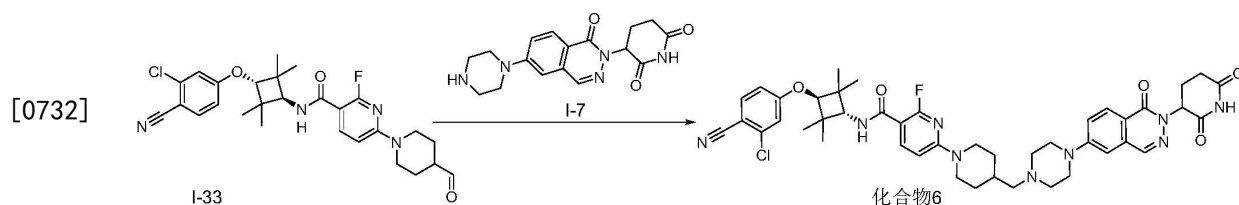


[0728] 将中间体I-28 (110mg) 溶于二氯甲烷和甲醇 (5mL/1mL) 中, 依次加入中间体I-7 (74mg) 和醋酸钠 (53mg, 0.65mmol), 反应混合物室温搅拌反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (137mg, 0.65mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。加入水 (10mL) 稀释, 静置分层, 有机相用二氯甲烷 (10mL×2) 萃取, 合并有机相用水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物5。

[0729] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 837.2。

[0730] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.50 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.09 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 5.75 (dd, J=12.0, 5.2Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.58-3.43 (m, 8H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.76 (t, J=11.1Hz, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.26 (d, J=6.7Hz, 2H), 2.08 (d, J=4.8Hz, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.30 (d, J=10.3Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0731] 实施例6:化合物6的制备

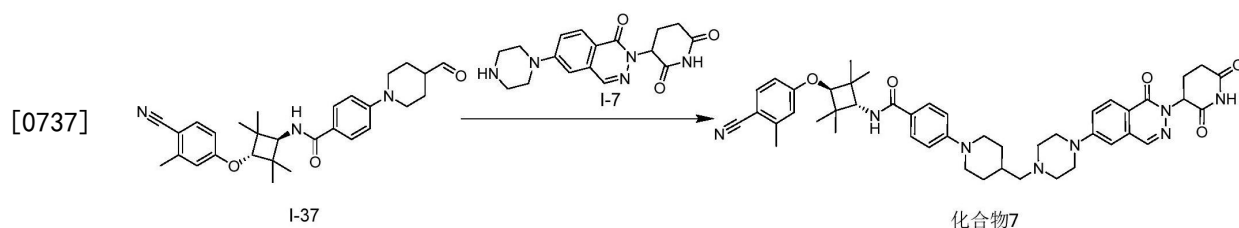


[0733] 将中间体I-33 (50mg, 0.097mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (5mL/5mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-7 (33.1mg, 0.097mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (61.7mg, 0.291mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应3小时。混合物以水 (10mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经硅胶色谱法纯化得化合物6。

[0734] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 838.2。

[0735] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=9.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=10.6, 2.2\text{Hz}$, 2H), 7.02 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 3H), 3.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.46 (s, 5H), 2.93 (ddd, $J=18.3, 16.4, 8.7\text{Hz}$, 3H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.21 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.24 (t, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.10-1.02 (m, 2H)。

[0736] 实施例7: 化合物7的制备

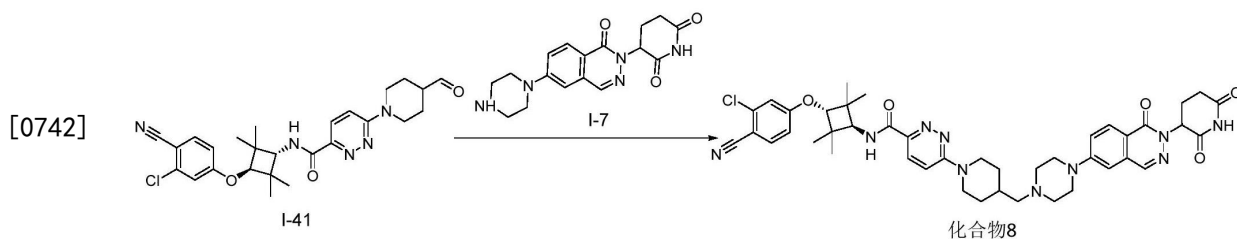


[0738] 将中间体I-37 (60mg, 0.127mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (5mL/5mL) 的混合溶剂中, 依次加入中间体I-7 (43.3mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (80.7mg, 0.381mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应3小时。混合物以水 (10mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经硅胶色谱法纯化得到目标化合物7。

[0739] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 799.2。

[0740] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=16.6, 8.7\text{Hz}$, 3H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.25 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=11.3, 5.5\text{Hz}$, 3H), 6.82 (dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.04 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.49 (d, $J=31.4\text{Hz}$, 4H), 2.96-2.75 (m, 3H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.82 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=29.8\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0741] 实施例8: 化合物8的制备

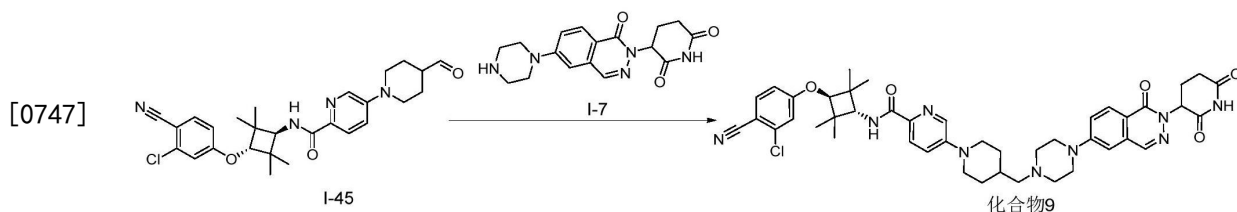


[0743] 在室温下,将中间体I-41 (100mg, 0.202mmol), 中间体I-7 (68.6mg, 0.202mmol) 和醋酸钠 (82.7mg, 1.01mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 和甲醇 (1mL) 中。氩气保护搅拌下加入醋酸硼氢化钠 (128mg, 0.605mmol)。加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩,残余物加水 (20mL) 稀释,并用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并有机相,减压浓缩,残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物8 (含一分子甲酸盐)。

[0744] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.2。

[0745] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 8.04 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 7.04 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.43 (m, 3H), 4.01 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.05 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 3H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 6H), 2.23 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.86 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

[0746] 实施例9: 化合物9的制备

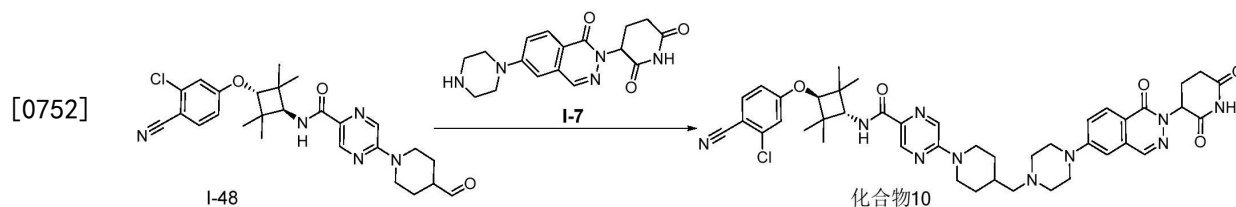


[0748] 将中间体I-45 (50mg, 0.101mmol) 溶于无水二氯甲烷和甲醇 (5mL/5mL) 的混合溶剂中,加入中间体I-7 (34.5mg), 体系氩气保护,室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (64mg, 0.303mmol), 体系氩气保护,室温搅拌反应3小时。浓缩后加入水 (20mL) 稀释,并用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物9。

[0749] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 820.3。

[0750] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.34 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=17.5, 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 7.04 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.76 (dd, $J=11.9, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.95 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 3H), 3.44 (s, 6H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.22 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.83 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0751] 实施例10: 化合物10的制备

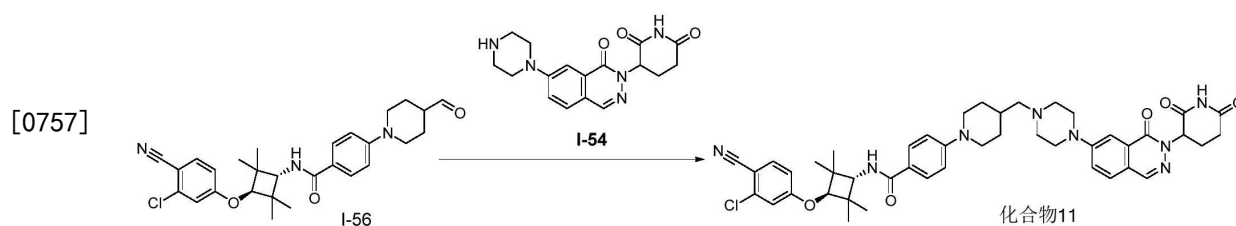


[0753] 将中间体I-48 (120mg) 溶于二氯甲烷和甲醇 (5mL/5mL) 中, 加入中间体I-7 (82mg), 反应混合在室温搅拌反应30分钟后再加入醋酸硼氢化钠 (102mg, 0.481mmol), 然后混合物在室温下搅拌反应16小时。浓缩后加入水 (20mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物10。

[0754] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.1。

[0755] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.61 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.25 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.96 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 6H), 3.09-2.87 (m, 4H), 2.65-2.52 (m, 5H), 2.22 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0756] 实施例11: 化合物11的制备



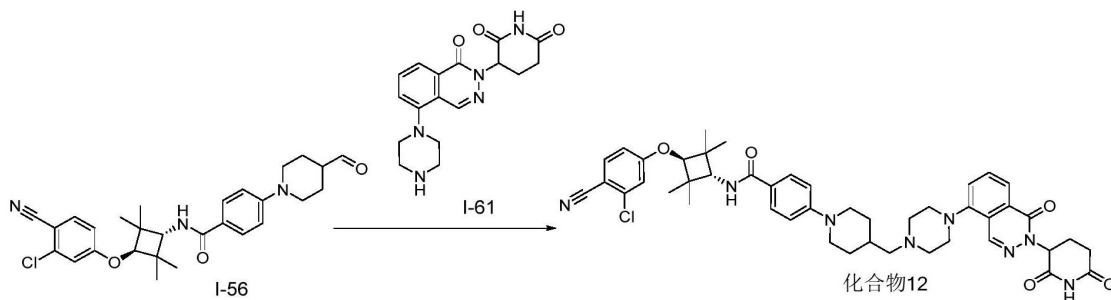
[0758] 在25℃下, 将中间体I-56 (80mg, 0.162mmol), 溶于二氯甲烷 (10mL) 中。加入中间体I-54 (61.2mg), 乙酸钠 (13.3mg, 0.162mmol) 和醋酸硼氢化钠 (34.3mg, 0.162mmol) 反应混合物室温搅拌反应3小时。将反应体系浓缩, 残渣用N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶解, 过滤, 滤液经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物11。

[0759] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 819.5。

[0760] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.62 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.76 (dd, $J=12.0, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.80 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 2.69-2.52 (m, 6H), 2.23 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.28-1.18 (m, 8H), 1.13 (s, 6H)。

[0761] 实施例12: 化合物12的制备

[0762]



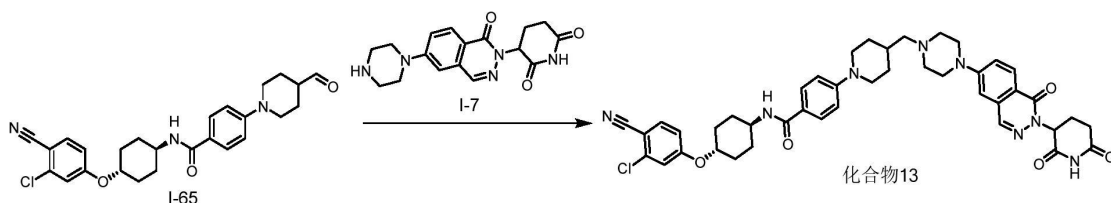
[0763] 将中间体I-56 (89.4mg, 0.181mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (10.0mL/2.00mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-61 (80.0mg), 无水乙酸钠 (74.2mg, 0.905mmol), 醋酸硼氢化钠 (76.7mg, 0.362mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应2小时。以二氯甲烷 (50.0mL) 稀释, 以水 (20.0mL×2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物12。

[0764] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 819.4。

[0765] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=8.2, 6.3\text{Hz}$, 2H), 7.80 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.94 (m, 3H), 5.80 (dd, $J=11.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 3.08 (s, 4H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.79 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 3H), 2.69-2.54 (m, 6H), 2.27 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.82 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0766] 实施例13: 化合物13的制备

[0767]

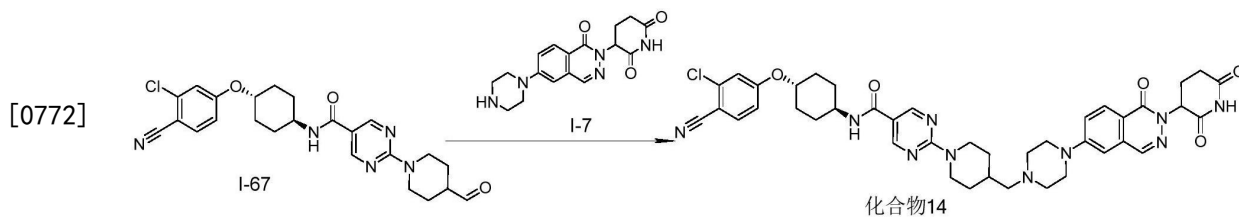


[0768] 将中间体I-65 (80.0mg) 溶于无水二氯甲烷/甲醇 (5.00mL/5.00mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-7 (58.8mg), 体系氩气保护室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (109mg, 0.516mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应3小时。混合物以水 (15.0mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物13。

[0769] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 791.4。

[0770] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=28.8, 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.75 (dd, $J=11.7, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.89-3.60 (m, 7H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.77 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 2.66-2.52 (m, 5H), 2.16 (dd, $J=45.6, 7.3\text{Hz}$, 5H), 1.93-1.74 (m, 5H), 1.51 (dd, $J=19.8, 10.1\text{Hz}$, 4H), 1.27-1.10 (m, 3H)。

[0771] 实施例14: 化合物14的制备

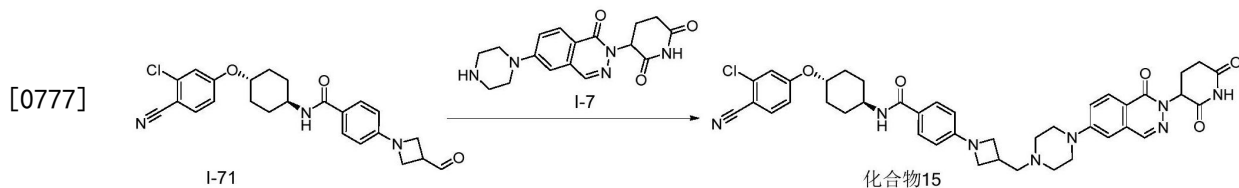


[0773] 在室温下,将中间体I-67 (90.0mg),中间体I-7 (65.7mg)和醋酸钠 (78.9mg, 0.962mmol)溶于二氯甲烷 (5mL)和甲醇 (1mL)中。氩气保护搅拌下加入醋酸硼氢化钠 (122mg, 0.577mmol)。加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩,残余物加水 (20mL)稀释,并用二氯甲烷 (20mL×3)萃取。合并有机相,减压浓缩,残余物经制备HPLC (含甲酸)分离纯化得到化合物14。

[0774] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 793.1。

[0775] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=9.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.79 (dd, $J=11.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.00 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 2.96-2.67 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.32 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.28-2.14 (m, 4H), 2.10-1.88 (m, 6H), 1.71-1.47 (m, 5H)。

[0776] 实施例15:化合物15的制备

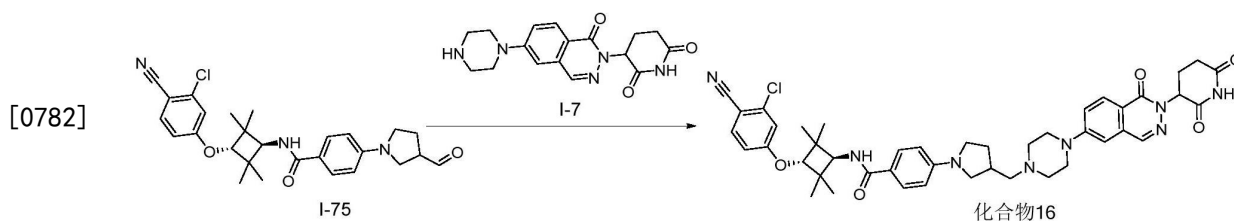


[0778] 将中间体I-71 (40mg, 0.091mmol)溶于无水二氯甲烷/甲醇 (5.00mL/5.00mL)的混合溶剂中,加入中间体I-7 (31mg),体系氩气保护,室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (58mg, 0.273mmol),体系氩气保护,室温搅拌反应3小时。浓缩后加入水 (20mL)稀释,并用二氯甲烷 (20mL×3)萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL)洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品再经制备HPLC (含甲酸)分离纯化得到化合物15。

[0779] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 763.2。

[0780] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.50 (dd, $J=9.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.01 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.06-2.83 (m, 3H), 2.64 (dd, $J=12.9, 5.4\text{Hz}$, 3H), 2.55 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 5H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.89 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 1.59-1.43 (m, 4H)。

[0781] 实施例16:化合物16的制备

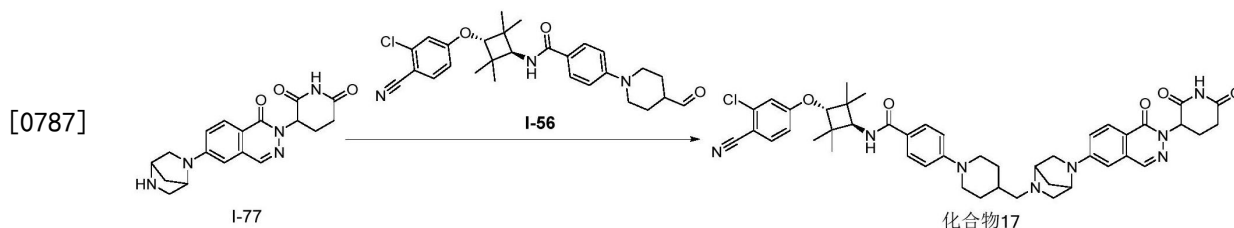


[0783] 将中间体I-75 (80.0mg, 0.167mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (6.00mL/2.00mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-7 (91.1mg), 无水乙酸钠 (68.5mg, 0.835mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应0.5小时。加入醋酸硼氢化钠 (70.8mg, 0.334mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应2小时。以二氯甲烷 (50.0mL) 稀释, 以水 (10.0mL×2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物16。

[0784] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 805.1。

[0785] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.51 (dd, $J=9.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.75 (dd, $J=12.1, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.06 (dd, $J=9.6, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 6H), 2.42 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.75 (dd, $J=12.1, 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0786] 实施例17: 化合物17的制备



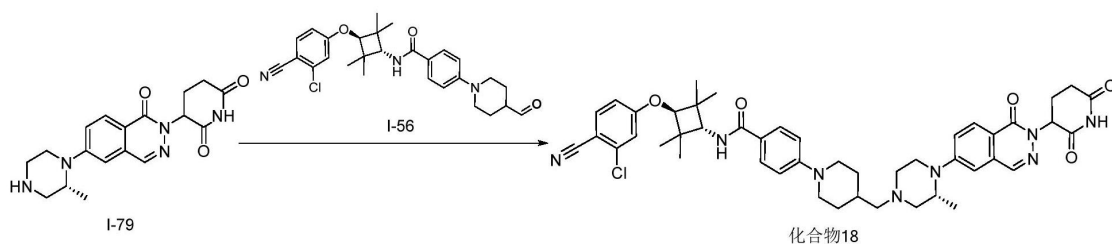
[0788] 将中间体I-77 (190mg) 溶于二氯甲烷/甲醇 (10.0mL/3.00mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-56 (241mg, 0.487mmol), 无水乙酸钠 (167mg, 2.03mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应2小时。以二氯甲烷 (50.0mL) 稀释, 以水 (10.0mL×2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物17。

[0789] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 831.2。

[0790] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.74 (dd, $J=11.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.04 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 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, $J=10.4, 4.4\text{Hz}$, 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)。

[0791] 实施例18: 化合物18的制备

[0792]



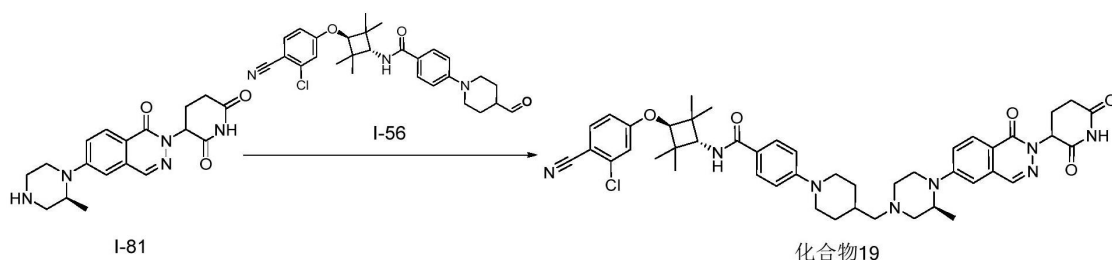
[0793] 将中间体I-79 (40.0mg), 中间体I-56 (42.1mg, 0.0852mmol) 和乙酸钠 (34.9mg, 0.426mmol) 混合于二氯甲烷 (0.5mL) 和甲醇 (1.5mL) 中。反应混合物室温搅拌反应半小时后, 加入三乙酰基硼氢化钠 (54.3mg, 0.256mmol)。反应混合物室温继续搅拌反应两小时。混合物减压下除去溶剂。残留物用N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 溶解, 过滤, 滤液经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物18。

[0794] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 833.2。

[0795] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.83 (dd, $J=11.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.15 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 3.55 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 3.25 (t, $J=11.8\text{Hz}$, 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, $J=12.2\text{Hz}$, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)。

[0796] 实施例19: 化合物19的制备

[0797]

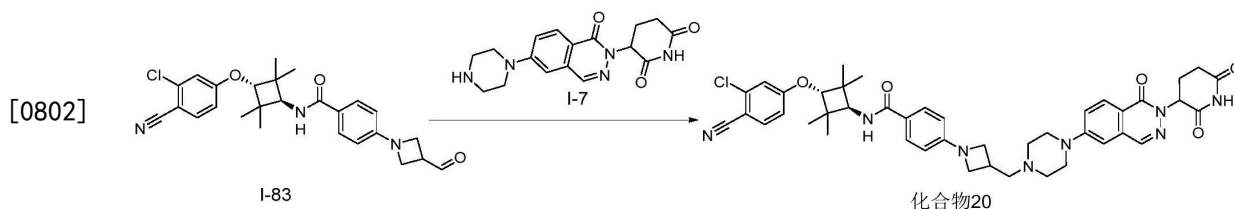


[0798] 将中间体I-81 (30.0mg), 中间体I-56 (31.6mg, 0.0639mmol) 和乙酸钠 (26.2mg, 0.320mmol) 混合于二氯甲烷 (0.5mL) 和甲醇 (1mL) 中。反应混合物室温搅拌反应半小时后, 加入三乙酰基硼氢化钠 (40.7mg, 0.192mmol)。反应混合物室温继续搅拌反应两小时。混合物减压下除去溶剂。残留物用N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 溶解, 过滤, 滤液经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物19。

[0799] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 833.2。

[0800] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.83 (dd, $J=11.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.15 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.55 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.25 (t, $J=11.9\text{Hz}$, 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, $J=12.4\text{Hz}$, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)。

[0801] 实施例20: 化合物20的制备

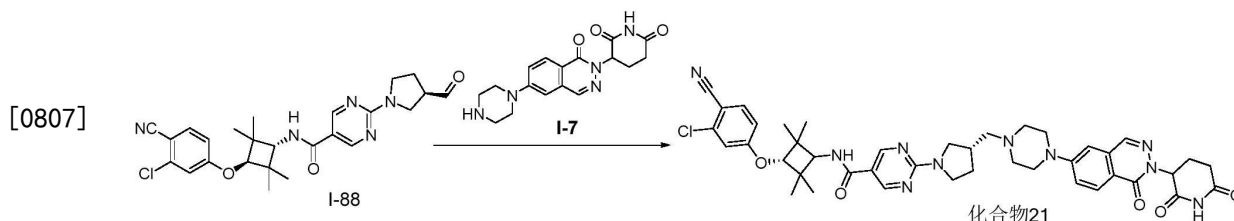


[0803] 将中间体I-83 (150mg) 溶于无水二氯甲烷/甲醇 (5.00mL/5.00mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-7 (110mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (205mg, 0.966mmol), 体系氩气保护, 室温搅拌反应3小时。混合物用水 (10.0mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品先经硅胶色谱法分离纯化, 再经无水乙腈 (15.0mL) 打浆纯化, 抽滤, 滤饼干燥, 最后经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物20。

[0804] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 791.2。

[0805] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.48 (dd, $J=24.3, 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.75 (dd, $J=12.0, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.03 (dd, $J=16.4, 8.4\text{Hz}$, 3H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 2.93 (dd, $J=21.7, 9.0\text{Hz}$, 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)。

[0806] 实施例21: 化合物21的制备

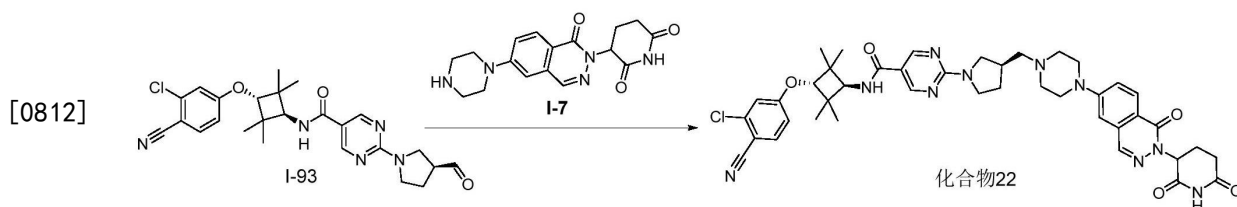


[0808] 在室温下, 将中间体I-88 (100mg) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (8.00mL) 和甲醇 (2.00mL) 中, 随后加入中间体I-7 (94.0mg), 醋酸钠 (68.0mg, 0.828mmol) 和醋酸硼氢化钠 (132mg, 0.621mmol), 室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物21。

[0809] LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 807.1。

[0810] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=19.5\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.75 (dd, $J=23.7, 16.7\text{Hz}$, 3H), 3.53-3.41 (m, 7H), 2.90 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.55 (m, 6H), 2.43 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

[0811] 实施例22: 化合物22的制备

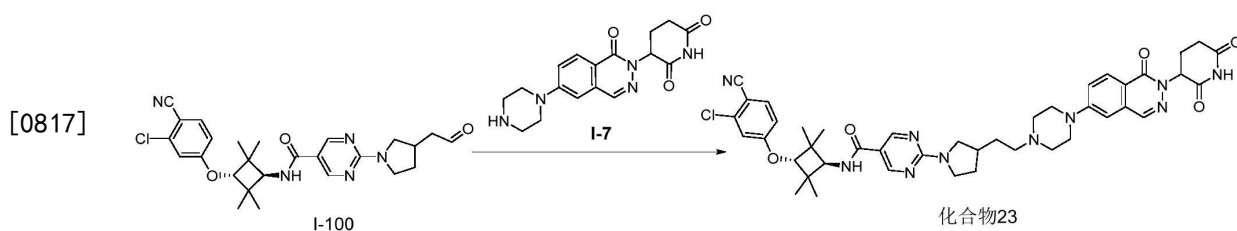


[0813] 将中间体I-93 (100mg, 0.207mmol) 溶于无水二氯甲烷/甲醇 (5mL/5mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-7 (70.6mg), 体系氩气保护, 室温搅拌反应0.5小时。分批加入醋酸硼氢化钠 (131.6mg, 0.621mmol), 体系降氩气保护, 室温搅拌反应3小时。混合物以水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到化合物22。

[0814] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 807.4。

[0815] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.92 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.66 (dd, $J=11.9, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.96 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.73-3.56 (m, 3H), 3.47-3.39 (m, 5H), 3.20 (dd, $J=11.6, 7.4\text{Hz}$, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.52 (dd, $J=24.8, 8.2\text{Hz}$, 5H), 2.11-1.85 (m, 3H), 1.65 (dq, $J=15.9, 7.9\text{Hz}$, 1H), 1.13 (s, 6H), 1.03 (s, 6H)。

[0816] 实施例23: 化合物23的制备



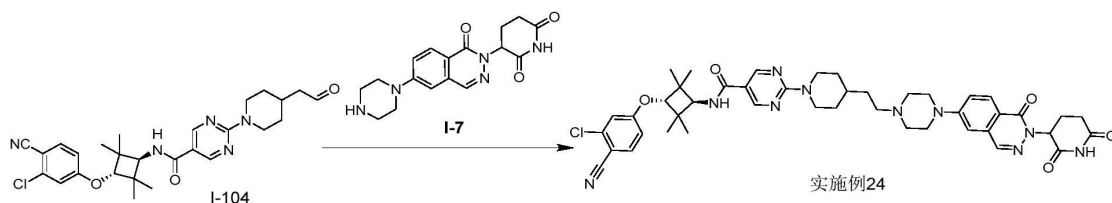
[0818] 将中间体I-100 (70mg) 溶于二氯甲烷/甲醇 (5mL/1mL) 中, 依次加入中间体I-7 (50mg) 和醋酸钠 (35mg, 0.42mmol), 反应混合物室温搅拌反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (89mg, 0.42mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。反应完毕后, 加入水 (10mL) 稀释, 静置分层, 分出有机相, 水相用二氯甲烷 (10mL×2) 萃取, 合并有机相用水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物23。

[0819] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 821.5。

[0820] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=12.1, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.83 (dd, $J=11.2, 7.4\text{Hz}$, 1H), 3.71 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=21.4, 9.1\text{Hz}$, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.42 (s, 2H), 2.32 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.10 (dd, $J=18.7, 14.0\text{Hz}$, 2H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

[0821] 实施例24: 化合物24的制备

[0822]



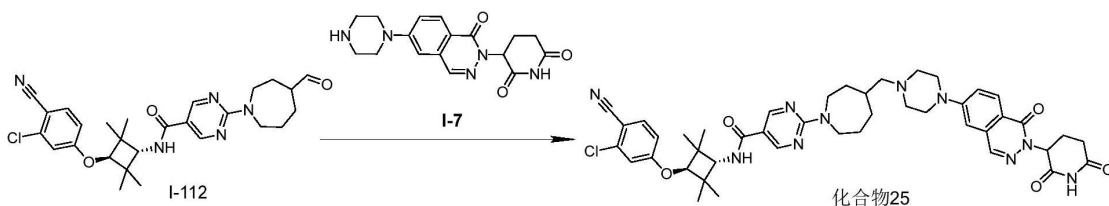
[0823] 将中间体I-104 (55mg) 溶于二氯甲烷/甲醇 (5mL/1mL) 中, 依次加入中间体I-7 (34mg) 和醋酸钠 (24mg, 0.29mmol), 反应混合物室温搅拌反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (61mg, 0.29mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌反应过夜。反应完毕后, 加入水 (10mL) 稀释, 静置分层, 有机相用二氯甲烷 (10mL×2) 萃取, 合并有机相用水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物24。

[0824] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 835.1。

[0825] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=11.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 6H), 2.95 (dd, $J=21.7, 8.3\text{Hz}$, 3H), 2.64-2.52 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.79 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.07 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H)。

[0826] 实施例25: 化合物25的制备

[0827]

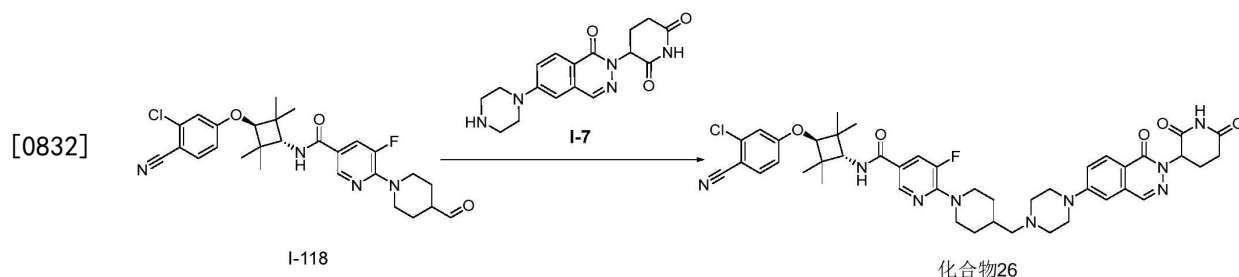


[0828] 将中间体I-112 (90.0mg, 0.176mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (10.0mL/3.00mL) 的混合溶剂中, 加入中间体I-7 (96.1mg), 无水乙酸钠 (72.2mg, 0.880mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应0.5小时。加入醋酸硼氢化钠 (74.6mg, 0.352mmol)。反应体系氩气保护, 室温搅拌反应16小时。以二氯甲烷 (50.0mL) 稀释, 用水 (20.0mL×2) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品, 粗产品经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物25。

[0829] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 835.2。

[0830] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=9.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=7.6, 2.3\text{Hz}$, 2H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.74 (dd, $J=12.0, 5.5\text{Hz}$, 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, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 1.73-1.57 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

[0831] 实施例26: 化合物26的制备

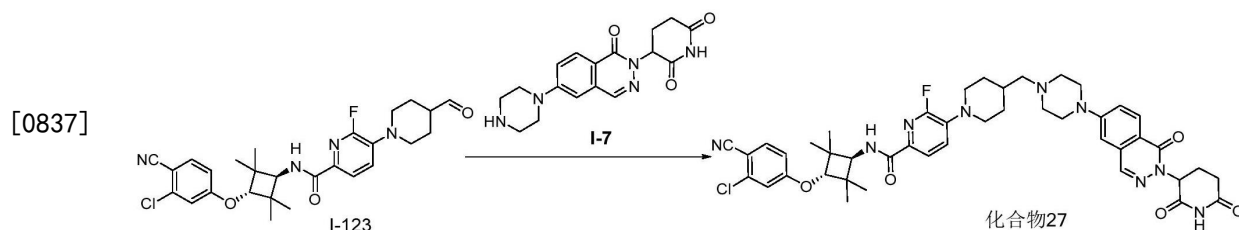


[0833] 在室温下,将中间体I-118 (80.0mg) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (8.00mL) 和甲醇 (2.00mL) 中,随后加入中间体I-7 (53.2mg),醋酸硼氢化钠 (99.2mg, 0.468mmol), 室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液 (10.0mL), 并用二氯甲烷 (15mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物26。

[0834] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 838.1。

[0835] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=19.9, 5.3\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=15.2, 2.3\text{Hz}$, 2H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=12.1, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 4.06 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.52 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.84 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.17 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 1.12 (s, 6H)。

[0836] 实施例27: 化合物27的制备

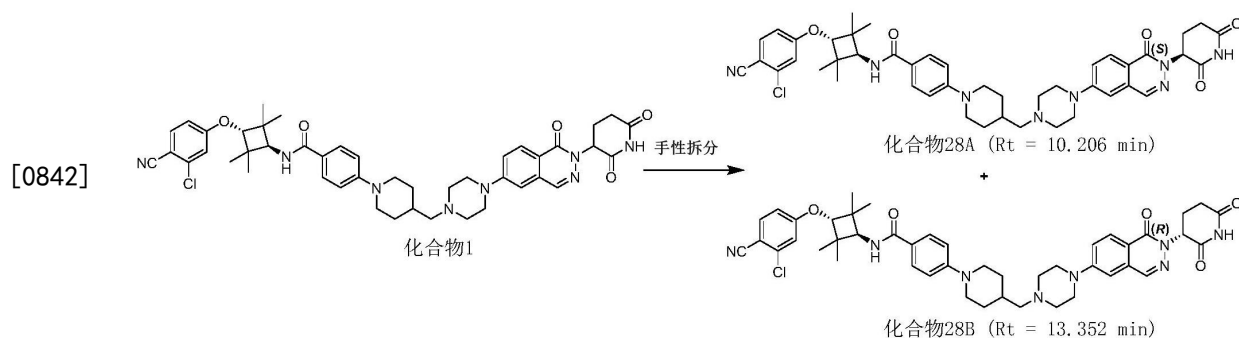


[0838] 将中间体I-123 (25mg) 溶于二氯甲烷/甲醇 (5mL/1mL) 中, 依次加入中间体I-7 (17mg) 和醋酸钠 (12mg, 0.15mmol), 反应混合物室温搅拌反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (32mg, 0.15mmol), 反应混合物室温搅拌反应过夜。加入水 (10mL) 稀释, 静置分层, 水相用二氯甲烷 (10mL×2) 萃取, 合并有机相用水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物27。

[0839] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 838.2。

[0840] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.03 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.93 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 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)。

[0841] 实施例28: 化合物28A和化合物28B的制备



[0843] 化合物1 (5g) 经手性拆分得到化合物28A (Rt=10.206min) 和化合物28B (Rt=13.352min)。

[0844] 手性拆分方法:

[0845] 仪器:Shimadzu LC-20AP HPLC

[0846] 色谱柱:ChiralPak IC,300×50mm I.D.,10μm

[0847] 流动相:A:甲醇(0.1%氨水)B:二氯甲烷

[0848] 洗脱梯度:70%B

[0849] 流动速率:80mL/min

[0850] 柱温:室温

[0851] 检测波长:220nm

[0852] 循环时间:~6min

[0853] 手性分析方法:

[0854] 仪器:Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)

[0855] 色谱柱:ChiralCel OJ,150×4.6mm I.D.,3μm

[0856] 流动相:A:二氧化碳B:乙醇(0.05%二乙胺)

[0857] 洗脱梯度:50%B

[0858] 流动速率:2.0mL/min

[0859] 背压:1500psi

[0860] 柱温:35℃

[0861] 检测波长:220nm

[0862] 化合物28A:

[0863] Rt=10.206min

[0864] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z=819.6。

[0865] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.00Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.63Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.76Hz, 2H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.24 (d, J=1.75Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.38Hz, 1H), 6.90-7.03 (m, 3H), 5.76 (dd, J=5.19, 12.07Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.13Hz, 1H), 3.85 (d, J=12.26Hz, 2H), 3.37-3.47 (m, 4H), 2.85-2.99 (m, 1H), 2.78 (t, J=11.69Hz, 2H), 2.50-2.65 (m, 8H), 2.20 (d, J=6.38Hz, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)。

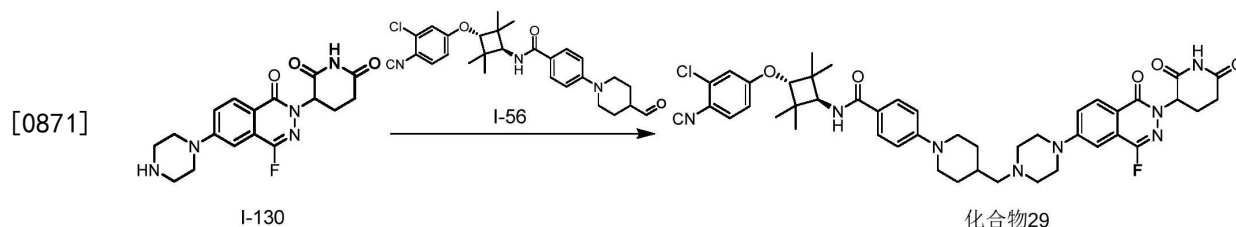
[0866] 化合物28B:

[0867] Rt=13.352min

[0868] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z=819.6。

[0869] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.01\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.75\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.63\text{Hz}$, 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, $J=9.13\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=12.01\text{Hz}$, 2H), 3.37-3.52 (m, 4H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.78 (t, $J=11.76\text{Hz}$, 2H), 2.50-2.67 (m, 8H), 2.21 (d, $J=6.00\text{Hz}$, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.72-1.87 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)。

[0870] 实施例29: 化合物29的制备

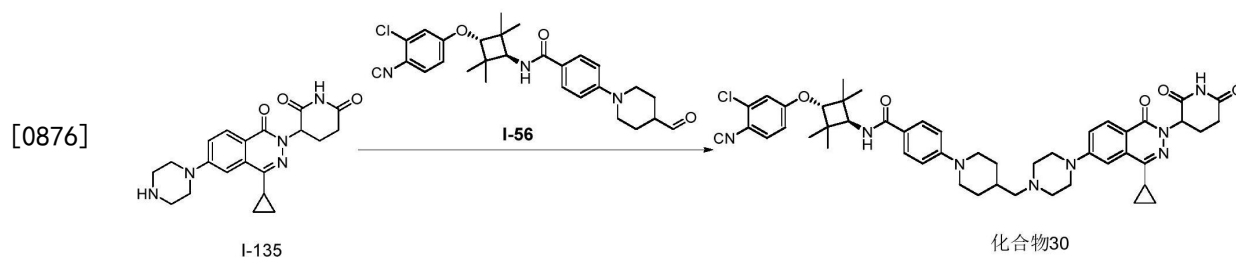


[0872] 在25℃下,在I-130 (260mg, 0.48mmol) 的N,N-二甲基乙酰胺(1mL)和二氯甲烷(10mL)溶液中,依次加入I-56 (262mg, 0.53mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠(203mg, 0.96mmol), 冰醋酸(2.88mg, 0.048mmol), 在25℃下搅拌2小时。往上述反应液中加入水(20mL), 用二氯甲烷(20mL×3)萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 经HPLC分离纯化得到化合物29。

[0873] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 837.5。

[0874] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05-6.88 (m, 3H), 5.75 (dd, $J=12.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 8H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.80 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 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)。

[0875] 实施例30: 化合物30的制备



[0877] 在室温下,将I-135 (60.0mg, 0.16mmol) 和I-56 (93.0mg, 0.19mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇(3mL/1mL)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(66.0mg, 0.32mmol),反应在室温下搅拌1.5小时。向反应液加水(10mL)稀释,用二氯甲烷(20mL×2)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20mL×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。

[0878] LCMS (ESI) $[M+H]^+$ 859.6。

[0879] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.21-7.20 (d, $J=$

1.21 (s, 8H), 1.12 (s, 6H)。

[0890] 实验例1:雄激素受体In-Cell-Western测定

[0891] 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。

[0892] 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。

[0893] 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:

[0894] (1) (i) 在DMSO中制备200 $\times$ 储备液平板; (ii) 将10mM储备液用DMSO进行1:4稀释(10 μ L储备液+40 μ L DMSO)=2000uM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2000uM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2000uM,400uM,80uM等)。(2) (i) 在培养基中制备3 $\times$ 储备液; (ii) 将3 μ L200 $\times$ 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。

[0895] 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。

[0896] (1) (i) 在细胞培养板中加入等体积8%多聚甲醛,进行细胞固定。弃掉细胞板中固定液,并用PBS清洗三遍。(ii) 制备Triton溶液(将储备液稀进行1:1000稀释)。弃掉细胞板中溶液,每孔加入200 μ L体积Triton稀释液。(iii) 制备2 $\times$ blocking溶液(10 $\times$ blocking储备液进行1:4稀释)。弃掉细胞板中溶液,每孔加入100 μ L体积2 $\times$ blocking溶液。(iv) 制备一抗溶液(Androgen receptor Rabbit mAb,Cell Signaling Technology目录号:5153;1:1000稀释)。弃掉细胞板中溶液,每孔加入100 μ L体积一抗稀释液,4度孵育过夜。(v) 弃掉一抗溶液,使用1 $\times$ Wash buffer对细胞板进行清洗。(vi) 制备二抗溶液(Goat anti Rabbit IgG (H+L) Secondary Antibody,HRP,Thermo目录号:31460;1:5000稀释),每孔加入100 μ L体积二抗稀释液进行孵育。(vii) 弃掉细胞板中二抗溶液,使用1 $\times$ Wash buffer对细胞板进行清洗。(viii) 制备TMB显色液(BD目录号:550534),每孔加入100 μ L体积显色液。(ix) 每孔加入50 μ L体积stop溶液(BD目录号:550534) (x) 通过EnVision读取OD 450nm和570nm处的吸收值。(2) (i) 对每孔中的细胞数进行标准化分析。弃掉细胞板内溶液,wash buffer清洗三遍。(ii) 制备Janus稀释液(1:3稀释)。(iii) 每孔加入50 μ L体积稀释液进行孵育。(iv) 将板内溶液弃掉,去离子水清洗。(v) 配置1M盐酸(浓盐酸以1:24进行稀释),每孔加入200 μ L体积盐酸稀释液处理细胞。(vi) 用Flex Station读取OD 595nm处的吸收值。(vii) 根据所得到的读值,计算出所测试化合物的对雄激素受体表达的影响。

[0897] 实验结果如表1所示。

[0898] 表1:化合物对VCaP细胞内雄激素受体降解活性的评价

[0899]

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

[0900] D_{max} :对VCaP细胞内AR的最大降解程度。 DC_{50} :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。

[0901] 实验例2:测试化合物对VCaP细胞增殖抑制作用

[0902] 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。

[0903] 测定方法如下:

[0904] 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 Glor (Promega目录号G7573) 试剂,振荡混匀后避光孵育10-30分钟,用Envision酶标仪 (PerkinElmer) 检测信号值。

[0905] 实验数据处理方法:

[0906] 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 IC_{50} 值。

[0907] 表2:化合物对VCaP细胞增殖抑制活性的评价

[0908]

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

[0909] E_{max} :对VCaP细胞细胞增殖抑制的最大程度。 IC_{50} :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。

[0910] 实验例3:本发明化合物的体内药代动力学实验

[0911] 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。

[0912] 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1mg/Kg (溶剂5%DMSO/15%Solutol/80%Saline),给药后5min,15min,30min,1hr,2hr,4hr,8hr,24hr或口服灌胃给药10mg/kg (溶剂5%DMSO/10%Solutol/85%

Saline), 给药后15min, 30min, 1hr, 2hr, 4hr, 6h, 8hr, 24hr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。

[0913] 表3: 口服给药 (10mg/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

[0915] 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。

[0916] 实验例4: 本发明化合物的体内药代动力学实验

[0917] 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。

[0918] 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1mg/Kg (溶剂5%DMSO/15% Solutol/80% Saline), 给药后5min, 15min, 30min, 1hr, 2hr, 4hr, 8hr, 24hr, 48h, 或口服灌胃给药10mg/kg (溶剂5%DMSO/10% Solutol/85% Saline), 给药后15min, 30min, 1hr, 2hr, 4hr, 6h, 8hr, 24hr, 48h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4所示。

[0919] 表4: 口服给药 (10mg/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

[0921] 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。

[0922] 实验例5: 本发明化合物的体内药代动力学实验

[0923] 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。

[0924] 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1mg/Kg (溶剂5%DMSO/10% Solutol/85% Saline), 给药后5min, 15min, 30min, 1hr, 2hr, 4hr, 8hr, 24hr, 48h, 72h或口服灌胃给药10mg/kg (溶剂5%DMSO/10% Solutol/85% Saline), 给药后15min, 30min, 1hr, 2hr, 4hr, 6h, 8hr, 24hr, 48h, 72h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5所示。

[0925] 表5: 口服给药 (10mg/kg) 的药代动力学

[0926]

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

[0927] 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。