

作为 KRAS-G12C 抑制剂的螺环类化合物

技术领域

本发明涉及药物化学领域，更具体而言，本发明涉及一类螺环类化合物，其可以
5 作为 KRAS-G12C 抑制剂，制备用于治疗 KRAS G12C 介导的肿瘤的药物。

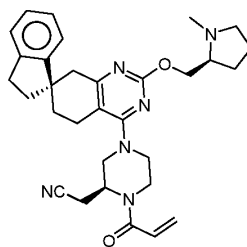
背景技术

Kirsten大鼠肉瘤2病毒癌基因同系物（Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog, “KRAS”）是一种鸟苷三磷酸（Guanosine triphosphate, GTP）酶并且是RAS
癌基因家族的成员之一。KRAS充当在非活性（鸟苷二磷酸（Guanosine diphosphate,
10 GDP）结合型）和活性（GTP结合型）状态之间循环的分子开关，以将从多种酪氨酸激酶接收的上游细胞信号转导至下游效应物来调节多种过程，包括细胞增殖（Current
Opin Pharmacol. 2013（13）：394-401）。

KRAS是癌症中最常见的变异之一。大约22%的癌症患者都有KRAS突变，尤其是
胰腺癌（68%）、胆管癌（27%）和肺癌（17%）。其中，KRAS G12C在非小细胞肺
15 癌、结直肠癌、胰腺癌中的发生率分别为48%、10%和1%。KRAS蛋白缺乏理想的小分子结合口袋，且其对细胞内丰富的GTP具有很高的亲和力，这使得设计特异性小分子
药物具有挑战性。在不同的已知突变中，KRAS G12C突变被认为是最有可能的成药靶
点。目前一些靶向KRAS G12C的共价抑制剂正在临床试验中，例如Amgen的AMG 510
和Mirati Therapeutics的MRTX849。这些化合物均在半胱氨酸残基12处共价结合KRAS
20 G12C，使KRAS G12C保持在非活性的GDP结合状态，并抑制依赖KRAS的信号传导。

经过三十多年的研究努力，KRAS抑制剂取得了一定的进展，但仍然没有表现出足
够安全性和疗效的KRAS抑制剂获得监管部门的批准。因此制药企业需要持续努力，开
发新的KRAS抑制剂并且利用其治疗多种疾病，例如癌症。

WO2020/236940公开了化合物819，用基于MMGBSA和CovDock两种方法的软件预
25 测了化合物819与KRAS G12C的结合力，但是并没有提供该化合物的合成方法、表征数
据和任意生物学测试结果。



819

发明内容

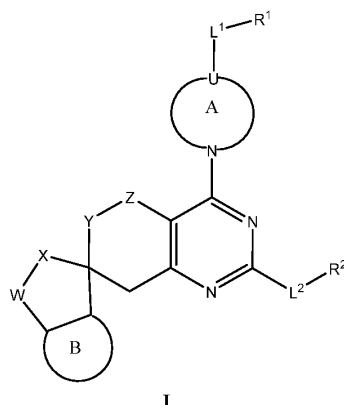
30 本发明的目的在于提供一种螺环类化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的另一目的是提供一种包含所述的螺环类化合物或其药学上可接受的盐的
药物组合物。

本发明的另一目的是提供所述螺环类化合物或其药学上可接受的盐或者含有所述
螺环类化合物或其药学上可接受的盐的组合物在制备抗肿瘤的药物中的应用。

35 本发明第一方面，提供一种式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构

体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，



其中，

- 5 A 是 4-12 元饱和或部分饱和的单环、并环、桥环或螺环，其中所述饱和或部分饱和的单环、并环、桥环或螺环任选地被一个或多个 R^3 取代；

每个 R^3 各自独立地是氧代、C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氰基、-C(O)OR⁴、-CON(R⁴)₂ 或 -N(R⁴)₂，其中所述 C1-C3 烷基任选被氰基、卤素、-OR⁴ 或 -N(R⁴)₂ 取代；

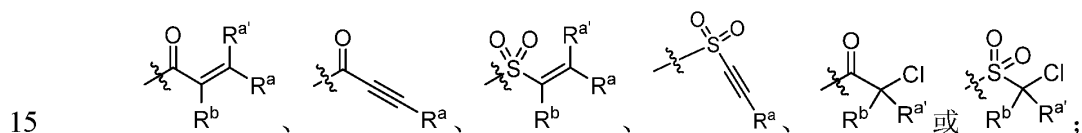
- 10 每个 R^4 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；

U 为 N 或 CH；

L^1 为不存在或 NR^N，且当 U 为 N 时， L^1 为不存在，当 U 为 CH 时， L^1 为 NR^N；

R^N 为氢或 C1-C3 烷基；

R^1 是



其中，

R^a 是氢、卤素、任选取代的 C1-C3 烷基、-N(R⁵)₂、任选取代的 4-6 元饱和杂环基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 烷基硫基或乙酰基，其中 R^a 中所述的任选取代的取代基选自下组：甲基、乙基、-N(R⁵)₂、卤素、C1-C3 烷氧基、4-6 元饱和杂环基；

- 20 每个 R^5 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；

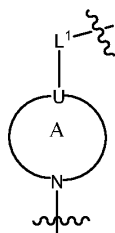
$R^{a'}$ 、 R^b 分别独立地为氢、卤素或 C1-C3 烷基；

L^2 是不存在、-O-、-S-、-NR⁶-、-SO-、-SO₂-或 -CO-，其中 R^6 是氢或 C1-C4 烷基；

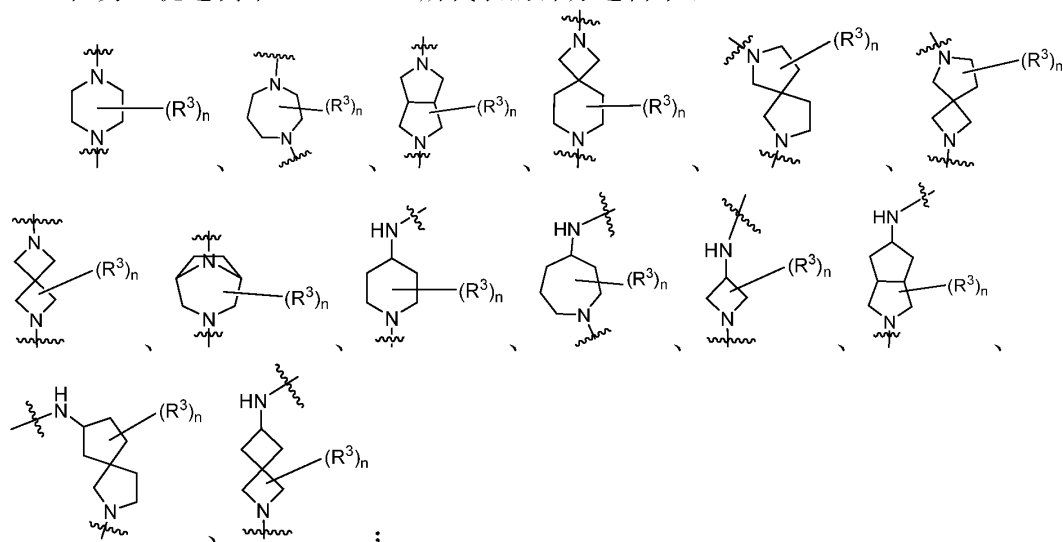
- 25 R^2 是氢、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环基、任选取代的饱和或不饱和 4-12 元杂环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环并 6-10 元芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环并 5-10 元杂芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 6-10 元芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 5-10 元杂芳香环基、任选取代的 6-10 元芳香环基或任选取代的 5-10 元杂芳香环基；其中 R^2 中所述的任选取代的取代基选自：氘、卤素、羟基、氰基、氧代、C1-C3 烷氧基、-NR^cR^d、-CO₂R⁷、-CONR^eR^f、C1-C4 烷基亚砷基、C1-C4 烷基砷基、-SO₂NR^gR^h、任选取
- 30

- 取代的 3-8 元饱和或不饱和碳环基、和任选取代的 4-8 元饱和或不饱和杂环基；
- R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
- R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
- R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
- R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基；
- W 是 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-NR^{10}-$ 、O 或 S，其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C1-C3 烷基；
- X 是 $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 或 $-(C=O)-$ ，其中每个 R^{11} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基，每个 R^{12} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；
- $m = 1、2$ 或 3 ；
- B 是 6-10 元芳香环或 5-8 元杂芳香环，其中所述 6-10 元芳香环或 5-8 元杂芳香环未被取代或者任选地被一个或多个 R^{13} 取代；
- 每个 R^{13} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、C1-C3 烷氨基、(C1-C3 烷基)₂ 氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C6 碳环基、C1-C3 烷氧基或卤代 C1-C3 烷氧基；
- Y 是 $-NR^{14}-$ ，其中 R^{14} 是氢、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基或 C3-C6 碳环基；
- Z 是 $-(CR^{15}R^{16})-$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢或 C1-C3 烷基。
- 在一优选例中， R^2 是氢、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环基、任选取代的饱和或不饱和 4-12 元杂环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 6-10 元芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 5-10 元杂芳香环基、任选取代的 6-10 元芳香环基或任选取代的 5-10 元杂芳香环基，其中 R^2 中所述的任选取代的取代基选自：氘、卤素、羟基、氰基、氧代、C1-C3 烷氧基、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^eR^f$ 、C1-C4 烷基亚砷基、C1-C4 烷基砷基、 $-SO_2NR^gR^h$ 、任选取代的 3-8 元饱和或不饱和碳环基和任选取代的 4-8 元饱和或不饱和杂环基；
- R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
- R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
- R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
- R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基；
- 优选地，所述 L^2 是不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR^6-$ ，其中 R^6 是氢或 C1-C4 烷基；
- 优选地，所述 R^a 是氢、氟、任选取代的 C1-C3 烷基、任选取代的 4-6 元饱和杂环基或乙酰基；
- 其中 R^a 中所述的任选取代的取代基选自下组：甲基、乙基、 $-N(R^5)_2$ 、卤素、C1-C3 烷氧基、4-6 元饱和杂环基；
- 每个 R^5 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；
- 优选地，所述 $R^{a'}$ 、 R^b 分别独立地为氢、氟或 C1-C3 烷基；
- 优选地，所述 W 是 $-(CR^8R^9)-$ 或 $-NR^{10}-$ ，其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C1-C3 烷基；
- 优选地，所述 X 是 $-(CR^{11}R^{12})_m-$ ；其中每个 R^{11} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基，每

个 R^{12} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；m 为 1、2 或 3；进一步优选地，m 为 1 或 2。



在另一优选例中， 所代表的部分选自下组：

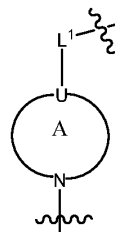


5

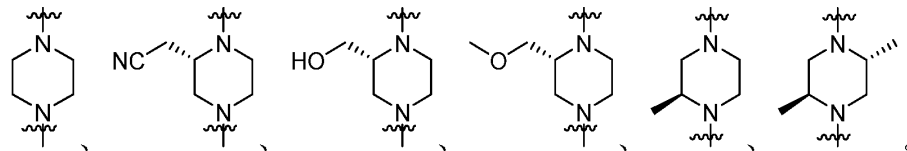
n 表示取代基 R^3 的个数，n 为 0、1、2 或 3；

每个 R^3 各自独立地是氧代、C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氰基、-C(O)OR⁴、-CON(R⁴)₂ 或 -N(R⁴)₂，其中所述 C1-C3 烷基可任选被氰基、卤素、-OR⁴ 或 -N(R⁴)₂ 取代；

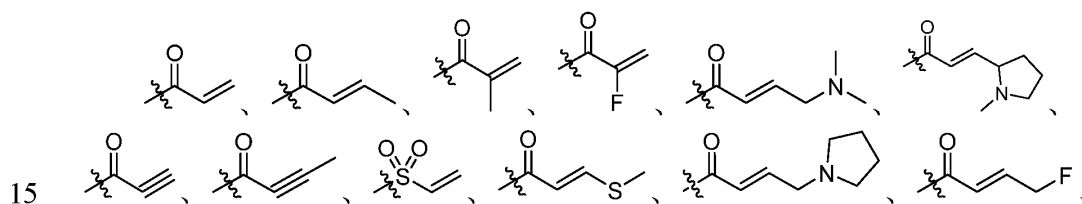
10 每个 R^4 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；



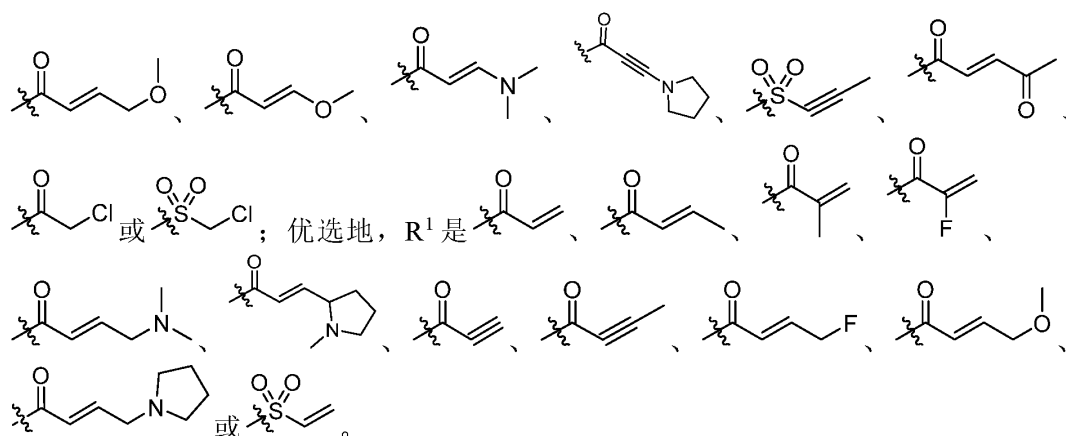
优选地， 所代表的部分选自下组：



在另一优选例中， R^1 是



15



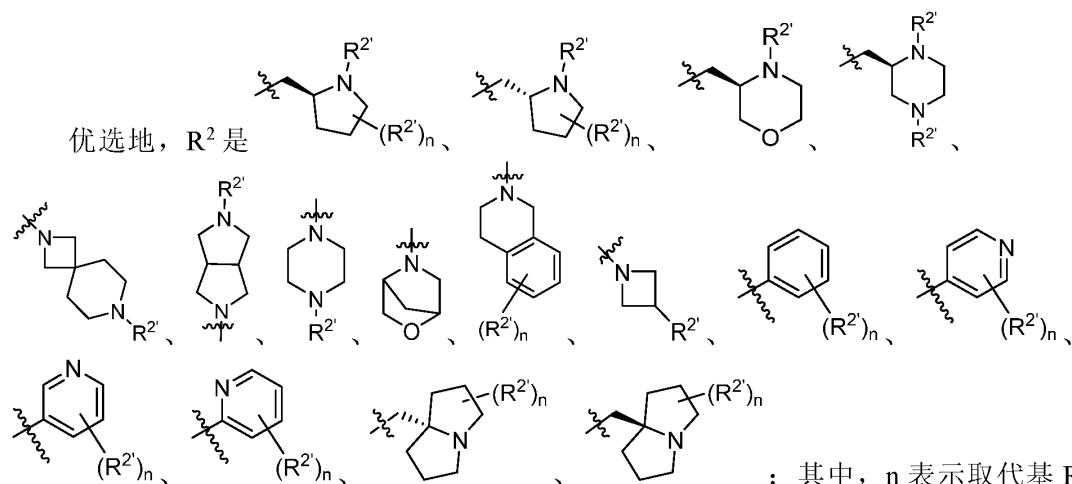
- 5 在另一优选例中， R^2 是氢、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 6-10 元芳香环基或任选取代的 5-10 元杂芳香环基；其中 R^2 中所述的任选取代的取代基选自：卤素、羟基、氰基、氧代、C1-C3 烷氧基、 $-NR^d$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^eR^f$ 、C1-C4 烷基亚砷基、C1-C4 烷基砷基、 $-SO_2NR^gR^h$ 、任选取代的 3-8 元饱和或不饱和碳环基、和任选取代的 4-8 元饱和或不饱和杂环基；

- 10 R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

- 15 R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基。



- 20 数目，选自：0、1、2 和 3；每个 $R^{2'}$ 分别独立地是卤素、C1-C3 烷基、卤代 C1-C3 烷基、羟基、氰基、氧代、C1-C3 烷氧基、 $-NR^d$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^eR^f$ 、C1-C4 烷基亚砷基、C1-C4 烷基砷基、 $-SO_2NR^gR^h$ 、任选取代的 3-8 元饱和或不饱和碳环基或任选取代的 4-8 元饱和或不饱和杂环基；

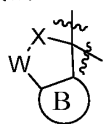
- 25 R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

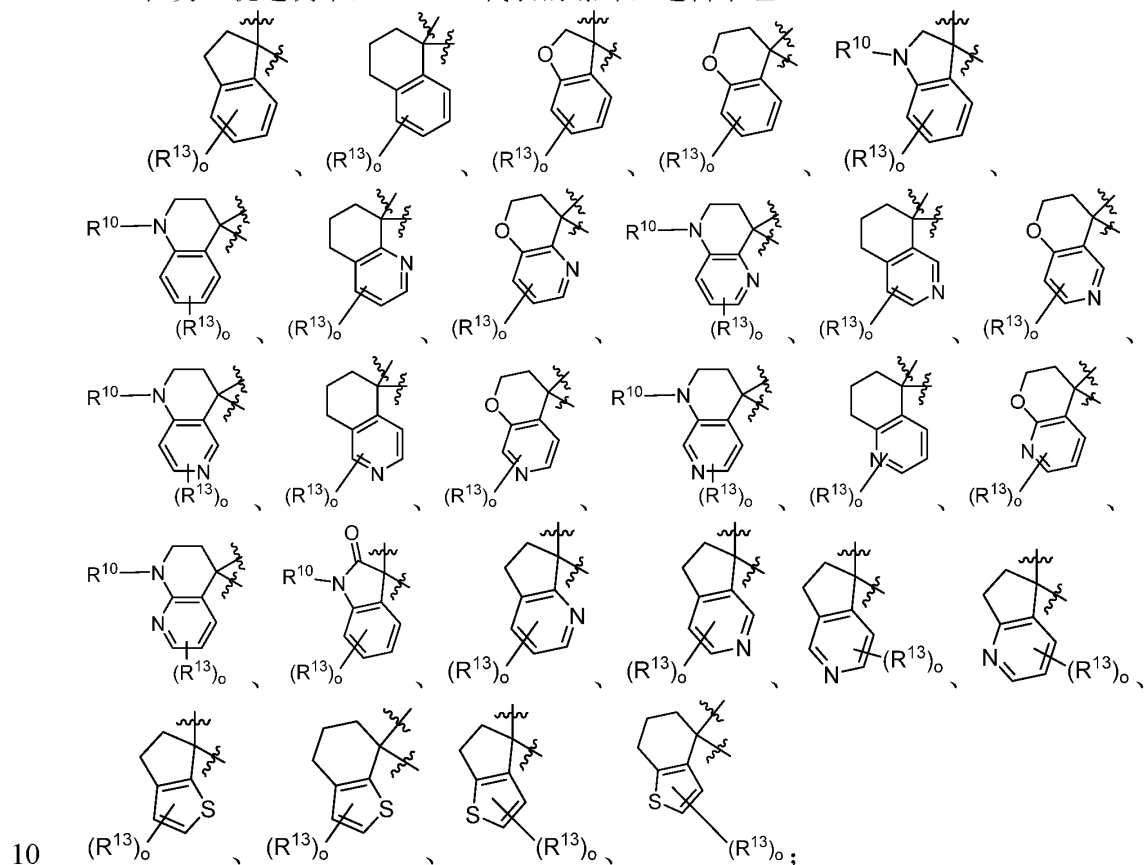
R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和

任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基。

5 在另一优选例中， 代表的螺环，选自下组：

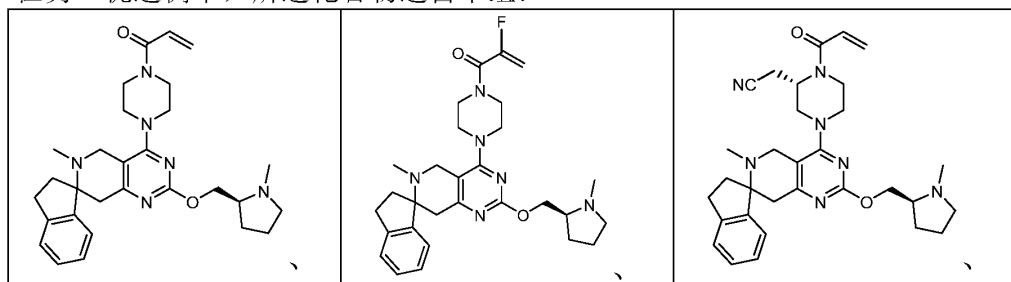


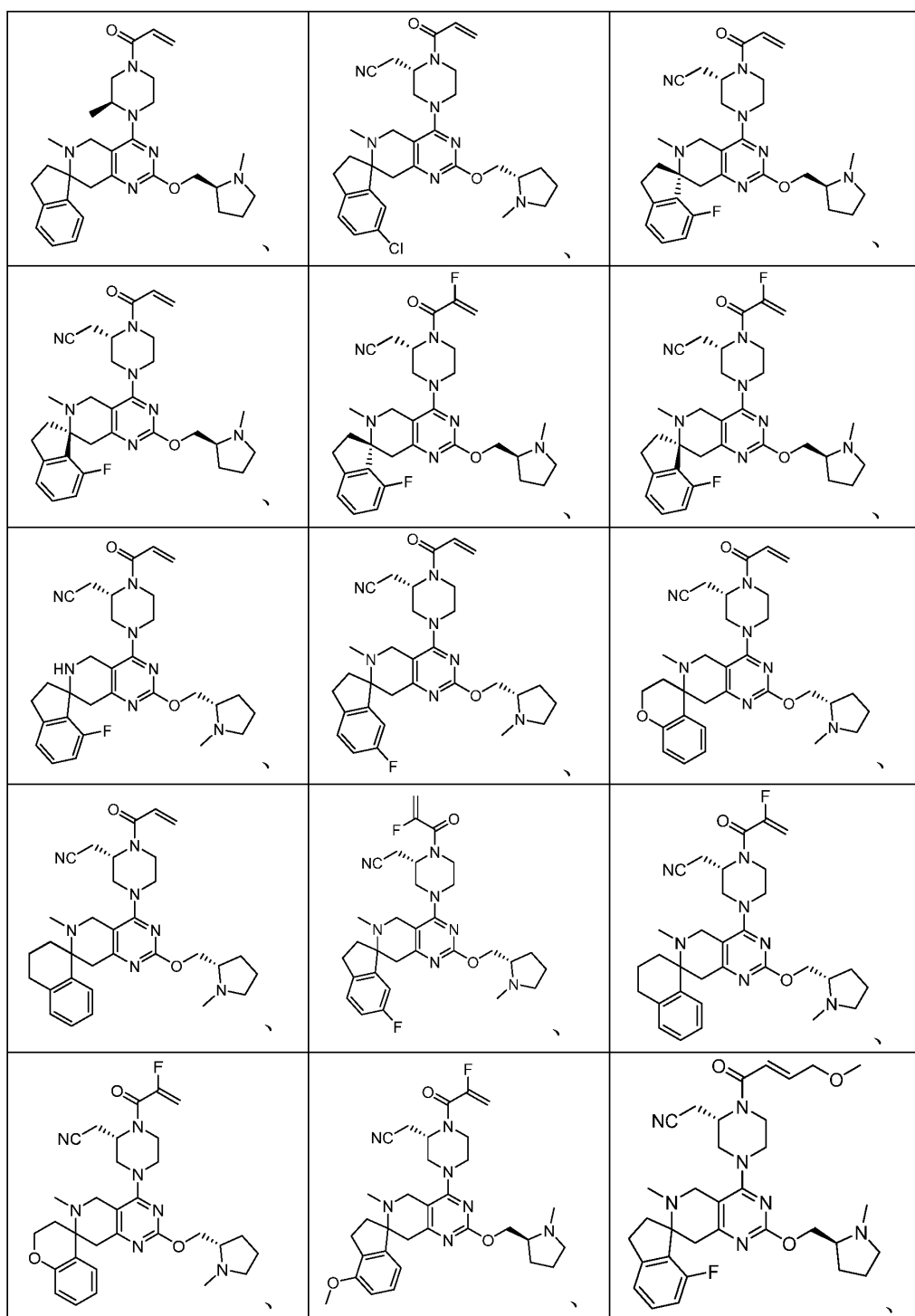
R^{10} 独立地是氢或 C1-C3 烷基；

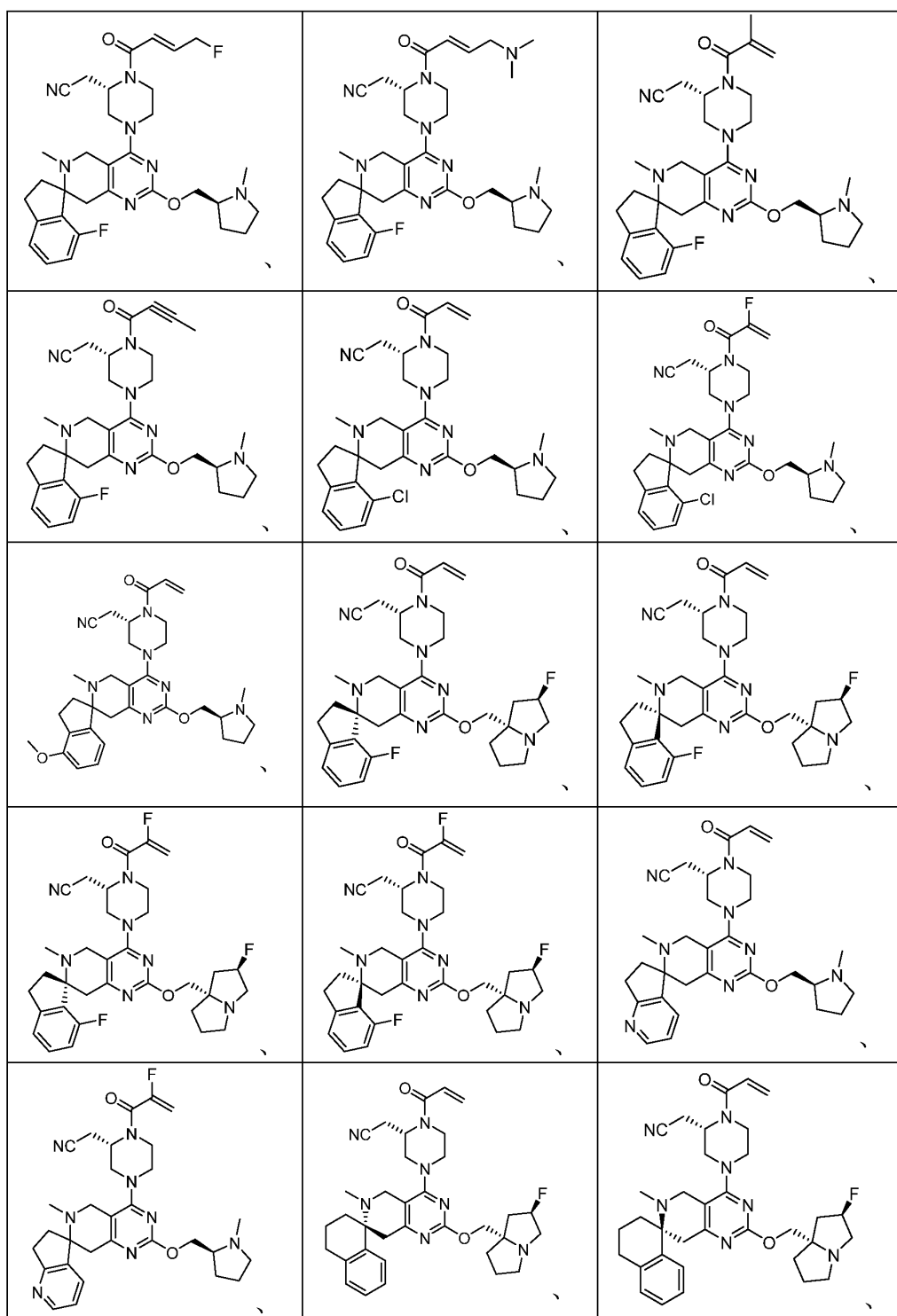
o 表示取代基 R^{13} 的数目，为 0、1、2 或 3；

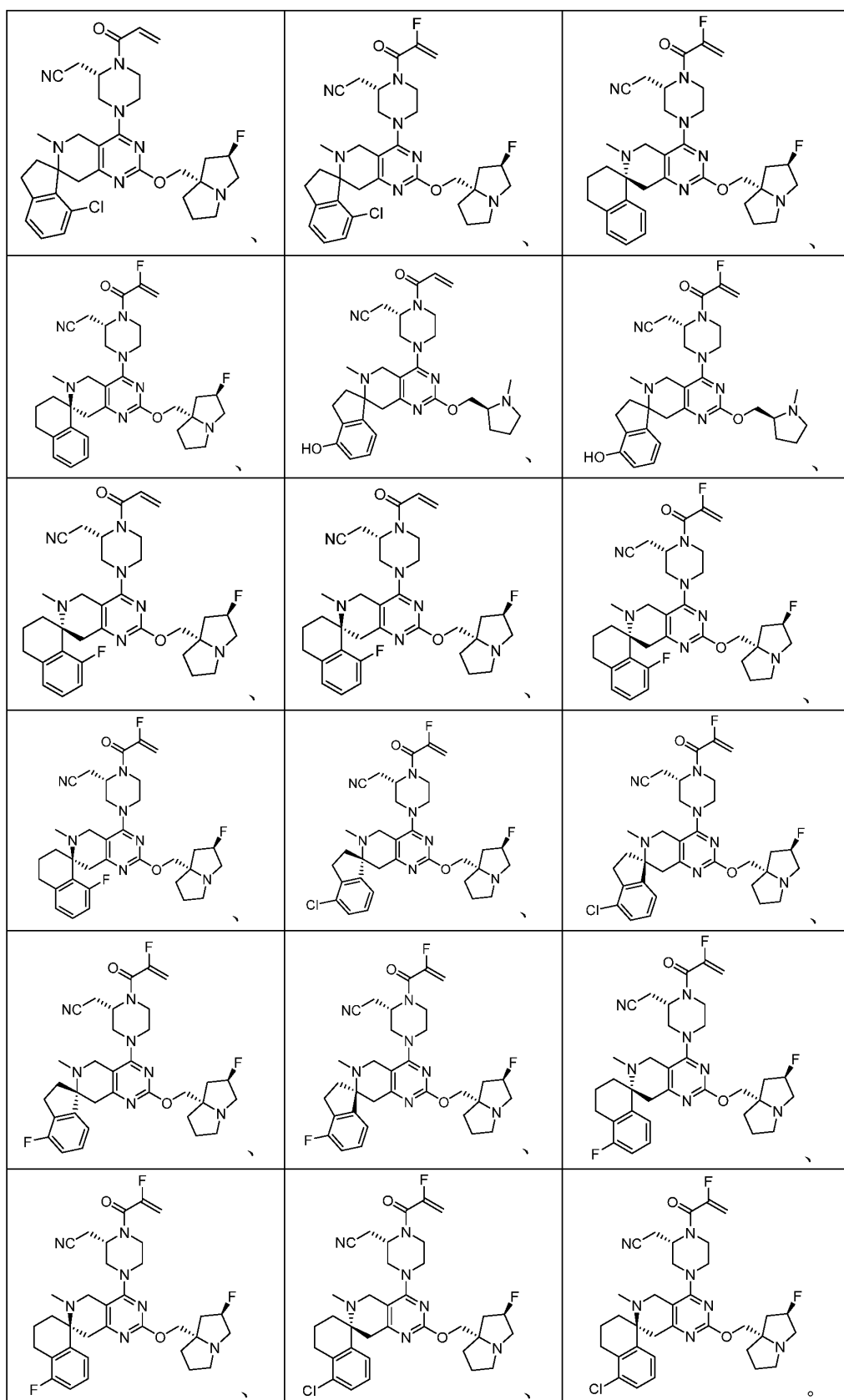
R^{13} 各自独立地是卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C6 碳环基、C1-C3 烷氧基或卤代 C1-C3 烷氧基。

15 在另一优选例中，所述化合物选自下组：









本发明的化合物可以按照实施例中的合成方法或者与其类似的方法制备。

本发明的第二方面，提供一种药物组合物，所述药物组合物包括：

- (1) 治疗有效量的选自本发明上述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物中的一种或多种作为活性成分；和
- (2) 任选地，药学上可接受的载体。

此外，该药物组合物还可以进一步包括其他药学上可接受的治疗剂或者与其他药学上可接受的治疗剂联用，特别是其他抗肿瘤药物。所述治疗剂包括但不限于：作用于 DNA 化学结构的药物抗肿瘤药如顺铂；影响核酸合成的抗肿瘤药物如甲氨蝶呤 (MTX)、5-氟尿嘧啶 (5FU) 等；影响核酸转录的抗肿瘤药物如阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、光辉霉素等；作用于微管蛋白合成的抗肿瘤药物如紫杉醇、长春瑞滨等；芳香化酶抑制剂如氨鲁米特、兰特隆、来曲唑、瑞宁德等；细胞信号通路抑制剂如表皮生长因子受体抑制剂吉非替尼 (Gefitinib)、埃罗替尼 (Erlotinib)、拉帕替尼 (Lapatinib) 等、丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (MEK) 抑制剂如曲美替尼 (Trametinib)、考比替尼 (Cobimetinib) 等、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂如帕博西尼 (Palbociclib) 等、Src 同源酪氨酸磷酸酶 (SHP2) 抑制剂、SOS1 抑制剂；程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 (PD-1/PD-L1) 抑制剂如纳武利尤单抗 (Nivolumab)、帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 等。

本发明第三方面，提供一种本发明如上所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其药物组合物用于制备预防或治疗 KRAS G12C 突变介导的癌症的药物的用途。在一优选例中，所述与 KRAS G12C 有关的癌症选自下组：肺癌（包括非小细胞肺癌）、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T 细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌。在另一优选例中，所述与 KRAS G12C 有关的癌症选自非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

- 图 1 显示了受试物在 NCI-H358 肿瘤皮下移植雌性 BALB/c nude 小鼠模型中的体内药效结果。
- 图 2 显示了受试物在 BALB/c 裸小鼠 NCI-H1373-luc 颅内接种模型中的体内药效结果。

术语说明

- 除非另外定义，否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

如本文所用，术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

基团定义

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明, 否则采用本领域技术范围内的常规方法, 如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义, 否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送, 以及对患者的治疗中使用标准技术。例如, 可利用厂商对试剂盒的使用说明, 或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述, 按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中, 可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时, 该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

15 本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的, 而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文, 均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如, C1-C6 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

20 除前述以外, 当用于本申请的说明书及权利要求书中时, 除非另外特别指明, 否则以下术语具有如下所示的含义。

在本申请中, 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

25 “羟基烷基”是指被羟基($-\text{OH}$)取代的如下文所定义的烷基。

“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团。

“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

“氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。

30 “取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳香环基烷基、杂芳香环基烷基取代的氨基, 例如, 单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳香环基烷基氨基、杂芳香环基烷基氨基。

“羧基”是指 $-\text{COOH}$ 。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中), 术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链的烃链基, 仅由碳原子和氢原子组成、具有例如 1 至 12 个(优选为 1 至 8 个, 更优选为 1 至 6 个)碳原子, 且通过单键与分子的其余部分连接, 例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。就本发明而言, 术语“烷基”优选指含有 1 至 6

40 个碳原子的烷基。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2 至 14 个(优选为 2 至 10 个, 更优选为 2 至

6个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团,例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

本文中作为基团或是其它基团的一部分,术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳-碳三键、具有例如2至14个(优选为2至10个,更优选为2至6个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团,例如但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“碳环基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基,其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系,具有3至15个碳原子,优选具有3至10个碳原子,更优选具有3至8个碳原子,且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明,碳环基中的碳原子可以任选地被氧化。碳环基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、2,3-二氢化茚基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、1H-茚基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茚基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“杂环基”意指由2至14个碳原子以及1至6个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的3元至20元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明,否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系;其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化;且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中,一个或多个环可以是下文所定义的芳香环基或杂芳香环基,条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言,杂环基优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至11元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团,更优选为包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至8元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于:吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹嗪基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“芳香环(基)”意指具有6至18个碳原子(优选具有6至10个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言,芳香环(基)可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,还可以与上文所定义的碳环基或杂环基稠合,条件是芳香环(基)经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳香环(基)的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、2,3-二氢-1H-异吡啶基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

在本申请中,术语“芳香环基烷基”是指被上文所定义的芳香环基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳香环(基)”意指环内具有 1 至 15 个碳原子(优选具有 1 至 10 个碳原子)和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳香环(基)可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的碳环基或杂环基稠合，条件是杂芳香环(基)经由杂芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳香环(基)中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言，杂芳香环(基)优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团，更优选为包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。杂芳香环(基)的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲嗪基、异吲嗪基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、咔唑基、咔啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噁唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻唑基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中，术语“杂芳香环基烷基”是指被上文所定义的杂芳香环基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，术语“不存在”是指被上文所定义的基团的两侧直接通过化学键相连。例如，“A-B-C 中 B 是不存在”表示“A-C”。

在本申请中，“R”中的“”表示基团 R 的连接位置。

在本申请中，除权利要求中特殊说明外，“任选地”、“任选取代的”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选取代的芳香环基”表示芳香环基上的氢被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳香环基与未被取代的芳香环基。例如，在没有明确列出取代基的情况下，本文所用的术语“任选取代的”、“被取代的”或“被……取代”意指给定的原子或基团上的一个或多个氢原子独立地被一个或多个、例如 1、2、3 或 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自：氘(D)、卤素、-OH、巯基、氰基、-CD₃、-C₁-C₆烷基(优选-C₁-C₃烷基)、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基(优选 3-8 元环烷基)、芳香环基、杂环基(优选 3-8 元杂环基)、杂芳香环基、芳香环基-C₁-C₆烷基-、杂芳香环基-C₁-C₆烷基-、C₁-C₆卤代烷基-、-OC₁-C₆烷基(优选-OC₁-C₃烷基)、-OC₂-C₆烯基、-OC₁-C₆烷基苯基、-C₁-C₆烷基-OH(优选-C₁-C₄烷基-OH)、-C₁-C₆烷基-SH、-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆卤代烷基、-NH₂、-C₁-C₆烷基-NH₂(优选-C₁-C₃烷基-NH₂)、-N(C₁-C₆烷基)₂(优选-N(C₁-C₃烷基)₂)、-NH(C₁-C₆烷基)(优选-NH(C₁-C₃烷基))、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基苯基)、-NH(C₁-C₆烷基苯基)、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆烷基(优选-C(O)OC₁-C₃烷基)、-CONRⁱRⁱⁱ(其中 Rⁱ和 Rⁱⁱ是 H、D 和 C₁₋₆烷基，优选 C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₆烷基、-C(O)杂芳香环基(优选-C(O)-5-7 元杂芳香环基)、-C(O)C₁-C₆烷基苯基、-C(O)C₁-C₆卤代烷基、-OC(O)C₁-C₆烷基(优选-OC(O)C₁-C₃烷

基)、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)-C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂-苯基、-S(O)₂-C₁-C₆ 卤代烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂NH(苯基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂(苯基)和-NHS(O)₂(C₁-C₆ 卤代烷基), 其中所述的烷基、环烷基、苯基、芳香环基、杂环基和杂芳香环基中的每一个任选被一个或多个选自以下的取代基进一步取代:

5 代: 卤素、-OH、-NH₂、环烷基、3-8 元杂环基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-C₁-C₄ 烷基-OH、-C₁-C₄ 烷基-O-C₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 卤代烷基、氰基、硝基、-C(O)-OH、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-CON(C₁-C₆ 烷基)₂、-CONH(C₁-C₆ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₆ 烷基)、-NH(C₁-C₆ 烷基)C(O)(C₁-C₆ 烷基)、-SO₂(C₁-C₆ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₆ 卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₆ 烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₆ 卤代烷基)。当一个原子或基团被多个取代基取代时, 所述取代基可以相同或不同。本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

15 “立体异构体”是指由相同原子组成, 通过相同的键键合, 但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本发明的化合物中含有烯双键时, 除非另有说明, 否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

20 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子, 且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体, 以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备, 或者

25 使用常规技术进行拆分, 例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成, 或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体), 例如可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, **2004**; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, **2010**; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED.*, Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, **1991**, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 128。

30

在本申请中, 术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

35 “药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的, 与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等; 有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二

40

磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本发明所述“肿瘤”包括但不限于肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内肌瘤、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌等疾病。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

- (i)预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；
- (ii)抑制疾病或病症，即遏制其发展；
- (iii)缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者
- (iv)减轻该疾病或病症所造成的症状。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠

外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗,其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中,例如施用三种或更多种活性成分。

本领域技术人员还应当理解,在下文所述的方法中,中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳香环基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中 R”为烷基、芳香环基或芳香环基烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳香环基或芳香环基烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

有益效果

1. 提供了一种如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐。
2. 提供了一种结构新颖的用于制备预防和治疗与 KRAS G12C 突变有关的疾病的药物组合物。

具体实施方式

下面通过具体实施方式来进一步说明本发明的技术方案。本领域技术人员应该明了,所述实施例仅仅是帮助理解本发明,不应视为对本发明的具体限制。

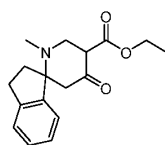
下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

各实施例中,¹H NMR 由 BRUKER AVANCE NEO 400 MHz 型核磁共振仪记录,化学位移以 δ (ppm) 表示;液质联用 (LCMS) 由 Shimadzu LC-20AD, SIL-20A, CTO-20AC, SPD-M20A, CBM-20A, LCMS-2020 型质谱仪记录;制备 HPLC 分离使用 Gilson - 281 型号液相色谱仪。

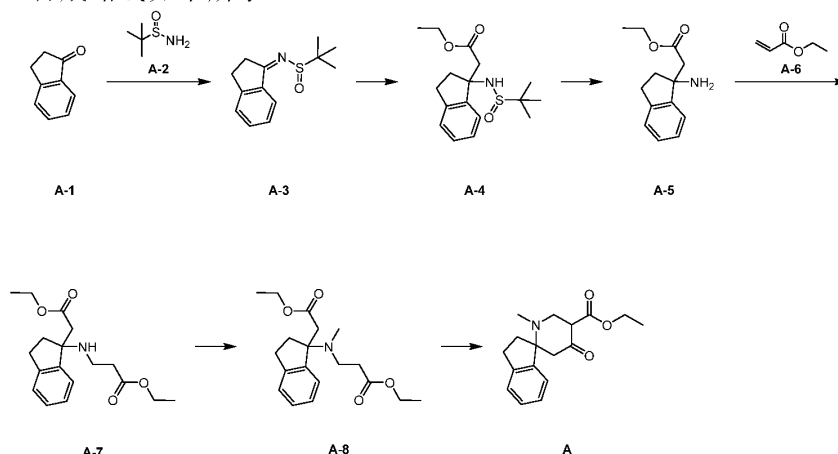
中间体的制备

1、中间体 A 的制备



A

中间体 A 合成路线如下所示:



(1) 向化合物 **A-1** (59.9 g, 454 mmol) 的甲苯 (500 mL) 溶液中加入化合物 **A-2** (50.0 g, 413 mmol), 钛酸四乙酯 (188 g, 825 mmol), 反应液在氮气保护下 130℃ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (400 mL), 用乙酸乙酯 (400 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **A-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 236, 实测值 236。

(2) 将化合物 **A-3** (50.8 g, 216 mmol), 乙酸乙酯 (95.1 g, 1.08 mol) 溶于四氢呋喃 (500 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 216 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 3 小时。升温至 0℃, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (500 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (1000 mL × 2) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **A-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 324, 实测值 324。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.26 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.17 (qd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 2H), 3.17 (ddd, $J = 16.4, 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.32 (ddd, $J = 13.6, 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 1.24-1.27 (m, 3H), 1.19 (s, 9H)。

(3) 向化合物 **A-4** (15.6 g, 48.2 mmol) 的乙醇 (100 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 30 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 5 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **A-5** 的盐酸盐。

MS-ESI $[M-\text{NH}_2+H]^+$, 计算值 203, 实测值 203。

(4) 向化合物 **A-5** 的盐酸盐 (12.0 g, 46.9 mmol) 的乙醇 (50.0 mL) 溶液中加入化合物 **A-6** (46.9 g, 469 mmol), 氧化铜 (373 mg, 4.69 mmol), 三乙胺 (4.75 g, 46.9 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 4 小时。向反应液中加入水 (500 mL), 用乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **A-7**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 320, 实测值 320。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.26 (m, 4H), 4.09-4.15 (m, 4H), 2.87-2.99 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.63 (br d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.42-

2.45 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.17 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.18-1.26 (m, 6H)。

(5) 向化合物 **A-7** (13.7 g, 42.9 mmol) 的乙醇 (100 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (6.44 g), 氰基硼氢化钠 (8.09 g, 129 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 1 小时。向反应液中加入水 (150 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (150 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 3 : 1) 分离得到化合物 **A-8**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 334, 实测值 334。

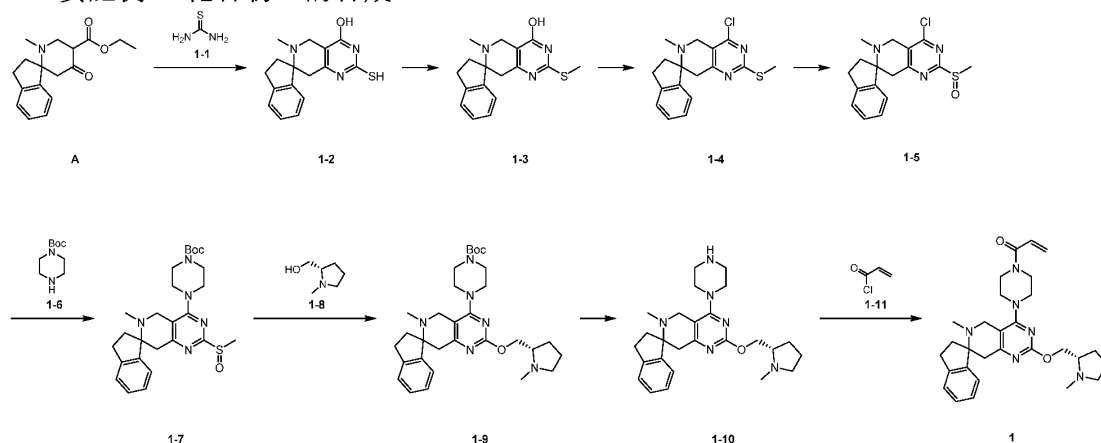
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.26 (m, 4H), 4.07-4.12 (m, 2H), 3.81-3.97 (m, 2H), 2.79-3.00 (m, 3H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.24-2.48 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.22-1.26 (m, 3H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(6) -78℃ 下向化合物 **A-8** (13.4 g, 40.2 mmol) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 121 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -78℃ 反应 1 小时。向反应液中加入水 (500 mL), 用乙酸乙酯 (500 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **A**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 288, 实测值 288。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.27 (m, 4H), 4.20-4.31 (m, 2H), 3.44-3.61 (m, 1H), 3.18-3.31 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 2H), 2.69 (br t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 3H), 1.61-1.96 (m, 2H), 1.30-1.34 (m, 3H)。

实施例 1 化合物 1 的合成



(1) 向中间体 **A** (2.0 g, 6.96 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入化合物 **1-1** (1.06 g, 13.9 mmol) 和乙醇钠 (1.42 g, 20.9 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 加入乙醇 (15.0 mL) 和水 (5.0 mL), 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **1-2**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 300, 实测值 300。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.43 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.21 (br s, 1H), 3.49 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.05 (br d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.15 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.59-1.69 (m, 1H)。

(2) 向化合物 **1-2** (1.66 g, 5.54 mmol) 的水 (15.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (443 mg, 11.1 mmol), 硫酸二甲酯 (1.93 mg, 15.3 mmol), 反应液在氮气保护下 0℃ 搅拌 2 小

时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 1 : 2) 分离得到化合物 **1-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 314, 实测值 314。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (br s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 1H), 3.55 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.90 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.54 (br d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (dt, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.61 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H)。

- 10 (3) 向化合物 **1-3** (840 mg, 2.68 mmol) 的三氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中加入三氯氧磷 (6.60 g, 43.0 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 加入冰水 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (500 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **1-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 332, 实测值 332。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (br s, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 3.95 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.04-3.22 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.65-1.71 (m, 1H)。

- 20 (4) 向化合物 **1-4** (200 mg, 603 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (123 mg, 606 μmol), 反应液在氮气保护下 0℃ 搅拌 5 小时。反应液加入饱和亚硫酸钠水溶液 (30.0 mL), 用二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **1-5**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 348, 实测值 348。

- 25 (5) 向化合物 **1-5** (206 mg, 592 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **1-6** (552 mg, 2.96 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 16 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物 **1-7**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 498, 实测值 498。

- 30 (6) 向化合物 **1-7** (32.0 mg, 64.3 μmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入化合物 **1-8** (22.2 mg, 193 μmol), 叔丁醇钠 (18.6 mg, 194 μmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **1-9**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 549, 实测值 549。

- 35 (7) 向化合物 **1-9** (35.0 mg, 63.8 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **1-10** 的三氟乙酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 449, 实测值 449。

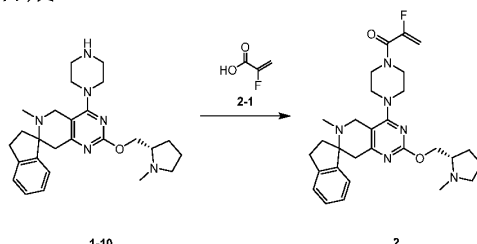
- 40 (8) 向化合物 **1-10** 的三氟乙酸盐 (35.0 mg, 62.2 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (31.5 mg, 331 μmol) 和化合物 **1-11** (16.9 mg, 187 μmol), 反应液在氮气保护下 -78℃ 搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (3_Phenomenex Luna C18, 70 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B: 乙腈,

20%-70%: 40 分钟) 分离得到化合物 **1**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 503, 实测值 503。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20-7.31 (m, 4H), 6.81 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 3.85 (br d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 4H), 3.54 (br s, 2H), 3.08 (dt, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.35 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 1H)。

实施例 2 化合物 2 的合成



10

向化合物 **2-1** (19.2 mg, 213 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (108 mg, 1.07 μmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (81.2 mg, 214 μmol)，反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。向反应液中加入化合物 **1-10** 的三氟乙酸盐 (60.0 mg, 107 μmol)，继续搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL)，用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 70 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 35 分钟) 分离得到化合物 **2** 的甲酸盐。

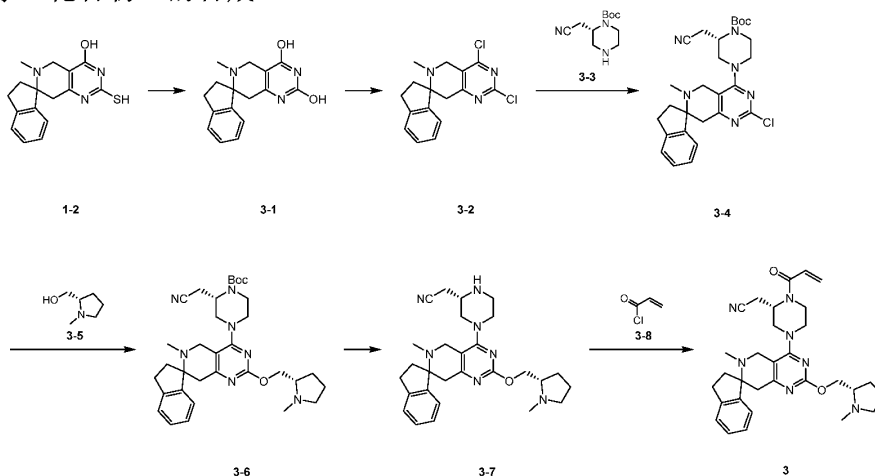
15

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 521, 实测值 521。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.30 (m, 4H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.24 (dd, $J = 19.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.70 (dt, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.47-4.55 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 3H), 3.73-3.78 (m, 4H), 3.61-3.71 (m, 3H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.21 (dt, $J = 11.2, 8.0$ Hz, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.47 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.09 (br dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.89 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 1H)。

25

实施例 3 化合物 3 的合成



(1) 向中间体 **1-2** (500 mg, 1.67 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (1.27 g, 13.9 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **3-1**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 284, 实测值 284。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.02 (br d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.81-2.93 (m, 2H), 2.56 (br d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.16 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.62 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 1H)。

- 10 (2) 将化合物 **3-1** (328 mg, 1.16 mmol) 溶于三氯氧磷 (4.95 g, 32.3 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 加入冰水 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (500 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **3-2**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 320, 实测值 320。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (br d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 7.19 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.55 (br d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.91-3.05 (m, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.62 (td, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H)。

- 20 (3) 向化合物 **3-2** (140 mg, 437 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (151 mg, 1.09 mmol) 和化合物 **3-3** (82.1 mg, 364 μmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 6 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到化合物 **3-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 509, 实测值 509。

- 25 (4) 向化合物 **3-4** (120 mg, 236 μmol) 的二氧六环 (5.0 mL) 溶液中加入化合物 **3-5** (81.5 mg, 708 μmol), 碳酸铯 (231 mg, 709 μmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (39.4 mg, 47.1 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 2) 分离得到化合物 **3-6**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 588, 实测值 588。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19-7.29 (m, 4H), 4.59-4.65 (m, 1H), 4.30-4.41 (m, 2H), 3.92-4.16 (m, 3H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.41 (br dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.14-3.25 (m, 2H), 2.96-3.11 (m, 4H), 2.73-2.95 (m, 4H), 2.54 (br d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.43 (td, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

- 35 (5) 向化合物 **3-6** (30.0 mg, 51.0 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **3-7** 的三氟乙酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 488, 实测值 488。

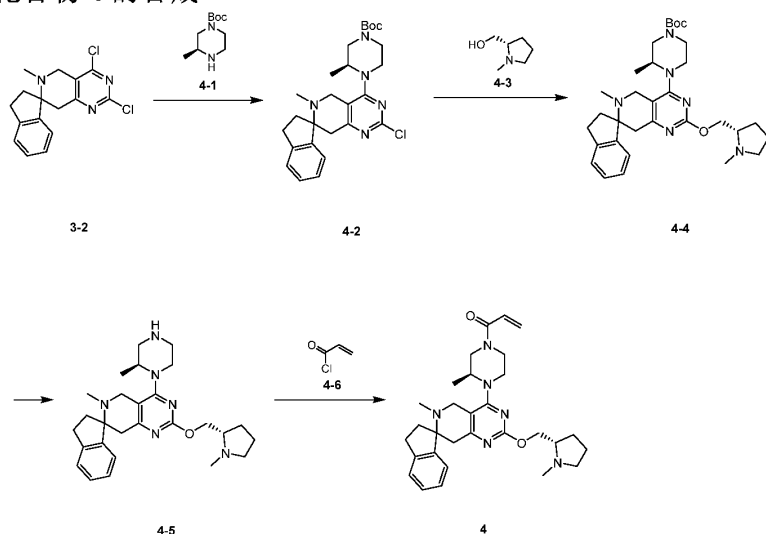
- 40 (6) 向化合物 **3-7** 的三氟乙酸盐 (30.0 mg, 49.9 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (25.2 mg, 249 μmol) 和化合物 **3-8** (13.6 mg, 150 μmol), 反应液在氮气保护下 -78℃ 搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex

Luna C18, 100 mm × 30 mm 3 μm, A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **3** 的甲酸盐。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 542, 实测值 542。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.31 (m, 4H), 6.82 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.30 (br d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.84 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.72 (dt, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 4.18-4.40 (m, 1H), 3.96-4.18 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.89-3.01 (m, 4H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.09 (br dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H)。

实施例 4 化合物 **4** 的合成



(1) 向化合物 **3-2** (200 mg, 625 μmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (259 mg, 1.87 mmol) 和化合物 **4-1** (250 mg, 1.25 mmol), 反应液在氮气保护下 50 °C 搅拌 16 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 得到化合物 **4-2**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 484, 实测值 484。

(2) 向化合物 **4-2** (160 mg, 331 μmol) 的二氧六环 (5.0 mL) 溶液中加入化合物 **4-3** (115 mg, 999 μmol), 碳酸铯 (323 mg, 991 μmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (55.3 mg, 66.1 μmol), 反应液在氮气保护下 110 °C 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1) 分离得到化合物 **4-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 563, 实测值 563。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18-7.30 (m, 4H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.21 (br s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.76-3.98 (m, 2H), 3.50-3.75 (m, 3H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.07-3.20 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 2H), 2.84 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 0.8 Hz, 9H), 1.17-1.37 (m, 3H)。

(3) 向化合物 **4-4** (80.0 mg, 142 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25°C 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **4-5** 的三氟乙酸盐。

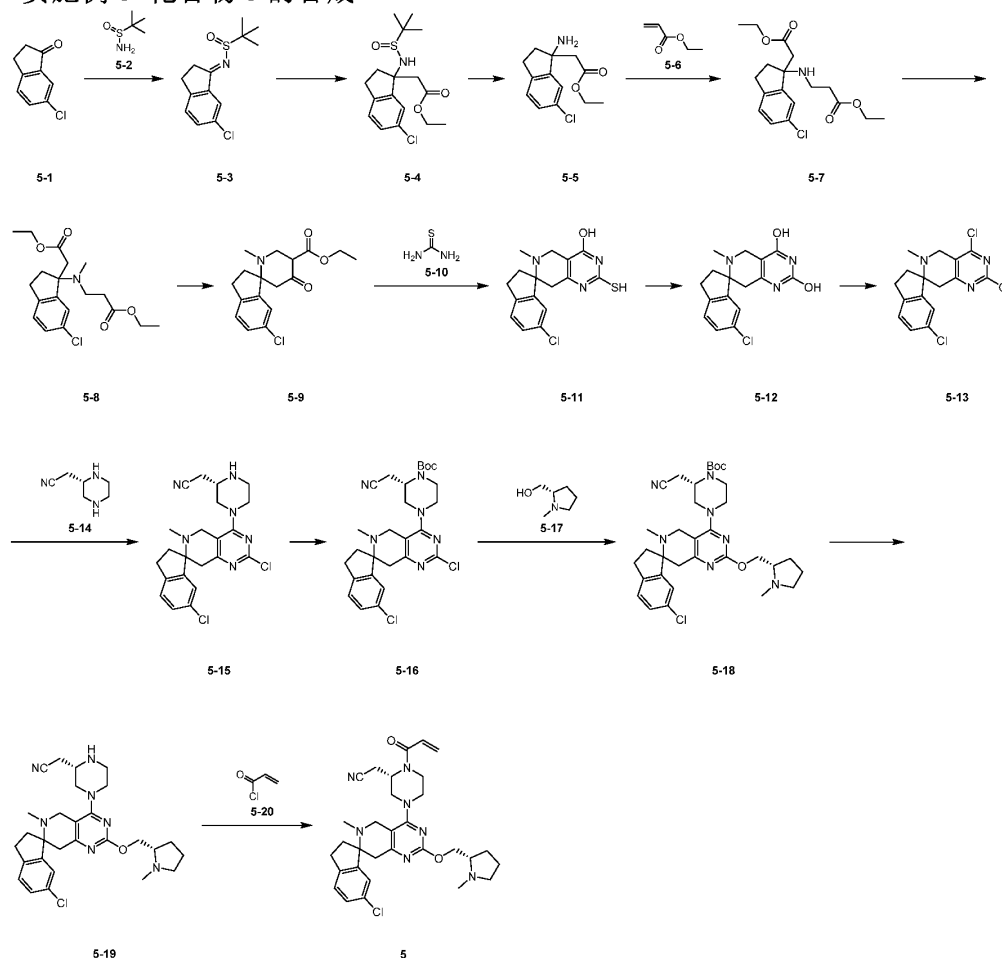
MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 463, 实测值 463。

- 5 (4) 向化合物 **4-5** 的三氟乙酸盐 (70.0 mg, 121 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (61.4 mg, 607 μmol) 和化合物 **4-6** (33.0 mg, 365 μmol), 反应液在氮气保护下 -78°C 搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **4** 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 517, 实测值 517。

- ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.23-7.33 (m, 4H), 6.73-6.90 (m, 1H), 6.29 (br dd, $J = 16.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 4.11-4.33 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 1H), 3.64-3.87 (m, 5H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.09-3.29 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.87-3.02 (m, 3H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.17-1.38 (m, 3H)。

实施例 5 化合物 5 的合成



- (1) 向化合物 **5-1** (25.0 g, 150 mmol) 的甲苯 (400 mL) 溶液中加入化合物 **5-2** (16.6 g, 137 mmol), 钛酸四乙酯 (62.3 g, 273 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (400 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **5-3**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 270, 实测值 270。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

- (2) 将乙酸乙酯 (22.9 g, 260 mmol) 溶于四氢呋喃 (300 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 52.0 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **5-3** (14.0 g, 51.9 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 3 小时。升温至 0℃, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL × 1) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (200 mL × 1) 和饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **5-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 358, 实测值 358。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.24 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 16.4, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 13.2, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.25-1.28 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。

(3) 向化合物 **5-4** (5.10 g, 14.3 mmol) 的乙醇 (40.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 15.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **5-5** 的盐酸盐。

MS-ESI [M-NH₂+H]⁺, 计算值 237, 实测值 237。

- (4) 向化合物 **5-5** 的盐酸盐 (4.0 g, 13.8 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入化合物 **5-6** (15.7 g, 157 mmol), 氧化铜 (219 mg, 2.75 mmol), 三乙胺 (4.18 g, 41.4 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **5-7**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 354, 实测值 354。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02-7.25 (m, 3H), 4.07-4.16 (m, 4H), 2.86-2.91 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.37-2.58 (m, 4H), 2.32 (dt, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 13.2, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

- (5) 向化合物 **5-7** (1.0 g, 2.83 mmol) 的乙醇 (15.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (500 mg), 氰基硼氢化钠 (533 mg, 8.48 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 16 小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **5-8**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 368, 实测值 368。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13-7.21 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H),

3.87-3.94 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 3H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.41 (dt, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 2H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

- 5 (6) -78℃下向化合物 **5-8** (600 mg, 1.63 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 4.89 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下-78℃反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **5-9**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 322, 实测值 322。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.23 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.78 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.30-1.34 (m, 3H)。

- 15 (7) 向化合物 **5-9** (440 mg, 1.37 mmol) 的乙醇 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **5-10** (208 mg, 2.37 mmol) 和乙醇钠 (279 mg, 4.10 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 加入乙醇 (15.0 mL) 和水 (5.0 mL), 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **5-11**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 334, 实测值 334。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.20-12.60 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 3H), 3.36-3.56 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 3H), 2.20 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.68 (br s, 1H)。

(8) 向中间体 **5-11** (360 mg, 1.08 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (590 mg, 6.24 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **5-12**。

- 25 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 318, 实测值 318。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.43 (br d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.01 (br d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 2H), 2.62 (br d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.65 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 1H)。

- 30 (9) 将化合物 **5-12** (210 mg, 661 μmol) 溶于三氯氧磷 (8.25 g, 53.8 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 加入冰水 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (500 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **5-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 356, 实测值 356。

- 35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.37 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.87-4.04 (m, 1H), 3.51 (br d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.14 (br d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.88-2.96 (m, 3H), 2.23 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.58-1.69 (m, 1H)。

- 40 (10) 向化合物 **5-13** (150 mg, 423 μmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (292 mg, 2.11 mmol) 和化合物 **5-14** 的盐酸盐 (126 mg, 636 μmol), 反应液在氮气保护下 50℃搅拌 12 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **5-15**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 443, 实测值 443。

(11) 向化合物 **5-15** (187 mg, 422 μmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (214 mg, 2.11 mmol) 和碳酸二叔丁酯 (920 mg, 4.22 mmol), 反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 12 小时。反应液中加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 6 : 1) 得到化合物 **5-16**

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 543, 实测值 543。

(12) 向化合物 **5-16** (80.0 mg, 147 μmol) 的二氧六环 (5.0 mL) 溶液中加入化合物 **5-17** (50.9 mg, 442 μmol), 碳酸钾 (61.0 mg, 441 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (27.0 mg, 29.5 μmol) 和 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (28.1 mg, 58.9 μmol), 反应液在氮气保护下 110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 6 小时。反应液加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和食盐水 (40.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 15 : 1) 分离得到化合物 **5-18**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 622, 实测值 622。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.18-7.31 (m, 3H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 3.89-4.23 (m, 4H), 3.67-3.77 (m, 2H), 3.43 (br d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.24 (br dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 2H), 2.88-3.03 (m, 5H), 2.73 (br s, 3H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.24-2.41 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H)。

(13) 向化合物 **5-18** (70.0 mg, 113 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **5-19** 的三氟乙酸盐。

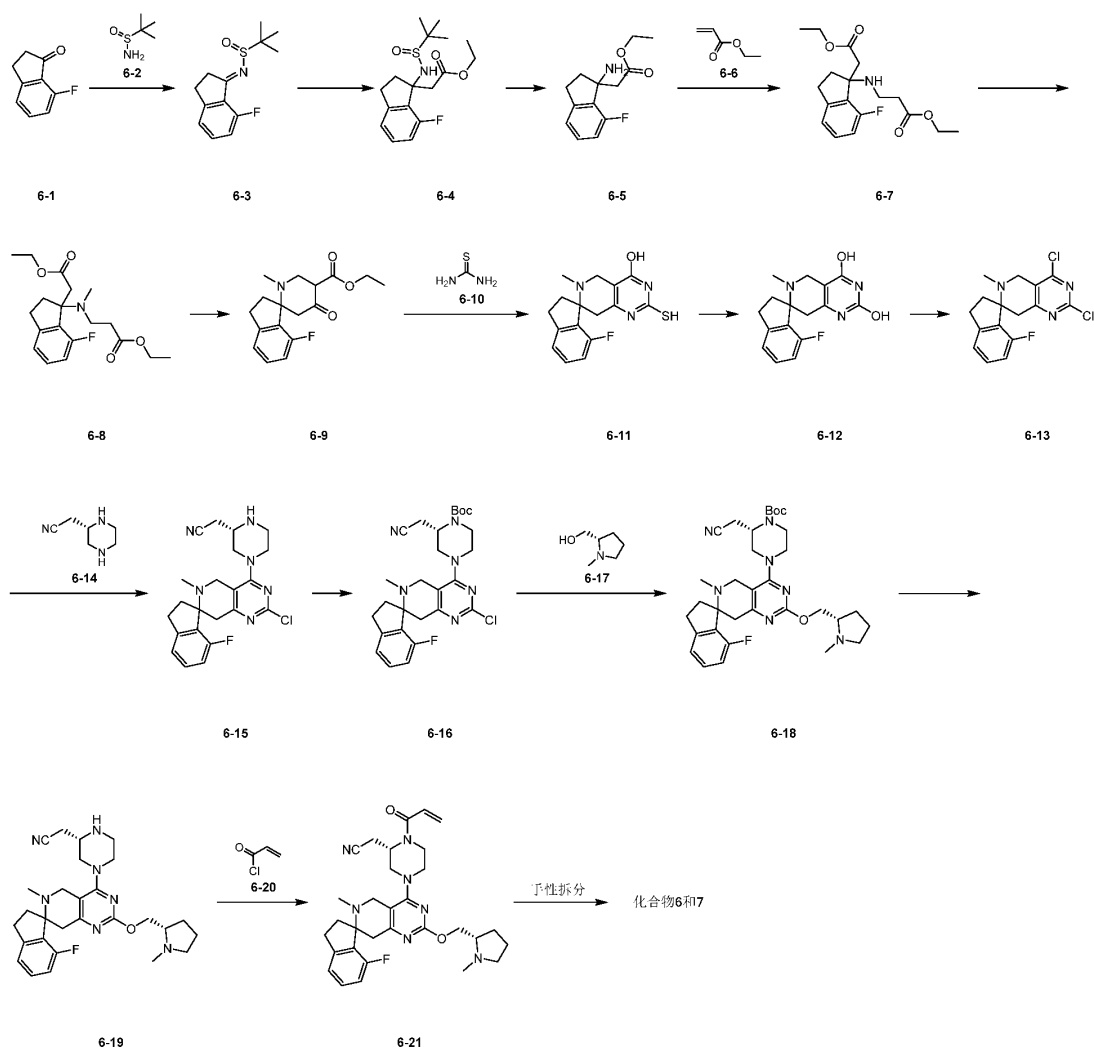
MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 522, 实测值 522。

(14) 向化合物 **5-19** 的三氟乙酸盐 (60.0 mg, 94.3 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (28.6 mg, 283 μmol) 和化合物 **5-20** (17.1 mg, 189 μmol), 反应液在氮气保护下 -78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **5** 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 576, 实测值 576。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.30 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.30 (br d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.84 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.69 (br dd, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.50 (ddd, $J = 12.4, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.17-4.36 (m, 1H), 3.94-4.16 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 3H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.41-3.58 (m, 1H), 3.28 (br d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.08-3.18 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 5H), 2.84-2.96 (m, 4H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.07 (br dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H)。

实施例 6 化合物 **6** 和 **7** 的合成



- (1) 向化合物 **6-1** (25.0 g, 166 mmol) 的甲苯 (400 mL) 溶液中加入化合物 **6-2** (18.3 g, 151 mmol), 钛酸四乙酯 (69.0 g, 302 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (400 mL), 用乙酸乙酯 (400 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **6-3**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 254, 实测值 254。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.48 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.05-3.21 (m, 3H), 1.30-1.36 (s, 9H)。

- (2) 将乙酸乙酯 (22.4 g, 254 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 50.9 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **6-3** (12.9 g, 50.9 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 3 小时。升温至 0℃, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL × 1) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (200 mL × 1) 和饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **6-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 342, 实测值 342。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.30 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 5.05-5.11 (s, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.29-3.39 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 1.25-1.30 (t, 3H), 1.16-1.20 (s, 9H)。

(3) 向化合物 **6-4** (12.4 g, 36.3 mmol) 的乙醇 (120 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 40.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **6-5** 的盐酸盐。

MS-ESI $[\text{M}-\text{NH}_2+\text{H}]^+$, 计算值 221, 实测值 221。

(4) 向化合物 **6-5** 的盐酸盐 (9.94 g, 36.3 mmol) 的乙醇 (80.0 mL) 溶液中加入化合物 **6-6** (37.6 g, 376 mmol), 氧化铜 (577 mg, 7.26 mmol), 三乙胺 (3.67 g, 36.3 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **6-7**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 338, 实测值 338。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.22 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 4H), 2.95-3.07 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.65-2.81 (m, 3H), 2.26-2.51 (m, 5H), 1.22-1.26 (t, 3H), 1.14-1.20 (t, 3H)。

(5) 向化合物 **6-7** (3.0 g, 8.89 mmol) 的乙醇 (15.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (1.33 g), 氰基硼氢化钠 (1.68 g, 26.6 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 16 小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **6-8**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 352, 实测值 352。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.22 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 4.07-4.14 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 3H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 4H), 2.19-2.23 (s, 3H), 1.22-1.27 (t, 3H), 1.00-1.06 (t, 3H)。

(6) -78℃ 下向化合物 **6-8** (3.00 g, 8.54 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 25.6 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -78℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **6-9**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 306, 实测值 306。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.26 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 4.19-4.36 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 2.85-3.30 (m, 5H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 3H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.30-1.35 (m, 3H)。

(7) 向化合物 **6-9** (2.00 g, 6.55 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入化合物 **6-10** (997 mg, 13.1 mmol) 和乙醇钠 (1.34 g, 19.6 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 加入乙醇 (50.0 mL), 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **6-11**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 318, 实测值 318。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.61-12.93 (s, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.06-7.14 (m,

1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 2.79-3.04 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.98-2.11 (s, 3H), 1.61-1.70 (m, 1H)。

- 5 (8) 向中间体 **6-11** (1.90 g, 5.99 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (2.26 g, 23.9 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **6-12**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 302, 实测值 302。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98-11.04 (s, 1H), 10.73-10.80 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 2.76-3.02 (m, 4H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.02-2.08 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 1H)。

- 10 (9) 将化合物 **6-12** (800 mg, 2.66 mmol) 溶于三氯氧磷 (13.2 g, 86.0 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 加入冰水 (10.0 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (50.0 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **6-13**。

- 15 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 338, 实测值 338。

(10) 向化合物 **6-13** (500 mg, 1.48 mmol) 的 *N*, -甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.02 g, 7.39 mmol) 和化合物 **6-14** 的盐酸盐 (439 mg, 2.22 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 12 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **6-15**。

- 20 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 427, 实测值 427。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.26-7.37 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 3.36-3.96 (m, 6H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.65-3.11 (m, 8H), 2.23-2.39 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 3H), 1.55-1.83 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 1H)。

- 25 (11) 向化合物 **6-15** (1.40 g, 3.28 mmol) 的二氯甲烷 (20.0 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (2.14 g, 21.1 mmol) 和碳酸二叔丁酯 (3.58 mg, 16.4 mmol), 反应液在 25℃ 下搅拌 12 小时, 反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 得到化合物 **6-16**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 527, 实测值 527。

- 30 (12) 向化合物 **6-16** (900 mg, 1.71 mmol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **6-17** (590 mg, 5.12 mmol), 碳酸铯 (1.67 g, 5.12 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (285.6 mg, 341 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 6 小时。反应液加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和食盐水 (40.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 15 : 1) 分离得到化合物 **6-18**。

35 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 606, 实测值 606。

- 40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.26 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.24-4.40 (m, 1H), 3.78-4.08 (m, 3H), 3.51-3.77 (m, 3H), 3.19-3.39 (m, 3H), 2.80-3.16 (m, 7H), 2.64-2.73 (m, 3H), 2.29-2.35 (s, 3H), 1.79-1.99 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 4H), 1.49-1.55 (s, 9H)。

(13) 向化合物 **6-18** (342 mg, 564 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合

流动相: 二氧化碳: 乙醇 (0.1%三乙胺) = 70 : 30; 检测波长: 254 nm; 柱温: 25℃。

化合物 8 保留时间 3.689 分钟, ee 值 98.44%。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 578, 实测值 578。

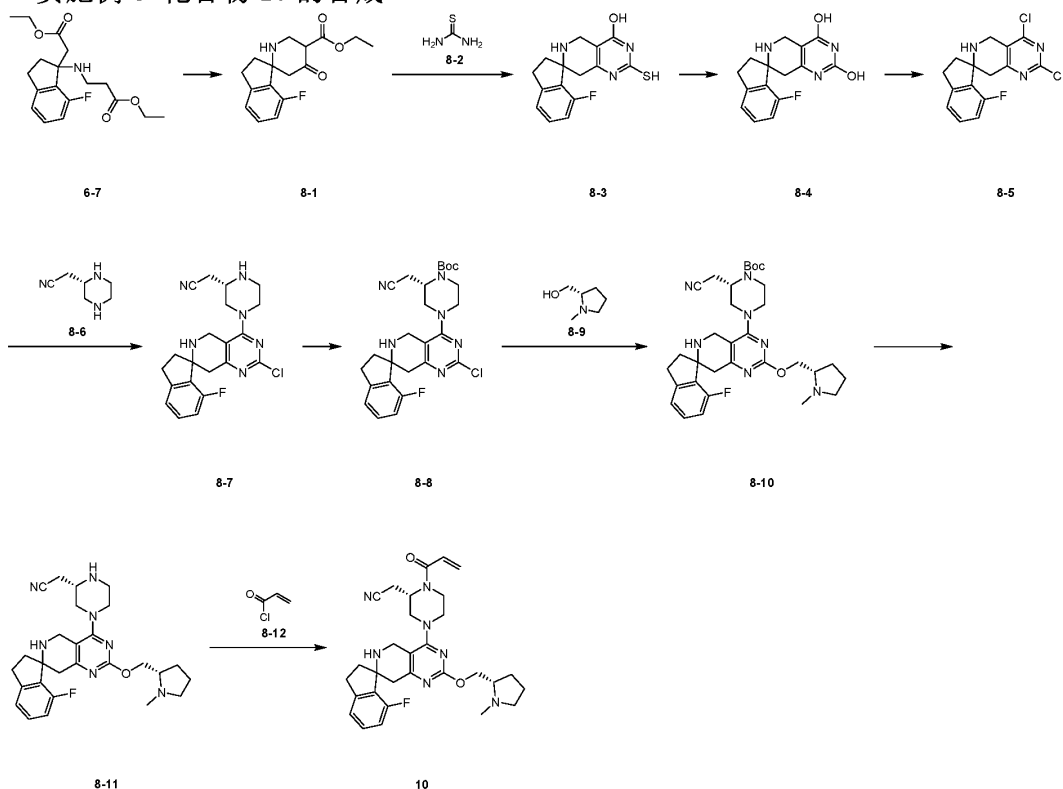
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.35-7.27 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.43-5.35 (m, 1H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.71 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 3.05-2.89 (m, 6H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.26 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.65---1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.20 (s, 1H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

化合物 9 保留时间 4.059 分钟, ee 值 97.90%。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 578, 实测值 578。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.92 (m, 1H), 5.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.35-5.17 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 5H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.08-0.77 (m, 2H)。

实施例 8 化合物 10 的合成



(1) -78℃下向化合物 6-7 (1.00 g, 2.96 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅基)氨基钾 (1 mol/L, 9.0 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下-78℃反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL × 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓

缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **8-1**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 292, 实测值 292。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.25 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.89 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 2H), 3.35-3.57 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 2.42-2.69 (m, 2H), 2.34 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.08-2.20 (m, 2H), 1.30-1.34 (m, 3H)。

(2) 向化合物 **8-1** (970 mg, 3.33 mmol) 的乙醇 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **8-2** (507 mg, 6.66 mmol) 和乙醇钠 (679 mg, 9.98 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **8-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 304, 实测值 304。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (br s, 1H), 12.25 (br s, 1H), 7.29 (td, $J = 7.6$, 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.39-3.40 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.97-2.16 (m, 2H)。

(3) 向中间体 **8-3** (470 mg, 1.55 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (560 mg, 5.93 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **8-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 288, 实测值 288。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.43 (br d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.01 (br d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 2H), 2.62 (br d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 13.2$, 8.4 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.65 (ddd, $J = 13.2$, 8.4, 4.4 Hz, 1H)。

(4) 将化合物 **8-4** (200 mg, 696 μmol) 溶于三氯氧磷 (8.25 g, 53.8 mmol), 加入三乙胺 (141 mg, 1.39 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 搅拌 16 小时。反应液加入冰水 (10.0 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **8-5**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 324, 实测值 324。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (td, $J = 7.6$, 5.2 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89-7.01 (m, 1H), 3.83-3.96 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.04-3.15 (m, 3H), 2.84-2.96 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 2H)。

(5) 向化合物 **8-5** (200 mg, 617 μmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (426 mg, 3.08 mmol) 和化合物 **8-6** 的盐酸盐 (183 mg, 924 μmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 12 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **8-7**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 413, 实测值 413。

(6) 向化合物 **8-7** (250 mg, 605 μmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (307 mg, 3.03 mmol) 和碳酸二叔丁酯 (264 mg, 1.21 mmol), 反应液在 25℃ 下搅拌 12 小时, 反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 1 : 1) 得到化合物 **8-8**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 513, 实测值 513。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.43 (m, 1H), 7.03-7.17 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 4.31-4.95 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.64-3.91 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 3H), 3.07-3.30 (m, 3H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.66-2.85 (m, 3H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 9H)。

- 5 (7) 向化合物 **8-8** (205 mg, 400 μmol) 的二氧六环 (5.0 mL) 溶液中加入化合物 **8-9** (138 mg, 1.20 mmol), 碳酸铯 (391 mg, 1.20 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (66.9 mg, 80.0 μmol), 反应液在氮气保护下 110 $^\circ\text{C}$ 搅拌 6 小时。反应液加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和食盐水 (40.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 10 至 10 : 1) 分离得到化合物 **8-10**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 592, 实测值 592。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.25-7.32 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 6.88-6.98 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.41 (br s, 2H), 3.93-4.08 (m, 3H), 3.77-3.91 (m, 2H), 3.59-3.75 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 2.64 (br s, 3H), 2.13-2.31 (m, 4H), 1.90 (br s, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H)。

(8) 向化合物 **8-10** (100 mg, 169 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25 $^\circ\text{C}$ 搅拌 0.5 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **8-11** 的三氟乙酸盐。

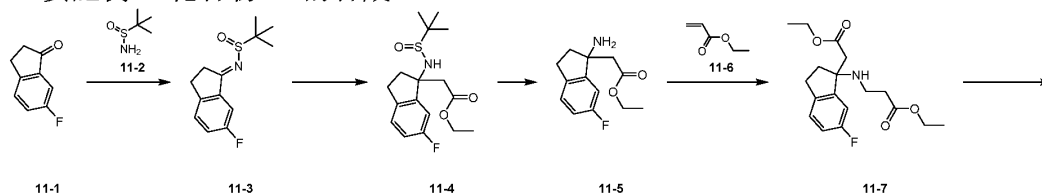
MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 492, 实测值 492。

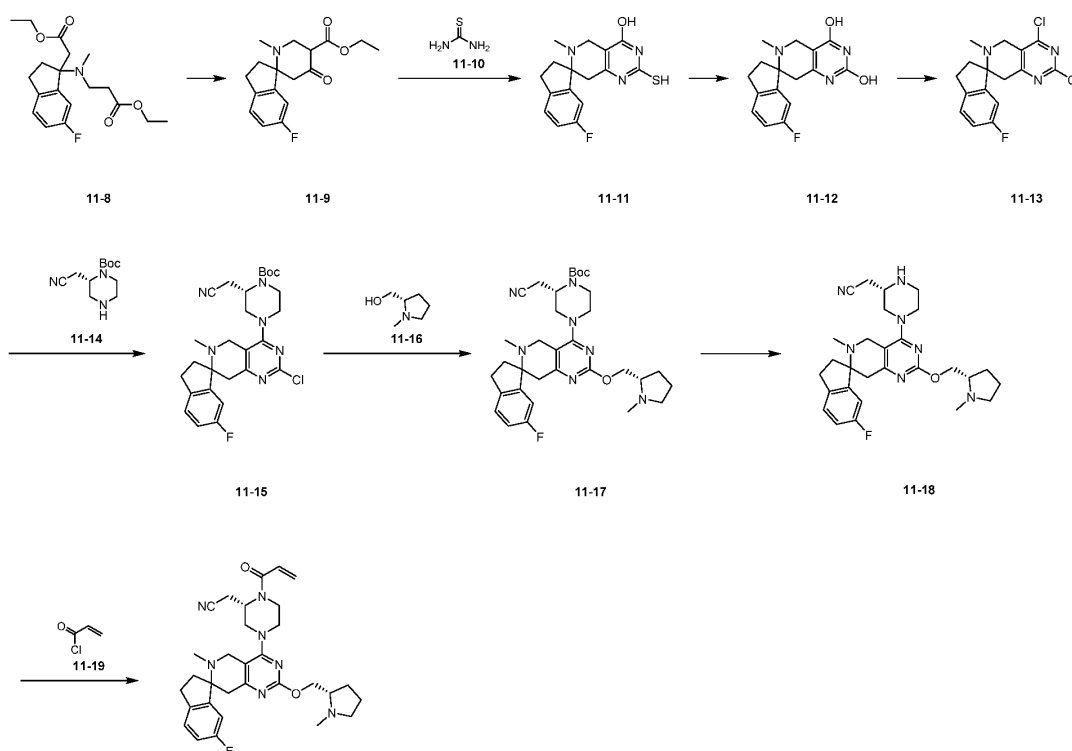
- 20 (9) 向化合物 **8-11** 的三氟乙酸盐 (40.0 mg, 66.1 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (20.1 mg, 199 μmol) 和化合物 **8-12** (6.6 mg, 72.9 μmol), 反应液在氮气保护下 -78 $^\circ\text{C}$ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **10** 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 546, 实测值 546。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (tdd, $J = 8.0, 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, 1H), 6.72-6.89 (m, 1H), 6.29 (br d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.83 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.64-4.84 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 4.07-4.27 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.52-3.74 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 5H), 3.04 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.92-3.03 (m, 3H), 2.27-2.43 (m, 3H), 2.18 (br dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.10 (br dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.01-2.07 (m, 1H)。

实施例 9 化合物 11 的合成





11

(1) 向化合物 **11-1** (30.0 g, 200 mmol) 的甲苯 (400 mL) 溶液中加入化合物 **11-2** (29.1 g, 240 mmol), 钛酸四乙酯 (91.4 g, 401 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 5) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **11-3**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 254, 实测值 254。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (32.9 g, 260 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 56.0 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **11-3** (18.9 g, 74.6 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液, 继续在 -65℃ 下搅拌 3 小时。升温至 0℃, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (500 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (500 mL × 1) 和饱和食盐水 (500 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 1 : 1) 分离得到化合物 **11-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 342, 实测值 342。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 13.2, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H)。

(3) 向化合物 **11-4** (6.90 g, 19.6 mmol) 的乙醇 (60.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 20.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **11-5** 的盐酸盐。

MS-ESI $[M-NH_2+H]^+$, 计算值 221, 实测值 221。

- 5 (4) 向化合物 **11-5** 的盐酸盐 (5.37 g, 19.6 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入化合物 **11-6** (19.9 g, 198 mmol), 氧化铜 (312 mg, 3.92 mmol), 三乙胺 (5.96 g, 58.9 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **11-7**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 338, 实测值 338。

- 15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 4H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 2H), 2.34 (dt, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

- (5) 向化合物 **11-7** (5.93 g, 17.6 mmol) 的乙醇 (80.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (5.28 g), 氰基硼氢化钠 (3.31 g, 52.7 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 16 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 9 : 1) 分离得到化合物 **11-8**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 352, 实测值 352。

- 25 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 6.87-6.95 (m, 2H), 4.11 (qd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 3.91 (qd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 2.82-2.88 (m, 3H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.62 (td, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

- (6) -78℃ 下向化合物 **11-8** (2.00 g, 5.69 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 17.1 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -65℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **11-9**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 306, 实测值 306。

- 35 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.18 (m, 1H), 6.87-7.03 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.49 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.92-3.37 (m, 2H), 2.76-2.92 (m, 2H), 2.49-2.67 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

- (7) 向化合物 **11-9** (1.33 g, 4.36 mmol) 的乙醇 (15.0 mL) 溶液中加入化合物 **11-10** (663 mg, 8.71 mmol) 和乙醇钠 (889 mg, 13.1 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **11-11**。

- 40 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 318, 实测值 318。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.27 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.81-

2.92 (m, 2H), 2.62 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.66 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 1H)。

- (8) 向化合物 **11-11** (1.36 g, 1.08 mmol) 的水 (15.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (1.77 g, 18.7 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **11-12**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 302, 实测值 302。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.67 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 1H)。

- (9) 将化合物 **11-12** (1.00 g, 3.32 mmol) 溶于三氯氧磷 (16.5 g, 108 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 加入冰水 (100 mL), 用二氯甲烷 (100 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **11-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 338, 实测值 338。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.87-2.97 (m, 3H), 2.25 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.66 (dt, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H)。

- (10) 向化合物 **11-13** (200 mg, 591 μmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (245 mg, 1.77 mmol) 和化合物 **11-14** (200 mg, 888 μmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 10 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **11-15**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 527, 实测值 527。

- ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.21-7.30 (m, 1H), 7.01 (td, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.09-4.28 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 2H), 3.68-3.85 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.06-3.20 (m, 1H), 2.80-3.03 (m, 6H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.89 (ddt, $J = 13.2, 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 9H)。

- (11) 向化合物 **11-15** (220 mg, 417 μmol) 的二氧六环 (8.0 mL) 溶液中加入化合物 **11-16** (144 mg, 1.25 mmol), 碳酸铯 (409 mg, 1.26 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (70.0 mg, 83.7 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 9 : 1) 分离得到化合物 **11-17**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 606, 实测值 606。

- ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 1H), 6.86-6.98 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.26-4.46 (m, 2H), 3.92-4.17 (m, 3H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 3H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.34-2.49 (m, 2H), 2.23 (d, $J = 2.0$

Hz, 3H), 2.04-2.16 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H)。

(12) 向化合物 **11-17** (170.0 mg, 281 μ mol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **11-18** 的三氟乙酸盐。

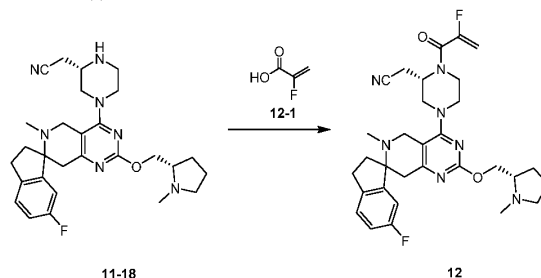
MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 506, 实测值 506。

(13) 向化合物 **11-18** 的三氟乙酸盐 (160.0 mg, 258 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (78.1 mg, 775 μ mol) 和化合物 **11-19** (46.7 mg, 516 μ mol), 反应液在氮气保护下 -65℃ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μ m, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **11** 的甲酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 560, 实测值 560。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.93-7.11 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.90-5.14 (m, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 12.4, 7.2$ Hz, 1H), 4.17-4.38 (m, 1H), 3.89-4.16 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 3H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.04-3.30 (m, 4H), 3.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.89-3.01 (m, 5H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.09 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H)。

20 实施例 10 化合物 12 的合成

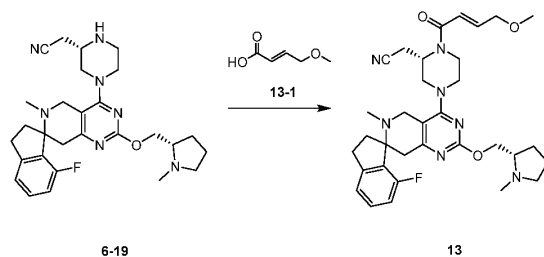


向化合物 **12-1** (65.4 mg, 726 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (73.5 mg, 726 μ mol), 化合物 **11-18** 的三氟乙酸盐 (150 mg, 242 μ mol) 和丙基磷酸三环酸酐 (462 mg, 726 μ mol, 50% 乙酸乙酯溶液), 反应液在 25℃ 下搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 70 mm $\times$ 30 mm 3 μ m, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **12** 的甲酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 578, 实测值 578。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.23-7.31 (m, 1H), 7.02 (td, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 11.2, 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.21-5.43 (m, 2H), 4.58 (dt, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 3.97-4.35 (m, 3H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.39-3.60 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.03-3.23 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 6H), 2.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H)。

实施例 11 化合物 13 的合成

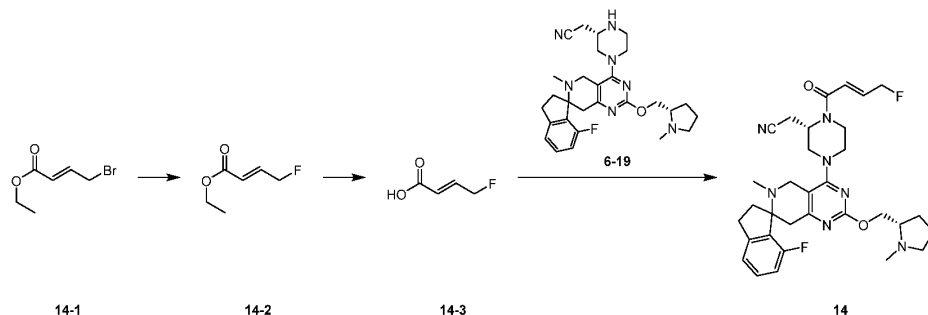


向化合物 **13-1** (45.3 mg, 435 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol), 化合物 **6-19** 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 145 μmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (110 mg, 290 μmol), 反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Gemini-NX C18, 70 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3); B: 乙腈, 35%-75%: 11 分钟) 分离得到化合物 **13**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 604, 实测值 604。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28-7.35 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.89-6.98 (t, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 4.88-5.04 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 2H), 3.89-4.23 (m, 3H), 3.63-3.71 (m, 5H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 4H), 2.83-3.13 (m, 7H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 4H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.25-2.30 (s, 3H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 3H), 1.66-1.75 (m, 1H)。

实施例 12 化合物 **14** 的合成



(1) 向化合物 **14-1** (1.0 g, 5.18 mmol) 的乙腈 (10.0 mL) 溶液中加入氟化银 (1.97 g, 15.5 mmol), 反应液在氮气保护下 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 24 小时。反应液过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **14-2**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90-7.04 (m, 1H), 6.07-6.16 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 3H)。

(2) 向化合物 **14-2** (400 mg, 3.03 mmol) 的四氢呋喃 (3.0 mL) 溶液中加入氢氧化锂 (381 mg, 9.08 mmol) 和水 (3.0 mL), 反应液在氮气保护下 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 小时。向反应液中加入氯化氢水溶液 (20 mL, 1 mol/L), 用乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **14-3**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.36-12.68 (s, 1H), 6.80-6.96 (m, 1H), 5.88-6.04 (m, 1H), 5.03-5.22 (m, 2H)。

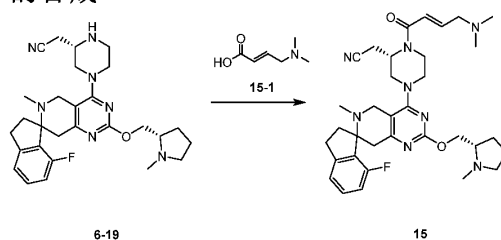
(3) 向化合物 **14-3** (45.3 mg, 435 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol), 化合物 **6-19** 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 145 μmol) 和 2-(7-氮杂苯并

三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (110 mg, 290 μmol), 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Gemini-NX C18, 70 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (10 mmol/L NH_4HCO_3); B:乙腈, 35%-75%: 11 分钟) 分离得到化合物 14。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 592, 实测值 592。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28-7.35 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.89-6.98 (t, 1H), 6.56-6.84 (m, 1H), 5.02-5.19 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 3.86-4.19 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.34-3.61 (m, 3H), 2.83-3.28 (m, 10H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 4H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.25-2.31 (s, 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 3H), 1.65-1.75 (m, 1H)。

实施例 13 化合物 15 的合成

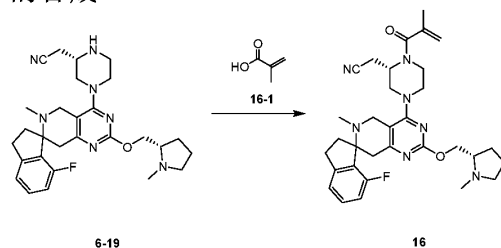


向化合物 15-1 (45.3 mg, 435 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol), 化合物 6-19 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 145 μmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (110 mg, 290 μmol), 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 0%-20%: 8 分钟) 分离得到化合物 15 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 617, 实测值 617。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29-7.37 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 6.73-7.03 (m, 3H), 4.90-5.20 (m, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.85-4.47 (m, 3H), 3.61-3.82 (m, 6H), 3.42-3.59 (m, 1H), 3.04-3.29 (m, 6H), 2.87-3.03 (m, 6H), 2.67-2.80 (m, 6H), 2.34-2.56 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 3H), 1.88-2.20 (m, 4H)。

实施例 14 化合物 16 的合成

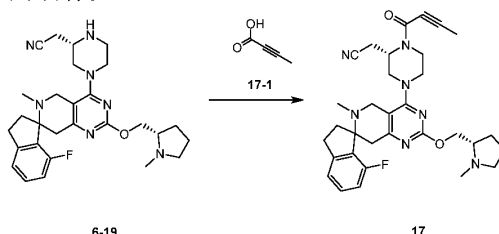


向化合物 16-1 (45.3 mg, 435 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol), 化合物 6-19 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 145 μmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (110 mg, 290 μmol), 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 0%-20%: 8 分钟) 分离得到化合物 16 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 574, 实测值 574。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29-7.36 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.14-5.24 (m, 1H), 4.89-5.07 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 3.89-4.32 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 3H), 3.34-3.49 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 3H), 2.85-3.14 (m, 9H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 3H), 2.02-2.22 (m, 3H), 1.97-2.01 (m, 3H), 1.87-1.95 (m, 1H)。

实施例 15 化合物 17 的合成

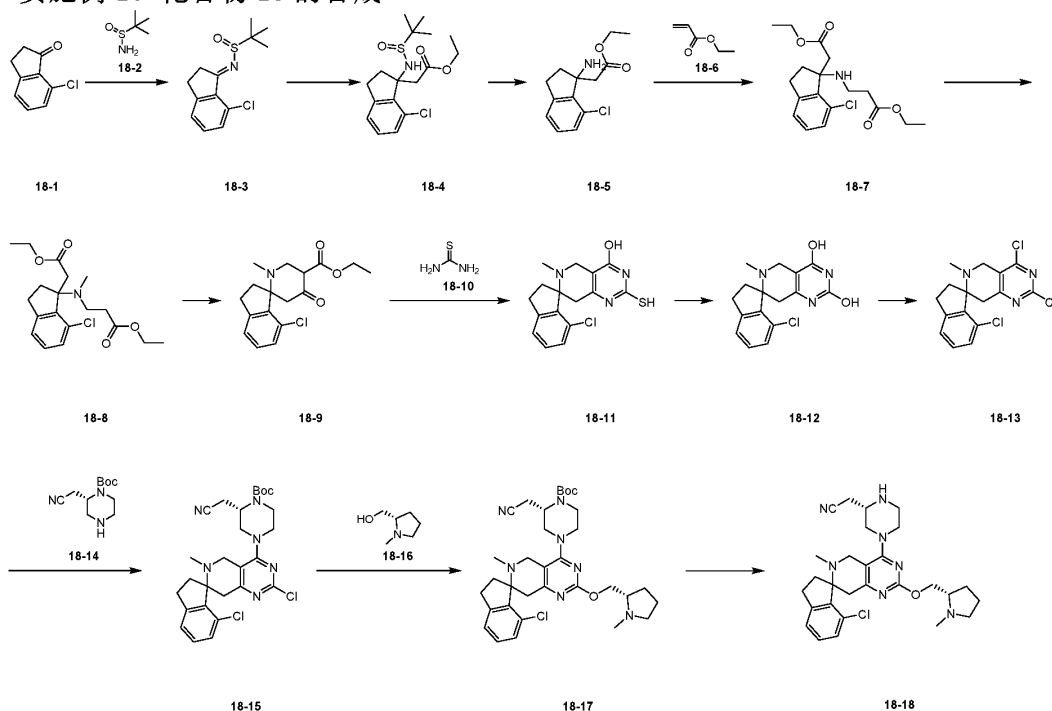


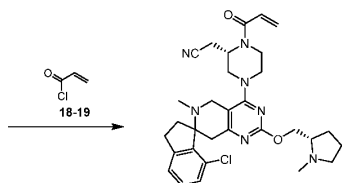
向化合物 **17-1** (45.3 mg, 435 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol)，化合物 **6-19** 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 145 μmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (110 mg, 290 μmol)，反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL)，用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 0%-20%: 8 分钟) 分离得到化合物 **17** 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值 572，实测值 572。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29-7.36 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.35-4.58 (m, 2H), 4.01-4.32 (m, 2H), 3.66-3.86 (m, 4H), 3.39-3.60 (m, 1H), 2.85-3.27 (m, 12H), 2.34-2.57 (m, 2H), 2.27-2.33 (m, 3H), 2.06-2.21 (m, 5H), 1.87-2.04 (m, 2H), 1.61-1.75 (m, 1H)。

实施例 16 化合物 18 的合成





18

(1) 向化合物 **18-1** (24.0 g, 144 mmol) 的甲苯 (300 mL) 溶液中加入化合物 **18-2** (21.0 g, 173 mmol), 钛酸四乙酯 (65.9 g, 289 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (400 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (400 mL × 4) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (400 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **18-3**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 270, 实测值 270。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.40 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 3H), 1.36 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (3.27 g, 37.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL), 在 -65℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 7.4 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **18-3** (2.00 g, 7.41 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液, 继续在 -65℃ 下搅拌 2 小时。升温至 0℃, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50.0 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL × 1) 和饱和食盐水 (50.0 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **18-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 358, 实测值 358。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.25 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.11-4.20 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.33 (dt, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 16.4, 9.2, 3.6 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 13.2, 9.2, 3.6 Hz, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。

(3) 向化合物 **18-4** (1.40 g, 3.91 mmol) 的乙醇 (15.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 5.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **18-5** 的盐酸盐。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 254, 实测值 254。

(4) 向化合物 **18-5** 的盐酸盐 (1.14 g, 3.93 mmol) 的乙醇 (12.0 mL) 溶液中加入化合物 **18-6** (8.17 g, 81.6 mmol), 氧化铜 (62.5 mg, 786 μmol), 三乙胺 (1.19 g, 11.8 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **18-7**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 354, 实测值 354。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02-7.18 (m, 3H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.86-3.03 (m, 3H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 1.22-1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(5) 向化合物 **18-7** (900 mg, 2.54 mmol) 的乙醇 (15.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (900 mg), 氰基硼氢化钠 (480 mg, 7.64 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 10 小时。向反应液中加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (30.0 mL × 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (30.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 15 : 1) 分离得到化合物 **18-8**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 368, 实测值 368。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.16 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (dt, *J* = 10.4, 7.2, 3.6 Hz, 2H), 3.32 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.74 (dt, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.43-2.49 (m, 2H), 2.35 (dt, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(6) -78℃ 下向化合物 **18-8** (780 mg, 2.12 mmol) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 6.4 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -65℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL × 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 19 : 1) 分离得到化合物 **18-9**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 322, 实测值 322。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.20 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.04-3.17 (m, 2H), 2.71-3.04 (m, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.76 (ddd, *J* = 13.2, 8.4, 2.4 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(7) 向化合物 **18-9** (475 mg, 1.48 mmol) 的乙醇 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **18-10** (225 mg, 2.96 mmol) 和乙醇钠 (301mg, 4.42 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **18-11**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 334, 实测值 334。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 3.52 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.88-3.04 (m, 4H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H)。

(8) 向化合物 **18-11** (320 mg, 959 μmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (410 g, 4.34 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **18-12**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 318, 实测值 318。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 3.47 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.85-2.99 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.59-1.69 (m, 1H)。

(9) 将化合物 **18-12** (260 mg, 818 μmol) 溶于三氯氧磷 (8.25 g, 53.8 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 6 小时。反应液用二氯甲烷 (30.0 mL) 稀释, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30.0 mL), 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH 值到 8, 分离出有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (30.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (30.0 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **18-13**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 356, 实测值 356。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.26 (m, 3H), 3.72-4.23 (m, 2H), 3.43-3.69 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 0.77-1.27 (m, 1H)。

(10) 向化合物 **18-13** (180 mg, 508 μmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (211 mg, 1.53 mmol) 和化合物 **18-14** (137 mg, 608 μmol)，反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 10 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL)，用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 5) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **18-15**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值 543，实测值 543。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.14-7.34 (m, 3H), 4.64 (s, 1H), 4.10-4.25 (m, 1H), 3.88-4.10 (m, 3H), 3.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.01 (dt, $J = 17.6, 8.8$ Hz, 3H), 2.75 (dd, $J = 18.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H)。

(11) 向化合物 **18-15** (150 mg, 276 μmol) 的二氧六环 (5.0 mL) 溶液中加入化合物 **18-16** (95.4 mg, 828 μmol)，碳酸钾 (115 mg, 832 μmol)，2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (52.6 mg, 110 μmol) 和双(二亚苄基丙酮)钯 (50.6 mg, 55.3 μmol)，反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL)，用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **18-17**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值 622，实测值 622。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.16-7.31 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.38-4.54 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 1H), 3.91-4.12 (m, 3H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.91-3.08 (m, 4H), 2.65-2.76 (m, 4H), 2.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07-2.22 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.77-1.88 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 9H)。

(12) 向化合物 **18-17** (120.0 mg, 193 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL)，反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，得到粗品化合物 **18-18** 的三氟乙酸盐。

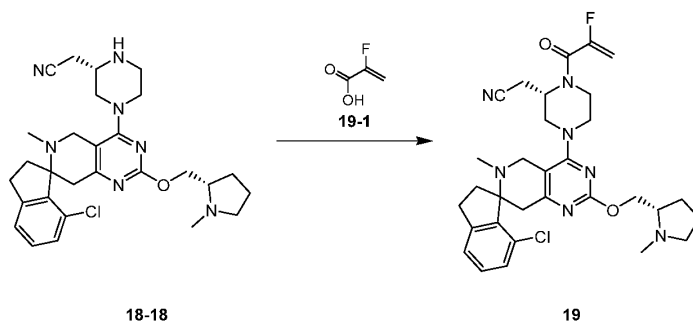
MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值 522，实测值 522。

(13) 向化合物 **18-18** 的三氟乙酸盐 (50.0 mg, 78.6 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (23.9 mg, 236 μmol) 和化合物 **18-19** (14.3 mg, 158 μmol)，反应液在氮气保护下 -65℃ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL)，用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **18** 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值 576，实测值 576。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.21-7.29 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.18-4.38 (m, 1H), 4.00-4.18 (m, 2H), 3.62-3.84 (m, 4H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 2.98-3.14 (m, 4H), 2.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 2.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.33 (dt, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H)。

实施例 17 化合物 **19** 的合成

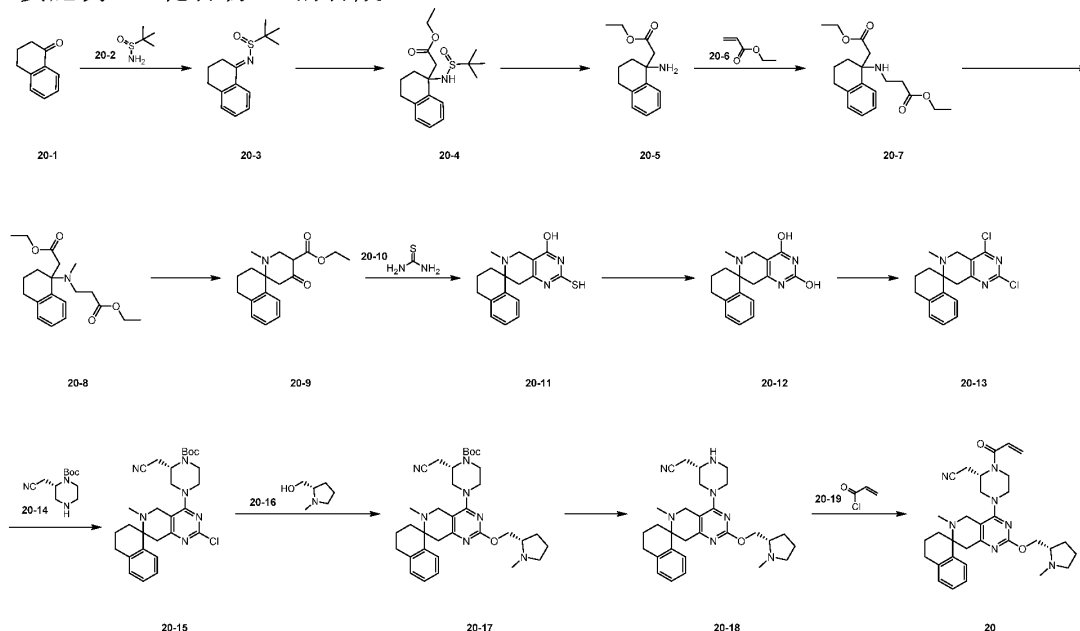


向化合物 **19-1** (21.3 mg, 237 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (23.9 mg, 236 μmol)，化合物 **18-18** 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 145 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (150 mg, 236 μmol , 50%乙酸乙酯溶液)，反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL)，用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (0.225%甲酸); B: 乙腈, 0%-20%: 8 分钟) 分离得到化合物 **19** 的甲酸盐。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，计算值 594，实测值 595。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.21-7.29 (m, 3H), 5.37 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.48 (dt, J = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.08-4.26 (m, 2H), 4.03 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.95-3.07 (m, 4H), 2.92 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.73 (dd, J = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.67 (s, 1H)。

15 实施例 18 化合物 **20** 的合成



(1) 向化合物 **20-1** (30.0 g, 205 mmol) 的甲苯 (500 mL) 溶液中加入化合物 **20-2** (29.9 g, 247 mmol)，钛酸四乙酯 (93.6 g, 410 mmol)，反应液在氮气保护下 110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (200 mL) 和乙酸乙酯 (300 mL)，过滤，滤饼用乙酸乙酯

(300 mL × 4) 洗涤, 合并有机相, 用饱和食盐水 (300 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 11 : 1) 分离得到化合物 **20-3**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 250, 实测值 250。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。

- (2) 将乙酸乙酯 (60.1 g, 682 mmol) 溶于四氢呋喃 (400 mL), 在 -65℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 137 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -65℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **20-3** (34.0 g, 136 mmol) 的四氢呋喃 (200 mL) 溶液, 继续在 -65℃ 下搅拌 2 小时。升温至 0℃, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (500 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化铵水溶液 (500 mL × 1) 和饱和食盐水 (500 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **20-4**。
- 10

- 15 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 338, 实测值 338。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.40 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.11-4.20 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.23 (s, 9H)。

- (3) 向化合物 **20-4** (6.0 g, 17.8 mmol) 的乙醇 (60.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 20.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **20-5** 的盐酸盐。
- 20

MS-ESI [M-NH₂+H]⁺, 计算值 217, 实测值 217。

- (4) 向化合物 **20-5** 的盐酸盐 (4.80 g, 17.8 mmol) 的乙醇 (60.0 mL) 溶液中加入化合物 **5-6** (18.2 g, 182 mmol), 氧化铜 (283 mg, 3.56 mmol), 三乙胺 (5.40 g, 53.4 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **20-7**。
- 25

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 334, 实测值 334。

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 4H), 2.73-2.80 (m, 4H), 2.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.40-2.46 (m, 3H), 2.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.85-1.99 (m, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

- (5) 向化合物 **20-7** (4.32 g, 13.0 mmol) 的乙醇 (60.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (3.89 g), 氰基硼氢化钠 (2.45 g, 38.9 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 16 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 1) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **20-8**。
- 35

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 348, 实测值 348。

- 40 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43-7.52 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 2H), 3.73-3.83 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.15

(m, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(6) -65℃下向化合物 **20-8** (3.10 g, 8.92 mmol) 的四氢呋喃 (60.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 17.8 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下-65℃反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 1) 萃取, 有机相依次用饱和氯化铵水溶液 (100 mL × 1) 和饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **20-9**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 302, 实测值 302。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.75 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.20-4.33 (m, 2H), 3.45-3.63 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 1H), 2.64-2.76 (m, 3H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.63-1.80 (m, 3H), 1.30-1.34 (m, 3H)。

(7) 向化合物 **20-9** (3.78 g, 12.5 mmol) 的乙醇 (70.0 mL) 溶液中加入化合物 **20-10** (1.91 g, 25.1 mmol) 和乙醇钠 (2.56 g, 37.6 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃下搅拌 8 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **20-11**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 314, 实测值 314。

(8) 向中间体 **20-11** (3.36 g, 10.7 mmol) 的水 (80.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (4.05 g, 42.9 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **20-12**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 298, 实测值 298。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.52-2.55 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.51-1.64 (m, 2H)。

(9) 将化合物 **20-12** (1.00 g, 3.36 mmol) 溶于三氯氧磷 (10 mL), 反应液在氮气保护下在封管中 100℃搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 加入冰水 (100 mL), 用二氯甲烷 (100 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL × 2) 和饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **20-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 334, 实测值 334。

(10) 向化合物 **20-13** (782 mg, 2.34 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (970 mg, 7.02 mmol) 和化合物 **20-14** (633 mg, 2.81 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃搅拌 12 小时。将反应液倒入水中 (30.0 mL), 乙酸乙酯萃取 (30.0 mL × 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (30.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **20-15**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 523, 实测值 523。

(11) 向化合物 **20-15** (500 mg, 956 μ mol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **20-16** (330 mg, 2.87 mmol), 碳酸铯 (934 mg, 2.88 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼 (160 mg, 191 μ mol), 反应液在氮气保护下 110℃搅拌 12 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲

烷/甲醇 = 1 : 0 至 9 : 1) 分离得到化合物 **20-17**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 602, 实测值 602。

(12) 向化合物 **20-17** (368 mg, 611 μ mol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.0 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 0.5 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **20-18** 的三氟乙酸盐。

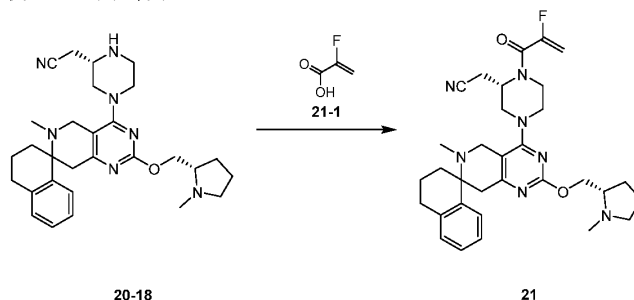
MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 502, 实测值 502。

(13) 向化合物 **20-18** 的三氟乙酸盐 (175 mg, 284 μ mol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (28.8 mg, 284 μ mol), 冷却至 -78℃, 加入化合物 **20-19** (38.6 mg, 426 μ mol), 在氮气保护下 -78℃ 搅拌 5 分钟。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 10 分钟) 分离得到化合物 **20** 的甲酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 556, 实测值 556。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47-7.58 (m, 1H), 7.07-7.28 (m, 3H), 6.70-6.95 (m, 1H), 5.84-5.84 (m, 1H), 5.77-5.90 (m, 1H), 4.66-4.67 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 1H), 3.96-4.25 (m, 3H), 3.72-3.87 (m, 3H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.94-3.00 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.63-2.84 (m, 3H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 4H), 1.93-2.10 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 2H)。

实施例 19 化合物 **21** 的合成



20

向化合物 **20-18** 的二氯甲烷溶液中, 加入三乙胺调节 pH 至 7。将上述溶液冷却至 0℃, 加入化合物 **21-1** (92.2 mg, 1.02 mmol), 丙基磷酸三环酸酐 (279 mg, 438 μ mol), 升温至 25℃ 反应 0.5 小时。将反应液倒入水中 (30.0 mL), 二氯甲烷萃取 (30.0 mL $\times$ 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 100 mm $\times$ 30 mm 10 μ m, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 10 分钟) 分离得到化合物 **21** 的甲酸盐。

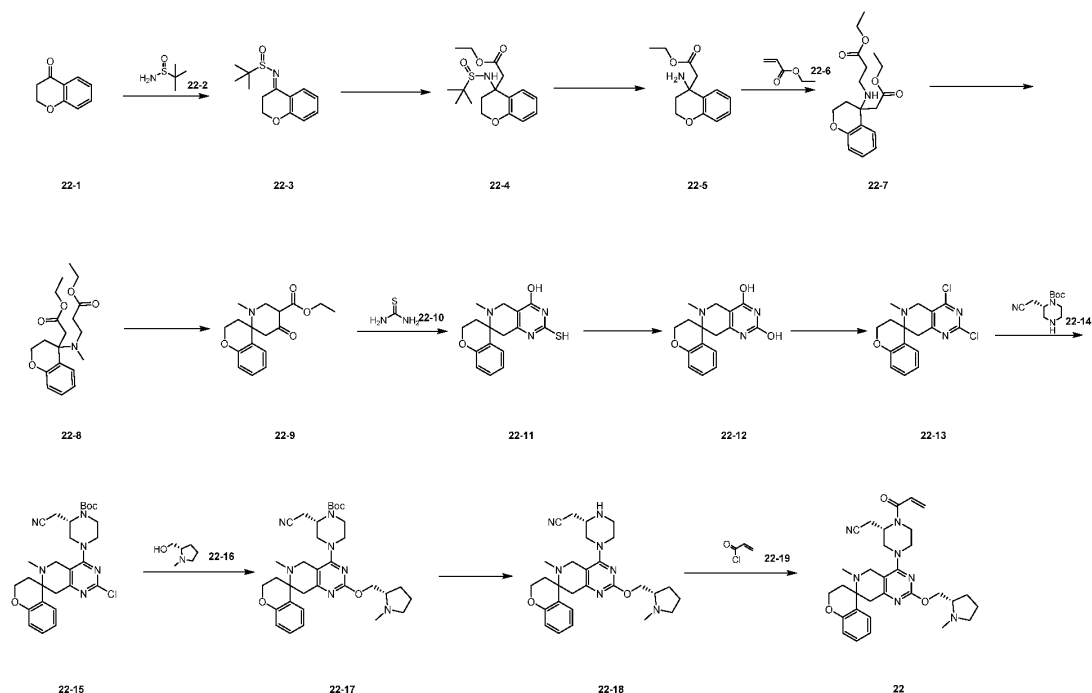
25

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 574, 实测值 574。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52-7.53 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 5.22-5.47 (m, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.16-4.17 (m, 2H), 3.66-3.86 (m, 4H), 3.46-3.65 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 4H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 4H), 1.92-2.06 (m, 4H), 1.75-1.86 (m, 2H)。

30

实施例 20 化合物 **22** 的合成



(1) 向化合物 **22-1** (25.0 g, 168 mmol) 的甲苯 (500 mL) 溶液中加入化合物 **22-2** (26.5 g, 219 mmol), 钛酸四乙酯 (77.0 g, 337 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (400 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (400 mL × 2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **22-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 252, 实测值 252。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-8.03 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 6.89-7.02 (m, 2H), 4.27-4.42 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 1H), 1.32-1.34 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (54.6 g, 620 mmol) 溶于四氢呋喃 (1000 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 155 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **22-3** (39.0 g, 155 mmol) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 3 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (2000 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2000 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (2000 mL) 和饱和食盐水 (2000 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **22-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 340, 实测值 340。

(3) 向化合物 **22-4** (5.00 g, 14.7 mmol) 的乙醇 (50.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 15.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **22-5** 的盐酸盐。

MS-ESI $[M-NH_2+H]^+$, 计算值 219, 实测值 219。

(4) 向化合物 **22-5** 的盐酸盐 (4.00 g, 14.7 mmol) 的乙醇 (40.0 mL) 溶液中加入化合物 **22-6** (14.7 g, 147 mmol), 氧化铜 (234 mg, 2.94 mmol), 三乙胺 (1.49 g, 14.7 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠

干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **22-7**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 336, 实测值 336。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.42 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 5H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.25-1.27 (m, 3H), 1.20-1.24 (m, 3H)

(5) 向化合物 **22-7** (3.00 g, 8.94 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (1.34 g), 氰基硼氢化钠 (1.69 g, 26.8 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 16 小时。
10 向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **22-8**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 350, 实测值 350。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.37 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 3H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.22-2.24 (m, 3H), 1.20-1.27 (m, 3H), 1.02-1.08 (t, 3H)。

(6) -78℃ 下向化合物 **22-8** (1.75 g, 5.01 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 15 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -78℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (70 mL), 用乙酸乙酯 (500 mL $\times$ 1) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **22-9**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 304, 实测值 304。

(7) 向化合物 **22-9** (1.03 g, 3.40 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入化合物 **22-10** (516 mg, 6.79 mmol) 和乙醇钠 (693 mg, 10.1 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **22-11**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 316, 实测值 316。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54-12.84 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.92-4.01 (t, 1H), 3.51-3.60 (d, 1H), 3.02-3.11 (d, 1H), 2.70-2.77 (s, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 3H), 1.54-1.63 (d, 1H)。

(8) 向中间体 **22-11** (1.05 g, 3.33 mmol) 的水 (100.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (1.26 g, 13.3 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **22-12**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 300, 实测值 300。

(9) 将化合物 **22-12** (1.70 g, 5.68 mmol) 溶于三氯氧磷 (16.5 g, 107 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (40 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **22-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 336, 实测值 336。

(10) 向化合物 **22-13** (1.00 g, 2.97 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (10.0 mL) 溶液中加入

入碳酸钾 (1.23 g, 8.92 mmol) 和化合物 **22-14** (846 mg, 3.57 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 12 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **22-15**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 525, 实测值 525。

- 5 (11) 向化合物 **22-15** (700 mg, 1.33 mmol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **22-16** (460 mg, 4.00 mmol), 碳酸铯 (1.30 g, 4.00 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钾 (223 mg, 266 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 6 小时。反应液加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和食盐水 (40.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 10 1:0 至 15:1) 分离得到化合物 **22-17**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 604, 实测值 604。

- (12) 向化合物 **22-17** (150.0 mg, 248 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL × 1) 和饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **22-18** 的三氟乙酸盐。

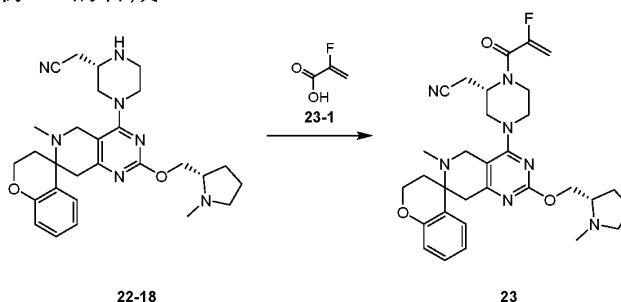
MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 504, 实测值 504。

- (13) 向化合物 **22-18** 的三氟乙酸盐 (120.0 mg, 194 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol) 和化合物 **22-19** (26.3 mg, 291 μmol), 反应液在氮气保护下 -78℃ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm × 30 mm 3 μm, A:水 (0.225%甲酸); B:乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **22** 的甲酸盐。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 558, 实测值 558。

- ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40-7.46 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 6.73-6.90 (m, 2H), 6.22-6.35 (m, 1H), 5.77-5.88 (m, 1H), 4.95-5.12 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 3.99-4.39 (m, 5H), 3.56-3.84 (m, 5H), 3.36-3.53 (m, 1H), 3.09-3.28 (m, 5H), 2.97-3.02 (m, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.31-2.44 (m, 2H), 1.97-2.19 (m, 6H), 1.68-1.79 (m, 1H)。

实施例 21 化合物 **23** 的合成



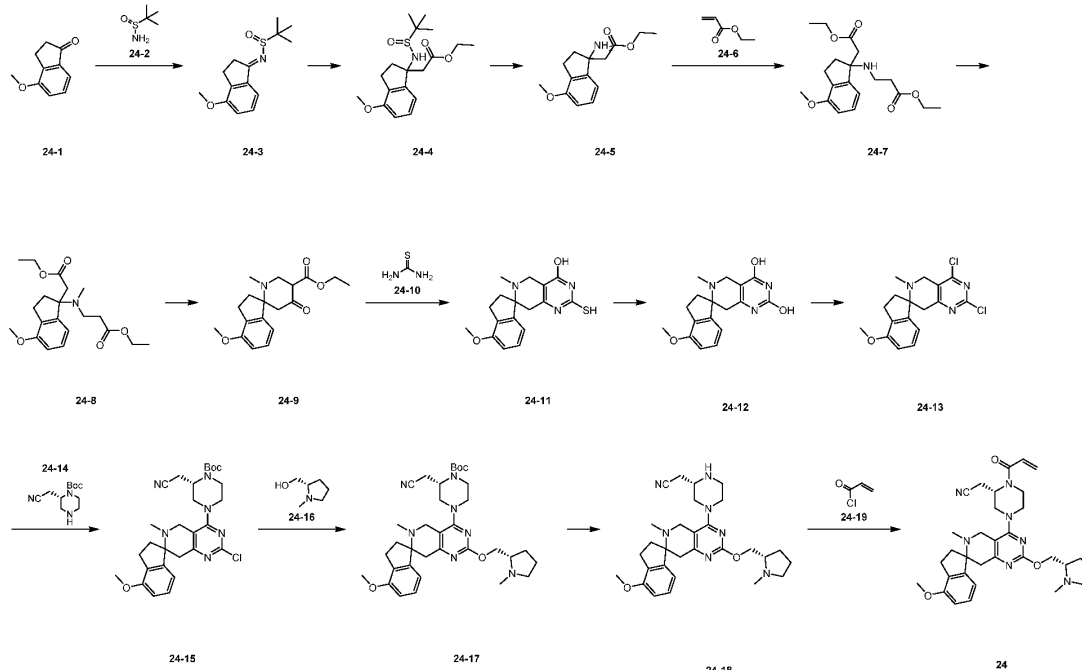
- 30 在 0℃ 下向化合物 **22-18** (220 mg, 356 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol), 化合物 **23-1** (160.0 mg, 1.78 mmol) 和丙基磷酸三苯酯溶液 (679.98 mg, 1.07 mmol, 50% 乙酸乙酯), 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Genimi NX C18, 150 mm × 40 mm 5 μm, A:水 35

(0.05% 盐酸); B:乙腈, 58%-35%: 10 分钟) 分离得到化合物 **23** 的盐酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 576, 实测值 576。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83-7.96 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 5.19-5.51 (m, 2H), 4.95-5.16 (m, 2H), 4.37-4.72 (m, 4H), 3.98-4.30 (m, 4H), 3.59-3.82 (m, 5H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 4H), 2.67-2.76 (m, 4H), 2.37-2.54 (m, 2H), 1.77-2.30 (m, 6H)。

实施例 22 化合物 **24** 的合成



(1) 向化合物 **24-1** (20.0 g, 123 mmol) 的甲苯 (500 mL) 溶液中加入化合物 **24-2** (19.4 g, 160 mmol), 钛酸四乙酯 (56.2 g, 246 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (400 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (400 mL $\times$ 2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **24-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 266, 实测值 266。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.43 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 3H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 3H), 1.31-1.34 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (15.8 g, 179 mmol) 溶于四氢呋喃 (500 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 44.8 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **24-3** (11.9 g, 44.8 mmol) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 3 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (1000 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (1000 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (1000 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (1000 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **24-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 354, 实测值 354。

(3) 向化合物 **24-4** (8.00 g, 22.6 mmol) 的乙醇 (50.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 15.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩,

得到粗品化合物 **24-5** 的盐酸盐。

MS-ESI $[M-NH_2+H]^+$, 计算值 233, 实测值 233。

- 5 (4) 向化合物 **24-5** 的盐酸盐 (6.40 g, 22.4 mmol) 的乙醇 (40.0 mL) 溶液中加入化合物 **24-6** (22.4 g, 22.4 mmol), 氧化铜 (356 mg, 4.48 mmol), 三乙胺 (2.27 g, 22.4 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **24-7**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 350, 实测值 350。

- 10 (5) 向化合物 **24-7** (3.80 g, 10.8 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (1.60 g), 氰基硼氢化钠 (2.05 g, 32.6 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 16 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **24-8**。

- 15 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 364, 实测值 364。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.21 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.67-6.75 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 3H), 2.75-2.94 (m, 4H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 3H), 1.24-1.27 (m, 3H), 1.01-1.07 (t, 3H)。

- 20 (6) -78℃ 下向化合物 **24-8** (4.60 g, 12.6 mmol) 的四氢呋喃 (100.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 38 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -78℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (70 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL) 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, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **24-9**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 318, 实测值 318。

- 25 (7) 向化合物 **24-9** (2.00 g, 6.30 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入化合物 **24-10** (959 mg, 12.6 mmol) 和乙醇钠 (1.29 g, 18.9 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **24-11**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 330, 实测值 330。

- 30 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.19-12.46 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 3H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.58-2.83 (m, 3H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.91-2.02 (s, 3H), 1.58-1.69 (m, 1H)。

- 35 (8) 向中间体 **24-11** (1.72 g, 5.22 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (1.97 g, 20.8 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **24-12**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 314, 实测值 314。

- 40 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.95-11.02 (s, 1H), 10.70-10.76 (s, 1H), 7.20-7.26 (t, 1H), 6.77-6.87 (dd, 2H), 3.78-3.81 (m, 3H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.55-2.87 (m, 3H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.94-1.99 (s, 3H), 1.57-1.68 (m, 1H)。

(9) 将化合物 **24-12** (1.34 g, 4.28 mmol) 溶于三氯氧磷 (16.5 g, 107 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (40 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL × 2) 和饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸

钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **24-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 350, 实测值 350。

- (10) 向化合物 **24-13** (1.12 g, 3.20 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.33 g, 9.59 mmol) 和化合物 **24-14** (864 mg, 3.84 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 12 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **24-15**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 539, 实测值 539。

- (11) 向化合物 **24-15** (700 mg, 1.30 mmol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **24-16** (448 mg, 3.90 mmol), 碳酸铯 (1.27 g, 3.90 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (217 mg, 259 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 6 小时。反应液加入乙酸乙酯 (40.0 mL), 用饱和食盐水 (40.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 15 : 1) 分离得到化合物 **24-17**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 618, 实测值 618。

- (12) 向化合物 **24-17** (430.0 mg, 696 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **24-18** 的三氟乙酸盐。

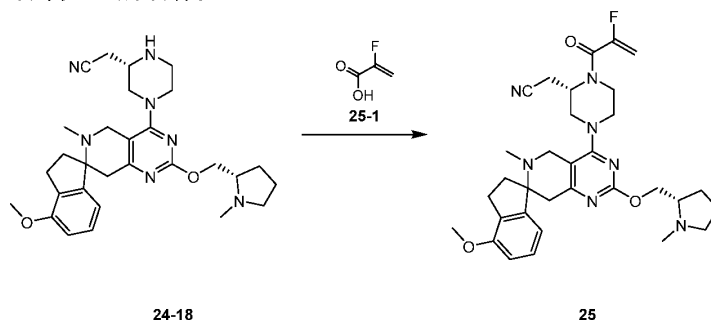
MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 518, 实测值 518。

- (13) 向化合物 **24-18** 的三氟乙酸盐 (100.0 mg, 158 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (16.0 mg, 158 μmol) 和化合物 **24-19** (21.4 mg, 237 μmol), 反应液在氮气保护下 -78℃ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm × 30 mm × 3 μm, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **24** 的甲酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 558, 实测值 572。

- ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.31 (m, 1H), 6.78-6.94 (m, 3H), 6.23-6.36 (m, 1H), 5.79-5.88 (m, 1H), 4.61-4.86 (m, 2H), 4.52-4.60 (m, 1H), 3.91-4.36 (m, 4H), 3.76-3.90 (m, 6H), 3.58-3.74 (m, 2H), 3.06-3.28 (m, 4H), 3.01-3.04 (m, 3H), 2.86-3.00 (m, 4H), 2.35-2.52 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 3H), 1.92-2.21 (m, 4H)。

实施例 23 化合物 **25** 的合成



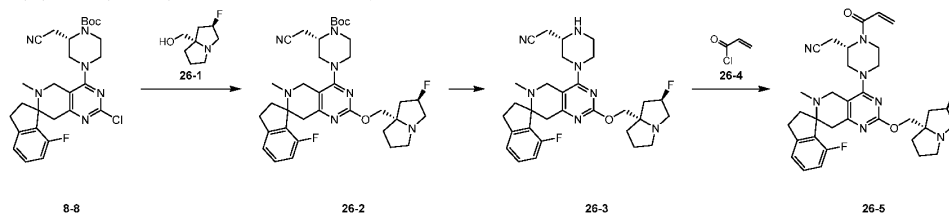
- 在 0℃ 下向化合物 **24-18** (100 mg, 158 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (14.7 mg, 145 μmol), 化合物 **25-1** (71.2 mg, 791 μmol) 和丙基磷酸三环酞酰溶液 (302 mg, 474 μmol, 50% 乙酸乙酯溶液), 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二

氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm × 30 mm × 3 μm, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **25** 的甲酸盐。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 590, 实测值 590。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.21-7.32 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 5.23-5.43 (m, 2H), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.00-4.36 (m, 3H), 3.63-3.88 (m, 8H), 3.40-3.58 (m, 1H), 2.81-3.29 (m, 12H), 2.34-2.50 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 3H), 1.89-2.21 (m, 4H)。

实施例 24 化合物 **26** 和 **27** 的合成



手性拆分 → 化合物 **26** 和 **27**

- 10 (1) 向化合物 **8-8** (3.00 g, 5.69 mmol) 的二氧六环 (80.0 mL) 溶液中加入化合物 **26-1** (1.81 mg, 11.4 mmol), 碳酸铯 (5.56 g, 17.1 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (300 mg, 359 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (200 mL), 用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 8 : 1) 分离得到化合物 **26-2**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 650, 实测值 650。

(2) 向化合物 **26-2** (3.24 g, 4.99 mmol) 的二氯甲烷 (50.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (1.25 mL, 4 mol/L), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 0.5 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **26-3** 的盐酸盐。

- 20 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 550, 实测值 550。

(3) 向化合物 **26-3** 的盐酸盐 (2.60 g, 4.44 mmol) 的二氯甲烷 (30.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (1.35 g, 13.3 mmol) 和化合物 **26-4** (803 mg, 8.87 μmol), 反应液在氮气保护下 -78℃ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (60.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 25 : 1) 分离得到化合物 **26-5**。

(4) 化合物 **26-5** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **26** 和 **27**。

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OX-3; 色谱柱规格: 100 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 进样量: 10 μL; 流动相: 二氧化碳: 异丙醇 (0.05% 二乙胺) = 60 : 40; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

- 30 化合物 **6** 保留时间 2.047 分钟, ee 值 99.28%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 604, 实测值 604。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.31 (td, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 6.71-6.90 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.19-5.37 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H),

- 35 3.52-3.79 (m, 3H), 3.39-3.51 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.11 (d, *J*

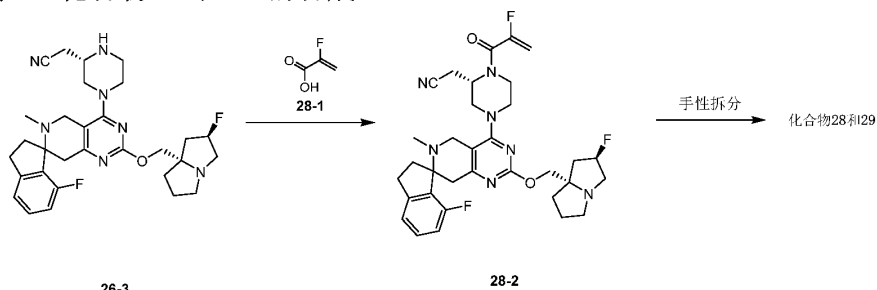
= 3.2 Hz, 1H), 3.04-3.09 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.49 (dt, $J = 13.2, 8.8$ Hz, 1H), 2.27-2.32 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H)。

化合物 7 保留时间 3.558 分钟, ee 值 98.36%。

5 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 604, 实测值 604。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (td, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 6.72-6.91 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.22-5.39 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.50-4.78 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.91-4.13 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.37-3.61 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 3H), 3.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.48 (dt, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 3H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.90 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 4.4$ Hz, 2H)。

实施例 25 化合物 28 和 29 的合成



15 向化合物 **28-1** (848 mg, 9.42 mmol) 的乙酸乙酯 (20.0 mL) 溶液中加入 4A 分子筛 (1.80 g), 三乙胺 (1.59 g, 1.57 mmol), 化合物 **26-3** 的盐酸盐 (1.84 g, 3.14 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (5.99 g, 9.42 mmol, 50%乙酸乙酯溶液), 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 滤液用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1:0 至 24:1) 分离得到化合物 **28-2**。

20 (4) 化合物 **28-2** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **28** 和 **29**。

25 分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OX-3; 色谱柱规格: 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 进样量: 10 μL ; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-40%梯度洗脱 2.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 0.5 分钟, 5%固定浓度洗脱 1 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

化合物 **28** 保留时间 1.457 分钟, ee 值 100%。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 622, 实测值 622。

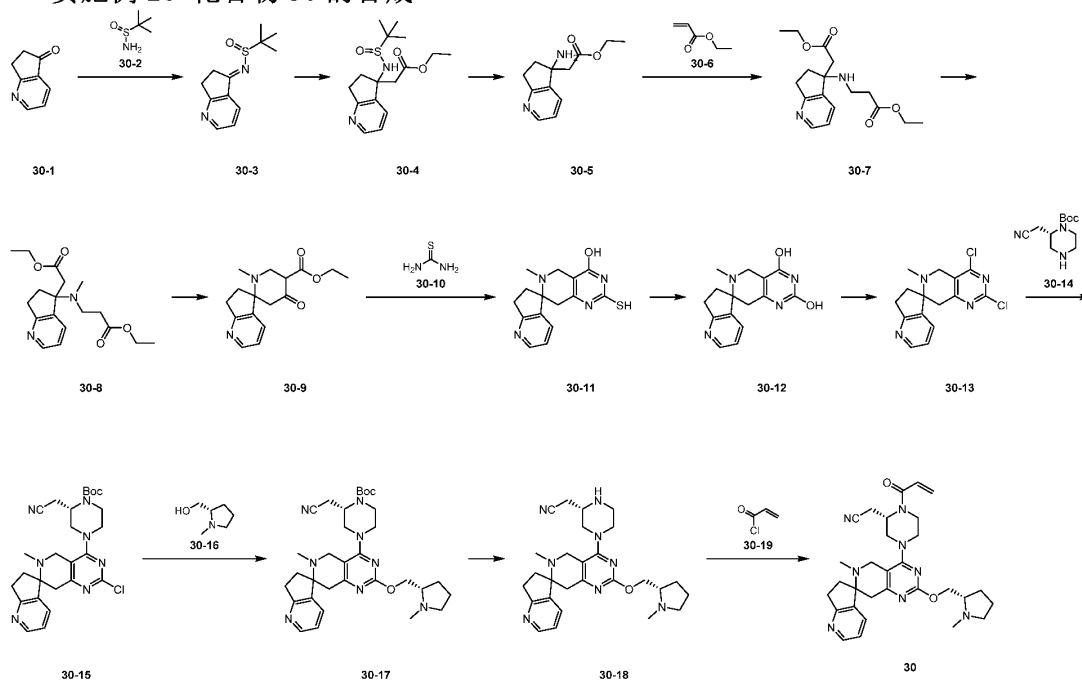
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (td, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 5.34-5.41 (m, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.79-4.88 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.90-4.06 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.98-3.01 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.49 (dt, $J = 13.2, 8.8$ Hz, 1H), 2.27-2.32 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H)。

化合物 **29** 保留时间 1.588 分钟, ee 值 95.44%。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 622, 实测值 622。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (td, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.86-4.87 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.90 (td, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 2H)。

10 实施例 26 化合物 **30** 的合成



(1) 向化合物 **30-1** (20.0 g, 150 mmol) 的甲苯 (500 mL) 溶液中加入化合物 **30-2** (21.9 g, 181 mmol), 钛酸四乙酯 (68.5 g, 300 mmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (200 mL) 和乙酸乙酯 (500 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (500 mL $\times$ 4) 洗涤, 合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 1 : 2) 分离得到化合物 **30-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 237, 实测值 237。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (24.3 g, 276 mmol) 溶于四氢呋喃 (150 mL), 在 -65℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 55 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -65℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **30-3** (13.0 g, 55.0 mmol) 的四氢呋喃 (150 mL) 溶液, 继续在 -65℃ 下搅拌 2 小时。升温至 0℃, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化铵水溶液 (200 mL $\times$ 1) 和饱

和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 32 : 1) 分离得到化合物 **30-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 325, 实测值 325。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.97-3.15 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.41-2.54 (m, 1H), 1.17-1.22 (m, 12H)。

(3) 向化合物 **30-4** (7.40 g, 22.8 mmol) 的乙醇 (60.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 20.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **30-5** 的盐酸盐。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 221, 实测值 221。

(4) 向化合物 **30-5** 的盐酸盐 (5.86 g, 22.8 mmol) 的乙醇 (50.0 mL) 溶液中加入化合物 **5-6** (23.1 g, 231 mmol), 氧化铜 (363 mg, 4.56 mmol), 三乙胺 (6.94 g, 68.6 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 8 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **30-7**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 321, 实测值 321。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.71 (dt, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.28-2.39 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(5) 向化合物 **30-7** (1.00 g, 3.12 mmol) 的乙醇 (15.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (937 mg), 氰基硼氢化钠 (589 mg, 9.37 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 14 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 1) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **30-8**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 335, 实测值 335。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.36 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.90 (qd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(6) -65℃ 下向化合物 **30-8** (900 mg, 2.69 mmol) 的四氢呋喃 (20.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 8.0 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -65℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 1) 萃取, 有机相依次用饱和氯化铵水溶液 (100 mL × 1) 和饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **30-9**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 289, 实测值 289。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.32-

3.39 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(7) 向化合物 **30-9** (510 mg, 1.77 mmol) 的乙醇 (8.0 mL) 溶液中加入化合物 **30-10** (269 mg, 3.53 mmol) 和乙醇钠 (361 mg, 5.30 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **30-11**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 301, 实测值 301。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.66-8.73 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.96 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 18.8$ Hz, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.20 (s, 1H)。

(8) 向中间体 **30-11** (531 mg, 1.77 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (670 mg, 7.09 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **30-12**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 285, 实测值 285。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 2H), 8.44 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.90-2.99 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.70 (ddd, $J = 13.6, 8.0, 5.6$ Hz, 1H)。

(9) 将化合物 **30-12** (300 mg, 1.06 mmol) 溶于三氯氧磷 (9.90 g, 64.6 mmol), 反应液在氮气保护下在封管中 100℃ 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 缓慢加入冰水 (50 mL) 中, 用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和碳酸钠水溶液 (20 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **30-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 321, 实测值 321。

(10) 向化合物 **30-13** (338 mg, 1.05 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (436 mg, 3.15 mmol) 和化合物 **30-14** (284 mg, 1.26 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 3 小时。将反应液倒入水中 (30.0 mL), 乙酸乙酯萃取 (30.0 mL $\times$ 2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **30-15**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 510, 实测值 510。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.68-3.80 (m, 2H), 2.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

(11) 向化合物 **30-15** (300 mg, 588 μ mol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **30-16** (203 mg, 1.76 mmol), 碳酸铯 (575 mg, 1.76 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (98.4 mg, 118 μ mol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **30-17**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 589, 实测值 589。

(12) 向化合物 **30-17** (110 mg, 187 μ mol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得

到粗品化合物 **30-18** 的三氟乙酸盐。

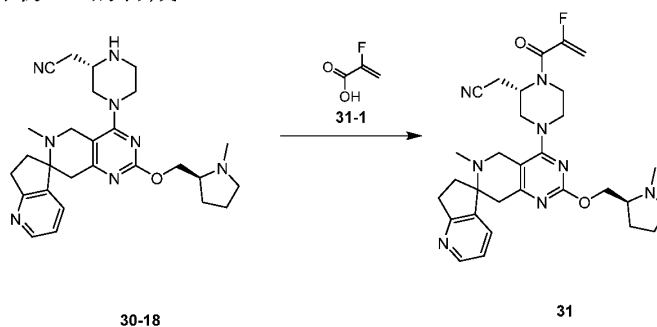
MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 489, 实测值 489。

(13) 向化合物 **30-18** 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 149 μ mol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (45.0 mg, 445 μ mol), 冷却至 -65°C , 加入化合物 **30-19** (27.0 mg, 298 μ mol), 在氮气保护下 -65°C 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Gemini-NX C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m, A:水 (10mM 碳酸氢铵); B:乙腈, 10%-40%: 10 分钟) 分离得到化合物 **30**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 543, 实测值 543。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.62-7.75 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.43-4.68 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.44-3.64 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 4H), 2.88-2.99 (m, 3H), 2.74 (dt, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.35 (qd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (dq, $J = 12.4, 8.4$ Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 1H)。

实施例 27 化合物 **31** 的合成

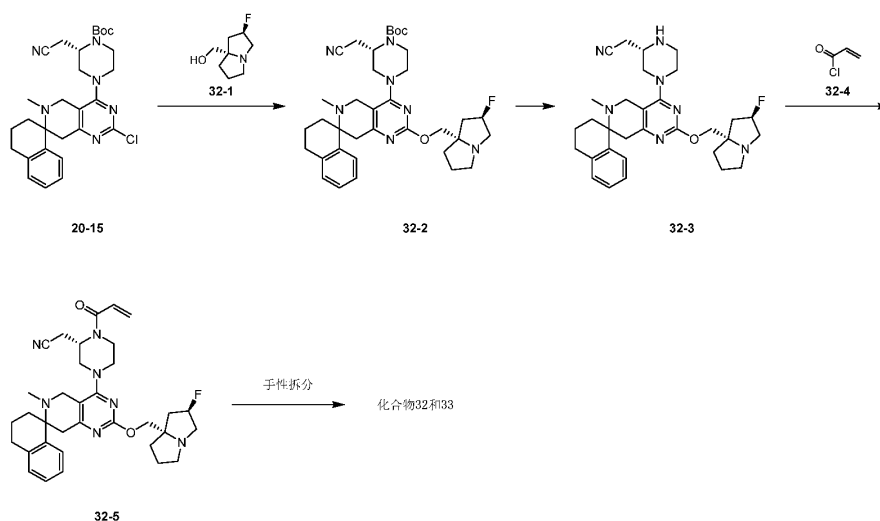


向化合物 **31-1** (58.3 mg, 648 μ mol) 的乙酸乙酯 (5.0 mL) 溶液中加入 4A 分子筛 (130 mg), 三乙胺 (65.6 mg, 648 μ mol), 化合物 **30-18** 的三氟乙酸盐 (130 mg, 216 μ mol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (549 mg, 863 μ mol, 50%乙酸乙酯溶液), 反应液在 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 滤液用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Gemini-NX C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μ m, A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙腈, 25%-50%: 8 分钟) 分离得到化合物 **31**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 561, 实测值 561。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 13.2, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.32-5.44 (m, 1H), 5.20-5.32 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.14-4.26 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.37-3.57 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.04-3.20 (m, 5H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.76 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.09 (dq, $J = 12.4, 8.4$ Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 1H)。

实施例 28 化合物 **32** 和 **33** 的合成



- (1) 向化合物 **20-15** (800 mg, 1.53 mmol) 的二氧六环 (15.0 mL) 溶液中加入化合物 **32-1** (487 mg, 3.06 mmol), 碳酸铯 (382 mg, 2.76 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钾 (80.0 mg, 95.7 μ mol), 反应液在氮气保护下 110 $^{\circ}$ C 搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯 (80.0 mL), 用水 (50.0 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 16 : 1) 分离得到化合物 **32-2**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 646, 实测值 646。

- 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.14 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.63-3.83 (m, 3H), 3.34 (dd, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.05-3.14 (m, 3H), 2.79-3.05 (m, 4H), 2.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.10-2.16 (m, 3H), 1.89-1.99 (m, 4H), 1.84 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

- (2) 向化合物 **32-2** (810 mg, 1.25 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (3.12 mL, 4 mol/L), 反应液在氮气保护下 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **32-3** 的盐酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 546, 实测值 546。

- (3) 向化合物 **32-3** 的盐酸盐 (830 mg, 1.43 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (433 mg, 4.28 mmol) 和化合物 **32-4** (258 mg, 2.85 mmol), 反应液在氮气保护下 -78 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (60.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 16 : 1) 分离得到化合物 **32-5**。

- (4) 化合物 **32-5** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **32** 和 **33**。
- 分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OX-3; 色谱柱规格: 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 进样量: 10 μ L; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-40%梯度洗脱 2.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 0.5 分钟, 5%固定浓度洗脱 1 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35 $^{\circ}$ C。

化合物 **32** 保留时间 1.759 分钟, ee 值 100%。

- MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 600, 实测值 600。

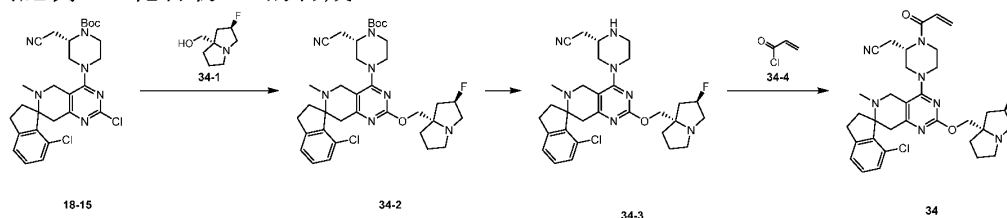
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.23-4.53 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.75-3.87 (m, 2H), 3.57-3.75 (m, 1H), 3.35-3.57 (m, 2H), 3.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.04-3.12 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.66-1.84 (m, 2H)。

化合物 **33** 保留时间 1.966 分钟, ee 值 99.36%。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 600, 实测值 600。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.25-5.43 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.32 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 4.11 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.46-3.69 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.07-3.10 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.71-1.83 (m, 2H)。

实施例 29 化合物 **34** 的合成



(1) 向化合物 **18-15** (500 mg, 920 μ mol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **34-1** (220 mg, 1.38 mmol), 碳酸钾 (382 mg, 2.76 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (176 mg, 369 μ mol) 和双(二亚苄基丙酮)钯 (169 mg, 185 μ mol), 反应液在氮气保护下 110 $^{\circ}$ C 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **34-2**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 666, 实测值 666。

(2) 向化合物 **34-2** (485 mg, 728 μ mol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2.0 mL), 反应液在氮气保护下 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **34-3** 的三氟乙酸盐。

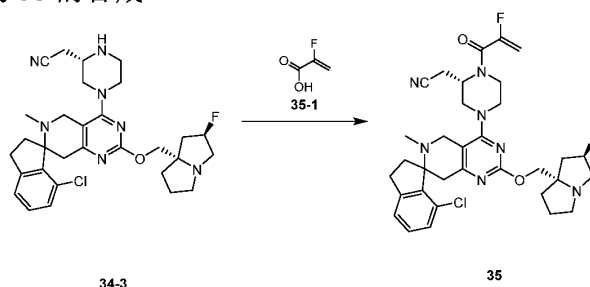
MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 566, 实测值 566。

(3) 向化合物 **34-3** 的三氟乙酸盐 (150 mg, 221 μ mol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (67.0 mg, 662 μ mol) 和化合物 **34-4** (39.9 mg, 441 μ mol), 反应液在氮气保护下 -65 $^{\circ}$ C 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm 3 μ m, A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 7%-27%: 7 分钟) 分离得到化合物 **34** 的甲酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 620, 实测值 620。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20-7.30 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.41-5.64 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.38-4.64 (m, 3H), 4.02-4.23 (m, 2H), 3.83-3.95 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 3H), 3.08-3.28 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.76-2.96 (m, 2H), 2.73 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.43-2.55 (m, 2H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 1H)。

实施例 30 化合物 35 的合成

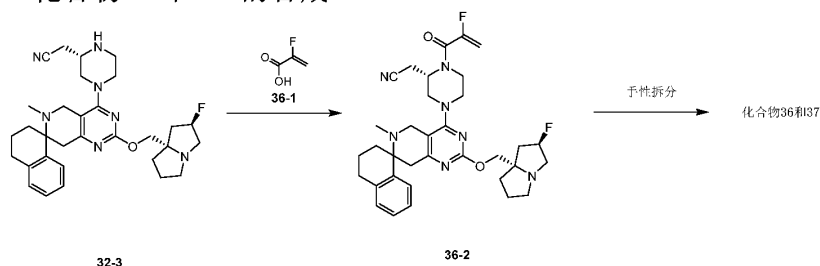


向化合物 **35-1** (108 mg, 1.20 mmol) 的乙酸乙酯 (10.0 mL) 溶液中加入 4A 分子筛 (270 mg), 三乙胺 (121 mg, 1.20 mmol), 化合物 **34-3** 的三氟乙酸盐 (270 mg, 397 μmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (1.02 g, 1.60 mmol, 50%乙酸乙酯溶液), 反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 滤液用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Gemini-NX C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A:水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B:乙醇, 40%-70%: 10 分钟) 分离得到化合物 **35**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 638, 实测值 638。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.23-7.30 (m, 3H), 5.28-5.45 (m, 2H), 5.13-5.25 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.60-3.77 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 14.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 18.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.93-3.01 (m, 4H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.53-2.71 (m, 2H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.06-2.09 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 3H)。

实施例 31 化合物 36 和 37 的合成



(1) 向化合物 **35-1** (1.02 g, 11.3 mmol) 的乙酸乙酯 (20.0 mL) 溶液中加入 4A 分子筛 (2.0 g), 三乙胺 (1.15 g, 11.3 mmol), 化合物 **32-3** 的盐酸盐 (2.2 g, 3.78 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (9.62 g, 15.1 mmol, 50%乙酸乙酯溶液), 反应液在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 滤液用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 16 : 1) 分离得到化合物 **36-2**。

(2) 化合物 **36-2** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **36** 和 **37**。

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OD-3; 色谱柱规格: $50 \times 4.6\text{mm I.D.}$, $3\ \mu\text{m}$; 进样量: $4.0\ \mu\text{L}$; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-40% 梯度洗脱 2.5 分钟, 40% 固定浓度洗脱 0.5 分钟, 5% 固定浓度洗脱 1 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: $35\ ^\circ\text{C}$ 。

化合物 **36** 保留时间 1.567 分钟, ee 值 98.46%。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 618, 实测值 618。

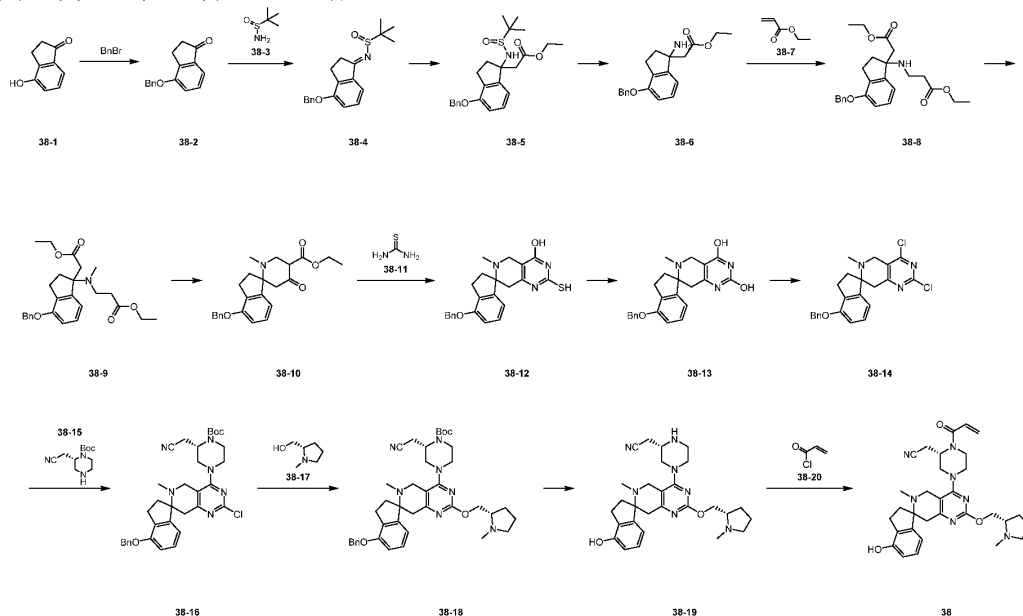
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, $J = 7.6\ \text{Hz}$, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 7.2\ \text{Hz}$, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 5.25-5.30 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 11.2\ \text{Hz}$, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.77 (d, $J = 3.2\ \text{Hz}$, 2H), 3.51 (d, $J = 15.2\ \text{Hz}$, 1H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 1.6\ \text{Hz}$, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 7.6\ \text{Hz}$, 1H), 2.18 (d, $J = 8.4\ \text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.97 (d, $J = 3.2\ \text{Hz}$, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H)。

化合物 **37** 保留时间 1.778 分钟, ee 值 99.36%。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 618, 实测值 618。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (d, $J = 7.2\ \text{Hz}$, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.14 (td, $J = 7.2, 1.2\ \text{Hz}$, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 5.34-5.41 (m, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H), 5.18-5.28 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 13.6\ \text{Hz}$, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 1H), 3.80-4.01 (m, 1H), 3.74 (q, $J = 14.8\ \text{Hz}$, 2H), 3.32-3.62 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 8.4\ \text{Hz}$, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 6.8\ \text{Hz}$, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.20-2.47 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.95 (d, $J = 4.0\ \text{Hz}$, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.57-1.80 (m, 2H)。

实施例 32 化合物 **38** 的合成



- (1) 向化合物 **38-1** (25.0 g, 168 mmol) 的乙腈 (250 mL) 溶液中加入苄溴 (43.3 g, 253 mmol), 碳酸铯 (110 g, 338 mmol), 反应液在氮气保护下 20℃ 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (40.0 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **38-2**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 239, 实测值 239。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.40(m, 4H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02-7.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 2H)。

- (2) 向化合物 **38-2** (20.0 g, 83.9 mmol) 的甲苯 (200 mL) 溶液中加入化合物 **38-3** (13.2 g, 109 mmol), 钛酸四乙酯 (38.3 g, 168 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (400 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (400 mL × 2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **38-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 342, 实测值 342。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.44 (m, 7H), 6.99-7.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 3H), 1.32 (s, 9H)。

- (3) 将乙酸乙酯 (13.7 g, 156 mmol) 溶于四氢呋喃 (50.0 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 39.0 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **38-4** (13.3 g, 39.0 mmol) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 3 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (1000 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (1000 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (1000 mL × 1) 和饱和食盐水 (1000 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 1 : 1) 分离得到化合物 **38-5**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 430, 实测值 430。

- (4) 向化合物 **38-5** (6.80 g, 15.8 mmol) 的乙醇 (54.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 18.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 0.5 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **38-6** 的盐酸盐。

MS-ESI [M-NH₂+H]⁺, 计算值 309, 实测值 309。

- (5) 向化合物 **38-6** 的盐酸盐 (5.70 g, 15.8 mmol) 的乙醇 (40.0 mL) 溶液中加入化合物 **38-7** (15.8 g, 158 mmol), 氧化铜 (250 mg, 3.15 mmol), 三乙胺 (1.60 g, 15.7 mmol), 反应液在氮气保护下 78℃ 封管反应 12 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 1 : 1) 分离得到化合物 **38-8**。

- MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 426, 实测值 426。

- (6) 向化合物 **38-8** (6.20 g, 14.6 mmol) 的乙醇 (60.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (2.20 g), 氰基硼氢化钠 (2.75 g, 43.7 mmol), 反应液在氮气保护下 30℃ 反应 12 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **38-9**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 440, 实测值 440。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.45 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H),

7.11-7.16 (t, 1H), 6.86-6.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.75-6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.02-5.11 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.83-3.97 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 3H), 2.22-2.35 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.24 (m, 3H), 1.00-1.04 (t, 3H)。

- 5 (7) -78℃下向化合物 **38-9** (5.80 g, 13.2 mmol) 的四氢呋喃 (60.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 39.6 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下-78℃反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (300 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **38-10**。

10 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 394, 实测值 394。

(8) 向化合物 **38-10** (3.90 g, 9.91 mmol) 的乙醇 (40.0 mL) 溶液中加入化合物 **38-11** (1.51 g, 11.8 mmol) 和乙醇钠 (2.02 g, 29.7 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **38-12**。

15 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 406, 实测值 406。

(9) 向中间体 **38-12** (3.50 g, 8.64 mmol) 的水 (40.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (7.34 g, 77.6 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **38-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 390, 实测值 390。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.11 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.80-3.96 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 3H), 1.96-2.17 (m, 1H)。

(10) 将化合物 **38-13** (1.00 g, 2.57 mmol) 溶于三氯氧磷 (16.5 g, 107 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **38-14**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 426, 实测值 426。

30 (11) 向化合物 **38-14** (1.10 g, 2.58 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.07 g, 7.74 mmol) 和化合物 **38-15** (697 mg, 3.10 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃搅拌 12 小时。反应液加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (20.0 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 1 : 1) 分离得到化合物 **38-16**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 615, 实测值 615。

35 (12) 向化合物 **38-16** (790 mg, 1.28 mmol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **38-17** (445 mg, 3.85 mmol), 碳酸铯 (1.26 g, 3.85 mmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (215 mg, 257 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃搅拌 6 小时。反应液加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (40.0 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (40.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **38-18**。

40 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 694, 实测值 694。

(13) 化合物 **38-18** (200 mg, 288 μmol) 加入三氟乙酸 (10.0 mL) 中, 反应液在氮

气保护下 50℃ 搅拌 3 小时。反应液减压浓缩，得到粗品化合物 **38-19** 的三氟乙酸盐。

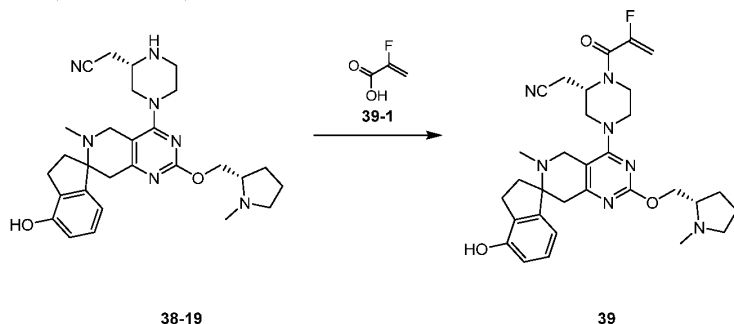
MS-ESI $[M+H]^+$ ，计算值 504，实测值 504。

(14) 向化合物 **38-19** 的三氟乙酸盐 (70.0 mg, 139 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (42.2 mg, 417 μmol) 和化合物 **38-20** (15.1 mg, 167 μmol)，反应液在氮气保护下 -78℃ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL)，用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm +YMC AQ, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 10 μm , A: 水 (0.05% 盐酸); B: 甲醇, 0%-40%: 20 分钟) 分离得到化合物 **38** 的盐酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$ ，计算值 558，实测值 558。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.31 (m, 2H), 6.84 (br s, 2H), 6.25-6.37 (m, 1H), 5.82-5.92 (m, 1H), 5.01-5.19 (m, 2H), 4.77 (br s, 3H), 4.13 (br s, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.85 (br d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.45-3.68 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 2.98-3.08 (m, 2H), 2.73-2.85 (m, 5H), 2.39-2.52 (m, 2H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 1H)。

15 实施例 33 化合物 **39** 的合成

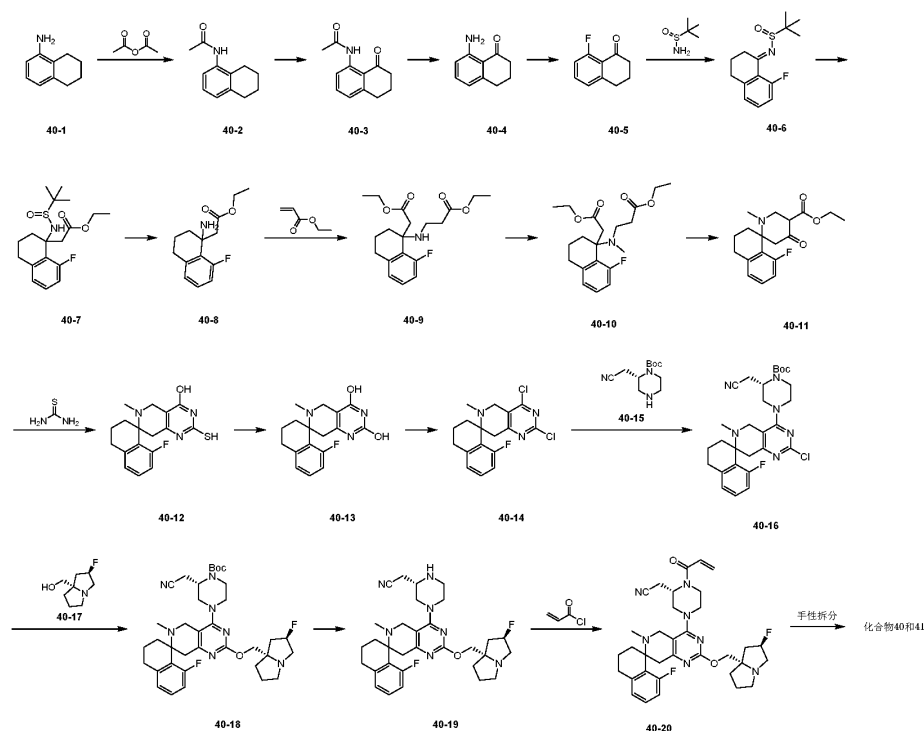


在 0℃ 下向化合物 **38-19** 的三氟乙酸盐 (90.0 mg, 180 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (18.1 mg, 180 μmol)，化合物 **39-1** (113 mg, 1.25 mmol) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (341 mg, 536 μmol , 50% 乙酸乙酯溶液)，反应液在 0℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL)，用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 100 mm $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm , A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 0%-30%: 8 分钟) 分离得到化合物 **39** 的甲酸盐。

MS-ESI $[M+H]^+$ ，计算值 576，实测值 576。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.95-7.39 (m, 2H), 6.76-6.91 (m, 1H), 5.22-5.47 (m, 2H), 4.54-4.67 (m, 5H), 4.32-4.50 (m, 2H), 3.99-4.26 (m, 3H), 3.68-3.92 (m, 3H), 3.42-3.62 (m, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 4H), 2.52-2.86 (m, 3H), 2.37 (br s, 1H), 2.10-2.27 (m, 3H), 1.94-2.08 (m, 1H)。

实施例 34 化合物 **40** 和 **41** 的合成



(1) 向化合物 **40-1** (100 g, 679 mmol) 的乙醇 (1.0 L) 溶液中加入乙酸酐 (139 g, 1.36 mol), 反应液在氮气保护下 30℃ 搅拌 1 小时。减压浓缩除去乙醇, 得到粗品化合物 **40-2**。

5 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 190, 实测值 190。

(2) 向化合物 **40-2** (101 g, 534 mmol) 的丙酮 (1.0 L) 溶液中加入硫酸镁 (89.1 g, 740 mmol), 水 (300 mL) 和高锰酸钾 (253 g, 1.60 mol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 3 小时。过滤, 加入水 (600 mL), 用二氯甲烷 (500 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (500 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **40-3**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.6$, 0.8 Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H)。

(3) 向化合物 **40-3** (140 g, 689 mmol) 的水 (1.0 L) 溶液中加入浓盐酸 (12 mol/L, 459 mL), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 3 小时。减压浓缩, 加入氢氧化钠水溶液 (2 mol/L), 调节 pH 值到 8, 过滤, 滤饼用水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 得到化合物 **40-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 162, 实测值 162。

(4) 向化合物 **40-4** (90.0 g, 558 mmol) 的二氯甲烷 (1.0 L) 溶液中加入三氟化硼乙醚 (119 g, 838 mmol), 0℃ 搅拌 20 分钟。加入亚硝酸异戊酯 (74.9 g, 726 mmol), 反应液在氮气保护下 0℃ 搅拌 40 分钟。加入甲基叔丁基醚 (200 mL), 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (200 mL) 洗涤, 用二甲苯 (100 mL) 溶解, 120℃ 搅拌 30 分钟。加入氢氧化钠水溶液 (2 mol/L), 调节 pH 值到 8, 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (500 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **40-5**。

25 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 165, 实测值 165。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H)。

- (5) 向化合物 **40-5** (40.0 g, 244 mmol) 的甲苯 (400 mL) 溶液中加入叔丁基亚磺酰胺 (35.4 g, 292 mmol), 钛酸四乙酯 (111 g, 487 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 搅拌 3 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 3) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **40-6**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 268, 实测值 268。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (td, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 17.6, 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

- (6) 将乙酸乙酯 (49.4 g, 561 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 112 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **40-6** (30.0 g, 112 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (200 mL $\times$ 1) 和饱和食盐水 (100 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **40-7**。

- MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 356, 实测值 356。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 12.4, 8.4$ Hz, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.03-3.21 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 16.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.10 (m, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

- (7) 向化合物 **40-7** (20.0 g, 56.3 mmol) 的乙醇 (100 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 141 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **40-8** 的盐酸盐。

- (8) 向化合物 **40-8** 的盐酸盐 (18.0 g, 62.6 mmol) 的乙醇 (200 mL) 溶液中加入丙烯酸乙酯 (93.9 g, 188 mmol), 氧化铜 (995 mg, 12.5 mmol), 三乙胺 (19.0 g, 188 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 10 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **40-9**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 352, 实测值 352。

- (9) 向化合物 **40-9** (15.0 g, 42.7 mmol) 的乙醇 (200 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (5.50 g), 醋酸 (2.56 g, 42.7 mmol) 和氰基硼氢化钠 (8.05 g, 128 mmol), 反应液在氮气保护下 30℃ 反应 12 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **40-10**。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.76-6.89 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.79-3.93 (m, 2H), 2.68-2.87 (m, 6H), 2.38 (m, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.69-1.87 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(10) -78℃下向化合物 **40-10** (10.0 g, 27.4 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 82.1 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 0℃反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (300 mL), 用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **40-11**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 320, 实测值 320。

(11) 向化合物 **40-11** (8.00 g, 25.0 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入硫脲 (3.81 g, 50.1 mmol) 和乙醇钠 (5.11 g, 75.2 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **40-12**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 332, 实测值 332。

(12) 向中间体 **40-12** (9.00 g, 27.2 mmol) 的水 (60.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (18.0 g, 190 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **40-13**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 316, 实测值 316。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24 (m, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 2H), 2.60-2.84 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 1.61-1.81 (m, 2H)。

(13) 将化合物 **40-13** (8.00 g, 25.4 mmol) 溶于三氯氧磷 (15.6 g), 反应液在氮气保护下 100℃搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (200 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **40-14**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 352, 实测值 352。

(14) 向化合物 **40-14** (600 mg, 17.0 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (50.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (7.06 g, 51.1 mmol) 和化合物 **40-15** (4.99 g, 22.1 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯 (200 mL), 用饱和食盐水 (200 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **40-16**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 541, 实测值 541。

(15) 向化合物 **40-16** (1.00 g, 1.85 mmol) 的二氧六环 (20.0 mL) 溶液中加入化合物 **40-17** (442 mg, 2.78 mmol), 碳酸铯 (1.81 g, 5.54 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯基)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钼(II) (100 mg, 120 μ mol), 反应液在氮气保护下 110℃搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (50.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 30 : 1) 分离得到化合物 **40-18**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 664, 实测值 664。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.22 (td, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 5.13-5.43 (m, 1H), 4.60 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.04-4.23 (m, 3H), 3.84-4.04 (m, 2H), 3.56-3.77 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 3H), 2.94-3.05 (m, 3H), 2.71-2.86 (m, 3H), 2.22-2.36 (m, 1H), 2.13-2.18 (m, 3H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 3H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.56-1.82 (m, 2H), 1.51 (d, J = 2.4 Hz, 9H)。

(16) 向化合物 **40-18** (910 mg, 1.37 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 5.0 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **40-19**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 564, 实测值 564。

(17) 向化合物 **40-19** (672 mg, 1.19 mmol) 的二氯甲烷 (10.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (362 mg, 3.58 mmol) 和丙烯酰氯 (216 mg, 2.39 mmol), 反应液在氮气保护下 -65℃ 搅拌 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 30 : 1) 分离得到化合物 **40-20**。

(18) 化合物 **40-20** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **40** 和 **41**。

分离条件: 色谱柱型号: (S,S)-Whelk-0-1.8; 色谱柱规格: 50 × 4.6mm I.D., 1.8 μm; 进样量: 10.0 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 40% 洗脱 7 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

化合物 **40** 保留时间 2.328 分钟, ee 值 100%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 618, 实测值 618。

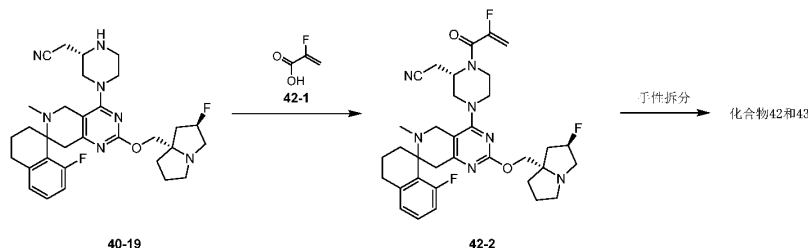
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.22 (m, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.18-5.37 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.70-4.85 (m, 2H), 4.10-4.32 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 3H), 3.08-3.18 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.67-2.84 (m, 2H), 2.16-2.41 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 1H)。

化合物 **41** 保留时间 1.677 分钟, ee 值 100%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 618, 实测值 618。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.22 (td, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.14-5.41 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.70-4.84 (m, 2H), 4.11-4.40 (m, 3H), 3.92-4.11 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 2H), 3.37-3.60 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 3H), 3.17-3.21 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.17-2.34 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 3H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 1H)。

实施例 35 化合物 **42** 和 **43** 的合成



(1) 在 0℃ 下向化合物 **40-19** (1.50 g, 2.66 mmol) 的乙酸乙酯 (15.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (809 mg, 7.99 mmol), 化合物 **42-1** (719 mg, 7.98 mmol), 4A 分子筛 (1.50 g) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (6.78 g, 10.6 mmol, 50% 乙酸乙酯溶液), 反应液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水

硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 30 : 1) 分离得到化合物 **42-2**。

(2) 化合物 **42-2** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **42** 和 **43**。

5 分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OX-3; 色谱柱规格: 100 × 4.6mm I.D., 3 μm; 进样量: 10.0 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱 4 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

化合物 **42** 保留时间 1.385 分钟, ee 值 100%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 636, 实测值 636。

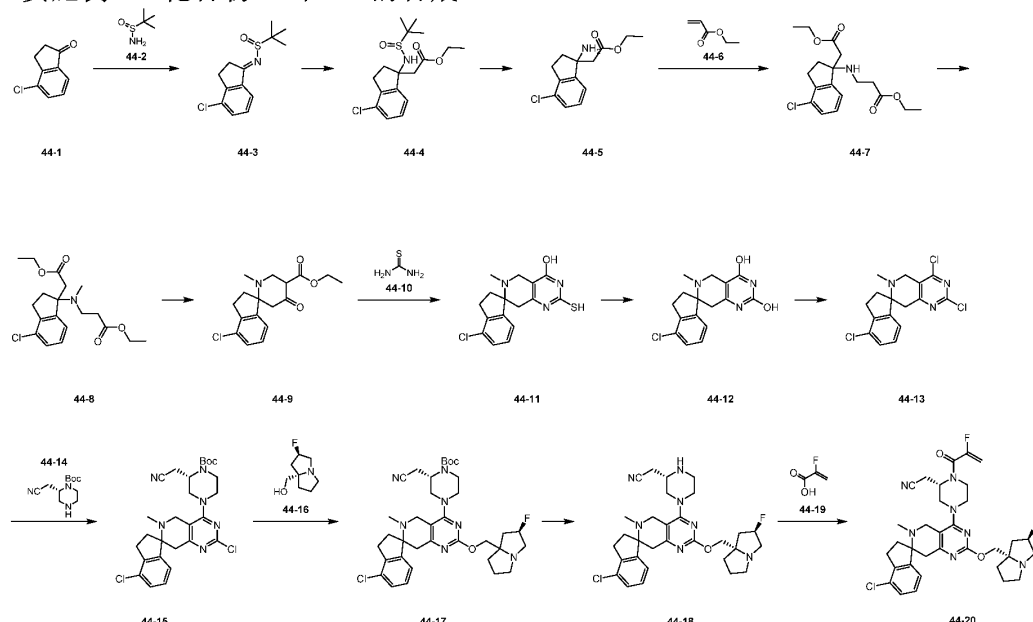
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.22 (td, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),
10 6.92 (dd, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H), 5.29-5.44 (m, 2H), 5.18-5.28 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 3H), 3.13-3.22 (m, 2H), 2.99-3.12 (m, 3H), 2.89-2.99 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 3H), 1.88-1.88 (m, 3H), 1.76-1.94 (m, 1H)。

15 化合物 **43** 保留时间 2.071 分钟, ee 值 100%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 636, 实测值 636。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.22 (td, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),
20 6.91 (dd, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H), 5.29-5.43 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.38-3.56 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 3H), 2.85-3.05 (m, 2H), 2.65-2.84 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 3H), 1.77-1.96 (m, 3H), 1.65-1.77 (m, 1H)。

实施例 36 化合物 **44** 和 **45** 的合成



(1) 向化合物 **44-1** (5.00 g, 30.0 mmol) 的甲苯 (50.0 mL) 溶液中加入化合物 **44-2** (4.36 g, 36.0 mmol), 钛酸四乙酯 (13.7 g, 60.0 mmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (150 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (150 mL × 2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **44-3**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 270, 实测值 270。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.06-3.19 (m, 3H), 1.33 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (8.16 g, 92.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 18.5 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -65℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **44-3** (5.0 g, 18.5 mmol) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液, 继续在 -65℃ 下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (100 mL × 1) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **44-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 358, 实测值 358。

(3) 向化合物 **44-4** (2.30 g, 6.43 mmol) 的乙醇 (15.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 10.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **44-5** 的盐酸盐。

(4) 向化合物 **44-5** 的盐酸盐 (2.30 g, 9.06 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入化合物 **44-6** (9.08 g, 90.6 mmol), 氧化铜 (144 mg, 1.81 mmol), 三乙胺 (2.75 g, 27.2 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 12 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **44-7**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 354, 实测值 354。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 4H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.34 (dt, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 13.6, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(5) 向化合物 **44-7** (2.00 g, 5.65 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (2.00 g), 氰基硼氢化钠 (1.07 g, 17.0 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 反应 10 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **44-8**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 368, 实测值 368。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.24 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82-3.98 (m, 2H), 2.83-3.02 (m, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.23-2.48 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

(6) -78℃ 下向化合物 **44-8** (1.50 g, 4.08 mmol) 的四氢呋喃 (15.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 8.16 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -65℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0

mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 6 : 1) 分离得到化合物 **44-9**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 322, 实测值 322。

- 5 (7) 向化合物 **44-9** (1.08 g, 3.36 mmol) 的乙醇 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **44-10** (510 mg, 6.71 mmol) 和乙醇钠 (685 mg, 10.1 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **44-11**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 334, 实测值 334。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42-12.50 (m, 1H), 12.31 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13-7.51 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.85-2.99 (m, 2H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.53 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.88-2.15 (m, 3H)。

(8) 向中间体 **44-11** (848 mg, 2.54 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (1.20 g, 12.7 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **44-12**。

- 15 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 318, 实测值 318。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (br s, 1H), 10.78 (br s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 2.75-3.25 (m, 4H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.20 (dt, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.69 (ddd, $J = 13.6, 8.8, 4.8$ Hz, 1H)。

- 20 (9) 将化合物 **44-12** (236 mg, 743 μmol) 溶于三氯氧磷 (13.3 g, 86.7 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 搅拌 6 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (10.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **44-13**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 354, 实测值 354。

- 25 (10) 向化合物 **44-13** (600 mg, 1.69 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (10.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (701 mg, 5.08 mmol) 和化合物 **44-14** (419 mg, 1.86 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 10 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **44-15**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 543, 实测值 543。

- 30 (11) 向化合物 **44-15** (200 mg, 367 μmol) 的二氧六环 (5.00 mL) 溶液中加入化合物 **44-16** (175 mg, 1.10 mmol), 碳酸钾 (127 mg, 1.10 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (67.4 mg, 73.6 μmol), 和 2-双环己基膦-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯 (68.6 mg, 147 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **44-17**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 666, 实测值 666。

- 40 (12) 向化合物 **44-17** (74.0 mg, 111 μmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2.85 g, 24.9 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **44-18**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 566, 实测值 566。

(13) 在 0℃ 下向化合物 **44-18** (65.0 mg, 114 μmol) 的乙酸乙酯 (3.0 mL) 溶液中

加入三乙胺 (34.8 mg, 344 μ mol), 化合物 **44-19** (31.0 mg, 344 μ mol), 4A 分子筛 (40.0 mg) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (219 mg, 344 μ mol, 50%乙酸乙酯溶液), 反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (10.0 mL), 用饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex Luna C18, 75 mm $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m, A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵); B: 乙腈, 41%-61%: 11 分钟) 分离得到化合物 **44-20**。

(14) 化合物 **44-20** 经手性超临界流体色谱法拆得到化合物 **44** 和 **45**。

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak IC-3; 色谱柱规格: 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 进样量: 8.0 μ L; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 40%固定浓度洗脱 4 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35°C。

化合物 **44** 保留时间 1.342 分钟, ee 值 98.64%。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 638, 实测值 638。

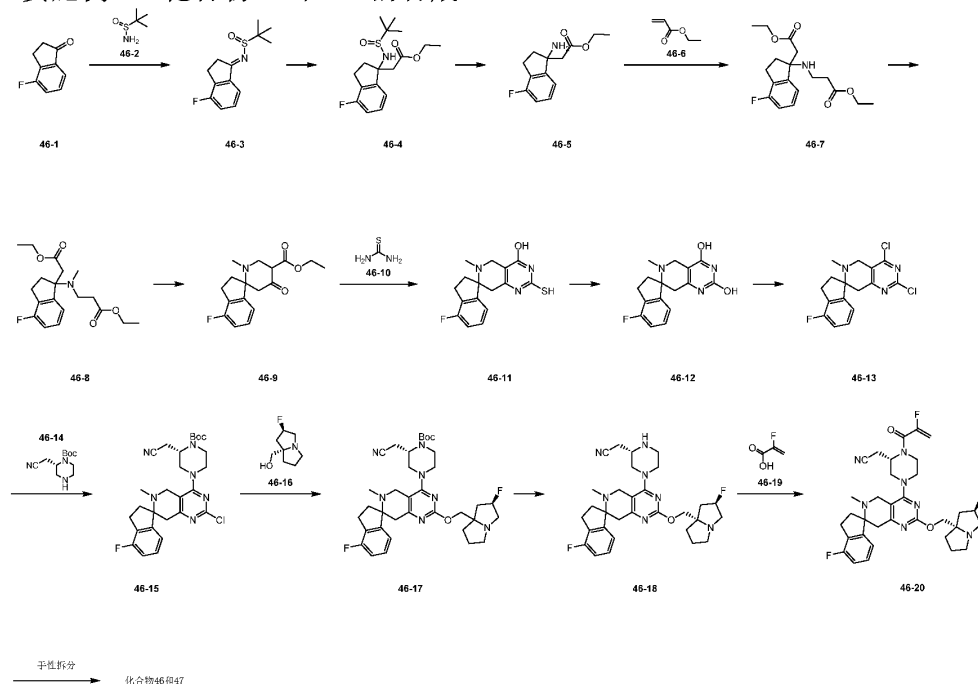
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.32 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.23-5.31 (m, 1H), 4.09-4.31 (m, 4H), 4.00 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.90-3.16 (m, 8H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 5H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.91 (ddd, J = 13.6, 8.8, 4.4 Hz, 2H), 1.25-1.36 (m, 4H)。

化合物 **45** 保留时间 1.807 分钟, ee 值 97.24%。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 638, 实测值 638。

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.32 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.23-5.31 (m, 1H), 4.09-4.31 (m, 4H), 4.00 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.90-3.16 (m, 8H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 5H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.91 (ddd, J = 13.6, 8.8, 4.4 Hz, 2H), 1.25-1.36 (m, 4H)。

25 实施例 37 化合物 **46** 和 **47** 的合成



- (1) 向化合物 **46-1** (21.0 g, 140 mmol) 的甲苯 (300 mL) 溶液中加入化合物 **46-2** (20.3 g, 168 mmol), 钛酸四乙酯 (63.8 g, 280 mmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (500 mL × 3) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **46-3**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 254, 实测值 254。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 3H), 1.32 (s, 9H)。

- (2) 将乙酸乙酯 (27.0 g, 306 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 61.2 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **46-3** (15.5 g, 61.2 mmol) 的四氢呋喃 (200 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (200 mL × 1) 和饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **46-4**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 342, 实测值 342。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.24 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 2H), 4.12-4.22 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 1H), 2.83-2.97 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H)。

- (3) 向化合物 **46-4** (4.50 g, 13.2 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 10.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **46-5** 的盐酸盐。

- (4) 向化合物 **46-5** 的盐酸盐 (6.32 g, 13.2 mmol) 的乙醇 (40.0 mL) 溶液中加入化合物 **46-6** (13.8 g, 138 mmol), 氧化铜 (209 mg, 2.63 mmol), 三乙胺 (2.66 g, 26.3 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 封管反应 12 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **46-7**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 338, 实测值 338。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.21 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 4H), 2.94-3.06 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 3H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.22-1.26 (m, 3H), 1.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

- (5) 向化合物 **46-7** (4.10 g, 12.2 mmol) 的乙醇 (50.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (3.65 g), 氰基硼氢化钠 (2.29 g, 36.5 mmol) 和乙酸 (1.46 g, 24.3 mmol), 反应液在氮气保护下 35℃ 反应 15 小时。向反应液中加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **46-8**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 352, 实测值 352。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.19 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.28-2.47 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.20-1.27 (m, 3H), 0.99-1.05 (m, 3H)。

(6) -78℃下向化合物 **46-8** (3.40 g, 9.68 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 29.0 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下-78℃反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 2 : 1) 分离得到化合物 **46-9**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 306, 实测值 306。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.26 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 1H), 6.88-7.01 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.13-3.33 (m, 2H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 3H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.30-1.34 (m, 3H)。

(7) 向化合物 **46-9** (2.50 g, 8.19 mmol) 的乙醇 (50.0 mL) 溶液中加入化合物 **46-10** (1.25 g, 16.4 mmol) 和乙醇钠 (1.67 g, 24.6 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃下搅拌 15 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **46-11**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 318, 实测值 318。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.28-7.35 (m, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.82-2.99 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H)。

(8) 向中间体 **46-11** (2.20 g, 6.93 mmol) 的水 (50.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (3.30 g, 34.9 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃下搅拌 15 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **46-12**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 302, 实测值 302。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.82-2.96 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.65-1.77 (m, 1H)。

(9) 将化合物 **46-12** (400 mg, 1.33 mmol) 溶于三氯氧磷 (10.0 mL), 反应液在氮气保护下 80℃搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **46-13**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 338, 实测值 338。

(10) 向化合物 **46-13** (600 mg, 1.31 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (20.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (701 mg, 3.94 mmol) 和化合物 **46-14** (444 mg, 1.97 mmol), 反应液在氮气保护下 50℃搅拌 5 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **46-15**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 527, 实测值 527。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.26 (m, 1H), 6.93-7.07 (m, 2H), 3.96-4.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.59-3.85 (m, 2H), 3.38-3.52 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 6H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 3H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

(11) 向化合物 **46-15** (500 mg, 949 μmol) 的二氧六环 (15.0 mL) 溶液中加入化合物 **46-16** (227 mg, 1.42 mmol), 碳酸铯 (927 mg, 2.85 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯基)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钼(II) (159 mg, 190 μmol), 反应液在

氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **46-17**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 650, 实测值 650。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.25 (m, 1H), 6.90-7.03 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.91-4.08 (m, 2H), 3.73-3.89 (m, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.55 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.13-3.48 (m, 4H), 2.86-3.11 (m, 6H), 2.57-2.78 (m, 2H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 5H), 1.59-2.02 (m, 8H), 1.42-1.57 (m, 9H)。

- 10 (12) 向化合物 **46-17** (300 mg, 462 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.5 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 2 小时。用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **46-18**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 550, 实测值 550。

- 15 (13) 在 0℃ 下向化合物 **46-18** (150 mg, 273 μmol) 的乙酸乙酯 (3.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (82.8 mg, 819 μmol), 化合物 **46-19** (73.7 mg, 819 μmol), 4A 分子筛 (150 mg) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (521 mg, 819 μmol, 50% 乙酸乙酯溶液), 反应液在 25℃ 下搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (10.0 mL), 用饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **46-20**。

- 20 (14) 化合物 **46-20** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **46** 和 **47**。

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OX-3; 色谱柱规格: 10 × 4.6mm I.D., 3 μm; 进样量: 8.0 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 三乙胺), B%: 5%-40% 梯度洗脱 4 分钟, 40% 固定浓度洗脱 1 分钟, 10% 固定浓度洗脱 1 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

- 25 化合物 **46** 保留时间 3.680 分钟, ee 值 100%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 622, 实测值 622。

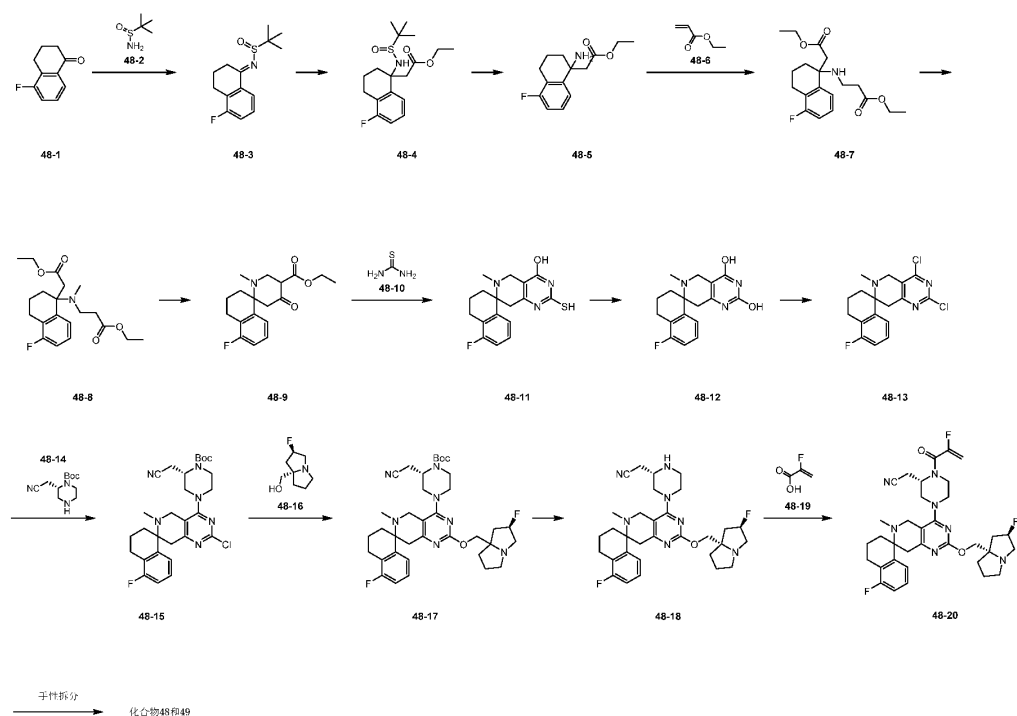
- 30 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27-7.34 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.25-5.45 (m, 3H), 4.89-5.01 (m, 1H), 4.26-4.40 (m, 2H), 4.04-4.23 (m, 3H), 3.69-3.82 (m, 2H), 3.44-3.62 (m, 4H), 3.08-3.29 (m, 3H), 3.03-3.08 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 5H), 2.33-2.53 (m, 3H), 2.23 (s, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.86-2.06 (m, 1H)。

化合物 **47** 保留时间 4.052 分钟, ee 值 98.44%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 622, 实测值 622。

- 35 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24-7.33 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 2H), 5.19-5.43 (m, 3H), 4.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.03-4.22 (m, 3H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 3H), 2.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.27-2.39 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 4H), 1.29 (s, 3H)。

实施例 38 化合物 **48** 和 **49** 的合成



(1) 向化合物 **48-1** (5.00 g, 30.4 mmol) 的甲苯 (150 mL) 溶液中加入化合物 **48-2** (3.69 g, 30.4 mmol), 钛酸四乙酯 (13.8 g, 60.9 mmol), 反应液在氮气保护下 120℃ 搅拌 10 小时。向反应液中加入水 (300 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (300 mL × 3) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **48-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 268, 实测值 268。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 2H) 1.32 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (8.57 g, 97.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 19.4 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **48-3** (15.5 g, 61.2 mmol) 的四氢呋喃 (200 mL) 溶液, 继续在 -78℃ 下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (200 mL × 1) 和饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **48-4**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 356, 实测值 356。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.20 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.13-4.21 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.25-1.28 (m, 3H), 1.22-1.24 (m, 9H)。

(3) 向化合物 **48-4** (3.70 g, 10.4 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 10.0 mL), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **48-5** 的盐酸盐。

(4) 向化合物 **48-5** 的盐酸盐 (2.60 g, 10.3 mmol) 的乙醇 (40.0 mL) 溶液中加入

- 化合物 **48-6** (10.3 g, 103 mmol), 氧化铜 (164 mg, 2.07 mmol), 三乙胺 (3.14 g, 31.0 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃ 封管反应 12 小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **48-7**。
- MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 352, 实测值 352。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.14 (q, 1H), 6.81-6.94 (m, 1H), 4.06-4.19 (m, 4H), 2.72-2.86 (m, 3H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 1.25 (m, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
- (5) 向化合物 **48-7** (1.90 g, 5.41 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (1.62 g), 氰基硼氢化钠 (1.02 g, 16.2 mmol), 反应液在氮气保护下 30℃ 反应 16 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **48-8**。
- MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 366, 实测值 366。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81-3.92 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 4H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.31-2.48 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.81 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
- (6) -78℃ 下向化合物 **48-8** (1.70 g, 4.65 mmol) 的四氢呋喃 (30.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 9.30 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -78℃ 反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **48-9**。
- MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 320, 实测值 320。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.56 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 1H), 6.81-7.01 (m, 1H), 4.08-4.36 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 1H), 2.49-2.77 (m, 2H), 2.26-2.48 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.61-1.81 (m, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.28-1.35 (m, 3H)。
- (7) 向化合物 **48-9** (1.20 g, 3.76 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入化合物 **48-10** (572 mg, 7.51 mmol) 和乙醇钠 (767 mg, 11.2 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃ 下搅拌 15 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **48-11**。
- MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 332, 实测值 332。
- (8) 向中间体 **48-11** (1.10 g, 3.25 mmol) 的水 (30.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (1.25 g, 13.2 mmol), 反应液在氮气保护下 100℃ 下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **48-12**。
- MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 316, 实测值 316。
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 1H), 1.94 (s, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H)。
- (9) 将化合物 **48-12** (200 mg, 634 μmol) 溶于三氯氧磷 (2.0 mL), 反应液在氮气保

护下 80℃ 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20.0 mL × 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **48-13**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 352, 实测值 352。

- 5 (10) 向化合物 **48-13** (150 mg, 425 μmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (176 mg, 1.28 mmol) 和化合物 **48-14** (115 mg, 551 μmol), 反应液在氮气保护下 50℃ 搅拌 5 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **48-15**。

- 10 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 541, 实测值 541。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.83-7.01 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.30-3.66 (m, 2H), 3.08-3.29 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 3H), 2.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.19-1.94 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 9H)。

- 15 (11) 向化合物 **48-15** (440 mg, 813 μmol) 的二氧六环 (10.0 mL) 溶液中加入化合物 **48-16** (388 mg, 2.44 mmol), 碳酸铯 (794 mg, 2.44 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯基)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II) (136 mg, 162 μmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (50.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **48-17**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 664, 实测值 664。

- 25 (12) 向化合物 **48-17** (270 mg, 406 μmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 36.7 μmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **48-18**。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 564, 实测值 564。

- 30 (13) 在 0℃ 下向化合物 **48-18** (200 mg, 354 μmol) 的乙酸乙酯 (1.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (17.9 mg, 177 μmol), 化合物 **48-19** (35.9 mg, 354 μmol), 4A 分子筛 (100 mg) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (677 mg, 1.06 mmol, 50% 乙酸乙酯溶液), 反应液在 25℃ 下搅拌 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (10.0 mL), 用饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1) 分离得到化合物 **48-20**。

(14) 化合物 **48-20** 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 **48** 和 **49**。

- 35 分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OD-3; 色谱柱规格: 50 × 4.6mm I.D., 3 μm; 进样量: 8.0 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-40% 梯度洗脱 2.5 分钟, 40% 固定浓度洗脱 0.5 分钟, 5% 固定浓度洗脱 1 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35℃。

化合物 **48** 保留时间 1.743 分钟, ee 值 98.58%。

- 40 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 636, 实测值 636。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 3H), 4.38-4.63 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 3H),

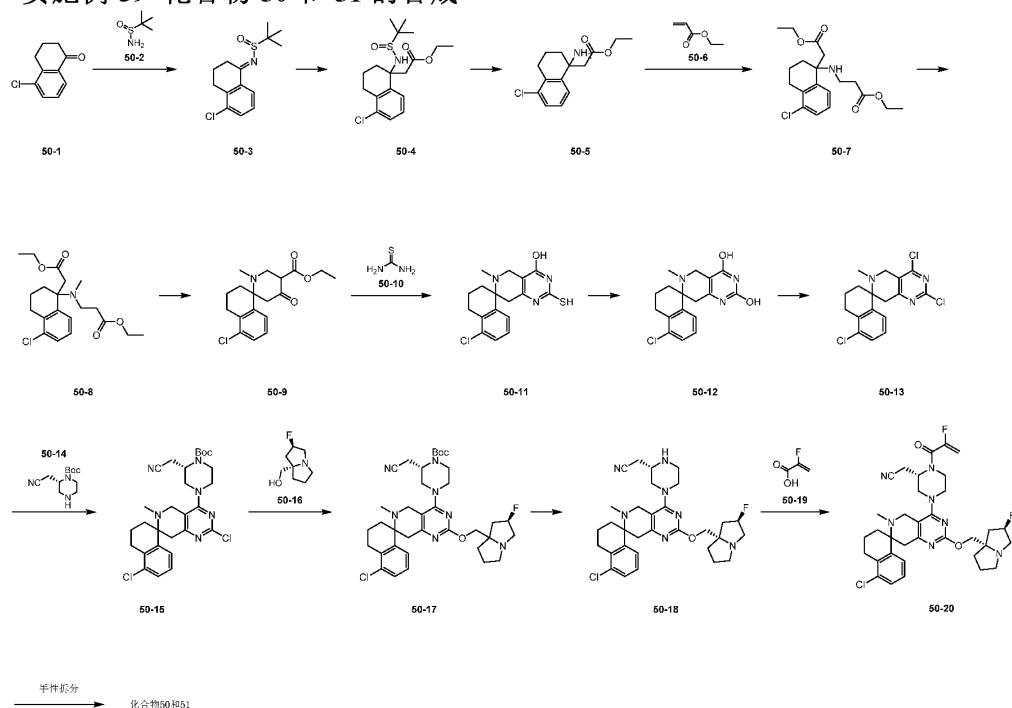
3.77 (s, 2H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.04-3.14 (m, 3H), 2.89-3.02 (m, 4H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.27-2.39 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97-2.08 (m, 4H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.28-1.53 (m, 2H)

化合物 **49** 保留时间 1.937 分钟, ee 值 98.18%。

5 MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 636, 实测值 636。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.63 (t, $J = 3.6$ Hz, 0.5H), 5.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.5H), 5.30-5.43 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.53-4.59 (m, 3H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 4H), 3.38 (s, 1H), 3.10-3.28 (m, 2H), 2.87-3.10 (m, 3H), 2.57-2.64 (m, 4H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.25-2.37 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 4H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.28-1.51 (m, 1H)。

实施例 39 化合物 **50** 和 **51** 的合成



(1) 向化合物 **50-1** (20.0 g, 111 mmol) 的甲苯 (240 mL) 溶液中加入化合物 **50-2** (16.1 g, 133 mmol), 钛酸四乙酯 (50.5 g, 221 mmol), 反应液在氮气保护下 110℃ 搅拌 13 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 5 : 1) 分离得到化合物 **50-3**。

MS-ESI $[M+H]^+$, 计算值 284, 实测值 284。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.14 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.03-3.33 (m, 2H), 2.86-3.02 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

(2) 将乙酸乙酯 (26.9 g, 305 mmol) 溶于四氢呋喃 (320 mL), 在 -78℃ 氮气保护下滴加二异丙基氨基锂 (2 mol/L, 60.9 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在 -78℃ 下搅拌 1 小时。向反应液滴加化合物 **50-3** (15.5 g, 61.2 mmol) 的四氢呋喃 (200 mL) 溶液, 继续在

- 78℃下搅拌 3 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化铵水溶液 (200 mL × 1) 和饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **50-4**。
- 5 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 372, 实测值 372。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, *J* = 17.2, 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.16 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.25-1.28 (m, 3H), 1.24 (s, 9H)。
- (3) 向化合物 **50-4** (17.1 g, 46.0 mmol) 的乙醇 (80.0 mL) 溶液中加入盐酸的二氧六环溶液 (4 mol/L, 38.9 mL), 反应液在氮气保护下 25℃搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品化合物 **50-5** 的盐酸盐。
- (4) 向化合物 **50-5** 的盐酸盐 (4.60 g, 15.1 mmol) 的乙醇 (30.0 mL) 溶液中加入化合物 **50-6** (15.1 g, 15.1 mmol), 氧化铜 (241 mg, 3.02 mmol), 三乙胺 (1.53 g, 15.1 mmol), 反应液在氮气保护下 85℃封管反应 12 小时。向反应液中加入水 (90.0 mL), 用乙酸乙酯 (40.0 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (30.0 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **50-7**。
- 15 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 368, 实测值 368。
- (5) 向化合物 **50-7** (2.30 g, 6.25 mmol) 的乙醇 (20.0 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (1.88 g), 氰基硼氢化钠 (1.18 g, 18.8 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃反应 25 小时。向反应液中加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (15.0 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (15.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 3 : 1) 分离得到化合物 **50-8**。
- 20 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 382, 实测值 382。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.96 (m, 2H), 2.70-2.86 (m, 5H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.31-2.50 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99-2.16 (m, 2H), 1.84 (quin, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
- (6) -78℃下向化合物 **50-8** (1.70 g, 4.45 mmol) 的四氢呋喃 (35.0 mL) 溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1 mol/L, 13.4 mL, 四氢呋喃溶液), 反应液在氮气保护下 -78℃反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 0 : 1) 分离得到化合物 **50-9**。
- 30 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 336, 实测值 336。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.59 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 2H), 3.46-3.64 (m, 1H), 2.93-3.32 (m, 3H), 2.44-2.73 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 14.4 Hz, 4H), 1.66-1.84 (m, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
- (7) 向化合物 **50-9** (1.29 g, 3.84 mmol) 的乙醇 (25.0 mL) 溶液中加入化合物 **50-10** (585 mg, 7.68 mmol) 和乙醇钠 (784 mg, 11.5 mmol), 反应液在氮气保护下 80℃下搅拌 15 小时。反应液减压浓缩, 用盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 值到 6。析出固体, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **50-11**。
- 40 MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 348, 实测值 348。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.47-1.73 (m, 3H)。

- 5 (8) 向中间体 **50-11** (1.18 g, 3.39 mmol) 的水 (75.0 mL) 溶液中加入氯乙酸 (3.21 g, 33.9 mmol), 反应液在氮气保护下 110°C 下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 析出固体。过滤, 滤饼干燥得到化合物 **50-12**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 332, 实测值 332。

- 10 (9) 将化合物 **50-12** (1.20 g, 3.62 mmol) 溶于三氯氧磷 (10.0 mL), 反应液在氮气保护下 80°C 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩, 用二氯甲烷 (20.0 mL) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20.0 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **50-13**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 368, 实测值 368。

- 15 (10) 向化合物 **50-13** (520 mg, 1.41 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 溶液中加入碳酸钾 (585 mg, 4.23 mmol) 和化合物 **50-14** (381 mg, 1.69 mmol), 反应液在氮气保护下 50°C 搅拌 4 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50.0 mL), 用饱和食盐水 (30.0 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 0 至 4 : 1) 分离得到化合物 **50-15**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 557, 实测值 557。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.56 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 1H), 4.50-4.68 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.28-3.54 (m, 1H), 2.96-3.26 (m, 5H), 2.44-2.79 (m, 3H), 2.06-2.19 (m, 3H), 1.62-1.99 (m, 4H), 1.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 9H)。

- 25 (11) 向化合物 **50-15** (230 mg, 412 μmol) 的二氧六环 (5.00 mL) 溶液中加入化合物 **50-16** (197 mg, 1.24 mmol), 碳酸钾 (171 mg, 1.24 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (75.6 mg, 82.5 μmol), 和 2-双环己基膦-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯 (77.0 mg, 165 μmol), 反应液在氮气保护下 90°C 搅拌 5 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20.0 mL), 用饱和食盐水 (20.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Xtimate C18, 150 mm $\times$ 40 mm 10 μm , A: 水 (0.225% 甲酸); B: 乙腈, 20%-50%: 10 分钟) 分离得到化合物 **50-17** 的甲酸盐。

- 30 MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 680, 实测值 680。

- 35 (12) 向化合物 **50-17** 的甲酸盐 (80 mg, 118 μmol) 的二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 反应液在氮气保护下 25°C 搅拌 1 小时。减压浓缩除去三氟乙酸, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 8, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **50-18**。

MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值 580, 实测值 580。

- 40 (13) 在 0°C 下向化合物 **50-18** (55.0 mg, 94.8 μmol) 的乙酸乙酯 (1.0 mL) 溶液中加入三乙胺 (57.6 mg, 79.2 μmol), 化合物 **50-19** (25.6 mg, 284 μmol), 4A 分子筛 (100 mg) 和丙基磷酸三环酸酐溶液 (181 mg, 284 mmol, 50% 乙酸乙酯溶液), 反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。反应液加入乙酸乙酯 (10.0 mL), 用饱和食盐水 (10.0 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备高效液相色谱法 (Phenomenex C18, 75 mm $\times$ 30 mm 3 μm , A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢胺); B: 乙腈, 38%-78%: 28 分钟) 分离得到化

物 50-20。

(14) 化合物 50-20 经手性超临界流体色谱法拆分得到化合物 50 和 51。

分离条件: 色谱柱型号: Chiralpak OD-3; 色谱柱规格: 50 × 4.6mm I.D., 3 μm; 进样量: 8.0 μL; 流动相: A: 二氧化碳, B: 乙醇 (0.05% 二乙胺), B%: 5%-40%梯度洗脱 2.5 分钟, 40%固定浓度洗脱 0.5 分钟, 5%固定浓度洗脱 1 分钟; 检测波长: 254 nm; 柱温: 35 °C。

化合物 50 保留时间 1.657 分钟, ee 值 99.30%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 652, 实测值 652。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 5.11-5.48 (m, 3H), 4.30 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.90-3.31 (m, 11H), 2.55 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.2 Hz, 1H), 2.06-2.39 (m, 6H), 1.84-2.06 (m, 5H), 1.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.15-1.33 (m, 2H)

化合物 51 保留时间 1.810 分钟, ee 值 100%。

MS-ESI [M+H]⁺, 计算值 652, 实测值 652。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 5.11-5.48 (m, 3H), 4.30 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.90-3.31 (m, 11H), 2.55 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.2 Hz, 1H), 2.06-2.39 (m, 6H), 1.84-2.06 (m, 5H), 1.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.15-1.33 (m, 2H)。

试验例 1

化合物对 NCI-H358 细胞的增殖抑制作用

1. 试验原理: NCI-H358 细胞为一种表达 KRAS G12C 的人非小细胞肺癌细胞株。本发明所涉及的化合物通过与 KRAS G12C 共价结合, 抑制 NCI-H358 细胞增殖。

2. 试验材料: NCI-H358 细胞购自 ATCC; CellTiter-GloR 购自 Promega (货号为 G7571); RPMI-1640 购自 ATCC (货号为 30-2001); 胎牛血清 (FBS) 购自 EXCELL (货号为 FND500); 青霉素-链霉素购自 Gibco (货号为 15140-122); 0.25%胰蛋白酶-乙二胺四乙酸消化液 (Trypsin-EDTA) 购自 Gibco (货号为 25200-072); 二甲亚砜 (DMSO) 购自 Sigma (货号为 D2650); 96 孔板购自 Corning (货号为 3610); 培养箱购自 Thermo (型号为 3111); 倒置显微镜购自 Nikon (货号为 TS-100); 自动细胞计数仪购自 Life technologies (型号为 Countess II); 酶标仪购自 PerkinElmer (型号为 Envision); 数据处理软件为 GraphPad Prism 5.0。

3. 试验方法: 将处于对数生长期的细胞重新悬浮于生长培养基 (RPMI-1640+10%FBS) 并稀释至目标密度 (2000/mL)。将上述细胞悬浮液按照每孔 100 μL 接种至 96 孔板中; 在 37°C, 5% CO₂ 培养箱中孵育过夜。培养基作为背景对照组。

将待测化合物溶解在 DMSO 中, 配制成浓度为 10 mmol/L 的储备液。首先用 DMSO 将储备液稀释至 2 mmol/L, 再 3 倍梯度稀释, 共 10 个浓度。取各浓度的上述溶液 3 μL, 分别用 197 μL 生长培养基稀释。然后按 50 μL/孔加入接种细胞的 96 孔板中。将加入待测化合物的细胞置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 72 小时。室温下平衡 96 孔板, 每孔中加入 40 μL CellTiter-Glo 试剂, 涡旋器上混合 2 分钟, 室温孵育 60 分钟, EnVision 酶标仪读取发光值, 用 GraphPad Prism 5.0 software 软件计算化合物的

IC₅₀。

具体测试结果如表 1 所示（各个化合物编号为实施例中指明的化合物编号），其中 A 代表 IC₅₀ < 100 nM, B 代表 100 nM < IC₅₀ < 1 μM, C 代表 1 μM < IC₅₀ < 10 μM。

表 1

化合物	H358 IC ₅₀ (nM)
1	C
3 的甲酸盐	A
4 的甲酸盐	C
5	B
6	A
7	B
8	B
10 的甲酸盐	B
11 的甲酸盐	C
12 的甲酸盐	C
14	C
15 的甲酸盐	B
17 的甲酸盐	B
18 的甲酸盐	A
19 的甲酸盐	B
20 的甲酸盐	A
21 的甲酸盐	B
22 的甲酸盐	B
23 的盐酸盐	C
24 的甲酸盐	B
25 的甲酸盐	C
26	A
28	A
32	A
33	A
34 的甲酸盐	A
35	A
36	A
37	B
40	A
41	B
42	A
43	B
44	A
45	B
46	A

47	C
48	A
49	C
50	A
51	C

由表 1 测试数据可知, 本发明所述式 I 所示化合物对 H358 细胞的生长具有较佳的抑制作用, 具有用于制备治疗和预防癌症药物的潜力。

试验例 2

化合物的大鼠药代动力学性质测定

5 1. 试验目的: 本研究旨在通过 LC-MS/MS 法测定单次静脉注射 (IV) 和口服给药 (PO) 后本发明部分实施例化合物在 SD 大鼠体内的药代动力学特征。

2. 试验材料: 试验药品为本发明实施例化合物自制; 阳性化合物 AMG-510 和 MRTX-849 采购自成都智汇众鑫生物医药有限公司; SD 雄性大鼠, 来源于上海市计划生育科学研究所实验动物经营部。动物生产许可证号 (SCXK(沪)2018-0006)。

10 3. 试验方法:

0.5% 甲基纤维素的配制: 称取 5g 甲基纤维素, 溶于 1000 mL 纯净水。

口服处方的配制: 称取所需量的待测化合物, 溶于 0.5% 甲基纤维素溶液, 得到 0.5 mg/mL 的混悬液或溶液。

15 静脉注射处方的配制: 称取所需量的待测化合物, 溶于 0.5 mL 二甲亚砜, 配制成 4 mg/mL 的溶液。取 0.25 mL 的上述溶液, 加入 0.5 mL 聚乙二醇 15 羟基硬脂酸酯 (solutol) 和 4.25 mL 生理盐水, 得到 0.2 mg/mL 的溶液。

给药: SD 雄性大鼠禁食一夜后, 口服给药 (PO), 单次静脉注射 (IV) 组无需禁食。给药剂量和给药体积见下表。给药后 4 小时进食。

给药途径	动物数量	剂量	给药浓度	给药体积
		(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)
IV	3	1	0.2	5
PO	3	5	0.5	10

20 样品采集: 通过颈静脉或其他合适的静脉采集血液, 每个时间点采集 0.2 mL。样本将置于含有乙二胺四乙酸二钾盐的试管中, 离心前保存在冰上。采集血液后 1 小时内, 将血液样本在 2-8℃ 及 6800 g 条件下离心 6 分钟, 于 -80℃ 保存。静脉给药采血时间点为给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时; 口服给药采血时间点为给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 和 24 小时。具体测试结果如表 2 所示。

表 2

化合物	静脉注射, 1 mg/kg					口服灌胃, 5 mg/kg			
	t _{1/2} h	C _{max} ng/mL	AUC _(0-∞) h*ng/mL	V _Z L/kg	CL mL/min/kg	t _{1/2} h	C _{max} ng/mL	AUC _(0-∞) h*ng/mL	F %
AMG510	0.36	762.12	318.99	1.57	50.73	1.81	1258.08	584.27	35.41
MRTX84	3.1	136.7	347.91	13.1	48.14	2.8	23.31	237.61	13.6

9	6	8		4		0			6
26	1.5 5	379.1 1	246.53	9.30	68.35	1.0 0	162.55	384.60	30.9 9
28	1.8 2	547.0 5	725.88	3.63	23.20	1.3 4	801.74	2854.83	78.4 1

表 2 中数据显示，本发明部分实施例化合物具有优异的大鼠药代动力学性质，甚至优于阳性化合物。

试验例 3
化合物的全血稳定性测定

- 5
1. 试验目的：通过监测本发明部分实施例化合物与犬和大鼠全血孵育后母体化合物的清除速度来确定化合物的全血稳定性。
2. 试验材料：试验药品为本发明实施例化合物自制；阳性化合物 AMG-510 和 MRTX-849 采购自成都智汇众鑫生物医药有限公司。
3. 试验方法：
- 10
- 溶液配制：称量所需量的待测化合物溶于二甲亚砜中，配制成 10 mmol/L 的储备液。然后用 70%乙腈水溶液将待测化合物储备液分别稀释至 1 mmol/L 和 0.2 mmol/L，作为工作液。
- 将工作液加入全血中，使待测化合物的浓度分别为 5 μmol/L。取 90 μL，加入 90 μL 水，混合均匀。然后加入 600 μL 含有普萘洛尔作为内标的乙腈终止液。于 37℃水浴下孵育，并轻轻摇晃。在 30, 60, 120, 240 分钟时各取 90 μL 混合物置于一个干净的预加 90 μL 水的 96 孔板上，混合均匀，然后加入 600 μL 的含有普萘洛尔作为内标的乙腈终止液，于 5000 g 条件下离心 15 分钟。取 80 μL 上清液，置于预加 160 μL 超纯水的 96 孔板中，然后用 LC-MS/MS 分析。
- 15
- 具体测试结果如表 3 所示。

表 3

化合物	大鼠全血半衰期 (分钟)	犬全血半衰期 (分钟)
AMG510	111.3	87.5
MRTX849	783.9	369.0
28	258.9	380.4

以上数据显示，本发明部分实施例化合物具有优异的全血稳定性。

试验例 4
H358 pERK 抑制活性

- 25
1. 试验目的：检测待测化合物在 NCI-H358 细胞中对 ERK 磷酸化水平的抑制作用。
2. 试验材料：试验药品为本发明实施例化合物自制；阳性化合物 AMG-510 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司；NCI-H358 细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司；96 孔细胞培养板购自 Corning；培养箱购自 Thermo Fisher Scientific；PRMI1640 培养基购自 Biological Industries；二甲亚砜购自国药集团化学试剂有限公司；移液器购自 Thermo Fisher Scientific；384 微孔板购自 Greiner；phospho-ERK (Thr202/Tyr204) 试剂盒购自 Cisbio；多标记分析仪购自 PerkinElmer。
- 30
3. 试验方法：将 NCI-H358 细胞悬液按照每孔 80 μL 接种于透明 96 孔细胞培养

板中，每孔包含 10000 个细胞。将细胞培养板放入培养箱中，37℃，5%二氧化碳条件下
孵育过夜。结束孵育后，弃掉细胞上清，每孔中加入 80 μL 含 0.02%血清的 PRMI1640
培养基，将细胞培养板放入培养箱，37℃，5%二氧化碳条件下孵育过夜。待测化合物用
100%DMSO 稀释到 4 mmol/L 作为第一个浓度，然后再用移液器进行 5 倍稀释至第 8 个
5 浓度。取 2 μL 化合物或者 DMSO (作为阴性对照) 加入 158μL 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，空白组对应的细胞孔中不加任何化合物和
DMSO，细胞板放回培养箱，37℃，5%二氧化碳条件下继续孵育 1 小时。结束孵育后，弃
掉细胞上清，每孔加入 50 μL 1X 细胞裂解液，室温摇晃孵育 30 分钟。使用检测缓冲液
将磷酸化的 ERK1/2 Eu 穴状化合物抗体和磷酸化的 ERK1/2 d2 抗体稀释 20 倍。每孔
10 取 16 μL 细胞裂解物上清到新的 384 白色微孔板中，再加入 2 μL 磷酸化的 ERK1/2
Eu 穴状化合物抗体稀释液和 2 μL 磷酸化 ERK1/2 d2 抗体稀释液，常温孵育 4 小时。孵
育结束后使用多标记分析仪读取 615 nm 和 665 nm 下的信号。根据以下公式计算抑制
百分数：比值 = (信号 665nm / 信号 615nm) × 10000；抑制百分数 = (待测化合物比值 -
阴性对照比值) / (空白比值 - 阴性对照比值) × 100%。
15 具体测试结果如表 4 所示。

表 4

化合物	H358 pERK IC ₅₀ (nM)
AMG510	88.33
MRTX849	67.61
26	2.98
28	42.73

以上数据显示，本发明部分实施例化合物对 H358 ERK 磷酸化具有良好的抑制活
性。

试验例 5

20 细胞选择性试验

1. 试验目的：检测待测化合物在 NCI-H23、NCI-H2122、HCC827、Mia paca2、
A549 和 SW837 细胞株中的增殖抑制作用。

2. 实验材料：试验药品为本发明实施例化合物自制；阳性化合物 AMG-510 和
MRTX849 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司；NCI-H23、NCI-H2122、HCC827、Mia
25 paca2、A549 和 SW837 细胞株购自 ATCC；CellTiter-Glo 购自 Promega (货号为 G7571)；
DMEM 培养基购自 ATCC(货号为 30-2002)；RPMI-1640 培养基购自 ATCC (货号为 30-
2001)；F-12K 培养基购自 ATCC(货号为 30-2004)；Leibovitz's L-15 培养基购自 ATCC (货
号为 30-2008)；胎牛血清 (FBS) 购自 EXCELL (货号为 FND500)；青霉素-链霉素购自
Gibco (货号为 15140-122)；0.25%胰蛋白酶-乙二胺四乙酸消化液 (Trypsin-EDTA) 购自
30 Gibco (货号为 25200-072)；二甲亚砜 (DMSO) 购自 Sigma (货号为 D2650)；96 孔细胞板
购自 Corning (货号为 3610)；培养箱购自 NuAire (型号为 NU-5700E)；生物安全柜购自
AuAire (型号为 NU-543-600S)；倒置显微镜购自 Nikon (货号为 TS-100)；自动细胞计数
仪购自 Life technologies (型号为 Countess II)；酶标仪购自 PerkinElmer (型号为
Envision)；数据处理软件为 GraphPad Prism 5.0。

35 3. 实验方法：

将处于对数生长期的细胞重新悬浮于生长培养基 (NCI-H23、NCI-H2122、

HCC827 的生长培养基为 RPMI-1640+10% FBS; Mia paca2 的生长培养基为 DMEM+10%FBS+2.5%马血清; A549 的生长培养基为 F-12K+10% FBS; SW837 的培养基为 Leibovitz's L-15+10%FBS), 并稀释至目标密度 (NCI-H23、NCI-H2122、HCC827、Mia paca2、A549 和 SW837 细胞密度分别为 800/孔、1500/孔、3000/孔、2000/孔、1000/孔和 2000/孔)。将上述细胞悬浮液按照每孔 100 μ L 接种至 96 孔板中; 在 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 培养箱中孵育过夜。培养基作为背景对照组; DMSO 作为阴性对照组。

5 将待测化合物溶解在 DMSO 中, 配制成浓度为 10 mmol/L 的储备液。首先用 DMSO 将储备液稀释至 2 mmol/L, 再 5 倍梯度稀释, 共 8 个浓度。取各浓度的上述溶液 3 μ L, 分别用 197 μ L 生长培养基稀释。然后按 50 μ L/孔加入接种细胞的 96 孔板中。

10 将加入待测化合物的细胞置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 72 小时。室温下平衡 96 孔板, 每孔中加入 40 μ L CellTiter-Glo 试剂, 涡旋器上混合 2 分钟, 室温孵育 60 分钟, EnVision 酶标仪读取发光值, 用 GraphPad Prism 5.0 software 软件计算化合物的 IC₅₀。具体测试结果如表 5 所示。

表 5

细胞株 (KRAS 突变类型)	IC ₅₀ (nM)		
	AMG510	MRTX849	28
NCI-H23 (G12C)	7.55	27.28	3.89
NCI-H2122 (G12C)	27.02	40.27	20.30
Mia paca2(G12C)	15.67	45.15	8.61
SW837(G12C)	284.90	16.65	7.29
A549(G12S)	> 10000	3498	> 10000
HCC827(wt)	> 10000	2495	> 10000

15 以上数据显示, 本发明部分实施例化合物对 KRAS G12C 突变细胞株具有良好的选择性。

试验例 6
小鼠药代动力学研究

1. 试验目的: 本研究旨在通过 LC-MS/MS 法测定单次静脉注射 (IV) 和口服给药 (PO)后本发明部分实施例化合物在 ICR 雄性小鼠体内的药代动力学特征。

2. 试验材料: 试验药品为本发明实施例化合物自制; 阳性化合物 AMG-510 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司; ICR 雄性小鼠来源于上海西普尔-必凯实验动物有限公司 (Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Shanghai)。

3. 试验方法:

25 0.5%甲基纤维素的配制: 称取 5g 甲基纤维素, 溶于 1000 mL 纯净水。

口服处方的配制: 称取所需量的待测化合物, 溶于 0.5%甲基纤维素溶液, 得到 0.5 mg/mL 的混悬液或溶液。

静脉注射处方的配制: 称取所需量的待测化合物, 溶于 0.5 mL 二甲亚砜, 配制成 4 mg/mL 的溶液。取 0.06 mL 的上述溶液, 加入 0.12 mL 聚乙二醇 15 羟基硬脂酸酯 (solutol) 和 1.02 mL 生理盐水, 得到 0.2 mg/mL 的溶液。

30 给药: ICR 雄性小鼠禁食一夜后, 口服给药 (PO), 单次静脉注射 (IV) 组无需禁食。给药剂量和给药体积见下表。给药后 4 小时进食。

给药途径	动物数量	剂量	给药浓度	给药体积
------	------	----	------	------

		(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)
IV	3	1	0.2	5
PO	3	5	0.5	10

样品采集：通过颈静脉或其他合适的静脉采集血液，每个时间点采集 0.03 mL。样本将置于含有乙二胺四乙酸二钾盐的试管中，离心前保存在冰上。采集血液后 1 小时内，将血液样本在 2-8℃ 及 6800 g 条件下离心 6 分钟，于 -80℃ 保存。静脉给药和口服给药采血时间点为给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时。

5 具体测试结果如表 6 所示。

表 6

化合物	静脉注射, 1 mg/kg					口服灌胃, 5 mg/kg			
	t _{1/2} h	C _{max} ng/mL	AUC _(0-∞) h*ng/mL	V _z L/kg	CL mL/min/kg	t _{1/2} h	C _{max} ng/mL	AUC _(0-∞) h*ng/mL	F %
AMG510	0.22	622.56	226.81	1.42	74.67	0.36	7.25	6.12	0.33
28	1.59	575.45	623.02	3.71	26.92	1.42	1444.02	2678.57	86.09

表 6 中数据显示，本发明部分实施例化合物具有优异的小鼠药代动力学性质，甚至优于阳性化合物。

试验例 7

10 犬药代动力学研究

1. 试验目的：本研究旨在通过 LC-MS/MS 法测定单次静脉注射 (IV) 和口服给药 (PO)后本发明部分实施例化合物在比格犬体内的药代动力学特征。

2. 试验材料：试验药品为本发明实施例化合物自制；比格犬，来源于 Medicilon Colony: 999M-004。

15 3. 试验方法：

0.5%甲基纤维素的配制：称取 5g 甲基纤维素，溶于 1000 mL 纯净水。

口服处方的配制：称取所需量的待测化合物，溶于 0.5%甲基纤维素溶液，得到 1 mg/mL 的混悬液或溶液。

20 静脉注射处方的配制：称取适量的待测化合物溶于二甲亚砜，配制成 10 mg/mL 的溶液。取 3 mL 的上述溶液，加入 6 mL 聚乙二醇 15 羟基硬脂酸酯 (solutol) 和 51mL 生理盐水，得到 0.5 mg/mL 的溶液。

给药：比格犬禁食一夜后，口服给药 (PO)，单次静脉注射 (IV) 组无需禁食。给药剂量和给药体积见下表。给药后 4 小时进食。

给药途径	动物数量	剂量	给药浓度	给药体积
		(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)
IV	3	1	0.5	2
PO	3	5	1	5

25 样品采集：通过颈静脉或其他合适的静脉采集血液，每个时间点采集 1 mL。样本将置于含有乙二胺四乙酸二钾盐的试管中，离心前保存在冰上。采集血液后 1 小时内，

将血液样本在 2-8℃ 及 2200 g 条件下离心 10 分钟，于 -80℃ 保存。静脉给药采血时间点为给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时；口服给药采血时间点为给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 和 24 小时。具体测试结果如表 7 所示。

表 7

化合物	静脉注射, 1 mg/kg					口服灌胃, 5 mg/kg			
	t _{1/2} h	C _{max} ng/mL	AUC _(0-∞) h*ng/mL	V _z L/kg	CL mL/min/kg	t _{1/2} h	C _{max} ng/mL	AUC _(0-∞) h*ng/mL	F %
28	1.79	575.49	928.81	2.72	18.37	5.88	191.42	1511.42	32.30

5 表 7 中数据显示，本发明部分实施例化合物具有优异的犬药代动力学性质。

试验例 8

脑组织分布试验

1. 试验目的：本研究旨在通过 LC-MS/MS 法测定单次口服给药 (PO) 后本发明部分实施例化合物透过血脑屏障的能力。

10 2. 试验材料：试验药品为本发明实施例化合物自制；阳性化合物 AMG-510 和 MRTX849 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司；SD 大鼠来源于来源于上海西普尔-必凯实验动物有限公司 (Sino-British SIPPR Lab Animal Ltd, Shanghai)。

3. 试验方法：

15 称取 5 g 甲基纤维素，溶于 1000 mL 纯净水，得到 0.5% 甲基纤维素。称取所需量的待测化合物，溶于 0.5% 甲基纤维素溶液，得到 2 mg/mL 的混悬液。

给药：SD 大鼠禁食一夜后，口服给药 (PO)。给药剂量和给药体积见下表。给药后 4 小时进食。

给药途径	动物数量	剂量	给药浓度	给药体积
		(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)
PO	6	20	2	10

20 样品采集：通过颈静脉采集血液，每个时间点采集 0.5 mL。样本将置于含有乙二胺四乙酸二钾盐的试管中，离心前保存在冰上。采集血液后 1 小时内，将血液样本在 2-8℃ 及 6800 g 条件下离心 6 分钟，于 -80℃ 保存。通过二氧化碳吸入的方式将大鼠安乐死后，收集大鼠的脑，置于干冰上快速冰冻，生物分析之前于 -80℃ 保存。口服给药采血时间点为给药后 0.5 和 2 小时。具体测试结果如表 8 所示。

表 8

化合物	给药后 0.5 小时的脑浓度 (ng/g)	给药后 2 小时的脑浓度 (ng/g)
AMG510	低于检测限	低于检测限
MRTX849	8.00	69.79
28	133.97	92.81

表 8 中数据显示，本发明部分实施例化合物具有优异的脑内暴露量。

试验例 9

CYP 抑制实验

25 1. 试验目的：通过人肝微粒体评估本发明部分实施例化合物对 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 和 3A4 的抑制能力。

2. 试验材料: 试验药品为本发明实施例化合物自制; 阳性化合物 AMG-510 和 MRTX849 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司; 人肝微粒体购自 Xenotech。

3. 试验方法:

溶液配制:

- 5 1. K/Mg 缓冲液: 组分为 0.1 mol/L 磷酸钾和 5 mmol/L 氯化镁, pH 值 7.4 ± 0.1 , 预热。
2. 待测化合物溶液: 将待测化合物溶于二甲亚砜, 制备 10 mmol/L 储备液。将 8 μ L 10 mmol/L 储备液转移至含 12 μ L 乙腈的 96 孔板中, 作为最高浓度点, 3 倍稀释, 8 个浓度。
- 10 3. NADPH 溶液: 将 66.7 mg NADPH 溶于 10 mL 0.1 mol/L K/mg 缓冲液, 获得 8 mmol/L NADPH 溶液, pH 7.4。
4. 人肝微粒体储备液: 将人肝微粒体溶于 0.1 mol/L K/mg 缓冲液, 获得 20 mg/mL 人肝微粒体储备液。
5. 人肝微粒体工作液: 取 10 μ L 20 mg/mL 人肝微粒体储备液至 990 μ L 0.1 mol/L
- 15 K/mg 缓冲液, 制备 0.2 mg/mL 人肝微粒体溶液。
6. 底物溶液:
- CYP 1A2 底物溶液 (120 μ M): 取 8 μ L 30 mmol/L 非那西丁储备液, 用 1992 μ L K/Mg 缓冲液稀释;
- CYP 2B6 底物溶液 (280 μ M): 取 40 μ L 14 mmol/L 安非他酮储备液, 用 1960 μ L
- 20 K/Mg 缓冲液稀释;
- CYP 2C8 底物溶液 (40 μ M, 含 1.6 mg/ml 人肝微粒体); 取 8 μ L 10 mmol/L 紫杉醇储备液, 加入 160 μ L 人肝微粒体储备液和 1832 μ L K/mg 缓冲液;
- CYP 2C9 底物溶液 (40 μ M): 取 8 μ L 10 mmol/L 双氯芬酸储备液, 用 1992 μ L K/Mg 缓冲液稀释;
- 25 CYP 2C19 底物溶液 (140 μ M, 含 1.6 mg/ml HLM); 取 40 μ L 7 mmol/L 美芬妥英储备液, 加入 160 μ L 人肝微粒体储备液和 1800 μ L K/mg 缓冲液;
- CYP 2D6 底物溶液 (20 μ M): 取 8 μ L 5 mmol/L 右美沙芬储备液, 用 1992 μ L K/Mg 缓冲液稀释;
- CYP 3A4M 底物溶液 (20 μ M): 取 8 μ L 5 mmol/L 咪达唑仑储备液, 用 1992 μ L
- 30 K/Mg 缓冲液稀释;
- CYP 3A4T 底物溶液 (320 μ M): 取 40 μ L 16 mmol/L 睾酮储备液, 用 1960 μ L K/Mg 缓冲液稀释。
- 孵育和检测:
- 向 96 孔板中加入 600 μ L 0.2 mg/mL 人肝微粒体溶液和 3 μ L 逐级稀释的待测化合物溶液。取 30 μ L 上述溶液于 96 孔板上, 加入 15 μ L 对应的底物溶液。将 96 孔板和 NADPH 溶液在 37°C 下预孵育 5 分钟, 在 96 孔板中加入 15 μ L NADPH 溶液, 启动反应。将分析板置于 37°C 下培养, 3A4 培养 5 分钟, 1A2、2B6 和 2C9 培养 10 分钟, 2C8 和 2D6 培养 20 分钟, 2C19 培养 45 分钟。加入 180 μ L 含内标物的乙腈终止反应。淬灭后, 将分析板摇 10 分钟 (600 rpm/min), 然后在 6000 rpm 下离心 15 分钟。每孔中取 80
- 40 μ L 上清液, 转移至含有 120 μ L 超纯水的 96 孔样品板中, 用于 LC-MS/MS 分析。
- 具体测试结果如表 10 所示。

表 10

CYP	IC ₅₀ (μM)		
	AMG510	MRTX849	28
1A2	> 10	> 10	> 10
2B6	> 10	3.93	> 10
2C19	> 10	> 10	> 10
2C8	> 10	> 10	> 10
2C9	> 10	1.35	> 10
2D6	> 10	9.72	> 10
3A4-M	5.07	6.83	> 10
3A4-T	> 10	> 10	> 10

表 10 中数据显示, 本发明部分实施例化合物对各个亚型 CYP 酶均无抑制活性, 没有药物药物相互作用的风险。

试验例 10
血浆蛋白结合实验

- 5 1. 试验目的: 通过平衡透析法评估待测化合物在人、犬、猴、大鼠和小鼠血浆中的蛋白结合率;
2. 实验材料: 试验药品为本发明实施例化合物自制; 阳性化合物 AMG-510 和 MRTX849 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司。
3. 实验方法: 预热 0.1 mol/L 磷酸钠和 0.15 mol/L 氯化钠缓冲液, pH 7.4±0.1;
- 10 含供试品的血浆的制备: 将待测化合物溶于 DMSO, 制备成 10 mmol/l 储备液; 取 5 μL 储备液, 用 95 μL 乙腈稀释, 得到溶液 A (0.5 mmol/L); 取 8 μL 溶液 A, 用 192 μL 0.1mol/L 磷酸钠缓冲液稀释, 得到溶液 B (0.02 mmol/l)。在 96 孔板中加入 570 μL 血浆, 再加入 30 μL 溶液 B。最终浓度为 1 μmol/l, 含 0.01% DMSO。
- T0 血浆样品 (一式三份) 的制备: 取 25 μL 含供试品的血浆加入 96 孔板中, 加入 15 25 μL 缓冲液和 200 μL 含有内标物 (MRTX849 和化合物 **28** 的内标物为甲苯磺丁脲; AMG510 的内标物为维拉帕米) 的乙腈溶液。以 600 rpm 的转速摇 10 分钟, 盖上盖子并储存在冷冻柜 (-20℃) 中。
- T5 样品制备 (一式三份): 在透析装置的接收侧加入 100 μL 缓冲液, 在供给侧加入 100 μL 含待测化合物的血浆, 于 37℃, 120 rpm 下摇 5 小时。培养结束时, 从血浆一侧 20 取出 25 μL 含供试品的血浆加入 96 孔板中, 加入 25 μL 缓冲液和 200 μL 含内标的乙腈溶液; 从缓冲液一侧取出 25 μL 缓冲液加入 96 孔板中, 加入 25 μL 空白血浆和 200 μL 含内标的乙腈溶液。将所有样品在 600 rpm 条件下旋转 10 分钟, 然后再 6000 rpm 条件下离心。从每孔中取出 100 μL 上清液, 加入含 100 μL 超纯水的 96 孔样品板上, 进行 LC-MS/MS 分析。具体测试结果如表 11 所示。

表 11

种属	血浆蛋白结合率 (%)		
	AMG510	MRTX849	28
小鼠	90.9	99.6	97.5
大鼠	85.9	99.0	95.5
犬	92.1	98.8	67.5
猴	98.3	98.7	71.7
人	92.5	98.2	61.8

试验例 11

hERG 实验

1. 试验目的: 通过手动膜片钳测试待测化合物对稳定转染 hERG 钾通道的 HEK293 细胞上 hERG 电流的抑制作用;
- 5 2. 实验材料: 阳性化合物 AMG-510 和 MRTX849 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司; HEK293 细胞来源于军事医学科学院。手动膜片钳系统放大器购自 Molecular Devices (型号为 MultiClamp700B); 手动膜片钳系统数模转换器购自 Molecular Devices (型号为 Axon Digidata1550B); 快速灌流系统购自 ALA Scientific Ins. (型号为 ALA-VM8); 微型操作仪购自 Sutter Instrument Co. (型号为 MP-225); 倒置显微镜购自 Nikon
- 10 (型号为 Ti2-U); 微电极拉制仪购自 NARISHIGE (型号为 PC-10)。
3. 实验方法:
- 电生理溶液的配制:
- 细胞外液: N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸 10 mmol/L、氯化钠 145 mmol/L、氯化钾 4 mmol/L、氯化钙 2 mmol/L、氯化镁 1 mmol/L、葡萄糖 10 mmol/L, 用氢氧化钠调节
- 15 pH 至 7.3~7.4; 渗透压调至 290-310 mOsm; 过滤后 4℃ 保存。
- 电极内液 (mM): 氯化钾 120 mmol/L、氢氧化钾 31.25 mmol/L、氯化钙 5.374 mmol/L、氯化镁 1.75 mmol/L、乙二醇双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸 10 mmol/L、N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸 10 mmol/L、三磷酸腺苷二钠盐 4 mmol/L, 用氢氧化钾调节 pH 至 7.2~7.3; 渗透压调至 290-310 mOsm; 过滤后分装, -20℃ 保存。
- 20 细胞准备:
- HEK-293-hERG 细胞传代培养至合适状态后, 将细胞用磷酸缓冲盐进行冲洗, 用 Tryple 溶液进行消化分离, 用培养基使细胞再次悬浮并存于离心管中, 离心后弃去上清, 用细胞外液使细胞再次悬浮备用, 2-8℃ 保存。膜片钳记录之前, 将细胞滴加于培养皿中, 确保细胞具有一定密度且细胞呈单个分离状态。
- 25 电生理实验:
- 采用全细胞膜片钳技术记录 hERG 电流。取细胞悬液加于小培养皿中, 置于倒置显微镜载物台上。待细胞贴壁后, 用细胞外液灌流, 推荐流速为 1-2 mL/min。玻璃微电极由微电极拉制仪两步拉制, 充灌电极内液后其入水电阻值为 2-5 MΩ。
- 30 建立全细胞记录模式后, 保持钳制电位为 -80 mV。给予去极化电压至 +60 mV 持续 850 ms, 然后复极化至 -50 mV 维持 1275 ms 引出 hERG 尾电流。这样一组脉冲程序每 15 秒钟重复一次, 贯穿整个实验。电流稳定后采用从低浓度到高浓度 (0.3、1、3、10 和 30 μmol/L) 胞外连续灌流给药的方式。从低浓度开始, 持续灌流至药效稳定, 然后进行下一浓度的灌流。
- 数据采集与分析:
- 35 通过 PatchMaster 软件进行刺激发放及信号采集; 膜片钳放大器放大信号。使用 FitMaster, EXCEL, Graphpad Prism 或 SPSS 21.0 等进行进一步数据分析和曲线拟合。数据均以均值、标准差表示。IC₅₀ 数值由 Hill 方程进行拟合所得 (如果适用), 若受试物所有浓度的最大抑制率小于 50%, 则不计算 IC₅₀ 数值。
- 测试结果: AMG510、MRTX849 和化合物 28 的 IC₅₀ 分别为 >30 μM、0.99 μM 和 >
- 40 30 μM。

试验例 12

H358 体内药效实验

1. 试验目的: 评价受试物在 NCI-H358 肿瘤皮下移植雌性 BALB/c nude 小鼠模型中的体内药效。

2. 实验材料: 试验药品为本发明实施例化合物自制; 阳性化合物 AMG-510 和

5 MRTX849 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司; BALB/c nude 小鼠购自上海灵畅生物科技有限公司;

3. 实验方法:

BALB/c 裸小鼠, 雌性, 6-8 周龄, 体重 18-22 克。将 NCI-H358 肿瘤细胞重悬于磷酸缓冲液中, 制备成 $0.1 \text{ mL } (5 \times 10^6 \text{ 个})$ 的细胞悬液, 皮下接种于每只小鼠的右侧颈背部 ($5 \times 10^6/\text{只}$)(+50% Matrigel)。在肿瘤平均体积达到约 $150\text{-}200 \text{ mm}^3$ 时开始进行随机分组灌胃给药, 给药频率为一天一次。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5 a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

实验结果如图 1 所示, 结果显示, 本发明的化合物 28 在 NCI-H358 肿瘤皮下移植动物模型中体现出与阳性对照药 MRTX849 相当的治疗效果, 优于阳性对照药
15 AMG510。

试验例 13

NCI-H1373-luc 肺癌脑转移模型药效实验

1. 试验目的: 评价受试物在 BALB/c 裸小鼠 NCI-H1373-luc 颅内接种模型中的体内药效。

20 2. 实验材料: 试验药品为本发明实施例化合物自制; 阳性化合物 MRTX849 购自成都智汇众鑫生物医药有限公司; BALB/c 裸小鼠 (雌性, 6-8 周龄, 体重 18-22 克) 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

3. 实验方法:

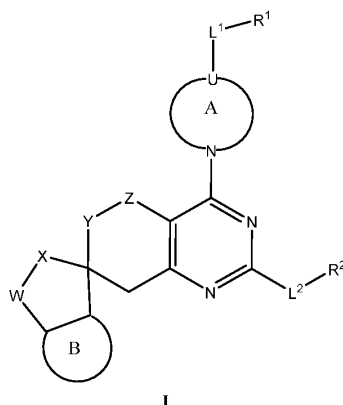
NCI-H1373-luc 细胞体外培养, 培养条件为添加 10% 胎牛血清的培养基, 37°C ,
25 $5\%\text{CO}_2$ 。一周常规传代 2 次。当细胞维持在指数增长期时, 收取细胞, 计数, 接种。麻醉 BALB/c 裸小鼠, 保定在脑立体定位仪上, 消毒脑部皮肤。在顶骨和枕骨处切开约 2 mm 的矢状切口, 暴露头骨, 用 25G 尖针头在前卤右侧 2 mm 及冠状缝前侧 1 mm 处对头骨穿孔。用注射器抽取细胞悬液, 将针头垂直穿入先前的穿孔 3 mm 深度, 缓慢注射细胞悬液 ($3 \mu\text{L}$, 含有 3×10^5 个 NCI-H1373-luc 细胞及 20% Matrigel, 注射 3 分钟)。注射结束后, 滞留注射器 1 分钟, 再缓慢抽出以减少细胞液回流, 用胶封住穿孔, 复位头皮, 缝合切口, 术后需继续观察动物至完全苏醒。在肿瘤荧光值达到约 $3\text{E}+08$ 左右时, 开始进行随机分组灌胃给药, 给药频率为一天一次。每周一次用 IVIS 成像。

实验结果如图 2 所示, 结果显示, 本发明的化合物 28 在 BALB/c 裸小鼠 NCI-H1373-luc 颅内接种动物模型中的治疗效果优于阳性对照药 MRTX849。
35

申请人声明, 本发明通过上述实施例来说明所述螺环类化合物、包含其药物组合物及其应用, 但本发明并不局限于上述实施例, 即不意味着本发明必须依赖上述实施例才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了, 对本发明的任何改进, 对本发明产品各原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等, 均落在本发明的保护范围和公开范围之内。
40

权 利 要 求

1. 一种式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，



5

其中，

A 是 4-12 元饱和或部分饱和的单环、并环、桥环或螺环，其中所述饱和或部分饱和的单环、并环、桥环或螺环任选地被一个或多个 R^3 取代；

10 每个 R^3 各自独立地是氧代、C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氰基、-C(O)OR⁴、-CON(R⁴)₂ 或 -N(R⁴)₂，其中所述 C1-C3 烷基任选被氰基、卤素、-OR⁴ 或 -N(R⁴)₂ 取代；

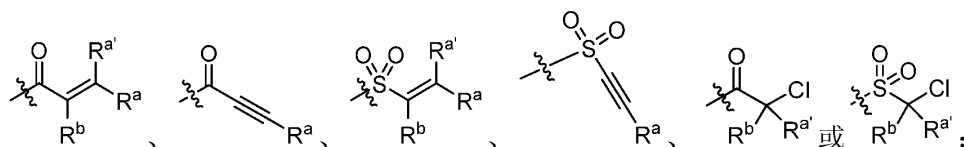
每个 R^4 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；

U 为 N 或 CH；

L¹ 为不存在或 NR^N，且当 U 为 N 时，L¹ 为不存在，当 U 为 CH 时，L¹ 为 NR^N；

15 R^N 为氢或 C1-C3 烷基；

R¹ 是



其中，

20 R^a 是氢、卤素、任选取代的 C1-C3 烷基、-N(R⁵)₂、任选取代的 4-6 元饱和杂环基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 烷基硫基或乙酰基，其中 R^a 中所述的任选取代的取代基选自下组：甲基、乙基、-N(R⁵)₂、卤素、C1-C3 烷氧基、4-6 元饱和杂环基；

每个 R⁵ 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；

R^{a'}、R^b 分别独立地为氢、卤素或 C1-C3 烷基；

25 L² 是不存在、-O-、-S-、-NR⁶-、-SO-、-SO₂-或-CO-，其中 R⁶ 是氢或 C1-C4 烷基；

R² 是氢、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环基、任选取代的饱和或不饱和 4-12 元杂环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环并 6-10 元芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环并 5-10 元杂芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 6-10 元芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 5-10

- 元杂芳香环基、任选取代的 6-10 元芳香环基或任选取代的 5-10 元杂芳香环基；其中 R^2 中所述的任选取代的取代基选自：氘、卤素、羟基、氰基、氧代、C1-C3 烷氧基、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^eR^f$ 、C1-C4 烷基亚砷基、C1-C4 烷基砷基、 $-SO_2NR^gR^h$ 、任选取代的 3-8 元饱和或不饱和碳环基、和任选取代的 4-8 元饱和或不饱和杂环基；
- 5 R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
 R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
 R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
- 10 R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基；
 W 是 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-NR^{10}-$ 、O 或 S，其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C1-C3 烷基；
 X 是 $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 或 $-(C=O)-$ ，其中每个 R^{11} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基，每个 R^{12} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；
- 15 $m = 1、2$ 或 3 ；
 B 是 6-10 元芳香环或 5-8 元杂芳香环，其中所述 6-10 元芳香环或 5-8 元杂芳香环任选地被一个或多个 R^{13} 取代；
每个 R^{13} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、C1-C3 烷氨基、(C1-C3 烷基)₂ 氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C6 碳环基、C1-C3 烷氧基或卤代 C1-C3 烷氧基；
- 20 Y 是 $-NR^{14}-$ ，其中 R^{14} 是氢、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基或 C3-C6 碳环基；
 Z 是 $-(CR^{15}R^{16})-$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢或 C1-C3 烷基。

2. 如权利要求 1 中式 I 所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，
- 25 R^2 是氢、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环基、任选取代的饱和或不饱和 4-12 元杂环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 6-10 元芳香环基、任选取代的饱和或不饱和 3-8 元杂环并 5-10 元杂芳香环基、任选取代的 6-10 元芳香环基或任选取代的 5-10 元杂芳香环基，其中 R^2 中所述的任选取代的取代基选自：氘、卤素、羟基、氰基、氧代、C1-C3 烷氧基、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^eR^f$ 、C1-C4 烷基亚砷基、C1-C4 烷基砷基、 $-SO_2NR^gR^h$ 、任选取代的 3-8 元饱和或不饱和碳环基和任选取代的 4-8 元饱和或不饱和杂环基；
- 30 R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
 R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
 R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；
 R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基；
- 40 优选地，所述 L^2 是不存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR^6-$ ，其中 R^6 是氢或 C1-C4 烷基；
优选地，所述 R^a 是氢、氟、任选取代的 C1-C3 烷基、任选取代的 4-6 元饱和杂环基或乙酰基；

其中 R^a 中所述的任选取代的取代基选自下组：甲基、乙基、 $-N(R^5)_2$ 、卤素、C1-C3 烷氧基、4-6 元饱和杂环基；

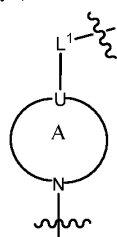
每个 R^5 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；

优选地，所述 R^a 、 R^b 分别独立地为氢、氟或 C1-C3 烷基；

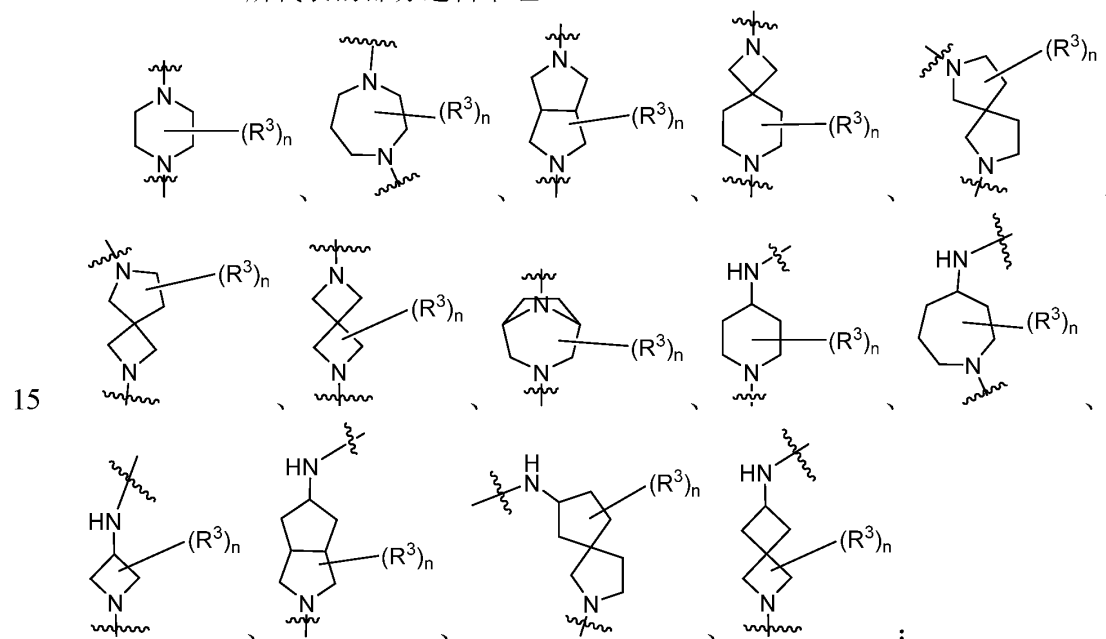
- 5 优选地，所述 W 是 $-(CR^8R^9)-$ 或 $-NR^{10}-$ ，其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C1-C3 烷基；

优选地，所述 X 是 $-(CR^{11}R^{12})_m-$ ；其中每个 R^{11} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基，每个 R^{12} 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；m 为 1、2 或 3；进一步优选地，m 为 1 或 2。

- 10 3. 如权利要求 1 和 2 所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，



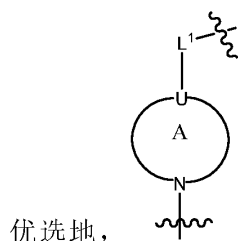
所代表的部分选自下组：



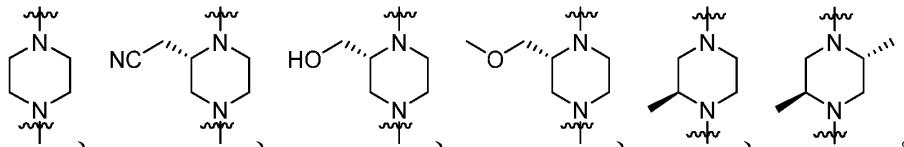
n 表示取代基 R^3 的个数，n 为 0、1、2 或 3；

每个 R^3 各自独立地是氧代、C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氰基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-CON(R^4)_2$ 或 $-N(R^4)_2$ ，其中所述 C1-C3 烷基可任选被氰基、卤素、 $-OR^4$ 或 $-N(R^4)_2$ 取代；

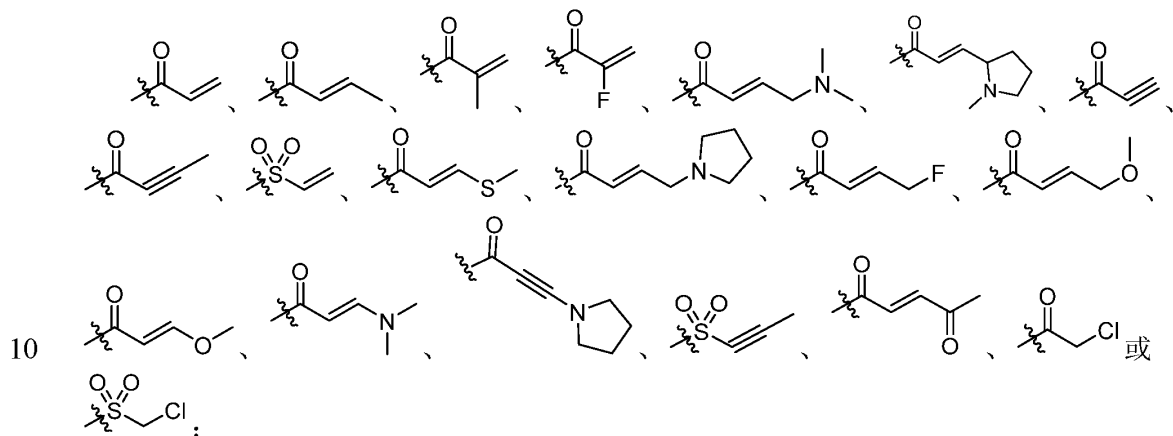
- 20 每个 R^4 各自独立地是氢或 C1-C3 烷基；



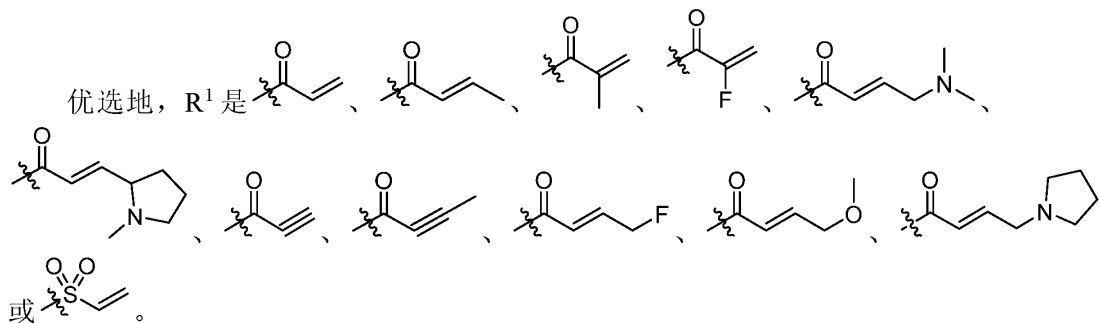
优选地, 所代表的部分选自下组:



4. 如权利要求 1 所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，

 $\mathbb{R}^1$ 是

优选地, R^1 是



15

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，

20 R²是氢、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 6-10 元芳香环基或任选取代的 5-10 元杂芳香环基；

其中 R² 中所述的任选取代的取代基选自：卤素、羟基、氰基、氧代、C1-C3 烷氧基、-NR^cR^d、-CO₂R⁷、-CONR^eR^f、C1-C4 烷基亚砷基、C1-C4 烷基砷基、-SO₂NR^gR^h、

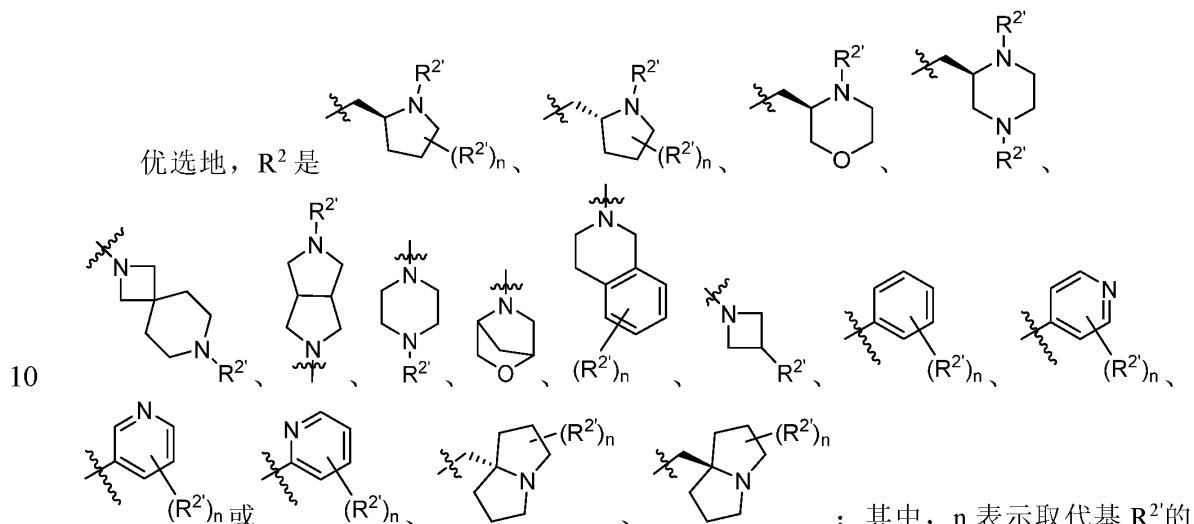
任选取代的 3-8 元饱和或不饱和碳环基、和任选取代的 4-8 元饱和或不饱和杂环基；

R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

- 5 R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基；



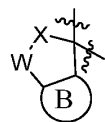
- 15 R^c 和 R^d 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^c 与 R^d 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^e 和 R^f 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^e 与 R^f 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

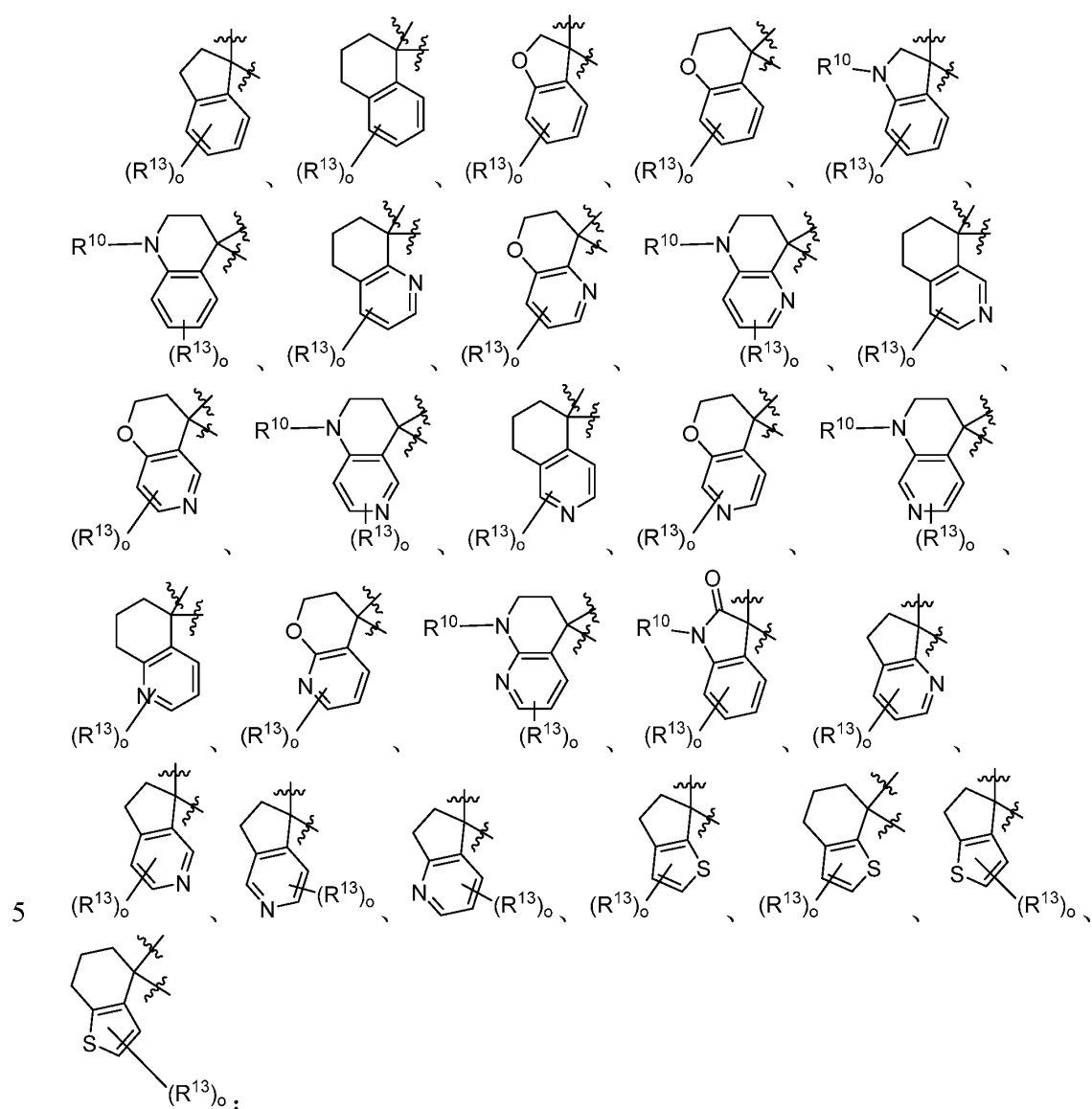
- 20 R^g 和 R^h 分别独立地选自氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 3-8 元碳环基和任选取代的 4-8 元杂环基，或 R^g 与 R^h 与相连的 N 一起形成任选取代的 4-8 元杂环；

R^7 是氢或任选取代的 C1-C4 烷基。

- 25 6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其特征在于，



代表的螺环，选自下组：

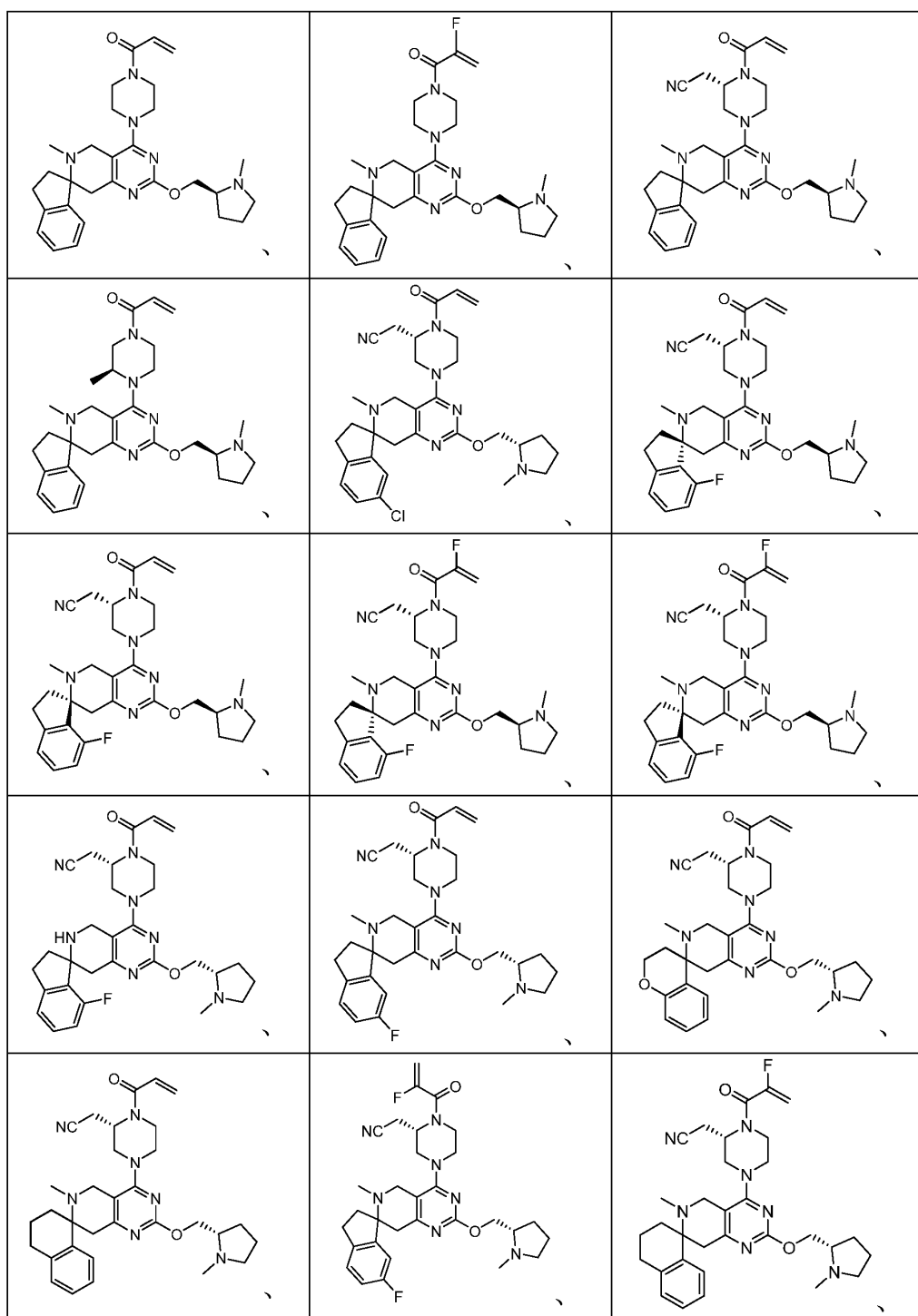


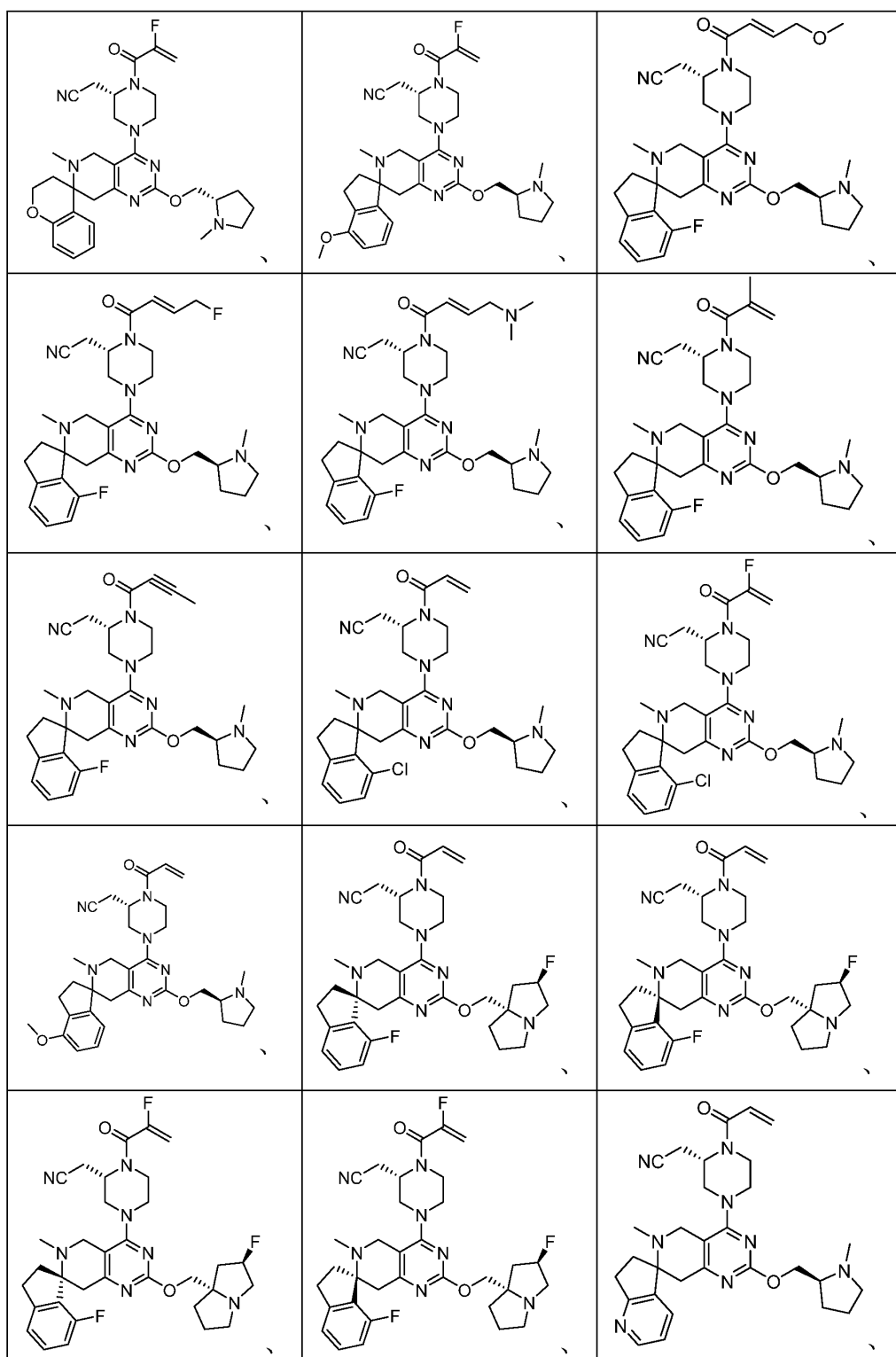
R¹⁰ 独立地是氢或 C1-C3 烷基；

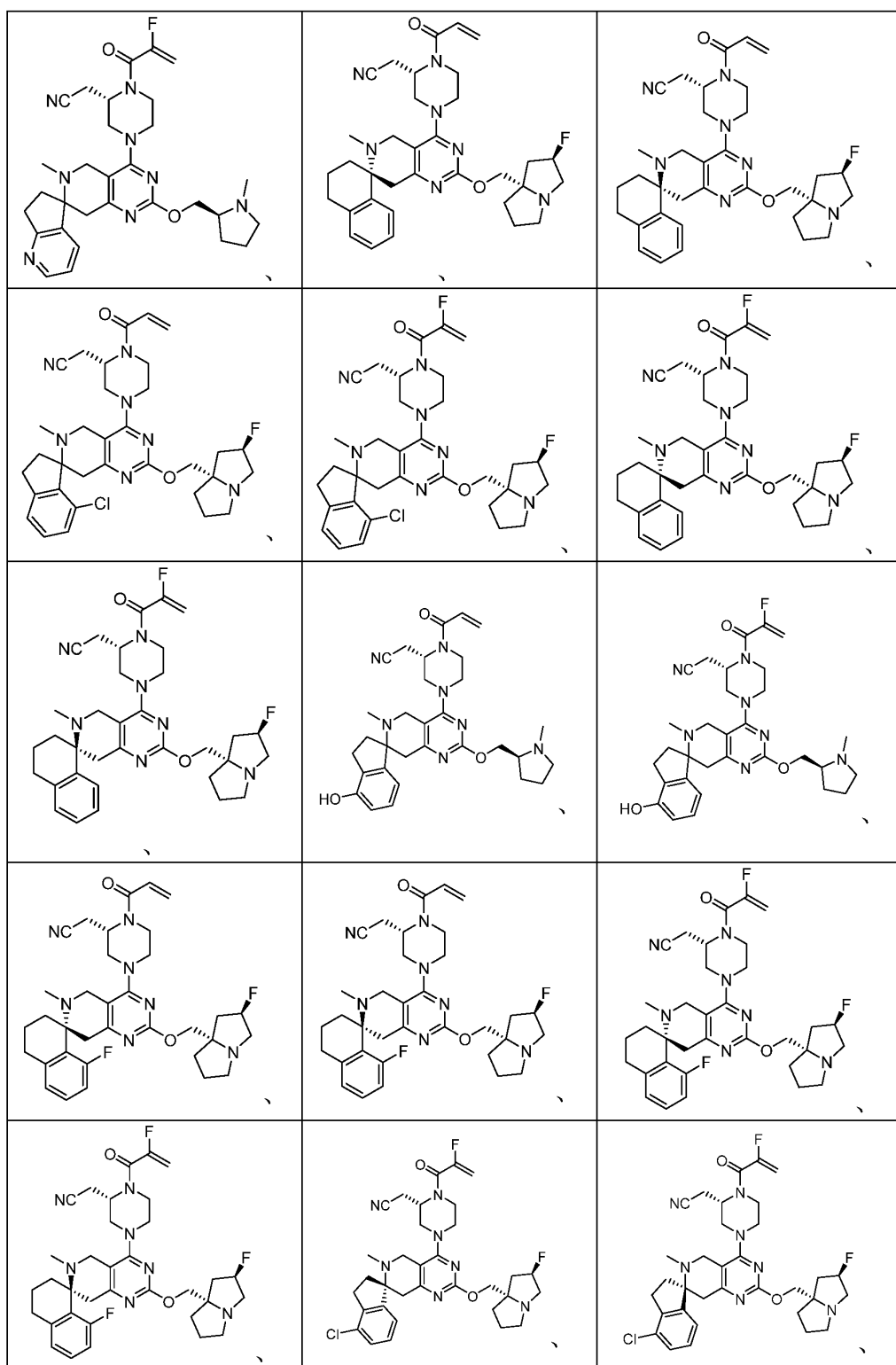
o 表示取代基 R¹³ 的数目，为 0、1、2 或 3；

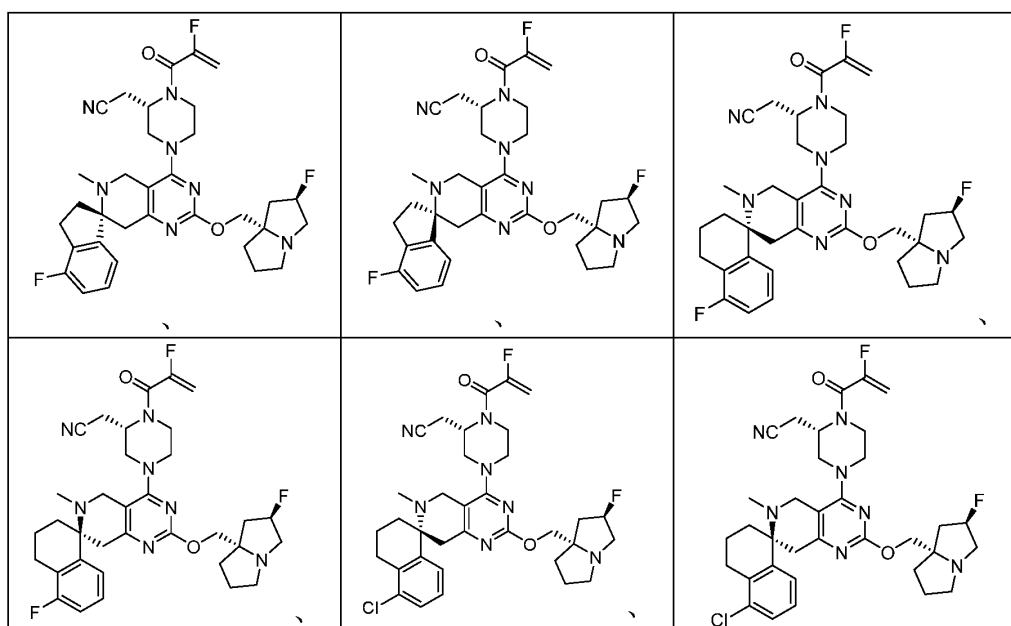
10 R¹³ 各自独立地是卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C3-C6 碳环基、C1-C3 烷氧基或卤代 C1-C3 烷氧基。

7. 如权利要求 1 所述的化合物，其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物、氘代物或其组合，其中，所述化合物选自下组：









8. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：

- (1) 治疗有效量的选自权利要求 1~7 中任意一项中所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物和氘代物中的一种或多种作为活性成分；和
- (2) 任选地，药学上可接受的载体。

9. 如权利要求 1~7 中任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、顺反异构体、溶剂化物、多晶型物或氘代物或如权利要求 8 所述的药物组合物用于制备预防或治疗 KRAS G12C 突变介导的癌症的药物的用途。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结直肠癌、白血病、尤文氏肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、T 细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、恶性横纹肌瘤、滑膜肉瘤、子宫内膜癌、胃癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胆管癌、鼻咽癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌和膀胱癌，特别是选自非小细胞肺癌、胰腺癌和结直肠癌。