



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113582974 B

(45) 授权公告日 2022.05.17

(21) 申请号 202110476559.1

C07D 403/12 (2006.01)

(22) 申请日 2021.04.29

C07D 237/14 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 401/12 (2006.01)

申请公布号 CN 113582974 A

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.11.02

(56) 对比文件

(66) 本国优先权数据

WO 2018144649 A1, 2018.08.09

202010363711.0 2020.04.30 CN

JP 63-215672 A, 1988.09.08

202011249765.0 2020.11.10 CN

CN 110612294 A, 2019.12.24

(73) 专利权人 江西济民可信集团有限公司

WO 2014164704 A2, 2014.10.09

地址 330096 江西省南昌市南昌高新技术产业
开发区艾溪湖北路688号中兴南
昌软件园产业园14栋

US 2016016913 A1, 2016.01.21

专利权人 上海济煜医药科技有限公司

CN 110903345 A, 2020.03.24

(72) 发明人 邢唯强 陆洪福 吕永聪 彭建彪

WO 2019199816 A1, 2019.10.17

郭海兵

CN 106458993 A, 2017.02.22

WO 2015160845 A2, 2015.10.22

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

WO 2019023553 A1, 2019.01.31

专利代理师 王卫彬 何敏清

CN 110506039 A, 2019.11.26

审查员 刘芳

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

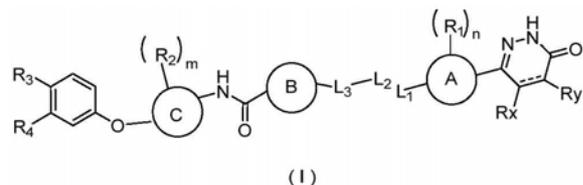
权利要求书2页 说明书42页

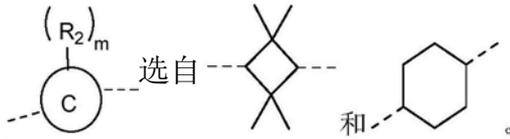
(54) 发明名称

一类作为蛋白降解剂的化合物及其制备方法和医药用途

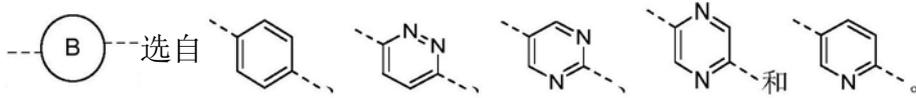
(57) 摘要

本发明公开了一类作为蛋白降解剂的化合物及其制备方法和医药用途,具体地,本发明公开了式(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)、雌激素受体(ER)、含溴结构域蛋白质、TANK结合激酶等降解的应用。

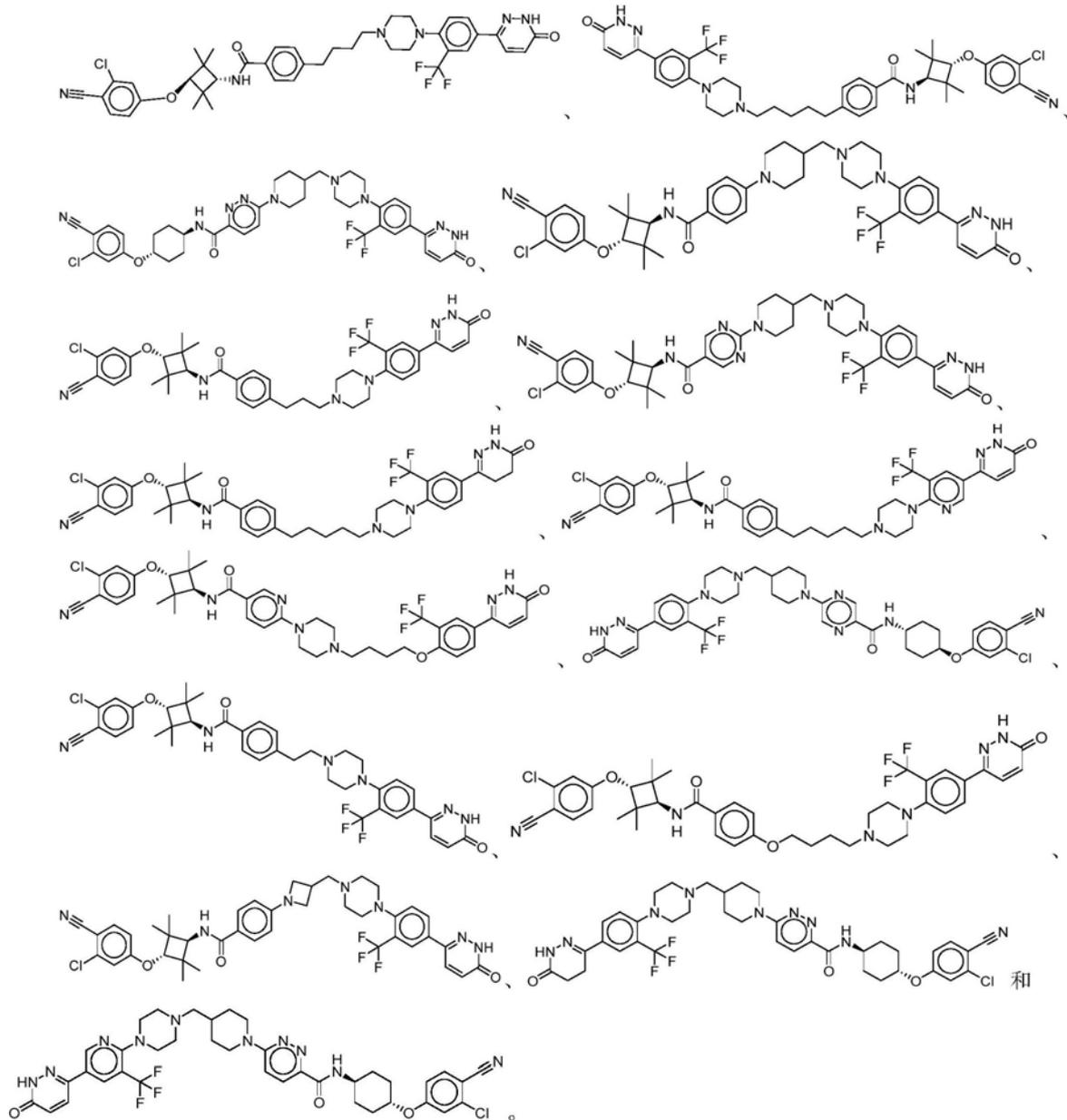




4. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,结构单元



5. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其选自



6. 一种药物组合物,所述的药物组合物包含如权利要求1~5任意一项所述化合物或其药学上可药用盐。

7. 根据权利要求1~5任意一项所述化合物或其可药用盐或根据权利要求6所述的药物组合物在制备预防和/或治疗癌症、前列腺癌、肯尼迪氏病的药物中的用途。

一类作为蛋白降解剂的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。

发明内容

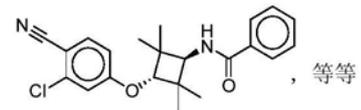
[0006] 发明人发现,将一个可以与AR蛋白相互作用的分子,与含有特定结构的哒嗪酮片段相连 (通过特定的中间连接),这样得到的嵌合型分子具有细胞内部降解AR的活性。

分子设计模式:

[0007]



与AR结合的小分子:



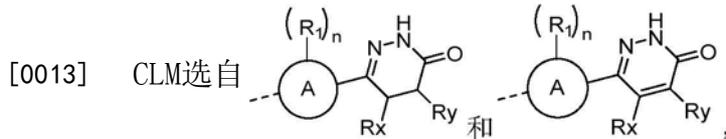
[0008] 这也提示,这种化合物设计思路,即:特定的吡嗪酮片段、特定的中间连接,与蛋白质(不仅仅是雄激素受体)作用片段拼合而成的分子,具有降解蛋白质的潜力。

[0009] 在本发明的一方面,本发明提出了式(Y)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,

[0010] L-CLM(Y),

[0011] 其中,

[0012] L选自单键或连接基团,



[0014] 环A选自苯基和5-10元杂芳基;

[0015] R_1 选自H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基,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;

[0016] 各 R_x 、 R_y 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基,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;

[0017] R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;

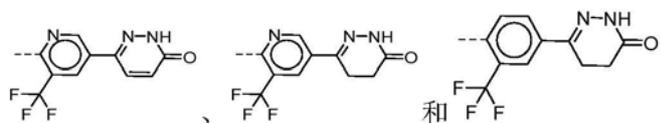
[0018] R'分别独立地选自H、卤素、 C_{1-6} 烷基、OH、 NH_2 、 $\text{---}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{---}$ 、 $\text{---}\overset{\text{R}}{\text{N}}\text{---}$ 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ;

[0019] n为0、1、2、3或4。

[0020] 本发明的一些方案中,其选自,PTM-L-CLM(Y-1),其中,PTM选自结合到靶蛋白质、靶多肽或其片段的蛋白质靶部分,PTM通过L与CLM相连,其他变量如本发明所定义。

[0021] 本发明的一些方案中,上述CLM选自

其他变量如本发明所定义。



[0022] 本发明的一些方案中,上述靶蛋白质、所述靶多肽或所述其片段具有选自以下生物功能至少之一:结构、调节、激素、酶促、遗传、免疫、收缩、储存、运输和信号转导,其他变量如本发明所定义。

[0023] 本发明的一些方案中,上述靶蛋白质选自结构蛋白、受体、酶、细胞表面蛋白、与细胞整合功能相关的蛋白质、具有激酶活性、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节剂活性、信号转导活性、结构分子活性、结合活性蛋白质、结合活性脂质碳水化合物、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、对刺激的反应的蛋白质、行为蛋白、细胞粘附蛋白、参与细胞死亡的

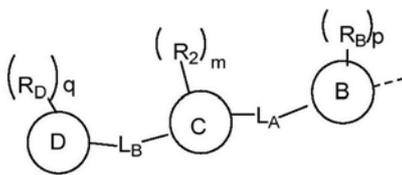
蛋白质和参与运输的蛋白质,其他变量如本发明所定义。

[0024] 本发明的一些方案中,上述靶蛋白质选自B7.1、B7、TINFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、Bcl1Bax和细胞凋亡途径中的其它伴侣、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶类型、PDE IV磷酸二酯酶类型4、PDE I、PDEII、PDEIII、角鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白、组胺受体、5-脂加氧酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、锥虫GAPDH、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAW STAT、RXR和类似物、HIV-1蛋白酶、HIV-1整合酶、流感神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多重耐药性、蛋白质P-糖蛋白、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF- α R、ICAM1、Cat+通道、VCAM、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40/CD40L、神经激肽和受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38MAP激酶、Ras/Raf/MEK/ERK途径、白介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3RNA螺旋酶、甘氨酸核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1、蛋白酶、巨细胞病毒蛋白酶、聚ADP-核糖聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、c-Kit、TGF β 活化激酶1、雷帕霉素的哺乳动物靶、SHP2、雄激素受体、催产素受体、微粒体转移蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5 α 还原酶抑制剂、血管紧张素11、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、雌激素受体、雌激素相关受体、局部粘着斑激酶、Src、内皮素受体、神经肽Y和受体、腺苷受体、腺苷激酶和AMP脱氨酶、嘌呤能受体、法尼基转移酶、香叶基转移酶、NGF的TrkA α 受体、 β -淀粉样蛋白、酪氨酸激酶、Flk-1IKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her-2neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2、EGF受体酪氨酸激酶、蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯化物通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道、氯化物通道、乙酰-CoA羧化酶、腺苷酸基琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶和烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶,其他变量如本发明所定义。

[0025] 本发明的一些方案中,上述PTM选自靶向以下靶点至少之一的化合物:Kras、EGFR、FGFT、Tau、AR、ER、FKBP、RIP2、BCR-ABL、HER2、c-Met、TBK1、CDK9、ALK、Akt、CK2、ERK1/2、FLT3、PI3K、BTK、Fak、BRD4、BDR9、MetAp-2、Bcl-xL、Sirt2、HDAC、Pirin、SMAD3、ARNT、PCAF/GCN5、Tau、FRS2、 α -synuclein protein、SMARCA2、BRM、Irak4、EZH2和TBK,其他变量如本发明所定义。

[0026] 本发明的一些方案中,上述PTM选自TANK结合激酶1、雌激素受体 α 、含溴结构域的蛋白质4、雄激素受体和c-Myc,其他变量如本发明所定义。

[0027] 本发明的一些方案中,上述PTM选自



[0028] 其中,各环B、环D分别独立地选自6-12元芳基和5-12元杂芳基;

[0029] 环C选自C₃₋₈环烷基和3-8元杂环烷基;

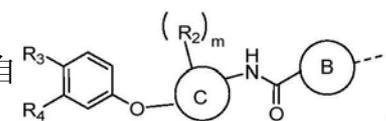
[0030] 各L_A、L_B分别独立地选自单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、-NH(C=O)-、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-O-、C₂₋₃烯基和C₂₋₃炔基;

[0031] 各R₂、R_B、R_D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;

[0032] R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;

[0033] R'分别独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃;

[0034] 各m、p、q分别独立地为0、1、2、3或4,其他变量如本发明所定义。

[0035] 本发明的一些方案中,上述PTM选自 

[0036] 其中,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_B取代;

[0037] 环C选自C₄₋₆环烷基;

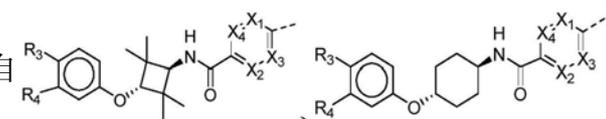
[0038] 各R₃、R₄分别独立地选自H、NO₂、卤素、NH₂、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个卤素、OH、NH₂取代;

[0039] R₂选自H和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

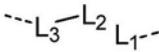
[0040] R选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R'取代;

[0041] R'分别独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃;

[0042] m为0、1、2、3或4,其他变量如本发明所定义。

[0043] 本发明的一些方案中,上述PTM选自 

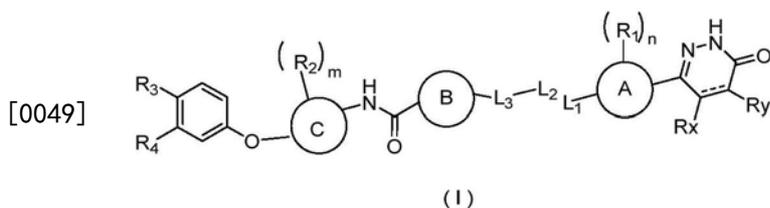
[0044] 各X₁、X₂、X₃、X₄分别独立地选自C(R)、C(R_B)和N,其他变量如本发明所定义。

[0045] 本发明的一些方案中,上述L选自 ,各L₁、L₂、L₃分别独立地选自单键、0、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-0-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烷基-C₁₋₆烷基-、苯基和5-9元杂芳基,所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-0-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烷基-C₁₋₆烷基-、苯基或5-9元杂芳基任选被1、2或3个R_L取代;

[0046] 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;

[0047] R'分别独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃,其他变量如本发明所定义。

[0048] 在本发明的另一方面,本发明还提出了式(I)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



[0050] 环A选自苯基和5-10元杂芳基；

[0051] R_1 选自H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基氧基和 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基任选被1、2或3个R取代；

[0052] 各 R_x 、 R_y 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基氧基和 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基任选被1、2或3个R取代；

[0053] 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_B 取代；

[0054] 环C选自 C_{4-6} 环烷基；

[0055] 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} 烷基氧基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基任选被1、2或3个卤素、OH、 NH_2 取代；

[0056] 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；

[0057] R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；

[0058] 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-

[0059] C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烷基- C_{1-6} 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、3-10元杂环烷基- C_{1-6} 烷基-、苯基或5-9元杂芳基任选被1、2或3个 R_L 取代；

[0060] R_L 分别独立地选自H、卤素、OH、 NH_2 、CN、、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-C(=O)-、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基硫基和 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} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基硫基或 C_{1-6} 烷基氨基任选被1、2或3个R'取代；

[0061] R'分别独立地选自H、卤素、 C_{1-6} 烷基、OH、 NH_2 、、、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ；

[0062] n为0、1、2、3或4；

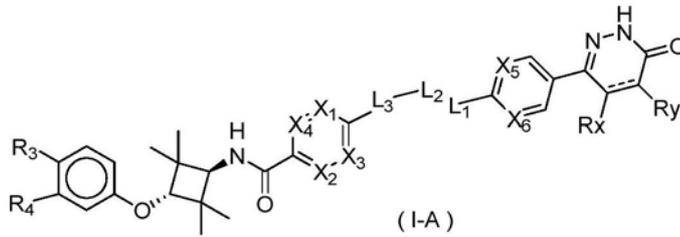
[0063] m为0、1、2、3或4；

[0064] 代表和；

[0065] 上述3-10元杂环烷基、4-6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。

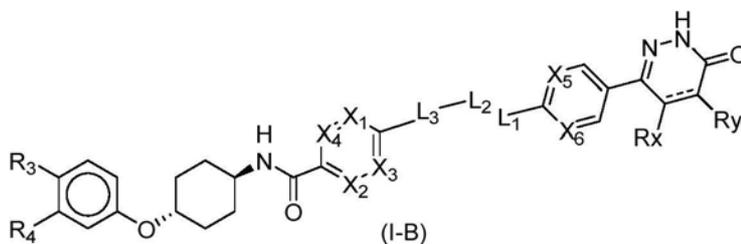
[0066] 在本发明的另一方面，本发明还提出了式(I-A)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，

[0067]

[0068] 各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自C(R)、C(R_B)和N；[0069] 各 X_5 、 X_6 分别独立地选自C(R₁)和N；[0070] 各 R_x 、 R_y 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R取代；[0071] 各 R_3 、 R_4 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个卤素、OH、NH₂取代；[0072] R_1 选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R取代；[0073] R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；[0074] 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、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-0-[0075] C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烷基-C₁₋₆烷基-、苯基和5-9元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-0-、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烷基-C₁₋₆烷基-、苯基或5-9元杂芳基任选被1、2或3个R_L取代；[0076] 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；[0077] R'分别独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、OH、NH₂、、、CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃；[0078] 代表一和；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。

[0079] 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]

[0081] 各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自C(R)、C(R_B)和N；[0082] 各 X_5 、 X_6 分别独立地选自C(R₁)和N；[0083] 各 R_x 、 R_y 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R取代；

[0084] 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个卤素、OH、 NH_2 取代;

[0085] R_1 选自H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基,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;

[0086] R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、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-0-

[0088] C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、3-10元杂环烷基- C_{1-6} 烷基-、苯基和5-9元杂芳基,所述 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 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、3-10元杂环烷基- C_{1-6} 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、 NH_2 、CN、、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{C}(=\text{O})$ -、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 C_{1-6} 烷氨基,所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{C}(=\text{O})$ -、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 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、 C_{1-6} 烷基、OH、 NH_2 、、、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ;

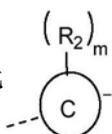
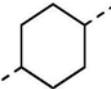
[0091] 代表和;

[0092] 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、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 和N的杂原子或杂原子团。

[0093] 本发明的一些方案中,上述各 R_3 、 R_4 分别独立地选自H、 NO_2 、F、Cl、Br、I、 NH_2 、CN、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。

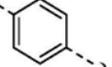
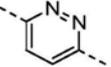
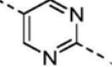
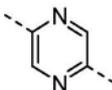
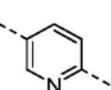
[0094] 本发明的一些方案中,上述 R_2 选自H、甲基和乙基,其他变量如本发明所定义。

[0095] 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。

[0096] 本发明的一些方案中,上述结构单元选自和,其他变量如本发明所定义。

量如本发明所定义。

[0097] 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,其他变量如本发明所定义。

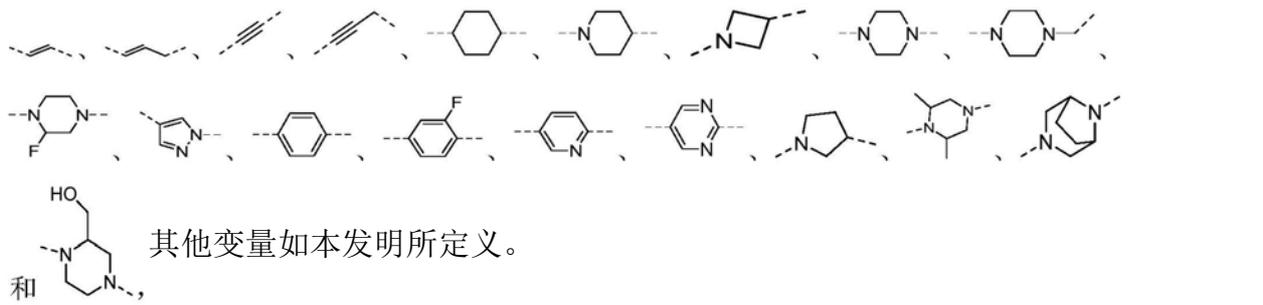
[0098] 本发明的一些方案中,上述结构单元选自、、、和,其他变量如本发明所定义。

[0099] 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、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-0-、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环烷基、5-6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、苯基和5-6元杂芳基,所述 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-0-、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环烷基、5-6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3

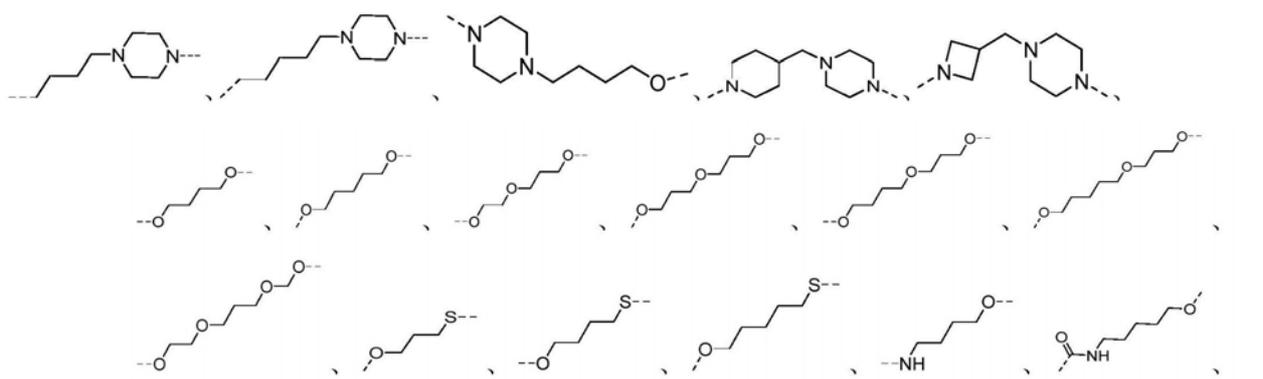
个 R_L 取代,其他变量如本发明所定义。

[0100] 本发明的一些方案中,上述 R_L 分别独立地选自H、卤素、OH、 NH_2 、 CN 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ -NH_2 \end{matrix}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷氨基,所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 C_{1-3} 烷氨基任选被1、2或3个 R' 取代,其他变量如本发明所定义。

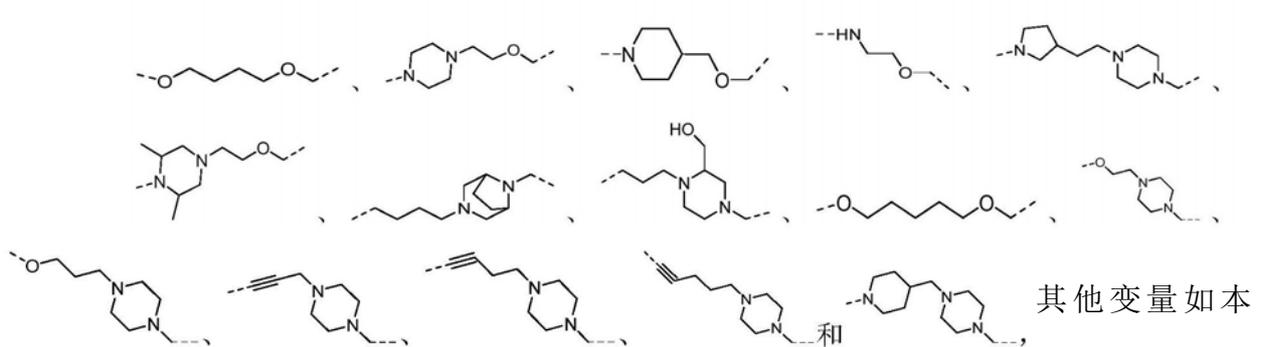
[0101] 本发明的一些方案中,上述各 L_1 、 L_2 、 L_3 分别独立地为单键、O、S、NH、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)NH、 CH_2 、



[0102] 本发明的一些方案中,上述结构单元 $-L_3-L_2-L_1-$ 选自



[0103] $\begin{matrix} O \\ || \\ -NH- \end{matrix}$

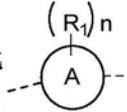
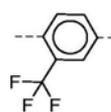
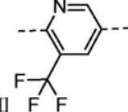


发明所定义。

[0104] 本发明的一些方案中,上述 R_1 选自H和 CF_3 ,其他变量如本发明所定义。

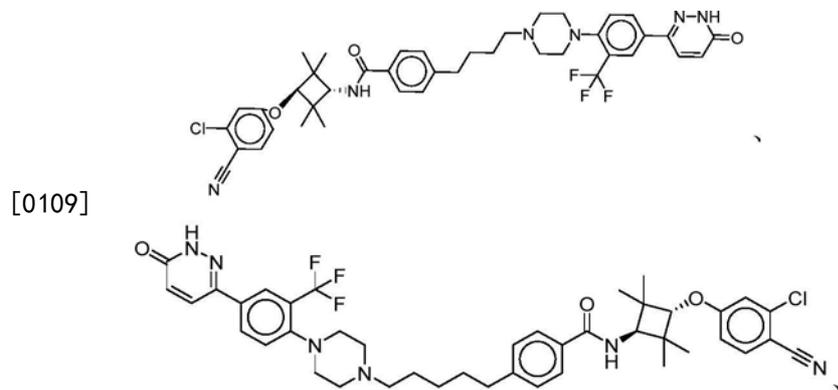
[0105] 本发明的一些方案中,上述环A选自苯基和5-6元杂芳基,其他变量如本发明所定义。

[0106] 本发明的一些方案中,上述环A选自苯基和吡啶基,其他变量如本发明所定义。

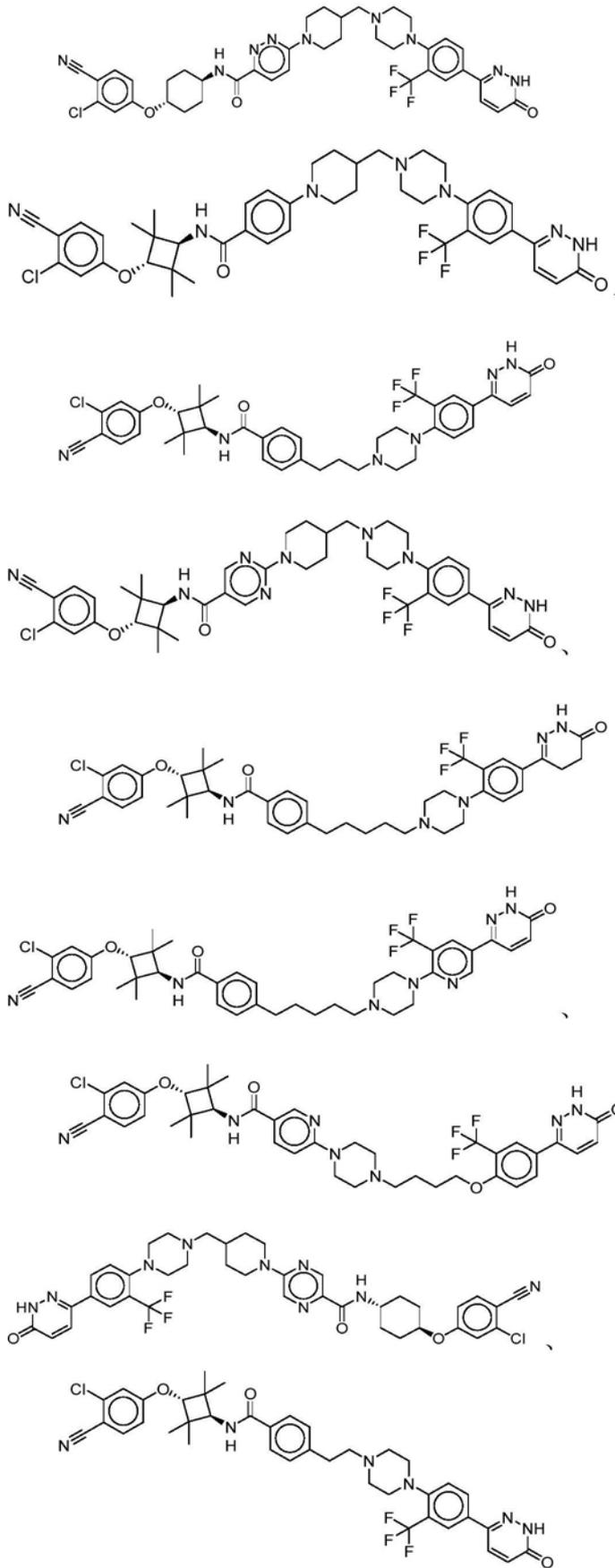
[0107] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 、 和  ,

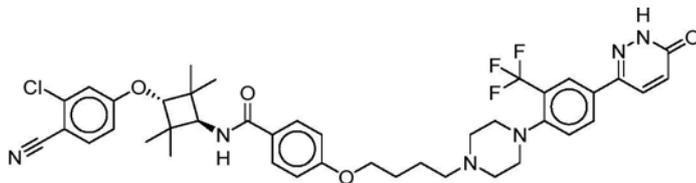
其他变量如本发明所定义。

[0108] 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

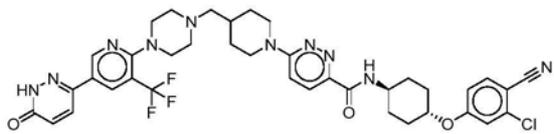
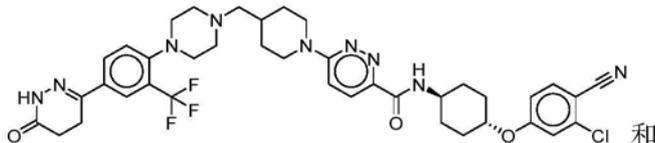
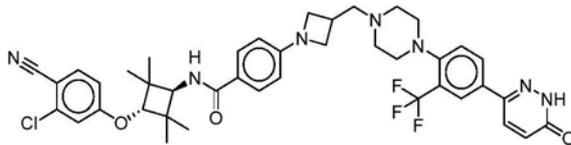


[0110]





[0111]



[0112] 在本发明的另一方面,本发明还提出了一种药物组合物,所述的药物组合物包括如前面任意一项所述化合物或其药学上可药用盐。

[0113] 在本发明的一些方案中,上述药物组合物进一步包括一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0114] 在本发明的另一方面,本发明还提出了前面所述化合物或其可药用盐或前面所述的药物组合物在制备预防和/或治疗癌症、前列腺癌、肯尼迪氏病的药物中的用途。

[0115] 在本发明的一些方案中,所述的癌症选自前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、结肠癌、食管癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、睾丸癌、胰腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特氏淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;和恶性黑素瘤;骨髓增生性疾病;肉瘤,包括尤因肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、髓母细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和许旺细胞瘤;甲状腺癌、星形细胞瘤、黑素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、威尔曼瘤或畸胎瘤。

[0116] 定义和说明

[0117] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0118] 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。

[0119] 需要注意的是,尽管CLM基团和PTM基团可以通过对于连接基团的化学性质适当并

且稳定的任何基团与连接基团共价连接,但在本发明的优选方面,连接基团优选通过酰胺、酯、硫酯、酮基、氨基甲酸酯(carbamate/urethane)、碳和醚独立地共价键结到CLM基团和PTM基团,所述基团中的每一者可以插入CLM基团和PTM基团上的任何地方以提供泛素连接酶上的CLM基团与待降解的标靶蛋白质上的PTM基团的最大结合,在某些优选方面,连接基团可以与CLM和/或PTM基团上的任选地经取代的烷基、亚烷基、烯炔或炔炔基、芳基或杂环基连接。

[0120] 当L为单键的时候,本发明即提出了“PTM-CLM”的结构,即CLM基团与PTM基团直接相连。

[0121] 在本发明的一些方案中,PTM基团是结合到标靶蛋白质的基团。PTM基团的标靶种类众多并且选自表达于细胞中以便至少一部分序列见于细胞中的蛋白质并且可以结合到PTM基团。术语“蛋白质”包括可以结合到根据本发明的PTM基团的具有充足长度的寡肽和多肽序列。如本文另外描述的真核系统或微生物系统(包括病毒、细菌或真菌)中的任何蛋白质是用于由根据本发明的化合物介导的泛素化的标靶。标靶蛋白质优选是真核蛋白质。在某些方面,蛋白质结合部分是卤烷烃,优选经至少一个卤基取代、优选在烷基的末端(即,远离连接基团或CLM基团)经卤基取代的 C_1-C_{10} 烷基,其可以共价结合到患者或受试者或诊断分析中的脱卤素酶。

[0122] 术语“蛋白质标靶部分”或PTM用以描述如下小分子,其结合到标靶蛋白质或其它所关注蛋白质或多肽;并且使所述蛋白质或多肽定位/存在得接近于泛素连接酶以便可以发生蛋白质或多肽由泛素连接酶的降解。小分子标靶蛋白质结合部分的非限制性实例包括Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳基烃受体(AHR)的化合物以及众多其它者。

[0123] 术语“标靶蛋白质”用以在下面描述为结合到根据本发明的化合物并且由泛素连接酶降解的标靶的蛋白质或多肽。此类小分子标靶蛋白质结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和多晶型物以及可以靶向所关注蛋白质的其它小分子。这些结合部分通过接头基团L与CLM或ULM基团连接。

[0124] 可以结合到蛋白质标靶部分或PTM基团并且对泛素连接酶起作用或由泛素连接酶降解的任何蛋白质是根据本发明的标靶蛋白质。一般来说,标靶蛋白质可以包括例如结构蛋白质、受体、酶、细胞表面蛋白质、与细胞的集成功能相关的蛋白质,包括以下各者中涉及的蛋白质:催化活性、芳香酶活性、运动活性、螺旋酶活性、新陈代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化活性、蛋白水解、生物合成、具有激酶活性的蛋白质、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节因子活性、信号转导因子活性、结构分子活性、结合活性(蛋白质、脂质碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、刺激反应、行为蛋白质、细胞粘附蛋白、细胞死亡中涉及的蛋白质、转运中涉及的蛋白质(包括蛋白质转运活性、核转运、离子转运活性、通道转运活性、载体活性)、通透酶活性、分泌活性、电子转运活性、发病原、伴随蛋白调节因子活性、核酸结合活性、转录调节因子活性、细胞外构造和生物起源活性、转译调节因子活性。所关注蛋白质可以包括来自真核生物和原核生物的蛋白质,所述真核生物和原核生物包括作为药物疗法标靶的人类、其它动物(包括家养动物)、用于测定抗生素的标靶的微生物和其

它抗微生物药和植物和甚至病毒以及众多其它者。

[0125] 更具体地,人类治疗剂的多种药物标靶代表了蛋白质标靶部分可以结合的并且并入根据本发明的化合物中的蛋白质标靶。其包括可以用以恢复众多多基因疾病中的功能的蛋白质,包括例如B7.1和B7、TINFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、Bcl1Bax和细胞凋亡途径中的其它伴侣、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶类型、PDE IV磷酸二酯酶类型4、PDE I、PDEII、PDEIII、角鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮(NO)合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白(即Gq)、组胺受体、5-脂加氧酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、锥虫GAPDH、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAW STAT、RXR和类似物、HIV-1蛋白酶、HIV-1整合酶、流感神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多重耐药性(MDR)、蛋白质P-糖蛋白(和MRP)、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF- α R、ICAM1、Cat+通道、VCAM、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40/CD40L、神经激肽和受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38MAP激酶、Ras1Raf1MEWERK途径、白介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3RNA螺旋酶、甘氨酸核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1(HSV-1)、蛋白酶、巨细胞病毒(CMV)蛋白酶、聚(ADP-核糖)聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转移蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5 α 还原酶抑制剂、血管紧张素11、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y和受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶和AMP脱氢酶、嘌呤能受体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF的TrkA α 受体、 β -淀粉样蛋白、酪氨酸激酶Flk-1IKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her-2neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2和EGF受体酪氨酸激酶。其它蛋白质标靶包括例如蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯化物通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道和氯化物通道。其它标靶蛋白质包括乙酰CoA羧化酶、腺苷基琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶和烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶。

[0126] 这里所采用的术语“药学上可接受的”,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。

[0127] 术语“药效上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药效上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药效上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

[0128] 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。

[0129] 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。

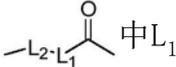
[0130] 本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明,术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下,不同官能团异构体处于动态平衡,并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体(valence tautomer)包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

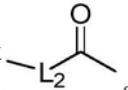
[0131] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

[0132] 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“”。

[0133] 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。

[0134] 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。

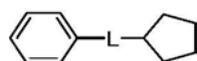
[0135] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如  中L₁

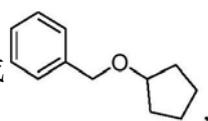
代表单键时表示该结构实际上是 。

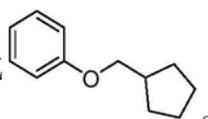
[0136] 当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个

碳原子连接到被取代的基团上。

[0137] 当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,

中连接基团L为-CH₂O-,此时-CH₂O-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方

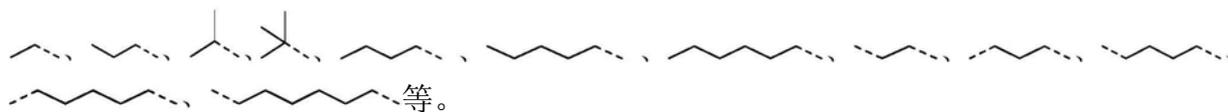
向连接苯基和环戊基构成  也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连

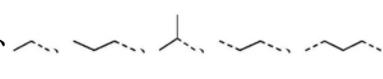
接苯基和环戊基构成  所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样

的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0138] 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”。

[0139] 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、



[0140] 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。

[0141] 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



[0142] 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



[0143] 除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氧基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄和C₃烷氧基等。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括n-丁氧基、异丁氧基、s-丁氧基和t-丁氧基)、戊氧基(包括n-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

[0144] 除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的

那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述 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。

[0145] 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。

[0146] 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。

[0147] 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。

[0148] 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。

[0149] 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。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 除非另有规定,术语“3-12元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至12个环原子组成的饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-12元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-12元杂环烷基包括3-10元、3-9元、3-8元、3-6元、3-5元、4-6元、5-6元、4元、5元和6元杂环烷基等。3-12元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、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

或二氧杂环庚烷基、等。

[0153] 除非另有规定,术语“3-9元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至9

个环原子组成的饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-9元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-9元杂环烷基包括3-6元、4-7元、4元、5元、6元、7元、8元、9元杂环烷基等。3-9元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、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。

[0154] 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。

[0155] 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)。

[0156] 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、吡啶基(包括5-吡啶基等)、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)。

[0157] 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)。

[0158] 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)。

[0159] 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。

[0160] 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。

[0161] 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括

但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基（Boc）；芳基甲氧羰基，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。

[0162] 本发明的药物组合物的特点包括式(I)或(I-1)或(I-2)或(I-3)的化合物，本发明所列出的化合物，或实施例的化合物，和药学上可接受的载体，辅剂，或赋形剂。本发明的组合物中化合物能用于治疗癌症，特别是前列腺癌。

[0163] 药用辅料可以是药学上可接受的载体，辅剂，或赋形剂，这些像本发明所应用的，包括任何溶剂，稀释剂，或其他液体赋形剂，分散剂或悬浮剂，表面活性剂，等渗剂，增稠剂，乳化剂，防腐剂，固体粘合剂或润滑剂，等等，适合于特有的目标剂型。

[0164] 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。

[0165] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。

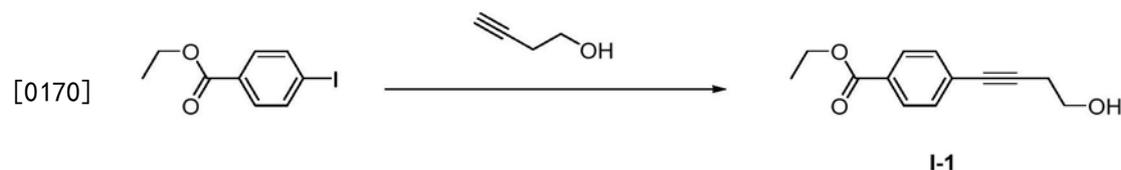
[0166] 化合物依据本领域常规命名原则或者使用ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

[0167] 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。

[0168] 中间体的制备

[0169] 参考例1：中间体I-1的制备



[0171] 将4-碘苯甲酸乙酯(1.1g, 3.98mmol)溶于三乙胺(5mL)中，依次加入3-丁炔-1-醇(334mg, 4.78mmol)，碘化亚铜(15mg, 0.079mmol)和二苯基膦二氯化钯(139mg, 0.20mmol)。反应混合物在氩气保护下室温搅拌16小时。向反应液中加入水(30mL)稀释，并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。合并有机相，用饱和食盐水(30mL×2)洗，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-1。

[0172] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 219.0。

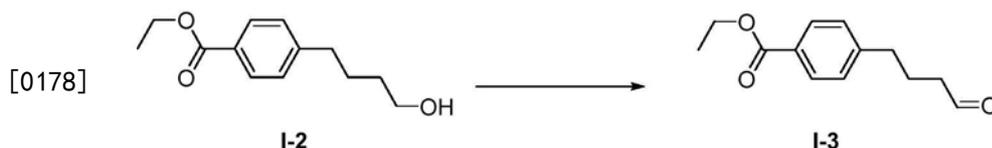
[0173] 参考例2：中间体I-2的制备



[0175] 将中间体 I-1 (650mg, 2.98mmol) 溶于甲醇 (10mL) 中, 在氩气保护下加入钯碳 (130mg, 10% 质量分数)。反应混合物在氢气氛围下室温搅拌 16 小时。将反应液过滤, 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-2。

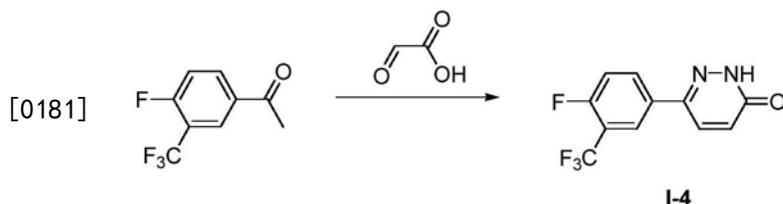
[0176] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 223.2。

[0177] 参考例 3: 中间体 I-3 的制备



[0179] 将中间体 I-2 (500mg, 2.25mmol) 溶于二氯甲烷 (8mL) 中, 加入氯铬酸吡啶盐 (583mg, 2.70mmol)。反应混合物在氩气保护下室温搅拌 4 小时。将反应液过滤, 滤液加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-3。

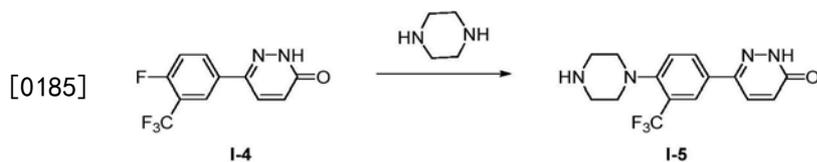
[0180] 参考例 4: 中间体 I-4 的制备



[0182] 将乙醛酸 (1.2g, 16.21mmol) 溶于 3-三氟甲基-4-氟苯乙酮 (5mL) 中, 混合物在 105℃ 下搅拌 2 小时。将反应液冷却至室温, 加水 (30mL) 和二氯甲烷 (30mL) 稀释, 再加入 30% 氨水将溶液 pH 调至碱性。分去二氯甲烷层, 水层继续用二氯甲烷 (30mL × 2) 萃取。水相加入水合肼 (5mL, 98%), 继续回流 4 小时。将反应液冷却至室温, 过滤得到中间体 I-4。

[0183] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 259.0。

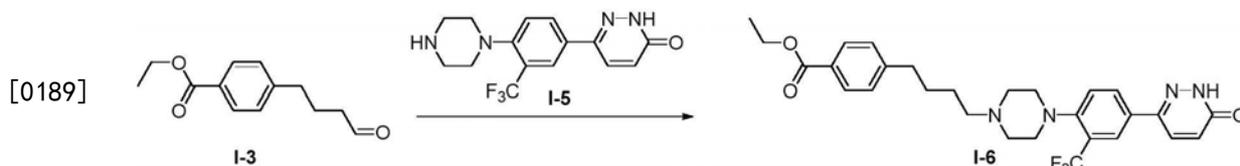
[0184] 参考例 5: 中间体 I-5 的制备



[0186] 将中间体 I-4 (800mg, 3.1mmol) 和哌嗪 (2.67g, 31mmol) 在 140℃ 下搅拌 6 小时。将反应液冷却至室温并加水 (30mL), 过滤。滤饼用水 (20mL × 2) 洗, 烘干得到中间体 I-5。

[0187] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 325.2。

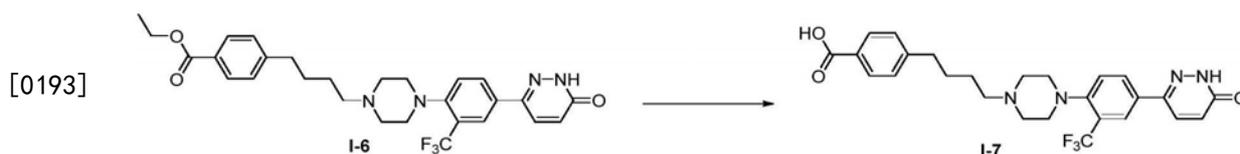
[0188] 参考例 6: 中间体 I-6 的制备



[0190] 将中间体I-3 (136mg, 0.62mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (8mL/8mL) 中, 加入中间体I-5 (100mg, 0.31mmol), 混合液在室温搅拌30分钟后, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (407mg, 0.93mmol), 并将混合物在室温下搅拌16小时。减压除去部分溶剂, 浓缩液加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-6。

[0191] LC-MS (ESI) $[M+H]^+ 529.1$ 。

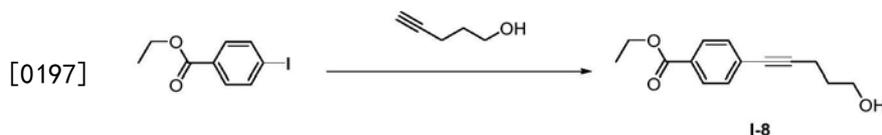
[0192] 参考例7: 中间体I-7的制备



[0194] 将中间体I-6 (110mg, 0.21mmol) 溶于四氢呋喃和水 (3mL/3mL) 中, 再加入一水合氢氧化锂 (41mg, 1.00mmol)。反应混合物在室温下搅拌18小时。减压浓缩除去大部分四氢呋喃, 用1N盐酸水溶液调节溶液pH至酸性, 过滤, 所得滤饼烘干得到中间体I-7。

[0195] LC-MS (ESI) $[M+H]^+ 501.2$ 。

[0196] 参考例8: 中间体I-8的制备



[0198] 将4-碘苯甲酸乙酯 (3.3g, 11.96mmol) 溶于三乙胺 (5mL) 中, 依次加入4-戊炔-1-醇 (1.2g, 14.27mmol), 碘化亚铜 (46mg, 0.24mmol), 和二三苯基膦二氯化钯 (419mg, 0.598mmol)。反应混合物在氩气保护下室温搅拌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×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-8。

[0199] LC-MS (ESI) $[M+H]^+ 233.0$ 。

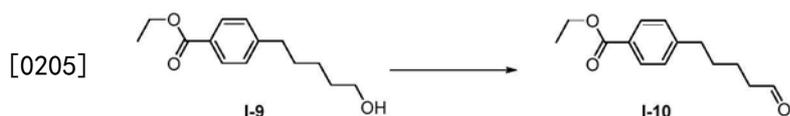
[0200] 参考例9: 中间体I-9的制备



[0202] 将中间体I-8 (2.46g, 10.6mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中, 在氩气保护下加入钯碳 (490mg, 10% 质量分数)。反应混合物在氢气氛围下, 室温搅拌16小时。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-9。

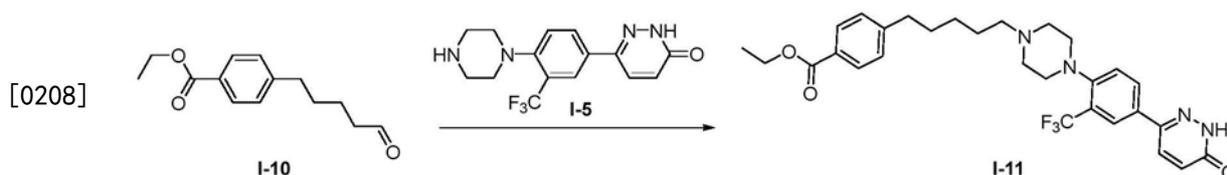
[0203] LC-MS (ESI) $[M+H]^+ 237.0$ 。

[0204] 参考例10: 中间体I-10的制备



[0206] 将中间体I-9 (1.05g, 4.44mmol) 溶于二氯甲烷 (15mL) 中, 加入氯铬酸吡啶盐 (1.15g, 5.33mmol)。反应混合物在氩气保护下室温搅拌4小时。反应液过滤, 滤液加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-10。

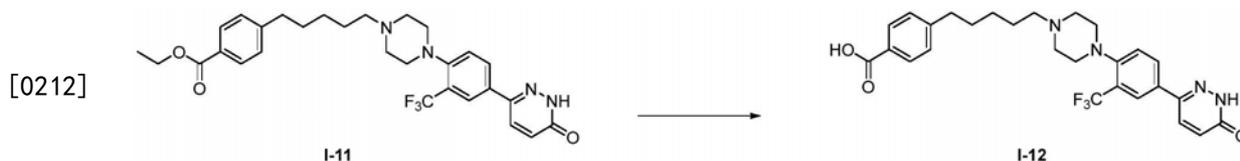
[0207] 参考例11: 中间体I-11的制备



[0209] 将中间体I-10 (145mg, 0.62mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (8mL/8mL) 中, 加入中间体I-5 (100mg, 0.31mmol), 反应混合物在室温搅拌反应30分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (197mg, 1.93mmol)。混合物在室温下搅拌16小时。浓缩后加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-11。

[0210] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 543.2。

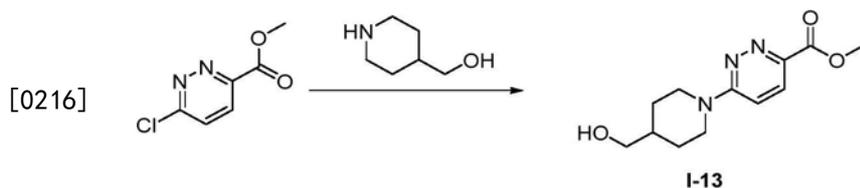
[0211] 参考例12: 中间体I-12的制备



[0213] 将中间体I-11 (110mg, 0.20mmol) 溶于四氢呋喃和水 (3mL/3mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (41mg, 1.0mmol)。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 HCl溶液调节溶液pH至酸性, 此时溶液变浑浊, 过滤, 所得滤饼烘干得到中间体I-12。

[0214] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.3。

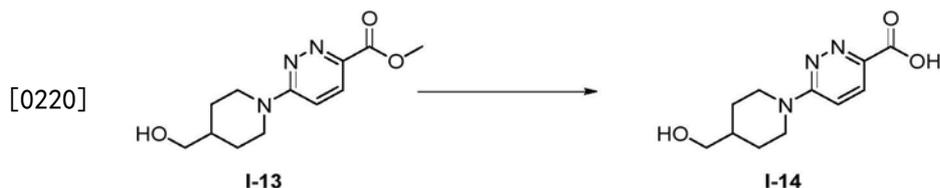
[0215] 参考例13: 中间体I-13的制备



[0217] 室温下, 将6-氯哒嗪-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-13的粗产物, 该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

[0218] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 252.2。

[0219] 参考例14: 中间体I-14的制备

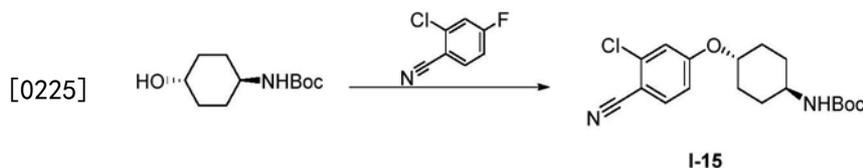


[0221] 在室温下,将中间体I-13 (10.0g, 39.8mmol) 溶于四氢呋喃 (150mL) 和甲醇 (50mL) 中,然后将氢氧化锂一水合物 (3.34g, 79.6mmol) 的水 (30mL) 溶液滴加到上面溶液中。加料完毕后,反应混合物在室温下搅拌过夜。反应液减压浓缩除去有机溶剂,残余物经盐酸水溶液 (2M) 调至pH=3。混合物经色谱法分离纯化后得到中间体I-14。

[0222] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.2。

[0223] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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)

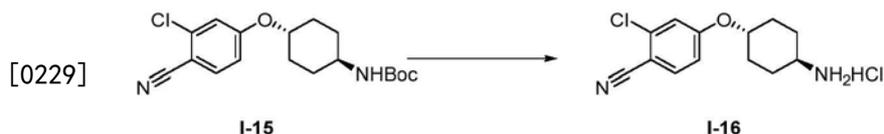
[0224] 参考例15: 中间体I-15的制备



[0226] 在冰浴下,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 \times 3) 萃取,有机相干燥,过滤。滤液减压浓缩,残余物经硅胶色谱法分离纯化得白色固体中间体I-15。

[0227] LC-MS (ESI) $[M-56+H]^+$ 295.1。

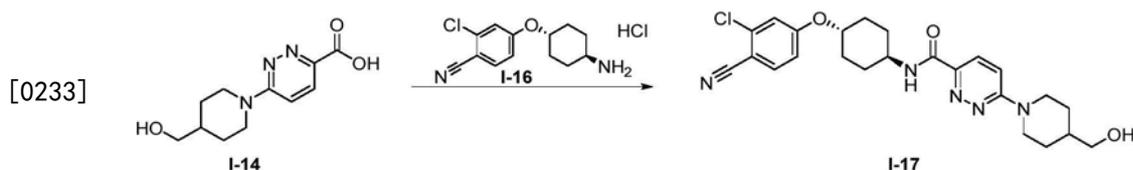
[0228] 参考例16: 中间体I-16的制备



[0230] 在室温下,将中间体I-15 (6.00g, 17.1mmol) 溶于盐酸二氧六环 (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-16的粗产物,该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

[0231] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 251.2。

[0232] 参考例17: 中间体I-17的制备

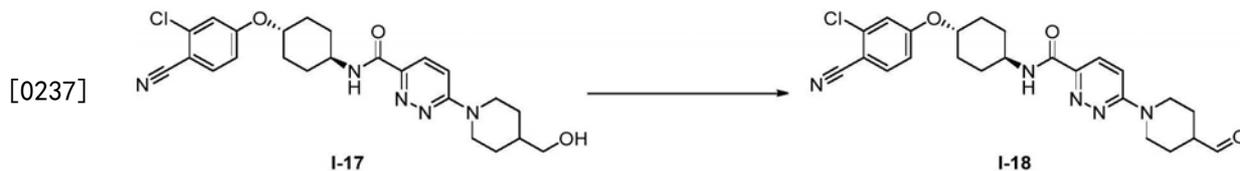


[0234] 在室温下,将中间体I-16 (4.00g, 13.9mmol), I-14 (3.48g, 14.7mmol) 和二异丙基乙胺 (6.93mL, 41.9mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中。将O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (8.98g, 23.6mmol) 加到上述混合物中。加料完毕后,反应

混合物在氩气保护下室温搅拌3小时。反应液加水(100mL)稀释,乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相干燥,过滤。减压浓缩除去有机溶剂得残留物,残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-17。

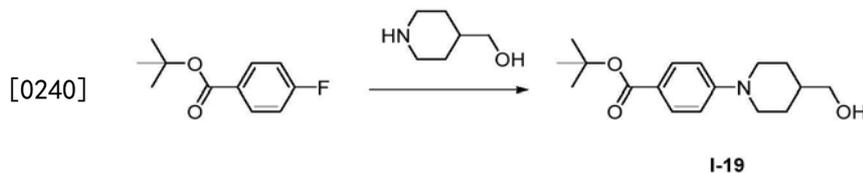
[0235] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 470.3。

[0236] 参考例18:中间体I-18的制备



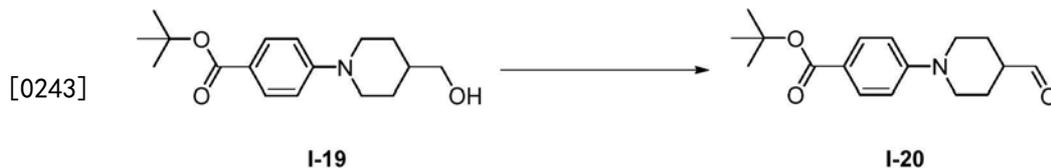
[0238] 在冰浴下,将中间体I-17(1.30g,2.77mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中。加入戴斯马丁氧化剂(2.35g,5.53mmol)。加料完毕后,反应混合物在氩气保护下室温搅拌反应3小时。反应液加入饱和亚硫酸钠溶液(50mL)淬灭,并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。合并有机相用饱和碳酸氢钠(50mL)洗涤,干燥,过滤。滤液减压浓缩得残留物,残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-18。

[0239] 参考例19:中间体I-19的制备



[0241] 将4-氟苯甲酸叔丁酯(3g,15.3mmol)溶于二甲亚砜(15mL)中,加入哌啶-4-基-甲醇(1.76g,15.3mmol)和二异丙基乙基胺(8.1mL,45.9mmol)。将反应液于氮气保护下,110℃搅拌过夜。将反应液冷却至室温,加入水(50mL),并用二乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水(30mL×3)洗涤,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-19。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 292.3。

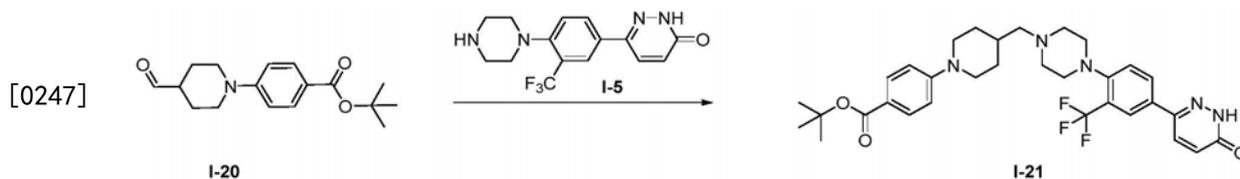
[0242] 参考例20:中间体I-20的制备



[0244] 将中间体I-19(500mg,1.72mmol)溶于二氯甲烷(40mL)中,于0℃下缓慢加入戴斯马丁过氧化物(2.19g,5.16mmol)。将反应液于室温搅拌1小时,过滤,滤液浓缩得到中间体I-20的粗产物,该粗产物未经纯化直接用于下一步反应。

[0245] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=5.3, 3.7\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.79 (dt, $J=13.0, 3.7\text{Hz}$, 2H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

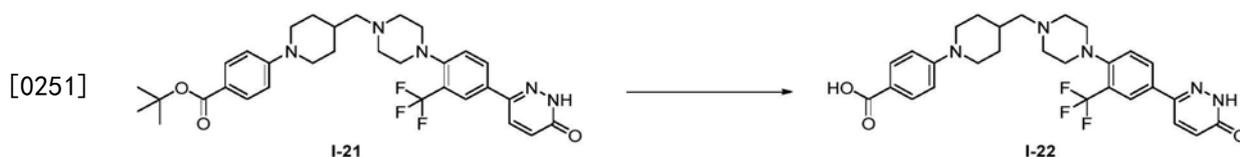
[0246] 参考例21:中间体I-21的制备



[0248] 将中间体I-20 (150mg) 溶于二氯甲烷/甲醇 (5mL/5mL) 的混合溶液中, 加入中间体I-5 (168mg, 0.518mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应30分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (324mg, 1.53mmol)。混合物在室温下搅拌16小时。将反应液浓缩, 除去大部分有机溶剂, 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 (20mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-21。

[0249] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 598.3。

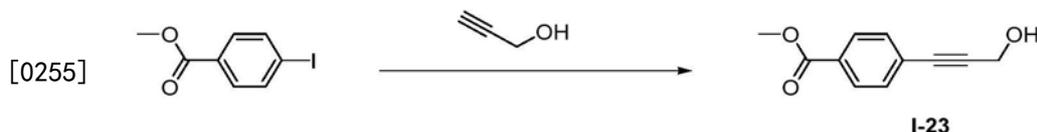
[0250] 参考例22: 中间体I-22的制备



[0252] 将中间体I-21 (100mg, 0.167mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中, 再加入三氟乙酸 (1mL)。反应混合物在室温下搅拌反应16小时。浓缩后得到中间体I-22的粗产物, 该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

[0253] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 542.3。

[0254] 参考例23: 中间体I-23的制备



[0256] 将4-碘苯甲酸甲酯 (5.0g, 19.1mmol) 溶于三乙胺 (5mL) 中, 依次加入丙炔醇 (1.22g, 21.8mmol), 碘化亚铜 (138mg, 0.725mmol) 和二三苯基膦二氯化钯 (254mg, 0.362mmol)。反应混合物在氩气保护下25℃搅拌16小时。冷却至室温, 加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体I-23。

[0257] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.41 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0258] 参考例24: 中间体I-24的制备



[0260] 将中间体I-23 (3.52g, 18.5mmol) 溶于甲醇 (100mL) 中, 在氩气保护下加入Pd/C (1.0g, 质量分数10%)。反应混合物在氢气氛围下室温搅拌48小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-24。

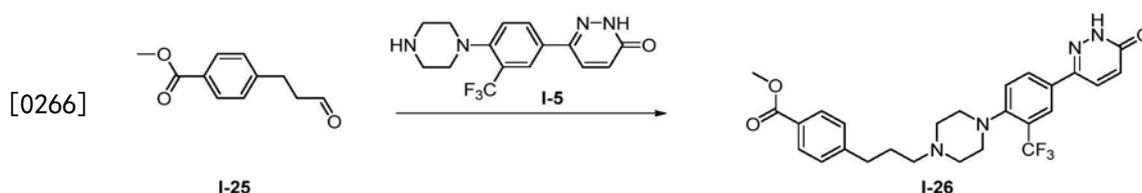
[0261] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 195.1。

[0262] 参考例25: 中间体I-25的制备



[0264] 将中间体I-24 (600mg, 3.09mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中, 加入戴斯马丁过氧化物 (2.62g, 6.18mmol)。反应混合物氩气保护下室温搅拌4小时。反应液过滤, 滤液加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-25。

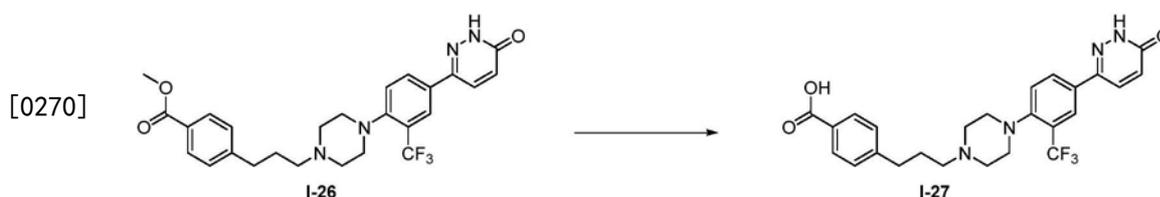
[0265] 参考例26: 中间体I-26的制备



[0267] 将中间体I-25 (100mg, 0.520mmol) 溶于二氯甲烷/甲醇 (5mL/5mL) 中, 加入中间体I-5 (100mg, 0.308mmol), 反应混合液在室温搅拌反应30分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (195mg, 0.920mmol), 然后混合物在室温下搅拌16小时。反应液浓缩后加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-26。

[0268] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 501.3。

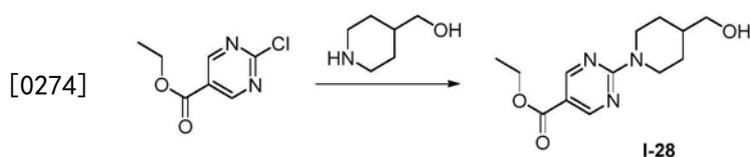
[0269] 参考例27: 中间体I-27的制备



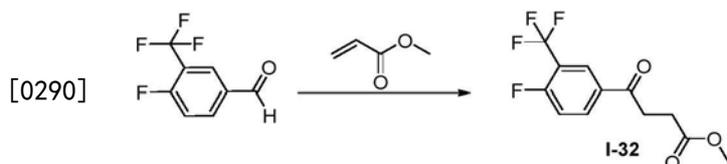
[0271] 将中间体I-26 (90mg, 0.180mmol) 溶于四氢呋喃和水 (5mL/5mL) 中, 再加入一水合氢氧化锂 (72mg, 1.72mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应18小时。减压浓缩除去大部分四氢呋喃, 残余物用盐酸 (1N) 水溶液调节溶液pH值到4左右。反应液过滤, 滤饼真空干燥得到中间体I-27的粗产物, 该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

[0272] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 487.4。

[0273] 参考例28: 中间体I-28的制备



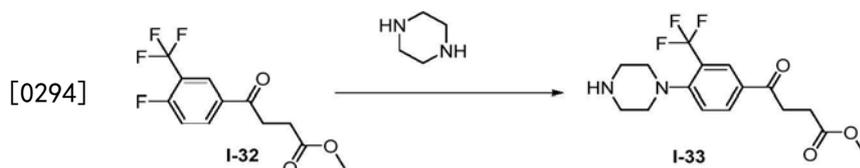
[0275] 将2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (500mg, 2.68mmol), 4-羟甲基哌啶 (309mg, 2.68mmol) 和碳酸钾 (370mg, 2.68mmol) 混合溶于N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中。反应混合物在50℃下搅拌



[0291] 室温下,将4-氟-3-三氟甲基苯甲醛(2g,10.41mmol),丙炔酸甲酯(0.99g,11.45mmol)和氰化钠(153mg,3.12mmol)加入到无水N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中。反应混合物在室温氩气氛下搅拌反应过夜。加入乙酸乙酯(50mL)稀释,有机相用水洗涤(50mL×2),饱和食盐水(50mL×2)洗涤。有机相减压浓缩除去有机溶剂得残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-32。

[0292] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.19 (dd, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (ddd, $J=16.9, 8.3, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=16.3, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.23 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.72 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)。

[0293] 参考例33: 中间体I-33的制备



[0295] 室温下,将中间体I-32(1.64g,5.89mmol)和哌嗪(1.52g,17.68mmol)加入到二甲基亚砜(20mL)中,将反应体加热到100℃,搅拌过夜。将反应体系冷却到室温,加入二氯甲烷(50mL)稀释,有机相用水(50mL×2),饱和食盐水(30mL×2)洗涤。有机相减压浓缩除去有机溶剂得到中间体I-33的粗产物,该粗产物未经纯化直接进行下一步反应。

[0296] LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.1。

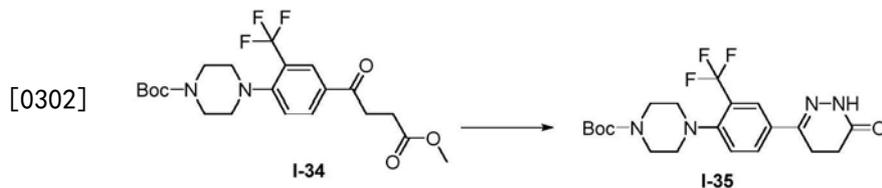
[0297] 参考例34: 中间体I-34的制备



[0299] 室温下,将中间体I-33(2g)和三乙胺(1.76g,17.39mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,加入二碳酸二叔丁酯(1.52g,6.97mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液。反应体系在室温下搅拌过夜。然后再加入二氯甲烷(20mL)稀释。有机相用水(20mL),饱和食盐水(20mL)洗涤。有机相减压浓缩除去溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-34。

[0300] LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.2。

[0301] 参考例35: 中间体I-35的制备

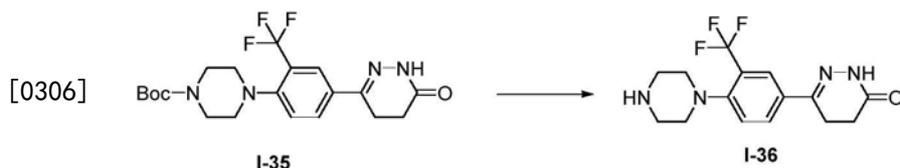


[0303] 室温下,将中间体I-34(1.1g,2.475mmol)和水合肼(0.626g,纯度:98%)溶于乙醇(15mL)中。反应混合物升温至80℃搅拌过夜。将反应体系冷却至室温,加入二氯甲烷(50mL)

稀释。有机相用水 (50mL) 洗,再用饱和食盐水 (50mL) 洗涤。有机相减压浓缩除去溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-35。

[0304] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 427.2。

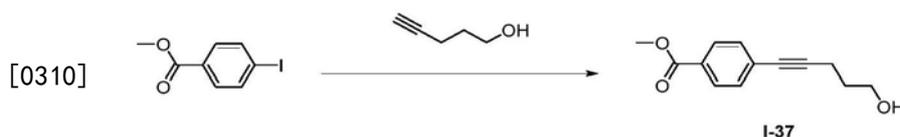
[0305] 参考例36: 中间体 I-36 的制备



[0307] 室温下,将中间体 I-35 (500mg, 1.172mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中,再加入盐酸的二氧六环溶液 (4M, 10mL)。该反应体系室温搅拌2小时。减压浓缩,残余物加二氯甲烷 (40mL) 稀释,然后用三乙胺中和至 PH=8。有机相用水洗去多余的三乙胺,减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-36 的粗产物。粗产物未经进一步纯化直接进行下一步反应。

[0308] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 327.1。

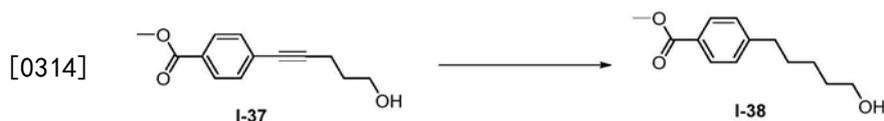
[0309] 参考例37: 中间体 I-37 的制备



[0311] 将对碘苯甲酸甲酯 (5g, 19.08mmol) 溶于三乙胺 (30mL) 中,依次加入 4-戊炔-1-醇 (1.93g, 22.90mmol), 碘化亚铜 (182mg, 0.954mmol), 和二三苯基膦二氯化钯 (1.34g, 1.91mmol)。反应混合物氩气保护,在室温下搅拌16小时。向反应液中加入水 (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 × 2) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-37。

[0312] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 219.2。

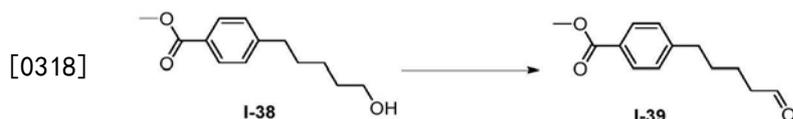
[0313] 参考例38: 中间体 I-38 的制备



[0315] 将中间体 I-37 (4.2g, 19.24mmol) 溶于甲醇 (300mL) 中,在氩气保护下加入钯碳 (500mg, 10% 质量分数)。反应混合物在氢气氛围下,室温搅拌反应16小时。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-38。

[0316] LC-MS (ESI) $[M+H+NH_3]^+$ 240.1。

[0317] 参考例39: 中间体 I-39 的制备

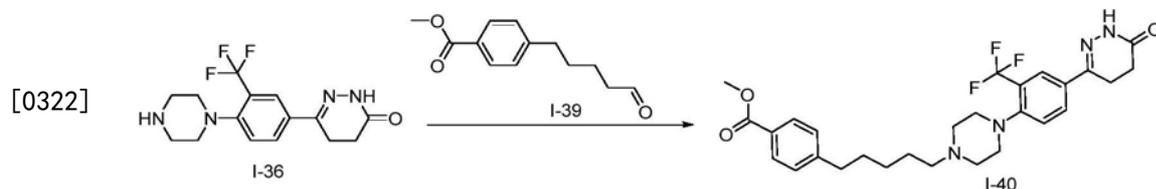


[0319] 将中间体 I-38 (3.8g, 17mmol) 溶于二氯甲烷 (60mL) 中,再加入氯铬酸吡啶盐 (11g, 51mmol)。反应混合物氩气保护,在室温下搅拌反应4小时。将反应液过滤,滤液加入水 (30mL) 稀释,并用二氯甲烷 (30mL × 2) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL × 2) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化

得中间体I-39。

[0320] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.69 (br. s, 2H), 2.50 (br. s, 1H) 1.68-1.64 (m, 2H), 1.50 (brs, 2H)。

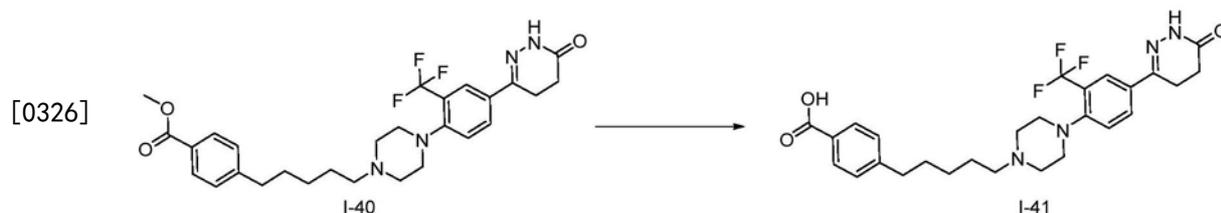
[0321] 参考例40: 中间体I-40的制备



[0323] 室温下, 将中间体I-36 (330mg, 1.011mmol), 中间体I-39 (223mg, 1.011mmol) 加入到二氯甲烷和甲醇 (体积比=1:1; 10mL) 的混合溶剂中, 再加入醋酸 (243mg, 4.04mmol)。反应混合物在室温下搅拌一小时后, 分批加入三乙酰基硼氢化钠 (643mg, 3.034mmol)。加料完毕后反应液室温搅拌过夜。向反应液中加入二氯甲烷 (30mL) 稀释, 有机相用水洗涤 (20mL \times 2), 再用饱和食盐水 (20mL \times 2) 洗涤。减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-40。

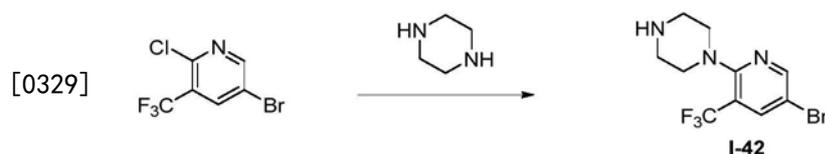
[0324] LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531.4。

[0325] . 参考例41: 中间体I-41的制备



[0327] 室温下, 将中间体I-40 (200mg, 0.377mmol) 溶于四氢呋喃、甲醇和水 (体积比=4:1:1, 10mL) 的混合溶剂中。加入一水合氢氧化锂 (124mg, 2.96mmol)。加入完毕, 该反应体系在室温下搅拌过夜。减压浓缩除去有机溶剂, 残余物加入水 (10mL) 稀释, 用1M的稀盐酸将pH值调至等于5。过滤, 滤饼水洗。真空干燥, 得到中间体I-41的粗产物, 粗产物未经进一步纯化直接进行下一步反应。LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517.2。

[0328] . 参考例42: 中间体I-42的制备



[0330] 将 (5-溴-2-氯-3-(三氟甲基)吡啶 (5g, 19.20mmol) 溶于二甲基亚砜 (30mL) 中, 依次加入无水哌嗪 (1.5g, 17.41mmol) 和碳酸钾 (8g, 57.89mmol)。反应混合在100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应8小时。加入水 (100mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (100mL \times 3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体I-42的粗产物, 该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

[0331] LC-MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.9。

[0332] 参考例42: 中间体I-43的制备



[0334] 将中间体I-42 (5g) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 再加入二碳酸二叔丁酯 (4.6g, 21.08mmol) 和三乙胺 (4.9g, 48.54mmol)。反应混合物在室温搅拌反应10小时。将混合物倒入水 (300mL), 二氯甲烷萃取 (300mL×3), 合并有机相, 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到中间体I-43。

[0335] LC-MS (ESI) $[M-56+H]^+$ 353.9。

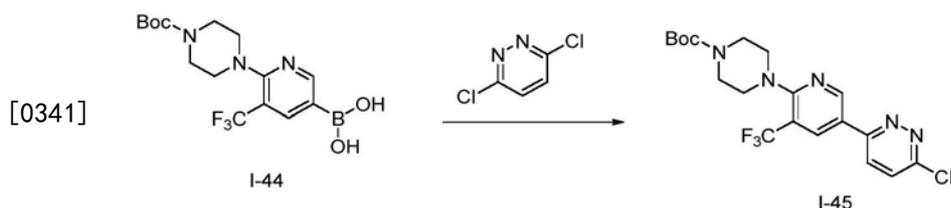
[0336] 参考例44: 中间体I-44的制备



[0338] 将中间体I-43 (3.00g, 7.31mmol) 溶于1,4-二氧六环 (30mL) 中, 再加入联硼酸频那醇酯 (1.9g, 7.48mmol), $[1,1'$ -双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (600mg, 0.82mmol) 和乙酸钾 (2.2g, 22.42mmol)。反应混合物氩气保护, 在80℃下搅拌反应8小时。反应混合物过滤, 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-44。

[0339] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 376.1。

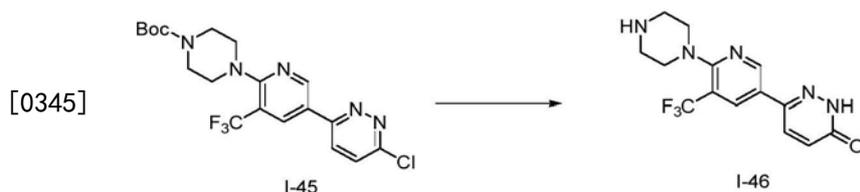
[0340] 参考例45: 中间体I-45的制备



[0342] 将中间体I-44 (3g) 溶于乙腈/水 (20mL, 5:1) 中, 再加入3,6-二氯哒嗪 (900mg, 6.04mmol), 双(三苯基膦)氯化钯(II) (480mg, 0.68mmol) 和碳酸钾 (2.7g, 19.54mmol)。反应混合物氩气保护, 在80℃下搅拌反应8小时。反应混合物过滤, 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-45。

[0343] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 444.0。

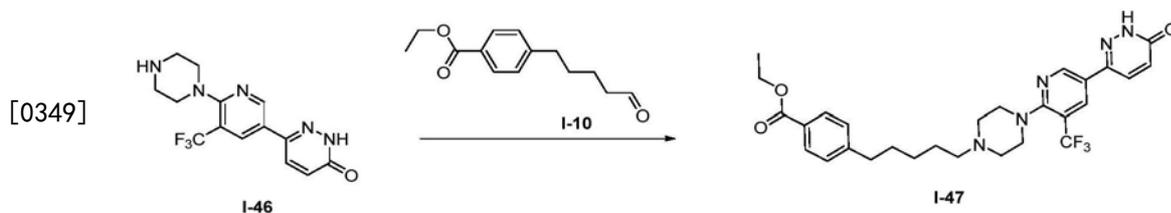
[0344] 参考例46: 中间体I-46的制备



[0346] 将中间体I-45 (500mg, 1.13mmol) 溶于盐酸水溶液 (20mL, 3M) 中。反应混合物在100℃下搅拌反应8小时。反应混合物浓缩, 残留物经色谱法分离纯化得中间体I-46。

[0347] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 326.2。

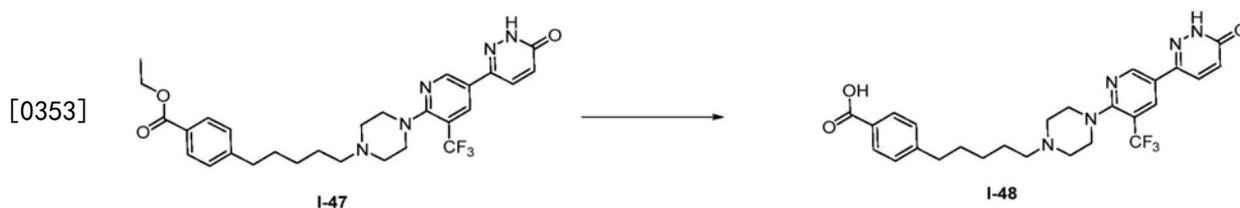
[0348] 参考例47: 中间体I-47的制备



[0350] 将中间体I-46 (200mg, 0.615mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中, 加入中间体I-10 (144mg, 0.615mmol), 反应混合在室温搅拌反应30分钟后再加入三乙氧基硼氢化钠 (391mg, 1.84mmol), 然后混合物在室温下搅拌反应2小时。反应液减压浓缩后, 残余物加入水 (30mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经色谱法分离纯化得中间体I-47。

[0351] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 544.3。

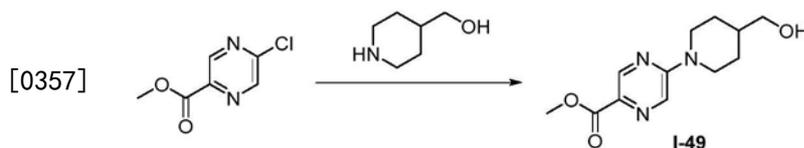
[0352] 参考例48: 中间体I-48的制备



[0354] 将中间体I-47 (130mg, 0.239mmol) 溶于四氢呋喃和水 (10mL, 1:1) 中, 再加入氢氧化锂 (215mg, 8.98mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应3天。反应混合物减压浓缩除去有机溶剂, 用HCl (1N) 水溶液调节溶液pH~5, 过滤。滤饼真空干燥得到中间体I-48的粗产物, 该粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

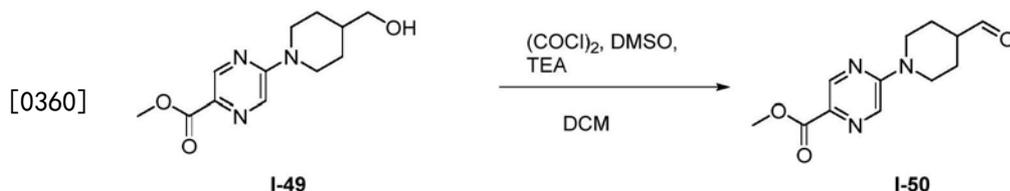
[0355] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 516.2。

[0356] 参考例49: 中间体I-49的制备



[0358] 将5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯 (300mg, 1.74mmol)、4-羟甲基哌啶 (200.23g, 1.74mmol) 和碳酸钾 (480.52mg, 3.48mmol) 混合于乙腈 (9mL) 中, 将反应液加热至60℃搅拌16小时。将反应液浓缩得到残留物, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体I-49。

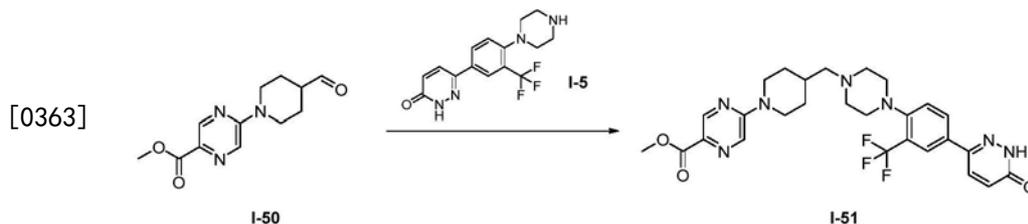
[0359] 参考例50: 中间体I-50的制备



[0361] 将草酰氯 (37.04μL, 0.438mmol) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, -78℃下滴加二甲亚砜 (62.18μL, 0.876mmol) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液, 保持内温低于-65℃。10分钟后再滴加中间体I-49 (100mg, 0.398mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液。保持内温低于-65℃搅拌1小时后, 再滴加三乙胺 (221.26μL, 1.59mmol), 升至室温搅拌1小时。反应液中加水 (10mL), 用二氯甲烷

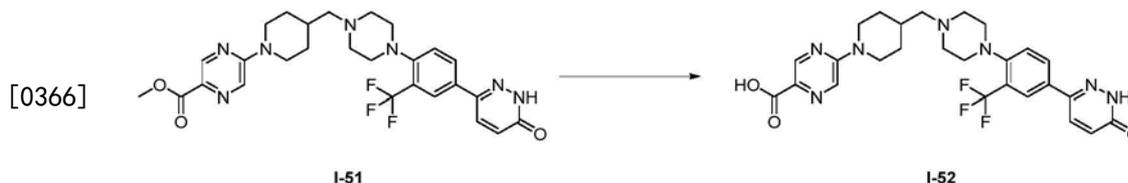
(20mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠 (10mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-50。

[0362] 参考例51: 中间体 I-51 的制备



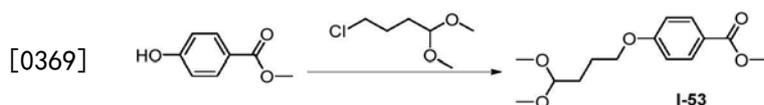
[0364] 在室温下, 将中间体 I-50 (46mg, 0.185mmol) 和中间体 I-5 (59.85mg, 0.185mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3mL) 和甲醇 (0.1mL) 中, 再加入醋酸 (21.11μL, 0.369mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (58.67mg, 0.277mmol)。反应液在 25℃ 下搅拌 16 小时, 加入乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 再加入饱和碳酸氢钠 (20mL), 用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠 (10mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-51。

[0365] 参考例52: 中间体 I-52 的制备



[0367] 将中间体 I-51 (58mg, 0.104mmol) 溶于四氢呋喃 (2mL)、甲醇 (0.5mL) 和水 (0.5mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化锂一水合物 (21.82mg, 0.520mmol), 加热至 25℃ 搅拌 1 小时后, 升温至 35℃ 搅拌 1 小时。用 1N 盐酸酸化至 pH=5~6, 将反应液直接浓缩干得中间体 I-52 的粗产物, 该粗产物未经纯化直接用于下步反应。

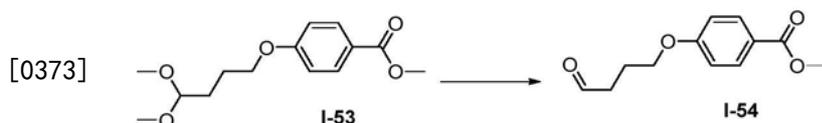
[0368] 参考例53: 中间体 I-53 的制备



[0370] 室温下, 将对羟基苯甲酸甲酯 (2.00g, 13.1mmol), 4-氯丁醛缩二甲醇 (4.01g, 26.3mmol), 碘化钾 (655mg, 3.94mmol) 和碳酸钾 (3.63g, 26.3mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20.0mL) 中。加料完毕后, 反应混合物在 100℃ 下搅拌过夜。反应液加水 (100mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50.0mL×3) 萃取, 有机相干燥, 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-53。

[0371] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.44 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 1.90-1.76 (m, 4H)。

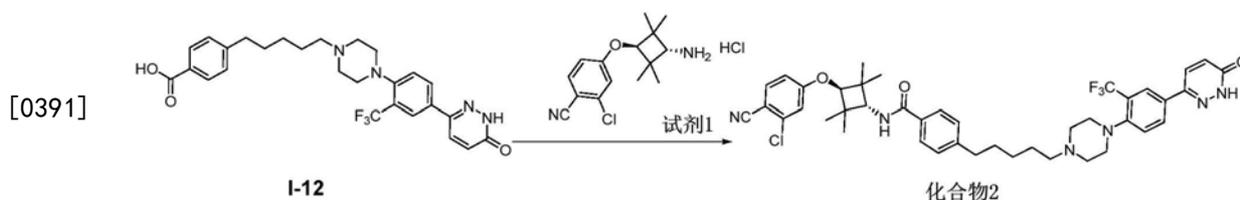
[0372] 参考例54: 中间体 I-54 的制备



[0374] 在室温下, 将中间体 I-53 (300mg, 1.12mmol) 溶于四氢呋喃 (2mL) 和盐酸水溶液

1.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (t, J=4.4Hz, 1H), 3.14 (d, J=4.4Hz, 5H), 3.06 (s, 4H), 2.90 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.78 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

[0390] 实施例2:化合物2的制备

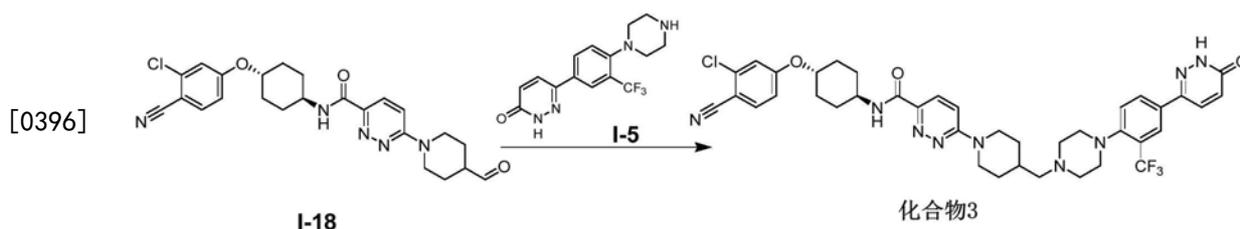


[0392] 将中间体I-12 (80mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (8mL) 中,依次加入试剂1 (47mg, 0.15mmol), 1-羟基苯并三唑 (40mg, 0.3mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (58mg, 0.3mmol) 和二异丙基乙基胺 (58mg, 0.45mmol)。反应混合物在室温下搅拌16小时,加入水 (30mL) 稀释,并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL×2) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物用制备HPLC (含甲酸) 分离纯化得到化合物2。

[0393] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 775.4。

[0394] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.10 (dd, J=19.6, 6.1Hz, 2H), 6.98 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.15 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.74 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.83-1.62 (m, 4H), 1.43 (dt, J=15.2, 7.6Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)。

[0395] 实施例3:化合物3的制备



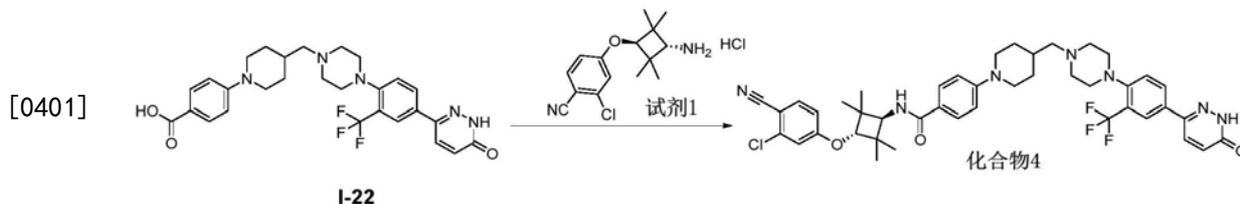
[0397] 在室温下,将中间体I-18 (50.0mg)、I-5 (24.3mg, 0.0748mmol) 和醋酸钠 (43.8mg, 0.534mmol) 溶于二氯甲烷 (2mL) 和甲醇 (1mL) 中。氩气保护搅拌下加入醋酸硼氢化钠 (38.1mg, 0.180mmol)。加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩,残余物加水 (10mL) 稀释,并用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并有机相,减压浓缩得残留物,残留物经制备HPLC (含甲酸) 纯化得化合物3。

[0398] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 776.5。

[0399] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.99 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.94 (dd, J=4.0Hz, 8.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.85 (dd, J=4.0Hz, 8.0Hz, 1H),

4.54 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.98-3.14 (m, 5H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 7H), 1.64-1.73 (m, 3H), 1.26-1.51 (m, 6H)。

[0400] 实施例4:化合物4的制备

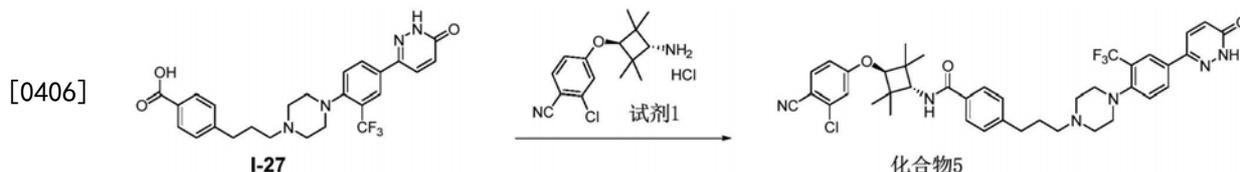


[0402] 将中间体I-22 (100mg) 溶于N,N-二甲氨基乙酰胺 (5mL) 中,依次加入试剂1 (53mg, 0.168mmol), N-羟基苯并三氮唑 (45mg, 0.333mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (64mg, 0.333mmol) 和二异丙基乙基胺 (108mg, 0.837mmol)。反应混合在室温搅拌16小时,加入水 (20mL) 稀释,并用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (20mL×2) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经过制备HPLC (含甲酸) 纯化得到化合物4。

[0403] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 802.5.

[0404] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.25 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 3H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.92 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 3.36-3.19 (m, 4H), 2.94 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 4H), 2.78 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 2.23 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.82 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

[0405] 实施例5:化合物5的制备

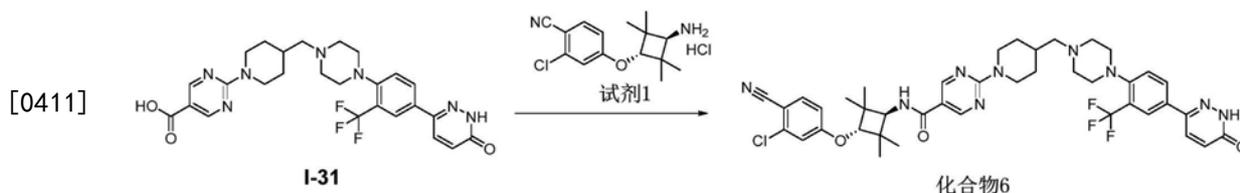


[0407] 将中间体I-27 (100mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中,依次加入试剂1 (56mg, 0.178mmol), N-羟基苯并三氮唑 (54mg, 0.400mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (77mg, 0.401mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.2mL)。反应混合在室温搅拌16小时,加入水 (30mL) 稀释,并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL×2) 洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物再经过制备HPLC (含甲酸) 纯化得到化合物5。

[0408] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 747.2.

[0409] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.25 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 3H), 7.91 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 7.62 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.34-3.22 (m, 4H), 2.94 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 4H), 2.69 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.36 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

[0410] 实施例6:化合物6的制备

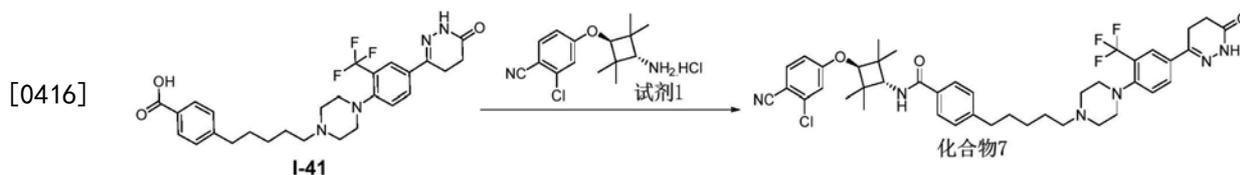


[0412] 将中间体I-31 (35mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中,依次加入试剂1 (18mg, 0.0571mmol), N-羟基苯并三氮唑 (54mg, 0.400mmol) (17mg, 0.126mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (25mg, 0.130mmol) 和二异丙基乙基胺 (41mg, 0.318mmol)。反应混合在室温搅拌反应16小时,加入水 (30mL) 稀释,并用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (30mL×2) 洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩除去有机溶剂得到残留物。残留物经过制备HPLC (含甲酸) 纯化得到化合物6。

[0413] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 804.3.

[0414] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.35 (s, 甲酸), 8.15-8.00 (m, 3H), 7.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 4.75 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.38-3.18 (m, 4H), 3.02-2.89 (m, 6H), 2.22 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.06 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H).

[0415] 实施例7: 化合物7的制备

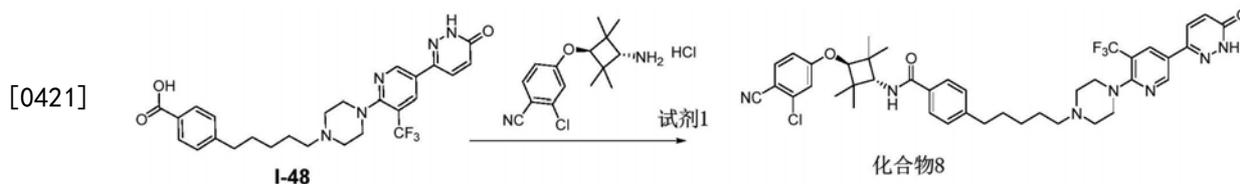


[0417] 室温下,将中间体I-41 (200mg), 试剂1 (122mg, 0.387mmol) 和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (111mg, 0.58mmol), N-羟基苯并三氮唑 (104mg, 0.77mmol) 加入到6mL的N,N-二甲基甲酰胺中,加入二异丙基乙基胺 (178mg, 1.38mmol)。该反应体系在室温下搅拌过夜。反应液过滤后经制备HPLC (含甲酸) 纯化得到目标化合物7。

[0418] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 777.4

[0419] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13-7.91 (m, 3H), 8.00-7.75 (m, 3H), 7.62 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.14 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.10-2.98 (m, 6H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 6H), 2.49-2.30 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).

[0420] 实施例8: 化合物8的制备



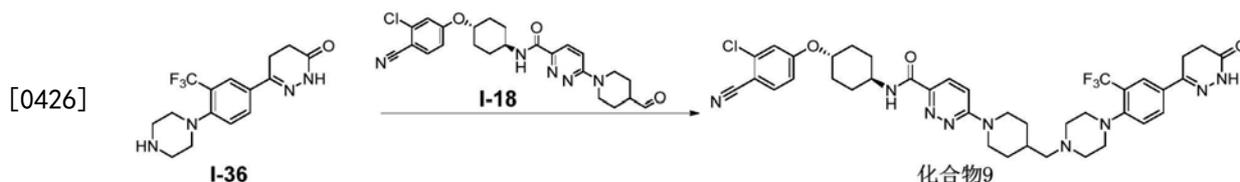
[0422] 将中间体I-48 (150mg) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中,依次加入试剂1 (97mg, 0.308mmol), 1-羟基苯并三唑 (79mg, 0.585mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐

酸盐(112mg, 0.585mmol)和N,N-二异丙基乙胺(112mg, 0.867mmol)。反应混合在室温搅拌反应10小时,反应液经制备HPLC(含甲酸)分离纯化得到化合物8。

[0423] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 776.4.

[0424] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.60 (s, 4H), 2.82 (s, 4H), 2.69 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 1.39 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

[0425] 实施例9:化合物9的制备

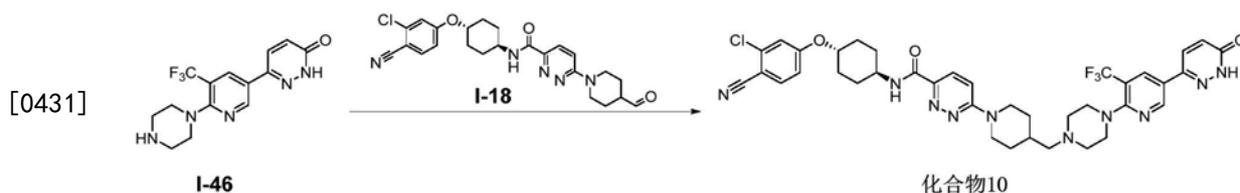


[0427] 在室温下,将中间体I-36(62.1mg, 0.190mmol), 中间体I-18(89.0mg, 0.190mmol)和醋酸钠(78.0mg, 0.951mmol)溶于二氯甲烷(5mL)和甲醇(2mL)中。氩气保护搅拌下加入醋酸硼氢化钠(121mg, 0.571mmol)。加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩,残余物加水(20mL)稀释,并用二氯甲烷(20mL \times 3)萃取。合并有机相,减压浓缩,残余物经制备HPLC(含盐酸)纯化得化合物9。

[0428] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 778.4.

[0429] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.23 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.39 (m, 3H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.76 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 3.51-3.38 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 6H), 3.05 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 6H), 1.73-1.47 (m, 6H).

[0430] 实施例10:化合物10的制备



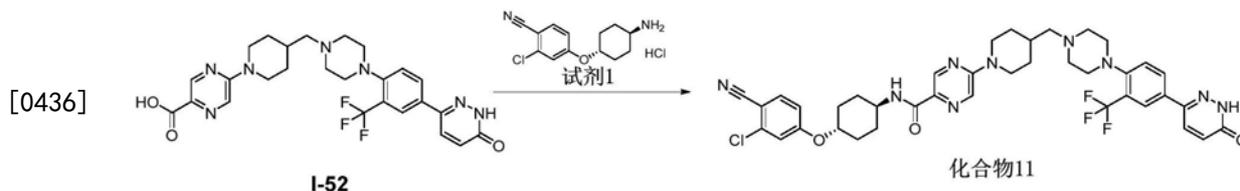
[0432] 在室温下,将中间体I-46(61.8mg)、中间体I-18(80.0mg, 0.171mmol)和醋酸钠(70.1mg, 0.855mmol)溶于二氯甲烷(5mL)和甲醇(2mL)中。氩气保护搅拌下加入醋酸硼氢化钠(109mg, 0.513mmol)。加料完毕后,反应混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩,残余物加水(10mL)稀释,并用二氯甲烷(20mL \times 3)萃取。合并有机相,减压浓缩,残余物经制备HPLC纯化得化合物10。

[0433] LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 777.3.

[0434] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 9.02 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.87 (m, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J=$

14.0Hz, 3H), 4.02-3.92 (m, 1H), 4.00-3.75 (m, 4H), 3.58 (t, J=12.9Hz, 2H), 3.48-3.33 (m, 4H), 3.24 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.25-1.98 (m, 6H), 1.75-1.49 (m, 6H)。

[0435] 实施例11:化合物11的制备

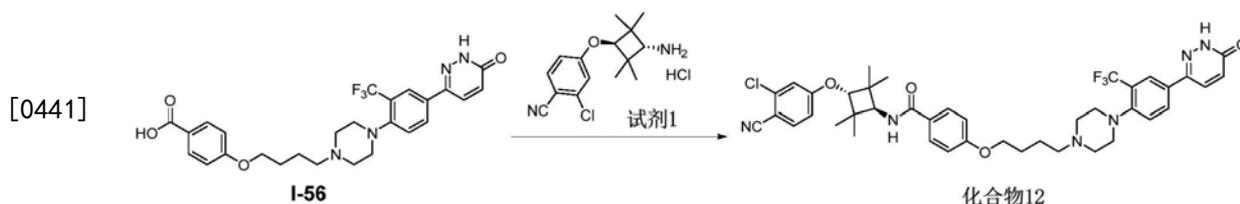


[0437] 在室温下,将中间体I-52 (56mg), 0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟磷酸盐(49.62mg, 0.155mmol)和N,N-二异丙基乙胺(51.08μL, 0.309mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,搅拌10分钟后再加入试剂1(29.59mg, 0.103mmol)继续室温搅拌16小时。将反应液直接制备HPLC分离纯化得到化合物11。

[0438] LCMS (ESI) [M+H]⁺776.4。

[0439] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.20 (s, 1H), 8.59 (d, J=1.13Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 4H), 7.86 (d, J=8.76Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.01Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.38Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.44, 8.82Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.88Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 7H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 5H), 1.66-1.42 (m, 5H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 2H)

[0440] 实施例12:化合物12的制备



[0442] 将中间体I-56 (100mg, 0.194mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中,依次加入试剂1(61.0mg, 0.194mmol), 1-羟基苯并三唑(52.4mg, 0.388mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(74.4mg, 0.388mmol)和N,N-二异丙基乙胺(125mg, 0.970mmol)。反应混合在室温搅拌反应10小时,反应液直接通过制备HPLC(含甲酸)分离纯化得到化合物12。

[0443] LC-MS (ESI) [M+H]⁺777.4。

[0444] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.44 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 4.1Hz, 2H), 7.14-6.91 (m, 5H), 4.57 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.97 (brs, 4H), 2.83 (d, J=7.7Hz, 2H), 1.88 (brs, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)。

[0445] 生物活性的测试:

[0446] 实验例1:雄激素受体In-Cell-Western测定

[0447] 该测定在Lncap细胞中对化合物性能进行了评估。根据下述测定步骤,通过In-Cell-Western对胞内的雄激素受体进行测定。

[0448] 在poly-D-Lysin预处理的96孔板细胞培养板(Corning 3599)中,将Lncap细胞以100μL/孔体积,以30,000个细胞/孔接种在Lncap细胞测定培养基中[含酚红的DMEM(Gibco目录号:11995065);胎牛血清FBS(Gibco目录号:10099141C)]。将细胞培养至少两天。

[0449] 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:

[0450] (1) (i) 在DMSO中制备200×储备液平板;(ii) 将10mM储备液用DMSO进行1:4稀释(10μL储备液+40μL DMSO)=2000uM进入第2行;(iii) 从第2行至第9行进行1:4(10μL protac+40μLDMSO) 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×平板上的终浓度为2000uM,400uM,80uM等)。(2) (i) 在培养基中制备3×储备液;(ii) 将3μL200×储备液转移至197μL培养基中(使用12通道移液管,从第1行至10行),即3×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,100μL体积培养基。(ii) 将混合均匀的3×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50μL储备液)。(iii) 细胞培养24小时。

[0451] 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。

[0452] (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200μL体积Triton稀释液。(iii) 制备2×blocking溶液(10×blocking储备液进行1:4稀释)。弃掉细胞板中溶液,每孔加入100μL体积2×blocking溶液。(iv) 制备一抗溶液(Androgen receptor Rabbbit mAb,Cell Signaling Technology目录号:5153;1:1000稀释)。弃掉细胞板中溶液,每孔加入100μL体积一抗稀释液,4度孵育过夜。(v) 弃掉一抗溶液,使用1×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100μL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×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100μL体积显色液。(ix) 每孔加入50μL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50μL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200μL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。

[0453] 实验结果如表1所示。

[0454] 表1:化合物对LnCaP细胞内雄激素受体降解活性的评价

实施例 编号	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)	实施例 编号	DC ₅₀ (nM)	D _{max} (%)
3	92	114	5	92	125
8	61	110	10	27	110
11	96	88	12	89	121

[0456] D_{max}:对LnCaP细胞内AR的最大降解程度。DC₅₀:实现LnCaP细胞内AR最大降解程度一半时,所需要的化合物浓度。

[0457] 实验例2:测试化合物对LNcap FGC细胞增殖抑制作用

[0458] 肿瘤细胞系LNcap FGC(ATCC目录号CRL-1740),分别使用含10%FBS(Gibco目录号

10099-141C)的RPMI 1640 (Gibco目录号11875-093)和DMEM (Gibco目录号11965-092)培养基培养。

[0459] 测定方法如下:

[0460] LNcap FGC细胞以400个/孔的细胞密度,20 μ L/孔的体积种于384孔板 (Perkin Elmer目录号6007460)中,放入二氧化碳培养箱 (Thermo)中培养过夜后以5 μ L/孔的体积加入配置好的不同浓度的化合物溶液,同时设相应的溶媒对照,继续放入培养箱培养6天后,将细胞板及其内容物平衡至室温,每孔加入25 μ L Cell Titer Glor (Promega目录号G7573)试剂,振荡混匀后避光孵育10-30分钟,用Envision酶标仪 (PerkinElmer)检测信号值。

[0461] 实验数据处理方法:

[0462] 通过板上溶媒对照孔计算化合物处理孔的百分比抑制率,使用GraphPad prism拟合不同浓度相对应的百分比抑制率数据通过4参数非线性逻辑公式计算出IC₅₀值。

[0463] 表2:化合物对LnCaP细胞增殖抑制活性的评价

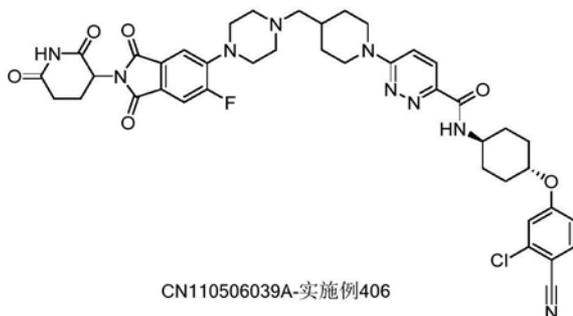
实施例 编号	IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	实施例 编号	IC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
2	69	97	3	88	97
6	54	94	7	24	97
8	23	96	9	43	93
10	75	95	11	116	93
12	84	92			

[0465] E_{max}:对LnCaP细胞增殖抑制的最大程度。IC₅₀:实现对LnCaP细胞增殖抑制最大程度的一半,所需要的化合物浓度。

[0466] 实验例3:本发明化合物的体内药代动力学实验

[0467] 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。

[0468] 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,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CN110506039A中实施例406为对照品1。对照品1结构如下:



[0469]

[0470] 实验结果如表3和表4所示。

[0471] 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 6	26.8	2133	80875	50.4
化合物 10	93.5	1338	100979	84.8
对照品 1	11.6	1427	29403	60.8

[0473] 表4:静脉注射给药(1mg/kg)的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	Cl (mL/min/kg)
化合物6	38.7	17983	0.93
化合物9	30.0	5684	2.93
化合物10	27.1	5058	3.30
对照品1	14.6	4838	3.45

[0475] 实验数据表明,本发明化合物在小鼠体内表现出较长的T_{1/2}和体内暴露量。