# 苯并嘧啶类化合物及其应用

**本申请主张如下优先权：**

CN202210072243.0，申请日：2022 年 01 月 21 日；

CN202210113080.6，申请日：2022 年 01 月 29 日；

PCT/CN2022/075732，申请日：2022 年 02 月 09 日；

CN202210239568.3，申请日：2022 年 03 月 11 日；

CN202210693538.X，申请日：2022 年 06 月 17 日；

CN202210837790.3，申请日：2022 年 07 月 15 日；

CN202210989455.5，申请日：2022 年 08 月 17 日。

**技术领域**

本发明涉及一系列苯并嘧啶类化合物及其应用，具体涉及式（II）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，约 30%的人类肿瘤中存在 RAS 突变。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。

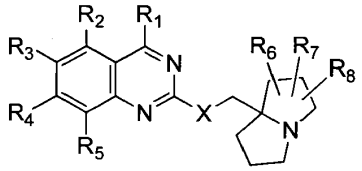
KRAS 是一种鼠类肉瘤病毒癌基因，是 RAS 蛋白中的重要一员。KRAS 好像分子开关，一旦它打开，就会活化多种分裂、增殖因子，如 c-RAF、PI3K 等。正常情况下，KRAS 与 GTP 结合，把 GTP 最末端一个磷酸基切掉，变成 GDP，在把 GTP 变成 GDP 后，KRAS 就关闭了。正常情况下，KRAS 能够调控细胞生长的路径；KRAS 基因突变后，KRAS 蛋白持续保持活化状态，可以不依赖于上游生长因子受体信号，独立向下游通路传输生长和增殖信号，造成不受控制的细胞生长和肿瘤进展。

KRAS 突变常见于实体肿瘤中，如：肺腺癌、胰腺导管癌和结直肠癌等。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%）。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，包括 Amgen 公司的 AMG510 和 Mirati Therapeutics 的 MRTX849，临床结果显示这两个化合物对 $KRAS^{G12C}$ 突变的肿瘤患者均展现出了良好的治疗效果。靶向 $KRAS^{G12D}$ 药物只有江苏恒瑞医药股份有限公司的 HRS-4642 进入临床阶段，为注射剂，目前还没有口服给药的 $KRAS^{G12D}$ 小分子进入临床研究阶段，临床上对 $KRAS^{G12D}$ 突变的抑制剂存在巨大的未满足需求。

**发明内容**

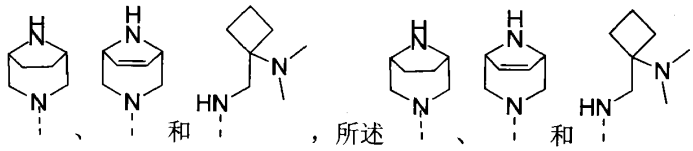
本发明提供了式（II）所示化合物及其药学上可接受的盐，




（II），

其中，

X 选自 O 和 S；

$R_1$选自  、和，所述、和任选被1、2或3个$R_a$取代；

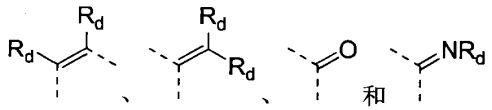
$R_2$选自H、卤素、$C_{1-3}$烷氧基和$C_{3-4}$环烷基-O-，所述$C_{1-3}$烷氧基和$C_{3-4}$环烷基-O-任选被1、2、3、4或5个卤素取代；

$R_3$选自H、卤素和$C_{1-3}$烷基，所述$C_{1-3}$烷基任选被1、2或3个$R_b$取代；

$R_4$选自苯基和萘基，所述苯基和萘基分别独立地任选被1、2、3、4或5个$R_c$取代；

$R_5$选自H、卤素和$C_{1-3}$烷基，所述$C_{1-3}$烷基任选被1、2或3个卤素取代；

$R_6$、$R_7$和$R_8$各自独立地选自H、卤素、CN、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$烷氨基、$C_{2-3}$烯基和苯基，所述$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$烷氨基、$C_{2-3}$烯基和苯基任选被1、2或3个卤素取代；

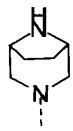
或者$R_6$和$R_7$与相连的原子形成苯基、  、、和；

各$R_a$分别独立地选自H、卤素、OH、$NH_2$、$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氧基，所述$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氧基任选被1、2、3、4或5个卤素取代；

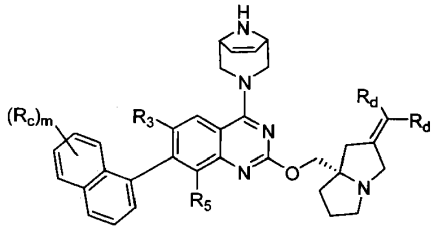
各$R_b$分别独立地选自H、卤素和OH；

各$R_c$分别独立地选自H、卤素、OH、$NH_2$、CN和$C_{2-3}$炔基；

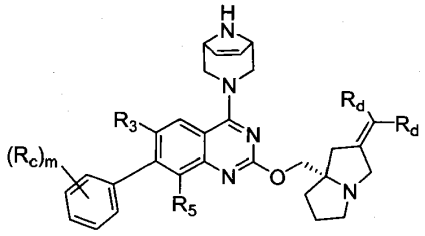
$R_d$不存在，或者各$R_d$分别独立地选自H、卤素、OH、CN、$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氨基，所述$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氨基任选被1、2或3个卤素取代；

当$R_1$选自  时，X选自S，或者，$R_4$选自萘基，所述萘基被5个$R_c$取代。

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，



(P-1)



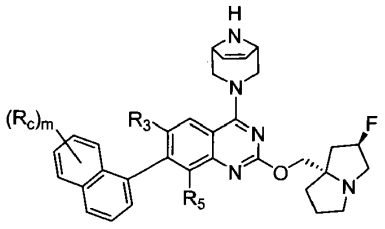
(P-2)

，

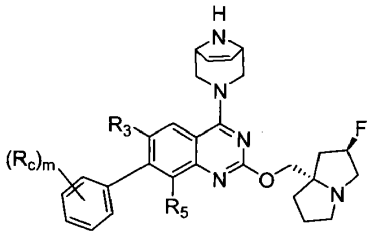
其中，$R_3$、$R_5$和$R_c$如本发明所定义；

m选自0、1、2、3、4和5。

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，



(P-3)

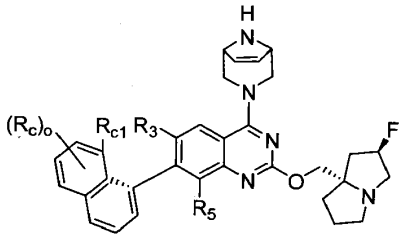


(P-4)

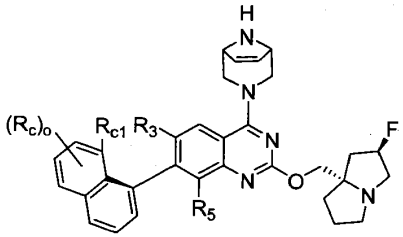
其中，$R_3$、$R_5$和$R_c$如本发明所定义；

m选自0、1、2、3、4和5。

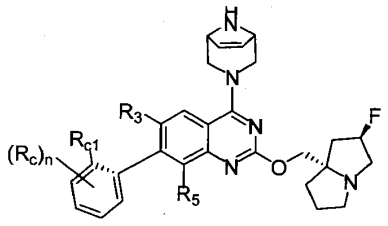
在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，



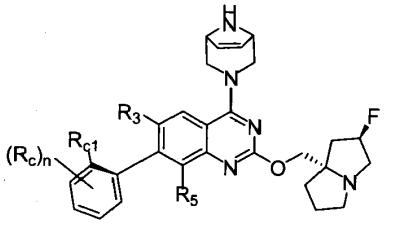
(P-3-1)



(P-3-2)



(P-4-1)



(P-4-2)

其中，

$R_3$选自卤素和$C_{1-3}$烷基，所述$C_{1-3}$烷基任选被1、2或3个$R_b$取代；

$R_5$选自卤素和$C_{1-3}$烷基，所述$C_{1-3}$烷基任选被1、2或3个卤素取代；

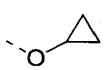
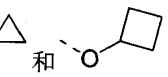
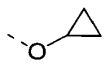
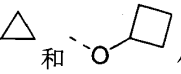
各$R_b$分别独立地选自H、卤素和OH；

各$R_c$分别独立地选自H、卤素、OH、$NH_2$、CN和$C_{2-3}$炔基；

$R_{c1}$选自卤素、OH、$NH_2$、CN和$C_{2-3}$炔基；

o选自0、1、2、3、4和5；

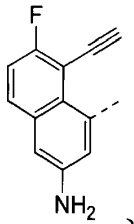
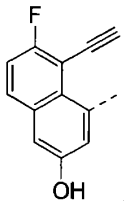
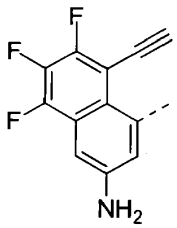
n选自0、1、2、3和4。

在本发明的一些方案中，所述$R_2$选自H、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、  和  ，所述$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、  和  任选被1、2、3、4或5个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述$R_2$选自H、F和$OCH_3$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述$R_3$选自H、F、Cl和$CH_2OH$，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、OH、$NH_2$ 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 $R_4$ 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 $R_5$ 选自 H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_5$ 选自 F、$CH_2F$ 和 $CHF_2$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$、$R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CH_2CH=CH_2$、$CH=CH_2CH_3$ 和苯基，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CH_2CH=CH_2$、$CH=CH_2CH_3$ 和苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$、$R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、$OCH_3$、$OCH_2F$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCF_2CF_3$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CF=CH_2$、$CH=CHF$、$CH=CF_2$ 和苯基，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 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、$OCH_3$、$OCH_2F$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCF_2CF_3$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CF=CH_2$、$CH=CHF$、$CH=CF_2$ 和苯基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_7$ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、$OCH_3$、$OCH_2F$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCF_2CF_3$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CF=CH_2$、$CH=CHF$、$CH=CF_2$ 和苯基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_8$ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、$OCH_3$、$OCH_2F$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCF_2CF_3$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CF=CH_2$、$CH=CHF$、$CH=CF_2$ 和苯基，其他变量如本发明所定义。

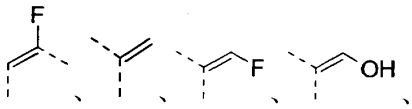
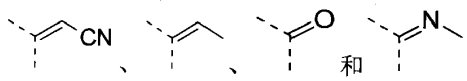
在本发明的一些方案中，所述 $R_6$ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_7$ 选自 H、F、CN、$OCH_3$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$CH=CHF$ 和苯基，其他变量如本发明所定义。

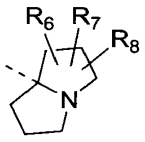
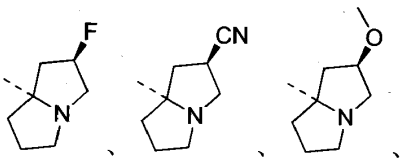
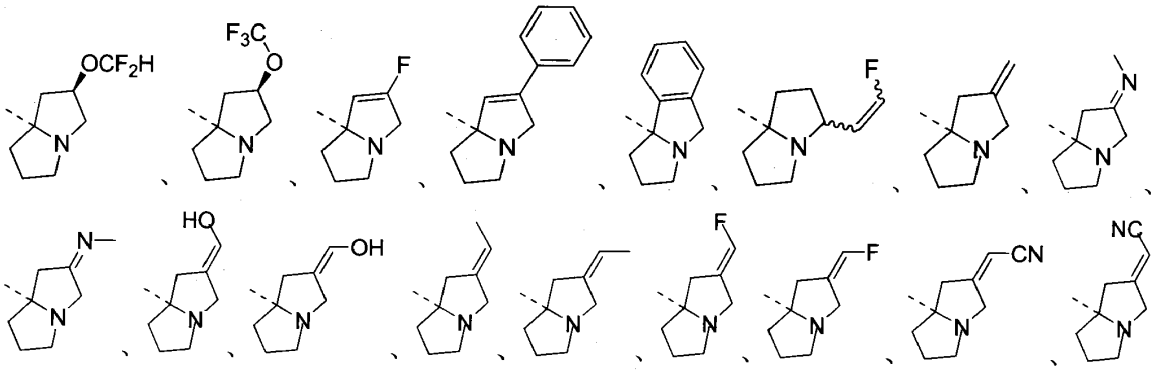
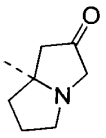
在本发明的一些方案中，所述 $R_7$ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

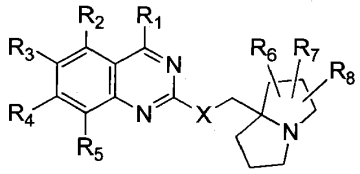
在本发明的一些方案中，所述各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F、OH、CN、和 $CH_3$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$ 和 $R_7$ 与相连的原子形成苯基、  、  和，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_8$ 选自 H、F、CN、$OCH_3$、$OCHF_2$、$OCF_3$、CH=CHF 和苯基，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  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

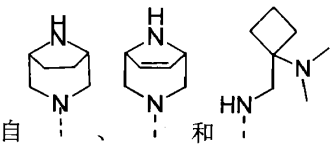
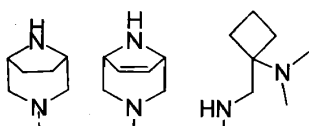
本发明还提供了式（II）所示化合物及其药学上可接受的盐



（II），

其中，

X 选自 O 和 S；

$R_1$ 选自  、  和，所述、和任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代；

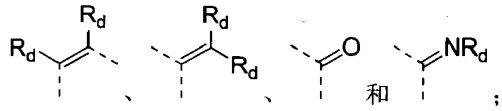
$R_2$ 选自 H、卤素、$C_{1-3}$ 烷氧基和 $C_{3-4}$ 环烷基-O-，所述 $C_{1-3}$ 烷氧基和 $C_{3-4}$ 环烷基-O-任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；

$R_3$ 选自 H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_b$ 取代；

$R_4$ 选自苯基和萘基，所述苯基和萘基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 $R_c$ 取代；

$R_5$ 选自 H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

$R_6$、$R_7$和$R_8$各自独立地选自H、卤素、CN、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$烷氨基、$C_{2-3}$烯基和苯基，所述$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$烷氨基、$C_{2-3}$烯基和苯基任选被1、2或3个卤素取代；

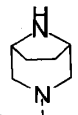
或者$R_6$和$R_7$与相连的原子形成苯基、  和；

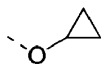
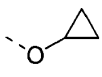
各$R_a$分别独立地选自H、卤素、OH、$NH_2$、$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氧基，所述$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氧基任选被1、2、3、4或5个卤素取代；

各$R_b$分别独立地选自H、卤素和OH；

各$R_c$分别独立地选自H、卤素、OH、$NH_2$、CN和$C_{2-3}$炔基；

$R_d$不存在，或者各$R_d$分别独立地选自H、卤素、$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氨基，所述$C_{1-3}$烷基和$C_{1-3}$烷氨基任选被1、2或3个卤素取代；

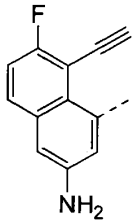
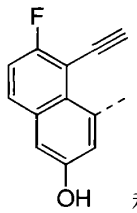
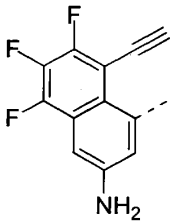
当$R_1$选自  时，X选自S，或者，$R_4$选自萘基，所述萘基被5个$R_c$取代。

在本发明的一些方案中，所述$R_2$选自H、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、  和，所述$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、  和任选被1、2、3、4或5个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述$R_2$选自H、F和$OCH_3$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述$R_3$选自H、F、Cl和$CH_2OH$，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、OH、$NH_2$和  ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述$R_4$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$R_5$选自H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_2CH_3$和$CH(CH_3)_2$，所述$CH_3$、$CH_2CH_3$和$CH(CH_3)_2$任选被1、2或3个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述$R_5$选自F、$CH_2F$和$CHF_2$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述$R_6$、$R_7$和$R_8$各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、$CH_2CH{=}CH_2$、$CH{=}CH_2CH_3$和苯基，所述$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、$CH_2CH{=}CH_2$、$CH{=}CH_2CH_3$和苯基任选被1、2或3个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$、$R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、$OCH_3$、$OCH_2F$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCF_2CF_3$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CF=CH_2$、$CH=CHF$、$CH=CF_2$ 和苯基，其他变量如本发明所定义。

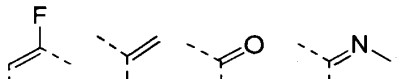
在本发明的一些方案中，所述 $R_6$ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_7$ 选自 H、F、CN、$OCH_3$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$CH=CHF$ 和苯基，其他变量如本发明所定义。

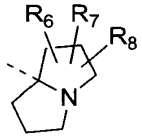
在本发明的一些方案中，所述 $R_7$ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

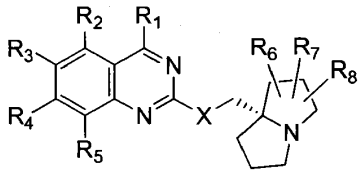
在本发明的一些方案中，所述各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F 和 $CH_3$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$ 和 $R_7$ 与相连的原子形成苯基、  ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_8$ 选自 H、F、CN、$OCH_3$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$CH=CHF$ 和苯基，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 ，其他变量如本发明所定义。

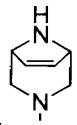
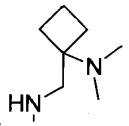
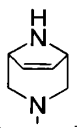
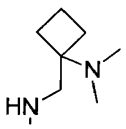
本发明还提供了式（I）所示化合物及其药学上可接受的盐



（I），

其中，

X 选自 O 和 S；

$R_1$选自  和  ，所述  和  任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代；

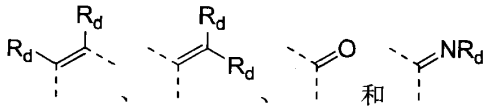
$R_2$选自 H、$C_{1-3}$烷氧基和 $C_{3-4}$环烷基-O-，所述 $C_{1-3}$烷氧基和 $C_{3-4}$环烷基-O-任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；

$R_3$选自 H、卤素和 $C_{1-3}$烷基，所述 $C_{1-3}$烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_b$ 取代；

$R_4$选自苯基和萘基，所述苯基和萘基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 $R_c$ 取代；

$R_5$选自 H、卤素和 $C_{1-3}$烷基，所述 $C_{1-3}$烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

$R_6$、$R_7$和 $R_8$各自独立地选自 H、卤素、CN、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$烷氨基、$C_{2-3}$烯基和苯基，所述 $C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$烷氨基、$C_{2-3}$烯基和苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

或者 $R_6$和 $R_7$与相连的原子形成苯基、  和 ；

各 $R_a$分别独立地选自 H、卤素、OH、$NH_2$、$C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氧基，所述 $C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氧基任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；

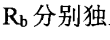
各 $R_b$分别独立地选自 H、卤素和 OH；

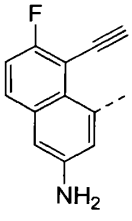
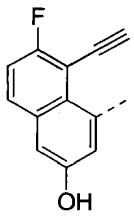
各 $R_c$分别独立地选自 H、卤素、OH、$NH_2$、CN 和 $C_{2-3}$炔基；

$R_d$不存在，或者各 $R_d$分别独立地选自 H、卤素、$C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氨基，所述 $C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氨基任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

在本发明的一些方案中，所述 $R_2$选自 H 和 $OCH_3$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_3$选自 H、F、Cl 和 $CH_2OH$，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 H、F、OH、$NH_2$和  ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_4$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 $R_5$选自 H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_2CH_3$和 $CH(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$和 $CH(CH_3)_2$任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_5$选自 F、$CH_2F$和 $CHF_2$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$、$R_7$和 $R_8$各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、$CH_2CH{=}CH_2$、$CH{=}CH_2CH_3$和苯基，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、$CH_2CH{=}CH_2$、$CH{=}CH_2CH_3$和苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$、$R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、$OCH_3$、$OCH_2F$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCF_2CF_3$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、$CF=CH_2$、CH=CHF、$CH=CF_2$ 和苯基，其他变量如本发明所定义。

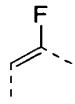
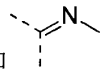
在本发明的一些方案中，所述 $R_6$ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_7$ 选自 H、F、CN、$OCH_3$、$OCHF_2$、$OCF_3$、CH=CHF 和苯基，其他变量如本发明所定义。

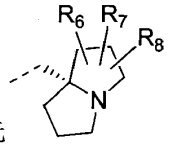
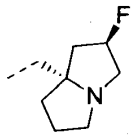
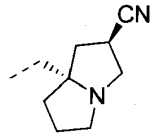
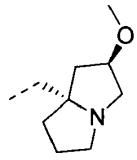
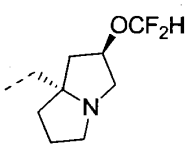
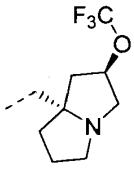
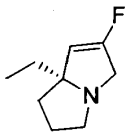
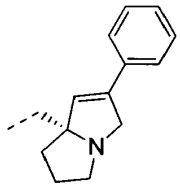
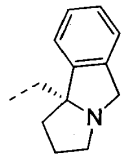
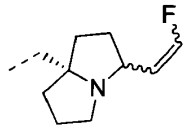
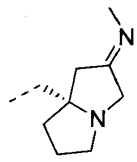
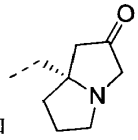
在本发明的一些方案中，所述 $R_7$ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

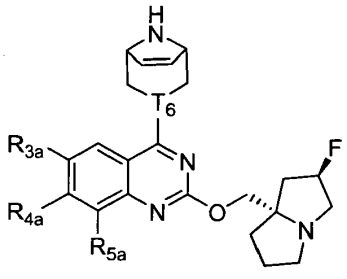
在本发明的一些方案中，所述各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F 和 $CH_3$，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_6$ 和 $R_7$ 与相连的原子形成苯基、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 $R_8$ 选自 H、F、CN、$OCH_3$、$OCHF_2$、$OCF_3$、CH=CHF 和苯基，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  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和，其他变量如本发明所定义。

本发明还提供了式（IX）所示化合物及其药学上可接受的盐



（IX）

其中，

$T_6$ 选自 CH 和 N;

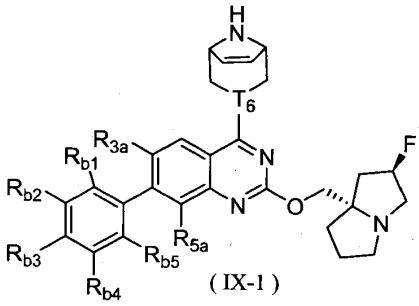
$R_{4a}$选自 $C_{6-10}$芳基和 5-10 元杂芳基，所述 $C_{6-10}$芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个 $R_e$取代；

$R_{5a}$选自 H、F、Cl、CN、$NH_2$、$C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氧基，所述 $C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氧基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

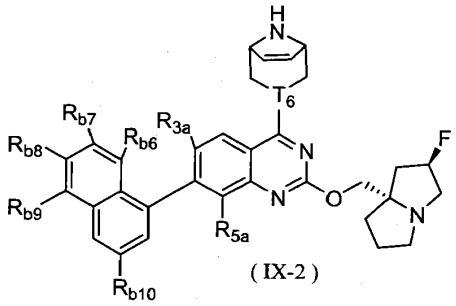
$R_{3a}$选自 H、F、Cl、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{2-4}$烯基和环丙基，所述 $C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{2-4}$烯基和环丙基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

各 $R_e$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、$C_{2-4}$烯基和 $C_{2-4}$炔基，所述 $C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{2-4}$烯基和 $C_{2-4}$炔基任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

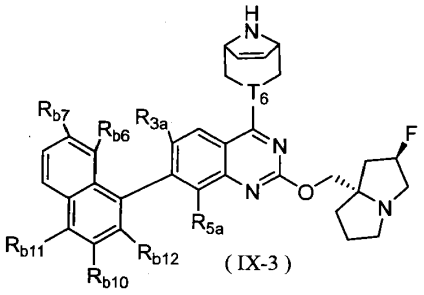
在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自




(IX-1)




(IX-2)




(IX-3)

，

其中，

$T_6$选自 CH 和 N；

$R_{5a}$选自 H、F、Cl、CN、$NH_2$、$C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氧基，所述 $C_{1-3}$烷基和 $C_{1-3}$烷氧基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

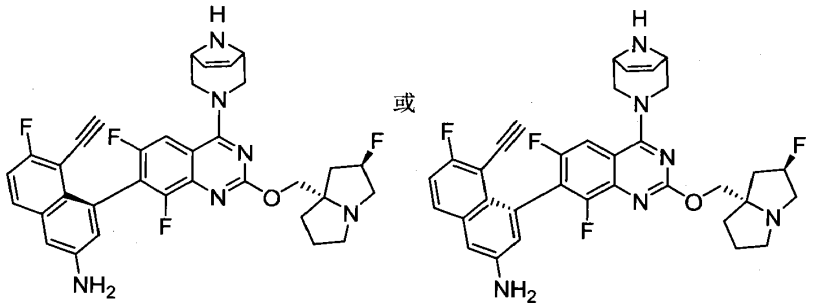
$R_{3a}$选自 H、F、Cl、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{2-4}$烯基和环丙基，所述 $C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{2-4}$烯基和环丙基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

各 $R_{b1}$、$R_{b2}$、$R_{b3}$、$R_{b4}$、$R_{b5}$、$R_{b6}$、$R_{b7}$、$R_{b8}$、$R_{b9}$、$R_{b10}$和 $R_{b11}$分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、$NH_2$、CN、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{2-4}$烯基和 $C_{2-4}$炔基，所述 $C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{2-4}$烯基和 $C_{2-4}$炔基任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

在本发明的一些方案中，所述各 $R_{b1}$、$R_{b2}$、$R_{b3}$、$R_{b4}$、$R_{b5}$、$R_{b6}$、$R_{b7}$、$R_{b8}$、$R_{b9}$、$R_{b10}$和 $R_{b11}$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≡CH，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、-CH=$CH_2$、-$CH_2$-CH=$CH_2$和 -C≡CH 任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述各 $R_{b1}$、$R_{b2}$、$R_{b3}$、$R_{b4}$、$R_{b5}$、$R_{b6}$、$R_{b7}$、$R_{b8}$、$R_{b9}$、$R_{b10}$和 $R_{b11}$分别独立地选自 F、Cl、OH、$NH_2$、CN、$CH_3$、$CF_3$、$CH_2CH_3$和 -C≡CH，其他变量如本发明所定义。

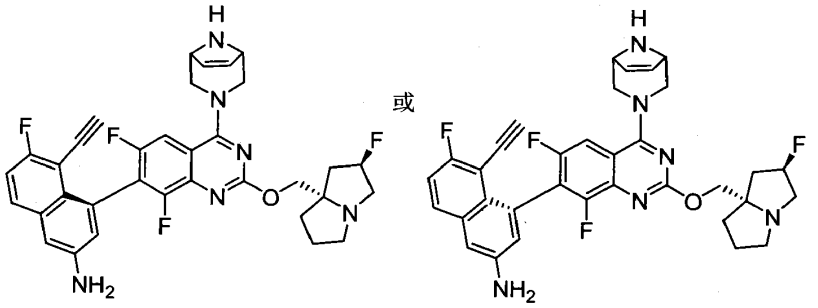
本发明还提供了所示化合物及其药学上可接受的盐，



其中，该化合物经过 SFC 分析，其保留时间 Rt=1.801 min；

所述 SFC 方法的分析条件是柱子：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，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。

本发明还提供了所示化合物及其药学上可接受的盐，

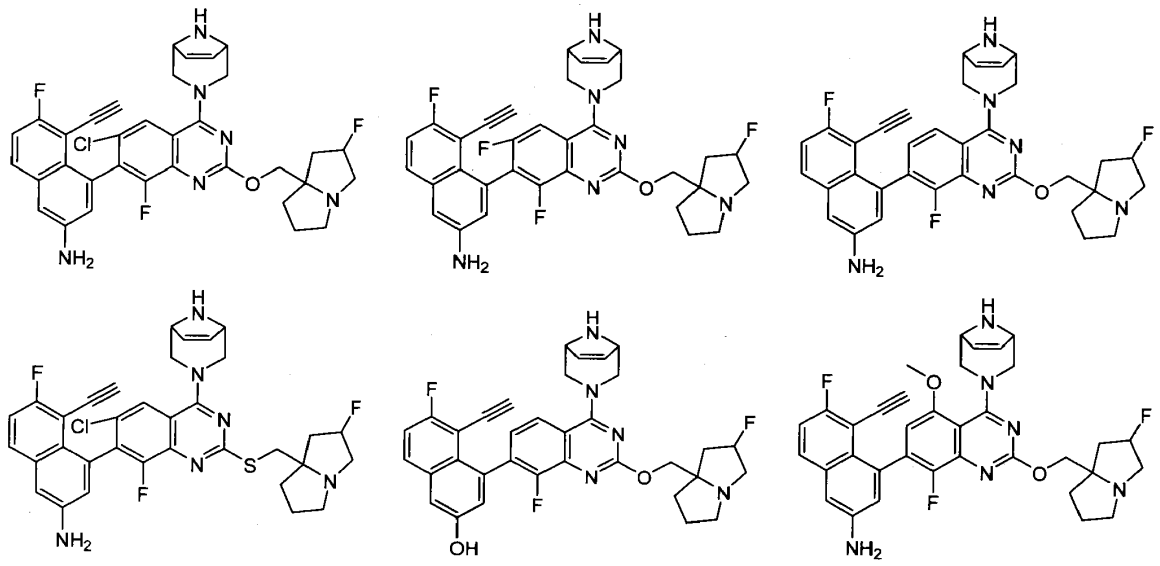


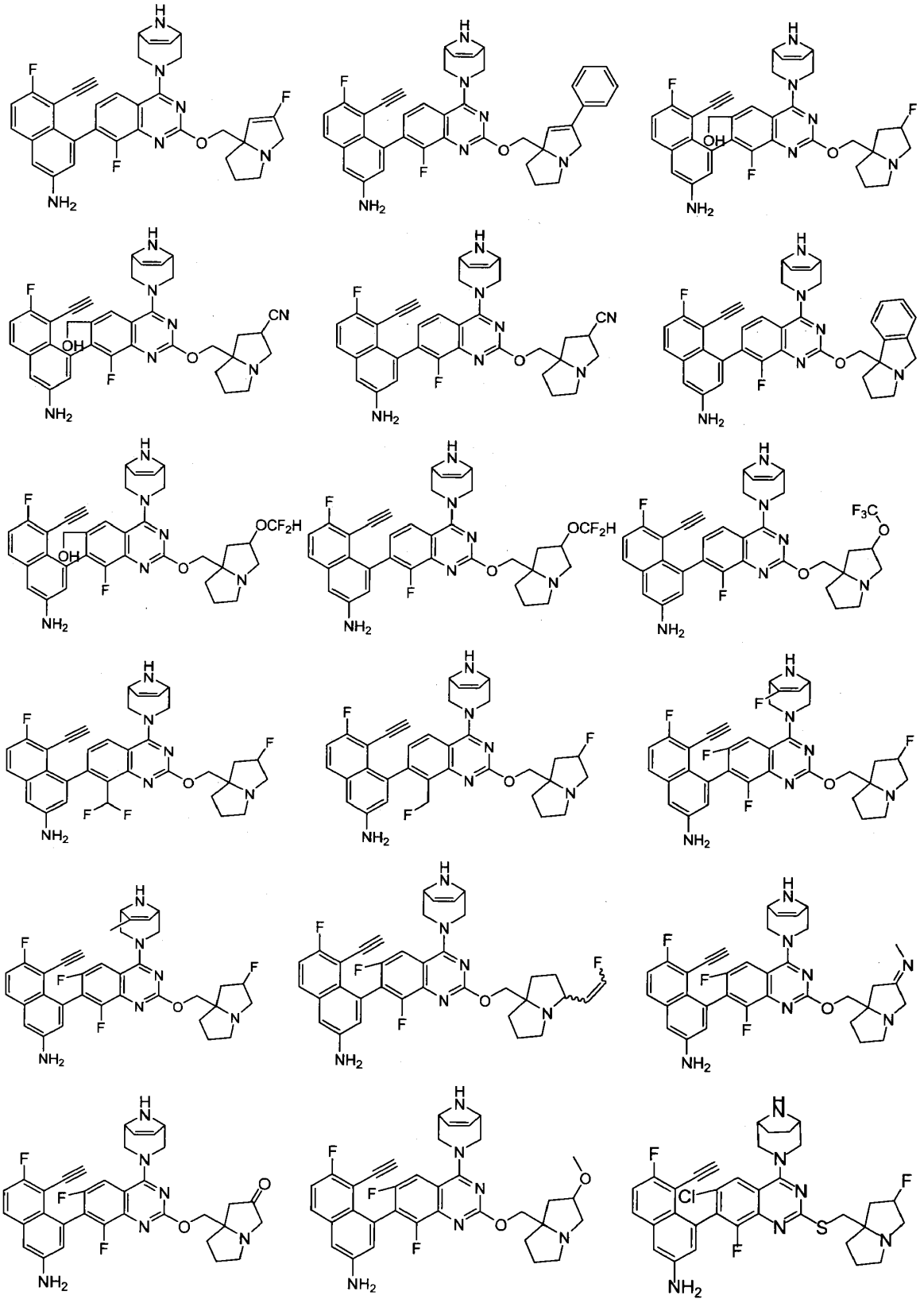
其中，该化合物经过 SFC 分析，其保留时间 Rt=2.233 min；

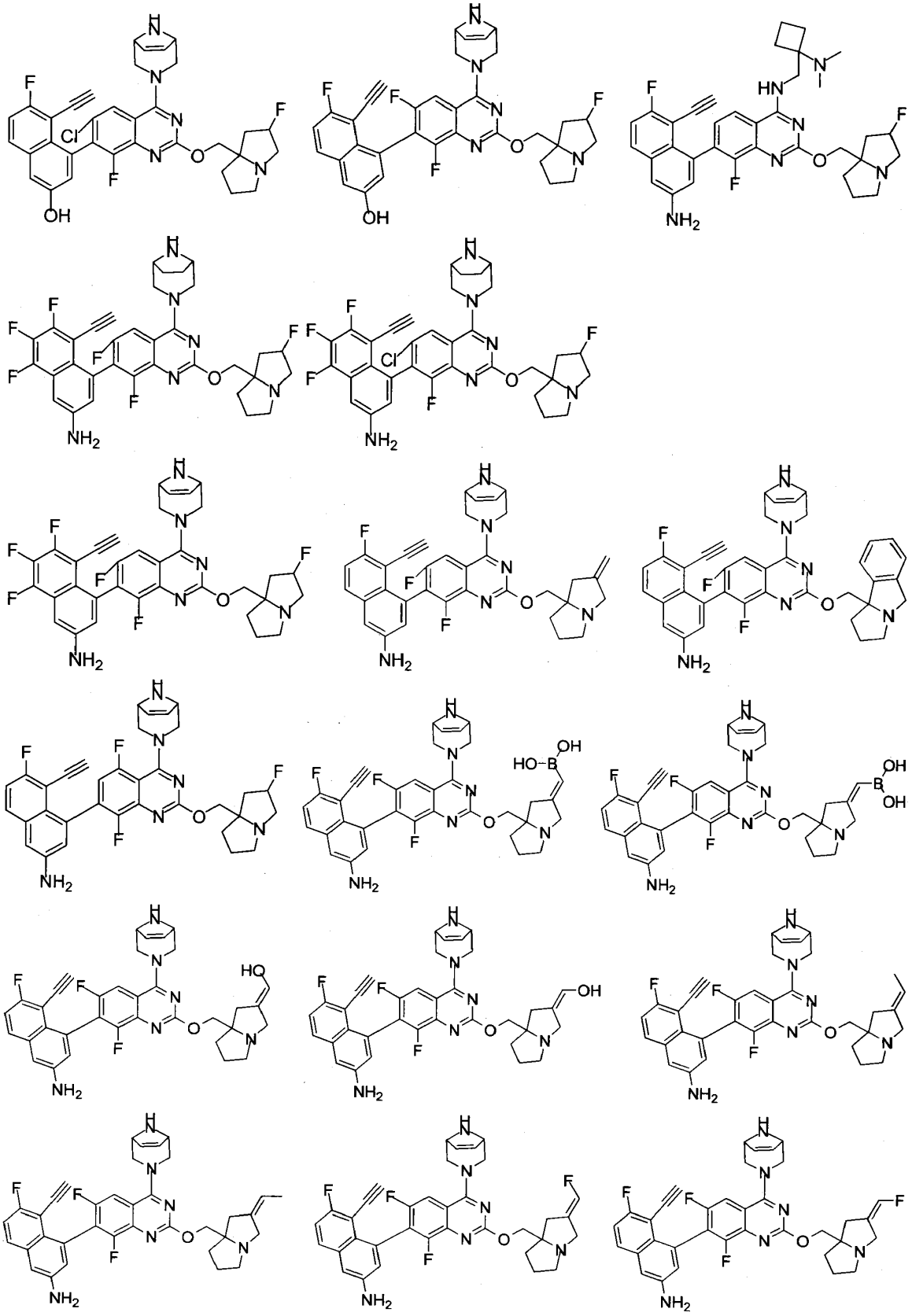
所述 SFC 方法的分析条件是柱子：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi。

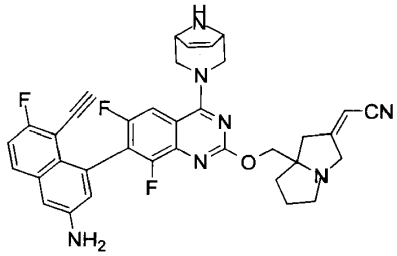
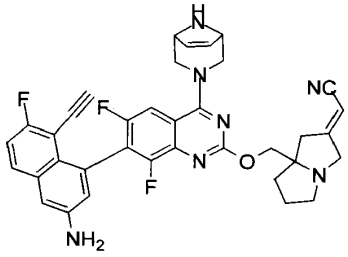
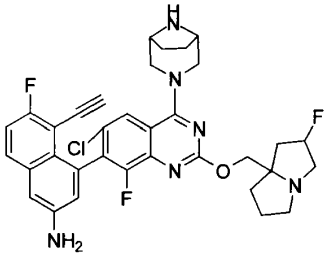
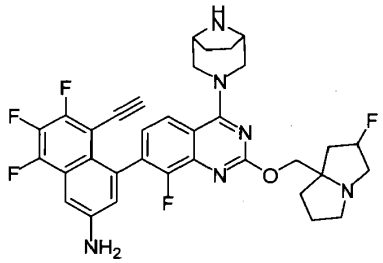
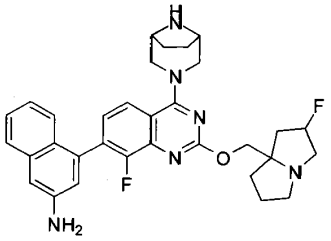
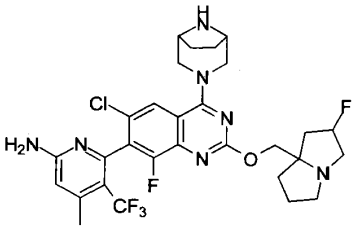
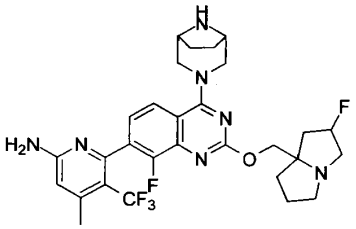
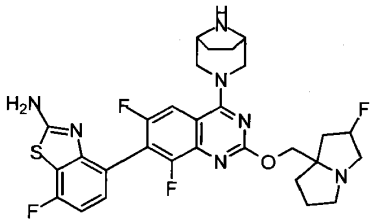
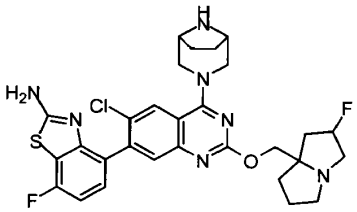
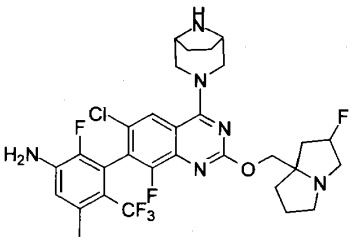
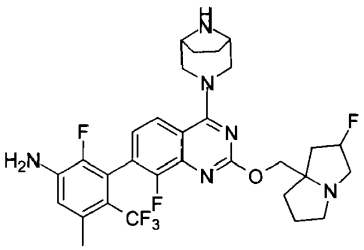
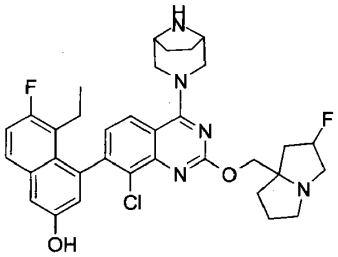
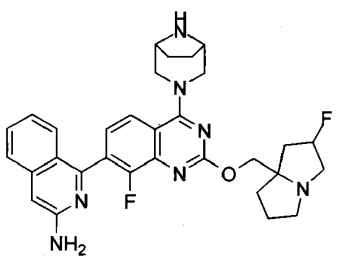
本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

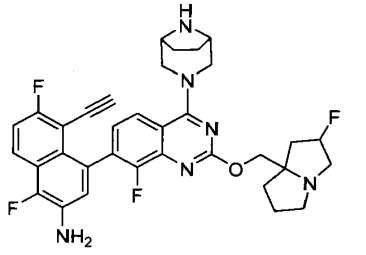
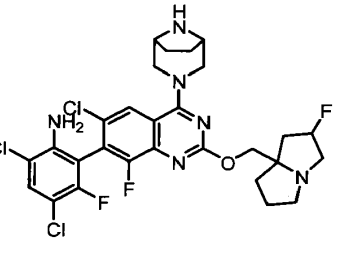
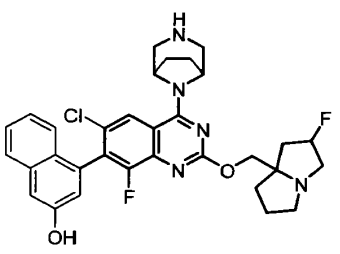
本发明还提供了下列化合物及其药学上可接受的盐，

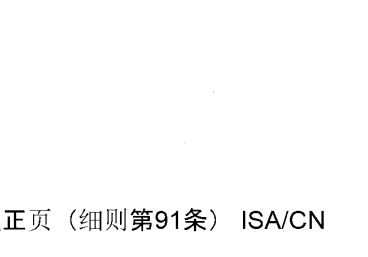


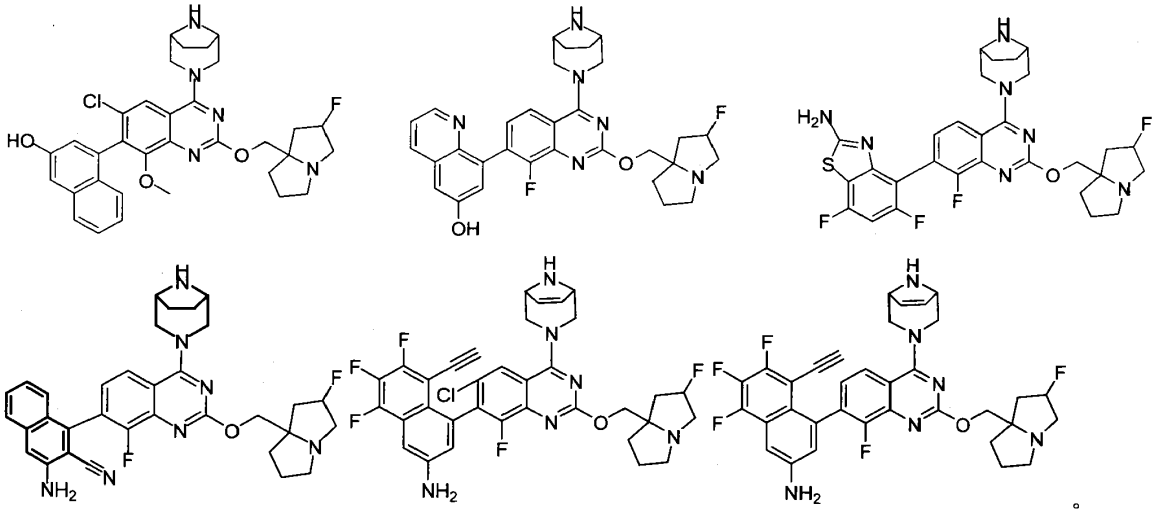




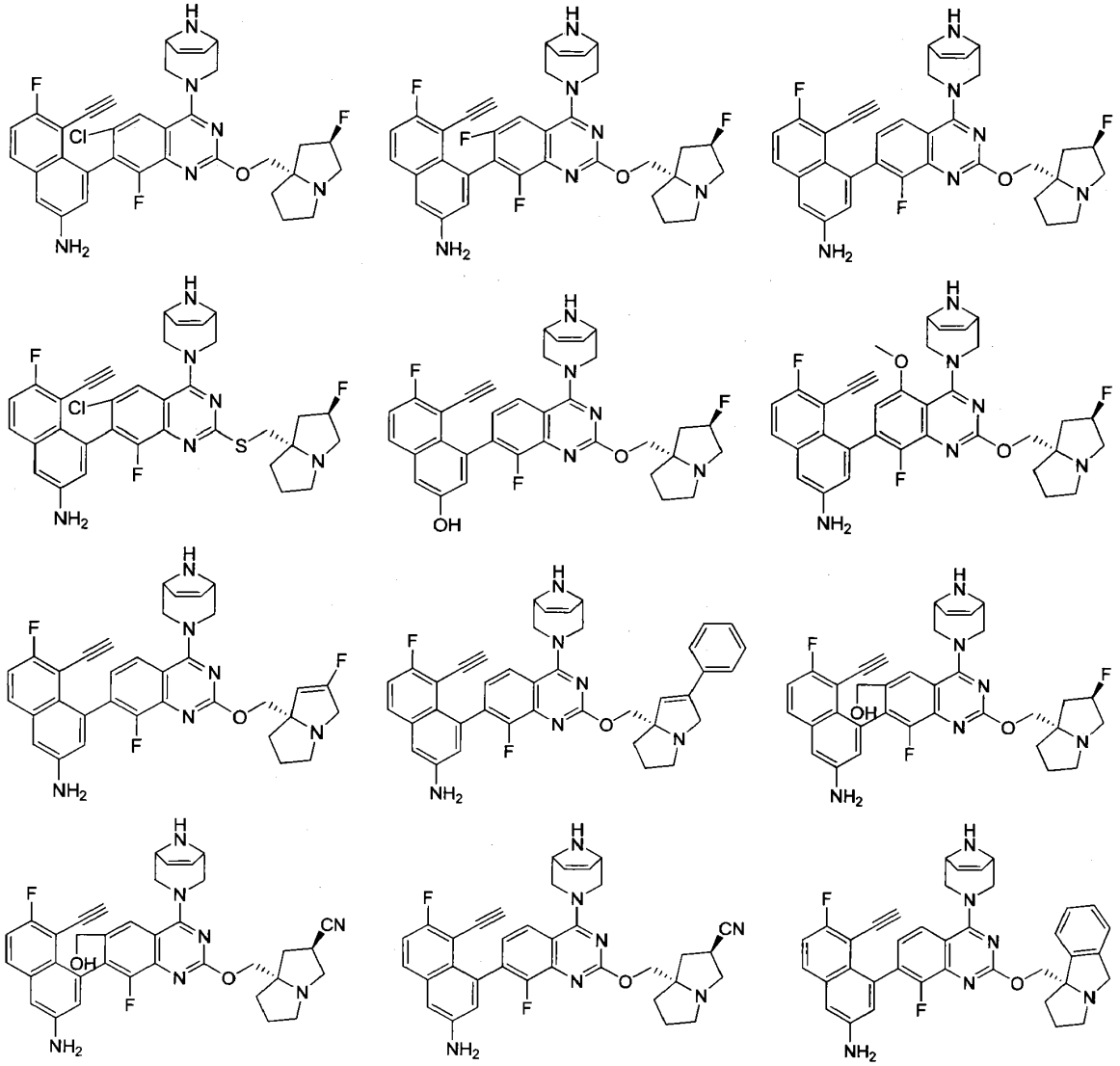














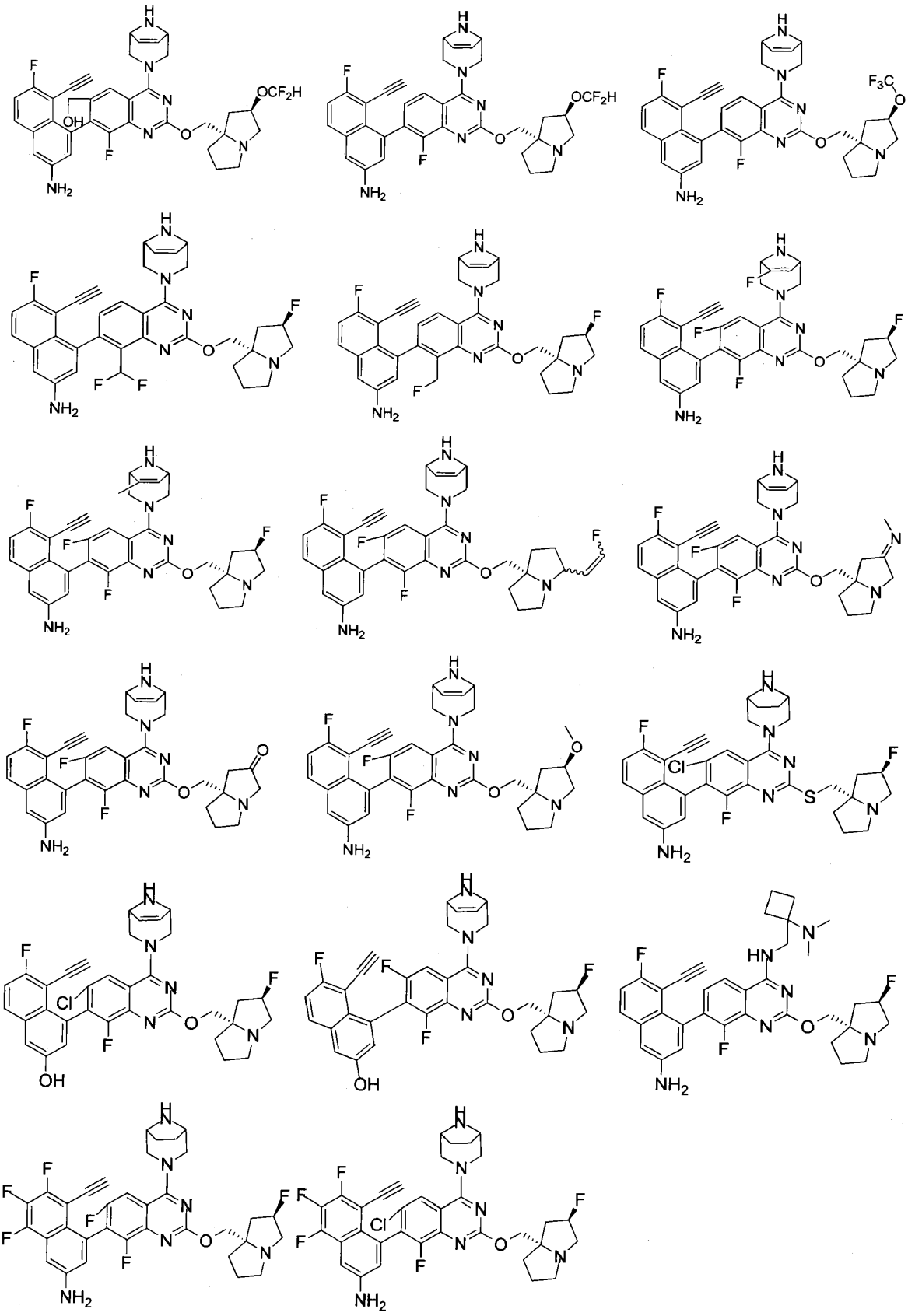




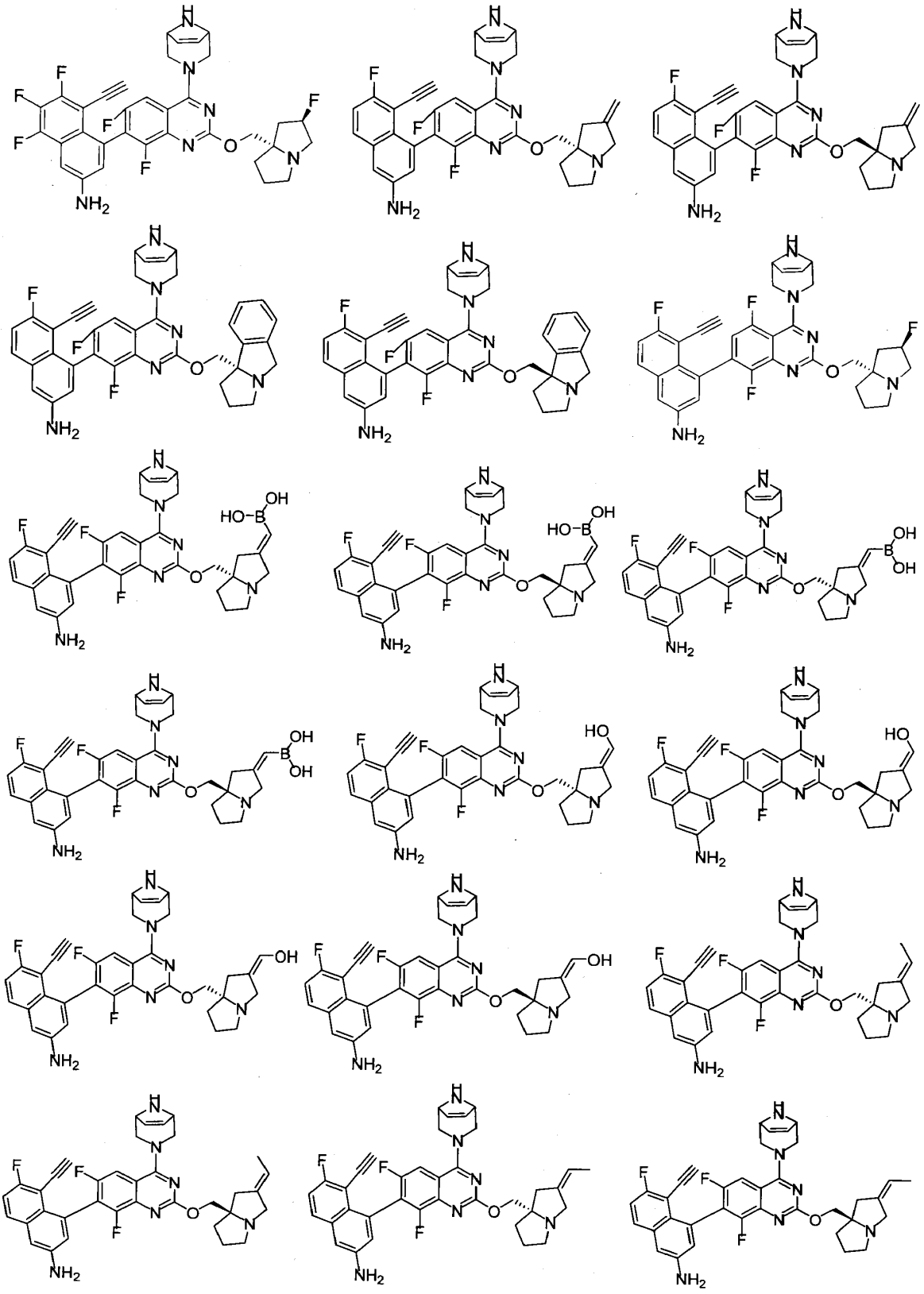


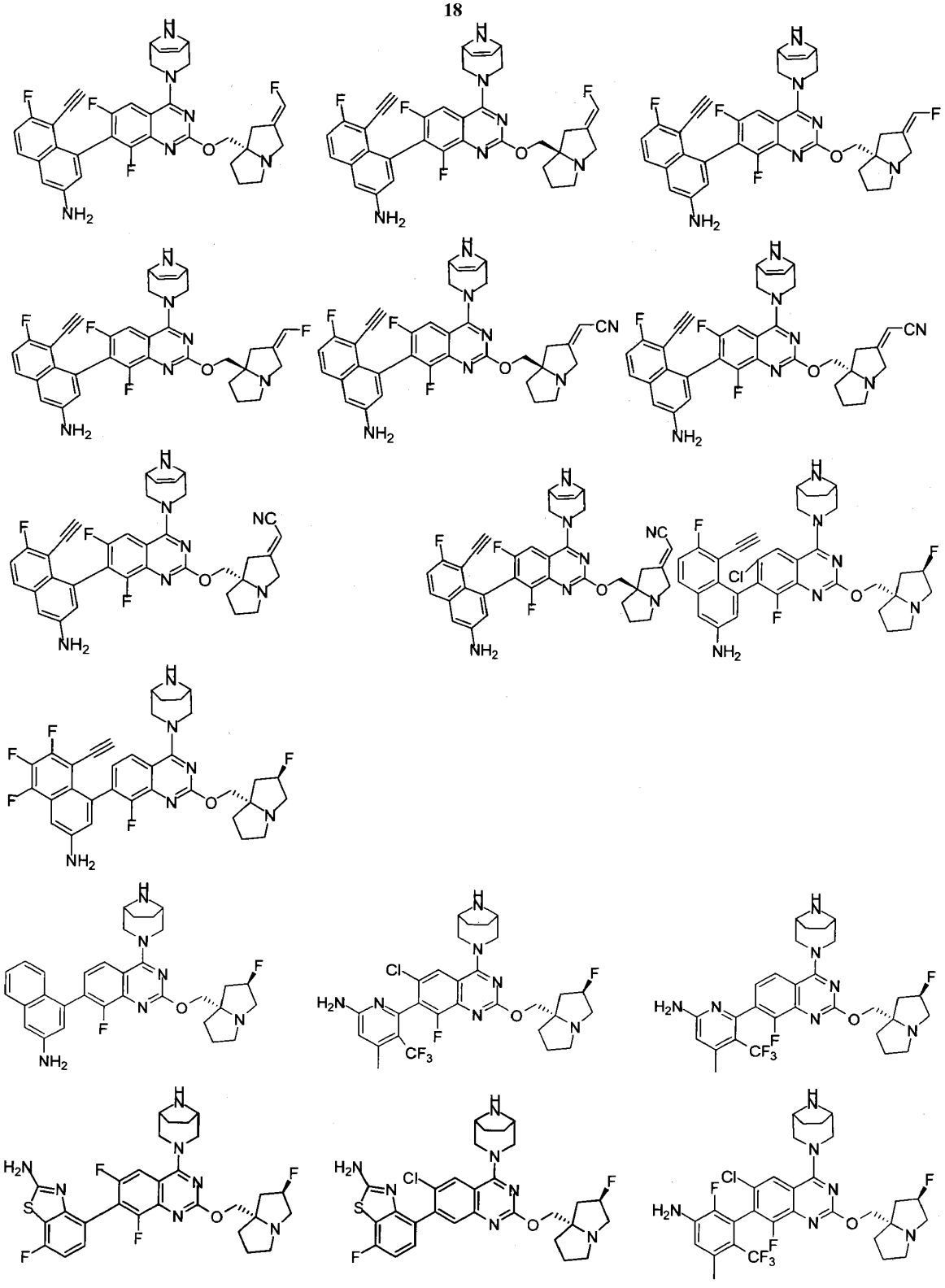



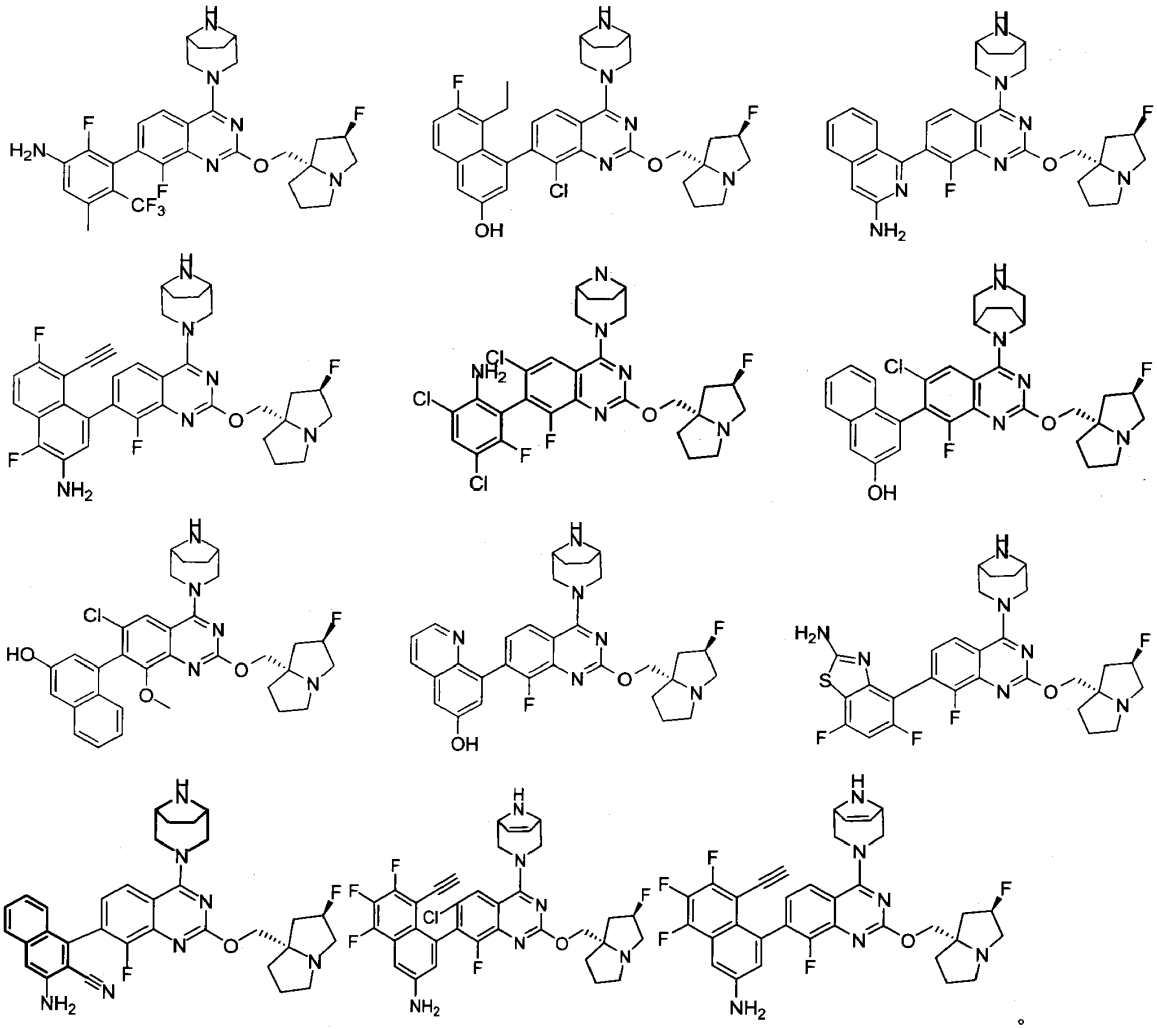
在本发明的一些方案中，所述化合物及其药学上可接受的盐，其化合物选自，



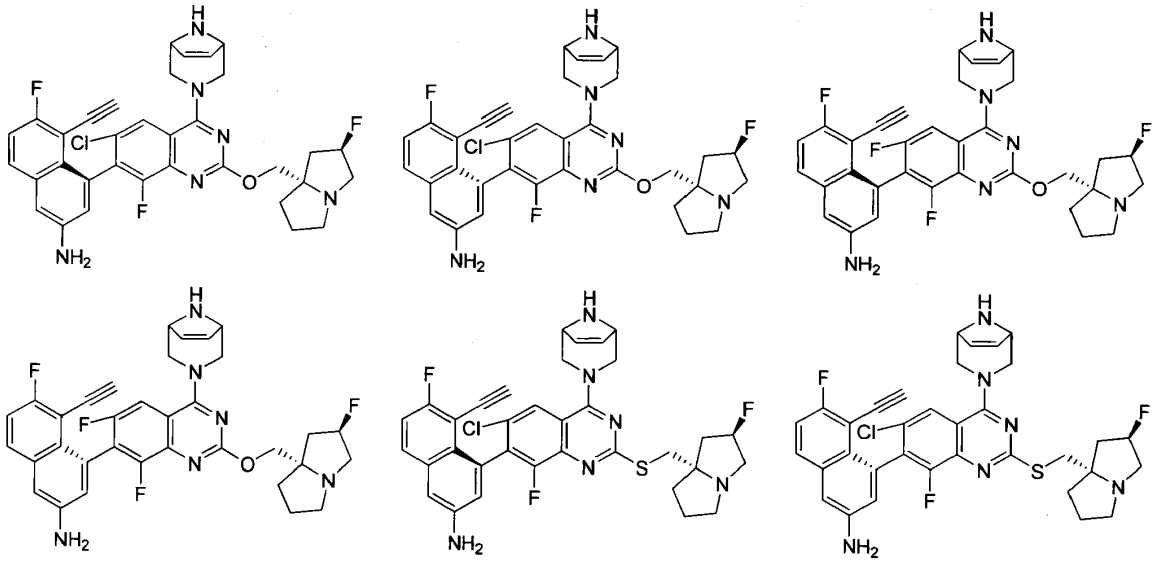


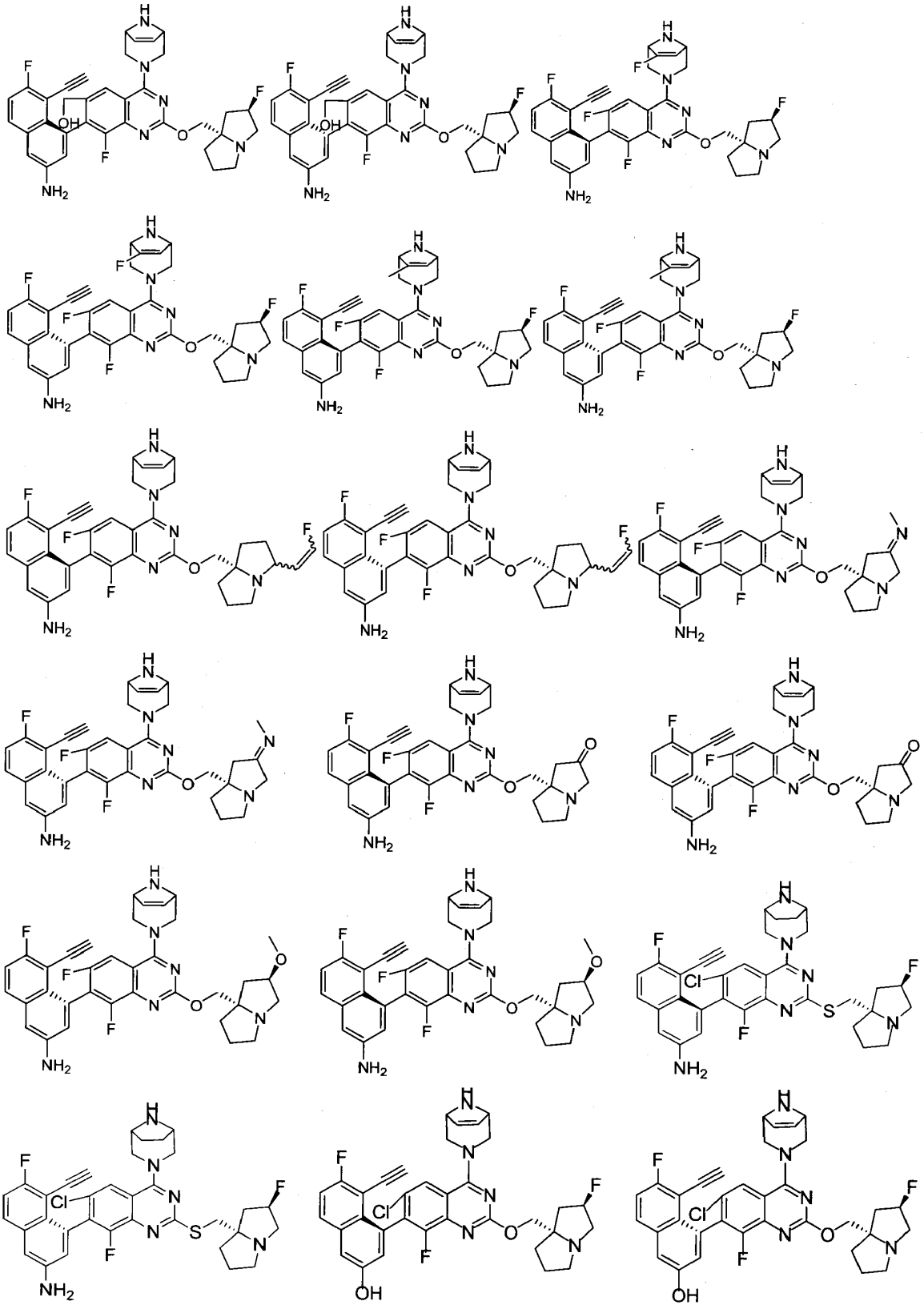


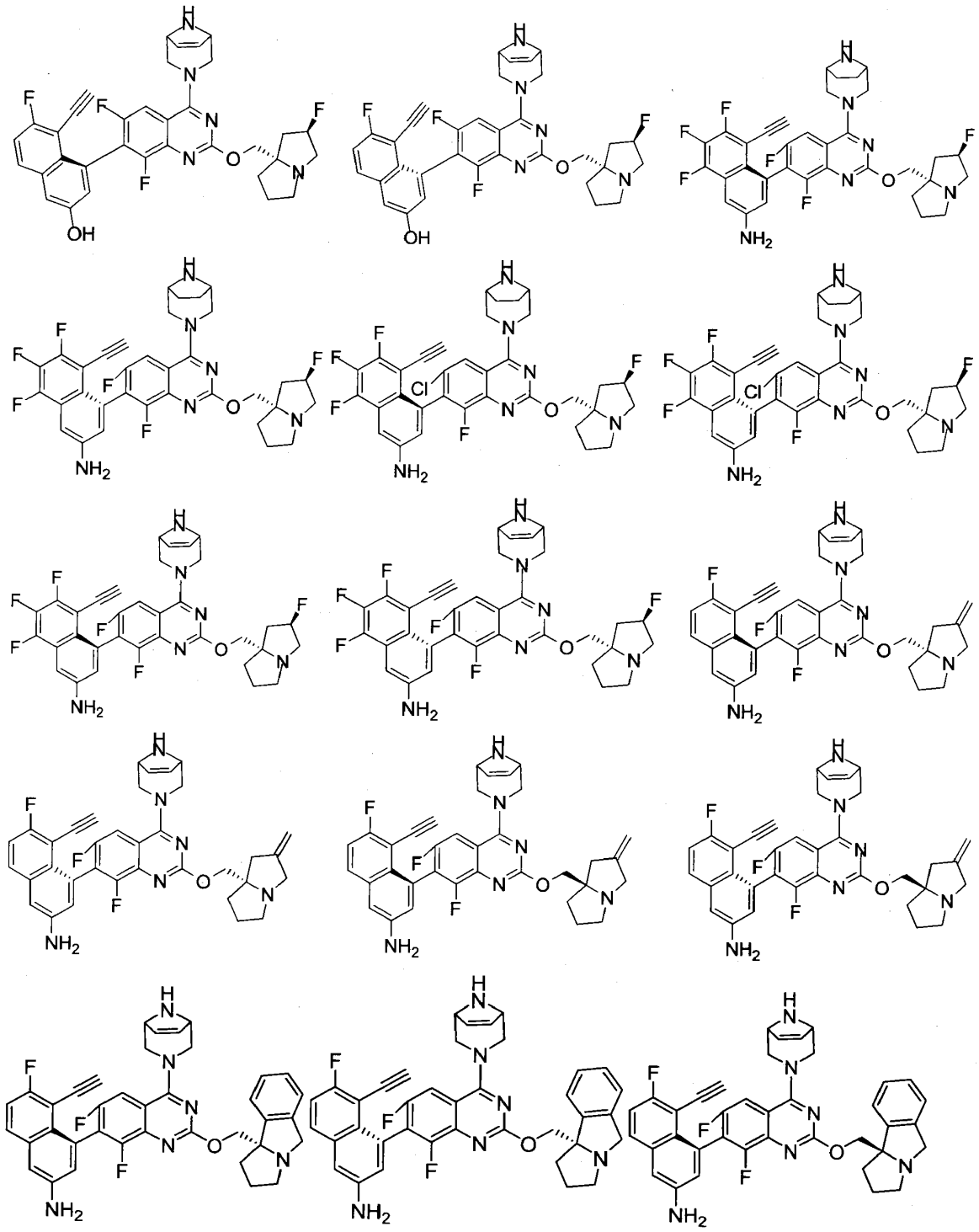


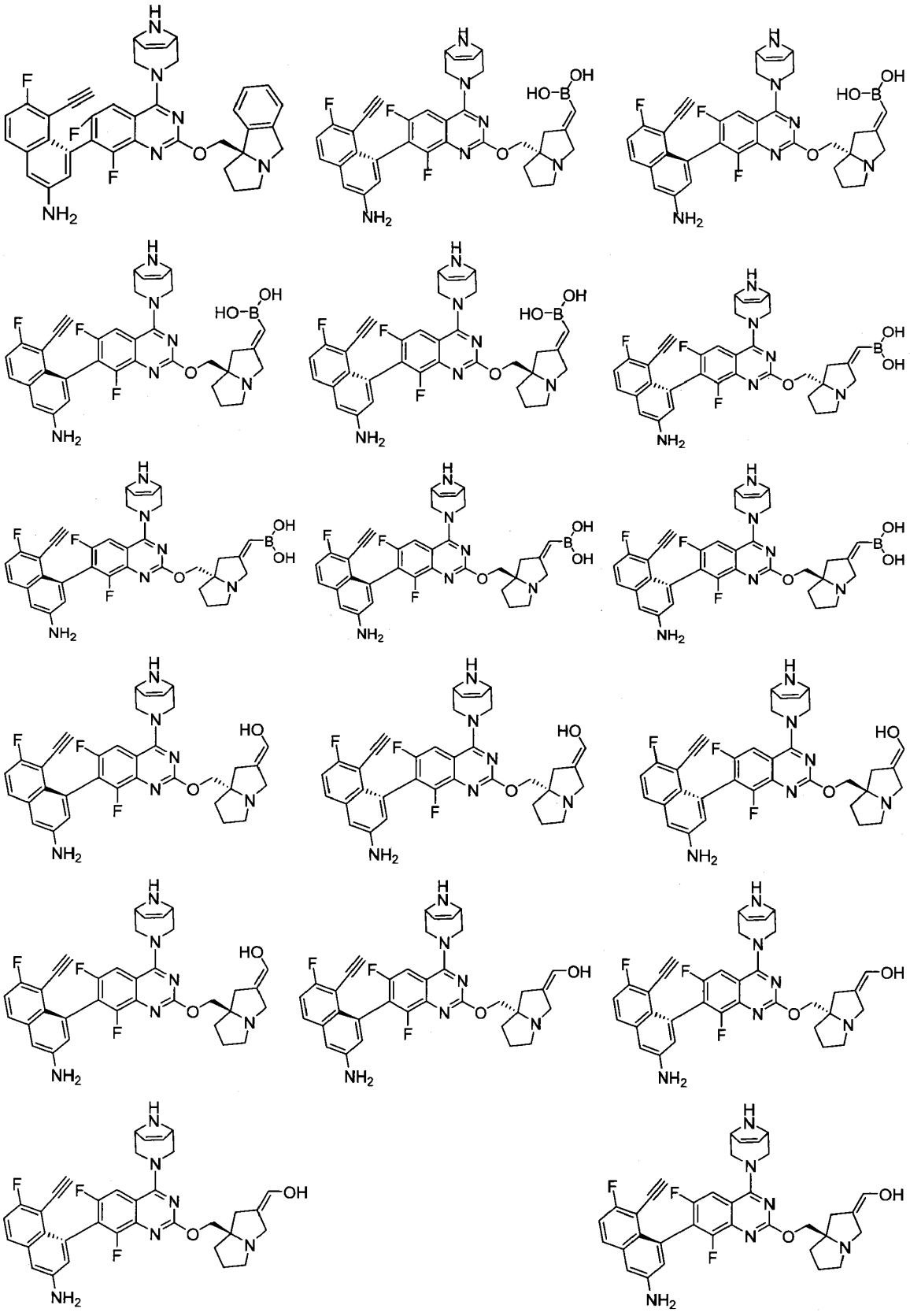


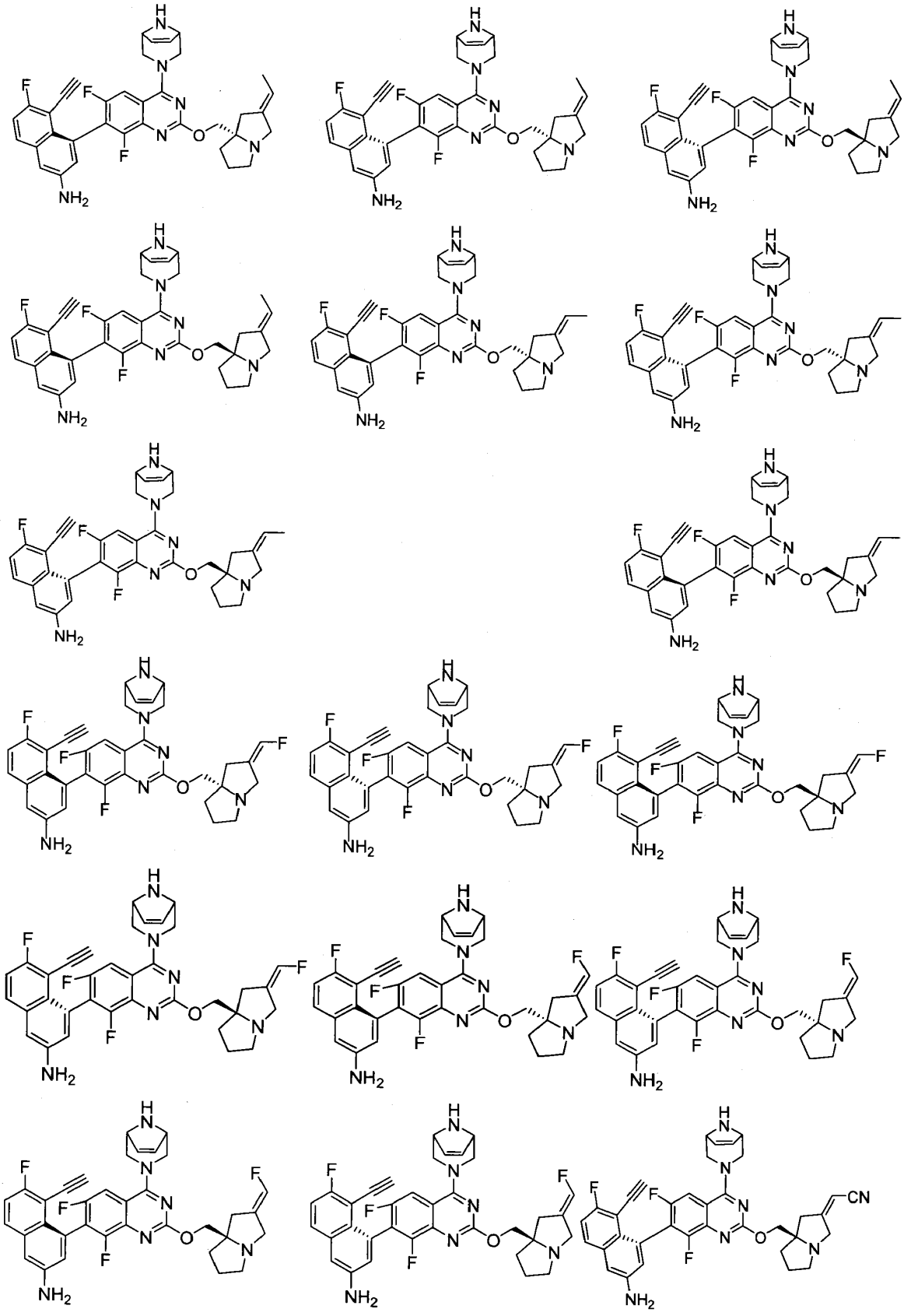
在本发明的一些方案中，所述化合物及其药学上可接受的盐，其化合物选自，

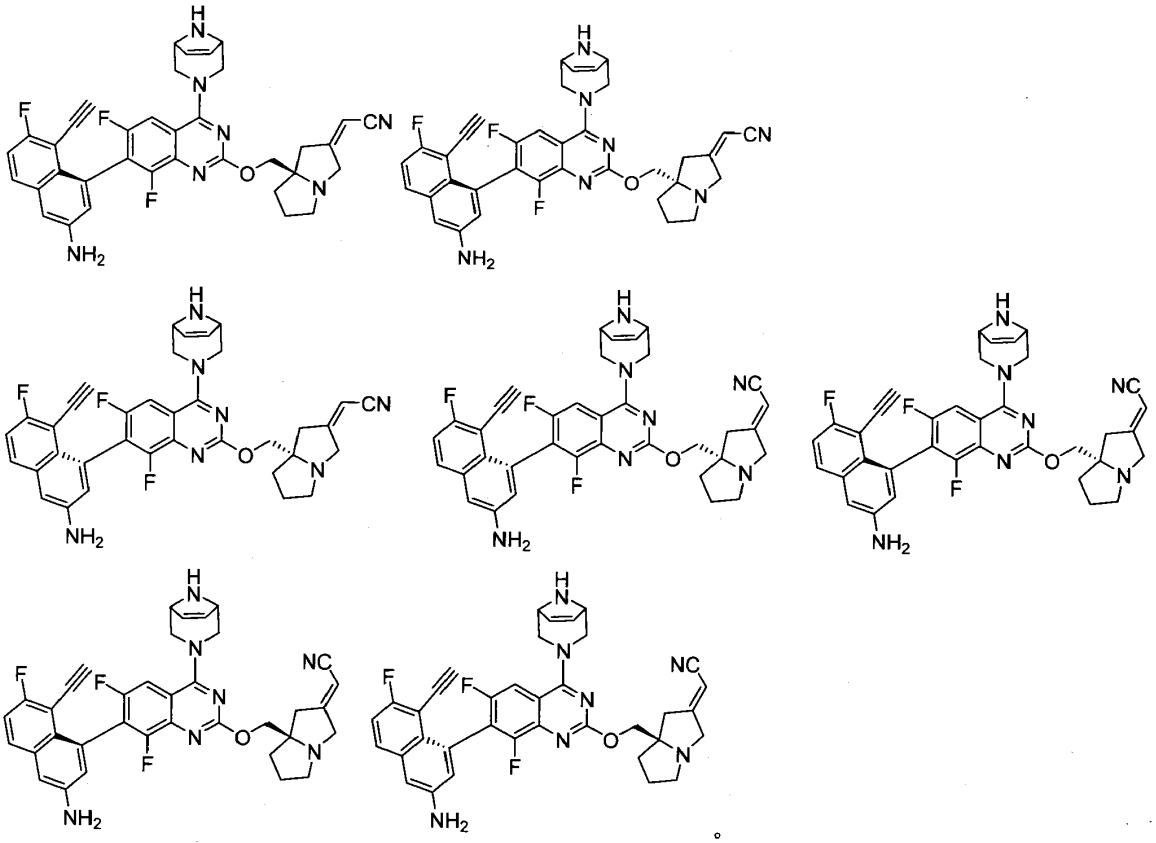












本发明还提供了所述化合物及其药学上可接受的盐在制备治疗 $KRAS^{G12D}$ 突变相关肿瘤药物中的应用。

在本发明的一些方案中，所述肿瘤指结直肠癌和胰腺癌。

**技术效果**

本发明化合物对 $KRAS^{G12D}$ 蛋白有较好的抑制作用，可有效抑制下游信号 p-ERK，对 $KRAS^{G12D}$ 突变的细胞具有良好的细胞增殖抑制活性。此外，本发明化合物药代动力学性质佳，具有较好的口服生物利用度。

**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、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”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。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（$^{3}H$），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。

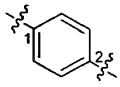
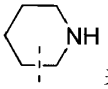
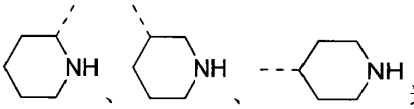
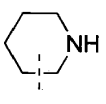
术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

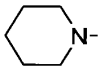
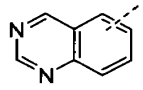
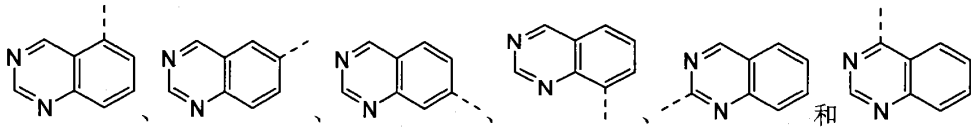
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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-$(CRR)_0$-，表示该连接基团为单键。

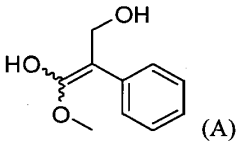
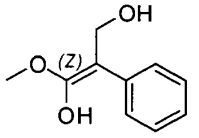
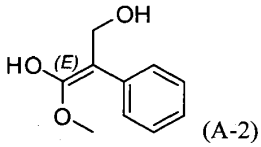
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

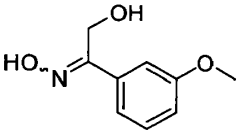
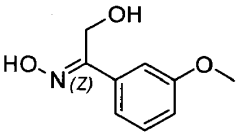
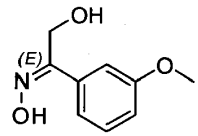
除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（  ）、直形虚线键（）、或波浪线（  ）表示。例如-$OCH_3$ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；  中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连；  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；  表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 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

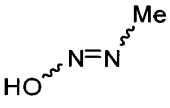
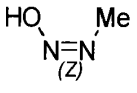
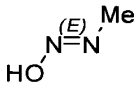

这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基；  表示该喹唑啉基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，包括  几种连接方式。

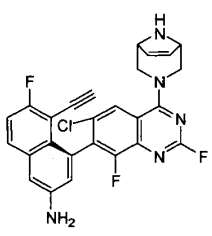
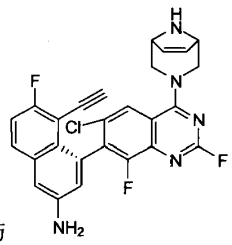
除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（  ）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（  ）或直形虚线键（）。

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时 (包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基)，如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用波浪线（  ）连接，则表示该化合物的 (*Z*) 型异构体、(*E*) 型异构体。例如下式 (A) 表示该化合物以式 (A-1) 或式 (A-2) 的单一异构体形式存在或以式 (A-1) 和式 (A-2) 两种异构体的混合物形式存在；下式 (B) 表示该化合物以式 (B-1) 或式 (B-2) 的单一异构体形式存在或以式 (B-1) 和式 (B-2) 两种异构体的混合物形式存在。下式 (C) 表示该化合物以式 (C-1) 或式 (C-2) 的单一异构体形式存在或以式 (C-1) 和式 (C-2) 两种异构体的混合物形式存在。


(A)

(A-1)

(A-2)


(B)

(B-1)

(B-2)


(C)

(C-1)

(C-2)

除非另有说明，术语“阻转异构体(atropisomer)(或限制构型异构体(atropoisomer))”是具有特定空间构型的立体异构体，所述特定空间构型由大空间位阻所致的围绕单键受限制的旋转所产生。本发明的某些化合物可以以阻转异构体存在。本发明公开的化合物包括所有的阻转异构体，可以是纯的单独的阻转异构体、或者是富含其中一种阻转异构体、或者是各自的非特异性混合物。如果围绕单键的旋转势能足够高，并且构象之间的相互转化足够慢，则可以允许分离异构体。例如，  与  为一对阻转异构体，其中,萘环上的表示该侧立体朝向为向外，表示该侧立体朝向为向内。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）原子。

除非另有规定，术语“$C_{1-3}$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$C_{1-3}$烷基包括 $C_{1-2}$和 $C_{2-3}$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）。$C_{1-3}$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“$C_{1-3}$烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-3}$烷氧基包括 $C_{1-2}$、$C_{2-3}$、$C_3$ 和 $C_2$烷氧基等。$C_{1-3}$烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定，术语“$C_{1-3}$烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-3}$烷氨基包括 $C_{1-2}$、$C_3$ 和 $C_2$烷氨基等。$C_{1-3}$烷氨基的实例包括但不限于-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)CH_2CH_3$、-$NHCH_2CH_2CH_3$、-$NHCH_2(CH_3)_2$ 等。

除非另有规定，“$C_{2-3}$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 $C_{2-3}$烯基包括 $C_3$ 和 $C_2$烯基；所述 $C_{2-3}$烯基可以是一价、二价或者多价。$C_{2-3}$烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。

除非另有规定，“$C_{2-3}$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 $C_{2-3}$炔基包括 $C_3$ 和 $C_2$炔基。$C_{2-3}$炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基等。

除非另有规定，“$C_{3-4}$环烷基”表示由 3 至 4 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 $C_{3-4}$环烷基包括 $C_3$ 和 $C_4$环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。$C_{3-4}$环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基等。

除非另有规定，“$C_{2-4}$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 4 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 $C_{2-4}$烯基包括 $C_{2-3}$、$C_4$、$C_3$ 和 $C_2$烯基等；所述 $C_{2-4}$烯基可以是一价、二价或者多价。$C_{2-4}$烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁间二烯基等。

除非另有规定，“$C_{2-4}$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 4 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。所述 $C_{2-4}$炔基包括 $C_{2-3}$、$C_4$、$C_3$ 和 $C_2$炔基等。其可以是一价、二价或者多价。$C_{2-4}$炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

除非另有规定，本发明术语“$C_{6-10}$芳环”和“$C_{6-10}$芳基”可以互换使用，术语“$C_{6-10}$芳环”或“$C_{6-10}$芳基”表示由 6 至 10 个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团，它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价，$C_{6-10}$芳基包括 $C_{6-9}$、$C_9$、$C_{10}$ 和 $C_6$芳基等。$C_{6-10}$芳基的实例包括但不限于苯基、萘基 (包括 1-萘基和 2-萘基等)。

除非另有规定，本发明术语“5-10 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”是表示由 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 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 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三

唑基和4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等)、呋喃基 (包括2-呋喃基和3-呋喃基等)、噻吩基 (包括2-噻吩基和3-噻吩基等)、吡啶基 (包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吲哚基 (包括5-吲哚基等)、异喹啉基 (包括1-异喹啉基和5-异喹啉基等)、喹喔啉基 (包括2-喹喔啉基和5-喹喔啉基等)或喹啉基 (包括3-喹啉基和6-喹啉基等)。

除非另有规定，$C_{n-n+m}$ 或 $C_n$-$C_{n+m}$ 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况，例如 $C_{1-12}$ 包括 $C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、$C_8$、$C_9$、$C_{10}$、$C_{11}$、和 $C_{12}$，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 $C_{1-12}$ 包括 $C_{1-3}$、$C_{1-6}$、$C_{1-9}$、$C_{3-6}$、$C_{3-9}$、$C_{3-12}$、$C_{6-9}$、$C_{6-12}$、和 $C_{9-12}$ 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、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CuKα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。

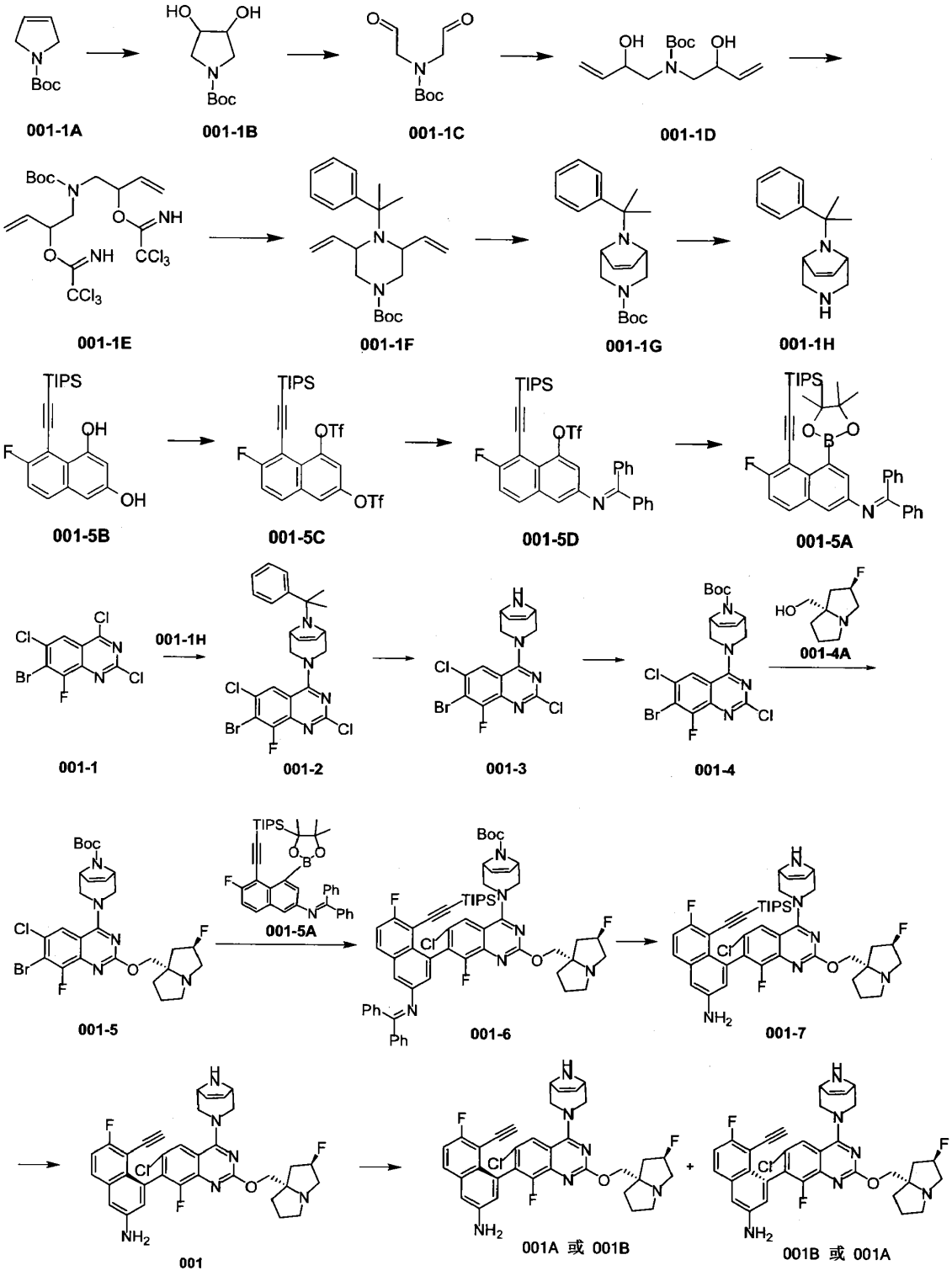
本发明所使用的溶剂可经市售获得。hr代表小时；柱层析纯化中洗脱剂的比例为体积比；HCl代表盐酸；NaOH代表氢氧化钠；EtOH代表乙醇；Boc代表碳酸叔丁酰基；TIPS代表三异丙基硅基；PMB代表对甲氧基苄基；Tf代表三氟甲磺酰基；MOM代表亚甲基甲醚基；Fmoc代表芴甲氧羰基。

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例方式，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进行各种变化和改进将是显而易见的。

**实施例 1**




步骤 **1**：化合物 **001-1B** 的合成

将化合物 **001-1A**(120 g, 709 mmol)溶于叔丁醇(1200 mL)和水(1200 mL)，再加入锇酸钾(10.4 g, 28.3 mmol)和 N-甲基吗啉氧化物 (249 g, 2.13 mol, 224 mL)，45 °C 下搅拌 16 小时，反应完后将反应液减压浓缩，并用乙酸乙酯和亚硫酸钠水溶液(1000 mL)萃取，有机相再用 500 mL 的饱和食盐水洗涤 3 次，无水硫

酸钠干燥，过滤，浓缩有机相，粗品经柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 =1/0 至 0/1），得到化合物**001-1B**。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.23 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 **2**：化合物 **001-1C** 的合成

将化合物 **001-1B** (107 g, 526 mmol)溶于二氯甲烷，在 0°C 加入碘苯二乙酸 (254 g, 789 mmol)， 25 °C 下搅拌 3 小时，反应完后向反应液中加入 500 mL 碳酸氢钠水溶液和 100 mL 二氯甲烷，搅拌 0.5 小时，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **001-1C**。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.29 (s, 9H)。

步骤 **3**：化合物 **001-1D** 的合成

将化合物 **001-1C** (200 g)溶于四氢呋喃(600 mL)，在-78 °C 下滴加乙烯基溴化镁(1 M, 1.79 L)， 25 °C 下搅拌 16 小时，反应完后在 10 °C 下用 1000 mL 饱和氯化铵淬灭，500 mL 乙酸乙酯萃取，有机相再用饱和食盐水萃取(500 mL * 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品经柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 =1/0 至 0/1）得到化合物 **001-1D**。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.82-5.89 (m, 2H), 5.32 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 5.16-5.19 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

步骤 **4**：化合物 **001-1E** 的合成

将化合物**001-1D** (80.0 g, 310 mmol) 溶于二氯甲烷(1000 mL)，在0 °C下加入二氮杂二环(23.6 g, 155 mmol, 23.4 mL) 和三氯乙腈(269 g, 1.87 mol, 187 mL)，25 °C 下搅拌16小时，反应完后过滤浓缩，粗品经柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 =5/1）得到化合物**001-1E**。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.37 (s, 2H), 5.81-5.87 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.39-5.43 (m, 2H), 5.25-5.30 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

步骤 **5**：化合物 **001-1F** 的合成

将化合物α,α-二甲基苄胺(32.1 g, 238 mmol)溶于1,2-二氯乙烷，再加入1,5-环辛二烯氯化铱二聚体(12.3 g, 18.3 mmol)，将化合物**001-1E**溶于1,2-二氯乙烷(1.00 L)后于0 °C下滴加到反应液中，25 °C下搅拌16小时，反应完后过滤，减压浓缩，粗品经柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 10：1）得到化合物**001-1F**。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.52-7.55 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.94-6.03 (m, 2H), 5.10 (t, J = 19.2 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.51-3.61 (m, 4H), 3.33 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 15H)。

步骤 **6**：化合物 **001-1G** 的合成

将化合物**001-1F** (36.0 g, 50.4 mmol)溶于甲苯(900 mL)，再加入1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-(咪唑烷亚基)(二氯苯亚甲基)(三环己基膦)钌(2.14 g, 2.52 mmol)，125 °C下搅拌16小时，反应完后过滤浓缩，粗品经柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 =10：1）得到化合物**001-1G**。 LCMS:(ESI)m/z = 329.2 $[M+H]^+$。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.09-3.14 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

步骤 **7**：化合物 **001-1H** 的合成

将化合物**001-1G** (26.8 g, 81.6 mmol) 溶于甲醇(201 mL)，再加入盐酸/甲醇 (4 M, 67.3 mL)，35 °C反应16小时。反应完后4M的氢氧化钠调pH为12，用30 mL乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物**001-1H**。LCMS:(ESI)m/z = 229.2$[M+H]^+$。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.89-2.93 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)。

步骤 **8**：化合物 **001-5C** 的合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **001-5B**（2 g, 5.58 mmol)，二氯甲烷 (40 mL)，N,N-二异丙基乙胺 (4.33 g, 33.47 mmol, 5.83 mL)，0℃加入三氟甲磺酸酐(6.30 g, 22.31 mmol, 3.68 mL)，0℃搅拌 1 hr，反应完

后加水（5 mL），用二氯甲烷 (5 mL x 4) 萃取，合并的有机相，用饱和食盐水（5 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析分离纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1）得到化合物 **001-5C**。

步骤 **9**：化合物 **001-5D** 的合成

反应瓶中加入化合物 **001-5C** (3.2 g, 5.14 mmol) ，二苯亚胺 (1.86 g, 10.28 mmol, 1.72 mL) ，无水甲苯 (64 mL)，再加入碳酸铯(5.02 g,15.42 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (594.75 mg, 1.03 mmol)，氮气保护，加入三二亚苄基丙酮二钯(470.62 mg, 513.94 μmol, 0.1eq)，100℃搅拌 2 hr，反应结束后将反应液冷却至室温，减压浓缩，粗品经柱层析纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1）得到化合物 **001-5D**。LCMS:(ESI)m/z = 654.2 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 7.83~7.78 (m, 5 H), 7.60~7.49(m, 9 H), 1.20~1.16(m, 21 H)。

步骤 **10**：化合物 **001-5A** 的合成

将化合物 **001-5D** (2.4 g,3.67 mmol)，双联频哪醇硼酸酯(1.86 g, 7.34 mmol) ，乙酸钾 (1.08 g, 11.01 mmol) 溶于无水甲苯 (48 mL)，再加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (537.20 mg, 734.17 μmol)，氮气保护，130℃搅拌 12 小时，反应完后，减压浓缩，粗品经柱层析纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1）得到化合物 **001-5A**。LCMS:(ESI)m/z = 632.3$[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.80 - 7.87 (m, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 4 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 1.26 (s, 12 H), 1.07 - 1.15 (m, 21 H)。

步骤 **11**：化合物 **001-2** 的合成

将化合物 **001-1** (138.23 mg, 605.38 μmol)，**001-1H** (0.2 g, 605.38 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 N,N-二异丙基乙胺(234.72 mg, 1.82 mmol, 316.34 μL)，25°C 搅拌反应 2 小时。反应完后向反应液中加入 10 mL 水，析出固体，过滤得到化合物 **001-2**。LCMS:(ESI)m/z = 521.02 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 3.58 - 3.74 (m, 4 H) 4.22 (br d, J=11.04 Hz, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 7.16 - 7.23 (m, 2 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.69 (d, J=2.01 Hz, 1 H)。

步骤 **12**：化合物 **001-3** 三氟乙酸盐的合成

将化合物 **001-2** (300 mg, 574.45 μmol)溶于三氟乙酸(2 mL)，75°C 搅拌反应 1 小时，反应完后浓缩得到化合物 **001-3** 的三氟乙酸盐。LCMS:(ESI)m/z = 402.92 $[M+H]^+$。

步骤 **13**：化合物 **001-4** 的合成

将化合物 **001-3** (220 mg, 544.47 μmol，三氟乙酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)中，再加入二碳酸二叔丁酯 (142.60 mg, 653.36 μmol, 150.10 μL)，三乙胺 (165.28 mg, 1.63 mmol, 227.35 μL)，25°C 反应 2 小时。反应完后减压浓缩，粗品经柱层析纯化(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 =10:1-3:1)得到化合物 **001-4**。LCMS:(ESI)m/z = 502.92 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.55 (s, 9 H) 3.62 - 3.90 (m, 2 H) 4.27 - 4.52 (m, 2 H) 4.60 - 4.82 (m, 2 H) 6.19 (s, 2 H) 7.75 (d, J=2.01 Hz, 1 H)。

步骤 **14**：化合物 **001-5** 的合成

将化合物 **001-4** (250 mg, 495.86 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)和四氢呋喃(5 mL)，然后加入三乙烯二胺(5.56 mg, 49.59 μmol, 5.45 μL)，**001-4A**(94.73 mg, 595.03 μmol)，碳酸铯(242.34 mg, 743.78 μmol)，25°C 搅拌反应 2 小时。反应完后减压浓缩得到粗品，粗品经柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 =10:1-5:1）得到化合物 **001-5**。LCMS:(ESI)m/z = 626.12 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 1.77 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.16 (m, 3 H) 2.74 (s, 1 H) 2.79 - 2.90 (m, 2 H) 3.04 - 3.19 (m, 2 H) 3.66 (br d, J=10.54 Hz, 2 H) 3.90 - 4.11 (m, 2 H) 4.30 (br s, 2 H) 4.60 (br s, 2 H) 5.15 - 5.38 (m, 1 H) 6.06 - 6.22 (m, 1 H) 6.16 (br s, 1 H) 7.92 - 8.05 (m, 1 H)。

步骤 **15**：化合物 **001-6** 合成

将化合物 **001-5** (0.25, 398.78 μmol)，化合物 **001-5A**(327.48 mg, 518.41 μmol) 和磷酸钾(253.94 mg, 1.20 mmol)加入到 1,4-二氧六环和水(0.4 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (26.66 mg, 39.88 μmol)，80°C 反应 12 小时。反应完后向反应液中加入 3 mL 水，用乙酸乙酯(2 mL*2)萃取，合并的有机相，用 5 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-1:2，二氯甲烷：甲醇=10:1）得到化合物 **001-6**。LCMS:(ESI)m/z = 1051.4[M+H]$^+$。

步骤 **16**：化合物 **001-7** 的盐酸盐合成

将化合物 **001-6** (0.13 g, 123.60 μmol)加入到盐酸/甲醇 (2 mL)中，18°C 反应 2 小时。反应完后将反应液浓缩，粗品经 5 mL 的乙酸乙酯搅拌 1 小时后，过滤，将滤饼用 2 mL 乙酸乙酯淋洗后，减压浓缩得到化合物 **001-7** 的盐酸盐。LCMS:(ESI)m/z = 787.3[M+H]$^+$。

步骤 **17**：化合物 **001A** 和化合物 **001B** 的合成

将化合物 **001-7** (0.2 g, 242.75 μmol, 盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)中，加入碳酸钾(335.51 mg, 2.43 mmol) 和氟化铯(73.75 mg, 485.50 μmol, 17.90 μL)，60°C 反应 16 小时。反应完后，向反应液中加入 5 mL 水，用乙酸乙酯（3 mL*2）萃取，合并的有机相用饱和食盐水（10 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩后得到粗品产物，经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相 A：水(0.05%HCl)，流动相 B: 乙腈；运行梯度: B%: 5%-30%，运行 8min）得到化合物 **001** 的盐酸盐，机分液加入氨水调节 pH=7,后经超临界液相色谱(SFC)分离纯化（柱子：DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10μm)；流动相：A(超临界 $CO_2$) 和 B(乙醇，含 0.1%氨水)；梯度：B%=60%-60%，运行 20min），得到化合物 **001A** 和化合物 **001B**。

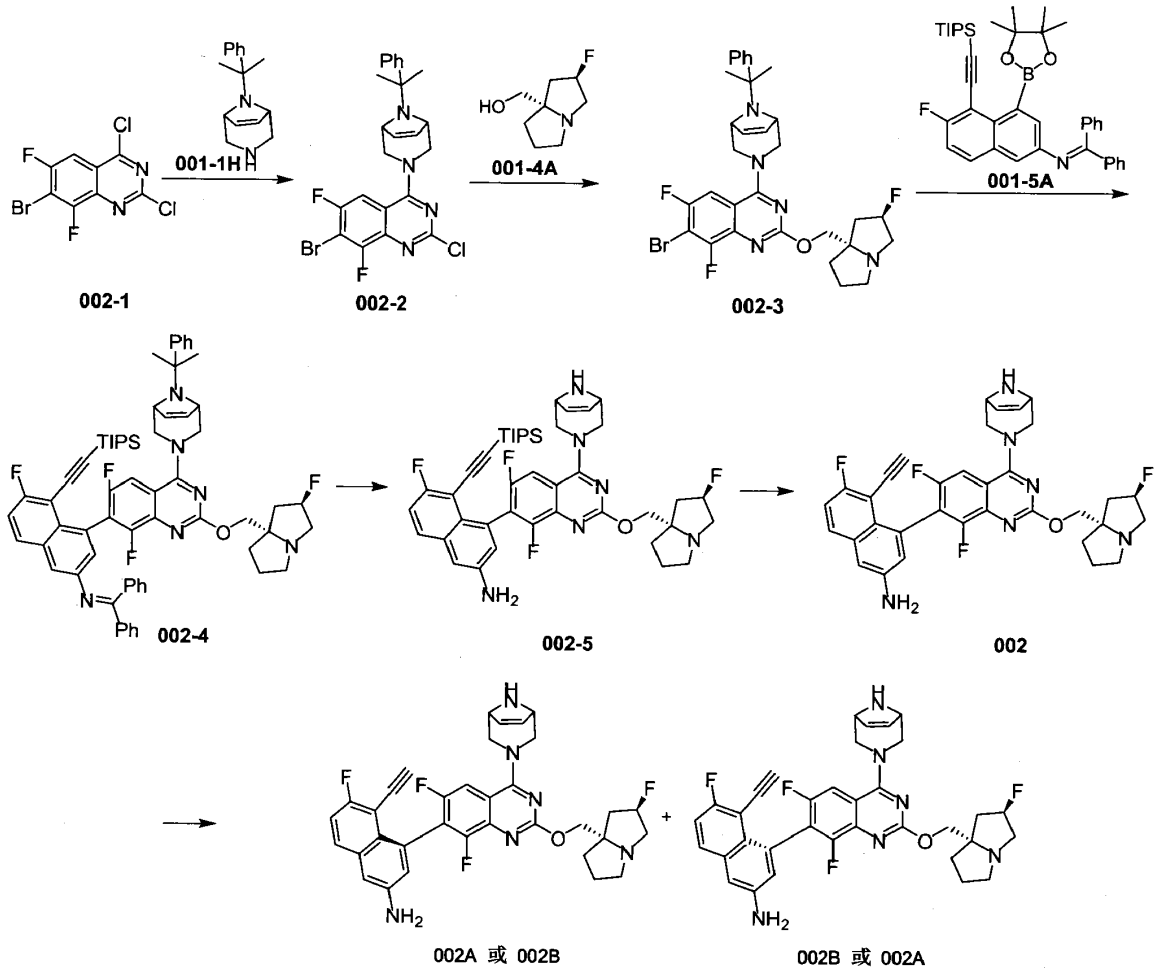
化合物 **001A** 的分析和表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak IC-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=50~50%，4 min；流速: 4 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi，Rt=1.059 min, 100%ee。LCMS: MS *m/z* （ESI）= 631.1[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.79 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.30-6.22 (m, 2H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 1.2, 11.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 4H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 3H)。

化合物 **001B** 的分析和表征如下

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak IC-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)，B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=50~50%，4 min；流速: 4 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi，Rt=1.917 min, 96.54%ee。LCMS: MS *m/z*（ESI）= 631.1[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33-6.23 (m, 2H), 5.40 - 5.21 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.29-3.27(m, 1H) , 3.26 - 3.16 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.38 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.85 (m, 3H)。

**实施例 2**




步骤 **1**：化合物 **002-2** 合成

将化合物 **002-1** (0.5 g, 1.59 mmol)加入到无水二氯甲烷 (10 mL)中，加入化合物 **001-1H**(400.05 mg, 1.75 mmol)和三乙胺(322.35 mg, 3.19 mmol, 443.40 μL)，18°C 反应 1 小时。反应结束后用 10 mL 饱和氯化铵洗涤 2 次，使用 10 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤，减压浓缩，粗品用混合溶剂（石油醚：甲基叔丁基醚=3:1，10 mL）搅拌 1 小时后，过滤，取滤饼再用 10mL 该比例溶剂淋洗后，滤饼为化合物 **002-2**。LCMS:(ESI)m/z = 505.1 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H)。

步骤 **2**：化合物 **002-3** 合成

将化合物 **002-2** (0.35 g, 691.99 μmol)加入到无水四氢呋喃(2 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中，加入碳酸铯 (676.40 mg, 2.08 mmol)，化合物 **001-4A**(132.20 mg, 830.39 μmol) 和三乙烯二胺 (23.29 mg, 207.60 μmol, 22.83 μL)，25°C 反应 17 小时。反应完后将反应液加入到 10 mL 甲基叔丁基醚中，用 10 mL 饱和氯化铵洗涤 2 次后，再用 10 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩，得到化合物 **002-3**。LCMS:(ESI)m/z = 628.0$[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65-7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 5.97 - 5.93 (m, 2H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H),

2.33 - 2.06 (m, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.30 (s, 6H)。

步骤 **3**：化合物 **002-4** 合成

将化合物 **002-3** (0.3 g, 477.31 μmol)，化合物 **001-5A** (452.27 mg, 715.96 μmol)和磷酸钾(303.95 mg, 1.43 mmol)加入到甲苯(3 mL)和水 (0.6 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (31.91 mg, 47.73 μmol)，80°C 反应 4.5 小时。然后，向反应液中加入 20 mL 水，用乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，合并有机相，再用 30 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤，减压浓缩，粗品经过柱纯化（石油醚:乙酸乙酯=1:0-0:1，二氯甲烷：甲醇=10:1），得到化合物 **002-4**。LCMS:(ESI)m/z =1053.5[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 3H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 7.30-7.28 (m, 1H),7.26 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.12 - 6.06 (m, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.25 (s, 6H), 0.93 - 0.81 (m, 18H), 0.59-0.51 (m, 3H)。

步骤 **4**：化合物 **002-5** 合成

将化合物 **002-4** (0.23 g, 218.35 μmol)加入到三氟乙酸(2 mL)中，升温至 70°C 反应 0.5 小时，反应结束后将反应液减压浓缩后，用 5 mL 乙酸乙酯稀释，再用 5 mL 水洗涤 2 次，10 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤，10 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到化合物 **002-5**。LCMS:(ESI)m/z = 771.3[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **002A** 和化合物 **002B** 的合成

将化合物 **002-5** (0.27 g, 350.21 μmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中，加入碳酸钾(242.01 mg, 1.75 mmol)和氟化铯(106.39 mg, 700.41 μmol, 25.82 μL)，60°C 反应 5 小时。反应完后，将反应液用 10 mL 乙酸乙酯稀释，再用 10 mL 水洗涤，水相继续用 5 mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相，用 10 mL 饱和食盐水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩，粗品经混合溶剂（正庚烷：乙酸乙酯=5:1）搅拌 1hr，过滤，滤饼用相同比例的混合溶剂 3 mL 淋洗 3 次，滤饼干燥，后经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；流动相 A: 水(0.04%盐酸)，流动相 B:乙腈；运行梯度:乙腈%: 10%-35%，运行 8min）。将分离馏分用 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为 8，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，无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩得到化合物 **002**。经超临界液相色谱(SFC)分离纯化（柱子: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10μm)；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B(乙醇，含 0.1%氨水)；梯度：B%=50%-50%，运行 20min）得到 **002A** 和 **002B**。

化合物 **002A** 的分析表征如下：

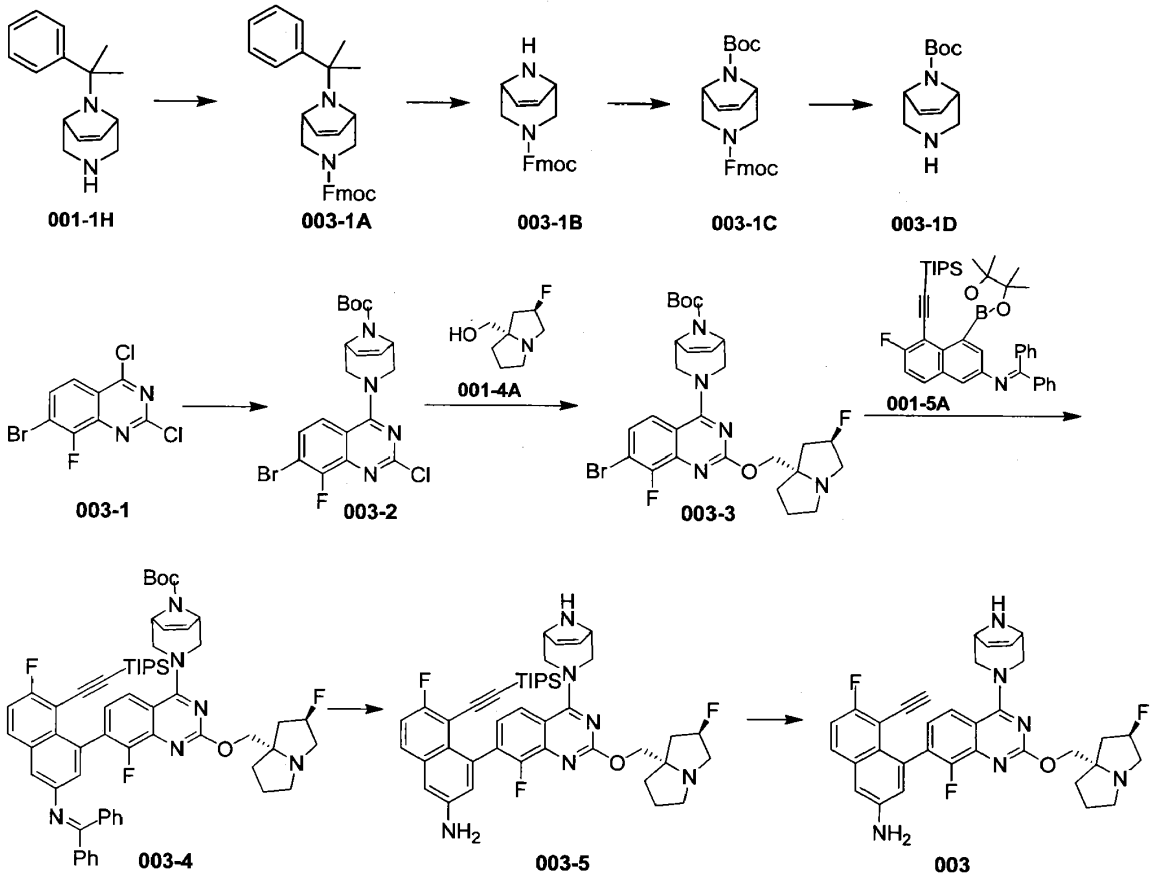
SFC 分析方法(柱子：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi)，Rt=1.801 min，手性异构体过量：100%。LCMS: MS *m/z* （ESI）= 615.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.81 - 7.71 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.56 ( d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.48 - 6.35 (m, 2H), 5.67 - 5.48 (m, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 4H), 4.18 - 4.00 (m, 3H), 3.98 - 3.77 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 3H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H)。

化合物 **002B** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，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=2.233 min，手性异构体过量：93.58%。LCMS: MS *m/z* （ESI）= 615.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.75 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.6, 10.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 5.4-5.25 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.4

Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 4H), 3.07- 3.00 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H)。

**实施例 3**




步骤 **1**：化合物 **003-1A** 的合成

将化合物**001-1H**(18.6 g)溶于四氢呋喃(190 mL)，再加入氯甲酸-9-芴基甲酯(20.5 g, 79.4 mmol)，碳酸钠(25.2 g, 238.2 mmol)，在0 °C下搅拌1小时。反应完后向反应液中加入100 mL乙酸乙酯和200 mL水萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物**003-1A**。LCMS:(ESI)m/z = 451.3 $[M+H]^+$。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 7.54-7.61 (m, 4H), 7.24-7.40 (m, 7H), 5.93-6.01 (m, 2H), 4.34-4.40 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.70 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H)。

步骤 **2**：化合物 **003-1B** 的合成

将化合物**003-1A** (9.52 g, 21.1 mmol) 溶于三氟乙酸 (192 mL)，75 °C下搅拌16小时。反应完后向反应液中加入20 mL水，用2M的氢氧化钠调pH到9，再用20 mL二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品用6 mL正庚烷在25 °C下搅拌2小时，过滤得到化合物**003-1B**。LCMS:(ESI)m/z = 333.3$[M+H]^+$。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 6.18-6.27 (m, 2H), 4.38-4.42 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.21-3.60 (m, 2H)。

步骤 **3**：化合物 **003-1C** 的合成

将化合物**003-1B** (1.00 g) 溶于四氢呋喃(10.0 mL)，再加入二碳酸二叔丁酯(764 mg, 3.50 mmol, 804 μL)，三乙胺(885 mg, 8.75 mmol, 1.22 mL)，25 °C下搅拌1小时。反应完后用10 mL乙酸乙酯和10 mL水萃取，再用15 mL饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯=3:1）得到化合物**003-1C**。LCMS:(ESI)m/z = 433.2[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **003-1D** 的合成

将化合物**003-1C**(5.69 g) 溶于乙醇(60.0 mL)，再加入二甲胺(34.4 g, 251.8 mmol, 33% 含量)，25 °C下搅拌3小时，反应完后用40 mL乙酸乙酯和40 mL柠檬酸萃取，水相用2M的氢氧化钠调pH到9，过滤，用40 mL乙酸乙酯萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物**003-1D**。LCMS:(ESI)m/z = 211.2 [M+H]$^+$。$^1$H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.22 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 38.8 Hz, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 **5**：化合物 **003-2** 的合成

将化合物 **003-1** (0.5 g, 1.69 mmol)溶于无水二氯甲烷(5 mL)，再加入三乙胺 (512.92 mg, 5.07 mmol, 705.53 μL)，**003-1D** (426.34 mg, 2.03 mmol)，在 15°C 搅拌 1 小时。反应完后浓缩，然后用 20 mL 二氯甲烷溶解残渣，再用 10 mL 水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 **003-2**。LCMS:(ESI)m/z = 468.9[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55-7.39 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.51- 4.25 (m, 2H), 3.88-3.58 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 9 H)。

步骤 **6**：化合物 **003-3** 的合成

将化合物 **003-2** (0.9 g, 1.92 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺（9 mL）和无水四氢呋喃（9 mL），再加入化合物 **001-4A**(366.03 mg, 2.30 mmol)，碳酸铯(1.87 g, 5.75 mmol)，三乙烯二胺(64.47 mg, 574.79 μmol, 63.21 μL)，30°C搅拌 12 小时。反应完后向反应液加入 10 mL 水和 15 mL 乙酸乙酯，搅拌 5 分钟，然后静置分液，水相用 15 mL 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，饱和食盐水（20 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，然后经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~50:50，乙酸乙酯中加入千分之五的三乙胺）纯化得到化合物 **003-3**。LCMS:(ESI)m/z = 592.1[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.38-5.17(m, 1H), 4.76-4.56 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.24-4.04 (m, 2H), 3.81-3.53 (m, 2H), 3.30-3.11 (m, 3H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.32-2.09 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 3H), 1.56-1.48 (m, 9H)。

步骤 **7**：化合物 **003-4** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **003-3** (0.8 g, 1.35 mmol)，无水四氢呋喃 (8 mL)，无水磷酸钾(859.87 mg, 4.05 mmol)，水(4 mL)，氮气置换三次后加入氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (98.34 mg, 135.03 μmol)，再用氮气置换三次升温至 60°C后加入化合物 **001-5A**(1.19 g, 1.89 mmol) 的无水四氢呋喃 (8 mL)溶液，然后 60°C反应 3 小时。反应完后将反应液降温至室温，减压浓缩除去四氢呋喃，加入 20 mL 乙酸乙酯，饱和食盐水洗涤（20 mL*3），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~50:50 乙酸乙酯中加入千分之五的三乙胺）纯化得到化合物 **003-4**。LCMS:(ESI)m/z = 1017.5[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83-7.71 (m, 2H), 7.65 (dd, J=9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.36-7.10 (m, 8H), 6.93 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.25 (br s, 1 H), 6.18-6.12 (m, 1H), 5.39-5.12 (m, 1 H), 4.85-4.49 (m, 3H), 4.26-4.00 (m, 2H), 3.96- 3.68 (m, 1H), 3.66-3.38 (m, 1H), 3.32-3.11 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.59 (s, 9H), 0.90-0.76 (m, 18H), 0.59-0.43 (m, 3H)。

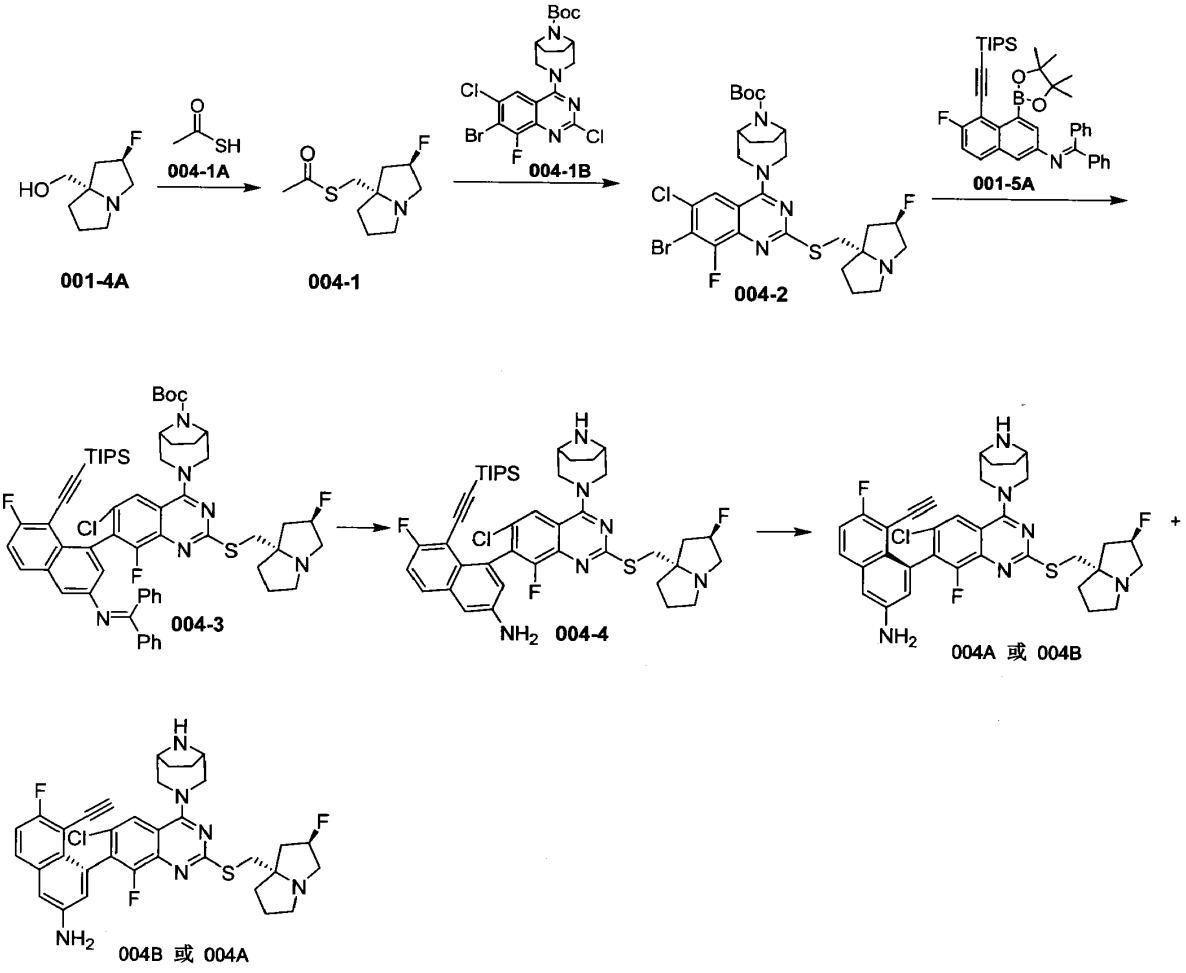
步骤 **8**：化合物 **003-5** 的盐酸盐的合成

向化合物 **003-4** (0.8 g, 786.39 μmol)中加入盐酸/甲醇(4 M, 8.00 mL)，15℃搅拌 1 小时。反应完后将反应液减压浓缩，然后加入混合溶液（乙酸乙酯:二氯甲烷=5:1，20 mL）搅拌 0.5 小时，过滤，真空干燥滤饼，得到化合物 **003-5** 的盐酸盐。LCMS:(ESI)m/z = 753.3[M+H]$^+$。

步骤 **9**：化合物 **003** 合成

将化合物 **003-5**(0.7 g, 847.56 μmol，盐酸盐)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)，加入无水碳酸钾(2.34 g, 16.95 mmol)和氟化铯(643.73 mg, 4.24 mmol)，65℃搅拌 4 小时。反应完后降温至室温，反应液过滤，用 20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，然后母液用饱和食盐水（20mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经高效液相制备色谱（色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相: [水(0.04%盐酸)-乙腈];乙腈%: 5%-25%,8min）分离、纯化，得到的馏分滴加氨水调 pH 为 9，减压浓缩除去乙腈，乙酸乙酯（50 mL*2）萃取，减压浓缩，得到化合物 **003**。LCMS:(ESI)m/z = 597.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (dd, J=9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.29-6.22 (m, 2H), 5.38-5.18 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.17 (s, 1 H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 2.34-2.15 (m, 3H), 2.03-1.84 (m, 3 H)。

**实施例 4**



步骤 **1**：化合物 **004-1** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入无水四氢呋喃 (20 mL) ，0℃加入偶氮二甲酸二异丙酯 (2.54 g, 12.56 mmol, 2.44 mL)，三苯基膦 (3.30 g, 12.56 mmol) ，0℃搅拌 0.5 小时析出固体，然后加入溶于无水四氢呋喃(10 mL)的化合物 **001-4A**(1 g, 6.28 mmol)和化合物 **004-1A** (634.24 mg, 8.17 mmol, 592.75 μL)，0-15°C 搅拌 2 小时。反应完以后，向反应液中加入 5 mL 水淬灭反应，加入 20 mL 乙酸乙酯搅拌分钟，静置分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，再加入 20 mL 正庚烷搅拌 1 小时，然后过滤收集母液，减压浓缩得到粗品化合物，经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~30:70，乙酸乙酯中加入千分之五的三乙胺）纯化得到 **004-1**。LCMS m/z =217.9[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.28-5.08 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 4H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 5H)。

步骤 **2**：化合物 **004-2** 合成

向反应瓶中加入化合物 **004-1** (180 mg, 828.34 μmol)，二甲基亚砜（8 mL），15℃加入氢氧化钠(2 M, 753.03 μL)，15℃搅拌 2 小时。然后加入化合物 **004-1B**(381.18 mg, 753.03 μmol)，二甲基亚砜（8 mL），60℃搅拌 48 小时，反应完后将反应液恢复至室温，加入 20 mL 乙酸乙酯，饱和食盐水（20 ml*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~60:40）纯化得到化合物 **004-2**。LCMS m/z =644.0[M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **004-3** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **004-2**(170 mg, 263.57 μmol)，无水甲苯 (2.5 mL)，无水磷酸钾(167.84 mg, 790.70 μmol)，水(0.5 mL)，化合物 **001-5A**(249.74 mg, 395.35 μmol)，氮气置换三次后加入氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (17.62 mg, 26.36 μmol)，再用氮气置换三次后升温至 80°C 反应 12 小时。反应结束后将反应液降至室温，加入 10 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯，搅拌 5min，然后静置分液，水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~60:40 乙酸乙酯中加入千分之五的三乙胺）纯化得到化合物 **004-3**。LCMS *m/z* =1069.4[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **004-4** 的盐酸盐的合成

向化合物 **004-3** (40 mg, 37.39 μmol)中加入盐酸/甲醇(4 M, 2.00 mL)，15℃搅拌 1 小时。反应完后将反应液减压浓缩，得到化合物 **004-4** 的盐酸盐粗品。LCMS *m/z* =805.2[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **004A** 和化合物 **004B** 的合成

将化合物 **004-4** (30 mg, 34.15 μmol，盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中，加入无水碳酸钾(94.40 mg, 683.04 μmol))和氟化铯(25.94 mg, 170.76 μmol, 6.30 μL)，65℃搅拌 2 小时。反应完后将反应液降至室温，过滤，再用 20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，母液用饱和食盐水（20mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品超临界液相色谱 SFC 分离纯化（柱子: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10μm); 流动相:A:超临界 $CO_2$,B:[0.1%氨水-异丙醇];B%: 60%-60%,16min）分离、纯化，得到馏分滴加氨水调 pH 至 9，减压浓缩除去乙腈，再乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，减压浓缩，得到化合物 **004A** 和化合物 **004B**。

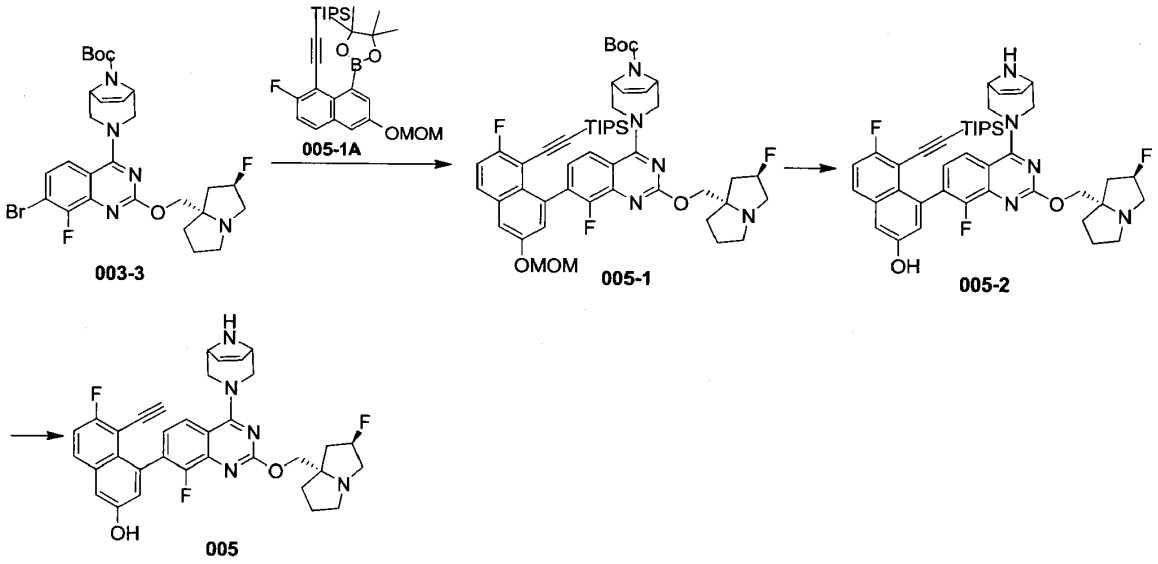
化合物 **004A** 的表征如下：

SFC 分析方法: 柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (异丙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~40%，5 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；压力: 124.14 bar，Rt=2.13 min，手性异构体过量 83.48%。LCMS *m/z* =649.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.39-5.19 (m, 1H), 4.51 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 4.41 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.57 (br t, J=14.0 Hz, 2 H), 3.50-3.41 (m 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.42-2.19 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.93-1.74 (m, 6H)。

化合物 **004B** 的表征如下：

SFC 分析方法: 柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (异丙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~40%，5 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；压力: 124.14 bar，Rt=1.38 min，手性异构体过量 91.90%。LCMS *m/z* =649.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.44-5.19 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.56 (br d, J=11.8 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.46-2.18 (m, 4H), 2.14-1.94 (m, 3H), 1.93- 1.69 (m, 6H)。

**实施例 5**




步骤 **1**：化合物 **005-1** 合成

向反应瓶中加入化合物 **003-3** (0.3 g, 506.35 μmol)，无水四氢呋喃(3 mL)和水(1 mL)，再加入无水磷酸钾 (322.45 mg, 1.52 mmol)。氮气置换 3 次后加入 CataCXium® A Pd G3（CAS:1651823-59-4）(36.88 mg, 50.64 μmol)。氮气置换三次后升温至 60℃，然后搅拌下滴加化合物 **005-1A** (519.04 mg, 1.01 mmol)的无水四氢呋喃(3 mL)溶液，60℃ 搅拌 3 小时。反应结束后将反应减压浓缩，粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0~45%，乙酸乙酯中添加千分之五的三乙胺)，得到化合物 **005-1**。LCMS m/z =898.4 [M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **005-2** 的盐酸盐的合成

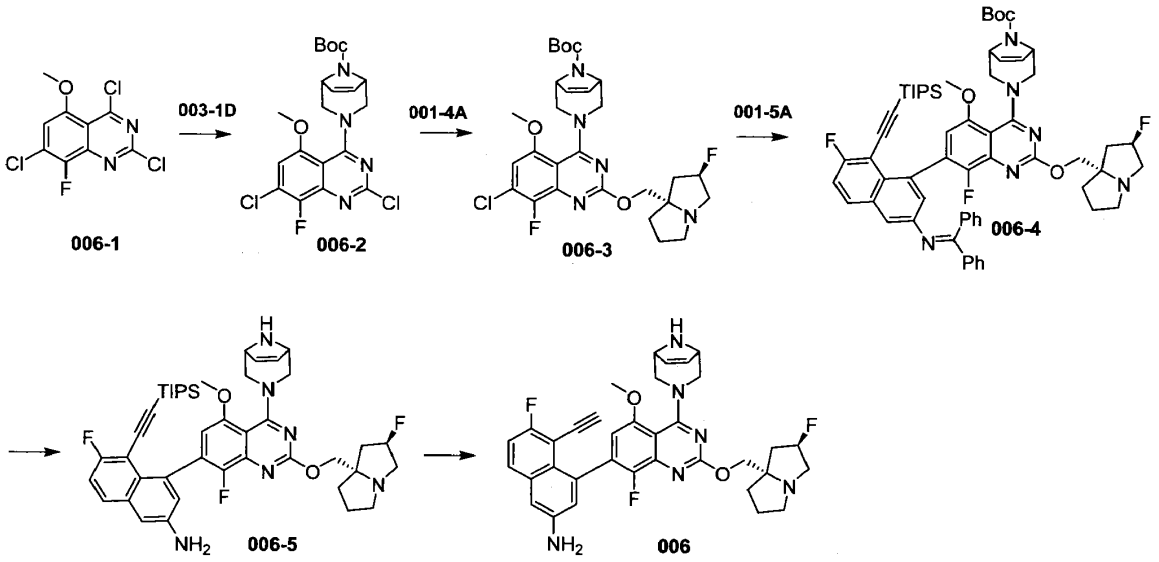
向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **005-1** (0.4 g, 445.37 μmol) 和盐酸/甲醇 (4 M,4.00 mL)。氮气保护下 15℃ 搅拌 1 小时，反应完后将反应液减压浓缩，得到化合物 **005-2** 的盐酸盐粗品，直接用于下一步。LCMS m/z =754.3 [M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **005** 合成

将化合物 **005-2** (0.2 g, 241.87 μmol，盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中，加入无水碳酸钾(668.56 mg, 4.84 mmol)和氟化铯(183.70 mg, 1.21 mmol, 44.59 μL)，65℃搅拌 4 小时。反应完后将反应液降至室温，然后过滤，用 20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，母液用饱和食盐水（20ml*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品经高效液相制备色谱（色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];乙腈%: 1%-25%,8min）分离、纯化，得到的馏分滴加氨水调 pH 至约 9，减压浓缩除去乙腈，再乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，减压浓缩，得到化合物 **005**。LCMS *m/z* =598.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.82

(dd, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.34-6.25 (m, 2H), 5.24 (br s, 1H), 4.56- 4.45 (m, 2H), 4.27-4.13 (m, 2H), 4.01- 3.96 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H),3.38-3.33(m, 1H), 3.29- 3.14 (m, 3H),3.08-2.96 (m, 1H), 2.40-2.11 (m, 3H), 2.07-1.83 (m, 3H)。

**实施例 6**




步骤 **1**：化合物 **006-2** 合成

将化合物 **006-1**(0.3 g, 1.07 mmol) 和化合物 **003-1D** (246.50 mg, 1.17 mmol)加入到无水二氯甲烷(5 mL)中，加入三乙胺(323.52 mg, 3.20 mmol, 445.01 μL)，18°C 反应 1 小时，反应完后将反应液用 5 mL 二氯甲烷稀释，再用饱和氯化铵（10 mL*2）洗涤，然后用 10 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，粗品用混合溶剂（石油醚：甲基叔丁基醚=4:1，10 mL）搅拌 1 小时，过滤，滤饼用相同比例的混合溶剂（3 mL*2）淋洗后，滤饼干燥得到化合物 **006-2**。LCMS *m/z* (ESI) =455.0[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 - 3.43 (m, 3H), 3.19 - 2.89 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

步骤 **2**：化合物 **006-3** 合成

将化合物 **006-2** (0.3 g, 658.89 μmol)加入到无水四氢呋喃 (1.5 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL)中，加入碳酸铯 (644.04 mg, 1.98 mmol)，化合物 **001-4A** (125.88 mg, 790.67 μmol) 和三乙烯二胺 (22.17 mg, 197.67 μmol, 21.74 μL)，25°C 反应 17 小时，反应完后将反应液加入到 10 mL 甲基叔丁基醚中，用 10 mL 水洗涤后，再用 10 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=1:0-1:2，二氯甲烷：甲醇=10:1)，得到化合物 **006-3**。LCMS *m/z*(ESI) = 578.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.37 - 5.16 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.32 - 2.07 (m, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 3H), 1.52 (s, 9H)。

步骤 **3**：化合物 **006-4** 合成

将化合物 **006-3** (0.3 g, 518.99 μmol)，化合物 **001-5A**(393.41 mg, 622.78 μmol)和磷酸钾(220.33 mg, 1.04 mmol)加入到 1,4-二氧六环 (3 mL)和水 (0.6 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入氯化(2-二环己基膦-2′,6′-二甲氧基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II) (37.40 mg, 51.90 μmol)，升温至 100°C，反应 1.5 小

时，反应结束后用 10 mL 乙酸乙酯稀释反应液，用 10 mL 水和 10 mL 饱和食盐水分别洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经柱层析分离纯化（石油醚：乙酸乙酯=1:0-1:2，二氯甲烷：甲醇=10:1）得到化合物 **006-4**。LCMS *m/z* （ESI）=1047.5[M+H]$^+$。

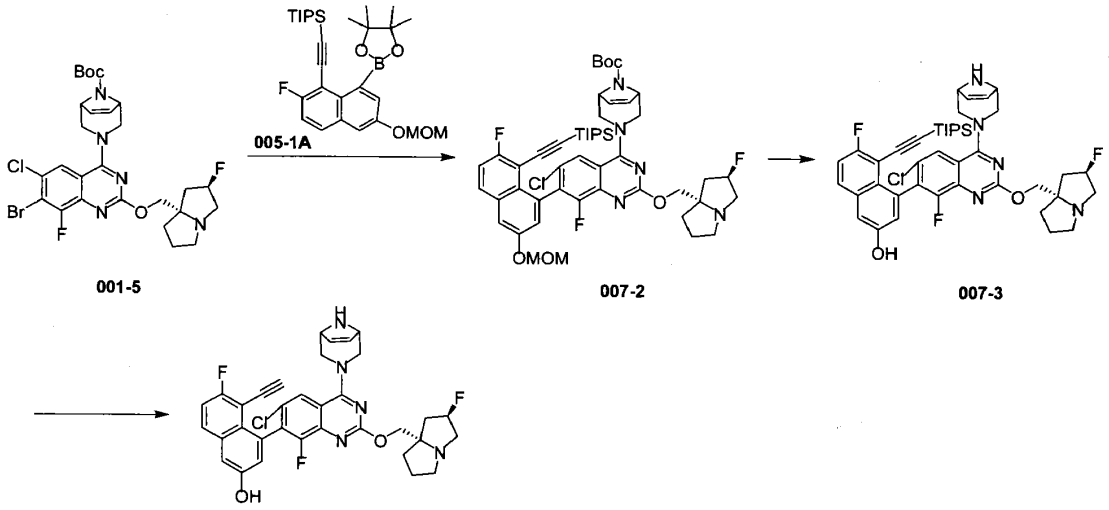
步骤 **4**：化合物 **006-5** 的盐酸盐的合成

将化合物 **006-4** (0.3 g, 286.44 μmol)加入到盐酸/甲醇 (5 mL)中，18°C 反应 3 小时。反应完后将反应液直接浓缩，粗品加入 10 mL 乙酸乙酯搅拌 1 小时后，过滤，将滤饼用乙酸乙酯（2 mL*2）淋洗，滤饼干燥得到化合物 **006-5** 的盐酸盐。LCMS *m/z*（ESI）=783.3[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **006** 合成

将化合物 **006-5** (0.16 g, 195.25 μmol, 盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中，加入碳酸钾 (269.85 mg, 1.95 mmol)和氟化铯 (59.32 mg, 390.50 μmol, 14.40 μL)，60°C 继续反应 16 小时，反应完后向反应液中加入 20 mL 水，用乙酸乙酯（10 mL*2）萃取，合并有机相，再用饱和食盐水（20 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: P Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；流动相 A: 水(0.05%盐酸)，流动相 B: 乙腈；运行梯度: B%: 1%-35%，运行 8min），得到的馏分滴加氨水调 pH 至约 9，减压浓缩除去乙腈，再乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，减压浓缩得到化合物 **006**。LCMS *m/z* （ESI）= 627.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.76 (dd, *J* = 5.8, 9.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.40 - 6.28 (m, 2H), 5.65 - 5.44 (m, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 5H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.94 - 3.78 (m, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.35 - 3.381(m, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H)。

**实施例 7**




步骤 **1**：化合物 **007-2** 合成

将化合物 **001-5**(0.05 g, 79.76 μmol)，化合物 **005-1A** (53.14 mg, 103.68 μmol)和磷酸钾(50.79 mg, 239.27 μmol)加入到 1,4-二氧六环 (1.5 mL)和水(0.3 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (5.33 mg, 7.98 μmol)，100°C 氮气保护下反应 1 小时。反应液用 5 mL 乙酸乙酯稀释，再用 10 mL 水洗涤，水相继续用 5 mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相后用 10 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到化合物 **007-2**。LCMS *m/z*（ESI）= 932.4[M+H]$^+$.

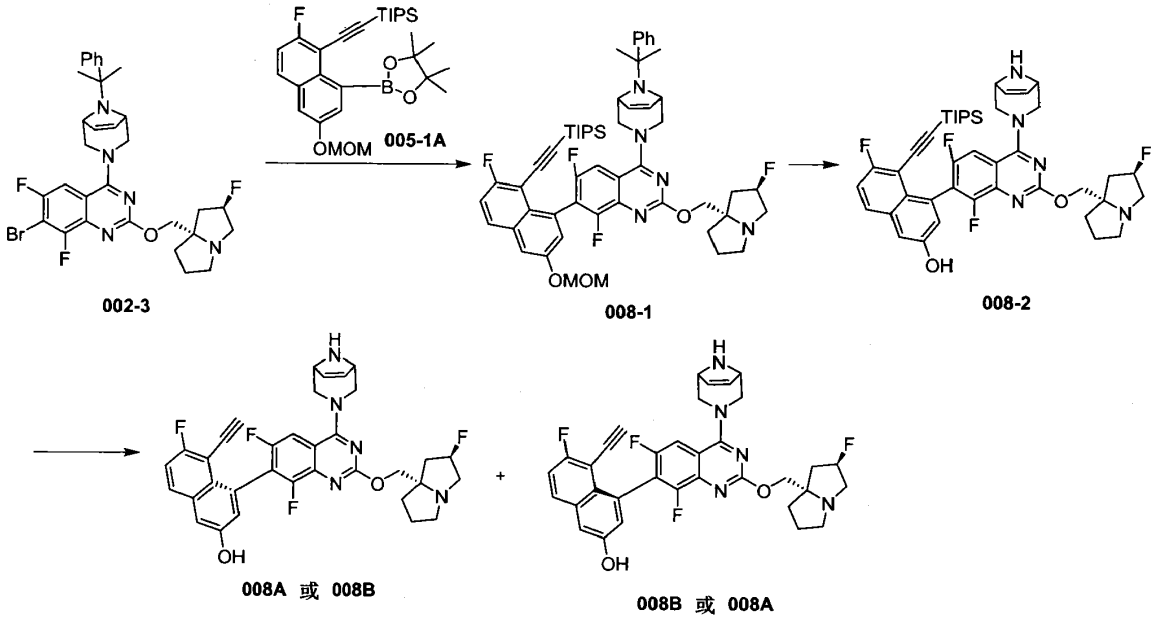
步骤 **2**：化合物 **007-3** 合成

化合物 **007-2**(0.06 g, 64.34 μmol)加入到氯化氢/甲醇(3 mL，4M)中，18°C 反应 2 小时，将反应液浓缩，粗品加入 5 mL 乙酸乙酯搅拌 16 小时后，过滤，将滤饼用 2 mL 乙酸乙酯淋洗后，滤饼干燥得到合物 **007-3** 的盐酸盐。LCMS *m/z*（ESI）=788.3[M+H]$^+$.

步骤 **3**：化合物 **007** 的盐酸盐的合成

将化合物 **007-3**(0.06 g, 盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL)中，加入碳酸钾(100.53 mg, 727.38 μmol)和氟化铯(22.10 mg, 145.48 μmol, 5.36 μL)，60°C 继续反应 16 小时。补加碳酸钾(0.1 g)和氟化铯(22 mg)，继续反应 20 小时，向反应液中加入 5 mL 水，再用乙酸乙酯（3 mL*2）萃取，合并有机相后用饱和食盐水（10 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，经高效液相制备色谱法分离纯化（色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；流动相 A：水（0.05%盐酸）；流动相 B：乙腈；运行梯度 B%：1%-35%；运行时间：8 min）得到化合物 **007** 的盐酸盐。LCMS *m/z*（ESI）= 632.2[M+H]$^+$。

**实施例 8**




步骤 **1**：化合物 **008-1** 合成

将化合物 **002-3**(0.5 g, 795.51 μmol)，化合物 **005-1A**(611.59 mg, 1.19 mmol)和磷酸钾 (506.59 mg, 2.39 mmol) 加入到无水甲苯 (5 mL) 和水 (1 mL) 中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (53.19 mg, 79.55 μmol)，80°C 反应 16 小时。向反应液中加入 10 mL 水，用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取，合并有机相后用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经过柱纯化（石油醚:乙酸乙酯=1:0-0:1），得到化合物 **008-1**。LCMS *m/z*（ESI）=934.5[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 7.77 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.20 - 5.91 (m, 2H), 5.38 - 5.13 (m, 3H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.15 (br s, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 3H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H), 0.96 - 0.76 (m, 18H), 0.63 - 0.49 (m, 3H)。

步骤 **2**：化合物 **008-2** 的盐酸盐的合成

将化合物 **008-1**(0.4 g, 428.18 μmol)加入到三氟乙酸 (5 mL)中，70°C 反应 1 小时，将反应液浓缩，向浓缩后的反应液中加入 10 mL 乙酸乙酯，用 10 mL 水洗涤，再用 20 mL 饱和碳酸氢钠洗涤，10 mL 饱和食

盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，得到化合物 **008-2** 的盐酸盐。LCMS *m/z*（ESI）=772.3[M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **008A** 和化合物 **008B** 的合成

将化合物 **008-2**(0.35 g, 盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中，加入碳酸钾 (313.32 mg, 2.27 mmol) 和氟化铯(137.74 mg, 906.78 μmol, 33.43 μL)，60°C 继续反应 8 小时。反应液用 10 mL 乙酸乙酯稀释，再用 10 mL 水洗涤，水相继续利用 5 mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相后用饱和食盐水（10 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经高效液相制备色谱法分离纯化（色谱柱： Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；流动相 A：水（0.05%盐酸）；流动相 B：乙腈；运行梯度：B:1%-30%；运行时间：8 min）后，机分液加入氨水调节 pH=7, 再经超临界液相色谱 SFC 分离纯化（色谱柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10μm)；流动相：A(超临界 $CO_2$)和 B(异丙醇，含 0.1%氨水)；运行梯度：50%-50%；运行时间：17min)，得到化合物 **008A** 和 **008B**。

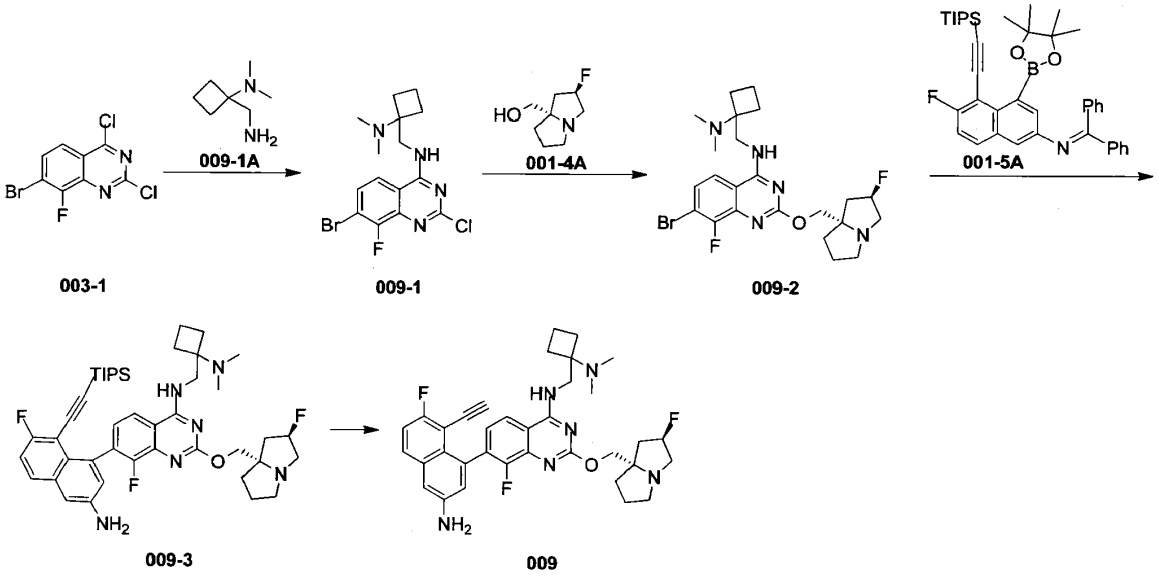
化合物 **008A** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak IG-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)，B：（乙醇，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=1.449 min，手性异构体过量：100% 。LCMS: MS *m/z* （ESI）= 616.2[M+H]$^+$ 。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.84 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1.6, 10.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.32-6.25 (m, 2H), 5.41 - 5.23 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.41 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.85 (m, 3H)。

化合物 **008B** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak IG-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)，B：（乙醇，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=2.084 min，手性异构体过量：93.62%。LCMS: MS *m/z* （ESI）= 616.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.84 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.32-6.25 (m, 2H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.27 - 4.12 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.37 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 3H)。

**实施例 9**



步骤 **1**：化合物 **009-1** 合成

反应瓶中加入化合物 **003-1**(0.5 g, 1.69 mmol)，无水二氯甲烷(10 mL)，三乙胺(512.92 mg, 5.07 mmol, 705.52 μL)，化合物 **009-1A** (170.54 mg, 811.02 μmol)。15°C 搅拌 1 小时。反应与化合物 **003-1** 投料 0.1 g 批次合并处理。加入水（10 mL），用二氯甲烷 (10 mL*3)萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到化合物 **009-1**。LCMS *m/z* =389.0[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm :7.55 (dd, *J*=8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.12-6.90 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 8H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H)。

步骤 **2**：化合物 **009-2** 合成

反应瓶中加入化合物 **009-1**(0.4 g, 1.03 mmol)，二氧六环(4.0 mL)，加入化合物 **001-4A**(492.78 mg, 3.10 mmol)和碳酸铯(1.01 g, 3.10 mmol)，微波 140°C 搅拌 12 小时。反应液过滤，10 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，滤液减压浓缩得到粗品。粗品经高效液相制备色谱分离纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm；流动相 A:水 (0.05%盐酸)，流动相 B:乙腈；运行梯度: B%: 5%-35%，运行 10 min)得到目标化合物 **009-2**。LCMS m/z =510.3 [M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.41-5.11 (m, 1H), 4.37-4.15 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.07-2.89 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 8H), 2.25-2.17 (m, 2 H),2.01-1.59 (m, 8H)。

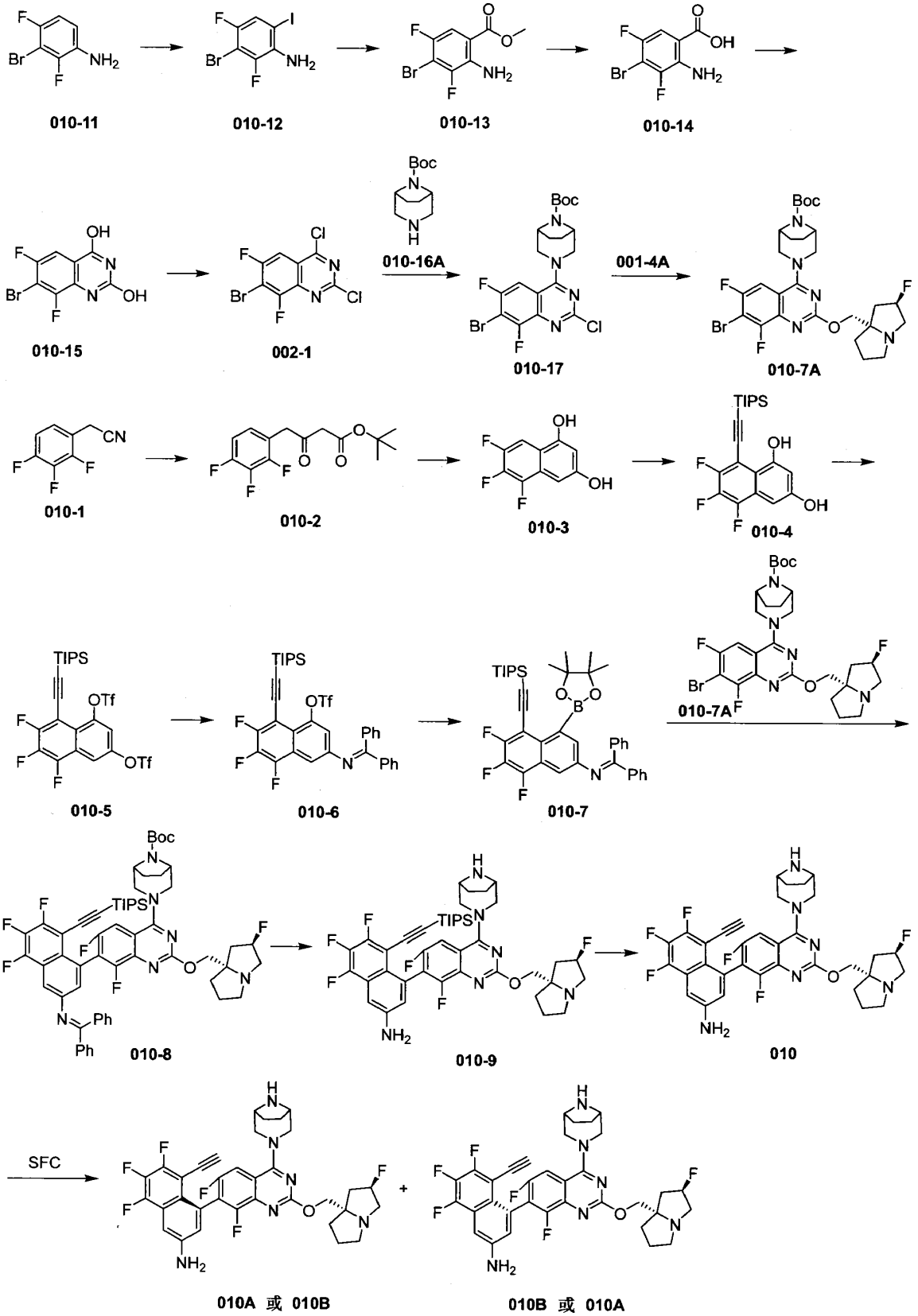
步骤 **3**：化合物 **009-3** 合成

反应瓶中加入化合物 **009-2** (130 mg, 254.69 μmol)，无水四氢呋喃(2.6 mL)和水(0.65 mL)，无水磷酸钾(162.19 mg, 764.08 μmol)，化合物 **001-5A**(482.67 mg, 764.08 μmol)。氮气置换三次后加入甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (18.55 mg, 25.47 μmol)。氮气置换三次后升温至 60°C搅拌 16 小时。补加化合物 **001-5A**(18.55 mg, 25.47 μmol)氮气置换三次后，60°C 搅拌 16 小时。反应降温至室温，减压浓缩除去溶剂，用 10 mL 乙酸乙酯溶解残渣后，用 10 mL 水洗涤一次，有机相加入 1N 的氯化氢溶液(10 mL)搅拌 10 min，然后收集水相，用碳酸钠调 pH 至约 9，然后二氯甲烷萃取（10mL*2），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 **009-3**。LCMS m/z =771.4 [M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **009** 合成

将化合物 **009-3**(178 mg)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入无水碳酸钾(159.53 mg, 1.15 mmol)和氟化铯(175.34 mg, 1.15 mmol, 42.56 μL)，65°C搅拌 4 小时。与化合物 **009-3** 投料 24 mg 批次合并处理，降温至室温，然后反应液过滤，用 20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，母液用饱和食盐水（20mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];乙腈%: 1%-30%,8min）得到馏分滴加氨水调 pH 至约 9，浓缩后再经高效液相制备色谱分离纯化（柱子: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相: [水( 10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 35%-60%,8min）得到化合物 **009**。LCMS *m/z* =615.5[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 1 H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.08 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.71 (br s, 1 H), 5.40-5.18 (m, 1 H), 4.38-4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.19 (br s, 1H), 3.07 -2.91 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.56-2.26 (m, 8H), 2.25 (br s, 2H), 2.01-1.61 (m, 8H)。

**实施例 10**




步骤 **1**：化合物 **010-12** 的合成

将化合物 **010-11** (30 g, 144.23 mmol)和硫酸银(44.97 g, 144.23 mmol, 24.44 mL) 溶于乙醇(300 mL) 中，再加入碘 (40.27 g, 158.65 mmol, 31.96 mL)，25℃搅拌 2 小时，反应完后将反应液过滤，滤液减压浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -20:1）得到化合物 **010-12**。

步骤 **2**：化合物 **010-13** 的合成

在一氧化碳环境，压力为 50Psi，温度是 30℃下，将化合物 **010-12** (22 g, 65.89 mmol)和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (5.38 g, 6.59 mmol) 溶于甲醇(100 mL) 中，搅拌 5 分钟，然后加入三乙胺(46.67 g, 461.22 mmol, 64.20 mL)，继续搅拌 24 小时，反应结束后，过滤，将滤液减压浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -5:1）得到化合物 **010-13**。LCMS:(ESI)m/z =265.8 $[M+H]^+$。

步骤 **3**：化合物 **010-14** 的合成

将化合物 **010-13**(15 g, 56.38 mmol) 溶解于甲醇(50 mL)，加入氢氧化钠(9.02 g, 225.53 mmol)的水(50 mL) 溶液，25℃搅拌 2 小时，反应结束后将反应液减压浓缩，使用 2 mol/L 的盐酸调节 pH 至 5，有白色固体析出，减压抽滤，为化合物 **010-14**。LCMS:(ESI)m/z =251.8 $[M+H]^+$。

步骤 **4**：化合物 **010-15** 的合成

将化合物 **010-14** (12 g, 47.62 mmol) 和尿素 (85.79 g, 1.43 mol, 76.60 mL)加入反应瓶中，200℃反应 4 小时，将反应液冷却至室温，加入 200 mL 的水搅拌，减压抽滤，滤饼为化合物 **010-15**。LCMS:(ESI)m/z =276.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 **5**：化合物 **002-1** 的合成

在 0℃下将 N,N-二异丙基乙胺(11.66 g, 90.25 mmol, 15.72 mL) 滴加到三氯氧磷 (82.50 g, 538.05 mmol, 50 mL)，然后分批加入化合物 **010-15** (5 g, 18.05 mmol)，加完后在 80℃回流 20 小时，减压浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1）得到化合物 **002-1**。LCMS:(ESI)m/z =312.9 $[M+H]^+$。

步骤 **6**：化合物 **010-17** 的合成

将化合物 **010-16A** (1.2 g, 3.82 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入化合物 **002-1** (811.51 mg, 3.82 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.48 g, 11.47 mmol, 2.00 mL)，25℃搅拌反应 2 小时，将反应液倒入 50mL 的水中，析出固体，用水（3*20mL）洗涤固体，得到化合物 **010-17**。LCMS:(ESI)m/z =489.0$[M+H]^+$。

步骤 **7**：化合物 **010-7A** 的合成

将化合物 **010-17**(1.6 g, 3.27 mmol) 溶解 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 和四氢呋喃(10 mL) 中，然后加入碳酸铯(3.19g, 9.80mmol)，化合物 **001-4A**(780.17 mg, 4.90 mmol)，三乙烯二胺 (36.65 mg, 326.70 μmol, 35.93 μL)，25℃搅拌反应 18 小时，反应完后用 40mL 乙酸乙酯萃取，水洗（15 mL），饱和食盐水洗涤(15 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1）得到化合物 **010-7A**。LCMS:(ESI)m/z =612.2 $[M+H]^+$。

步骤 **8**：化合物 **010-2** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入无水四氢呋喃(200 mL)，锌粉(22.47 g, 343.62 mmol)，氮气搅拌下加入三甲基氯硅烷(2.49 g, 22.91 mmol, 2.91 mL)，然后升温至 45°C 滴加溴乙酸叔丁酯(37.98 g, 194.72 mmol, 28.77 mL)的无水四氢呋喃(60 mL)，然后氮气保护下加入化合物 **010-1**(19.6 g, 114.54 mmol)，45°C 搅拌 2 小时。反应液降温至室温，硅藻土过滤，200 mL 四氢呋喃淋洗滤饼，母液中加入 200 mL 1M 的盐酸溶液搅拌 2 小时，然后减压浓缩除去四氢呋喃，然后用 50 mL 乙酸乙酯萃取残渣，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 **010-2**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.08-6.85 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 1.48 (s, 9 H)。

步骤 **9**：化合物 **010-3** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **010-2**(26.8 g, 92.97 mmol)，三氟甲磺酸(455.60 g, 3.04 mol, 268.00 mL)，80°C 搅拌 4 小时。反应液降温至室温，将反应液缓慢倒入 4 L 饱和碳酸氢钠水溶液中，加冰控制温度小于 10°C，淬灭后搅拌 10 分钟（水相 pH=7~8），用乙酸乙酯（1 L*2）萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~90:10）纯化，馏分浓缩干后加入 100 mL 石油醚搅拌过夜，除去上清液，干燥得到化合物 **010-3**。LCMS m/z =213.0[M-H]$^-$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.63 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.72-7.56 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。

步骤 **10**：化合物 **010-4** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **010-3** (15 g, 70.05 mmol)，(2-溴乙炔基)三异丙基硅烷(20.13 g, 77.05 mmol)，二氧六环(150 mL)，乙酸钾(13.75 g, 140.09 mmol)，氮气置换三次后加入二氯双(4-甲基异丙基苯基)钌(II) (6.43 g, 10.51 mmol)，氮气置换三次后升温至 110°C 搅拌 2 小时。反应液降温至室温，与化合物 **010-3**（1.0 g）合并处理，降温至室温，过滤，200 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，母液减压浓缩除去溶剂后用 200 mL 乙酸乙酯溶解，分别用 100 mL 水洗涤两次，100 mL 饱和食盐水洗涤两次后，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~90:10）纯化得到化合物 **010-4**。LCMS *m/z* =393.2[M-H]$^-$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.53 (s, 1 H), 10.08 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 21H)。

步骤 **11**：化合物 **010-5** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **010-4**(15 g, 38.02 mmol)，无水二氯甲烷(300 mL)，N,N-二异丙基乙基胺 (19.66 g, 152.09 mmol, 26.49 mL)，0°C将三氟甲磺酸酐(22.53 g, 79.85 mmol, 13.17 mL)分三批加入，0°C 搅拌 0.5 小时。与化合物 **010-4**（1 g）合并处理，反应液中加入 200 mL 饱和氯化铵溶液搅拌 5 分钟，然后 200 mL 饱和氯化铵洗涤一次，半饱和食盐水洗涤两次（200 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~95:5）纯化得到化合物 **010-5**。LCMS *m/z* =657.1[M-H]$^-$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$) δ ppm 8.56 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 1.29-1.04 (m, 21H)。

步骤 **12**：化合物 **010-6** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **010-5**(19 g, 28.85 mmol)，二苯甲酮亚胺(6.27 g, 34.62 mmol, 5.81 mL)，二氧六环(190 mL)，4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(3.34 g, 5.77 mmol)，碳酸铯(18.80 g, 57.70 mmol)，氮气置换三次后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(2.64 g, 2.88 mmol)，氮气置换三次后 90°C 搅拌 2 小时。反应液降温至室温，然后过滤，用 50 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，母液减压浓缩除去溶剂后用 100 mL 乙酸乙酯溶解残渣，分别用 50 mL 水和饱和食盐水（50 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，再经硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯=20 :1）纯化得到粗品。粗品加入 60 mL 乙醇搅拌 48 小时，然后过滤，用 20 mL 乙醇淋洗滤饼，收集滤饼，干燥，得到化合物 **010-6**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.88-7.70 (m, 2H), 7.55 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 2H), 1.27-1.10 (m, 21H)。

步骤 **13**：化合物 **010-7** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **010-6** (1 g, 1.45 mmol)，二氧六环 (10 mL)，乙酸钾(426.84 mg, 4.35 mmol)，双(频哪醇合)二硼(1.10 g, 4.35 mmol, 42.07 μL)，2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯(138.22 mg, 289.95 μmol)，氮气置换三次后加入 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (106.08 mg, 144.97 μmol)，氮气置换三次升温至 120°C 搅拌 2 小时。与化合物 **010-6**（0.5 g 及 0.1 g）合并处理，降温至室温，反应液过滤，母液减压浓缩至二分之一，加入 30 mL 乙酸乙酯，饱和食盐水（30 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离（采用 1000 目硅胶，梯度淋洗乙酸乙酯：石油醚=0%，2%，3%，4%，5%），

得到化合物 **010-7**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84-7.72 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 6H), 7.15 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.21-1.11 (m, 21H)。

步骤 **14**：化合物 **010-8** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **010-7A**(250 mg, 408.18 μmol)，无水甲苯(6 mL)，水(1.25 mL)，无水磷酸钾(259.93 mg, 1.22 mmol)，化合物 **010-7**(408.80 mg, 612.26 μmol)，氮气置换三次后加入氯[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (27.29 mg, 40.82 μmol)，氮气置换三次升温 105°C 搅拌 24 小时。反应液降温至室温，与化合物 **010-7A**(20 mg）合并处理，减压浓缩除去溶剂，用 10 mL 乙酸乙酯溶解残渣，有机相用 10 mL 水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~50:50 乙酸乙酯中加入千分之五的三乙胺）纯化得到化合物 **010-8**。LCMS *m/z* =1073.4$[M+H]^+$。

步骤 **15**：化合物 **010-9** 的盐酸盐的合成

向化合物 **010-8**(0.3 g, 279.51 μmol)中加入氯化氢/甲醇(4 M, 3.75 mL)，15°C搅拌 1 小时。与化合物 **010-8**(40 mg）合并处理，将反应液减压浓缩至干，得到化合物 **010-9** 的盐酸盐。LCMS *m/z* =809.5$[M+H]^+$.

步骤 **16**：化合物 **010A** 和 **010B** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **010-9**(0.28 g，盐酸盐)，N,N-二甲基甲酰胺 (2.8 mL)，无水碳酸钾(712.40 mg, 5.15 mmol)，氟化铯(195.74 mg, 1.29 mmol, 47.51 μL)，65°C 搅拌 4 小时。与化合物 **010-9**（50 mg）合并处理，降温至室温，然后反应液过滤，用 20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，然后母液用饱和食盐水（20 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经高效液相制备（色谱柱: Phenomenex luna C18 OBD 80*40mm*3 μm；流动相 A:水 (0.05% HCl)，流动相 B:乙腈；运行梯度: B%: 5%-40%，运行 7 min）分离，滴加氨水调 pH 至约 9，然后减压浓缩除去乙腈，用 20mL 乙酸乙酯萃取两次后减压浓缩得到混合物。经超临界液相色谱分离纯化（柱子：DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm,10μm)；流动相：A （超临界 $CO_2$）和 B （异丙醇，含 0.1%氨水)；梯度：B%=60%-60%，运行 15min）得到化合物 **010A** 和 **010B**。

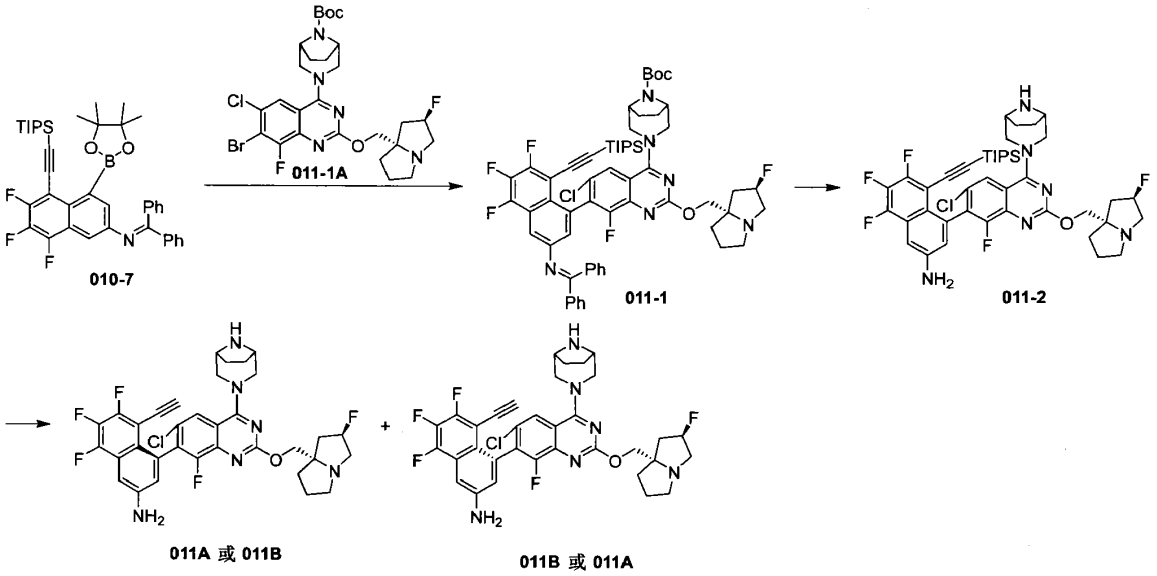
化合物 **010A** 的表征如下：

SFC 分析方法: 柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$)和 B (异丙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：AB=60:40，3 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；柱温：35°C；压力: 1800psi，Rt=0.881 min，手性异构体过量 100%。LCMS *m/z* =653.3$[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31-7.28 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.41-5.19 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 3 H), 3.67 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 3.19 (s, 1 H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 8H).

化合物 **010B** 的表征如下：

SFC 分析方法: 柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (异丙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：A:B=60:40，3 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；柱温：35°C；压力: 1800psi，Rt=1.364 min，手性异构体过量 96.69%。LCMS *m/z* =653.3$[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29 (d, J=2.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.47- 5.12 (m, 1H), 4.36 (br t, J=14.0Hz, 2H), 4.26 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.53 (br t, J=10.8 Hz, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.06-1.81 (m,8H).

**实施例 11**




步骤 **1**：化合物 **011-1** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **011-1A**(0.2 g, 318.00 μmol)，无水甲苯(5 mL)，水(1.25 mL)，无水磷酸钾(202.50 mg, 953.99 μmol)，化合物 **010-7**(318.48 mg, 477.00 μmol)，氮气置换三次后加入氯[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (21.26 mg, 31.80 μmol)，氮气置换三次升温至 105°C 搅拌 24 小时。反应液降温至室温，与化合物 **011-1A**(20 mg）合并处理，减压浓缩除去溶剂，用 10 mL 乙酸乙酯溶解残渣，有机相用 10 mL 水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经硅胶柱层析（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~40:60 乙酸乙酯中加入千分之五的三乙胺）纯化得到化合物 **011-1**。LCMS *m/z* =1089.2[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **011-2** 的盐酸盐的合成

向化合物 **011-1** (250 mg, 229.41 μmol)中加入氯化氢/甲醇(4 M, 6.25 mL)，15℃搅拌 1 小时。与化合物 **011-1**(20 mg）合并处理，将反应液减压浓缩得到化合物 **011-2** 的盐酸盐。LCMS *m/z* =825.2[M+H]$^+$

步骤 **3**：化合物 **011A** 和化合物 **011B** 的合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **011-2**(220 mg，盐酸盐)，N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)，无水碳酸钾(499.11 mg, 3.61 mmol)，氟化铯(137.14 mg, 902.81 μmol, 33.29 μL)，65°C 搅拌 4 小时。与化合物 **011-2**(50 mg）合并处理，降温至室温，然后反应液过滤，用 20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，然后母液用饱和食盐水（20 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经高效液相制备色谱(色谱柱: Phenomenex luna C18 OBD 80*30mm*3 μm；流动相 A:水 (0.05% HCl)，流动相 B:乙腈；运行梯度: B%: 15%-50%，运行 8 min)分析，收集馏分，滴加氨水，调 pH 至约 9，然后减压浓缩除去乙腈，用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次后减压浓缩得到混合物。再经超临界液相色谱分离纯化（柱子：DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm,10μm)；流动相：A （超临界 $CO_2$）和 B （异丙醇，含 0.1%氨水)；梯度：B%=50%-50%，运行 15min）得到化合物 **011A** 和 **011B**。

化合物 **011A** 的表征如下：

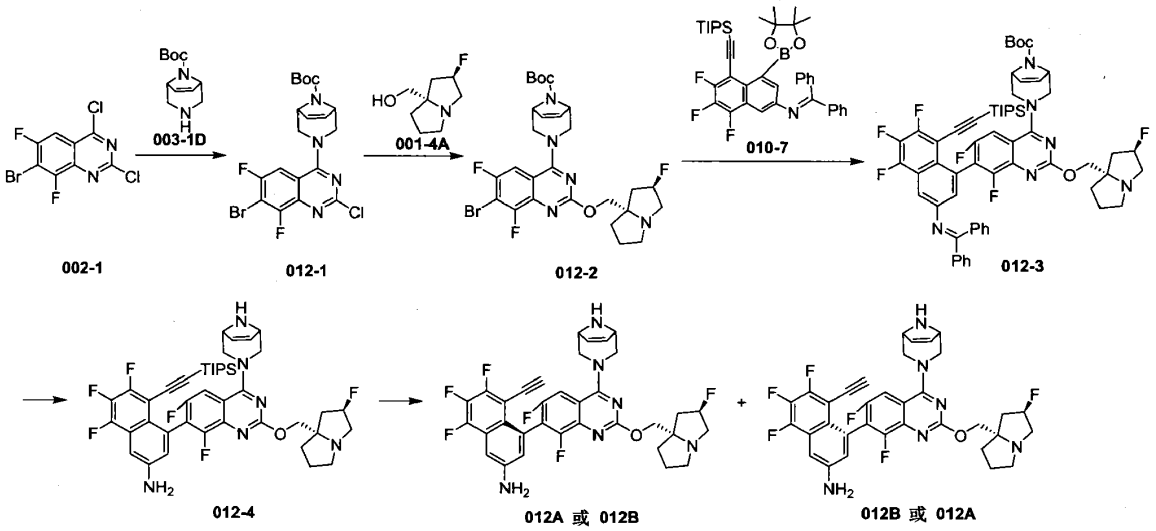
SFC 分析方法: 柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (异丙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：A:B=50:50，3 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；柱温：35°C；压力: 1800psi，Rt=1.656 min，手性异构体过量 100%。LCMS *m/z* =669.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (s,

1H), 7.31 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.42-5.19 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.29 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.56 (br dd, J=18.2, 12.6 Hz, 2H), 3.38-3.25 (m, 2 H), 3.21 (br s, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.28-2.15 (m, 2 H), 2.01-1.79 (m, 8H)。

化合物 **011B** 的表征如下：

SFC 分析方法: 柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (异丙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：A:B=50:50，3 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；柱温：35℃；压力: 1800psi，Rt=1.930 min，手性异构体过量 96.56%。LCMS *m/z* =669.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 7.56 (s, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 6.81 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.40-5.19 (m, 1H), 4.43 (br d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.37-4.26 (m, 3 H), 4.06 (s, 2H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.69 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.61-6.41 (m, 2H), 3.32-3.18 (m, 1H), 3.01 (br s, 1 H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.41-2.14 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 8H)。

**实施例 12**




步骤 1：化合物 **012-1** 合成

将化合物 **002-1**(1 g, 3.19 mmol)加入到无水二氯甲烷 (10 mL)中，加入化合物 **003-1D** (736.82 mg, 3.50 mmol) 和三乙胺(644.70 mg, 6.37 mmol, 886.79 μL)，18°C 反应 1 小时。向反应液中用饱和氯化铵洗涤(20 mL*2)，再用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品加入混合溶液（石油醚：甲基叔丁基醚=4:1，20 mL）搅拌 1 小时后，过滤，将滤饼用同样比例的溶剂（5 mL*2）淋洗后，滤饼减压干燥，得到化合物 **012-1**。LCMS *m/z*（ESI）=487.0[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **012-2** 合成

将化合物 **012-1** (0.6 g, 1.23 mmol)加入到干燥的四氢呋喃 (3 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)中，加入碳酸铯(1.20 g, 3.69 mmol)，化合物 **001-4A** (235.02 mg, 1.48 mmol)和三乙烯二胺(41.40 mg, 369.06 μmol, 40.59 μL)，30°C 反应 16 小时。将反应液加入到 10 mL 的甲基叔丁基醚，利用饱和氯化铵洗涤（20 mL*2）后，水相继续用 10 mL 甲基叔丁基醚萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤（20 mL*2），无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得化合物 **012-2**。LCMS *m/z*（ESI）=610.1[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.20 - 6.12 (m, 2H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 3H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.56 (s, 9H)。

步骤 **3**：化合物 **012-3** 合成

将化合物 **012-2**(0.25 g, 409.52 μmol)，化合物 **010-7**(300.77 mg, 450.48 μmol)和磷酸钾(260.79 mg, 1.23

mmol)加入到甲苯(3 mL)和水(0.6 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II)((54.76 mg, 81.90 μmol)，100°C 反应 3 小时。向反应液中加入 10 mL 水洗涤，用乙酸乙酯（5 mL*2）分液萃取，合并有机相，再用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=1：0-0:1），得到化合物 **012-3**。LCMS *m/z*（ESI）= 1071.4[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **012-4** 的盐酸盐的合成

将化合物 **012-3** (0.2 g, 186.69 μmol)加入到氯化氢/甲醇(4 mL，4M)中，18°C 反应 1 小时，与化合物 **012-3**（50 mg 批次）合并处理，将反应液直接浓缩，粗品经 5 mL 乙酸乙酯搅拌 2 小时，过滤，将滤饼用乙酸乙酯（2 mL*2）淋洗后，滤饼减压干燥，得到化合物 **012-4** 的盐酸盐。LCMS *m/z*（ESI）=807.3[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **012A** 和化合物 **012B** 的合成

将化合物 **012-4** (0.1 g, 盐酸盐) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中，加入碳酸钾(85.64 mg, 619.61 μmol)和氟化铯(37.65 mg, 247.85 μmol, 9.14 μL)，60°C 继续反应 16 小时，与化合物 **012-4**（50 mg 批次）合并处理，将反应液用 5 mL 乙酸乙酯稀释，再用 10 mL 水洗涤，水相继续用 5 mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和食盐水（10 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经高效液相制备色谱法分离纯化（色谱柱： Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm；流动相 A：水（0.05%盐酸）；流动相 B：乙腈；运行梯度：B：1%-40%；运行时间：7min），向分离液中加入一滴氨水后得到粗品，后经超临界液相色谱（SFC）分离纯化（色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10μm)；流动性：A（超临界 $CO_2$）和 B（乙醇，含 0.1%氨水）；梯度：B%= 50%-50%，运行 13 min），得到化合物 **012A** 和化合物 **012B**。

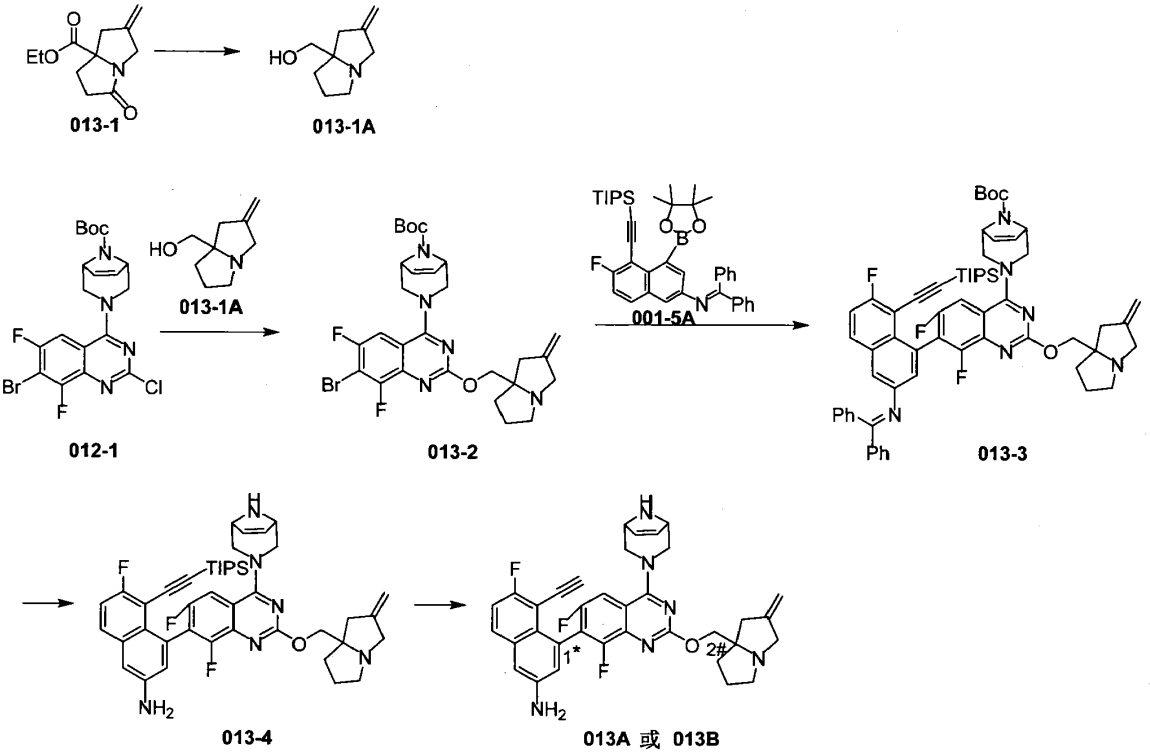
化合物 **012A** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)，B：（乙醇，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=1.516 min，100%ee 。LCMS: *m/z*(ESI)= 651.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.57 (d, *J* =10.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.31 (m, 2H), 5.68 - 5.45 (m, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 6H), 4.13 - 3.77 (m, 5H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.42 (m, 3H), 2.39 - 2.15 (m, 3H)。

化合物 **012B** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，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=1.751 min，96.64%ee 。LCMS: *m/z*(ESI)= 651.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.60-7.55 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.27 (m, 2H), 5.59 - 5.38 (m, 1H), 4.66 - 4.41 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.97 - 3.65 (m, 5H), 3.42 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 2.40 - 2.16 (m, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H)。

**实施例 13**




步骤 **1**：化合物 **013-1A** 合成

将化合物 **013-1**(1.8g, 5.57 mmol)加入到无水四氢呋喃 (20 mL)中，氮气置换三次，降温至 10°C，氮气氛围下分三次加入氢化铝锂 (633.94 mg, 16.70 mmol)，缓慢升温至 20°C 反应 10 分钟，升温至 70°C 回流反应 2 小时。降温至 0°C，向反应液中缓慢加入 0.6 mL 水淬灭反应，然后再加入 0.6 mL 15%氢氧化钠溶液和 1.8 mL 的水，搅拌 5 分钟，加入 5 g 硫酸钠固体，搅拌 30 分钟，过滤，滤液浓缩得到化合物 **013-1A**。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 4.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 3H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 1.95 - 1.54 (m, 5H)。

步骤 **2**：化合物 **013-2** 合成

将化合物 **012-1** (0.55 g, 1.13 mmol) 加入到无水四氢呋喃 (2.5 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺 (2.5 mL)中，加入碳酸铯(10 g, 3.38 mmol)，化合物 **013-1A**(190.06 mg, 1.24 mmol) 和三乙烯二胺 (37.95 mg, 338.31 μmol, 37.20 μL)，30°C 反应 20 小时。与化合物 **012-1**（50 mg）合并处理，将反应液加入到 10 mL 甲基叔丁基醚中，用饱和氯化铵（20 mL*2）洗涤后，水相继续利用 10 mL 甲基叔丁基醚萃取，合并有机相，用饱和食盐水（20 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-1:4），得到化合物 **013-2**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=604.1[M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **013-3** 合成

将化合物 **001-5A**(517.29 mg, 818.88 μmol)，化合物 **013-2**(0.45 g, 744.44 μmol)和磷酸钾 (474.06 mg, 2.23 mmol)加入到甲苯(5 mL) 和水(1 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (99.55 mg, 148.89 μmol)，90°C 反应 3.5 小时。向反应液中加入 10 mL 水洗涤，用乙酸乙酯(5 mL*2)分液萃取，合并有机相，用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=1:0-0:1），得到化合物 **013-3**。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 1029.3[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **013-4** 的盐酸盐的合成

化合物 **013-3** (0.5 g, 485.76 μmol) 加入到氯化氢/甲醇(10 mL，4M)中，20°C 反应 1 小时，将反应液减

压浓缩。向粗品加入 5 mL 乙酸乙酯搅拌 16 小时，过滤，将滤饼用乙酸乙酯(2 mL*2)淋洗后，滤饼减压干燥得到化合物 **013-4** 的盐酸盐。LCMS: MS *m/z*(ESI)=765.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 8.31 - 8.20 (m, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 6.44 - 6.28 (m, 1H), 5.36 - 5.34 (m, 2H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 2H), 4.72 - 4.61 (m, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.91-2.84( m, 1H), 2.58 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.11 (m, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 1H), 1.03 - 0.84 (m, 18H), 0.71 - 0.54 (m, 3H)。

步骤 5：化合物 **013A** 和化合物 **013B** 的合成

化合物 **013-4** (0.42 g,盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)中，加入碳酸钾(362.14 mg, 2.62 mmol)和氟化铯(159.21 mg, 1.05 mmol, 38.64 μL)，60°C 反应 15 小时。将反应液用 10 mL 乙酸乙酯稀释，再用 20 mL 水洗涤，水相继续用 10 mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和食盐水(20 mL*2)洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经高效液相制备色谱法分离纯化（色谱柱：Phenomenex luna C18 75*30mm*3μm；流动相 A：水（0.05%盐酸）；流动相 B：乙腈；运行梯度：B%=10%-40%；运行时间：8min）机分液滴入氨水调节 pH=~7 得到粗品，粗品经超临界液相色谱（SFC）分离纯化色谱柱: DAICEL DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10μm)；流动性：A（超临界 $CO_2$）和 B（乙醇，含 0.1%氨水）；梯度：B%= 50%-50%，运行 15 min）得到化合物 **013A** 和化合物 **013B**。带“*”和“#”碳原子为手性碳原子，以（R）或（S）单一对映体形式存在。化合物 **013A** 的构型为：“1S,2R”或“1S,2S”或“1R,2R”或“1R,2S”或“1S”或“1R”或“2S”或“2R”；化合物 **013B** 的构型为：“1S,2R”或“1S,2S”或“1R,2R”或“1R,2S”或“1S”或“1R”或“2S”或“2R”

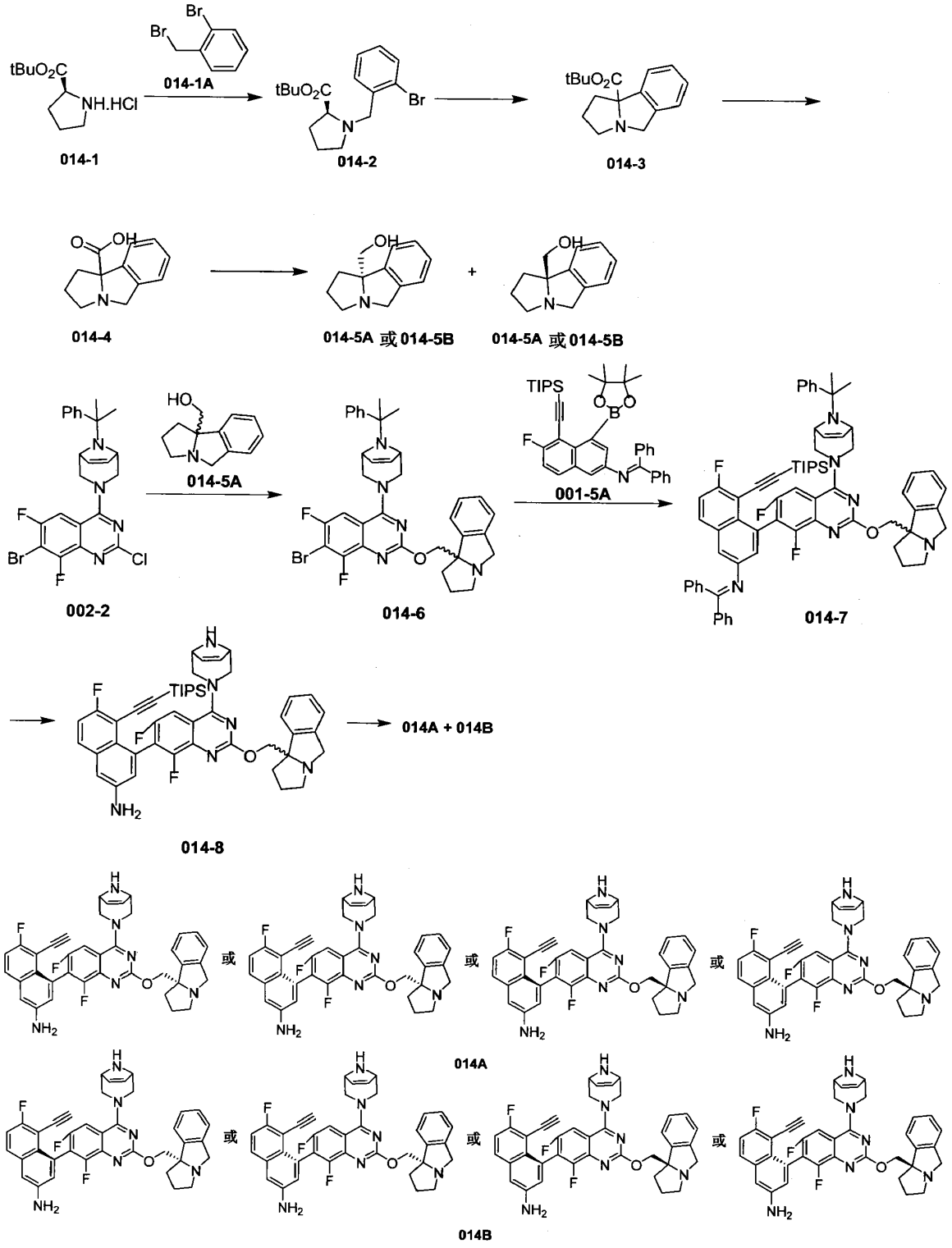
化合物 **013A** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak IG-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=50~50%，6 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi，Rt=0.662 min，100%ee 。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 609.1[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.74 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.42 - 6.24 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.69 - 4.46 (m, 4H), 4.36 - 4.14 (m, 3H), 3.96 - 3.79 (m, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 3H)。

化合物 **013B** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak IG-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=50~50%，6 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi，Rt=1.152 min，99.38%ee 。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 609.1[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.74 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.57 ( d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.34-6.26 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 4H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 3H)。

**实施例 14**




步骤 **1**：化合物 **014-2** 合成

将化合物 **014-1**(3.00 g, 17.52 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中，加入碳酸钾(3.63 g, 26.28 mmol)和化合物 **014-1A**(4.47 g, 17.87 mmol)，20°C 反应 2 小时。向反应液中加入 30 mL 水，用甲基叔丁基醚（20 mL*2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经过柱纯化

（石油醚：乙酸乙酯=100:0-10:1）得到化合物 **014-2**。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 340.1[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **014-3** 合成

将叔丁醇锂(1.18 g, 14.69 mmol, 1.32 mL)，三(二亚苄基丙酮)二钯（134.56 mg, 146.95 μmol)和 2-二环己基磷-2-(N,N-二甲基胺)-联苯 (144.58 mg, 367.37 μmol)加入到 1,4-二氧六环(35 mL)中，氩气置换三次，搅拌 5 分钟，加入十二烷(1.25 g, 7.35 mmol, 1.67 mL)和化合物 **014-2**(2.5 g, 7.35 mmol)，氩气再次置换三次，氩气氛围下 85°C 反应 16 小时。向反应液中加入 50 mL 水，用乙酸乙酯（20 mL*2）萃取，将有机相利用 30 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。将浓缩后的有机相经过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-0:1）得到化合物 **014-3**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=260.1[M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **014-4** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **014-3** (1 g, 3.86 mmol)加入到三氟乙酸 (5 mL)中，20°C 反应 3 小时，反应液减压浓缩得到化合物 **014-4** 的三氟乙酸盐。LCMS: MS *m/z*(ESI)=204.2[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **014-5A** 和化合物 **014-5B** 的合成

将化合物 **014-4** (2.5 g, 7.88 mmol, 三氟乙酸盐) 加入到无水四氢呋喃 (30 mL)中，降温至 10°C，加入氢化铝锂 (897.14 mg, 23.64 mmol)，20°C 反应 2 小时，向反应液中加入 1 mL 水淬灭反应，然后再加入 1 mL 15%氢氧化钠溶液和 3 mL 水，搅拌 5 分钟，加入 5 g 硫酸钠固体，搅拌 30 分钟，过滤，滤液浓缩得到粗品。粗品经高效液相色谱柱分离纯化（色谱柱： Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；流动相 A：水（0.05%盐酸)；流动相 B：乙腈；运行梯度：B%= 1%-30%；运行时间：10min)，消旋体经超临界液相色谱（SFC）分离纯化（色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm,5μm)；流动性：A（超临界 $CO_2$）和 B（乙醇，含 0.1%氨水)；梯度：B%= 35%-35%，运行 9 min)，得到化合物 **14-5A** 和化合物 **14-5B**。

化合物 **14-5A** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Lux Cellulose-2, 100×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B:（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=40~60%，3 min；流速：4.0 mL/min；波长：220nm；压力：1800psi，Rt=1.118 min，99.44%ee。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 190.2[M+H]$^+$。

化合物 **14-5B** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Lux Cellulose-2, 100×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B:（乙醇醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=40~60%，3 min；流速：4.0 mL/min；波长：220nm；压力：1800psi，Rt=2.285 min，100%ee 。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 190.2[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **014-6** 合成

将化合物 **002-2** (0.2 g, 395.43 μmol) 加入到无水四氢呋喃 (1.0 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺(1.0 mL)中，加入碳酸铯 (386.51 mg, 1.19 mmol)，化合物 **014-5A**(82.32 mg, 434.97 μmol)和三乙烯二胺(13.31 mg, 118.63 μmol, 13.05 μL)，30°C 反应 20 小时。与化合物 **002-2**(30 mg 批次）合并处理，将反应液加入到 10 mL 甲基叔丁基醚中，用饱和氯化铵（20 mL*2）洗涤后，水相继续用 10 mL 甲基叔丁基醚萃取，合并有机相，用饱和食盐水（20 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-1:4)，得到化合物 **014-6**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=658.1[M+H]$^+$。

步骤 **6**：化合物 **014-7** 合成

化合物 **001-5A**(158.27 mg, 250.54 μmol)，化合物 **014-6** (0.15 g, 227.76 μmol)和磷酸钾(145.04 mg, 683.29 μmol)加入到甲苯(2 mL)和水 (0.4 mL)，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (30.46 mg, 45.55 μmol)，90°C 反应 8 小时。向反应液中加入 10 mL 的水洗涤，利用乙酸乙酯(5 mL*2)分液萃取，合并有机相，10 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

柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=1：0-0:1）得到化合物 **014-7**。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 1083.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.11 - 6.01 (m, 1H), 5.94 - 5.91 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.83 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 2.73 - 2.43 (m, 2H), 2.04 -1.94(s, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.7-1.61 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 6H), 0.92 - 0.74 (m, 18H), 0.58 - 0.44 (m, 3H)。

步骤 **7**：化合物 **014-8** 合成

将化合物 **014-7**(0.15 g, 138.45 μmol)加入到三氟乙酸 (2 mL)中，升温至 70°C 反应 1 小时。反应液浓缩后，利用 5 mL 的乙酸乙酯稀释，利用 10 mL 的水洗涤，10 mL 的饱和碳酸氢钠溶液洗涤，然后利用 20 mL 的 1M 盐酸溶液洗涤，水相继续利用 10 mL 的乙酸乙酯萃取，弃去有机相，收集水相，利用碳酸钠固体缓慢调 pH 为 9，利用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取，合并有机相，10 mL 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 **014-8**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=801.5[M+H]$^+$。

步骤 **8**：化合物 **014A** 和化合物 **014B** 的合成

将化合物 **014-8**(0.08 g, 95.52 μmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL)中，加入碳酸钾(66.01 mg, 477.62 μmol) 和氟化铯(29.02 mg, 191.05 μmol, 7.04 μL)，60°C 继续反应 15 小时。将反应液用 5 mL 的乙酸乙酯稀释，利用 10 mL 的水洗涤，水相继续用 5 mL 的乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水(10 mL*2)洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩。粗品经高效液相色谱法分离纯化（色谱柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm；流动相 A：水（0.05%盐酸）；流动相 B：乙腈；运行梯度：B%=13%-43%；运行时间：8min）机分液加入氨水调节 pH=7，又经超临界液相色谱（SFC）分离纯化色谱柱: DAICEL CHIRALCEL AD(250mm*30mm,10μm)；流动性：A（超临界 $CO_2$）和 B（乙醇，含 0.1%氨水）；梯度：B%= 50%-50%，运行 15 min）得到化合物 **014A** 和化合物 **014B**。

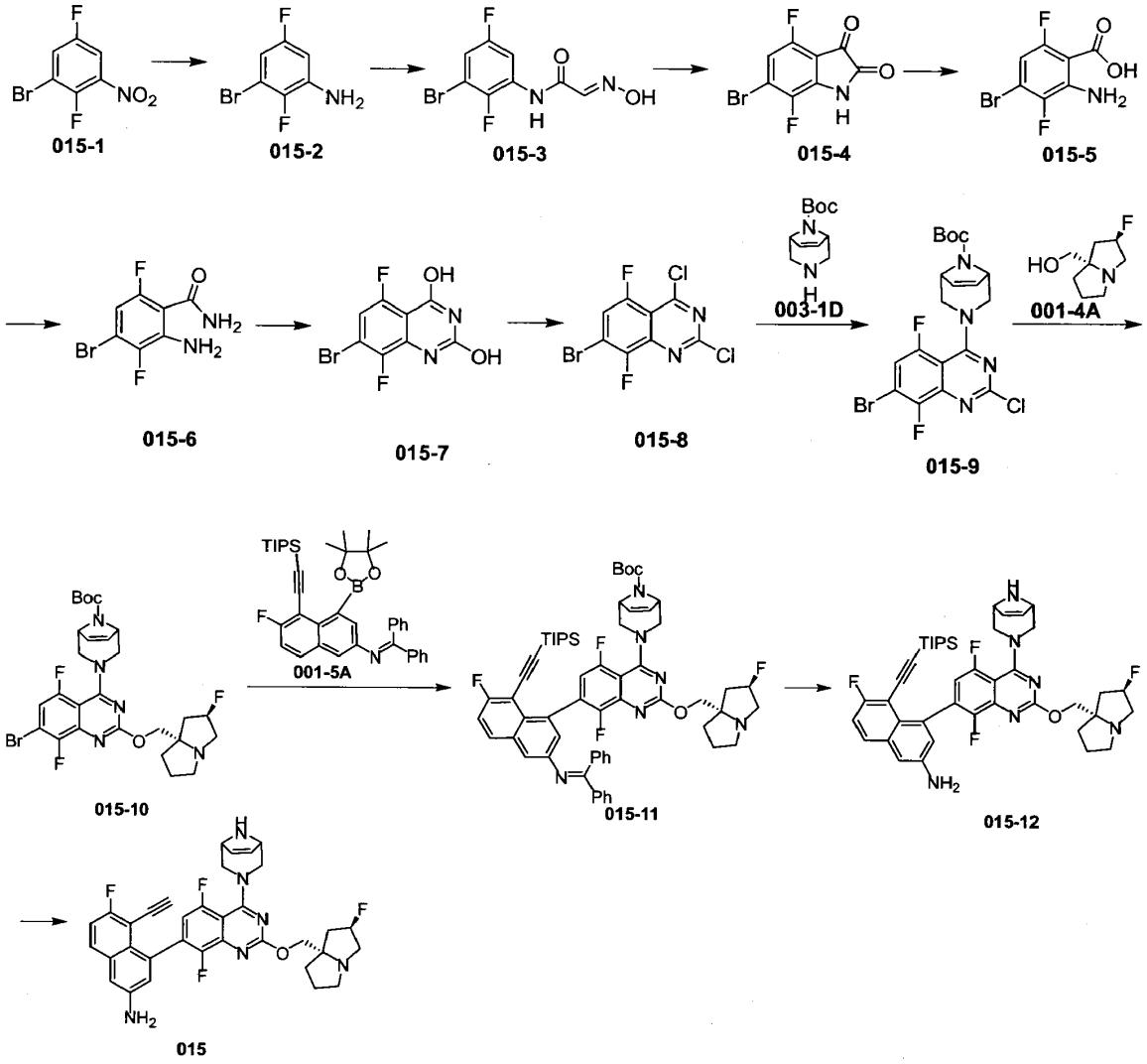
化合物 **014A** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)， B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~50%，3min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi，Rt=1.533 min，100%ee。LCMS: MS *m/z*(ESI)= 645.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.74 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.33 - 6.22 (m, 2H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H)。

化合物 **014B** 的分析表征如下：

SFC 分析方法(柱子：Chiralpak AD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A(超临界 $CO_2$)，B：（乙醇，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~50%，3min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi，Rt=1.794 min，100%ee。LCMS: MS *m/z* (ESI)= 645.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 7.63 (dd, J =6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 2H), 4.66 - 4.44 (m, 3H), 4.40 - 4.24 (m, 3H), 4.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H)。

**实施例 15**




步骤 1：化合物 **015-2** 合成

将铁粉(11.73 g, 210.10 mmol)和氯化铵(224.76 mg, 4.20 mmol)加入到水(10 mL)和乙酸(5 mL)中，升温至 80°C，缓慢加入化合物 **015-1** (10 g, 42.02 mmol)的乙醇(100 mL)溶液，反应 0.5 小时，与化合物 **015-1**（1 g 批次）合并处理，过滤，滤饼利用乙酸乙酯（100 mL*3）淋洗，将滤液浓缩，然后加入 100 mL 乙酸乙酯，用 100 mL 饱和碳酸氢钠洗涤，再 200 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，得到化合物 **015-2**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=249.0[M+42]$^+$。

步骤 2：化合物 **015-3** 合成

将化合物三氯水合醛(11.93 g, 72.11 mmol, 9.39 mL)，硫酸钠(54.63 g, 384.61 mmol, 39.02 mL) 和盐酸羟胺(11.69 g, 168.27 mmol)加入到水(200 mL)中，加入化合物 **015-2**(10 g, 48.08 mmol)的乙醇 (30 mL)和盐酸(12 M, 8.41 mL) 溶液，70°C 反应 20 小时。与化合物 **015-2**（1 g 批次）合并处理，将反应液过滤，将滤饼干燥得到化合物 **015-3**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=278.9[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ =8.01-7.97 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H)。

步骤 3：化合物 **015-4** 合成

将化合物 **015-3**(7 g, 25.09 mmol)加入到浓硫酸(35 mL)中，90℃反应 1 小时，将反应液加入到 100 mL

冰水中，用乙酸乙酯（50 mL*2）萃取，合并有机相，用 100 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到化合物 **015-4**。

步骤 **4**：化合物 **015-5** 合成

化合物 **015-4** (6.7 g, 25.57 mmol) 加入到氢氧化纳(2 M, 115.07 mL) 中，加入双氧水(11.50 g, 101.44 mmol, 9.75 mL, 30% 含量)，18°C 反应 1 小时。与化合物 **015-4**（0.5 g 批次）合并处理，反应液加入到 100 mL 硫代硫酸钠溶液中，用 50 mL 乙酸乙酯萃取除去杂质，收集水相，用 1M 盐酸调 pH 为 6，淀粉-KI 试纸测试显阴性后，继续用盐酸调 pH 为 3，析出固体，用乙酸乙酯（50 mL*2）萃取，合并有机相，用 150 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，得到化合物 **015-5**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=251.9[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 6.54 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H)。

步骤 **5**：化合物 **015-6** 合成

将化合物 **015-5**(2.5 g, 9.92 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)中，加入 N,N-二异丙基乙胺(1.54 g, 11.90 mmol, 2.07 mL)，1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(2.28 g, 11.90 mmol)，1-羟基苯并三氮唑(1.61 g, 11.90 mmol)和氨/甲醇 (7 M, 1.98 mL)，18°C 反应 20 小时。加热至 30°C，反应 4 小时，向应液加入 40 mL 水，用乙酸乙酯（20 mL*3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，得到化合物 **015-6**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=250.9[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8.28 - 8.05 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.78 (s, 2H)。

步骤 **6**：化合物 **015-7** 合成

将化合物 **015-6** (2 g, 7.97 mmol) 加入到无水四氢呋喃 (20 mL) 中，加入羰基二咪唑(1.94 g, 11.95 mmol) 和 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯 (2.43 g, 15.93 mmol，2.40 mL)，18°C 反应 1 小时。向反应液中加入 30 mL 水，50°C 反应 2 小时，用甲基叔丁基醚（15 mL*2）萃取，丢弃有机相，水相用 1M 的盐酸溶液调 pH 为 2-3，析出固体，过滤，滤饼用水（5 mL*2）淋洗后，滤饼减压干燥，得到化合物 **015-7**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=276.9[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11.75 - 11.40 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 1H)。

步骤 **7**：化合物 **015-8** 合成

将化合物 **015-7** (1.5 g, 5.41 mmol) 加入到三氯氧磷 (15 mL)中，加入 N,N-二异丙基乙胺 (3.50 g, 27.07 mmol, 4.72 mL)，100°C 反应 2 小时。将反应液浓缩，浓缩后的产物用 30 mL 乙酸乙酯稀释后，缓慢加入到 50 mL 的冰碳酸氢钠溶液中，分液萃取，水相继续用 20 mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相依次用 50 mL 饱和氯化铵和 50 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，得到化合物 **015-8**。

步骤 **8**：化合物 **015-9** 合成

将化合物 **015-8**(0.5 g, 1.59 mmol)加入到无水二氯甲烷 (5 mL)中，加入化合物 **003-1D** (368.41 mg, 1.75 mmol) 和三乙胺(322.35 mg, 3.19 mmol, 443.40 μL)，18°C 反应 2 小时。反应液用饱和氯化铵(20 mL*2)洗涤，20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-1:1），得到化合物 **015-9**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=487.0[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ = 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.09 - 5.90 (m, 2H), 4.77 - 4.42 (m, 3H), 4.02 - 3.46 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

步骤 **9**：化合物 **015-10** 合成

将化合物 **015-9**(0.48 g, 984.16 μmol)加入到无水四氢呋喃 (2.5 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺(2.5 mL)中，加入碳酸铯 (961.98 mg, 2.95 mmol)，化合物 **001-4A**(188.02 mg, 1.18 mmol) 和三乙烯二胺 (33.12 mg, 295.25 μmol, 32.47 μL)，20°C 反应 20 小时。将反应液加入到 10 mL 甲基叔丁基醚，用饱和氯化铵（20 mL*2）洗涤后，水相继续用 10 mL 甲基叔丁基醚萃取，合并有机相，用饱和食盐水（20 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，得到化合物 **015-10**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=610.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ =

7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.07 (d, *J* =4.0 Hz, 2H), 5.42 - 5.14 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 3.35 - 3.24 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

步骤 **10**：化合物 **015-11** 合成

将化合物 **001-5A** (284.57 mg, 450.48 μmol)，化合物 **015-10**(0.25 g, 409.52 μmol)和磷酸钾 (260.79 mg, 1.23 mmol)加入到甲苯(3 mL)和水(0.6 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (54.76 mg, 81.90 μmol)，90°C 反应 3 小时，向反应液中加入 10 mL 水洗涤，用乙酸乙酯（5 mL*2）分液萃取，合并有机相，再用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=1：0-0:1），得到化合物 **015-11**。LCMS: MS *m/z*(ESI)=1035.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 6.25 - 6.03 (m, 2H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 4.80 - 4.40 (m, 3H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.87 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.08 (m, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.62 - 1.39 (m, 9H), 0.95 - 0.77 (m, 18H), 0.61 - 0.48 (m, 3H)。

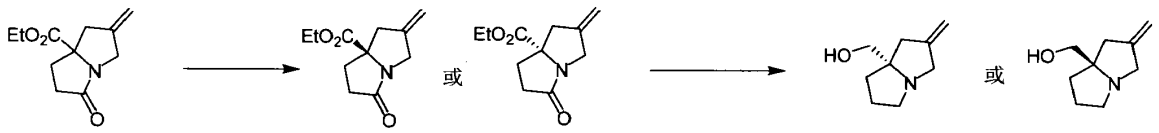
步骤 **11**：化合物 **015-12** 的盐酸盐的合成

将化合物 **015-11** (0.2 g, 193.18 μmol)加入到氯化氢/甲醇 (4 mL，4M)中，18°C 反应 1 小时，将反应液直接浓缩，粗品加入 5 mL 乙酸乙酯搅拌 2 小时，过滤，滤饼用乙酸乙酯（2 mL*2）淋洗，减压浓缩得到化合物 **015-12** 的盐酸盐。LCMS: MS *m/z*(ESI)=771.3[M+H]$^+$。

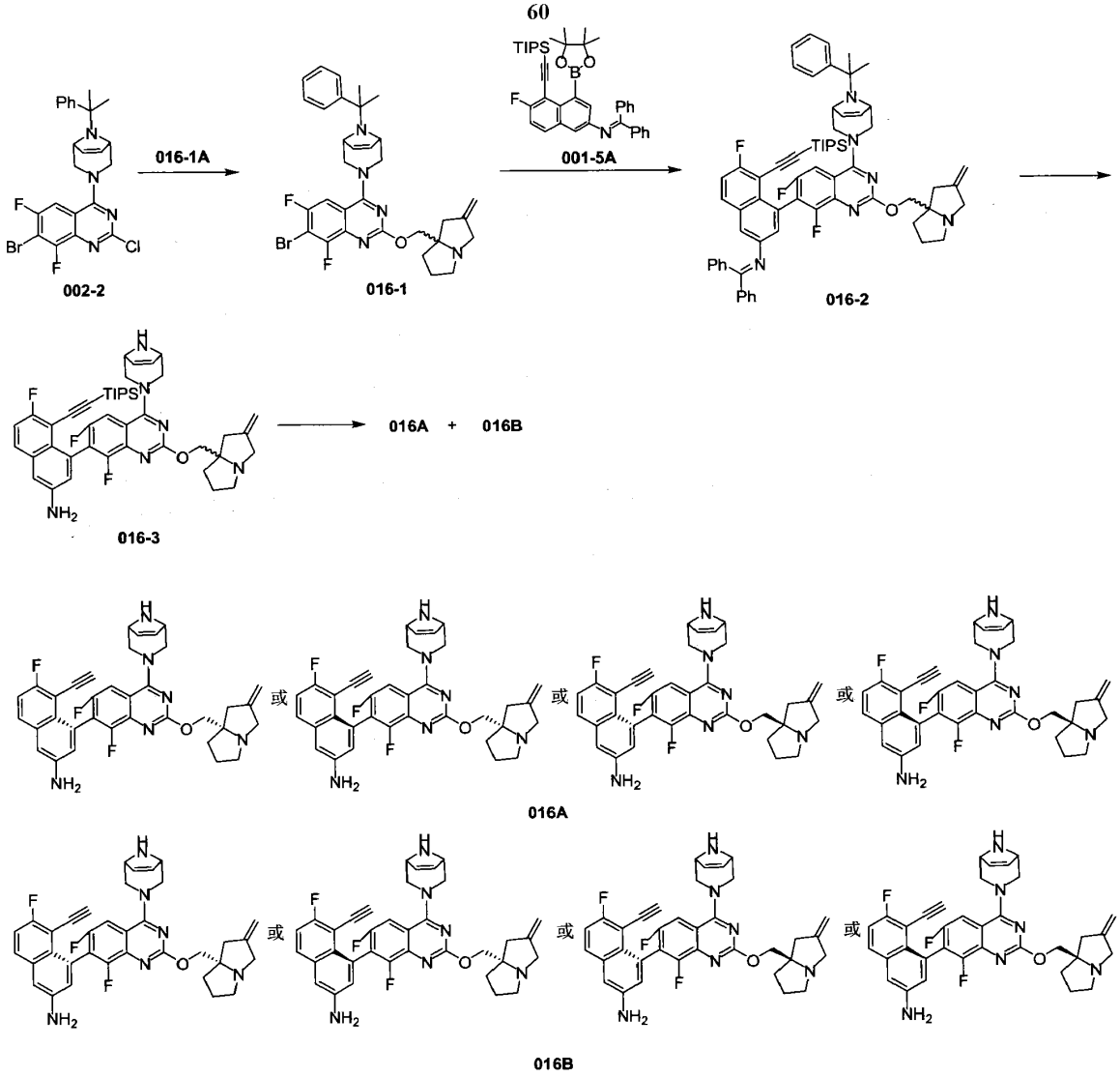
步骤 **12**：化合物 **015** 合成

将化合物 **015-12** (0.1 g, 盐酸盐)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中，加入碳酸钾(85.59 mg, 619.25 μmol)和氟化铯(37.63 mg, 247.70 μmol, 9.13 μL)，60°C 继续反应 5 小时，与化合物 **015-12**（50 mg 批次）合并处理，将反应液用 5 mL 乙酸乙酯稀释，用 10 mL 水洗涤，水相继续用 5 mL 乙酸乙酯萃取，合并有机相，再用饱和食盐水（10 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经高效液相制备色谱法分离纯化（色谱柱： Phenomenex luna C18 150*40mm*10 μm；流动相 A：水（10mM 碳酸氢铵）；流动相 B：乙腈；运行梯度 B%=50%-80%；运行时间：8min），得到化合物 **015**。LCMS: MS *m/z* (ESI)= 615.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz,$CD_3OD$) δ = 7.71 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 6.27 - 6.18 (m, 2H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.30 - 4.07 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.40 - 2.10 (m, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 3H)。

**实施例 16**




**016-4** **016-5** **016-1A**




步骤 1：化合物 **016-5** 合成

将化合物 **016-4** (15 g)进行超临界液相色谱纯化 (柱子: ChiralPak IH, 250*50mm, 10μm;流动相: A(超临界 $CO_2$) ，B:[0.1%氨水-乙醇];B%: 20%-20%,)，得到化合物 **016-5**。SFC 分析方法 (柱子：Chiralpak IH-3,100×4.6mm I.D.,3μm；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (EtOH，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=10~50%，4 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；压力: 2000psi)，Rt=1.489 min，ee 值为 98.82%。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.99 - 4.86 (m, 2H), 4.26 - 3.95 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.12 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 3H)。

步骤 2：化合物 **016-1A** 合成

将四氢铝锂 (1.55 g, 40.15 mmol, 98% 纯度)溶于无水四氢呋喃(30 mL)中，降温至 0°C，氮气保护下加入化合物 **016-5** (2.8 g, 13.38 mmol)的无水四氢呋喃（2 mL）溶液，升温至 70°C 反应 1 小时，反应完后，0°C 条件下加入 1.5 mL 水，加入 1.5 mL 15%NaOH 溶液,再加入 4.5 mL 水,搅拌 20 分钟，反应液过滤，滤饼用 10 mL 四氢呋喃洗涤，滤液浓缩，得到化合物 **016-1A**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.99 - 4.86 (m, 2H), 4.26 - 3.95 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.27 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 3H)。

步骤 **3**：化合物 **016-1** 合成

将化合物 **002-2**(0.6 g, 1.19 mmol)加入到无水四氢呋喃(3 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中，加入碳酸铯(1.16 g, 3.56 mmol)，化合物 **016-1A** (199.94 mg, 1.30 mmol) 和三乙烯二胺 (39.92 mg, 355.88 μmol, 39.14 μL)，25°C 条件下反应 16 小时。将反应液加入到 10 mL 的甲基叔丁基醚，使用 20 mL 的水洗涤后，水相继续使用 10 mL 的甲基叔丁基醚萃取，合并有机相，饱和食盐水(20 mL x 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-1:4），得到化合物 **016-1**。MS *m/z*(ESI)=622.2[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **016-2** 合成

将化合物 **001-5A** (639.26 mg, 1.01 mmol)，化合物 **016-1** (0.42 g, 674.65 μmol) 和磷酸钾 (429.62 mg, 2.02 mmol)加入到甲苯(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (90.22 mg, 134.93 μmol)，升温至 90°C 反应 3 小时，向反应液中加入 10 mL 的水洗涤，利用乙酸乙酯(5 mL x 2)分液萃取，合并有机相，10 mL 的饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=1：0-0:1），得到化合物 **016-2**。MS *m/z*（ESI）= 1047.3[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **016-3** 合成

将化合物 **016-2** (250.00 mg, 238.69 μmol)加入到三氟乙酸 (2 mL)中，升温至 70°C 反应 0.5 小时。反应液浓缩后，使用 5 mL 的乙酸乙酯稀释，使用 10 mL 的水洗涤，10 mL 的饱和碳酸氢钠溶液洗涤，有机相使用 1M 盐酸溶液（8 mL x 2）洗涤，水相继续使用 10 mL 的乙酸乙酯萃取，弃去有机相，收集水相，利用碳酸钠固体缓慢调 pH 为 9，使用乙酸乙酯（10 mL x 2）萃取，合并有机相，10 mL 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 **016-3**。MS *m/z*（ESI）=765.3[M+H]$^+$。

步骤 **6**：化合物 **016A** 和化合物 **016B** 的合成

将化合物 **016-3** (80 mg, 104.58 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中，加入碳酸钾 (72.27 mg, 522.88 μmol)，氟化铯(47.66 mg, 313.73 μmol, 11.57 μL)，在 60°C 下搅拌 5 小时。过滤，经高效液相制备色谱分离(柱子: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm;流动相: [水(0.05%氯化氢)-乙腈];乙腈%: 10%-45%,7min)。分离液加入饱和碳酸氢钠（5 mL）溶液，浓缩，除去乙腈，加入乙酸乙酯（5 mL x 3）萃取，合并有机相，浓缩得到粗品，经过超临界液相色谱(SFC)分离纯化(柱子: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10μm);流动相：A(超临界 $CO_2$)，流动相:B [0.1%氨水-乙醇];B%: 50%-50%,16min) 得到化合物 **016A** 和 **016B**。

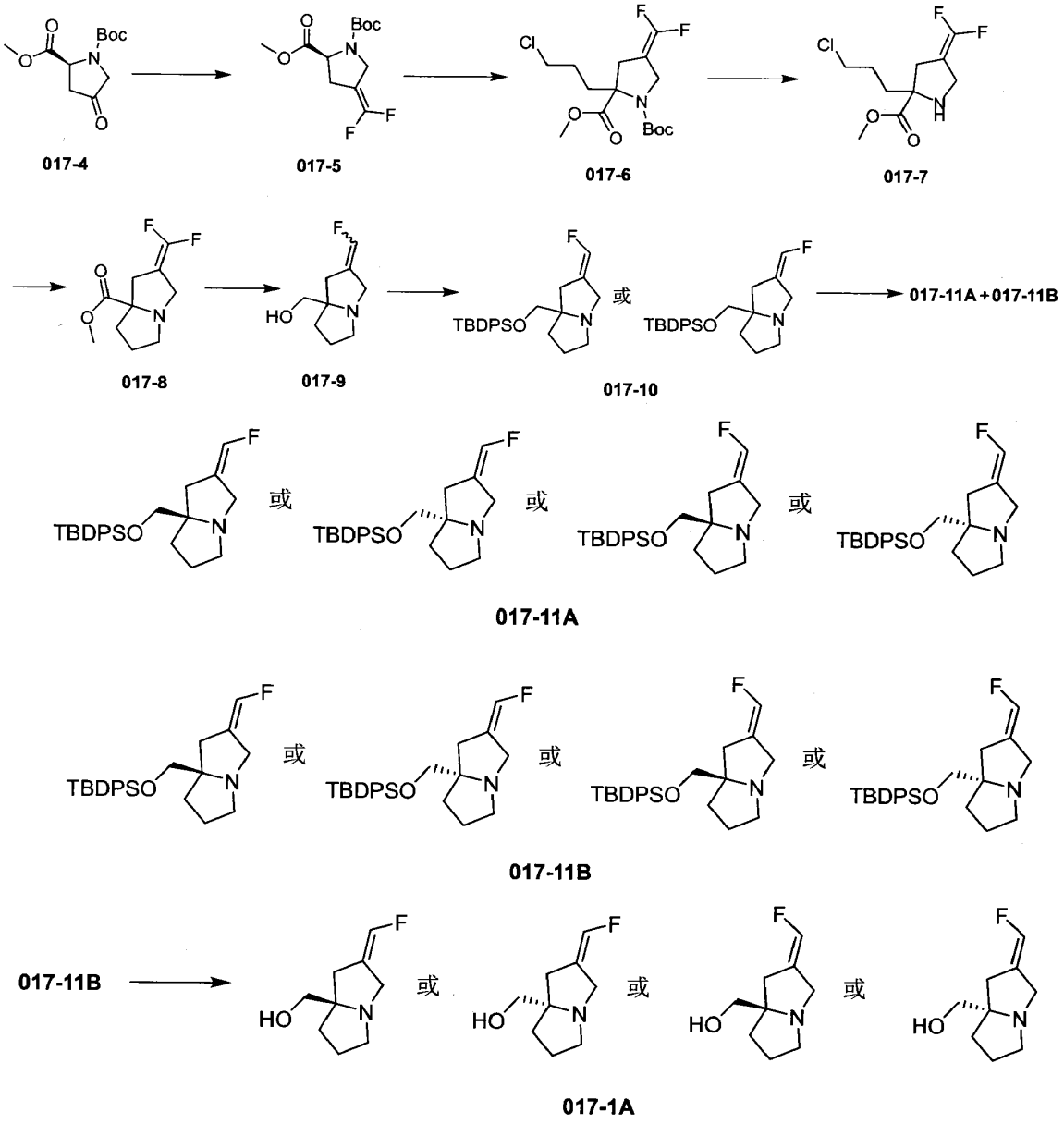
**016A** 分析和表征如下：

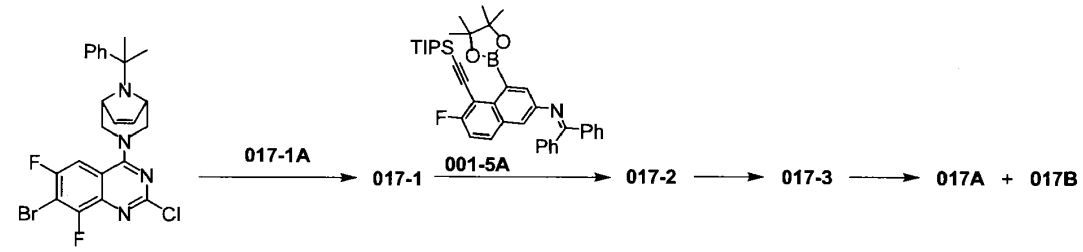
LCMS: *m/z* (ESI) = 609.3 [M+H]$^+$。

**016B** 分析和表征如下：

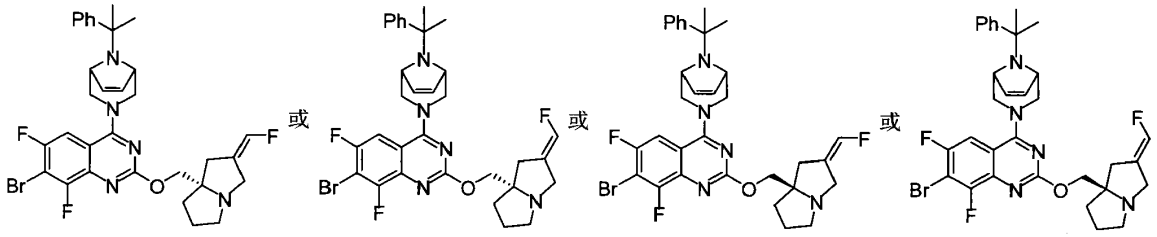
SFC 分析方法 (柱子：Chiralpak IG-3, 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (EtOH，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=50~40%，运行 3 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；压力: 1800psi)，Rt=1.25 min，ee 值为 98.2%。LCMS: *m/z* (ESI) = 609.3 [M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.20 - 6.38 (m, 2 H), 4.94 - 5.06 (m, 2 H), 4.32 - 4.48 (m, 2 H), 4.16 - 4.28 (m, 2 H), 3.90 - 4.04 (m, 4 H), 3.69 - 3.88 (m, 3 H), 3.29 - 3.42 (m, 2 H), 2.84 - 2.94 (m, 1 H), 2.65 - 2.81 (m, 2 H), 2.38 - 2.50 (m, 1 H), 2.20 - 2.31 (m, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 2 H)。

## 实施例 17

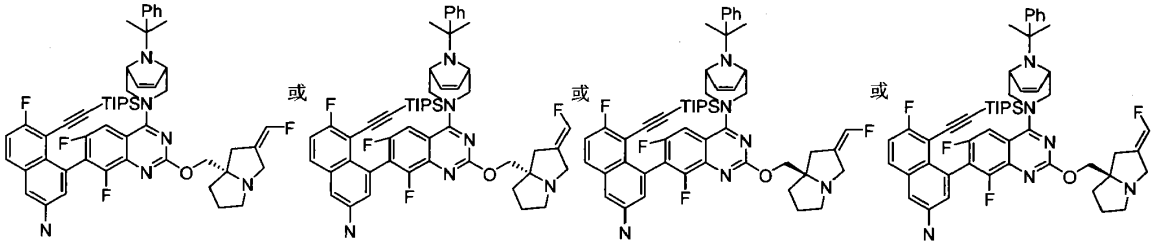

Boc
017-4
017-5
017-6
017-7
017-8
017-9
TBDPSO
或
017-10
017-11A+017-11B
017-11A
017-11B
017-11B
HO
017-1A



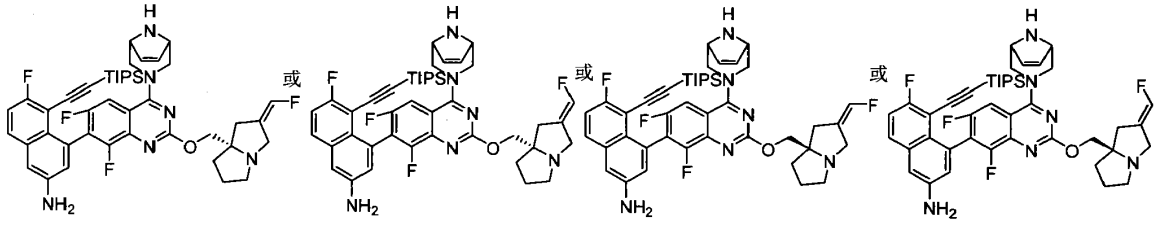

002-2



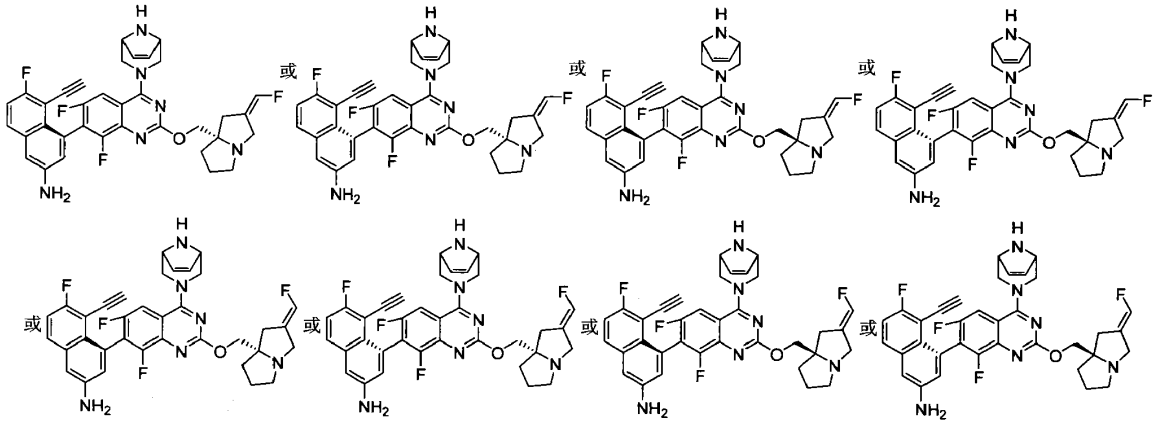
017-1



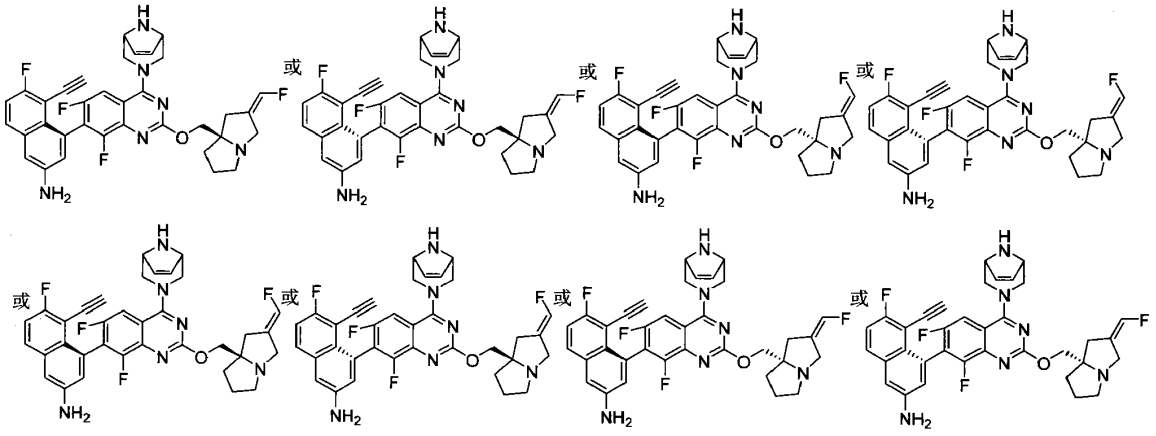
017-2



017-3



017A



017B

步骤 **1**：化合物 **017-5** 的合成

将化合物 **017-4** (1.0 g, 4.11 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL) 中，氮气保护，降温至 0°C，将二溴二氟甲烷 (1.90 g, 9.04 mmol, 835.93 μL) 缓慢滴加到反应液中，再将六甲基三胺基磷 (2.95 g, 18.09 mmol, 3.29 mL) 缓慢滴加到反应液中，自然升至 25°C，搅拌 14 小时。降至室温，反应液过滤，滤液加入水（10 mL），加入乙酸乙酯（5 mL）分液萃取，饱和食盐水（5 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，粗品通过硅胶柱层析分离纯化（石油醚/乙酸乙酯 =20/1~1/1）得到化合物 **017-5**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.41 - 4.62 (m, 1 H), 4.04 - 4.22 (m, 2 H), 3.67 - 3.88 (m, 3 H), 2.82 - 3.03 (m, 1 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 1.37 - 1.55 (m, 9 H)。

步骤 **2**：化合物 **017-6** 的合成

将化合物 **017-5** (2 g, 7.21 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL) 中，氮气保护，降温至-60°C，加入六甲基二硅基胺基锂 (1 M, 7.93 mL)，搅拌 10min，将 1-氯-3-碘丙烷(2.21 g, 10.82 mmol, 1.16 mL)滴加到反应液中，自然升至室温（30°C），搅拌 10 小时。反应液过滤，加入水（10 mL），使用乙酸乙酯（5 mL）分液萃取，饱和食盐水（5 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离纯化（石油醚/乙酸乙酯=50/1~0/1）得到化合物 **017-6**。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 4.03 - 4.36 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.47 - 3.64 (m, 2 H), 2.61 - 2.93 (m, 2 H), 2.33 - 2.49 (m, 1 H), 1.93 - 2.14 (m, 1 H), 1.71 - 1.84 (m, 2 H), 1.44 (m, 9 H)。

步骤 **3**：化合物 **017-7** 的盐酸盐的合成

将化合物 **017-6** (20 g, 56.53 mmol)溶入盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 120 mL)。25°C 下反应 2 小时后，反应液浓缩，得到化合物 **017-7** 的盐酸盐，直接用于下一步。

步骤 **4**：化合物 **017-8** 的合成

将化合物 **017-7** (20 g, 56.5 mmol，盐酸盐)溶入 N,N-二甲基甲酰胺(65 mL)，加入碳酸钾(14.2 g, 102 mmol)。25°C 下反应 12 小时。反应液用 500 mL 乙酸乙酯稀释，水（300 mL x 2）洗涤，300 mL 食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离纯化（石油醚/乙酸乙酯=100/1~0/1）得到 **017-8**。

步骤 **5**：化合物 **017-9** 的合成

将化合物 **017-8** (1.5 g, 6.91 mmol)加入到无水四氢呋喃 (15 mL) 中，降温至 0°C,置换氮气三次，氮气氛围下滴加入红铝甲苯溶液 (3.5 M, 7.89 mL)，缓慢升温至 25°C 反应 16 小时。降温至 0°C，向反应液缓慢加入 10mL 的乙酸乙酯，然后加入 1mL 水，1mL15%氢氧化钠溶液，3mL 水，和硫酸钠固体，搅拌 1hr，

过滤，将滤饼继续分散于 20mL 的乙酸乙酯，搅拌 0.5hr，过滤，重复两次直至滤液中无产物，将滤液浓缩得到混合物 **017-9**。

步骤 6：化合物 **017-10** 的合成

将化合物 **017-9** (2 g, 11.68 mmol)加入到无水二氯甲烷 (20 mL)中，降温至 0°C，加入咪唑(1.19 g, 17.52 mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷 (3.85 g, 14.02 mmol, 3.60 mL)，25°C 反应 1 小时。反应液使用 20 mL 的水洗涤，20 mL 的饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-10:1)纯化出上点，得到化合物 **017-10**. LCMS: *m/z* (ESI) = 410.2 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 **017-11B** 和化合物 **017-11A** 的合成

将化合物 **017-10**（0.6 g）经过超临界液相色谱(SFC)分离纯化（柱子: DAICEL CHIRALCEL OZ 250*25 mm I.D. 10μm;流动相: A(超临界 $CO_2$)，流动相:B[0.1%氨水-甲醇];B%: 30%-30%)。得到化合物 **017-11A 和 017-11B**。

**017-11A** 分析和表征如下：

SFC 分析方法 (柱子：Lux Cellulose-2,100×4.6mm I.D.,3μm；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (MeOH，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=10~50%，运行 4 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；压力: 2000psi)，Rt=1.546 min，ee 值为 96.74%。$^1$H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 7.63 - 7.69 (m, 4 H), 7.35 - 7.44 (m, 6 H), 6.27 - 6.55 (m, 1 H), 3.69 - 3.88 (m, 1 H), 3.30 - 3.48 (m, 2 H), 2.53 - 2.69 (m, 2 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 1.57 - 1.72 (m, 3 H), 1.08 (s, 9 H)。

**017-11B** 分析和表征如下：

SFC 分析方法 (柱子：Lux Cellulose-2,100×4.6mm I.D.,3μm；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (MeOH，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=10~50%，运行 4 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；压力: 2000psi)，Rt=1.865 min，ee 值为 99.83%。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 - 7.69 (m, 4 H), 7.33 - 7.46 (m, 6 H), 6.26 - 6.53 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 3.42 (d, *J*=3.10 Hz, 2 H), 3.29 - 3.38 (m, 1 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 2.52 - 2.65 (m, 2 H), 2.16 - 2.24 (m, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 1.69 - 1.91 (m, 2 H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.07 (s, 9 H)。

步骤 **8**：化合物 **017-1A** 的盐酸盐的合成

将化合物 **017-11B** (1.2 g, 2.93 mmol)溶于 24 mL 1,4-二氧六环，加入浓盐酸(12 M, 7.20 mL)。95°C 下反应 12 小时，反应液冷却后，用 10 mL 水稀释，10 mL 乙酸乙酯洗涤，得化合物 **017-1A** 的盐酸盐。$^1$H NMR (400 MHz, $D_2O$) δ ppm6.53 - 6.90 (m, 1 H), 4.22 (br d, *J*=15.04 Hz, 1 H), 3.97 (br d, *J*=15.04 Hz, 1 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 3.14 - 3.24 (m, 1 H), 2.67 - 2.76 (m, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 1.94 - 2.19 (m, 4 H)。

步骤 **9**：化合物 **017-1** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **002-2**(500 mg, 988.56 μmol)，N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，化合物 **017-1A**(220.03 mg, 1.29 mmol，盐酸盐)，无水四氢呋喃(5 mL)，三乙烯二胺(33.27 mg, 296.57 μmol, 32.61 μL)，无水碳酸铯 (966.28 mg, 2.97 mmol)，4A 分子筛(100 mg)，25°C 搅拌 16 小时，然后升温至 45°C搅拌 24 小时。降温至室温，然后过滤，20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，用饱和食盐水（20 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯（添加千分之五的三乙胺）=100:0~70:30）纯化得到化合物 **017-1**。LCMS *m/z* =640.1$[M+H]^+$。

步骤 **10**：化合物 **017-2** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **017-1**(140 mg, 218.57 μmol) ，化合物 **001-5A**（207.10 mg, 327.85 μmol)，无水甲苯(3.5 mL)，无水磷酸钾 (139.19 mg, 655.70 μmol)，水（0.7 mL)，氮气置换三次后加入氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (14.61 mg, 21.86 μmol)，升温至 105°C 搅拌 10 小时。反应

液过滤，然后减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯（添加 0.5%的三乙胺）=100:0~70:30）纯化，然后使用 20 mL 乙酸乙酯溶解,用 2N 盐酸（15 mL x 2）萃取，水相用 20 mL 甲基叔丁基醚萃取一次，然后加入碳酸钠固体调水相 pH 约为 8，使用乙酸乙酯（20 mL x 2）萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 **017-2**。LCMS *m/z* =901.3[M+H]$^+$。

步骤 **11**：化合物 **017-3** 的三氟乙酸盐的合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **017-2** (0.2 g, 221.94 μmol)，三氟乙酸 (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL)，70°C 下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩，得到化合物 **017-3** 的三氟乙酸盐。LCMS *m/z* =783.3[M+H]$^+$。

步骤 **12**：化合物 **017A** 和化合物 **017B** 合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **017-3** (0.2 g, 222.96 μmol, 三氟乙酸盐)，N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL)，无水碳酸钾(308.16 mg, 2.23 mmol)，氟化铯(169.34 mg, 1.11 mmol, 41.10 μL)，65°C 搅拌 12 小时。降温至室温，然后反应液过滤，20 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，然后用饱和食盐水（20mL x 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品。粗品经高效液相制备色谱(色谱柱: Phenomenex luna C18 OBD 80*40mm*3 μm；流动相 A:水 (0.05%盐酸)，流动相 B:乙腈；运行梯度: B%: 5%-30%，运行 7 min)分离机分液加入氨水调节 pH=~7，再经超临界液相色谱纯化（柱子: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10μm);流动相: A(超临界 $CO_2$)，流动相 B: [0.1%氨水-乙醇];B%: 50%-50%,13min)，得到化合物 **017A** 和 **017B**。

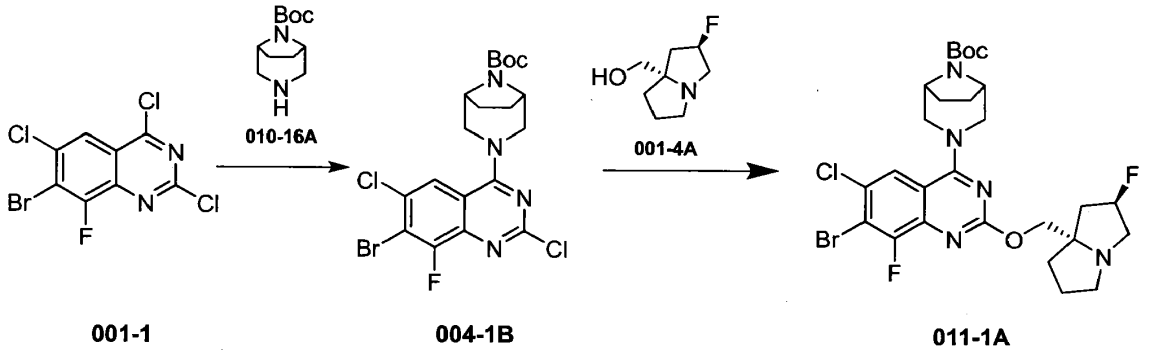
化合物 **017A** 的分析和表征如下：

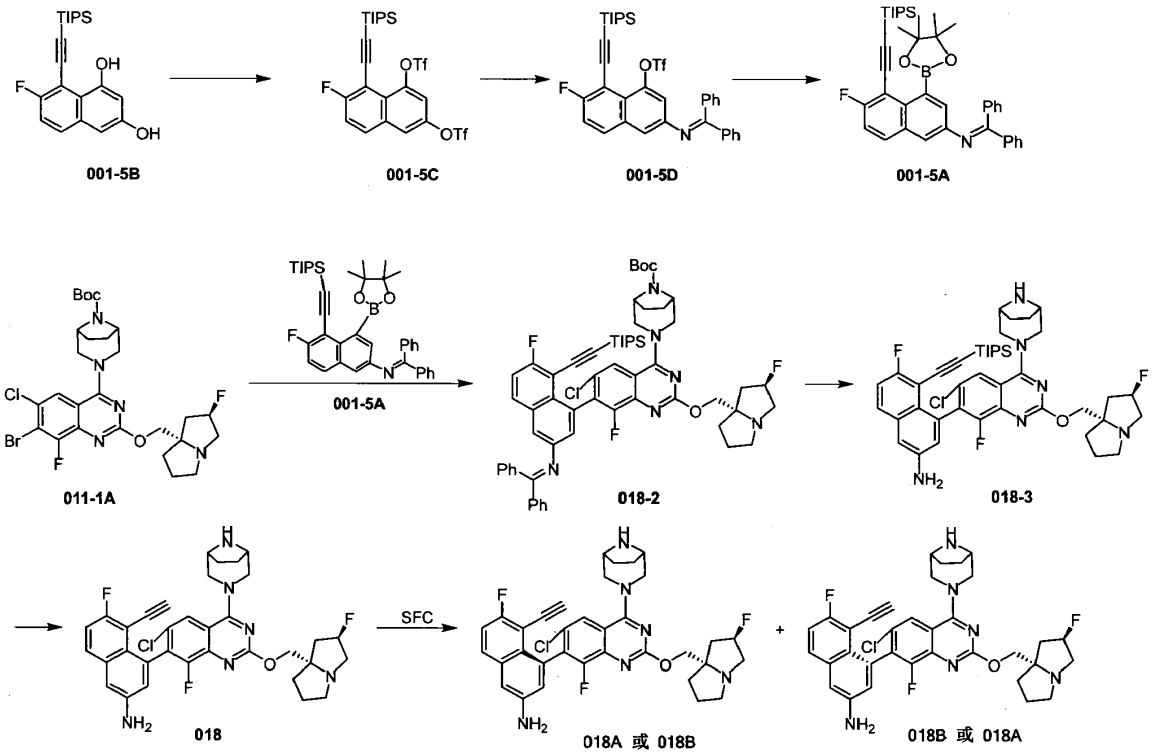
SFC 分析方法（柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (EtOH，含 0.1%异丙胺)；梯度：A:B=50:50，3 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；柱温：35°C；压力: 1800psi)，Rt=1.723 min，ee 值为 100%。LCMS *m/z* =627.2[M+H]$^+$。

化合物 **017B** 的分析和表征如下：

SFC 分析方法（柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A (超临界 $CO_2$) 和 B (EtOH，含 0.1%异丙胺)；梯度：A:B=50:50，3 min；流速: 3.4 mL/min；波长: 220nm；柱温：35°C；压力: 1800psi)，Rt=2.128 min，ee 值为 98.10%。LCMS *m/z* =627.2[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7.73 (dd, J=9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.78-6.51 (m, 1H), 6.33-6.25 (m, 2H), 4.43 (br t, J=14.2 Hz, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.98 (br dd, J=8.8, 2.0 Hz, 2H), 3.84 (br d, J=14.9 Hz, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.46 (br d, J=14.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.43 (br d, J=15.8 Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 3H).

**实施例 18**






步骤 **1**：化合物 **004-1B** 的合成

将化合物**001-1** (3.95 g, 11.96 mmol, 1 eq)和化合物**010-16A** (2.54 g, 11.96 mmol, 1 eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(100 mL) ，再加入二异丙基乙胺 (3.87 g, 29.91 mmol, 5.21 mL, 2.5 eq)，20℃反应16小时。加200mL水，用乙酸乙酯萃取3次，每次100mL，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋干溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶柱分离（石油醚:乙酸乙酯=20:1-10:1-5:1）得到化合物**004-1B**。 LCMS:(ESI)m/z: 506.8 $[M+H]^+$。

步骤 **2**：化合物 **011-1A** 的合成

将化合物 **004-1B**(1.5 g, 2.96 mmol, 1 eq)溶于四氢呋喃 (6 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中，氮气保护下依次加入 **001-4A** (707.64 mg, 4.44 mmol, 1.5 eq) ，碳酸铯 (2.90 g, 8.89 mmol, 3 eq) 和三乙烯二胺 (33.24 mg, 296.33 μmol, 32.59 μL, 0.1 eq) ，加完后 20℃反应 16 小时。在反应液中加入水，用乙酸乙酯（10 mL*3）萃取，用水洗涤，有机相浓缩旋干得到粗产品。粗产品经柱层析纯化（PE:EA=10：1）得到化合物 **011-1A**。LCMS:(ESI)m/z: 628.1 $[M+H]^+$。

步骤 **3**：化合物 **001-5C** 的合成

向预先干燥的反应瓶中加入化合物 **001-5B**（2 g, 5.58 mmol, 1 eq)，二氯甲烷 (40 mL)，N,N-二异丙基乙胺 (4.33 g, 33.47 mmol, 5.83 mL, 6 eq)，0℃加入三氟甲磺酸酐(6.30 g, 22.31 mmol, 3.68 mL, 4 eq)，0℃搅拌 1 hr，反应完后加水（5 mL），用二氯甲烷 (5 mL x 4) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水（5 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析分离纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1）得到化合物 **001-5C**。

步骤 **4**：化合物 **001-5D** 的合成

反应瓶中加入化合物 **001-5C** (3.2 g, 5.14 mmol, 1 eq) ，二苯亚胺 (1.86 g, 10.28 mmol, 1.72 mL, 2 eq) ，无水甲苯 (64 mL)，再加入碳酸铯(5.02 g,15.42 mmol, 3 eq)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (594.75 mg, 1.03 mmol, 0.2 eq)，氮气保护，加入三二亚苄基丙酮二钯(470.62 mg, 513.94 μmol, 0.1eq)，100℃搅拌 2 hr，反应结束后将反应液冷却至室温，减压浓缩，粗品经柱层析纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1）得到

化合物 **001-5D**。LCMS:(ESI)m/z = 654.2 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 7.83~7.78 (m, 5 H), 7.60~7.49(m, 9 H), 1.20~1.16(m, 21 H).

步骤 **5**：化合物 **001-5A** 的合成

将化合物 **001-5D**(2.4 g,3.67 mmol, 1 eq)，双联频哪醇硼酸酯(1.86 g, 7.34 mmol, 2 eq) ，乙酸钾 (1.08 g, 11.01 mmol, 3 eq) 溶于无水甲苯 (48 mL)，再加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (537.20 mg, 734.17 μmol, 0.2 eq)，氮气保护，130℃搅拌 12 小时，反应完后，减压浓缩，粗品经柱层析纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1）得到化合物 **001-5A**。LCMS:(ESI)m/z = 632.3$[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.80 - 7.87 (m, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 4 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 1.26 (s, 12 H), 1.07 - 1.15 (m, 21 H)。

步骤 **6**：化合物 **018-2** 的合成

将化合物 **011-1A** (0.15 g, 238.50 μmol, 1 *eq*) 和化合物 **001-5A**(225.99 mg, 357.75 μmol, 1.5 *eq*)和磷酸钾(151.88 mg, 715.50μmol, 3 *eq*)加入到甲苯(4 mL)和水(1 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[(二(1-金刚烷基)-n-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]氯化钯(II) (15.95 mg, 23.85 μmol, 0.1 *eq*)，氮气置换三次 100℃反应 1.5 小时，反应结束后降至室温并向反应液中加入 20 mL 的乙酸乙酯和 10 mL 水，静置分液，水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，硅胶柱层析分离纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:0~60:40，乙酸乙酯加入千分之五的三乙胺）得到化合物 **018-2**。LCMS:(ESI)m/z = 1053.6$[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7.83 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 5H),7.17-7.12 (m, 2H), 6.81 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.73 (br t, J=14.0 Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.30-4.22(m, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.37-3.16 (m, 4H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.34-1.82 (m, 9H), 1.52 (s, 9H), 0.95-0.81 (m, 18 H), 0.61 - 0.43 (m, 3 H).

步骤 **7**：化合物 **018-3** 的合成

将化合物 **018-2** (0.15 g,142.35 μmol, 1 *eq*)，加入氯化氢/甲醇 (4 M, 4 mL, 112.40 *eq*)，15℃反应 2 小时，反应结束后，将反应液减压浓缩至干，然后残渣中加入 4 mL 乙酸乙酯打浆纯化过夜，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到化合物 **018-3**。LCMS:(ESI)m/z =789.5$[M+H]^+$.

步骤 **8**：化合物 **018** 的合成

将化合物 **018-3**(0.1 g, 115.96 μmol, 1 eq)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中，加入碳酸钾(256.42 mg, 1.86 mmol, 16 eq)和氟化铯(2.84 mg, 347.88 μmol, 3 eq)，65℃搅拌 3 小时，反应结束后降至室温，然后过滤，10 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼，然后母液用饱和食盐水（20mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品经高效液相制备色谱分离、纯化，高效液相制备方法: 色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相: [水(盐酸)-乙腈];乙腈%: 1%-40%,8min，得到馏分滴加氨水调 pH~8，减压浓缩除去乙腈，然后用 20mL 乙酸乙酯萃取两次后，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到产品 **018**。然后 SFC 分离色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10μm);流动相:[0.1%氨水-异丙醇];异丙醇%: 60%-60%,16min，减压浓缩除去溶剂，得到化合物 **018A** 和化合物 **018B**。

化合物 **018A** 的分析和表征如下：

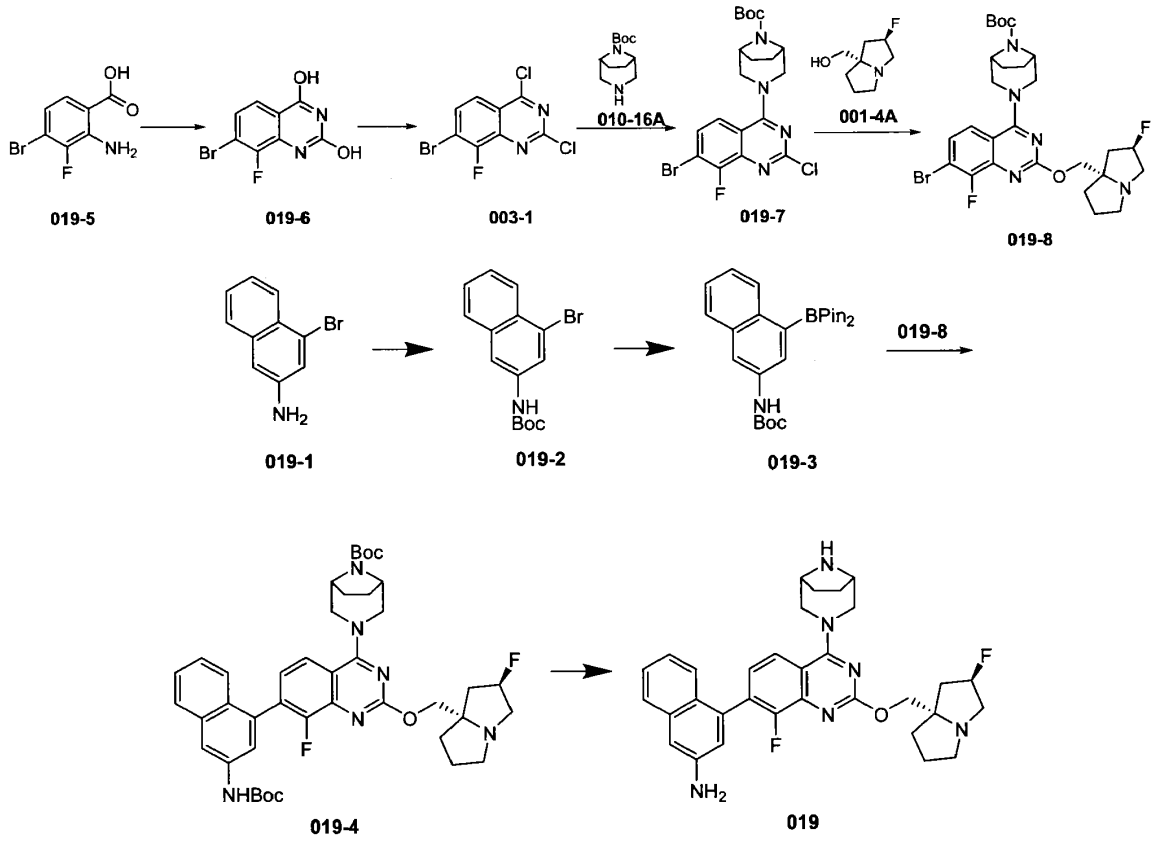
SFC 分析方法:柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A ($CO_2$) 和 B (IPA，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~50%，5 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；压力: 124.14 bar，Rt=1.13 min，手性异构体过量 100%。LCMS:(ESI)m/z =633.3$[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ ppm 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.24-5.42(m, 1H), 4.54 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 3H), 3.60 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.35-3.23 (m, 3H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.44-2.13 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H),

1.94-1.81 (m, 5 H).

化合物 **018B** 的分析和表征如下：

SFC 分析方法:柱子：Chiralpak IC-3，3 μm，50×4.6mm I.D；流动相：A ($CO_2$) 和 B (IPA，含 0.1%异丙胺)；梯度：B%=5~50%，5 min；流速: 4.0 mL/min；波长: 220nm；压力: 124.14 bar，Rt=2.20 min，手性异构体过量 97.76%。LCMS:(ESI)m/z=633.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.39-5.25 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.26 (dd,J=23.2 Hz,10.4 Hz, 2H), 3.70-3.59 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 4H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.40-2.13 (m, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 2 H), 1.92-1.82 (m, 5 H).

**实施例 19**




步骤 **1**：化合物 **019-6** 合成

将化合物 **019-5** (4 g, 17.09 mmol, 1 *eq*) 和尿素 (10.27 g, 170.92 mmol, 9.17 mL, 10 *eq*)加入到烧瓶中，200℃反应 1.5 小时，反应完后，降温至室温，反应固体利用 30 mL 乙酸乙酯打浆 1 小时过滤后，将滤饼浓缩旋干，然后用 30 mL 的水打浆 1 小时，过滤，将滤饼旋干得到化合物 **019-6**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 11.45 - 11.06 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H)。

步骤 **2**：化合物 **003-1** 合成

将化合物 **019-6**(2.5 g, 9.65 mmol, 1 *eq*)加入到三氯氧磷 (20 mL)中，加入二异丙基乙二胺 (3.74 g, 28.95 mmol, 5.04 mL, 3 *eq*)，100℃反应 3 小时，反应完后，将反应液直接浓缩，浓缩后的产品缓慢加入到 20 mL 的冰水中，利用 10 mL*2 的乙酸乙酯萃取，合并有机相，20 mL 的饱和氯化铵和饱和食盐水分别洗涤后，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到化合物 **003-1**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$) δ = 8.81 - 8.59 (m, 2H)；LCMS:(ESI)m/z: 296.8 [M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **019-7** 合成

将化合物 **003-1** (1.5 g, 5.07 mmol, 1 *eq*)加入到无水二氯甲烷 (20 mL)中，加入三乙胺 (1.54 g, 15.21 mmol, 2.12 mL, 3 *eq*)和化合物 **010-16A** (1.29 g, 6.08 mmol, 1.2 *eq*)，20℃反应 2 小时，反应完后，粗品利用过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-1:1），得到化合物 **019-7**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$) δ = 7.83 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 1.2Hz, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)；LCMS:(ESI)m/z: 473.0$[M+H]^+$。

步骤 **4**：化合物 **019-8** 合成

将化合物 **019-7**(0.7 g, 1.48 mmol, 1 eq)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL)和无水四氢呋喃 (7 mL)中，加入化合物 **001-4A**(354.34 mg, 2.23 mmol, 1.5 eq)，碳酸铯 (1.45 g, 4.45 mmol, 3 eq)，三乙烯二胺 (16.64 mg, 148.38 μmol, 16.32 μL, 0.1 eq)，20℃反应 20 小时，反应完后，向反应液中加入 20 mL 的水，利用 10 mL*2 的乙酸乙酯萃取，合并有机相，利用 20 mL 的饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩，粗品利用过柱纯化（二氯甲烷：甲醇=100：0-10:1），得到化合物 **019-8**。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.40 - 5.13 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 4H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.69 - 3.42 (m, 2H), 3.33 - 3.10 (m, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 5H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)；LCMS:(ESI)m/z: 594.1$[M+H]^+$。

步骤 **5**：化合物 **019-2** 合成

向化合物 **019-1** (0.27 g, 1.22 mmol, 1 eq) 中加入 THF (10 mL) 溶解，缓慢加入二碳酸二叔丁酯 (318.41 mg, 1.46 mmol, 335.16 μL, 1.2 eq)，80℃反应 12hr，反应完后直接旋干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1 -5:1）得到化合物 **019-2**。

步骤 **6**：化合物 **019-3** 合成

将化合物 **019-2** (0.35 g, 1.09 mmol, 1 eq) ，联硼酸频那醇酯(413.78 mg, 1.63 mmol, 1.5 eq)，1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (79.48 mg, 108.63 μmol, 0.1 eq) ，乙酸钾 (159.92 mg, 1.63 mmol, 1.5 eq) 溶于 1,4-二氧六环(10 mL) ，氮气保护，80℃反应 16 小时，反应完后直接旋干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=50:1 -20:1）得到化合物 **019-3**。

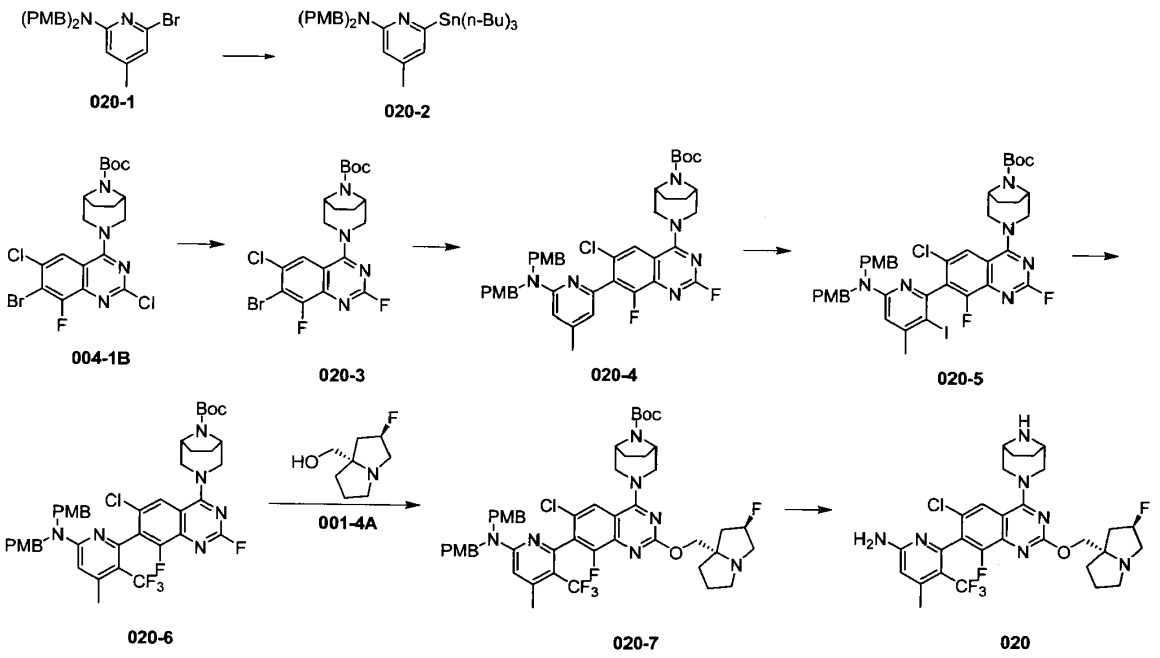
步骤 **7**：化合物 **019-4** 合成

将化合物 **019-3**(100 mg, 270.81 μmol, 1 eq)，1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (19.82 mg, 27.08 μmol, 0.1 eq) ，碳酸钾(74.86 mg, 541.62 μmol, 2 eq)，化合物 **019-8**(160.99 mg, 270.81 μmol, 1 eq)溶于 1,4-二氧六环(2.5 mL)和水(0.5 mL)，氮气保护，95℃反应 16hr，反应完后直接旋干，粗品进行硅胶柱纯化，（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=50:1 -20:1）得到化合物 **019-4**。

步骤 **8**：化合物 **019** 合成

将化合物 **019-4**(49.93 mg, 65.97 μmol, 1 eq)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)，加入盐酸(48.11 mg, 1.32 mmol, 47.17 μL, 20 eq)，25℃反应 4hr，反应完后直接旋干，得到化合物 **019** 的盐酸盐，LCMS:(ESI)m/z =557.3$[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ = 8.11 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 5H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 4.43 - 3.71 (m, 7H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.78 - 2.50 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 1.96 (m, 7H)。

**实施例 20**




步骤 **1**：化合物 **020-2** 合成

氮气保护下，将化合物 **020-1** (5 g, 11.70 mmol, 1 eq)，六正丁基锡(20.36 g, 35.10 mmol, 17.55 mL, 3 eq)，三(二亚苄基茚丙酮)二钯 (1.07 g, 1.17 mmol, 0.1 eq)，三环己基膦(656.23 mg, 2.34 mmol, 758.64 μL, 0.2 eq)，氯化锂(2.48 g, 58.50 mmol, 1.20 mL, 5 eq)，1,4-二氧六环(50 mL)，在 110℃下搅拌 2 小时，反应结束后旋干，粗品进行硅胶柱纯化，（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1）得到化合物 **020-2**。LCMS:(ESI)m/z =639.3[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **020-3** 合成

将化合物 **004-1B** (2.5 g, 4.94 mmol, 1 eq)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(30 mL) ，再加入氟化钾(5.74 g, 98.78 mmol, 2.31 mL, 20 eq)，120℃反应 18 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，粗品进行硅胶柱纯化，(梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1)得到化合物 **020-3**。LCMS:(ESI)m/z =489.1[M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **020-4** 合成

将化合物 **020-3** (384.12 mg, 784.34 μmol, 1 eq)，化合物 **020-2** (0.5 g, 784.34 μmol, 1 eq)，四(三苯基膦)钯(90.63 mg, 78.43 μmol, 0.1 eq) ，碘化亚铜(22.41 mg, 117.65 μmol, 0.15 eq)和氯化锂 (39.90 mg, 941.20 μmol, 19.28 μL, 1.2 eq)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)，120℃反应 18 小时，反应结束后直接旋干，粗品进行硅胶柱纯化，（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -2:1）得到化合物 **020-4**，LCMS:(ESI)m/z =757.3[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **020-5** 合成

将化合物 **020-4** (0.1 g, 132.05 μmol, 1 eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL) ，再加入 N-碘代丁二酰亚胺(44.57 mg, 198.08 μmol, 1.5 eq)，25℃反应 1 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -5:1）得到化合物 **020-5**。LCMS:(ESI)m/z =883.2[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **020-6** 合成

将化合物 **020-5** (0.1 g, 113.23 μmol, 1 eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，再加入碘化亚铜(64.69 mg, 339.69 μmol, 3 eq)，六甲磷酰三胺(202.91 mg, 1.13 mmol, 198.93 μL, 10 eq)，氮气保护，再加入氟磺酰基二氟乙酸甲酯(217.53 mg, 1.13 mmol, 144.06 μL, 10 eq)，90℃反应 2 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，粗品进行硅胶柱纯化，（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -5:1）得到化合物 **020-6**。

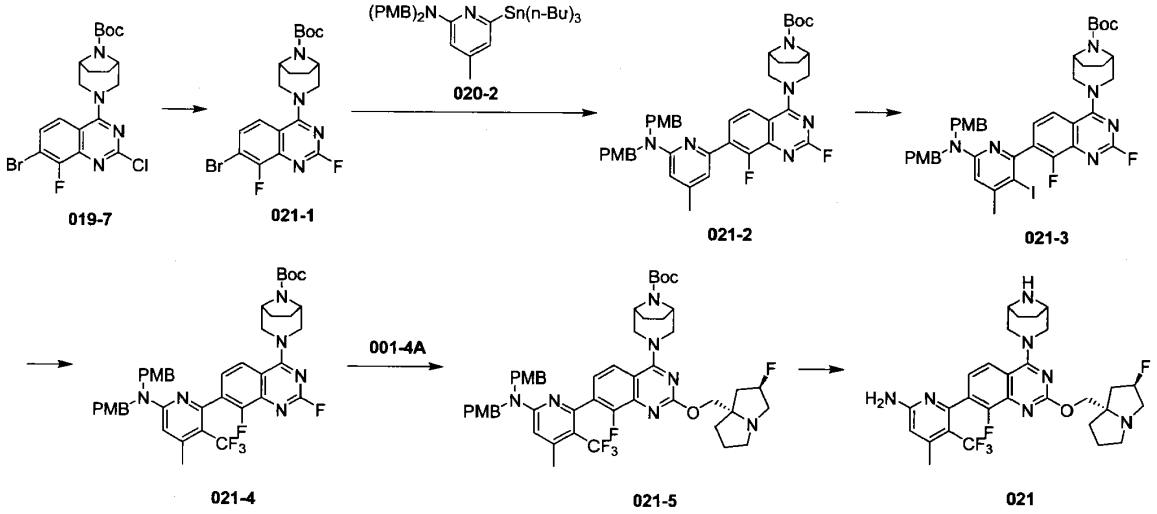
步骤 **6**：化合物 **020-7** 合成

将 **001-4A** (28.94 mg, 181.76 μmol, 3 eq) 溶于 THF (2 mL)，在 0℃下加入氢化钠 (14.54 mg, 363.52 μmol, 60% 含量, 6 eq)，加完后升温至 25℃，搅拌 1 小时，再加入 **020-6**(0.05 g, 60.59 μmol, 1 eq) 搅拌 1 小时，反应完后加入甲醇(0.5mL)淬灭反应，溶剂浓缩干，粗品进行硅胶柱纯化，（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=50:1 -20:1）得到化合物 **020-7**。

步骤 **7**：化合物 **020** 的合成

将化合物 **020-7** (0.05 g, 51.84 μmol, 1 eq)溶于三氟乙酸 (2 mL)，50℃下搅拌 5 小时，旋干，制备 HPLC 分离色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm;流动性: [水(0.1%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 7%-37%,8min，得到化合物 **020** 的三氟乙酸盐，LCMS:(ESI)m/z =624.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ ppm 2.01 - 2.27 (m, 5 H) 2.30 - 2.41 (m, 2 H) 2.45 (br d, J=8.78 Hz, 1 H) 2.52 (br s, 3H) 2.55 - 2.85 (m, 2 H) 3.41 - 3.58 (m, 1 H) 3.80 - 4.12 (m, 5 H) 4.26 (br s, 2 H) 4.60 - 4.80 (m, 4 H) 5.53 (br s, 1 H) 5.67 (br d, J=3.51 Hz, 1 H) 6.64 - 6.89 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H)。

**实施例 21**




步骤 **1**：化合物 **021-1** 合成

将化合物 **019-7**(2 g, 4.24 mmol, 1 eq)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(30 mL)，再加入氟化钾(1.23 g, 21.20 mmol, 496.58 μL, 5 eq)，120℃反应 24 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1）得到化合物 **021-1**，LCMS:(ESI)m/z =455.0[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **021-2** 合成

将化合物 **021-1** (220 mg, 483.20 μmol, 1 eq)，化合物 **020-2**(308.03 mg, 483.20 μmol, 1 eq)，四(三苯基膦)钯(55.84 mg, 48.32 μmol, 0.1 eq)，碘化亚铜(13.80 mg, 72.48 μmol, 0.15 eq)和氯化锂 (20.48 mg, 483.20 μmol,

9.90 μL, 1 eq)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)，120℃反应 18 小时，反应结束后直接旋干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -2:1）得到化合物 **021-2**，LCMS:(ESI)m/z =723.3$[M+H]^+$。

步骤 **3**：化合物 **021-3** 合成

将化合物 **021-2** (200 mg, 276.69 μmol, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，再加入 N-碘代丁二酰亚胺(186.75 mg, 830.08 μmol, 3 eq)，25℃反应 5 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -5:1）得到化合物 **021-3**。LCMS:(ESI)m/z =849.2$[M+H]^+$。

步骤 **4**：化合物 **021-4** 合成

将化合物 **021-3** (120 mg, 141.39 μmol, 1 eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，再加入碘化亚铜(53.86 mg, 282.78 μmol, 2 eq)，六甲磷酰三胺(126.69 mg, 706.95 μmol, 124.20 μL, 5 eq)，氮气保护，再加入氟磺酰基二氟乙酸甲酯(135.81 mg, 706.95 μmol, 89.94 μL, 5 eq)，80℃反应 18 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化，（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -5:1）得到化合物 **021-4**。LCMS:(ESI)m/z =791.3$[M+H]^+$ 。

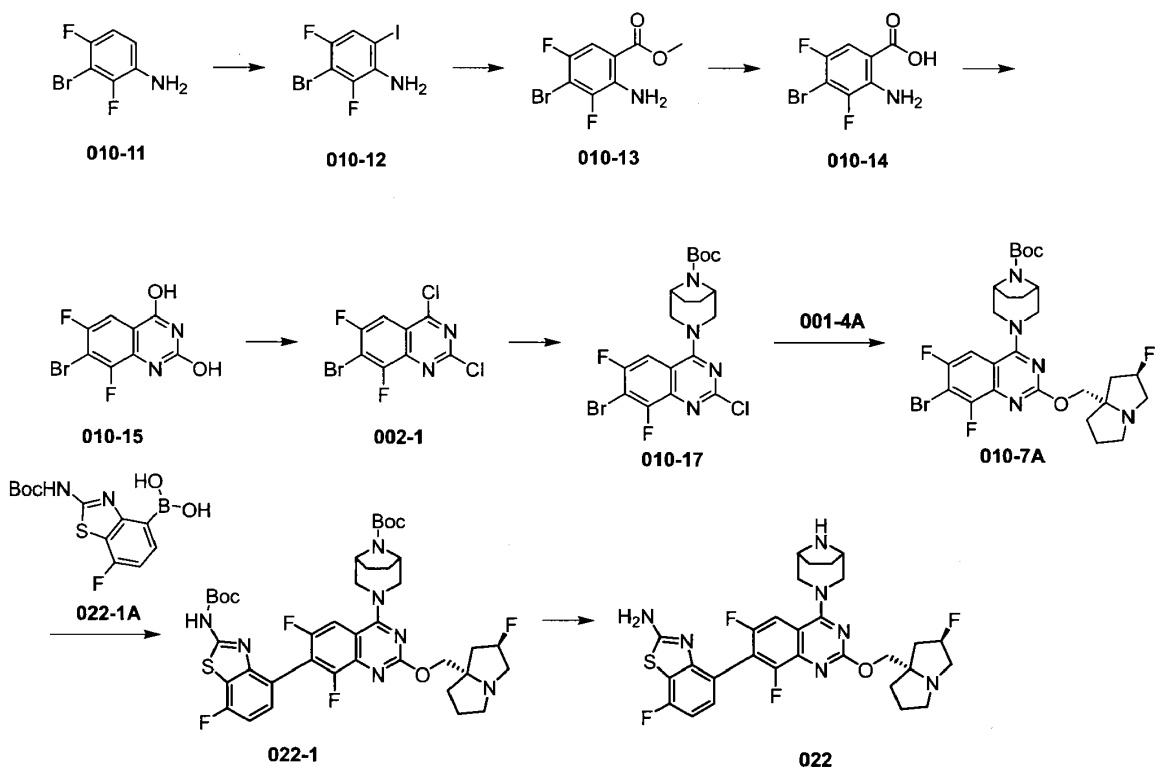
步骤 **5**：化合物 **021-5** 合成

将化合物 **021-4** (200 mg, 252.90 μmol, 1 eq)溶于四氢呋喃(2 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，再加入碳酸铯(164.80 mg, 505.80 μmol, 2 eq) 和三乙烯二胺(14.18 mg, 126.45 μmol, 13.91 μL, 0.5 eq) ，最后加入 **001-4A** (80.52 mg, 505.80 μmol, 2 eq)，25℃反应 28hr，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=50:1 -20:1）得到化合物 **021-5**。LCMS:(ESI)m/z =930.7$[M+H]^+$。

步骤 **6**：化合物 **021** 合成

将化合物 **021-5**(100 mg, 107.53 μmol, 1 eq)溶于三氟乙酸(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 125.61 eq)中，加毕 55℃反应 4hr，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%:5%-35%,10min），得到化合物 **021** 的盐酸盐。LCMS:(ESI)m/z =590.5$[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ = 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.69 - 5.56 (m, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 4H), 4.31 (br s, 2H), 4.16 - 3.84 (m, 5H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.86 - 2.56 (m, 5H), 2.51 (br s, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 5H)。

**实施例 22**




步骤 **1**：化合物 **010-12** 的合成

将化合物 **010-11** (30 g, 144.23 mmol, 1 eq)和硫酸银(44.97 g, 144.23 mmol, 24.44 mL, 1 *eq*) 溶于乙醇(300 mL) 中，再加入碘 (40.27 g, 158.65 mmol, 31.96 mL, 1.1 *eq*)，25℃搅拌 2 小时，反应完后将反应液过滤，滤液蒸干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -20:1）得到化合物 **010-12**。 $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 5.08 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.70 - 0.58 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.05 - -0.05 (m, 2H)。

步骤 **2**：化合物 **010-13** 的合成

在一氧化碳环境，压力为 50Psi，温度是 30℃下，将化合物 **010-12** (22 g, 65.89 mmol, 1 eq)和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (5.38 g, 6.59 mmol, 0.1 *eq*) 溶于甲醇(100 mL) 中，搅拌 5 分钟，然后加入三乙胺(46.67 g, 461.22 mmol, 64.20 mL, 7 *eq*)，继续搅拌 24 小时，反应结束后，过滤，将滤液蒸干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -5:1）得到化合物 **010-13**。LCMS:(ESI)m/z =265.8 $[M+H]^+$。

步骤 **3**：化合物 **010-14** 的合成

将化合物 **010-13**(15 g, 56.38 mmol, 1 eq) 溶解于甲醇(50 mL)，加入氢氧化钠(9.02 g, 225.53 mmol, 4 eq) 的水(50 mL) 溶液，25℃搅拌 2 小时，反应结束后将反应液浓缩，使用 2 mol/L 的盐酸调节 pH＝5，有白色固体析出，抽滤得到化合物 **010-14**。LCMS:(ESI)m/z =251.8 $[M+H]^+$。

步骤 **4**：化合物 **010-15** 的合成

将化合物 **010-14** (12 g, 47.62 mmol, 1 *eq*) 和尿素 (85.79 g, 1.43 mol, 76.60 mL, 30 *eq*)加入反应瓶中，200℃反应 4 小时，将反应液冷却至室温，使用 200 mL 的水打浆，抽滤得到化合物 **010-15**。LCMS:(ESI)m/z =276.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 **5**：化合物 **002-1** 的合成

在0℃下将N,N-二异丙基乙胺(11.66 g, 90.25 mmol, 15.72 mL, 5 eq)滴加到三氯氧磷 (82.50 g, 538.05 mmol, 50 mL, 29.81 eq)，然后分批加入化合物 **010-15** (5 g, 18.05 mmol, 1 eq)，加完后在 80℃回流 20 小时，将三氯氧磷蒸出，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1）得到化合物 **002-1**。LCMS:(ESI)m/z =312.9 $[M+H]^+$。

步骤 **6**：化合物 **010-17** 的合成

将化合物 **010-16A** (1.2 g, 3.82 mmol, 1 *eq*) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入化合物 **002-1** (811.51 mg, 3.82 mmol, 1 *eq*)和 N,N-二异丙基乙胺(1.48 g, 11.47 mmol, 2.00 mL, 3 *eq*)，25℃搅拌反应 2 小时，将反应液倒入 50mL 的水中，析出固体，用水（3*20mL）洗涤固体，得到化合物 **010-17**。LCMS:(ESI)m/z =489.0$[M+H]^+$。

步骤 **7**：化合物 **010-7A** 的合成

将化合物 **010-17**(1.6 g, 3.27 mmol, 1 eq) 溶解 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 和 THF (10 mL) 中，然后加入碳酸铯(3.19g,9.80mmol,3 eq)，化合物 **001-4A**(780.17 mg, 4.90 mmol, 1.5 eq)，三乙烯二胺 (36.65 mg, 326.70 μmol, 35.93 μL, 0.1 eq)，25℃搅拌反应 18 小时，反应完后用 40mL 乙酸乙酯萃取，水洗，饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1）得到化合物 **010-7A**。LCMS:(ESI)m/z =612.2 $[M+H]^+$。

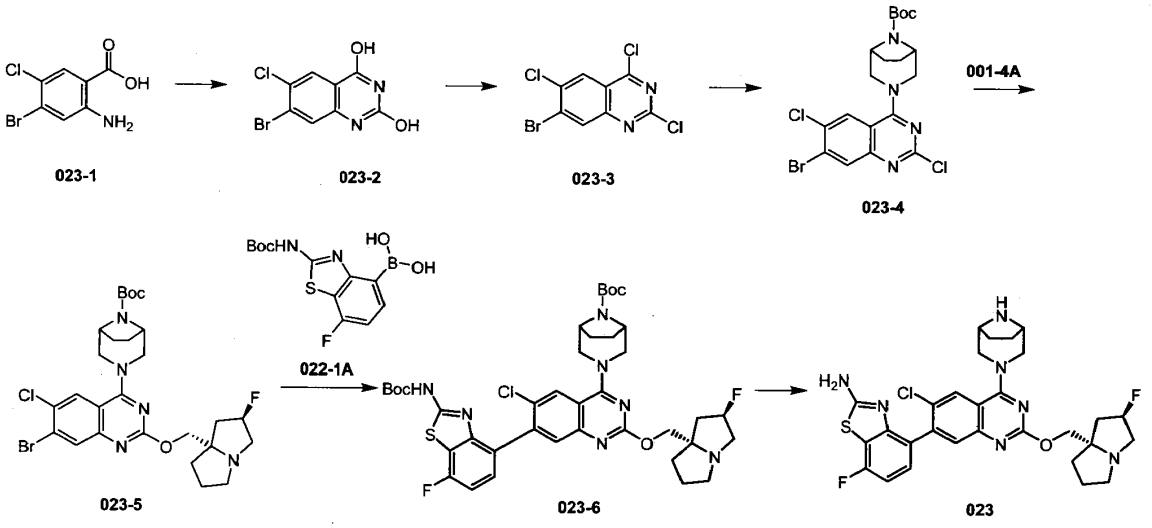
步骤 **8**：化合物 **022-1** 的合成

将化合物 **010-7A**(0.2 g, 408.38 μmol, 1 *eq*) 和化合物 **022-1A**（127.47 mg, 408.38 μmol, 1 *eq*) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL)和水(2 mL)中，加入 1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(26.62 mg, 40.84 μmol, 0.1 *eq*)，磷酸钾(130.03 mg, 612.57 μmol, 1.5 *eq*)，在氮气保护下，90℃反应 18 小时，反应结束后将反应液旋干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1）得到化合物 **022-1**。LCMS:(ESI)m/z =800.3 $[M+H]^+$。

步骤 **9**：化合物 **022** 的合成

将化合物 **022-1** (25 mg, 31.25 μmol, 1 *eq*) 溶于乙腈 (1 mL) 和盐酸/1,4-二氧六环(1 mL)，25℃反应 12 小时，反应结束后旋干溶剂，制备分离：色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm;流动相: [水(0.2%甲酸)-乙腈];乙腈%: 1%-30%,10min，得到化合物 **022** 的甲酸盐。LCMS:(ESI)m/z = 600.1 $[M+H]^+$。

**实施例 23**



步骤 **1**：化合物 **023-2** 的合成

将化合物 **023-1** (15 g, 59.89 mmol, 1 *eq*) 加入反应瓶中，然后加入尿素 (60 g, 999.08 mmol, 53.57 mL, 16.68 *eq*)，加热至 200℃回流 4 小时，冷却至室温，用热水打浆，得到化合物 **023-2**。LCMS:(ESI)m/z =274.9[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **023-3** 的合成

0℃下将 N,N-二异丙基乙胺(11.73 g, 90.75 mmol, 15.81 mL, 5 eq) 加入到三氯氧磷(82.50 g, 538.05 mmol, 50 mL, 29.64 eq) 中，加完后分批加入 **023-2**(5 g, 18.15 mmol, 1 eq)，然后 100℃反应，反应结束后将反应液蒸干，除去三氯化磷，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=20:1 -10:1）分离得到化合物 **023-3**。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H)。

步骤 **3**：化合物 **023-4** 的合成

将 **023-3**(3 g, 9.60 mmol, 1 *eq*)和 **010-16A** (2.04 g, 9.60 mmol, 1 *eq*) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，加入 N,N-二异丙基乙胺(3.72 g, 28.81 mmol, 5.02 mL, 3 *eq*)，25℃搅拌 4 小时，将反应液倒入 200 mL 的水中，过滤得到固体，将固体使用 20mL 的水洗涤 3 次，得到化合物 **023-4**。LCMS:(ESI)m/z =487.0 [M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **023-5** 合成

将 **023-4**(1.5 g, 3.07 mmol, 1 *eq*) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)和 THF (10 mL) 中，然后加入碳酸铯 (3.00 g, 9.22 mmol, 3 *eq*)，**001-4A** (733.71 mg, 4.61 mmol, 1.5 *eq*)，三乙烯二胺(34.46 mg, 307.25 μmol, 33.79 μL, 0.1 *eq*)，25℃搅拌反应 18 小时，反应完后用 50mL 的乙酸乙酯萃取，水洗三次，饱和食盐水洗涤，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -20:1）得到化合物 **023-5**。LCMS:(ESI)m/z =610.2 [M+H]$^+$。

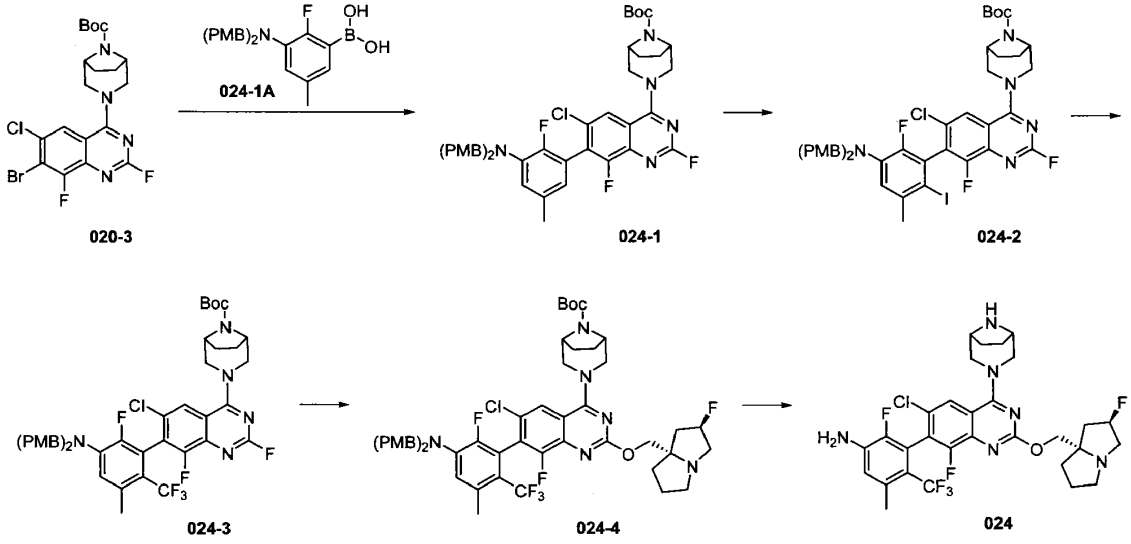
步骤 **5**：化合物 **023-6** 的合成

将 **023-5** (0.4 g, 654.72 μmol, 1 *eq*) 和 **022-1A** (204.36 mg, 654.72 μmol, 1 eq) 溶解于 1,4-二氧六环(6 mL) 和水(6 mL) 中，加入 1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(42.67 mg, 65.47 μmol, 0.1 *eq*)，磷酸钾(208.47 mg, 982.09 μmol, 1.5 *eq*)，在氮气保护下，90℃反应 18 小时，反应结束后将反应液旋干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：二氯甲烷:甲醇=100:1 -20:1）得到化合物 **023-6**。LCMS:(ESI)m/z =798.3 [M+H]$^+$。

步骤 **6**：化合物 **023** 的合成

将 **023-6** (0.1 g, 125.26 μmol, 1 *eq*) 溶解在乙腈(2 mL)中，加入氯化氢/1,4-二氧六环(2 mL)，25℃反应 15 小时，反应结束后将反应液蒸干，制备 HPLC 分离：色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm;流动相: [水(0.2%甲酸)-乙腈];乙腈%: 7%-37%,10min 得到化合物 **023** 的甲酸盐。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.67 - 1.95 (m, 8 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.10 - 2.19 (m, 1 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.99 - 3.15 (m, 3 H) 3.63 (br d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.87 (br s, 2 H) 3.96 - 4.12 (m, 2 H) 4.32 (br d, J=12.80 Hz, 2 H) 5.17 - 5.38 (m, 1 H) 7.03 (t, J=8.78 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.87 (s, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)。

**实施例 24**




步骤 **1**：化合物 **024-1** 的合成

将 **020-3**(1.8 g, 3.68 mmol, 1 *eq*)，**024-1A**(1.50 g, 3.68 mmol, 1 *eq*) 溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(2 mL) 中，加入 1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(479.09 mg, 735.08 μmol, 0.2 *eq*)和磷酸钾(1.17 g, 5.51 mmol, 1.5 *eq*)，氮气保护，90℃反应 18 小时，反应完后使用 30mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：二氯甲烷:甲醇=100:1 -20:1）得到化合物 **024-1**。LCMS:(ESI)m/z =774.3[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **024-2** 的合成

将 **024-1**(1.3 g, 1.68 mmol, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中，加入 N-碘代丁二酰亚胺(1.13 g, 5.04 mmol, 3 eq)，25℃反应 2 小时，反应完后 30mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -10:1）得到化合物 **024-2**。LCMS:(ESI)m/z =900.2[M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **024-3** 的合成

将 **024-2**(100 mg, 111.09 μmol, 1 *eq*) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 中，再加入氟磺酰基二氟乙酸甲酯(3.02 g, 15.72 mmol, 2 mL, 141.50 *eq*)，碘化亚铜(105.79 mg, 555.45 μmol, 5 *eq*)，氮气保护下，加入六甲磷酰三胺(99.54 mg, 555.45 μmol, 97.59 μL, 5 *eq*)，80℃回流 18 小时，反应结束后用 20 mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -10:1）得到化合 **024-3** 。LCMS:(ESI)m/z = 842.3[M+H]$^+$ 。

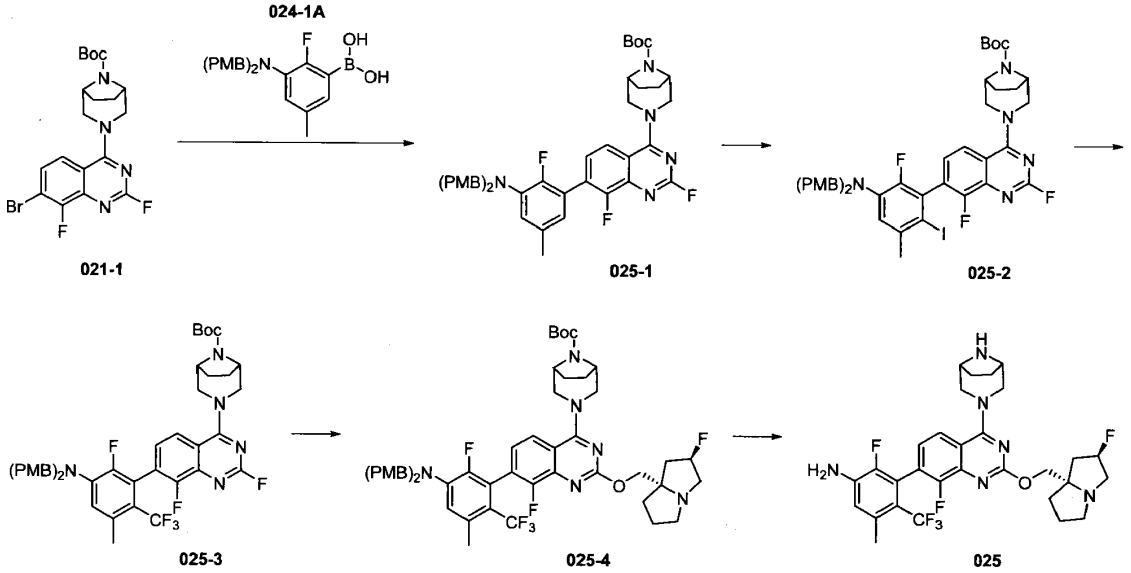
步骤 **4**：化合物 **024-4** 的合成

将 **024-3**(70 mg, 83.11 μmol, 1 *eq*) 溶于四氢呋喃(1 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)，然后加入碳酸铯(27.08 mg, 83.11 μmol, 1 *eq*)，**001-4A** (15.88 mg, 99.73 μmol, 1.2 *eq*) ，三乙烯二胺 (932.23 μg, 8.31 μmol, 9.14e-1 μL, 0.1 *eq*)，25℃反应 18 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：二氯甲烷:甲醇=100:1 -20:1）得到化合物 **024-4**。LCMS:(ESI)m/z = 981.4[M+H]$^+$ 。

步骤 **5**：化合物 **024** 的合成

将 **024-4**(50 mg, 50.94 μmol, 1 eq) 溶于三氟乙酸(5.81 mg, 50.94 μmol, 3.77 μL, 1 eq) 中，25℃搅拌 2 小时，反应完后旋然溶剂，制备分离：色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm;流动相: [水(0.2%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%,10min，得到化合物 **024** 的甲酸盐。LCMS:(ESI)m/z =641.2[M+H]$^+$ 。

**实施例 25**




步骤 **1**：化合物 **025-1** 的合成

将 **021-1**(1.1 g, 2.42 mmol, 1 eq)，**024-1A**(988.77 mg, 2.42 mmol, 1 eq) 溶于 1,4-二氧六环(2 mL) 和水(2 mL) 中，加入 1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(314.93 mg, 483.20 μmol, 0.2 eq) 和磷酸钾(769.27 mg, 3.62 mmol, 1.5 eq)，氮气保护，90℃反应 18 小时，反应完后使用 30mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚/乙酸乙酯=10:1 -5:1）得到化合物 **025-1**。LCMS:(ESI)m/z = 740.3 $[M+H]^+$

步骤 **2**：化合物 **025-2** 的合成

将 **025-1** (1.1 g, 1.49 mmol, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 N-碘代丁二酰亚胺(501.77 mg, 2.23 mmol, 1.5 eq)，25℃反应 2 小时，反应完后 30mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1 -5:1）得到化合物 **025-2**。LCMS:(ESI)m/z = 866.2 $[M+H]^+$。

步骤 **3**：化合物 **025-3** 合成

将 **025-2** (1.1 g, 1.27 mmol, 1 *eq*) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入氟磺酰基二氟乙酸甲酯(1.22 g, 6.35 mmol, 808.29 μL, 5 *eq*)，六甲磷酰三胺(1.14 g, 6.35 mmol, 1.12 mL, 5 *eq*)，碘化亚铜(483.98 mg, 2.54 mmol, 2 *eq*)，氮气保护，80℃回流 18 小时，反应结束后用 20mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1 -5:1）得到化合物 **025-3**。LCMS:(ESI)m/z =866.2 $[M+H]^+$。

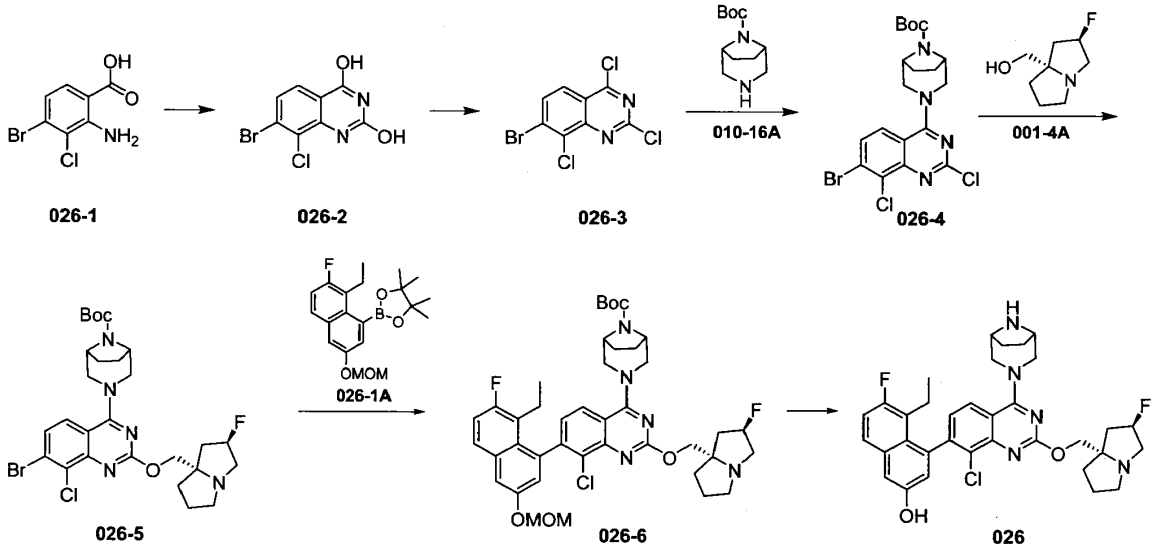
步骤 **4**：化合物 **025-4** 的合成

将 **025-3** (118.24 mg, 742.74 μmol, 1 *eq*) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入碳酸铯(242.00 mg, 742.74 μmol, 1 *eq*)，三乙烯二胺(8.33 mg, 74.27 μmol, 8.17 μL, 0.1 *eq*)，**001-4A** (0.6 g, 742.74 μmol, 1 *eq*)，25℃反应 18 小时，反应完后加水，100mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：二氯甲烷:甲醇=100:1 -20:1）得到化合物 **025-4**。LCMS:(ESI)m/z = 947.4 $[M+H]^+$。

步骤 **5**：化合物 **025** 的合成

将 **025-4**(60 mg, 63.36 μmol, 1 *eq*) 溶于三氟乙酸(7.22 mg, 63.36 μmol, 4.69 μL, 1 *eq*)中，25℃搅拌 1 小时，反应完后旋干溶剂，制备分离：色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm;流动相: [水(0.2%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%,10min 得到化合物 **025** 的甲酸盐。LCMS:(ESI)m/z = 607.2[M+H]$^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1.68 - 1.80 (m, 6 H) 2.00 - 2.17 (m, 3 H) 2.36 (br s, 3 H) 2.83 (br d, J=5.25 Hz, 2 H) 2.95 - 3.14 (m, 3 H) 3.66 (br s, 2 H) 3.98 - 4.12 (m, 2 H) 4.27 (br d, J=11.76 Hz, 2 H) 5.18 - 5.39 (m, 1 H) 6.00 (br s, 2 H) 6.80 (br d, J=8.75 Hz, 1 H) 7.10 (br t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.80 (br d, J=8.76 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)。

**实施例 26**




步骤 **1**：化合物 **026-2** 的合成

将 **026-1** (4.8 g, 19.16 mmol, 1 *eq*)和尿素(69.06 g, 1.15 mol, 61.66 mL, 60 *eq*)加入到反应瓶中，200℃搅拌反应 2 小时，反应完后降至室温，加入 200 mL 的水，抽滤得到化合物 **026-2**。LCMS:(ESI)m/z = 274.9 [M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **026-3** 的合成

在 0℃下将 N,N-二异丙基乙胺(11.13 g, 86.12 mmol, 15.00 mL, 11.86 *eq*)滴加到三氯氧磷(50 mL)，分批加入 **026-2** (2 g, 7.26 mmol, 1 *eq*)，80℃回流 20 小时，反应结束后将反应液蒸干，除去三氯化磷，粗品进行硅胶柱纯化(梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=10:1 -3:1)分离得到化合物 **026-3**。LCMS:(ESI)m/z = 310.8 [M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **026-4** 的合成

将 **026-3** (1 g, 3.20 mmol, 1 *eq*) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 **010-16A** (679.59 mg, 3.20 mmol, 1 *eq*) 和 N,N-二异丙基乙胺(1.24 g, 9.60 mmol, 1.67 mL, 3 *eq*) ，25℃搅拌反应 2 小时，反应结束后将反应液倒入 200 mL 的水中，析出固体，使用 60mL 的水洗涤固体得到化合物 **026-4**。LCMS:(ESI)m/z = 487.0 [M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **026-5** 合成

将 **026-4** (1.3 g, 2.66 mmol, 1 *eq*) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)和四氢呋喃(10 mL) 中，然后加入碳酸铯(867.60 mg, 2.66 mmol, 1 *eq*)，**001-4A** (635.88 mg, 3.99 mmol, 1.5 *eq*)，三乙烯二胺 (29.87 mg, 266.28 μmol, 29.28 μL, 0.1 *eq*)，25℃搅拌反应 18 小时，反应完后用 50mL 的乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -20:1）得到化合物 **026-5**。LCMS:(ESI)m/z = 610.2 [M+H]$^+$。

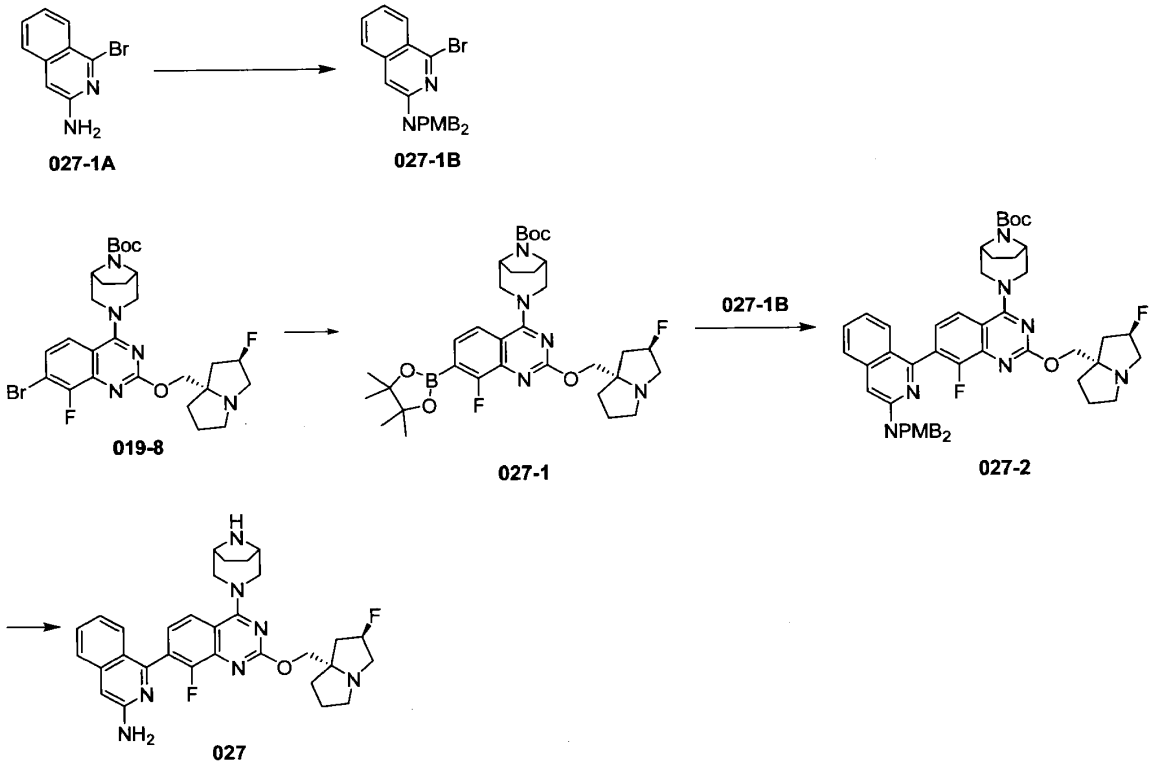
步骤 **5**：化合物 **026-6** 的合成

将 **026-5** (0.2 g, 327.36 μmol, 1 *eq*) 和化合物 **026-1A** (91.03 mg, 327.36 μmol, 1 *eq*) 溶于 1,4-二氧六环(1 mL)和水(0.2 mL)中，加[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(21.34 mg, 32.74 μmol, 0.1 *eq*)，磷酸钾(104.23 mg, 491.04 μmol, 1.5 *eq*)， 氮气保护，90℃反应 18 小时，反应完后，将反应液蒸干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -20:1）得到化合物 **026-6**。LCMS:(ESI)m/z =764.3 $[M+H]^+$。

步骤 **6**：化合物 **026** 的合成

将 **026-6** (100 mg, 130.84 μmol, 1 *eq*) 溶于盐酸/1,4-二氧六环(2 mL) 中，加入乙腈(2 mL) ，25℃搅拌反应 15 小时，将反应液旋干，制备 HPLC 分离：色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm;流动相: [水(0.2%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 1%-30%,10min，得到化合物 **026** 的甲酸盐。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.71 (br s, 3 H) 1.69 - 1.91 (m, 8 H) 2.04 (br d, J=18.89 Hz, 2 H) 2.23 (br s, 1 H) 2.83 (br s, 2 H) 3.01 (br s, 2 H) 3.09 (br s, 3 H) 3.92 - 4.20 (m, 4 H) 4.23 - 4.35 (m, 2 H) 5.20 - 5.38 (m, 1 H) 6.83 (br s, 1 H) 7.25 - 7.39 (m, 3 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.95 (br d, J=7.25 Hz, 1 H) 8.28 (br s, 1 H)。

**实施例 27**




步骤 **1**：化合物 **027-1B** 的合成

将 **027-1A** (0.9 g, 4.03 mmol, 1 *eq*) 溶解在 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 中，加入碳酸钾(1.39 g, 10.09 mmol, 2.5 *eq*)，碘化钾(669.76 mg, 4.03 mmol, 1 *eq*) 和对甲氧基苯甲基氯(1.58 g, 10.09 mmol, 1.37 mL, 2.5 *eq*)，25℃反应 15 小时，反应完后使用 20mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -10:1）得到化合物 **027-1B** 。LCMS:(ESI)m/z = 463.1$[M+H]^+$。

步骤 **2**：化合物 **027-1** 的合成

将 **019-8** (0.6 g, 1.01 mmol, 1 *eq*)溶于 1,4-二氧六环(10 mL) 中，加入双(频哪醇合)二硼(384.44 mg, 1.51

mmol, 1.5 *eq*)，双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(73.85 mg, 100.93 μmol, 0.1 *eq*)，醋酸钾(148.58 mg, 1.51 mmol, 1.5 *eq*)，105℃回流 15 小时，反应完后将反应液旋干，制备 HPLC 分离：色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm;流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%,10min 得到化合物 **027-1** (110 mg, 171.46 μmol, 16.99% yield) 。LCMS:(ESI)m/z = 560.3[M-82+H]$^+$。

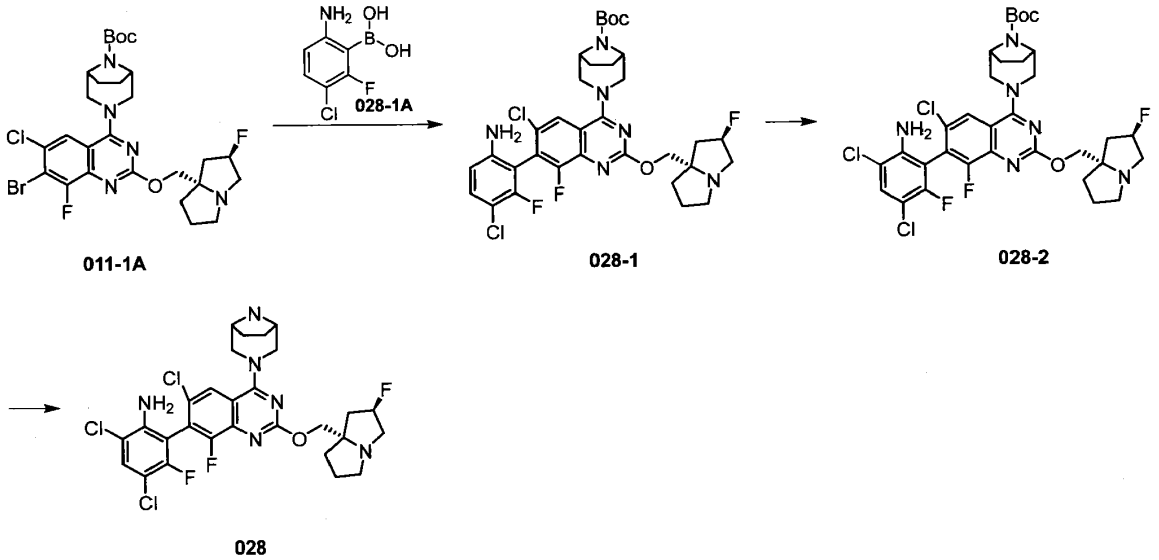
步骤 **3**：化合物 **027-2** 的合成

将 **027-1** (82.83 mg, 178.76 μmol, 1 *eq*)，**027-1B** (100 mg, 178.76 μmol, 1 *eq*) 溶于 1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL) 中，加入磷酸钾(56.92 mg, 268.14 μmol, 1.5 *eq*)，1,1-二(叔丁基磷)二茂铁氯化钯 (11.65 mg, 17.88 μmol, 0.1 *eq*)，氮气保护下 80℃反应 15 小时，反应结束后将反应液直接蒸干，粗品进行硅胶柱纯化（梯度洗脱：石油醚:乙酸乙酯=100:1 -30:1）得到化合物 **027-2**。LCMS:(ESI)m/z = 898.4[M+H]$^+$。

步骤 **4**：化合物 **027** 合成

将 **027-2** (100 mg, 111.35 μmol, 1 *eq*) 溶于三氟乙酸(2 mL) 中，25℃搅拌 2 小时，反应结束后旋干溶剂，制备 HPLC 分离：色谱柱: Phenomenex C18 150*40mm*5μm;流动性: [水(0.2%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 55%-85%,10min 得到化合物 **027** 的甲酸盐。 LCMS:(ESI)m/z = 558.3[M+H]$^+$。

**实施例 28**




步骤 **1**：化合物 **028-1** 合成

将化合物 **011-1A** (0.30 g, 477.00 μmol, 1 eq) 和化合物 **028-1A**(180.67 mg, 953.99 μmol, 2 eq)和无水磷酸钾(506.25 mg, 2.38 mmol, 5 eq )加入到 1,4-二氧六环 (15 mL)，氮气置换三次，氮气保护下加入氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II) (37.53 mg, 47.70 μmol, 0.1 eq)，氮气置换三次，100℃反应 16 小时，反应完后将反应液降温至室温，向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯，搅拌 5 min，然后静置分液，水相用 20 mL 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，20mL 饱和食盐水洗涤 3 次，然后无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到粗品，粗品利用过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100:0-0:100），得到化合物 **028-1**。LCMS:(ESI)m/z = 693.2[M+H]$^+$；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.7 (s, 1 H) 7.30-7.23 (m, 1H), 6.67-6.48 (m, 1H), 5.37 -5.24 (m, 1 H), 4.43-4.21 (m, 6H), 3.79-3.48 (m, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.33-3.15 (m, 2H), 3.11-2.93 (m, 1H), 2.43-2.16 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 5H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

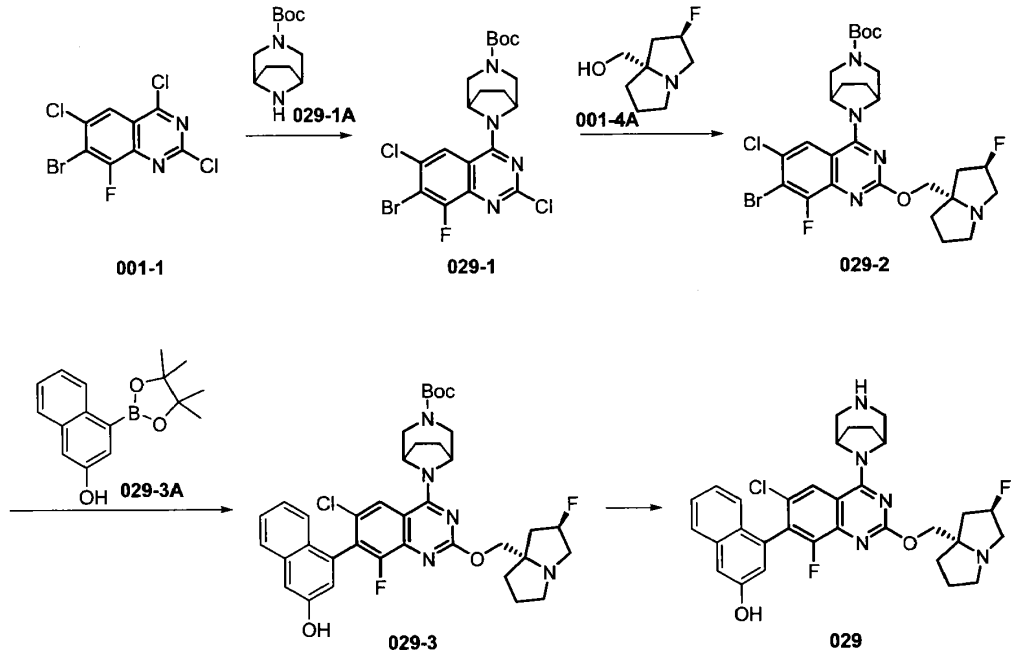
步骤 **2**：化合物 **028-2** 合成

将化合物 **028-1** (110 mg, 158.60 μmol, 1 eq) )加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中，加入 N-氯代丁二酰亚胺(23.30 mg, 174.46 μmol, 1.1 eq)，70℃反应 3 小时，反应完后向反应液中加入 10 mL 乙酸乙酯和 5 mL 水，搅拌 5 min，然后静置分液，水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，20mL 饱和食盐水洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品，粗品经过硅胶柱纯化（二氯甲烷：甲醇(滴加千分之一的氨水)=20:1）得到化合物 **028-2**。LCMS:(ESI)m/z =727.1[M+H]$^+$ .$^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.25 Hz, 1H), 5.34-5.20 (m, 1H),4.40-4.27 (m, 5 H) , 3.7-3.5 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H) 2.93-3.04 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 7H), 1.52 (s, 9H).

步骤 **3**：化合物 **028** 的合成

将化合物 **028-2** (40 mg, 54.94 μmol, 1 eq)加入到无水二氯甲烷 (2 mL)中，加入三氟乙酸 (308.00 mg, 2.70 mmol, 200.00 μL, 49.16 eq)，25℃反应 2 小时，析出固体，反应结束后将反应液减压浓缩至干，粗品进行制备分离纯化（色谱柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈];乙腈%: 15%-35%,7min），得到化合物 **028** 的盐酸盐。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) THANOL-d MHz, a 80*30mm*3.00 J=7.25 Hz, 1H), 5.34-5.20 (m, 1H),4.40-4.27 (m, 5 H) , 3.7-3.5 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.15-3.19m, 2H), 3.84-4.04 (m, 3H), 3.42-3.59 (m, 1H), 2.56-2.82 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 5 H)。

**实施例 29**




步骤 **1**：化合物 **029-1** 合成

20℃下，将化合物 **001-1** (400 mg, 1.21 mmol, 1 eq) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，加入 N,N-二异丙基乙胺(391.21 mg, 3.03 mmol, 527.24 μL, 2.5 eq) 和 **029-1A** (257.03mg, 1.21 mmol, 1 eq)，搅拌 0.5 小时，反应完后，用乙酸乙酯（150mL）稀释，饱和食盐水（30mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，分离干燥有机相，减压除去有机溶剂，得到粗品 **029-1**。$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.93 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 4.15 -3.90 (m, 2H), 3.42 - 3.20 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

步骤 **2**：化合物 **029-2** 合成

将化合物 **029-1**(600 mg, 1.19mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中，氮

气保护下依次加入加入 **001-4A** (284.17 mg, 1.78 mmol, 1.5 eq)，碳酸铯 (1.16 g, 3.57 mmol, 3 eq) 和三乙烯二胺 (13.35 mg, 119.00 μmol, 13.09 μL, 0.1 eq) ，反应液在 20℃继续搅拌 16 小时，反应完后向反应液中加入 100mL 乙酸乙酯，用饱和食盐水（10mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，干燥，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=0~80%）分离纯化得到化合物 **029-2**。$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.20 (m, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 2H), 4.29 - 4.21(m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.04 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.91 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.43 - 3.16 (m, 5H), 3.03 - 2.97 (m, 1H),2.34 - 2.11 (m, 3H), 2.01 - 1.76 (m, 8H), 1.65 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H)。

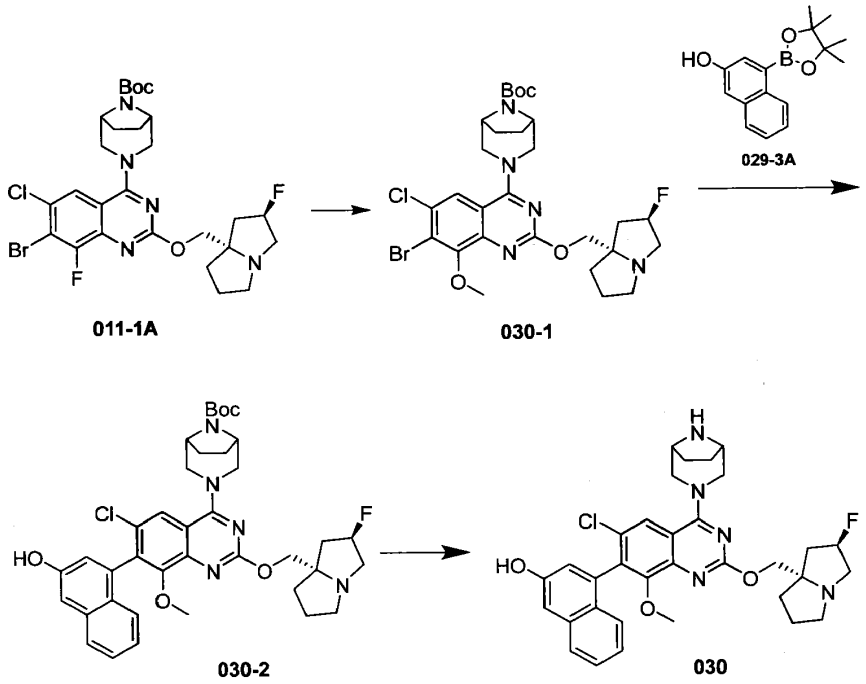
步骤 **3**：化合物 **029-3** 合成

氮气保护下，将 **029-2** (50 mg, 79.50 μmol, 1 eq)，**029-3A**(25.77 mg, 95.40 μmol, 1.2 eq)和碳酸钠(25.28 mg, 238.50 μmol, 3 eq)溶于 1,4-二氧六环(2 mL) 和水 (1 mL) 中，加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(6.49 mg, 7.95 μmol, 0.1 eq)，加完后 100℃反应 3 小时，反应完后冷却，减压除去有机溶剂，所得粗产物经制备硅胶板（展开剂：二氯甲烷：甲醇=10:1）分离纯化得到化合物 **029-3**。LCMS:(ESI)m/z = 692.2$[M+H]^+$ 。

步骤 **4**：化合物 **029** 合成

20℃下，将化合物 **029-3** (40 mg, 57.79 μmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中，加入三氟乙酸(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 116.86 eq)，反应液搅拌 1 小时，反应完后将反应液旋干，所得粗产物经制备分离纯化（色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4μm;流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; 乙腈%: 20%-50%,9min）得到化合物 **029** 的盐酸盐。LCMS:(ESI)m/z =592.1$[M+H]^+$ 。

**实施例 30**




步骤 **1**：化合物 **030-1** 的合成

20℃下，化合物 **011-1A** (500 mg, 794.99 μmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (5 mL)中，加入甲醇钠(85.90 mg, 1.59 mmol, 2 eq)，反应液升温至 70℃搅拌 48 小时，反应结束后旋干溶剂，所得粗产物经制备硅胶板（展开剂：乙酸乙酯/石油醚=0~100%）分离纯化得到化合物 **030-1**。$^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (s, 1H),

5.37 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.28 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 4.15 -4.12 (m, 3H), 3.54 (br s, 2H), 3.37 - 3.17 (m, 3H), 3.01 (br s, 1H), 2.34 - 2.10 (m, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 5H), 1.81 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

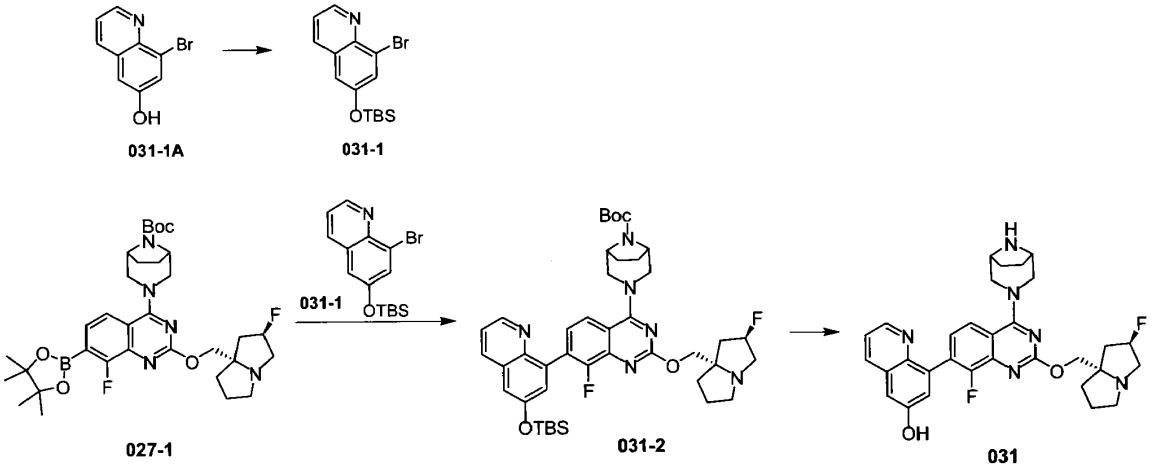
步骤 **2**：化合物 **030-2** 的合成

氮气保护下，将化合物 **030-1** (50 mg, 78.01 μmol, 1 eq)，**029-3A** (25.29 mg, 93.61 μmol, 1.2 eq)和碳酸铯 (76.25 mg, 234.02 μmol, 3 eq)溶于 1,4-二氧六环(5 mL) 和水(1 mL) 中，加入 $Pd(PPh_3)_4$ (9.01 mg, 7.80 μmol, 0.1 eq)，加完后 100℃反应 16 小时，反应完后旋干溶剂，所得粗产物经制备硅胶板（展开剂：二氯甲烷：甲醇=10:1）分离纯化得到化合物 **030-2**，LCMS:(ESI)m/z = 704.3 $[M+H]^+$。

步骤 **3**：化合物 **030** 的合成

20℃下，将化合物 **030-2**(20.00 mg, 28.40 μmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷(3 mL) 中，加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 475.58 eq)，反应液继续搅拌 16 小时，反应完后旋干溶剂，制备分离（色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm;流动相: [水(0.1%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 15%-45%,8min）分离纯化得到化合物 **030** 的三氟乙酸盐。LCMS:(ESI)m/z = 604.5 $[M+H]^+$。

**实施例 31**




步骤 **1**：化合物 **031-1** 合成

将化合物 **031-1A**(0.22 g, 981.91 μmol, 1 *eq*)和咪唑(147.07 mg, 2.16 mmol, 2.2 *eq*)溶于无水二氯甲烷 (4 mL) 中，温度降低到 0°C 后，滴加叔丁基二甲基氯硅烷(162.79 mg, 1.08 mmol, 132.35 μL, 1.1 *eq*) ，置换氮气缓慢升温至 20°C 后，搅拌 3 小时。反应完后向反应体系加入 5 毫升二氯甲烷和 10 毫升水稀释，分液后收集有机相，水相用 30mL 二氯甲烷萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到产品粗品，粗品通过柱层析分离（梯度淋洗：石油醚:乙酸乙酯= 10:0- 1:10）纯化得到化合物 **031-1**。LCMS:(ESI)m/z = 338.0$[M+H]^+$

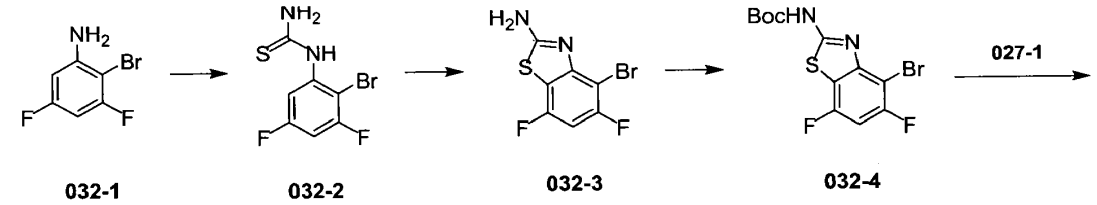
步骤 **2**：化合物 **031-2** 合成

将化合物 **027-1** (0.2 g)，化合物 **031-1** (43.54 mg, 128.71 μmol, 1.2 *eq*)和碳酸钠 (34.10 mg, 321.77 μmol, 3 *eq*)加入到 1,4-二氧六环(4 mL)和水(0.8 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(7.85 mg, 10.73 μmol, 0.1 *eq*)，100℃反应 2 小时，反应完后向反应液中加入 5 mL 的乙酸乙酯，利用 10 mL 的饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm；流动相 A：水(0.05%HCl)，流动相 B：乙腈；运行梯度：乙腈%: 40%-70%，运行时间：7min），得到化合物 **031-2**。LCMS:(ESI)m/z =773.3$[M+H]^+$。

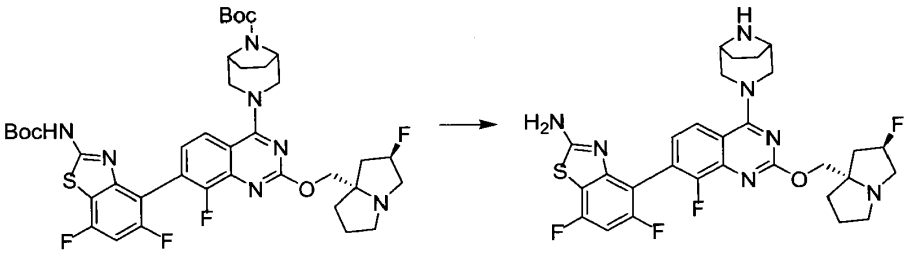
步骤 **3**：化合物 **031** 合成

将化合物 **031-2**(0.035 g, 45.28 μmol, 1 eq) 加入到乙腈 (2 mL)中，加入盐酸/1,4-二氧六环 (4 M, 226.39 μL, 20 eq)，25℃反应 2 小时，反应完后将反应液加入到 5 mL 水中，利用 3 mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，将水相浓缩得到化合物 **031**。LCMS:(ESI)m/z =559.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ = 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.22 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 4.33 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 3.26 - 3.13 (m, 3H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.41 - 2.09 (m, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.84 (s, 3H)。

**实施例 32**




**032-1** **032-2** **032-3** **032-4**




**032-5** **032**

步骤 **1**：化合物 **032-2** 合成

将硫氰酸铵 (2.38 g, 31.25 mmol, 2.38 mL, 1.3 *eq*)加入到丙酮(50 mL)中，加入苯甲酰氯(3.38 g, 24.04 mmol, 2.79 mL, 1 *eq*)，70℃反应 0.5 小时，降温至 50℃，分批加入化合物 **032-1**(5 g, 24.04 mmol, 1 *eq*)的丙酮 (7 mL)溶液，70℃反应 0.5 小时，加入氢氧化钠 (2 M, 42.07 mL, 3.5 *eq*)，继续回流 0.5 小时，反应完后将反应液冷却置室温，加入盐酸至 pH 为 5，利用氨水调 pH 为 8，搅拌 0.5 小时，用 30mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩粗品，用 30 mL 的二氯甲烷打浆搅拌 1 小时，过滤，得到化合物 **032-2**。LCMS:(ESI)m/z = 266.9[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **032-3** 合成

将化合物 **032-2** (2 g, 7.49 mmol, 1 *eq*)加入到二氯乙烷 (20 mL)中，加入溴素 (2.39 g, 14.98 mmol, 772.04 μL, 2 *eq*)的二氯乙烷溶液 (2 mL)，95℃反应 2 小时，反应完后将反应液过滤，将滤饼利用 20 mL 的 1,2-二氯乙烷淋洗，得到化合物 **032-3**。LCMS:(ESI)m/z = 264.8[M+H]$^+$。

步骤 **3**：化合物 **032-4** 合成

将化合物 **032-3**(1.0 g, 3.77 mmol, 1 *eq*)加入到无水四氢呋喃 (15 mL)中，加入 N,N-二乙基异丙胺 (1.22 g, 9.43 mmol, 1.64 mL, 2.5 *eq*)和 4-二甲氨基吡啶 (46.09 mg, 377.25 μmol, 0.1 *eq*)，氮气保护下加入二碳酸二叔丁酯 (988.01 mg, 4.53 mmol, 1.04 mL, 1.2 *eq*)，20℃反应 19 小时，反应完后向反应液中加入 20 mL 水，利用 10 mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，20 mL 的饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品利用 10 mL 的二氯甲烷打浆 1 小时后，过滤，得到化合物 **032-4**。LCMS:(ESI)m/z = 308.8[M-55]$^+$。

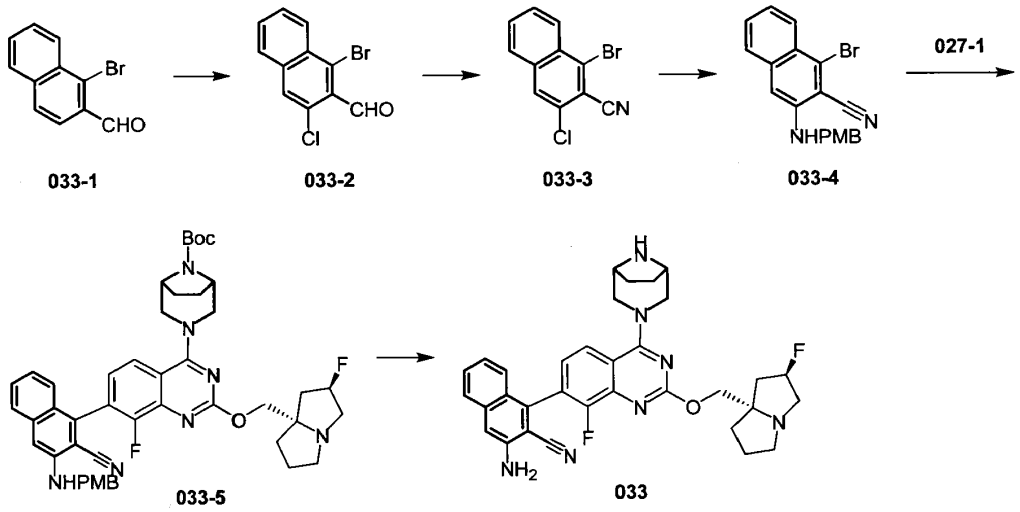
步骤 **4**：化合物 **032-5** 合成

将化合物 **027-1** (0.2 g)，化合物 **032-4** (47.00 mg, 128.71 μmol, 1.2 *eq*)和碳酸钠 (34.10 mg, 321.77 μmol, 3 *eq*)加入到 1,4-二氧六环(4 mL)和水 (0.8 mL)中，氮气置换三次，氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(7.85 mg, 10.73 μmol, 0.1 *eq*)，100℃反应 2 小时，反应完后向反应液中加入 5 mL 的乙酸乙酯，利用 8 mL 的水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥过滤后浓缩。粗品经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm；流动相 A：水(0.05%盐酸)，流动相 B：乙腈；运行梯度：乙腈%: 40%-70%，运行时间：7min），得到化合物 **032-5**。LCMS:(ESI)m/z = 800.3[M+H]$^+$。

步骤 **5**：化合物 **032** 合成

将化合物 **032-5** (0.025 g, 31.25 μmol, 1 *eq*) 加入到乙腈 (1 mL)中，加入盐酸/1,4-二氧六环 (4 M, 156.27 μL, 20 *eq*)，25℃反应 7 小时，反应完后将反应液加入到 5 mL 水中，利用 3 mL 的乙酸乙酯萃取 2 次，粗品经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm；流动相 A：水(0.05%盐酸)，流动相 B：乙腈；运行梯度：乙腈%: 10%-35%，运行时间：7min），得到化合物 **032** 的盐酸盐。LCMS:(ESI)m/z = 600.2[M+H]$^+$；$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ = 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 5.70 - 5.52 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 4.00 - 3.85 (m, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 3H), 2.91 - 2.57 (m, 3H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 4H).

**实施例 33**




步骤 **1**：化合物 **033-2** 合成

将化合物 **033-1** (5 g, 21.27 mmol, 1 *eq*)，N-氯代丁二酰亚胺 (4.26 g, 31.90 mmol, 1.5 *eq*)，4-硝基-2-(三氟甲基)苯酚 (1.32 g, 6.38 mmol, 0.3 *eq*) 和 4-三氟甲基苯胺(342.71 mg, 2.13 mmol, 263.62 μL, 0.1 *eq*)溶于二氯乙烷 (20 mL)中，在氮气保护下加入三氟乙酸(24.25 g, 212.70 mmol, 15.75 mL, 10 *eq*)和醋酸钯(77.53 mg, 2.13 mmol, 0.1 *eq*)，80℃反应 16 小时，反应完后降至室温，向反应液加入 20 mL 水，用 20 mL 二氯甲烷萃取 2 次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗品，粗产品利用过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯 =10：1），得到化合物 **033-2**。LCMS:(ESI)m/z = 268.9[M+H]$^+$。

步骤 **2**：化合物 **033-3** 合成

将化合物 **033-2**(3 g, 11.13 mmol, 1 *eq*)加入二甲基亚砜 (10 mL)中，再加入盐酸氢胺(1.55 g, 22.26 mmol, 2 *eq*)，95℃反应 6 小时，反应完后向反应液加入 30 mL 水，利用 30 mL 甲基叔丁醚萃取 3 次，合并有机相，用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后浓缩得到合物 **033-3**。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ = 8.31-8.26 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.78-7.50 (m, 2H)。

步骤 **3**：化合物 **033-4** 合成

将对甲氧基苄胺(617.64 mg, 4.50 mmol, 582.68 μL, 1.2 *eq*)和化合物 **033-3** (1 g, 3.75 mmol, 1 *eq*)加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)，再加入碳酸钾 (1.04 g, 7.50 mmol, 2 *eq*)，80℃反应 16 小时，反应完后向反应液中加入 30 mL 水，用 20 mL 的甲基叔丁醚萃取 2 次，合并有机相，用 30 mL 饱和食盐水洗涤，后用无水硫酸钠干燥浓缩，粗产品利用硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=1：0-1:1），得到化合物 **033-4**。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) δ = 7.78-7.73 (m, 1H),7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.40(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m,3H), 6.85-6.78 (m, 1H).

步骤 **4**：化合物 **033-5** 合成

将化合物 **033-4**(70.90 mg, 193.06 μmol, 1.2 *eq*)和碳酸氢钠 (27.03 mg, 321.77 μmol, 12.51 μL, 2 *eq*)加入到 1,4-二氧六环 (5 mL)和水(3 mL)中，氮气置换三次，在氮气保护下加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(11.77 mg, 16.09 μmol, 0.1 *eq*)，升温至 100℃，加入化合物 **027-1** (0.09 g, 160.88 μmol, 1 *eq*)，氮气置换三次，氮气保护下 100℃反应 1 小时，反应结束后将反应液倒入 30 mL 水中，用 20 mL 乙酸乙酯进行萃取 3 次，合并有机相，加入 20 mL 饱和食盐水洗涤，再用无水硫酸钠干燥后浓缩。粗品利用高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm；流动相 A: 水(0.05%盐酸)，流动相 B：乙腈；运行梯度：乙腈%: 34%-54%，运行时间：7min），得到化合物 **033-5**。LCMS:(ESI)m/z =802.2$[M+H]^+$。

步骤 **5**：化合物 **033** 合成

将化合物 **033-5** (0.002 g, 2.49 μmol, 1 *eq*)加入到无水二氯甲烷 (0.25 mL)和三氟乙酸 (0.05 mL)中，25℃反应 5 小时，反应完后旋干溶剂，粗品经高效液相制备色谱分离纯化（色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm；流动相 A: 水(0.04%盐酸)，流动相 B：乙腈；运行梯度：乙腈%: 10%-30%，运行时间：8min），得到化合物 **033** 的盐酸盐。LCMS:(ESI)m/z =582.3$[M+H]^+$。

## 实验例 1：SOS1 介导的 $KRAS^{G12D}$ 与效应蛋白 c-Raf 的结合能力测试

### 1. 目的

通过 TR-FRET 的方法，筛选出能有效抑制 $KRAS^{G12D}$ 与 MAPK 通路下游效应蛋白 c-Raf 结合的化合物。

### 2. 实验步骤

### 2.1 制备 1x 酶反应缓冲液:

表 1. 反应缓冲液

| 1× 缓存液 | 储存浓度 | 稀释倍数 | 测试浓度. |
|---|---|---|---|
| Hepes pH7.4 | 1 M | 40 | 25 mM |
| $NaCl_2$ | 5 M | 40 | 125 mM |
| $MgCl_2$ | 1 M | 200 | 5 mM |
| Tween20 | 1% | 100 | 0.01% |
| BSA | 7.50% | 75 | 0.10% |
| DTT | 1 M | 1000 | 1 mM |
| $H_2O$ | / | | |
| Total | / | | |

### 2.2 KRAS G12D 酶配制（2×）:

表 2. KRAS G12D 酶

| $KRAS^{G12D}$ Solution |
|---|

| 试剂 | 储存浓度 | 2 测试浓度 | 测试浓度 |
|---|---|---|---|
| KRAS G12D | 41.667 μM | 200 nM | 100 nM |
| 1× Assay buffer | / | / | / |

**2.3 底物及抗体混合物配制（2×）：**

表 3. 底物及抗体混合物

| 2× c-Raf/SOS1/GTP/ MAb Anti 6HIS-d2/ MAb Anti GST-Eu | | | |
|---|---|---|---|
| **试剂** | **储存浓度** | **2×测试浓度** | **测试浓度** |
| SOS1 | 14 μM | 50 nM | 25 nM |
| c-Raf | 13 μM | 50 nM | 25 nM |
| GTP | 50 mM | 100 μM | 50 μM |
| MAb Anti 6HIS-d2 | 200× | / | / |
| MAb Anti GST-Eu cryptate | 200× | / | / |
| 1× Detection buffer | / | | |

**3. 化合物筛选：**

1) 在稀释板中用 DMSO 对化合物进行 5 倍梯度稀释，化合物最终起始浓度为 10μM。
2) 将化合物用 Echo 转移到 384 反应板上，每孔 100 μL。
3) 向反应板中每孔加入 5 μL KRAS G12D 酶。
4) 用封板膜封住板子 1000g 离心 30 秒，室温孵育 15 分钟。
5) 用 1X 的酶反应缓冲液配制 2x cRaf/SOS1/GTP/MAb Anti 6HIS-d2/MAb Anti GST-Eu 混合液，向反应板中加入 5μL 的混合液。
6) 1000g 离心 30 秒，室温反应 2 小时。
7) 用 BMG 酶标仪读 615 nm (Cryptate)和 665 nm (XL665)的荧光信号。
8) 用 Graphpad 7.0 软件进行数据分析，得到 $IC_{50}$。

**4. 实验结果**

结果见表 4：

表 4. 化合物对 $KRAS^{G12D}$ 活性的 $IC_{50}$ 值

| 化合物编号 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 化合物 001B | 18.9 |
| 化合物 002 | 22.49 |
| 化合物 002A | 23.7 |
| 化合物 003 | 20.4 |
| 化合物 005 | 12.3 |
| 化合物 006 | 37.4 |

| | |
|---|---|
| 化合物 013B | 15.9 |
| 化合物 017B | 18.2 |
| 化合物 018B | 6.23 |

实验结论：本发明化合物能够显著抑制 $KRAS^{G12D}$ 活性。

**实验例 2. 化合物在肿瘤细胞系 AsPC-1 中的抗细胞增殖作用**

**1.研究目的**

本实验通过检测化合物在肿瘤细胞系 AsPC-1 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。

**2.实验材料**

表 5. 细胞系

| 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 |

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）

**3.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℃，5% $CO_2$ 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 6.细胞系

| **细胞系** | **密度（每孔）** |
|---|---|
| AsPC-1 | 7000 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% $CO_2$, 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。

**4.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 化合物– RLU 空白对照) / (RLU 溶媒对照 – RLU 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 软件作抑制曲线图和计算相关参数，包括最小抑制率，最大抑制率及 $IC_{50}$。

**4.实验结果**

结果见表 7：

表 7.化合物对 $KRAS^{G12D}$ 突变的 AsPC-1 细胞抗增殖活性

| 化合物编号 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 化合物 002A | 17.7 |
| 化合物 013B | 14.2 |
| 化合物 016B | 14.2 |
| 化合物 017B | 6.5 |

实验结论：本发明化合物 $KRAS^{G12D}$ 突变的 AsPC-1 细胞具有显著的抗增殖活性。

**实验例 3. 化合物在 GP2D 细胞内 phospho-ERK 的抑制作用**

**1.研究目的**

本次实验分析受试化合物对人结肠癌 GP2D 细胞内 $KRAS^{G12D}$ 信号通路下游 ERK 蛋白磷酸化的抑制作用。

**2.试剂、耗材和仪器**

表 8.实验材料

| 试剂、耗材 | 厂家 | 货号 | 批号 |
|---|---|---|---|
| GP2D | Cobioer | CBP60010 | / |
| DMEM medium | Gibco | 11995-065 | AH29755233 |
| FBS | AusGenex | FBS500-S | FBA01221-1 |
| 0.25%Trypsin-EDTA (1X) | Gibco | 25200-072 | 2360195 |
| Penicillin-streptomycin | Gibco | 15140-122 | 2321148 |
| IRDye 800CW Goat anti-Rabbit IgG (H+L)（0.5mg） | LI-COR | 926-32211 | D11103-05 |
| IRDye 680RD Goat anti | LI-COR | 926-68070 | D10901-15 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mouse IgG (H+L)（0.5mg） | | | |
| phospho-p44/42 MAPK(T202/Y204) Rabbit mAb | CST | 4370S | 28 |
| GAPDH(D4C6R) Mouse mAb | CST | 97166S | 6 |
| T75 Flask | Corning | 430641 | / |
| 384-well Flat Bottom | Corning | 354663 | / |
| 384-well Clear, Flat Bottom | Labcyte | PP-0200 | / |
| DMSO | Sigma | BCCG0991 | 814O032 |
| PBS | Solarbio | P1020 | 20220609 |
| 8% fixative solution | Solarbio | P1112 | 20211231 |
| 10xPBST | Solarbio | P1033 | 20220501 |
| Blocking buffer | LI-COR | 927-70001 | 220301 |
| Methanol | psaitong | 67-56-1 | / |
| Sealing Film For 96 Well Plates | BioTSS | SF-800 | / |

表 9. 实验仪器

| 仪器 | 厂家 | 型号 |
|---|---|---|
| $CO_2$ Incubator | ESCO | CLM-240B-8-CN |
| Echo 655 Liquid Handler | Labcyte | Echo 655 |
| Odyssey CLx | LI-COR | Odyssey CLx |
| Centrifuge | Eppendorf | 5810R |
| Multi-channel pipettes | Eppendorf/Sartorius | / |
| Apricot Tips (125 uL) | Apricot Designs | 050-384-EZ-NS |
| S2-PIPETTE | Apricot Designs | SP2-384-0125-03 |

**3.实验过程**

1.细胞培养

1) 在细胞培养 75 瓶中培养 GP2D 细胞，培养基是 DMEM 培养基（添加 10%FBS 和 1%P/S），37℃、5%$CO_2$ 培养。

2) 培养两天后，移除培养基，使用无菌的 PBS 缓冲液清洗一遍。

3) 添加 3 mL 胰蛋白酶，在 37℃培养箱中消化 2 至 3 分钟，直到细胞脱落。

4) 添加 9 mL 新鲜的培养基中和消化，吸入到离心管中，室温 1000 转离心 5 分钟。

5) 移除上清，添加 3 mL 新鲜的培养基重悬，使用细胞计数仪技术。

2.化合物筛选

1) 在 384 细胞培养板中铺入每孔 7000 细胞，40 μL 培养基，在 37℃和 5%CO2 培养箱中培养过夜。

2) 使用 Echo655 仪器，添加 40 nL 梯度稀释的化合物（化合物起始浓度为 1000 nM，三倍倍比稀释。DMSO 最终浓度是 0.1%），在 37℃和 5%$CO_2$ 培养箱中培养 1 小时。添加 EGF 刺激因子（最终浓度是 0.1 ng/mL），在 37℃和 5%$CO_2$ 培养箱中培养 15 分钟。

3) 添加 40 μL 8%的多聚甲醛固定液，在室温孵育 20 分钟。

4) 添加 PBS 缓冲液清洗两遍，添加 40 μL 预冷的甲醇，在室温孵育 20 分钟。

5) 添加 PBS 缓冲液清洗两遍，添加 20 μL 封闭液，室温封闭 1 小时。

6) 移除封闭液，添加一抗混合液（phospho-p44/42 MAPK(T202/Y204) Rabbit mAb 稀释 1000 倍，GAPDH (D4C6R) Mouse mAb 稀释 2000 倍），在 4℃冰箱孵育过夜。

7) 添加 PBST（0.05% 吐温 20）缓冲液清洗三遍，添加二抗混合液（IRDye 680RD Goat anti Mouse IgG (H+L)稀释 2000 倍，IRDye 800CW Goat anti-Rabbit IgG (H+L)稀释 2000 倍），室温避光孵育 1 小时。

8) 添加 PBST（0.05% 吐温 20）缓冲液清洗三遍，1000 转每分钟，倒置离心 1 分钟，避光晾干，使 Odyssey CLx 仪器扫描板子。

**4.数据分析**

1) 数据分析：

Relative Signal= Signal Value(total channel 800)/ Signal Value(total channel 700)

H=Ave (二甲基亚砜) ，L= Ave (化合物)，SD (H) =STDEV (二甲基亚砜)；SD (L) =STDEV (化合物)

CV% (H) =100* (SD_H/Ave_H)，CV%(L)=100*SD_L/Ave_L

Z'=1-3*(SD_H+ SD_L)/ (Ave_H - Ave_L)

Inhibition = (Ave_H-Sample) /(Ave_H-Ave_L)*100

2) Fit the cpd IC50 from non-linear regression equation:

Y=Bottom + (Top-Bottom) / (1+10^ ((LogIC50-X)*HillSlope))

X: Log of cpd concentration，Y: Inhibition

Top and Bottom: Plateaus in same units as Y；logIC50: same log units as X；HillSlope: Slope factor or Hill slope

**5.实验结果**

结果见表 10：

**表 10. 化合物对细胞内 phospho-ERK 的抑制作用**

| 化合物编号 | $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 化合物 002A | 0.15 |
| 化合物 013B | 0.12 |
| 化合物 017B | 0.069 |

实验结论：本发明化合物对 GP2D 细胞内 phospho-ERK 有显著抑制作用。

**实验例 4. $KRAS^{G12D}$ 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 11. 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 生物医学 | 191421 |
| Bodipy GDP（鸟苷 5'-二磷酸，BODIPY™ FL 2'-（或-3'）-O-（N-（2-氨基乙基）尿烷），二（三乙基铵）盐） | 英杰 | G22360 |
| GTP (鸟嘌呤-5'-三磷酸) | 西格玛 | G8877 |
| Tb-SA (铽标记链霉亲和素) | 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℃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℃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℃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 3μL 3nM Kras /0.5nM TB-SA/30nM BodipyGDP 混

合液和 3μL 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 3μL 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 $IC_{50}$。

**5 实验结果**

结果见表 12。

表 12 化合物对 $KRAS^{G12D}$ 酶抑制的 $IC_{50}$ 值

| **化合物编号** | **$KRAS^{G12D}$ $IC_{50}$ (nM)** |
|---|---|
| 化合物 022 的甲酸盐 | 6.6 |
| 化合物 029 的盐酸盐 | 38.6 |

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 5. 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 78μL 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 13。

表 13 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 018B | 0.67 |
| 化合物 020 的三氟乙酸盐 | 1.6 |
| 化合物 021 的盐酸盐 | 21.4 |
| 化合物 024 的甲酸盐 | 11.6 |

| | |
|---|---|
| 化合物 026 的甲酸盐 | 4.4 |

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 6. GP2D 细胞增殖抑制测试**

**1. 实验目的：**

本实验旨在验证本发明化合物对 KRAS G12D 突变的 GP2D 人胰腺癌细胞的增殖抑制效果。

**2. 实验材料：**

细胞株 GP2D、DMEM 培养基，盘尼西林/链霉素抗生素购自维森特，胎牛血清购自 Biosera。CellTiter-Glo® 3D Cell Viability Assay（3D 细胞活率化学发光检测试剂）试剂购自 Promega。

**3. 实验方法：**

将 GP2D 细胞种于 96 孔 U 底细胞培养板中，80μL 细胞悬液每孔，其中包含 2000 个 GP2D 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。将待测化合物用排枪进 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 200 μM 稀释至 2.56 nM，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基，再按照对应位置，转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 20μL 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 1 μM 至 0.0128 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 5 天。加入化合物的细胞板结束孵育后，向细胞板中加入每孔 100 μL 的细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

**4. 数据分析：**

利用方程式(Sample-Min)/(Max-Min)*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）。

**5. 实验结果**

结果见表 14。

表 14. 化合物对 GP2D 细胞增殖抑制的 $IC_{50}$ 值

| **化合物编号** | **GP2D $IC_{50}$ (nM)** |
|---|---|
| 化合物 026 的甲酸盐 | 16 |

实验结论：本发明化合物具有显著的 GP2D 细胞增殖抑制作用。

**实验例 7：体内药代动力学研究**

化合物 **002A** 静脉注射溶媒配置与 5%二甲基亚砜/95%（10%羟丙基-β-环糊精水溶液）溶液混合定容至 0.40mg/mL 澄清溶液，口服溶媒配置受试化合物与 5%二甲基亚砜/95%（10%羟丙基-β-环糊精水溶液）溶液混合，搅拌直至目视均一，定容至 3 mg/mL。化合物 013B,化合物 **017B** 静脉注射溶媒配置，受试化合物与 5%二甲基亚砜/10%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯/ 85%水混合定容至 0.4mg/Ml,搅拌至澄清。口服溶媒配置受试化合物与 5%二甲基亚砜/95%（10%羟丙基-β-环糊精水溶液）溶液混合，搅拌直至目视均一，定容至 5mg/mL。选取 7 至 10 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠，静脉注射、口服给予候选化合物溶液。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 Certara WinNonlin 软件(美国 Certara 公司)计算药代参数。实验结果如表 15 所示：

**表 15. 受试化合物的药代动力学结果**

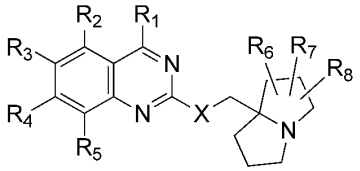
| 给药途径 | 药代动力学参数 | **化合物 002A** | **化合物 013B** | **化合物 017B** |
|---|---|---|---|---|
| 静脉注射给药 | 剂量 Dose(mg/kg) | 1.74 | 1.81 | 1.94 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 半衰期 $T_{1/2}$ (h) | 7.12 | 20.3 | 10.7 |
| | 清除率 CL (ml/min/kg) | 189 | 106 | 95.7 |
| | 表观分布容积 $Vd_{ss}$ (L/kg) | 56.3 | 94.2 | 51.4 |
| | 血浆浓度-时间曲线下面积 $AUC_{0\text{-last}}$ (nM.h) | 267 | 405 | 488 |
| 口服给药 | 剂量 Dose(mg/kg) | 28.2 | 51.0 | 47.0 |
| | 达峰时间 $T_{max}$ (h) | 1.13 | 0.25 | 0.25 |
| | 达峰浓度 $C_{max}$ (nM) | 345 | 1955 | 1385 |
| | 血浆浓度-时间曲线下面积 $AUC_{0\text{-last}}$ (nM.h) | 637 | 3146 | 2409 |
| | 生物利用度 F (%) | 16.1 | 31.0 | 19.1 |

**实验结论：**PK 研究显示，各化合物在小鼠中具有良好血浆暴露量和口服生物利用度。

# 权 利 要 求

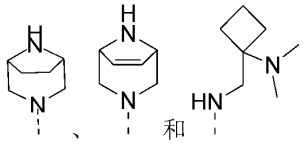
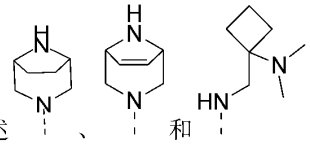
1. 式（II）所示化合物及其药学上可接受的盐



（II），

其中，

X 选自 O 和 S；

$R_1$ 选自  、  和  、  和  ，所述 任选被 1、2 或 3 个 $R_a$ 取代；

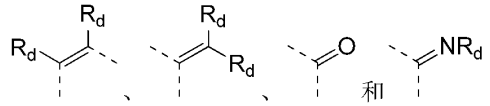
$R_2$ 选自 H、卤素、$C_{1-3}$ 烷氧基和 $C_{3-4}$ 环烷基-O-，所述 $C_{1-3}$ 烷氧基和 $C_{3-4}$ 环烷基-O-任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；

$R_3$ 选自 H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 $R_b$ 取代；

$R_4$ 选自苯基和萘基，所述苯基和萘基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 $R_c$ 取代；

$R_5$ 选自 H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基，所述 $C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

$R_6$、$R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自 H、卤素、CN、$C_{1-3}$ 烷基、$C_{1-3}$ 烷氧基、$C_{1-3}$ 烷氨基、$C_{2-3}$ 烯基和苯基，所述 $C_{1-3}$ 烷基、$C_{1-3}$ 烷氧基、$C_{1-3}$ 烷氨基、$C_{2-3}$ 烯基和苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

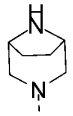
或者 $R_6$ 和 $R_7$ 与相连的原子形成苯基、  ；

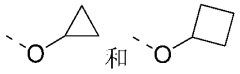
各 $R_a$ 分别独立地选自 H、卤素、OH、$NH_2$、$C_{1-3}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 烷氧基，所述 $C_{1-3}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 烷氧基任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；

各 $R_b$ 分别独立地选自 H、卤素和 OH；

各 $R_c$ 分别独立地选自 H、卤素、OH、$NH_2$、CN 和 $C_{2-3}$ 炔基；

$R_d$ 不存在，或者各 $R_d$ 分别独立地选自 H、卤素、OH、CN、$C_{1-3}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 烷氨基，所述 $C_{1-3}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

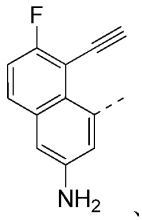
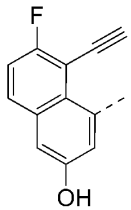
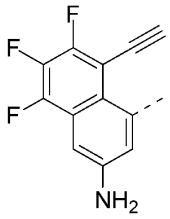
当 $R_1$ 选自  时，X 选自 S，或者，$R_4$ 选自萘基，所述萘基被 5 个 $R_c$ 取代。

2. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_2$ 选自 H、F、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、  和 ，所述 $OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、  和 任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_2$ 选自 H、F 和 $OCH_3$。

4. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_3$ 选自 H、F、Cl 和 $CH_2OH$。

5. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，各 $R_c$ 分别独立地选自 H、F、OH、$NH_2$ 和 $--C{\equiv}CH$。

6. 根据权利要求 1 或 5 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_4$ 选自  、  和  。

7. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_5$ 选自 H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$ 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

8. 根据权利要求 1 或 7 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_5$ 选自 F、$CH_2F$ 和 $CHF_2$。

9. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_6$、$R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、$CH_2CH{=}CH_2$、$CH{=}CH_2CH_3$ 和苯基，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、$CH_2CH{=}CH_2$、$CH{=}CH_2CH_3$ 和苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

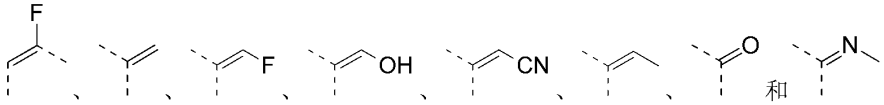
10. 根据权利要求 1 或 9 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_6$、$R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、$CH_3$、$CH_2F$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CH_3$、$CH_2CF_3$、$CF_2CF_3$、$OCH_3$、$OCH_2F$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCF_2CF_3$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、$CF{=}CH_2$、$CH{=}CHF$、$CH{=}CF_2$ 和苯基。

11. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_6$ 选自 H。

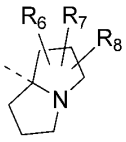
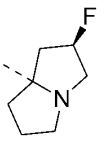
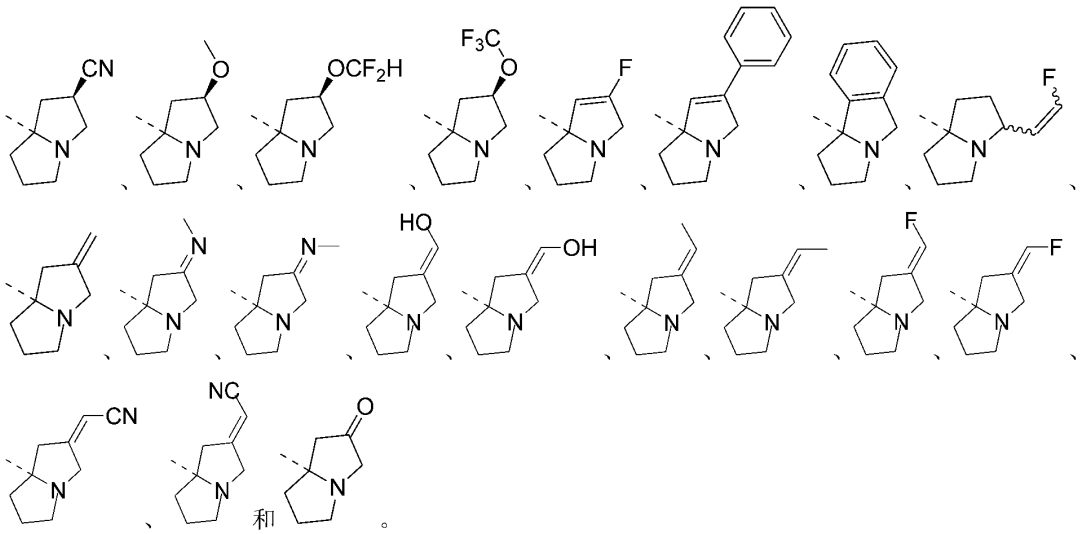
12. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_7$ 选自 H。

13. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$，所述 $CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NHCH_3$、$NHCH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

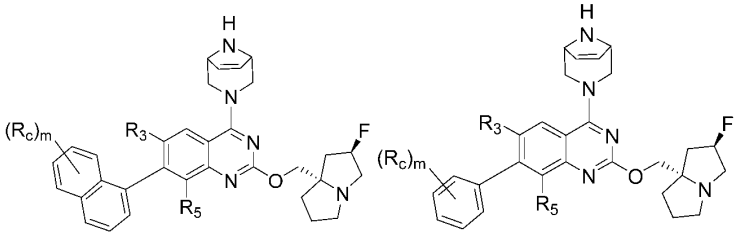
14. 根据权利要求 13 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，各 $R_d$ 分别独立地选自 H、F、OH、CN 和 $CH_3$。

15. 根据权利要求 1、13 或 14 任意一项所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_6$ 和 $R_7$ 与相连的原子形成苯基、  、和 。

16. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，$R_8$ 选自 H、F、CN、$OCH_3$、$OCHF_2$、$OCF_3$、$CH{=}CHF$ 和苯基。

17. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自  、 

18. 根据权利要求 1 所述化合物及其药学上可接受的盐，其化合物选自，

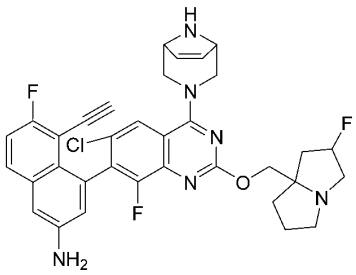
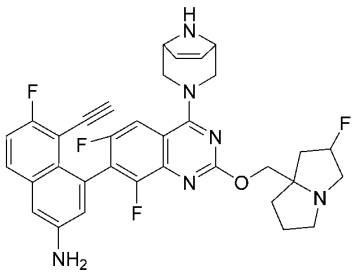
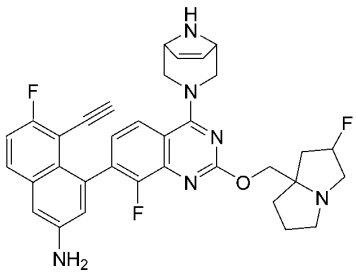
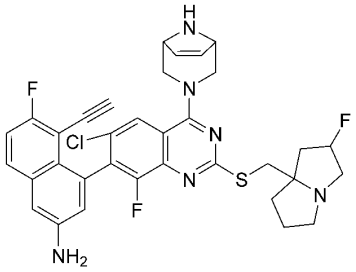
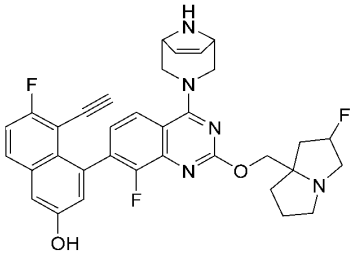
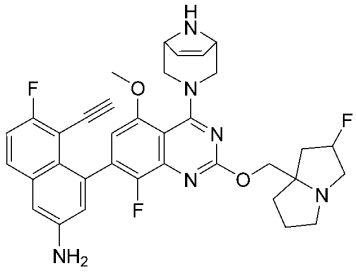
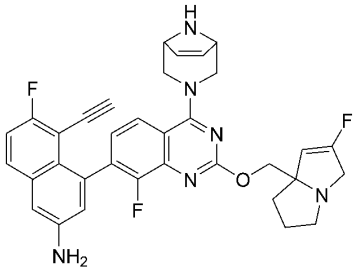
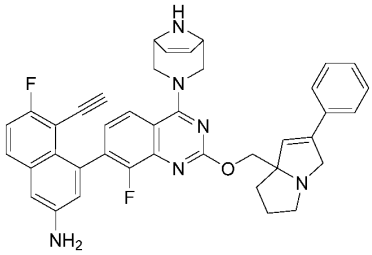
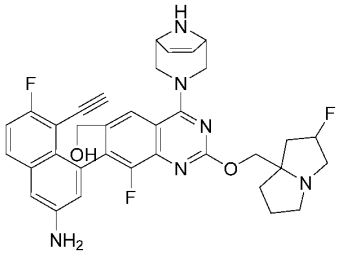
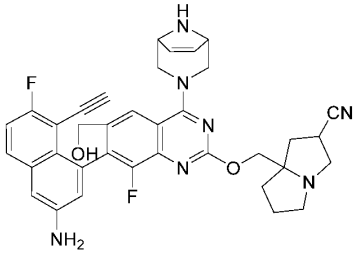
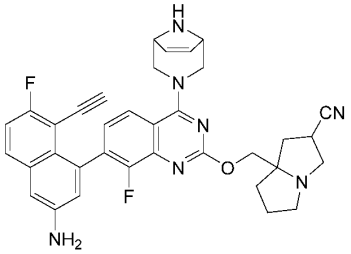
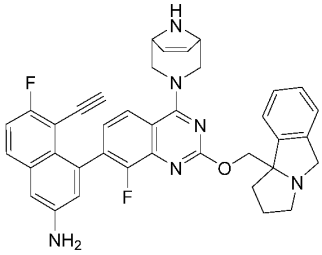
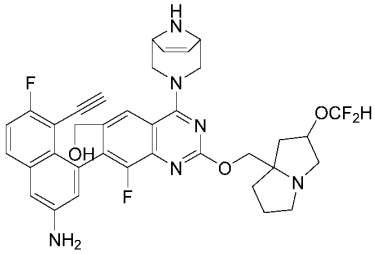
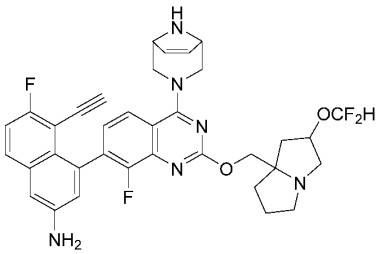
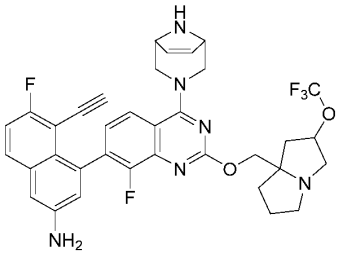
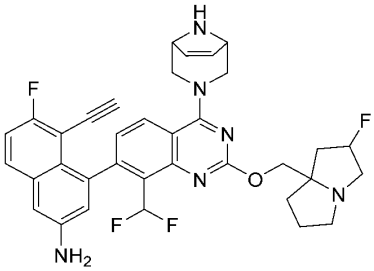
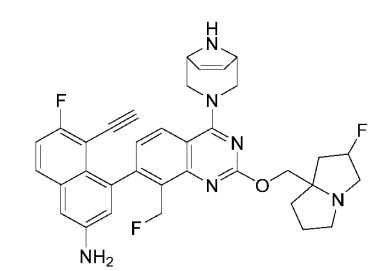
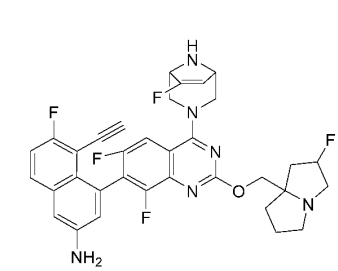
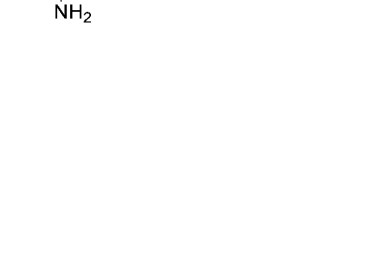
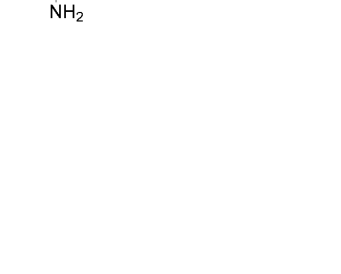
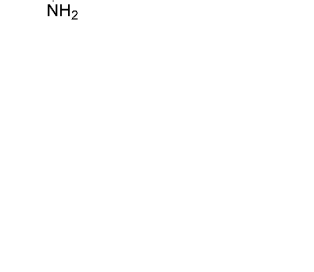


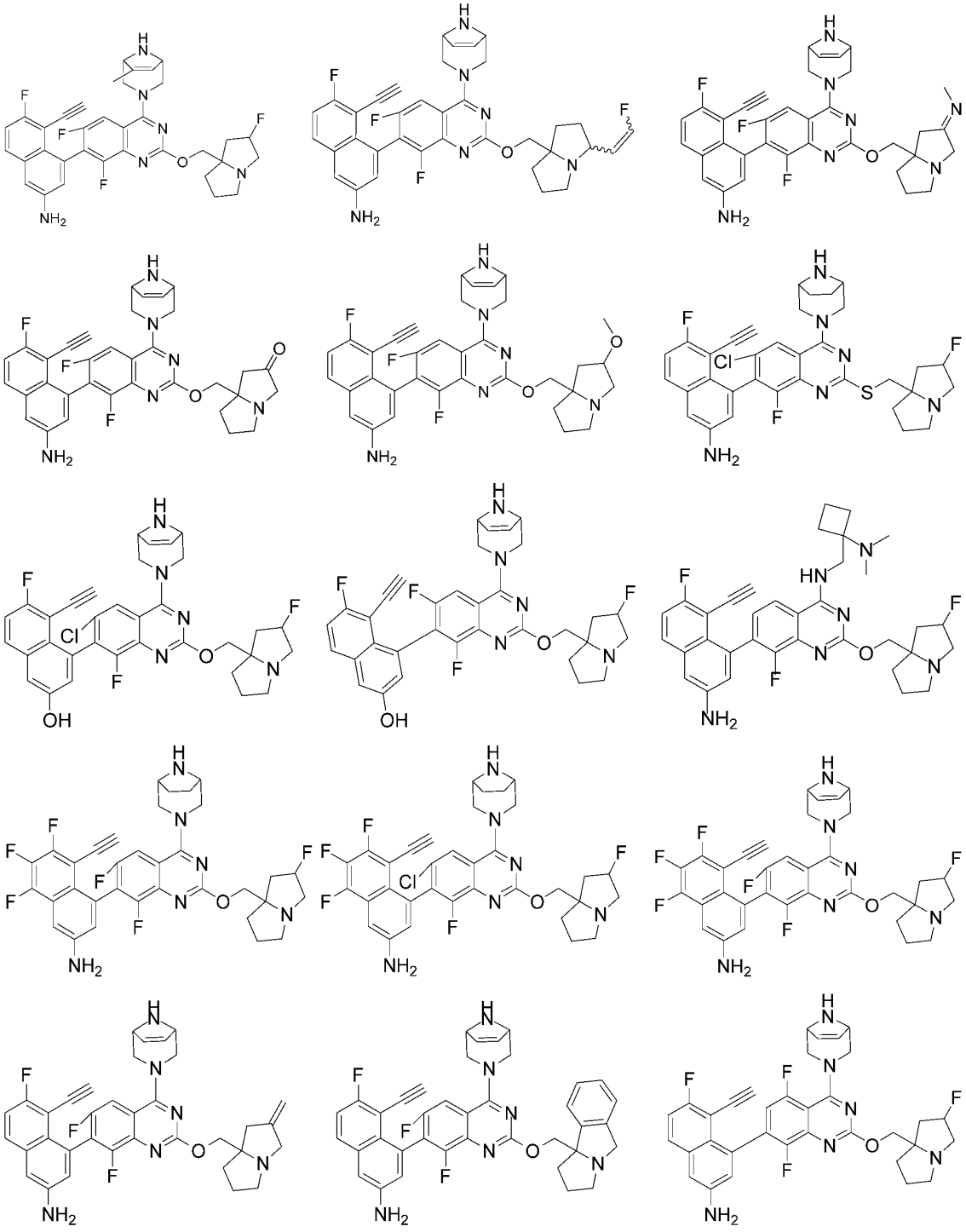
(P-3) (P-4)

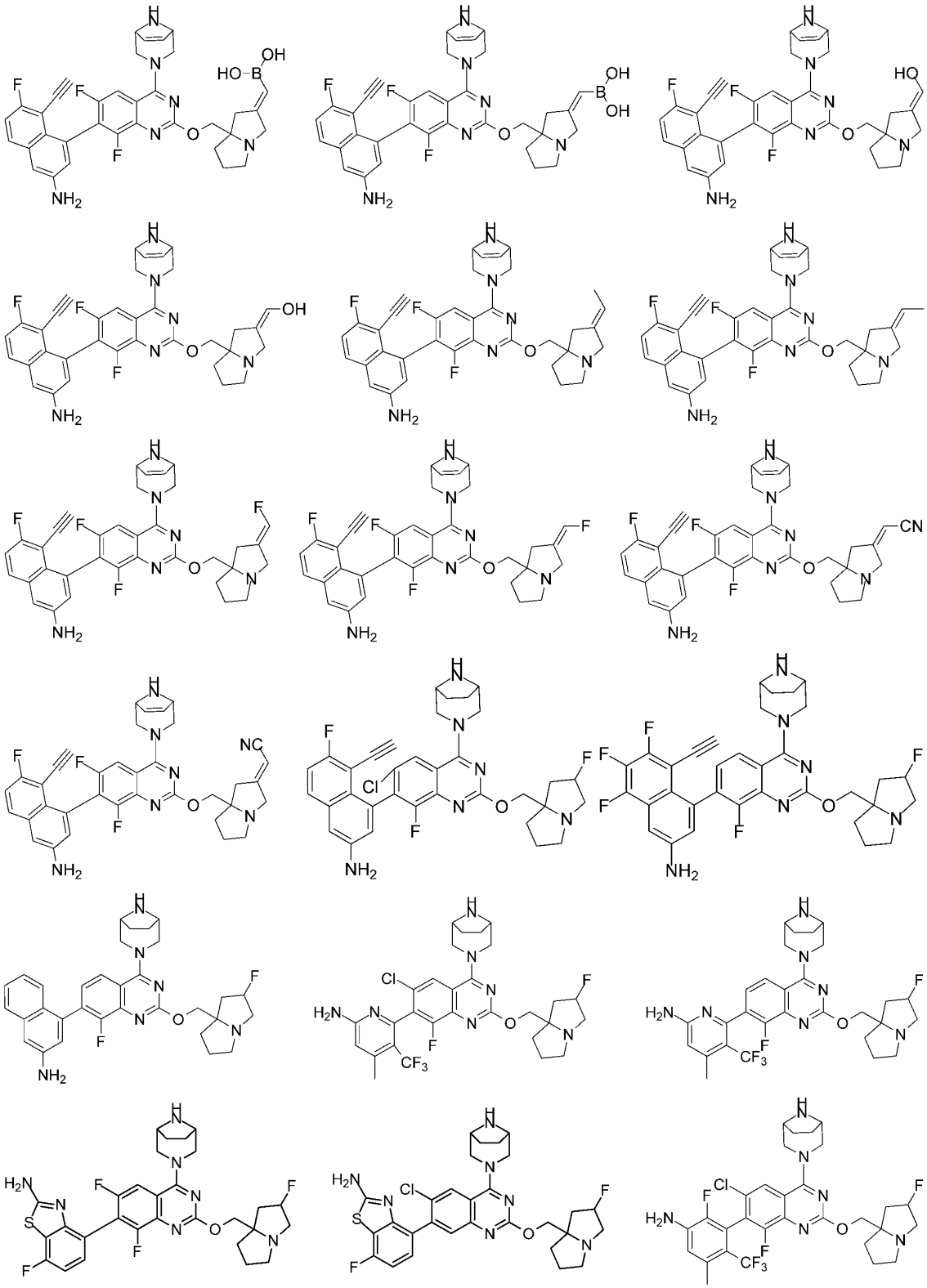
其中，m 选自 0、1、2、3、4 和 5

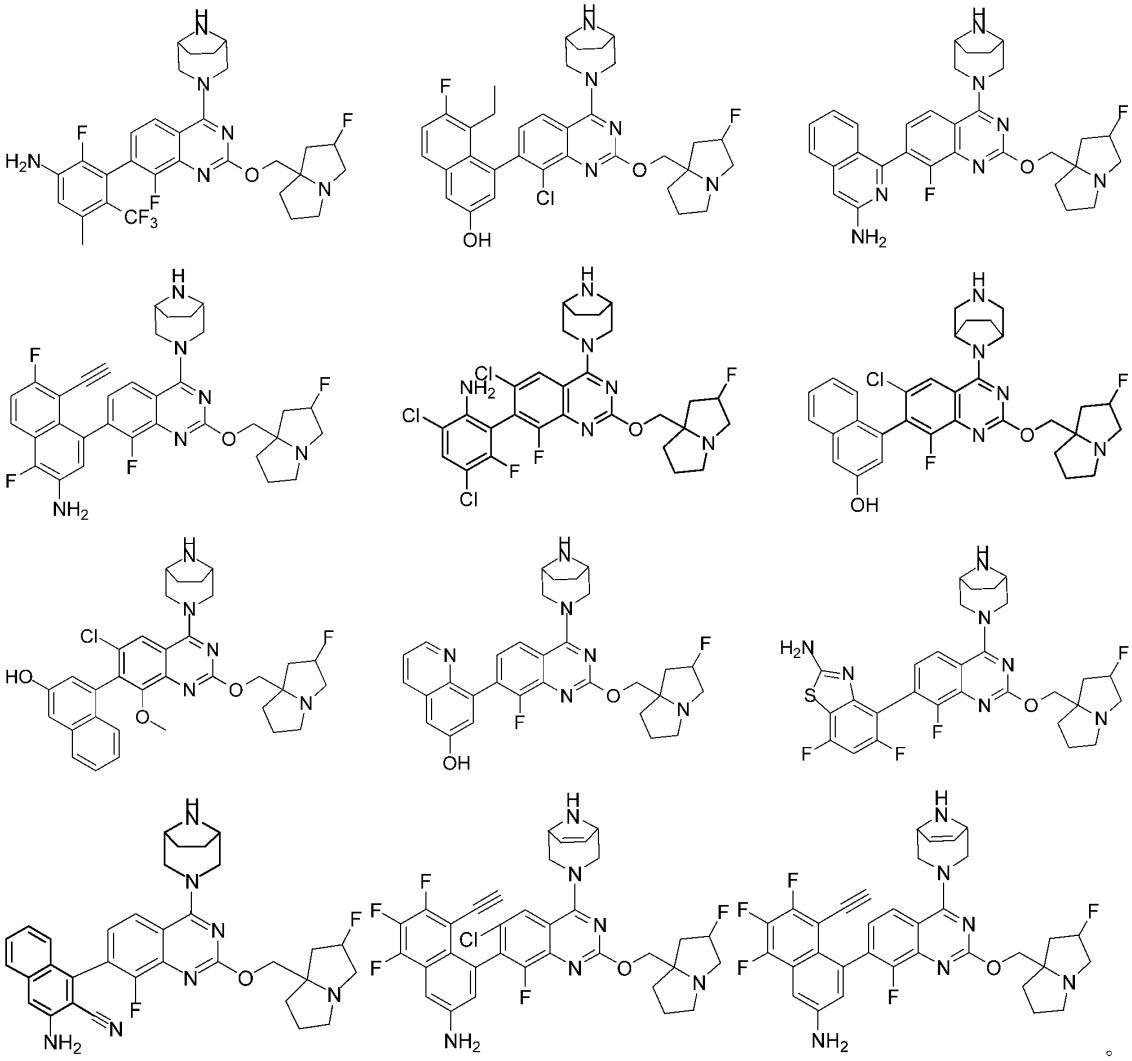
$R_3$、$R_5$ 和 $R_c$ 如权利要求 1 所定义。

19. 下列化合物及其药学上可接受的盐，

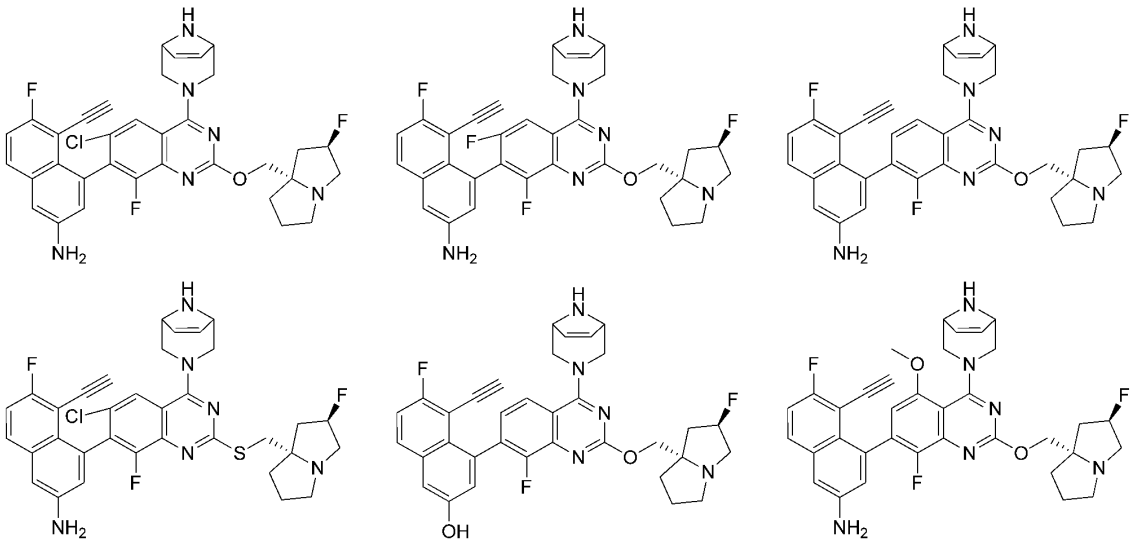


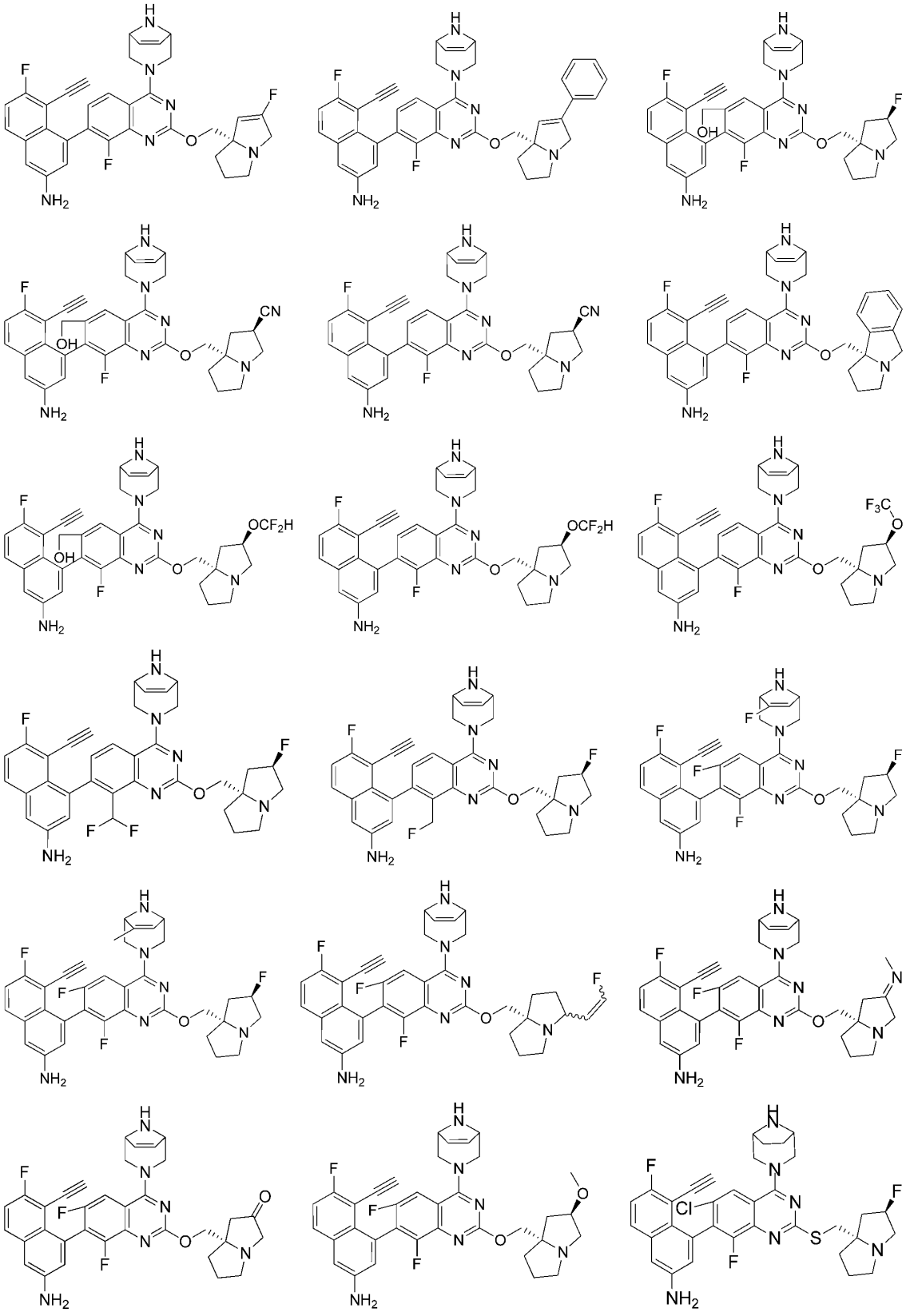


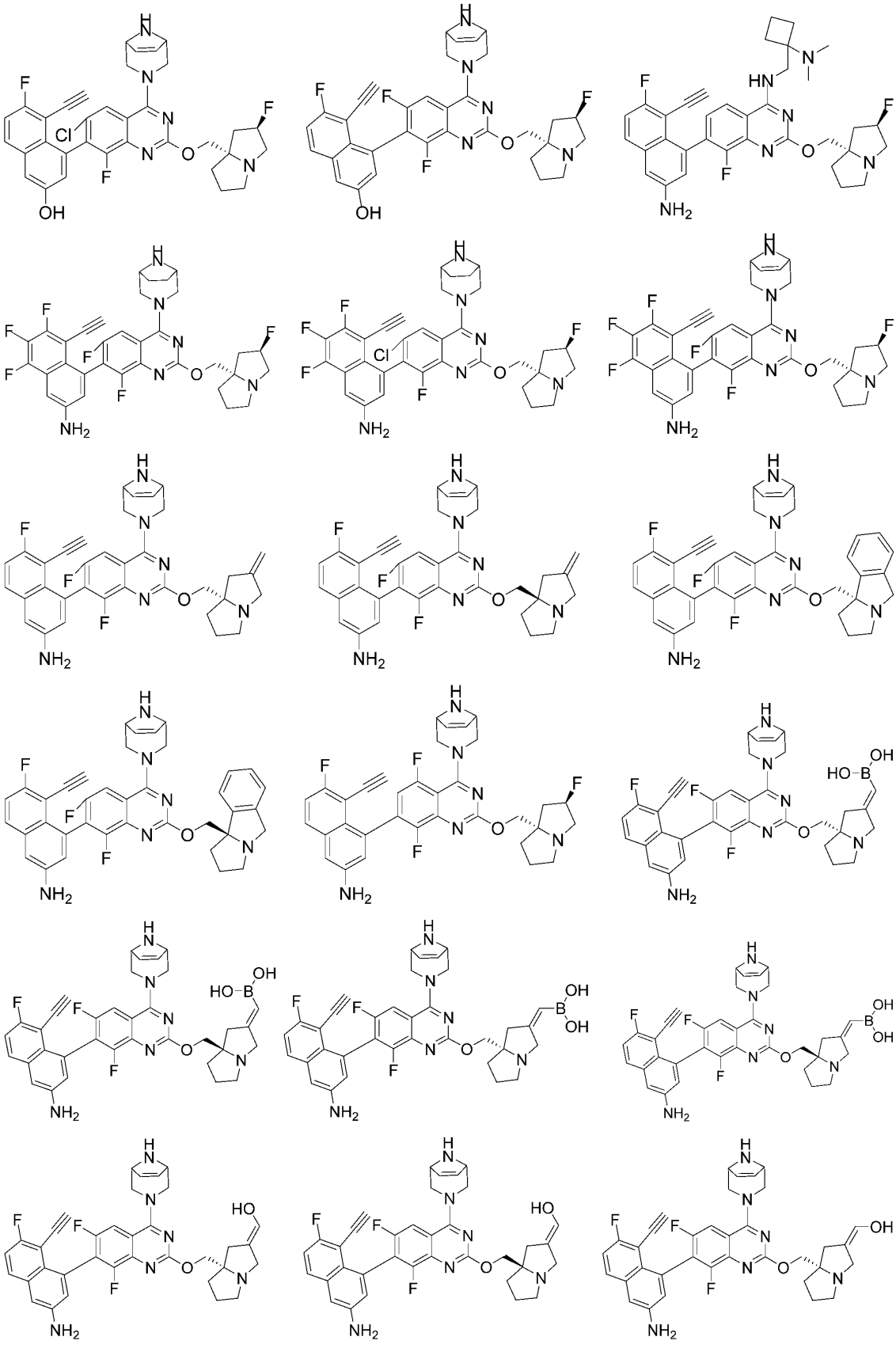


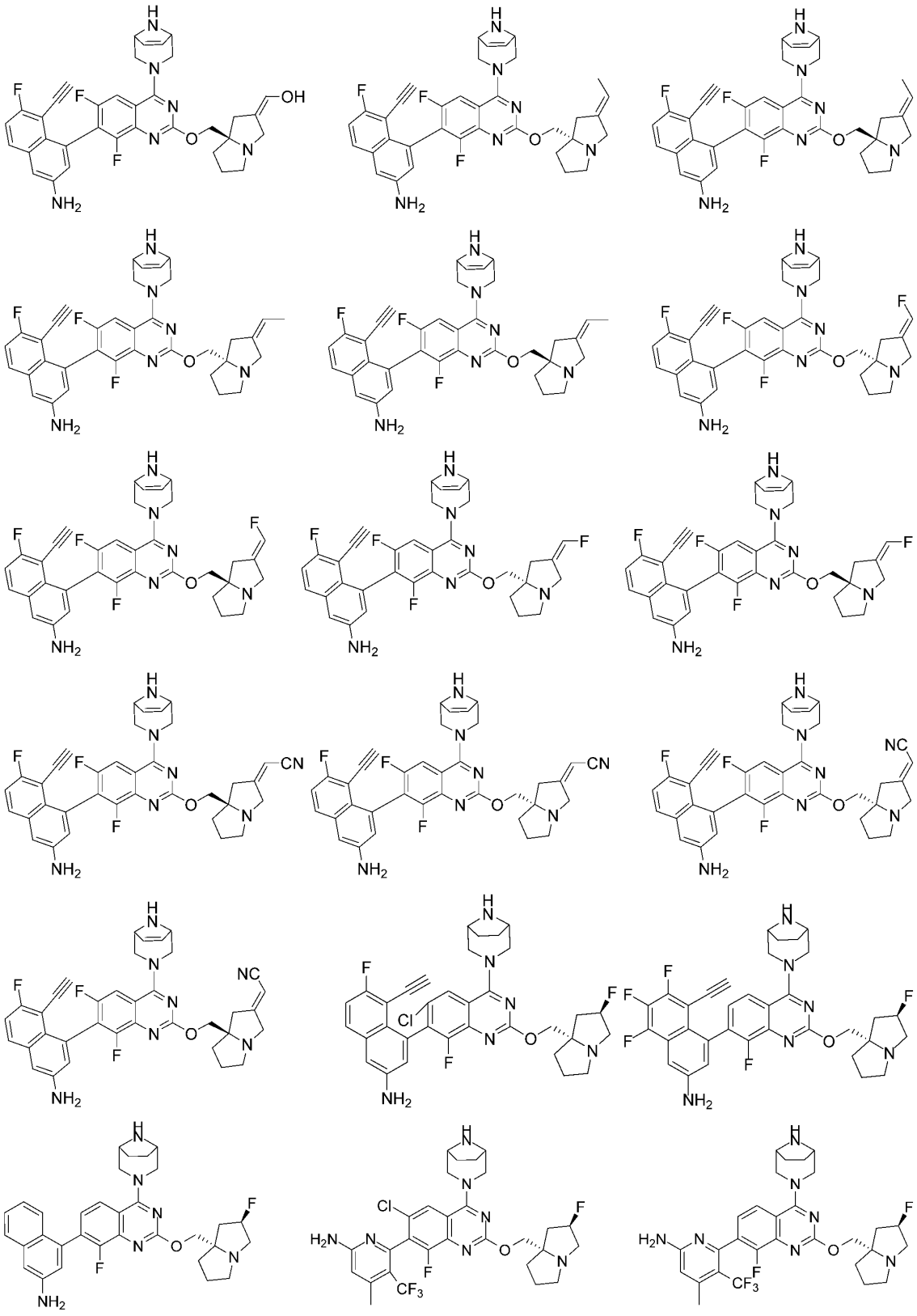
。

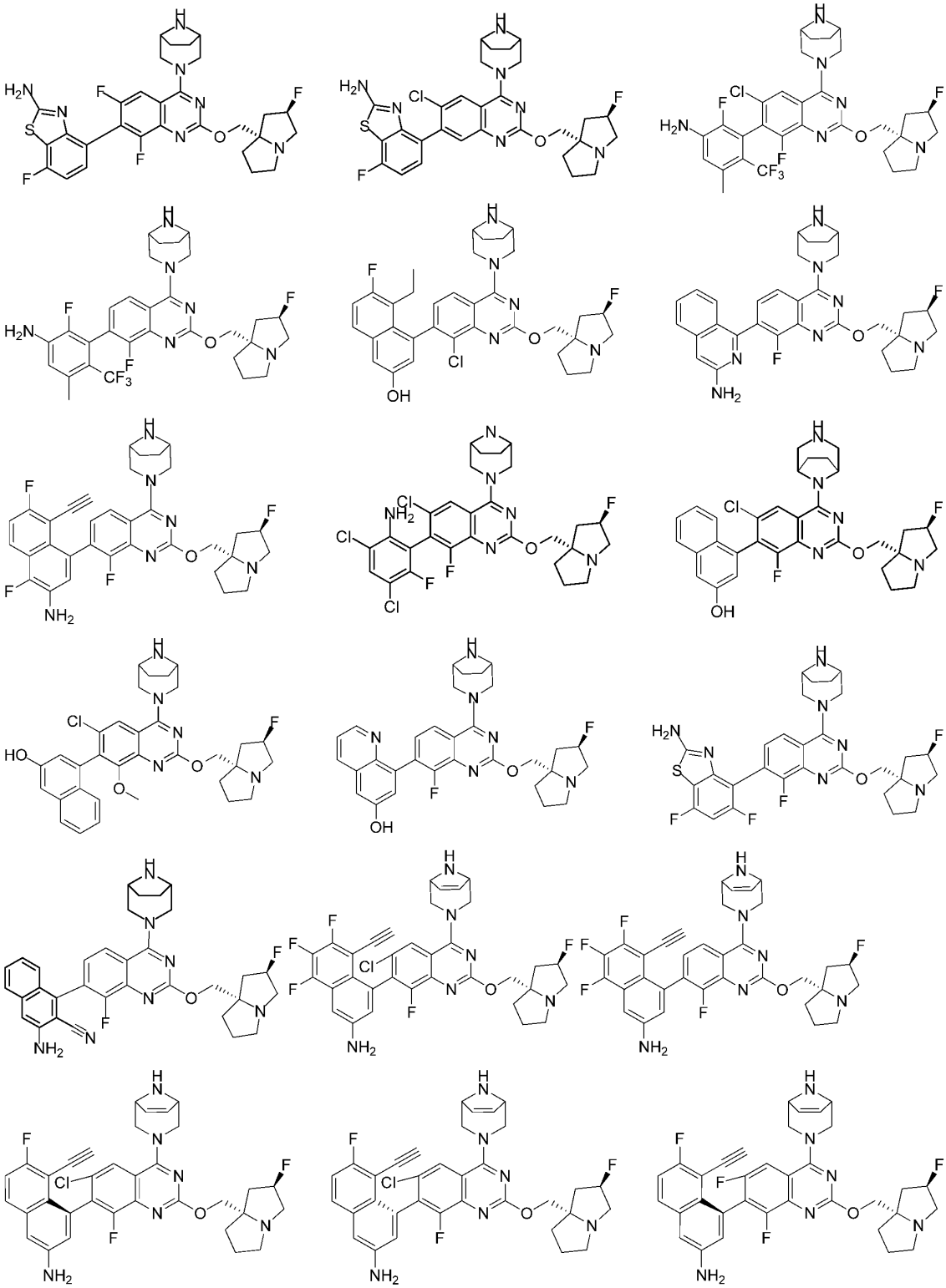
20. 根据权利要求 19 所述化合物及其药学上可接受的盐，其化合物选自，

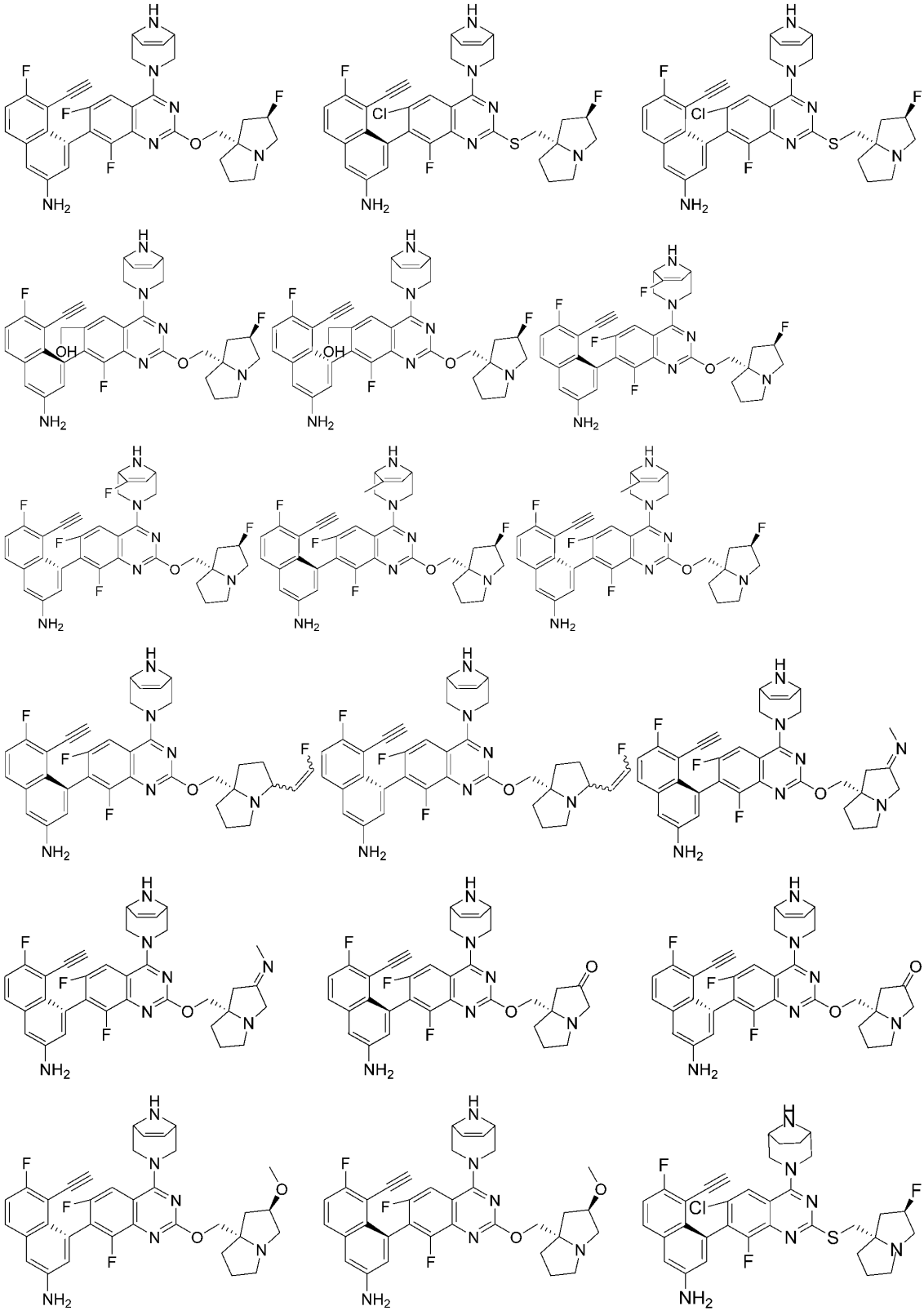


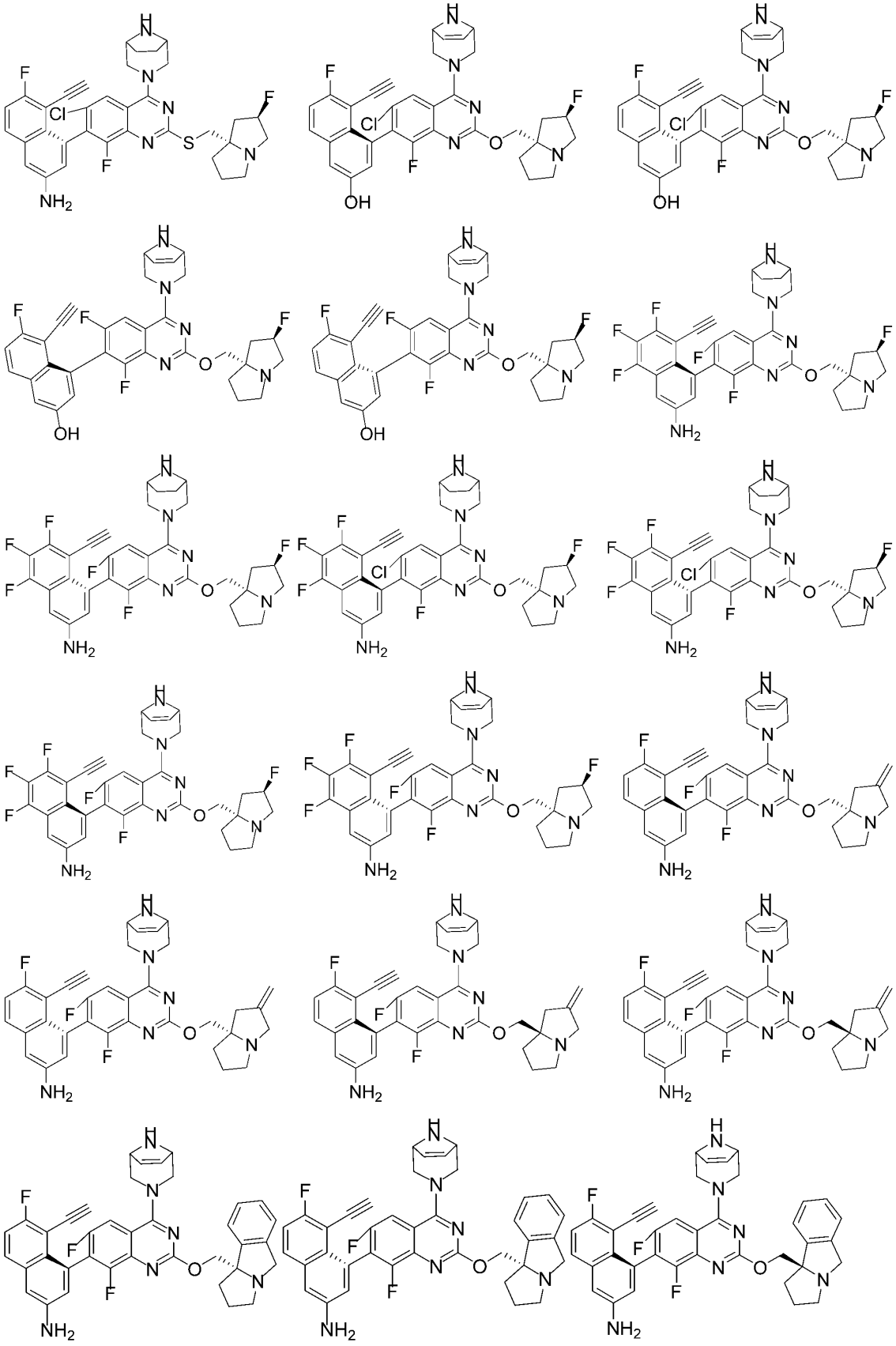


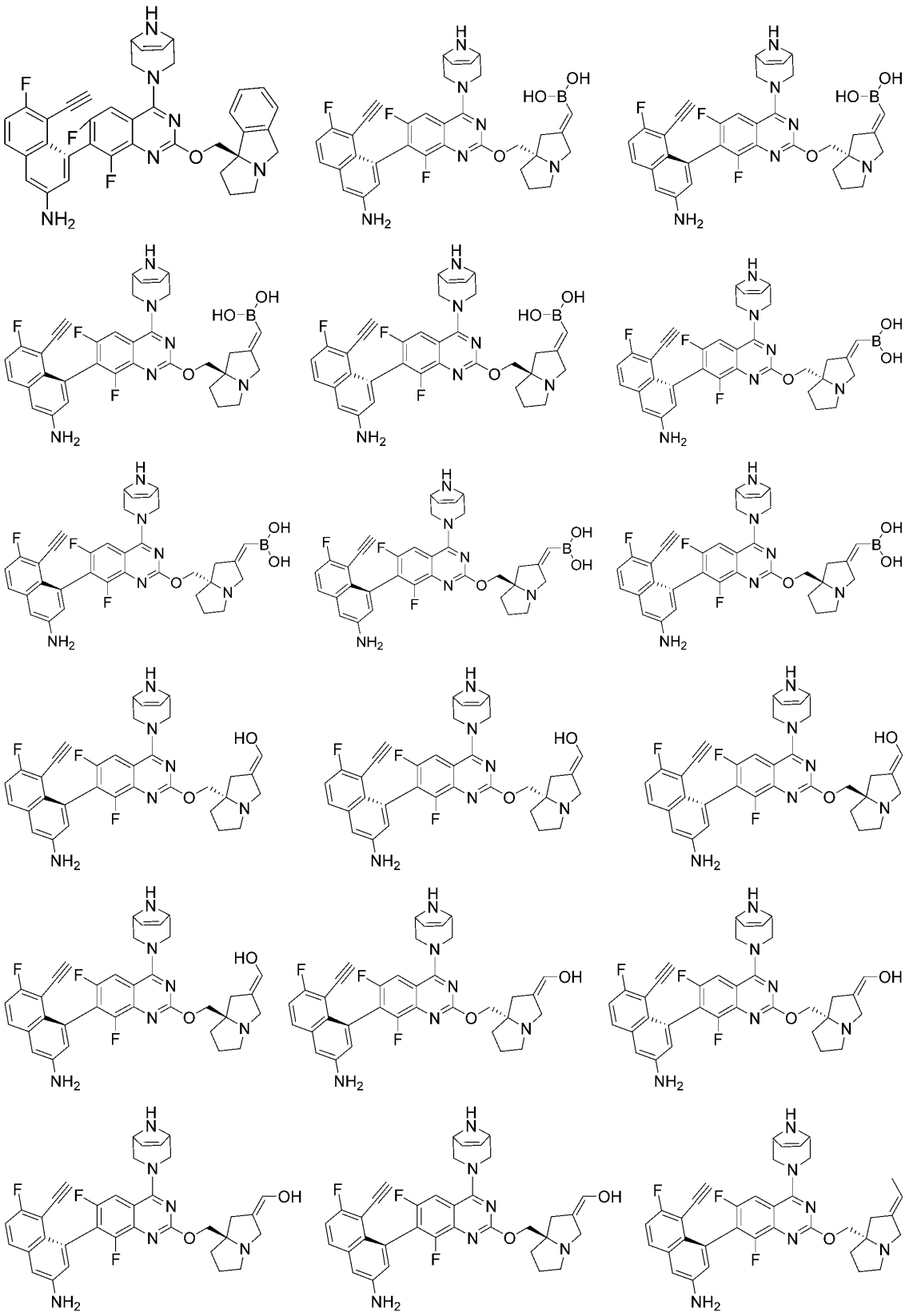


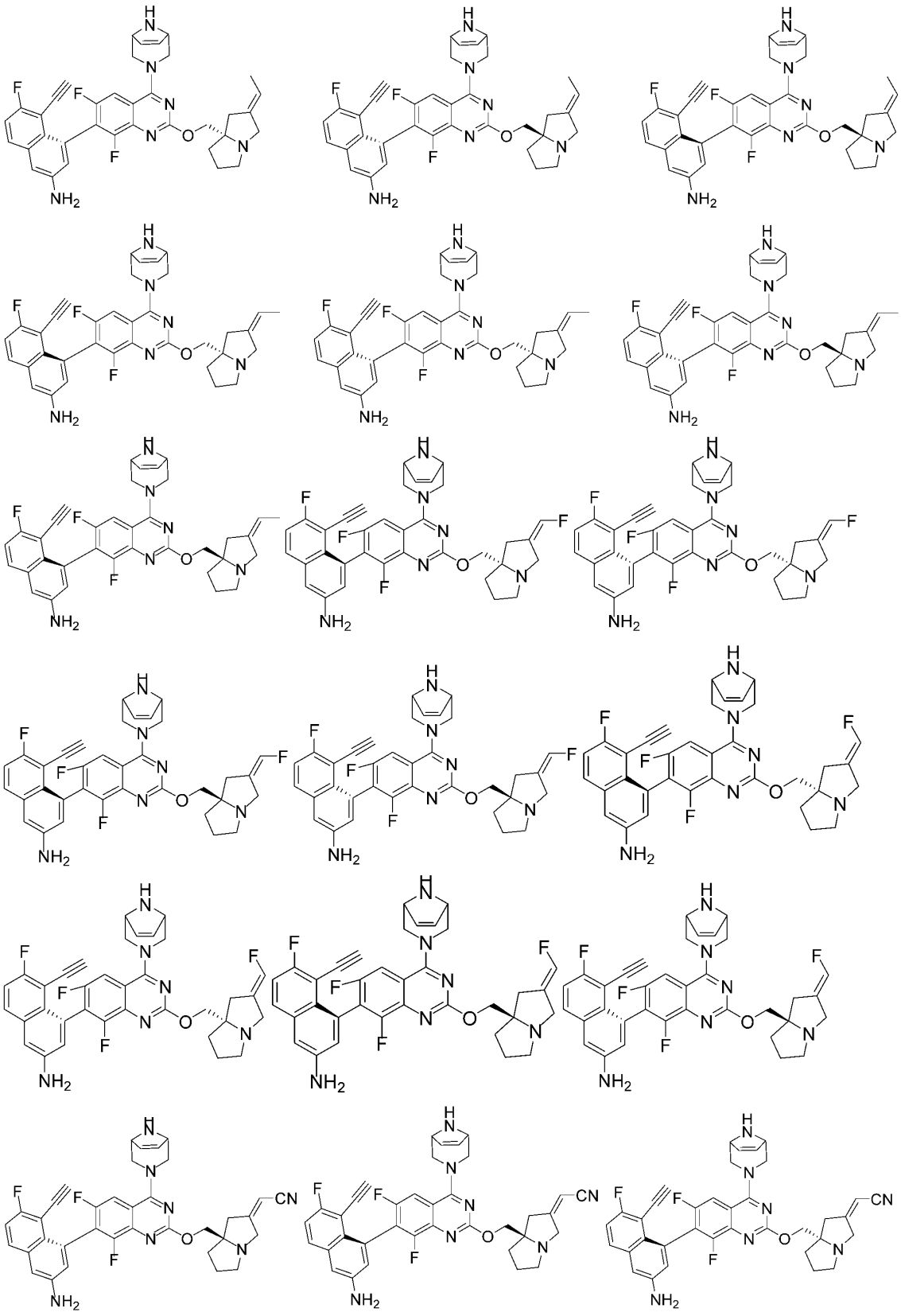


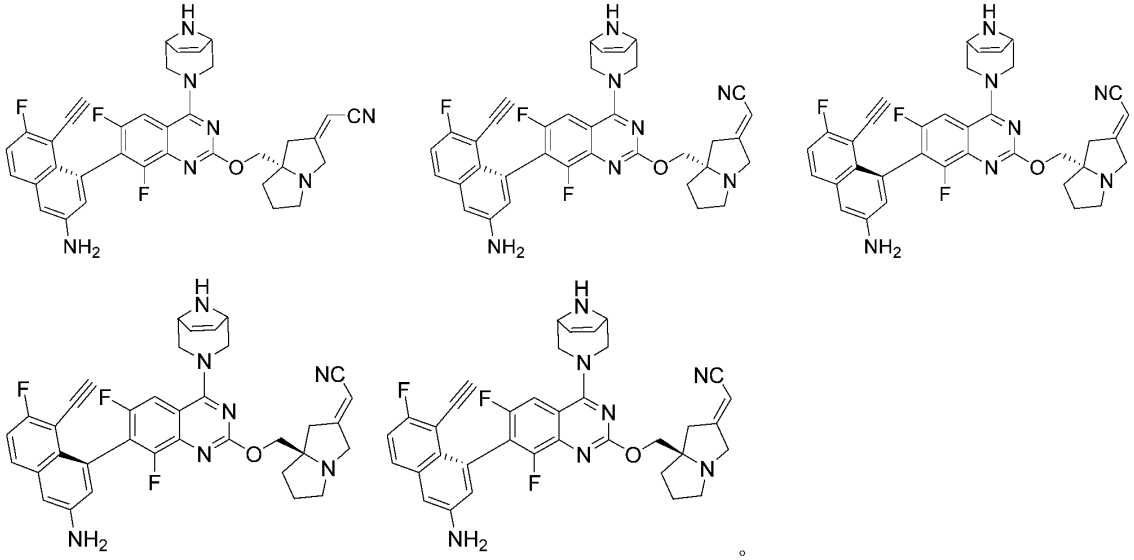












。

21. 根据权利要求 1~20 任意一项所述的化合物及其药学上可接受的盐，其在制备治疗 $KRAS^{G12D}$ 突变相关肿瘤药物中的应用。

22. 根据权利要求 21 所述的应用，肿瘤指结直肠癌和胰腺癌。