

嘧啶并吡喃类化合物

本发明主张如下优先权：

CN202110139674.X，申请日：2021 年 02 月 01 日；

CN202110258547.1，申请日：2021 年 03 月 09 日；

CN202110706033.8，申请日：2021 年 06 月 24 日；

CN202210070174.X，申请日：2022 年 01 月 20 日。

技术领域

本发明涉及一类嘧啶并吡喃类化合物，具体涉及式（III）所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

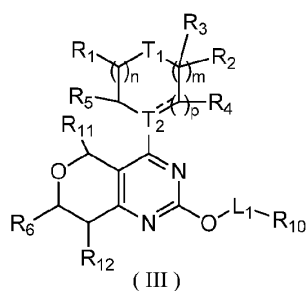
RAS 癌基因突变是人类癌症中最常见的激活突变，发生在 30% 的人类肿瘤中。RAS 基因家族包括三个亚型（KRAS、HRAS 和 NRAS），其中 85% 的 RAS 驱动的癌症是由 KRAS 亚型突变引起的。KRAS 突变常见于实体肿瘤中，如：肺癌、胰腺癌和结直肠癌等。在 KRAS 突变肿瘤中，80% 的致癌突变发生在密码子 12 上，最常见的突变包括：p.G12D（41%）、p.G12V（28%）和 p.G12C（14%）。

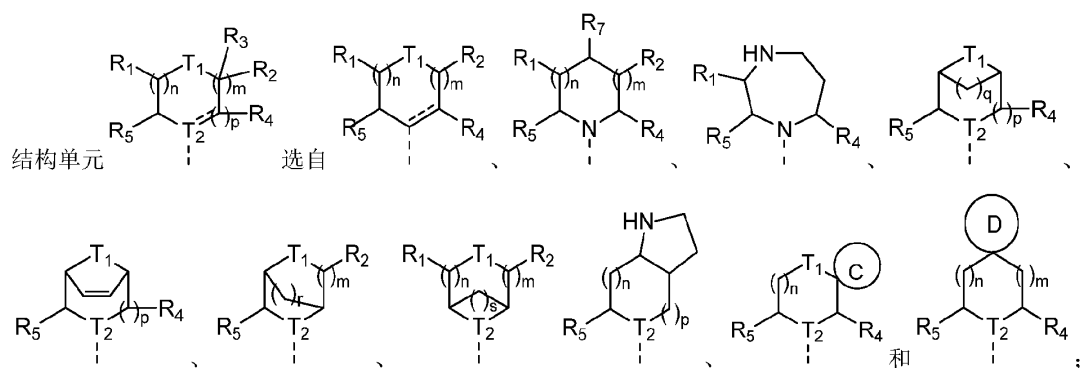
KRAS 是一种鼠类肉瘤病毒癌基因，是 RAS 蛋白中的重要一员。KRAS 好像分子开关，当正常时能控制调控细胞生长的路径；KRAS 基因突变后，可以不依赖于上游生长因子受体信号，独立向下游通路传输生长和增殖信号，造成不受控制的细胞生长和肿瘤进展。同时 KRAS 基因是否有突变，也是肿瘤预后的一个重要指标。

目前，直接靶向 KRAS 突变的小分子主要集中在 KRAS^{G12C} 领域。其中，Amgen 公司的 AMG510 和 Mirati Therapeutics 的 MRTX849 在临床研究中，对 KRAS^{G12C} 突变的肿瘤患者都展现出了良好的治疗效果。但至今还没有 KRAS^{G12D} 小分子进入临床研究阶段，KRAS^{G12D} 突变的肿瘤患者也还没有从精准医疗中获益。

发明内容

本发明提供了式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐，





选自单键或双键；

T₁选自 CR₇R₈、NR₉和 O；

T₂选自 CH和 N；

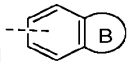
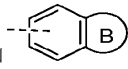
L₁选自 -CH₂-和键；

R₁、R₂、R₃、R₄和 R₅分别独立地选自 H和 C₁₋₃烷基，所述 C₁₋₃烷基任选被 1、2或 3个 R_a取代；

R₆选自 C₆₋₁₀芳基和 5-10元杂芳基，所述 C₆₋₁₀芳基和 5-10元杂芳基任选被 1、2、3、4或 5个 R_b取代；

R₇和 R₈分别独立地选自 H、CH₃和 NH₂；

R₉选自 H和 CH₃；

R₁₀选自 4-8元杂环烷基和 , 所述 4-8元杂环烷基和  任选被 1、2或 3个 R_c取代；

R₁₁和 R₁₂分别独立地选自 H、C₁₋₃烷基和 C₃₋₅环烷基，所述 C₁₋₃烷基和 C₃₋₅环烷基任选被 1、2或 3个卤素取代；

结构单元  选自 5-6元杂环烯基；

结构单元  选自 C₃₋₅环烷基；

结构单元  选自 4-5元杂环烷基；

m选自 0、1或 2；

n选自 0、1或 2；

p选自 1或 2；

q选自 1、2或 3；

r选自 1或 2；

s选自 1、2或 3；

各 R_a分别独立地选自 F、Cl、Br和 I；

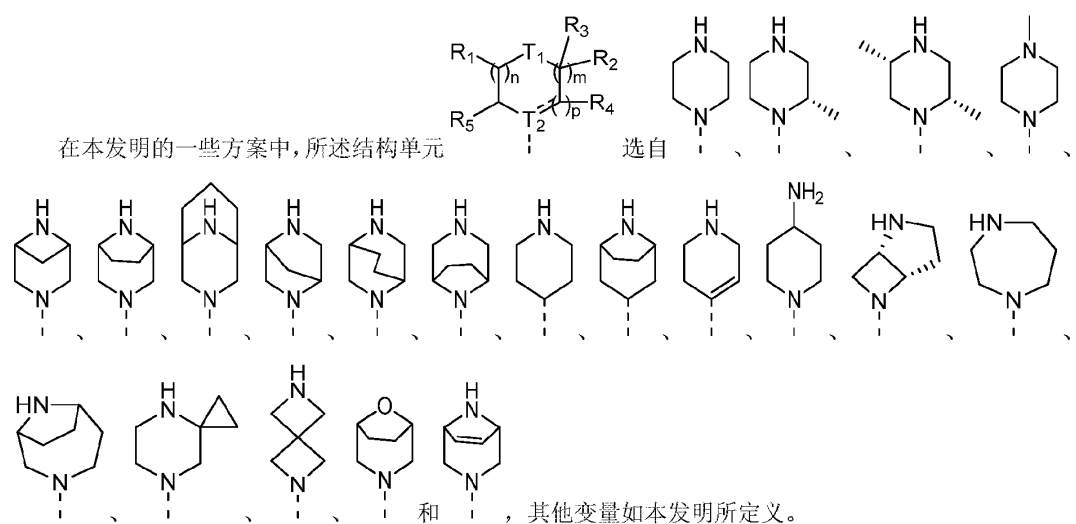
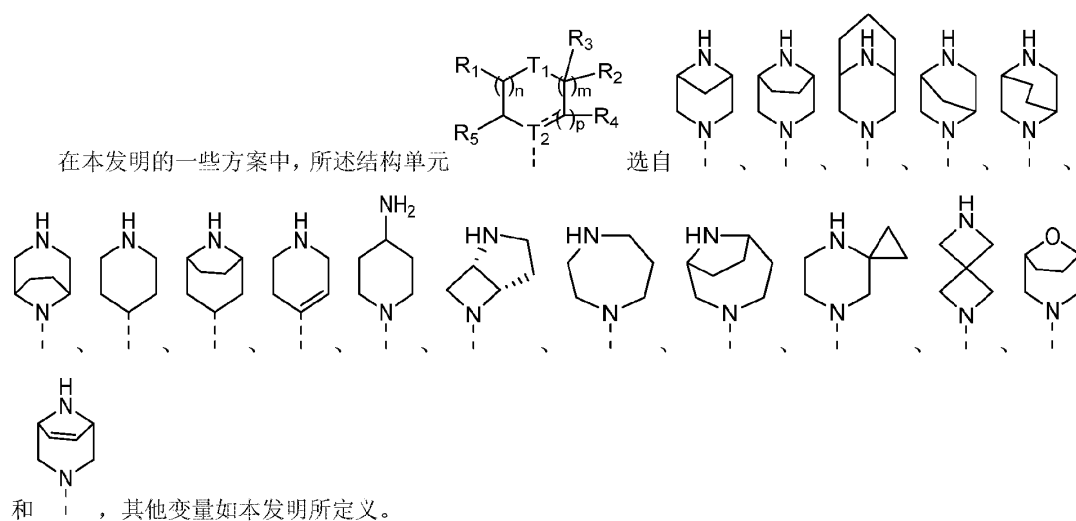
各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代；

各 R_c 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 -C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)-C₁₋₃ 烷基；

各 R 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I。

在本发明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂，所述 CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 和 CH₃，其他变量如本发明所定义。

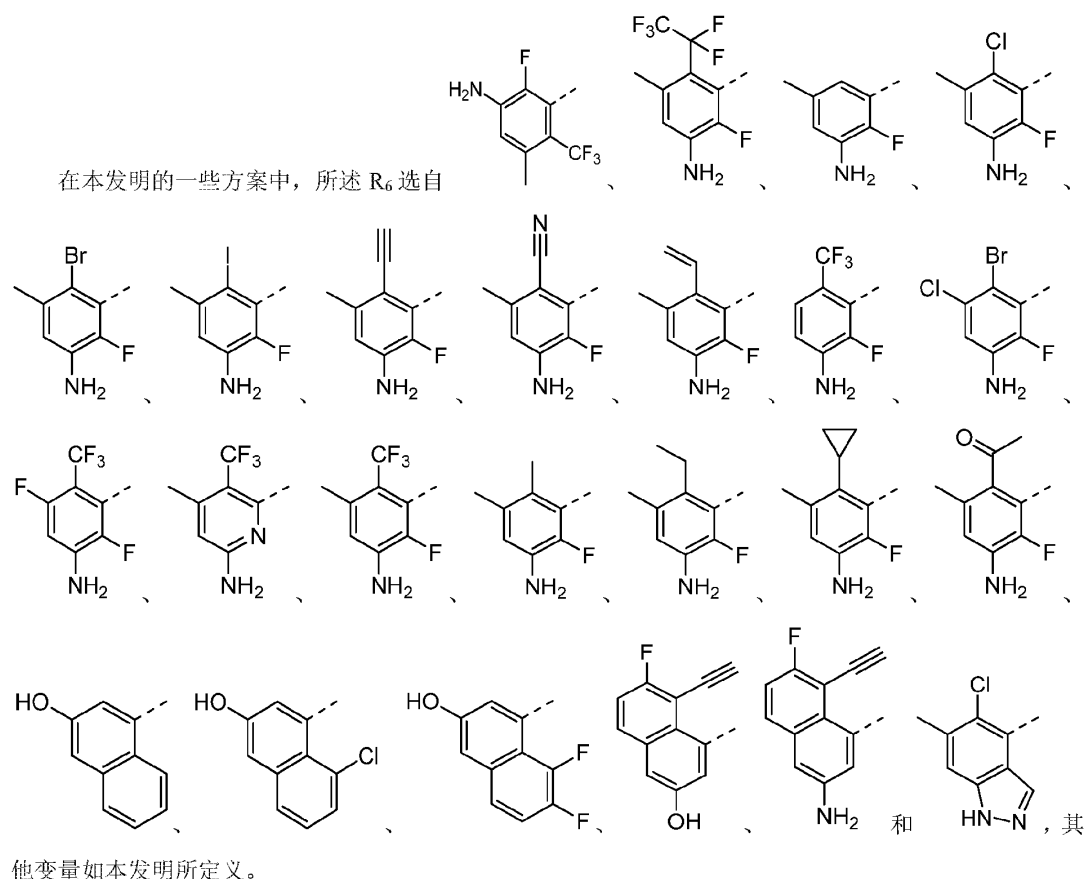


在本发明的一些方案中，所述各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-C≡CH、-C(=O)CH₃ 和环丙基，所述 CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、

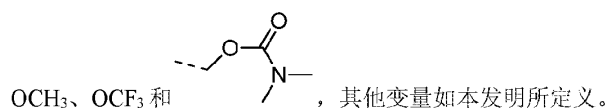
OCH_2CH_3 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和环丙基任选被1、2、3、4或5个R取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述各 R_6 分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和环丙基，其他变量如本发明所定义。

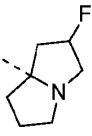
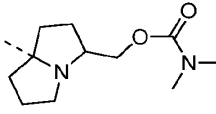
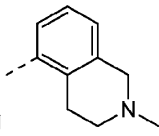
在本发明的一些方案中，所述 R_6 选自苯基、吡啶基、萘基、喹啉基和吲唑基，所述苯基、吡啶基、萘基、喹啉基和吲唑基任选被1、2、3、4或5个 R_6 取代，其他变量如本发明所定义。

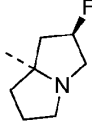


在本发明的一些方案中，所述各 R_6 分别独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、



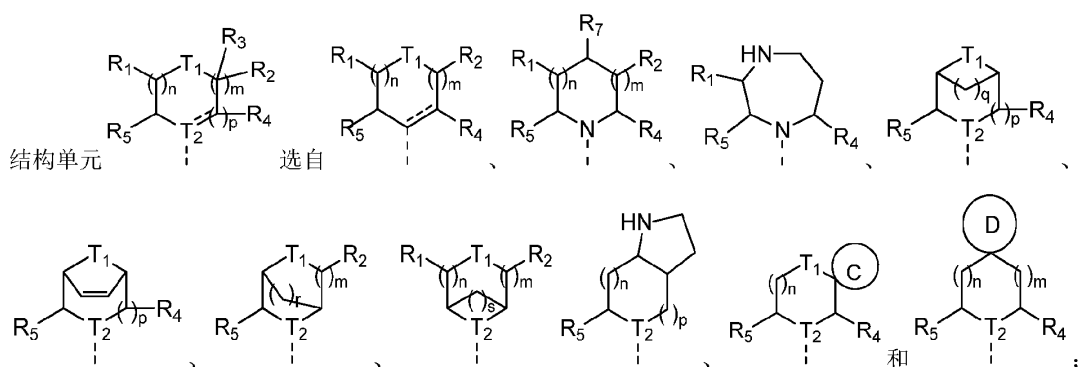
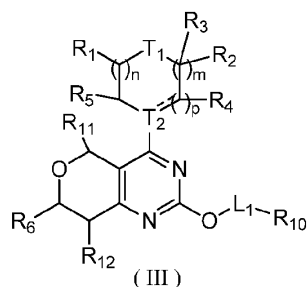
在本发明的一些方案中，所述 R_{10} 选自四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和1,2,3,4-四氢异喹啉基，所述四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和1,2,3,4-四氢异喹啉基任选被1、2或3个 R_6 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R_{10} 选自 、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R_{10} 选自 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R_{11} 和 R_{12} 分别独立地选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



选自单键或双键；

T_1 选自 CR_7R_8 、 NR_9 和 O；

T_2 选自 CH 和 N；

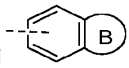
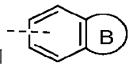
L_1 选自 $-CH_2-$ 和键；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R_6 选自 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

R_7 和 R_8 分别独立地选自 H、 CH_3 和 NH_2 ；

R_9 选自 H 和 CH_3 ；

R_{10} 选自 4-8 元杂环烷基和 , 所述 4-8 元杂环烷基和  任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R_{11} 和 R_{12} 分别独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

结构单元  选自 5-6 元杂环烯基;

结构单元  选自 C_{3-5} 环烷基;

结构单元  选自 4-5 元杂环烷基;

m 选自 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2;

p 选自 1 或 2;

q 选自 1、2 或 3;

r 选自 1 或 2;

s 选自 1、2 或 3;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

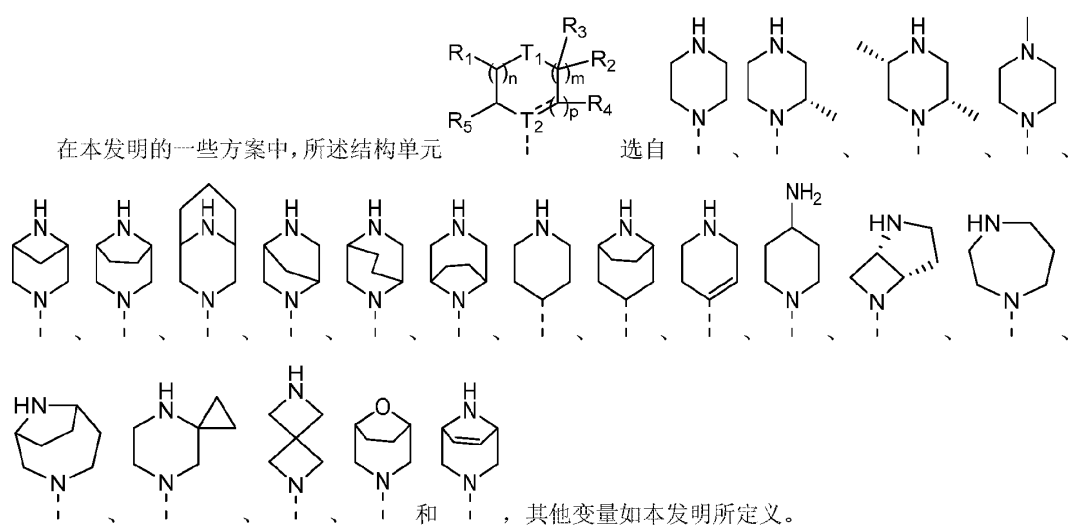
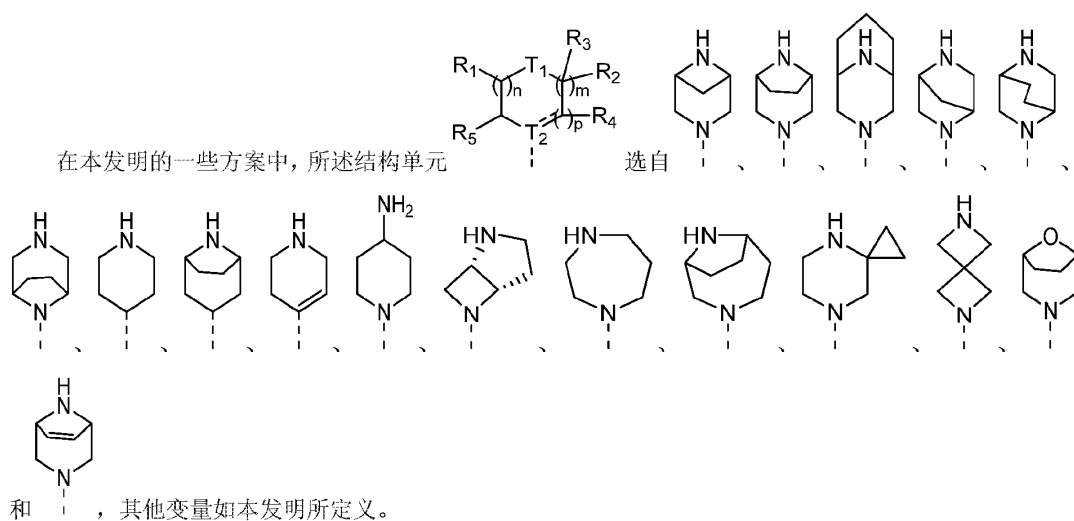
各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R_c 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C_{1-3}$ 烷基-O-CO- C_{1-3} 烷基氨基;

各 R 分别独立地选自 F、Cl 和 Br;

在本发明的一些方案中, 所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

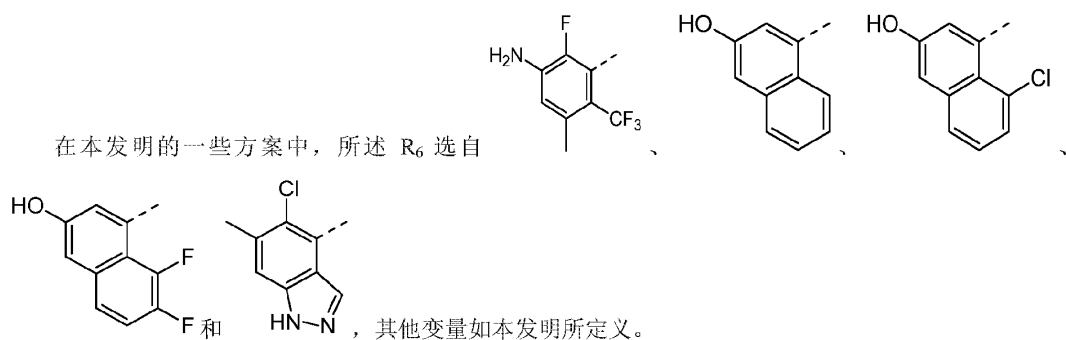
在本发明的一些方案中, 所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 和 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。



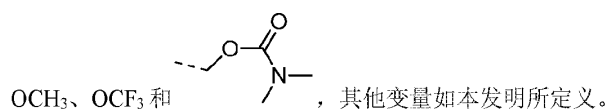
在本发明的一些方案中，所述各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂ 和 $-C\equiv CH$ ，所述 CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂ 和 $-C\equiv CH$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述各 R_b 分别独立地选自 F、OH、NH₂、CH₃、CF₃、CH₂CH₃ 和 $-C\equiv CH$ ，其他变量如本发明所定义。

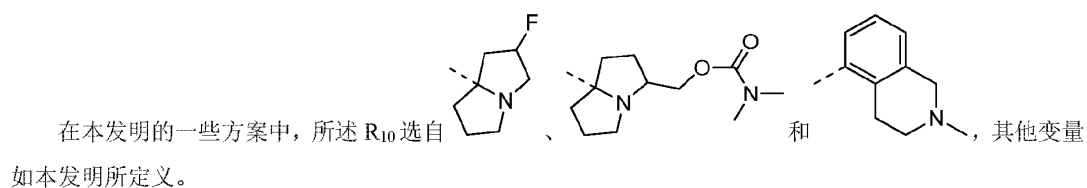
在本发明的一些方案中，所述 R_6 选自苯基、萘基、吡啶基和呋喃基，所述苯基、萘基、吡啶基和呋喃基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中，所述各 R_c 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、

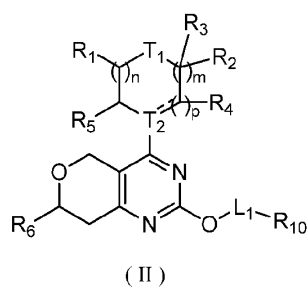


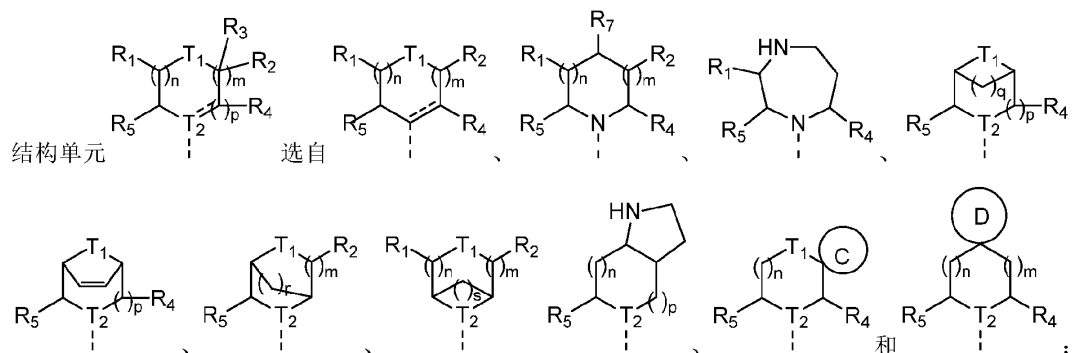
在本发明的一些方案中，所述 R_{10} 选自四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氢异喹啉基，所述四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氢异喹啉基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中，所述 R_{11} 和 R_{12} 分别独立地选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，





选自单键或双键；

T₁ 选自 CR₇R₈、NR₉ 和 O；

T₂ 选自 CH 和 N；

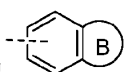
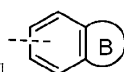
L₁ 选自 -CH₂- 和键；

R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₆ 选自 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、CH₃ 和 NH₂；

R₉ 选自 H 和 CH₃；

R₁₀ 选自 4-8 元杂环烷基和 ，所述 4-8 元杂环烷基和  任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

结构单元  选自 5-6 元杂环烯基；

结构单元  选自 C₃₋₅ 元环烷基；

结构单元  选自 4-5 元杂环烷基；

m 选自 0、1 或 2；

n 选自 0、1 或 2；

p 选自 1 或 2；

q 选自 1、2 或 3；

r 选自 1 或 2；

s 选自 1、2 或 3；

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I；

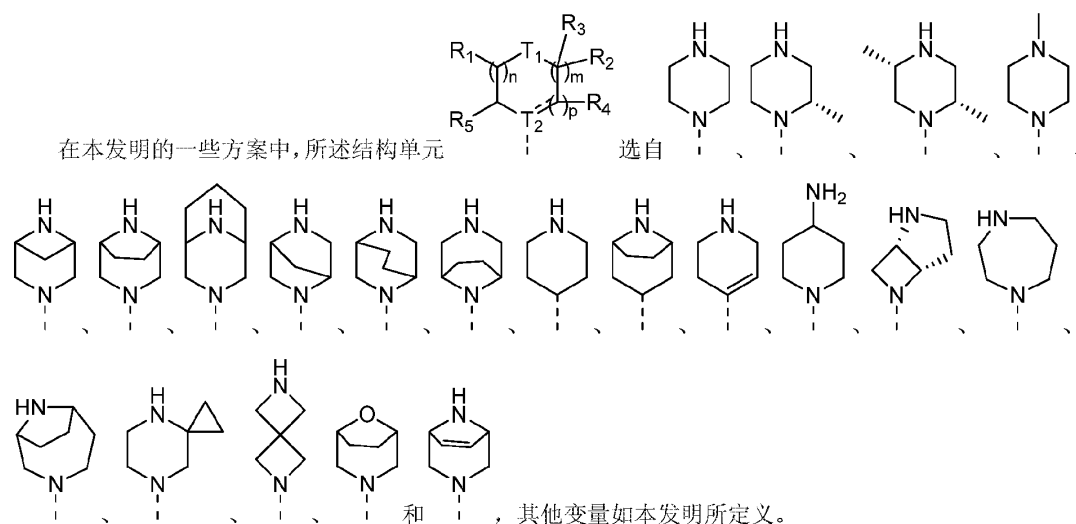
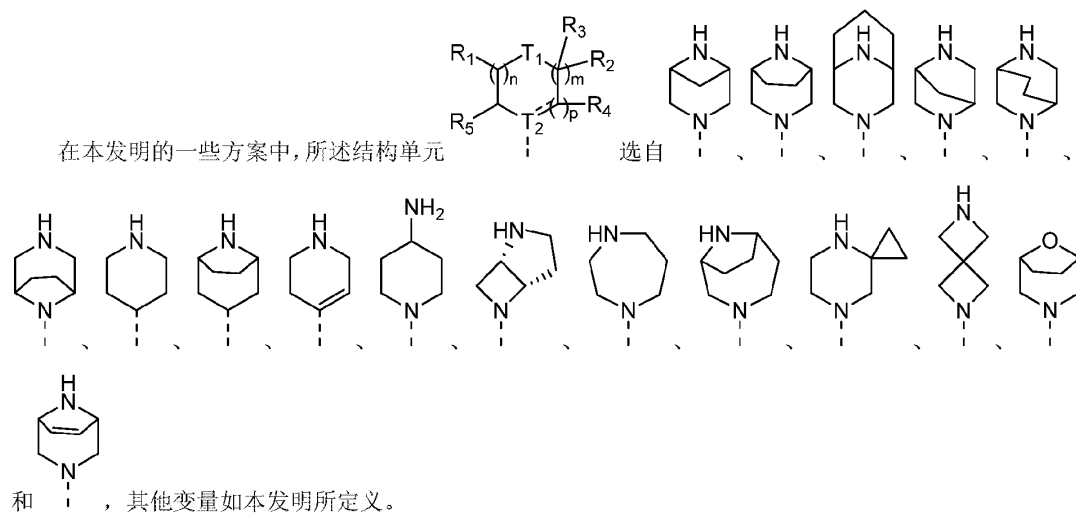
各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

各 R_c 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 -C₁₋₃ 烷基-O-CO-C₁₋₃ 烷基氨基；

各 R 分别独立地选自 F、Cl 和 Br；

在本发明的一些方案中,所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

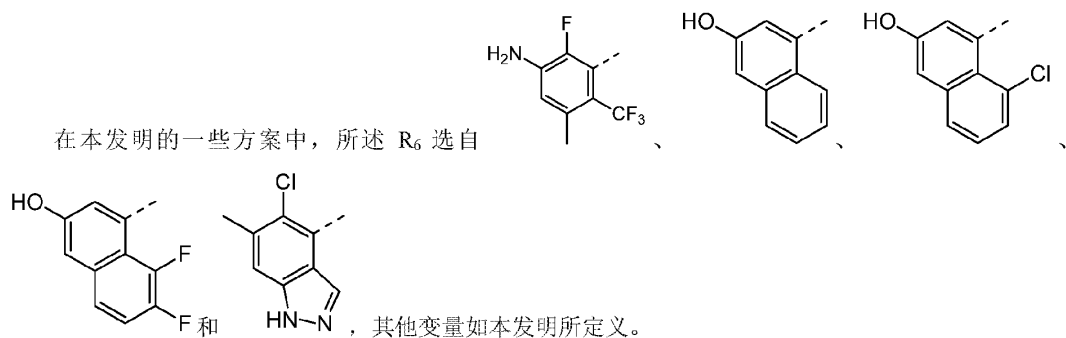
在本发明的一些方案中,所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 和 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。



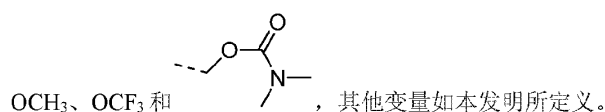
在本发明的一些方案中,所述各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 和 $-C\equiv CH$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 和 $-C\equiv CH$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述各 R_b 分别独立地选自 F、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 和 $-C\equiv CH$, 其他变量如本发明所定义。

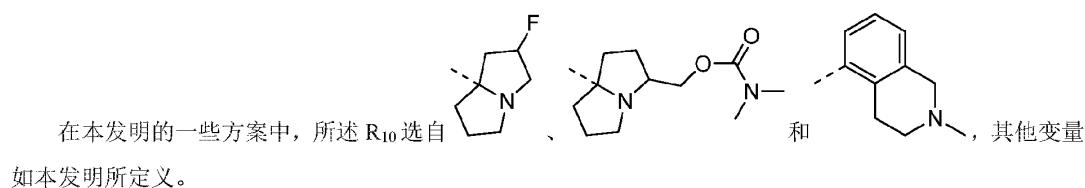
在本发明的一些方案中,所述 R_6 选自苯基、萘基、吡啶基和呋喃基, 所述苯基、萘基、吡啶基和呋喃基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。



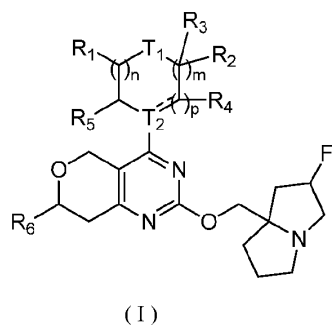
在本发明的一些方案中，所述各 R_c 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、CN、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、



在本发明的一些方案中，所述 R_{10} 选自四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氢异喹啉基，所述四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氢异喹啉基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。



本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



$\diagup$ 选自单键或双键；

T_1 选自 CR_7R_8 和 NR_9 ；

当 $\diagup$ 选自单键， T_2 选自 CH 和 N；

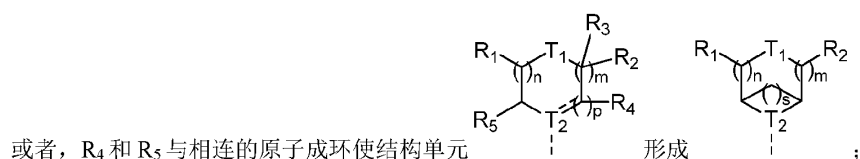
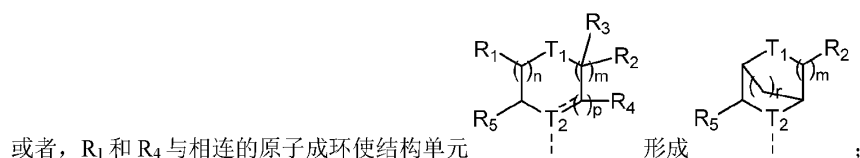
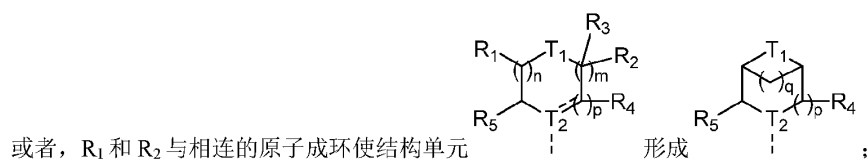
当 $\diagup$ 选自双键， T_2 选自 C；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R_6 选自苯基和萘基，所述苯基和萘基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代；

R_7 和 R_8 分别独立地选自 H、CH₃ 和 NH₂；

R₉ 选自 H 和 CH₃;



或者, R₂ 和 R₇ 与相连的原子形成四氢吡咯烷基;

或者, R₂ 和 R₃ 与相连的原子形成 C₃₋₅ 元环烷基;

或者, R₇ 和 R₈ 与相连的原子形成 4-5 元杂环烷基;

m 选自 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2;

p 选自 1 或 2;

q 选自 1、2 或 3;

r 选自 1 或 2;

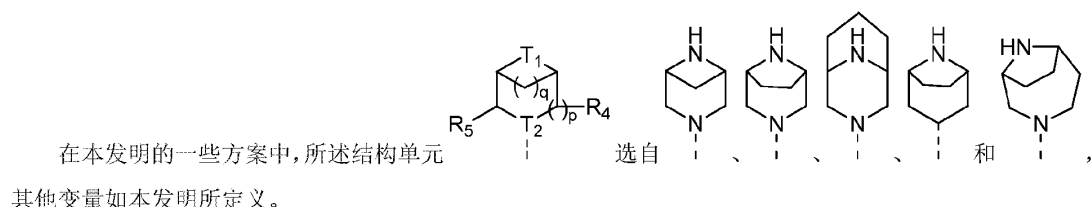
s 选自 1、2 或 3;

各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

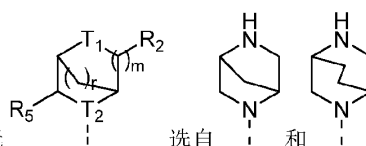
各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CF₃ 和 OCH₃。

在本发明的一些方案中,所述 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂, 所述 CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

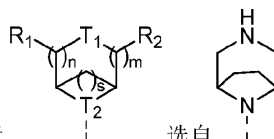
在本发明的一些方案中,所述 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H 和 CH₃, 其他变量如本发明所定义。



其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中，所述结构单元 $\text{—}\text{C}_1\text{—}$ 选自 $\text{—}\text{C}_1\text{—}$ 和 $\text{—}\text{C}_1\text{—}$ ，其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中，所述结构单元选自 C_6H_4 ，其他变量如本发明所定义。



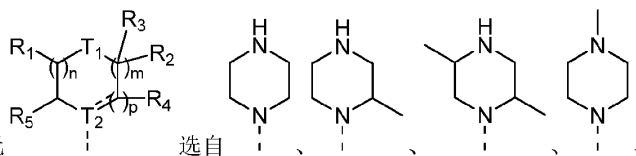
在本发明的一些方案中，所述 R_2 和 R_7 与相连的原子形成 $\text{C}(\text{R})_2$ 基团，其他变量如本发明所定义。



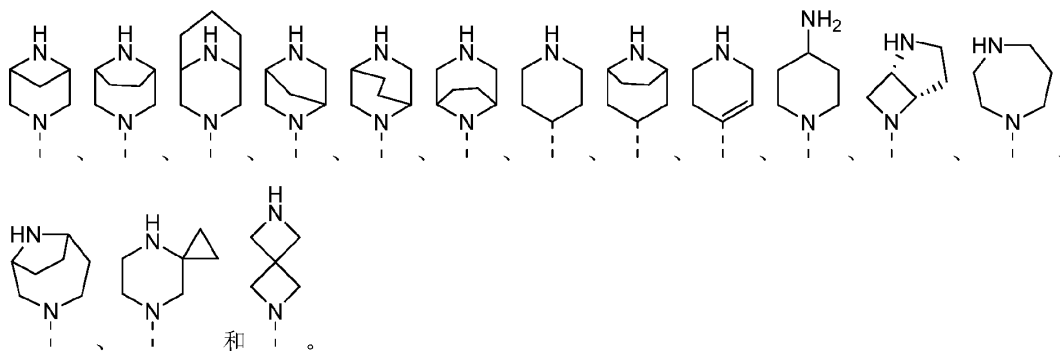
在本发明的一些方案中，所述 R_2 和 R_3 与相连的原子形成 ，其他变量如本发明所定义。

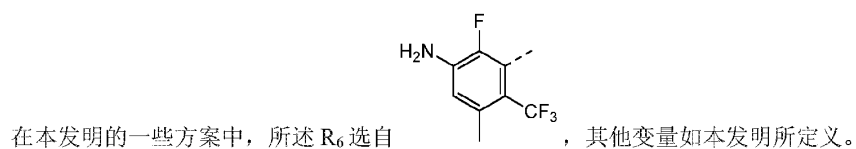
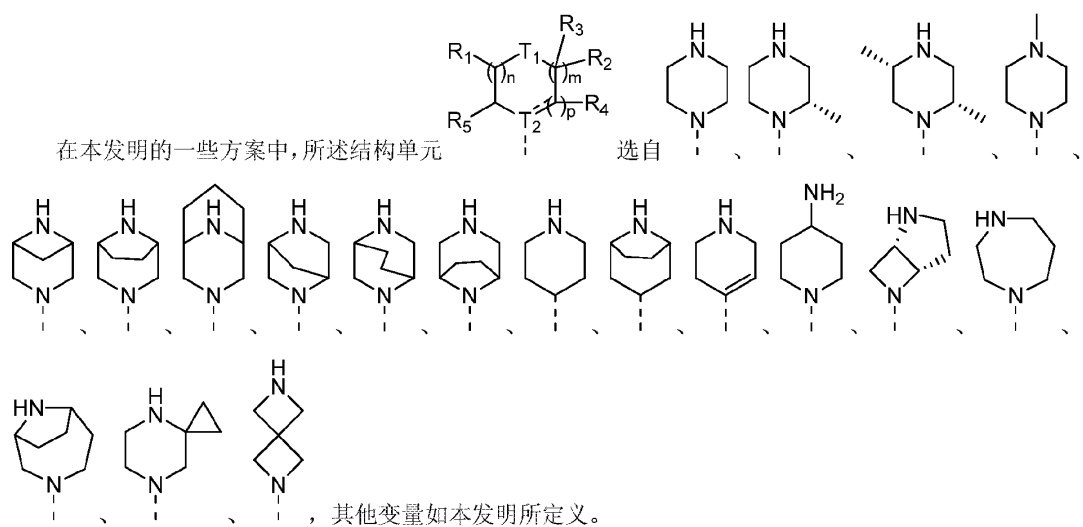


在本发明的一些方案中，所述 R₇ 和 R₈ 与相连的原子形成 ，其他变量如本发明所定义。

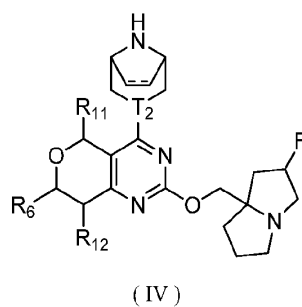


在本发明的一些方案中,所述结构单元选自 $\text{—CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、





在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，

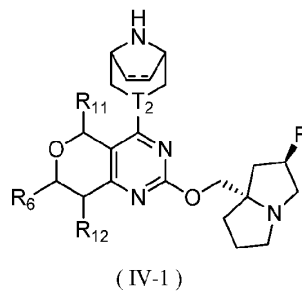


其中，

选自单键和双键；

T_2 、 R_6 、 R_{11} 和 R_{12} 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，

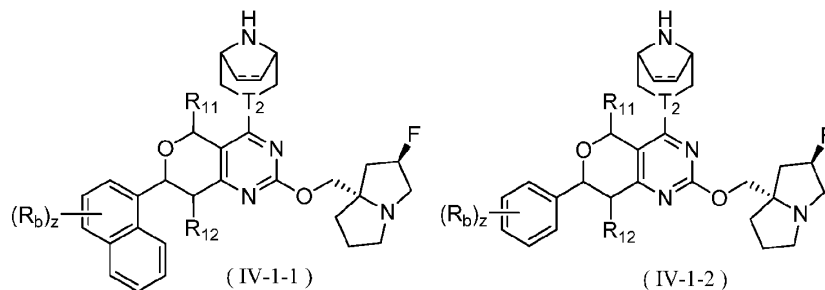


其中，

选自单键和双键；

T₂、R₆、R₁₁ 和 R₁₂ 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，



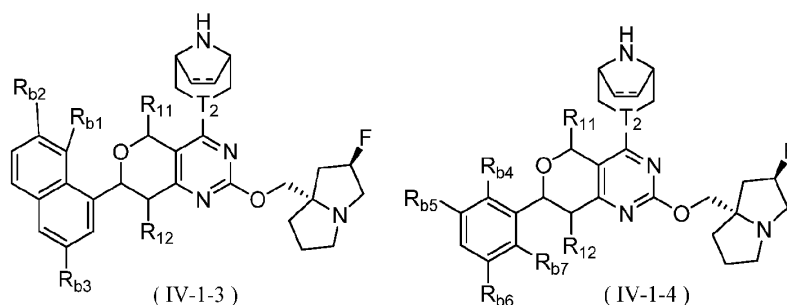
其中，

选自单键和双键；

z 选自 0、1、2、3、4 和 5；

T₂、R_b、R₁₁ 和 R₁₂ 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，



其中，

选自单键和双键；

R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{b5}、R_{b6} 和 R_{b7} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代；

各 R 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I；

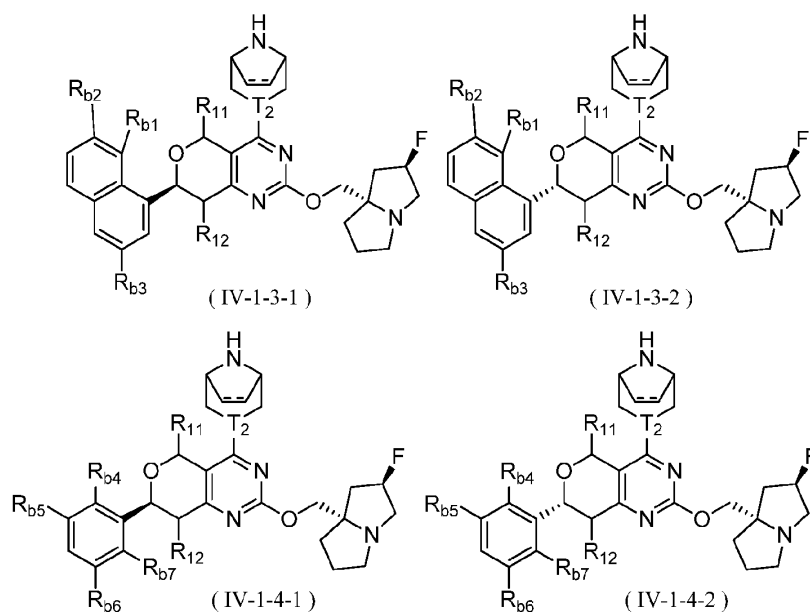
T₂、R₁₁ 和 R₁₂ 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{b5}、R_{b6} 和 R_{b7} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-C≡CH、-C(=O)CH₃ 和环丙基，所述 CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-C≡CH、-C(=O)CH₃ 和环丙基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和 R_{b7} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和 R_{b7} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自,



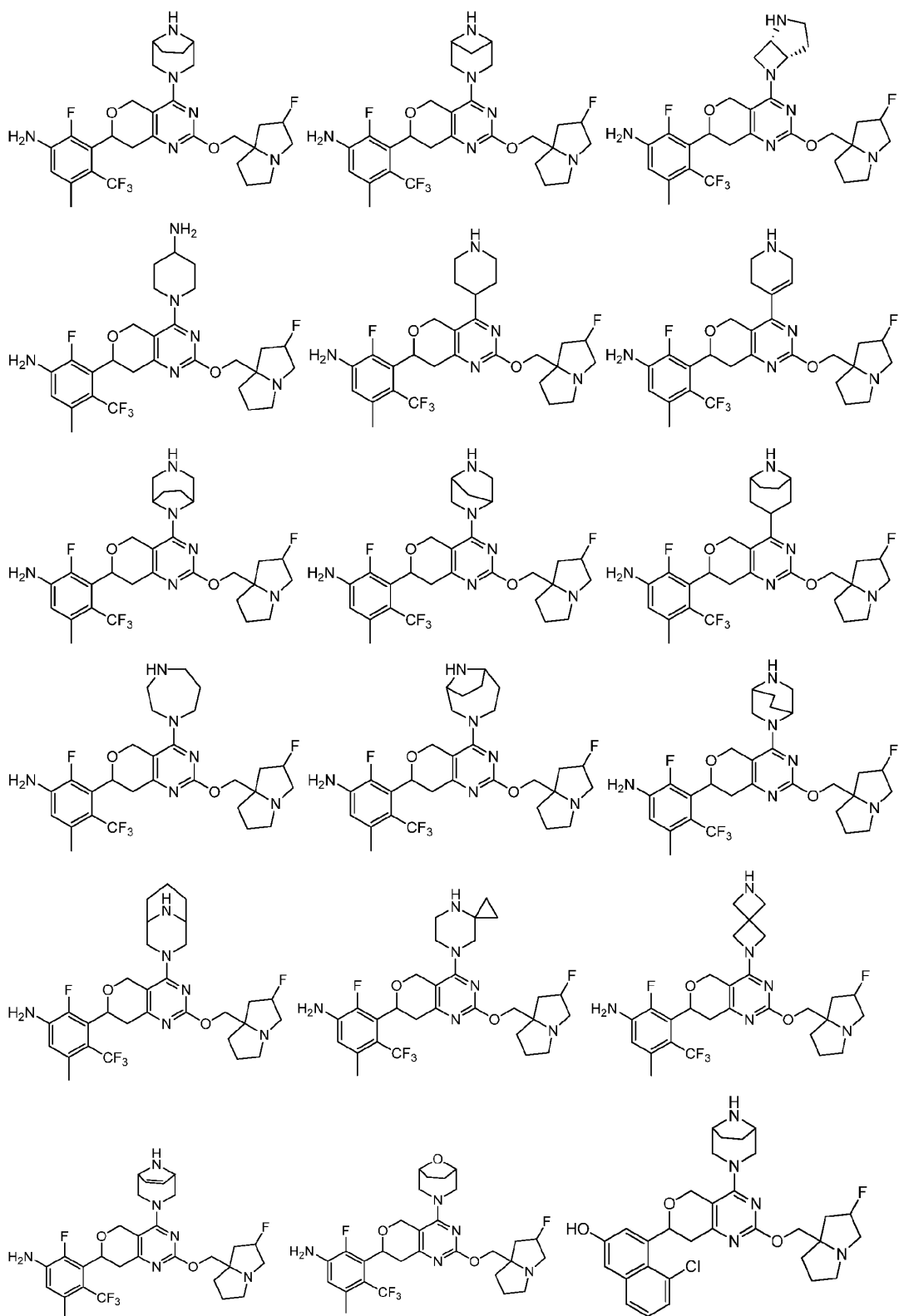
其中,

选自单键和双键;

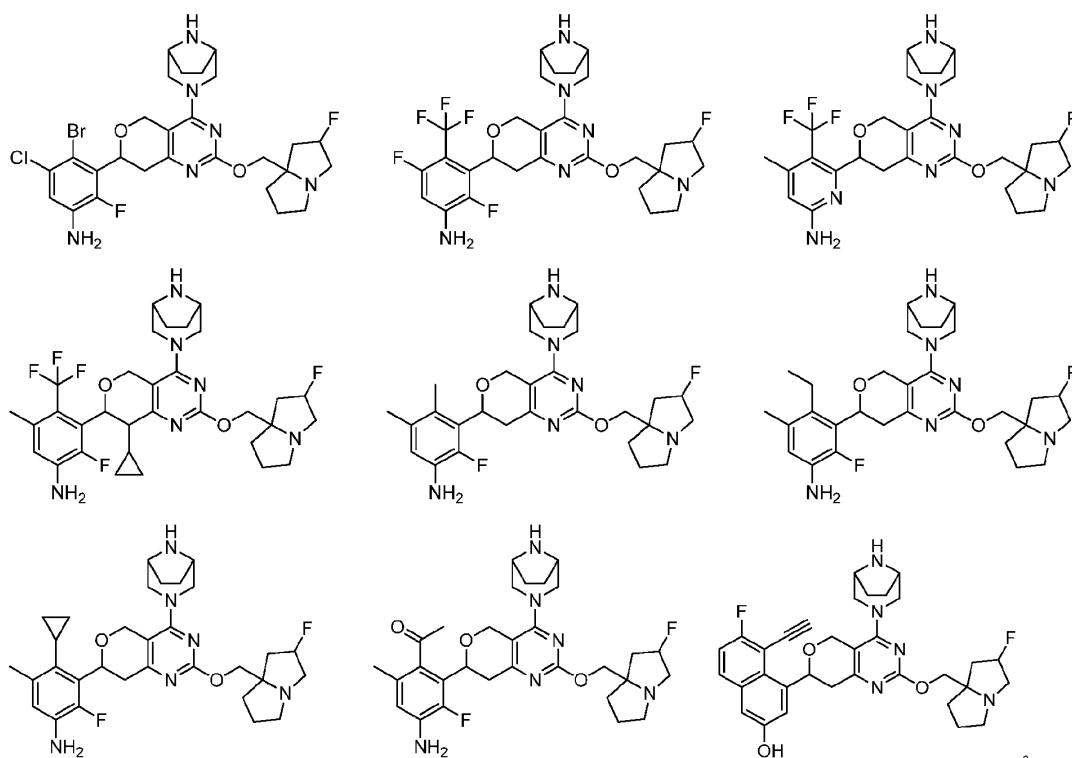
T_2 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 、 R_{b7} 、 R_{11} 和 R_{12} 如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

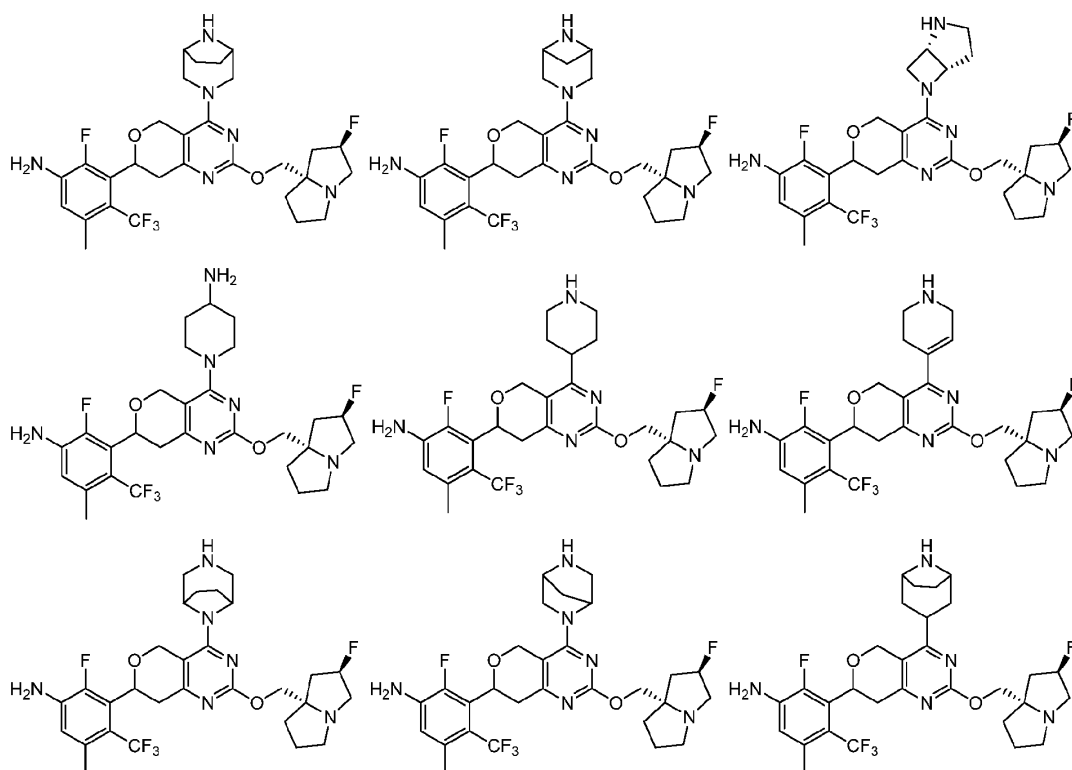
本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐,

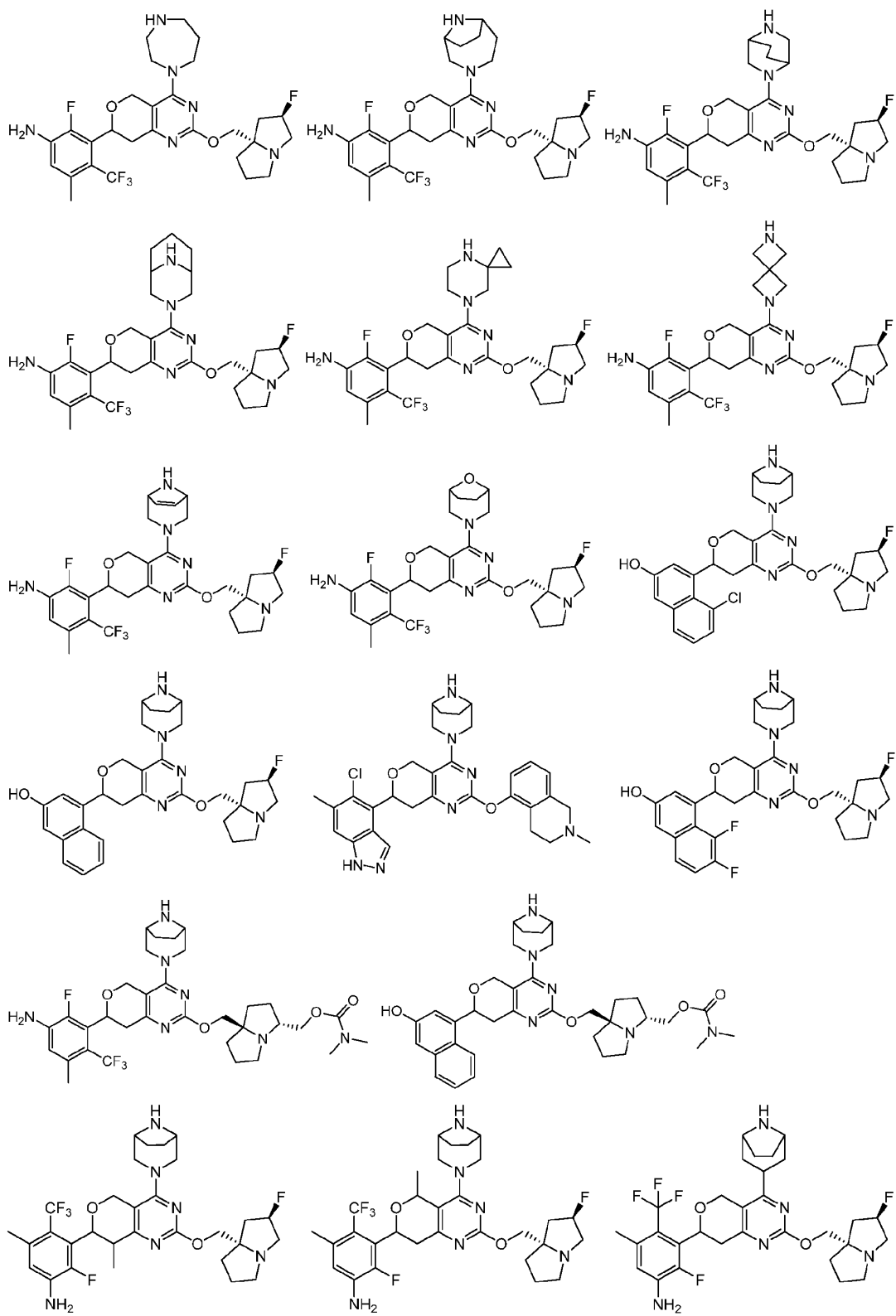


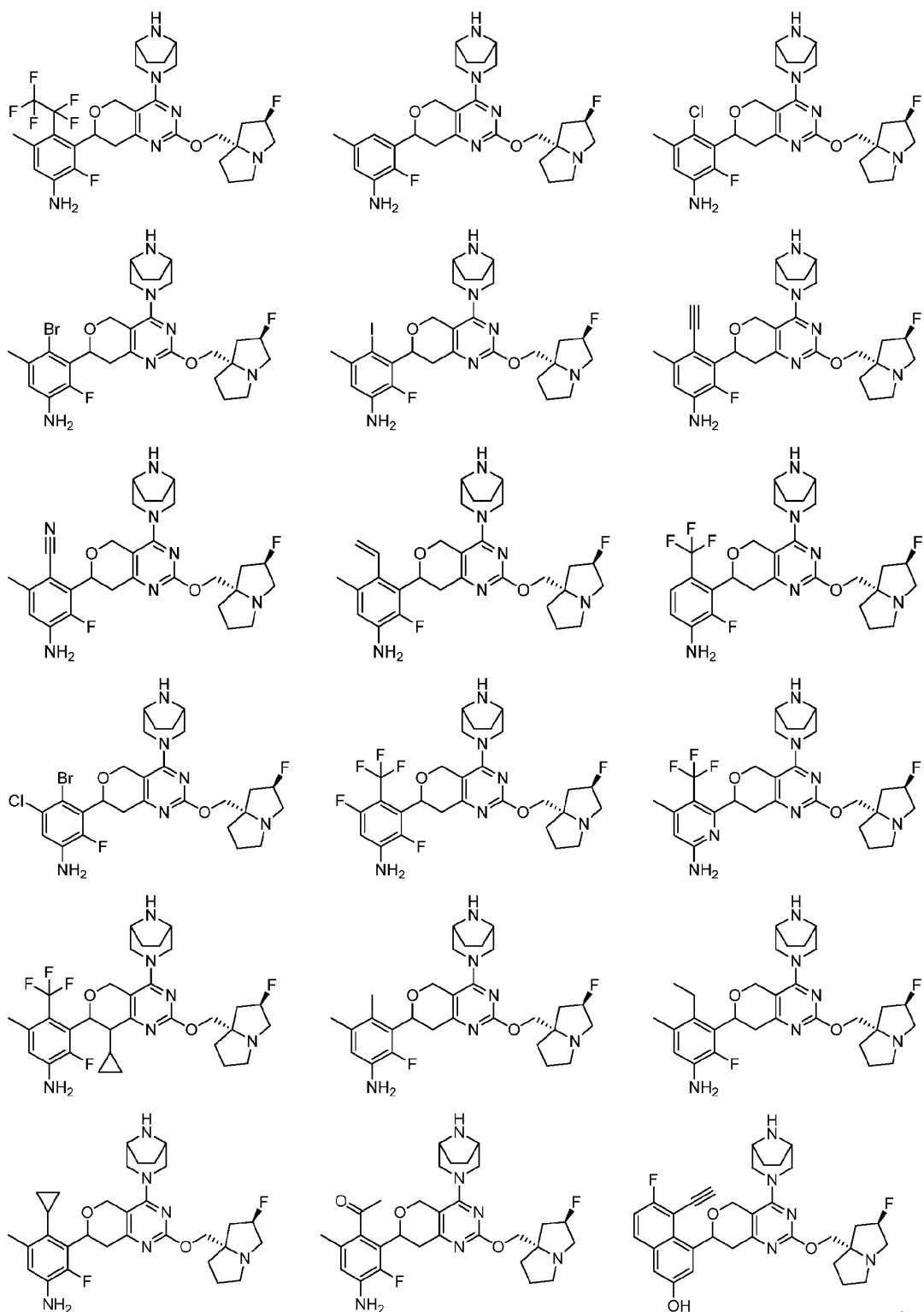




在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

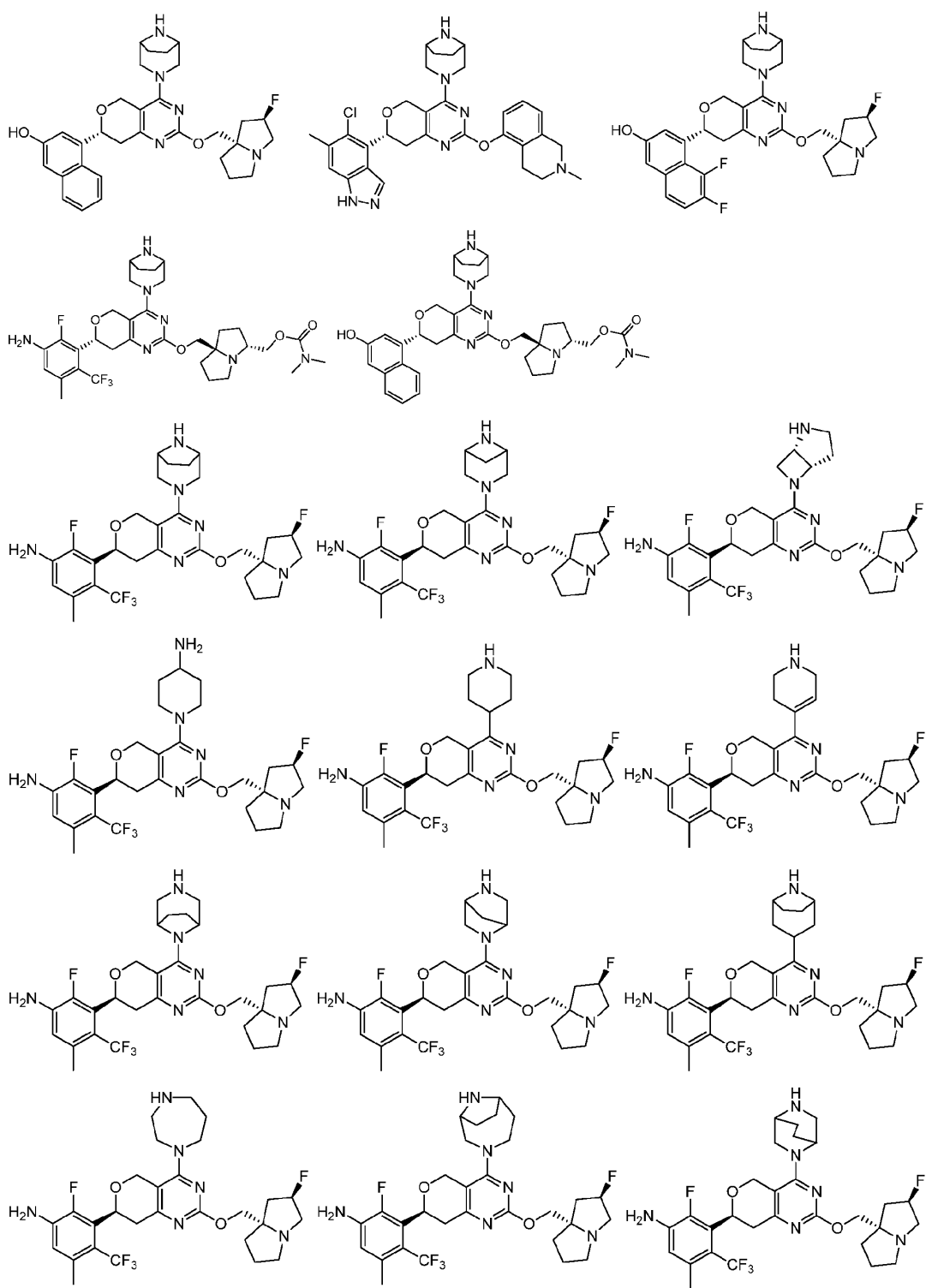




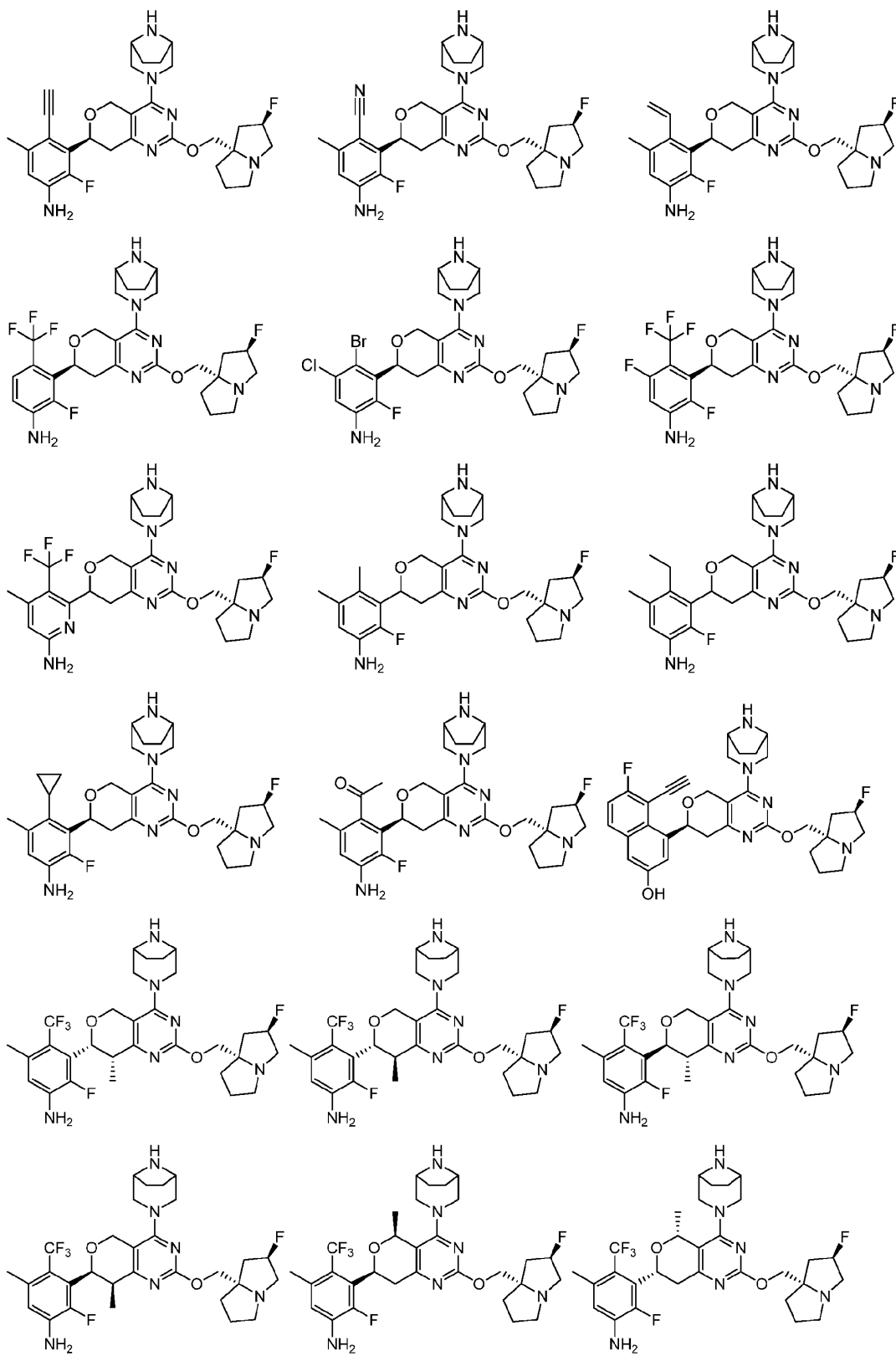


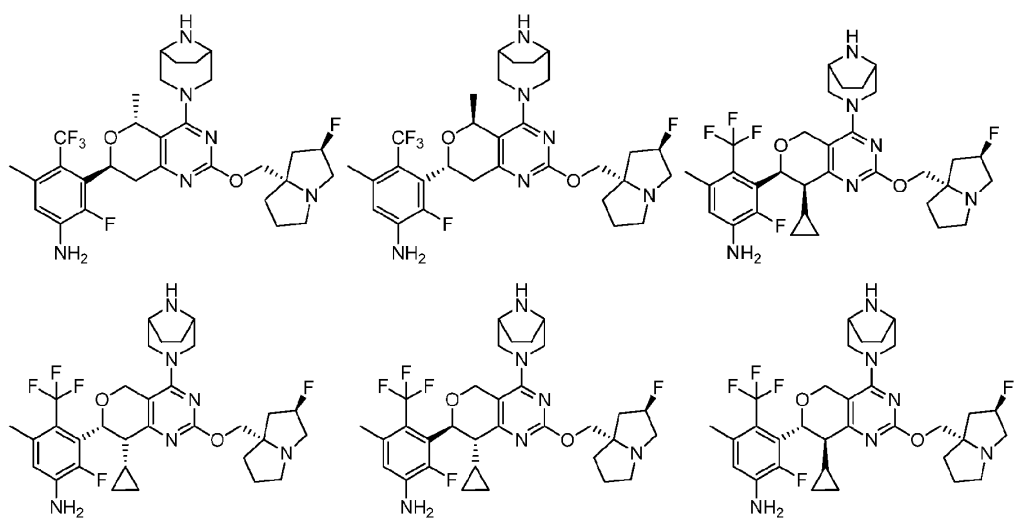
在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，











本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与 KRAS^{G12D} 突变相关疾病的药物中的应用。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与肿瘤相关疾病的药物中的应用。

技术效果

本发明化合物对 KRAS^{G12D} 突变的酶有良好的抑制作用，可有效抑制 p-ERK，对 KRAS^{G12D} 突变的细胞具有良好的细胞增殖抑制活性，可有效抑制体内肿瘤生长，且耐药性佳。本发明化合物具有中等到高等度的血浆结合率，有较好的药代动力学性质。

相关定义

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。

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、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”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接触的方式获得碱加成盐。药学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，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学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、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸

加成盐。

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

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

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。

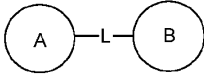
术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

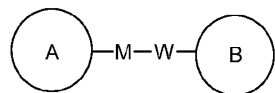
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

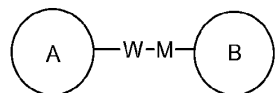
当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CRR})_0-$ ，表示该连接基团为单键。

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 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

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 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



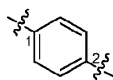
，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

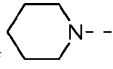
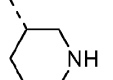
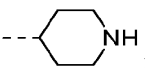
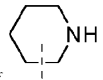
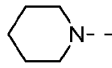


。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化

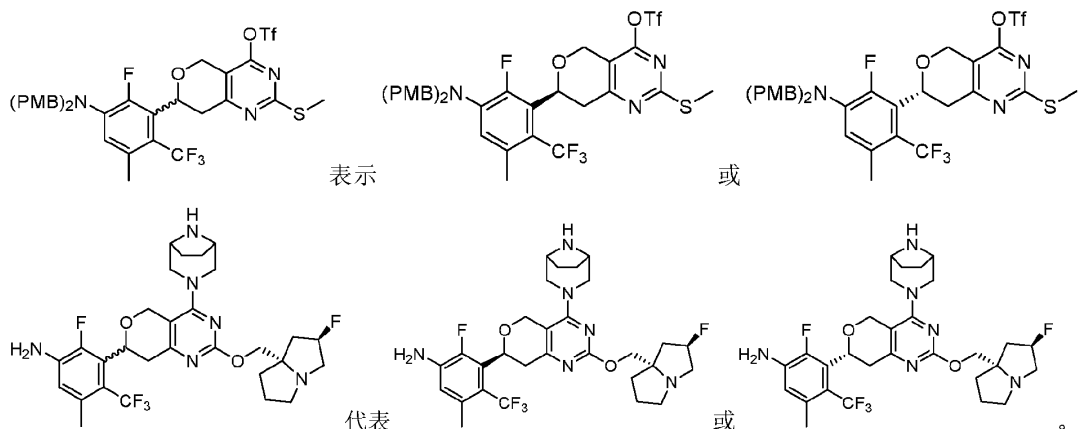
化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（/）、直形虚线键（---）、或波浪线（~）表示。例如-OCH₃中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

的两端与其他基团相连；中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；

表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括、、、这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是仍包括这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

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，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）或直形虚线键（），如



除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

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

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

除非另有规定，“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乙烯基、丙烯基等。

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

除非另有规定，术语“4-5 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 5 个环原子组成的饱和单环基团，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）。此外，就该“4-5 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 4-5 元杂环烷基包括 4 元和 5 元杂环烷基。4-5 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）或四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）等。

除非另有规定，“C₃₋₅ 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃₋₄ 和 C₄₋₅ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

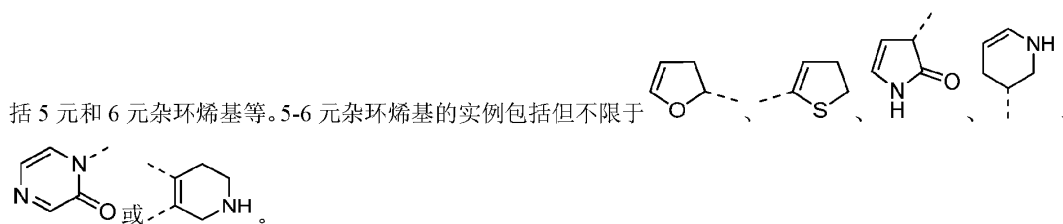
除非另有规定，本发明术语“C₆₋₁₀ 芳环”和“C₆₋₁₀ 芳基”可以互换使用，术语“C₆₋₁₀ 芳环”或“C₆₋₁₀ 芳基”表示由 6 至 10 个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团，它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价，C₆₋₁₀ 芳基包括 C₆₋₉、C₉、C₁₀ 和 C₆ 芳基等。C₆₋₁₀ 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基等）。

除非另有规定，本发明术语“5-10 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）。5-10 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 10 元、9 元、9-10 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。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、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-噻啉基和 5-噻啉基等)或噻啉基 (包括 3-噻啉基和 6-噻啉基等)。

除非另有规定, 术语“4-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 8 个环原子组成的饱和和环状基团, 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 元和 6 元杂环烷基等。4-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定, 术语“5-6 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 6 个环原子组成的部分不饱和的环状基团, 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, 此体系的任意环都是非芳香性的。此外, 就该“5-6 元杂环烯基”而言, 杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烯基包



括 5 元和 6 元杂环烯基等。5-6 元杂环烯基的实例包括但不限于

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、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构, 如果本发明涉及化合物的绝对构型, 则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法 (SXRD), 把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据, 光源为CuK α 辐射, 扫描方式: ϕ/ω 扫描, 收集相关数据后, 进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构, 便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: hr代表小时; LDA代表二异丙基氨基锂;

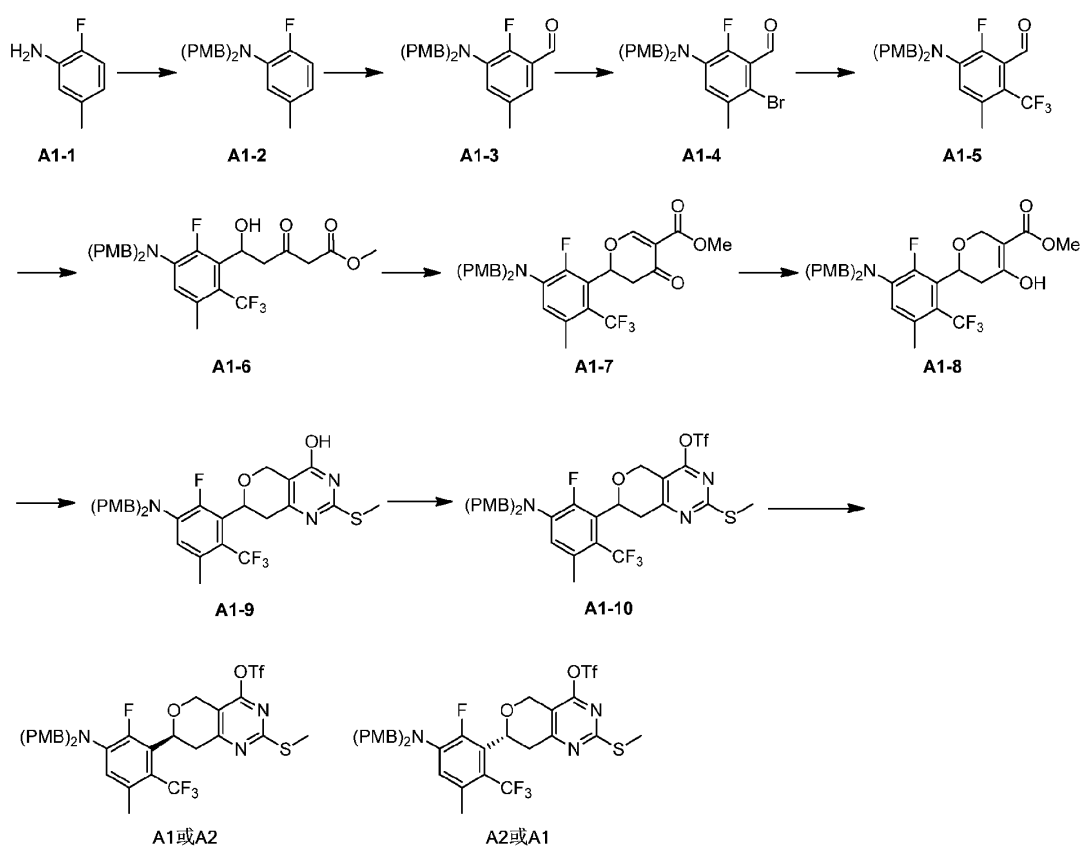
B₂Pin₂代表联硼酸频那醇酯；Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂代表[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物；DIPEA代表N,N-二异丙基乙胺；NBS代表N-溴代丁二酰亚胺；NIS代表N-碘代丁二酰亚胺；PdCl₂(PPh₃)₂代表双三苯基膦二氯化钯；CuI代表碘化亚铜；Et₃N代表三乙胺；K₄FeCN₆代表亚铁氰化钾；n-BuLi代表正丁基锂；PhNTf₂代表N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺；Pd(dppf)Cl₂代表[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯。

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

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式各种变化和改进行将是显而易见的。

参考例 1



步骤 1: 化合物 A1-2 的合成

在干燥的 2 L 三口瓶中，将氢化钠 (39.12 g, 978.08 mmol, 60%) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (510 mL) 中，反应体系为非均相灰色，降温至 0°C，氮气保护下滴加化合物 A1-1 (51 g, 407.53 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (200 mL) 溶液，继续在 0°C 反应 0.5 小时，加入对甲氧基氯苄 (140.41 g, 896.57 mmol, 122.10 mL)，缓慢升温至 20°C，并在氮气保护下继续搅拌 7.5 小时。将反应液缓慢加入到 200 mL 饱和氯化铵中，用甲基叔丁基醚 (200 mL * 2) 萃取，合并后的有机相用 200 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，

减压除去有机溶剂，所得粗品经硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯= 100:0~10:1）分离纯化，得到化合物 **A1-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.23 - 7.18 (m, 4H), 6.91 - 6.87(m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 4H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.19 (s, 3H)。MS *m/z*: 366.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 A1-3 的合成

将 2,2,6,6-四甲基哌啶 (31.31 g, 221.65 mmol, 37.63 mL) 加入到无水四氢呋喃 (300 mL) 中，降温至 -5°C，滴加正丁基锂 (2.5 M, 94.57 mL)，-5~0°C 反应 15 分钟，降温至 -60°C，加入化合物 **A1-2** (27 g, 73.88 mmol) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液，-60°C 反应 0.5 小时，快速加入 N,N-二甲基甲酰胺 (108.00 g, 1.48 mol, 113.69 mL)，反应液在 -60°C 继续搅拌 10 分钟。向反应液中加入 400 mL 饱和氯化铵，用甲基叔丁基醚 (200 mL * 2) 萃取，合并后的有机相用 200 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去有机溶剂，所得粗产物经混合溶剂（石油醚：甲基叔丁基醚=5:1, 70 mL）打浆 0.5 小时，过滤，滤饼干燥，滤液浓缩后经硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=100:0~10:1）分离纯化，合并滤饼和柱层析得到化合物 **A1-3**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.43 - 10.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 5H), 6.92 - 6.81 (m, 5H), 4.25 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.23 (s, 3H)。MS *m/z*: 394.2[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 A1-4 的合成

将化合物 **A1-3** (17.8 g, 45.24 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (170 mL) 中，加入溴代丁二酰亚胺 (8.05 g, 45.24 mmol)，反应液在 20°C 下继续搅拌 20 分钟。将反应液加入到 300 mL 的水中，用甲基叔丁基醚 (150 mL * 2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (100 mL * 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去有机溶剂，所得粗产物经混合溶剂（乙酸乙酯：甲基叔丁基醚=1:1, 50 mL）打浆 0.5 小时，过滤，将滤饼干燥，得到化合物 **A1-4**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。MS *m/z*: 472.1[M+H]⁺, 474.1[M+3H]⁺。

步骤 4: 化合物 A1-5 的合成

将化合物 **A1-4** (19.3 g, 40.86 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (190 mL) 中，反应液在氮气下加入碘化亚铜 (15.56 g, 81.72 mmol) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (39.25 g, 204.30 mmol, 25.99 mL)，反应液升温至 100°C 继续搅拌 1 小时。冷却，反应液经硅藻土过滤，滤液加入到 300 mL 的水中，用甲基叔丁基醚 (150 mL * 2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (200 mL * 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去有机溶剂，所得粗产物经硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=100:0~10:1）分离纯化，得到化合物 **A1-5**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.37 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 4H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.37 - 2.29 (m, 3H)。MS *m/z*: 484.0[M+Na]⁺。

步骤 5: 化合物 A1-6 的合成

将无水四氢呋喃 (50 mL) 和氢化钠 (1.17 g, 29.26 mmol, 60%) 加入到干燥的三口烧瓶中，降温至 0°C，氮气保护下滴加乙酰乙酸甲酯 (3.40 g, 29.26 mmol, 3.15 mL)，反应液在 0°C 下继续搅拌 0.5 小时，滴加正丁基锂 (2.5 M, 11.70 mL)，反应液在该条件下继续搅拌 0.5 小时，降温至 -60°C，滴加化合物 **A1-5** (4.5 g, 9.75 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液，反应液在 -60°C 继续搅拌 0.5 小时。向反应液中加入 100 mL 饱和氯化铵溶液，用乙酸乙酯 30 mL 的萃取，有机相用 80 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去有机溶剂，所得粗品经硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=100:0~3:1）分离纯化，得到化合物 **A1-6**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.18 - 7.15 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.72 - 5.57

(m, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.81(s, 6H), 3.76(s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H)。MS m/z : 578.1[M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 A1-7 的合成

将化合物 A1-6 (3 g, 5.19 mmol) 加入到无水二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (742.74 mg, 6.23 mmol, 828.02 μ L), 反应液在 20°C 搅拌 16 小时。加入三氟化硼乙醚 (884.66 mg, 6.23 mmol, 769.27 μ L), 在 20°C 下继续搅拌 1 小时。将反应液加入到 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 分液, 水相用 20 mL 二氯甲烷萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0:3:1) 分离纯化, 得到化合物 A1-7。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 6.91 - 6.81 (m, 4H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 3.2, 14.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.8(s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 3H)。MS m/z : 588.2[M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 A1-8 的合成

将化合物 A1-7 (2.1 g, 3.57 mmol) 加入到无水四氢呋喃 (21 mL) 中, 降温至 -60°C, 氮气保护下, 加入三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 4.29 mL), 反应液在 -60°C 继续搅拌 0.5 小时。将反应液加入到 30 mL 的饱和氯化铵中, 分液, 乙酸乙酯 (30 mL * 2) 萃取, 合并后的有机相用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0:3:1) 分离纯化, 得到化合物 A1-8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.167 - 7.14(m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 5H), 3.85 - 3.73 (m, 10H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 3H)。MS m/z : 590.1[M+H]⁺。

步骤 8: 化合物 A1-9 的合成

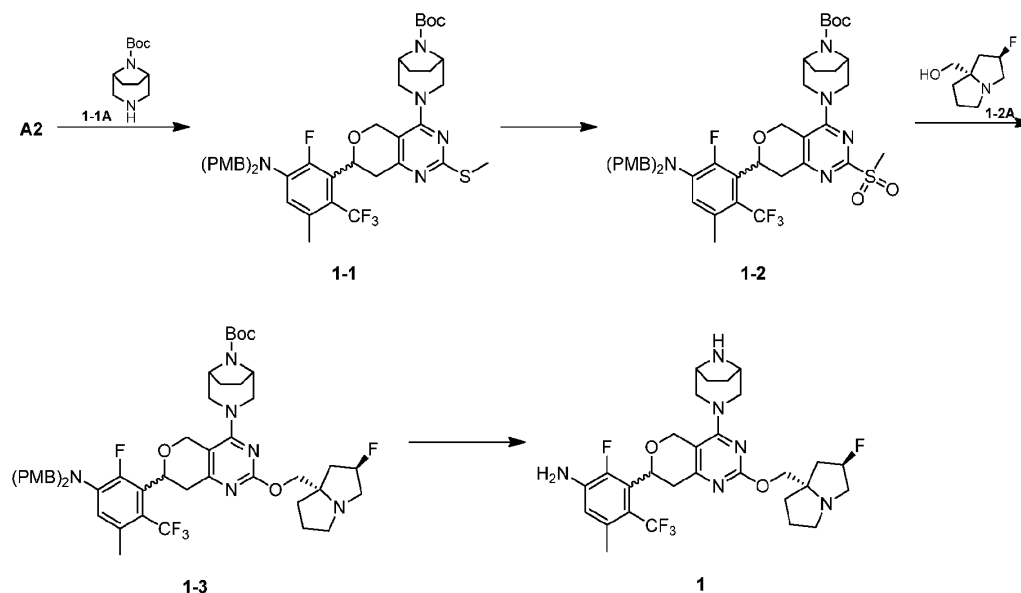
将化合物 A1-8 (1.27 g, 2.15 mmol) 加入到乙醇 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (3.62 g, 43.08 mmol, 1.68 mL) 和甲基异硫脲硫酸盐 (4.05 g, 21.54 mmol), 反应液在 50°C 条件下继续搅拌 4 小时。将反应液加入到 40 mL 水中, 用乙酸乙酯 (20 mL * 2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水 (20 mL * 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0:1:1) 分离纯化, 得到化合物 A1-9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.22 - 7.14 (m, 4H), 6.91 - 6.82 (m, 4H), 6.65 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 4H), 3.88 - 3.74 (m, 6H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 3H)。MS m/z : 630.2[M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 A1 和 A2 的合成

将化合物 A1-9 (51 g, 81.00 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (31.40 g, 242.99 mmol, 42.32 mL), 降温至 0~10°C, 将三氟甲磺酸酐 (34.28 g, 121.49 mmol, 20.05 mL) 缓慢加入到反应液中, 在此温度下反应 15 分钟。反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (400 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (50 mL * 2) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经混合溶剂 (石油醚: 甲基叔丁基醚=20:1, 100 mL) 打浆, 过滤, 滤饼干燥, 得到 A1-10。取 20 g A1-10 经超临界液相色谱 (SFC) 分离纯化 (柱子: DAICEL CHIRALPAK IG(250mm*50mm, 10 μ m); 流动相: A (CO₂) 和 B (0.1% NH₃·H₂O EtOH); 梯度: EtOH%: 11%-11%, 8min)。得到 A1 (柱子: Chiralpak IG-3, 3 μ m, 0.46 cm id $\times$ 5cm L; 流动相: A (CO₂) 和 B (EtOH, 含 0.1% 异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波

长: 220nm; 压力: 1800psi, Rt=0.924 min, MS: m/z (ESI): 762.0 $[M+H]^+$, 旋光: $[\alpha]_D^{20}=16.82$, 浓度: 0.1682 g/100 mL。)和 **A2** (柱子: Chiralpak IG-3, 3 μm , 0.46 cm id $\times$ 5cm L; 流动相: A (CO₂) 和 B (EtOH, 含 0.1% 异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi, Rt=1.073min, 手性纯度: 99.99%, MS: m/z (ESI): 762.0 $[M+H]^+$, 旋光: $[\alpha]_D^{20}=-18.41$, 浓度: 0.3476 g/100 mL)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 - 7.14 (m, 4 H), 6.73 - 6.82 (m, 4 H), 6.57(d, $J=8.4, 1$ H) 5.08 (d, $J=9.6, 1$ H), 4.92 (d, $J=15.6, 1$ H), 4.67 (d, $J=15.6, 1$ H), 4.24 (q, $J=10, 4$ H), 3.719 (s, 6 H) 3.42 - 3.59 (m, 1 H), 2.87 - 3.04 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.19 - 2.35 (m, 3 H)。

实施例 1



步骤 1: 中间体 1-1 的制备

将化合物 **A2** (80 mg, 105.02 μmol) 和化合物 **1-A1** (26.75 mg, 126.03 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μL), 反应液升温至 100°C 下继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 分离纯化, 得到化合物 **1-1**。MS m/z = 824.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 中间体 1-2 的制备

将化合物 **1-1** (70 mg, 84.96 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (34.50 mg, 169.92 μmol , 85% 含量), 反应液在 20°C 下继续搅拌 3 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **1-2**。MS m/z = 856.2 $[M+H]^+$ 。

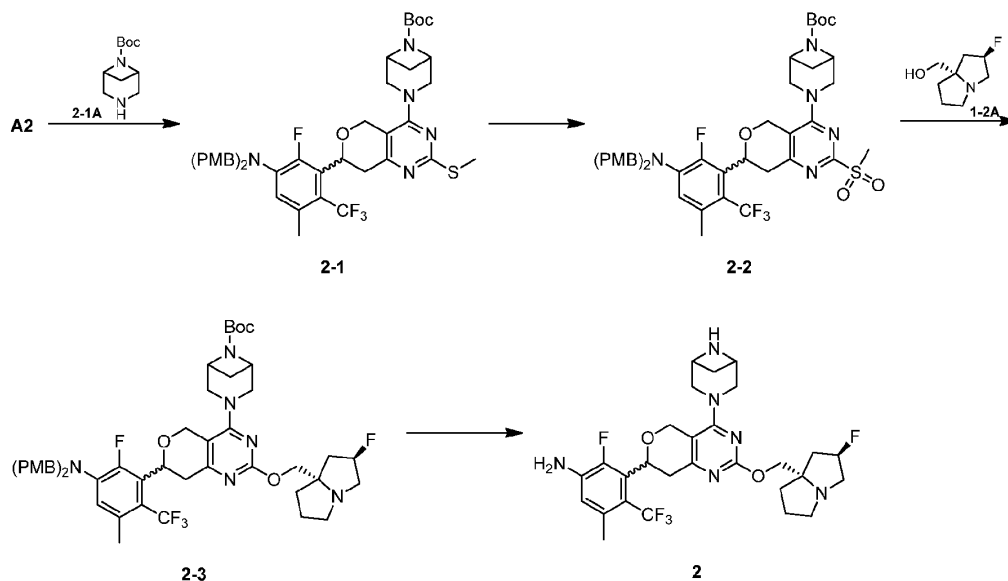
步骤 3: 中间体 1-3 的制备

冰水浴条件下, 将化合物 **1-2A** (12.09 mg, 75.94 μmol) 溶于无水甲苯 (1 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (7.30 mg, 75.94 μmol), 反应液继续搅拌 30 分钟, 加入化合物 **1-2** (50 mg, 58.42 μmol) 的甲苯 (1 mL) 溶液, 反应液在冰水浴下继续搅拌 2 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **1-3**。MS m/z = 935.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 1 的盐酸盐制备

将化合物 1-3 (40 mg, 42.78 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 反应液在 20°C 下继续搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; (乙腈)%: 15%-45%, 9 分钟) 分离纯化, 得到化合物 1 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 6.86 - 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.66 - 5.53 (m, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.12 - 3.82 (m, 5H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.80 - 2.47 (m, 7H), 2.44 - 1.98 (m, 10H). MS m/z = 595.6 [M+H]⁺.

实施例 2



步骤 1: 中间体 2-1 的制备

将化合物 A2 (80 mg, 105.02 μmol) 和化合物 2-A1 (27.07 mg, 136.53 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.2 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (33.93 mg, 262.56 μmol , 45.73 μL), 反应液升温至 100°C 下继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 分离纯化, 得到化合物 2-1。MS m/z = 810.1 [M+H]⁺.

步骤 2: 中间体 2-2 的制备

将化合物 2-1 (73 mg, 90.13 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (36.60 mg, 180.27 μmol , 85% 含量), 反应液在 20°C 下继续搅拌 15 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 得到化合物 2-2。MS m/z = 842.0 [M+H]⁺.

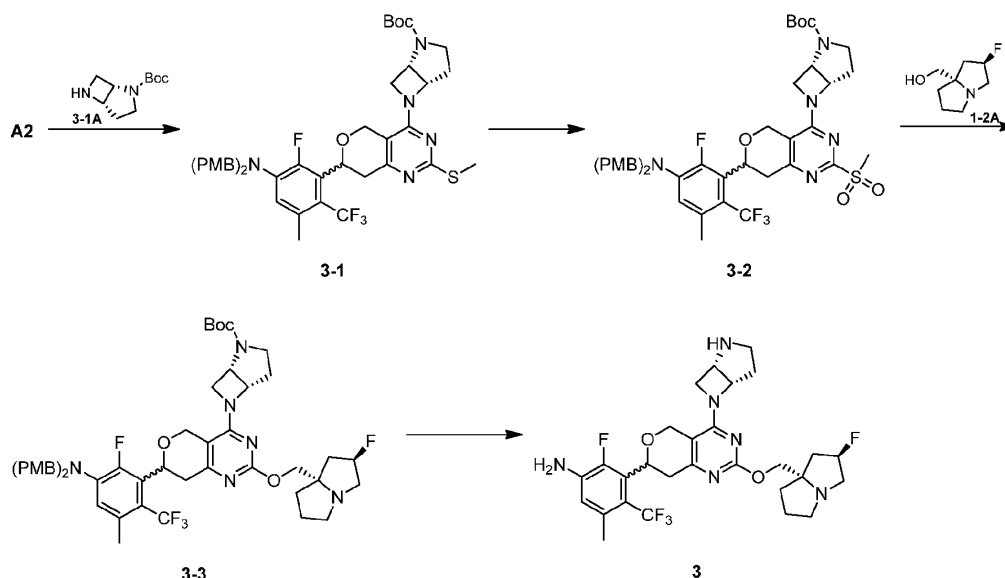
步骤 3: 中间体 2-3 的制备

15°C 条件下, 将化合物 1-2A (20.80 mg, 130.66 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (12.56 mg, 130.66 μmol), 反应液继续搅拌 30 分钟, 加入化合物 2-2 (55 mg, 65.33 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分离纯化, 得到化合物 2-3。MS m/z = 921.4 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 2 的盐酸盐制备

将化合物 **2-3** (42 mg, 45.60 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (0.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.25 mL), 反应液在 15°C 下继续搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]:[乙腈]%; 12%-42%, 9 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **2** 的盐酸盐。MS m/z = 581.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3



步骤 1: 中间体 **3-1** 的制备

将化合物 **A2** (80 mg, 105.02 μmol) 和化合物 **3-1A** (24.99 mg, 126.03 μmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (1.2 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μL), 反应液升温至 100°C 下继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 分离纯化, 得到化合物 **3-1**。MS m/z = 810.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **3-2** 的制备

将化合物 **3-1** (67 mg, 82.73 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (33.59 mg, 165.45 μmol , 85% 含量), 反应液在 20°C 下继续搅拌 5 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 得到化合物 **3-2**。MS m/z = 842.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 中间体 **3-3** 的制备

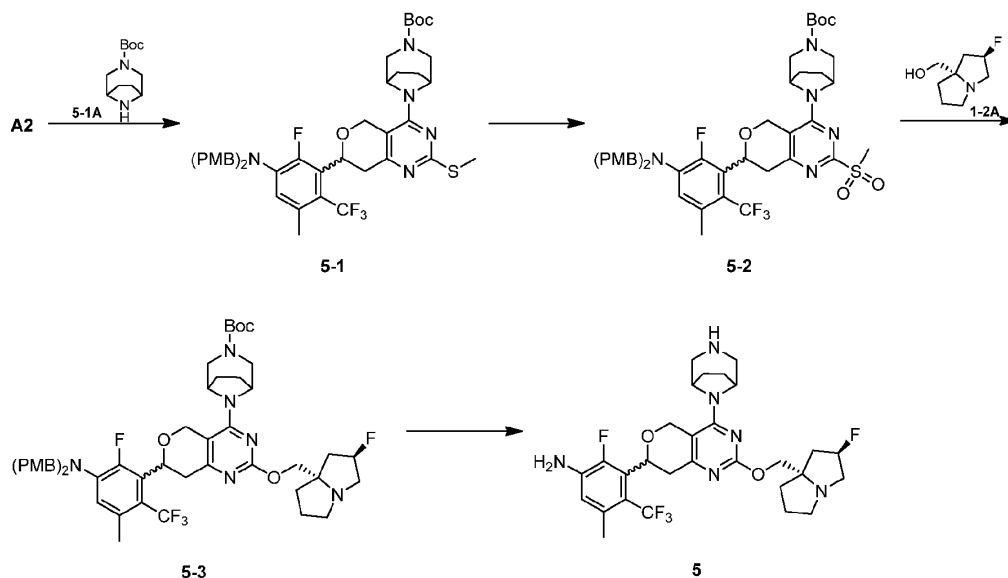
15°C 条件下, 将化合物 **1-2A** (15.13 mg, 95.02 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (9.13 mg, 95.02 μmol), 反应液继续搅拌 30 分钟, 加入化合物 **3-2** (40 mg, 47.51 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **3-3**。MS m/z = 921.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **3** 的盐酸盐制备

将化合物 **3-3** (20 mg, 21.72 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (0.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.25 mL), 反应液在 15°C 下继续搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex Synergi

C18 150*30mm*4 μ m;流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 12%-42%, 9 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **3** 的盐酸盐。MS m/z =581.6 $[M+H]^+$ 。

实施例 5



步骤 1: 中间体 5-1 的制备

将化合物 **A2** (80 mg, 105.02 μ mol) 和化合物 **5-1A** (22.30 mg, 105.02 μ mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (40.72 mg, 315.07 μ mol, 54.88 μ L), 反应液升温至 100°C 下继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 分离纯化, 得到化合物 **5-1**。MS m/z =824.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 中间体 5-2 的制备

将化合物 **5-1** (60 mg, 72.82 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (29.57 mg, 145.64 μ mol, 85% 含量), 反应液在 20°C 下继续搅拌 16 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 得到化合物 **5-2**。MS m/z =856.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 中间体 5-3 的制备

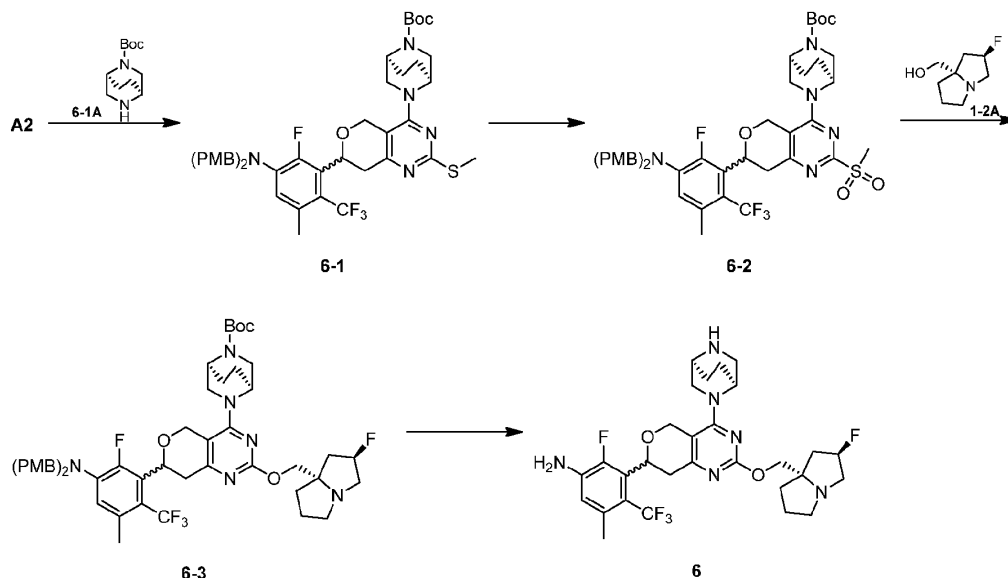
将化合物 **1-2A** (12.09 mg, 75.94 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (7.30 mg, 75.94 μ mol), 反应液在 20°C 继续搅拌 30 分钟, 加入化合物 **5-2** (50 mg, 58.42 μ mol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **5-3**。MS m/z =935.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 5 的盐酸盐制备

将化合物 **5-3** (22 mg, 23.53 μ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1.4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.7 mL), 反应液在 20°C 下继续搅拌 1 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μ m;流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 20%-50%, 9 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **5** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 6.86 - 6.84 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 4H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.53 - 3.38

(m, 5H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 10H). MS m/z: 595.1 [M+H]⁺.

实施例 6



步骤 1: 中间体 6-1 的制备

将化合物 A2 (80 mg, 105.02 μmol) 和化合物 6-1A (22.30 mg, 105.02 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (40.72 mg, 315.07 μmol, 54.88 μL), 反应液升温至 100°C 下继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 分离纯化, 得到化合物 6-1。MS m/z = 824.5 [M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 6-2 的制备

将化合物 6-1 (70 mg, 84.96 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (34.50 mg, 169.92 μmol, 85% 含量), 反应液在 15°C 下继续搅拌 6 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 得到化合物 6-2。MS m/z = 856.4 [M+H]⁺。

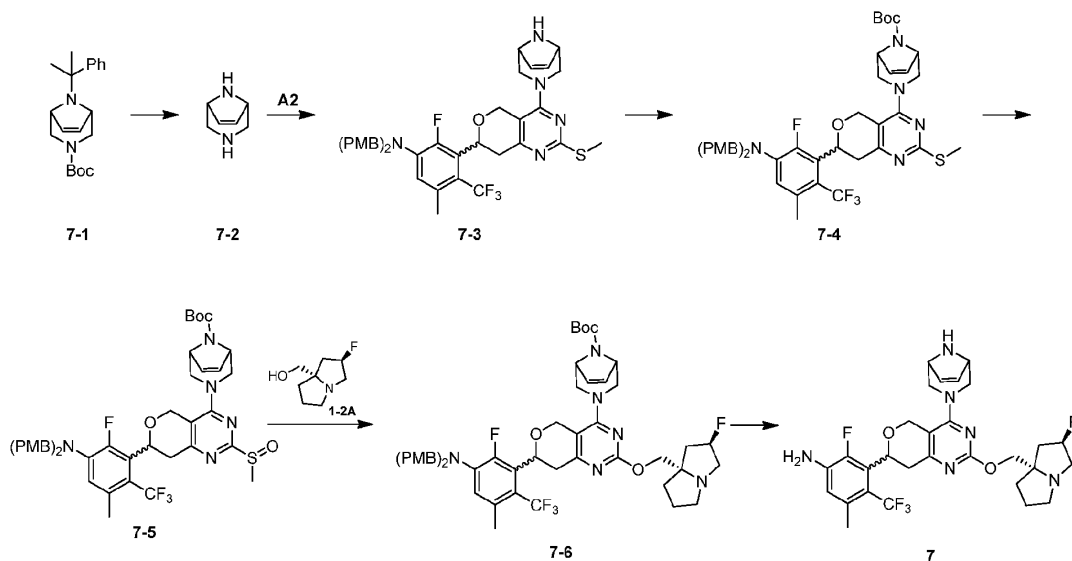
步骤 3: 中间体 6-3 的制备

将化合物 1-2A (12.09 mg, 75.94 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (7.30 mg, 75.94 μmol), 反应液在 15°C 继续搅拌 30 分钟, 加入化合物 6-2 (50 mg, 58.42 μmol) 的无水四氢呋喃 (0.2 mL) 溶液, 反应液在该温度下继续搅拌 1.5 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 得到化合物 6-3。MS m/z = 935.6 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 6 的盐酸盐制备

将化合物 6-3 (36 mg, 38.50 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (1.0 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 反应液在 15°C 下继续搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4μm; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]:(乙腈)%; 15%-45%, 9 分钟) 分离纯化, 得到化合物 6 的盐酸盐。MS m/z: 595.6 [M+H]⁺。

实施例 7



步骤 1: 中间体 7-2 的制备

在 20℃ 下, 将化合物 7-1 (160 mg, 487.14 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 反应液在该温度下继续搅拌 18 小时。减压除去有机溶剂, 得到粗产物 7-2, 该化合物不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 2: 中间体 7-3 的制备

将化合物 A2 (350.00 mg, 459.48 μmol) 和化合物 7-2 (50.62 mg, 459.48 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (178.15 mg, 1.38 mmol, 240.10 μL), 反应液升温至 100℃ 继续搅拌 1 小时。冷却, 得到化合物 7-3 的溶液, 该溶液不经进一步纯化直接用于下一步反应。MS m/z: 722.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 中间体 7-4 的制备

在 20℃ 下, 将步骤 2 所得中间体 7-3 溶液溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (177.26 mg, 1.37 mmol, 238.90 μL) 和二碳酸二叔丁酯 (149.67 mg, 685.78 μmol , 157.55 μL), 反应液在该温度下继续搅拌 18 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~15%) 分离纯化, 得到化合物 7-4。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.17 - 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 6.86 - 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 6.64 - 6.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 2H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 4H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.81 (s, 6H), 3.35 - 2.81 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。MS m/z: 822.3 [M+H]⁺。

步骤 4: 中间体 7-5 的制备

在 20℃ 下, 将化合物 7-4 (50.06 mg, 60.91 μmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入单过氧硫酸氢钾 (37.44 mg, 60.91 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 分离纯化, 得到化合物 7-5。MS m/z: 838.3 [M+H]⁺。

步骤 5: 中间体 7-6 的制备

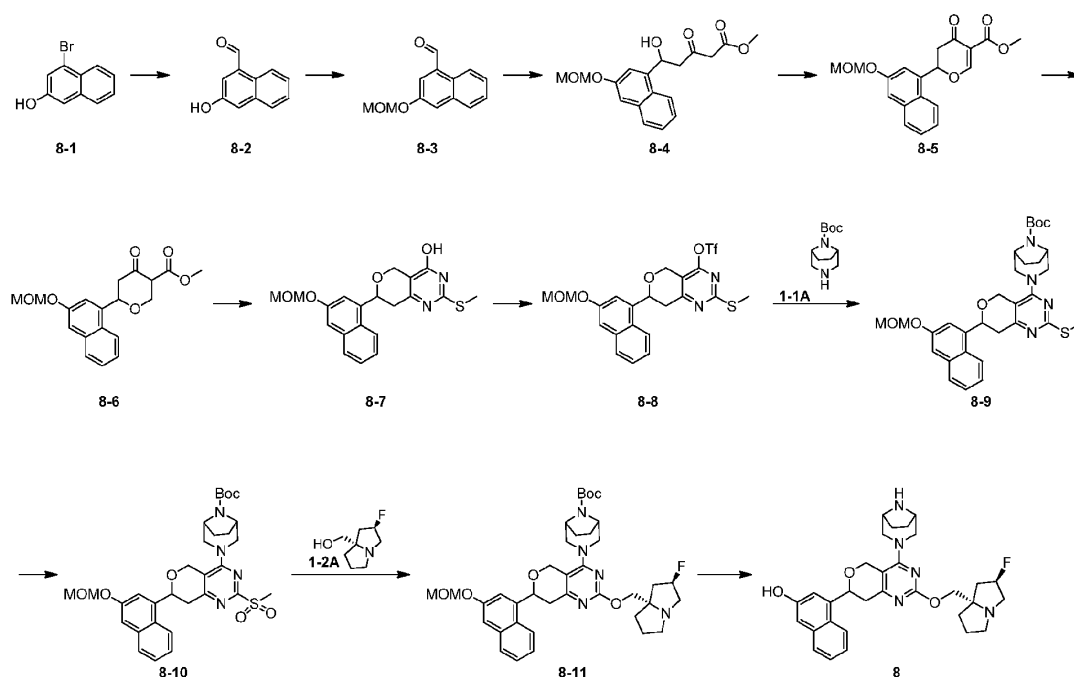
在 20℃ 下, 将化合物 1-2A (7.42 mg, 46.60 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (4.48 mg, 46.60 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 30 分钟, 加入化合物 7-5 (30.04 mg, 35.85 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲

醇=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **7-6**。MS m/z =933.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 化合物 **7** 的盐酸盐制备

在 20℃ 下, 将化合物 **7-6** (25 mg, 26.79 μ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1.0 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Xtimate C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%, 10 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **7** 的盐酸盐。MS m/z : 593.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 8



步骤 1: 中间体 **8-2** 的制备

冰水浴条件下, 将氢氧化钠 (2.33 g, 58.28 mmol, 60%含量) 悬浮于无水四氢呋喃 (120 mL) 中, 加入化合物 **8-1** (10 g, 44.83 mmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时, 然后冷却到 -78℃, 滴加正丁基锂 (2.5 M, 30.48 mL), 反应液搅拌 1 小时, 最后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (16.38 g, 224.15 mmol, 17.25 mL), 所得反应液搅拌 0.5 小时。用 2 M 盐酸水溶液 (10 mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~30%) 分离纯化, 得到化合物 **8-2**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 10.42 (s, 1H), 9.10 – 9.06 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.45 (m, 1H), 5.64 (brs, 1H)。

步骤 2: 中间体 **8-3** 的制备

冰水浴条件下, 将化合物 **8-2** (3.0 g, 17.42 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (6.76 g, 52.27 mmol, 9.10 mL) 和氯甲醚 (2.10 g, 26.14 mmol, 1.99 mL), 所得反应液继续搅拌 2 小时。减压除去有机溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯 (100 mL) 中, 用水 (10 mL*3) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~10%) 分离纯化, 得到化合物 **8-3**。

3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.40 (s, 1H), 9.14 - 9.11 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.55 (s, 3H)。

步骤 3: 中间体 8-4 的制备

氮气保护下, 将氢化钠 (414.37 mg, 10.36 mmol, 60%含量) 悬浮于无水四氢呋喃 (8 mL) 中, 混合液冷却到 0°C, 滴加乙酰乙酸甲酯 (1.20 g, 10.36 mmol, 1.11 mL), 反应液继续搅拌 30 分钟, 滴加正丁基锂 (2.5 M, 4.14 mL), 继续搅拌反应 30 分钟, 将反应液冷却到 -78°C, 滴加化合物 8-3 (1.12 g, 5.18 mmol) 的无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。将反应液用水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (80 mL *3) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~75%) 分离纯化, 得到化合物 8-4。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 5.98 - 5.95 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 3H)。 MS m/z: 350.2 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

步骤 4: 中间体 8-5 的制备

在 18°C 下, 将化合物 8-4 (2.43 g, 7.31 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (871.27 mg, 7.31 mmol, 971.31 μL), 反应液在该温度下继续搅拌 2 小时。然后将反应液冷却到 0°C, 加入三氟化硼乙醚 (1.04 g, 7.31 mmol, 902.37 μL), 反应液继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗品加入乙酸乙酯 (100 mL), 用水 (20 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 分离纯化, 得到化合物 8-5。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H)。 MS m/z: 343.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 中间体 8-6 的制备

氮气保护下, 将化合物 8-5 (1.42 g, 4.15 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 反应液冷却到 -78°C, 滴加三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 4.15 mL), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。将反应液用水 (1 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (80 mL) 稀释, 有机相用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~15%) 分离纯化, 得到化合物 8-6。 MS m/z: 367.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

步骤 6: 中间体 8-7 的制备

氮气保护下, 将化合物 8-6 (1.14 g, 3.31 mmol) 和 2-甲基硫脲 (1.87 g, 9.93 mmol) 加入到乙醇 (20 mL) 中, 加入碳酸钠 (1.05 g, 9.93 mmol), 反应液升温至 60°C 继续搅拌 15 小时。减压除去有机溶剂, 残留物中加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL), 用 6M 盐酸水溶液调节 pH 至 5-6, 分液, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 减压除去有机溶剂, 得到粗品化合物 8-7, 该化合物不经进一步纯化直接用于下一步反应。 MS m/z: 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7: 中间体 8-8 的制备

在 16°C 下, 将化合物 8-7 (1.34 g, 3.49 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.35 g, 10.47 mmol, 1.82 μL) 和 N-苯基双三氟甲烷磺酸亚胺 (1.87 g, 5.24 mmol), 反应液在该温度下继续搅拌 3 小时。反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水 (20 mL *2) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~10%)

分离纯化, 得到化合物 **8-8**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). MS m/z: 517.0 [M+H]⁺。

步骤 8: 中间体 **8-9** 的制备

将化合物 **8-8** (300 mg, 580.82 μmol) 和化合物 **1-1A** (160.29 mg, 755.07 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (225.20 mg, 1.74 mmol, 303.51 μL), 反应液升温至 100°C 继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 分离纯化, 得到化合物 **8-9**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.78 - 4.75 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.97 - 3.78 (m, 1H), 3.58 - 3.30 (m, 6H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.78 - 1.46 (m, 13H). MS m/z: 579.8 [M+H]⁺。

步骤 9: 中间体 **8-10** 的制备

在 15°C 下, 将化合物 **8-9** (270 mg, 466.55 μmol) 溶于二氯甲烷 (2.5 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (189.44 mg, 933.09 μmol, 85% 含量), 反应液在该温度下继续搅拌 18 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~60%) 分离纯化, 得到化合物 **8-10**。MS m/z = 611.2 [M+H]⁺。

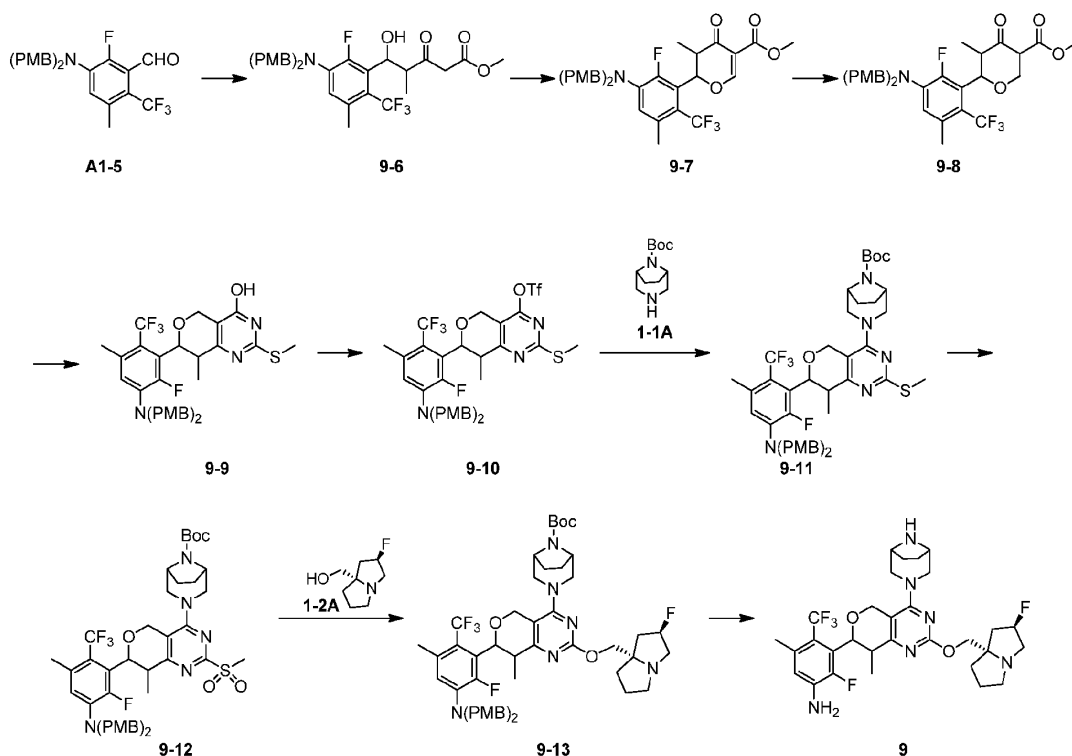
步骤 10: 中间体 **8-11** 的制备

在 15°C 下, 将化合物 **1-2A** (125.13 mg, 785.96 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (75.53 mg, 785.96 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时, 加入化合物 **8-10** (240 mg, 392.98 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 0.5 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=0~4%) 分离纯化, 得到化合物 **8-11**。MS m/z = 690.3 [M+H]⁺。

步骤 11: 化合物 **8** 的盐酸盐制备

在 18°C 下, 将化合物 **8-11** (53 mg, 76.83 μmol) 溶于氯化氢的二氧六环溶液中 (2 mL, 4 M), 反应液在该温度下继续搅拌 30 分钟。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4μm; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; (乙腈)%: 9%-39%, 9 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **8** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ: 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 5.95 - 5.47 (m, 2H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 4H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.87 - 3.68 (m, 6H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 2.60 - 2.37 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 4H), 1.88 - 1.85 (m, 1H). MS m/z = 546.3 [M+H]⁺。

实施例 9



步骤 1: 中间体 9-6 的制备

氮气保护下, 将氢化钠 (346.70 mg, 8.67 mmol, 60%含量) 悬浮于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 混合液冷却到 0℃, 滴加丙酰乙酸甲酯 (1.13 g, 8.67 mmol, 1.07 mL), 反应液继续搅拌 30 分钟, 滴加正丁基锂 (2.5 M, 3.47 mL), 继续搅拌反应 30 分钟, 将反应液冷却到 -78℃, 滴加化合物 A1-5 (2.0 g, 4.33 mmol) 的无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 反应液在该温度下继续搅拌 1.5 小时。将反应液用 0.5 M 盐酸水溶液 (20 mL) 淬灭, 分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL * 2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 分离纯化, 得到化合物 9-6。MS m/z: 614.5 [M+Na]⁺。

步骤 2: 中间体 9-7 的制备

在 20℃ 下, 将化合物 9-6 (2.0 g, 3.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (1.21 g, 10.14 mmol, 1.35 mL), 反应液在该温度下继续搅拌 18 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 分离纯化, 得到化合物 9-7。MS m/z: 602.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 中间体 9-8 的制备

氮气保护下, 将化合物 9-7 (750 mg, 1.25 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 反应液冷却到 -78℃, 滴加三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 1.25 mL), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。将反应液用 0.5 M 盐酸水溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~20%) 分离纯化, 得到化合物 9-8。MS m/z: 604.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 中间体 9-9 的制备

氮气保护下, 将化合物 **9-8** (750 mg, 1.24 mmol) 和 2-甲基硫脲 (701.63 mg, 3.73 mmol) 加入到乙醇 (10 mL) 中, 加入碳酸钠 (263.39 mg, 2.49 mmol), 反应液升温至 60℃ 继续搅拌 15 小时。减压除去有机溶剂, 残留物中加入水 (10 mL), 用 2M 盐酸水溶液调节 pH 至 5-6, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并后的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 减压除去有机溶剂, 得到粗品化合物 **9-9**, 该化合物不经进一步纯化直接用于下一步反应。MS m/z: 666.4 [M+Na]⁺。

步骤 5: 中间体 9-10 的制备

在 20℃ 下, 将化合物 **9-9** (855 mg, 1.33 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (515.68 mg, 3.99 mmol, 694.99 μL) 和 N-苯基双三氟甲烷磺酸亚胺 (570.17 mg, 1.60 mmol), 反应液在该温度下继续搅拌 3 小时。反应液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用水 (15 mL *4) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~15%) 分离纯化, 得到化合物 **9-10**。MS m/z: 776.1 [M+H]⁺。

步骤 6: 中间体 9-11 的制备

将化合物 **9-10** (240 mg, 309.38 μmol) 和化合物 **1-1A** (78.81 mg, 371.25 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (119.95 mg, 928.13 μmol, 161.66 μL), 反应液升温至 100℃ 继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 分离纯化, 得到化合物 **9-11**。MS m/z: 838.5 [M+H]⁺。

步骤 7: 中间体 9-12 的制备

在 20℃ 下, 将化合物 **9-11** (260 mg, 310.28 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (3125.98 mg, 620.55 μmol, 85% 含量), 反应液在该温度下继续搅拌 15 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 分离纯化得到化合物 **9-12**。MS m/z=870.3 [M+H]⁺。

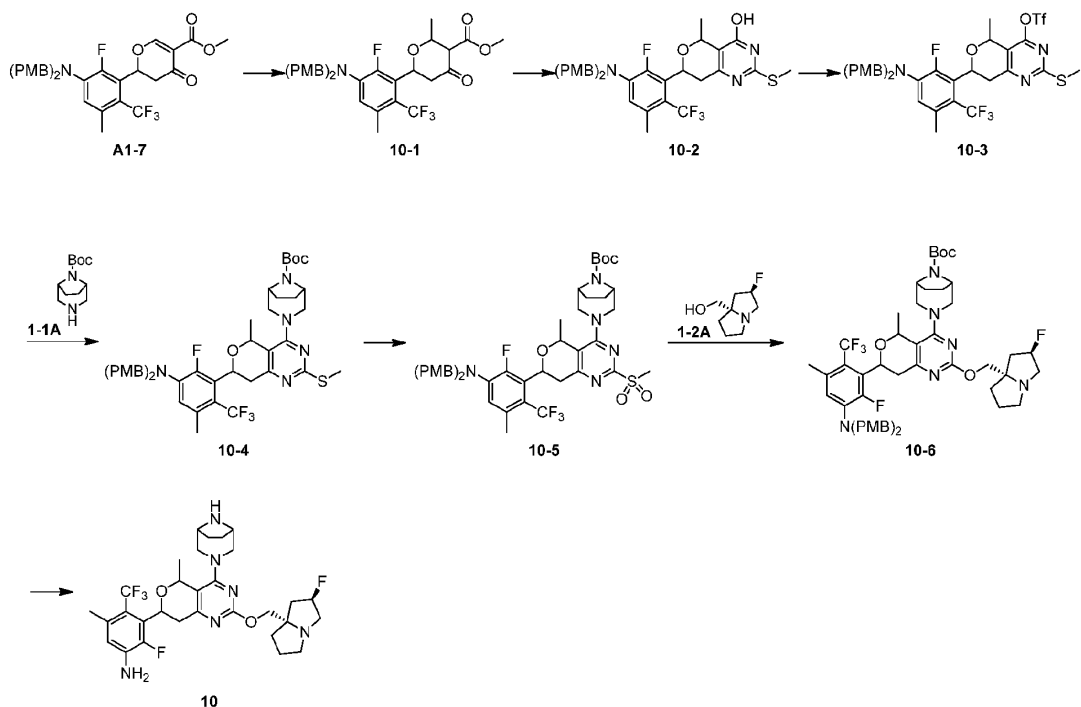
步骤 8: 中间体 9-13 的制备

在 20℃ 下, 将化合物 **1-2A** (101.56 mg, 637.96 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (40.87 mg, 425.31 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时, 加入化合物 **9-12** (185 mg, 212.65 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~65%) 分离纯化, 得到化合物 **9-13**。MS m/z =949.3 [M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 9 的制备

在 20℃ 下, 将化合物 **9-13** (151 mg, 159.11 μmol) 溶于三氟乙酸 (1.2 mL), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex C18 80*40mm*3μm; 流动相: [水(0.5%氨水)-乙腈]; (乙腈): 47%-77%, 8 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **9**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 6.74 - 6.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 6H), 3.26 - 3.03 (m, 5H), 2.40 - 2.37 (m, 3H), 2.28 - 1.68 (m, 11H), 1.21 - 1.17 (m, 3H)。MS m/z =609.3 [M+H]⁺。

实施例 10



步骤 1: 中间体 10-1 的制备

氮气保护下, 将化合物 A1-7 (518 mg, 881.62 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 反应液冷却到 -78°C , 滴加二甲基铜锂 (0.5 M, 5.29 mL), 反应液在该温度下继续搅拌 0.5 小时。将反应液加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 过滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~20%) 分离纯化, 得到化合物 10-1。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 - 7.14 (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.63 - 6.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 5H), 3.80 - 3.73 (m, 9H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 4H), 1.48 - 1.37 (m, 3H)。MS m/z : 604.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 中间体 10-2 的制备

氮气保护下, 将化合物 10-1 (488 mg, 808.48 μmol) 和 2-甲基硫脲 (456.53 mg, 2.43 mmol) 加入到乙醇 (5 mL) 中, 加入碳酸钠 (171.38 mg, 1.62 mmol), 反应液升温至 60°C 继续搅拌 32 小时。减压除去有机溶剂, 残留物中加入水 (20 mL), 用 2M 盐酸水溶液调节 pH 至 5-6, 乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去有机溶剂, 得到粗品化合物 10-2, 该化合物不经进一步纯化直接用于下一步反应。MS m/z : 644.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 中间体 10-3 的制备

在 20°C 下, 将化合物 10-2 (502 mg, 779.88 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (302.38 mg, 2.34 mmol, 407.52 μL) 和 N-苯基双三氟甲烷磺酸亚胺 (417.92 mg, 1.17 mmol), 反应液在该温度下继续搅拌 2 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~20%) 分离纯化, 得到化合物 10-3。MS m/z : 776.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 中间体 10-4 的制备

将化合物 **10-3** (185 mg, 238.48 μmol) 和化合物 **1-1A** (65.81 mg, 310.02 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (92.46 mg, 715.43 μmol , 124.62 μL), 反应液升温至 100°C 继续搅拌 1 小时。冷却, 减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~30%) 分离纯化, 得到化合物 **10-4**。MS m/z : 838.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 中间体 10-5 的制备

在 20°C 下, 将化合物 **10-4** (105.00 mg, 125.30 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (50.88 mg, 250.61 μmol , 85% 含量), 反应液在该温度下继续搅拌 1.5 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 分离纯化, 得到化合物 **10-5**。MS m/z = 870.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

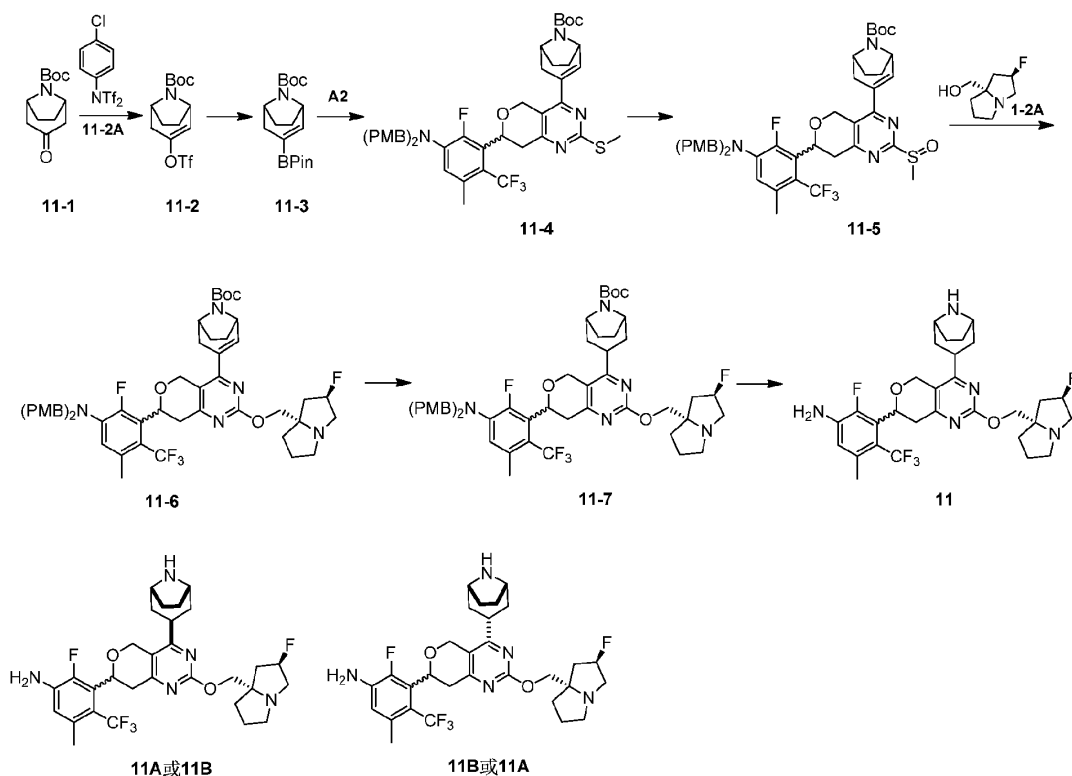
步骤 6: 中间体 10-6 的制备

在 20°C 下, 将化合物 **1-2A** (47.21 mg, 296.56 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (19.00 mg, 197.71 μmol), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时, 加入化合物 **10-5** (86.00 mg, 98.85), 反应液在该温度下继续搅拌 1 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗品加入饱和食盐水 (1 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL), 分液, 减压除去有机溶剂, 粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=0~4%) 分离纯化, 得到化合物 **10-6**。MS m/z = 949.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7: 化合物 10 的甲酸盐制备

在 20°C 下, 将化合物 **10-6** (75.00 mg, 79.03 μmol) 溶于三氟乙酸 (1.5 mL) 中, 反应液在该温度下继续搅拌 30 分钟。减压除去溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Phenomenex C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水(0.025%甲酸)-乙腈];(乙腈)%: 5%-35%, 10 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **10** 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.51 (s, 1H), 6.72 - 6.70 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 3H), 4.36 - 4.19 (m, 4H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.71 - 3.40 (m, 4H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.51 - 1.98 (m, 15H), 1.51 - 1.47 (m, 3H)。MS m/z = 609.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 11



步骤 1: 中间体 11-2 的制备

将 **11-1** (10 g, 44.39 mmol, 1 eq) 溶于 THF (100 mL) 中, -78°C 下滴加 LDA (2 M, 24.41 mL, 1.1 eq), 滴毕继续搅拌 0.5 hr, 接着滴加 **11-2A** (18.30 g, 46.61 mmol, 1.05 eq) 的 THF (50 mL) 溶液, 搅拌 0.5 hr, 室温下搅拌 0.5 hr。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (500 mL * 2), 合并萃取后的有机相, 用 1 L 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。通过柱层析 (洗脱剂: 10 % 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 **11-2**。

步骤 2: 中间体 11-3 的制备

将 **11-2** (15.2 g, 42.54 mmol, 1 eq), B_2Pin_2 (12.96 g, 51.04 mmol, 1.2 eq), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.47 g, 4.25 mmol, 0.1 eq) 和 KOAc (12.52 g, 127.61 mmol, 3 eq) 溶于 1,4-二氧六环 (130 mL) 中, 氮气保护下在 90°C 反应 16 hr。冷至室温, 过硅藻土, 通过柱层析分离 (洗脱剂: 10 % 乙酸乙酯/石油醚) 得到 **11-3**。

步骤 3: 中间体 11-4 的制备

向 **A2** (3.3 g, 4.33 mmol) 和 **11-3** (2.18 g, 6.50 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中加入碳酸钠 (1.38 g, 13.00 mmol) 和 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (530.68 mg, 649.84 μmol), 用氮气置换三次, 体系在 90°C 下搅拌加热 12 小时。过滤, 将滤液旋干, 通过柱层析 (洗脱剂: 10~20 % 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 **11-4**。MS m/z : 821.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 中间体 11-5 的制备

向 **11-4** (530 mg, 645.61 μmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (131.07 mg, 645.61

μmol), 体系在 20°C 下搅拌0.5小时。反应液依次用30mL饱和碳酸氢钠溶液和30mL饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。通过柱层析(洗脱剂: 20~60%乙酸乙酯/石油醚)分离得到**11-5**。MS m/z : 859.3 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ 。

步骤 5: 中间体 11-6 的制备

20°C 下, 向**1-2A** (164.35 mg, 1.03 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL), 溶液中加入叔丁醇钠(99.21 mg, 1.03 mmol), 体系在该温度下搅拌0.5小时, 接着加入**11-5**(720.00 mg, 860.29 μmol), 继续搅拌0.5小时。将反应液用80 mL乙酸乙酯稀释, 用30 mL饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干通过柱层析(洗脱剂: 0~5% 甲醇/二氯甲烷)分离得到**11-6**。MS m/z : 932.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

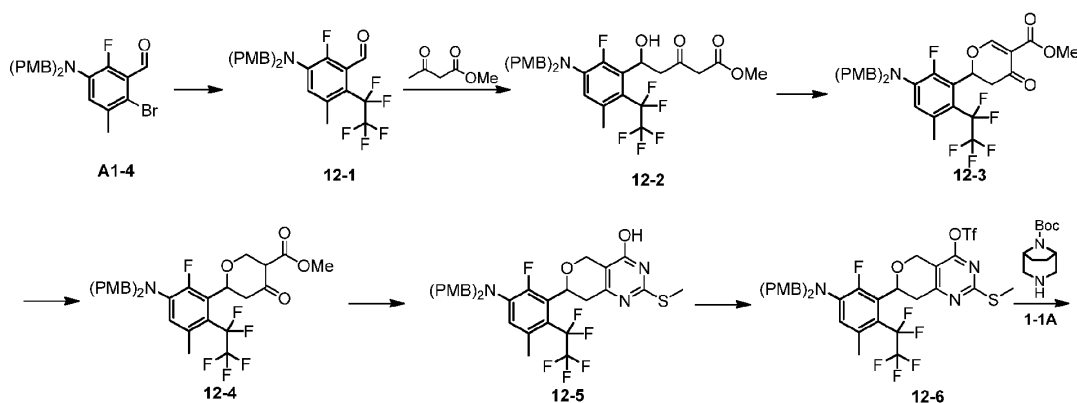
步骤 6: 中间体 11-7 的制备

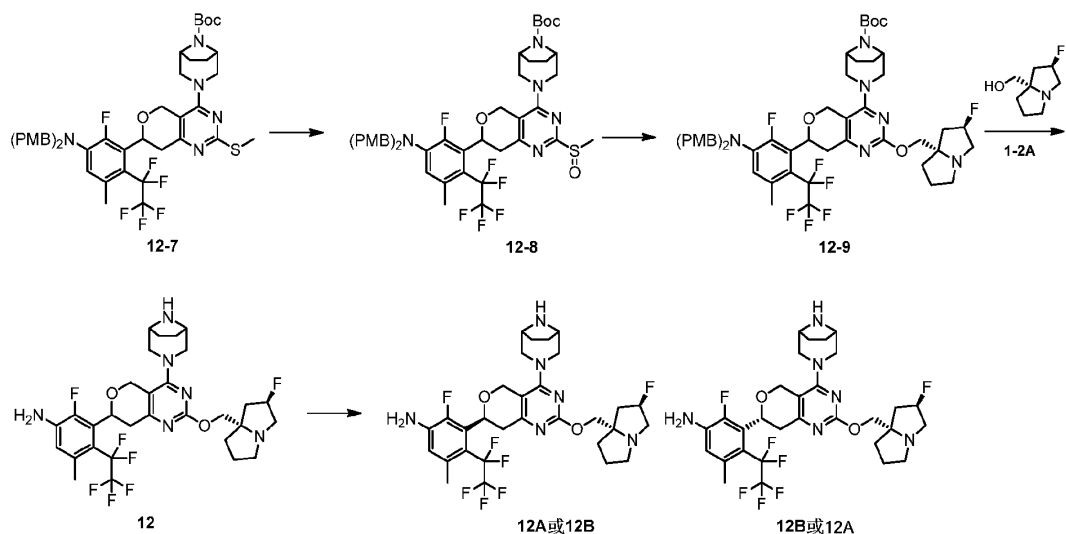
将化合物**11-6**(620 mg, 665.22 μmol) 的乙醇 (40 mL) 溶液中加入氢氧化钾 (467.12 mg, 3.33 mmol), 体系在 50°C 下氢气压力为50 psi下反应 15小时, 过滤, 将滤液旋干得到**11-7**。MS m/z : 934.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 7: 化合物 11A 的盐酸盐和化合物 11B 的盐酸盐的制备

向 **11-7** (500 mg, 535.31 μmol , 1 eq) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5 mL), 体系在 20°C 下搅拌 1 小时, 将反应液旋干, 通过制备 HPLC (色谱柱: Ximate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水(0.05% 盐酸)-乙腈]; (乙腈)%: 10%-30%, 10min) 分离得到化合物 **11A** 的盐酸盐和化合物 **11B** 的盐酸盐, MS m/z = 594.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。其中 **11A** 的盐酸盐: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.71 - 5.52 (m, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 3H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.38 (m, 8H), 2.36 - 2.17 (m, 5H), 2.04 - 1.86 (m, 2H)。 **11B** 的盐酸盐: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 1H), 5.31 - 5.17 (m, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 2H), 4.23 - 3.85 (m, 5H), 3.59 - 3.35 (m, 3H), 3.05 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.35 (m, 10H), 2.33 - 1.91 (m, 6H)。

实施例 12





步骤 1: 中间体 12-1 的制备

氮气保护下, 向 100 毫升闷罐中加入原料 **A1-4** (5 g, 10.59 mmol) 和铜粉 (3.36 g, 52.93 mmol), 随后加入 DMSO (40 mL) 和五氟碘乙烷 (5.21 g, 21.17 mmol), 密封完毕后加热到 120°C 搅拌 12 小时。向反应液中加入 50 毫升饱和食盐水和 200 毫升甲基叔丁基醚, 搅拌 10 分钟, 过滤, 静止分液除去水相, 有机相减压浓缩残余物经过过柱机 (洗脱剂: 5% 乙酸乙酯/石油醚), 纯化得到化合物 **12-1**。MS $m/z = 512.1 [M+H]^+$ 。

步骤 2: 中间体 12-2 的制备

冰水浴 0°C 氮气保护下, 向四氢呋喃 (50 mL) 中加入氢氧化钠 (1.56 g, 39.10 mmol, 60% 含量), 搅拌 15 分钟后滴加乙酰乙酸乙酯 (4.54 g, 39.10 mmol), 继续搅拌 15 分钟后滴加正丁基锂 (2.5 M, 15.64 mL), 搅拌 30 分钟, 滴加原料 **12-1** (4 g, 7.82 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 得到的混合物自然升至室温 25°C 搅拌 1 小时。反应液中缓慢加入 50 毫升饱和氯化铵水溶液中淬灭, 加 100 毫升甲基叔丁基醚搅拌 5 分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩, 残余物经过过柱机纯化 (洗脱剂: 10-20% 乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物 **12-2**。MS $m/z = 628.2 [M+H]^+$ 。

步骤 3: 中间体 12-3 的制备

室温 25°C 氮气保护下, 向原料 **12-2** (1.6 g, 2.55 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中滴加 DMF-DMA (486.09 mg, 4.08 mmol), 搅拌 1 小时, 随后反应瓶置于冰水浴中降温至 0°C, 加入三氟化硼乙醚 (542.77 mg, 3.82 mmol), 搅拌 1 小时。向反应液中加入 20 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 30 毫升二氯甲烷搅拌 5 分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩残余物经过过柱机纯化 (洗脱剂: 10-30% 乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物 **12-3**。MS $m/z = 638.1 [M+H]^+$ 。

步骤 4: 中间体 12-4 的制备

干冰-乙酸乙酯浴 -60 °C 氮气保护下, 向原料 **12-3** 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 1.73 mL), 得到的混合物搅拌 60 分钟。向反应液中加入 2 毫升 0.5M HCl 水溶液, 20 毫升饱和食盐水和 50 毫升乙酸乙酯搅拌 10 分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩, 残余物经过过柱机纯化 (洗脱剂: 30% 乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物 **12-4**。MS $m/z = 640.2 [M+H]^+$ 。

步骤 5: 中间体 12-5 的制备

向原料 **12-4**(1 g, 1.56 mmol)和 S-甲基异硫脲硫酸盐 (1.31 g, 4.69 mmol)的乙醇(15 mL)溶液中加入碳酸钠(331.43 mg, 3.13 mmol), 得到的混合物加热到 45°C 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩除去大部分乙醇, 向残余物中加入 10 毫升 0.5M 稀盐酸和 30 毫升 2-甲基四氢呋喃搅拌 10 分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩残余物经过过柱机纯化(洗脱剂: 10-30%乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物 **12-5**。MS m/z =680.1[M+H]⁺。

步骤 6: 中间体 **12-6** 的制备

冰水浴 0°C 氮气保护下, 向原料 **12-5**(0.6 g, 882.78 μ mol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 DIPEA (228.19 mg, 1.77 mmol), 随后滴加三氟甲磺酸酐(373.60 mg, 1.32 mmol, 218.48 μ L), 搅拌 1 小时。向反应液中加入 20 毫升二氯甲烷稀释, 随后加入 20 毫升饱和氯化铵水溶液搅拌 10 分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩, 得到化合物 **12-6**。MS m/z =812.0[M+H]⁺。

步骤 7: 中间体 **12-7** 的制备

室温 25°C 氮气保护下, 向原料 **12-6**(0.75 g, 923.95 μ mol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 DIPEA (358.24 mg, 2.77 mmol)和 **1-1A** (235.37 mg, 1.11 mmol), 加热到 50°C 搅拌 30 分钟。向反应液中加入 20 毫升水和 30 毫升乙酸乙酯搅拌 10 分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩, 残余物经过过柱机纯化(洗脱剂: 10-20%乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物 **12-7**。MS m/z =874.2[M+H]⁺。

步骤 8: 中间体 **12-8** 的制备

冰水浴 0°C 氮气保护下, 向原料 **12-7**(0.32 g, 366.16 μ mol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(81.77 mg, 402.77 μ mol, 85% 含量)搅拌 2 小时。向反应液中加入 20 毫升二氯甲烷稀释, 随后加入 10 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 10 毫升饱和 Na₂SO₃ 溶液搅拌 10 分钟(经淀粉碘化钾试纸检测), 除去水相, 有机相减压浓缩。残余物经过过柱机纯化(洗脱剂: 10-30%乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物 **12-8**。MS m/z =890.2[M+H]⁺。

步骤 9: 中间体 **12-9** 的制备

冰水浴 0°C 氮气保护下, 向原料 **1-2A**(85.87 mg, 539.36 μ mol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入叔丁醇钠 (69.11 mg, 719.15 μ mol), 搅拌 30 分钟后加入原料 **12-8**(0.32 g, 359.57 μ mol), 得到的混合物搅拌 1 小时。向反应液中加入 10 毫升饱和氯化铵水溶液和 20 毫升乙酸乙酯搅拌 10 分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩。残余物经过过柱机纯化(洗脱剂: 10%甲醇/二氯甲烷), 得到化合物 **12-9**。MS m/z =985.3[M+H]⁺。

步骤 10: 化合物 **12** 的的甲酸盐、化合物 **12A** 和化合物 **12B** 的制备

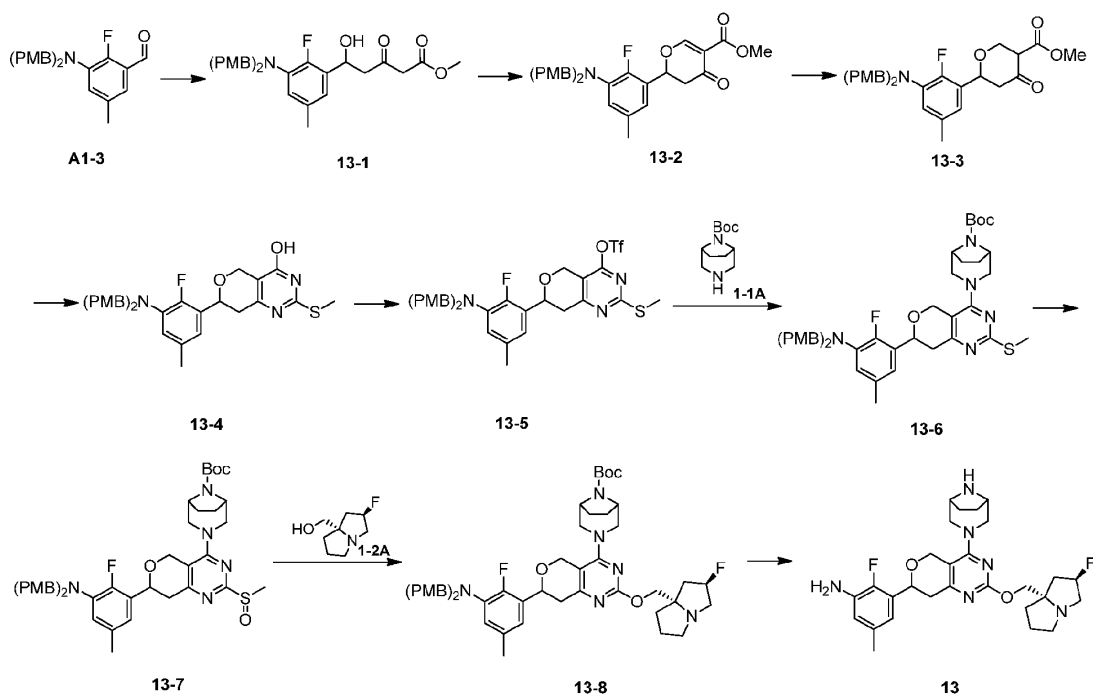
室温 25°C 下, 向原料 **12-9**(0.1 g, 101.52 μ mol)的二氯甲烷(1.5 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.5 mL), 搅拌 4 小时, 反应液直接减压浓缩, 残余物经过制备 HPLC 纯化(色谱柱: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(0.025%甲酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-35%,8min) 分离得到 **12** 的甲酸盐。再进行手性分离(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μ m);流动相: [0.1%NH₃H₂O MeOH];(甲醇)%: 40%-40%,10min), 得化合物 **12A** (R_t=3.473 min) 和化合物 **12B** (R_t=4.102 min)。

化合物 **12A**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.76 - 4.54 (m, 3H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.84 (br dd, J = 3.2, 17.7 Hz, 1H), 2.36 (br dd, J = 2.7, 6.9 Hz, 5H), 2.16 - 1.68 (m, 8H)。MS m/z =645.3[M+H]⁺。

化合物 **12B**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.10 (br dd, J

= 3.9, 10.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 3H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 4H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.83 (br dd, $J = 3.1, 16.9$ Hz, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 5H), 2.14 - 1.63 (m, 9H)。MS $m/z = 645.3 [M+H]^+$ 。

实施例 13



步骤 1: 中间体 13-1 的制备

-5°C 下, 将钠氢 (10.17 g, 254.16 mmol, 60% 含量) 慢慢分批加入到四氢呋喃 (500 mL) 中, 用氮气置换三次, 加完后, 然后慢慢加入乙酰乙酸甲酯 (29.51 g, 254.16 mmol), 体系在该温度下反应 10min, 接着滴加正丁基锂 (2.5 M, 101.66 mL), 滴完后继续搅拌 10min, 冷却到 -10°C, 继续滴加 A1-3 (50 g, 127.08 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液, 滴完后继续反应 10min。加入 400mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (500mL*2), 合并萃取后的有机相, 用 1L 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。通过柱层析 (洗脱剂: 15-40 % 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 13-1。

步骤 2: 中间体 13-2 的制备

向 13-1 (58.5 g, 114.80 mmol) 的二氯甲烷 (350 mL) 溶液中加入二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (21.89 g, 183.69 mmol), 体系在 25°C 下反应 1 小时, 冷却到 0°C, 慢慢滴入三氟化硼乙醚 (24.44 g, 172.21 mmol), 继续反应 15min, 向体系中加入 350 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷 (300mL*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用 500mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 通过柱层析 (洗脱剂: 15~40 % 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 13-2。MS m/z : 520.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 中间体 13-3 的制备

-60°C 下, 向 **13-2**(42.5 g, 81.80 mmol) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液中滴入三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 89.98 mL), 体系在该温度下反应 10min。将反应液倒入 1L 1N 的盐酸溶液中, 用乙酸乙酯 (1L*2) 萃取, 合并萃取后的有机相, 用饱和食盐水洗涤 (1.5L) 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干通过柱层析 (洗脱剂: 0~10% 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 **13-3**。MS m/z: 522.3 [M+H]⁺。

步骤 4: 中间体 **13-4** 的制备

向 **13-3** (28.5 g, 54.64 mmol) 和甲基异硫脲硫酸盐 (45.63 g, 163.93 mmol) 的乙醇 (400 mL) 溶液中加入碳酸钠 (11.58 g, 109.28 mmol, 2 eq), 体系在 50°C 下搅拌加热 18 小时。减压浓缩除去大部分乙醇, 向体系中加入 400mL 水和 400 mL 乙酸乙酯, 用 1N 的盐酸调节至 pH=4, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (400mL) 萃取, 合并萃取后的有机相。用 500mL 饱和食盐水洗涤, 有机相中有很多不溶固体, 将固体滤出, 抽干得 **13-4**。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 6.88 - 6.80 (m, 5H), 6.73 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J*=4.0, 10.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.41 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。MS m/z: 562.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 中间体 **13-5** 的制备

向 **13-4** (24.5 g, 43.62 mmol, 1 eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (16.91 g, 130.86 mmol), 接着加入 N-苯基三氟甲基磺酰胺 (18.70 g, 52.34 mmol), 体系在 20°C 下搅拌 0.5 小时, 将反应液用 1.5L 乙酸乙酯稀释, 依次用水 (800mL*2) 和饱和食盐水 (1L) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。通过柱层析 (洗脱剂: 0~10% 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 **13-5**。MS m/z: 694.1 [M+H]⁺。

步骤 6: 中间体 **13-6** 的制备

向 **13-5** (21.5 g, 30.99 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (150 mL) 溶液中加入 **1-1A** (7.24 g, 34.09 mmol), 体系在 90°C 下加热 1 小时, 将反应液旋干, 通过柱层析 (洗脱剂: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 **13-6**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.88 - 6.79 (m, 5H), 6.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=4.0, 10.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.18 - 2.92 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。MS m/z: 756.4 [M+H]⁺。

步骤 7: 中间体 **13-7** 的制备

称取 **13-6** (1 g, 1.32 mmol, 1 eq), 加入 DCM (30 mL) 和 m-CPBA (268.57 mg, 1.32 mmol, 85% 含量, 1 eq), 在 25°C 反应 1hr。加入碳酸氢钠淬灭, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **13-7**, 直接投下一步。

步骤 8: 中间体 **13-8** 的制备

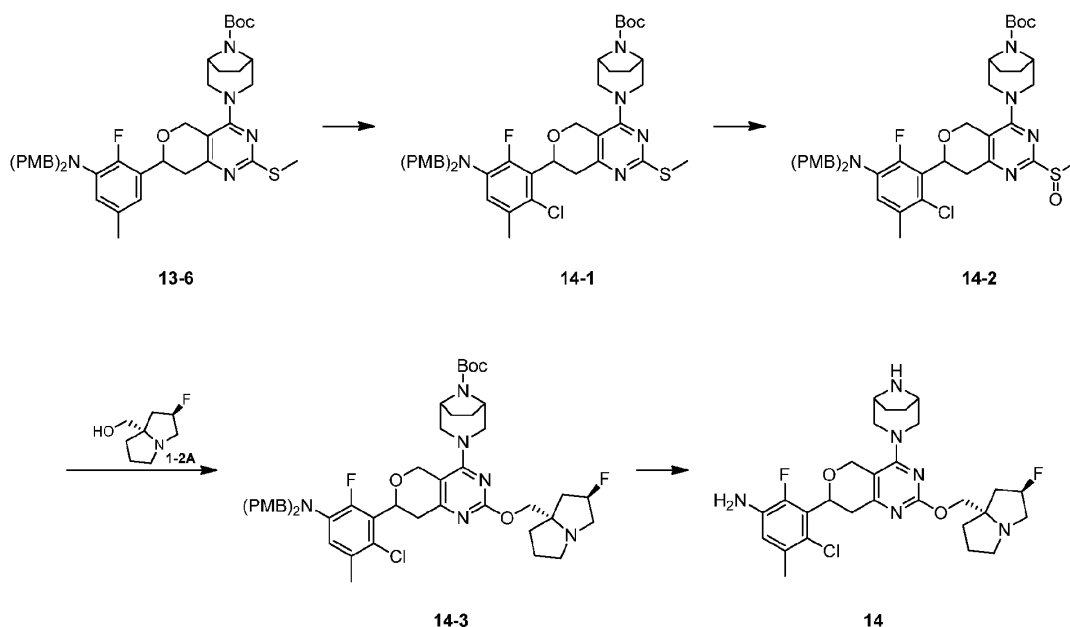
20°C 下, 向 **1-2A** (404.09 mg, 2.54 mmol, 2 eq) 的甲苯 (50 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (10 mg, 0.103 mmol), 接着加入 **13-7** (979.69 mg, 1.27 mmol, 1 eq), 在 120°C 反应 15hr。降到室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干。通过柱层析 (洗脱剂: 0~5% 甲醇/二氯甲烷) 分离得到 **13-8**。MS m/z: 867.3 [M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 **13** 的盐酸盐制备

向 **13-8** (0.6 g, 692.02 μmol, 1 eq) 中加入三氟乙酸 (5 mL), 体系在 55°C 下搅拌 5 小时, 将反应液旋干, 通过制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm; 流动相: [水 (0.05% 盐酸)-乙腈]; (乙腈) %: 1%-30%, 10min), 得到化合物 **13** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 - 7.50 (m, 1 H), 7.40 - 7.30 (m, 1 H), 5.74 - 5.55 (m, 1 H), 5.33 - 5.23 (m, 1 H), 5.21 - 5.11 (m, 1 H), 4.84 - 4.76 (m, 2 H), 4.34 - 4.22 (m, 2 H), 4.17

- 3.83 (m, 5 H), 3.71 - 3.61 (m, 1 H), 3.53 - 3.42 (m, 1 H), 3.36 - 3.22 (m, 3 H), 3.17 - 3.04 (m, 1 H), 2.85 - 2.47 (m, 3 H), 2.01 - 2.43 (m, 10H)。MS m/z: 527.2 [M+H]⁺。

实施例 14



步骤 1: 中间体 14-1 的合成

将化合物 **13-6** (200 mg, 264.57 μmol , 1 eq) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 然后加入 N-氯代丁二酰亚胺 (45.93 mg, 343.94 μmol , 1.3 eq), 所得反应液 25°C 搅拌反应 15 小时。反应液直接用高效液相色谱分离, 分离条件: (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: [水(0.025%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 50%-80%, 8min), 得到化合物 **14-1** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 790.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 14-2 的合成

将化合物 **14-1** 的三氟乙酸盐 (123mg) 溶解于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (31.59mg), 所得反应液 15°C 搅拌反应 15 小时。将反应液旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (甲醇/二氯甲烷=0~3%) 得到 **14-2**。MS m/z = 806.2[M+H]⁺。

步骤 3: 中间体 14-3 的合成

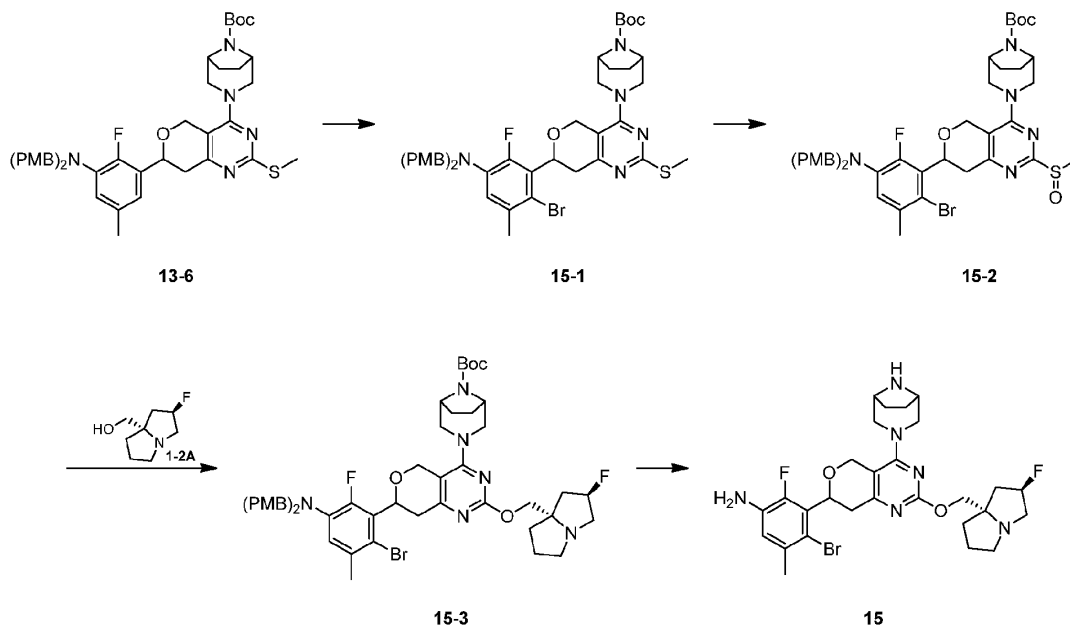
将化合物 **1-2A** (37.96 mg, 238.47 μmol , 3eq), 叔丁醇钠 (15.28 mg, 158.98 μmol , 2eq) 和化合物 **14-2** (64.1mg, 79.49 μmol , 1eq) 加入到甲苯 (2 mL) 中, 于 15°C 搅拌反应 4 小时, 将反应液用 30mL 乙酸乙酯稀释, 然后用水 5 mL 和饱和食盐水 5 mL 洗涤, 有机相旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (甲醇/二氯甲烷=0~5%) 得到化合物 **14-3**。MS m/z = 901.3[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 14 的盐酸盐合成

将化合物 **14-3** (67 mg, 74.32 μmol , 1eq) 加入到三氟乙酸 (2 mL) 中, 25°C 搅拌反应 4 小时。将反应液旋干, 残留物中加入碳酸钠 300mg 和乙酸乙酯 5 mL 搅拌 20 分钟, 过滤, 滤液减压除去溶剂得到粗品。粗品

高效液相色谱制备分离(分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; (乙腈): 1%-30%, 10min) 得到化合物 **14** 的盐酸盐, MS m/z =561.2[M+H]⁺。

实施例 15



步骤 1: 中间体 15-1 的制备

称取 **13-6** (2.00 g, 2.64 mmol, 1 eq), 加入 DMF (50 mL) 和 NBS (940.54 mg, 5.28 mmol, 2 eq), 加毕于 25°C 反应 4hr。加入碳酸氢钠淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干。通过柱层析(洗脱剂: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚)分离得到 **15-1**。MS m/z : 834.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 15-2 的制备

称取 **15-1** (1 g, 1.32 mmol, 1 eq), 加入 DCM (30 mL) 和 m-CPBA (268.57 mg, 1.32 mmol, 85% 含量, 1 eq), 于 25°C 反应 1hr。加入碳酸氢钠淬灭, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **15-2**, 直接投下一步。

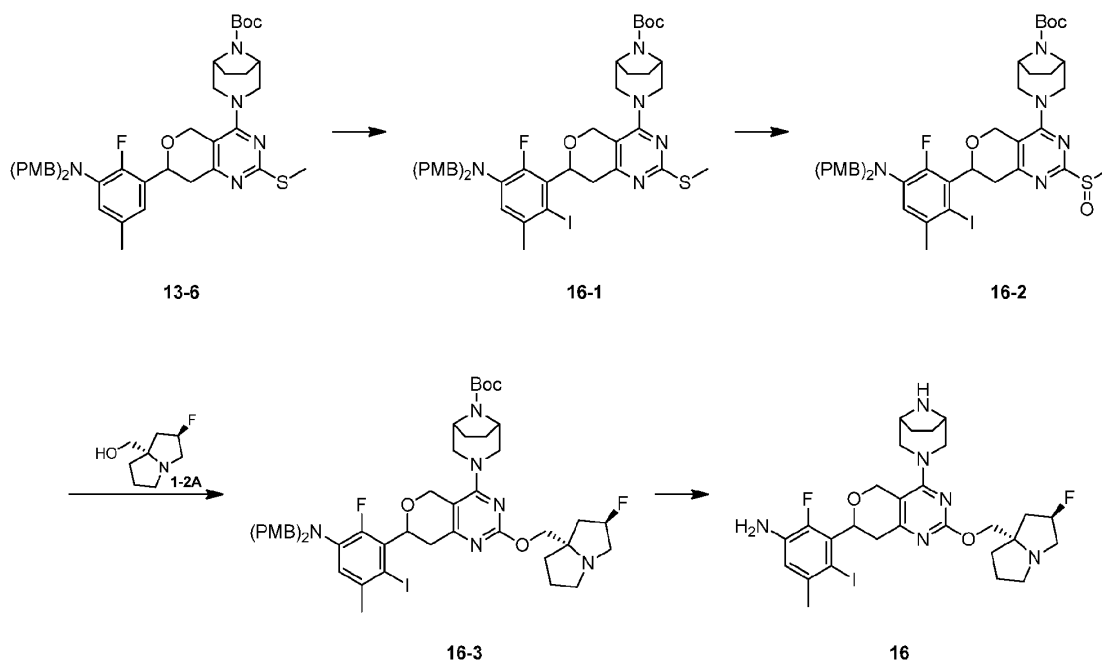
步骤 3: 中间体 15-3 的制备

20°C 下, 向 **1-2A** (16 mg, 0.103 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL), 溶液中加入叔丁醇钠 (10 mg, 0.103 mmol), 体系在该温度下搅拌 0.5 小时, 接着加入 **15-2** (73 mg, 86 μ mol), 继续搅拌 0.5 小时。将反应液用 10 mL 乙酸乙酯稀释, 用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干通过柱层析(洗脱剂: 0~5% 甲醇/二氯甲烷)分离得到 **15-3**。MS m/z : 946.8 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 15 的盐酸盐制备

向 **15-3** (40mg, 1 eq) 中加入三氟乙酸 (1 mL), 体系在 55°C 下搅拌 2 小时, 将反应液旋干, 通过制备 HPLC (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; (乙腈): 1%-30%, 10min), 得到化合物 **15** 的盐酸盐。MS m/z : 605.0 [M+H]⁺。

实施例 16



步骤 1: 中间体 16-1 的制备

称取 **13-6** (1 g, 1.32 mmol, 1 eq), 加入 DMF (25 mL), NIS (892.85 mg, 3.97 mmol, 3 eq)。25°C 反应 5hr。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 干燥。通过柱层析(洗脱剂: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚)分离得到 **16-1**。MS m/z: 882.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 16-2 的制备

称取 **16-1** (0.6 g, 680.40 μmol, 1 eq), 加入 DCM (30 mL)和 m-CPBA (138.14 mg, 680.40 μmol, 85%含量, 1 eq), 于 25°C 反应 1hr。加入碳酸氢钠淬灭, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **16-2**, 直接投下一步。

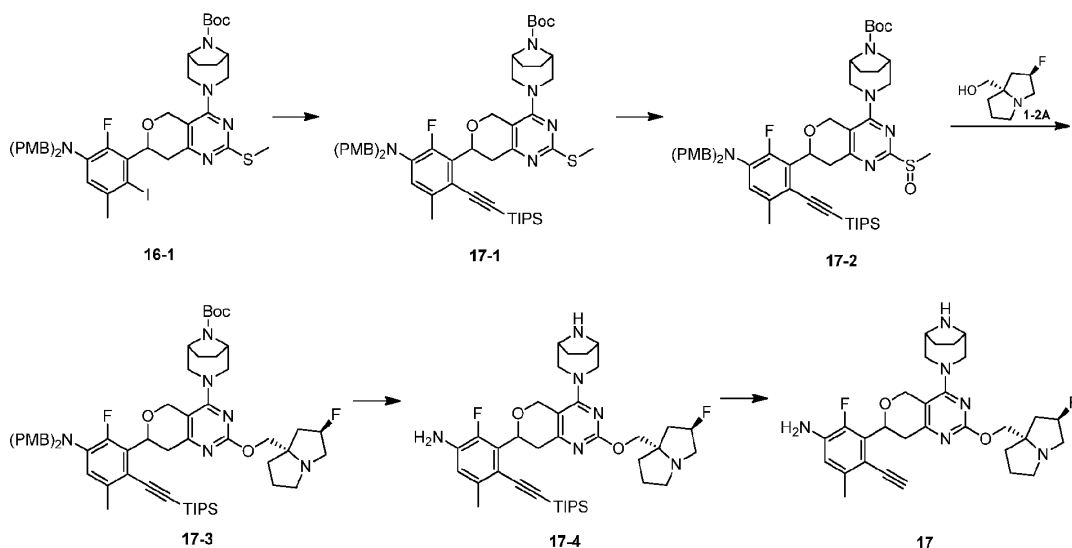
步骤 3: 中间体 16-3 的制备

20°C下, 向**1-2A**(132.99 mg, 835.34 μmol, 1.5 eq) 的四氢呋喃(50 mL)溶液中加入叔丁醇钠(80.28 mg, 835.34 μmol, 1.5 eq), 接着加入**16-2** (0.5 g, 556.90 μmol, 1 eq), 加毕于25°C反应15hr。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干。通过柱层析(洗脱剂: 0~5% 甲醇/二氯甲烷)分离得到**16-3**。MS m/z: 993.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 16 的盐酸盐制备

向 **16-3** (0.3 g, 302.14 μmol, 1 eq) 中加入三氟乙酸 (5 mL), 体系在 55°C 下搅拌 5 小时, 将反应液旋干, 通过制备 HPLC (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5μm; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%,10min) 分离, 得到化合物 **16** 的盐酸盐。MS m/z: 653.3 [M+H]⁺。

实施例 17



步骤 1: 中间体 17-1 的制备

称取 **16-1** (0.8 g, 907.20 μmol , 1 *eq*), 加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (127.35 mg, 181.44 μmol , 0.2 *eq*), CuI (51.83 mg, 272.16 μmol , 0.3 *eq*), EtOH (20 mL), Et_3N (229.50 mg, 2.27 mmol, 315.68 μL , 2.5 *eq*), 三甲基硅基乙炔 (330.91 mg, 1.81 mmol, 407.07 μL , 2 *eq*)。抽换氮气 3 次, 80°C 反应 5hr。过硅藻土, 旋干, 通过柱层析 (洗脱剂: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 **17-1**。MS m/z : 936.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 中间体 17-2 的制备

称取 **17-1** (0.4 g, 427.21 μmol , 1 *eq*), 加入 DCM (10 mL) 和 $m\text{-CPBA}$ (86.73 mg, 427.21 μmol , 85% 含量, 1 *eq*), 加毕于 25°C 反应 1hr。加入碳酸氢钠淬灭, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **17-2**, 直接投下一步。MS m/z : 952.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 中间体 17-3 的制备

20°C 下, 向 **1-2A** (100.31 mg, 630.05 μmol , 1.5 *eq*) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (60.55 mg, 630.05 μmol , 1.5 *eq*), 接着加入 **17-2** (0.4 g, 420.04 μmol , 1 *eq*), 加毕 25°C 反应 15hr。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干。得到 **17-3**。MS m/z : 1047.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

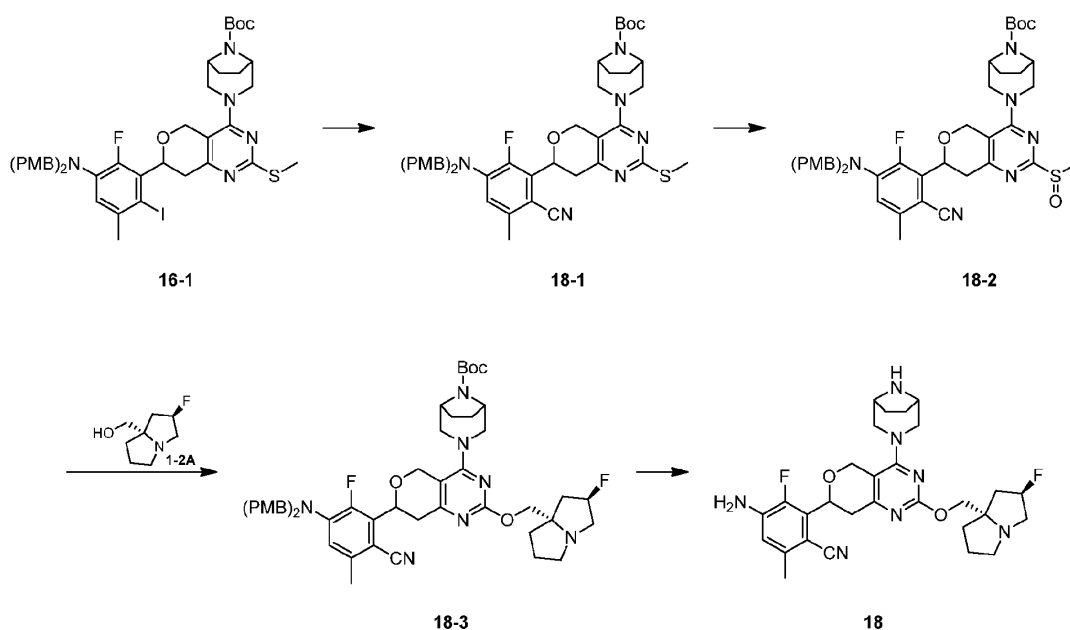
步骤 4: 中间体 17-4 的甲酸盐制备

向 **17-3** (0.3 g, 302.14 μmol , 1 *eq*) 中加入三氟乙酸 (6 mL), 体系在 25°C 下搅拌 5 小时, 将反应液旋干, 通过制备 HPLC 色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.025% 甲酸)-乙腈]; (乙腈) %: 17%-57%, 8min) 分离, 得到化合物 **17-4** 的甲酸盐。MS m/z : 707.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 化合物 17 的制备

称取 **17-4** 的甲酸盐 (30 mg), 加入 THF (2 mL), 四甲基氟化铵 (11.86 mg, 127.30 μmol , 3 *eq*), 60°C 反应 4hr。直接旋干, 通过 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex C18 80*40mm*3 μm ; 流动相: [水 (0.5% 氨水)-乙腈]; (乙腈) %: 43%-73%, 8min), 得化合物 **17**。MS m/z : 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 18



步骤 1: 中间体 18-1 的制备

称取 16-1 (0.4 g, 453.60 μmol , 1 *eq*), 加入 $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ (36.76 mg, 99.79 μmol , 0.22 *eq*), Na_2CO_3 (48.08 mg, 453.60 μmol , 1 *eq*), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20.37 mg, 90.72 μmol , 0.2 *eq*), DMAc (5 mL)。抽换氮气 3 次, 120°C 反应 15hr。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 旋干。通过柱层析 (洗脱剂: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 18-1。MS m/z : 781.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 中间体 18-2 的制备

称取 18-1 (100 mg, 128.05 μmol , 1 *eq*), 加入 DCM (10 mL) 和 *m*-CPBA (26.00 mg, 128.05 μmol , 85% 含量, 1 *eq*), 加毕于 25°C 反应 1hr。加入碳酸氢钠淬灭, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 18-2, 直接投下一步。MS m/z : 797.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

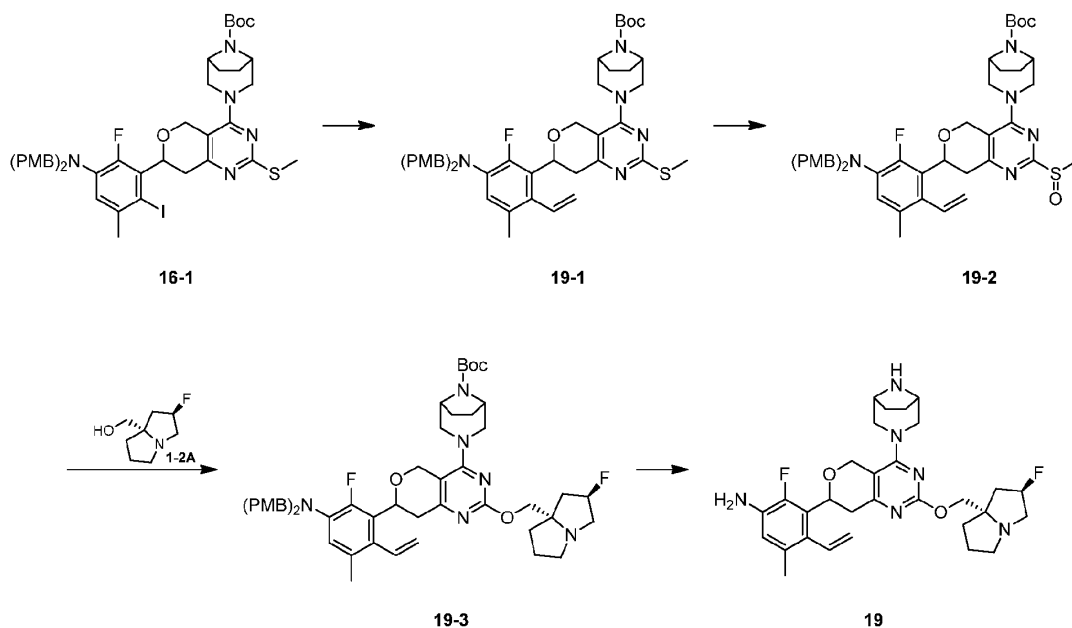
步骤 3: 中间体 18-3 的制备

20°C 下, 向 1-2A (27.97 mg, 175.67 μmol , 2 *eq*) 的甲苯 (5 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (10.97 mg, 114.19 μmol , 1.3 *eq*), 接着加入 18-2 (70 mg, 87.84 μmol , 1 *eq*), 加毕于 120°C 反应 5hr。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到 18-3。MS m/z : 892.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 化合物 18 的制备

向 18-3 (60 mg, 108.77 μmol , 1 *eq*) 中加入三氟乙酸 (5 mL), 体系在 50 °C 下搅拌 2 小时, 将反应液旋干, 先酸性 HPLC 分离 (色谱柱: Ximate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.05% 盐酸)-乙腈]; (乙腈) %: 1%-30%, 10min), 再碱性分离 (色谱柱: Phenomenex C18 80*40mm*3 μm ; 流动相: [水 (0.5% 氨水)-乙腈]; (乙腈) %: 40%-70%, 8min) 得到化合物 18。MS m/z : 552.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 19



步骤 1: 中间体 19-1 的制备

称取 **16-1** (0.1 g, 113.40 μmol , 1 *eq*), 加入 Pd(dppf)Cl_2 (16.60 mg, 22.68 μmol , 0.2 *eq*), 1,4-二氧六环 (5 mL), H_2O (1 mL), 乙烯基硼酸频哪酯 (26.20 mg, 170.10 μmol , 28.85 μL , 1.5 *eq*), K_2CO_3 (23.51 mg, 170.10 μmol , 1.5 *eq*)。抽换氮气 3 次, 95°C 反应 15hr。直接旋干。通过柱层析 (洗脱剂: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚) 分离得到 **19-1**。MS m/z : 782.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 中间体 19-2 的制备

称取 **19-1** (0.07 g, 89.52 μmol , 1 *eq*), 加入 DCM (10 mL), 加入 *m*-CPBA (18.17 mg, 89.52 μmol , 85% 含量, 1 *eq*), 加毕于 25°C 反应 1hr。加入碳酸氢钠淬灭, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 **19-2**, 直接投下一步。MS m/z : 798.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

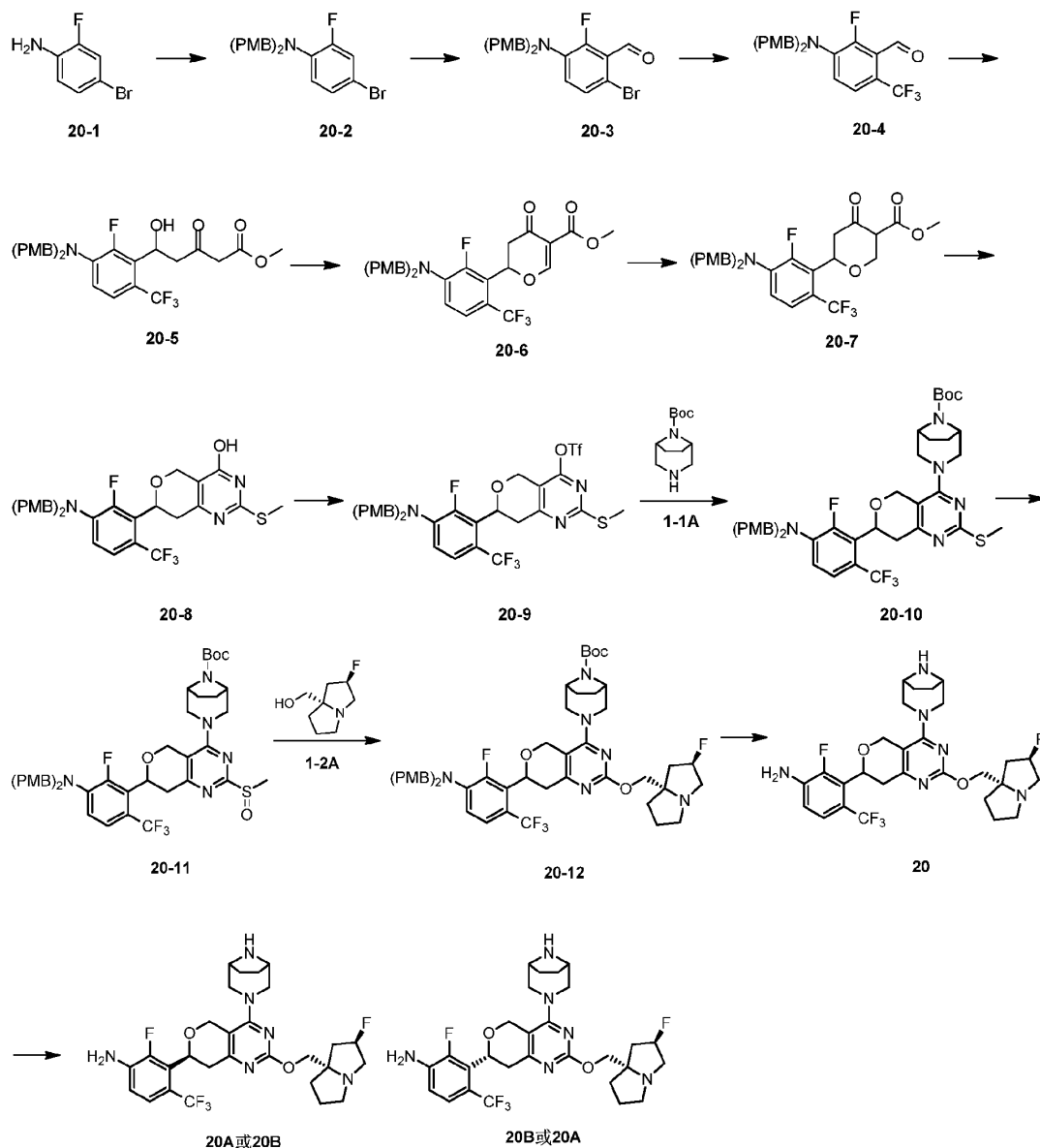
步骤 3: 中间体 19-3 的制备

20°C 下, 向 **1-2A** (19.95 mg, 125.32 μmol , 2 *eq*) 的甲苯 (5 mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (9.03 mg, 93.99 μmol , 1.5 *eq*), 接着加入 **19-2** (0.05 g, 62.66 μmol , 1 *eq*), 加毕于 120°C 反应 5hr。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到 **19-3**。MS m/z : 893.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 化合物 19 的盐酸盐制备

向 **19-3** (50 mg, 55.99 μmol , 1 *eq*) 中加入三氟乙酸 (3 mL), 体系在 55 °C 下搅拌 5 小时, 将反应液旋干, 酸性 HPLC 分离 (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流动相: [水(0.05% 盐酸)-乙腈]; (乙腈)%: 1%-30%, 10min), 得到化合物 **19** 的盐酸盐。MS m/z : 553.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 20



步骤 1: 中间体 20-2 的合成

将化合物**20-1** (85 g, 447.34 mmol, 1 eq)、碳酸钾 (154.57 g, 1.12 mol, 2.5 eq) 和碘化钾 (74.26 g, 447.34 mmol, 1 eq) 加入到N-甲基吡咯烷酮 (850 mL)中, 缓慢滴加入对甲氧基氯苄 (143.62 g, 917.04 mmol, 124.89 mL, 2.05 eq), 体系缓慢放热至30°C, 明显产气, 反应1小时。将反应液倒入1 L水中, 再加入500 mL甲基叔丁基醚搅拌, 分液后收集有机相, 水相用甲基叔丁基醚萃取(500 mL * 2)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤(1 L * 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。向粗品中加入400 mL石油醚, 打浆2小时, 过滤, 将滤饼利用石油醚 (100 mL * 2) 淋洗后, 旋干得到化合物**20-2**。MS m/z = 430.0[M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 20-3 的合成

将2,2,6,6-四甲基哌啶(39.39 g, 278.87 mmol, 47.34 mL, 3 eq)加入到无水四氢呋喃 (400 mL)中, 降温至-10°C, 氮气置换三次, 氮气保护下滴加正丁基锂(2.5 M, 111.55 mL, 3 eq), -10°C反应10分钟后, 降温至-60°C, 滴加入化合物**20-2**(40 g, 92.96 mmol, 1 eq)的无水四氢呋喃(100mL)溶液, 反应0.5小时后, 快速加入N,N-二甲基甲酰胺 (67.94 g, 929.56 mmol, 71.52 mL, 10 eq), 反应10分钟。将反应液加入到500 mL的饱和氯化铵中, 用乙酸乙酯 (200 mL * 2) 萃取, 合并有机相, 500 mL的饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品混合溶剂(石油醚: 甲基叔丁基醚=5:1) 100 mL打浆16小时, 过滤, 将滤饼淋洗(石油醚: 甲基叔丁基醚=5:1, 50 mL * 2)后, 旋干, 得到化合物**20-3**, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.35 (s, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 6.90 - 6.77 (m, 5H), 4.24 (s, 4H), 3.79 (s, 6H)。MS m/z = 458.0[M+H] $^+$ 。

步骤 3: 中间体 **20-4** 的合成

将化合物**20-3**(42 g, 91.64 mmol, 1 eq)加入到N,N-二甲基甲酰胺 (210 mL)中, 氮气置换三次, 氮气保护下加入碘化亚铜 (3.49 g, 18.33 mmol, 0.2 eq), 升温至80°C, 滴加入氯磺酰二氯乙酸甲酯 (52.82 g, 274.92 mmol, 34.98 mL, 3 eq), 升温至100°C, 反应1小时。将反应液垫硅藻土过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (300 mL * 4) 淋洗后, 用1 L的水洗涤, 1 L的饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 得到化合物**20-4**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 4.39 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), MS m/z = 448.0[M+H] $^+$ 。

步骤 4: 中间体 **20-5** 的合成

将钠氢(1.27 g, 31.85 mmol, 60% 含量, 2.5 eq)溶于四氢呋喃 (60 mL), 氮气置换两次, 然后降温至0°C, 加入乙酰乙酸甲酯(3.70 g, 31.85 mmol, 3.42 mL, 2.5 eq), 搅拌10min, 然后加入正丁基锂 (2.5 M, 12.74 mL, 2.5 eq), 继续搅拌10min。降温-15°C, 加入化合物**20-4**(5.7 g, 12.74 mmol, 1 eq)的四氢呋喃 (5 mL), 继续搅拌30min。向反应液中加入100 mL 饱和氯化铵, 乙酸乙酯萃取 (100mL*2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)得化合物**20-5**。MS m/z = 586.2[M+Na] $^+$ 。

步骤 5: 中间体 **20-6** 的合成

将化合物**20-5**(6 g, 10.39 mmol, 1 eq)溶于二氯甲烷 (60 mL), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (2.48 g, 20.78 mmol, 2.76 mL, 2 eq), 25°C搅拌12hr, 然后降温至0°C, 加入三氟化硼乙醚复合物(2.65 g, 18.70 mmol, 2.31 mL, 1.8 eq), 25°C搅拌1hr。将滤液缓慢倒入50mL饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)得化合物**20-6**。MS m/z = 596.1[M+Na] $^+$ 。

步骤 6: 中间体 **20-7** 的合成

将化合物**20-6**(4.2 g, 7.32 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃 (40 mL), 降温至-65°C, 然后加入三仲丁基硼氢化理 (1 M, 8.79 mL, 1.2 eq), 继续搅拌0.5hr。加水淬灭, 将反应体系缓慢倒入10mL饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯 (10mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。得化合物**20-7**。MS m/z = 576.2[M+H] $^+$ 。

步骤 7: 中间体 **20-8** 的合成

将化合物**20-7** (2 g, 3.47 mmol, 1 eq), S-甲基异硫脲硫酸盐(4.84 g, 17.37 mmol, 5 eq)溶于乙醇 (40 mL), 水 (5 mL), 然后加入碳酸钠 (1.29 g, 12.16 mmol, 3.5 eq), 50°C继续搅拌16hr。向反应液中加入50 mL 水, 用乙酸乙酯 (40mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓

缩。得化合物**20-8**。MS m/z = 616.1[M+H]⁺。

步骤 8: 中间体 **20-9** 的合成

将化合物**20-8**(2.25 g, 3.65 mmol, 1 eq), N,N-二异丙基乙胺(2.83 g, 21.93 mmol, 3.82 mL, 6 eq)溶于二氯甲烷 (20 mL), 降温至0°C, 然后加入三氟甲磺酸酐(4.64 g, 16.45 mmol, 2.71 mL, 4.5 eq), 0°C继续搅拌0.5hr。将反应液用饱和氯化铵 (20mL) 洗, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤滤液减压浓缩。过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1), 化合物**20-9**。MS m/z = 748.1[M+H]⁺。

步骤 9: 中间体 **20-10** 的合成

将化合物**20-9**(0.35 g, 468.10 μ mol, 1 eq)、N,N-二异丙基乙胺(302.50 mg, 2.34 mmol, 407.68 μ L, 5 eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3 mL), 然后加入**1-1A**(248.43 mg, 1.17 mmol, 2.5 eq), 50°C继续搅拌0.5hr。向反应液中加入25mL乙酸乙酯, 饱和氯化铵 (25mL) 洗, 饱和食盐水洗 (25mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1), 得化合物**20-10**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.27 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 4H), 6.81-6.84 (m, 5H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 6H), 3.89-3.79 (m, 8H), 3.46-3.39 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 3H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。MS m/z = 810.3[M+H]⁺。

步骤 10: 中间体 **20-11** 的合成

将化合物**20-10**(300 mg, 370.41 μ mol, 1 eq)溶于二氯甲烷 (3 mL), 然后加入间氯过氧苯甲酸 (97.76 mg, 481.54 μ mol, 85%含量, 1.3 eq), 15°C继续搅拌0.5hr。将反应液用20mL 二氯甲烷稀释, 5%硫代硫酸钠洗 (10mL), 饱和碳酸氢钠洗 (10mL), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1), 得化合物**20-11**。MS m/z = 826.3[M+H]⁺。

步骤 11: 中间体 **20-12** 的合成

将**1-2A**(77.10 mg, 484.31 μ mol, 2.5 eq)溶于四氢呋喃(3 mL), 降温至-15°C, 然后加入叔丁醇钠 (37.24 mg, 387.45 μ mol, 2 eq), -15°C继续搅拌0.5hr, 然后加入化合物**20-11**(160 mg, 193.73 μ mol, 1 eq)的四氢呋喃 (1 mL)溶液, 继续搅拌1 hr。将滤液缓慢倒入20 mL饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯 (15 mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。过柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得化合物**20-12**。MS m/z = 921.4[M+H]⁺。

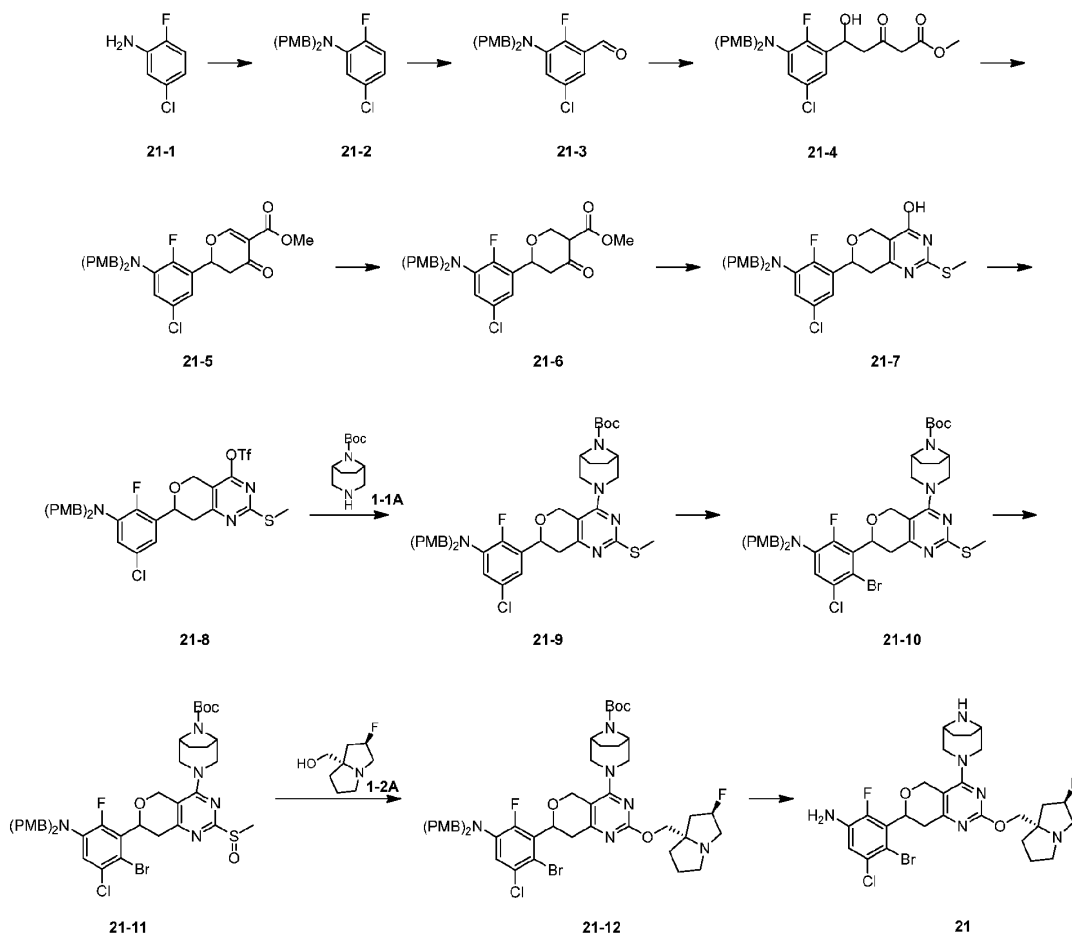
步骤 12: 化合物 **20** 的盐酸盐、化合物 **20A** 和化合物 **20B** 的合成

将化合物**20-12** (0.11 g, 119.43 μ mol, 1 eq)溶于二氯甲烷 (4 mL), 然后加入三氟乙酸(1.36 g, 11.94 mmol, 884.31 μ L, 100 eq), 15°C搅拌5hr, 将滤液缓慢倒入10mL水中, 分液, 水相用饱和碳酸氢钠调pH=9, 乙酸乙酯萃取 (15mL*2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。进行pre-HPLC分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 5%-25%, 8min), 得化合物**20**的盐酸盐。再进行手性分离 (色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm, 10 μ m);流动相: [0.1%氨水 乙醇];(乙醇)%: 40%-40%, 12min), 得化合物**20A** (R_t = 3.920) 和化合物**20B** (R_t = 4.275)。

化合物**20A**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.29 (m, 2H), 6.75-6.79 (m, 1H), 5.12-5.33 (m, 2H), 4.75-4.79 (m, 2H), 3.88-4.10 (m, 5H), 2.96-3.58 (m, 12H), 2.15-2.28 (m, 3H), 1.87-1.96 (m, 5H)。MS m/z = 581.2[M+H]⁺。

化合物**20B**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.77 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 - 5.17 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 - 3.08 (m, 6H), 3.06 - 2.89 (m, 3H), 2.31 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.65 (m, 7H), MS m/z = 581.2[M+H]⁺。

实施例 21



步骤 1: 中间体 21-2 的合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **21-1** (20 g, 137.40 mmol, 1 eq), N,N-二甲基甲酰胺(200 mL), 碘化钾(22.81 g, 137.40 mmol, 1 eq), 无水碳酸钾 (47.47 g, 343.50 mmol, 2.5 eq), 搅拌下加入对甲氧基氯苄 (44.11 g, 281.67 mmol, 38.36 mL, 2.05 eq), 然后升温至 65°C 搅拌 4hr, 反应液降温至室温, 然后垫硅藻土过滤, 200 mL 甲基叔丁基醚淋洗滤饼, 然后滤液加入 200 mL 水, 萃取, 水相用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 然后合并有机相, 饱和食盐水 (200 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品, 粗品用 50 mL 石油醚打浆 48 hr, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到产品, 得到化合物 **21-2**, 直接用于下一步, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.18 - 7.17 (m, 5H), 6.85 - 6.82 (m, 6H), 4.24 (s, 4H), 3.74 - 3.71 (m, 6H). MS m/z = 386.1[M+H] $^+$.

步骤 2: 中间体 21-3 的合成

将 2,2,6,6-四甲基哌啶(43.93 g, 311.00 mmol, 52.80 mL, 4 eq)溶于四氢呋喃 (300 mL), 然后降温至 -5°C, 加入正丁基锂 (2.5 M, 124.40 mL, 4 eq), 搅拌 0.5 hr, 然后降温至 -60°C, 加入化合物 **21-2**(30 g, 77.75 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (30 mL), 搅拌 0.5 hr, 然后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (113.66 g, 1.55 mol, 119.64 mL, 20 eq),

继续搅拌0.5 hr。向反应液加入200mL饱和氯化铵。乙酸乙酯萃取(200mL)，分液，饱和食盐水洗100 mL，无水硫酸钠干燥过滤浓缩。过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)，得化合物**21-3**。

步骤 3: 中间体 **21-4** 的合成

将钠氢(6.38 g, 159.47 mmol, 60%含量, 2.2 eq)溶于四氢呋喃(300 mL), N₂置换两次, 然后降温至0°C, 加入乙酰乙酸甲酯(18.52 g, 159.47 mmol, 17.15 mL, 2.2 eq), 搅拌10min, 然后加入正丁基锂(2.5 M, 63.79 mL, 2.2 eq), 继续搅拌10min, 降温-15°C, 加入化合物**21-3** (30 g, 72.49 mmol, 1 eq)的四氢呋喃 (50 mL), 继续搅拌30min。向反应液中加入100 mL 饱和氯化铵, 乙酸乙酯萃取 (100mL*2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1), 得化合物**21-4**。MS m/z =530.2[M+H]⁺。

步骤 4: 中间体 **21-5** 的合成

将化合物**21-4** (20 g, 37.74 mmol, 1 eq)溶于无水二氯(50 mL)中, 氮气保护下加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (5.40 g, 45.28 mmol, 6.02 mL, 1.2 eq), 25°C反应16hr, 加入三氟化硼乙醚 (6.43 g, 45.28 mmol, 5.59 mL, 1.2 eq), 20°C反应1hr, 将反应液加入50 mL饱和碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷 (20 mL*2) 萃取分液, 合并有机相, 用30 mL饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯 =10:1-1:1)得到化合物**21-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.45 (s, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.00 - 6.69 (m, 6H), 5.80 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 5H), 3.79 (m, 1H), 3.94 - 3.66 (m, 8H), 2.98 - 2.73 (m, 1H)。MS m/z =540.2[M+H]⁺。

步骤 5: 中间体 **21-6** 的合成

将化合物 **21-5**(12 g, 22.22 mmol, 1 eq) 加入无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 在氮气保护下加入三仲丁基硼氢化锂 (11.83 g, 62.22 mmol, 13.60 mL, 2.8 eq), -60°C 反应 1 hr, 将反应液加入 40mL 水中, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 合并有机相, 再用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100:0=3:1), 得到化合物 **21-6**。MS m/z =542.2[M+H]⁺。

步骤 6: 中间体 **21-7** 的合成

将化合物**21-6** (5.5 g, 10.15 mmol, 1 eq)加入到乙醇 (15 mL)和水 (3 mL)中, 加入碳酸氢钠 (2.15 g, 20.30 mmol, 2 eq)和甲基异硫脲硫酸盐 (2.74 g, 30.44 mmol, 3 eq), 45-50°C反应16 hr, 反应液用水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品直接投试下一步, 得到化合物**21-7**。MS m/z =582.2[M+H]⁺。

步骤 7: 中间体 **21-8** 的合成

将化合物 **21-7** (6 g, 8.04 mmol, 1 eq)加入到无水二氯甲烷 (20 mL)中, 0°C 加入 N,N-二异丙基乙胺 (3.12 g, 24.12 mmol, 4.20 mL, 3 eq), 降温到 0-10°C, 将三氟甲磺酸酐 (4.08 g, 14.47 mmol, 2.39 mL, 1.8 eq) 缓慢滴加, 0°C 反应 0.5hr, 将反应液加入到 20 mL 饱和氯化铵中, 用无水二氯甲烷 (10 mL*2) 萃取, 合并有机相, 用 20mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯 =1:0-0:1) 得到化合物 **21-8**。MS m/z =714.1[M+H]⁺。

步骤 8: 中间体 **21-9** 的盐酸盐合成

将化合物**21-8** (0.8 g, 1.12 mmol, 1 eq), 化合物**1-1A**(475.62 mg, 2.24 mmol, 2 eq), DIPEA (434.33 mg, 3.36 mmol, 585.35 μL, 3 eq) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 50°C反应1hr。将反应液加入饱和氯化

铵(20mL)中,用乙酸乙酯(20mL*2)萃取,合并有机相,再用20mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩,粗品利用过柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),再进行制备HPLC(色谱柱: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μ m;流动相:[水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 65%-95%,10min)进行分离,得到化合物**21-9**的盐酸盐。MS m/z =776.3[M+H]⁺。

步骤 9: 中间体 **21-10** 的合成

将化合物**21-9**的盐酸盐(1.2 g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5 mL),降温至0°C,然后加入N-溴代丁二酰亚胺(330.13 mg, 1.85 mmol, 1.2 eq), 20°C搅拌1hr。向反应液中加入30mL水,乙酸乙酯萃取(30 mL*2),合并有机相,饱和食盐水洗(20 mL*2),无水硫酸钠干燥过滤浓缩。过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3:1-1:1)得化合物**21-10**。MS m/z =856.1[M+H]⁺。

步骤 10: 中间体 **21-11** 的合成

将二氯甲烷(10 mL)加入到一个干燥的反应瓶中,再加入化合物**21-10**(0.3 g, 350.8 μ mol, 1 eq)开始搅拌,然后加入间氯过氧苯甲酸(213.6 mg, 1052.3 μ mol, 85%含量, 3 eq),反应体系在25°C的条件下搅拌1小时。反应液用10mL二氯甲烷稀释,利用5mL 5%硫代硫酸钠溶液和10mL饱和食盐水洗涤两次,用无水硫酸钠干燥过滤,滤液减压浓缩得到粗品,进行制备HPLC(色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 50%-80%,8min)分离,得到化合物**21-11**。MS m/z =872.1[M+H]⁺。

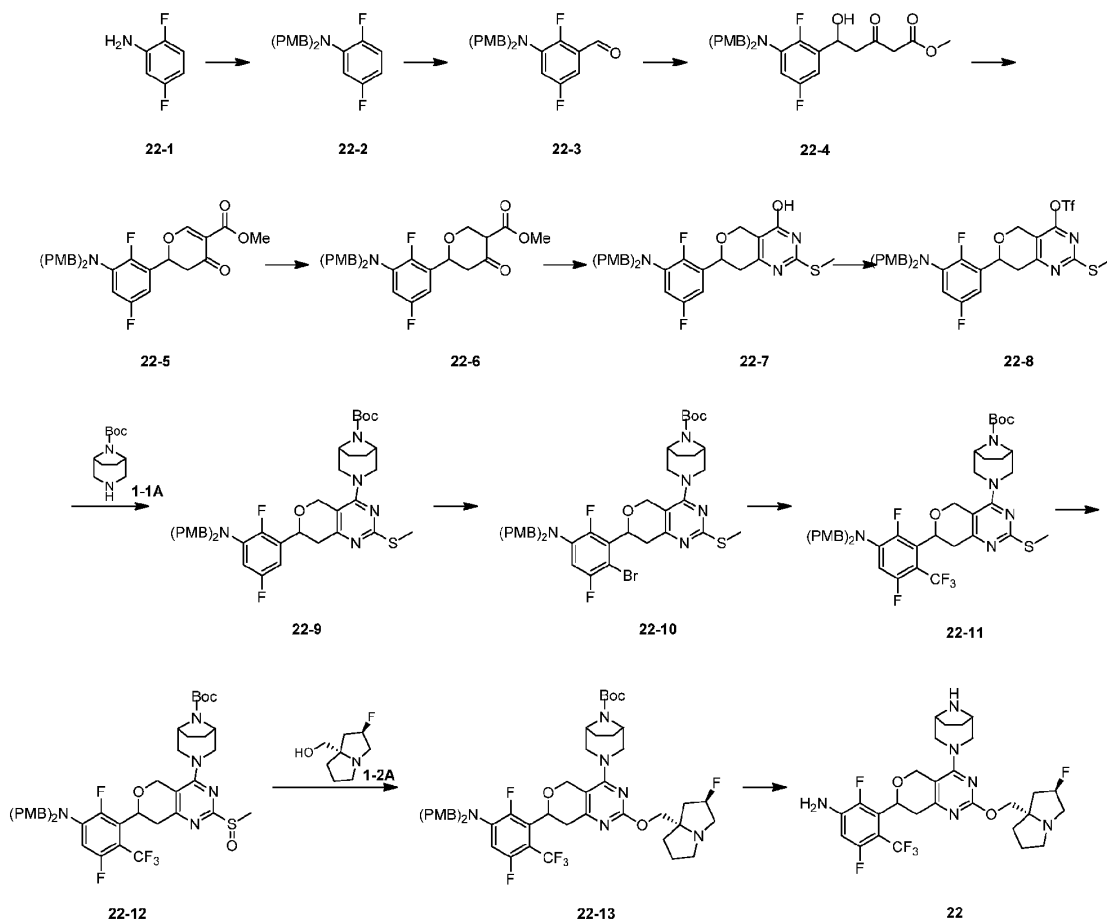
步骤 11: 中间体 **21-12** 的盐酸盐合成

将化合物**1-2A**(274.09 mg, 1.72 mmol, 5 eq)加入无水四氢呋喃(10 mL)中,加入叔丁醇钠(148.91 mg, 1.55 mmol, 4.5 eq), -15°C反应30 min,加入化合物**21-11**(0.3 g, 344.33 μ mol, 1 eq),于-15°C反应1 hr。向反应液加入5 mL饱和氯化铵溶液,加入乙酸乙酯(5 mL*2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(5 mL*2)洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩,进行制备HPLC分离(色谱柱: Phenomenex Luna C18 80*40mm*3 μ m;流动相:[水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 46%-66%,7min),得到化合物**21-12**的盐酸盐。MS m/z =967.3[M+H]⁺。

步骤 12: 化合物 **21** 的盐酸盐合成

将化合物**21-12**的盐酸盐(90.00 mg)加入三氟乙酸(2.12 g, 18.63 mmol, 1.38 mL, 200 eq)的无水二氯(7 mL)中,于-10-0°C反应1hr。将产物倒入10 mL水中,用乙酸乙酯(5 mL*2)萃取,合并有机相,再用饱和食盐水(5 mL*2)洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩。进行制备HPLC分离(色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 15%-35%,8min),得到化合物**21**的盐酸盐。MS m/z =627.1[M+H]⁺。

实施例 22



步骤 1：中间体 22-2 的合成

将化合物 **22-1** (50 g, 387.28 mmol, 1 eq)、碘化钾(64.29 g, 387.28 mmol, 1 eq)和无水碳酸钾 (133.81 g, 968.19 mmol, 2.5 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (500 mL) 中,在搅拌下滴加对甲氧基氯苄 (121.30 g, 774.55 mmol, 105.48 mL, 2 eq), 60°C 反应 5hr。将反应液加入 300mL 水中, 加入乙酸乙酯(200mL*2)进行萃取, 合并有机相, 用 100mL 饱和食盐水洗涤, 再利用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 粗品过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 0-0: 1), 得到化合物 **22-2**。MS m/z =370.0[M+H]⁺。

步骤 2：中间体 22-3 的合成

将 2,2,6,6-四甲基哌啶 (81.22 g, 574.98 mmol, 97.62 mL, 4 eq)加入到无水四氢呋喃 (500 mL)中, 降温至 -5°C, 滴加正丁基锂 (2.5 M, 229.99 mL, 4 eq), 于 -5-0°C 反应 15 分钟, 降温至 -60°C, 加入化合物 **22-2** (59 g, 143.75 mmol, 1 eq)的四氢呋喃(50 mL)溶液, -60°C 反应 0.5 小时, 快速加入 N,N-二甲基甲酰胺 (210.13 g, 2.87 mol, 221.19 mL, 20 eq), 于 -60°C 反应 10min, 反应液倒入 300mL 饱和氯化铵中, 用甲基叔丁醚 (100mL*2) 萃取, 合并有机相, 再用 100mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 得到化合物 **22-3**。MS m/z =398.1[M+H]⁺。

步骤 3：中间体 22-4 的合成

将 NaH (5.31 g, 132.86 mmol, 60% 含量, 2.2 eq) 和无水四氢呋喃 (150 mL) 在氮气保护下 0°C 反应 0.5 hr, 滴加乙酰乙酸甲酯 (15.43 g, 132.86 mmol, 14.28 mL, 2.2 eq), 于 0°C 反应 0.5 hr, 滴加 n-BuLi (2.5 M, 53.14 mL, 2.2 eq), 于 0°C 反应 0.5 hr, 降温至 -50°C, 滴加化合物 **22-3** (24 g, 60.39 mmol, 1 eq) 的无水四氢呋喃溶液 (50 mL), 于 -50°C 反应 0.5 hr。向反应液中加入 80 mL 的饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 合并有机相后再用 100 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠进行干燥后浓缩, 粗品过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 0-3: 1) 得到化合物 **22-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.18 - 7.16 (m, 4H), 6.84 - 6.82 (m, 4H), 6.76 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.88 - 3.67 (m, 9H), 3.53 (s, 2H), 3.30 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 2H)。MS m/z = 514.2[M+H]⁺。

步骤 4: 中间体 22-5 的合成

将化合物 **22-4** (12 g, 23.37 mmol, 1 eq) 溶于无水二氯 (50 mL) 中, 氮气保护下加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (4.18 g, 35.05 mmol, 4.66 mL, 1.5 eq), 25°C 反应 16 hr, 加入三氯化硼乙醚 (6.63 g, 46.74 mmol, 5.77 mL, 2 eq), 20°C 反应 1 hr, 将反应液加入到 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 分液, 水相继续用 20 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 0-3: 1) 得到化合物 **22-5**。MS m/z = 524.2[M+H]⁺。

步骤 5: 中间体 22-6 的合成

将化合物 **22-5** (10.5 g, 20.06 mmol, 1 eq) 加入无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 在氮气保护下加入三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 22.06 mL, 1.1 eq), 于 -60°C 反应 1 hr。将反应物加入 30 mL 稀盐酸中, 用乙酸乙酯 (10 mL*2) 分液萃取, 合并有机相, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 0-3: 1) 得到化合物 **22-6**。MS m/z = 526.2[M+H]⁺。

步骤 6: 中间体 22-7 的合成

将化合物 **22-6** (4 g, 7.61 mmol, 1 eq) 加入到乙醇 (16 mL) 和水 (4 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (1.61 g, 15.22 mmol, 2 eq) 和甲基异硫脲硫酸盐 (2.06 g, 22.83 mmol, 3 eq), 于 45-50°C 反应 16 hr, 将反应物加入到 10 mL 水中, 用乙酸乙酯 (10 mL*2) 萃取, 合并有机相, 再用饱和食盐水 (10 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品直接投下一步, 得到化合物 **22-7**。MS m/z = 566.2[M+H]⁺。

步骤 7: 中间体 22-8 的合成

将化合物 **22-7** (4.8 g, 4.67 mmol, 1 eq) 加入到无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三氟甲磺酸酐 (1.98 g, 7.00 mmol, 1.16 mL, 1.5 eq), 降温到 0-10°C, 将 N,N-二异丙基乙胺 (1.81 g, 14.00 mmol, 2.44 mL, 3 eq) 缓慢滴加, 0°C 反应 0.5 hr。加入到 20 mL 饱和氯化铵中, 分液, 有机相用饱和食盐水 (5 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 0-5: 1) 得到化合物 **22-8**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 - 7.15 (m, 4H), 6.86 - 6.83 (m, 4H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 5H), 3.82 - 3.80 (m, 7H), 2.56 (s, 3H)。MS m/z = 698.1[M+H]⁺。

步骤 8: 中间体 22-9 的合成

将化合物 **22-8** (3.7 g, 5.30 mmol, 1 eq), 化合物 **1-1A** (2.25 g, 10.61 mmol, 2 eq), N,N-二异丙基乙胺 (2.06 g, 15.91 mmol, 2.77 mL, 3 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 50°C 反应 1 hr。将反应液加入 20 mL 饱和氯化铵中, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 合并有机相, 利用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1), 得到化合物 **22-9**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17-

7.15 (m, 4H), 6.85-6.83 (m, 4H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.43 - 2.84 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.69 - 1.66 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。MS m/z = 760.3[M+H]⁺。

步骤 9: 中间体 22-10 的合成

将化合物22-9(0.6 g, 789.58 μ mol, 1 eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 加入N-溴代丁二酰亚胺(98.37 mg, 552.70 μ mol, 0.7 eq), 0-10°C反应1hr, 与将反应液中加入20mL水, 用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取, 合并有机相, 再用饱和食盐水(10 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩。用制备板石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)分离得到产物化合物22-10。MS m/z = 838.2[M+H]⁺。

步骤 10: 中间体 22-11 的合成

将化合物22-10(0.3 g, 357.65 μ mol, 1 eq)、氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (343.55 mg, 1.79 mmol, 227.52 μ L, 5 eq)、碘化亚铜 (136.23 mg, 715.31 μ mol, 2 eq) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 氮气置换三次, 氮气保护下100°C反应2hr。反应液倒入10mL水中, 用甲基叔丁醚 (10 mL*2) 萃取, 合并有机相, 再用10mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩。进行制备HPLC(色谱柱: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 15 μ m); 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]:(乙腈)%: 50%-98%, 20min)分离, 分离后溶液用饱和碳酸氢钠溶液调pH=7-8, 再用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到化合物22-11。MS m/z = 828.3[M+H]⁺。

步骤 11: 中间体 22-12 的合成

将二氯甲烷 (10 mL) 加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物22-11(130 mg, 157.02 μ mol, 1 eq), 开始搅拌, 然后加入间氯过氧苯甲酸(22.32 mg, 109.92 μ mol, 85% 含量, 0.7 eq), 反应体系在25 °C的条件下搅拌1小时。反应液用10mL二氯甲烷稀释, 利用5mL 5%硫代硫酸钠溶液和10mL饱和食盐水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 用制备板(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)分离得到化合物22-12。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 - 7.10 (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.58-6.53 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.87 - 4.75(m, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), MS m/z = 844.3[M+H]⁺。

步骤 12: 中间体 22-13 的合成

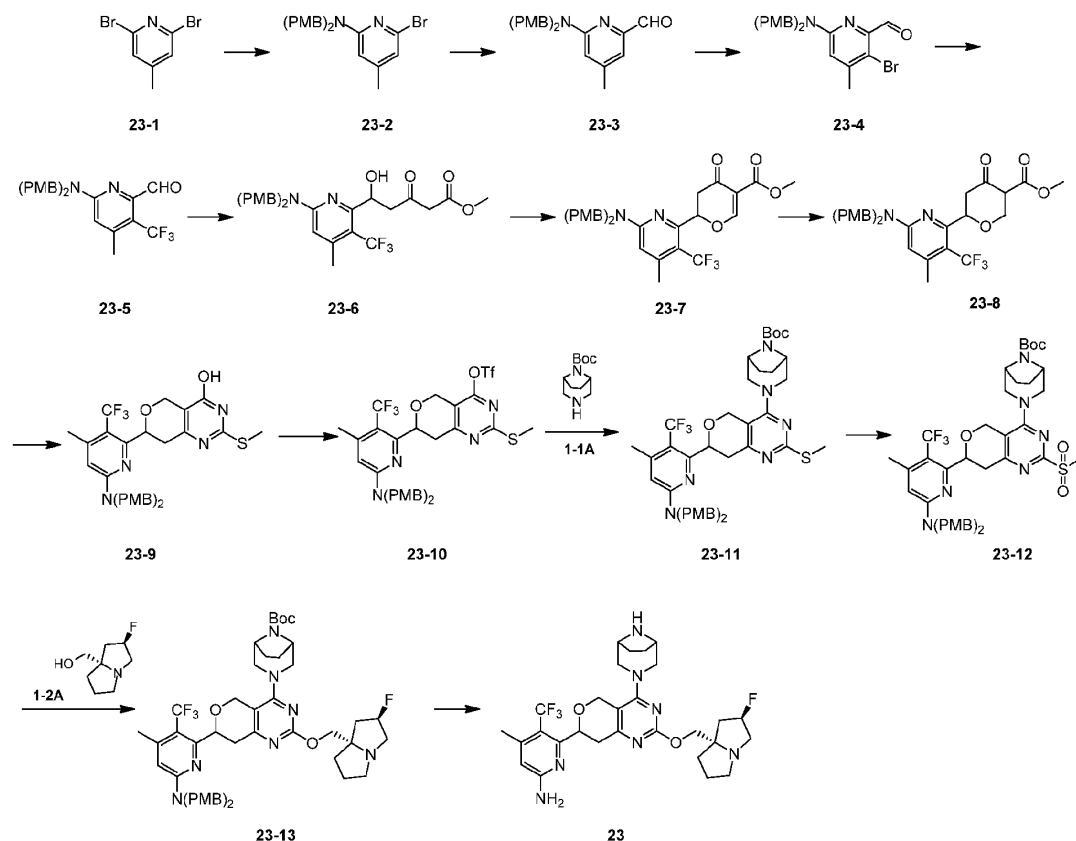
将化合物1-2A (226.38 mg, 1.42 mmol, 20 eq) 加入无水四氢呋喃(10 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (109.32 mg, 1.14 mmol, 16 eq), -15°C反应15min, 加入化合物22-12 (60 mg, 71.10 μ mol, 1 eq), -15°C反应1hr。反应液加入5mL饱和氯化铵, 合并反应液后, 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 合并有机相, 再用饱和食盐水 (20 mL*2) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 经过制备板(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)分离得到化合物22-13。MS m/z = 939.5[M+H]⁺。

步骤 13: 化合物 22 的盐酸盐合成

将化合物 22-13 (60.00 mg, 63.90 μ mol, 1 eq) 加入三氟乙酸 (1.46 g, 12.78 mmol, 946.19 μ L, 200 eq) 无水二氯(5mL) 中, -10-0°C 反应 1hr。将产物倒入 10 mL 水中, 水相用乙酸乙酯 (5 mL*2) 萃取, 合并有机相, 再用饱和食盐水(5 mL*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩。制备 HPLC 分离(色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μ m; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]:(乙腈)%: 1%-30%, 7min), 得到化合物 22 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.65-6.60 (m, 1H), 6.74 - 6.53 (m, 1H), 5.66 - 5.53 (m, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H),

4.99-4.96 (m, 3H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 5H), 3.55 - 3.38 (m, 3H), 3.08 - 2.73 (m, 1H), 2.67 - 1.87 (m, 11H)。MS m/z = 599.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 23



步骤 1: 中间体 23-2 的合成

将化合物 23-1 (1.2g, 4.78mmol, 1eq) 和双-(4-甲氧基苄基)-胺 (2.46g, 9.56mmol, 2eq) 加入到 N-甲基吡咯烷酮(30mL)中, 微波 200°C 反应 1 小时。将反应液用 250mL 乙酸乙酯稀释, 然后用水 (20mL×3) 和饱和食盐水 20 mL 洗涤, 有机相干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压除去溶剂得到粗品。粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 得到化合物 23-2。MS m/z = 428.6 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 中间体 23-3 的合成

将化合物 23-2 (4g, 9.36mmol, 1eq) 溶解于无水四氢呋喃(20mL)中, 氮气保护下冷却到 -78°C, 然后向其中滴加正丁基锂 (2.5M, 6.74mL, 1.1eq), 滴毕, 搅拌反应 1 小时, 然后向其中滴加 N,N-二甲基甲酰胺(2.05 g, 28.08 mmol, 3eq), 滴毕搅拌反应 0.5 小时。向其中加入 10mL 饱和氯化铵和 20mL 水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取, 合并有机相, 旋干得到粗品。粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~15%) 得到化合物 23-3。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 9.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8Hz, 4H), 6.86 (d, J =

8.8Hz, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.77 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。

步骤 3: 中间体 23-4 的合成

将化合物 **23-3** (2.09 g, 2.66 mmol, 1 eq) 溶解于 DMF (20 mL) 中, 然后加入 NBS (988.15 mg, 5.55 mmol, 1 eq), 所得反应液氮气保护下, 室温 20°C 搅拌反应 2 小时。将反应液用 60mL 乙酸乙酯稀释, 然后用水 (20 mL×3) 和饱和食盐水 20 mL 洗涤, 有机相旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 **23-4**。

步骤 4: 中间体 23-5 的合成

将化合物 **23-4** (1.98 g, 4.34 mmol, 1 eq) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (4.17g, 2.17 mmol, 5 eq) 加入到 DMF (20 mL) 中, 然后加入 CuI (205 mg, 1.08mmol, 1 eq), 所得反应液氮气置换后置于 100°C 油浴中搅拌反应 8 小时。反应液旋干得到粗品。粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 **23-5**。MS $m/z=445.1[M+H]^+$ 。

步骤 5: 中间体 23-6 的合成

将钠氢(899.91 mg, 22.50 mmol, 60% 含量, 2 eq)悬浮于无水四氢呋喃 (50 mL)中, 氮气保护下冷却到 0°C, 然后缓慢向其中滴加乙酰乙酸甲酯(2.61 g, 22.50 mmol, 2.42 mL, 2.0 eq), 滴毕搅拌 30 分钟, 然后向其中滴加正丁基锂 (2.5 M, 9.0 mL, 2eq), 滴毕搅拌 30 分钟。撤去冰浴, 冷却到-78°C, 最后向其中滴加化合物 **23-5** (5 g, 11.25 mmol, 1 eq)的无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 滴毕, 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 20mL 水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 旋干得到粗品。粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 得到化合物 **23-6**。MS $m/z=561.2[M+H]^+$ 。

步骤 6: 中间体 23-7 的合成

将化合物 **23-6** (2.9 g, 5.17 mmol, 1 eq)和 N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(1.85 g, 15.52 mmol, 2.06 mL, 3 eq) 加入到无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 室温 20°C 搅拌反应 24 小时, 然后冷却到 0°C, 最后向其中加入三氟化硼乙醚(734.25 mg, 5.17 mmol, 636.26 μ L, 1 eq), 加毕, 20°C 搅拌反应 1 小时。将反应液旋干得到粗品。粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~40%) 得到化合物 **23-7**。MS $m/z=593.1[M+Na]^+$ 。

步骤 7: 中间体 23-8 的合成

将化合物 **23-7**(635 mg, 1.11 mmol, 1eq) 溶解于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护下冷却到-78°C, 然后向其中滴加三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 1.11 mL, 1eq), 滴比搅拌反应 1 小时, 用 1M 盐酸 1mL 淬灭反应, 然后加入 20mL 饱和食盐水和 50 mL 乙酸乙酯搅拌 5 分钟, 分出有机相, 旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 **23-8**。MS $m/z=573.2[M+H]^+$ 。

步骤 8: 中间体 23-9 的合成

将化合物 **23-8** (630 mg, 1.1 mmol, 1eq) 和 2-甲基硫脲单硫酸盐 (621.31 mg, 3.30mmol, 3eq) 加入到无水乙醇(10 mL) 中, 然后加入碳酸钠 (233.24 mg, 2.2mmol, 2eq), 所得反应液置于 60°C 油浴中搅拌反应 18 小时。将反应液旋干, 残留物中加入水 5mL 和乙酸乙酯 50 mL, 并用 2M 盐酸调节 pH~6-7, 分出有机相, 水相用 30 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压除去溶剂得到化合物 **23-9**。MS $m/z=613.2[M+H]^+$ 。

步骤 9: 中间体 23-10 的合成

将化合物 **23-9** (541 mg, 883.63 mmol, 1eq) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 然后加入 PhNTf₂ (473.19 mg, 1.32 mmol, 1.5eq) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (342.38 mg, 2.65 mmol, 461.43 μL, 3eq)。所得反应液在室温 20°C 下搅拌反应 1.5 小时。将反应液用 100 mL 乙酸乙酯稀释, 然后用水 (10 mL×3) 和饱和食盐水 10 mL 洗涤, 有机相旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~10%) 得到化合物 **23-10**。MS m/z=745.3 [M+H]⁺。

步骤 10: 中间体 **23-11** 的合成

将化合物 **23-10** (240mg, 322.27 μmol, 1eq) 和化合物 **1-1A** (82.1 mg, 386.72 μmol, 1.3eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 然后加入 N,N-二异丙基乙基胺 (124.95 mg, 966.80 μmol, 168.40 μL, 3 eq), 所得反应液置于 100°C 油浴中搅拌反应 1 小时。将反应液旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 得到化合物 **23-11**。MS m/z=807.4[M+H]⁺。

步骤 11: 中间体 **23-12** 的合成

将化合物 **23-11** (210 mg, 260.27 μmol, 1eq) 溶解于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (105.67 mg, 520.49 μmol, 85%含量, 2eq), 所得反应液 20°C 搅拌反应 2 小时。将反应液旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 得到化合物 **23-12**。MS m/z=839.3[M+H]⁺。

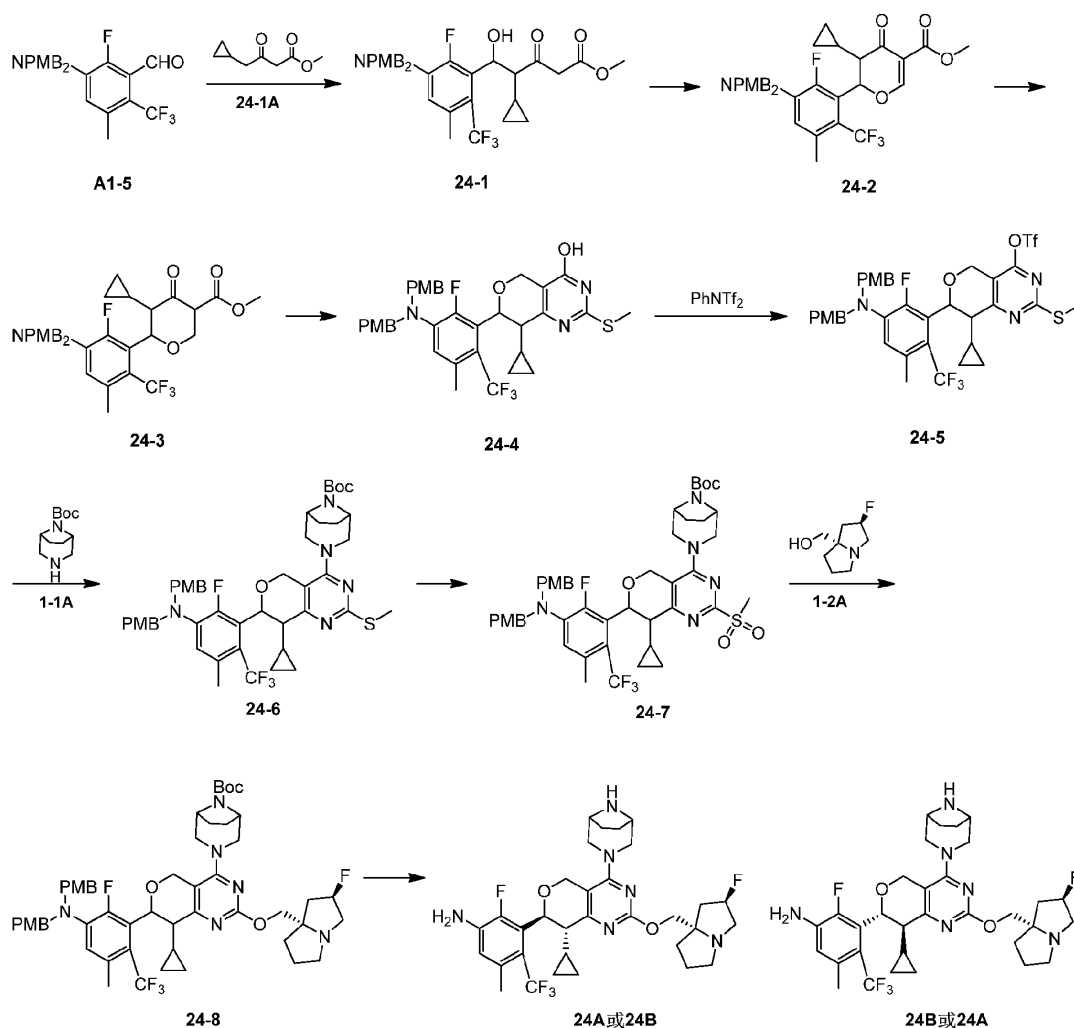
步骤 12: 中间体 **23-13** 的合成

将化合物 **1-2A** (121.83 mg, 765.26 μmol, 3eq) 和叔丁醇钠 (49.03 mg, 510.17 μmol, 2eq) 加入到四氢呋喃 (2 mL) 中搅拌反应 1 小时, 然后加入化合物 **23-12** (214 mg, 255.09 μmol, 1eq) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 反应液在 20°C 下搅拌反应 1 小时。将反应液旋干, 残留物中加入 30 mL 乙酸乙酯和 5 mL 饱和食盐水搅拌至澄清, 分出有机相, 旋干得到粗品, 粗品过柱纯化 (甲醇/二氯甲烷=0~10%) 得到化合物 **23-13**。MS m/z=918.2[M+H]⁺。

步骤 13: 化合物 **23** 的甲酸盐合成

将化合物 **23-13** (194 mg, 221.32 μmol, 1eq) 加入到三氟乙酸 (2 mL) 中, 55°C 搅拌反应 15 小时。将反应液旋干, 残留物中加入碳酸钠 300mg 和乙酸乙酯 5 mL 搅拌 20 分钟, 过滤, 滤液减压除去溶剂得到粗品。粗品高效液相色谱制备分离: (分离条件: 色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5 μm; mobile 流动相: [水 (0.025%甲酸)-乙腈]; (乙腈)% : 1%-30%, 10min), 得到化合物 **23** 的甲酸盐。MS m/z=578.4[M+H]⁺。

实施例 24



步骤 1: 中间体 24-1 的合成

将钠氢 (866.75 mg, 21.67 mmol, 60% 含量, 2eq) 悬浮于无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 氮气保护下冷却到 0°C , 然后缓慢向其中滴加化合物 **24-1A** (3.38 g, 21.67 mmol, 2eq), 滴毕搅拌 30 分钟, 然后向其中滴加正丁基锂 (2.5 M, 8.67 mL, 2eq), 滴毕搅拌 30 分钟。撤去冰浴, 冷却到 -78°C , 最后向其中滴加化合物 **A1-5** (5 g, 10.84 mmol, 1eq) 的无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 滴毕, 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入 30 mL 水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 旋干得到粗品。粗品过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 得到化合物 **24-1**。MS m/z =640.1 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ 。

步骤 2: 中间体 24-2 的合成

将化合物 **24-1** (6.50 g, 10.52 mmol, 1eq) 和 N,N -二甲基甲酰胺缩二甲醇 (3.76 g, 31.57 mmol, 4.19 mL, 3eq) 加入到无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 室温 20°C 搅拌反应 24 小时, 然后冷却到 0°C , 最后向其中加入三氟化硼乙醚 (1.49 g, 10.52 mmol, 1.30 mL, 1 eq), 加毕, 20°C 搅拌反应 4 小时。向反应液中加入 20 mL

饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，然后用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，合并有机相，用无水硫酸干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品过柱纯化（乙酸乙酯/石油醚=0~45%）得到化合物 **24-2**。MS $m/z=628.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 中间体 **24-3** 的合成

将化合物 **24-2** (5.0 g, 7.97 mmol, 1eq) 溶解于无水四氢呋喃 (30 mL) 中，氮气保护下冷却到 -78°C，然后向其中滴加三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 7.97 mL, 1eq)，滴毕，搅拌反应 1 小时，用 1M 盐酸 10mL 淬灭反应，然后用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取，合并有机相，浓缩得到粗品，粗品过柱纯化（乙酸乙酯/石油醚=0~25%）得到化合物 **24-3**。MS $m/z=630.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 中间体 **24-4** 的合成

将化合物 **24-3** (2.93 g, 4.65 mmol, 1eq) 和 2-甲基硫脲单硫酸盐 (2.63 g, 13.96 mmol, 3eq) 加入到无水乙醇 (10 mL) 中，然后加入碳酸钠 (986.43 mg, 9.31 mmol, 2eq)，所得反应液置于 60°C 油浴中搅拌反应 18 小时。将反应液旋干，残留物中加入水 15 mL 和乙酸乙酯 80 mL，并用 2M 盐酸调节 pH~6-7，分出有机相，水相用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，滤液浓缩得到化合物 **24-4** 粗品。MS $m/z=670.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 中间体 **24-5** 的合成

将化合物 **24-4** (3.15 g, 4.70 mmol, 1eq) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中，然后加入化合物 PhNTf₂ (2.52 g, 7.06 mmol, 1.5eq) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.82 g, 14.11 mmol, 2.46 mL, 3eq)。所得最终反应液室温 20°C 搅拌反应 2 小时。将反应液旋干得到粗品，粗品过柱纯化（乙酸乙酯/石油醚=0~15%）得到化合物 **24-5**。MS $m/z=802.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 中间体 **24-6** 的合成

将化合物 **24-5** (3.15 g, 4.70 mmol, 1eq) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中，然后加入化合物 **1-1A** (2.52 g, 7.06 mmol, 1.5eq) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.82 g, 14.11 mmol, 2.46 mL, 3eq)。所得最终反应液室温 20°C 搅拌反应 2 小时。将反应液旋干得到粗品，粗品过柱纯化（乙酸乙酯/石油醚=0~15%）得到化合物 **24-6**。MS $m/z=864.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 中间体 **24-7** 的合成

将化合物 **24-6** (160 mg, 185.19 μmol, 1eq) 溶解于无水二氯甲烷 (2 mL) 中，然后加入间氯过氧苯甲酸 (75.19 mg, 370.37 μmol, 85% 含量, 2eq)，所得反应液 20°C 搅拌反应 15 小时。将反应液旋干得到粗品，粗品过柱纯化（乙酸乙酯/石油醚=0~25%）得到化合物 **24-7**。MS $m/z=896.3$ $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 中间体 **24-8** 的合成

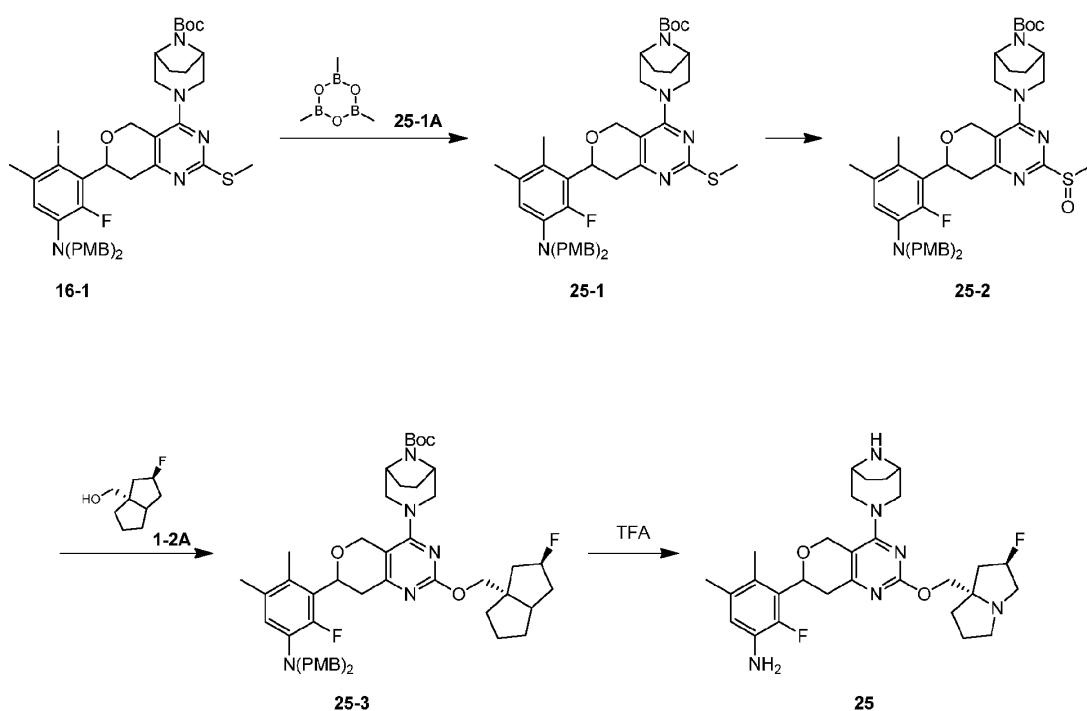
将化合物 **1-2A** (35.89 mg, 225.45 μmol, 2eq) 和叔丁醇钠 (21.67 mg, 225.45 μmol, 2eq) 加入到四氢呋喃 (1 mL) 中搅拌反应 1 小时，然后加入化合物 **24-7** (101 mg, 112.72 μmol, 1eq) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液，最终反应液在 25°C 下搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩得到粗品，粗品过柱纯化（乙酸乙酯/石油醚=0~65%）得到化合物 **24-8**。MS $m/z=975.4$ $[M+H]^+$ 。

步骤 9: 化合物 **24A** 的盐酸盐和化合物 **24B** 的合成

将化合物 **24-8** (94 mg, 96.40 μmol, 1eq) 加入到三氟乙酸 (2 mL) 中，25°C 搅拌反应 1 小时。浓缩得到粗品，粗品高效液相色谱制备分离：（分离条件：Phenomenex C18 150*40mm*5μm；流动相 [水(0.025%甲酸)-

乙腈];(乙腈)%: 5%-35%,10min), 再进行手性分离, 分离条件(色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10 μ m);流动相: [0.1%氨水 乙醇];(乙醇)%: 45%-45%) 保留时间 $R_t=2.034\text{min}$, 得到化合物 **24B**。MS $m/z=635.9[M+H]^+$ 。另外异构体(保留时间 $R_t=2.469\text{min}$) 继续用高效液相色谱制备分离, 分离条件(色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μ m;流动相: [水(0.025%甲酸)-乙腈];(乙腈)%: 10%-40%,8min), 加 0.5mL HCl/1,4-二氧六环, 得到化合物 **24A** 的盐酸盐。MS $m/z=635.8[M+H]^+$ 。

实施例 25



步骤 1: 中间体 25-1 的合成

将化合物 **16-1** (00 mg, 113.40 μmol , 1 eq), 化合物 **25-1A** (42.71mg, 170.10 μmol , 47.56 μL , 50% THF 溶液, 1.5 eq) 和碳酸钾(31.35 mg, 226.80 μmol , 2 eq) 加入到混合溶剂二氧六环 (2 mL)/水 (0.4 mL)中, 然后加入 Pd(dppf)Cl_2 (16.60 mg, 22.68 μmol , 0.2 eq), 所得反应液氮气置换后, 加热到 95°C 搅拌反应 15 小时。将反应液浓缩得到粗品, 粗品过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~30%) 得到化合物 **25-1**。

步骤 2: 中间体 25-2 的合成

将化合物 **25-1** (72mg, 93.51 μmol , 1eq) 溶解于无水二氯甲烷 (1 mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (18.98mg, 93.51 μmol , 85%含量, 1eq), 所得反应液 15°C 搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩得到化合物 **25-2**。MS $m/z=786.3[M+H]^+$ 。

步骤 3: 中间体 25-3 的合成

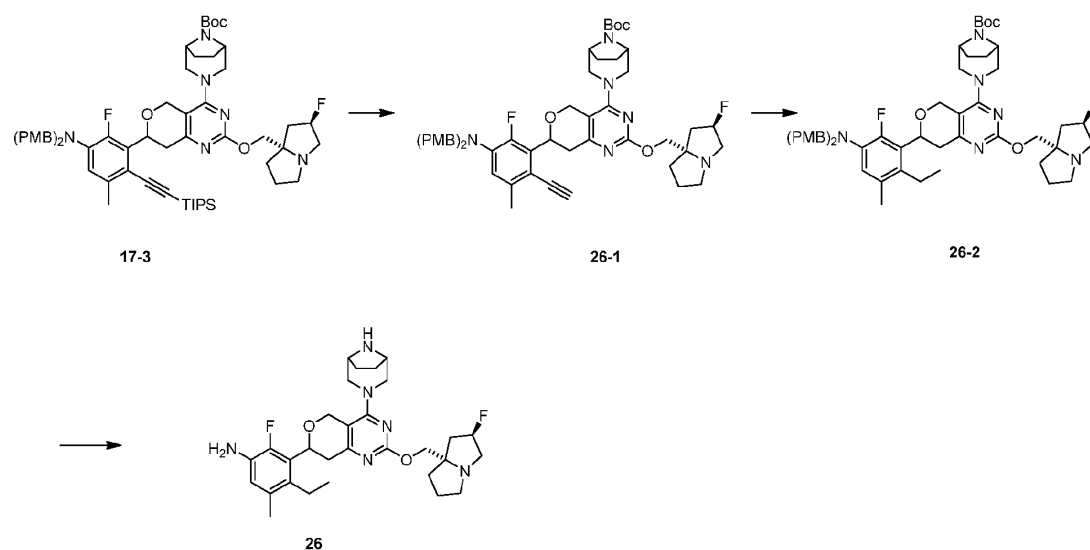
将化合物 **1-2A** (45.57 mg, 286.27 μmol , 3eq), 叔丁醇钠 (18.34 mg, 190.85 μmol , 2eq) 和化合物 **25-2** (75mg, 93.42 μmol , 1eq) 加入到甲苯 (2 mL) 中在 15°C 下搅拌反应 2 小时, 将反应液用 30mL 乙酸乙酯

稀释,然后用水 5 mL 和饱和食盐水 5 mL 洗涤,有机相浓缩得到粗品,粗品过柱纯化(甲醇/二氯甲烷=0~5%)得到化合物 **25-3**。MS $m/z=881.9[M+H]^+$ 。

步骤 4: 中间体 **25** 的盐酸盐合成

将化合物 **25-3** (71 mg, 80.58 μmol , 1eq) 加入到三氟乙酸(2 mL)中, 50°C 搅拌反应 5 小时。将反应液浓缩得到粗品, 粗品高效液相色谱制备分离(分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流动相: [水(0.05% 盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%,10min), 得到化合物 **25** 的盐酸盐, MS $m/z=541.3[M+H]^+$ 。

实施例 26



步骤 1: 中间体 **26-1** 的制备

向 **17-3** (420 mg, 0.40 mmol) 的四氢呋喃溶液 (10 mL) 中加入四甲基氟化铵 (150 mg, 1.61 mmol) 体系在 60 °C 下加热 16 小时, 然后用 50 mL 乙酸乙酯稀释, 再用 30 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 **26-1**。MS m/z : 891.6 $[M+1]^+$ 。

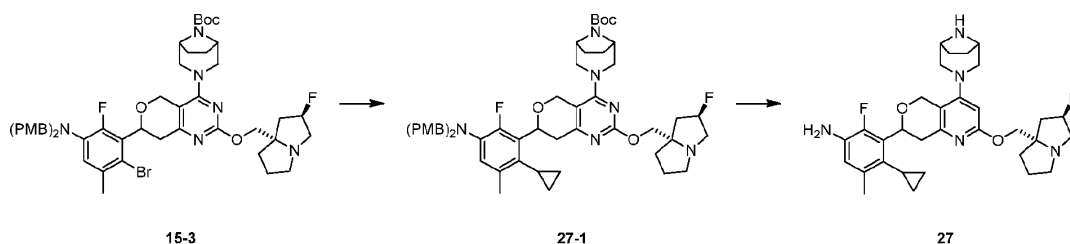
步骤 2: 中间体 **26-2** 的制备

向 **26-1** (250 mg, 280.57 μmol , 1 eq) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入钯/碳 (20 mg, 10%含量), 体系在 20°C 下, 氢气压力为 15psi 下搅拌 1 小时。过滤, 将滤液浓缩得到 **26-2**。MS m/z : 895.6 $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **26** 的盐酸盐制备

向 **26-2** (220 mg, 245.79 μmol , 1 eq) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3 mL), 体系在 45°C 下搅拌 20 小时。将反应液旋干。通过制备 HPLC(色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5 μm ;流动相: [水(0.05% 盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%,10min) 分离得到化合物 **26** 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.71 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.19 (m, 2H), 4.74 - 4.59 (m, 3H), 4.31 - 4.14 (m, 3H), 3.97 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.06 (m, 3H), 2.92 - 2.63 (m, 3H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.84 (m, 8H), 1.12 (t, J =7.4 Hz, 3H)。MS m/z : 555.2 $[M+1]^+$ 。

实施例 27



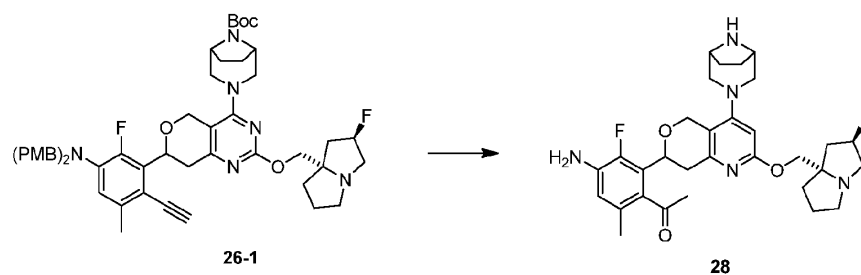
步骤 1: 中间体 27-1 的制备

将 **15-3** (200 mg, 0.212 mmol) 和环丙基硼酸 (92 mg, 1.059 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 的混合溶液, 再加入二苯基磷二茂铁二氯化钯 (20 mg) 和碳酸钠 (45 mg, 0.425 mmol), 用氮气置换三次, 体系在 90°C 下反应 15 小时, 过滤, 将滤液旋干, 通过制备薄层色谱 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10:1) 分离得到 **27-1**。MS m/z: 907.6 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 27 的盐酸盐制备

向 **27-1** (60 mg, 0.066 mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 体系在 20°C 下搅拌 1 小时, 浓缩, 通过制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%, 10min) 分离得到化合物 **27** 的盐酸盐。MS m/z: 565.5 [M+H]⁺。

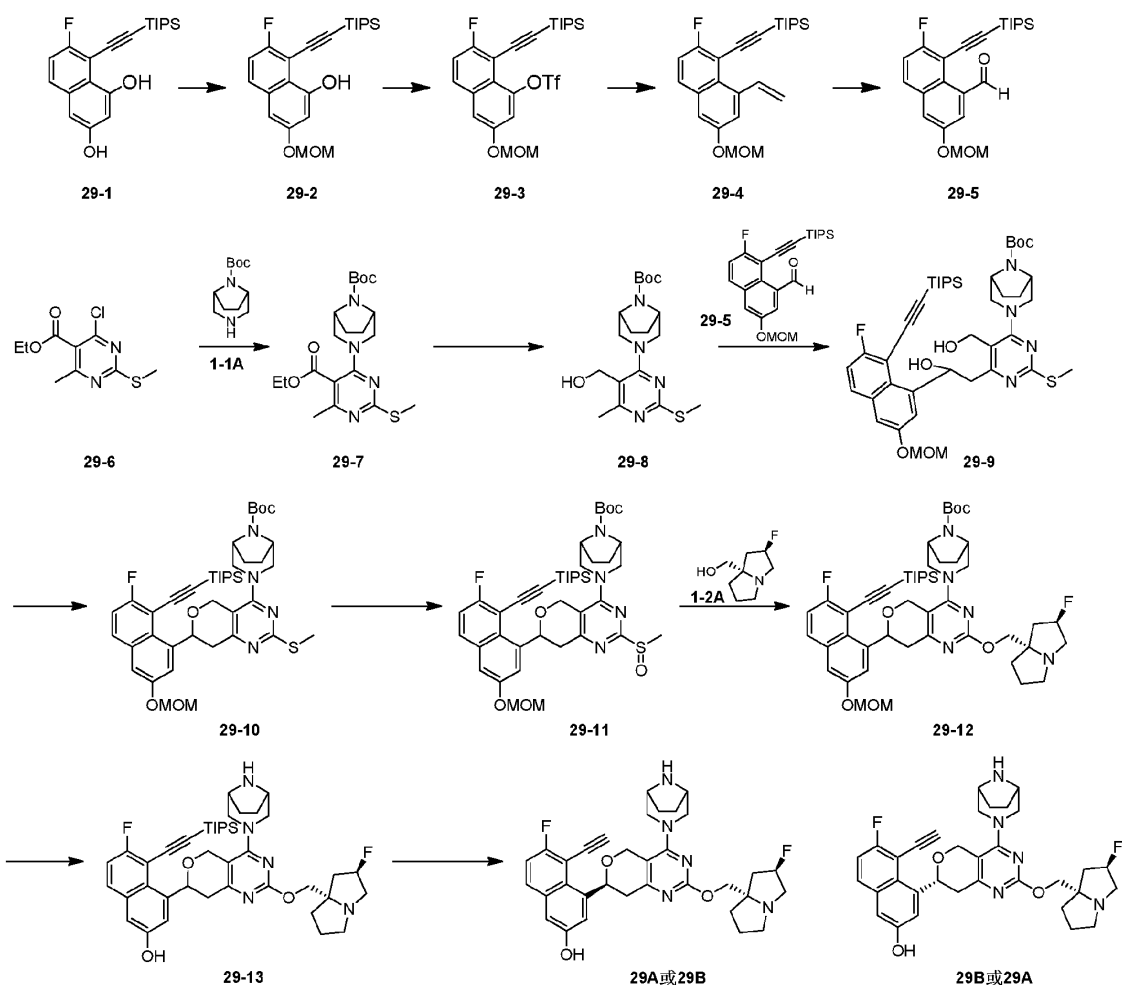
实施例 28



步骤 1: 化合物 28 的三氟乙酸盐制备

向 **26-1** (50 mg, 56.11 μmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL), 体系在 20°C 下搅拌 2 小时, 将反应液浓缩, 通过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [水(0.025% 三氟乙酸)-乙腈];(乙腈)%: 0%-30%, 8min) 分离得到化合物 **28** 的三氟乙酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.15 (m, 2H), 4.75 - 4.71 (m, 2H), 4.60 - 4.36 (m, 4H), 4.22 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.65 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.20 - 1.96 (m, 7H)。

实施例 29



步骤 1: 中间体 29-2 的合成

将化合物**29-1** (50 g, 139.46 mmol, 1 *eq*) 加入到无水二氯甲烷 (500 mL) 中, 加入N,N-二异丙基乙二胺 (54.07 g, 418.39 mmol, 72.87 mL, 3 *eq*), 降温至0°C, 缓慢滴加入氯甲基甲醚 (15.59 g, 193.64 mmol, 14.71 mL, 1.39 *eq*), 缓慢升温至18°C反应1小时。将反应液加入到500 mL的冰水中, 用DCM (100 mL*2) 萃取, 合并有机相, 再用500 mL的饱和碳酸钠, 500 mL的饱和氯化铵和500 mL的半饱和食盐水分别洗涤洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0~50%) 纯化得到化合物**29-2**。MS m/z =403.2[M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 29-3 的合成

将化合物**29-2** (36 g, 89.42 mmol, 1 *eq*) 和N,N-二异丙基乙二胺 (34.67 g, 268.27 mmol, 46.73 mL, 3 *eq*) 加入到无水二氯甲烷 (360 mL) 中, 降温至-40°C, 滴加入三氟甲磺酸酐(37.85 g, 134.14 mmol, 22.13 mL, 1.5 *eq*), 反应1小时。将反应液加入到300 mL的冰水中, 分液萃取, 有机相用200 mL的饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 再用200 mL的饱和氯化铵洗涤, 200 mL的食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品用柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0~30%) 纯化得到化合物**29-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.43

(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 21H)。

步骤 3: 中间体 29-4 的合成

将化合物**29-3** (34 g, 63.59 mmol, 1 eq) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (340 mL)中, 加入乙烯基三丁基锡 (42.03 g, 132.55 mmol, 38.56 mL, 2.08 eq)和氯化锂 (10.78 g, 254.38 mmol, 5.21 mL, 4 eq), 氮气置换三次, 氮气保护下加入三苯基膦二氯化钯 (4.46 g, 6.36 mmol, 0.1 eq), 30°C反应20小时。向反应液中加入300 mL的20%的KF水溶液和300 mL甲基叔丁基醚搅拌20分钟, 垫硅藻土过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (50 mL*4) 淋洗, 除去水相, 有机相用500 mL的饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩。粗品经过柱 (乙酸乙酯/石油醚=20%) 纯化得到化合物**29-4**。MS $m/z = 413.3[M+H]^+$ 。

步骤 4: 中间体 29-5 的合成

将化合物**29-4**(20 g, 48.47 mmol, 1 eq)加入到无水四氢呋喃 (200 mL)和水 (50 mL)中, 降温至0°C, 加入高碘酸钠 (31.10 g, 145.42 mmol, 8.06 mL, 3 eq)和四氧化钨(1.5 g, 5.90 mmol, 306.12 μ L, 1.22e-1 eq), 缓慢升温至18°C, 反应1小时。将反应液加入到300 mL10%硫代硫酸钠溶液中, 用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 500 mL的饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经过柱 (乙酸乙酯/石油醚=20%) 纯化得到化合物**29-5**。MS $m/z = 415.3[M+H]^+$ 。

步骤 5: 中间体 29-7 的合成

向化合物**29-6** (1 g, 4.05 mmol) 和**1-1A** (1.03 g, 4.86 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (1.05 g, 8.11 mmol), 得到的混合物室温25°C搅拌小时。向反应液中加入水 (20 mL) 和二氯甲烷 (50 mL), 搅拌5分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩, 残余物经过过柱机纯化 (乙酸乙酯/石油醚=20%) 得到的化合物**29-7**。MS $m/z = 423.1[M+H]^+$ 。

步骤 6: 中间体 29-8 的合成

冰水浴0°C氮气保护下, 向化合物**29-7** (0.6 g, 1.42 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中分批加入四氢铝锂 (0.1 g, 2.84 mmol), 得到的混合物自然升至25°C搅拌2小时, 向反应液中依次滴加水 (0.1 g)、15%氢氧化钠水溶液 (0.1 g) 和水 (0.3 g) 搅拌30分钟, 过滤, 四氢呋喃 (10 mL), 滤液减压浓缩, 得到化合物**29-8**。MS $m/z = 381.1[M+H]^+$ 。

步骤 7: 中间体 29-9 的合成

干冰-乙酸乙酯浴-65°C氮气保护下, 向化合物**29-8**(0.5 g, 1.33 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加二异丙基氨基锂 (1.51 mL, 3.02 mmol, 2M), 搅拌30分钟后滴加化合物**29-5** (0.5 g, 1.51 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 得到的混合物自然升至25°C, 向反应液中加入0.1M稀盐酸水溶液 (15 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL), 搅拌10分钟, 除去水相, 有机相减压浓缩, 残余物经过过柱机纯化 (乙酸乙酯/石油醚=20%), 得到化合物**29-9**。MS $m/z = 795.4[M+H]^+$ 。

步骤 8: 中间体 29-10 的合成

干冰-乙酸乙酯浴-65°C氮气保护下, 向化合物**29-9**(0.51 g, 641.44 μ mol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加正丁基锂(2.5 M, 564.47 μ L), 搅拌30分钟后, 滴加对甲苯磺酰氯(183.43 mg, 962.16 μ mol)的四氢呋喃(3 mL), 得到的混合物自然升至25°C搅拌2小时, 向反应液中加入50毫升饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 再加入50毫升乙酸乙酯萃取, 除去水相, 有机相减压浓缩。残余物经过过柱机纯化 (乙酸乙酯/石油醚=30%), 得到化

合物**29-10**。MS m/z = 777.4[M+H]⁺。

步骤 9：中间体 29-11 的合成

向化合物**29-10**(45 mg, 57.91 μ mol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(14.11 mg, 69.49 μ mol, 85% 含量),得到的混合物室温25°C搅拌2小时。向反应液中加入2毫升饱和碳酸氢钠水溶液和2毫升饱和亚硫酸钠水溶液和5毫升二氯甲烷搅拌5分钟,除去水相,有机相减压浓缩。残余物经过制备TLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=20%),得化合物**29-11**。MS m/z = 793.4[M+H]⁺。

步骤 10：中间体 29-12 的合成

冰水浴0°C氮气保护下,向化合物**1-2A**(32.12 mg, 201.76 μ mol)的四氢呋喃(2 mL)溶液中加入叔丁醇钠(19.39 mg, 201.76 μ mol),搅拌30分钟后加入化合物**29-11**(40 mg, 50.44 μ mol),得到的混合物自然升至25°C搅拌2小时。向反应液中加入0.5M稀盐酸调节pH值约为6,加入5毫升乙酸乙酯和2毫升饱和食盐水搅拌5分钟,除去水相,有机相减压浓缩,得到化合物**29-12**。MS m/z = 888.5[M+H]⁺。

步骤 11：中间体 29-13 的合成

向化合物**29-12**(45 mg, 50.67 μ mol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入盐酸-乙酸乙酯(4 M, 126.67 μ L),得到的混合物室温25°C搅拌2小时,反应液直接减压浓缩得化合物**29-13**的三氟乙酸盐。MS m/z = 744.4[M+H]⁺。

步骤 12：化合物 29A 和化合物 29B 的合成

向化合物 **29-13**(40 mg, 三氟乙酸盐)的 DMF(1 mL)溶液中加入氟化铯(40.83 mg, 268.82 μ mol)和碳酸钾(22.29 mg, 161.29 μ mol),得到的混合物室温 25°C搅拌 2 小时,反应液过滤,加入 5 毫升甲醇洗涤,滤液减压浓缩,残余物经过制备 HPLC 纯化(色谱柱: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m;流动相: [水(0.025%甲酸)-乙腈];乙腈%: 10%-40%,8min),再进行手性分离(色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10 μ m);流动相: [0.1%氨水-甲醇];甲醇%: 40%-40%,12min),得化合物 **29A**(R_t =1.386 min)和化合物 **29B**(R_t =2.079 min)。MS m/z = 588.3[M+H]⁺。

生物测试数据:

实验例 1. KRAS^{G12D} 抑制活性测试

1. 目的

通过 TR-FRET 的方法,筛选出能有效抑制 KRAS 与 GTP 结合的化合物。

2. 耗材和仪器

表 1. 耗材和仪器

名称	供应商	货号
HEPES (4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸) pH 7.3	赛默飞	BP299-500
氯化钠	普洛麦格	V4221
EDTA(乙二胺四乙酸)	EMD Millipore	324506
吐温 20	伯乐	1706531
氯化镁	MP 生物学	191421
Bodipy GDP (鸟苷 5'-二磷酸, BODIPY™ FL 2'-(或-3') -	英杰	G22360

O- (N- (2-氨基乙基) 尿烷) , 二 (三乙基铵) 盐)		
GTP (鸟嘌呤-5'-三磷酸)	西格玛	G8877
Tb-SA (铕标记链霉素亲和素)	英杰	PV3576
SOS (son of sevenless)蛋白		
KRAS ^{G12D} (Kirsten rat sarcoma viral oncogene)蛋白		
化合物板	Labcyte	LP-0200
实验板	柏金埃尔默	6008269
15 毫升离心管	康宁	430791
1.5 毫升离心管	爱思进	MCT-150-C
Dragonfly 自动加样仪	TTP	
Bravo	安捷伦	
Echo 550	Labcyte	
Envision	柏金埃尔默	

3. 试剂准备

a. 储存试剂:

1) KRAS 核苷酸交换缓冲液

取 20mL 1000mM HEPES, 20mL 500mM EDTA, 10mL 5M 氯化钠, 100% 0.1mL 吐温 20, 949.9 mL 水, 配制成 1L 溶液, 用过滤法消毒, 4°C 条件下储存。

2) KRAS 实验缓冲液

取 20mL 1000mM HEPES, 10mL 1000mM 氯化镁, 30mL 5M 氯化钠, 100% 0.05mL 吐温 20, 939.95mL 水, 配制成 1L 溶液, 用过滤法消毒, 4°C 条件下储存。

3) KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA 混合液

取 9.5μL 95μM KRAS^{G12D} 蛋白, 440.5μL KRAS 核苷酸交换缓冲液混合, 室温下孵育 1 小时后, 与 8.4μL 17.9μM Tb-SA, 1.8μL 5mM Bodipy GDP, 9539.8μL KRAS 实验缓冲液, 配制成 1L 溶液, 混合后室温下静置 6 小时, 储存至 -80°C 条件下。

b. 实验试剂:

1) KRAS 酶溶液

取 73.3μL KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA 混合液, 2126.7μL KRAS 实验缓冲液, 配制成 2200μL 溶液。

2) SOS/GTP 混合液

取 1.59μL 166μM SOS 蛋白, 198μL 100mM GTP, 2000.41μL KRAS 实验缓冲液, 配制成 2200μL 溶液。

4. 实验流程

1) 对照化合物母液浓度为 1mM, 待测化合物母液浓度为 10mM。转移 9μL 对照化合物和待测化合物至 384-LDV 板内;

2) 使用 Bravo 将 LDV 板上的化合物进行 10 点 3 倍稀释;

- 3) 使用 ECHO 将 LDV 板上的化合物转移 9nL 至实验板;
- 4) 使用 Dragonfly 自动加样仪依次向实验板每孔中加入 3 μ L 3nM Kras /0.5nM TB-SA/30nM BodipyGDP 混合液和 3 μ L Ras buffer, 以 1000rpm/min, 将实验板离心 1 分钟;
- 5) 实验板在室温中孵育 1 小时;
- 6) 使用 Dragonfly 自动加样仪在实验板每孔加入 3 μ L 120nM SOS/9mM GTP 混合液, 以 1000rpm/min, 将实验板离心 1 分钟;
- 7) 实验板在室温中孵育 1 小时;
- 8) 使用 Envision 读板并记录数据;
- 9) 使用 Excel 和 Xlfit 进行数据分析, 计算待测化合物 IC₅₀。

5 实验结果

结果见表 2。

表 2 化合物对 KRAS^{G12D} 酶抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	KRAS ^{G12D} IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的盐酸盐	2.5
化合物 2 的盐酸盐	23
化合物 3 的盐酸盐	425
化合物 5 的盐酸盐	12.7
化合物 6 的盐酸盐	30
化合物 7 的盐酸盐	0.1
化合物 8 的盐酸盐	78.3
化合物 9	1.1
化合物 10 的甲酸盐	3.3

实验结论: 本发明化合物具有显著的 KRAS^{G12D} 酶抑制作用。

实验例 2. AGS 细胞 p-ERK 抑制测试

1. 目的

通过 HTRF 的方法, 筛选出能有效抑制 AGS 细胞 p-ERK 的化合物。

2. 实验流程

- 1). AGS 细胞种于透明 96 孔细胞培养板中, 80 μ L 细胞悬液每孔, 每孔包含 10000 个细胞, 细胞板放入二氧化碳培养箱, 37 度过夜孵育;
- 2). 结束孵育后, 弃掉细胞上清, 加入 80 μ L 每孔的培养基, 培养基含 0.02%血清, 细胞板放入二氧化碳培养箱, 37 度过夜孵育;
- 3). 取 2 μ L 化合物加入 78 μ L 细胞培养基, 混匀后, 取 20 μ L 化合物溶液加入到对应细胞板孔中, 细胞板放回二氧化碳培养箱继续孵育 3 小时;
- 4). 结束孵育后, 弃掉细胞上清加入 50 μ L 1X 细胞裂解液每孔, 室温摇晃孵育 30 分钟;

- 5). 使用 detection buffer 将 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释 20 倍;
- 6). 取 16 μL 细胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中, 再加入 2 μL Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀释液和 2 μL Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释液, 常温孵育至少 4 小时;
- 7). 孵育结束后使用多标记分析仪读取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm, 665nm;
- 8). 计算待测化合物 IC_{50} 。

3 实验结果

结果见表 3。

表 3 化合物对 AGS 细胞 p-ERK 抑制的 IC_{50} 值

化合物编号	AGS p-ERK IC_{50} (nM)
化合物 1 的盐酸盐	45

实验结论: 本发明化合物具有显著的 AGS 细胞 p-ERK 抑制作用。

实验例 3. GP2D 细胞 p-ERK 抑制测试

1. 目的

通过 HTRF 的方法, 筛选出能有效抑制 GP2D 细胞 p-ERK 的化合物。

2. 实验流程

- 1). GP2D 细胞种于透明 96 孔细胞培养板中, 80 μL 细胞悬液每孔, 每孔包含 8000 个细胞, 细胞板放入二氧化碳培养箱, 37 度过夜孵育;
- 2). 取 2 μL 化合物加入 78 μL 细胞培养基, 混匀后, 取 20 μL 化合物溶液加入到对应细胞板孔中, 细胞板放回二氧化碳培养箱继续孵育 1 小时;
- 3). 结束孵育后, 弃掉细胞上清加入 50 μL 1X 细胞裂解液每孔, 室温摇晃孵育 30 分钟;
- 4). 使用 detection buffer 将 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释 20 倍;
- 5). 取 16 μL 细胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中, 再加入 2 μL Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀释液和 2 μL Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释液, 常温孵育至少 4 小时;
- 6). 孵育结束后使用多标记分析仪读取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm, 665nm;
- 7). 计算待测化合物 IC_{50} 。

3 实验结果

结果见表 4。

表 4 化合物对 GP2D 细胞 p-ERK 抑制的 IC_{50} 值

化合物编号	GP2D p-ERK IC_{50} (nM)
化合物 1 的盐酸盐	0.8
化合物 7 的盐酸盐	1.1
化合物 8 的盐酸盐	78

化合物 11A 的盐酸盐	3.4
化合物 11B 的盐酸盐	75.9
化合物 12 的甲酸盐	20.9
化合物 14 的盐酸盐	5.2
化合物 15 的盐酸盐	8.4
化合物 16 的盐酸盐	2.9
化合物 17	27.1
化合物 18	66.4
化合物 19 的盐酸盐	17.5
化合物 20B	1.3
化合物 21 的盐酸盐	2.6
化合物 22 的盐酸盐	2.7
化合物 23 的甲酸盐	23.4
化合物 25 的盐酸盐	96.4
化合物 26 的盐酸盐	18.8
化合物 27 的盐酸盐	118.3

实验结论：本发明化合物具有显著的 GP2D 细胞 p-ERK 抑制作用。

实验例 4. PANC0403 细胞 p-ERK 抑制测试

1. 实验材料：
PANC0403 细胞购自南京科佰；RPMI-1640 培养基购自 Biological Industries；胎牛血清购自 Biosera；Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 购自 Cisbio。
Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 成分见表 5。

表 5

成分名称	储存温度
Advanced PhosphoERK1/2 Eu Cryptate antibody	≤-16° C
Advanced PhosphoERK1/2 d2 antibody	≤-16° C
Blocking reagent (stock solution 100X)	≤-16° C
Lysis buffer # 1 (stock solution 4X)	≤-16° C
Detection buffer (ready-to-use)	≤-16° C

2. 实验方法：

1) PANC0403 细胞种于透明 96 孔细胞培养板中，80 μL 细胞悬液每孔，每孔包含 10000 个 PANC0403 细胞，细胞板放入二氧化碳培养箱，37 度过夜孵育；

2) 将待测化合物用 100%DMSO 稀释到 2 mM 作为第一个浓度，然后再用移液器进行 5 倍稀释至第 8 个

- 浓度，即从 2 mM 稀释至 25.6 nM。取 2 μ L 化合物加入 78 μ L 细胞饥饿培养基，混匀后，取 20 μ L 化合物溶液加入到对应细胞板孔中，细胞板放回二氧化碳培养箱继续孵育 3 小时，此时化合物浓度为 10 μ M 至 0.128 nM，DMSO 浓度为 0.5%；
- 3) 结束孵育后，弃掉细胞上清加入 50 μ L 细胞裂解液每孔，室温摇晃孵育 30 分钟；
- 4) 使用 Detection buffer 将 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释 20 倍；
- 5) 取 16 μ L 细胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中，再加入 2 μ L Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀释液和 2 μ L Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释液，常温孵育过夜；
- 6) 孵育结束后使用多标记分析仪读取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm, 665nm。

3. 数据分析：

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min})\times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope 模式得出）。

Max 孔：阳性对照孔读值为 1X 裂解液

Min 孔：阴性对照孔读值为 0.5%DMSO 细胞孔细胞裂解液

4. 实验结果

结果见表 6。

表 6 化合物对 PANC0403 细胞 p-ERK 抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	PANC0403 p-ERK IC ₅₀ (nM)
化合物 29B	574.2

实验结论：本发明化合物具有显著的 PANC0403 细胞 p-ERK 抑制作用。

实验例 5. 化合物在肿瘤细胞系 AsPC-1 和 GP2D 中的抗细胞增殖作用

研究目的

本实验通过检测化合物在肿瘤细胞系 AsPC-1 和 GP2D 中对体外细胞活性的影响而研究化合物抑制细胞增殖的作用。

实验材料

表 7. 实验材料

细胞系	肿瘤类型	生长特点	培养方法
AsPC-1	胰腺癌	贴壁生长	RPMI 1640 + 10% FBS
GP2D	结肠癌	贴壁生长	DMEM + 10% FBS+ 2 mM L-glutamine

Ultra Low Cluster-96 孔板（Corning-7007）

Greiner CELLSTAR 96-孔板（# 655090）

Promega CellTiter-Glo 3D 发光法细胞活性检测试剂盒（Promega-G9683）

2104-10 EnVision 读板器，PerkinElmer

RPMI 1640，DMEM，PBS（磷酸盐缓冲溶液），FBS（胎牛血清），Antibiotic-antimycotic（抗生素-

抗真菌药），L-glutamine（L-谷氨酰胺），DMSO（二甲基亚砜）

实验方法及步骤

细胞培养

将肿瘤细胞系按培养方法所示的培养条件在 37°C，5% CO₂ 的培养箱中进行培养。定期传代，取处于对数生长期的细胞用于铺板。

细胞铺板

用台盼兰进行细胞染色并计数活细胞。

将细胞浓度调整至合适浓度。

表 8. 细胞密度

细胞系	密度（每孔）
AsPC-1	7000 个细胞
GP2D	8000 个细胞

在 ULA 培养板中每孔加入 135 μL 细胞悬液，在空白对照空中加入同样体积且不含细胞的培养液。

铺板后，立刻在室温条件下将 ULA 培养板离心 10 分钟，离心条件 1000rpm。注意：在离心后，务必小心处理后续操作，不要造成不必要的震荡。

将培养板在 37°C, 5% CO₂, 及 100% 相对湿度的培养箱中培养过夜。

10X 化合物工作液的配制及化合物处理细胞（第一天）

配制好 10X 化合物工作液（DMSO 10X 工作液）后，分别向 ULA 培养板内加入 15 μL 的 10X 化合物工作液，在溶媒对照和空白对照中加入 15 μL DMSO-细胞培养液混合液。

将 96 孔细胞板放回培养箱中培养 120 小时。

每天观察细胞成球情况直至实验终点。

CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测（第五天）

以下步骤按照 Promega CellTiter-Glo 3D 发光法细胞活性检测试剂盒（Promega # G9683）的说明书来进行。

在每孔中加入 150 μL（等于每孔中细胞培养液体积）的 CellTiter-Glo 3D 试剂。用铝箔纸包裹细胞板以避免光。

将培养板在轨道摇床上振摇 5 分钟。

小心的用移液管上下吹打 10 次，混匀空内混合物。在继续下一步之前需确保细胞球体充分被分离。

然后将 ULA 培养板内的溶液转移至黑底培养板（#655090）中，在室温放置 25 分钟以稳定发光信号。

在 2104 EnVision 读板器上检测发光信号。

数据分析

用下列公式来计算检测化合物的抑制率（Inhibition rate, IR）： $IR (\%) = (1 - (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{空白对照}}) / (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{空白对照}})) * 100\%$ 。在 Excel 中计算不同浓度化合物的抑制率，然后用 GraphPad Prism 软件作抑制曲线和计算相关参数，包括最小抑制率，最大抑制率及 IC₅₀。

实验结果

结果见表 9。

表 9 化合物对 KRAS^{G12D} 细胞抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	KRAS ^{G12D} AsPC-1 IC ₅₀ (nM)	KRAS ^{G12D} GP2D IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的盐酸盐	315	37
化合物 2 的盐酸盐	1865	332

实验结论：本发明化合物具有 KRAS^{G12D} 细胞突变抑制作用。

实验例 6. 血浆蛋白结合实验(PPB)实验

实验目的

采用平衡透析法测定化合物在 CD-1 小鼠、Sprague-Dawley 大鼠、比格犬、食蟹猴和人血浆中的蛋白结合率。

实验方法

采用上述五个物种的血浆分别配制化合物浓度为 2 μM 的血浆样品，置于 96 孔快速平衡透析装置中，在 37±1℃ 下用磷酸盐缓冲溶液透析 4 h。本实验采用华法林作为对照化合物。血浆和透析缓冲液中待测物的浓度用 LC-MS/MS 法进行测定。

实验结果

在 2 μM 测试浓度下，化合物 1 的盐酸盐的未结合率（%）如下表 10 所示。

表10 PPB测试结果

化合物编号	Unbound PPB H/C/D/R/M
化合物 1 的盐酸盐	7.0/6.3/5.2/3.0/2.7

化合物 1 在透析装置中的回收率（%）为 82.4~109.5，满足本实验对回收率和稳定性的要求。

实验结论

在 2 μM 的测试浓度下，本发明化合物在上述五个物种的血浆中表现出较好的游离态浓度。

实验例 7. CD-1 小鼠口服及静脉注射受试化合物的药代动力学研究

实验目的

测试 CD-1 小鼠口服及静脉注射化合物的体内药代动力学。

实验步骤

受试化合物与 5%DMSO+95%(10%HP-β-CD)水溶液混合，涡旋并超声，制备得到 0.5 mg/mL 澄清溶液（静脉）或 3 mg/mL 澄清溶液（口服），微孔滤膜过滤后备用。选取 7 至 10 周龄的雄性 SD 小鼠，静脉注射给予候选化合物溶液，剂量约为 2mg/kg。口服给予候选化合物溶液，剂量约为 30 mg/kg。收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。

实验结果

结果见表 11 和 12。

表11 静脉(IV) PK数据

供试品	化合物 1 的盐酸盐	化合物 11A 的盐酸盐	化合物 20B
给药剂量(mg/kg)	1.82	2.14	2.04
C ₀ (nM)	1400	1593	449
T _{1/2} (h)	23.1	15.6	11.2
V _d (L/kg)	148	56.2	97.2
Cl (mL/Kg/min)	106	62.8	138
AUC _{0-last} (nM.h)	353	690	371

表12 口服(PO) PK数据

供试品	化合物 1 的盐酸盐	化合物 11A 的盐酸盐	化合物 20B
给药剂量(mg/kg)	29.3	30.3	30.3
C _{max} (nM)	228	617	2095
T _{max}	4.5	2	1.5
T _{1/2} (h)	ND	8	14.4
AUC _{0-inf} (nM.h)	1350	2403	4710
F	25.5%	23.2%	85%

实验结论

本发明化合物具有良好的口服生物利用度。

实验例 8. 体内药效学研究

实验方法：

建立人结肠癌GP2D细胞皮下异种移植肿瘤Balb/c nude小鼠模型，将0.2 mL (2×10⁶个) GP2D细胞（加基质胶，体积比为1:1）皮下接种于每只小鼠的右后背，当肿瘤平均体积达到149 mm³时开始分组给药，每组6只。实验当天动物按组别给予相对应的药物。第一组G1设阴性对照组，单独灌胃给予5%DMSO+95%(10%HP-β-CD)，第二组G2-第四组G4给予给化合物**1**的盐酸盐，给药剂量和方案如表13所示。

表13 受试物对人弥漫大B淋巴瘤TMD8小鼠移植瘤的药效研究

组别	动物数量	受试物	剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	给药途径和给药频率
G1	6	阴性对照物	(N/A)	(N/A)	(N/A)	PO,BID*20
G2	6	化合物 1 的盐酸盐	3	0.3	10	PO,BID*20
G3	6	化合物 1 的盐酸盐	10	1	10	PO,BID*20
G4	6	化合物 1 的盐酸盐	30	3.0	10	PO,BID*20

注：PO表示口服，QD表示每日一次，BID表示每日一次。

实验期间每周测定2次动物的体重和肿瘤的大小，同时每天观察并记录动物的临床症状，每次给药均参考最近一次称量的动物体重。

肿瘤的测量用数显游标卡尺来测定长(a)和宽(b)，肿瘤体积(Tumor volume，TV)的计算公式为：
 $TV=a \times b^2/2$ 。

实验结果：

化合物 1 的盐酸盐对人结肠癌 GP2D 小鼠异种移植瘤有显著的抑制作用，给药 20 天后，第二组 G2 (3 mg/kg, PO, BID) 在第 20 天时，肿瘤体积抑制率 TGI (%)为 19.4%；第三组 G3 (10 mg/kg, PO, BID) 和第四组 G4 (30 mg/kg, PO, BID) 在第 20 天时，肿瘤体积抑制率 TGI (%)分别为 53.9%和 83.7%；详细结果如表 14 所示。

表 14 受试物在人结肠癌 GP2D 小鼠异种移植瘤模型中对动物肿瘤大小的影响

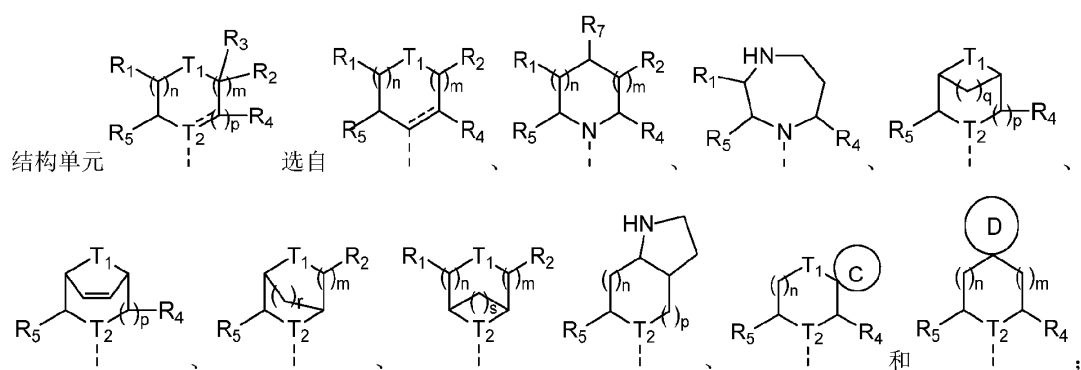
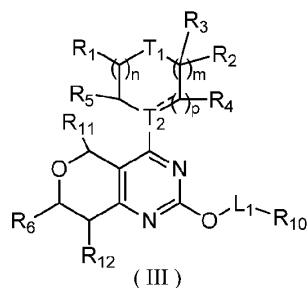
组别	动物数	受试物	给药频率	剂量 mg/kg	肿瘤体积抑制率 TGI (%)
G1	6	阴性对照物	PO,BID*20	NA	N/A
G2	6	化合物 1 的盐酸盐	PO,BID*20	3	19.4
G3	6	化合物 1 的盐酸盐	PO,BID*20	10	53.9
G4	6	化合物 1 的盐酸盐	PO,BID*20	30	83.7

注：N/A 表示未检测。

实验结论：在体内药效方面，本发明化合物在 GP2D 细胞系中表现出良好的抑制肿瘤作用，存在明显的剂量相关性。

权 利 要 求

1. 式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



选自单键或双键;

T₁ 选自 CR₇R₈、NR₉ 和 O;

T₂ 选自 CH 和 N;

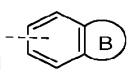
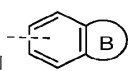
L₁ 选自 -CH₂- 和键;

R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₆ 选自 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 所述 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代;

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、CH₃ 和 NH₂;

R₉ 选自 H 和 CH₃;

R₁₀ 选自 4-8 元杂环烷基和 , 所述 4-8 元杂环烷基和  任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R₁₁ 和 R₁₂ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

结构单元  选自 5-6 元杂环烯基;

结构单元  选自 C₃₋₅ 环烷基;



结构单元 选自 4-5 元杂环烷基;

m 选自 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2;

p 选自 0、1 或 2;

q 选自 1、2 或 3;

r 选自 1 或 2:

s 选自 1、2 或 3:

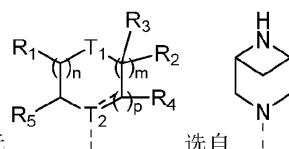
各 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基、 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基和 C_{3-5} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基、 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代；

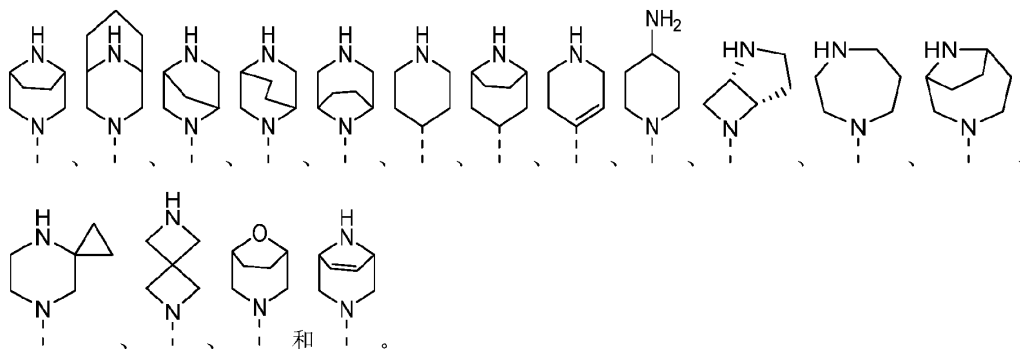
各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基基；

各 R 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H 和 CH_3 。

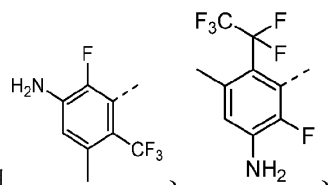


4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

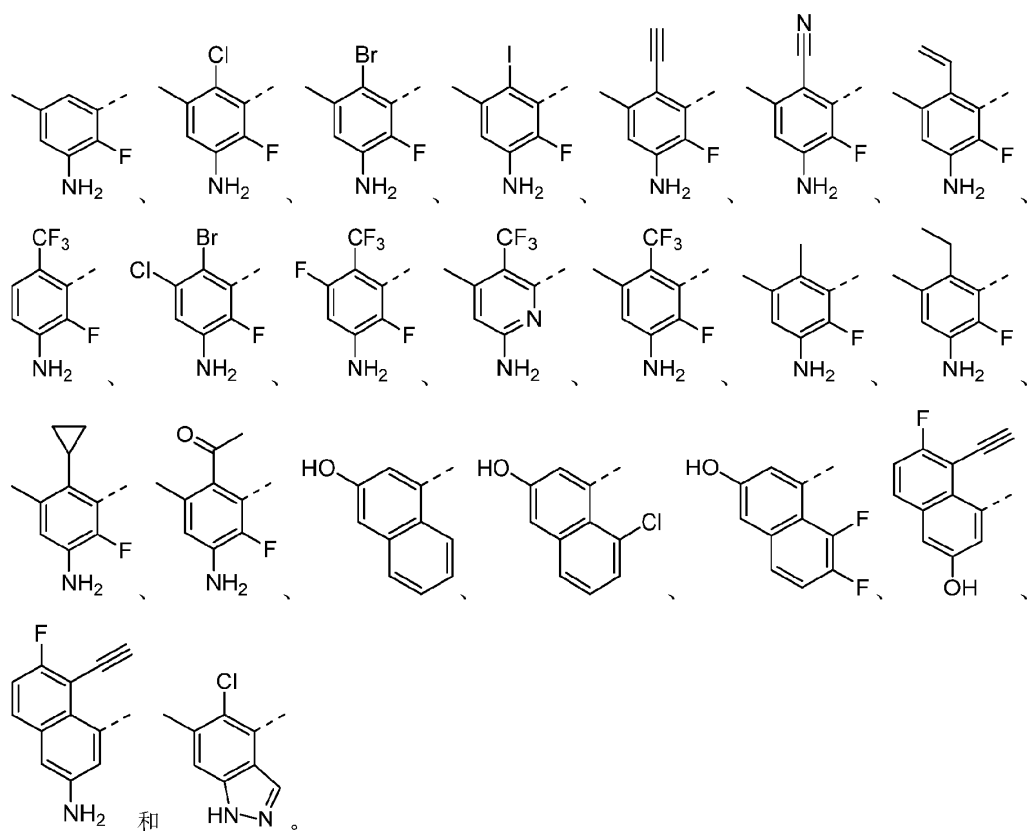


5. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各R₆分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、 $\text{--}\overset{\text{C}}{\equiv}\text{CH}$ 、-C(=O)CH₃和环丙基, 所述CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、 $\text{--}\overset{\text{C}}{\equiv}\text{CH}$ 、-C(=O)CH₃和环丙基任选被1、2、3、4或5个R取代。

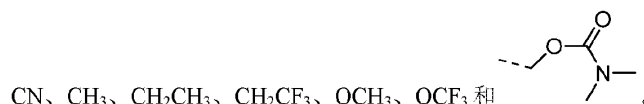
6. 根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 和环丙基。
7. 根据权利要求 1、5 或 6 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 选自苯基、吡啶基、萘基、呋喃基和咪唑基, 所述苯基、吡啶基、萘基、呋喃基和咪唑基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_b 取代。



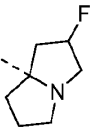
8. 根据权利要求 7 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 选自

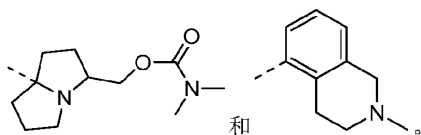


9. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_c 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、



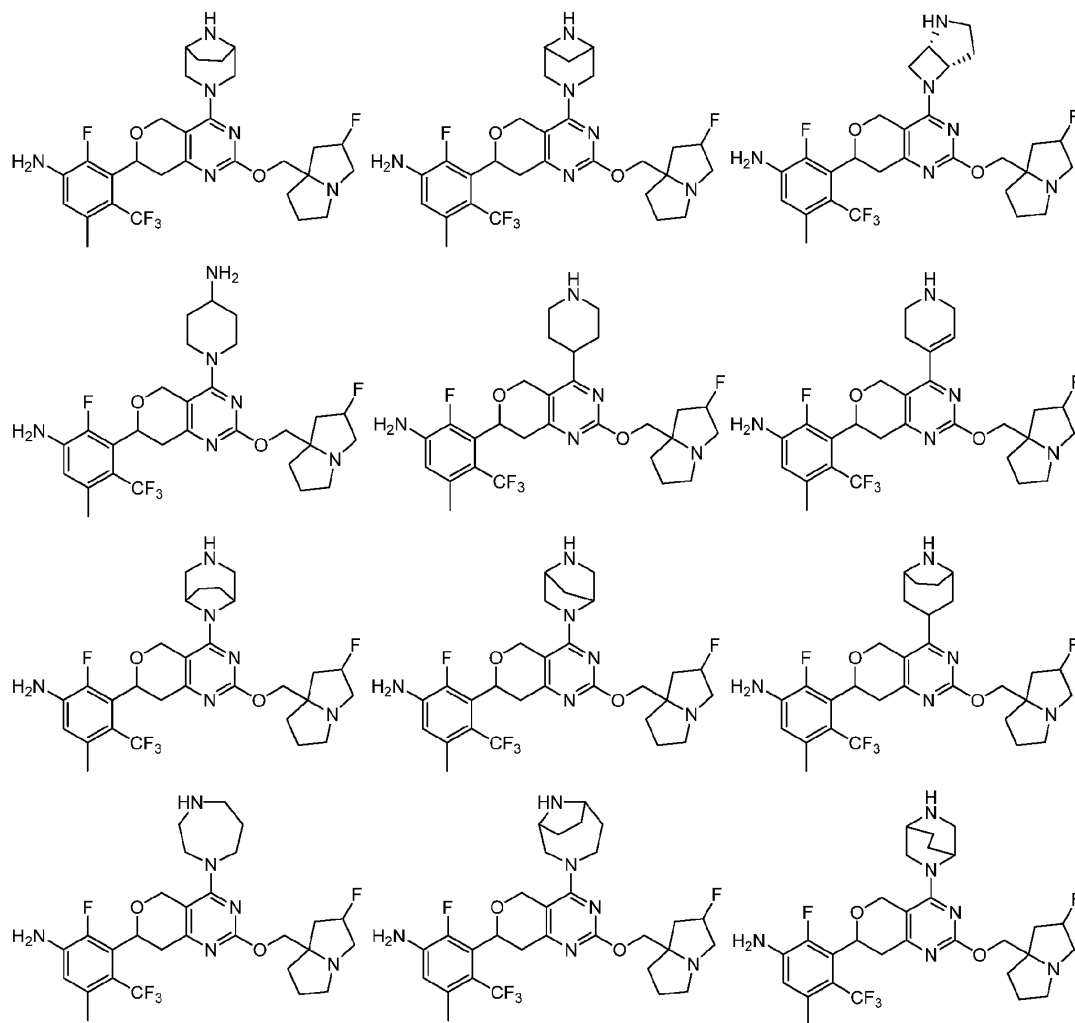
10. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{10} 选自四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氢异喹啉基, 所述四氢吡咯基、六氢-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氢异喹啉基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代。

11. 根据权利要求 1、9 或 10 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{10} 选自 、

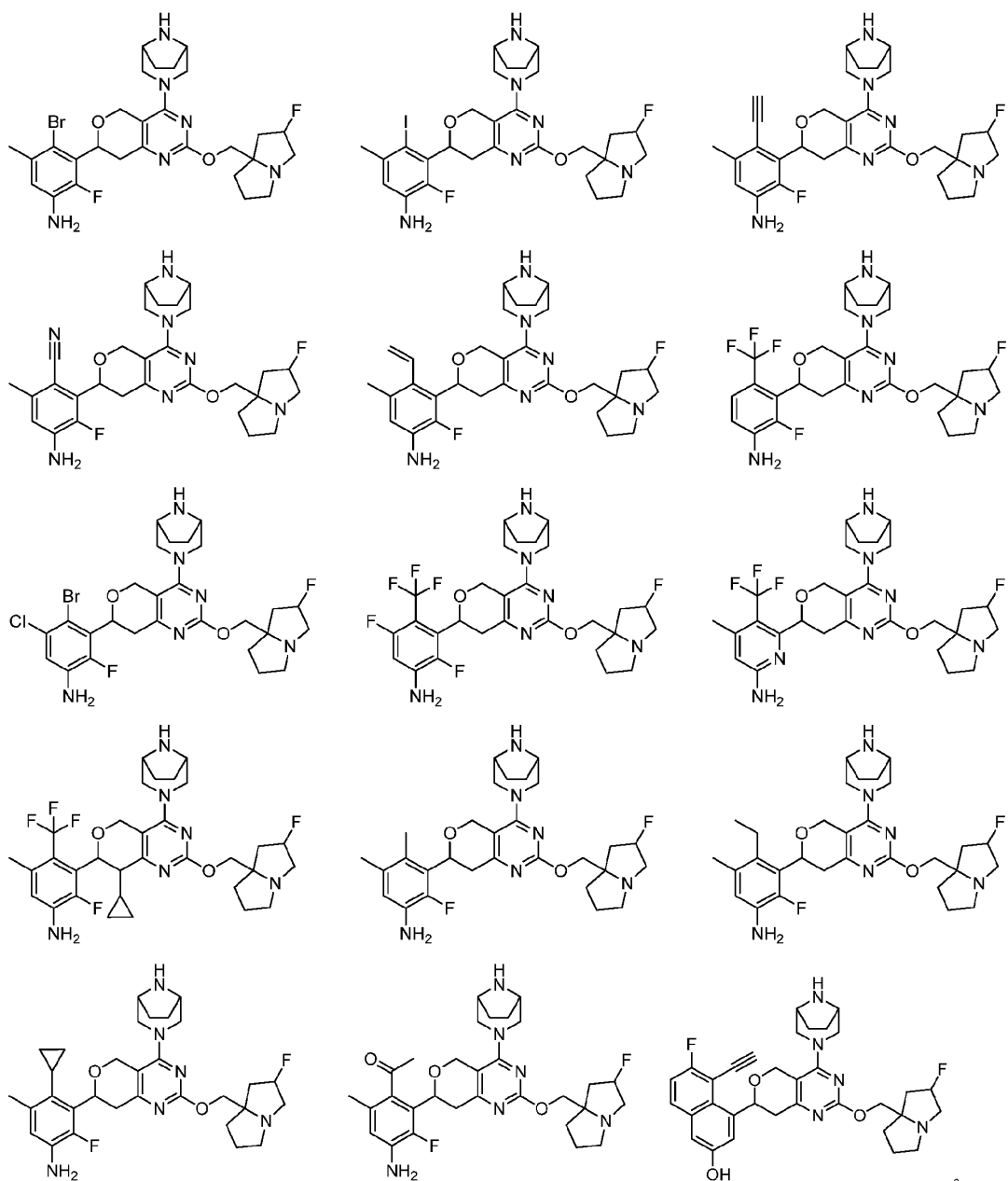


12. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{11} 和 R_{12} 分别独立地选自 H 和 CH_3 。

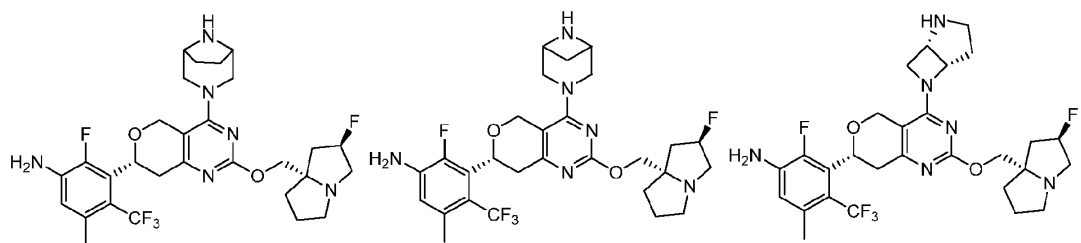
13. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐,

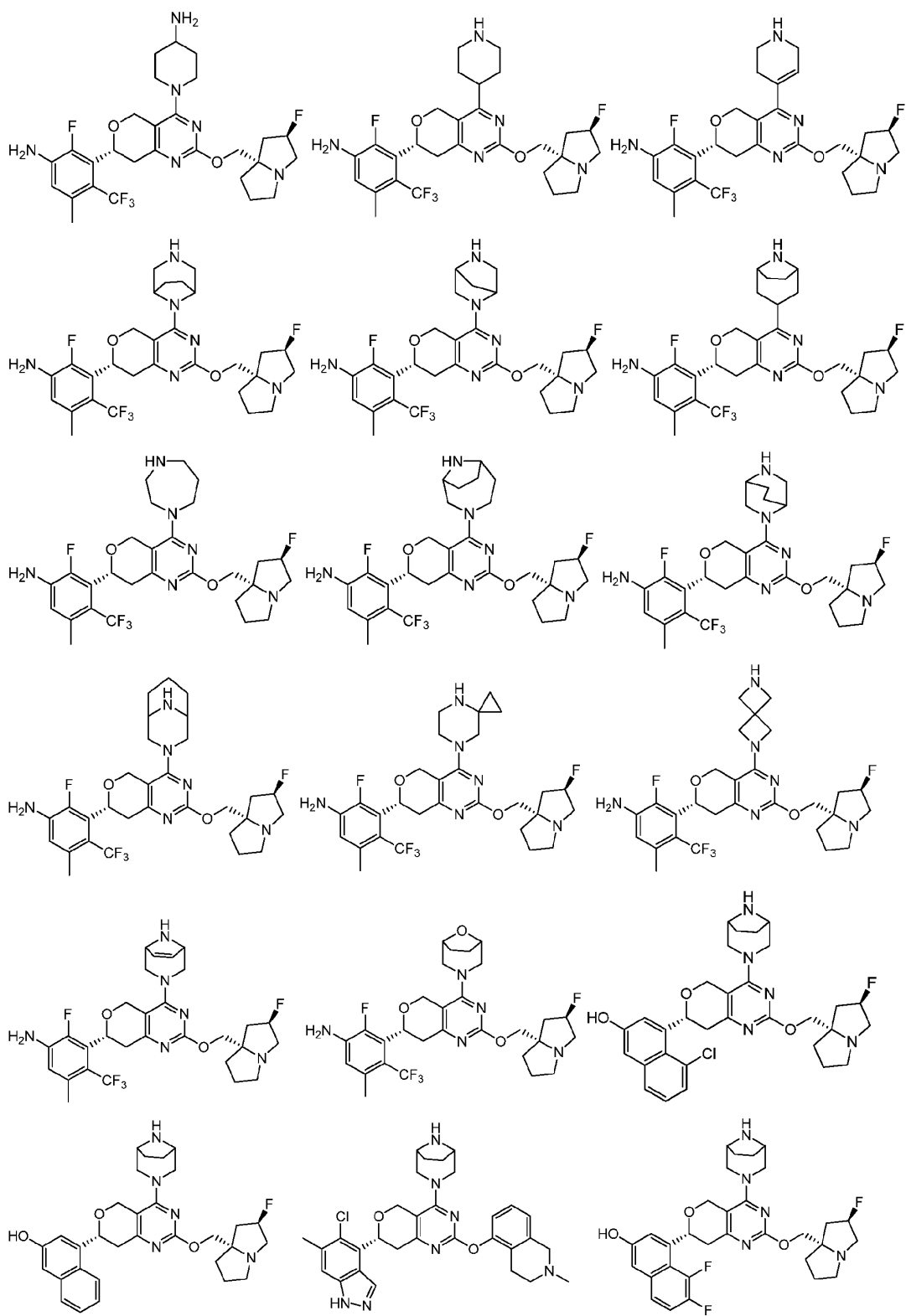


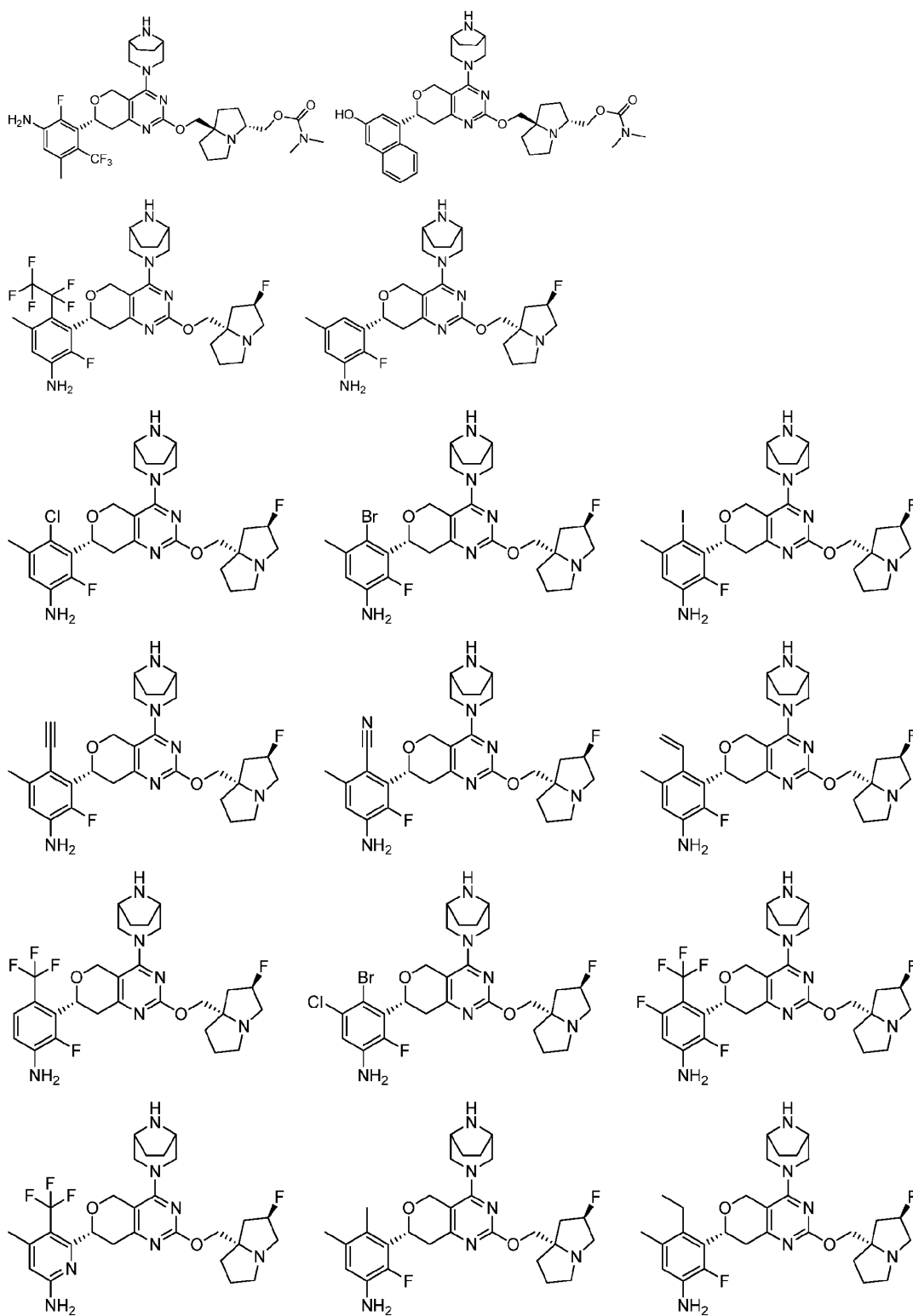


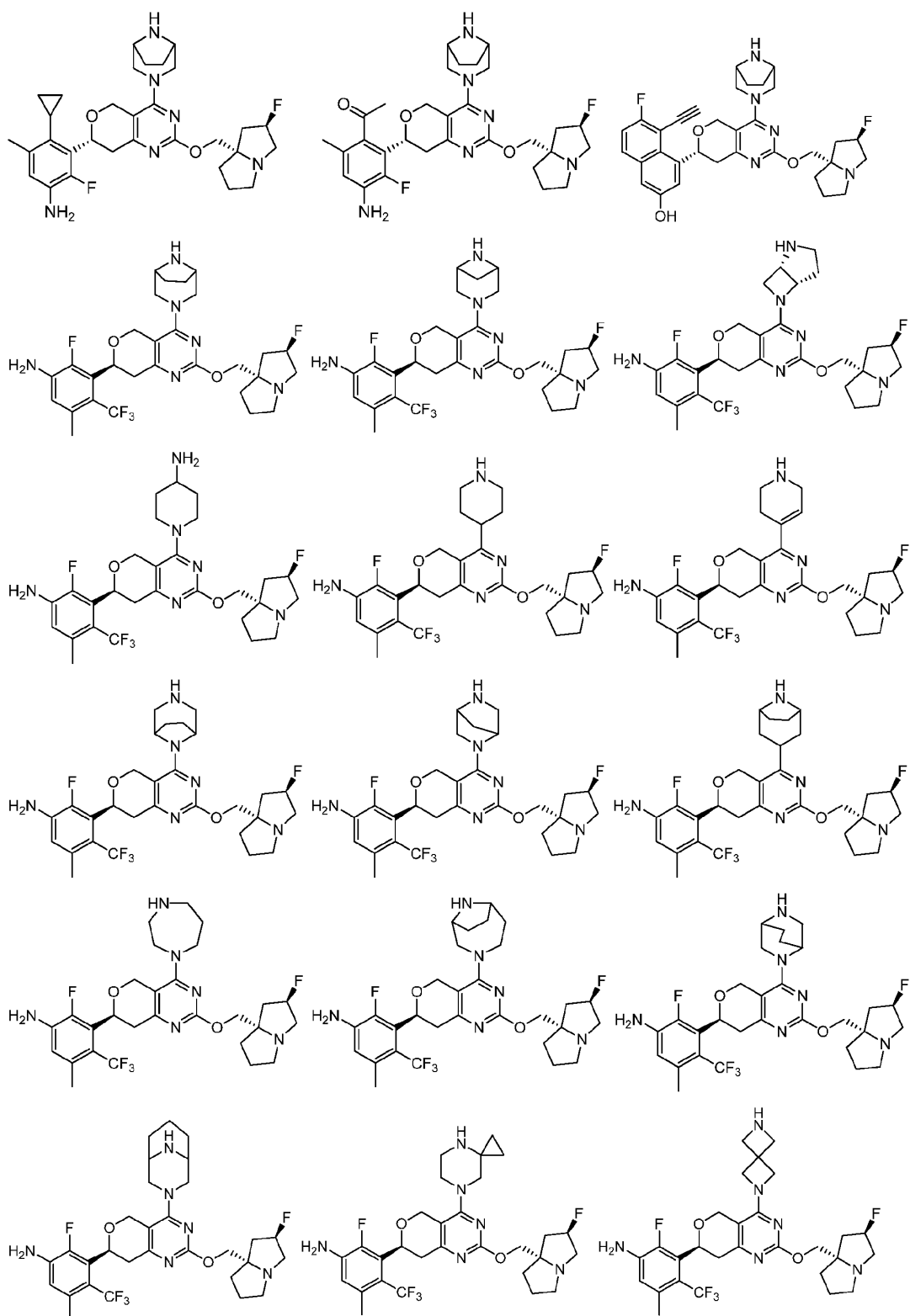


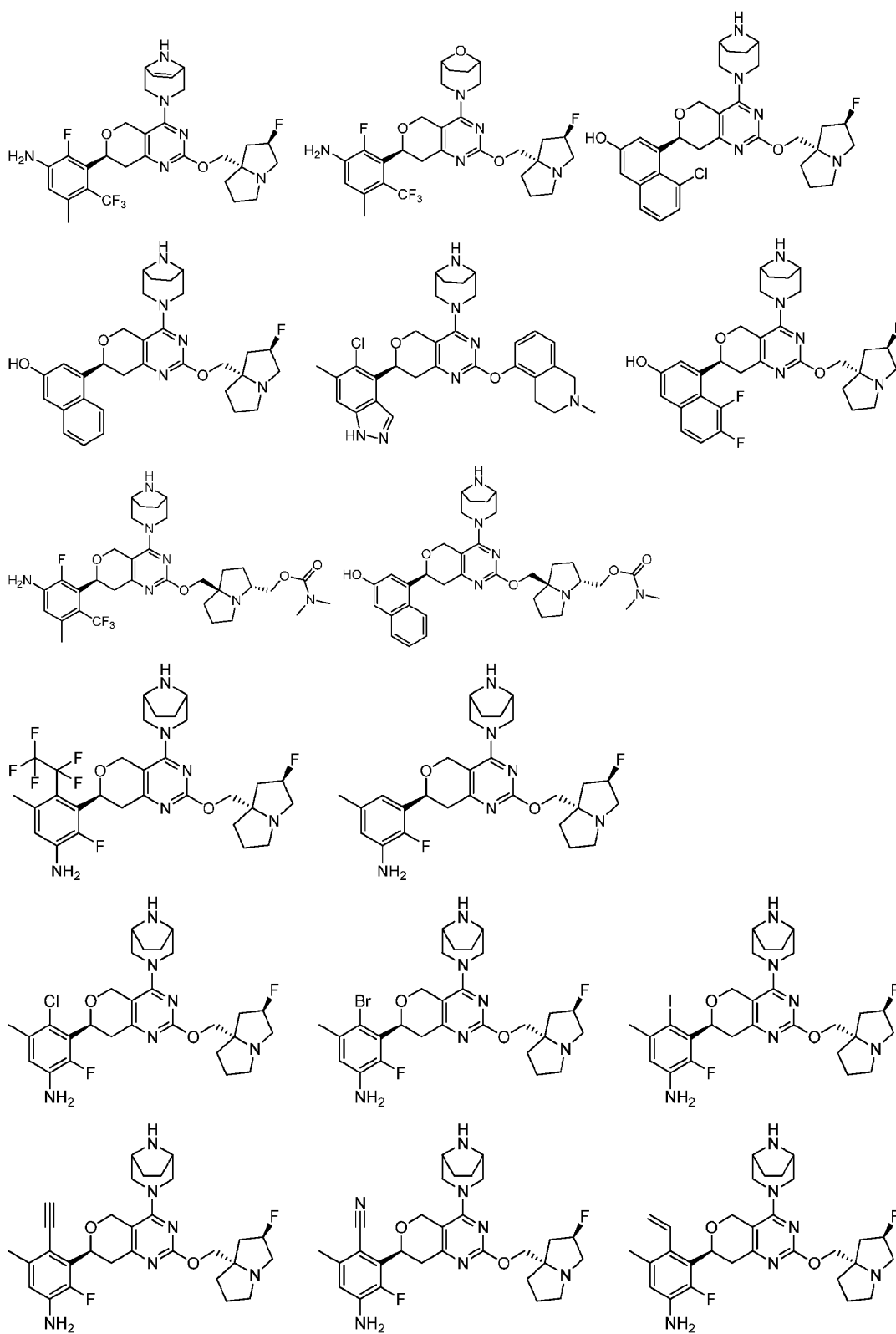
14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

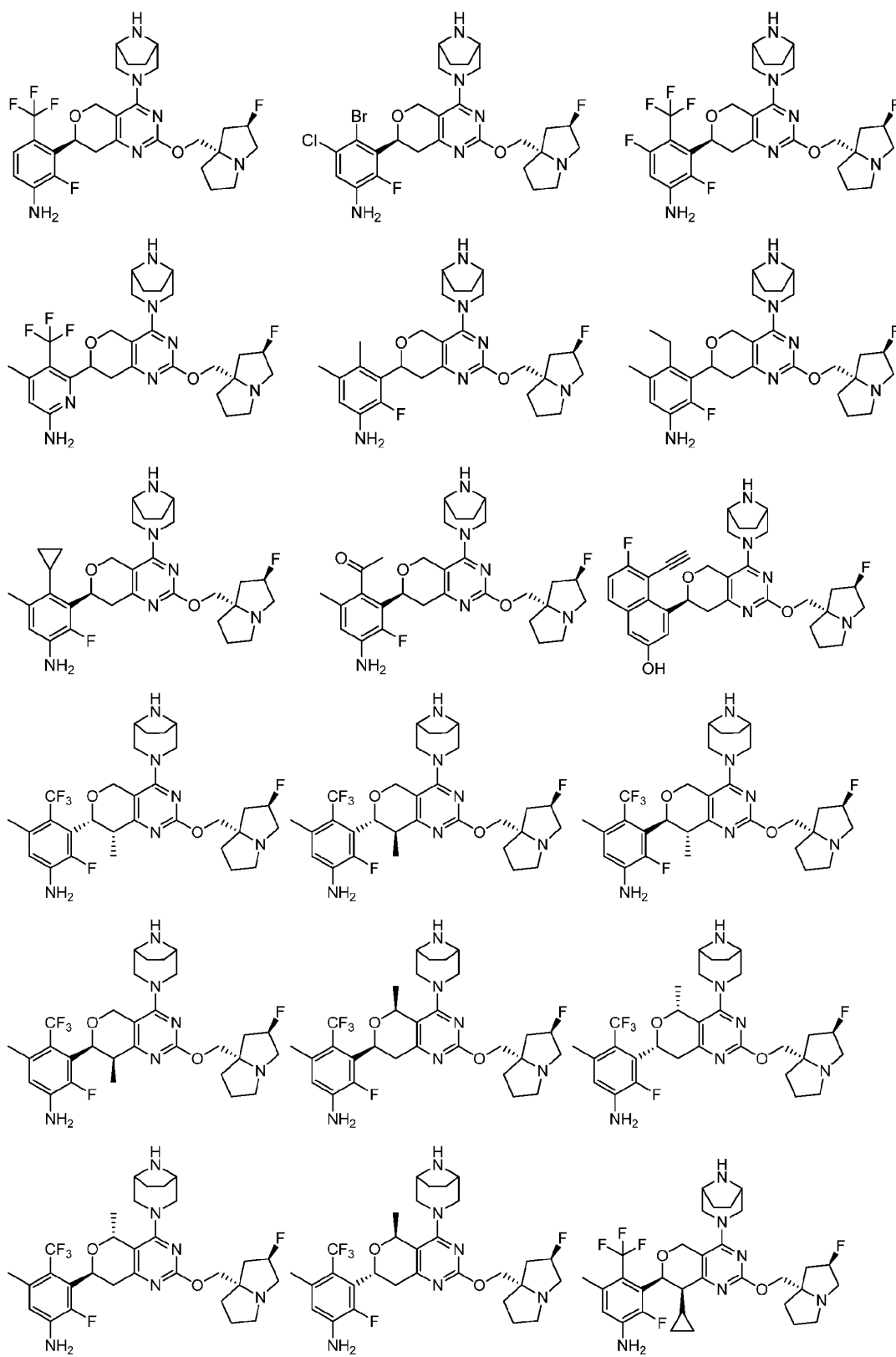


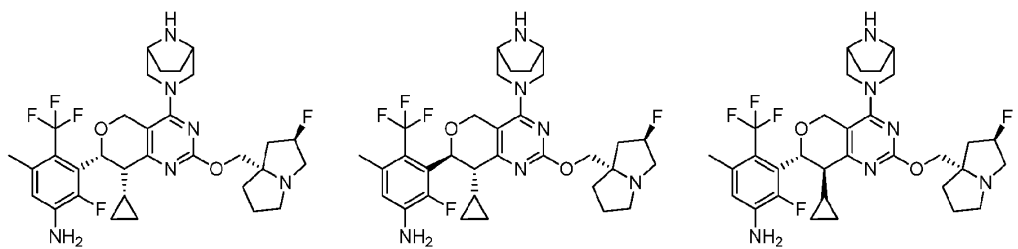












15. 根据权利要求 1~14 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与 KRAS^{G12D} 突变相关疾病的药物中的应用。