

耦合吡啶酮类化合物及其制备方法和应用

本发明主张如下优先权：

CN201910892032.X，申请日为 2019 年 09 月 20 日，

5 CN201911129688.2，申请日为 2019 年 11 月 18 日，

CN201911157939.8，申请日为 2019 年 11 月 22 日，

CN202010054188.3，申请日为 2020 年 01 月 17 日，

CN202010102546.3，申请日为 2020 年 02 月 19 日，

CN202010230303.8，申请日为 2020 年 03 月 27 日，

10 CN202010306926.9，申请日为 2020 年 04 月 17 日，

CN202010367694.8，申请日为 2020 年 04 月 30 日，

CN202010967317.8，申请日为 2020 年 09 月 15 日。

技术领域

15 本发明涉及式 (I-B) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，以及该化合物作为 KRAS 抑制剂的应

背景技术

癌症已蝉联 31 年中国十大死因之首，其中肺癌是发病率最高的肿瘤之一，其非小细胞肺癌占比超过 80%，同时肺癌发病率高、突变种类多。为了丰富公司的研发管线，聚焦未被满足的医疗需求，创新药的研发布局癌症治疗，对公司的长远发展非常有必要，同时有重要的经济意义和社会意义。

20 约 3 成左右癌症患者有 RAS 基因突变。在癌症基因的研究中，科学家早在 20 多年前已发现，RAS 基因是包括肺癌、大肠直肠癌与胰腺癌等癌症的关键基因。

在美国，死亡率最高的三种癌症（胰腺癌、结直肠癌和肺癌）也恰好是 RAS 突变最多见的三种癌症，分别占这三种癌症患者数的 95%、52% 和 31%。在胰腺癌、结直肠癌和肺癌中，KRAS 突变占绝对多数，而 NRAS 突变多见于黑色素瘤和急性骨髓性白血病，HRAS 突变多见于膀胱癌和头颈癌。

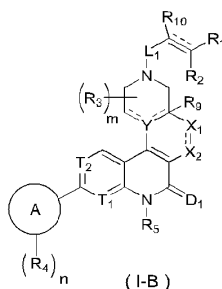
25 KRAS 基因在亚洲人群中突变率为 10-15%，KRAS 在许多癌症中会发生突变，是主要癌基因之一。KRAS 突变型肿瘤是最具潜在靶向性的非小细胞肺癌分子亚型(NSCLC)，其突变率在非小细胞肺癌(NSCLC) 中约为 15%-25%。在 NSCLC 的病例中，KRAS 突变主要发生在 12 和 13 号密码子。最常见的密码子变异约占 KRAS 突变型 NSCLCs 的 39%，是 KRAS-G12C 突变。

在胰腺癌中，KRAS 基因的阳性概率占到了 1/5-1/4，仅次于 EGFR 的阳性突变的概率。靶向抑制剂的缺乏使得 KRAS 阳性的非小细胞肺癌患者无论是在治疗还是预后都十分困难。《2013 年 NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》明确指出：肺癌患者在接受 EGFR-TKI 治疗之前，必须进行 KRAS 基因检测，根据检测结果来决定是否使用 EGFR-TKI 靶向药物作为临床治疗措施。如果 KRAS 基因发生了突变，则不建议病人使用 EGFR-TKI 进行分子靶向治疗。

35 据汤森路透竞争情报药物数据库 (Cortellis For CI)，目前各种与 RAS 基因/蛋白直接相关的药物数共有 162 个(数据查询时间 2016 年 8 月 18 日)，其中 KRAS 小分子药物有 18 个，其中包括 10 个 KRAS GTP 酶抑制剂，4 个 KRAS 基因抑制剂，2 个 KRAS GTP 酶调节剂和 2 个 KRAS 基因调节剂；目前临床在研的该类药物有 1 个。另外，台湾企业研发的首个 KRAS 抑制剂安卓健已进入美国 FDA 二期临床试验，阿斯利康研发的针对 KRAS 下游通路 MEK 的抑制剂司美替尼也在进行二期临床试验。KRAS 突变是最重要的肿瘤驱动基因。这一部分突变病例在胰腺癌、肺癌及直肠癌中均占有一定比例。目前尚无作用于该靶点的特异性靶向药物。因此，该项目具有重要的医学研究价值和临床应用价值，对国人的医疗价值更大。开发 KRAS-G12C 小分子药物，其分子机制已基本阐明，药物分子结构和药效作用在现有试验条件下得到验证，具备高活性特征和成药的可能性。

发明内容

在本发明的第一方面,本发明提出了式(I-B)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

R_1 、 R_2 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 5 R_3 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-和 C_{3-6} 环烷基-O-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-或 C_{3-6} 环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- R_4 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 10 R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5~6 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-, 3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5~6 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-, 3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

L_1 选自 -C(=O)-、-S(=O)-和 -S(=O)₂-;

R_6 选自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、- C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C(=O)-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、- C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基或 C_{3-6} 环烷基-C(=O)-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 20 R_7 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、-C(=O)-OH、 C_{1-6} 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)- NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 - C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基 C_{1-6} 烷基-O-C(=O)-或 - C_{1-6} 烷基-3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 -C(R_8)-;

- 25 R_8 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_9 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 30 R 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂环烷、 C_{3-6} 环烷基、5~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基-O-和 5~6 元杂环烷基-O-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂环烷、 C_{3-6} 环烷基、5~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基-O-或 5~6 元杂环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ;

- 35 环 A 独立地选自 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基

基;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

D₁ 选自 O;

5 Y 选自 N、CH 或 C;

≡ 为 ≡ 或 ≡, 且当 ≡ 为 ≡ 时, R₂、R₁₀ 不存在;

≡ 为 ≡ 或 —;

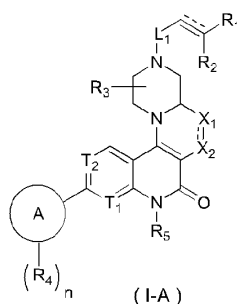
当 $\begin{array}{c} X_1 \\ \diagdown \\ \diagup \\ X_2 \end{array}$ 中 ≡ 为 ≡ 时, X₁、X₂ 分别独立地选自 -N=、-C(R₇)= 和 -C(R₇)₂-C(R₇)=;

10 当 $\begin{array}{c} X_1 \\ \diagdown \\ \diagup \\ X_2 \end{array}$ 中 ≡ 为 — 时 X₁、X₂ 分别独立地选自单键、-O-、-S-、S(=O)、S(=O)₂、-N(R₆)-、-C(=O)-、-C(R₇)₂- 和 -C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

且, Y 不能同时连接两个 ≡, 当 Y 与 R₉ 之间的键为 ≡ 时, R₉ 不存在;

上述 3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基、5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C₁₋₆ 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

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



其中,

R₁、R₂ 分别独立地选自 H、卤素和 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

20 R₃ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基-O- 和 C₃₋₆ 环烷基-O-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基-O- 或 C₃₋₆ 环烷基-O- 任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

25 R₄ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₅ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基-C₁₋₃ 烷基-、3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基-C₁₋₃ 烷基-、3~8 元杂环烷基、苯基、萘基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基或 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

30 L₁ 选自 -C(=O)-、-S(=O)- 和 -S(=O)₂-;

R₆ 选自 H、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 杂烷基-3~6 元杂环烷基和 C₃₋₆ 环烷基-C(=O)-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基-S(=O)₂-、3~6 元杂环烷基、-C₁₋₆ 杂烷基-3~6 元杂环烷基或 C₃₋₆ 环烷基-C(=O)- 任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₇ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、-C(=O)OH、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)-NH₂、C₁₋₆ 烷基、

C₁₋₆ 杂烷基和-C₁₋₆ 烷基-3~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-或-C₁₋₆ 烷基-3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

T₁、T₂ 分别独立地选自 N 和-C(R₈)-;

R₈ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、、、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-和 5~6 元杂环烷基-O-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-或 5~6 元杂环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃;

10 环 A 独立地选自 C₆₋₁₀ 芳基、5~10 元杂芳基、苯基并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

 为  或 , 且当  为  时, R₂ 不存在;

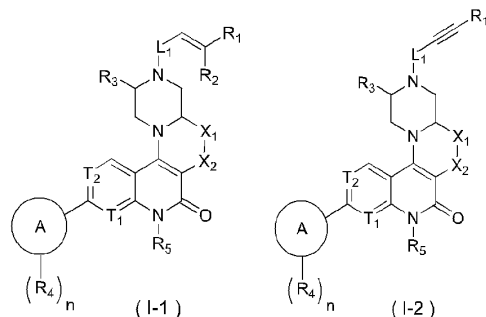
 为  或 ;

15 当  中  为  时, X₁、X₂ 分别独立地选自 -N=、-C(R₇)=和-C(R₇)₂-C(R₇)=;

当  中  为  时 X₁、X₂ 分别独立地选自单键、-O-、-S-、S(=O)、S(=O)₂、-N(R₆)-、-C(=O)-、-C(R₇)₂-和-C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

上述 3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基、5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C₁₋₆ 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

20 本发明的一些方案中, 上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐选自



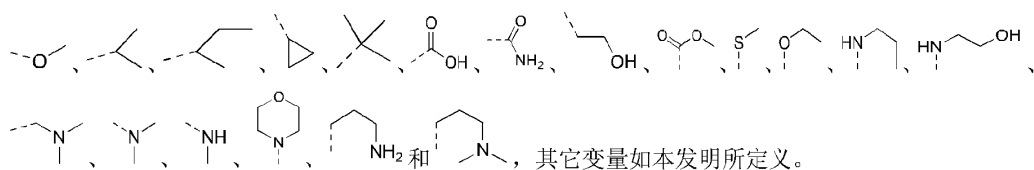
其中,

X₁、X₂ 分别独立地选自单键、-O-、-S-、S(=O)、S(=O)₂、-N(R₆)-、-C(=O)-、-C(R₇)₂-和-C(R₇)₂-C(R₇)₂-;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、L₁、R₆、R₇、T₁、T₂、环 A 和 n 如前面所定义。

25 本发明的一些方案中, 上述 R 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、、、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-和-5~6 元杂环烷基-O-, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、5~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-O-或 5~6 元杂环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R' 取代, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CH₂CH₃、



本发明的一些方案中, 上述 R_1 、 R_2 分别独立地选自 H、F、Me、 CF_3 、 --- 、 ---OH 、 ---NH_2 、 ---O--- 和 ---N--- , 其它变量如本发明所定义。

- 5 本发明的一些方案中, 上述结构单元 $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ 选自 --- 、 ---N--- 、 --- 和 --- , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基基、 C_{1-3} 烷硫基、3~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-和 C_{3-6} 环烷基-O-, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基基、 C_{1-3} 烷硫基、3~6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基-O-或 C_{3-6} 环烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。

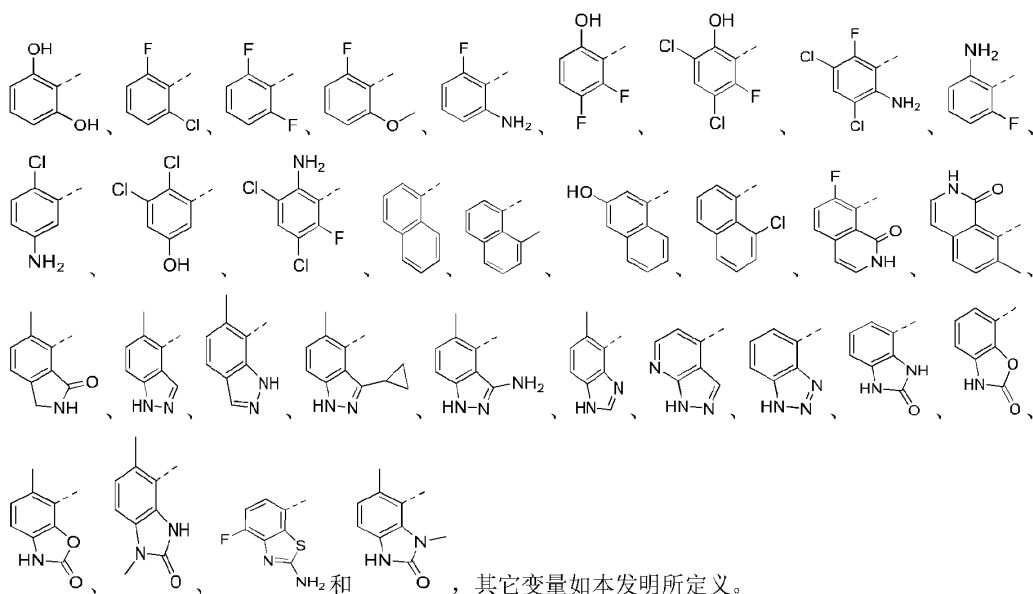
本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 CF_3 、 --- 、 ---OH 、 ---NH_2 、 ---O--- 和 ---N--- , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_4 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和吡咯基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基基、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。

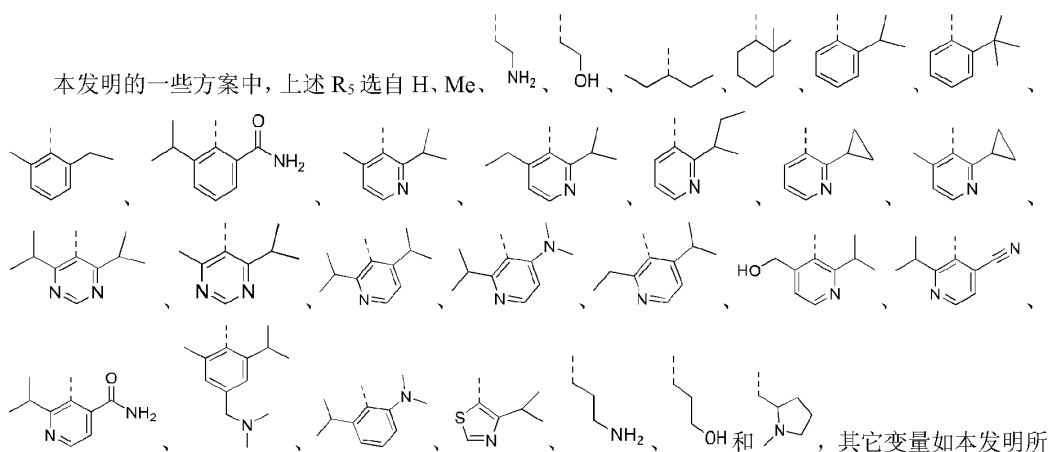
- 20 本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 CF_3 、 ---O--- 、 ---N--- 和 --- , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。

- 25 本发明的一些方案中, 上述结构单元 $\begin{matrix} A \\ (R_4)_n \end{matrix}$ 选自 ---F 、 ---OH 、 ---F 、 ---OH 、 ---Cl 、

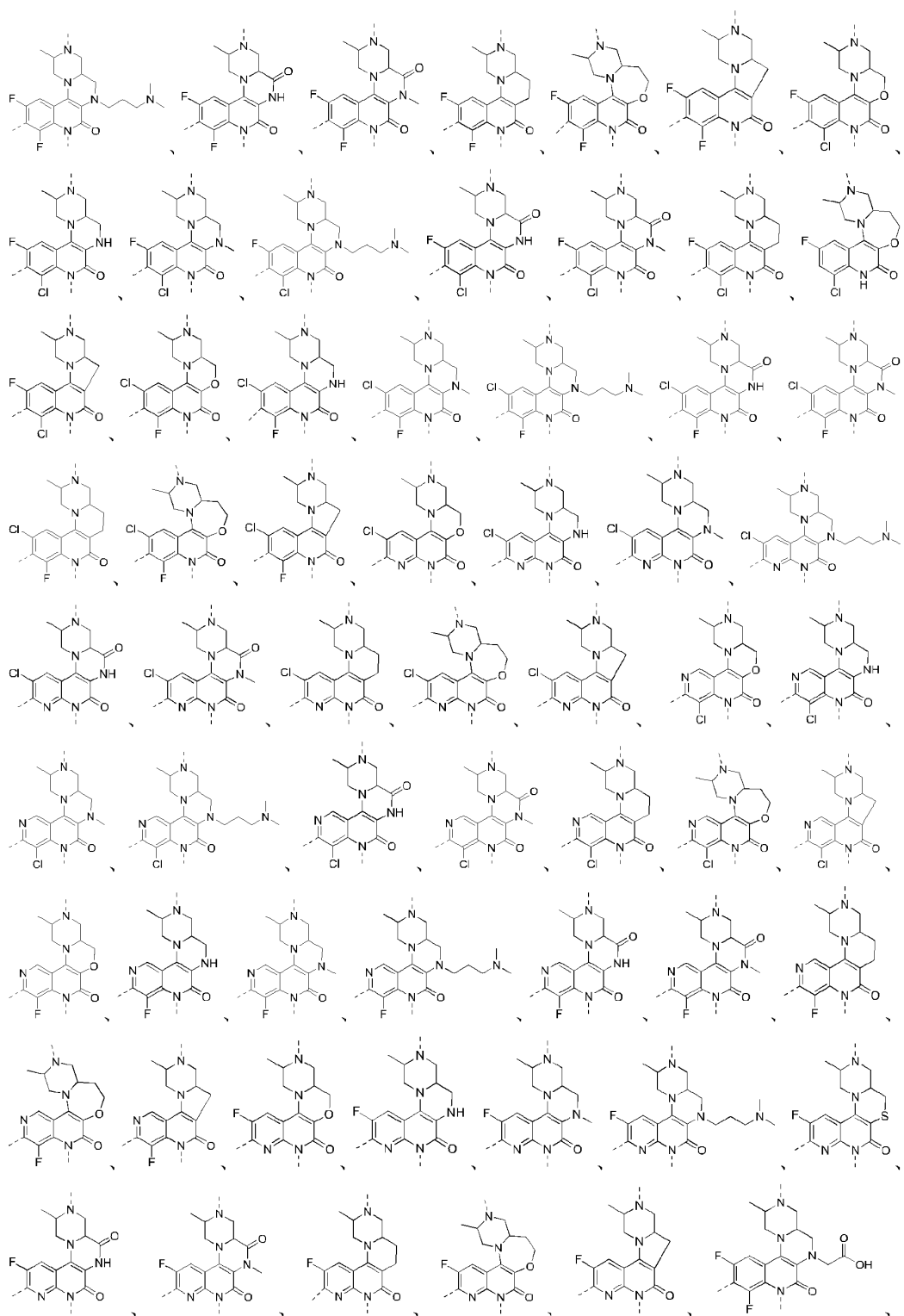


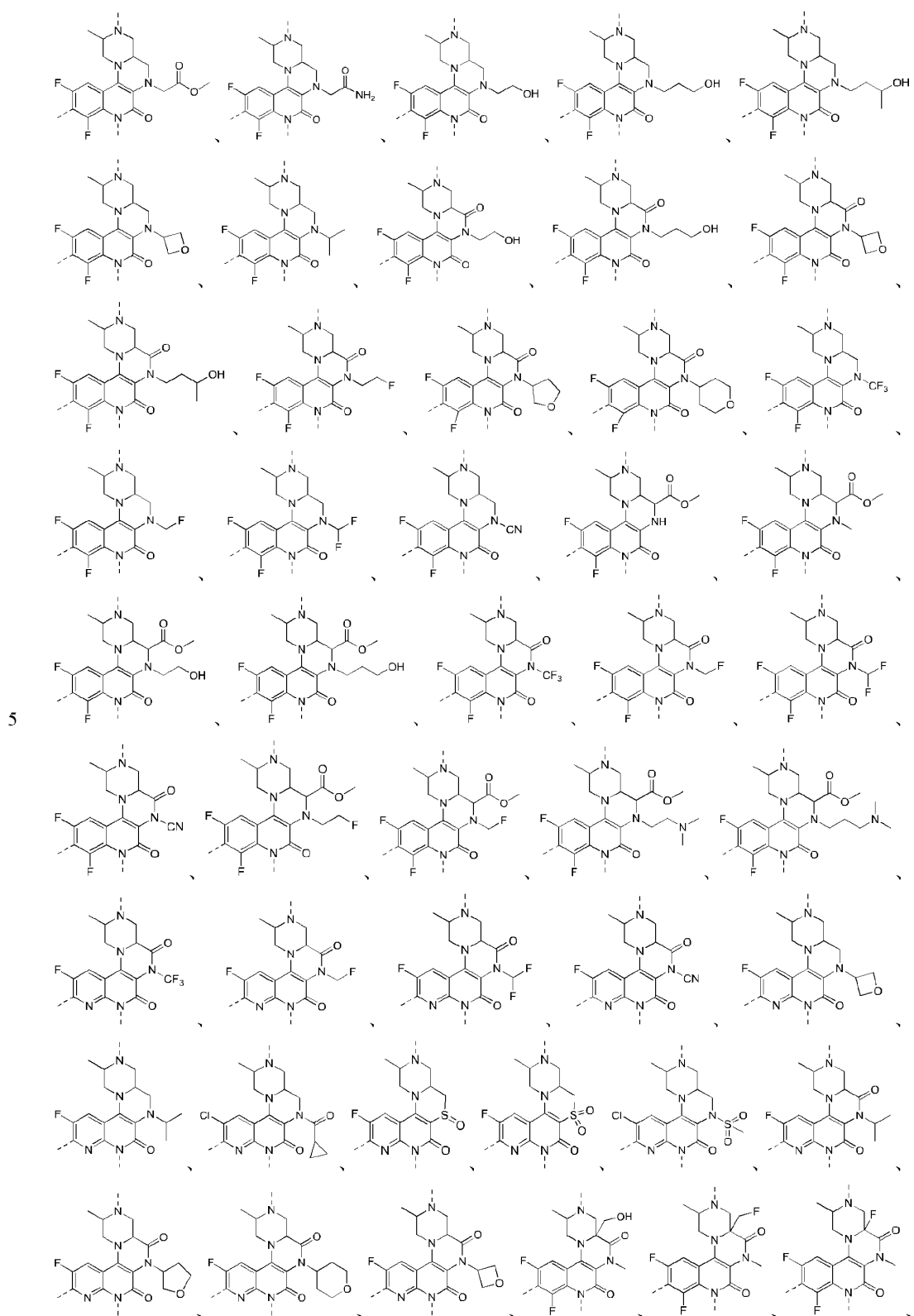
- 5 本发明的一些方案中, 上述 R_5 选自 H、 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、哌嗪基、5~6 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、异喹啉-1(2H)-酮基、异吲哚啉-1-酮基、苯并[d]恶唑-2(H)-酮基和 1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基, 所述 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、哌嗪基、5~6 元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、异喹啉-1(2H)-酮基、异吲哚啉-1-酮基、苯并[d]恶唑-2(H)-酮基或 1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。
- 10
- 15

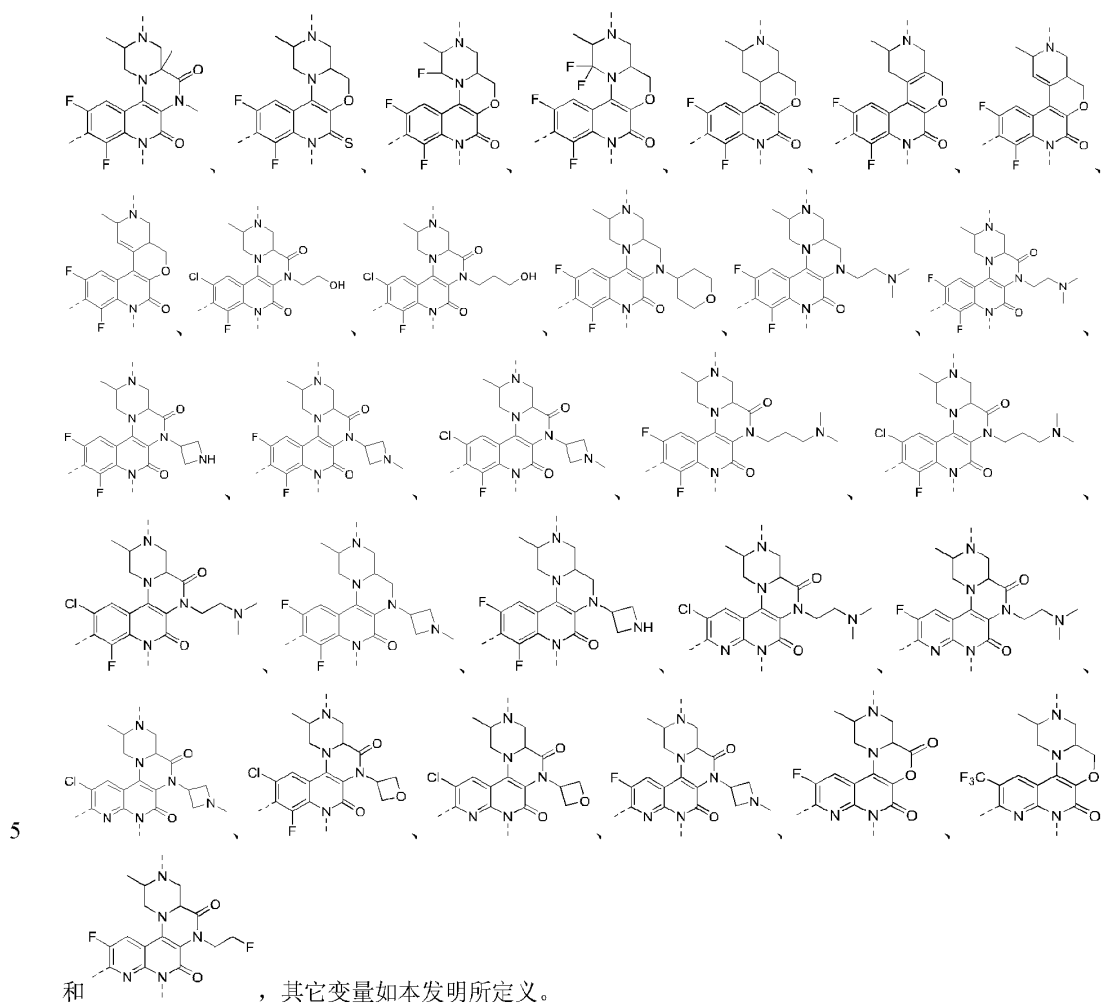


- 20 本发明的一些方案中, 上述 R_7 分别独立地选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)- NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基基、 C_{1-3} 烷硫基和- C_{1-3} 烷基-3~6 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-C(=O)-、-C(=O)- NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基基、 C_{1-3} 烷硫基或- C_{1-3} 烷基-3~6 元杂环烷基

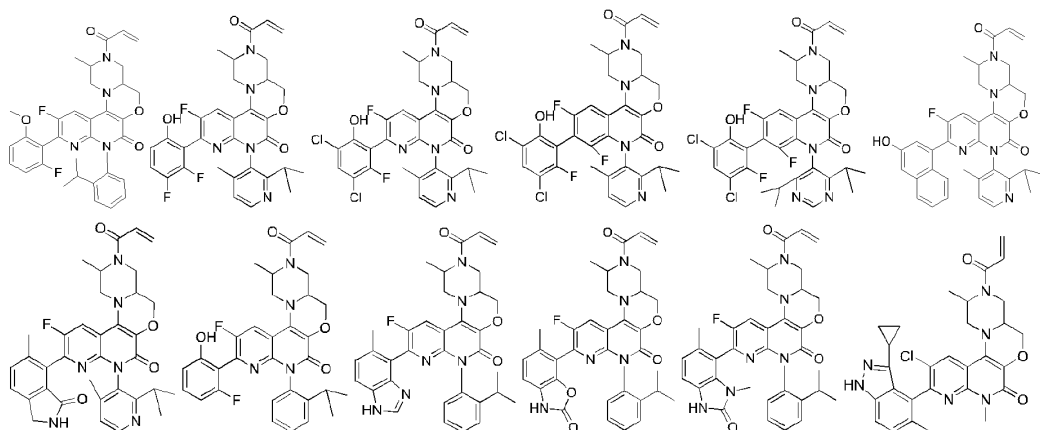
5

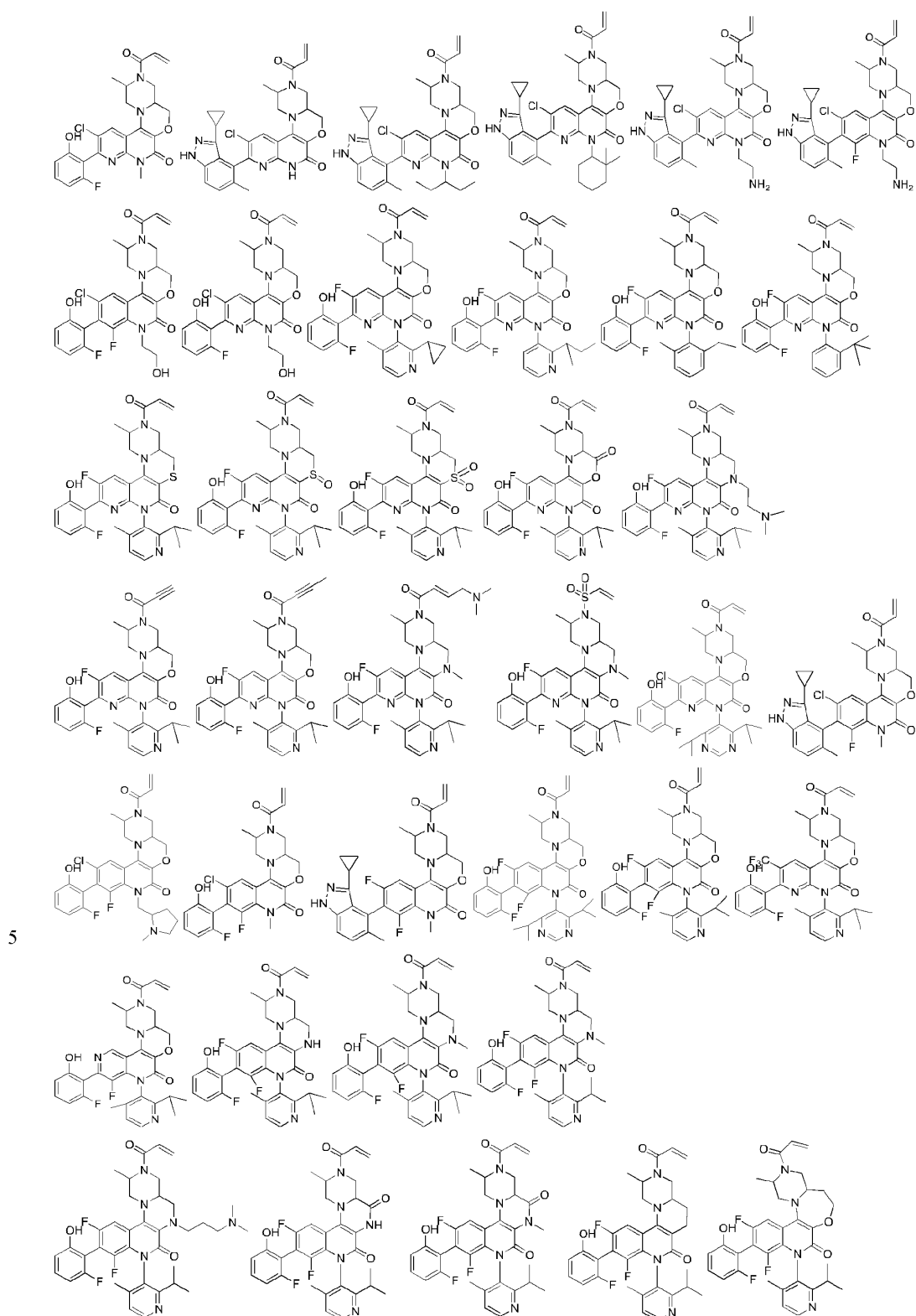


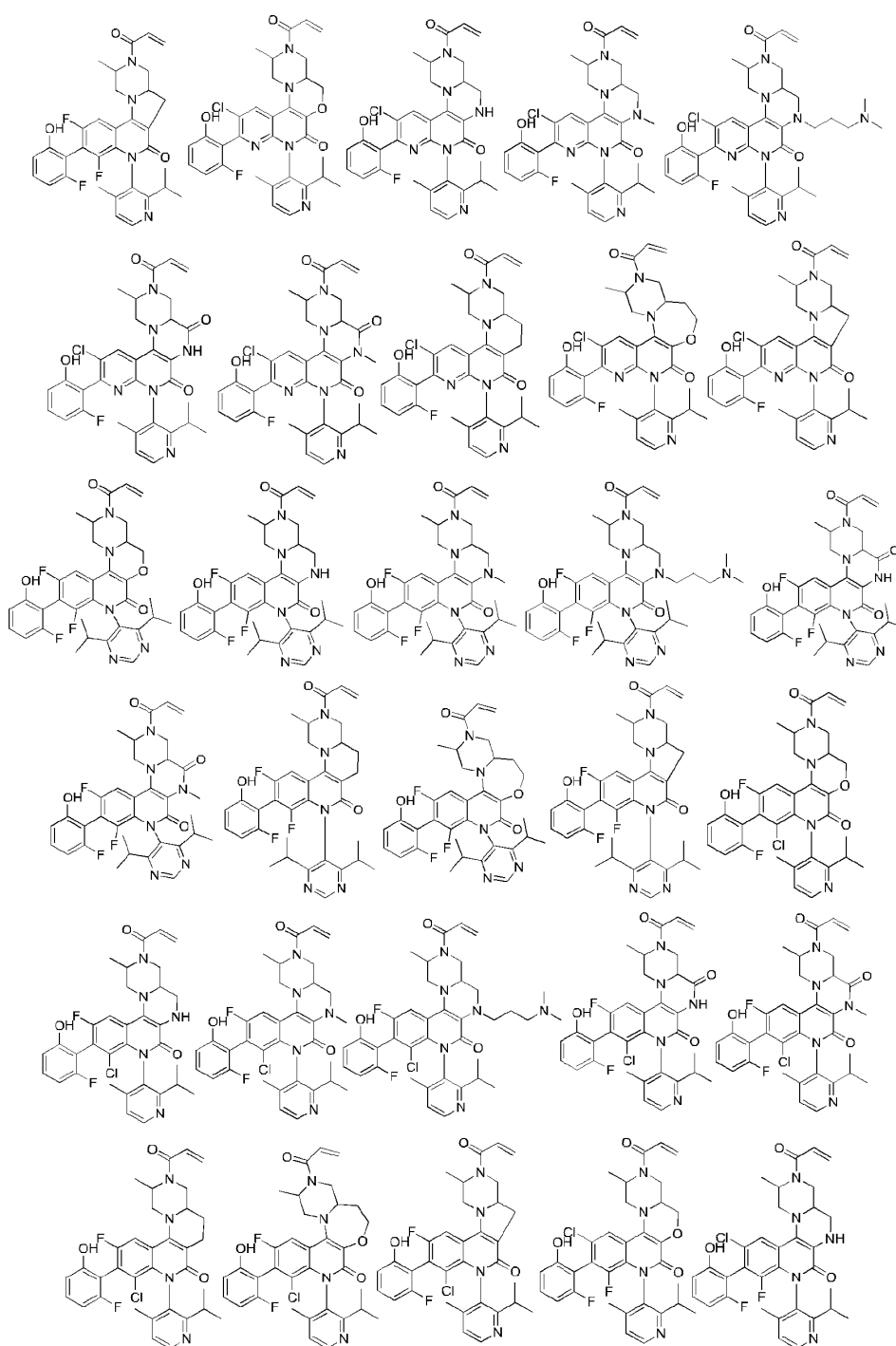


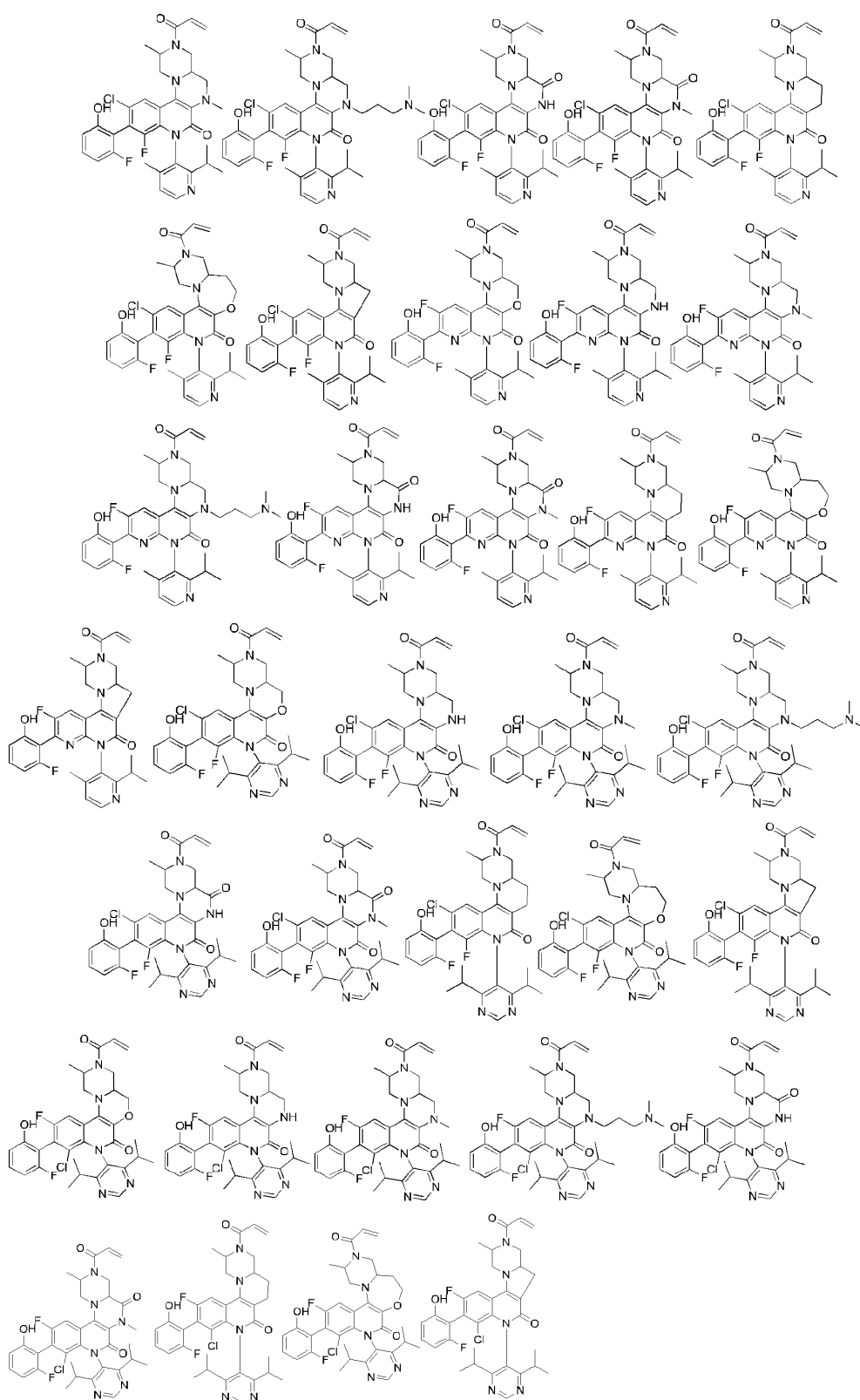


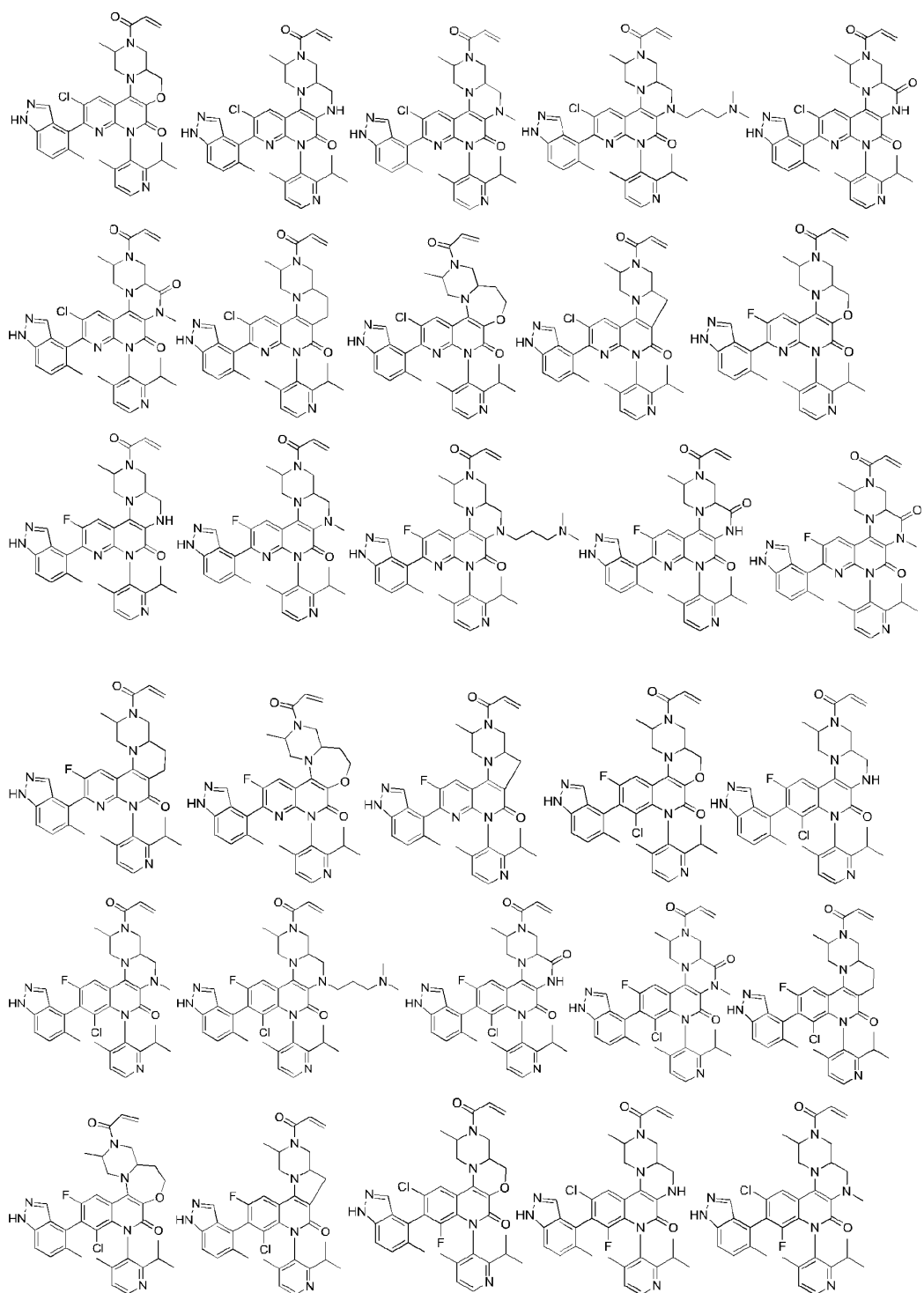
在本发明的再一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，

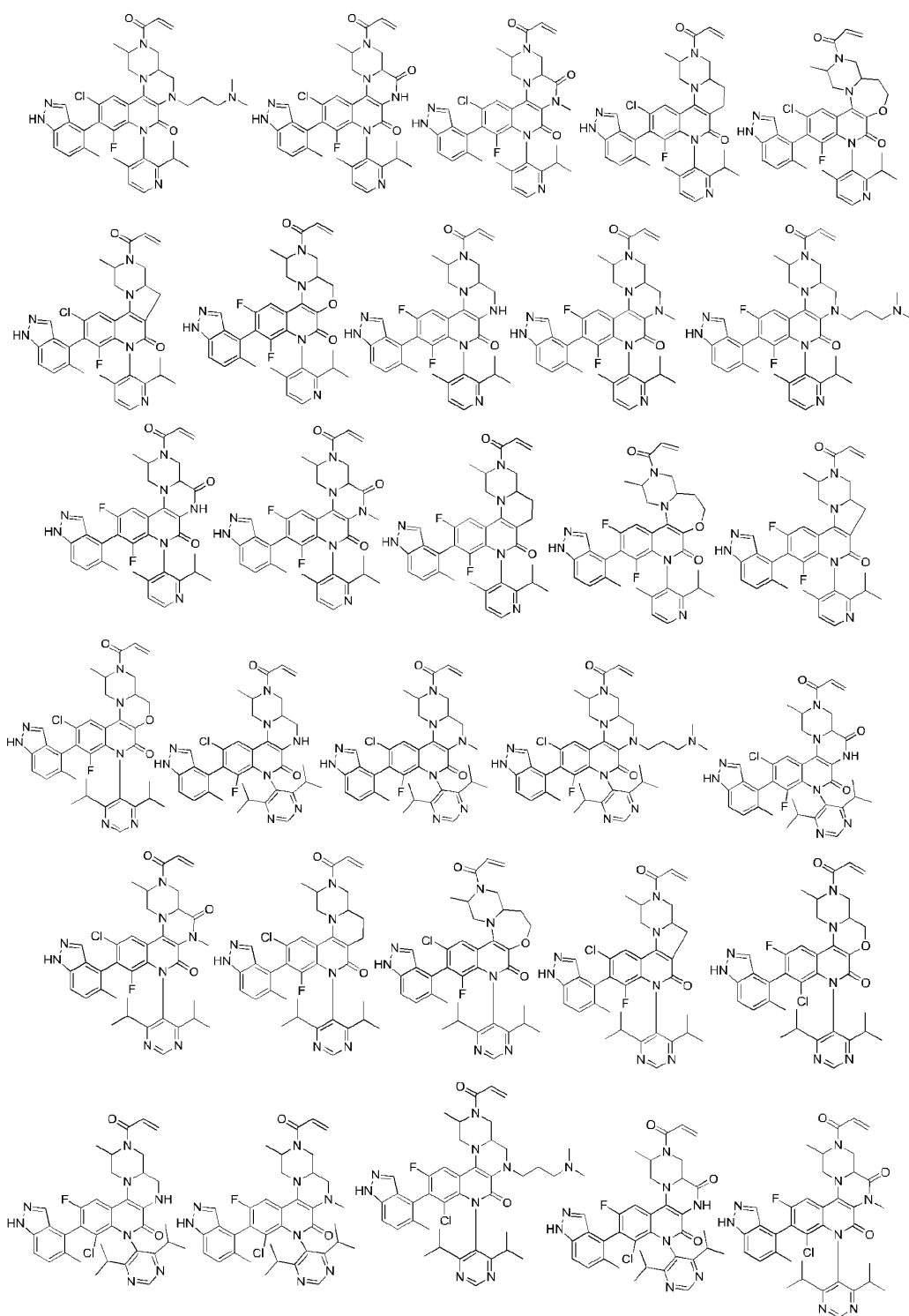


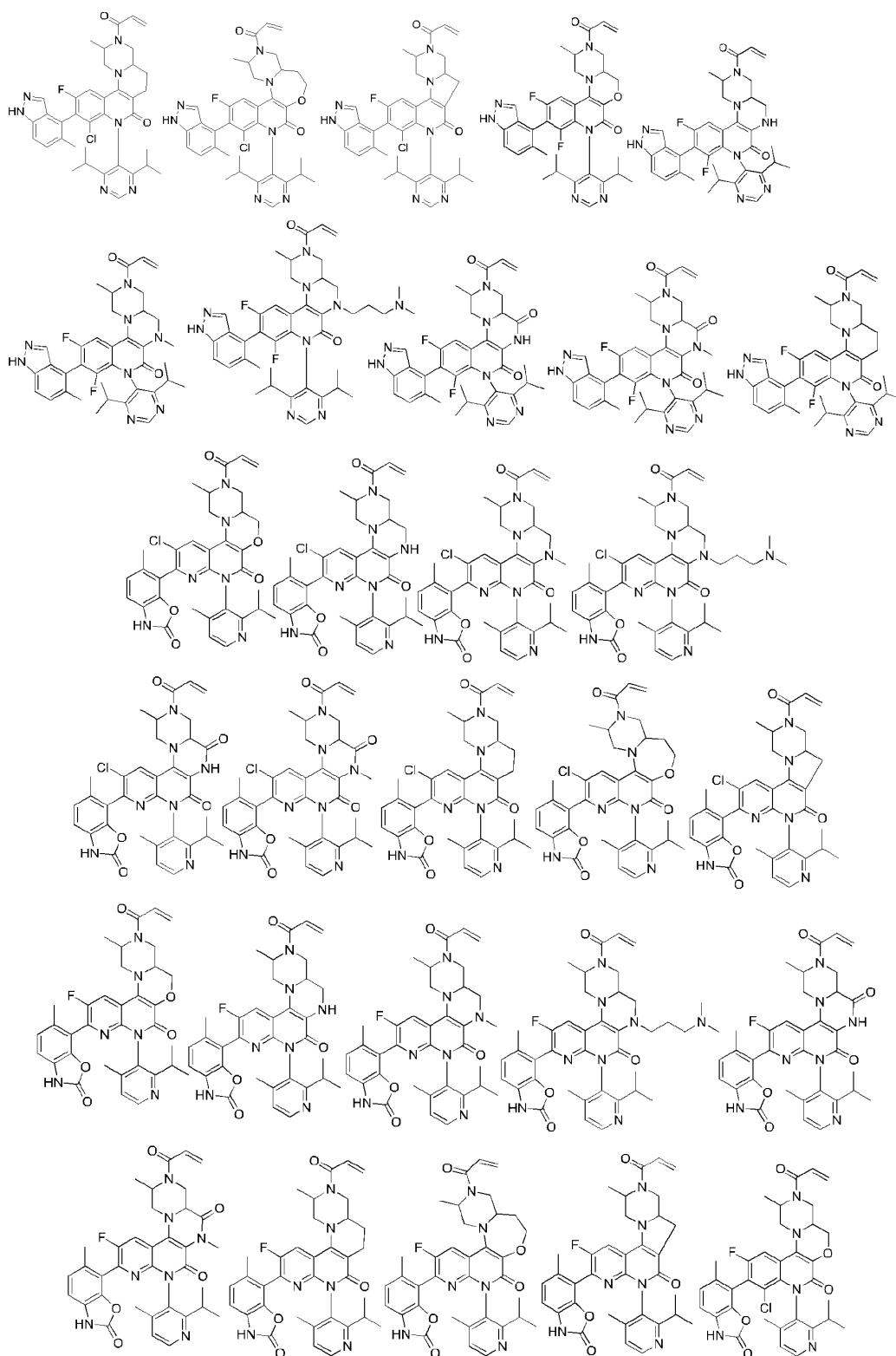


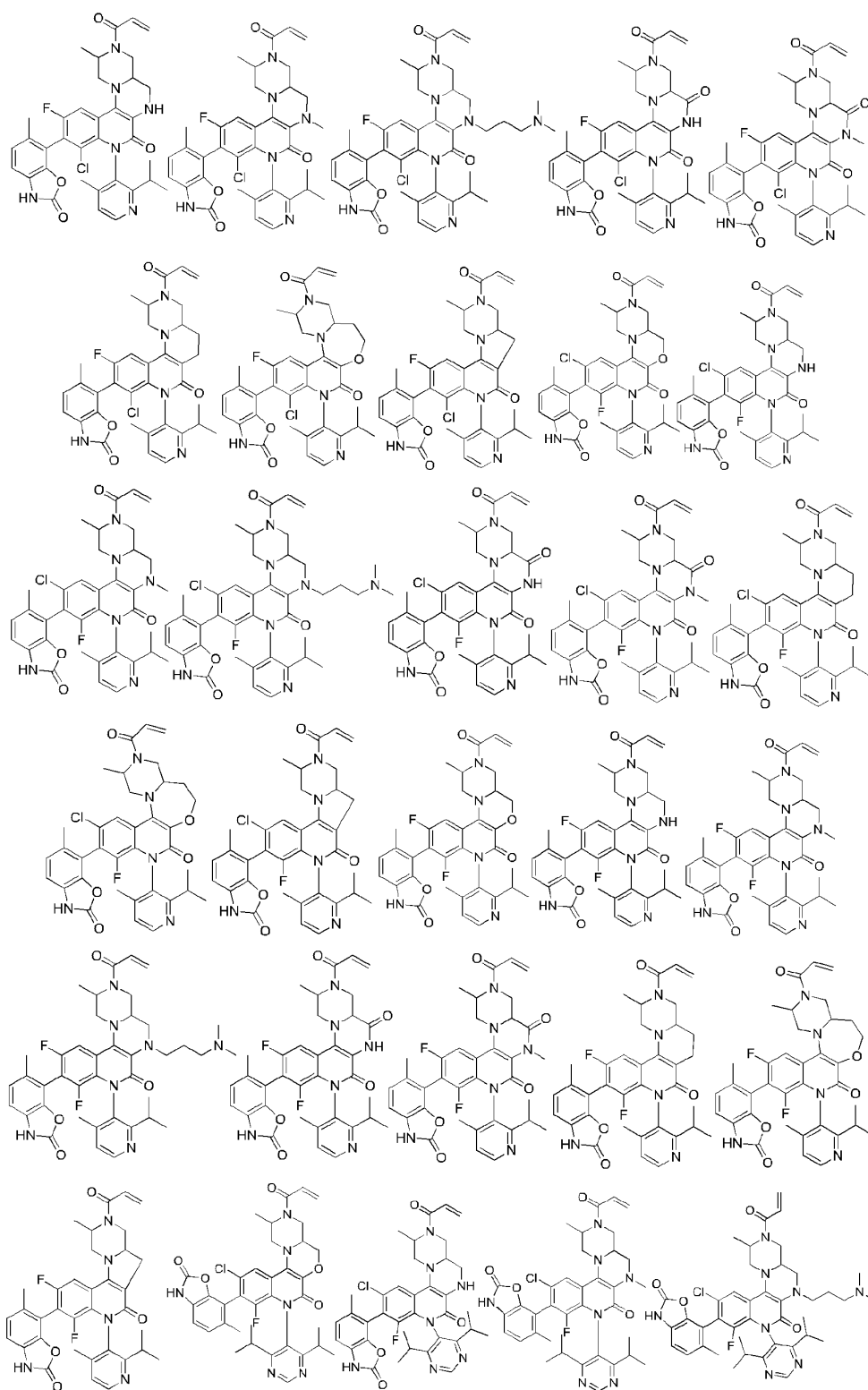


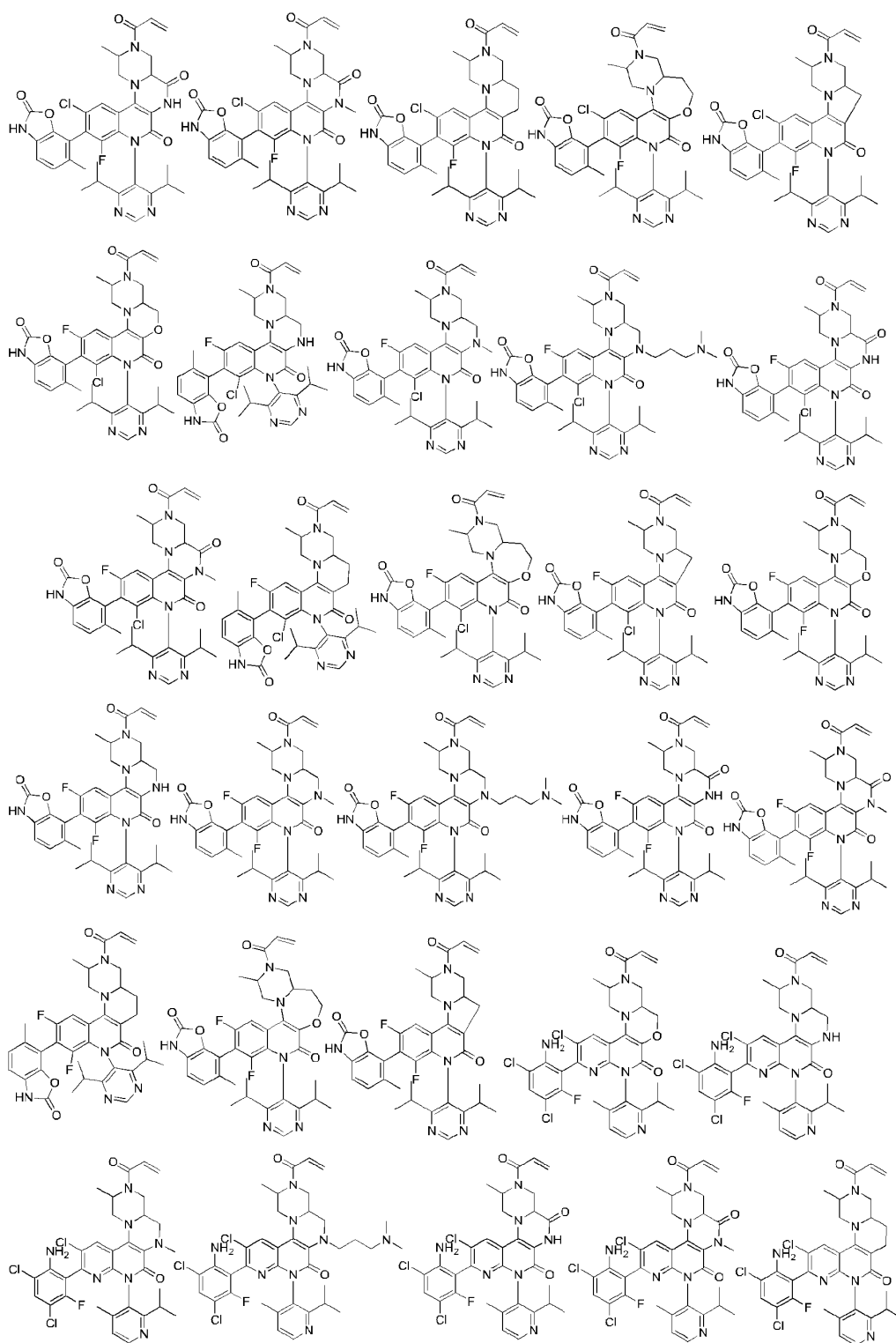


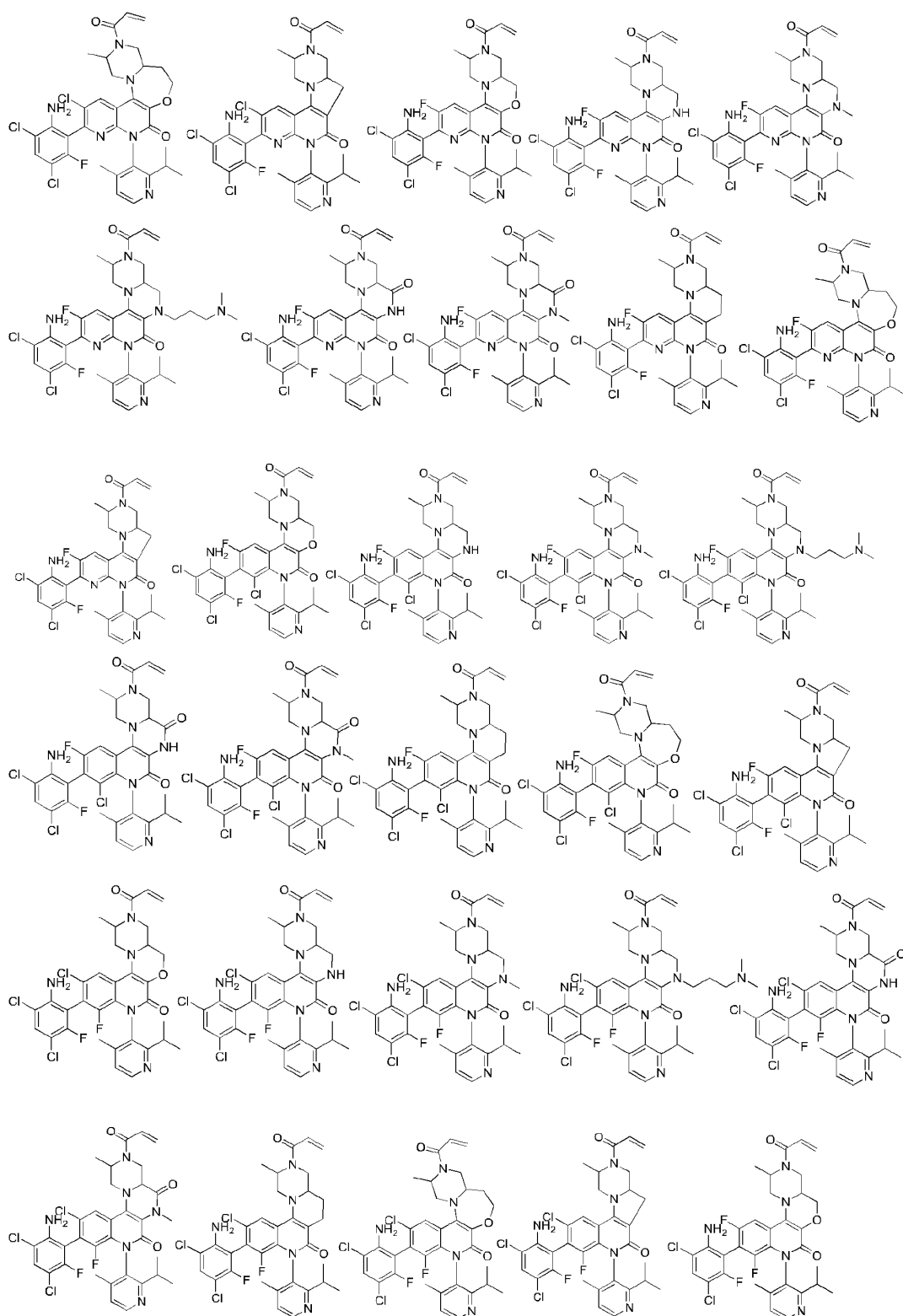


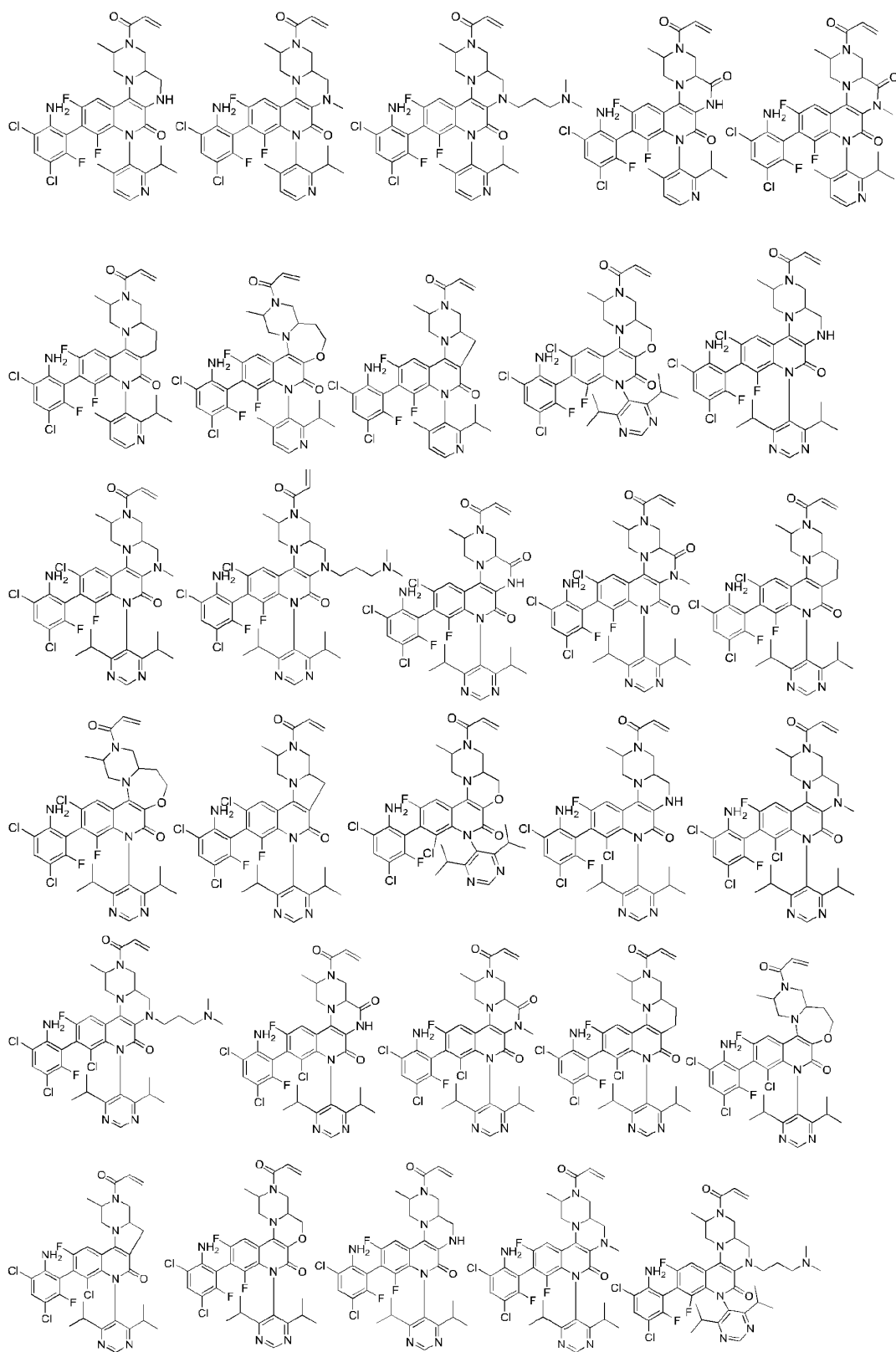


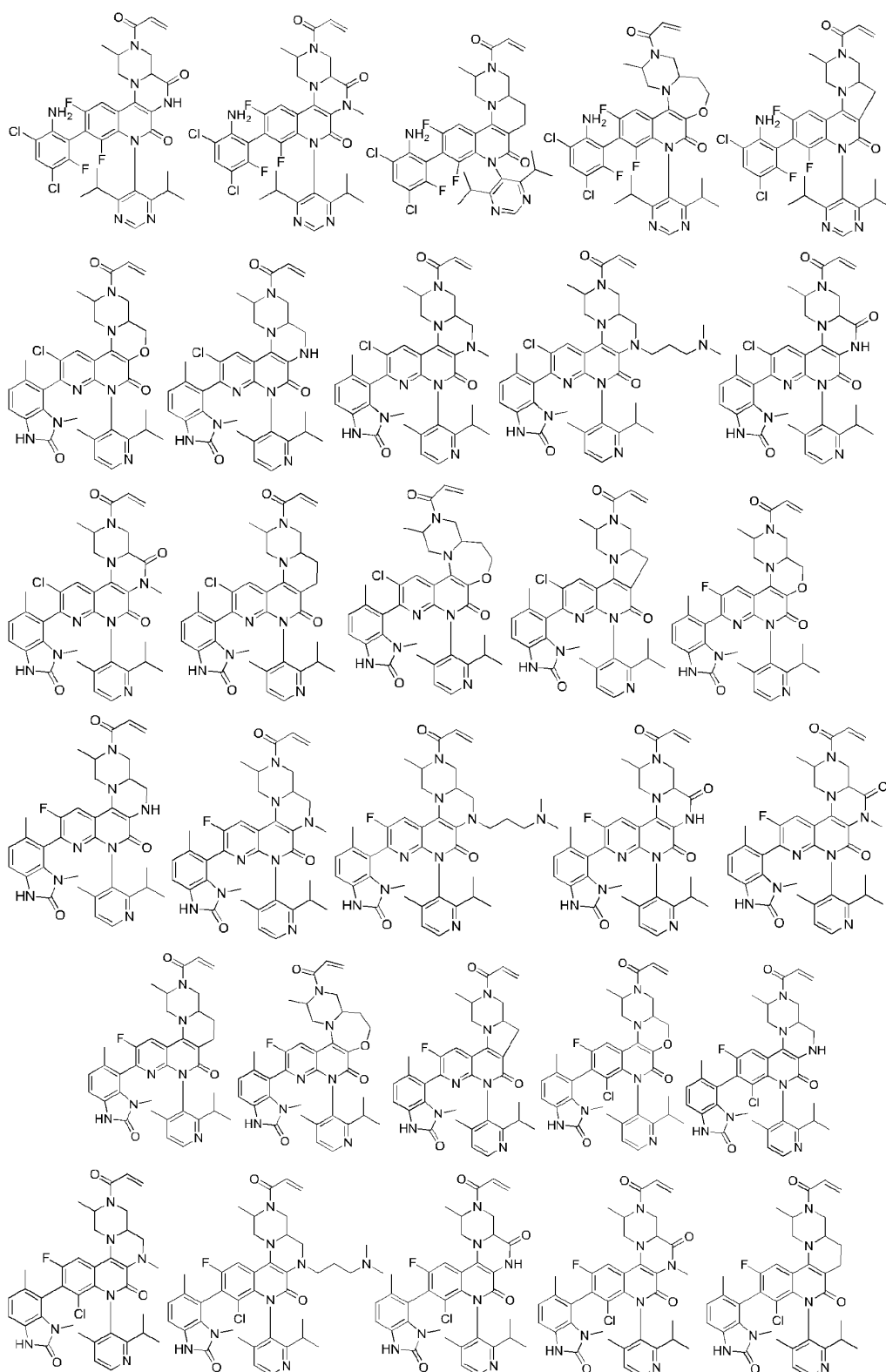


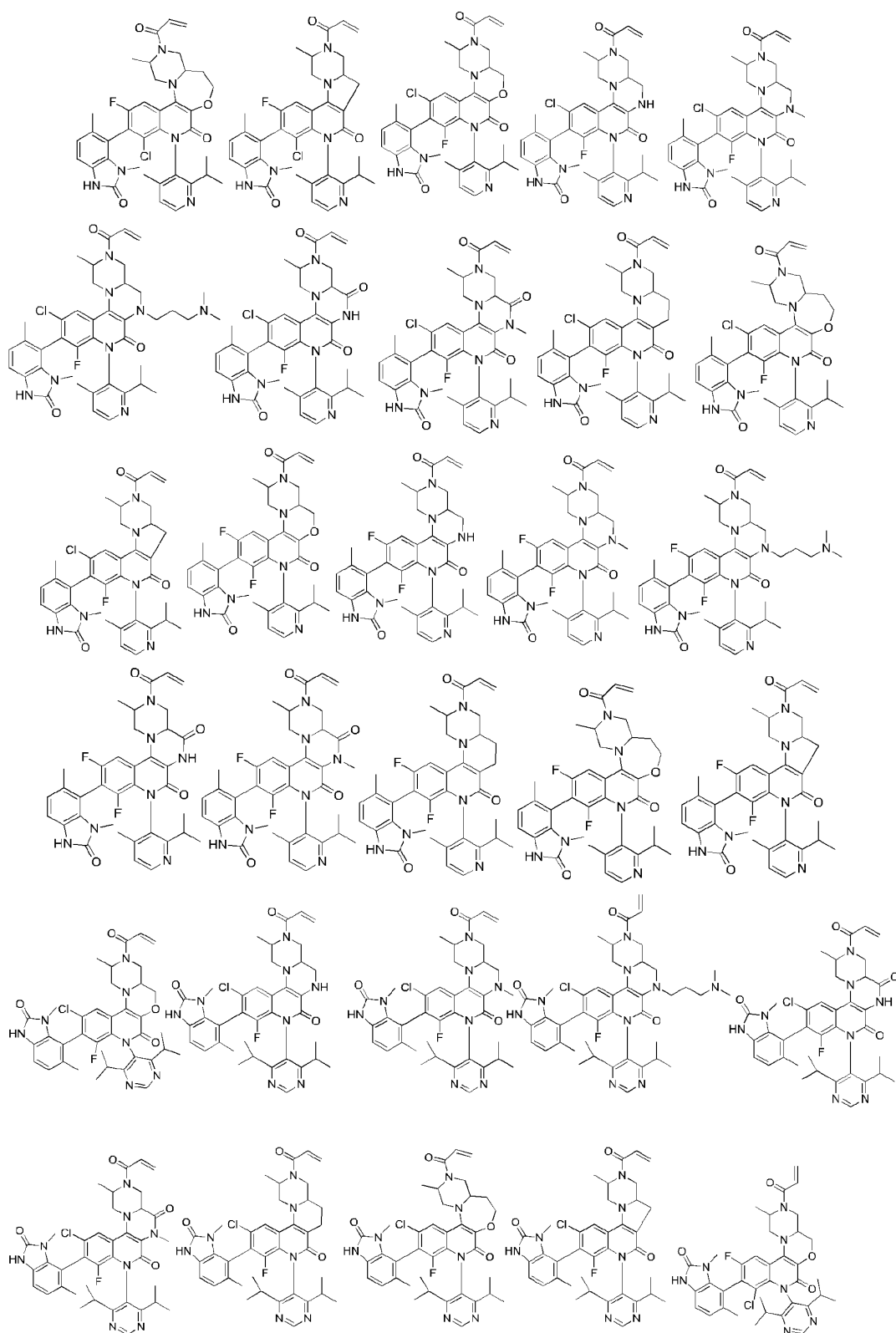


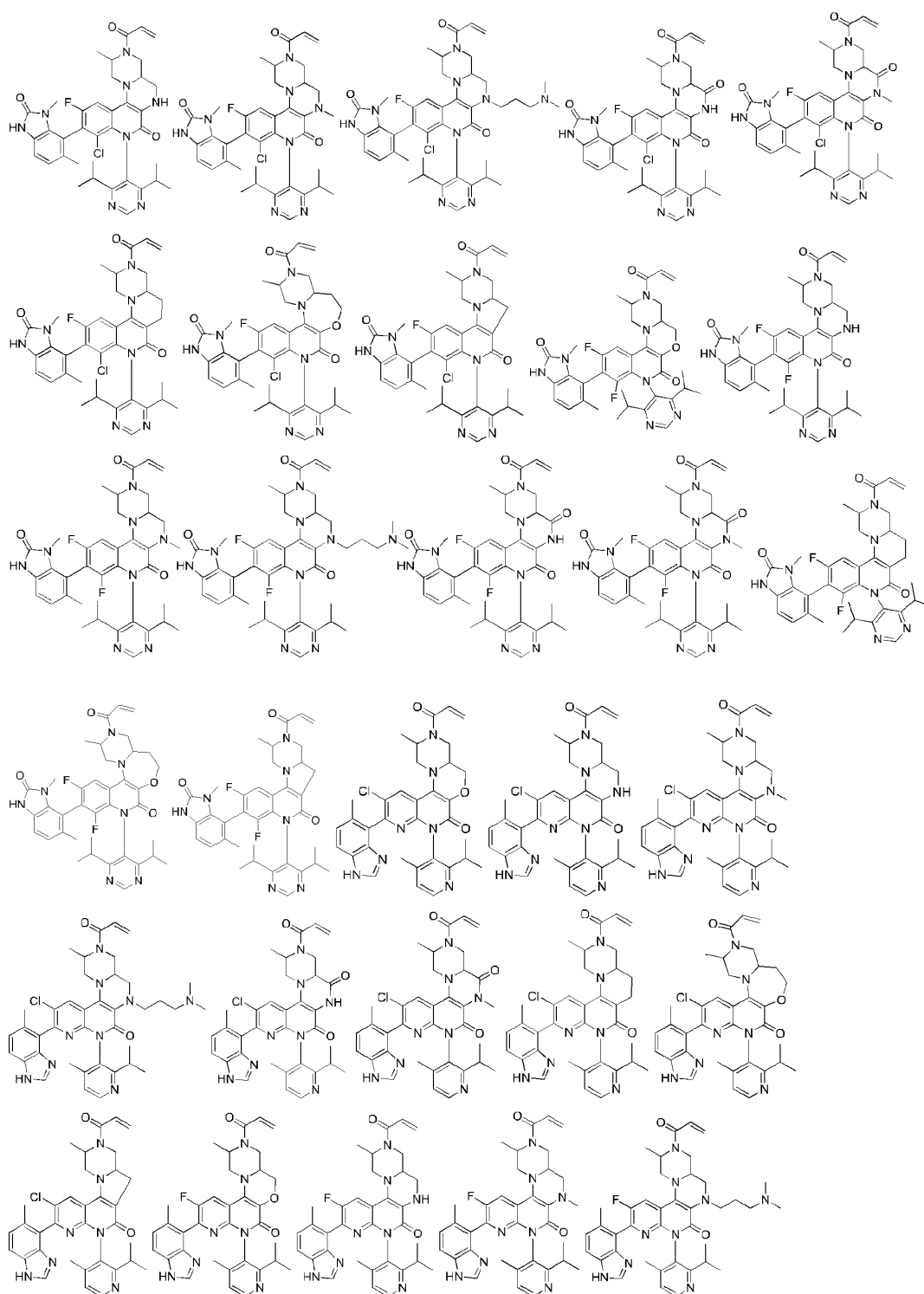




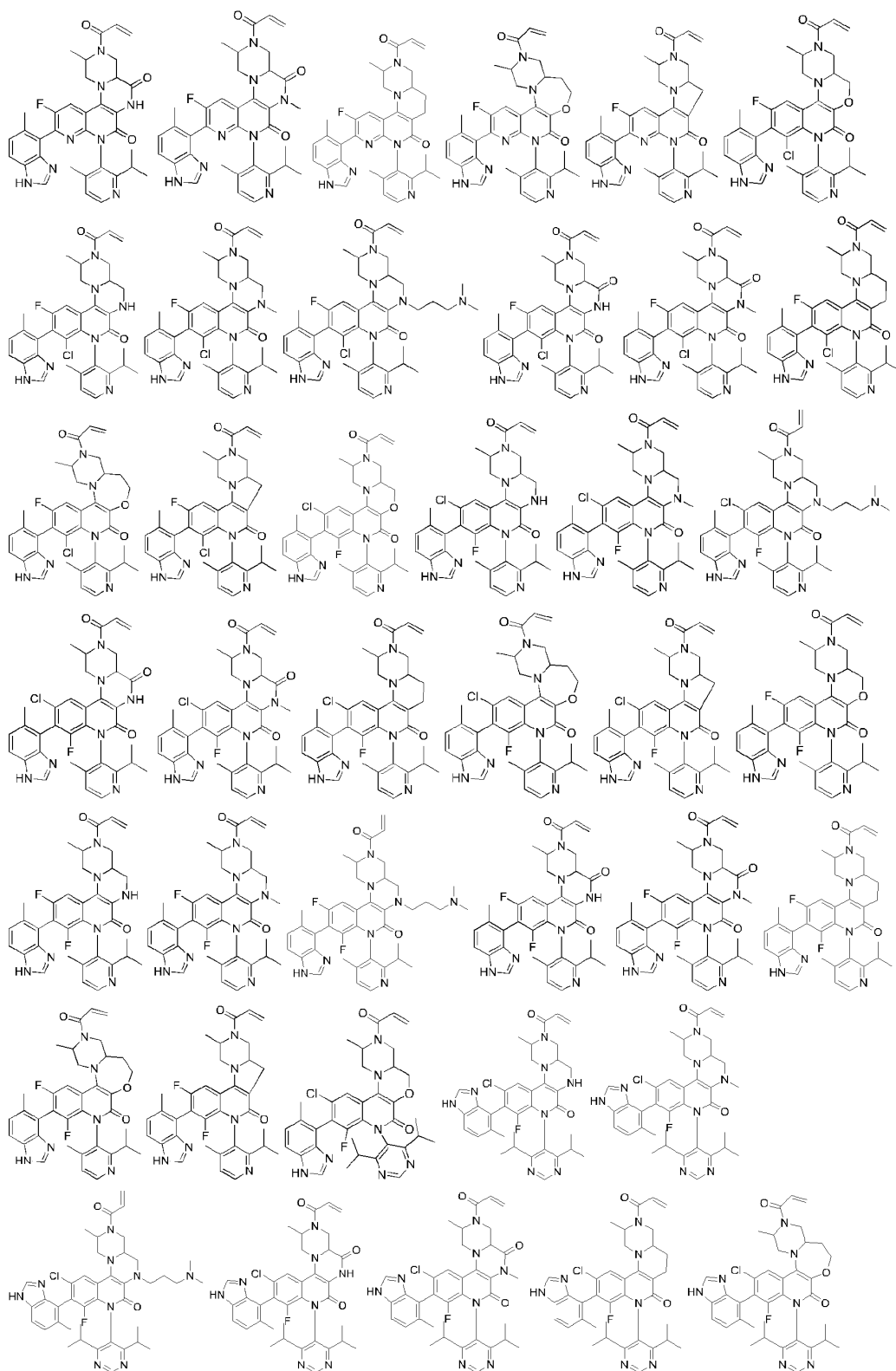


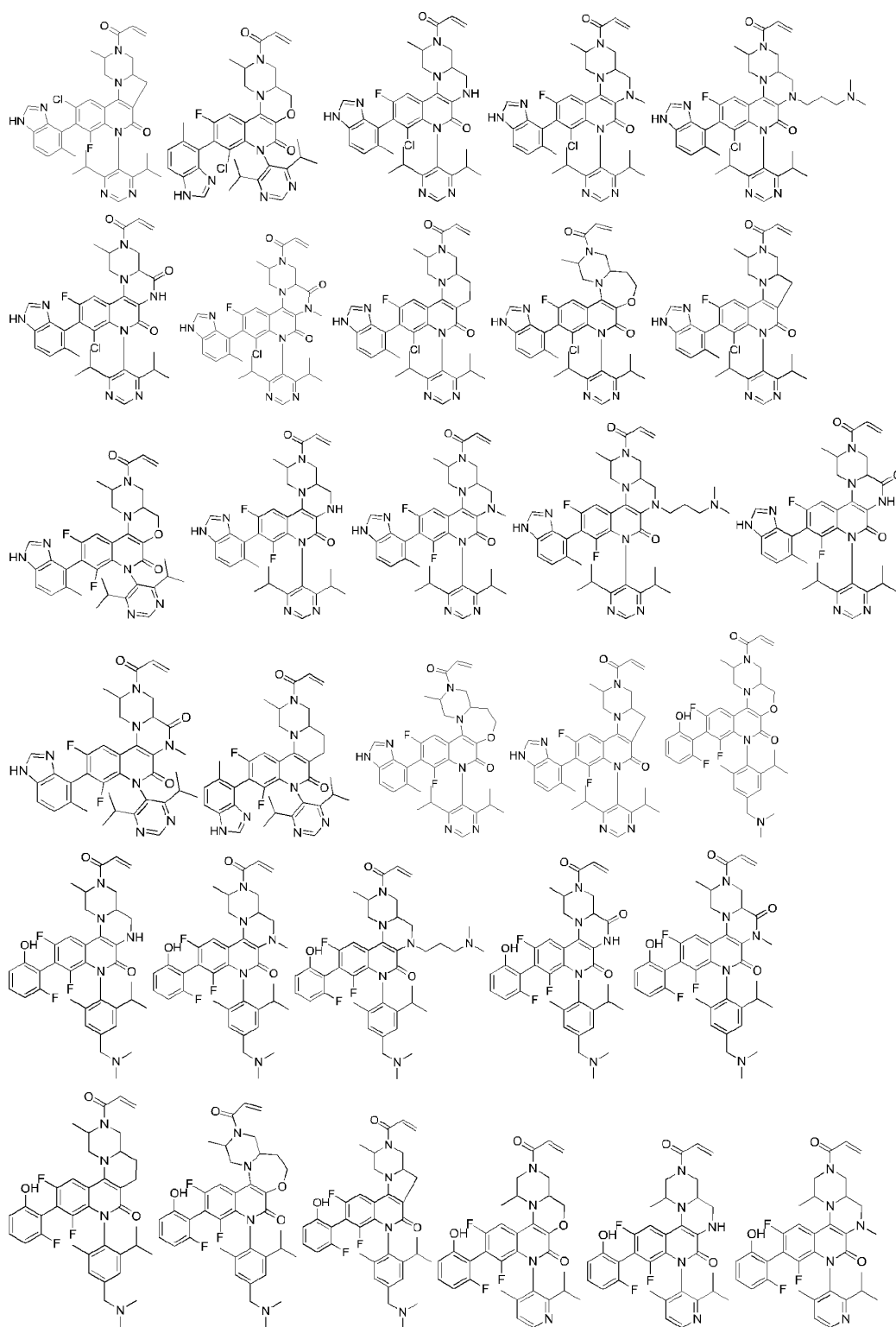




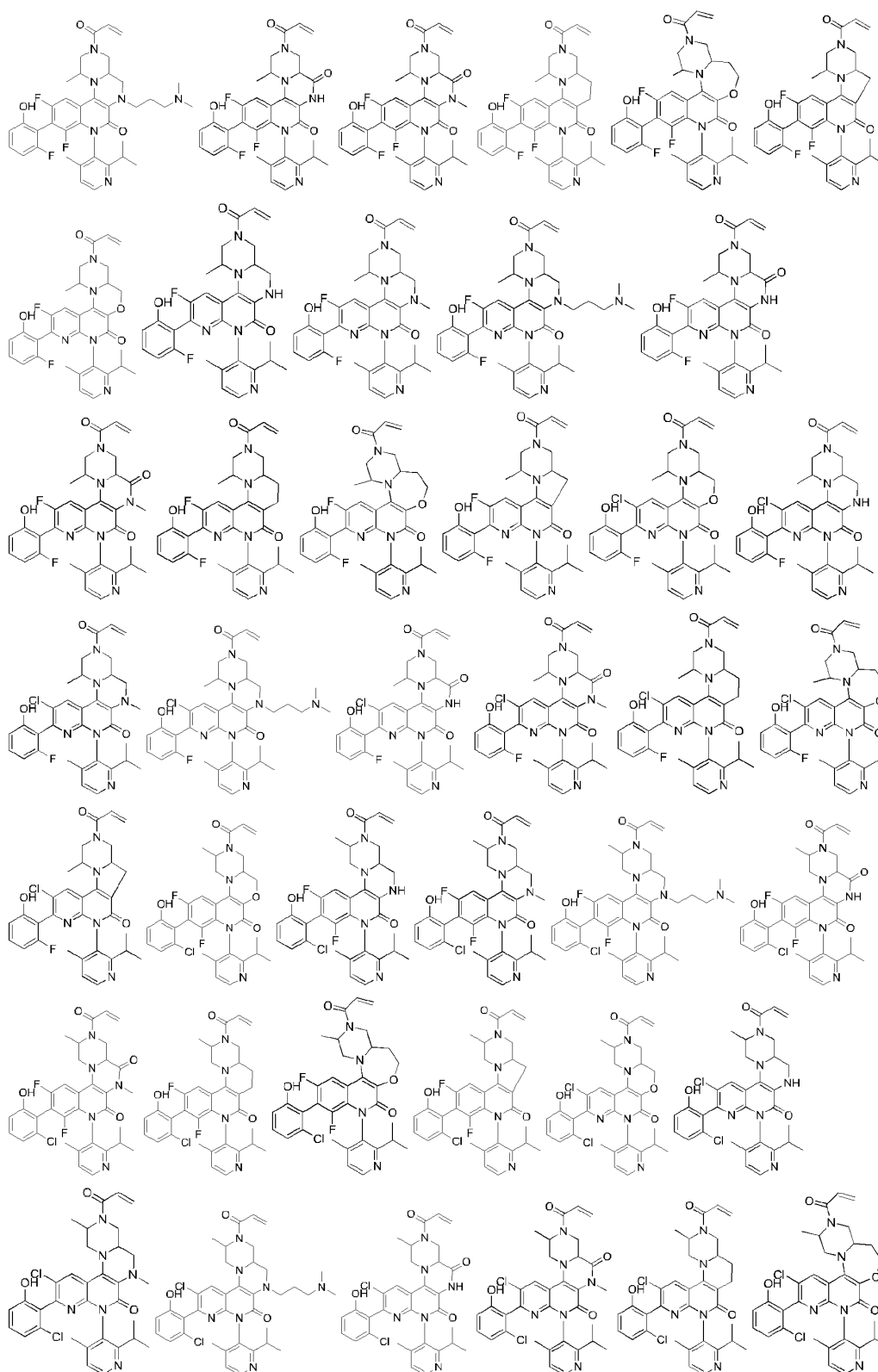


5

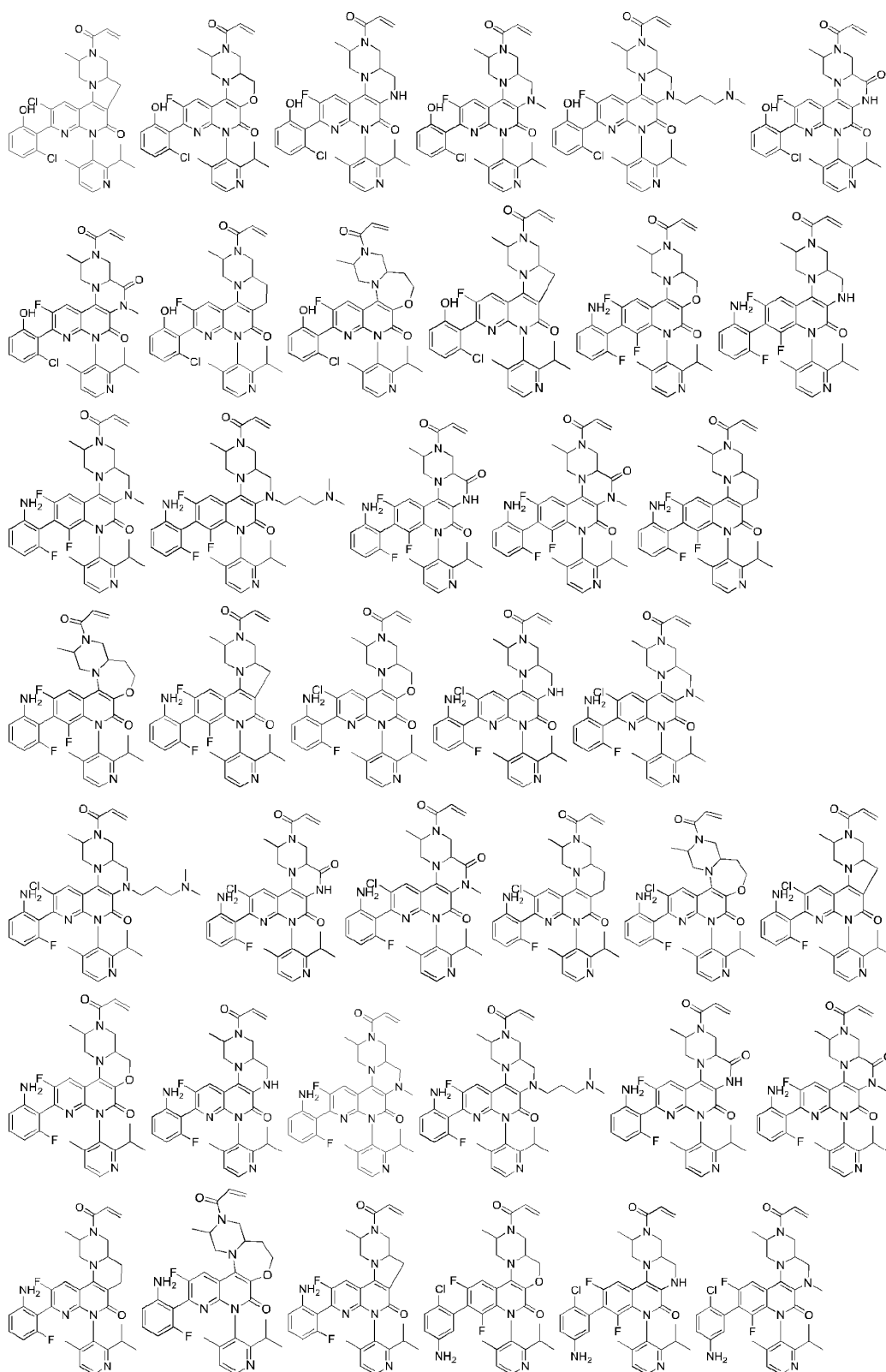


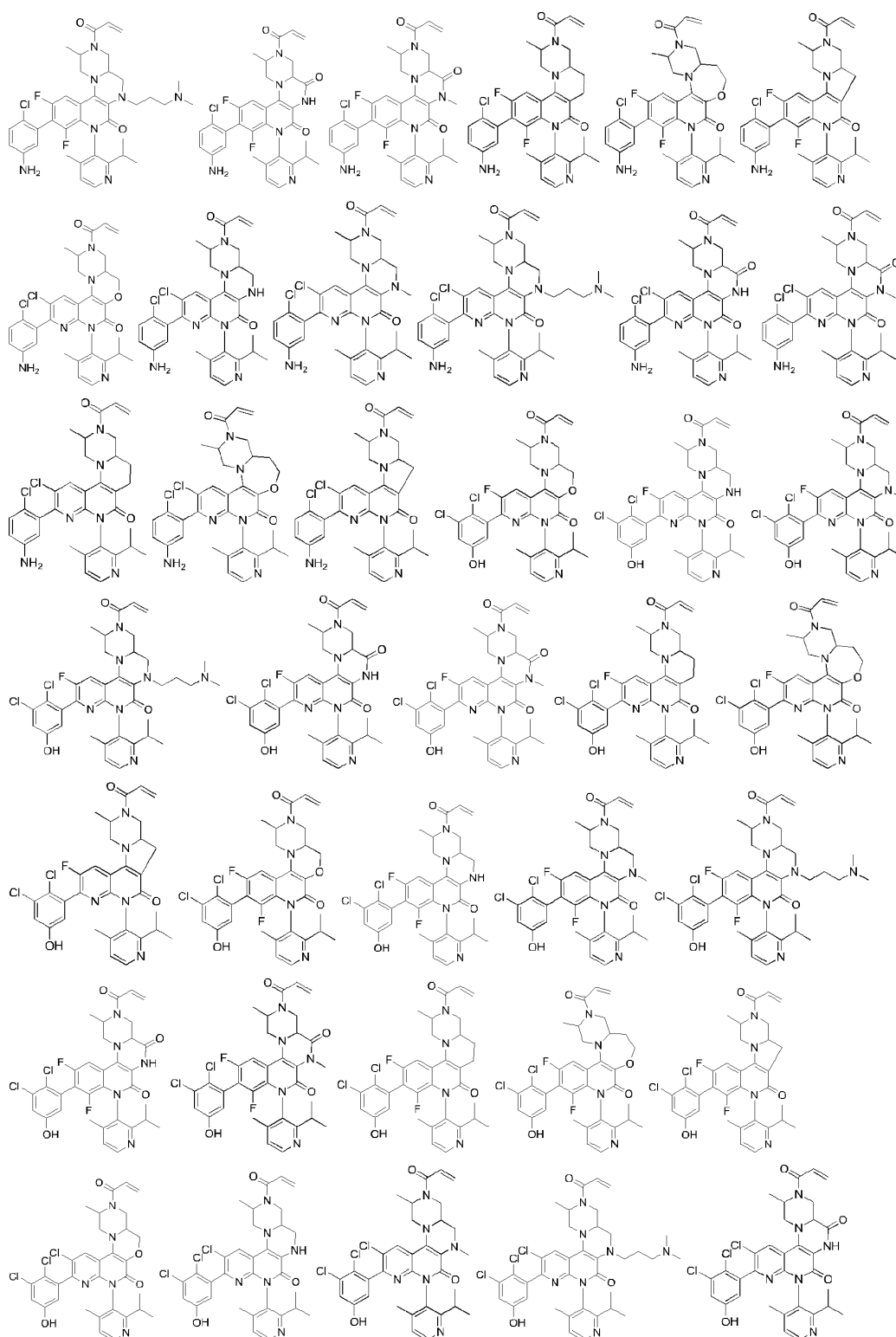


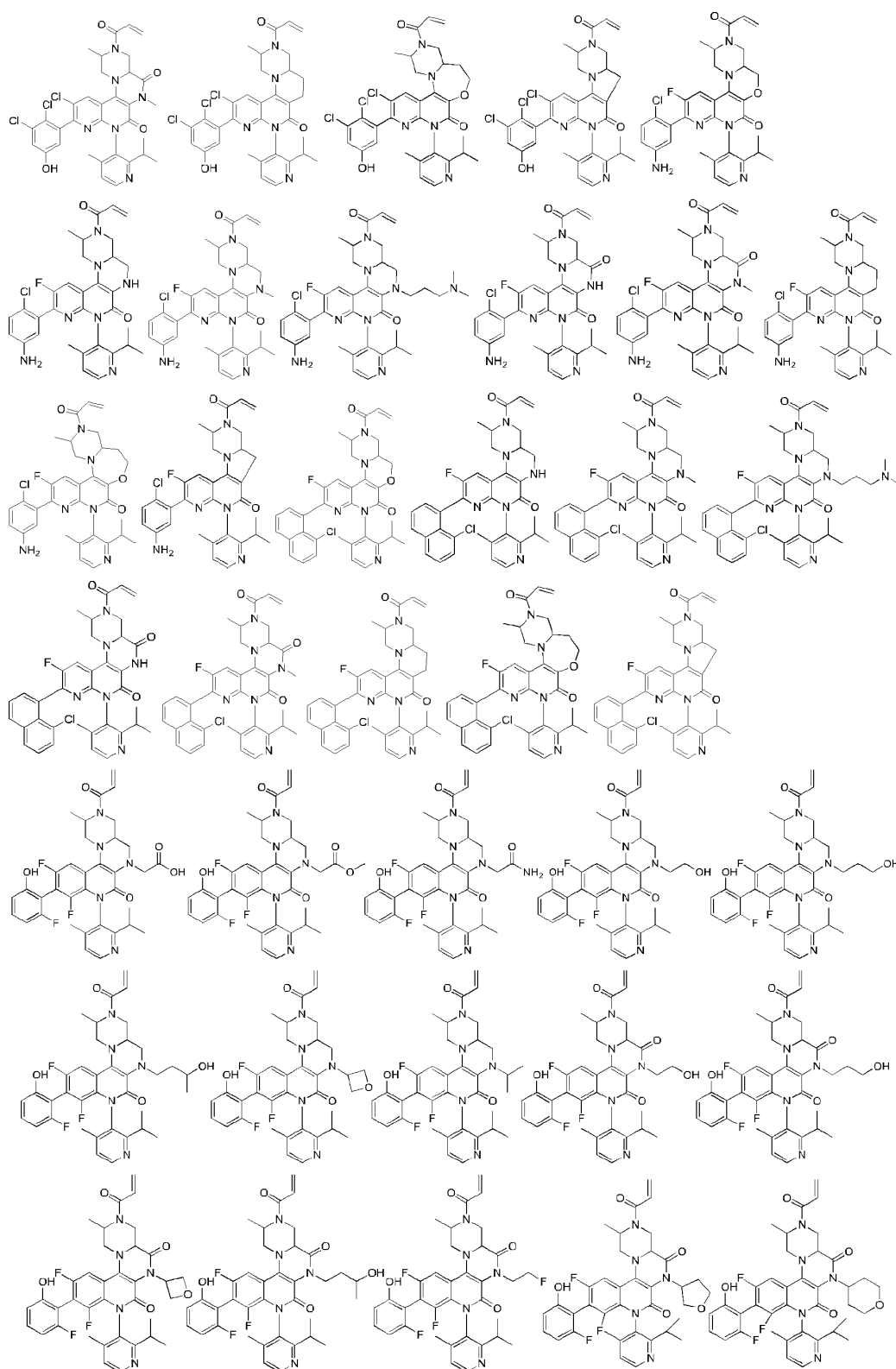
5

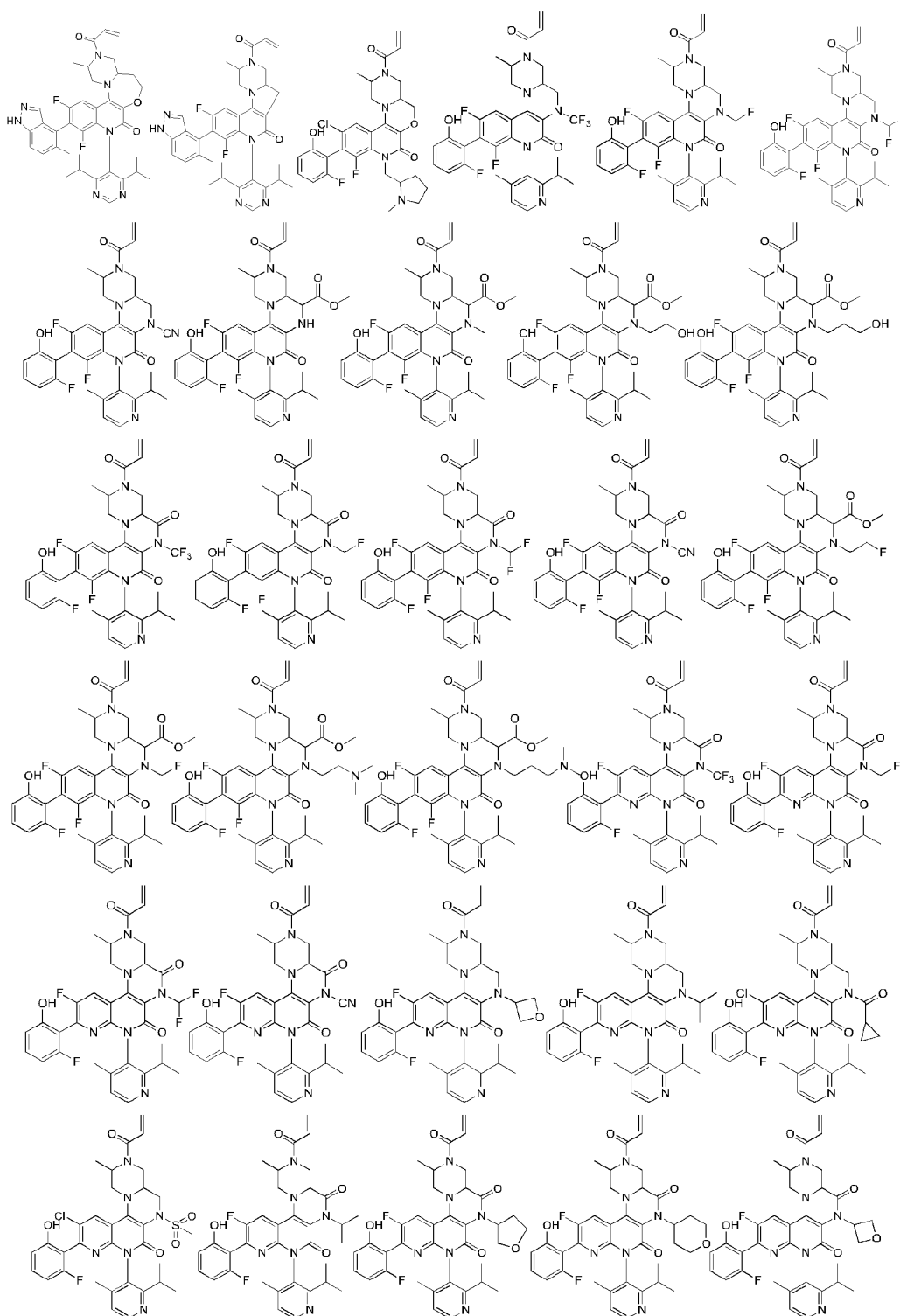


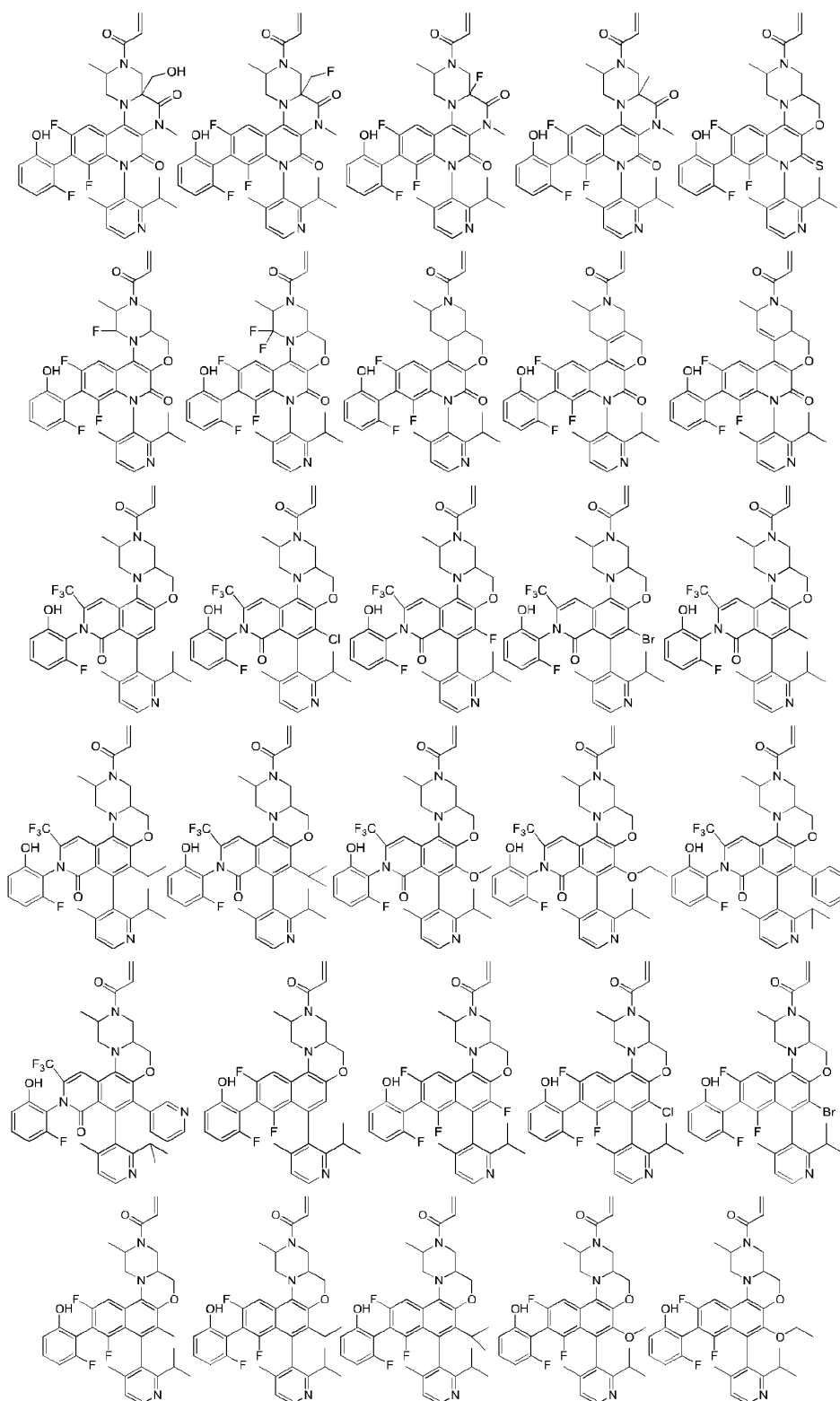
5

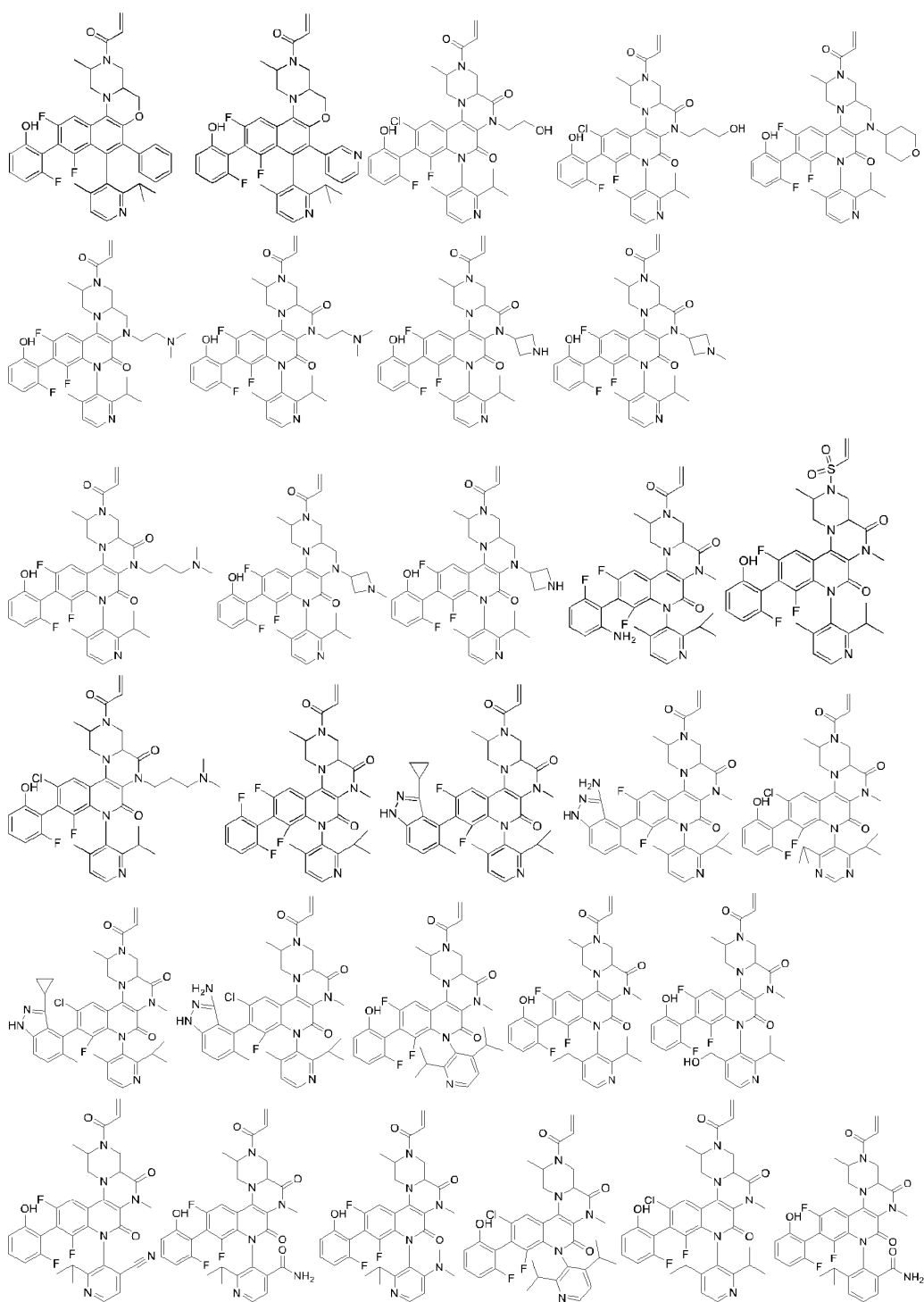


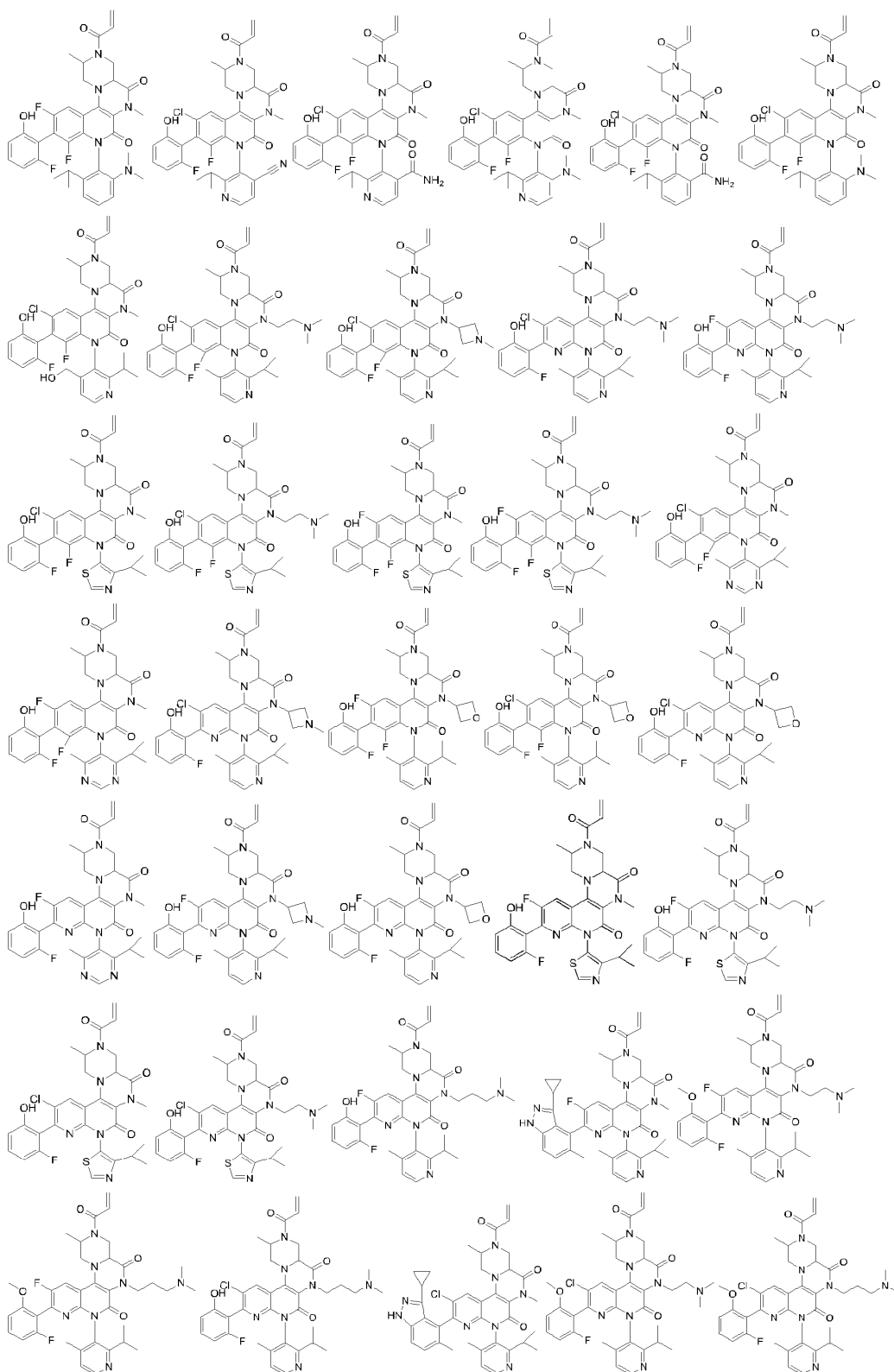


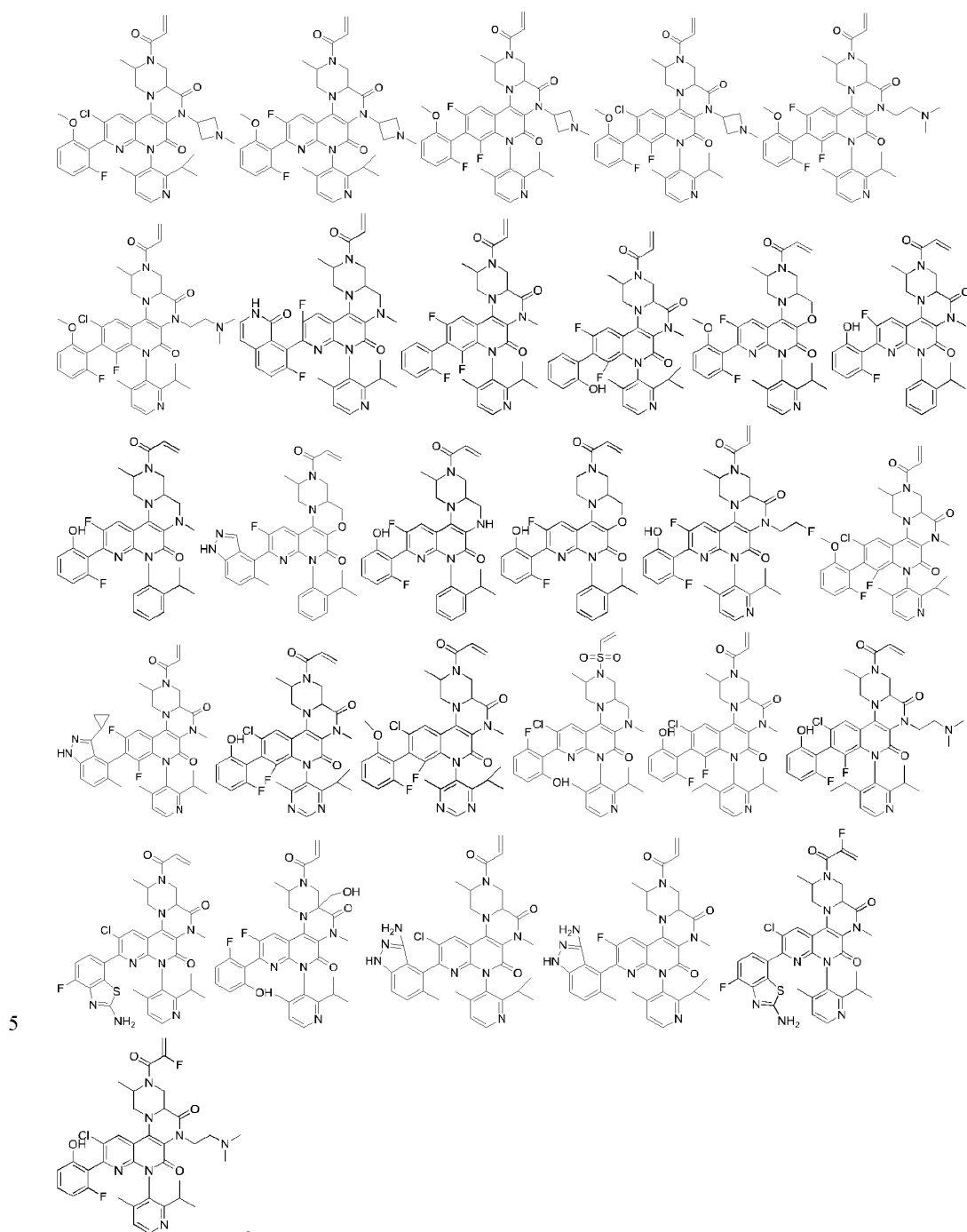












在本发明的另一方面,本发明还提出了一种药物组合物,所述的药物组合物含有如前面所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明的另一方面,本发明还提出了前面所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐或前面所述药物组合物在制备预防和/或治疗用作 KRAS-G12C 相关疾病的药物中的用途。

本发明的一些方案中,上述 KRAS-G12C 相关疾病选自非小细胞肺癌,结肠癌和胰腺癌。

定义和说明

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

这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

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

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

不在两个字母或符号之间的短横(“-”)表示取代基的连接位点。例如, C₁₋₆ 烷基羰基-指通过羰基与分子的其余部分连接的 C₁₋₆ 烷基。然而,当取代基的连接位点对本领域技术人员来说是显而易见的时候,例如,卤素取代基,“-”可以被省略。

当基团价键上带有虚线“-”时,例如在“”中,波浪线表示该基团与分子其它部分的连接点。

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

除非另有说明,术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明,术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明,术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心,并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明,用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型。

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

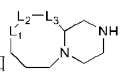
本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

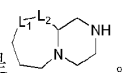
立体化学定义和惯例可遵循 S. P. Parker 编辑, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和 Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。许多有机化合物以光学活性形式存在,即,它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀 D 和 L 或者 R 和 S 用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或者 (+) 和 (-) 用于表示化合物旋转平面偏振光的符号,其中 (-) 或 l 表示该化合物是左旋的。带有 (+) 或 d 的前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,除了它们彼此互为镜像之外,这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也可以称为对映异构体,这类异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,其可以出现在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性的情况中。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”指不具有光学活性的两种对映异构体的等摩尔混合物。

外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者拆分成单个异构体使用。通过拆分可以得到立体化学上的纯的化合物或者富集一种或多种异构体的混合物。分离异构体的方法是众所周知的(参见 Allinger N. L. 和 Eliel E. L., “Topics in Stereochemistry”, 第 6 卷, Wiley Interscience, 1971), 包括物理方法,例如使用手性吸附剂的色谱法。可以由手性前体制备得到手性形式的单个异构体。或者,可以通过与手性酸(例如 10-樟脑磺酸、樟脑酸、 α -溴樟脑酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的单个对映异构体)形成非对映异构体盐而由混合物化学分离得到单个异构体,将所述的盐分级结晶,然后游离出拆分的碱中的一个或两个,任选地重复这一过程,从而得到一个或两个基本上不包含另一种异构体的异构体,即光学纯度以重量计例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 99.5% 的所需的立体异构体。或者,如本领域技术人员所熟知的,可以将外消旋物共价连接到手性化合物(辅助物)上,得到非对映异构体。

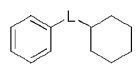
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

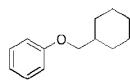
当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如  中 L₃ 代表单键时

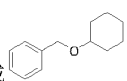
表示该结构实际上是 。

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

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

L 为 , 此时  既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯环和环己烷构成



, 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯环和环己烷构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定, 环上原子的数目通常被定义为环的元数, 例如, “5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等; 其可以是一价 (如甲基)、二价 (如亚甲基) 或者多价 (如次甲基)。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基 (包括 *n*-戊基, 异戊基和新戊基)、己基等。

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

术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合, 表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的, 稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中, 杂原子选自 B、O、N 和 S, 其中氮和硫原子任选地被氧化, 氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中, 杂原子团选自 -C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-和 -S(=O)N(H)-。在一些实施方案中, 所述杂烷基为 C₁₋₆ 杂烷基; 在另一些实施方案中, 所述杂烷基为 C₁₋₃ 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置, 包括该烷基与分子其余部分的连接位置, 但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基” (或硫代烷氧基) 属于惯用表达, 是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、和。至多两个杂原子可以是连续的, 例如 -CH₂-NH-OCH₃。

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

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

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氨基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷氨基等。C₁₋₆ 烷氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃ 等。

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

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷硫基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷硫基等。C₁₋₆ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原

子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷硫基包括 C₁₋₃、C₁₋₂ 和 C₃ 烷硫基等。C₁₋₃ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂ 等

除非另有规定,“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环和双环体系,所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定,术语“3-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 8 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环、双环和三环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-8 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-8 元杂环烷基包括 3-6 元、3-5 元、4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

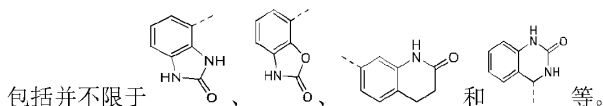
除非另有规定,术语“3-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-6 元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基(包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基(包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

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

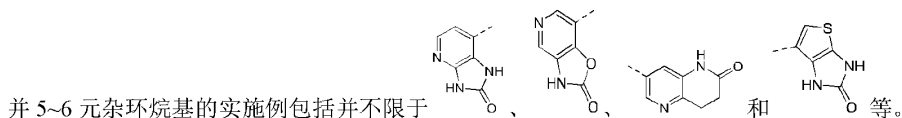
除非另有规定,本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用,术语“5-10 元杂芳基”是表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团,其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子,其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系,其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等)、咪唑基(包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基(包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基(3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基(包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基(包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基(包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基(包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基(包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基(包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吡啶基(包括 5-吡啶基等)、异喹啉基(包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹啉基(包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等)或喹啉基(包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)。

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

除非另有规定, “苯并 5~6 元杂环烷基”表示由苯基和杂环和 5~6 元杂环烷基并合形成的双并环结构, 该取代基可通过苯环或 5~6 元杂环烷基环与其它结构相连接。所述苯并 5~6 元杂环烷基的实施例



除非另有规定, “5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基”表示由 5~6 元杂芳基和杂环和 5~6 元杂环烷基并合形成的双并环结构, 该取代基可通过 5~6 元杂芳基或 5~6 元杂环烷基环与其它结构相连接。所述苯



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

本文所用的术语“治疗”指给患有疾病或者具有所述疾病的症状的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐, 用以治愈、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或者所述疾病的症状。本文所用的术语“预防”指给具有易患所述疾病的体质的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐, 用以防止个体罹患该疾病。当涉及化学反应时, 术语“处理”、“接触”和“反应”指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂, 以产生所示的和/或所需的产物。应当理解的是, 产生所示的和/或所需的产物的反应可能不一定直接来自最初加入的两种试剂的组合, 即, 在混合物中可能存在生成的一个或多个中间体, 这些中间体最终导致了所示的和/或所需的产物的形成。

本文所用的术语“有效量”指通常足以对个体产生有益效果的量。可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药方式、化合物的药代动力学、疾病的严重程度和病程、个体的病史、个体的健康状况、个体对药物的响应程度等)来确定本发明的化合物的有效量。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: CDCl₃ 代表氘代氯仿; CD₃OD 代表氘代甲醇; DMSO-d₆ 代表氘代二甲亚砜; TBS 代表叔丁基二甲基硅基。

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

附图说明

图 1 为根据本发明实施例的给药实施例化合物 29B 后 NCI-H358 细胞接种天数与体重变化的关系图。

5 图 2 为根据本发明实施例的给药实施例化合物 29B 后 NCI-H358 细胞接种天数与肿瘤体积的关系图。

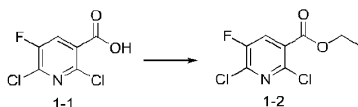
具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述, 但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

10

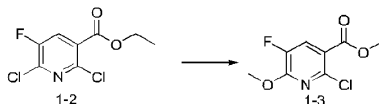
实施例 1: 化合物 1 的制备

步骤 1: 化合物 1-2 的制备



15 将原料 1-1 (2.00 g, 9.57 mmol) 溶于二氧亚砜 (10 mL) 中, 加热至 80 °C 反应 16 h。体系浓缩得粗品, 将粗品溶解于二氧六环 (10 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中滴加二氧六环 (5 mL) 及乙醇 (5 mL) 的混合溶液, 滴加完毕后, 体系在室温 (20 °C) 搅拌 1 h。体系用乙酸乙酯 (20 mL) 溶解后, 用饱和碳酸钾溶液洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色油状物化合物 1-2。

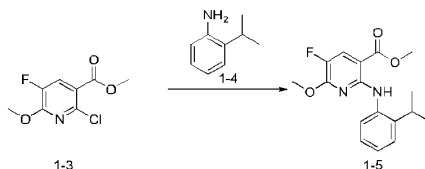
步骤 2: 化合物 1-3 的制备



20 将化合物 1-2 (1.5 g, 6.32 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中滴加甲醇钠的甲醇溶液 (1.25 g, 6.96 mmol, 30% 重量)。滴加完毕后, 将体系在 0 °C 搅拌 15 min, 然后升至室温 (20 °C) 搅拌 1 h。体系减压浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (20 mL), 用饱和氯化铵溶液洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品化合物 1-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 4.09 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

步骤 3: 化合物 1-5 的制备



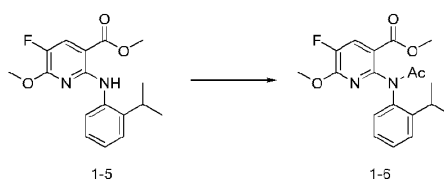
25

室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 1-3 (1.05 g, 4.79 mmol), 1-4 (0.776 g, 5.75 mmol), 醋酸钯 (107 mg, 0.479 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (275 mg, 0.479 mmol), 碳酸铯 (3.142 g, 9.58 mmol) 溶于无水二氧六环 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 3 h。将体系冷却至室温, 浓缩, 加水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得白色固体化合物 1-5。

30

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 319.2.

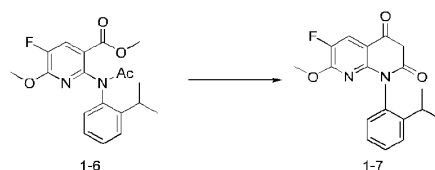
步骤 4: 化合物 1-6 的制备



将化合物 1-5 (200 mg, 0.629 mmol), 乙酰氯 (3 mL) 加入 5 mL 微波管, 微波条件下, 将体系升温至 150 °C 反应 3 h。将体系冷却至室温, 浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~50%) 得红棕色油状物化合物 1-6。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=361.2.

步骤 5: 化合物 1-7 的制备

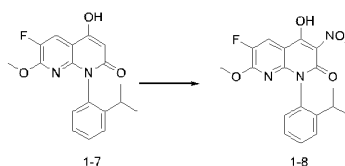


室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 1-6 (360 mg, 1 mmol), 叔丁醇钾 (336 mg, 3 mmol) 溶于甲苯 (5 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 3 h。体系冷却至室温后, 用稀盐酸 (1 N, 10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~50%) 得黄色固体化合物 1-7。

10

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=329.2.

步骤 6: 化合物 1-8 的制备

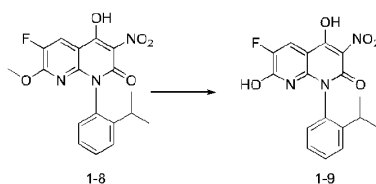


15

将化合物 1-7 (200 mg, 0.61 mmol) 溶解于醋酸 (3 mL) 中, 室温条件下, 向其中滴加浓硝酸 (0.3 mL), 滴加完毕后, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 30 min。将体系倒入冰水 (100 mL) 中, 析出黄色固体, 过滤, 将滤饼在真空下干燥至不再减轻重量为止, 得黄色固体化合物 1-8。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=374.2.

步骤 7: 化合物 1-9 的制备



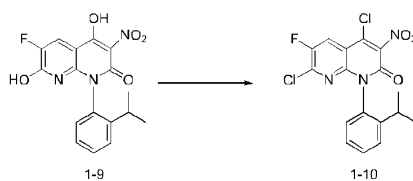
20

将化合物 1-8 (200 mg, 0.54 mmol) 溶解于醋酸 (2 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入氢溴酸 (48%, 1 mL), 将体系升温至 100 °C 搅拌 3 h。将反应液浓缩得粗品化合物 1-9, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=360.3.

25

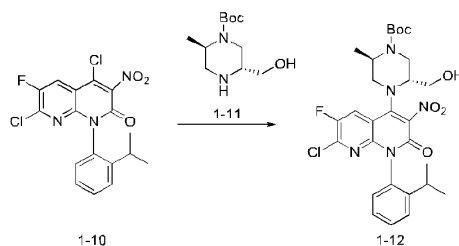
步骤 8: 化合物 1-10 的制备



- 5 将化合物 1-9 (360 mg, 1 mmol) 加入 N,N-二异丙基乙胺 (2 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入三氯氧磷 (1 mL), 反应体系变黑, 将体系升温至 90 °C 搅拌 1 h。将体系浓缩, 粗品溶解于乙酸乙酯 (10 mL) 后, 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得黄色固体化合物 1-10。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 396.0.

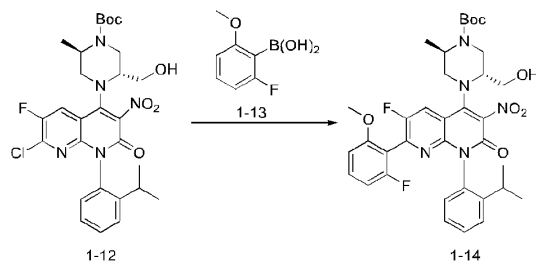
步骤 9: 化合物 1-12 的制备



- 10 将化合物 1-10 (147 mg, 0.372 mmol), 1-11 (102 mg, 0.446 mmol), 碘化亚铜 (71.0 mg, 0.372 mmol), 碳酸铯 (244 mg, 0.744 mmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 2 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得黄色固体化合物 1-12。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 590.2.

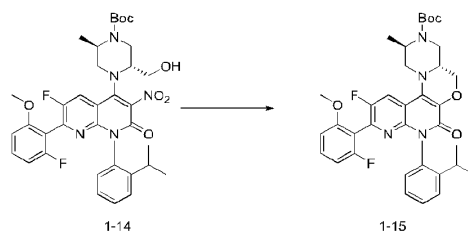
步骤 10: 化合物 1-14 的制备



- 15 将化合物 1-12 (100 mg, 0.169 mmol), 1-13 (34.6 mg, 0.203 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (12.3 mg, 0.0169 mmol), 碳酸钾 (46.6 mg, 0.338 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 1-14。
- 20

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 680.2.

步骤 11: 化合物 1-15 的制备

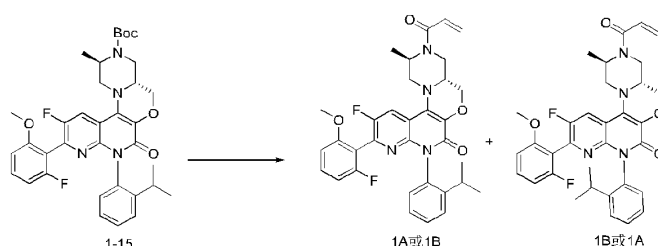


将化合物 1-14 (30 mg, 0.044 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (1 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入 LiHMDS 的四氢呋喃溶液 (24%, 0.1 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 160 °C 搅拌 4 h。将体系冷却到室温, 体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (3 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥,

5 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 1-15。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 633.4.

步骤 12: 化合物 1A 及 1B 的制备



将化合物 1-15 (8 mg, 0.0126 mmol)溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入三氟乙酸 (1 mL), 室温 (20 °C) 条件下搅拌 1 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于二氯甲烷 (1 mL), 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加入三乙胺 (2.52 mg, 0.0252 mmol) 和丙烯酰氯 (2.27 mg, 0.0252 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Ultimate XB-C18 10*250mm, 5μm, 水相 0.15TFA, 有机相乙腈, 梯度 52%-70%, 时间 12min) 得到化合物 1A 及化合物 1B。

化合物 1A:

¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*4) 7.83 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.38-7.07 (m, 3H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.80-6.54 (m, 3H), 6.20(d, 1H, *J* = 8 Hz), 5.75-5.67 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.21-4.08(m, 1H), 4.02-3.82 (m, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.58 (d, 3H), 2.44-2.32 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 3H), 0.92-0.85 (m, 3H), 0.84-0.76 (m, 3H).

20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 587.42。

分离条件: 色谱柱: Waters Xselect CSH C18 3.5μm, 100*4.6mm; 柱温: 60 °C; 流动相: 水(0.01% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.01% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 5%-95% 7min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。保留时间 6.175min

化合物 1B:

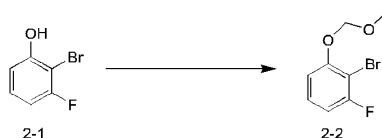
25 ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*4) 7.83 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.0-6.89 (m, 1H), 6.80-6.57 (m, 3H), 6.20-6.11 (m, 1H), 5.73 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.38-4.21 (m, 4H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.58 (d, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.06-0.99 (m, 3H), 0.92-0.83 (m, 3H), 0.82-0.79 (m, 3H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 587.4.

30 分离条件: 色谱柱: Waters Xselect CSH C18 3.5μm, 100*4.6mm; 柱温: 60 °C; 流动相: 水(0.01% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.01% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 5%-95% 7min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。保留时间 6.327min。

实施例 2: 化合物 2 的制备

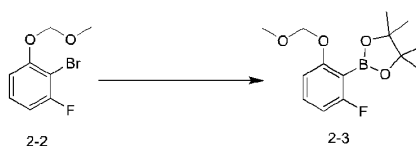
步骤 1: 化合物 2-2 的制备



将化合物 2-1 (2.87 g, 15 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺 (10 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中分批加入氢化钠 (60%, 660 mg, 16.5 mol), 加毕, 将体系升温至室温搅拌 10 min, 向体系滴加氯甲基甲基醚 (2.4 g, 30 mmol), 滴加完毕, 将体系室温搅拌 10 min。将体系倒入冰水 (50 mL) 中淬灭, 用甲基叔丁基醚 (3 x 50 mL) 萃取体系, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗一次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得浅黄色粘稠物化合物 2-2。

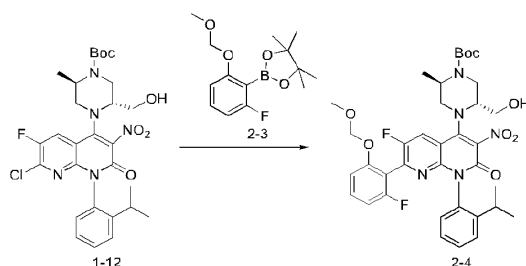
¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d₁) 7.24-7.18 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.26(s, 2H), 3.52 (s, 3H).

步骤 2: 化合物 2-3 的制备



将化合物 2-2 (650 mg, 2.77 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, -78 °C 条件下, 向体系滴加正丁基锂 (2.5 N, 1.22 mL, 3.05 mmol), 将体系在 -78 °C 搅拌 30 min, 再向体系滴加频哪醇硼酸异丙酯 (567 mg, 3.05 mmol), 将体系在 -78 °C 搅拌 30 min。将体系升至室温, 用水淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压层析柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得无色油状物 2-3。

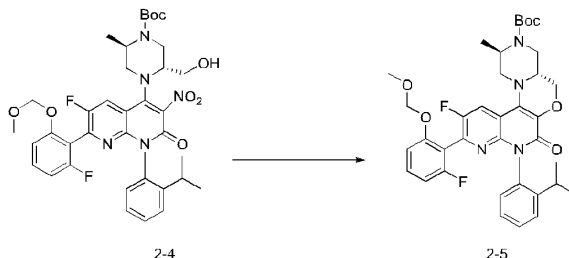
步骤 3: 化合物 2-4 的制备



将化合物 1-12 (50 mg, 0.0848 mmol), 化合物 2-3 (28.7 mg, 0.10 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (6.2 mg, 0.00848 mmol), 碳酸钾 (23.4 mg, 0.169 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和水 (0.2 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌反应 2 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得黄色固体化合物 2-4。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 710.2.

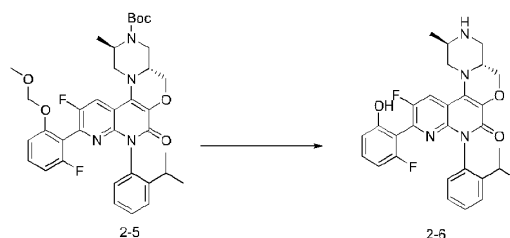
步骤 4: 化合物 2-5 的制备



将化合物 2-4 (30 mg, 0.0423 mmol) 溶于 *N,N* 二甲基乙酰胺 (1 mL) 中, 氮气氛围下, 向其中滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (24%, 0.1 mL)。将体系升温至 160 °C 反应 4 h。将体系冷却至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得淡黄色固体化合物 2-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 663.2。

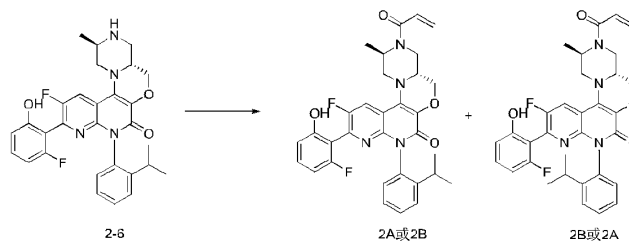
5 步骤 5: 化合物 2-6 的制备



将化合物 2-5 (6 mg, 0.009 mmol), 盐酸 (6N, 0.5 mL) 加入甲醇 (0.45 mL) 及四氢呋喃 (0.05 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品 2-6, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 519.2。

步骤 6: 产物 2A 和产物 2B 的制备



将化合物 2-6 (5 mg, 0.0096 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.0 mL) 中, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加三乙胺 (1.95 mg, 0.0193 mmol) 和丙烯酰氯 (1.73 mg, 0.0193 mmol), 体系在 0 °C 反应 1 h。体系浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Ultimate XB-C18 10*250mm, 5 μm, 水相 10 mmol/L 乙酸铵, 有机相乙腈, 梯度 38%-65%, 时间 15 min) 得化合物 2A 和 2B。

化合物 2A:

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 573.4。

分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 μm, 100*4.6 mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。保留时间 5.743 min。

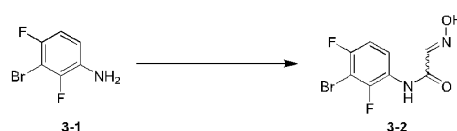
化合物 2B:

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 573.4。

分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 μm, 100*4.6 mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。保留时间 5.879 min。

25 实施例 3: 化合物 3 的制备

步骤 1: 化合物 3-2 的制备

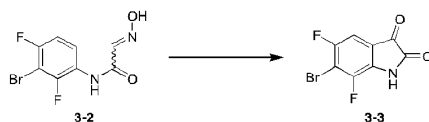


将原料水合氯醛 (19.08 g, 115.38 mmol, 15.03 mL) 及硫酸钠 (122.92 g, 865.37 mmol) 溶于水 (360 mL), 将体系加热至 35 °C, 向其中依次加入原料 3-1 (20 g, 96.15 mmol) 的水溶液 (120 mL), 盐酸 (12 M, 10.82 mL) 及羟胺盐酸盐 (21.38 g, 307.69 mmol)。加毕, 将体系加热至 90 °C 反应 16 h。体系出现灰

色沉淀，将体系冷却至室温，过滤得滤饼，将滤饼水洗后真空干燥得化合物 3-2，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

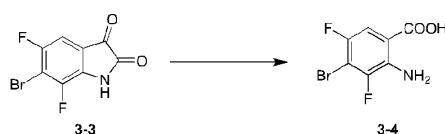
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H).

5 步骤 2: 化合物 3-3 的制备



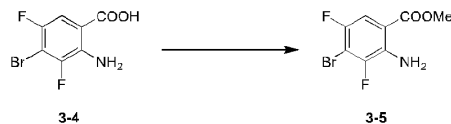
60 °C 条件下，将化合物 3-2 (35 g, 125.43 mmol) 加入浓硫酸 (368.00 g, 3.75 mol, 200 mL)。加毕，将体系升温至 90 °C 搅拌 3 h。将体系冷却至室温，倒入冰水中，析出黑色沉淀，过滤得滤饼，滤饼干燥得粗品 A。将滤液用乙酸乙酯萃取 (500 mL x 2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤 (500 mL)，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品 B。合并粗品 A 及 B 得化合物 3-3，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 3: 化合物 3-4 的制备



将化合物 3-3 (29 g, 110.68 mmol) 溶于氢氧化钠水溶液 (2 M, 290.00 mL)，0 °C 条件下，向其中滴加过氧化氢 (70.80 g, 624.44 mmol, 60 mL, 纯度 30%)。滴加完毕后，将体系在 0 °C 搅拌 0.5 h，然后升至室温 (20 °C) 搅拌 16 h。将体系倒入冰水 (300 mL)，用浓盐酸调节 pH 至 6，体系析出沉淀，过滤得滤饼，滤饼干燥得化合物 3-4，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

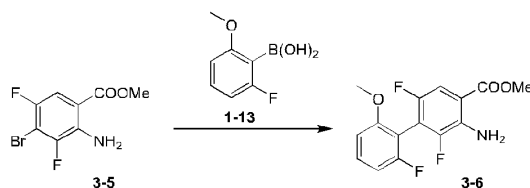
步骤 4: 化合物 3-5 的制备



将化合物 3-4 (28 g, 111.11 mmol) 溶于甲醇 (300 mL)，向其中加浓硫酸 (18.40 g, 187.60 mmol, 10 mL)，氮气氛围下，将体系升温至 75 °C 反应 16 h。将体系浓缩，所得粗品用乙酸乙酯 (200 mL) 与水 (300 mL) 分液萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品，粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得化合物 3-5。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.73 (br s, 2H), 3.90 (br d, J = 2.0 Hz, 3H)

25 步骤 5: 化合物 3-6 的制备

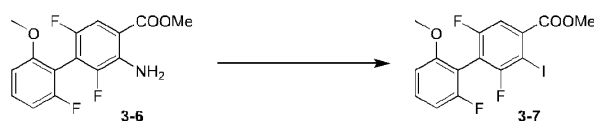


将化合物 3-5 (2.3 g, 8.65 mmol)，化合物 1-13 (2.20 g, 12.97 mmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (723 mg, 864.53 μmol)，2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (403 mg, 864.53 μmol) 及碳酸钾 (3.58 g, 25.94 mmol) 溶于二氧六环 (25 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下，将体系升温至 100 °C 搅拌反应 16 h。体系浓缩后用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解，过滤，滤液浓缩得粗品，粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得化合物 3-6。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, J = 2.0, 9.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 5.67 (br

s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

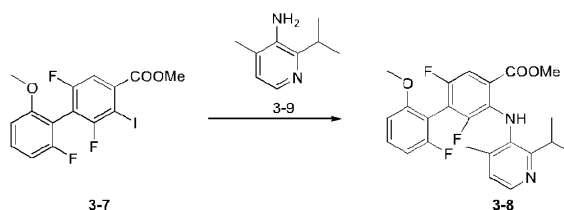
步骤 6: 化合物 3-7 的制备



将化合物 3-6 (2 g, 6.43 mmol), 碘化亚铜 (1.24 g, 6.51 mmol), 碘化钾 (2.16 g, 13.01 mmol) 溶于乙腈 (30 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入亚硝酸叔丁酯 (1.39 g, 13.45 mmol, 1.60 mL)。氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。体系过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 3-7。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 - 3.77 (s, 3H).

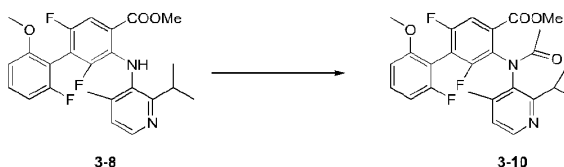
步骤 7: 化合物 3-8 的制备



室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 3-7 (1.6 g, 3.79 mmol), 化合物 3-9 (640 mg, 4.26 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (350 mg, 382.21 μmol), 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (221 mg, 381.94 μmol), 碳酸铯 (3.7 g, 11.37 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 110 °C 搅拌 16 h。将体系冷却至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得化合物 3-8。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.9, 9.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.94 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.79 - 6.60 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 3.55 - 3.37 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.33 - 1.14 (m, 6H). MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 445.0.

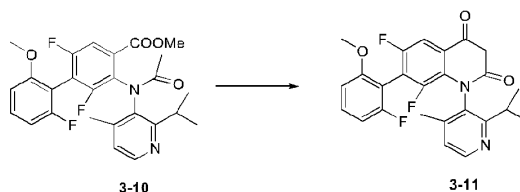
步骤 8: 化合物 3-10 的制备



室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 3-8 (1.26 g, 2.83 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL), 分批加入氢氧化钠 (454 mg, 11.35 mmol, 纯度 60%), 加毕, 向其中滴加乙酰氯 (888.59 mg, 11.32 mmol, 807.81 μL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 反应 8 h。向体系加入饱和的氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭反应, 再加入 30 mL 的水, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 3-10。

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 487.2。

步骤 9: 化合物 3-11 的制备

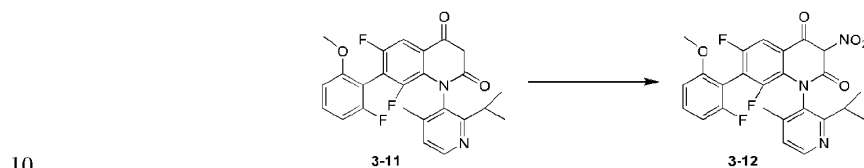


室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 3-10 (800 mg, 1.64 mmol) 溶于甲苯 (15 mL), 向其中加入叔丁醇钾 (1 M, 5.33 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系室温 (20 °C) 反应 0.5 h。向体系加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用 1 N 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 3-11, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 6.79 - 6.65 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.72 (s, 1.5H), 3.66 (s, 1.5H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 1.31 - 1.07 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 455.1$.

步骤 10: 化合物 3-12 的制备

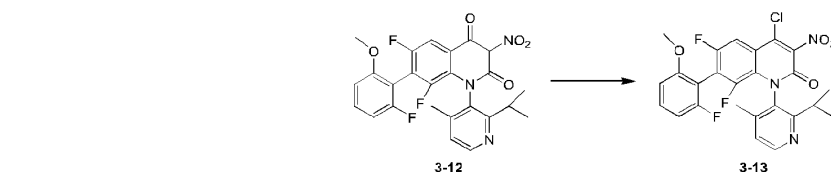


将化合物 3-11 (1 g, 2.20 mmol) 溶于冰醋酸 (20 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向体系滴加硝酸 (2.55 g, 40.40 mmol, 1.82 mL)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系降至室温后, 浓缩除去大部分冰醋酸, 剩余物倒入冰水 (50 mL) 中, 析出沉淀, 过滤, 滤饼水洗后干燥, 得化合物 3-12, 不经进一步纯化直接用于下一步。

- 15 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.97 - 7.74 (m, 2H), 7.48 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06 - 6.83 (m, 2H), 3.74 (s, 1.5H), 3.67 (s, 1.5H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.30 - 1.09 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 500.5$.

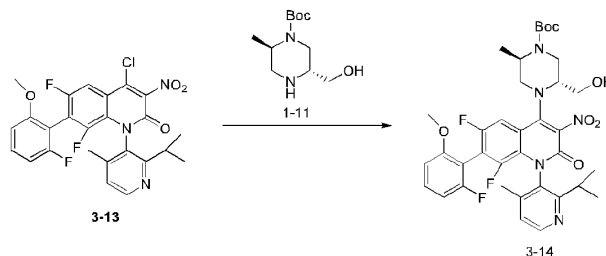
步骤 11: 化合物 3-13 的制备



将化合物 3-12 (900 mg, 1.80 mmol) 及 N,N -二异丙基乙胺 (1.40 g, 10.81 mmol, 1.88 mL) 溶于乙腈 (10 mL), 室温条件下, 向其中加入三氯氧磷 (828.92 mg, 5.41 mmol, 502.38 μL)。加毕, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 3-13。

- 25 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.85 - 6.67 (m, 2H), 3.76 (s, 1.5H), 3.70 (s, 1.5H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.13 (s, 1.5H), 2.11 (s, 1.5H), 1.28 - 1.15 (m, 6H).

步骤 12: 化合物 3-14 的制备

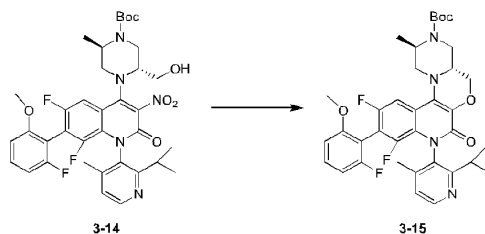


将化合物 3-13 (700 mg, 1.35 mmol), 1-11 (467 mg, 2.03 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (873.44 mg, 6.76 mmol, 1.18 mL) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~60%) 得化合物 3-14。

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.57 - 8.36 (m, 1H), 7.77 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 6H), 3.16 - 3.29 (m, 1H), 2.96 - 2.72 (m, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 3H), 1.60 - 1.36 (m, 12H), 1.30 - 1.02 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =712.3.

5 步骤 13: 化合物 3-15 的制备

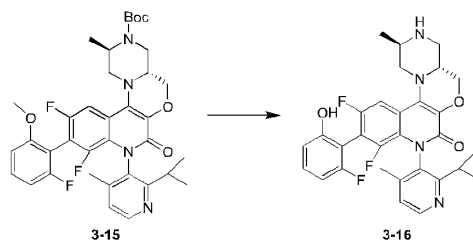


将化合物 3-14 (700 mg, 983.52 μmol) 及 4 Å 分子筛 (1 g) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅胺基锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 2.10 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 130 °C 搅拌 24 h。将体系冷却到室温, 向其中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~60%) 得化合物 3-15。

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.24 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.79 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 3H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 3H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.64 (br d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.23 - 1.04 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =665.3.

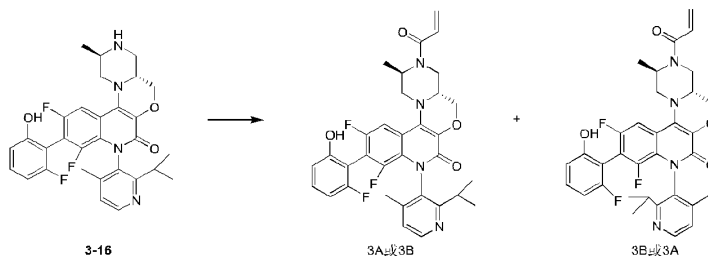
步骤 14: 化合物 3-16 的制备



将化合物 3-15 (180 mg, 270.79 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (3 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (339.20 mg, 1.35 mmol, 130.46 μL)。加毕, 氮气氛围下, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 2 h。向体系加入甲醇 (10 mL) 并搅拌 10 min。体系浓缩后冻干得化合物 3-16 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =551.3.

步骤 15: 化合物 3A, 3B, 3C, 3D 的制备



将化合物 3-16 (180 mg, 285.04 μmol , 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (2.62 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (43.59 mg, 345.68 μmol)。加毕, 体系于室温 (20 °C)

搅拌 2h。向体系中加入甲醇 (3 mL) 及氢氧化锂 (21.80 mg, 910.16 μmol) 的水溶液, 继续室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。体系用 1 N 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 41%-51% 9.5 min), 得化合物 3A 及

化合物 3A

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 2.0, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.72 - 4.34 (m, 3H), 4.32 - 4.09 (m, 1H), 3.82 - 3.41 (m, 3H), 3.13 (br s, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 3H), 1.17 - 1.04 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 605.3$.

HPLC 98.77% 纯度; 保留时间 3.72 min。

分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3.0*50mm, 3 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min。

化合物 3B

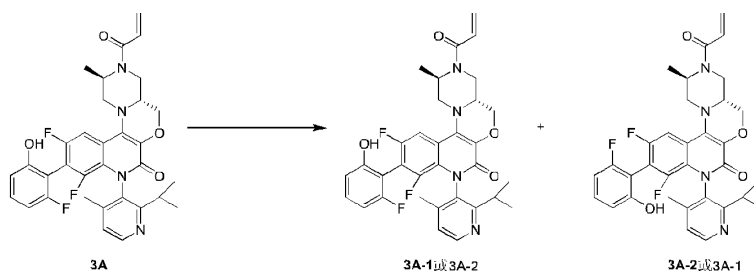
^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 2H), 6.83 (dd, $J = 10.7, 16.6$ Hz, 1H), 6.70 - 6.53 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 2.0, 16.8$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.74 - 4.33 (m, 3H), 4.31 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.36 (m, 3H), 3.15 (br s, 1H), 2.87 - 2.56 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.88 - 1.59 (m, 3H), 1.23 - 0.97 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 605.3$.

HPLC 98.77% 纯度; 保留时间 3.59 min。

分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3.0*50mm, 3 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min。

步骤 16: 化合物 3A 异构体的拆分



非对映异构体化合物 3A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: [0.1%氨水溶液-乙醇]; 乙醇%: 30%-30%; 流速: 60 mL/min)。浓缩后, 得化合物 3A-1 及化合物 3A-2。

化合物 3A-1

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.10 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 10.7, 16.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.05 (m, 1H), 3.81 - 3.37 (m, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.86 - 1.52 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 605.3$.

HPLC 97.74% 纯度; 保留时间 3.606 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge C18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.02% 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 100% ee. 保留时间 3.864 min。

化合物 3A-2

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 10.6, 16.8$ Hz, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.53 - 4.09 (m, 2H), 3.81 - 3.40 (m, 3H), 3.14 (br s, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 6H).

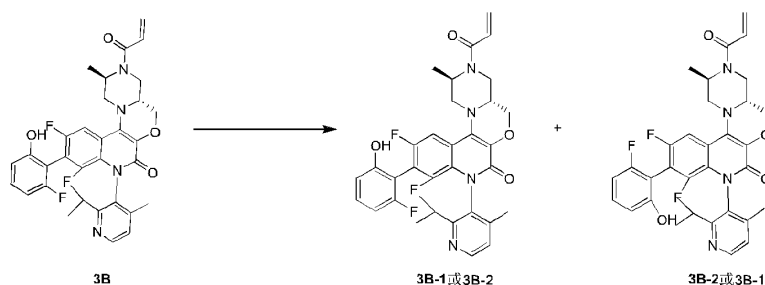
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =605.3.

HPLC 95.13% 纯度; 保留时间 3.674 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge C18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.02% 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

10 SFC 98.88% ee. 保留时间 4.332 min。

步骤 17: 化合物 3B 异构体的拆分



非对映异构体化合物 3B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: [0.1%氨水溶液-乙醇]; 乙醇%: 30%-30%; 流速: 60 mL/min)。浓缩后, 得

15 化合物 3B-1 及化合物 3B-2。

化合物 3B-1

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 10.7, 16.6$ Hz, 1H), 6.75 - 6.51 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.31 - 4.09 (m, 1H), 3.74 (br d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 3H), 1.13 (dd, $J = 6.7, 13.1$ Hz, 6H).

20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =605.3.

HPLC 95.70% 纯度; 保留时间 3.669 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge C18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.02% 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

25 SFC 100% ee. 保留时间 3.978 min。

化合物 3B-2

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 10.8, 16.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.27 (br dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.65 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 2H), 4.27 - 4.07 (m, 1H), 3.83 - 3.43 (m, 3H), 3.15 (br s, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.86 - 1.59 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

30 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =605.3.

HPLC 98.65% 纯度; 保留时间 3.581 min。

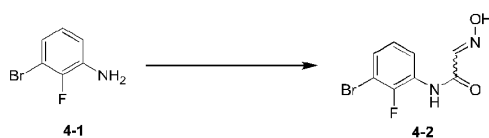
分离条件: 色谱柱: Xbridge C18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水(0.02% 氨水溶液)-乙腈;

35 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 100% ee. 保留时间 4.607 min。

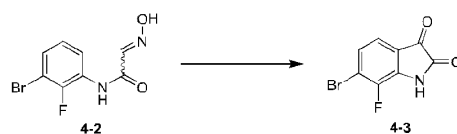
实施例 4: 化合物 4 的制备

步骤 1: 化合物 4-2 的制备



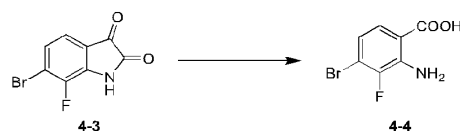
将原料水合氯醛 (22 g, 133.01 mmol, 17.32 mL) 及硫酸钠 (168.20 g, 1.18 mol, 120.14 mL) 溶于水 (360 mL), 将体系加热至 35 °C, 向其中依次加入原料 4-1 (25 g, 131.57 mmol) 的水溶液 (120 mL), 盐酸 (12 M, 14.80 mL) 及羟胺盐酸盐 (29.26 g, 421.02 mmol)。加毕, 将体系加热至 90 °C 反应 16 h。体系出现黄色沉淀, 将体系冷却至室温, 过滤得滤饼, 将滤饼水洗后用乙酸乙酯 (300 mL) 溶解, 过滤, 滤液浓缩得化合物 4-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z (M+H)⁺=262.9.

步骤 2: 化合物 4-3 的制备



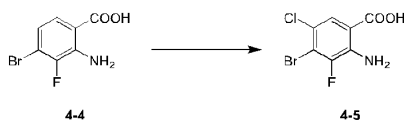
60 °C 条件下, 将化合物 4-2 (30.8 g, 117.99 mmol) 加入浓硫酸 (460.00 g, 4.60 mol, 250 mL, 纯度 98%)。加毕, 将体系升温至 90 °C 搅拌 3 h。将体系冷却至室温, 倒入冰水中, 析出黄色沉淀, 过滤得滤饼, 滤饼干燥得黄色固体 4-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 3: 化合物 4-4 的制备



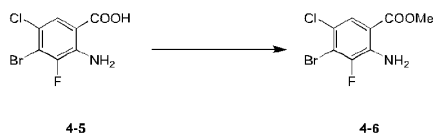
将化合物 4-3 (22 g, 90.16 mmol) 溶于氢氧化钠水溶液 (2 M, 225.39 mL), 0 °C 条件下, 向其中滴加过氧化氢 (51.11 g, 450.79 mmol, 43.31 mL, 纯度 30%)。滴加完毕后, 将体系在 0 °C 搅拌 0.5 h, 然后升至室温 (20 °C) 搅拌 16 h。将体系倒入冰水 (400 mL), 用浓盐酸调节 pH 至 6, 体系析出沉淀, 过滤得滤饼, 滤饼干燥得化合物 4-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 4: 化合物 4-5 的制备



将化合物 4-4 (20.5 g, 87.60 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加 *N*-氯代丁二酰亚胺 (11.70 g, 87.60 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 70 °C 搅拌 16 h。将体系冷却至室温后倒入冰水, 体系析出沉淀, 过滤得滤饼, 滤饼水洗后干燥得化合物 4-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

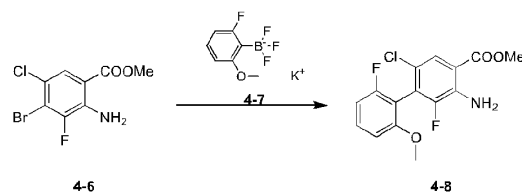
步骤 5: 化合物 4-6 的制备



将化合物 4-5 (15 g, 55.87 mmol) 溶于甲醇 (100 mL), 向其中滴加二氯亚砷 (67.50 g, 567.37 mmol, 41.16 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 75 °C 搅拌 16 h。将体系浓缩, 所得粗品用乙酸乙酯 (200 mL) 溶解, 有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (80 mL) 及饱和食盐水 (80 mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 4-6。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=283.8.

步骤 6: 化合物 4-8 的制备

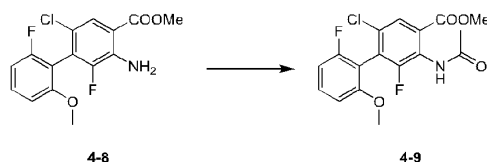


将化合物 4-6 (6 g, 21.24 mmol), 化合物 4-7 (10 g, 43.10 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (840 mg, 1.46 mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (2.03 g, 4.25 mmol), 及碳酸钾 (7.34 g, 53.10 mmol) 溶于二氧六环 (100 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 16 h。体系浓缩后用乙酸乙酯 (50 mL x 2) 及水 (80 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 4-8。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.96 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=328.0.

步骤 7: 化合物 4-9 的制备

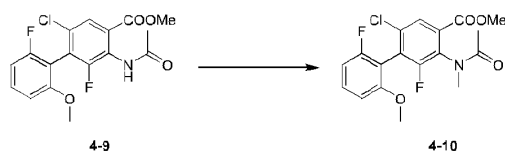


将化合物 4-8 (4.8 g, 14.65 mmol) 溶于冰醋酸 (50 mL), 0 °C 条件下, 向其中滴加乙酸酐 (4.49 g, 43.94 mmol, 4.12 mL), 将体系升温至室温 (20 °C) 反应 36 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物 4-9。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (q, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=370.0.

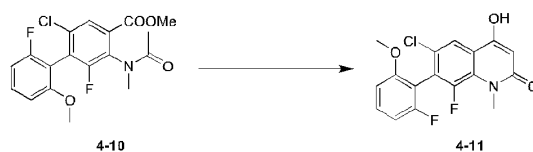
步骤 8: 化合物 4-10 的制备



将化合物 4-9 (4 g, 10.82 mmol) 及碳酸钾 (4.49 g, 32.45 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (40 mL), 向其中加入碘甲烷 (4.61 g, 32.45 mmol, 2.02 mL)。将体系在室温 (20 °C) 搅拌 16 h。将体系过滤, 滤液倒入水中 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2), 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 4-10。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=384.0.

步骤 9: 化合物 4-11 的制备



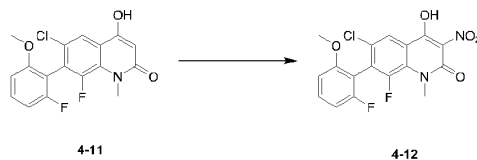
室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 4-10 (4.1 g, 10.68 mmol) 溶于甲苯 (60 mL), 向其中加入叔丁醇钾 (1 M, 21.37 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系室温 (20 °C) 反应 4 h。向体系加入 1 M 盐酸淬灭反应, 加

水 (80 mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (80 mL x 3), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经甲醇打浆得化合物 4-11, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H).

5 MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =351.9.

步骤 10: 化合物 4-12 的制备

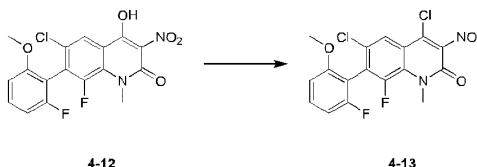


将化合物 4-11 (1 g, 2.84 mmol) 溶于冰醋酸 (20 mL), 室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向体系滴加硝酸 (2.80 g, 44.44 mmol, 2 mL)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。将体系降至室温后, 浓缩除去大部分冰醋酸, 剩余物倒入冰水 (25 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 4-12, 不经进一步纯化直接用于下一步。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.53 (br s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =397.0.

15 步骤 11: 化合物 4-13 的制备

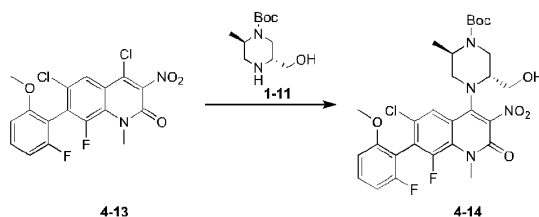


将化合物 4-12 (1.1 g, 2.77 mmol) 及 N,N -二异丙基乙胺 (1.43 g, 11.09 mmol, 1.93 mL) 溶于乙腈 (10 mL), 室温条件下, 向其中加入三氯氧磷 (1.32 g, 8.61 mmol, 800 μL)。加毕, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。将体系冷却至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 4-13。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =414.9.

步骤 12: 化合物 4-14 的制备



25

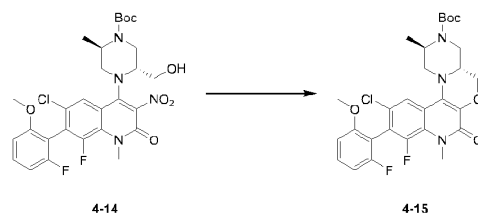
将化合物 4-13 (0.8 g, 1.93 mmol), 1-11 (621.28 mg, 2.70 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (747.10 mg, 5.78 mmol, 1.01 mL) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 4-14。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.52 (dt, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.16 (br d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 8H), 3.72 - 3.52 (m, 3H), 2.98 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =609.1.

步骤 13: 化合物 4-15 的制备

30

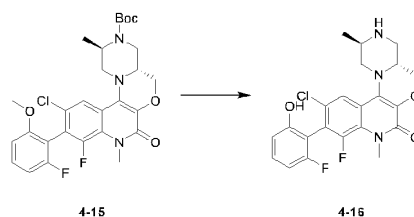


将化合物4-14 (0.86 g, 1.41 mmol) 及4 Å分子筛 (0.5 g) 溶于*N*-甲基吡咯烷酮 (10 mL)中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 2.82 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至140 °C 搅拌5 h。将体系冷却到室温后过滤, 滤液用乙酸乙酯 (80 mL)稀释后, 依次用水(60 mL x 2)及饱和食盐水 (60 mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~50%)得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3μm; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 60%-90% 9.5 min), 得化合物4-15。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 2.8, 10.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.00 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H)。

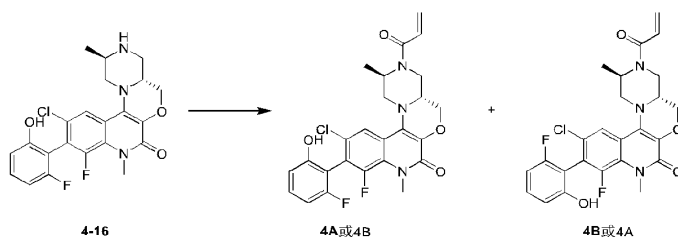
MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=562.1。

步骤 14: 化合物 4-16 的制备



将化合物4-15 (0.08 g, 142.35 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (1 mL), 0 °C条件下, 向其中加入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (260 mg, 1.04 mmol, 0.1 mL)。加毕, 氮气氛围下, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌2 h。向体系加入甲醇 (2 mL) 并搅拌10 min。体系浓缩后得化合物4-16 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步。

步骤 15: 化合物 4A 及 4B 的制备



将化合物3-17 (0.1 g, 189.12 μmol, 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (5 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (2.82 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.02 g, 158.59 μmol)。加毕, 体系于室温 (20 °C) 搅拌2h。向体系中加入甲醇 (3 mL) 及氢氧化锂 (31.74 mg, 756.47 μmol)的水溶液, 继续室温 (20 °C) 搅拌2 h。体系用1 *N*盐酸调节pH至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3μm; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 43%-73% 9.5 min), 得化合物4A及4B。

化合物 4A

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.78 (br s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.87 - 6.66 (m, 3H), 6.26 (dd, *J* = 1.8, 16.8

Hz, 1H), 5.80 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.67 - 4.03 (m, 4H), 3.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 3.72 (br s, 1H), 3.46 (br d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.03 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 502.2$.

HPLC 96.17% 纯度; 保留时间 9.28 min。

- 5 分离条件: 色谱柱: YMC-Pack ODS-A 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水(0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

化合物 4B

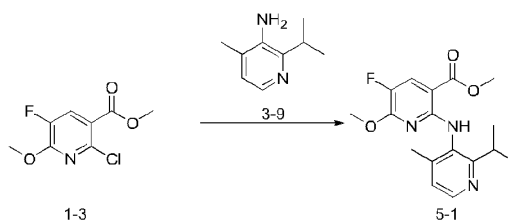
^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.78 (br s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 6.86 - 6.67 (m, 3H), 6.26 (dd, $J = 1.9, 16.7$ Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.69 - 4.04 (m, 4H), 3.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 3.70 (br d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.47 (br d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.03 (br s, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 3H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 502.2$.

- 10 HPLC 97.7% 纯度; 保留时间 9.60 min。

分离条件: 色谱柱: YMC-Pack ODS-A 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水(0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

实施例 5: 化合物 5 的制备

- 15 步骤 1: 化合物 5-1 的制备

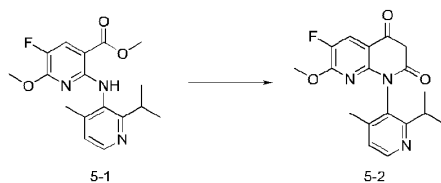


室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 将化合物 1-3 (29.57 g, 135.0 mmol, 1.0 eq), 3-9 (20.25 g, 135.0 mmol, 1.0 eq), 醋酸钯 (3.038 g, 13.5 mmol, 0.1 eq), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (7.817 g, 13.5 mmol, 0.1 eq), 碳酸铯 (88.02 g, 270.0 mmol, 2.0 eq) 溶于无水二氧六环 (270 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 120 $^{\circ}$ C 搅拌 3 h。将体系冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液 (1 L) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (3 x 500 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 5-1。

- 20

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 334.1$.

步骤 2: 化合物 5-2 的制备



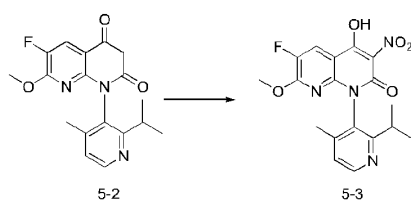
- 25

将化合物 5-1 (13.32 g, 40 mmol, 1.0 eq) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (150 mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中分批加入氢氧化钠 (4.8 g, 120 mmol, 3.0 eq), 加毕, 将体系室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌 10 min, 向其中滴加乙酰氯 (7.02 g, 120 mmol, 3.0 eq)。滴加完毕, 将体系升温至 100 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。将体系冷却至室温, 向其中加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 用 1000 mL 水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 500 mL), 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经反相中压柱层析纯化 (乙腈/水 (v/v) = 30~45%) 得化合物 5-2。

- 30

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 344.1$.

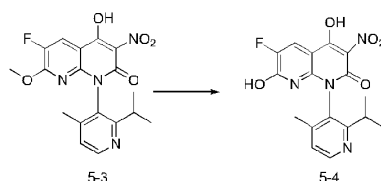
步骤 3: 化合物 5-3 的制备



- 5 将化合物 5-2 (688 mg, 2 mmol) 溶解于醋酸 (10 mL) 中, 室温条件下, 向其中滴加浓硝酸 (2 mL), 滴加完毕后, 将体系升温至 50 °C 搅拌 1 h。将体系冷却至室温后倒入冰水 (100 mL) 中, 用 10 *N* 氢氧化钠调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (4 x 100 mL), 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 5-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 389.40.

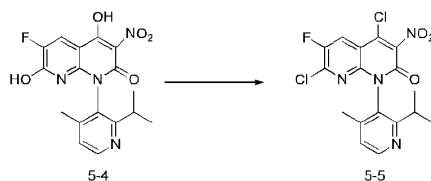
步骤 4: 化合物 5-4 的制备



- 10 将化合物 5-3 (300 mg, 0.77 mmol) 溶解于醋酸 (3 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入氢溴酸 (48%, 1.5 mL)。加毕, 将体系升温至 100 °C 搅 16 h。将反应液冷却至室温后浓缩得化合物 5-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 375.00.

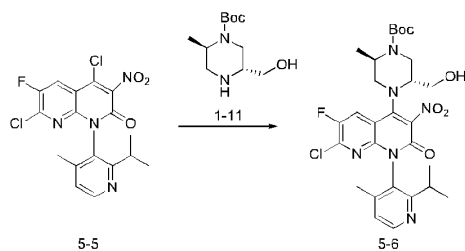
步骤 5: 化合物 5-5 的制备



- 15 将化合物 5-4 (290 mg, 0.77 mmol) 及 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.77 mL, 4.64 mmol) 溶解于乙腈 (10 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入三氯氧磷 (0.44 mL), 反应体系变黑。将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。将体系浓缩, 粗品溶解于乙酸乙酯 (10 mL) 后, 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~15%) 得化合物 5-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 411.00.

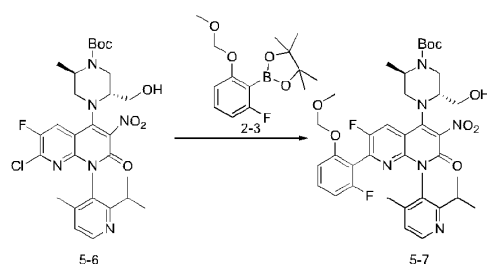
- 20 步骤 6: 化合物 5-6 的制备



- 25 将化合物 5-5 (120 mg, 0.3 mmol), 1-11 (73 mg, 0.315 mmol), 碘化亚铜 (57.3 mg, 0.3 mmol), 碳酸铯 (197 mg, 0.6 mmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 2 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 5-6。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 605.20.

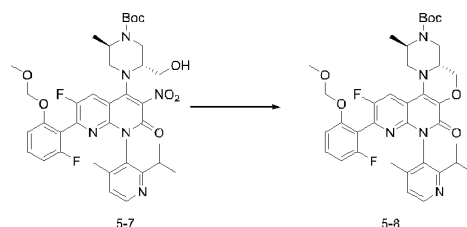
步骤 7: 化合物 5-7 的制备



- 5 将化合物 5-6 (100 mg, 0.165 mmol), 化合物 2-13 (94 mg, 0.332 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (12.3 mg, 0.0169 mmol), 碳酸钾 (46.6 mg, 0.338 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 5-7。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 725.40.

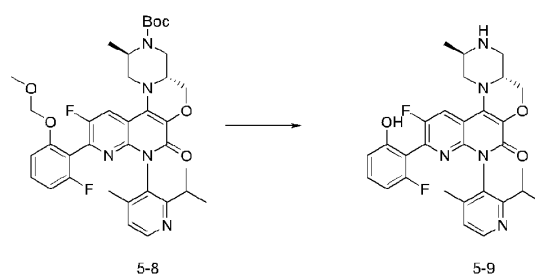
- 10 步骤 8: 化合物 5-8 的制备



- 15 将化合物 5-7 (25 mg, 0.034 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (24%, 0.5 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 160 °C 搅拌 10 h。将体系冷却到室温, 体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (3 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 5-8。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 678.40.

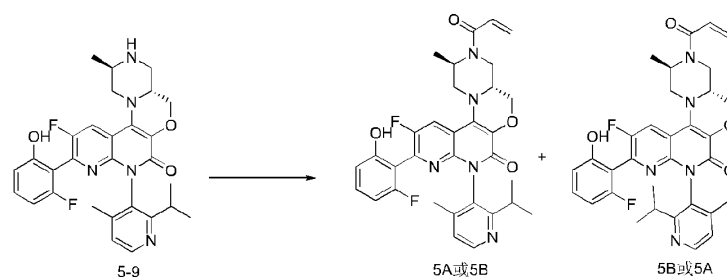
步骤 9: 化合物 5-9 的制备



- 20 将化合物 5-8 (13 mg, 0.0192 mmol), 盐酸 (6N, 1 mL) 加入甲醇 (0.9 mL) 及四氢呋喃 (0.1 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品化合物 5-9, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 534.20.

步骤 10: 化合物 5A 及 5B 的制备



将化合物 5-9 (12 mg, 0.0192 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中滴加入三乙胺 (2.52 mg, 0.0252 mmol) 和丙烯酰氯 (2.27 mg, 0.0252 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Xtimate C18 10*250 mm, 5 μm; 柱温 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈; 乙腈 32%-47% 16 min; 流速 8 mL/min) 得到化合物 5A 及化合物 5B。

化合物 5A:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.06 (m, 2H), 6.87 – 6.71 (m, 1H), 6.68 – 6.51 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.07 (m, 3H), 3.67 – 3.42 (m, 4H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.55 – 1.48 (m, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 588.20.

HPLC 100% 纯度; 保留时间 4.917 min。

分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 μm, 100*4.6 mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。

化合物 5B:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (brs, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 2H), 6.97 – 6.80 (m, 1H), 6.79 – 6.62 (m, 2H), 6.21 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.07 (m, 3H), 3.67 – 3.42 (m, 4H), 2.65 – 2.48 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.72 – 1.53 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

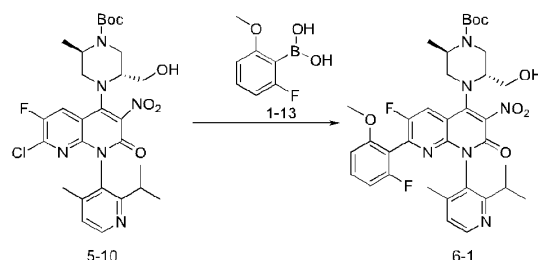
MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 588.20.

HPLC 100% 纯度; 保留时间 4.975 min。

分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 μm, 100*4.6 mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 6: 化合物 6 的制备

步骤 1: 化合物 6-1 的制备

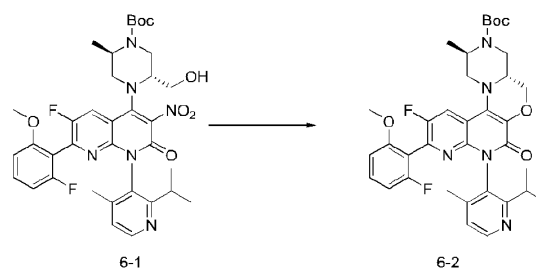


将化合物 5-10 (90 mg, 0.15 mmol), 化合物 1-13 (51 mg, 0.30 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钾 (11 mg, 0.015 mmol), 碳酸钾 (41 mg, 0.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙

酯/石油醚 (v/v) = 0~40%)得化合物 6-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 695.40.

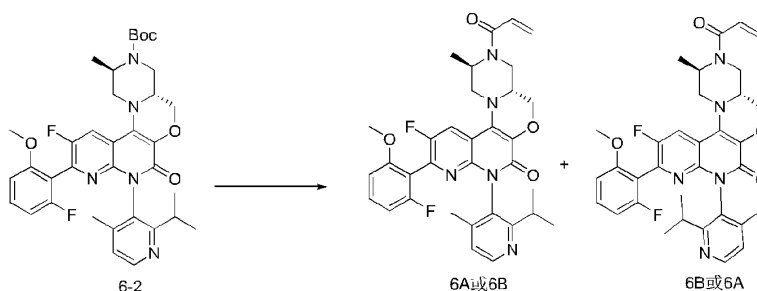
步骤 2: 化合物 6-2 的制备



- 5 将化合物 6-1 (40 mg, 0.058 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (24%, 0.5 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 160 °C 搅拌 10 h。将体系冷却到室温, 体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (3 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%)得化合物 6-2。

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 648.40.

步骤 3: 化合物 6A 及 6B 的制备



- 将化合物 6-2 (14 mg, 0.022 mmol)溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入三氟乙酸 (1 mL), 室温 (20 °C)条件下搅拌 1 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于二氯甲烷 (2 mL), 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加入三乙胺 (0.014 mL, 0.1 mmol) 和丙烯酰氯 (4 mg, 0.04 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Xtimate C18 10*250mm, 5 μm; 柱温 25 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈; 乙腈 28%-50% 19 min; 流速 8 mL/min) 得到化合物 6A 及化合物 6B。

20 化合物 6A:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 – 8.24 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.31 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.97 – 6.64 (m, 3H), 6.10 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.87 – 4.09 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 5H), 2.56 – 2.50 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 1.62 – 1.39 (m, 3H), 1.09 – 0.94 (m, 3H), 0.92 – 0.72 (m, 3H).

25 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 602.20.

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.388 min。

分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 μm, 100*4.6 mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。

化合物 6B:

- 30 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.67 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.66 – 6.50 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.3 Hz,

1H), 4.52 – 4.27 (m, 2H), 3.78 – 3.58 (m, 5H), 3.58 – 3.37 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.82 – 2.59 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.31 – 0.96 (m, 9H).

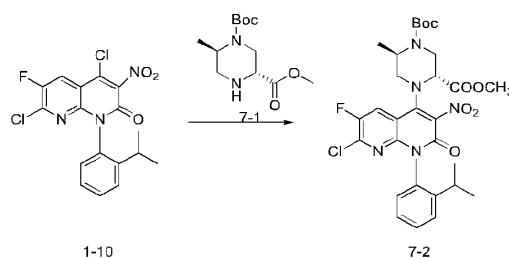
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 602.20.

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.455 min。

- 5 分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 μ m, 100*4.6mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 7: 化合物 7 的制备

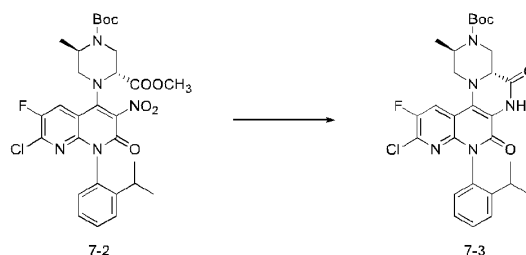
步骤 1: 化合物 7-2 的制备



- 10 将化合物 1-10 (2000 mg, 5.063 mmol), 7-1 (2000 mg, 7.751 mmol), 碘化亚铜 (470.0 mg, 2.46 mmol), 碳酸铯 (3280 mg, 10 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 1 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 7-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 618.2。

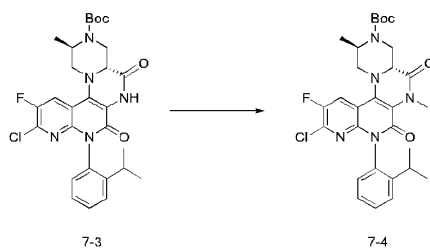
- 15 步骤 2: 化合物 7-3 的制备



将化合物 7-2 (320 mg, 0.517 mmol), 铁粉 (115 mg, 2.068 mmol) 溶于乙酸 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品化合物 7-3。不经进一步纯化直接用于下一步反应。

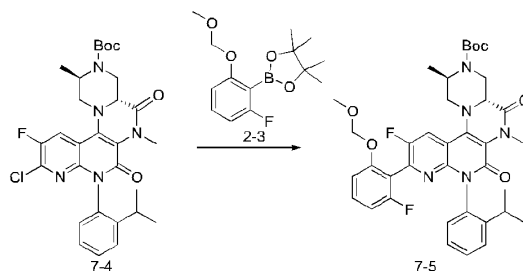
- 20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 556.2。

步骤 3: 化合物 7-4 的制备



- 25 将化合物 7-3 (287 mg, 0.517 mmol) 及碳酸钾 (276 mg, 2 mmol) 溶于丙酮 (20 mL) 中, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (284 mg, 2 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 45 °C 搅拌 3 h。将体系降至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 30%) 得化合物 7-4。
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 570.2。

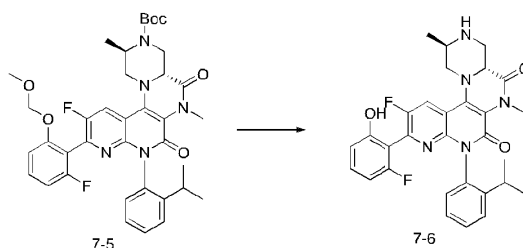
步骤 4: 化合物 7-5 的制备



- 5 将化合物 7-4 (120 mg, 0.210 mmol), 化合物 2-3 (177 mg, 0.627 mmol), 四(三苯基膦)钯 (240 mg, 0.207 mmol), 碳酸钠 (90 mg, 0.849 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 1 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 50%) 得化合物 7-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 690.3。

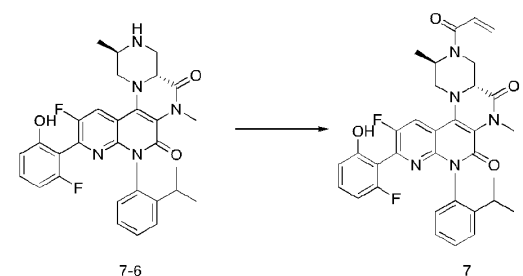
步骤 5: 化合物 7-6 的制备



- 10 将化合物 7-5 (180 mg, 0.261 mmol), 盐酸 (6 N, 2 mL) 加入甲醇 (10 mL) 及四氢呋喃 (1 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 1 h。体系浓缩得粗品化合物 7-6, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

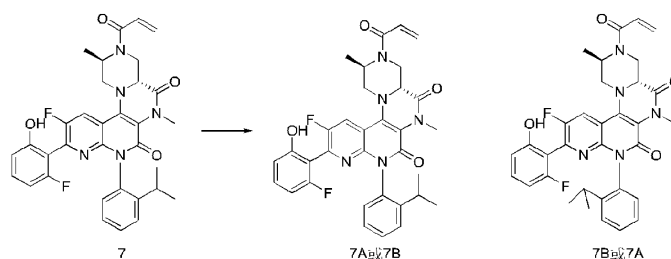
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 546.2。

步骤 6: 化合物 7 的制备



- 15 将化合物 7-6 (140 mg, 0.256 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加三乙胺 (78 mg, 0.771 mmol) 和丙烯酰氯 (46 mg, 0.514 mmol), 将体系在 0 °C 反应 0.5 h。将体系用水 (5 mL) 及二氯甲烷 (3 mL) 分液萃取, 有机相浓缩得粗品。粗品溶于四氢呋喃 (5 mL) 及水 (10 mL) 的混合溶剂, 向其中加入氢氧化锂 (40 mg), 加毕, 将体系在室温 (20 °C) 条件下搅拌 30 min。将体系用乙酸乙酯萃取 (50 mL), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3μm, 流动相: 水(10mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈; 乙腈 51%-81% 9.5min; 流速 30 mL/min) 得化合物 7。
- 20

步骤 7: 化合物 7A 及 7B 的制备



非对映异构体化合物 7 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm,10 μ m); 流动相: [0.1%氨水溶液-乙醇]; 乙醇%: 40%-40%; 流速: 70 mL/min)。浓缩后, 得化合物 7A 及化合物 7B。

5 化合物 7A

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.20 – 7.90 (m, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.71 – 6.48 (m, 2H), 6.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.65 – 4.46 (m, 1H), 4.01 – 3.82 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 600.0.

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.05 min。

分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3.0*50mm,3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水(0.0688% 三氟乙酸水溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 100% ee. 保留时间 3.939 min。

15 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 3 μ m,100*4.6mm; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 7B

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 16.9, 10.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 6.67 – 6.44 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.93 (dd, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 2.68 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 600.0.

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.00 min。

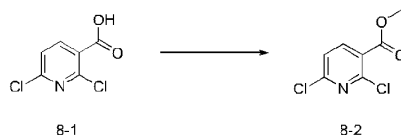
25 分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3.0*50mm,3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水(0.0688% 三氟乙酸水溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 100% ee. 保留时间 4.329 min

分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 3 μ m,100*4.6mm; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

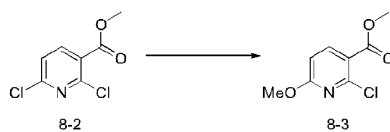
30 实施例 8: 化合物 8 的制备

步骤 1: 化合物 8-2 的制备



将原料 8-1 (10 g, 52.351 mmol)溶于二氯亚砷 (30 mL), 将体系加热至 85 $^{\circ}\text{C}$ 反应 16 h。将体系浓缩, 剩余物溶于 1,4 二氧六环 (30 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 将该溶液慢慢加入搅拌的甲醇中, 将体系加热至 70 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h。将体系浓缩得化合物 8-2。

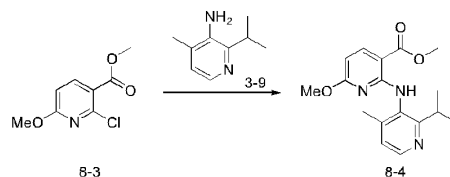
35 步骤 2: 化合物 8-3 的制备



将化合物 8-2 (4 g, 19.4 mmol) 溶于甲醇 (50 mL), 向其中滴加甲醇钠的甲醇溶液 (4 mL, 21.3 mmol), 将体系室温 (20 °C) 反应 3 h。将体系浓缩, 倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品 8-3。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=202.0.

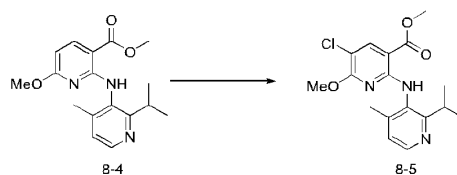
步骤 3: 化合物 8-4 的制备



室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 8-3 (1.48 g, 7.36 mmol), 化合物 3-9 (1.11 g, 7.36 mmol), 醋酸铯 (165 mg, 0.736 mmol), 4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (425 mg, 0.735 mmol), 碳酸铯 (4.8 g, 14.73 mmol) 溶于二氧六环 (15 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 110 °C 搅拌 4 h。将体系冷却至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得化合物 8-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=316.0.

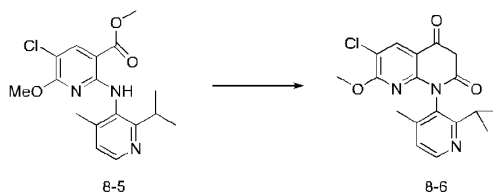
步骤 4: 化合物 8-5 的制备



15 将化合物 8-4 (1.58 g, 4.80 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL), 向其中加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (0.706 g, 5.28 mmol), 将体系升温至 80 °C 反应 5 h。将体系冷却至室温, 倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~5%) 得化合物 8-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=350.0

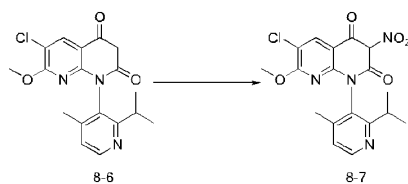
20 步骤 5: 化合物 8-6 的制备



25 室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 8-5 (6.3 g, 7.82 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL), 0 °C 条件下, 向其中分批加入氢化钠 (2.17 g, 54.15 mmol), 加毕, 将体系 0 °C 反应 30 min, 向其中滴加乙酰氯 (3.85 mL, 54.15 mmol)。向体系依次加入水 (30 mL) 及碳酸钾的饱和水溶液, 将体系室温 (20 °C) 反应 3 h。用 EA (100 mL x 2) 萃取后, 水相用盐酸 (4 N) 调节 pH 4~5 后, 用乙酸乙酯 (100 mL x 4) 萃取, 合并有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~5%) 得化合物 8-6。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=360.0.

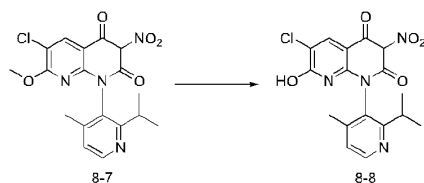
步骤 6: 化合物 8-7 的制备



将化合物 8-6 (1.86 g, 5.18 mmol) 溶于冰醋酸 (30 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向体系滴加硝酸 (15 mL)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 2 h。将体系浓缩除去大部分冰醋酸, 剩余物倒入冰水 (25 mL) 中, 调节 pH 至 5~6, 过滤, 滤饼水洗后干燥, 得化合物 8-7。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=405.0.

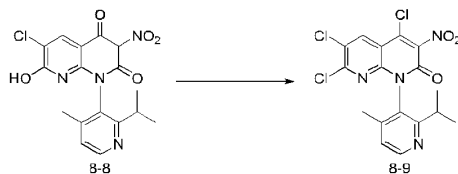
步骤 7: 化合物 8-8 的制备



将化合物 8-7 (1 g, 2.47 mmol) 溶于醋酸 (6 mL) 和氢溴酸 (8 mL) 的混合溶液。将体系升温至 100 °C 反应 16 h。将体系旋干得化合物 8-8。

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=391.0.

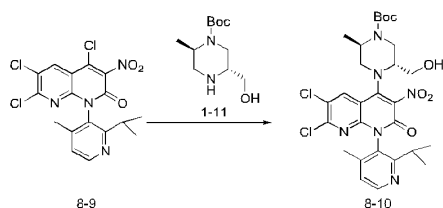
步骤 8: 化合物 8-9 的制备



将化合物 8-8 (2.0 g, 5.13 mmol) 及 *N,N*-二异丙基乙胺 (5 mL, 30.7 mmol) 溶于乙腈 (6 mL), 室温条件下 (20 °C) 下, 向其中加入三氯氧磷 (7 mL, 77 mmol)。加毕, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 8-9。

15 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=427.0.

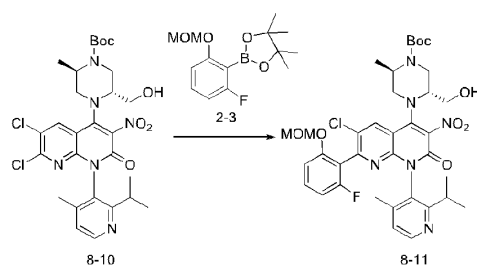
步骤 9: 化合物 8-10 的制备



将化合物 8-9 (754 mg, 1.77 mmol), 1-11 (447 mg, 1.955 mmol), 碳酸铯 (1.15 g, 3.54 mmol), 碘化亚铜 (67 mg, 0.354 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 3 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 8-10。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=621.2.

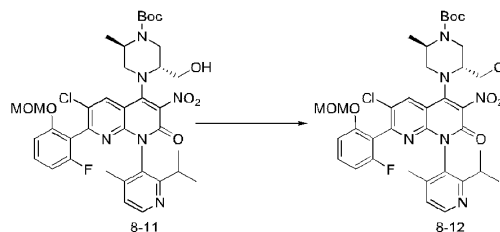
步骤 10: 化合物 8-11 的制备



- 将化合物 8-10 (345 mg, 0.556 mmol), 化合物 2-3 (470 mg, 1.669 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (23.4 mg, 0.032 mmol), 碳酸钾 (44 mg, 0.321 mmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 6 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (20 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~70%) 得化合物 8-11。

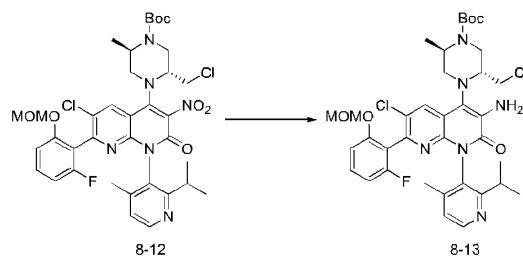
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 741.2.

步骤 11: 化合物 8-12 的制备



- 10 将化合物 8-11 (230 mg, 0.311 mmol) 溶于无水 1, 2-二氯乙烷 (10 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入三苯基膦 (244 mg, 0.932 mmol), 咪唑 (42 mg, 0.622 mmol) 及四氯化碳 (143 mg, 0.932 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 8-12。

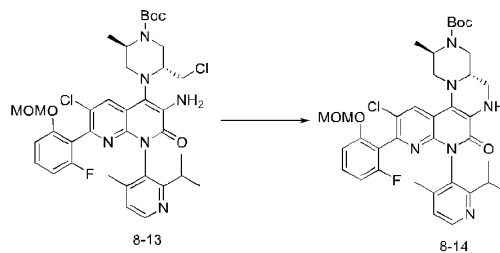
步骤 12: 化合物 8-13 的制备



15

将化合物 8-12 (150 mg, 0.198 mmol) 溶于冰醋酸 (4 mL), 向其中加入铁粉 (112 mg, 1.98 mmol), 将体系在室温 (20 °C) 反应 1 h。将体系浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 8-13。

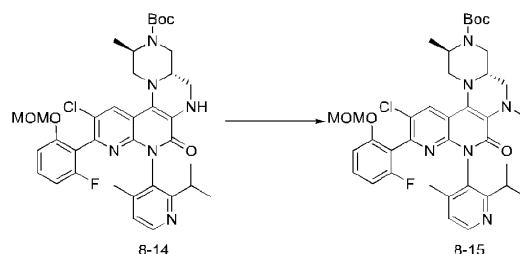
步骤 13: 化合物 8-14 的制备



20

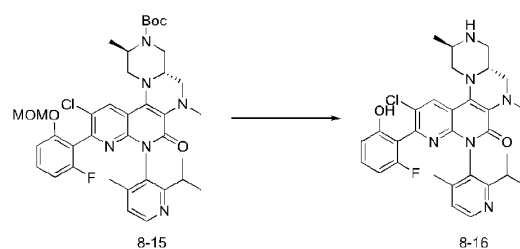
将化合物 8-13 (90 mg, 0.124 mmol), N,N-二异丙基乙基胺 (48 mg, 0.371 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 将体系升温至 120 °C 反应进行 4 h。将体系冷却至室温, 向其中加入水 (20 mL), 用 EA (15 mL x 3) 萃取, 合并有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 8-14。

5 步骤 14: 化合物 8-15 的制备



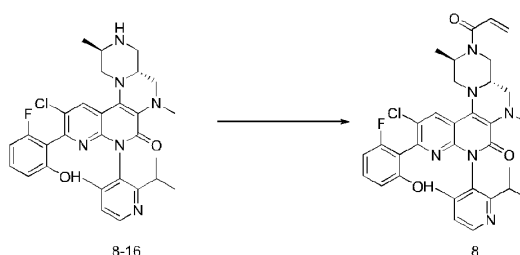
将化合物 8-14 (40 mg, 0.0578 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入氢化钠 (5 mg, 0.1156 mmol)。加毕, 将体系升温至室温搅拌 30 min。向体系加入碘甲烷 (12.3 mg, 0.086 mmol), 加毕, 将体系在室温 (20 °C) 下搅拌 2 h。向体系加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (15 mL x 4) 萃取, 合并有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 8-15。

10 步骤 15: 化合物 8-16 的制备



将化合物 8-15 (16 mg, 0.02266 mmol), 盐酸 (6N, 1 mL) 加入甲醇 (0.9 mL) 及四氢呋喃 (0.1 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品 8-16。

15 步骤 16: 化合物 8 的制备



将化合物 8-16 (13 mg) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入三乙胺 (11 mg, 0.112 mmol) 和丙烯酰氯 (7 mg, 0.084 mmol)。加毕, 体系于室温 (20 °C) 搅拌 2 h。向体系中加入四氢呋喃 (4 mL) 和水 (1 mL) 及氢氧化锂 (31.74 mg, 756.47 μmol) 的水溶液, 继续室温 (20 °C) 搅拌 2 h。体系用 1N 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250×21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1%FA) - 乙腈; 流动相乙腈比例 30%-50% in 16min; 流速 30mL/min, 得化合物 8。

20 化合物 8

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.57 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.67 (s, 0.5H), 4.30 (s, 0.5H), 3.53 (s, 2H), 3.37–2.84 (m, 7H), 2.67 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.05 (s, 3H).

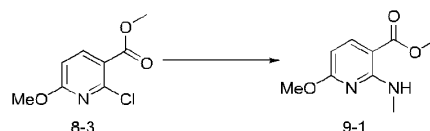
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 617.3.

5 HPLC 99% 纯度; 保留时间 5.46 min.

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5 μm ; 流动相: [水(10 Mm 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 9: 化合物 9 的制备

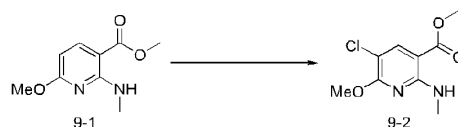
步骤 1: 化合物 9-1 的制备



10

将化合物 8-3 (6 g, 29.8 mmol) 及甲胺的乙醇溶液 (15 mL) 溶于乙醇 (30 mL), 向其中滴加乙酰氯 (2.5 g, 2.36 mL, 31 mmol), 滴加完毕后, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h。将体系浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯 (200 mL), 用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤后, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得化合物 9-1。

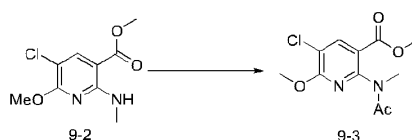
15 步骤 2: 化合物 9-2 的制备



将化合物 9-1 (2.02 g, 10.3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 向其中加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (1.5 g, 11.3 mmol), 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h。将体系冷却至室温, 倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~5%) 得化合物 9-2。

20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 231.0.

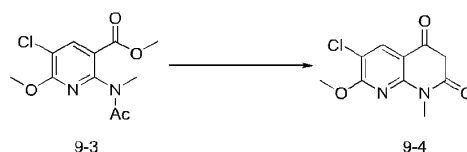
步骤 3: 化合物 9-3 的制备



将化合物 9-2 (1.8 g, 7.82 mmol) 及三乙胺 (4.8 g, 6.6 mL, 47 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 向其中滴加乙酰氯 (2.5 g, 2.36 mL, 31 mmol)。滴加完毕后, 将体系升温至 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 16 h。将体系浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤后, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 9-3。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 273.2.

步骤 4: 化合物 9-4 的制备



30

室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 将化合物 9-3 (1.3 g, 1.91 mmol) 溶于甲苯 (20 mL), 向其中加入叔丁醇钾 (1.28 g, 11.46 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 反应 4 h。向体系加入 1 M 盐酸淬灭反应,

加水 (40 mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经甲醇打浆得化合物9-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=241.0.

步骤 5: 化合物 9-5 的制备

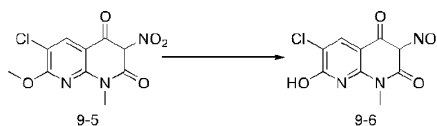


5

将化合物9-4 (1 g, 2.84 mmol) 溶于冰醋酸 (20 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向体系滴加硝酸 (2.80 g, 44.44 mmol, 2 mL)。滴加完毕后, 将体系升温至80 °C搅拌1 h。将体系降至室温后, 浓缩除去大部分冰醋酸, 剩余物倒入冰水 (25 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物9-5。

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=286.0.

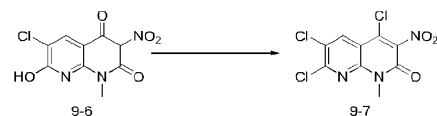
步骤 6: 化合物 9-6 的制备



将化合物9-5 (320 mg, 1.12 mmol) 溶于冰醋酸 (10 mL) 和氢溴酸 (5 mL) 的混合溶液, 将体系加热至100 °C反应8 h。将体系旋干得化合物9-6。

15 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=272.0.

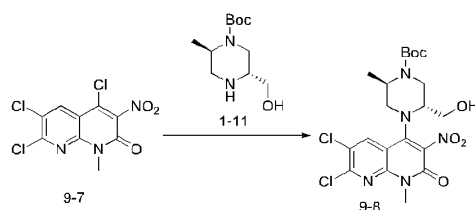
步骤 7: 化合物 9-7 的制备



将化合物 9-6 (300 g, 1.05 mmol) 及*N,N*-二异丙基乙胺 (781 mg, 6.06 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 室温条件下, 向其中加入三氯氧磷 (2.46 g, 16.12 mmol)。加毕, 将体系升温至80 °C搅拌1h。将体系冷却至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得150 mg黄色固体化合物9-7。

20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=308.3.

步骤 8: 化合物 9-8 的制备

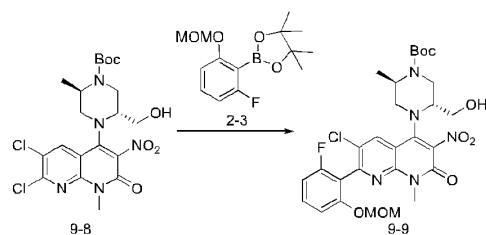


25

将化合物 9-7 (130 mg, 0.423 mmol), 1-11 (107 mg, 0.465 mmol), 碳酸铯 (275 mg, 0.846 mmol) 及碘化亚铜 (16 mg, 0.0846 mmol) 溶于1, 4-二氧六环 (3 mL) 中。氮气氛围下, 将体系升温至100 °C搅拌3 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物9-8。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=502.2.

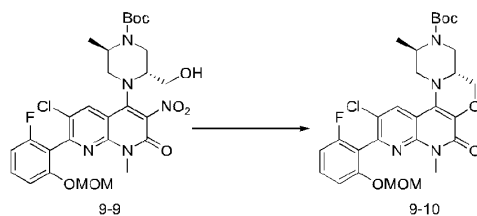
步骤 9: 化合物 9-9 的制备



- 将化合物 9-8 (80 mg, 0.16 mmol), 化合物 2-3 (58.5 mg, 0.207 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(23.4 mg, 0.032 mmol), 碳酸钾 (44 mg, 0.321 mmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 反应 6 h。体系浓缩后用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 及水 (10 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~70%) 得化合物 9-9。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=622.2.

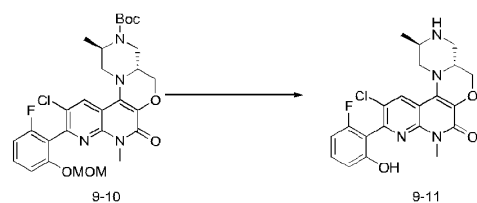
步骤 10: 化合物 9-10 的制备



- 10 将化合物 9-9 (86 mg, 0.138 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (3 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 0.8 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 160 °C 搅拌 5 h。将体系冷却到室温后过滤, 滤液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释后, 依次用水 (10 mL x 2) 及饱和食盐水 (10 mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 9-10。

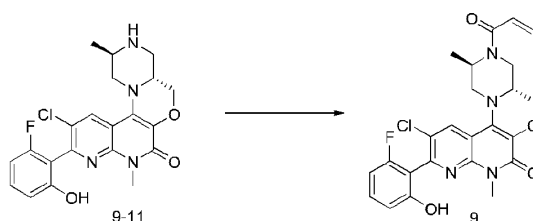
- 15 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=575.2.

步骤 11: 化合物 9-11 的制备



将化合物 9-10 (32 mg, 0.0577 mmol), 盐酸 (6N, 1 mL) 加入甲醇 (0.9 mL) 及四氢呋喃 (0.1 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品 9-11。

- 20 步骤 12: 化合物 9 的制备



将化合物 9-11 (24 mg, 0.056 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入三乙胺 (11 mg, 0.112 mmol) 和丙烯酰氯 (7 mg, 0.084 mmol)。加毕, 体系于室温 (20 °C) 搅拌 2 h。向体系中加入

入四氢呋喃 (4mL)和水(1 mL) 及氢氧化锂 (31.74 mg, 756.47 μ mol)的水溶液, 继续室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2 h。体系用1 N盐酸调节pH至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250 $\times$ 21.2mm; 流动相: [水 (0.1% FA)-乙腈]; 乙腈%: 30% - 50% 9 min, 流速 30 mL/min), 得化合物9。

5 化合物 9

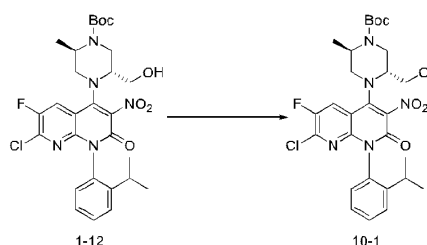
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.35 (td, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.38 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H).
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =485.2.

10 HPLC 99% 纯度; 保留时间 5.27 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XSelect CSH C18, 4.6 $\times$ 100mm, 3.5 μ m; 流动相: [水(0.01 %三氟乙酸)-乙腈(0.01 %三氟乙酸)]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 10: 化合物 10 的制备

步骤 1: 化合物 10-1 的制备

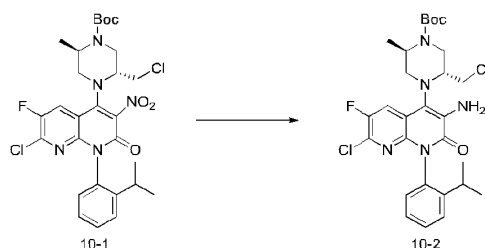


15

将化合物 1-12 (470 mg, 0.798 mmol), 三苯基磷 (630mg, 2.4mmol) 加入 1, 2-二氯乙烷(20 mL), 氮气氛围下, 向其中加入四氯化碳 (370 mg, 2.4 mmol)。加毕, 将体系升温至 80 $^{\circ}$ C 反应 1 h。将体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%)得化合物 10-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =608.2。

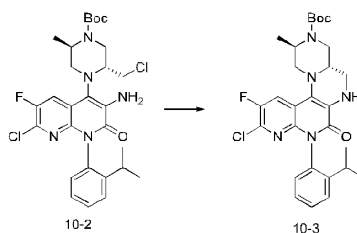
20 步骤 2: 化合物 10-2 的制备



将化合物 10-1 (330 mg, 0.54 mmol) 溶于冰醋酸 (10 mL), 向其中加入铁粉 (300 mg, 5.4 mmol), 将体系升温至 80 $^{\circ}$ C 反应 1 h。将体系浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯, 用硅藻土进行过滤, 过滤后的滤液在真空下浓缩, 柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%)得化合物 10-2。

25 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =578.2

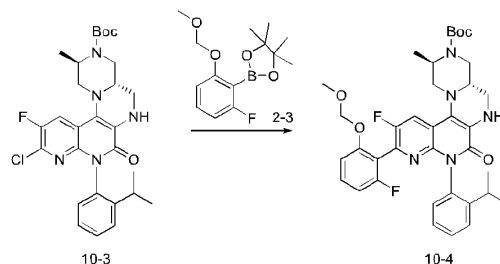
步骤 3: 化合物 10-3 的制备



将化合物 10-2 (200 mg, 0.347 mmol), *N,N*-二异丙基乙基胺 (400mg, 3.47mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL), 将体系升温至 150 °C 反应进行 3 h。将体系冷却至室温, 向其中加入水 (20 mL), 用 EA (15 mL x 3) 萃取, 合并有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 10-3。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=542.2。

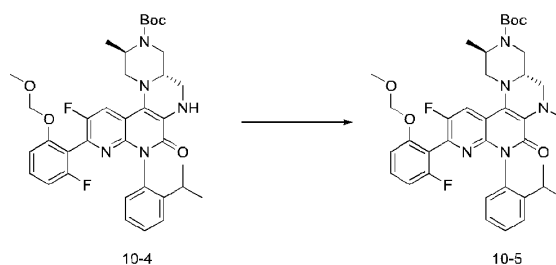
步骤 4: 化合物 10-4 的制备



10 将化合物 10-3 (130 mg, 0.24 mmol), 化合物 2-3 (135 mg, 0.48 mmol), 四(三苯基膦)钯 (138 mg, 0.12 mmol), 碳酸钠 (234 mg, 0.72 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 1 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 10-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=662.2。

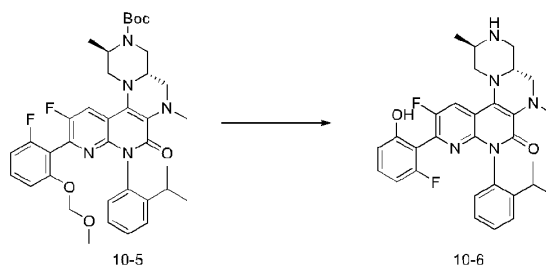
步骤 5: 化合物 10-5 的制备



15 将化合物 10-4 (40 mg, 0.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入氢化钠 (7.2 mg, 0.18 mmol)。加毕, 将体系升温至室温搅拌 30 min。向体系加入碘甲烷 (17 mg, 0.12 mmol), 加毕, 将体系在室温 (20 °C) 下搅拌 1 h。向体系加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (15 mL x 4) 萃取, 合并有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 10-5。

20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=676.2。

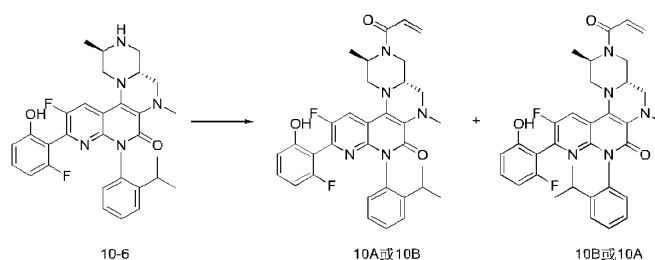
步骤 6: 化合物 10-6 的制备



25 将化合物 10-5 (30 mg, 0.044 mmol), 盐酸 (6N, 2 mL) 加入甲醇 (10 mL) 及四氢呋喃 (1 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品 10-6。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=532.4.

步骤 7: 化合物 10 的制备



将化合物 10-6 (15 mg, 0.060 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加入三乙胺 (10mg, 0.100 mmol) 和丙烯酰氯 (5mg, 0.055 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化(分离条件: 色谱柱: Welch Ultimate XB-C18 10×250mm 5μm; 流动相: [水 (0.1% FA)-乙腈]; 乙腈%: 50% - 60% 10 min, 60% 20 min; 流速 8 mL/min)。浓缩后得到化合物 10A 及化合物 10B。

15 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=586.2.

化合物 10A:

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.83 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 6.58 – 6.43 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.24 (td, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 20.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 2H), 3.07 (m, 3H), 3.073 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.51 – 2.34 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.04 (m, 3H), 0.89 (m, 3H).

HPLC 93% 纯度; 保留时间 6.397 min。

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5μm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

20 化合物 10B:

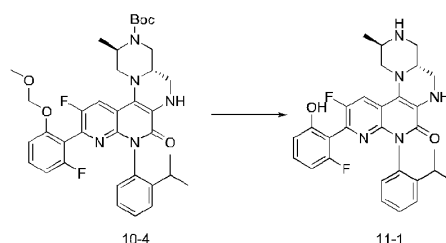
¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.83 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.62 – 6.38 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.24 (td, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.51 – 2.34 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 26.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

HPLC 95% 纯度; 保留时间 6.580 min

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5μm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 11: 化合物 11 的制备

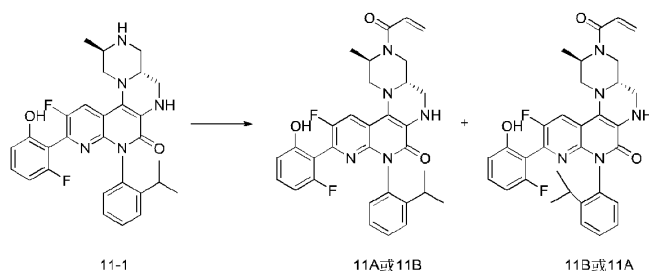
30 步骤 1: 化合物 11-1 的制备



将化合物 10-4 (40 mg, 0.06 mmol), 盐酸 (6N, 1 mL) 加入甲醇 (3 mL) 及四氢呋喃 (0.5 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品 11-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=518.2。

步骤 2: 化合物 11 的制备



将化合物 11-1 (15 mg, 0.060 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL), 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加入三乙胺 (10 mg, 0.100 mmol) 和丙烯酰氯 (5 mg, 0.055 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Welch Ultimate XB-C18 10×250mm 5μm; 流动相: [水 (0.1% FA)-乙腈]; 乙腈%: 50% - 60% 10 min, 60% 20 min; 流速 8 mL/min) 得到化合物 11A 及化合物 11B。

10 化合物 11A:

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.85 (dd, *J* = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 2H), 6.59 (td, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 2H), 6.26 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 5.33 (td, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.55 (m, 2H), 4.24 – 4.05 (m, 1H), 3.84 – 3.61 (m, 2H), 3.53 – 3.31 (m, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 16.8, 12.4, 3.7 Hz, 1H), 2.47 (td, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 31.0, 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=572.2。

HPLC 95% 纯度; 保留时间 6.180 min。

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5μm; 流动相: [水(10 Mm 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

20 化合物 11B:

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.75 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.16 – 6.95 (m, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 16.8, 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.55 – 6.41 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 5.24 (td, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.14 – 3.92 (m, 1H), 3.72 – 3.54 (m, 2H), 3.46 – 3.28 (m, 2H), 2.93 (ddd, *J* = 16.6, 12.5, 3.7 Hz, 1H), 2.30 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 30.9, 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

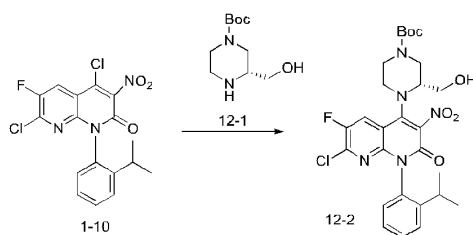
MS (ESI) m/z (M+H)⁺=572.2。

HPLC 95% 纯度; 保留时间 6.328 min。

30 分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5μm; 流动相: [水(10 Mm 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

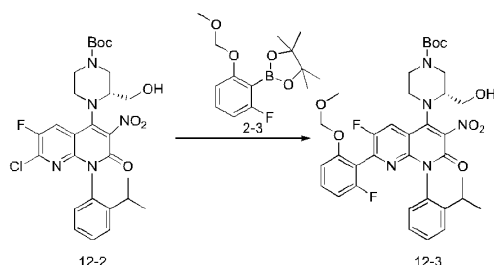
实施例 12: 化合物 12 的制备

步骤 1: 化合物 12-2 的制备



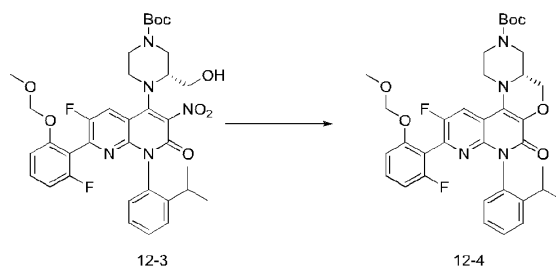
将化合物 1-10 (1.37 g, 3.46 mmol), 12-1 (900 mg, 4.16 mmol), 碘化亚铜 (395 mg, 0.5 mmol), 碳酸铯 (2.26 g, 6.92 mmol) 溶于二氧六环 (20.0 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 1 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~33%) 得化合物 12-2。

- 5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 576.20.
步骤 2: 化合物 12-3 的制备



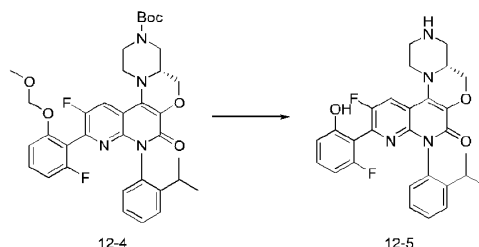
- 10 将化合物 12-2 (700 mg, 1.2 mmol), 化合物 2-3 (508 mg, 1.8 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (176 mg, 0.24 mmol), 碳酸钾 (323 mg, 2.4 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 2 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 12-3。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 696.40.
步骤 3: 化合物 12-4 的制备



- 15 将化合物 12-3 (50 mg) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (1 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (24%, 0.5 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 150 °C 搅拌 4 h。将体系冷却到室温, 体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (3 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 12-4。

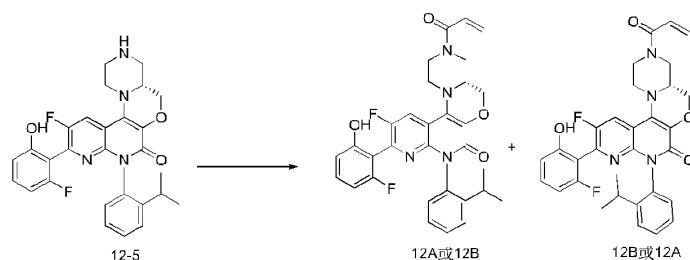
- 20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 649.40.
步骤 4: 化合物 12-5 的制备



将化合物 12-4 (60.0 mg), 盐酸 (6N, 1 mL) 加入甲醇 (0.9 mL) 及四氢呋喃 (0.1 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品 12-5。

- 25 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 505.20。

步骤 5: 化合物 12A 及 12B 的制备



将化合物 12-5 (45 mg, 0.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中滴加入三乙胺 (22 μ L, 0.27 mmol) 和丙烯酰氯 (39 μ L, 0.27 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得中间体。然后中间体溶于四氢呋喃 (2.0 mL) 和水 (1.0 mL), 加入氢氧化锂 (18.9 mg, 0.45 mmol), 室温下搅拌 30 min。反应液用稀盐酸 (3.0 N) 调节 pH 至 5~6, 然后用乙酸乙酯萃取浓缩得到粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 流动相乙腈比例 40%-52% in 12 min, 52%-52% 16 min; 流速 30 mL/min) 得到化合物 12A 及化合物 12B。

化合物 12A:

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.22 (td, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 – 6.57 (m, 3H), 6.41 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.68 – 4.30 (m, 4H), 3.81 – 3.35 (m, 4H), 3.16 (s, 1H), 2.57 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 559.20。

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.483 min。

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6 $\times$ 100 mm, 3.5 μ m; 流动相: [水 (10 Mm 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

化合物 12B:

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 – 6.56 (m, 3H), 6.41 (dd, J = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.62 – 4.23 (m, 3H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.79 – 3.47 (m, 4H), 3.21 – 3.03 (m, 1H), 2.47 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

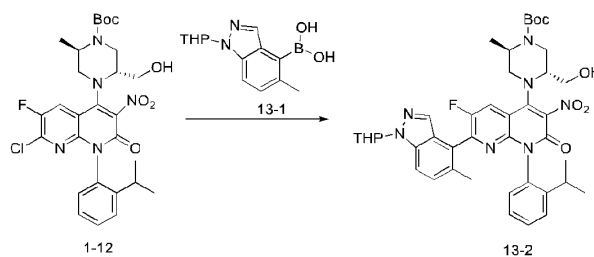
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 559.20。

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.555 min。

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6 $\times$ 100 mm, 3.5 μ m; 流动相: [水 (10 Mm 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 13: 化合物 13 的制备

步骤 1: 化合物 13-2 的制备

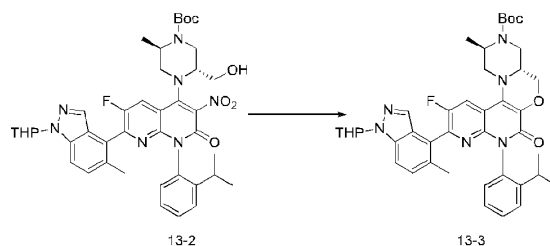


将化合物 1-12 (766 mg, 1.3 mmol), 化合物 13-1 (534 mg, 1.56 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二

氯化钡 (96 mg, 0.13 mmol), 碳酸钾 (359 mg, 2.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~33%) 得化合物 13-2。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 770.20.

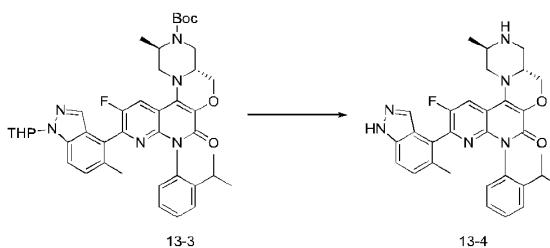
步骤 2: 化合物 13-3 的制备



将化合物 13-2 (300 mg) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (24%, 3.0 mL), 将体系升温至 150 °C 搅拌 16 h。将体系冷却到室温, 体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (3 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 13-3。

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 723.30.

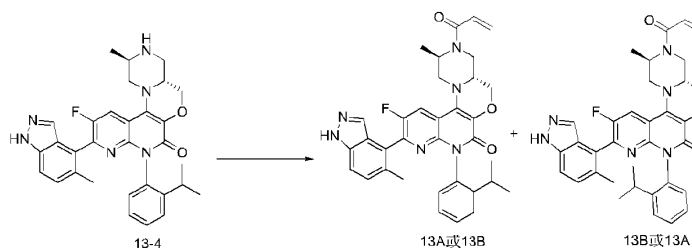
步骤 3: 化合物 13-4 的制备



15 将化合物 13-3 (214.0 mg), 盐酸 (6N, 4.0 mL) 加入甲醇 (3.6 mL) 及四氢呋喃 (0.4 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品 13-4。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 539.20

步骤 4: 化合物 13A 及 13B 的制备



20 将化合物 13-4 (159 mg, 0.29 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 室温条件下, 向其中滴加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.072 mL, 0.58 mmol), HATU (165.0 mg, 0.435 mmol) 和丙烯酸 (25.0 mg, 0.348 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (30 mL) 洗涤, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (色谱柱: Agilent 10 Prep-C8 250×21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 流动相乙腈比例 25%-40% in 9min, 40%-45% in 12min; 流速 30 mL/min) 得到化合物 13A 及化合物 13B。

25 化合物 13A:

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 – 6.53 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.87 – 5.76 (m, 1H), 5.19 – 4.70 (m, 1H), 4.53 – 4.29 (m, 2H), 4.19 – 3.91 (m, 1H), 3.76 – 3.34 (m, 3H), 3.16 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.59 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.89 – 1.63 (m, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.069 min。

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5 μ m; 流动相: [水(10 Mm 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

化合物 13B:

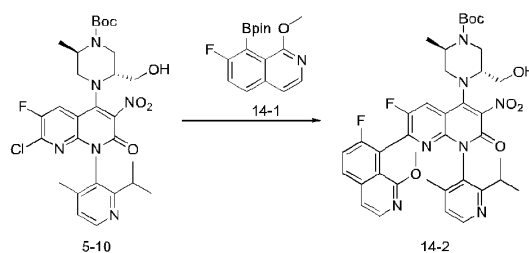
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 – 6.55 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 5.15 – 4.68 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 26.9 Hz, 2H), 4.23 – 3.93 (m, 1H), 3.77 – 3.42 (m, 3H), 3.12 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.49 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 23.3 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

HPLC 100% 纯度; 保留时间 5.279 min。

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5 μ m; 流动相: [水(10 Mm 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 14: 化合物 14 的制备

步骤 1: 化合物 14-2 的制备



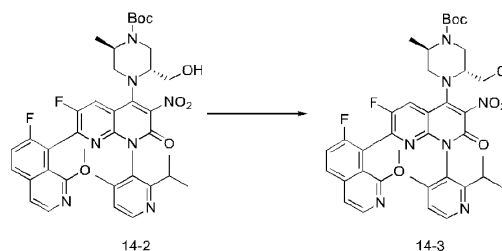
20

将化合物 5-10 (504 mg, 0.84 mmol), 化合物 14-1 (500 mg, 1.67 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (62 mg, 0.084 mmol), 碳酸钾 (232 mg, 1.68 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 6 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~60%) 得化合物 14-2。

25

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 746.20.

步骤 2: 化合物 14-3 的制备

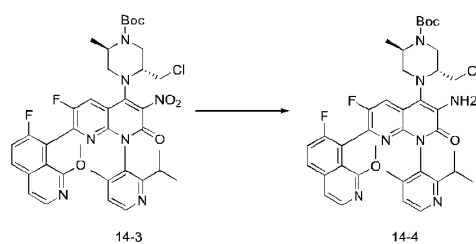


30

将化合物 14-2 (200 mg, 0.268 mmol), 三苯基磷 (213 mg, 0.8 mmol) 加入 1, 2-二氯乙烷 (4 mL), 氮气氛围下, 向其中加入四氯化碳 (130 mg, 0.8 mmol)。加毕, 将体系升温至 80 °C 反应 1 h。将体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 14-3。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 764.20.

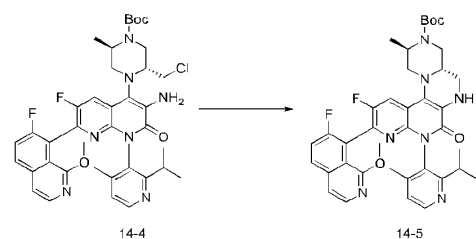
步骤 3: 化合物 14-4 的制备



将化合物 14-3 (40mg, 0.05mmol) 溶于冰醋酸 (3 mL), 向其中加入铁粉 (30.0mg, 0.054 mmol), 将体系升温至 80 °C 反应 1 h。将体系浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯, 用硅藻土进行过滤, 过滤后的滤液在真空中浓缩, 柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%)得化合物 14-4。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=734.20。

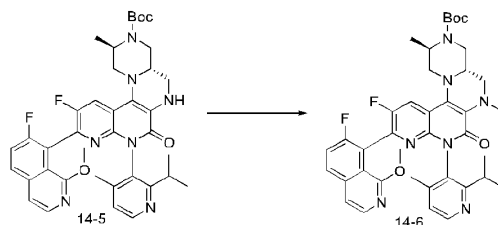
步骤 4: 化合物 14-5 的制备



将化合物 14-4 (60 mg, 0.082 mmol), *N,N*-二异丙基乙基胺 (0.4 mL) 及碘化钾 (14 mg, 0.082 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL), 将体系升温至 120 °C 反应进行 7 h。将体系冷却至室温, 向其中加入水 (20 mL), 用 EA (15 mL x 3) 萃取, 合并有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 14-5。

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=698.40。

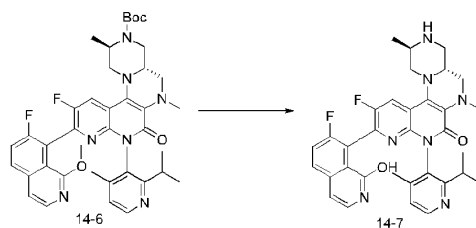
步骤 5: 化合物 14-6 的制备



15 将化合物 14-5 (33 mg, 0.047 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入氢化钠 (7.2 mg, 0.18 mmol)。加毕, 将体系升温至室温搅拌 30 min。向体系加入碘甲烷 (17 mg, 0.12 mmol), 加毕, 将体系在室温 (20 °C) 下搅拌 1 h。向体系加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (15 mL x 4) 萃取, 合并有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 14-6。

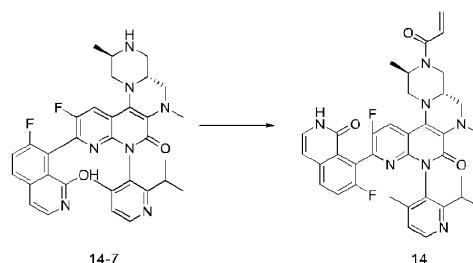
20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=712.50。

步骤 6: 化合物 14-7 的制备



将化合物 14-6 (40 mg, 0.056 mmol), 氯化锂 (10 mg, 0.25 mmol), 对甲基苯磺酸 (45 mg, 0.25 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.5 mL)。将体系升温至 120 °C 微波反应 30 min。将体系浓缩, 剩余物溶于二氯甲烷 (4 mL), 向其中加入三氟乙酸 (0.4 mL), 将体系室温 (20 °C) 反应 1 h。体系浓缩得粗品 14-7。
MS (ESI) m/z (M+H)⁺=598.30.

5 步骤 7: 化合物 14 的制备



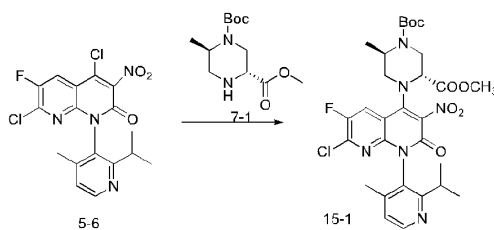
将化合物 14-7 (30 mg, 0.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中滴加入三乙胺 (25.2 mg, 0.252 mmol) 和丙烯酰氯 (10 mg, 0.1 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Kinetex® 5 μ m F5 100 Å LC Column 150 x 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1%FA) - 乙腈; 乙腈: 20%-35% in 10 min; 流速 30 mL/min) 得到化合物 14。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.90 – 6.75 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.78 – 5.64 (m, 1H), 4.52 – 4.04 (m, 1H), 3.29 – 4.00 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.53 (d, J = 26.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=652.40.

实施例 15: 化合物 15 的制备

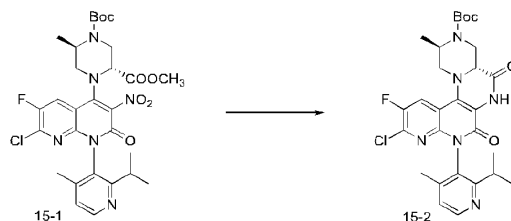
20 步骤 1: 化合物 15-1 的制备



将化合物 5-6 (2000 mg, 5.063 mmol), 7-1 (2000 mg, 7.751 mmol), 碘化亚铜 (470.0 mg, 2.46 mmol), 碳酸铯 (3280 mg, 10 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 1 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 15-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=633.2.

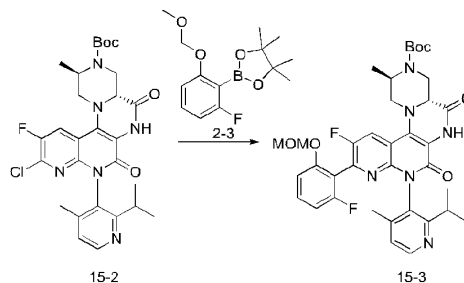
步骤 2: 化合物 15-2 的制备



将化合物 15-1 (320 mg, 0.517 mmol), 铁粉 (115 mg, 2.068 mmol) 溶于乙酸 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品 15-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=571.2。

步骤 3: 化合物 15-3 的制备

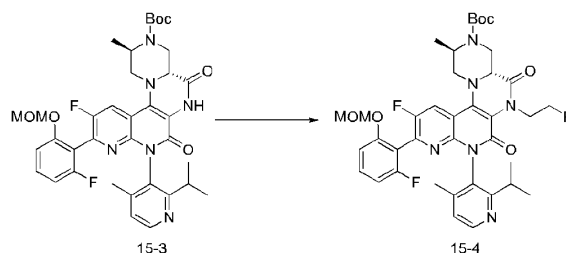


5

将化合物 15-2 (100 mg, 0.17 mmol), 化合物 2-3 (100 mg, 0.34 mmol), 四(三苯基膦)钯 (50 mg, 0.04 mmol), 碳酸钾 (50 mg, 0.34 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 2 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 50%) 得化合物 15-3。

10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=691.40.

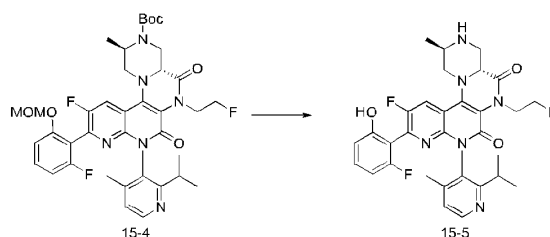
步骤 4: 化合物 15-4 的制备



将化合物 15-3 (57 mg, 0.07 mmol) 及碳酸钾 (30 mg, 0.2 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入 1-氟-2-溴乙烷 (30 mg, 0.2 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 1 h。将体系降至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 50%) 得化合物 15-4。

15 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=737.5.

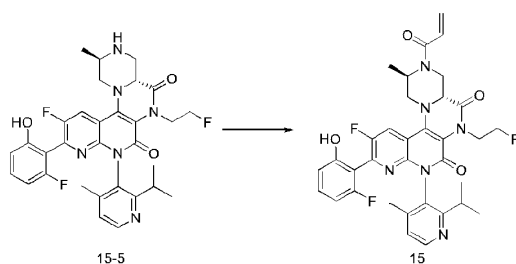
步骤 5: 化合物 15-5 的制备



20 将化合物 15-4 (25 mg, 0.035 mmol), 盐酸 (6 N, 2 mL) 加入甲醇 (2 mL) 及四氢呋喃 (0.2 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 1 h。体系浓缩得粗品化合物 15-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=593.40.

步骤 6: 化合物 15 的制备



将化合物 15-5 (25 mg, 0.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加三乙胺 (0.1) 和丙烯酰氯 (4.6 mg, 0.0514 mmol), 将体系在 0 °C 反应 0.5 h。将体系用水 (5 mL) 及二氯甲烷 (3 mL) 分液萃取, 有机相浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Kinetex® 5 μm F5 100 Å LC Column 150 x 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 乙腈: 15%-35% in 10 min, 35%-35% in 16 min; 流速 30 mL/min) 得化合物 15。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.53 (m, 2H), 6.08 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 3H), 3.96 (dd, *J* = 23.4, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 3.50 – 3.32 (m, 3H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 55.9 Hz, 3H), 1.48 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 3H), 1.08 – 0.63 (m, 6H)。

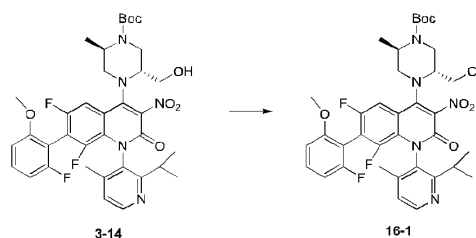
MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 647.4。

HPLC 90% 纯度; 保留时间 5.224 min。

分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 μm, 100*4.6 mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液) - 乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min, 95% 8 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 16: 化合物 16 的制备

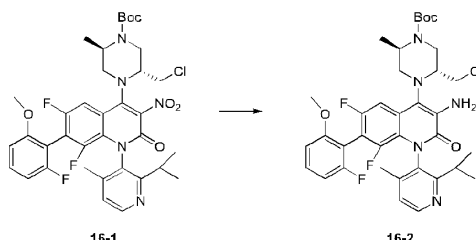
步骤 1: 化合物 16-1 的制备



氮气保护条件下, 化合物 3-14 (100 mg, 140.50 μmol) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (3 mL) 中, 依次加入三苯基膦 (112 mg, 427.01 μmol) 和四氯化碳 (80 mg, 520.08 μmol, 0.05 mL), 升温至 80 °C 搅拌反应 16 h。反应液减压浓缩, 粗品经制备硅胶板层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 100 %), 得化合物 16-1。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 730.3。

步骤 2: 化合物 16-2 的制备

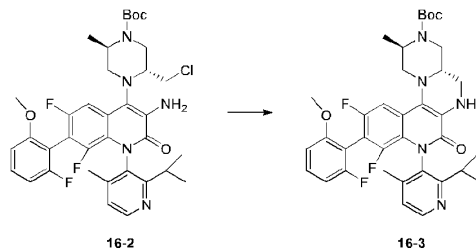


化合物 16-1 (80 mg, 109.56 μmol) 溶于乙酸 (1 mL) 中, 加入铁粉 (31 mg, 555.11 μmol), 升温至 80 °C 搅拌反应 1 h。反应液用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 用

饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备硅胶板层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 100 %), 得化合物 16-2。

MS (ESI) m/z ($M + H$)⁺ = 700.2.

步骤 3: 化合物 16-3 的制备

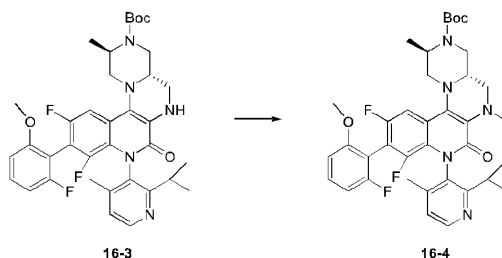


5

化合物 16-2 (60 mg, 85.69 μmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 加入二异丙基乙基胺(37.10 mg, 287.06 μmol , 0.05 mL), 反应于封管中升温至 120 °C 搅拌反应 6 h。反应液减压浓缩, 粗品经制备硅胶板层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/15), 得化合物 16-3。

MS (ESI) m/z ($M + H$)⁺ = 664.1。

10 步骤 4: 化合物 16-4 的制备

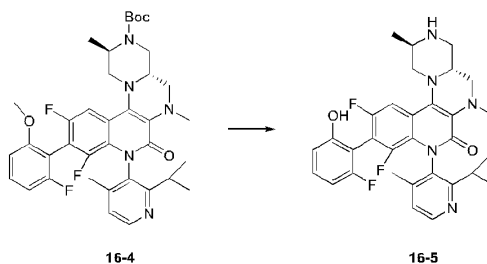


化合物 16-3 (40 mg, 60.27 μmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中, 依次加入氢化钠(5 mg, 125.01 μmol , 60 %) 和碘甲烷(10 mg, 70.45 μmol), 反应于 25 °C 搅拌 1 h。反应液用 2 滴饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯(20 mL)稀释, 依次用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 16-4。

15

MS (ESI) m/z ($M + H$)⁺ = 678.4。

步骤 5: 化合物 16-5 的制备

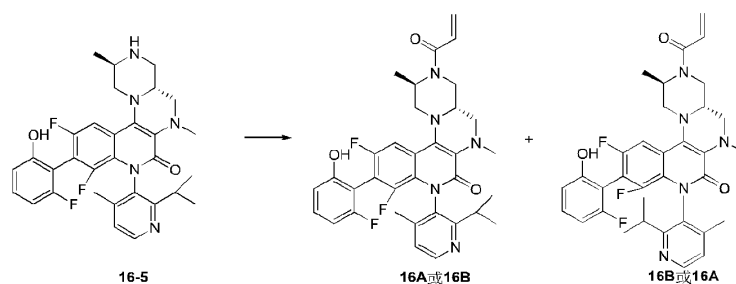


化合物 16-4 (40 mg, 59.02 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 加入三溴化硼(73.93 mg, 295.09 μmol , 28.43 μL), 反应于 20 °C 搅拌 3 h。反应液用甲醇(10 mL)淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得粗品 16-5。

20

MS (ESI) m/z ($M + H$)⁺ = 564.0.

步骤 6: 化合物 16 的制备



化合物 16-5 (50 mg, 77.58 μmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中, 依次加入饱和碳酸氢钠溶液(2.16 g, 25.71 mmol, 1 mL)、丙烯酸酐(11 mg, 87.23 μmol), 反应于 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。加入甲醇(1 mL)和碳酸钾水溶液(2 M, 1 mL)继续搅拌 1.5 h。反应液用水(10 mL)稀释, 乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30 mm*3 μm ; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 36 % - 66 %, 9.5 min)。得化合物 16A(峰 1)及化合物 16B(峰 B)。

化合物 16A:

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 10.7, 16.6$ Hz, 1H), 6.71 - 6.57 (m, 2H), 6.28 (dd, $J = 1.9, 16.6$ Hz, 1H), 5.82 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (br s, 1H), 2.81 - 2.57 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 15.7$ Hz, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 6H)。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =618.2。

HPLC 97% of purity; Retention time: 4.00 min + 4.051 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1*50 mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: [水(0.02% 氨水溶液)-乙腈]; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

化合物 16B:

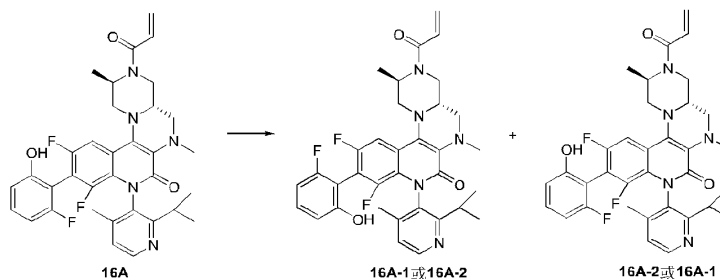
^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 10.9, 16.6$ Hz, 1H), 6.71 - 6.55 (m, 2H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 5.81 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 4.15 (br d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.01 (br s, 1H), 2.81 - 2.56 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.83 - 1.61 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 6H)。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =618.3。

HPLC 94% of purity; Retention time: 4.082 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1*50 mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: [水(0.02% 氨水溶液)-乙腈]; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

步骤 7: 化合物 16A-1 及 16A-2 的制备



非对映异构体化合物 16A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: [CO₂-异丙醇 (0.1% 氨水)]; 异丙醇%:35%)。浓缩后, 得化合物 16A-1 及化合物 16A-2。

化合物 16A-1:

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.29 - 7.07 (m, 2H), 6.85 (br d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.75 - 6.53 (m, 2H), 6.16 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.74 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.46 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.16 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.89 (br d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.66 (br d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.72 - 1.47 (m, 3H), 1.26 - 0.88 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 618.3$.

SFC 保留时间 1.516 min。

分离条件：色谱柱：Column: Chiralpak AD-3 50 x 4.6mm I.D., 3 μm ；柱温：35 $^\circ\text{C}$ ；流动相： CO_2 -异丙醇 (0.05% DEA)；异丙醇:5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min；流速：4 mL/min。

化合物 16A-2:

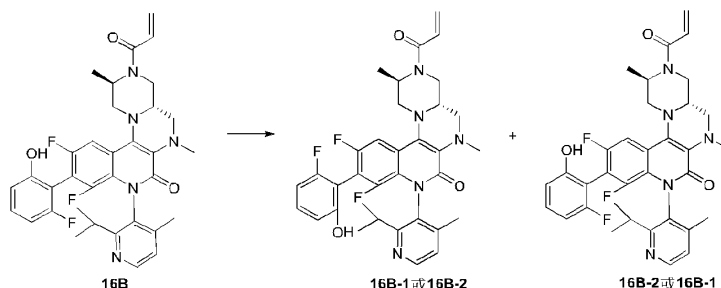
^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 8.41 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.30 - 7.10 (m, 2H), 6.84 (br dd, $J = 10.5, 16.6$ Hz, 1H), 6.71 - 6.51 (m, 2H), 6.27 (br dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.82 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (br s, 1H), 2.62 (td, $J = 6.8, 13.7$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.85 - 1.59 (m, 3H), 1.39 - 1.03 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 618.3$.

SFC 保留时间 1.644 min。

分离条件：色谱柱：Column: Chiralpak AD-3 50 x 4.6mm I.D., 3 μm ；柱温：35 $^\circ\text{C}$ ；流动相： CO_2 -异丙醇 (0.05% DEA)；异丙醇:5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min；流速：4 mL/min。

步骤 8：化合物 16B-1 及 16B-2 的制备



非对映异构体化合物 16B 经 SFC 纯化 (分离条件：色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μm)；流动相：[CO_2 -异丙醇 (0.1% 氨水)]；异丙醇%:35%)。浓缩后，得化合物 16B-1 及化合物 16B-2。

化合物 16B-1:

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 6.86 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.75 - 6.59 (m, 2H), 6.19 (br s, 1H), 5.75 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.47 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.90 (br d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.21 (br d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.19 - 0.90 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 618.3$.

SFC 保留时间 1.521 min。

分离条件：色谱柱：Column: Chiralpak AD-3 50 x 4.6mm I.D., 3 μm ；柱温：35 $^\circ\text{C}$ ；流动相： CO_2 -异丙醇 (0.05% DEA)；异丙醇:5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min；流速：4 mL/min。

化合物 16B-2:

^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 8.41 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.13 (m, 2H), 6.84 (br dd, $J = 10.7, 16.6$ Hz, 1H), 6.73 - 6.53 (m, 2H), 6.28 (br dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.47 (br d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 3H), 1.36 - 1.01 (m, 6H).

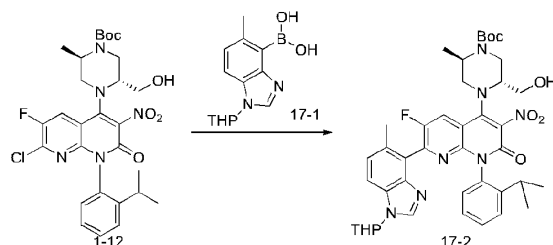
MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 618.3$.

SFC 保留时间 1.652 min。

分离条件：色谱柱：Column: Chiralpak AD-3 50 x 4.6mm I.D., 3 μ m；柱温：35 °C；流动相：CO₂-异丙醇 (0.05% DEA)；异丙醇:5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min；流速：4 mL/min。

实施例 17：化合物 17 的制备

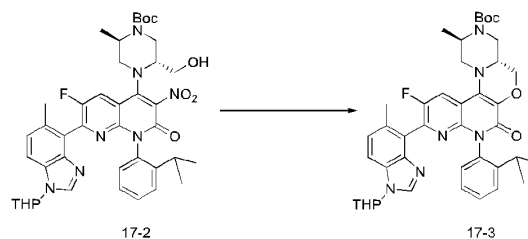
5 步骤1：化合物17-2的制备



- 10 将化合物 1-12 (450 mg, 0.76 mmol), 17-1 (240 mg, 0.92 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (65 mg, 0.076 mmol), 碳酸钾 (210 mg, 1.5 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 90 °C 搅拌 3 h。体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (10 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物 17-2。

MS(ESI) m/z : (M+H)⁺ = 770.1。

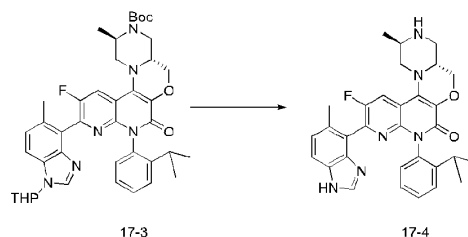
步骤2：化合物17-3的制备



- 15 将化合物 17-2 (50 mg, 0.065 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (5 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (24%, 0.65 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 160 °C 搅拌 8 h。将体系冷却到室温, 体系浓缩, 将剩余物溶解于乙酸乙酯 (3 mL), 加水洗涤, 静置分层, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 17-3。

- 20 MS(ESI) m/z : (M+H)⁺ = 723.3。

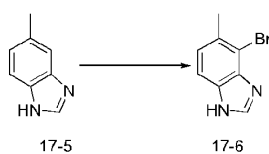
步骤 3：化合物 17-4 的制备



将化合物 17-3 (30 mg, 0.041 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 向其中加入浓盐酸 (12N, 2 mL)。加毕, 将体系升温至 70 °C 反应 3 h。将体系浓缩得黄色油状物 17-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 25 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 539.2。

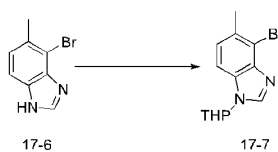
步骤 4：化合物 17-6 的制备



- 将化合物 17-5 (2 g, 15.2 mmol) 溶于三氟乙酸 (10 mL) 中, 向其中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (3 g, 16.7 mmol)。加毕, 密闭条件下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。将体系浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 调节 pH > 7, 用乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物 17-6。

MS(ESI) m/z : (M+H)⁺ = 212.8.

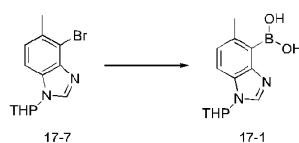
步骤 5: 化合物 17-7 的制备



- 将化合物 17-6 (350 mg, 1.66 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 向其中加入四氢吡喃 (420 mg, 5.0 mmol) 及对甲基苯磺酸 (65 mg, 0.33 mmol)。加毕, 将体系升温至 80 °C 回流 24 h。将体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~1%) 得化合物 17-7。

MS(ESI) m/z : (M+H)⁺ = 297.0.

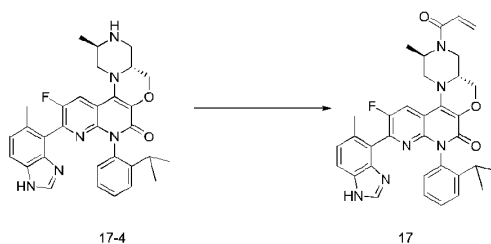
步骤 6: 化合物 17-1 的制备



- 将化合物 17-7 (300 mg, 1.0 mmol), 联硼酸频那醇酯 (500 mg, 2.0 mmol), 醋酸钾 (300 mg, 3.0 mmol) 和二三环己基磷二氯化钾 (74 mg, 0.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (10 mL) 及水 (1 mL) 的混合溶剂中。氮气氛围下, 将体系升温至 155 °C 搅拌 2 h。将体系冷却至室温后, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得化合物 17-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- MS(ESI) m/z : (M+H)⁺ = 261.0.

步骤 7: 化合物 17 的制备



- 将化合物 17-4 (20 mg, 0.037 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 室温条件下, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加入三乙胺 (10 mg, 0.1 mmol) 和丙烯酰氯 (5 mg, 0.05 mmol)。滴加完毕后, 将体系升至室温 (20 °C) 反应 30 min。反应液用水 (5 mL) 洗涤, 二氯甲烷 (3 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Agilent 10 Prep-C8 250×21.2mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 乙腈: 20%-40% in 12min; 流速 30 mL/min) 得到化合物 17。

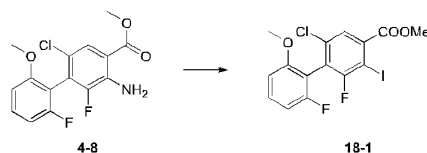
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 593.3.

HPLC:95%, 4.875min + 5.087min。

分离条件: 色谱柱: Waters X-bridge C18, 4.6*100mm, 3.5 μ m; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 18: 化合物 18A-1/18A-2/18B-1 和 18B-2 的制备

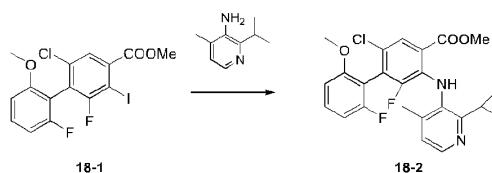
5 步骤 1: 化合物 18-1 的制备



0℃, 氮气保护条件下, 化合物 4-8 (8.6 g, 26.24 mmol)溶于乙腈(40 mL)中, 依次加入碘化亚铜(5.05 g, 26.51 mmol)、碘化钾(8.84 g, 53.27 mmol)和亚硝酸叔丁酯(5.66 g, 54.85 mmol, 6.52 mL), 反应升温至 80 ℃ 搅拌 2 h。反应液冷至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣溶于乙酸乙酯(80 mL)中, 经饱和硫代硫酸钠溶液(80 mL x 2)洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 2/3), 得化合物 18-1。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 18-2 的制备

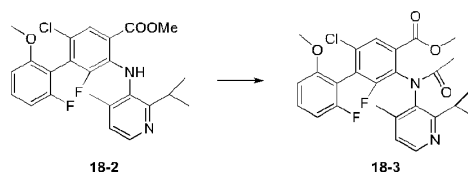


氮气保护条件下, 化合物 18-1 (6.5 g, 14.82 mmol)和 2-异丙基-4-甲基-吡啶-3-胺(2.60 g, 17.31 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 依次加入 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧杂蒽 (950 mg, 1.64 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.5 g, 1.64 mmol)和碳酸铯(14.49 g, 44.46 mmol), 反应升温至 100 ℃ 搅拌 16 h。反应液经乙酸乙酯(100 mL)稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 2/3), 得化合物 18-2。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 460。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.08 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (d, J = 17.4 Hz, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

步骤 9: 化合物 18-3 的制备



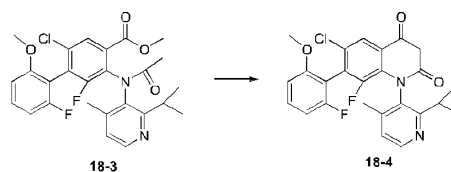
0℃条件下, 化合物 18-2 (3.2 g, 6.94 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入氢化钠(1.39 g, 34.71 mmol, 60 %), 搅拌 20 min, 然后加入乙酰氯(2.73 g, 34.71 mmol, 2.48 mL), 反应升温至 25℃ 搅拌 16 h。反应液用水(100 mL)淬灭, 加入饱和碳酸钾溶液(100 mL), 搅拌 1 h, 经乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 0/1), 得化合物 18-3。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 503.1。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.49 - 8.43 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.80 -

6.64 (m, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.42 (m, 4H), 2.33 (br d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 1.97 (br d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.29 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 - 0.71 (m, 3H).

步骤 10: 化合物 18-4 的制备

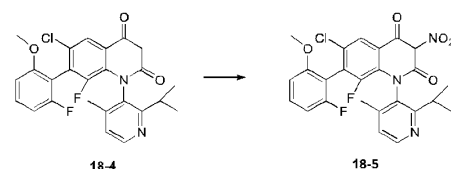


- 5 氮气保护条件下, 化合物 18-3(580 mg, 1.15 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入叔丁醇钾(1.0 M 的四氢呋喃溶液, 3.74 mL), 反应于 25 °C 搅拌 30 min。反应液加水(20 mL)淬灭, 加入 1.0 M 盐酸调节 pH 至 7.0, 经乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 18-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 471.2.

- 10 ¹H NMR (400MHz, Chloroform-*d*) δ 8.64 - 8.51 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.12 - 2.07 (m, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 3H).

步骤 11: 化合物 18-5 的制备



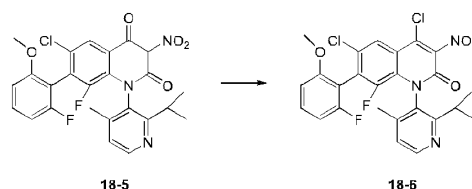
- 15 氮气保护条件下, 化合物 18-4 (500 mg, 1.06 mmol)溶于乙酸(10 mL)中, 加入浓硝酸(1.23 g, 19.51 mmol, 878.20 μ L), 反应升温至 80 °C 搅拌 2 h。反应液减压浓缩除去大部分乙酸, 冷至 0 °C, 加水(50 mL), 过滤, 滤饼真空干燥得粗品 18-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 516.2.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 - 8.55 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 - 7.38 (m, 2H), 7.03 - 6.77 (m, 2H),

- 20 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 3H), 2.15 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.33 - 0.94 (m, 6H).

步骤 12: 化合物 18-6 的制备

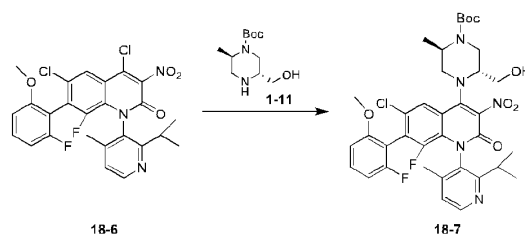


- 氮气保护条件下, 化合物 18-5(600 mg, 1.16 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 依次加入二异丙基乙基胺(901.86 mg, 6.98 mmol, 1.22 mL)和三氯氧磷(534.98 mg, 3.49 mmol, 324.23 μ L), 反应升温至 80 °C 搅拌 2 h。反应液冷至室温, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 1/1), 得化合物 18-6。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 534.

¹H NMR (400MHz, Chloroform-*d*) δ 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.17 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35 - 1.17 (m, 6H).

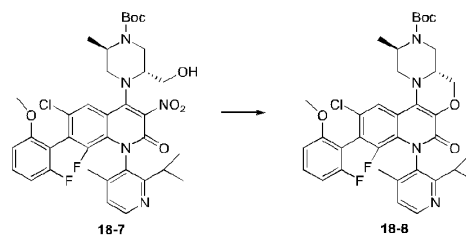
- 30 步骤 13: 化合物 18-7 的制备



氮气保护条件下, 化合物 18-6 (320 mg, 598.87 μmol) 溶于乙腈 (8 mL) 中, 依次加入二异丙基乙基胺 (387.76 mg, 3.00 mmol, 522.59 μL) 和化合物 1-11 (206.88 mg, 898.31 μmol), 反应升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 2/3), 得化合物 18-7。

5 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 728.2.

步骤 14: 化合物 18-8 的制备

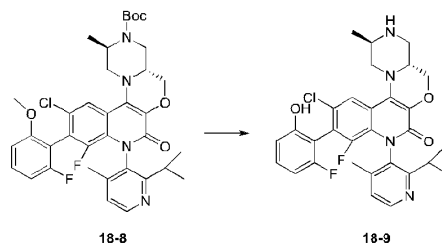


氮气保护条件下, 化合物 18-7 (350 mg, 480.65 μmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 依次加入 4A 分子筛 (500 mg) 和双三甲基硅基胺基锂 (1 M 的四氢呋喃溶液, 1.44 mL), 反应升温至 130 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。反应液减压浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1), 得化合物 18-8。

10

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 681.3.

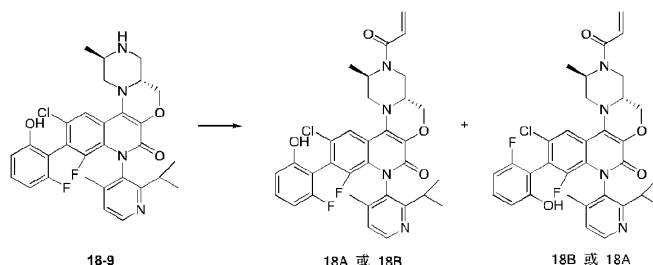
步骤 15: 化合物 18-9 的制备



15 氮气保护条件下, 化合物 18-8 (150 mg, 220.21 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三溴化硼 (275.84 mg, 1.10 mmol, 106.09 μL), 反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h。反应液加入甲醇 (10 mL) 淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩, 得粗品 18-9, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 567.1.

步骤 16: 化合物 18A 和 18B 的制备



20

化合物 18-9 (128.49 mg, 226.60 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 依次加入碳酸氢钠 (3.79 g, 45.14 mmol, 1.76

mL)和丙烯酸酐(28.58 mg, 226.60 μ mol), 反应于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 30 min, 加入甲醇(2 mL)和饱和碳酸钾水溶液(2 mL), 继续搅拌 1 h。反应液加水(10 mL)稀释, 经乙酸乙酯(10 mL x 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经高效制备液相分离纯化(分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80 * 30 mm * 3 μ m; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 50 % - 80 %, 9 min), 得:

5 化合物 18A (HPLC 保留时间 3.747, 3.871 min)。

化合物 18B (HPLC 保留时间 3.835, 3.916 min)。

HPLC 分析条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1 * 50 mm; 流动相: [水 (0.02 % 氨水溶液 v/v)-乙腈]; 乙腈%: 10 % - 80 %, 柱温: 50 $^{\circ}$ C。

化合物 18A:

10 MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 621.2.

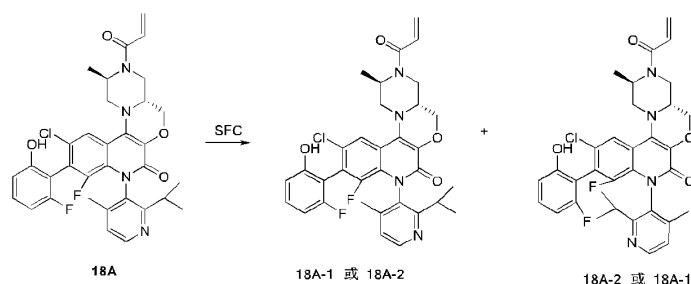
1 H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 6.27 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.72 - 4.10 (m, 4H), 3.74 (br s, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 2H), 3.14 (br s, 1H), 2.66 (td, J = 6.6, 13.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.19 - 1.03 (m, 6H).

15 化合物 18B:

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 621.2.

1 H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 1.7, 16.9 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 1H), 4.73 - 4.10 (m, 4H), 3.74 (br s, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 3.15 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 1H), 2.05 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.84 - 1.62 (m, 3H), 1.17 - 1.02 (m, 6H).

20 步骤 17: 化合物 18A-1 和 18A-2 的分离



化合物 18A 经 SFC 分离纯化(分离条件: 色谱柱: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm * 30 mm, 5 μ m); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇]; 乙醇%: 50 % - 50 %), 得:

25 化合物 18A-1 (HPLC 保留时间 8.29 min; ee: 99.24 %).

化合物 18A-2 (HPLC 保留时间 8.37 min; ee: 99.38 %).

HPLC 分析条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150 * 4.6 mm, 5 μ m; 流动相: [水(0.06875 % 三氟乙酸溶液 v/v)-乙腈(0.0625 % 三氟乙酸溶液 v/v)]; 乙腈%: 10 % - 80 %, 柱温: 40 $^{\circ}$ C。

SFC 手性分析条件: 色谱柱: (S,S)-Whelk-O1 100 * 4.6 mm, 3 μ m; 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05 % 二乙胺溶液 v/v)]; 乙醇%: 40 % - 40 %, 柱温: 35 $^{\circ}$ C。

30 化合物 18A-1:

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 621.3.

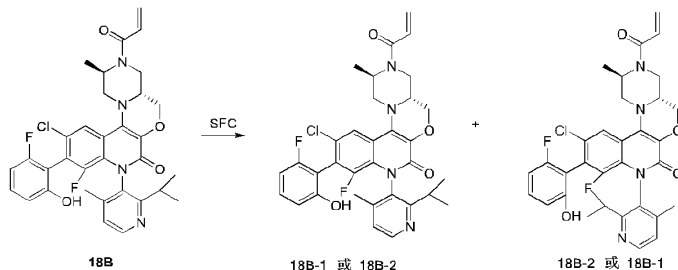
1 H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 10.7, 16.6 Hz, 1H), 6.72 - 6.56 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.70 - 4.35 (m, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 3H), 1.16 (br d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 3H).

35 化合物 18A-2:

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ = 621.2.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.70 - 4.34 (m, 3H), 3.76 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.14 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.66 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

5 步骤 18: 化合物 18B-1 和 18B-2 的分离



化合物 18B 经 SFC 分离纯化(分离条件: 色谱柱: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm * 30 mm, 5 μm); 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇]; 乙醇%: 50 % - 50 %), 得:

化合物 18B-1(HPLC 保留时间 8.59 min; ee: 100 %)。

10 化合物 18B-2 (HPLC 保留时间 8.53 min; ee: 100 %)。

HPLC 分析条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150 * 4.6 mm, 5 μm ; 流动相: [水(0.06875 %三氟乙酸溶液 v/v)-乙腈(0.0625 %三氟乙酸溶液 v/v)]; 乙腈%: 10 % - 80 %, 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

SFC 手性分析条件: 色谱柱: (S,S)-Whelk-O1 100 * 4.6 mm, 3 μm ; 流动相: [超临界二氧化碳-乙醇(0.05 % 二乙胺溶液 v/v)]; 乙醇%: 40 % - 40 %, 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$ 。

15 18B-1:

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 621.2.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 1.7, 16.9 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.70 - 4.34 (m, 3H), 3.75 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 2H), 3.17 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.14 (br d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 3H).

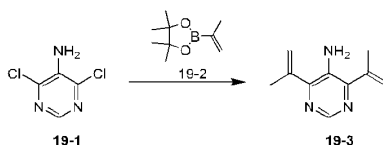
20 18B-2:

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 621.2.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 6.83 (br dd, J = 10.9, 16.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.55 (m, 2H), 6.27 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 1H), 4.68 - 4.35 (m, 3H), 3.75 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.14 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (td, J = 6.4, 13.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 3H).

实施例 19: 化合物 19 的制备

步骤 1: 化合物 19-3 的制备



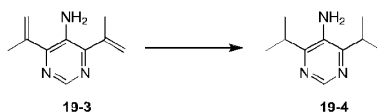
30 室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 将化合物 19-1 (9.5 g, 57.93 mmol), 化合物 19-2 (29.20 g, 173.79 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (3.39 g, 4.63 mmol) 及碳酸钾 (24.02 g, 173.79 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (150 mL) 及水 (30 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 h。将体系冷却至室温, 浓缩除去大部分溶剂后, 向其中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (80 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 19-

35 3。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.39 (s, 1H), 5.57 - 5.51 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.06 (s, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =175.9.

步骤 2: 化合物 19-4 的制备

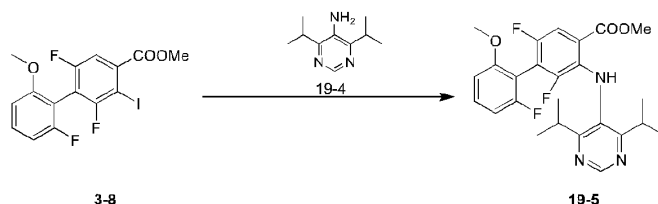


- 5 将化合物 19-3 (10.37 g, 59.18 mmol) 溶于甲醇 (50 mL), 氮气氛围下, 向其中加入 10% 钯碳 (1 g)。加毕, 将体系置换氢气。氢气氛围下 (15 psi), 将体系于室温 (25 °C) 搅拌 12 h。体系过滤, 滤液浓缩。剩余物溶于二氯甲烷 (100 mL), 用 2 M 盐酸水溶液 (50 mL) 洗涤, 水相用氢氧化钠调节 pH ~ 9-10 后, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 19-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 10 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.31 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 12H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =180.0.

步骤 3: 化合物 19-5 的制备

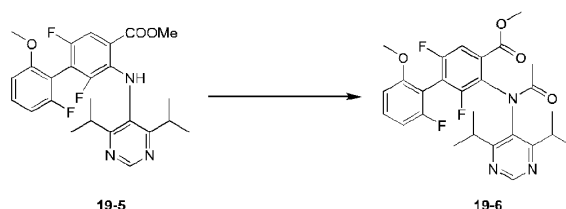


- 15 室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 3-8 (4.8 g, 11.37 mmol), 化合物 19-4 (2.65 g, 14.78 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(1.2 g, 1.31 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (750 mg, 1.30 mmol) 及碳酸铯 (11.11 g, 34.11 mmol) 溶于甲苯 (40 mL) 中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 16 h。将体系冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 19-5。

^1H NMR (400MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 8.97 (s, 1H), 8.90 (br d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.67 (br dd, J = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.84 - 6.65 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 1.37 - 0.89 (m, 12H).

- 20 MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =474.4.

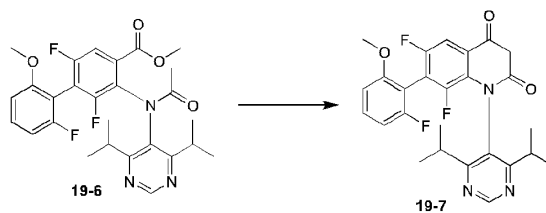
步骤 4: 化合物 19-6 的制备



- 25 将化合物 19-5 (3.75 g, 7.92 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (40 mL), 0 °C 条件下, 向其中分批加入氢化钠 (1.90 g, 47.52 mmol, 60% purity), 将体系于 0 °C 反应 20 min 后, 向其中滴加乙酰氯 (3.73 g, 47.52 mmol, 3.39 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系于室温 (25 °C) 反应 16 h。向体系加入水 (20 mL) 淬灭反应, 向其中加入饱和碳酸钾水溶液, 室温 (25 °C) 搅拌 1 h 后, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物 19-6。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =516.3.

- 30 步骤 5: 化合物 19-7 的制备

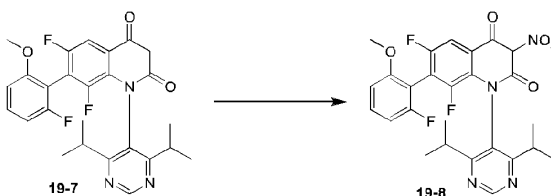


室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 19-6 (1 g, 1.94 mmol) 溶于甲苯 (10 mL), 向其中加入叔丁醇钾 (1 M, 6.28 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系室温 (25 °C) 反应 0.5 h。向体系加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用 1 N 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 19-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (400MHz, Chloroform-*d*) δ 11.25 (br s, 1H), 9.48 - 9.16 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 6.7, 8.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 1.23 (dd, *J* = 6.7, 10.9 Hz, 6H), 1.14 (dd, *J* = 6.7, 11.6 Hz, 6H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 484.0.

步骤 6: 化合物 19-8 的制备

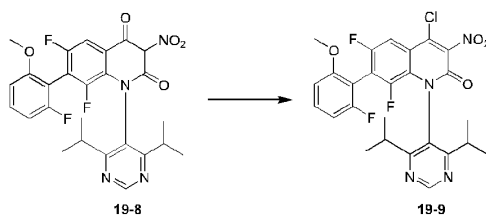


将化合物 19-7 (1.3 g, 2.69 mmol) 溶于冰醋酸 (15 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向体系滴加硝酸 (3.11 g, 49.42 mmol, 2.22 mL)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系降至室温后, 浓缩除去大部分冰醋酸, 剩余物倒入冰水 (50 mL) 中, 析出沉淀, 过滤, 滤饼水洗后干燥, 得化合物 19-8, 不经进一步纯化直接用于下一步。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (s, 1H), 7.80 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 2H), 1.33 - 0.90 (m, 12H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 529.0.

步骤 7: 化合物 19-9 的制备

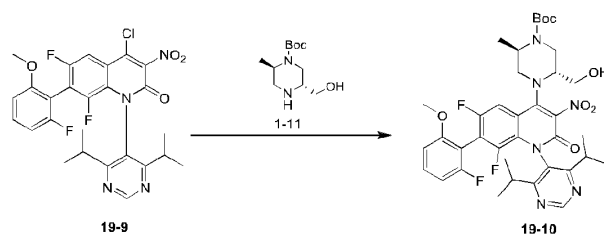


将化合物 19-8 (800 mg, 1.51 mmol) 及 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.17 g, 9.08 mmol, 1.58 mL) 溶于乙腈 (10 mL), 室温条件下, 向其中加入三氯氧磷 (696.32 mg, 4.54 mmol, 422.01 μL)。加毕, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物 19-9。

¹H NMR (400MHz, Chloroform-*d*) δ 9.18 (s, 1H), 7.88 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 6.87 - 6.68 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 3H), 2.89 - 2.61 (m, 2H), 1.39 - 1.07 (m, 12H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 547.0.

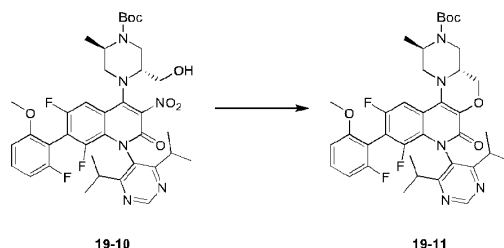
步骤 8: 化合物 19-10 的制备



将化合物 19-9 (400 mg, 731.36 μmol), 1-11 (252.65 mg, 1.10 mmol) 及 *N,N*-二异丙基乙胺 (473.56 mg, 3.66 mmol, 638.22 μL) 溶于乙腈 (10 mL) 中。氮气氛围下, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物 19-10。

5 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 741.1.

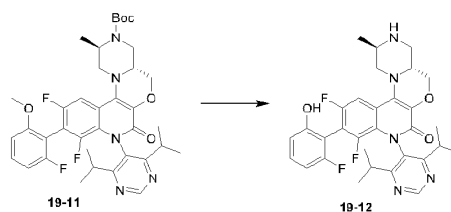
步骤 9: 化合物 19-11 的制备



10 将化合物 19-10 (270 mg, 364.49 μmol) 及 4 $\text{\AA}$ 分子筛 (1 g) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (8 mL) 中, 室温条件下, 向其中加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.09 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 130 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将体系冷却到室温, 向其中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物 19-11。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 694.1.

步骤 10: 化合物 19-12 的制备

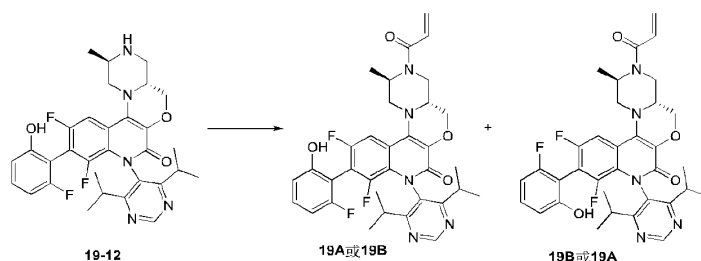


15

将化合物 19-11 (60 mg, 86.49 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (2 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 向其中加入三溴化硼 (108.33 mg, 432.43 μmol , 41.67 μL)。加毕, 氮气氛围下, 体系升温至室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向体系加入甲醇 (5 mL) 并搅拌 10 min。体系浓缩后冻干得化合物 19-12 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步。

20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 580.1.

步骤 11: 化合物 19A 与 19B 的制备



将化合物 19-12 (70 mg, 120.77 μmol , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (6.05 g, 71.99 mmol, 2.80 mL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (15.23 mg, 120.77 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 30 min。向体系中加入甲醇 (2 mL) 及饱和碳酸钾水溶液 (2 mL) 的水溶液, 继续室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品依次经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%)及高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.05%氨水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 42%-72% 7 min), 得化合物 19A 及 19B。

化合物 19A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.58 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.09 (m, 4H), 3.83 - 3.41 (m, 3H), 3.12 (br s, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 12H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 634.3。

HPLC 91% 纯度; 保留时间 3.84 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.2mL/L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

化合物 19B:

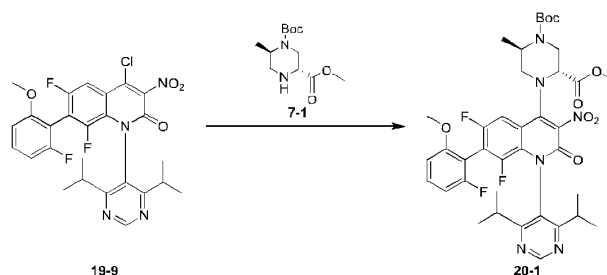
^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 9.07 (s, 1H), 7.56 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 1H), 6.82 (br dd, J = 10.6, 17.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.59 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 1.8, 16.5 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.09 (m, 4H), 3.82 - 3.42 (m, 3H), 3.13 (br s, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 1.82 - 1.62 (m, 3H), 1.17 - 1.04 (m, 12H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 634.3。

HPLC 91% 纯度; 保留时间 3.88 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.2mL/L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

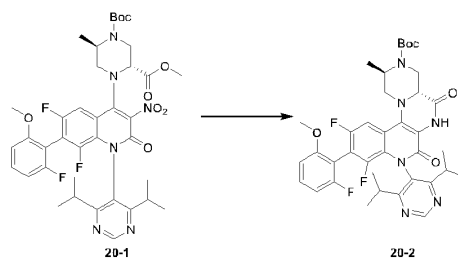
实施例 20: 化合物 20 的制备

步骤 1: 化合物 20-1 的制备



将化合物 19-9 (390 mg, 713.08 μmol), 7-1 (276.30 mg, 1.07 mmol)及 *N,N*-二异丙基乙基胺 (461.72 mg, 3.57 mmol, 622.27 μL) 溶于乙腈 (10 mL) 中。氮气氛围下, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物 20-1。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 769.1。

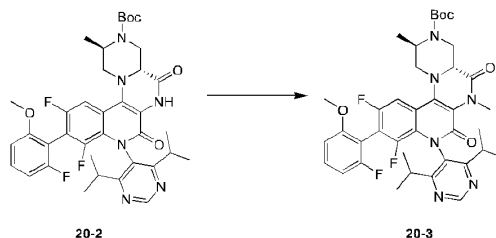
步骤 2: 化合物 20-2 的制备



- 将化合物 20-1 (400 mg, 520.31 μmol), 铁粉 (116.52 mg, 2.09 mmol) 溶于乙酸 (7 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 45 min。体系浓缩, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释后, 过滤, 滤液经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 20-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =707.2.

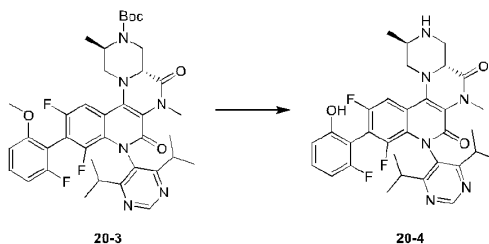
步骤 3: 化合物 20-3 的制备



- 10 将化合物 20-2 (100 mg, 141.49 μmol) 及碳酸钾 (52.99 mg, 383.44 μmol) 溶于丙酮 (2 mL) 中, 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (271.12 mg, 1.91 mmol, 118.91 μL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将体系浓缩, 加入二氯甲烷 (10 mL) 及水 (10 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得化合物 20-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =721.3。

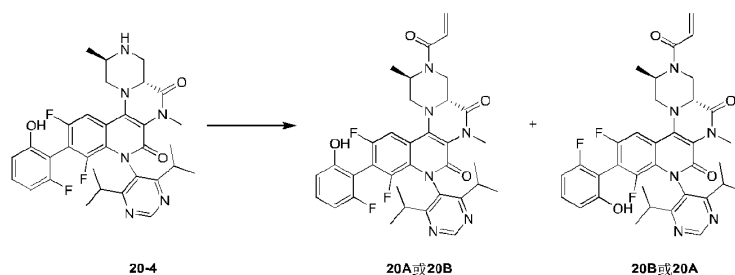
- 15 步骤 4: 化合物 20-4 的制备



将化合物 20-3 (100 mg, 138.74 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (1 M, 1 mL), 反应于 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。反应液用甲醇 (10 mL) 淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得化合物 20-4 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =607.1。

步骤 5: 化合物 20 的制备



将化合物 20A (100 mg, 164.84 μmol , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (13.85 mg, 164.84 μmol , 6.41 μL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (20.79 mg, 164.84 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 30 min。向体系中加入甲醇 (2 mL) 及饱和碳酸钾水溶液 (2 mL) 的水溶液, 继续室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 50%-80% 9 min), 得化合物 20A 及 20B。

化合物 20A:

10 ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.08 (s, 1H), 7.68 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 11.0, 16.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.57 (m, 2H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 4.79 - 4.42 (m, 3H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 9H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=661.1.

15 HPLC 95% 纯度; 保留时间 10.49 min。

分离条件：色谱柱：WELCH MLTimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m；柱温：40℃；流动相：水（0.0688% 三氟乙酸溶液）-乙腈（0.0625% 三氟乙酸溶液）；乙腈：10%-80% 10 min，80% 5 min；流速：1.5 mL/min。

化合物 20B:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.08 (s, 1H), 7.68 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.59 (m, 2H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.87 - 5.74 (m, 1H), 4.86 - 4.44 (m, 2H), 4.04 - 3.86 (m, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 4H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 1.23 - 1.03 (m, 12H).

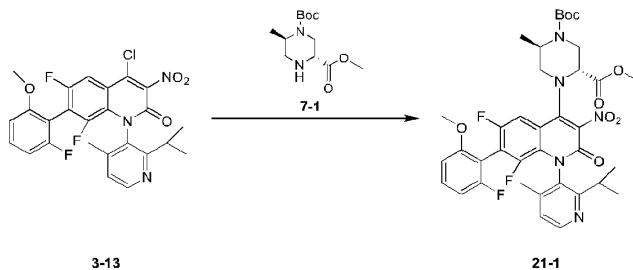
MS (ESI) m/z (M+H)⁺=661.1.

HPLC 94% 纯度; 保留时间 10.82 min。

25 分离条件: 色谱柱: WELCH MLtimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

实施例 21: 化合物 21 的制备

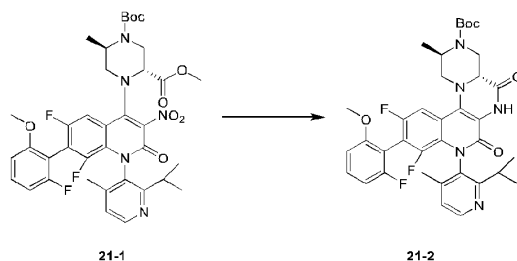
步骤 1: 化合物 21-1 的制备



30 将化合物 3-13 (500 mg, 965.47 μmol), 7-1 (374.09 mg, 1.45 mmol)及 *N,N*-二异丙基乙基胺 (625.15 mg, 4.84 mmol, 842.52 μL)溶于乙腈 (10 mL)中。氮气氛围下,将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 12 h。体系浓缩得粗品,粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~100%)得化合物 21-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ =740.2.

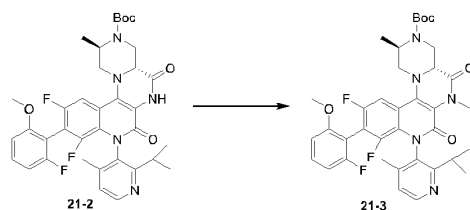
步骤 2: 化合物 21-2 的制备



- 5 将化合物 21-1 (500 mg, 675.92 μmol), 铁粉 (151.36 mg, 2.71 mmol) 溶于乙酸 (8 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 45 min。体系浓缩, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释后, 过滤, 滤液经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 21-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ =678.1.

步骤 3: 化合物 21-3 的制备

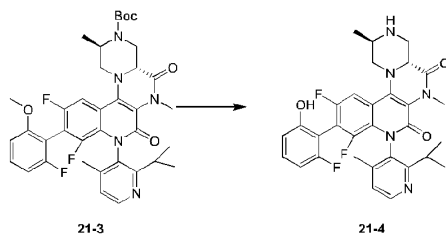


10

将化合物 21-2 (120 mg, 177.07 μmol) 及碳酸钾 (66.31 mg, 479.77 μmol) 溶于丙酮 (2 mL) 中, 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (339.29 mg, 2.39 mmol, 148.81 μL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将体系浓缩, 加入二氯甲烷 (10 mL) 及水 (10 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得化合物 21-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 15 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ =692.2.

步骤 4: 化合物 21-4 的制备

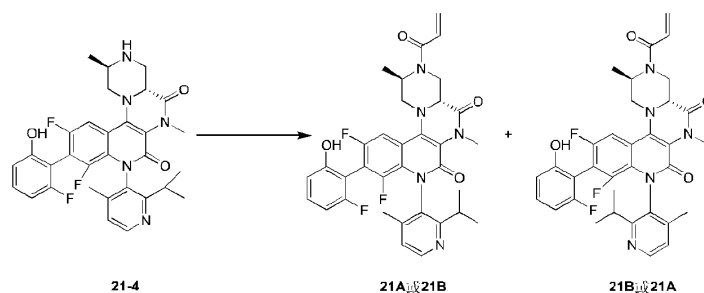


20

将化合物 21-3 (100 mg, 144.56 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (181.08 mg, 722.82 μmol , 69.65 μL), 反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h。反应液用甲醇 (10 mL) 淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得化合物 21-4 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ =578.1.

步骤 5: 化合物 21A 及 21B 的制备



将化合物 21-4 (100 mg, 151.86 μmol , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (4.62 g, 55.01 mmol, 2.14 mL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (19.15 mg, 151.86 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 30 min。向体系中加入甲醇 (2 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 mL), 继续室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。向体系加水 (10 mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 38%-68% 9 min), 得化合物 21A 及 21B。

化合物21A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.60 (m, 2H), 6.30 - 6.21 (m, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.75 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 3.91 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.03 - 2.47 (m, 2H), 2.29 - 1.90 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.26 - 1.06 (m, 6H).

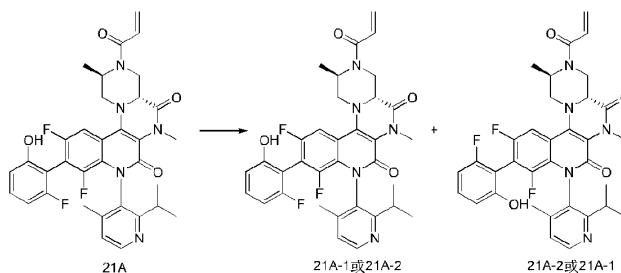
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 632.2.

化合物21B:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.67 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 10.8, 17.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.59 (m, 2H), 6.31 - 6.20 (m, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.75 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.44 (m, 1H), 3.91 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.03 - 2.49 (m, 2H), 2.24 - 1.94 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.23 - 1.01 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 632.3.

步骤6: 化合物21A异构体的拆分



非对映异构体化合物 21A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [0.1%氨水 甲醇]; 甲醇%: 40%-40%)。浓缩后, 得化合物 21A-1 及化合物 21A-2。

化合物21A-1:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 2H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.45 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.48 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 1.10 (dd, J = 6.8, 12.3 Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 632.2.

HPLC 92% 纯度; 保留时间 8.18 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三

氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min SFC 90% ee. 保留时间 4.707 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 甲醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

5 化合物21A-2:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 10.7, 17.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.60 (m, 2H), 6.31 - 6.19 (m, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.80 - 4.30 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

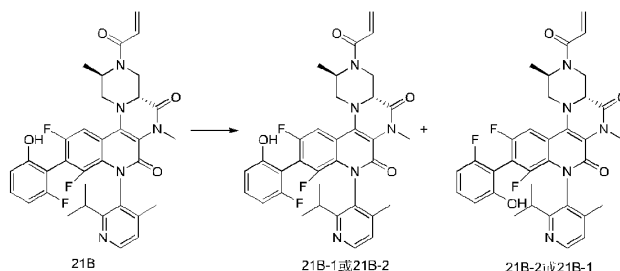
10 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 632.2.

HPLC 98% 纯度; 保留时间 8.17 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min SFC 100% ee. 保留时间 5.145 min。

15 分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 甲醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

步骤7: 化合物21B异构体的拆分



非对映异构体化合物 21B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [0.1%氨水 乙醇]; 乙醇%: 35%-35%)。浓缩后, 得化合物 21B-1 及化合物 21B-2。

20 化合物21B-1:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 10.7, 16.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.56 (m, 2H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.87 - 5.73 (m, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.80 - 4.38 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.19 (dd, *J* = 6.7, 20.0 Hz, 6H).

25 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 632.1.

HPLC 99% 纯度; 保留时间 8.38 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min

30 SFC 100% ee. 保留时间 4.041 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物21B-2:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.30 - 6.19 (m, 1H), 5.86 - 5.72 (m, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.36 (m, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 3H), 3.02 - 2.85 (m, 1H), 2.54 (td, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.16 - 1.00 (m, 6H).

35 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 632.1.

HPLC 99% 纯度; 保留时间 8.30 min。

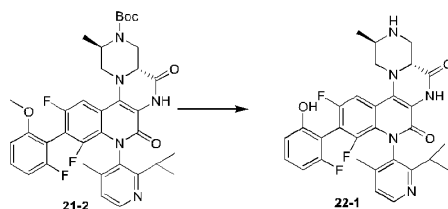
分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min SFC 100% ee. 保留时间 4.707 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05%

5 DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 22: 化合物 22 的制备

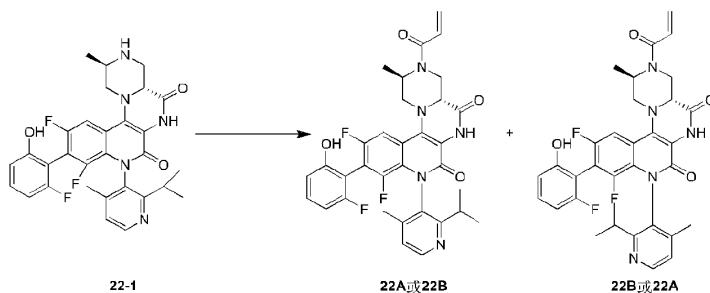
步骤1: 化合物22-1的制备



将化合物 21-2 (80 mg, 118.04 μ mol) 溶于二氯甲烷(2 mL)中, 向其中加入三溴化硼(147.86 mg, 590.22 μ mol, 56.87 μ L), 反应于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。反应液用甲醇 (10 mL) 淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得化合物 22-1 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=564.1.

步骤 2: 化合物 22A 及 22B 的制备



15 将化合物 22-1 (80 mg, 124.13 μ mol, 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (3.78 g, 44.97 mmol, 1.75 mL), 室温 (25 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (15.65 mg, 124.13 μ mol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 30 min。向体系中加入甲醇 (2 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 mL), 继续室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 1 h。向体系加水 (10 mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 37%-67% 9 min), 得化合物 22A 及 22B。

化合物22A:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (br dd, *J* = 10.7, 17.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.57 (m, 2H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 4.82 - 4.46 (m, 3H), 4.13 - 3.72 (m, 2H), 3.17 - 2.97 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 3H), 1.20 - 1.05 (m, 6H).

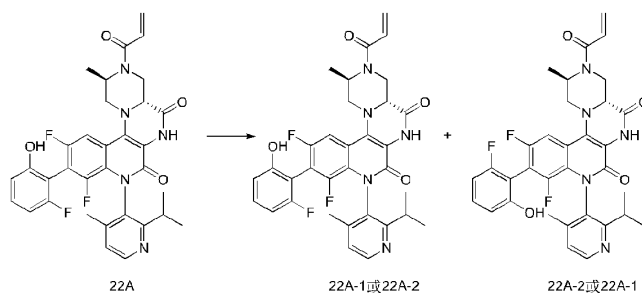
MS (ESI) m/z (M+H)⁺=618.2.

化合物22B:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.88 - 5.72 (m, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.80 (br d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.39 (m, 1H), 4.11 - 3.77 (m, 2H), 3.03 (br t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* = 6.9, 10.1 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 1.74 - 1.60 (m, 3H), 1.19 - 1.05 (m, 6H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=618.2 & 618.1.

步骤3: 化合物22A异构体的拆分



非对映异构体化合物 21A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [Neu-乙醇]; 乙醇%: 50%-50%)。浓缩后, 得化合物 22A-1 及化合物 22A-2。

5 化合物22A-1:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 10.8, 17.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.87 - 5.72 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.66 - 4.46 (m, 1H), 4.08 - 3.83 (m, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 618.1.

HPLC 100% 纯度; 保留时间 7.85 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。SFC 100% ee. 保留时间 4.917 min。

15 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

化合物22A-2:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 10.7, 17.1 Hz, 1H), 6.71 - 6.57 (m, 2H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.88 - 5.73 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.83 - 4.50 (m, 2H), 4.10 - 3.84 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 1.14 (dd, J = 6.8, 9.9 Hz, 6H).

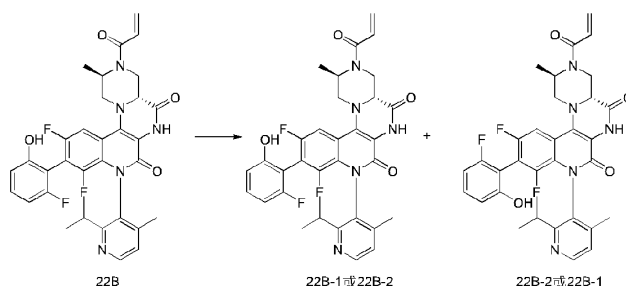
20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 618.1.

HPLC 99.3% 纯度; 保留时间 7.91 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。SFC 98.5% ee. 保留时间 5.310 min。

25 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

步骤4: 化合物22B异构体的拆分



30

非对映异构体化合物 21A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm*30mm,

5 μ m); 流动相: [Neu-甲醇]; 甲醇%: 40%-40%)。浓缩后, 得化合物 22B-1 及化合物 22B-2。

化合物22B-1:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 10.7, 17.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 2H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 1.15 (dd, *J* = 6.8, 18.3 Hz, 6H).

MS (ESI) *m/z* (*M*+*H*)⁺ = 618.1.

HPLC 93.6% 纯度; 保留时间 8.14 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。SFC 100% ee. 保留时间 3.589 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 甲醇: 40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

化合物22B-2:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 10.7, 17.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.58 (m, 2H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.83 - 5.73 (m, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.67 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 1H), 2.80 - 2.62 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.16 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (*M*+*H*)⁺ = 618.1.

HPLC 99.3% 纯度; 保留时间 8.12 min。

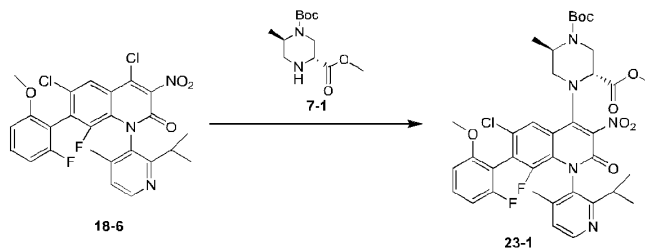
分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。SFC 97.8% ee. 保留时间 4.079 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA);

甲醇: 40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

实施例23: 化合物23的制备

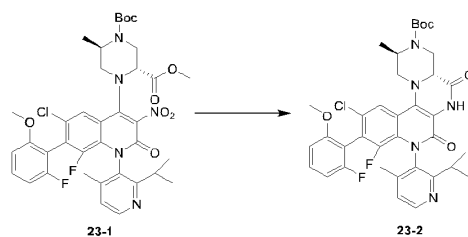
步骤 1: 化合物 23-1 的制备



氮气保护条件下, 化合物 18-6 (450 mg, 842.16 μ mol) 溶于乙腈 (8 mL)中, 依次加入二异丙基乙基胺 (545.29 mg, 4.22 mmol, 734.90 μ L)和化合物 JMKX-1805-Inter 5A (326.31 mg, 1.26 mmol), 反应升温至 80 °C 搅拌 12 h。反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/0 ~ 0/1), 得化合物 23-1。

MS (ESI) *m/z* (*M*+*H*)⁺ = 756.2.

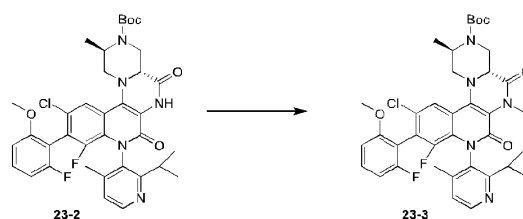
步骤 2: 化合物 23-2 的制备



将化合物 23-1 (200 mg, 264.48 μmol), 铁粉(59.23 mg, 1.06 mmol) 溶于乙酸 (5 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 45 min。体系浓缩, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释后, 过滤, 滤液经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 23-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =694.1.

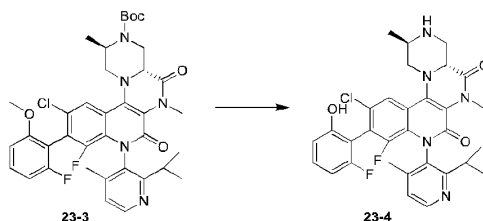
步骤 3: 化合物 23-3 的制备



将化合物 23-2 (150 mg, 216.09 μmol) 及碳酸钾 (80.94 mg, 585.60 μmol) 溶于丙酮 (2 mL) 中, 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (414.06 mg, 2.92 mmol, 181.61 μL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将体系浓缩, 加入二氯甲烷 (10 mL) 及水 (10 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得化合物 23-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =708.1.

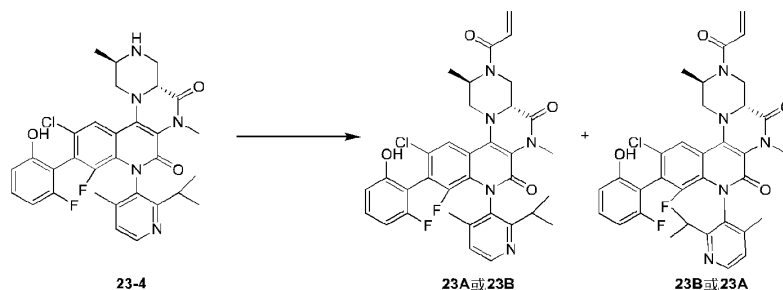
步骤 4: 化合物 23-4 的制备



将化合物 23-3 (110 mg, 155.33 μmol) 溶于二氯甲烷(2 mL)中, 向其中加入三溴化硼(1 M, 776.63 μL), 反应于 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h。反应液用甲醇(5 mL)淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得化合物 23-4 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =594.1.

步骤 5: 化合物 23A 及 23B 的制备



将化合物 23-4 (130 mg, 153.92 μmol , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (5 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (4.32 g, 51.42 mmol, 2 mL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (19.41 mg, 153.92 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 30 min。向体系中加入甲醇 (2 mL) 及饱和碳酸钾水溶液 (2 mL) 的水溶液, 继续室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 44%-74% 9 min), 得化合物 23A 及 23B。

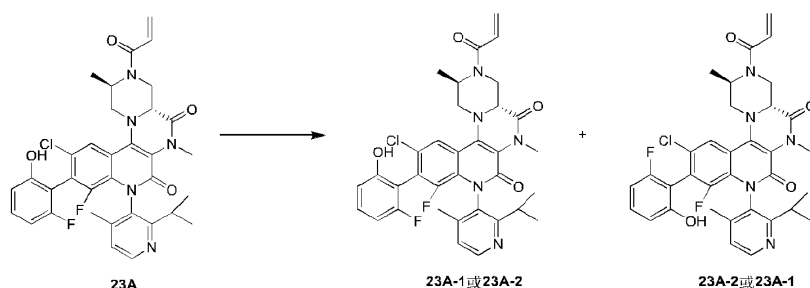
化合物23A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 3H), 6.72 - 6.57 (m, 2H), 6.32 - 6.19 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.80 - 4.48 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.44 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 3H), 1.77 - 1.62 (m, 3H), 1.25 - 1.04 (m, 6H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =648.1.

化合物23B:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 - 7.06 (m, 3H), 6.74 - 6.57 (m, 2H), 6.30 - 6.20 (m, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.76 (br d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.44 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.25 - 1.93 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.24 - 1.00 (m, 6H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =648.1.

步骤6: 化合物 23A 异构体的拆分



非对映异构体化合物 23A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ H (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: [0.1%氨水 异丙醇]; 异丙醇%: 35%-35%)。浓缩后, 得化合物 23A-1 (2.46 mg, yield 12.30%)及 23A-2 (4.07 mg, yield 20.35%)。

化合物 23A-1:

^1H NMR (400MHz, Acetonitrile- d_3) δ 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.6, 16.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 2H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.69 - 4.31 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.80 (m, 1H), 2.59 (td, J = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =648.2.

SFC 保留时间 2.544 min

分离条件: 色谱柱: Chiralcel OJ-3 100mm x 4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 23A-2:

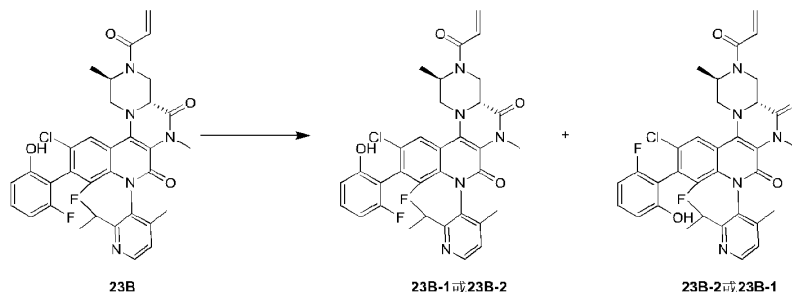
^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 6.8, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.8, 17.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.75 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.14 - 2.86 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =648.2.

SFC 保留时间 2.670 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralcel OJ-3 100mm x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

步骤 7: 化合物 23B 异构体的拆分



- 5 非对映异构体化合物 23B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [0.1% 氨水 乙醇]; 乙醇%: 40%-40%)。浓缩后, 得化合物 23B-1 及化合物 23B-2。

化合物 23B-1:

- ¹H NMR (400MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 8.43 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 10.6, 16.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 2H), 6.25 - 6.13 (m, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.67 - 4.31 (m, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 3H), 3.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.10 (br s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 648.2.

SFC 保留时间 5.051 min

- 15 分离条件: 色谱柱: (S,S)-Whelk-O1 100mm x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 23B-2:

- ¹H NMR (400MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 8.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 1H), 6.27 - 6.14 (m, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.65 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 3.20 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 1H), 2.57 (td, *J* = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

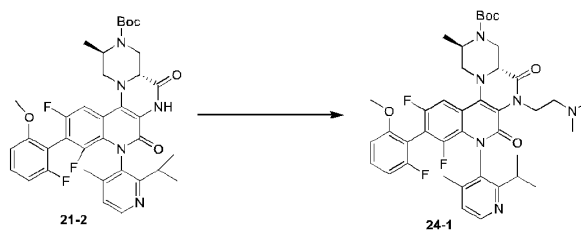
MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 648.2.

SFC 保留时间 5.618 min

- 25 分离条件: 色谱柱: (S,S)-Whelk-O1 100mm x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

实施例24: 化合物24的制备

步骤1: 化合物24-1的制备

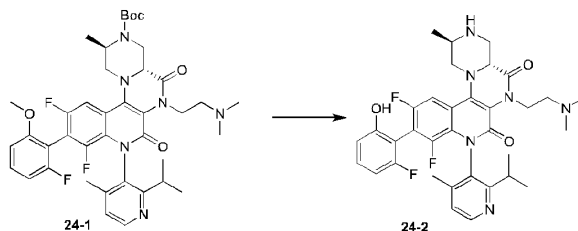


- 30 将化合物21-2 (100 mg, 147.56 μ mol) 及碳酸钾 (123 mg, 889.98 μ mol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 室温 (25 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入2-溴-*N,N*-二甲基乙胺 (100 mg, 429.29 μ mol, HBr) 及碘化钾 (25 mg, 150.60 μ mol)。加毕, 将体系升温至100 $^{\circ}$ C 搅拌16 h。将体系用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释后, 依次用水 (20 mL) 及饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶

柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/15), 得化合物24-1.

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=749.4.

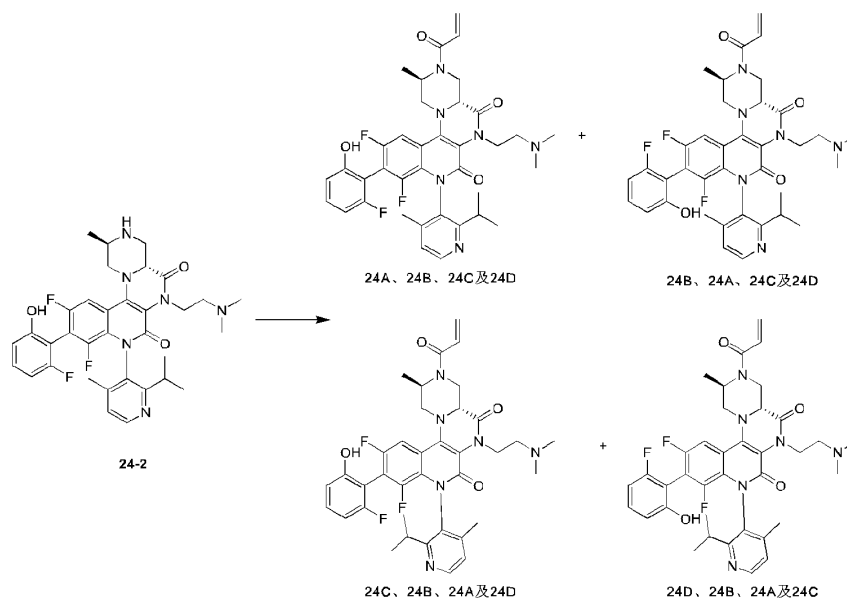
步骤2: 化合物24-2的制备



- 5 将化合物 24-1 (45 mg, 60.09 μ mol) 溶于二氯甲烷(0.5 mL)中, 向其中加入三溴化硼(1 M, 1 mL), 氮气氛围下, 将反应于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌 8 h. 反应液用甲醇(5 mL)淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得化合物 24-2 (氢溴酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=635.2.

步骤3: 化合物 24A、24B、24C 及 24D 的制备



10

将化合物 24-2 (45 mg, 62.88 μ mol, 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (2.16 g, 25.71 mmol, 1 mL), 室温 (25 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (15 mg, 118.94 μ mol)的四氢呋喃 (0.5 mL)溶液。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 2 h. 向体系中加入甲醇 (1 mL) 及饱和碳酸钾水溶液 (2 M, 1 mL), 继续室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 1.5 h. 向体系加水 (10 mL) 稀释, 用 1 N HCl 调节 pH~7, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70% 9 min)后再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [0.1%氨水 异丙醇]; 异丙醇%: 25%-25%及 DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [0.1%氨水 乙醇]; 乙醇%: 25%-25%)。浓缩后, 得化合物 24A、24B、24C 及 24D。

15

化合物 24A:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.59 (m, 2H), 6.24 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.75 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H),

20

3.37 (s, 2H), 3.03 (br d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.83 - 2.49 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=689.2.

SFC 保留时间 3.949 min。

- 5 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150mm x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40%-5% 0.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 24B:

- ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.59 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 10.8, 17.0$ Hz, 1H), 6.60 - 6.47 (m, 2H), 6.21 - 6.06 (m, 1H), 5.71 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.65 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.22 (br dd, $J = 7.8, 15.8$ Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.04 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.63 - 2.35 (m, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 9H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.00 (dd, $J = 6.8, 15.0$ Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=689.4.

SFC 保留时间 3.389 min。

- 15 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150mm x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40%-5% 0.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 24C:

- ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 10.7, 16.9$ Hz, 1H), 6.75 - 6.60 (m, 2H), 6.23 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.74 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.30 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=689.4.

SFC 保留时间 3.917 min。

- 25 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150mm x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40%-5% 0.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 24D:

- ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.43 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (br dd, $J = 10.5, 16.9$ Hz, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 2H), 6.28 - 6.14 (m, 1H), 5.79 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.72 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.28 (br t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.52 (br s, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.21 (br d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

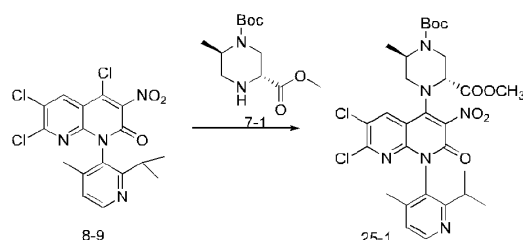
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=689.4.

SFC 保留时间 4.278 min。

- 35 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150mm x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40%-5% 0.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 25: 化合物 25A、25B 的制备

步骤 1: 化合物 25-1 的制备

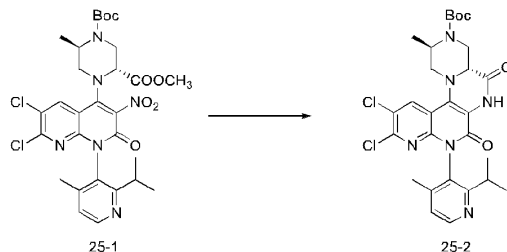


- 40 将化合物 8-9 (426 mg, 1.0 mmol), 7-1 (286 mg, 1.1 mmol), *N,N*-二异丙基乙基胺 (0.2 mL) 溶于乙腈 (10

mL) 中, 将体系升温至 100 °C 搅拌 4 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~35%) 得化合物 25-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 649.0。

步骤 2: 化合物 25-2 的制备

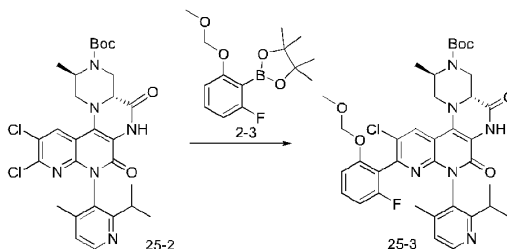


5

将化合物 25-1 (326 mg, 0.502 mmol), 铁粉 (200 mg, 3.6 mmol) 溶于乙酸 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 85 °C 搅拌 1 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 25-2。不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 587.0。

10 步骤 3: 化合物 25-3 的制备

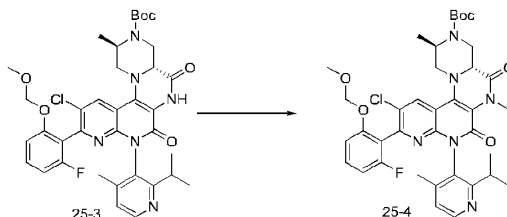


将化合物 25-2 (277 mg, 0.5 mmol), 化合物 2-3 (282 mg, 1 mmol), 四(三苯基磷)钯 (150 mg, 0.125 mmol), 碳酸钾 (138 mg, 1 mmol) 溶于二氧六环 (18 mL) 和水 (1.8 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 2 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 50%) 得化合物 25-3。

15

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 707.2。

步骤 4: 化合物 25-4 的制备

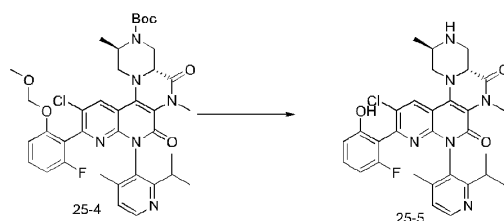


将化合物 25-3 (40 mg, 0.057 mmol) 及碳酸钾 (21 mg, 0.15 mmol) 溶于丙酮 (3 mL) 中, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (21 mg, 0.15 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 60 °C 搅拌 3 h。将体系降至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 50%) 得化合物 25-4。

20

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 721.2。

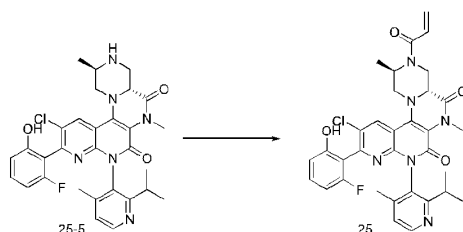
步骤 5: 化合物 25-5 的制备



将化合物 25-4 (50 mg, 0.069 mmol), 盐酸 (6 N, 2 mL) 加入甲醇 (2 mL) 及四氢呋喃 (0.2 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 10 min。体系浓缩得粗品化合物 25-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=577.2.

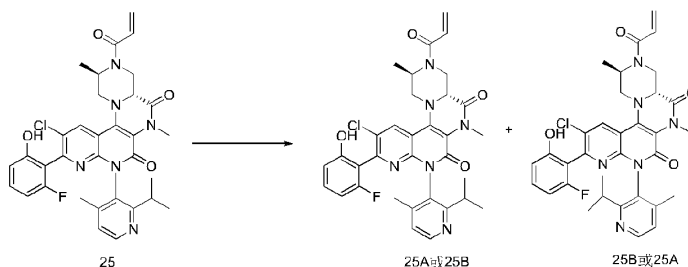
步骤 6: 化合物 25 的制备



将化合物 25-5 (40 mg, 0.069 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加三乙胺 (39 mg, 0.39 mmol) 和丙烯酰氯 (23 mg, 0.26 mmol), 将体系在 0 °C 反应 0.5 h。将体系用甲醇淬灭后, 浓缩得粗品。粗品溶于甲醇 (5 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (140 mg), 加毕, 将体系在室温 (20 °C) 条件下搅拌 30 min。将体系用盐酸调节 pH~6, 用二氯甲烷 (10 mL) 与水 (10 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Kinetex® 5 μm F5 100 Å LC Column 150 x 21.2 mm, 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 乙腈 22%-42% 9 min; 流速 30 mL/min) 得化合物 25。

15 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=631.2.

步骤 7: 化合物 25A 及 25B 的制备



非对映异构体化合物 25 经 SFC 纯化 (ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%:35%; 流速: 80 mL/min; 柱温: 38 °C)。浓缩后, 得化合物 25A 及化合物 25B。

20 化合物 25A

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 6.15 (dd, *J* = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.6, 2.5 Hz, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.76 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.76 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

25

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 631.2.

SFC 100% ee. 保留时间 4.102 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150 × 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.05% DEA)]; 乙醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C

化合物 25B

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 16.9, 10.6 Hz, 1H), 6.69 – 6.54 (m, 2H), 6.08 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 3.37 – 3.26 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 – 0.73 (m, 3H).

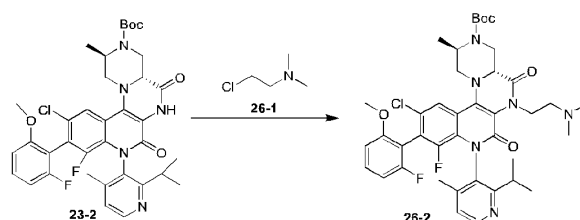
MS (ESI) *m/z* (*M*+H)⁺ = 631.2.

10 SFC 100% ee. 保留时间 5.424 min.

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150 × 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.05% DEA)]; 乙醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C

实施例 26: 化合物 26 的制备

步骤 1: 化合物 26-2 的制备



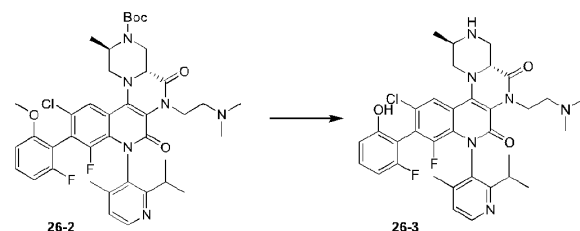
15

将化合物 23-2 (400 mg, 576.23 μ mol) 及碳酸铯 (563.24 mg, 1.73 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 室温 (25 °C) 条件下, 向其中加入化合物 26-1 (185.98 mg, 1.73 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 120 °C 搅拌 3 h。将体系浓缩, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释后过滤, 滤液经饱和食盐水洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/10), 得化合物 26-2。

20

MS (ESI) *m/z* (*M*+H)⁺ = 765.5.

步骤 2: 化合物 26-3 的制备

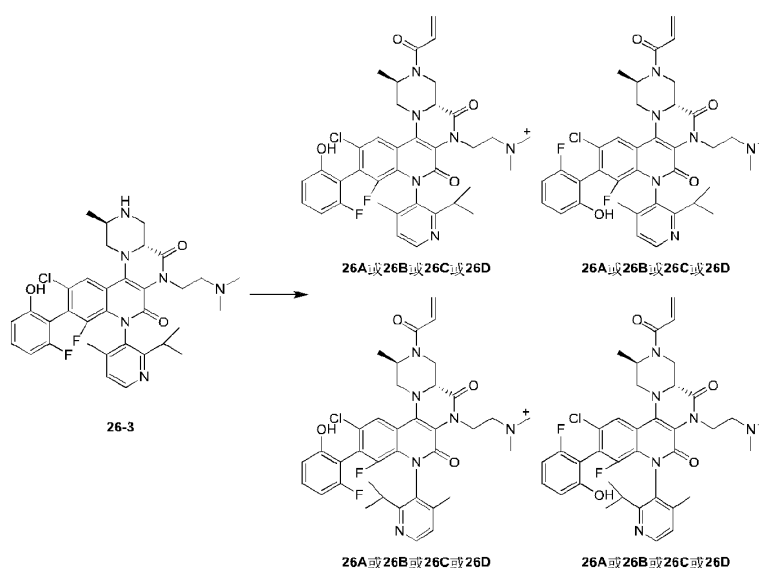


25

将化合物 26-2 (230 mg, 345.78 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (1 M, 407.10 μ L), 反应于 20 °C 搅拌 16 h。反应液用甲醇 (5 mL) 淬灭, 搅拌 10 min。向体系加饱和碳酸氢钠 (30 mL), 用二氯甲烷萃取 (30 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得化合物 26-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) *m/z* (*M*+H)⁺ = 651.3.

步骤 3: 化合物 26A 及 26B 的制备



将化合物 26-3 (280 mg, 430.01 μmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (4.32 g, 51.42 mmol, 2 mL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (108.46 mg, 860.02 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 30 min。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 55%-85% 9 min)后, 再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: [CO_2 -(0.1%氨水) 异丙醇]; 异丙醇%: 35%-35%)。浓缩后, 得化合物 26A、26B、26C 及 26D。

化合物 26A:

- 10 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.19 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.75 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 2.66 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 2.32 - 2.09 (m, 9H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

- 15 MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 705.3.

HPLC 保留时间 6.9 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

SFC 保留时间 4.077 min

- 20 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150 x 4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 26B:

- 25 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.52 - 8.34 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.56 (m, 2H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.89 - 5.73 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 2H), 4.04 - 3.84 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 3.5, 12.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.42 (m, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 9H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.10 (dd, J = 6.8, 15.1 Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 705.3.

HPLC 保留时间 6.67 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min

- 30

SFC 保留时间 4.515 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150 x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 26C:

- 5 ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.87 - 5.73 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.74 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.20 (br dd, *J* = 3.4, 12.4 Hz, 1H), 2.94 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.67 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.55 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

- 10 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=705.3.

HPLC 保留时间 6.67 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min

SFC 保留时间 4.826 min

- 15 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150 x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 26D:

- 20 ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.53 (m, 2H), 6.33 - 6.15 (m, 1H), 5.92 - 5.65 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 1H), 4.30 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.93 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=705.3.

HPLC 保留时间 6.88 min。

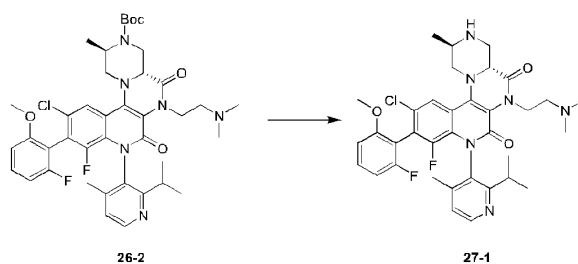
- 25 分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min

SFC 保留时间 5.114 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150 x 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

- 30 实施例 27: 化合物 27 的制备

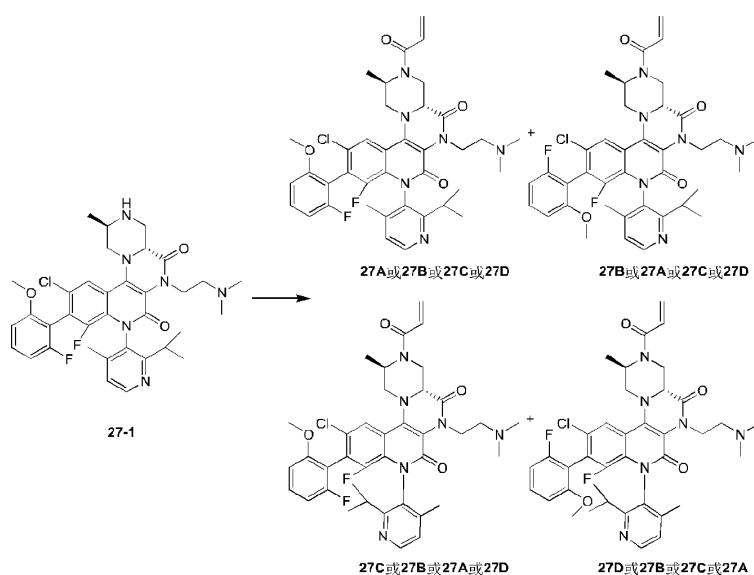
步骤 1: 化合物 27-1 的制备



将化合物 26-2 (600 mg, 784.02 μ mol) 溶于二氯甲烷(6 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (1.83 g, 16.06 mmol, 1.19 mL), 反应于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 16 h。反应液浓缩得化合物 27-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 35 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺= 665.3.

步骤 2: 化合物 27 的制备



将化合物 27-1 (200 mg, 300.67 μmol)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (4.32 g, 51.42 mmol, 2 mL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (75.84 mg, 601.35 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 30 min。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 49%-79% 9 min)后, 再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: $[\text{CO}_2$ -(0.1%氨水) 乙醇]; 乙醇%: 25%-25%)。浓缩后, 得化合物 27A、27B、27C 及 27D。

化合物 27A:

- 10 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 2.37 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 9H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

- 15 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =719.3.

HPLC 保留时间 4.761 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.2mL/L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 保留时间 4.329 min。

- 20 分离条件: 色谱柱: Chiralpak IG-3 100*4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 27B:

- 25 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 - 6.17 (m, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.67 - 4.49 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.65 - 2.39 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 9H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =719.3.

HPLC 保留时间 4.775 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.2mL/L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 保留时间 4.523 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IG-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA);

5 异丙醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 27C:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.31 - 6.17 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.75 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.40 (m, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (br dd, *J* = 3.5, 12.3 Hz, 1H), 2.96 (td, *J* = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 - 1.09 (m, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 719.3.

HPLC 保留时间 4.732 min。

15 分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.2mL/L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 保留时间 8.150 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IC-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA);

异丙醇: 5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 27D:

20 ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 10.8, 17.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.75 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.94 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

25 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 719.3.

HPLC 保留时间 4.716 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.2mL/L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

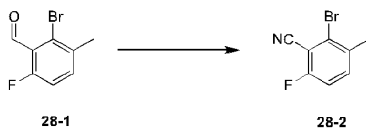
SFC 保留时间 6.545 min。

30 分离条件: 色谱柱: ChiralPak IC-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA);

异丙醇: 5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 28: 化合物 28 的制备

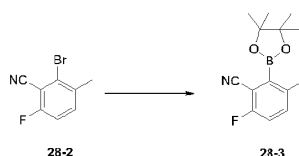
步骤 1: 化合物 28-2 的制备



35 将化合物 28-1 (1 g, 4.61 mmol), 醋酸铵 (2.13 g, 27.65 mmol), 二乙酰基碘苯 (2.97 g, 9.22 mmol) 及十二烷基硫酸钠 (265.74 mg, 921.51 μ mol, 263.11 μ L) 混悬于水中 (10 mL), 将体系升温至 70 $^{\circ}$ C 反应 30 min。将体系降至室温 (25 $^{\circ}$ C) 后, 向其中加入饱和硫代硫酸钠 (5 mL), 将体系在室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 15 min 后, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~5%) 得化合物 28-2。

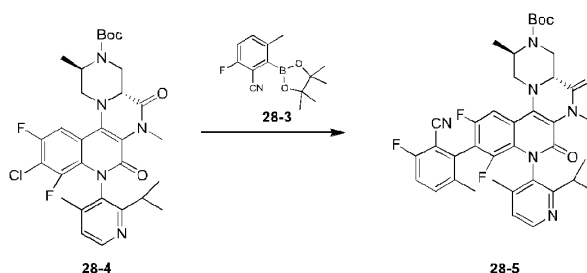
40 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.46 (dd, *J* = 6.0, 8.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

步骤 2: 化合物 28-3 的制备



室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 28-2 (760 mg, 3.55 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (1.35 g, 5.33 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (289.97 mg, 355.08 μmol) 及醋酸钾 (1.05 g, 10.65 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 16 h。将体系冷却至室温, 体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~5%) 得化合物 28-3。

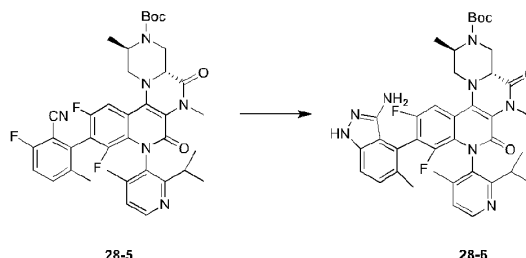
步骤 3: 化合物 28-5 的制备



将化合物 28-4 (210 mg, 348.80 μmol), 化合物 28-3 (136.61 mg, 523.19 μmol), 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) (29.17 mg, 34.88 μmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (16.28 mg, 34.88 μmol) 及碳酸钾 (96.41 mg, 697.59 μmol) 溶于二氧六环 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合溶液中, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 5 h。体系过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 28-5。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=701.1。

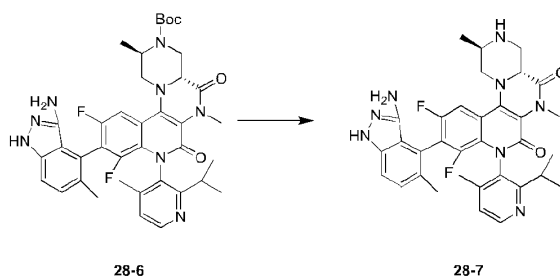
步骤 4: 化合物 28-6 的制备



将化合物 28-5 (150 mg, 214.06 μmol) 溶于乙醇 (5 mL), 向其中加入水合肼 (214.31 mg, 4.28 mmol, 208.07 μL), 将体系升温至 80 °C 反应 4 h。将体系冷却至室温 (25 °C) 后浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (10 mL) 溶解, 用 1 N 盐酸萃取 (20 mL x 3), 合并水相, 用 1 M 氢氧化钠调节 pH ~ 8 后, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 有机相经水洗后 (50 mL x 2), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 28-6, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=713.4。

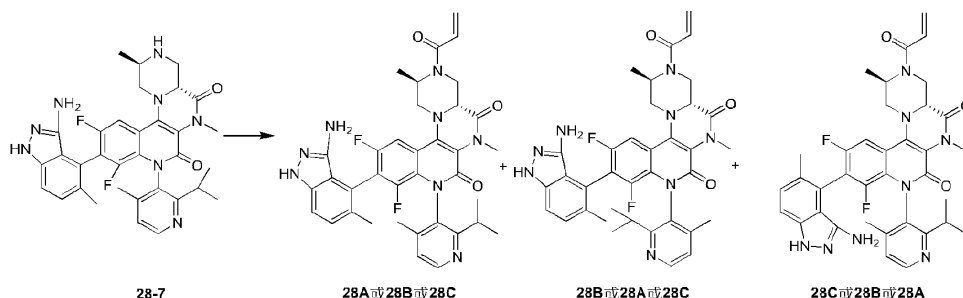
步骤 5: 化合物 28-7 的制备



将化合物 28-6 (60 mg, 84.18 μmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL), 反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。反应液浓缩得化合物 28-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =613.3.

5 步骤 6: 化合物 28 的制备



将化合物 28-7 (50 mg, 81.61 μmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)及饱和 NaHCO_3 水溶液 (3 mL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (11.32 mg, 89.77 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。

- 10 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 36%-66% 9 min)后, 再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: $[\text{CO}_2$ -(0.1%氨水) 甲醇]; 甲醇%: 55%-55%)。浓缩后, 得化合物 28A、28B 及 28C。

化合物 28A:

- 15 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.77 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.07 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

- 20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =667.3.

HPLC 保留时间 6.49 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate C18 150*4.6mm, 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

SFC 保留时间 1.661 min。

- 25 分离条件: 色谱柱: Chiralpak IG-3 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -甲醇 (0.05% DEA); 甲醇:40%-40%; 流速: 4 mL/min。

化合物 28B:

- ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 5.00 - 4.96 (m, 1H), 4.77 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.49 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

30

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=667.3.

HPLC 保留时间 6.66 min。

分离条件：色谱柱：WELCH Ultimate C18 150*4.6mm, 5 μm；柱温：40 °C；流动相：水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液)；乙腈：10%-80% 10 min，80% 5 min；流速：1.5 mL/min。

5 SFC 保留时间 4.234 min。

分离条件：色谱柱：Chiralpak IG-3 50*4.6mm I.D., 3 μm；柱温：35 °C；流动相：CO₂-甲醇 (0.05% DEA)；甲醇：40%-40%；流速：4 mL/min。

化合物 28C:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.77 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.31 - 6.20 (m, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.77 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.93 (dd, *J* = 3.5, 12.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=667.3.

HPLC 保留时间 6.77 min。

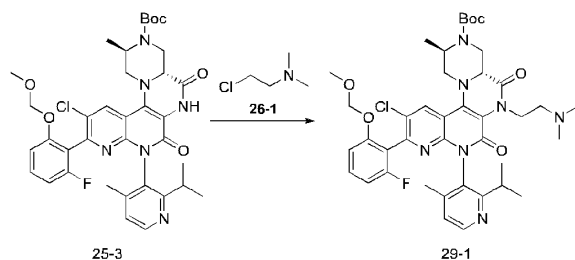
15 分离条件：色谱柱：WELCH Ultimate C18 150*4.6mm, 5 μm；柱温：40 °C；流动相：水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液)；乙腈：10%-80% 10 min，80% 5 min；流速：1.5 mL/min

SFC 保留时间 2.725 min。

分离条件：色谱柱：Chiralpak IG-3 50*4.6mm I.D., 3 μm；柱温：35 °C；流动相：CO₂-甲醇 (0.05% DEA)；甲醇：40%-40%；流速：4 mL/min。

20 实施例 29：化合物 29 的制备

步骤 1：化合物 29-1 的制备

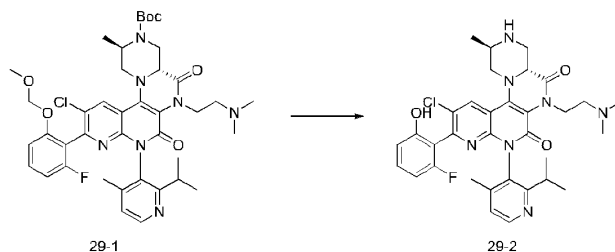


将化合物 25-3 (700 mg, 1 mmol) 及碳酸铯 (977 mg, 3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中，室温 (25 °C) 条件下，向其中加入化合物 26-1 (432 mg, 3 mmol)。加毕，氮气氛围下，将体系升温至 120 °C 搅拌 2 h。将体系过滤，滤液浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇(v/v)=1/10)，得化合物 29-1。

25

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 778.2.

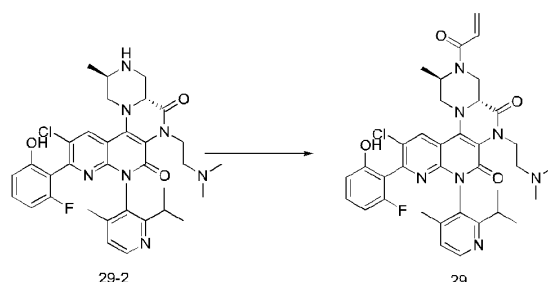
步骤 2：化合物 29-2 的制备



30 将化合物 29-1 (150 mg, 0.2 mmol)，盐酸 (6 N, 7 mL) 加入甲醇 (0.6 mL) 及四氢呋喃 (6 mL) 的混合溶液。将体系升温至 55 °C 反应 10 min。体系浓缩得粗品化合物 29-2，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 634.2.

步骤 3: 化合物 29 的制备

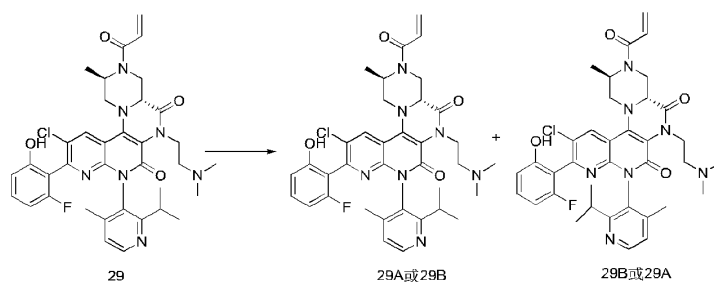


将化合物 29-2 (140 mg, 0.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加三乙胺 (0.3 mL, 2.1 mmol) 和丙烯酰氯 (27 mg, 0.3 mmol), 将体系在 0 °C 反应 0.5 h。将体系用甲醇淬灭后, 浓缩得粗品。粗品溶于甲醇 (5 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (140 mg), 加毕, 将体系在室温 (20 °C) 条件下搅拌 30 min。将体系用盐酸调节 pH~6, 用二氯甲烷 (20 mL) 与水 (20 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Xtimate® C18 21.2×250mm, 10μm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃) - 乙腈; 乙腈 40%-60% 9 min;

10 流速 30 mL/min) 得化合物 29。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 688.2.

步骤 4: 化合物 29A 及 29B 的制备



非对映异构体化合物 29 经 SFC 纯化 (ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%: 25%; 流速: 60 mL/min; 柱温: 38 °C)。浓缩后, 得化合物 29A 及化合物 29B。

化合物 29A:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (brs, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.29 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 0.75H), 6.79 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 0.25H), 6.69 – 6.46 (m, 2H), 6.07 (dd, *J* = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 0.25H), 4.82 – 4.66 (m, 0.75H), 4.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.12 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 20.5, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.14 – 2.90 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 9H), 1.56 – 1.45 (m, 3H), 0.97 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 688.3.

SFC 100% ee. 保留时间 3.559 min。

25 分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150 × 4.6mm I.D., 3μm; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.05% DEA)]; 乙醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C

化合物 29B:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (brs, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 0.75H), 6.86 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 0.25H), 6.72 – 6.60 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.25H), 4.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.75H), 4.61 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 14.5, 4.4 Hz, 1H), 3.28 –

3.10 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 6H), 1.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 688.3.

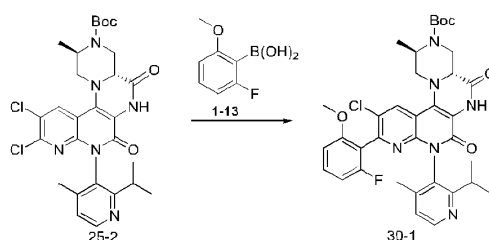
HPLC 保留时间 5.269 min。

- 5 分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。SFC 100% ee. 保留时间 4.349 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150 × 4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.05% DEA)]; 乙醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C。

实施例 30: 化合物 30 的制备

- 10 步骤 1: 化合物 30-1 的制备

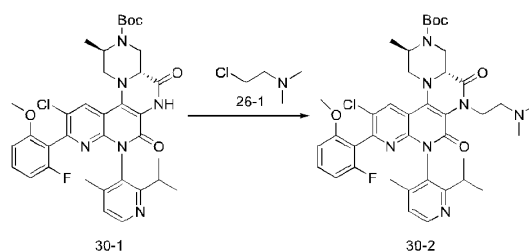


将化合物 25-2 (286 mg, 0.5 mmol), 化合物 1-13 (170 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.125 mmol), 碳酸钾 (138 mg, 1 mmol) 溶于二氧六环 (18 mL) 和水 (1.8 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 2 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 50%) 得

- 15 化合物 30-1。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 677.2.

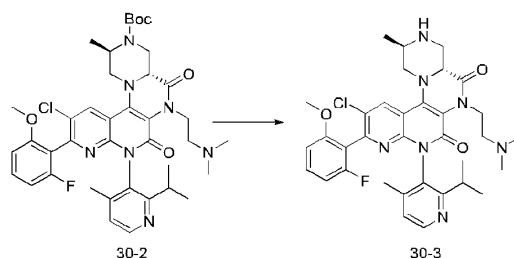
步骤 2: 化合物 30-2 的制备



- 20 将化合物 30-1 (700 mg, 1 mmol) 及碳酸铯 (977 mg, 3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 室温 (25 °C) 条件下, 向其中加入化合物 26-1 (432 mg, 3 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 120 °C 搅拌 2 h。将体系过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/10), 得化合物 30-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 748.2.

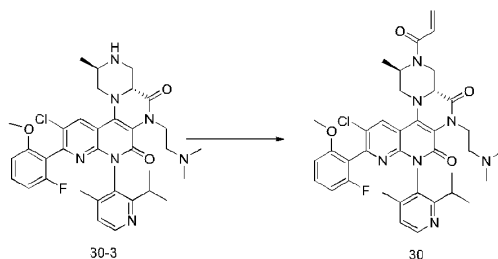
步骤 3: 化合物 30-3 的制备



将化合物 30-2 (80 mg, 0.107 μmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (1 mL), 反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。反应液浓缩得化合物 30-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 648.4.

步骤 4: 化合物 30 的制备



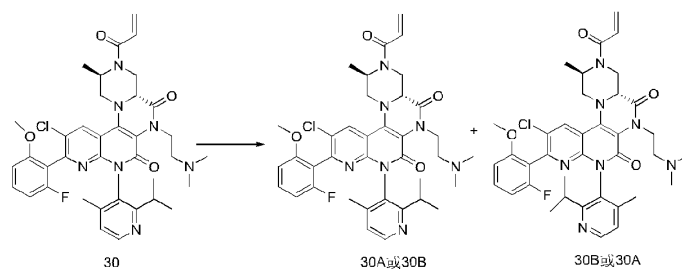
5

将化合物 30-3 (70 mg, 0.107 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 将体系冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 向其中滴加三乙胺 (0.1 mL, 0.7 mmol) 和丙烯酰氯 (14 mg, 0.2 mmol), 将体系在 0 $^{\circ}\text{C}$ 反应 0.5 h。将体系用水淬灭后, 浓缩得粗品, 用二氯甲烷 (10 mL) 与水 (10 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Xtimate[®] C18 21.2 $\times$ 250mm, 10 μm ; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3) - 乙腈; 乙腈 45%-75% 9 min; 流速 30 mL/min) 得化合物 30。

10

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 702.2.

步骤 5: 化合物 30A 及 30B 的制备



15 非对映异构体化合物 30 经 SFC 纯化 (ChiralPak AD, 250 $\times$ 30mm I.D., 10 μm ; 流动相: [CO_2 -乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%:35%; 流速: 80 mL/min; 柱温: 38 $^{\circ}\text{C}$)。浓缩后, 得化合物 30A 及化合物 30B。

化合物 30A:

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.51 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 2H), 6.88 – 6.61 (m, 2H), 6.34 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dt, J = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.37 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 26.8 Hz, 3H), 3.34 – 3.02 (m, 2H), 2.48 (dt, J = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 4H), 2.02 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.75 – 1.46 (m, 9H), 1.19 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (dd, J = 12.9, 6.7 Hz, 3H).

20

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 702.3.

SFC 100% ee. 保留时间 3.619 min。

25 分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: [CO_2 -乙醇 (0.05% DEA)]; 乙醇%:5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$ 。

化合物 30B:

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.51 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.32 (td, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.15 – 6.98 (m, 2H), 6.83 – 6.66 (m, 2H), 6.34 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dt, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 5.13 – 5.01 (m, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 1H), 3.79 (dt, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 3.43 – 3.17 (m, 2H), 2.70 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.83 (m, 3H), 1.73 – 1.52 (m, 9H), 1.21 (dd, J = 6.8, 5.0 Hz, 3H), 1.05 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 3H).

30

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 702.3.

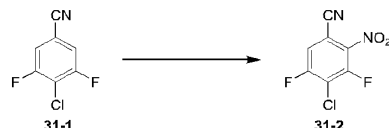
SFC 100% ee. 保留时间 4.635 min。

分离条件：色谱柱：ChiralPak AD-3, 150 × 4.6mm I.D., 3μm; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.05% DEA)]; 乙醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35℃

5

实施例 31: 化合物 31 的制备

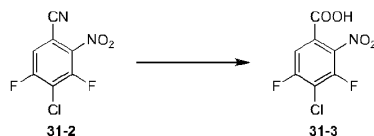
步骤 1: 化合物 31-2 的制备



将硝酸钾 (10.49 g, 103.72 mmol) 溶于浓硫酸 (80 mL) 中, 将体系于室温 (20℃) 搅拌 1 h, 向其中分批加入化合物 31-1 (10 g, 57.62 mmol), 加毕, 将体系升温至 (80℃) 搅拌 2 h。向体系加入冰水淬灭 (200 mL) 后过滤, 滤饼经水洗涤 (20 mL × 2) 后, 干燥得化合物 31-2。

10

步骤 2: 化合物 31-3 的制备

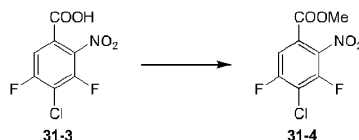


将化合物 31-2 (12.6 g, 57.65 mmol) 溶于 20% 硫酸水溶液 (200 mL), 将体系升温至 (85℃) 搅拌 16 h。将体系降至室温 (20℃) 后, 加水稀释 (1 L), 用乙酸乙酯萃取 (2 × 500 mL), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得化合物 31-3。

15

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H)。

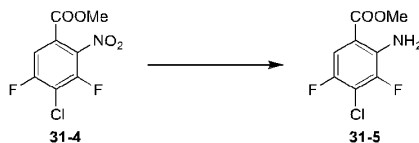
步骤 3: 化合物 31-4 的制备



将化合物 31-3 (13 g, 54.73 mmol) 溶于甲醇 (120 mL), 向其中加入二氯亚砷 (26.04 g, 218.91 mmol, 15.88 mL)。加毕, 将体系升温至 70℃ 搅拌 16h。将体系降至室温 (20℃) 后, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 31-4。

20

步骤 4: 化合物 31-5 的制备

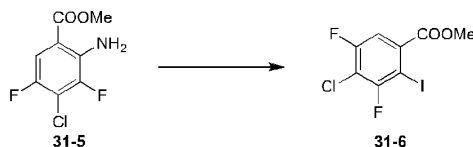


将化合物 31-4 (6 g, 23.85 mmol) 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 与二氯甲烷 (50 mL) 的混合溶剂中, 向其中加入氯化亚锡二水合物 (26.91 g, 119.25 mmol)。加毕, 将体系于室温 (20℃) 搅拌 16 h。体系过滤, 滤液浓缩得化合物 31-5。

25

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.50 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 5.74 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

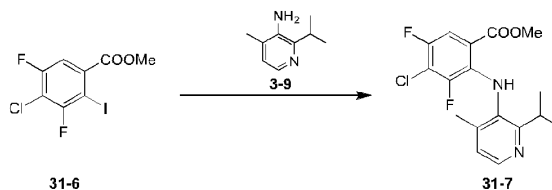
步骤 5: 化合物 31-6 的制备



将化合物 31-5 (8 g, 36.10 mmol), 碘化亚铜 (6.88 g, 36.10 mmol), 碘化钾 (11.99 g, 72.21 mmol) 溶于乙腈 (100 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入亚硝酸叔丁酯 (11.17 g, 108.31 mmol, 12.88 mL)。氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系冷却至室温 (20 °C) 后, 向其中加入硫代硫酸钠水溶液 (100 mL) 淬灭, 用水稀释后 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~7%) 得化合物 31-6。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7.82-7.74 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。

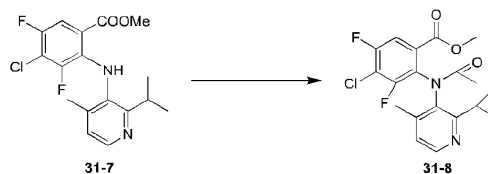
步骤 6: 化合物 31-7 的制备



室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 31-6 (7 g, 21.05 mmol), 化合物 3-9 (3.51 g, 23.37 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.93 g, 2.11 mmol), Xantphos (1.22 g, 2.11 mmol), 碳酸铯 (13.72 g, 42.11 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 16 h。将体系冷却至室温, 浓缩, 将残余物用水 (50 mL) 及乙酸乙酯 (30 mL x 3) 分液萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~7%) 得化合物 31-7。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.74-8.72 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.11 -7.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.12-1.04 (m, 6H)。

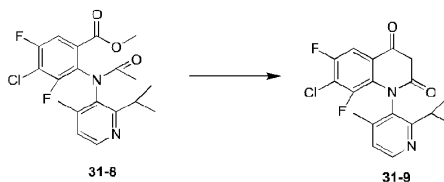
步骤 7: 化合物 31-8 的制备



0 °C 条件下, 将化合物 31-7 (3 g, 8.46 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL), 向其中分批加入 NaH (2.03 g, 50.74 mmol, 60% purity), 加毕, 将体系于 0 °C 搅拌 30 min。0 °C 条件下, 向体系滴加乙酰氯 (3.98 g, 50.74 mmol, 3.62 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至室温 (20 °C) 反应 16 h。向体系加入水 (300 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物 31-8。

$\text{MS (ESI)} m/z (M+H)^+ = 397.0$ 。

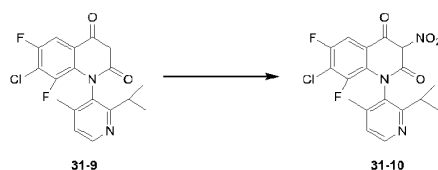
步骤 8: 化合物 31-9 的制备



室温 (20 °C) 条件下, 将化合物 31-8 (1.5 g, 3.78 mmol) 溶于甲苯 (40 mL), 向其中加入叔丁醇钾 (1 M, 11.34 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系室温 (20 °C) 反应 20 min。向体系加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用 1 *N* 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 31-9, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

$\text{MS (ESI)} m/z (M+H)^+ = 364.9$ 。

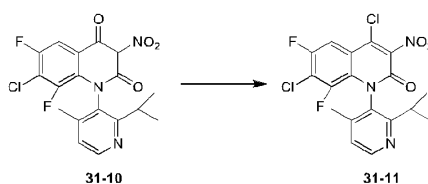
步骤 9: 化合物 31-10 的制备



- 5 将化合物 31-9 (1.2 g, 3.29 mmol) 溶于冰醋酸 (15 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向体系滴加硝酸 (2.49 g, 39.48 mmol, 1.78 mL)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系降至室温后, 浓缩除去大部分冰醋酸, 剩余物倒入冰水 (10 mL) 中, 析出沉淀, 过滤, 滤饼水洗后干燥, 得化合物 31-10, 不经进一步纯化直接用于下一步。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=409.9。

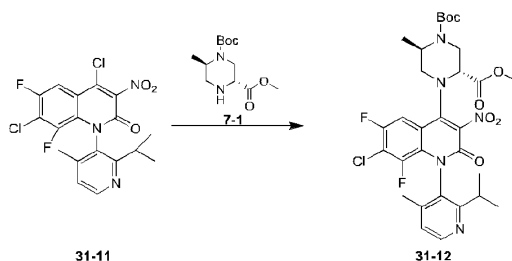
步骤 10: 化合物 31-11 的制备



- 10 将化合物 31-10 (0.9 g, 2.20 mmol) 及 *N,N*-二异丙基乙胺 (851.59 mg, 6.59 mmol, 1.15 mL) 溶于乙腈 (10 mL), 室温条件 (20 °C) 下, 向其中加入三氯氧磷 (1.01 g, 6.59 mmol, 612.31 uL)。加毕, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系冷却至室温 (20 °C) 后, 倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 31-11, 不经进一步纯化直接用于下一步。

- 15 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8.64 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J =2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J =4.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.26 - 1.12 (m, 6H)。

步骤 11: 化合物 31-12 的制备

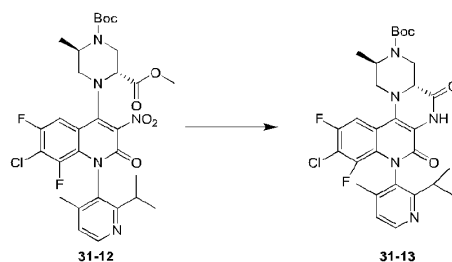


- 20 将化合物 31-11 (0.8 g, 1.87 mmol), 7-1 (579.10 mg, 2.24 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (362.17 mg, 2.80 mmol, 488.10 uL) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 将体系升温至 70 °C 搅拌 20 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~40%) 得化合物 31-12。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=650.1。

- 25 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8.60 (dd, J =2.1, 4.9 Hz, 1H), 8.15 - 7.76 (m, 1H), 7.15 (dd, J =5.1, 6.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 2H), 4.31 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.81 (d, J =1.0 Hz, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 1.51 (d, J =1.3 Hz, 9H), 1.35 (t, J =6.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 6H)

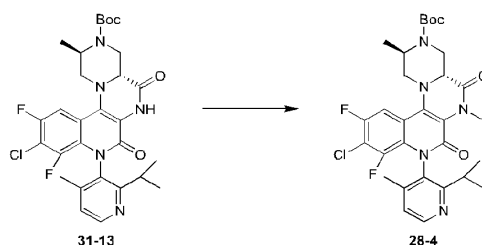
步骤 12: 化合物 31-13 的制备



将化合物 31-12 (0.9 g, 1.38 mmol), 铁粉 (231.95 mg, 4.15 mmol) 溶于乙酸 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 85 °C 搅拌 1 h。体系经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 31-13。不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=588.1。

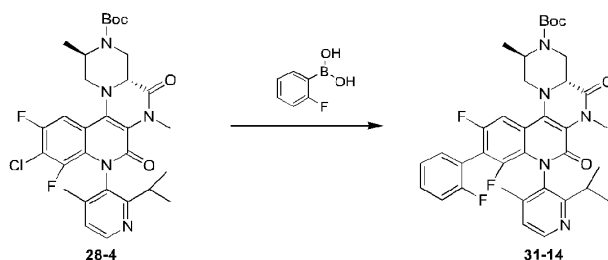
步骤 13: 化合物 28-4 的制备



将化合物 31-13 (800 mg, 1.36 mmol) 及碳酸钾 (376.04 mg, 2.72 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (1.93 g, 13.60 mmol, 846.92 μ L)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 40 °C 搅拌 16 h。将体系降至室温, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~50%) 得化合物 28-4。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8.62 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.59 (br d, J =9.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J =4.8, 15.8 Hz, 1H), 4.90 (br d, J =12.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.29 (m, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 4H), 3.14 - 2.92 (m, 2H), 2.88 - 2.35 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 3H), 1.45-1.59 (m, 12H), 1.26 - 1.01 (m, 6H)。

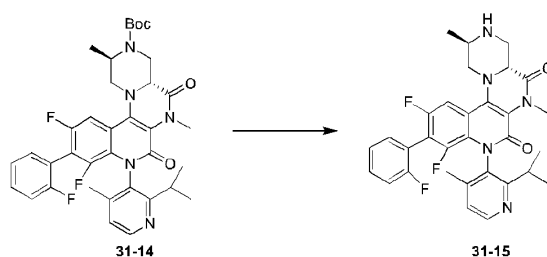
步骤 14: 化合物 31-14 的制备



将化合物 28-4 (100 mg, 166.09 μ mol), 邻氟苯硼酸 (46.48 mg, 332.19 μ mol), 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) (13.89 mg, 16.61 μ mol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (7.75 mg, 16.61 μ mol) 及碳酸钾 (45.91 mg, 332.19 μ mol) 溶于二氧六环 (1 mL) 和水 (0.1 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 5 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~40%) 得化合物 31-14。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=662.6。

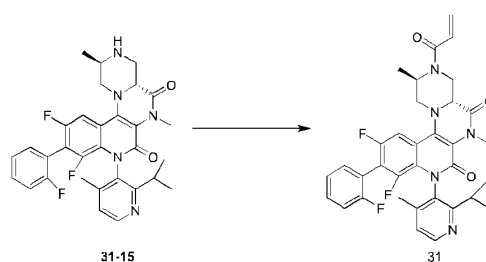
步骤 15: 化合物 31-15 的制备



将化合物 31-14 (100 mg, 151.12 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 向其中加入盐酸二氧六环溶液 (5 M, 5 mL), 加毕, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。体系浓缩得化合物 31-15, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ =562.1.

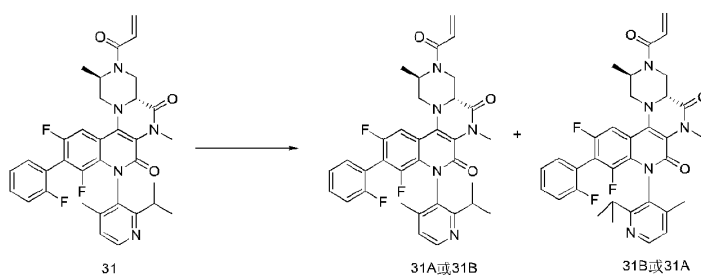
步骤 16: 化合物 31 的制备



将化合物 31-15 (90 mg, 150.49 μmol , 盐酸盐) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 及碳酸氢钠 (63.21 mg, 752.44 μmol) 的水溶液 (5 mL), 向其中滴加丙烯酸酐的四氢呋喃溶液 (0.5 M, 361.17 μL)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 反应 1 h。将体系用甲醇淬灭 (0.1 mL) 后, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵) -乙腈; 乙腈 46%-76% 9 min) 得化合物 31。

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ =616.4.

15 步骤 17: 化合物 31A 及 31B 的制备



非对映异构体化合物 31 经 SFC 纯化 (Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [CO₂-甲醇 (0.1% 氨水)]; 甲醇%:50%)。浓缩后, 得化合物 31A 及化合物 31B。

化合物 31A:

20 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.48 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 - 7.12 (m, 5H), 6.33 - 6.18 (m, 1H), 5.90 - 5.74 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 4H), 3.04 - 2.87 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.20 - 1.03 (m, 6H).

MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ =616.2

HPLC 保留时间 4.12 min。

25 分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688%

三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 5.115 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA);
甲醇:40%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

5 化合物 31B:

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.47 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.03 (m, 5H), 6.33 - 6.22 (m, 1H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 4.82-4.50 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.53-4.35 (m, 4H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.00 (d, J =6.0 Hz, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.29 - 1.13 (m, 6H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=616.2。

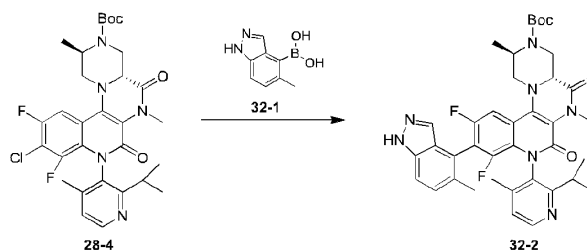
10 HPLC 保留时间 4.11 min 。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 7.223 min

15 分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA);
甲醇:40%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 32: 化合物 32 的制备

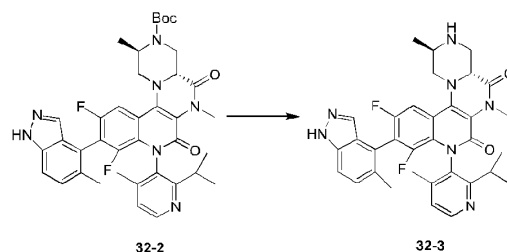
步骤 1: 化合物 32-2 的制备



20 将化合物 28-4 (120 mg, 199.31 μ mol), 化合物 32-1 (70.15 mg, 398.62 μ mol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钾(II) (16.67 mg, 19.93 μ mol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (9.30 mg, 19.93 μ mol) 及碳酸钾 (55.09 mg, 398.62 μ mol) 溶于二氧六环 (1 mL) 和水 (0.1 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应 5 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 60%)得化合物 32-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 698.3。

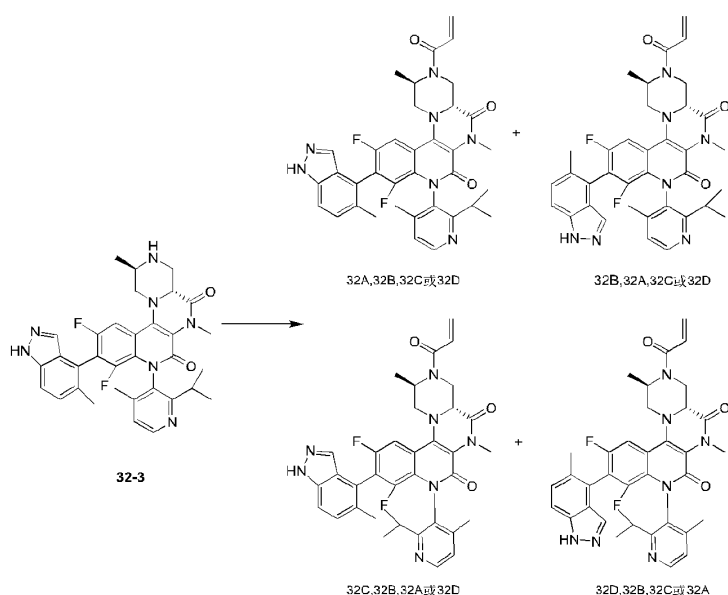
25 步骤 2: 化合物 32-3 的制备



30 将化合物 32-2 (102 mg, 146.18 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 向其中加入盐酸二氧六环溶液 (5 M, 5 mL), 加毕, 将体系于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 2 h。体系浓缩得化合物 32-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 598.1。

步骤 3: 化合物 32 的制备



将化合物 32-3 (92 mg, 145.08 μmol , 盐酸盐) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 及碳酸氢钠 (121.88 mg, 1.45 mmol) 的水溶液 (5 mL), 向其中滴加丙烯酸酐的四氢呋喃溶液 (0.5 M, 377.21 μL)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 反应 2 h。将体系用甲醇淬灭 (0.1 mL) 后, 用乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 39%-69% 9 min) 得化合物 32A、32B、32C 及 32D。

化合物 32A:

^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ = 8.41 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.20 - 6.74 (m, 1H), 6.27 (d, J =18.8 Hz, 1H), 5.90 - 5.74 (m, 1H), 4.82-4.50 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.99 - 2.60 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 3H), 1.20 - 0.97 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 652.2.

HPLC 保留时间 3.49 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min 化合物 32B:

^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ = 8.42 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.20 - 6.80 (m, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 5.88 - 5.79 (m, 1H), 4.82-4.50 (m, 2H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 4H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.27 - 1.12 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 652.2.

HPLC 保留时间 3.53 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min 化合物 32C:

^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ = 8.43 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.21 - 6.83 (m, 1H), 6.29-6.25 (m, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 4.82-4.50 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.54 - 3.39 (m, 4H), 3.15 - 2.90 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.30 - 1.07 (m, 6H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 652.2.

HPLC 保留时间 3.66 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min.

5 化合物 32D:

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.42 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J =10.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.37 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 5.91 - 5.75 (m, 1H), 4.82-4.50 (m, 2H), 4.07 - 3.87 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.72 - 2.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.19 - 0.96 (m, 6H).

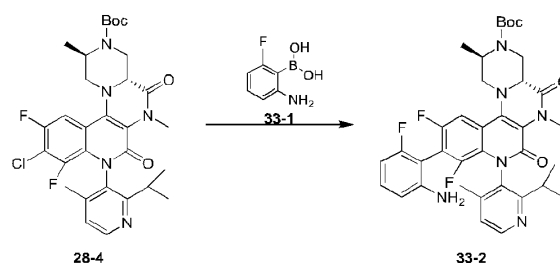
10 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 652.2.

HPLC 保留时间 3.70 min

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min.

实施例 33: 化合物 33 的制备

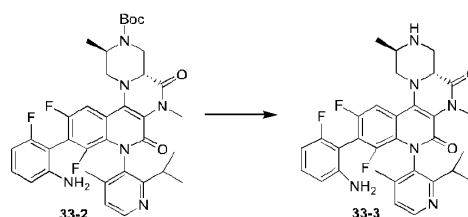
15 步骤 1: 化合物 33-2 的制备



将化合物 28-4 (100 mg, 166.09 μ mol), 化合物 33-1 (68.15 mg, 249.14 μ mol), 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) (13.89 mg, 16.61 μ mol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (7.75 mg, 16.61 μ mol) 及碳酸钾 (68.86 mg, 498.27 μ mol) 溶于二氧六环 (2 mL) 和水 (0.2 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 5 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 30%)得化合物 33-2。

20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 677.3。

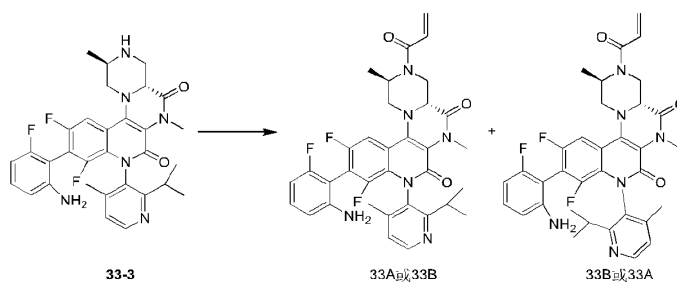
步骤 2: 化合物 33-3 的制备



25 将化合物 33-2 (95 mg, 140.38 μ mol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 向其中加入盐酸二氧六环溶液 (5 M, 5 mL), 加毕, 将体系于室温 (25 °C) 搅拌 2 h。体系浓缩得化合物 33-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

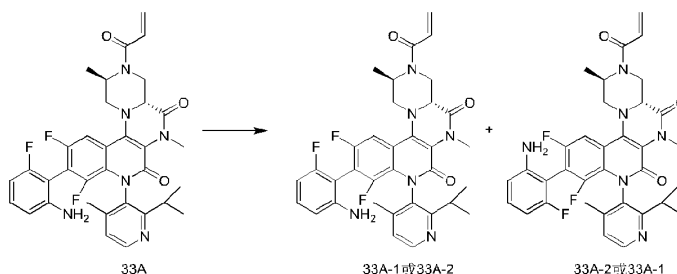
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 577.2.

步骤 3: 化合物 33 的制备



- 5 将化合物 33-3 (90 mg, 146.80 μmol , 盐酸盐) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 及碳酸氢钠 (12.33 mg, 146.80 μmol) 的水溶液 (5 mL), 向其中滴加丙烯酸酐的四氢呋喃溶液 (0.5 M, 352.32 μL)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 反应 2 h。将体系用甲醇淬灭 (0.1 mL) 后, 用乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 42%-72% 9 min) 得化合物 33A 及 33B。

步骤 4: 化合物 33A-1 及 33A-2 的制备



- 10 非对映异构体化合物 33A 经 SFC 纯化 (Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: $[\text{CO}_2\text{-甲醇} (0.1\% \text{ 氨水})]$; 甲醇%:45%)。浓缩后, 得化合物 33A-1 及化合物 33A-2。

化合物 33A-1:

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.46 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.83 (m, 2H), 6.50 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.35 (t, J =8.8 Hz, 1H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 5.82 - 5.64 (m, 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.64 - 4.37 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 2.94 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.63 - 1.48 (m, 3H), 1.10 - 0.91 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 631.2。

HPLC 保留时间 3.70 min

- 20 分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 5.22 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: $\text{CO}_2\text{-甲醇} (0.05\% \text{ DEA})$; 甲醇:40%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 33A-2:

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL-d_4) δ = 8.46 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.23 - 6.83 (m, 2H), 6.61 (d, J =8.5 Hz, 1H), 6.41 (t, J =8.9 Hz, 1H), 6.31 - 6.21 (m, 1H), 5.91 - 5.74 (m, 1H), 4.82-4.50 (m, 2H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 4H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 631.1。

- 30 HPLC 保留时间 3.67 min。

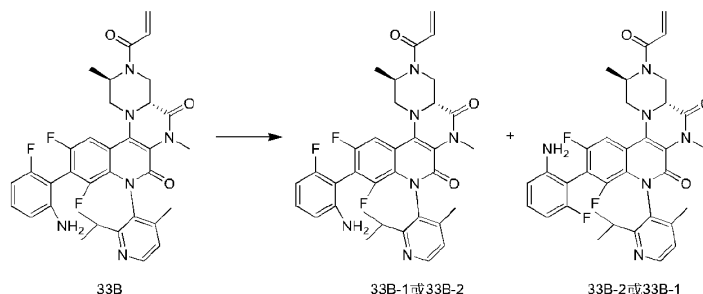
分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688%

三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

SFC 保留时间 6.417 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 甲醇:40%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

5 步骤 5: 化合物 33B-1 及 33B-2 的制备



非对映异构体化合物 33B 经 SFC 纯化 (Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [CO₂-甲醇 (0.1% 氨水)]; 甲醇:45%)。浓缩后, 得化合物 33B-1 及化合物 33B-2。

化合物 33B-1:

10 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.47 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J =9.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.60 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.40 (t, J =8.8 Hz, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 5.88-5.81 (m, 1H), 4.82-4.50 (m, 2H), 4.07 - 3.89 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.15 - 0.98 (m, 6H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 631.1。

15 HPLC 保留时间 3.82 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 4.576 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 甲醇:40%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 33B-2:

25 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.47 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.59 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.40 (t, J =8.7 Hz, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 4.81-4.50 (m, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 4H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.27 - 1.11 (m, 6H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 631.1。

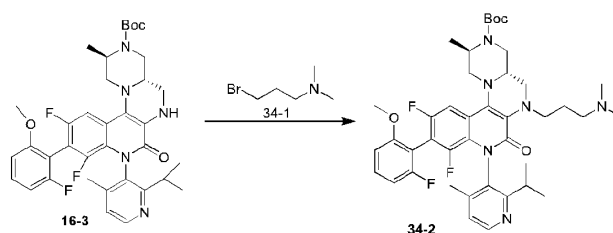
HPLC 保留时间 3.87 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 6.411 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 甲醇:40%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 34: 化合物 34 的制备

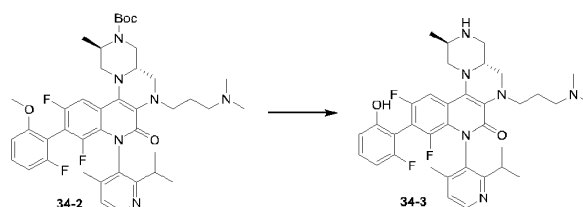
步骤 1: 化合物 34-2 的制备



化合物 16-3 (120 mg, 180.80 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 向其中加入氢氧化钠 (60 mg, 1.50 mmol, 60%), 加毕, 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 0.5 h, 向其中加入化合物 34-1 (178.47 mg, 722.66 μmol , HBr 盐), 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。反应液用 10 滴饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 依次用水 (10 mL)、饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 34-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^{+}$ = 749.3.

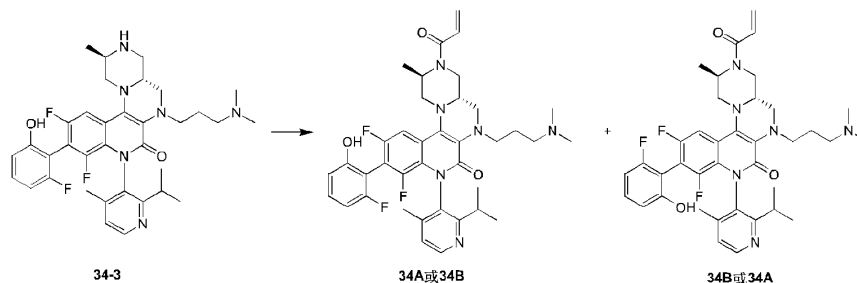
步骤 2: 化合物 34-3 的制备



化合物 34-2 (150 mg, 200.30 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (390 mg, 1.56 mmol, 0.15 mL), 将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 5 h。反应液用甲醇 (5 mL) 淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得粗品 34-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^{+}$ = 635.2.

步骤 3: 化合物 34 的制备



将化合物 34-3 (150 mg, 209.60 μmol , HBr 盐) 溶于四氢呋喃 (2.5 mL) 及碳酸氢钠 (5.40 g, 64.28 mmol) 的水溶液 (2.5 mL) 中, 向其中滴加丙烯酸酐 (29.87 mg, 236.85 μmol) 的四氢呋喃溶液 (0.5 mL)。滴加完毕后, 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向体系加入甲醇 (1 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 M, 1.50 mL), 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1.5 h。向体系加入水 (10 mL) 稀释, 用 1N HCl 调节 pH 至 ~6, 用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Ximate C18 100*30mm*3 μm , 流动相: 水 (0.225% 甲酸)-乙腈; 乙腈 25%-35% 8 min) 后再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 5 μm); 流动相: [CO₂-乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%: 35%)。得化合物 34A 及 34B。

化合物 34A:

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.73 - 6.56 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.63 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.57 (br dd, J = 7.7,

11.7 Hz, 2H), 3.24 (br s, 3H), 3.10 - 2.90 (m, 3H), 2.83 - 2.40 (m, 7H), 2.11 (br s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (br s, 3H), 1.20 - 1.03 (m, 6H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=689.3.

LCMS 保留时间 2.483 min。

- 5 分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μ m; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.75 mL/4 L 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 0.5 min; 流速: 0.8 mL/min.

化合物 34B:

- ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 1.7, 16.6 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.79 - 4.38 (m, 2H), 4.22 (br s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 3H), 3.09 - 2.91 (m, 3H), 2.86 - 2.45 (m, 7H), 2.11 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.77 (br s, 3H), 1.24 - 1.05 (m, 6H). MS (ESI) m/z (M+H)⁺=689.2.

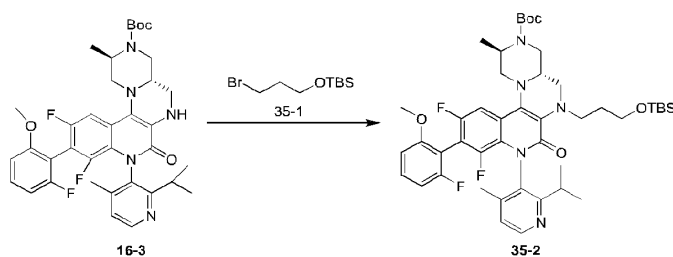
MS (ESI) m/z (M+H)⁺=689.2.

LCMS 保留时间 2.676 & 2.730 min。

- 15 分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μ m; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.75 mL/4 L 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 0.5 min; 流速: 0.8 mL/min.

实施例 35: 化合物 35 的制备

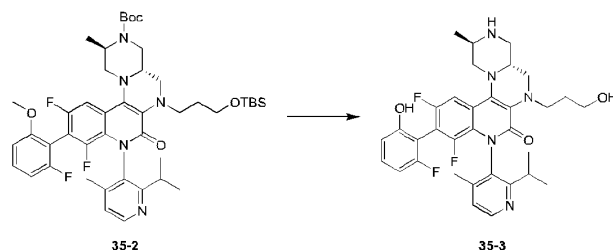
步骤 1: 化合物 35-2 的制备



- 20 化合物 16-3 (150 mg, 226.00 μ mol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 向其中加入氢化钠 (50 mg, 1.25 mmol, 60%), 加毕, 将反应于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 0.5 h, 向其中加入化合物 35-1 (170 mg, 671.27 μ mol), 将反应于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 1 h。反应液用 3 滴饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 依次用水 (10 mL)、饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~7%) 得化合物 35-2。

- 25 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 836.1.

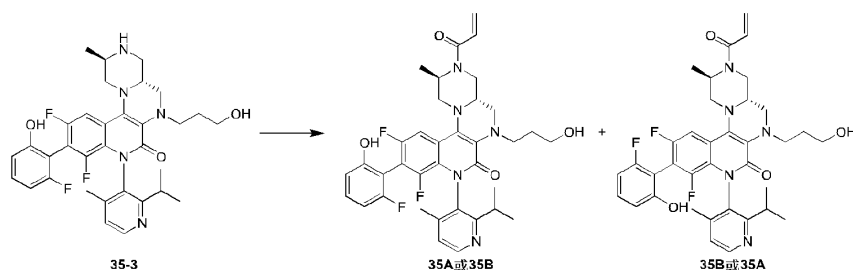
步骤 2: 化合物 35-3 的制备



- 30 化合物 35-2 (115 mg, 137.55 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (260 mg, 1.04 mmol, 0.1 mL), 将反应于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌 6 h。反应液用甲醇 (5 mL) 淬灭, 搅拌 10 min。向体系加入二氯甲烷 (30 mL) 后, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (30 mL), 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品 35-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 608.3.

步骤 3: 化合物 35A 及 35B 的制备



将化合物 35-3 (93.8 mg, 139.88 μmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及碳酸氢钠 (4.32 g, 51.42 mmol) 的水溶液 (2 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (29.87 mg, 236.85 μmol) 的四氢呋喃溶液 (0.5 mL)。滴加完毕后, 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向体系加入甲醇 (1 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 M, 1 mL), 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1.5 h。向体系加入水 (10 mL) 稀释, 用 1N HCl 调节 pH 至~6, 用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 43%-73% 9 min) 得化合物 35A 及 35B。

化合物 35A:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.28 (dd, $J = 1.7, 16.7$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.69 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 4H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.99 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.68 (tt, $J = 6.7, 13.2$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 6H)。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.2。

LCMS 保留时间 2.835 min。

分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.75 mL/4 L 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 0.5 min; 流速: 0.8 mL/min。

化合物 35B:

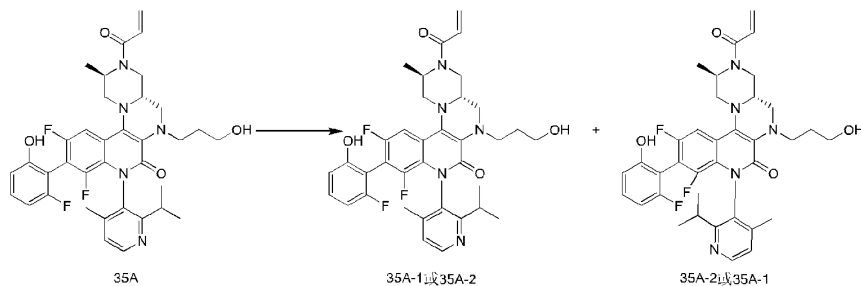
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.71 - 6.55 (m, 2H), 6.28 (br d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.27 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.54 (m, 4H), 3.48 (br d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.35 (br s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.67 (tt, $J = 6.6, 12.9$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 10.7$ Hz, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 3H), 1.20 - 1.04 (m, 6H)。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.3。

LCMS 保留时间 2.994 min。

分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.75 mL/4 L 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 0.5 min; 流速: 0.8 mL/min。

步骤 4: 化合物 35A-1 及 35A-2 的制备



30

非对映异构体化合物 35A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [CO₂-甲醇 (0.1% 氨水)]; 甲醇%: 40%)。浓缩后, 得化合物 35A-1 及化合物 35A-2。

化合物 35A-1:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 1H), 6.71 - 6.55 (m, 2H), 6.28 (br dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.82 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.72 - 4.38 (m, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 3H), 3.47 (br d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.99 (br s, 1H), 2.67 (td, $J = 6.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.92 - 1.64 (m, 5H), 1.14 (dd, $J = 6.8, 15.9$ Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.4.

SFC 保留时间 2.242 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -异丙醇 (0.05%

DEA); 异丙醇:50%-50%; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 35A-2:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 6.83 (br dd, $J = 10.4, 16.1$ Hz, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.27 (br dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.71 - 4.42 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.00 (br s, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.92 - 1.68 (m, 5H), 1.25 - 0.96 (m, 6H).

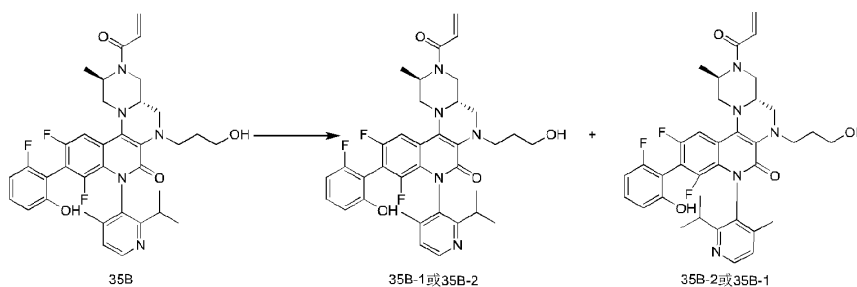
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.4.

SFC 保留时间 2.800 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -异丙醇 (0.05%

DEA); 异丙醇:50%-50%; 流速: 2.5 mL/min。

步骤 5: 化合物 35B-1 及 35B-2 的制备



非对映异构体化合物 35B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm $\times$ 30mm, 10 μ m); 流动相: [CO_2 -甲醇 (0.1% 氨水)]; 甲醇%: 40%)。浓缩后, 得化合物 35B-1 及化合物 35B-2。

化合物 35B-1:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.55 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 2H), 6.82 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.69 - 6.55 (m, 2H), 6.28 (dd, $J = 1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 2H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 3.82 - 3.57 (m, 3H), 3.48 (br d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 2H), 3.02 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.85 - 1.67 (m, 5H), 1.13 (dd, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.4.

SFC 保留时间 1.850 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -甲醇 (0.05% DEA); 甲醇:40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 35B-2:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.61 - 6.46 (m, 2H), 6.17 (br dd, $J = 1.5, 16.8$ Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.59 - 4.30 (m, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 3H), 3.38 (br d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.15 (br s, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.56 (td, $J = 6.6, 13.5$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.81 - 1.55 (m, 5H), 1.11 - 0.89 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺=662.4.

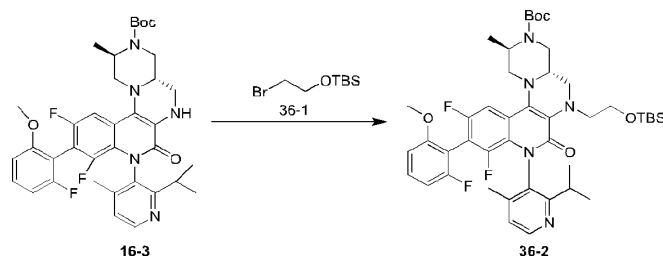
SFC 保留时间 2.290 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 异丙醇:40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

5

实施例 36: 化合物 36 的制备

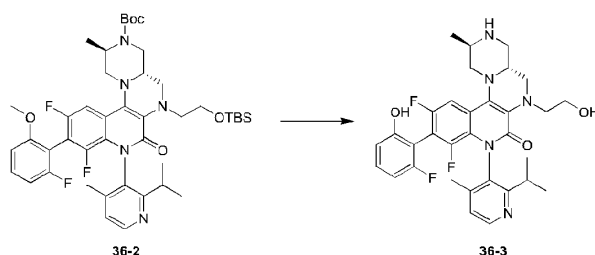
步骤 1: 化合物 36-2 的制备



化合物 16-3 (100 mg, 150.66 μ mol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL)中, 向其中加入氢氧化钠 (40 mg, 1.00 mmol, 60%), 加毕, 将反应于室温 (25 °C) 搅拌 0.5 h, 向其中加入化合物 36-1 (100 mg, 418.02 μ mol), 将反应于室温 (25 °C) 搅拌 1 h。反应液用 3 滴饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 依次用水 (10 mL)、饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~7%) 得化合物 36-2。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺= 822.4.

步骤 2: 化合物 36-3 的制备



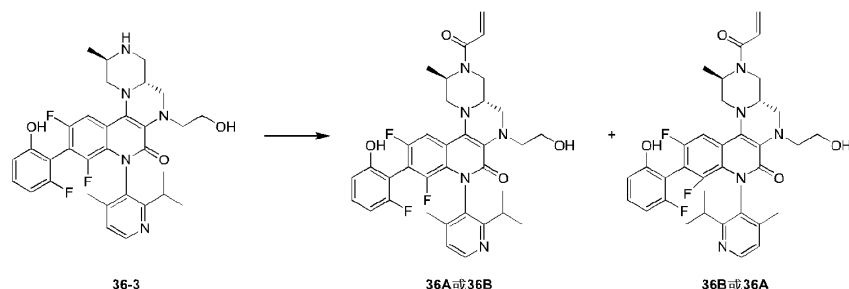
15

化合物 36-2 (180 mg, 218.97 μ mol) 溶于二氯甲烷(2 mL)中, 向其中加入三溴化硼 ((274.28 mg, 1.09 mmol, 105.49 μ L), 将反应于室温 (20 °C) 搅拌 5 h。反应液用甲醇 (10 mL)淬灭, 搅拌 10 min。体系浓缩得化合物 36-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺= 594.4.

20

步骤 3: 化合物 36A 及 36B 的制备



将化合物 36-3 (150 mg, 222.37 μ mol, HBr) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及碳酸氢钠 (5.40 g, 64.28 mmol) 的水溶液 (2.5 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (28.04 mg, 222.37 μ mol) 的四氢呋喃溶液 (0.5 mL)。滴加完毕后, 将体系于室温 (20 °C) 搅拌 2 h。向体系加入甲醇 (1 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 M, 1 mL), 将体系于室温 (20 °C) 搅拌 1.5 h。向体系加入水 (10 mL)稀释, 用 1N HCl 调节 pH 至~6, 用乙酸乙酯

25

(20 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μ m, 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 43%-73% 9 min) 得化合物 36A 及 36B。

化合物 36A:

5 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.55 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.55 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.86 (br dd, J = 5.1, 14.3 Hz, 1H), 3.74 (dt, J = 6.2, 11.6 Hz, 4H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.80 - 2.60 (m, 1H), 2.05 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.21 - 1.05 (m, 6H).

10 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =648.4.

LCMS 保留时间 1.579 & 1.635 min。

分离条件: 色谱柱: XBridge C18 3.5 μ m 2.1*30mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.8 mL/4 L $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 2 min, 80% 0.48 min; 流速: 1 mL/min.

化合物 36B:

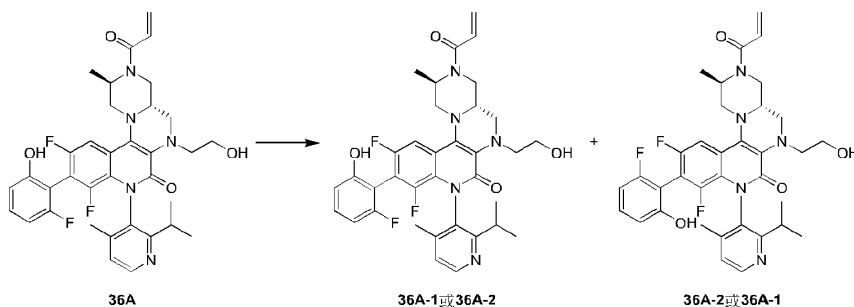
15 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 6.84 (br dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.53 (m, 2H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 2H), 4.16 (br d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.85 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 4H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 2.99 (m, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 1H), 2.05 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 1.22 - 1.05 (m, 6H).

20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =648.4.

LCMS 保留时间 1.613 & 1.653 min。

分离条件: 色谱柱: XBridge C18 3.5 μ m 2.1*30mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.8 mL/4 L $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 2 min, 80% 0.48 min; 流速: 1 mL/min.

步骤 4: 化合物 36A-1 及 36A-2 的制备



25

非对映异构体化合物 36A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: $[\text{CO}_2$ -异丙醇 (0.1% 氨水)]; 异丙醇%: 30%)。浓缩后, 得化合物 36A-1 及化合物 36A-2。

化合物 36A-1:

30 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ = 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 10.7, 16.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 1.8, 16.7 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 2H), 4.33 - 4.06 (m, 1H), 3.91 - 3.64 (m, 5H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 3H), 1.21 - 1.04 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =648.2.

35 HPLC 保留时间 7.86 min

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 1.604 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇:5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

化合物 36A-2:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ = 8.40 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (dd, *J*=10.7, 16.7 Hz, 1H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.27 (dd, *J*=1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.81 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.75 - 4.40 (m, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 4H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.05 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.65 (td, *J*=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 3H), 1.13 (dd, *J*=6.8, 17.0 Hz, 6H).

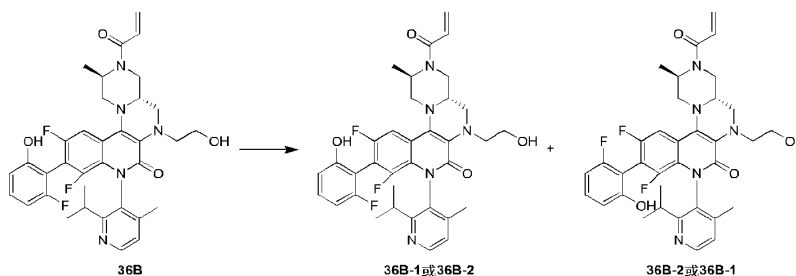
MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=648.2.

HPLC 保留时间 7.96 min

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 1.705 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇:5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

步骤 5: 化合物 36B-1 及 36B-2 的制备



非对映异构体化合物 36B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm,10 μ m); 流动相: [CO₂-异丙醇 (0.1% 氨水)]; 异丙醇%: 30%)。浓缩后, 得化合物 36B-1 及化合物 36B-2。

化合物 36B-1:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ = 8.41 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (br dd, *J*=10.8, 16.5 Hz, 1H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 6.27 (dd, *J*=1.5, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.67 - 4.49 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.90 - 3.65 (m, 5H), 3.55 - 3.39 (m, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.13 (dd, *J*=6.7, 18.3 Hz, 6H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=648.1.

HPLC 保留时间 8.16 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 1.603 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇:5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

化合物 36B-2:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ = 8.40 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (dd, *J*=10.7, 16.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.27 (dd, *J*=1.8, 16.7 Hz, 1H), 5.81 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.74 - 4.45 (m, 2H), 4.32 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.62 (m, 5H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (br s, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 6H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=648.1.

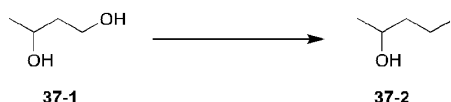
HPLC 保留时间 8.11 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min SFC 保留时间 1.730 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

实施例 37: 化合物 37 的制备

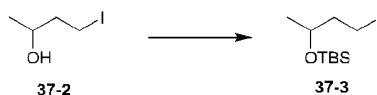
步骤 1: 化合物 37-2 的制备



将三苯基膦 (2.18 g, 8.32 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 向其中加入碘单质 (2.11 g, 8.32 mmol) 及 4-二甲氨基吡啶 (271.12 mg, 2.22 mmol), 加毕, 将反应于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 5 min, 向其中加入化合物 37-1 (0.5 g, 5.55 mmol), 将反应于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 12 h。反应液用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭后, 用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物 37-2。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) 4.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

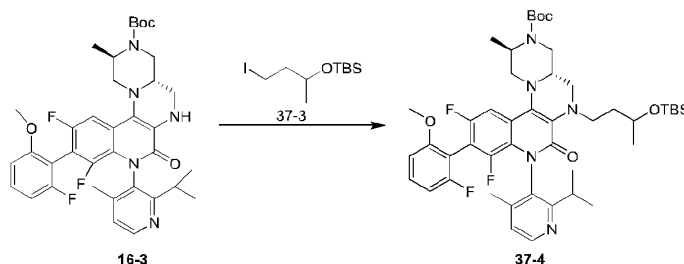
步骤 2: 化合物 37-3 的制备



将化合物 37-2 (1 g, 5.00 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 0 $^{\circ}$ C 条件下, 向其中依次加入咪唑 (408.46 mg, 6.00 mmol) 及 叔丁基二甲基氯硅烷 (904.33 mg, 6.00 mmol, 735.23 μ L), 加毕, 将反应升温至室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 12 h。反应液用水 (30 mL) 稀释后, 用二氯甲烷 (30 mL x 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物 37-3。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

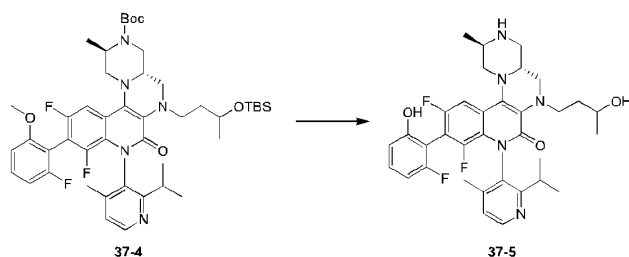
步骤 3: 化合物 37-4 的制备



化合物 16-3 (100 mg, 150.66 μ mol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 向其中加入氢化钠 (31 mg, 775.07 μ mol, 60%), 加毕, 将反应于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 0.5 h, 向其中加入化合物 37-3 (140 mg, 445.47 μ mol), 将反应于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌 1 h。反应液用 3 滴饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 依次用水 (10 mL)、饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~7%) 得化合物 37-4。

MS (ESI) *m/z* (*M* + *H*)⁺ = 850.2。

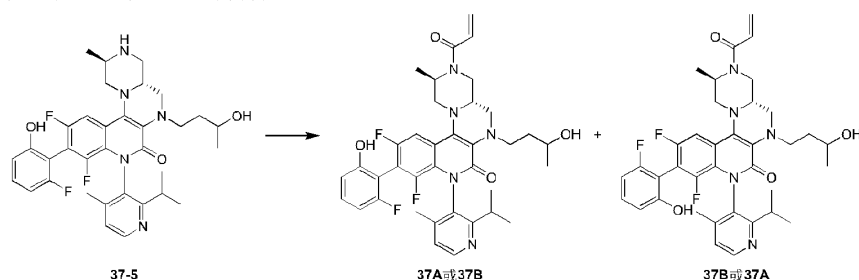
步骤 4: 化合物 37-5 的制备



化合物 37-4 (85 mg, 99.99 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (260 mg, 1.04 mmol, 0.1 mL), 将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 6 h。反应液用甲醇 (5 mL) 淬灭, 搅拌 10 min。体系用二氯甲烷 (30 mL) 稀释后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 37-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 622.1.

步骤 5: 化合物 37A 及 37B 的制备



将化合物 37-5 (70 mg, 112.60 μmol) 溶于四氢呋喃 (1.5 mL) 及碳酸氢钠 (3.49 g, 41.53 mmol) 的水溶液 (1.62 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (28.04 mg, 222.37 μmol) 的四氢呋喃溶液 (0.5 mL)。滴加完毕后, 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向体系加入甲醇 (1 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 M, 1 mL), 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1.5 h。向体系加入水 (10 mL) 稀释, 用 1N HCl 调节 pH 至~6, 用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 43%-73% 9 min) 得化合物 37A 及 37B。

化合物 37A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 6.84 (br dd, J = 10.7, 16.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.28 (br d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.60 (m, 4H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.66 (m, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 2H), 3.27 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.59 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.58 (m, 5H), 1.24 - 1.05 (m, 9H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 676.3.

LCMS 保留时间 2.927 min。

分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸)-乙腈 (0.75 mL/4 L 三氟乙酸); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 0.5 min; 流速: 0.8 mL/min.

化合物 37B:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.84 (br dd, J = 10.8, 16.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.57 (m, 2H), 6.28 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.60 (br s, 3H), 4.30 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 2.92 (m, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.52 (m, 5H), 1.23 - 1.01 (m, 9H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 676.3.

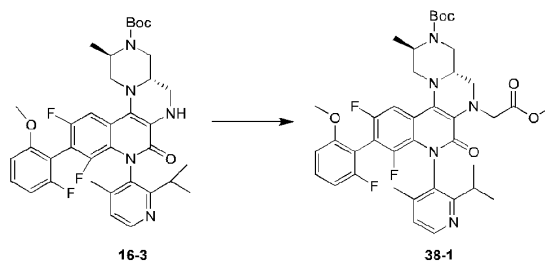
LCMS 保留时间 3.109 min。

分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 2.1*30mm, 3 μm ; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸)-

乙腈 (0.75 mL/4 L 三氟乙酸); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 0.5 min; 流速: 0.8 mL/min.

实施例 38: 化合物 38 的制备

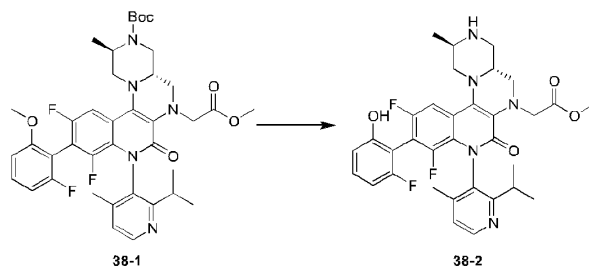
步骤 1: 化合物 38-1 的制备



- 5 化合物 16-3 (150 mg, 226.00 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 向其中加入氢氧化钠 (50 mg, 1.25 mmol, 60%), 加毕, 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 0.5 h, 向其中加入溴乙酸甲酯 (100 mg, 653.70 μmol , 61.73 μL), 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h. 反应液用 3 滴饱和氯化铵溶液淬灭后, 倒入冰水, 析出沉淀, 过滤, 收集滤饼, 干燥后得化合物 38-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M + \text{Na}$) $^{+}$ = 758.3.

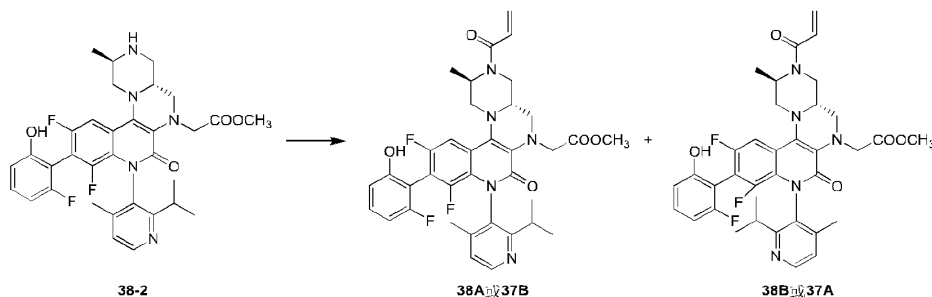
10 步骤 2: 化合物 38-2 的制备



化合物 38-1 (160 mg, 217.45 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (160 mg, 217.45 μmol), 将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 6 h. 反应液用甲醇 (5 mL) 淬灭, 搅拌 10 min. 体系浓缩得化合物 38-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 15 MS (ESI) m/z ($M + \text{H}$) $^{+}$ = 622.1.

步骤 3: 化合物 38A 及 38B 的制备



- 20 将化合物 38-2 (200 mg, 284.67 μmol , 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及碳酸氢钠 (4.32 g, 51.42 mmol) 的水溶液 (2 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (70 mg, 555.11 μmol) 的四氢呋喃溶液 (1 mL). 滴加完毕后, 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h. 向体系加入甲醇 (1 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 M, 1 mL), 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1.5 h. 向体系加入水 (10 mL) 稀释, 用 1N HCl 调节 pH 至 ~6, 用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 50%-80% 9 min) 得化合物 38A 及 38B。

化合物 38A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.58 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 6.89 - 6.75 (m, 1H), 6.72 - 6.58 (m, 2H), 6.27 (br dd, $J = 1.2, 16.9$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.00 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.27 - 4.04 (m, 2H), 3.92 - 3.58 (m, 5H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (br dd, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.01 (br d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 1.84 - 1.63 (m, 3H), 1.23 - 0.93 (m, 6H).

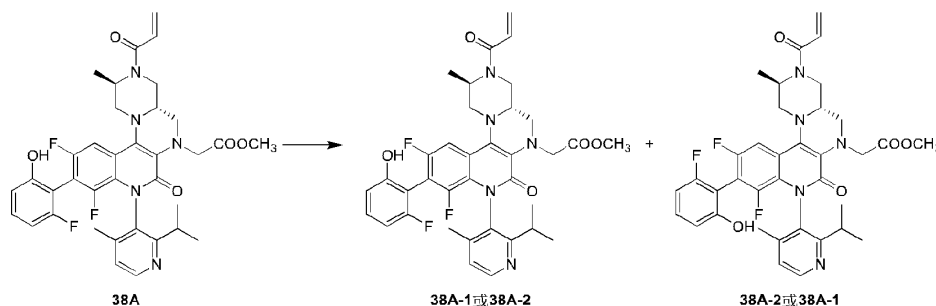
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =676.2.

化合物 38B:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.58 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 6.89 - 6.75 (m, 1H), 6.72 - 6.58 (m, 2H), 6.27 (br dd, $J = 1.2, 16.9$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.00 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.27 - 4.04 (m, 2H), 3.92 - 3.58 (m, 5H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (br dd, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.01 (br d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 1.84 - 1.63 (m, 3H), 1.23 - 0.93 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =676.2.

步骤 4: 化合物 38A-1 及 38A-2 的制备



非对映异构体化合物 38A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10 μ m); 流动相: [CO₂-异丙醇 (0.1% 氨水)]; 异丙醇%:35%)。浓缩后, 得化合物 38A-1 及化合物 38A-2。

化合物 38A-1:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.39 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.57 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 2H), 6.26 (br dd, $J=1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.61 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 3H), 3.50 (br d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.37 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.12 (br t, $J=7.1$ Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =676.2.

SFC 保留时间 5.434 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IC-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇:5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 38A-2:

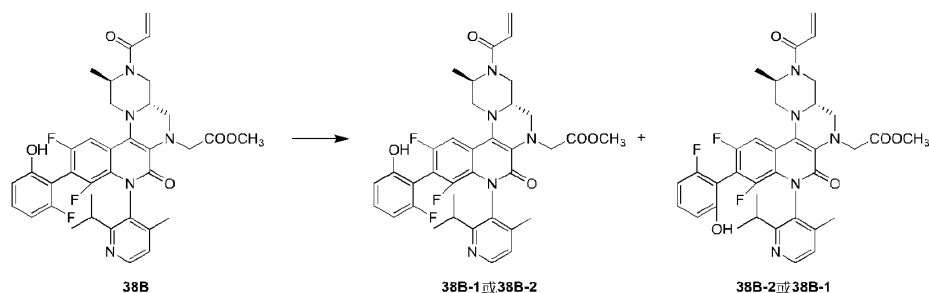
^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.58 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 2H), 6.91 - 6.76 (m, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 6.27 (br d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 1.9, 10.7$ Hz, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 4.70 - 4.40 (m, 2H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.38 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.23 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.18 - 1.02 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =676.2.

SFC 保留时间 5.906 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IC-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇:5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

步骤 5: 化合物 38B-1 及 38B-2 的制备



非对映异构体化合物 38B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm,5 μ m); 流动相: [CO₂-乙醇 (0.1% 氨水)]; 异丙醇%:35%)。浓缩后, 得化合物 38B-1 及化合物 38B-2。

化合物 38B-1:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.40 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.58 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.27 (br d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.81 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.40 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.24 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.71 (br s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 3H), 1.10 (br dd, *J* = 3.1, 6.6 Hz, 6H)。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=676.2。

SFC 保留时间 5.362 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IG-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05%

DEA); 异丙醇:5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 38B-2:

¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.57 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 6.70 - 6.57 (m, 2H), 6.26 (dd, *J* = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.00 (br d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 2H), 4.31 - 4.06 (m, 2H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.38 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.61 (td, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 3H), 1.17 - 1.10 (m, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 3H)。

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=676.2。

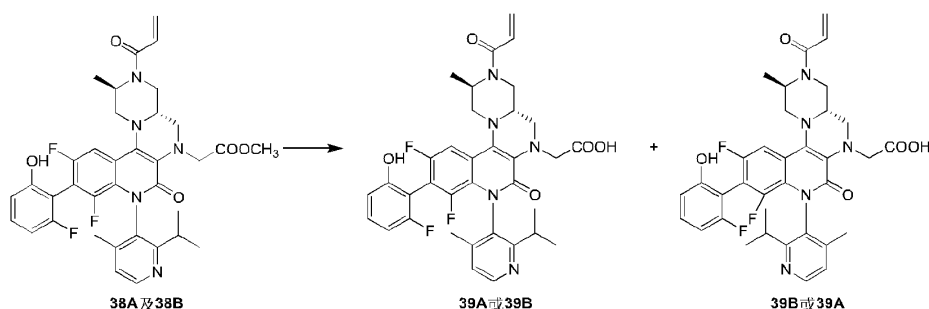
SFC 保留时间 5.897 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IG-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05%

DEA); 异丙醇:5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 39: 化合物 39 的制备

步骤 1: 化合物 39A 及 39B 的制备



将化合物 38A 及 38B 的混合物 (50 mg, 74.00 μ mol) 溶于甲醇 (1 mL) 及水 (1 mL) 的混合溶剂中, 向其中加入氢氧化锂 (20 mg, 476.60 μ mol)。加毕, 将体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌 2 h。向体系加入水

(5 mL)稀释, 用 1N HCl 调节 pH 至~5, 用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μ m, 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 10%-80% 9 min) 得化合物 39A 及 39B。

化合物 39A:

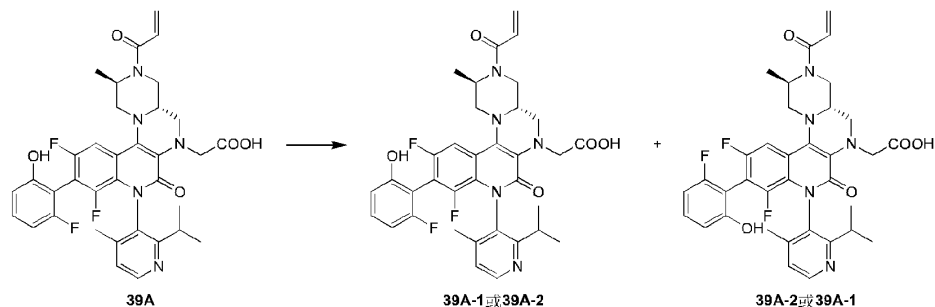
5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.39 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (br d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.82 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.72 - 6.51 (m, 1H), 6.27 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.80 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.70 - 4.37 (m, 2H), 4.26 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.66 (m, 2H), 3.48 (br s, 1H), 3.22 (br d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.81 - 2.47 (m, 2H), 2.02 (br d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 1.87 - 1.49 (m, 3H), 1.39 - 0.78 (m, 6H).
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.2.

10 化合物 39B:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.56 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 6.81 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.69 - 6.52 (m, 2H), 6.27 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.80 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.30 - 5.06 (m, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 1H), 4.25 - 3.86 (m, 2H), 3.84 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 1H), 2.02 (br d, $J = 19.6$ Hz, 3H), 1.90 - 1.58 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.2。

步骤 2: 化合物 39A-1 及 39A-2 的制备



20 非对映异构体化合物 39A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [CO₂-甲醇 (0.1% 氨水)]; 甲醇%:35%)。浓缩后, 得化合物 39A-1 及化合物 39A-2。

化合物 39A-1:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.38 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (br s, 1H), 6.67 - 6.54 (m, 2H), 6.26 (br d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.80 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.69 - 4.39 (m, 2H), 4.21 - 3.94 (m, 2H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 3.49 (br s, 1H), 3.15 (br s, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.2.

SFC 保留时间 5.408 min。

30 分离条件: 色谱柱: ChiralPak IC-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA); 甲醇:5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 39A-2:

35 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.39 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.20 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83 (br s, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.27 (br d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.69 - 4.46 (m, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.69 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.14 (br s, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 3H), 1.25 - 1.03 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.2.

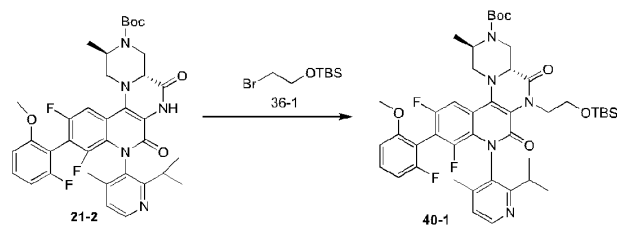
SFC 保留时间 5.896 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IC-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05%

DEA); 甲醇:5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例40: 化合物40的制备

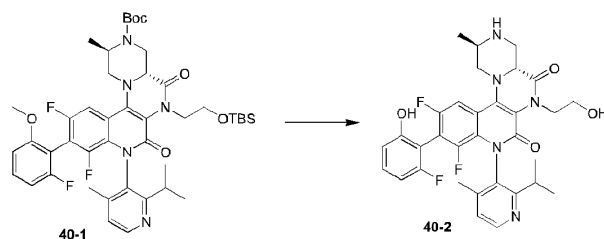
步骤1: 化合物40-1的制备



- 5 化合物 21-2 (110 mg, 162.31 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (89.73 mg, 649.24 μmol)、化合物 36-1 (116.49 mg, 486.93 μmol) 及碘化钾 (26.94 mg, 162.31 μmol), 加毕, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将反应降至室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 后, 向其中加入水 (10 mL) 及乙酸乙酯 (10 mL x 2) 分液萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 40-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 10 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =836.3.

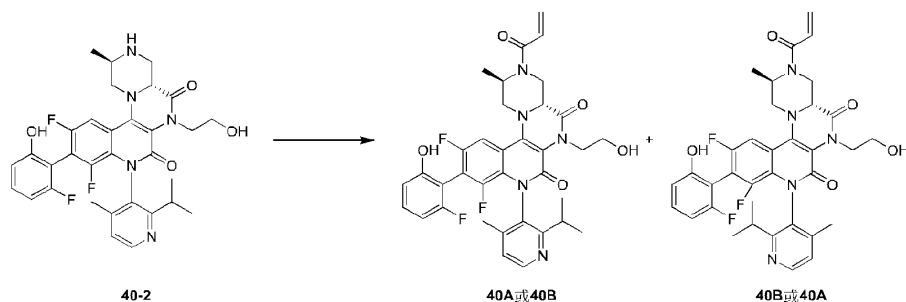
步骤 2: 化合物 40-2 的制备



- 15 化合物 40-1 (170 mg, 203.34 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (260 mg, 1.04 mmol, 0.1 mL), 将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。反应液用甲醇 (2 mL) 淬灭, 搅拌 10 min。向体系加入二氯甲烷 (30 mL) 后, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (30 mL), 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品 40-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 608.1.

步骤 3: 化合物 40A 及 40B 的制备



- 20 将化合物 40-2 (120.00 mg, 197.49 μmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及碳酸氢钠 (4.32 g, 51.42 mmol) 的水溶液 (2 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (24.91 mg, 197.49 μmol)。滴加完毕后, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 0.5 h。向体系加入甲醇 (2 mL) 及饱和碳酸钾水溶液 (2 mL), 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。向体系加入水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 32%-62% 9 min) 得化合物 40A 及 40B。
- 25

化合物 40A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.69 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.04 (m, 3H), 6.66 (td, J = 9.4, 18.7 Hz, 2H), 6.23 (br d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 4.68 - 4.33 (m, 3H), 3.91 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.64 (br d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 (br s, 1H), 3.23 - 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.10 (br dd, J = 6.6, 17.2 Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 662.3.

SFC 保留时间 5.835 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150×4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA)-甲醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min.

化合物 40B:

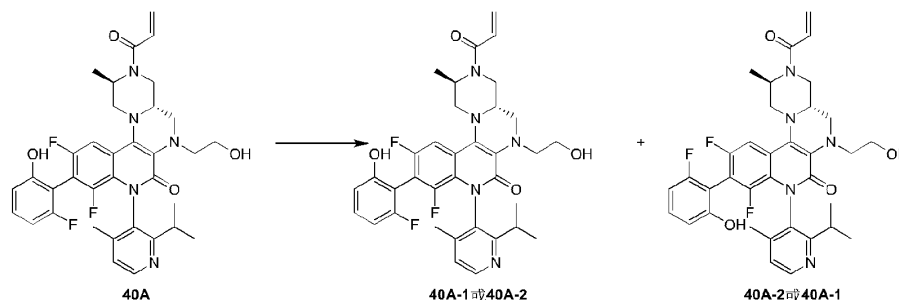
^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.03 (m, 3H), 6.75 - 6.53 (m, 2H), 6.32 - 6.14 (m, 1H), 5.87 - 5.71 (m, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.80 - 4.30 (m, 2H), 4.00 - 3.51 (m, 4H), 3.26 - 2.89 (m, 3H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.26 - 1.90 (m, 3H), 1.79 - 1.56 (m, 3H), 1.26 - 0.85 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 662.3.

SFC 保留时间 6.379 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150×4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA)-甲醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min.

步骤 4: 化合物 40A-1 及 40A-2 的制备



非对映异构体化合物 40A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm×30mm, 10 μ m); 流动相: [CO₂-甲醇 (0.1% 氨水)]; 甲醇%: 40%)。浓缩后, 得化合物 40A-1 及化合物 40A-2。

化合物 40A-1:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 2H), 4.53 - 4.27 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 662.2.

HPLC 保留时间 7.66 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150×4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min

SFC 保留时间 4.617 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IG-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA)-乙醇%: 5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min.

化合物 40A-2:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ = 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 2H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.23 - 3.06

(m, 1H), 2.55 (td, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

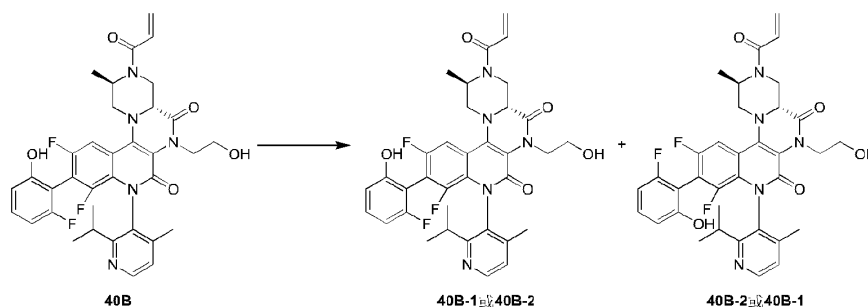
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.2.

HPLC 保留时间 7.68 min。

- 5 分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 4.826 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IG-3 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA)-乙醇%: 5%-40% 5.5 min, 40% 3 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min.

- 10 步骤 5: 化合物 40B-1 及 40B-2 的制备



非对映异构体化合物 40B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [CO₂-甲醇 (0.1% 氨水)]; 甲醇%: 40%)。浓缩后, 得化合物 40B-1 及化合物 40B-2。

化合物 40B-1:

- 15 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 10.7, 16.9$ Hz, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 2H), 6.30 - 6.17 (m, 1H), 5.85 - 5.74 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.74 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.43 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

- 20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.2.

HPLC 保留时间 8.02 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 5.835 min。

- 25 分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA)-甲醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min.

化合物 40B-2:

- 30 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 10.7, 16.9$ Hz, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 2H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.74 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.42 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.00 (td, $J = 6.6, 13.6$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ =662.1.

HPLC 保留时间 8.08 min。

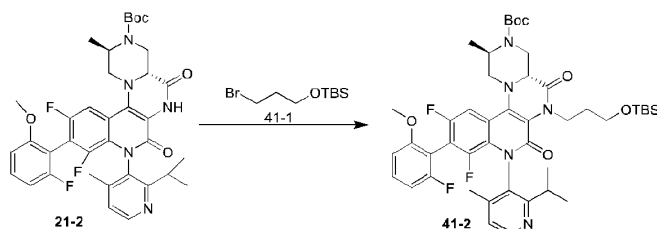
- 35 分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min
SFC 保留时间 6.379 min。

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 150*4.6mm I.D., 5 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-甲醇 (0.05% DEA)-

甲醇%: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min.

实施例41: 化合物41的制备

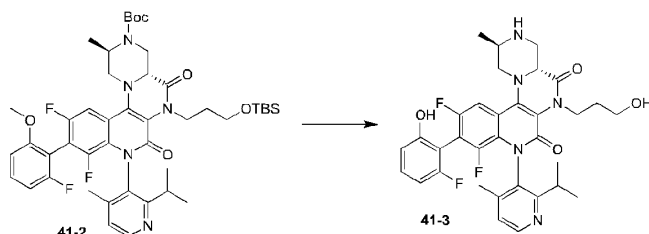
步骤1: 化合物41-2的制备



- 5 化合物 21-2 (90 mg, 132.80 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (73.42 mg, 531.20 μmol)、化合物 41-1 (100.90 mg, 398.40 μmol) 及碘化钾 (22.04 mg, 132.80 μmol), 加毕, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将反应降至室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 后, 向其中加入水 (10 mL) 及乙酸乙酯 (10 mL x 2) 分液萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 41-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 10 MS (ESI) m/z ($M + H$) $^{+}$ = 850.3.

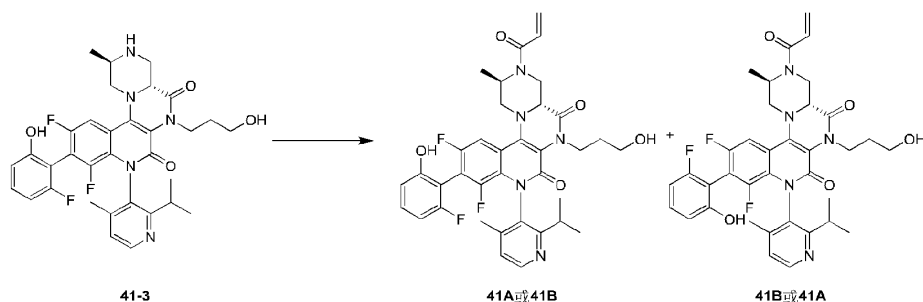
步骤2: 化合物 41-3 的制备



- 15 化合物 41-2 (120 mg, 141.17 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (176.83 mg, 705.84 μmol , 68.01 μL), 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。反应液用甲醇 (2 mL) 淬灭, 搅拌 10 min。向体系加入二氯甲烷 (20 mL) 后, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (10 mL), 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品 41-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^{+}$ = 622.4.

步骤3: 化合物 41A 及 41B 的制备



- 20 将化合物 41-3 (90 mg, 131.47 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 及碳酸氢钠的水溶液 (3.61 g, 42.98 mmol, 1.67 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (16.58 mg, 131.47 μmol)。滴加完毕后, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 0.5 h。向体系加入甲醇 (2 mL) 及饱和碳酸钾水溶液 (2 mL), 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。向体系加入水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 46%-76% 9 min) 得化合物 41A 及 41B。
- 25

化合物 41A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.32 - 7.04 (m, 3H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.75 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (br dd, $J = 7.3, 13.8$ Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.82 (br s, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.10 (dd, $J = 6.8, 12.8$ Hz, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 676.3$.

HPLC 保留时间 3.033 min.

分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3*50mm 3 μ m; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min.

化合物 41B:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.68 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (br dd, $J = 10.7, 16.9$ Hz, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.32 - 6.19 (m, 1H), 5.88 - 5.75 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.80 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.57 - 3.34 (m, 3H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 1.31 - 1.06 (m, 6H).

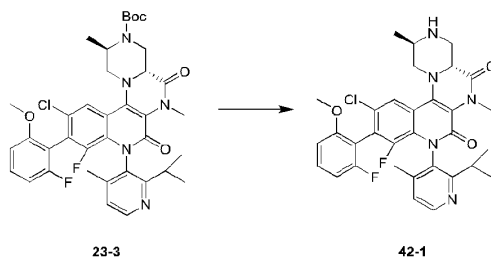
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 676.2$.

HPLC 保留时间 3.277 min.

分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3*50mm 3 μ m; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (1.5 mL/4 L 三氟乙酸溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min.

实施例42: 化合物42的制备

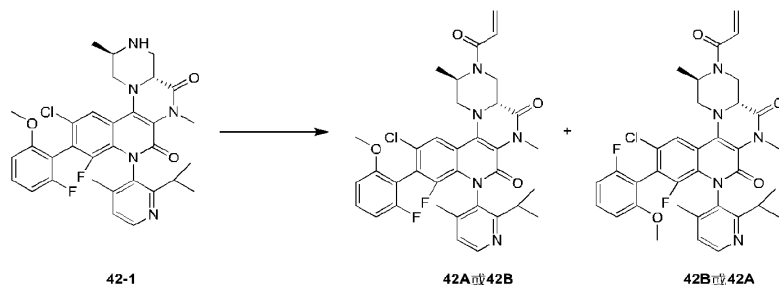
步骤1: 化合物42-1的制备



将化合物 23-3 (80 mg, 112.96 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 向其中加入三氟乙酸 (211.11 mg, 1.85 mmol, 137.08 μL), 加毕, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 3 h. 体系浓缩得化合物 42-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应.

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 608.1$.

步骤2: 化合物 42 的制备



将化合物 42-1 (80 mg, 110.79 μmol , 三氟乙酸盐) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 及碳酸氢钠的水溶液 (4.32 g, 51.42 mmol, 2.00 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (13.97 mg, 110.79 μmol). 滴加完毕后, 将体系在室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 反应 0.5 h. 将体系用甲醇淬灭 (2 mL) 后, 向体系加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色

谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μ m, 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 55%-85% 9 min) 后经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μ m), 流动相: CO₂-甲醇 (0.1% 氨水); 甲醇 45%) 得化合物 42A 及 42B。

化合物 42A:

5 ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.7, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 10.7, 17.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 4.1, 8.5 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.78 - 4.46 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (dd, *J* = 6.8, 10.0 Hz, 3H).

10 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=662.2.

HPLC 保留时间 8.63 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min.

化合物 42B:

15 ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 10.7, 17.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (dt, *J* = 3.2, 8.6 Hz, 1H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.88 - 5.75 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (dd, *J* = 6.8, 12.8 Hz, 3H).

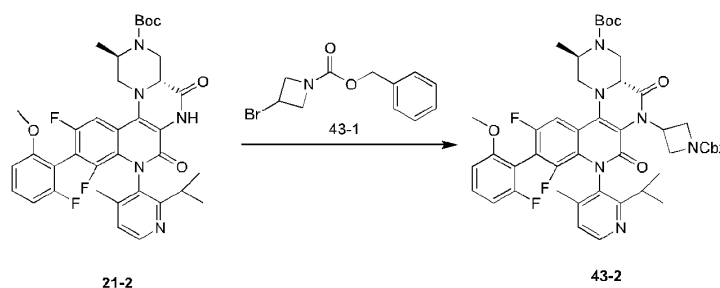
20 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=662.2.

HPLC 保留时间 8.57 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min.

实施例43: 化合物43的制备

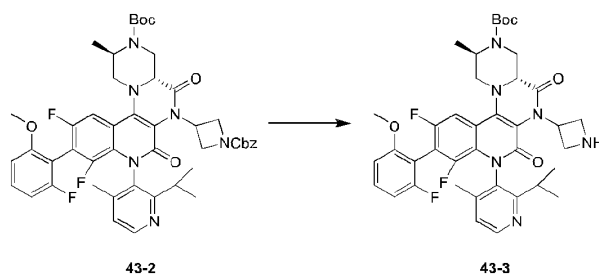
25 步骤1: 化合物43-2的制备



化合物 21-2 (200 mg, 295.11 μ mol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (163.14 mg, 1.18 mmol)、化合物 43-1 (239.15 mg, 885.33 μ mol) 及碘化钾 (48.99 mg, 295.11 μ mol), 加毕, 将体系升温至 100 °C 搅拌 16 h。将反应降至室温 (25 °C) 后, 向其中加入水 (10 mL) 及乙酸乙酯 (10 mL x 2) 分液萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~5%) 得化合物 43-2。

30 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺=867.4.

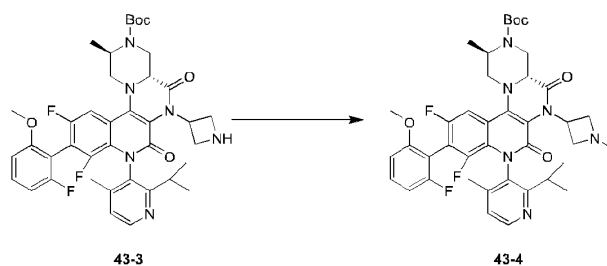
步骤 2: 化合物 43-3 的制备



化合物 43-2 (140 mg, 161.49 μmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 向其中加入钯/碳 (40 mg, 10%), 氢气氛围下, 将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 12 h。体系过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~5%) 得化合物 43-3。

5 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 733.1.

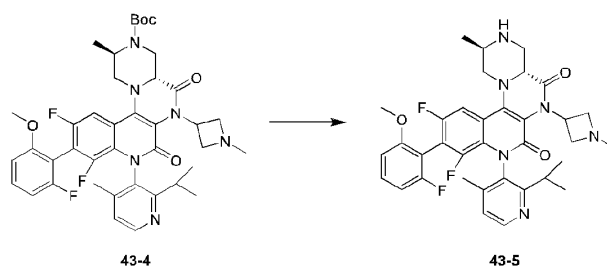
步骤 3: 化合物 43-4 的制备



10 将化合物 43-3 (60 mg, 81.88 μmol) 及醋酸钠 (70 mg, 853.31 μmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 向其中加入甲醛 (654.00 mg, 8.06 mmol, 0.6 mL, 37% 纯度) 后, 再向其中加入氰基硼氢化钠 (60 mg, 954.78 μmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液。加毕, 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 16 h。向体系加入水 (10 mL) 及乙酸乙酯 (20 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~7%) 得化合物 43-4。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 747.3.

步骤 4: 化合物 43-5 的制备

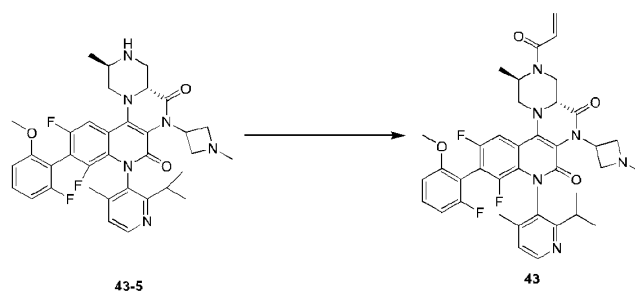


15

将化合物 43-4 (60 mg, 80.34 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 向其中加入三氟乙酸 (187.61 mg, 1.65 mmol, 121.82 μL), 加毕, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 3 h。体系浓缩后, 向其中加入乙酸乙酯 (20 mL), 用水 (20 mL $\times$ 2) 萃取后, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 43-5, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 647.1.

步骤 5: 化合物 43 的制备



将化合物 43-5 (30 mg, 46.39 μmol) 溶于二氯甲烷(1 mL), 向其中加入三乙胺 (46.94 mg, 463.89 μmol , 64.57 μL)。加毕, 将体系降温至 -40°C , 向其中滴加丙烯酰氯 (8.40 mg, 92.78 μmol , 7.57 μL) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。加毕, 将体系于 -40°C 搅拌 0.5 h。向体系加入水 (10 mL) 稀释后, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 49%-79% 9 min) 得化合物 43。

化合物 43:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.1, 17.5$ Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.24 (br d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.81 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.73 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.89 (br d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 5H), 3.48 (br s, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.35 (br s, 3H), 2.24 - 1.91 (m, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 3H), 1.20 - 0.96 (m, 6H).

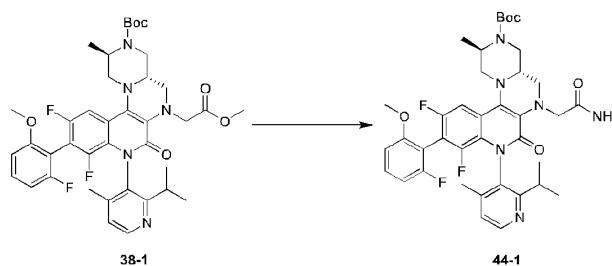
MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 701.3$.

HPLC 保留时间 4.305 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50°C ; 流动相: 水 (0.2 mL/L 氨水)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min

实施例44: 化合物44的制备

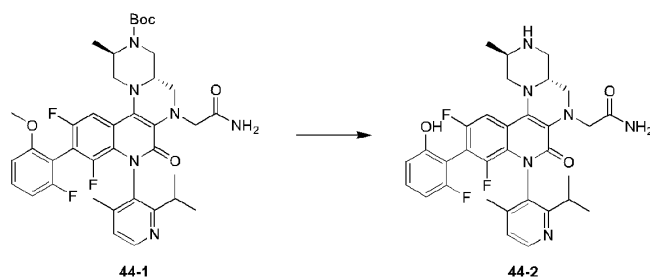
步骤 1: 化合物 44-1 的制备



化合物 38-1 (70 mg, 95.14 μmol) 溶于氨甲醇溶液 (7 M, 7.00 mL) 中, 密闭条件下, 将体系升温至 100°C 搅拌 6 h。将体系冷却至室温后, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~5%) 得化合物 44-1。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 721.3$.

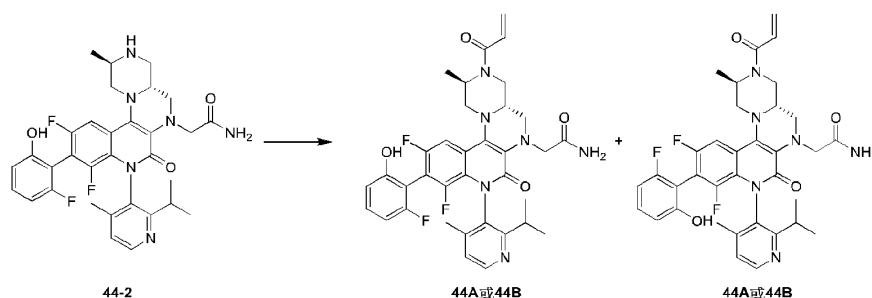
步骤 2: 化合物 44-2 的制备



化合物 44-1 (20 mg, 32.22 μmol) 溶于三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 1 mL), 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 将反应液用甲醇 (1 mL) 淬灭, 体系浓缩得化合物 44-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 MS (ESI) m/z ($M + H$) $^{+}$ = 607.4.

步骤 3: 化合物 44A 及 44B 的制备



10 将化合物 44-2 (22 mg, 32.00 μmol , HBr 盐) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (3.17 g, 37.71 mmol, 1.47 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (4.44 mg, 35.20 μmol)。滴加完毕后, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向体系加入水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用水洗涤 (10 mL x 3), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵) - 乙腈; 乙腈 33%-63% 9 min) 得化合物 44A 及 44B。

化合物 44A:

15 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 6.69 - 6.57 (m, 2H), 6.27 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.66 - 4.49 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.18 (br s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.05 (br d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.21 - 0.98 (m, 6H).

20 MS (ESI) m/z ($M + H$) $^{+}$ = 661.3.

HPLC 保留时间 6.71 & 6.79 min。

分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min.

化合物 44B:

25 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 6.82 (br dd, J = 10.3, 16.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.26 (br d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.80 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 2H), 4.14 (br d, J = 17.2 Hz, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.71 (br s, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.07 (m, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 3H), 1.32 - 0.99 (m, 6H).

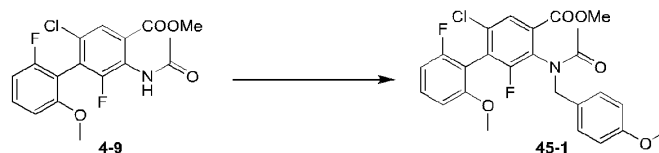
30 MS (ESI) m/z ($M + H$) $^{+}$ = 661.3.

HPLC 保留时间 6.90 & 6.97 min。

分离条件：色谱柱：WELCH Ultimate LP-C18 150*4.6mm, 5 μ m；柱温：40℃；流动相：水（0.0688% 三氟乙酸溶液）-乙腈（0.0625% 三氟乙酸溶液）；乙腈：10%-80% 10 min，80% 5 min；流速：1.5 mL/min.

实施例45：化合物45的制备

步骤 1：化合物 45-1 的制备

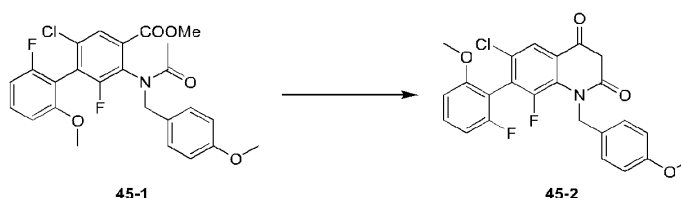


5

将化合物4-9 (3.5 g, 9.47 mmol)，对甲氧基氯苄 (2.96 g, 18.93 mmol, 2.58 mL) 及碳酸钾 (3.92 g, 28.40 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL)，加毕，将体系升温至70℃搅拌6h。向体系加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释后，用饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物45-1。

10 MS (ESI) m/z ($M+Na$)⁺ = 512.2.

步骤 2：化合物 45-2 的制备

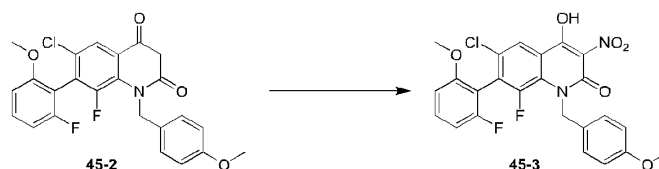


室温 (20℃) 条件下，将化合物45-1 (4.4 g, 8.98 mmol) 溶于甲苯 (80 mL)，向其中加入叔丁醇钾 (1 M, 17.96 mL)。加毕，氮气氛围下，将体系室温 (20℃) 反应4h。向体系加入1 M 盐酸淬灭反应，体系浓缩后冻干得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得化合物45-2。

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) 12.04 (br s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.03 - 6.79 (m, 6H), 6.07 (s, 1H), 5.38 (br s, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+Na$)⁺ = 480.1.

步骤 3：化合物 45-3 的制备



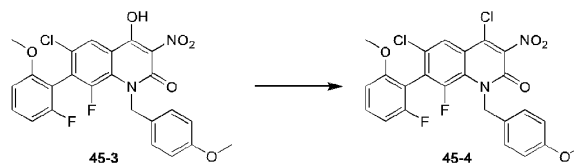
20

将化合物 45-2 (3.6 g, 7.86 mmol) 溶于冰醋酸 (30 mL)，室温 (20℃) 条件下，向体系滴加硝酸 (4.20 g, 66.65 mmol, 3 mL)。滴加完毕后，将体系升温至 40℃搅拌 1 h。将体系降至室温后，倒入冰水 (50 mL) 中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 2)。水相用碳酸氢钠调节 pH~9 后，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得化合物 45-3，不经进一步纯化直接用于下一步。

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) 11.98 (br s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.69 - 5.06 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+Na$)⁺ = 524.9.

步骤 4：化合物 45-4 的制备

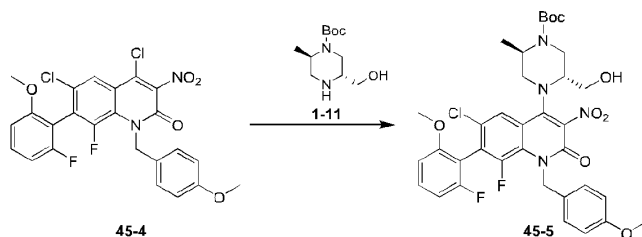


将化合物45-3 (2.94 g, 5.85 mmol) 及*N,N*-二异丙基乙胺 (3.78 g, 29.23 mmol, 5.09 mL) 溶于乙腈 (30 mL), 室温条件下, 向其中加入三氯氧磷 (3.59 g, 23.39 mmol, 2.17 mL)。加毕, 将体系升温至80 °C 搅拌 1h。将体系冷却至室温, 浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物45-4。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.61 - 5.40 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{Na}$) $^+ = 542.9$.

步骤 5: 化合物 45-5 的制备



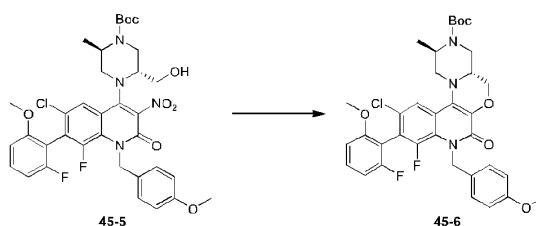
- 10 将化合物45-4 (1.6 g, 3.07 mmol), 化合物1-11 (1.06 g, 4.60 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (1.19 g, 9.21 mmol, 1.60 mL) 溶于乙腈 (30 mL)中, 氮气氛围下, 将体系升温至80 °C 搅拌3 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物45-5。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.87 (br s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 4H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 5.58 - 5.31 (m, 2H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.41 (br s, 1H), 2.99 (br s, 1H), 1.46 - 1.42 (m, 9H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

- 15 MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 715.2$.

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 715.2$.

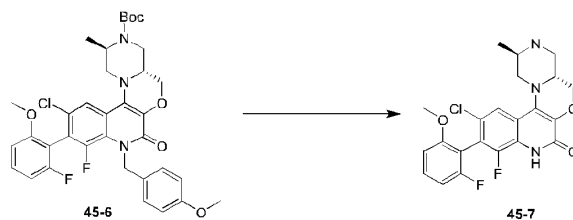
步骤 6: 化合物 45-6 的制备



- 20 将化合物45-5 (1.56 g, 2.18 mmol) 及4 Å分子筛 (0.6 g) 溶于*N*-甲基吡咯烷酮 (15 mL)中, 室温条件下, 向其中加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (1 M, 4.36 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至130 °C 搅拌12 h。将体系冷却到室温后过滤, 滤液用乙酸乙酯 (40 mL)稀释后, 用饱和食盐水 (30 mL x 2) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~60%) 得化合物45-6。

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 668.1$.

- 25 步骤 7: 化合物 45-7 的制备

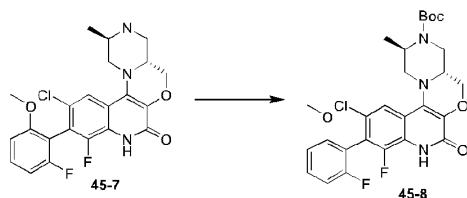


将化合物 45-6 (0.56 g, 838.17 μmol) 溶于三氟乙酸 (7.70 g, 67.53 mmol, 5 mL)及苯甲醚(2 mL) 的混合溶剂中, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入三氟甲磺酸 (1.70 g, 11.33 mmol, 1 mL)。加毕, 氮气氛围

下, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 12 h。将体系浓缩, 残余物倒入冰水及碳酸氢钠饱和溶液的混合物中 (调节 pH~7), 用乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 0~30%) 得化合物 45-7。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=448.0.

5 步骤 8: 化合物 45-8 的制备



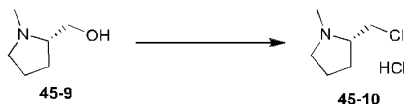
将化合物 45-7 (0.35 g, 781.49 μ mol) 及三乙胺 (158.16 mg, 1.56 mmol, 217.55 μ L) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入二碳酸二叔丁酯 (341.12 mg, 1.56 mmol, 359.07 μ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 12 h。将体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 0~70%) 得化合物 45-8。

10

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) 12.00 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 4.37 - 4.18 (m, 3H), 3.95 (br d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.21 (br s, 1H), 2.93 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.48 (br d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.46 - 1.43 (m, 1H), 1.44 (s, 8H).

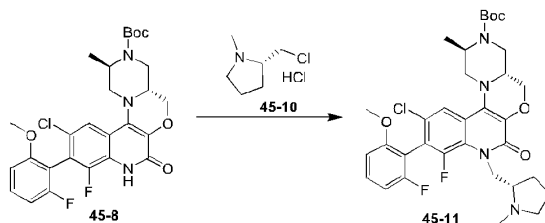
MS (ESI) m/z (M+Na)⁺=570.0.

15 步骤 9: 化合物 45-10 的制备



将化合物 45-9 (6 g, 52.10 mmol, 6.19 mL) 溶于氯仿 (60 mL), 0 °C 条件下, 向其中滴加二氯亚砷 (32.80 g, 275.70 mmol, 20.00 mL)。加毕, 氮气氛围下, 体系升温至 65 °C 搅拌 12 h。将体系浓缩得化合物 45-10, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

20 步骤 8: 化合物 45-11 的制备

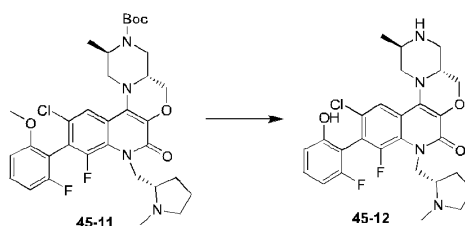


将化合物 45-8 (120 mg, 218.99 μ mol), 化合物 45-10 (74.49 mg, 437.97 μ mol, HCl) 及碳酸钾 (60.53 mg, 437.97 μ mol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL)。加毕, 将体系升温至 70 °C 搅拌 8 h。将体系浓缩, 残余物加水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL x 2), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 0~20%) 后再经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Xtimate C18 100*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 34%-54% 8 min), 得化合物 45-11。

25

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=645.4.

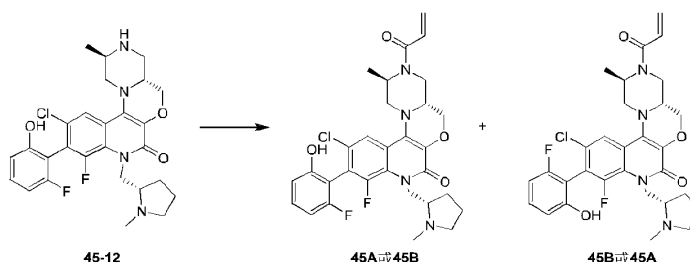
步骤 9: 化合物 45-12 的制备



化合物 45-11 (30 mg, 46.50 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 向其中加入三溴化硼 (130 mg, 518.92 μmol , 0.05 mL) 的二氯甲烷溶液 (0.3 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将反应于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 4 h。将反应液用甲醇 (5 mL) 淬灭, 体系浓缩得化合物 45-12, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =531.3.

步骤 10: 化合物 45A 及 45B 的制备



将化合物 45-12 (30 mg, 56.50 μmol , HBr 盐) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及饱和 NaHCO_3 水溶液 (2.16 g, 25.71 mmol, 1 mL), 室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (10 mg, 79.30 μmol) 的四氢呋喃 (0.3 mL) 溶液。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向体系中加入甲醇 (1 mL) 及碳酸钾的水溶液 (2 M, 1 mL), 继续室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1.5 h。体系加水稀释 (10 mL) 后, 用 1 N 盐酸调节 pH $\sim$ 6, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80 $\times$ 30mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70% 9 min), 得化合物 45A 及 45B。

15 化合物 45A

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.82 (br s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 1H), 6.86 - 6.65 (m, 3H), 6.26 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.80 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.54 - 4.07 (m, 3H), 3.72 (br s, 1H), 3.47 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.16 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.46 (s, 4H), 1.84 - 1.58 (m, 7H).

20 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =585.3.

HPLC 保留时间 3.744 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1 $\times$ 50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.2 mL/1 L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

化合物 45B

25 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.82 (br s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 1H), 6.94 - 6.59 (m, 3H), 6.26 (br dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 3H), 4.56 - 4.34 (m, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.70 (br d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.48 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.64 - 2.20 (m, 4H), 2.09 - 1.37 (m, 7H).

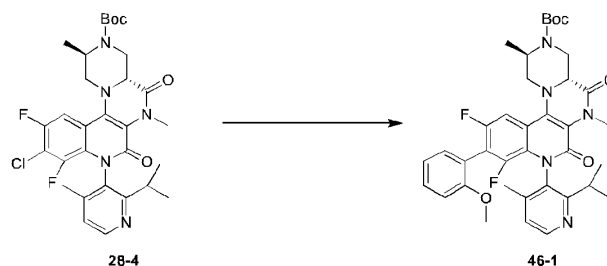
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ =585.3.

30 HPLC 保留时间 3.836 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μm , 2.1 $\times$ 50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.2 mL/1 L 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

实施例 46: 化合物 46 的制备

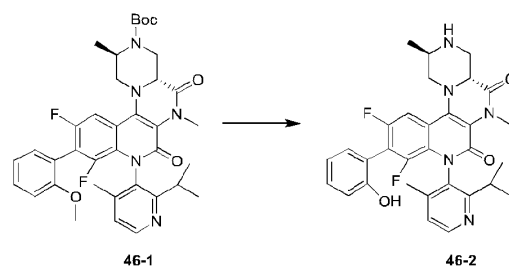
步骤 1: 化合物 46-1 的制备



将化合物 28-4 (100 mg, 166.09 μmol), 邻甲氧基苯硼酸 (68.15 mg, 249.14 μmol), 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) (13.89 mg, 16.61 μmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (7.75 mg, 16.61 μmol) 及碳酸钾 (68.86 mg, 498.27 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 和水 (0.2 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 5 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%)得化合物 46-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 694.7.

步骤 2: 化合物 46-2 的制备

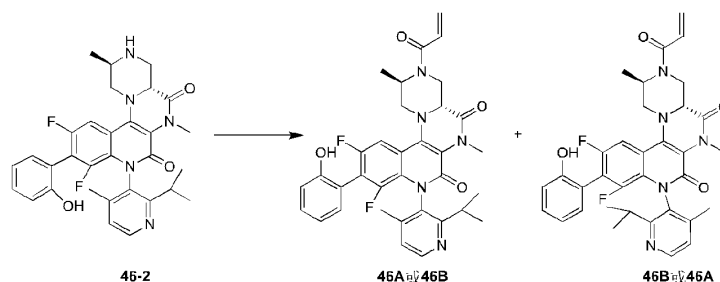


10

化合物 46-1 (0.1 g, 148.42 μmol) 溶于三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 3 mL), 将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 16 h。反应液用甲醇 (1 mL) 淬灭, 搅拌 10 min。体系浓缩得化合物 46-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 560.1.

15 步骤 3: 化合物 46A 及 46B 的制备



20

将化合物 46-2 (95 mg, 145.14 μmol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (4.10 g, 48.79 mmol, 1.90 mL), 向其中滴加丙烯酸酐的四氢呋喃溶液 (1 M, 145.14 μL)。滴加完毕后, 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。将体系用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3) 后, 合并有机相, 用水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80 $\times$ 30mm $\times$ 3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 36%-66% 9 min) 后再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex-Cellulose-2 (250mm $\times$ 30mm, 10 μm), 流动相: CO_2 -甲醇 (0.1%氨水); 甲醇 40%-40%) 得化合物 46A 及 46B。

化合物 46A:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.49 - 8.38 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (br s, 2H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 6.23 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.81 (br dd, J = 1.9, 10.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 2H), 4.48 (br s, 1H), 3.92 (br d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.89 (br dd, J = 3.0, 12.5 Hz, 1H), 2.54 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.67 (br d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.29 - 0.92 (m, 6H).

5 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 614.3.

SFC 保留时间 5.221 min

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 100 mm x 4.6 mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -甲醇 (0.05% DEA); 甲醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 46B:

10 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.66 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.24 (br d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.17 - 6.97 (m, 2H), 6.92 - 6.74 (m, 2H), 6.23 (br d, J = 18.7 Hz, 1H), 5.81 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.67 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 - 0.99 (m, 6H).

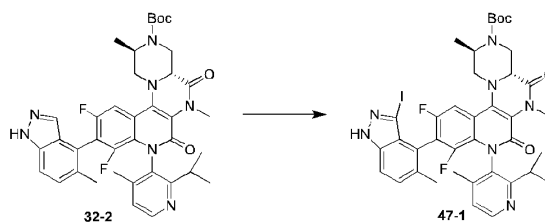
MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 614.3.

15 SFC 保留时间 5.904 min

分离条件: 色谱柱: Cellulose 2 100 mm x 4.6 mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -甲醇 (0.05% DEA); 甲醇: 5%-40% 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。

实施例 47: 化合物 47 的制备

步骤 1: 化合物 47-1 的制备

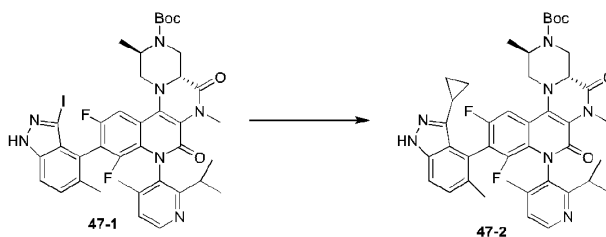


20

将化合物 32-2 (120 mg, 171.98 μmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL), 向其中加入碘单质 (66 mg, 260.04 μmol) 及氢氧化钾 (15 mg, 267.35 μmol)。加毕, 将体系于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。向体系加入水 (30 mL) 及饱和硫代硫酸钠水溶液 (1 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 47-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

25 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 824.1.

步骤 2: 化合物 47-2 的制备

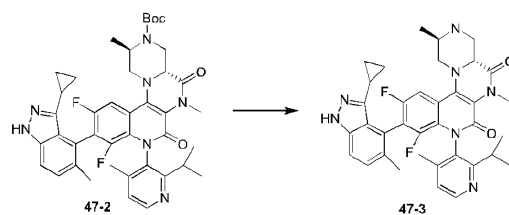


30

将化合物 47-1 (120 mg, 145.69 μmol), 环丙基硼酸 (40 mg, 465.67 μmol) 溶于甲苯 (5 mL) 及水 (0.5 mL) 的混合溶剂, 向其中加入四三苯基膦钯 (20 mg, 17.31 μmol) 及磷酸钾 (93 mg, 438.13 μmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~7%) 得化合物 47-2。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 738.1.

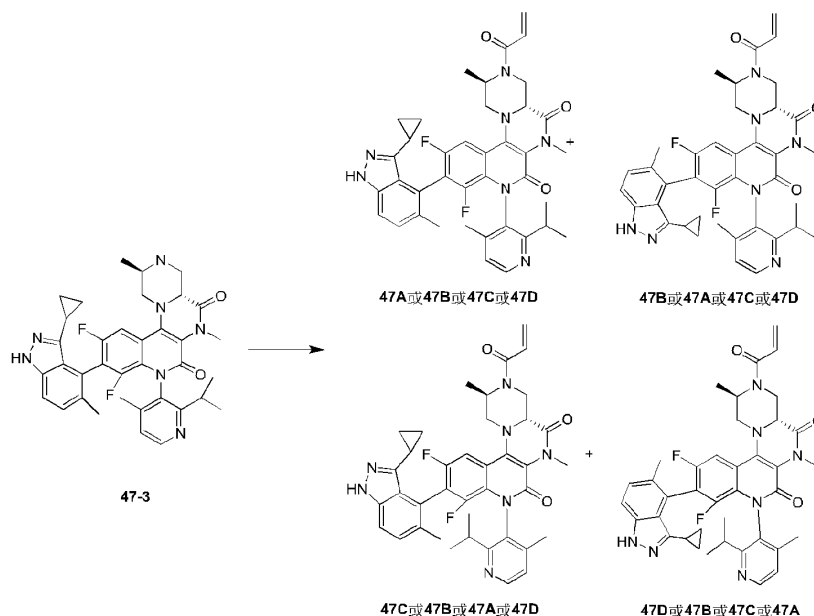
步骤 3: 化合物 47-3 的制备



化合物 47-2 (120 mg, 162.64 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 向其中加入三氟乙酸 (770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL)。加毕, 将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 1 h。体系浓缩得化合物 47-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 638.3.

步骤 4: 化合物 47A、47B、47C 及 47D 的制备



10 将化合物 47-3 (120 mg, 159.63 μmol , 三氟乙酸盐) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及碳酸氢钠的水溶液 (4.32 g, 51.42 mmol, 2.00 mL), 向其中滴加丙烯酸酐 (25.00 mg, 198.24 μmol) 的四氢呋喃溶液 (0.5 mL)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 反应 2 h。将体系用水稀释 (10 mL) 后, 用 1 N HCl 调节 pH~7, 用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm , 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 33%-63% 9 min) 后再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 10 μm), 流动相: CO_2 -乙醇 (0.1% 氨水); 乙醇 55%-55%) 得化合物 47A、47B、47C 及 47D。

15 化合物 47A:

^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 11.0, 17.0 Hz, 1H), 6.25 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.87 - 5.73 (m, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.76 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.94 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 3H), 1.14 (br d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.69 - 0.56 (m, 2H), 0.50 - 0.41 (m, 1H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 692.3.

SFC 保留时间 5.462 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇:40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 47B:

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.41 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (br dd, J = 10.7, 17.1 Hz, 1H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 5.86 - 5.77 (m, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.76 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 3H), 1.19 (br dd, J = 6.7, 14.0 Hz, 6H), 0.90 (br s, 1H), 0.69 (br d, J = 2.6 Hz, 2H), 0.52 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 0.42 (br s, 1H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 692.3.

10 SFC 保留时间 4.669 min.

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇:40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 47C:

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.42 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (br dd, J = 10.9, 17.1 Hz, 1H), 6.31 - 6.19 (m, 1H), 5.82 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.76 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 3H), 1.29 - 1.04 (m, 6H), 0.90 (br s, 1H), 0.66 (br s, 2H), 0.54 - 0.35 (m, 2H).

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 692.3.

20 SFC 保留时间 7.774 min.

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇:40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 47D:

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.9, 17.1 Hz, 1H), 6.34 - 6.18 (m, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.76 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.41 (m, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 1.17 - 0.99 (m, 6H), 0.89 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 0.66 (br s, 2H), 0.44 (br dd, J = 3.1, 7.9 Hz, 2H).

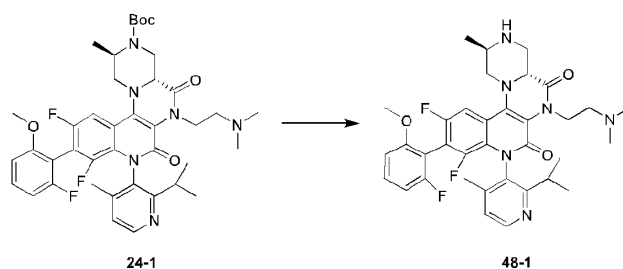
MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 692.3.

30 SFC 保留时间 6.286 min.

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇:40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

实施例 48: 化合物 48 的制备

步骤1: 化合物48-1的制备

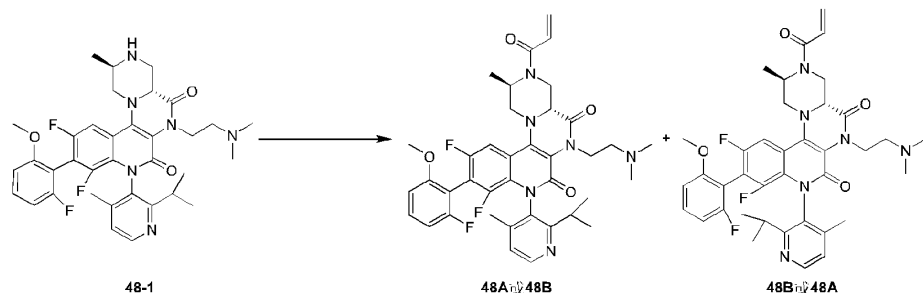


35

将化合物 24-1 (550 mg, 734.48 μ mol) 溶于二氯甲烷(6 mL)中, 向其中加入三氟乙酸 (1.72 g, 15.04 mmol, 1.11 mL), 将反应于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌 3 h。反应液浓缩得化合物 48-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 649.3.

步骤 2: 化合物 48A 及 48B 的制备



将化合物 48-1 (200 mg, 308.30 μmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及饱和 NaHCO_3 水溶液 (4.43 g, 52.73 mmol, 2.05 mL), 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (77.76 mg, 616.60 μmol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 0.5 h。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 52%-82% 9 min) 后再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [0.1% 氨水 异丙醇]; 异丙醇%: 40%-40%) 得化合物 48A 及 48B。

10 化合物 48A:

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$ = 703.1.

SFC 保留时间 4.816 & 5.020 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IG-3 100mm x 4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

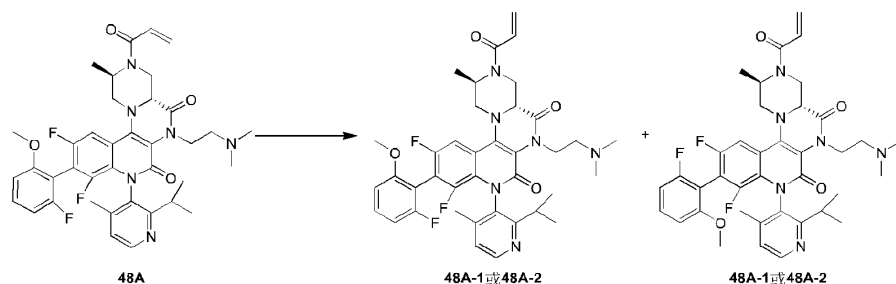
15 化合物 48B:

MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$ = 703.1.

SFC 保留时间 3.769 & 4.831 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 100mm x 4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 40%-40%; 流速: 2.8 mL/min。

20 步骤 3: 化合物 48A-1 及 48A-2 的制备



非对映异构体化合物 48A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [CO_2 -乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%: 35%)。浓缩后, 得化合物 48A-1 及化合物 48A-2。

化合物 48A-1:

25 ^1H NMR (400MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.8, 17.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.75 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 9H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

30 MS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$ = 703.3.

HPLC 保留时间 4.552 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.2 mL/1 L NH₃H₂O)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 保留时间 4.846 min

- 5 分离条件: 色谱柱: ChiralPak IG-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 48A-2:

- ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 6.30 - 6.18 (m, 1H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.75 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 1H), 2.65 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 9H), 1.76 - 1.61 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 703.3.

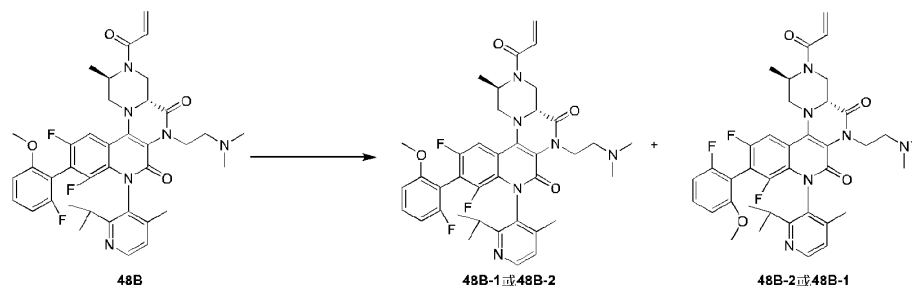
HPLC 保留时间 4.551 min。

- 15 分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.2 mL/1 L NH₃H₂O)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 保留时间 5.054 min

分离条件: 色谱柱: ChiralPak IG-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

- 20 步骤 4: 化合物 48B-1 及 48B-2 的制备



非对映异构体化合物 48B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [CO₂-乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%: 45%)。浓缩后, 得化合物 48B-1 及化合物 48B-2。

化合物 48B-1:

- 25 ¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 10.7, 16.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.31 - 6.17 (m, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.74 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.43 (m, 1H), 4.32 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.95 (td, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.54 (br dd, *J* = 6.3, 12.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.24 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 703.3.

HPLC 保留时间 4.541 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.2 mL/1 L NH₃H₂O)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min

- 35 SFC 保留时间 3.674 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak IC-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 40%; 流速: 2.8 mL/min。

化合物 48B-2:

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.75 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.49 (m, 1H), 4.32 (br t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.97 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 703.3.

HPLC 保留时间 4.542 min。

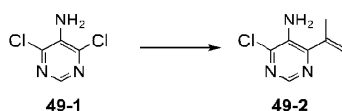
分离条件：色谱柱：Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm；柱温：50 $^{\circ}\text{C}$ ；流动相：水 (0.2 mL/1 L $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-乙腈；乙腈：10%-80% 6 min, 80% 2 min；流速：0.8 mL/min

SFC 保留时间 4.668 min。

分离条件：色谱柱：Chiralpak IC-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m；柱温：35 $^{\circ}\text{C}$ ；流动相： CO_2 -乙醇 (0.05% DEA)；乙醇：40%；流速：2.8 mL/min。

实施例 49：化合物 49 的制备

步骤 1：化合物 49-2 的制备

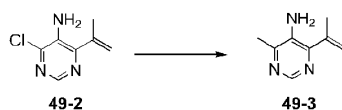


将化合物 49-1 (16.4 g, 10 mmol)，异丙基硼酸频哪醇酯 (20.2 g, 12 mmol) 及碳酸钠 (31.8 g, 30 mmol) 溶于二氧六环 (200 mL) 及水 (50 mL) 的混合溶剂中，氮气保护条件下，向其中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (7.3 g, 1 mmol)。将反应升温至 95 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。反应液经乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~25%)，得化合物 49-2。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.40 (s, 1H), 5.70 - 5.58 (m, 1H), 5.56 - 5.18 (m, 1H), 4.52 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 169.80.

步骤 2：化合物 49-3 的制备

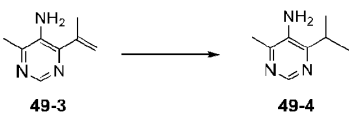


将化合物 49-2 (8.4 g, 50 mmol)，甲基硼酸 (15 g, 250 mmol) 及碳酸铯 (66.5 g, 150 mmol) 溶于二氧六环 (100 mL) 及水 (25 mL) 的混合溶剂中，氮气保护条件下，向其中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (3.66 g, 5 mmol)。将反应升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 4 h。反应液经乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~25%)，得化合物 49-3。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.55 (s, 1H), 5.80 - 5.50 (m, 1H), 5.50 - 5.33 (m, 1H), 4.07 (brs, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 150.00.

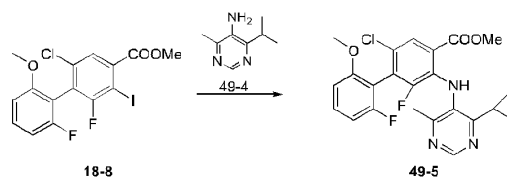
步骤 3：化合物 49-4 的制备



将化合物 49-3 (2.4 g, 16 mmol) 溶于甲醇 (80 mL) 中，氮气保护条件下，向其中加入钯/碳 (700 mg)。加毕，氢气氛围下，将反应于室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 3 h。体系过滤，滤液减压浓缩得化合物 49-4，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 151.80.

步骤 4: 化合物 49-5 的制备

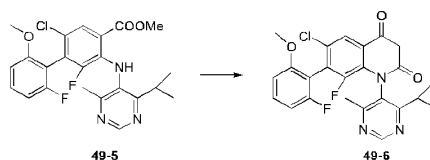


氮气保护条件下, 化合物 18-8 (3.14 g, 7.2 mmol) 和化合物 49-4 (1.3 g, 8.6 mmol) 溶于甲苯 (20 mL) 中, 依次加入 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (550 mg, 0.946 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (870 mg, 0.946 mmol) 和碳酸铯 (7.04 g, 21.6 mmol)。加毕, 将反应升温至 100 °C 搅拌 16 h。反应液经乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%), 得化合物 49-5。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 6.84 – 6.67 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 18.8$ Hz, 3H), 3.42 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 1.32 – 1.16 (m, 6H)。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+$ = 462.0。

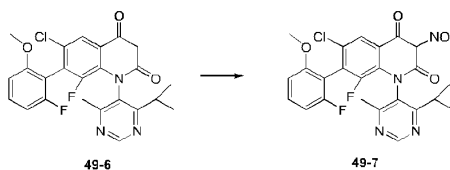
步骤 5: 化合物 49-6 的制备



将化合物 49-5 (2.1 g, 4.56 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中加入氢氧化钠 (910 mg, 22.8 mmol, 60%)。加毕, 将体系于 0 °C 搅拌 20 min。将体系升至室温 (20 °C), 向其中滴加乙酰氯 (1.6 mL, 22.8 mmol)。滴加完毕后, 将体系于室温 (20 °C) 搅拌 1 h。向体系加水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 浓缩, 向其中加入甲醇 (50 mL) 及碳酸钾 (5 g), 将体系于室温 (20 °C) 搅拌 1 h。将体系浓缩, 向其中加水 (50 mL) 稀释, 用 1 N HCl 调节 pH~7, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经反相硅胶柱层析纯化 (乙腈/水 (0.5% 碳酸氢铵水溶液) (v/v) = 5~95%), 得化合物 49-6。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+$ = 472.0。

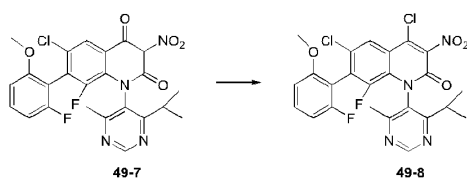
步骤 6: 化合物 49-7 的制备



氮气保护条件下, 化合物 49-6 (360 mg, 0.76 mmol) 溶于乙酸 (12 mL) 中, 向其中加入浓硝酸 (1.2 mL)。加毕, 将反应升温至 40 °C 搅拌 2 h。反应液减压浓缩除去大部分乙酸, 倒入冰水中, 用氢氧化钠调节 pH~6, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经反相硅胶柱层析纯化 (乙腈/水 (0.5% 碳酸氢铵水溶液) (v/v) = 5~95%), 得化合物 49-7。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+$ = 517.0。

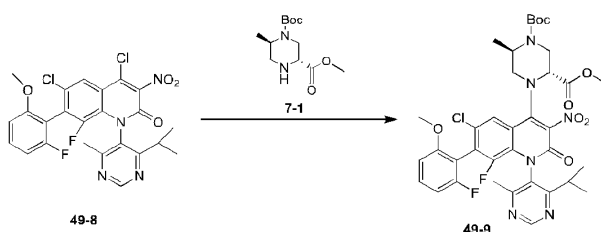
步骤 7: 化合物 49-8 的制备



- 5 氮气保护条件下, 化合物 49-7 (200 mg, 0.39 mmol) 溶于乙腈(6 mL)中, 向其中依次加入二异丙基乙基胺(0.8 mL)和三氯氧磷(0.5 mL)。加毕, 将反应升温至 80 °C 搅拌 2 h。反应液冷至室温, 减压浓缩, 将体系倒入冰水中, 用氢氧化钠调节 pH~8, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~35%), 得化合物 49-8。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 535.0.

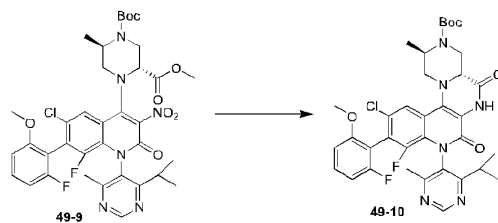
步骤 8: 化合物 49-9 的制备



- 10 将化合物 49-8 (112 mg, 0.2 mmol), 化合物 7-1 (57.2 mg, 0.22 mmol) 及 *N,N*-二异丙基乙基胺 (40 uL) 溶于乙腈 (3 mL) 中。密闭条件下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 4 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~35%) 得化合物 49-9。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 757.2.

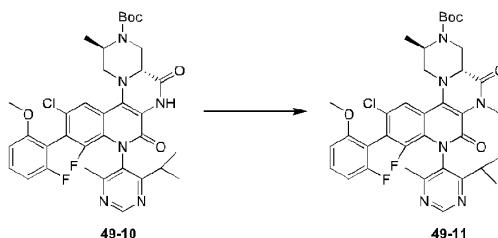
步骤 9: 化合物 49-10 的制备



- 15 将化合物 49-9 (282 mg, 0.37 mmol), 铁粉 (280 mg, 5 mmol) 溶于乙酸 (15 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 45 min。体系浓缩, 加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释后, 过滤, 滤液经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 49-10, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 695.2.

步骤 10: 化合物 49-11 的制备

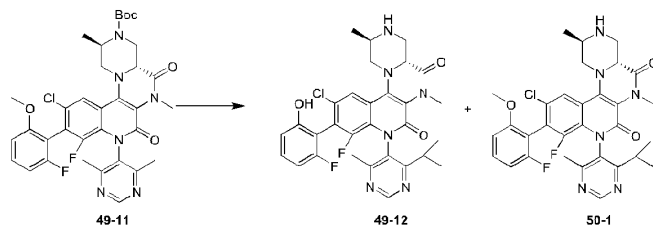


将化合物 49-10 (220 mg, 317 μmol) 及碳酸钾 (100 mg, 799.6 μmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 室温 (25 °C) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (200 uL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 60 °C 搅拌 4 h。将体系浓缩得

粗品，粗品经中压柱层析纯化（乙酸乙酯/石油醚（v/v）= 0~60%）得化合物 49-11。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 709.2.

步骤 11：化合物 49-12 及 50-1 的制备



- 5 将化合物 49-11 (100 mg, 141 μ mol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中，向其中加入三溴化硼 (1 mL)，反应于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。反应液用甲醇 (10 mL) 淬灭，搅拌 10 min，减压浓缩得化合物 49-12 (HBr 盐) 及 50-1 (氢溴酸盐) 的混合物，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

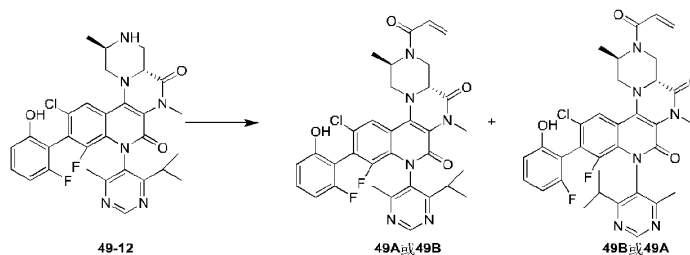
化合物 49-12:

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 595.2.

- 10 化合物 50-1:

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 609.2.

步骤 12：化合物 49 的制备



- 15 将化合物 49-12 (100 mg, 0.168 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，将体系冷却至 0 $^{\circ}$ C，向其中滴加三乙胺 (0.3 mL, 2.1 mmol) 和丙烯酰氯 (27 mg, 0.3 mmol)，将体系在 0 $^{\circ}$ C 反应 0.5 h。将体系用甲醇淬灭后，浓缩得粗品。粗品溶于甲醇 (5 mL) 中，向其中加入碳酸钾 (140 mg)，加毕，将体系在室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下搅拌 30 min。将体系用盐酸调节 pH~6，用二氯甲烷 (20 mL) 与水 (20 mL) 分液萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品，粗品经高效制备液相纯化（分离条件：色谱柱 Welch Xtimate[®] C18 21.2 $\times$ 250 mm, 10 μ m；柱温：25 $^{\circ}$ C；流动相：水 (10 mM/L NH₄HCO₃) - 乙腈；乙腈 35%-75% 18 min；流速 30 mL/min）得化合物 49A 及 49B。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 649.2.

化合物 49A:

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.21 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 0.7H), 6.79 (dd, J = 16.6, 10.6 Hz, 0.3H), 6.72 – 6.59 (m, 2H), 6.08 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.0 Hz, 0.24H), 4.81 – 4.69 (m, 0.76H), 4.54 (d, J = 14.0 Hz, 0.74H), 4.41 – 4.32 (m, 0.26H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.72 (dt, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15 – 1.06 (m, 3H), 1.04 – 0.94 (m, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 649.2.

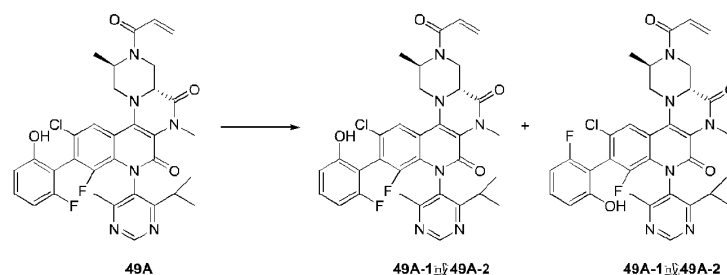
- 30 化合物 49B:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 0.75H), 6.79 (dd, J = 16.5, 10.6 Hz, 0.25H), 6.77 – 6.48 (m, 2H), 6.24 – 5.98 (m, 1H), 5.76 – 5.50 (m, 1H), 4.95 (d, J = 14.0 Hz, 0.25H), 4.74 (t, J = 5.2 Hz, 0.75H), 4.54 (d, J = 14.1 Hz, 0.75H), 4.38 (s, 0.25H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 3.25 – 3.02 (m, 4H), 2.88 – 2.65 (m, 1H), 2.57

– 2.46 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 649.2.

步骤13: 化合物49A异构体的拆分



5 非对映异构体化合物 49A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: ChiralCel OD, 250×30mm I.D., 5 μ m; 流动相: [CO₂-乙醇 (0.1%氨水)]; 乙醇%: 30%-30%; 流速: 70 mL/min)。浓缩后, 得化合物 49A-1 及化合物 49A-2。

化合物49A-1:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.18 – 7.75 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H),
10 6.95 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 0.75H), 6.79 (dd, $J = 16.5, 10.6$ Hz, 0.25H), 6.72 – 6.60 (m, 2H), 6.22 – 5.97 (m, 1H), 5.81 – 5.60 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.24H), 4.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.74H), 4.54 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.73H), 4.37 (s, 0.23H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 4H), 3.01 – 2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.17 – 0.91 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 649.0.

15 HPLC 保留时间 5.345 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 保留时间 4.426 min。

20 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物49A-2:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.18 – 7.75 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H),
25 6.95 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 0.75H), 6.79 (dd, $J = 16.5, 10.6$ Hz, 0.25H), 6.72 – 6.60 (m, 2H), 6.22 – 5.97 (m, 1H), 5.81 – 5.60 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.24H), 4.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.74H), 4.54 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.73H), 4.37 (s, 0.23H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 4H), 3.01 – 2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.17 – 0.91 (m, 6H).

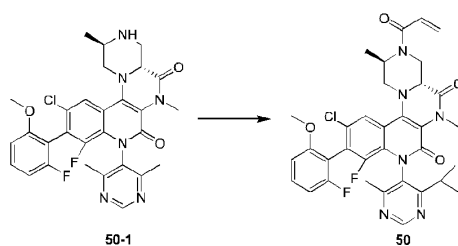
MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 649.2.

SFC 保留时间 4.636 min。

30 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 50: 化合物 50 的制备

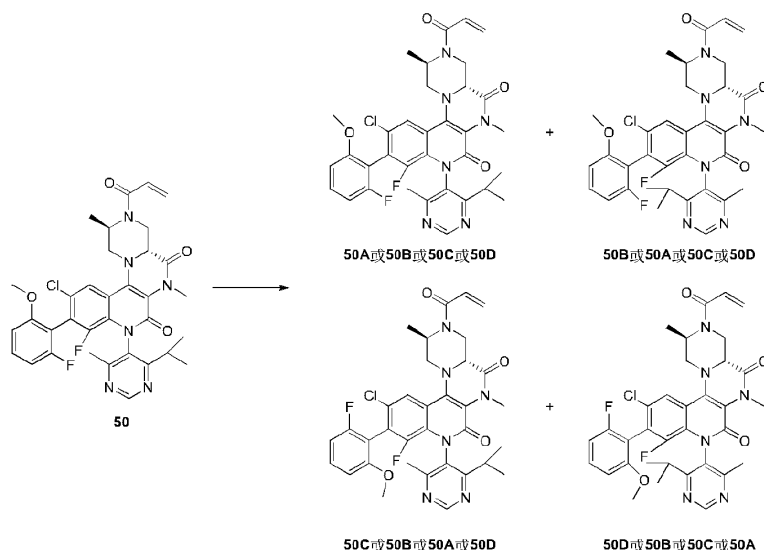
步骤 1: 化合物 50 的制备



将化合物 50-1 (100 mg, 0.168 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加三乙胺 (0.3 mL, 2.1 mmol) 和丙烯酰氯 (27 mg, 0.3 mmol), 将体系在 0 °C 反应 0.5 h。将体系用甲醇淬灭后, 浓缩得粗品。粗品溶于甲醇 (5 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (140 mg), 加毕, 将体系在室温 (20 °C) 条件下搅拌 30 min。将体系用盐酸调节 pH~6, 用二氯甲烷 (20 mL) 与水 (20 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Xtimate[®] C18 21.2×250mm, 10μm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃) - 乙腈; 乙腈 35%-75% 18 min; 流速 30 mL/min) 得化合物 50。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 663.0.

步骤2: 化合物 50A、50B、50C 及 50D 的制备



10

非对映异构体化合物 50 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm; 流动相: [CO₂-异丙醇 (0.1%氨水)]; 异丙醇%: 30%-30%; 流速: 80 mL/min)。浓缩后, 得化合物 50A、50B、50C 及 50D。

化合物 50A:

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6.16 – 6.03 (m, 1H), 5.77 – 5.63 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.25H), 4.75 (s, 0.80H), 4.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.80H), 4.42 – 4.35 (m, 0.23H), 4.02 – 3.88 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 4H), 3.26 – 3.16 (m, 4H), 2.75 – 2.56 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

20

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 663.2.

HPLC 保留时间 6.258 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6×100mm, 3.5μm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 保留时间 3.951 min。

25

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 50B:

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 1H), 7.55 (td, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.21 – 6.83 (m, 3H), 6.29 – 6.12 (m, 1H), 5.87 – 5.74 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 13.9 Hz, 0.25H), 4.91 – 4.78 (m, 0.75H), 4.67 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.75H), 4.55 – 4.42 (m, 0.25H), 4.18 – 4.00 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43 – 3.25 (m, 4H), 2.99 – 2.62 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* =

6.6 Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 663.2.

SFC 保留时间 4.071 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05%

5 DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 50C:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.03 – 6.82 (m, 3H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.74 – 5.64 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.25H), 4.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.75H), 4.54 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.75H), 4.45 – 4.31 (m, 0.25H), 3.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 2.92 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 663.2.

HPLC 保留时间 6.070 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-

15 乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 保留时间 5.963 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05%

DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 50D:

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 1H), 7.42 (td, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.06 – 6.81 (m, 3H), 6.19 – 6.01 (m, 1H), 5.75 – 5.62 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.25H), 4.80 – 4.70 (m, 0.75H), 4.54 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.75H), 4.41 – 4.33 (m, 0.25H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 3.29 – 3.16 (m, 4H), 2.94 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

25 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 663.2.

HPLC 保留时间 6.112 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-

乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

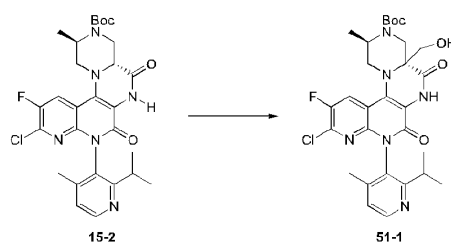
SFC 保留时间 7.041 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05%

DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 51: 化合物 51 的制备

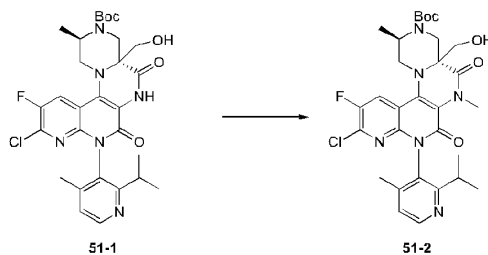
步骤 1: 化合物 51-1 的制备



35 将化合物 15-2 (0.10 g, 0.175 mmol), 多聚甲醛 (50mg, 1.66mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中, 室温条件下 (25 °C), 向其中加入碳酸钾 (0.05g, 0.35mmol)。加毕, 将体系升温至 80 °C 下搅拌 1 h。将体系冷却至室温, 向其中加入水 (8 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 51-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 601.0

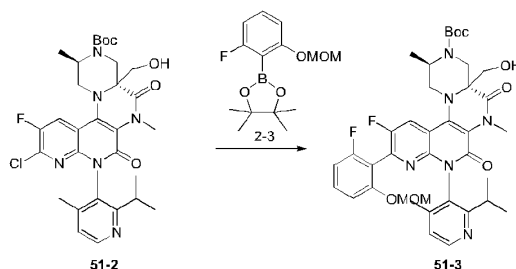
步骤 2: 化合物 51-2 的制备



将化合物 51-1 (75 mg, 0.125 mmol) 及碳酸钾 (35mg, 0.25mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温 (25 °C) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (53mg, 0.375mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系于室
 5 温 (25 °C) 搅拌 1 h。向体系加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~60%) 得化合物 51-2。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=615.2。

步骤 3: 化合物 51-3 的制备



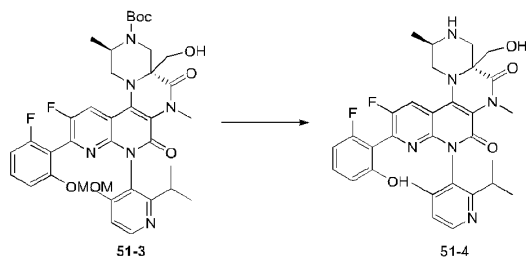
10

将化合物 51-2 (63 mg, 0.102 mmol), 化合物 2-3 (58.0mg, 0.204mmol), 四三苯基膦钯 (30mg, 0.025mmol), 碳酸钾 (29.0mg, 0.204mmol) 溶于二氧六环和水 (2 mL, 3:1) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 1 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 51-3。

15

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=735.1。

步骤 4: 化合物 51-4 的制备

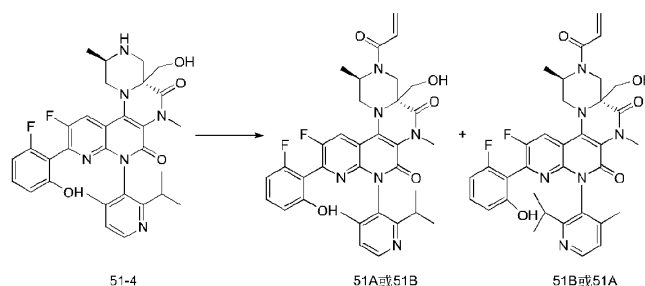


将化合物 51-3 (55 mg, 0.075mmol) 溶于 盐酸 (6 N) 及甲醇的混合溶剂 (2 mL, 1: 1) 中。将体系升温至 55 °C 反应 15 min。体系浓缩得粗品化合物 51-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

20

MS (ESI) m/z (M+H)⁺=591.0。

步骤 5: 化合物 51 的制备



将化合物 51-4 (35 mg, 0.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加三乙胺 (22.7 mg, 0.225 mmol) 和丙烯酰氯 (6.8 mg, 0.075 mmol), 将体系在 0 °C 反应 0.5 h。将体系用水 (5 mL) 及二氯甲烷 (3 mL) 分液萃取, 有机相浓缩, 将残余物溶于四氢呋喃 (2 mL) 及水 (1 mL) 的混合溶剂, 向其中加入氢氧化锂 (6 mg, 0.15 mmol)。加毕, 将体系于室温 (25 °C) 搅拌 30 min。将体系用 1 N HCl 调节 pH~6, 用二氯甲烷萃取 (2 mL x 2), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2×250 mm, 10 μm; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃) - 乙腈; 乙腈: 20%-50% in 16 min; 流速 30 mL/min) 得化合物 51A 及化合物 51B。

10 化合物 51A:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19–7.99 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.07–6.95 (m, 1H), 6.85–6.66 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.87–5.57 (m, 1H), 5.41–5.18 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.58–4.38 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 31.2 Hz, 2H), 3.54–3.33 (m, 4H), 2.87–2.65 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.32–1.22 (m, 3H), 0.96 (dd, *J* = 51.3, 7.4 Hz, 6H)。

15 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 645.40。

HPLC 保留时间 4.602 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6×100 mm, 3.5 μm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM NH₄HCO₃) - 乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

化合物 51B:

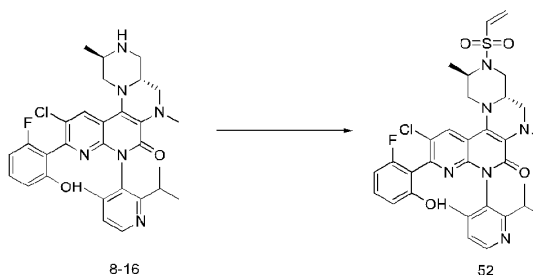
20 MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 645.40。

HPLC 保留时间 4.566 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6×100 mm, 3.5 μm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM NH₄HCO₃) - 乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

实施例 52: 化合物 52 的制备

25 步骤 18: 化合物 52 的制备



将化合物 8-16 (50 mg) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入三乙胺 (14 mg, 0.14 mmol) 和丙烯酰氯 (13 mg, 0.106 mmol)。加毕, 体系于室温 (20 °C) 搅拌 2 h。向体系中加入四氢呋喃 (4 mL) 和水 (1 mL) 及氢氧化锂 (31.74 mg, 756.47 μmol) 的水溶液, 继续室温 (20 °C) 搅拌 2 h。体系用 1 N 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Welch Xtimate® C18 21.2×250 mm, 10 μm; 柱温:

25℃；流动相：水（10 mM/L NH₄HCO₃）-乙腈；乙腈：50%-70% 12min；流速 30mL/min)后再经 SFC 纯化（分离条件：色谱柱：ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm；流动相：[CO₂-异丙醇（0.1%氨水）]；异丙醇%：35%-35%）得化合物 52A 及 52B。

化合物 52A:

5 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88-9.80 (m, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 2H), 6.11-6.04 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.10-2.92(m, 4H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.73-1.70 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 3H), 1.00 -0.98 (m, 3H), 0.83-0.75 (m, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 653.0。

10 HPLC 92% 纯度；保留时间 5.876 min。

分离条件：色谱柱：Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5μm；柱温：40℃；流动相：水（10mM NH₄HCO₃）-乙腈；乙腈：5%-95% 7 min；流速：1.2 mL/min。

SFC 保留时间 4.766 min。

15 分离条件：色谱柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm；柱温：35℃；流动相：CO₂-异丙醇（0.05% DEA）；异丙醇：5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min；流速：2.5 mL/min。

化合物 52B:

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.85. (b, 1H) , 8.34-8.31 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.63-6.53 (m, 2H), 6.13-6.04 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.52-3.04 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 3H), 1.53-1.51 (m, 3H), 0.96-0.94 (m, 3H), 0.83-0.75 (m, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 653.0.

HPLC 98% 纯度；保留时间 5.930 min。

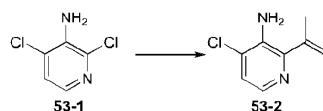
分离条件：色谱柱：Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5μm；柱温：40℃；流动相：水（10mM NH₄HCO₃）-乙腈；乙腈：5%-95% 7 min；流速：1.2 mL/min。

25 SFC 保留时间 5.380 min。

分离条件：色谱柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm；柱温：35℃；流动相：CO₂-异丙醇（0.05% DEA）；异丙醇：5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min；流速：2.5 mL/min。

实施例 53：化合物 53 的制备

步骤 1：化合物 53-2 的制备



30

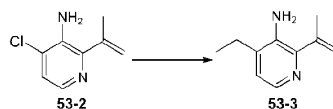
将化合物 53-1 (16.3 g, 100 mmol)，异丙烯基硼酸频哪醇酯 (20.16 g, 120 mmol)及碳酸钠 (31.8 g, 300 mmol)溶于二氧六环 (200 mL) 及水 (50 mL) 的混合溶剂中，氮气保护条件下，向其中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (7.32 g, 10 mmol)。将反应升温至 95℃ 搅拌 16 h。反应液经乙酸乙酯(100 mL)稀释，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~25%)，得化合物 53-2。

35

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76-7.75 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.47 – 5.46(m, 1H), 5.27 – 5.28 (m, 1H), 5.17 (brs, 2H), 2.06 (s, 3H).

MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺ = 168.80.

步骤 2：化合物 53-3 的制备



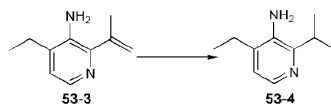
40

将化合物 53-2 (13.4 g, 80 mmol), 乙基硼酸 (29.52 g, 400 mmol) 及碳酸铯 (104.32 g, 320 mmol) 溶于二氧六环 (200 mL) 及水 (50 mL) 的混合溶剂中, 氮气保护条件下, 向其中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (5.85 g, 8 mmol)。将反应升温至 100 °C 搅拌 4 h。反应液经乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~25%), 得化合物 53-3。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.41 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.72 (brs, 2H), 2.62 – 2.43 (m, 2H), 2.06 (dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

. MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 162.8$ 。

步骤 3: 化合物 53-4 的制备

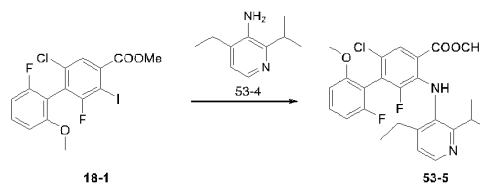


10

将化合物 53-3 (6.2g, 38.3 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 氮气保护条件下, 向其中加入钯/碳 (700 mg)。加毕, 氢气氛围下, 将反应于室温 (20 °C) 搅拌 3 h。体系过滤, 滤液减压浓缩得化合物 53-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

. MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 165.0$ 。

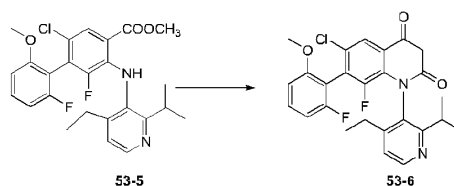
15 步骤 4: 化合物 53-5 的制备



20 氮气保护条件下, 化合物 18-1 (2.78g, 6.35 mmol) 和化合物 53-4 (1.3 g, 7.62 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 中, 依次加入 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (404 mg, 0.7 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (640 mg, 0.7 mmol) 和碳酸铯 (6.21 g, 19.05 mmol)。加毕, 将反应升温至 100 °C 搅拌 16 h。反应液经乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%), 得化合物 53-5。

MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 475.0$ 。

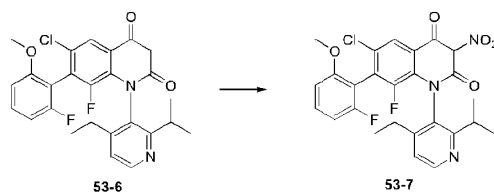
步骤 5: 化合物 53-6 的制备



25 将化合物 53-5 (3.2 g, 6.75 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中加入氢氧化钠 (1.35 g, 33.7 mmol, 60 %)。加毕, 将体系于 0 °C 搅拌 20 min。将体系升至室温 (20 °C), 向其中滴加乙酰氯 (2.54 mL, 33.7 mmol)。滴加完毕后, 将体系于室温 (20 °C) 搅拌 1 h。向体系加水 (100 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 浓缩, 向其中加入甲醇 (50 mL) 及碳酸钾 (5 g), 将体系于室温 (20 °C) 搅拌 1 h。将体系浓缩, 向其中加水 (50 mL) 稀释, 用 1 N HCl 调节 pH~7, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 2), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经反相硅胶柱层析纯化 (乙腈/水 (0.5% 碳酸氢铵水溶液) (v/v) = 5~95%), 得化合物 53-6。

30 MS (ESI) m/z ($M + H$) $^+ = 485.0$ 。

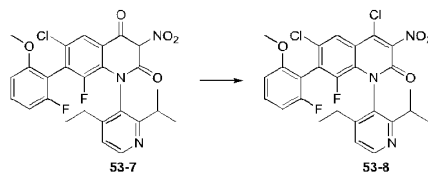
步骤 6: 化合物 53-7 的制备



- 氮气保护条件下, 化合物 53-6 (880 mg, 1.82 mmol) 溶于乙酸 (18 mL) 中, 向其中加入浓硝酸 (1.8 mL)。加毕, 将反应升温至 40 °C 搅拌 2 h。反应液减压浓缩除去大部分乙酸, 倒入冰水中, 用氢氧化钠调节 pH~6, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经反相硅胶柱层析纯化(乙腈/水 (0.5%碳酸氢铵水溶液) (v/v) = 5~95%), 得化合物 53-7。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 530.0.

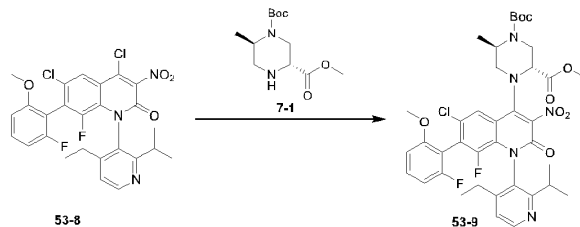
步骤 7: 化合物 53-8 的制备



- 氮气保护条件下, 化合物 53-7 (200 mg, 0.378 mmol) 溶于乙腈(6 mL)中, 向其中依次加入二异丙基乙基胺(0.8 mL)和三氯氧磷(0.5 mL)。加毕, 将反应升温至 80 °C 搅拌 2 h。反应液冷至室温, 减压浓缩, 将体系倒入冰水中, 用氢氧化钠调节 pH~8, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~35%), 得化合物 53-8。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 548.0.

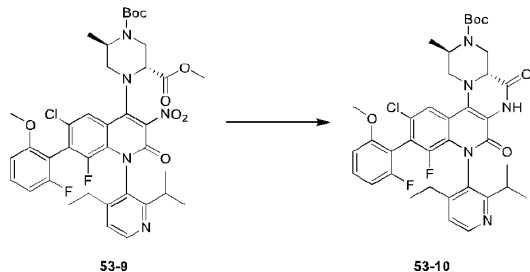
- 步骤 8: 化合物 53-9 的制备



将化合物 53-8 (140 mg, 0.306 mmol), 化合物 7-1 (102 mg, 0.398 mmol) 及 *N,N*-二异丙基乙基胺 (100 μ L) 溶于乙腈 (3 mL) 中。密闭条件下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 4 h。体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~35%) 得化合物 53-9。

- MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 770.2.

步骤 9: 化合物 53-10 的制备

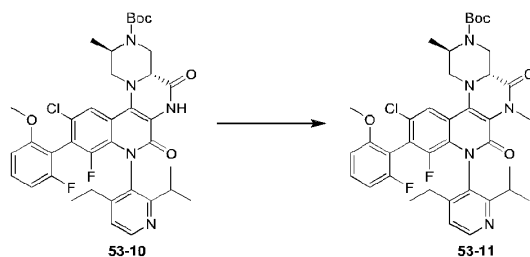


将化合物 53-9 (166 mg, 0.216 mmol), 铁粉 (42 mg, 0.755 mmol) 溶于乙酸 (3 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 80 °C 搅拌 45 min。体系浓缩, 加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释后, 过滤, 滤液经饱和碳酸氢

钠水溶液洗涤后, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 53-10, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 708.2.

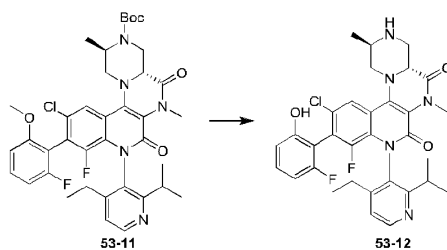
步骤 10: 化合物 53-11 的制备



5

将化合物 53-10 (148 mg, 210 μ mol) 及碳酸钾 (87 mg, 630 μ mol) 溶于丙酮 (105 mL) 中, 室温 (25 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (200 μ L)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 60 $^{\circ}$ C 搅拌 4 h。将体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~60%) 得化合物 53-11。

步骤 11: 化合物 53-12 的制备

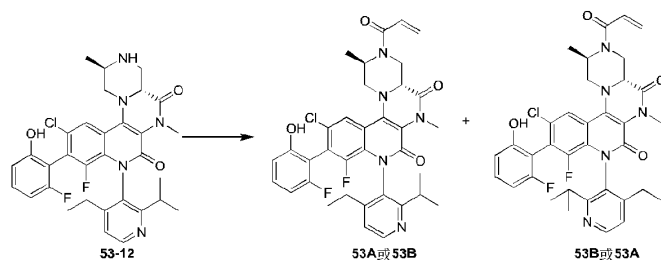


10

将化合物 53-11 (140 mg, 194 μ mol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (1.5 mL), 反应于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。反应液用甲醇 (10 mL) 淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得化合物 53-12 (HBr 盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 608.2.

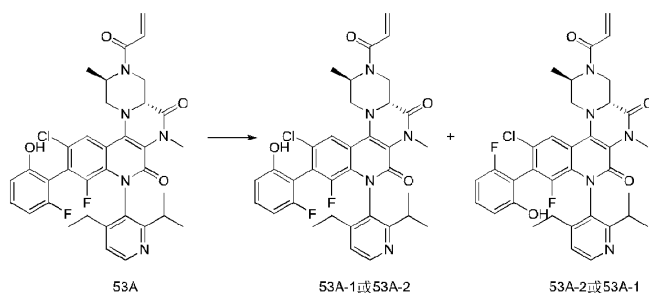
15 步骤 12: 化合物 53 的制备



20 将化合物 53-12 (140 mg, 0.231 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 将体系冷却至 0 $^{\circ}$ C, 向其中滴加三乙胺 (0.3 mL, 0.462 mmol) 和丙烯酰氯 (27 mg, 0.3 mmol), 将体系在 0 $^{\circ}$ C 反应 0.5 h。将体系用甲醇淬灭后, 浓缩得粗品。粗品溶于甲醇 (5 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (140 mg), 加毕, 将体系在室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下搅拌 30 min。将体系用盐酸调节 pH~6, 用二氯甲烷 (20 mL) 与水 (20 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 乙腈: 40%-70% 12 min, 流速: 30 mL/min) 得化合物 53A 及 53B。

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 662.2.

25 步骤 13: 化合物 53A 异构体的拆分



非对映异构体化合物 53A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [CO₂-异丙醇 (0.1%氨水)]; 异丙醇%: 30%-30%)。浓缩后, 得化合物 53A-1 及化合物 53A-2。

5 化合物53A-1:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (brs, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 0.75H), 6.79 (dd, *J* = 16.5, 10.6 Hz, 0.25H), 6.69 – 6.58 (m, 2H), 6.20 – 6.01 (m, 1H), 5.75 – 5.63 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.25H), 4.76 – 4.69 (m, 0.75H), 4.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.75H), 4.41 – 4.31 (m, 0.25H), 4.02 – 3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 4H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.74 – 2.53 (m, 1H), 2.21 – 1.97 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (*M* + *H*)⁺ = 662.2.

HPLC 92% 纯度; 保留时间 5.48 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min.

SFC 90% ee. 保留时间 4.24 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物53A-2:

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 0.75H), 6.79 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 0.25H), 6.69 – 6.50 (m, 2H), 6.20 – 6.01 (m, 1H), 5.75 – 5.60 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 14.1 Hz, 0.25H), 4.79 – 4.65 (m, 0.75H), 4.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.75H), 4.40 – 4.28 (m, 0.25H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 4H), 2.89 – 2.56 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 – 0.76 (m, 9H).

25 MS (ESI) *m/z* (*M* + *H*)⁺ = 662.2.

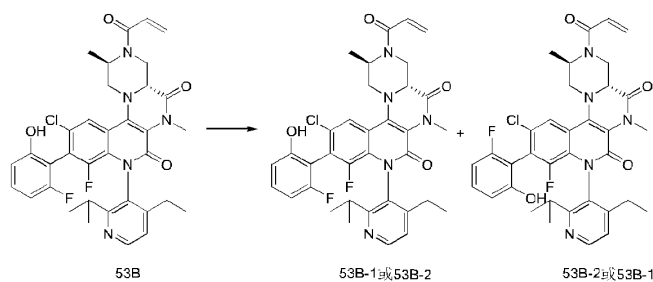
HPLC 98% 纯度; 保留时间 5.481 min

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min.

SFC 100% ee. 保留时间 4.643 min。

30 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

步骤7: 化合物53B异构体的拆分



非对映异构体化合物 53B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [CO₂-乙醇 (0.1%氨水)]; 乙醇%: 35%-35%)。浓缩后, 得化合物 53B-1 及 53B-2。

5 化合物53B-1:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 0.75H), 6.79 (dd, *J* = 16.4, 10.6 Hz, 0.25H), 6.70 – 6.57 (m, 2H), 6.19 – 6.00 (m, 1H), 5.79 – 5.57 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.25H), 4.79 – 4.69 (m, 0.75H), 4.53 (d, *J* = 14.1 Hz, 0.75H), 4.40 – 4.31 (m, 0.25H), 4.02 – 3.85 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 4H), 2.91 – 2.64 (m, 2H), 2.23 – 1.94 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (dd, *J* = 17.9, 6.6 Hz, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (*M*+*H*)⁺ = 662.1.

HPLC 99% 纯度; 保留时间 5.78 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min.

SFC 100% ee. 保留时间 3.966 min。

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物53B-2:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.66 (m, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 0.75H), 6.79 (dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz, 0.25H), 6.68 – 6.53 (m, 2H), 6.15 – 6.00 (m, 1H), 5.77 – 5.58 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 0.25H), 4.79 – 4.69 (m, 0.75H), 4.53 (d, *J* = 14.1 Hz, 0.75H), 4.39 – 4.32 (m, 0.25H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 4H), 2.88 – 2.61 (m, 2H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* (*M*+*H*)⁺ = 662.1.

HPLC 99% 纯度; 保留时间 5.702 min。

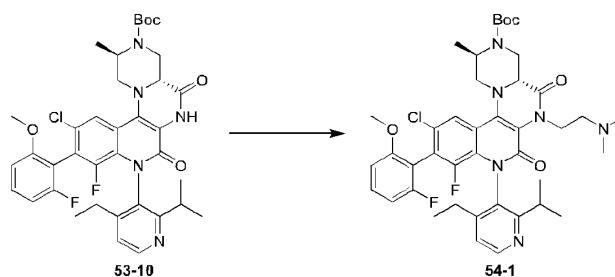
分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min.

SFC 100% ee. 保留时间 4.777 min

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 54: 化合物 54 的制备

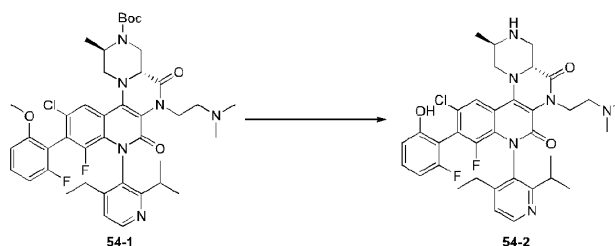
步骤 1: 化合物 54-1 的制备



将化合物 53-10 (156 mg, 220 μmol), 2-氯-*N,N*-二甲基乙胺的盐酸盐 (104 mg, 660 μmol)、碳酸铯 (224 mg, 660 μmol) 及碘化钾 (40 mg, 220 μmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 氮气氛围下, 将体系升温至 120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 h。将体系倒入冰水中, 用 EA (50 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~90%) 得化合物 54-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 779.24.

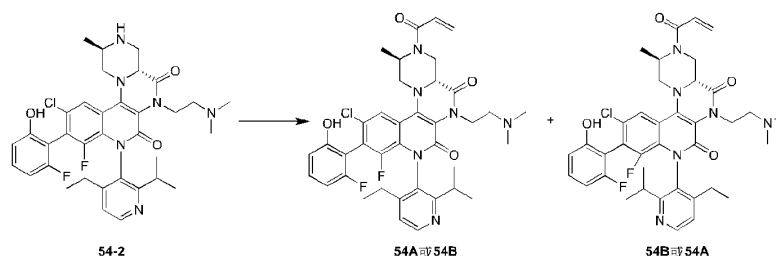
步骤 2: 化合物 54-2 的制备



将化合物 54-1 (115 mg, 148 μmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 向其中加入三溴化硼 (1.5 mL), 反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h。反应液用甲醇 (10 mL) 淬灭, 搅拌 10 min, 减压浓缩得化合物 54-2 (HBr 盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 665.2.

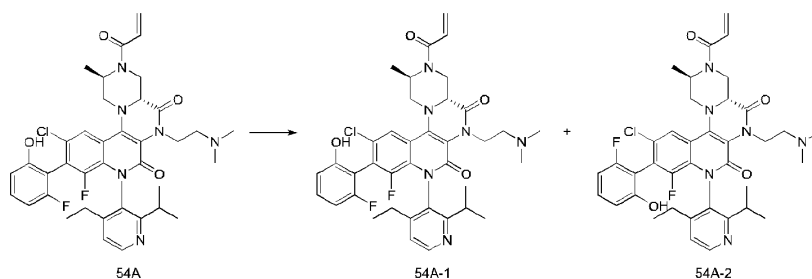
步骤 3: 化合物 54A 及 54B 的制备



将化合物 54-2 (40 mg, 0.06 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 将体系冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 向其中滴加三乙胺 (0.3 mL, 0.462 mmol) 和丙烯酰氯 (10 mg, 0.3 mmol), 将体系在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 0.5 h。将体系用甲醇淬灭后, 浓缩得粗品。粗品溶于甲醇 (5 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (140 mg), 加毕, 将体系在室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 条件下搅拌 30 min。将体系用盐酸调节 pH~6, 用二氯甲烷 (20 mL) 与水 (20 mL) 分液萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: Welch Xtimate[®] C18 21.2 $\times$ 250 mm, 10 μm ; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3) - 乙腈; 乙腈: 45%-65% 9 min, 流速 30 mL/min) 得化合物 54A 及 54B。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 719.2.

步骤 4: 化合物 54A 异构体的拆分



非对映异构体化合物 54A 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [CO₂-异丙醇 (0.1%氨水)]; 异丙醇%: 30%-30%)。浓缩后, 得化合物 54A-1 及化合物 54A-2。

5 化合物54A-1:

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 719.0.

HPLC 92% 纯度; 保留时间 5.734 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

10 SFC 90% ee. 保留时间 4.098 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD, 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

化合物54A-2:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 – 7.63 (m, 1H), 7.33 – 7.14 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 0.75H), 6.85 – 6.73 (m, 0.25H), 6.74 – 6.57 (m, 2H), 6.07 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.82 – 5.58 (m, 1H), 4.95 (d, J = 14.0 Hz, 0.25H), 4.80 – 4.70 (m, 0.75H), 4.53 (d, J = 14.1 Hz, 0.75H), 4.43 – 4.33 (m, 0.25H), 4.31 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.21 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.80 (m, 6H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

20 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 719.0.

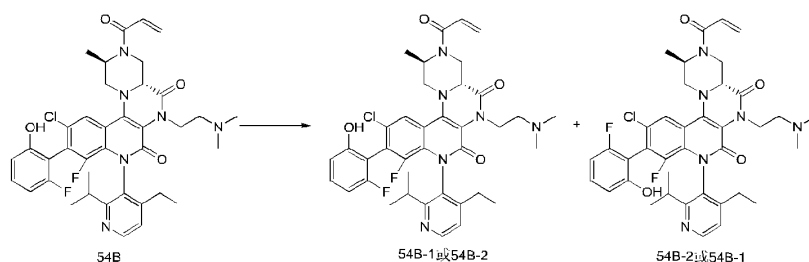
HPLC 98% 纯度; 保留时间 5.786 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 100% ee. 保留时间 4.706 min

25 分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD, 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 °C; 流动相: CO₂-异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

步骤5: 化合物54B异构体的拆分



非对映异构体化合物 54B 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [CO₂-异丙醇 (0.1%氨水)]; 异丙醇%: 30%-30%)。浓缩后, 得化合物 54B-1 及化合物 54B-2。

化合物54B-1:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (brs, 1H), 8.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 0.75H), 6.78 (dd, $J = 16.5, 10.7$ Hz, 0.25H), 6.71 – 6.59 (m, 2H), 6.07 (dd, $J = 16.9, 2.6$ Hz, 1H), 5.75 – 5.63 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.25H), 4.81 – 4.72 (m, 0.75H), 4.53 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.75H), 4.40 – 4.33 (m, 0.25H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.35 – 2.06 (m, 5H), 2.01 – 1.90 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 – 0.94 (m, 6H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 719.0.

HPLC 98% 纯度; 保留时间 5.60 min。

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (10mM NH_4HCO_3)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 100% ee. 保留时间 4.845 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 54B-2:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 0.75H), 6.85 – 6.73 (m, 0.25H), 6.67 – 6.50 (m, 2H), 6.07 (dd, $J = 16.9, 2.6$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.25H), 4.81 – 4.71 (m, 0.75H), 4.53 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.75H), 4.41 – 4.35 (m, 0.25H), 4.34 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 5H), 1.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 6H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.99 – 0.83 (m, 6H).

MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 719.2.

HPLC 98% 纯度; 保留时间 5.587 min。

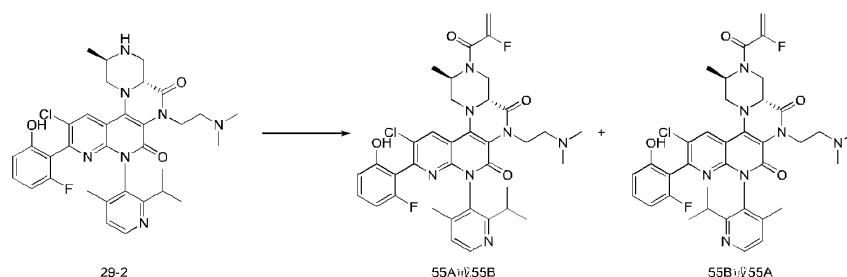
分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6*100mm, 3.5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (10mM NH_4HCO_3)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 100% ee. 保留时间 5.083 min

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -异丙醇 (0.05% DEA); 异丙醇: 5%-40%; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 55: 化合物 55 的制备

步骤 1: 化合物 55 的制备



30

将化合物 29-2 (25.0 mg, 0.039 mmol), 2-氟丙烯酸 (3.5 mg, 0.039 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (22.0 mg, 0.059 mmol) 和三乙胺 (7.9 mg, 0.078 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL), 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。向其中加入水 (2 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (1.5 mL x 2) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: Agilent 10 Prep-C18 250*21.2mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 乙腈: 20%-40% 12 min, 流速 30 mL/min) 后, 再经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD, 250*30mm I.D., 10 μ m; 流动相: [CO_2 -乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%: 20%-20%)。浓缩后, 得化合物 55A 及化合物 55B。

35

化合物 55A:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.09 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.34-7.16 (m, 2H), 6.77-6.59 (m, 2H), 5.49-5.24 (m, 2H), 4.79-4.58 (m, 2H), 4.43-4.16 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.39-2.19 (m, 2H), 2.12-1.91 (m, 10H), 1.72-1.50 (m, 3H), 1.18-0.81 (m, 6 H).

SFC 保留时间 3.33 min。

- 5 分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150×4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

化合物 55B:

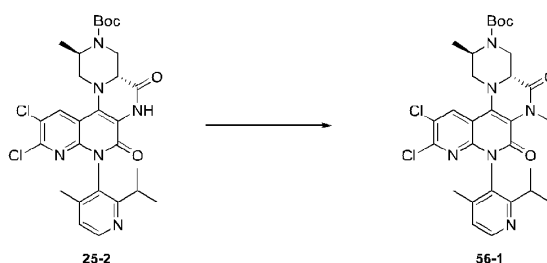
- 10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 2H), 6.76-6.61 (m, 2H), 5.50-5.27 (m, 2H), 4.76-4.56 (m, 2H), 4.37-4.17 (m, 2H), 4.08-3.83 (m, 4H), 2.87-2.63 (m, 3H), 2.43-2.14 (m, 6H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.69-1.51 (m, 3H), 1.19-1.07 (m, 3H), 1.05-0.97 (m, 3 H).

SFC 保留时间 3.81 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150×4.6mm I.D., 3 μm ; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: CO_2 -乙醇 (0.05% DEA); 乙醇: 5%-40% 5 min, 40% 2.5 min, 5% 2.5 min; 流速: 2.5 mL/min。

实施例 56: 化合物 56 的制备

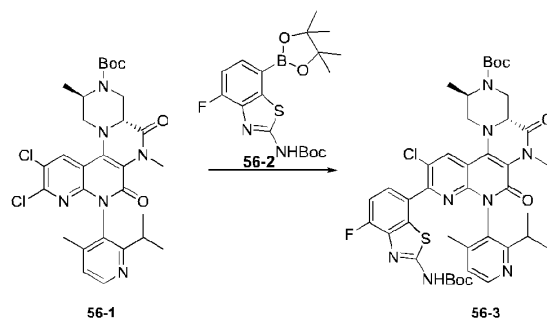
- 15 步骤 1: 化合物 56-1 的制备



将化合物 25-2 (1.17 g, 2 mmol) 及碳酸钾 (552 mg, 4 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 室温 (20 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入碘甲烷 (2.84 g, 20 mmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系于室温 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 h。将体系浓缩得粗品。粗品不经进一步纯化直接用于下一步反应。

- 20 MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 601.0.

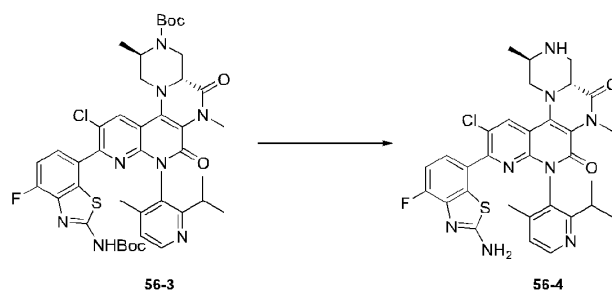
步骤 2: 化合物 56-3 的制备



- 25 将化合物 56-1 (1.25 g, 2.08 mmol), 化合物 56-2 (1.22 g, 3.12 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (304 mg, 0.416 mmol), 磷酸钾 (880 mg, 4.16 mmol) 溶于二氧六环 (25 mL) 和水 (6 mL) 的混合溶液中。氮气氛围下, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 6 h。体系浓缩, 用乙酸乙酯 (200 mL x 2) 及水 (100 mL) 分液萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 70%) 得化合物 56-3。

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 833.2。

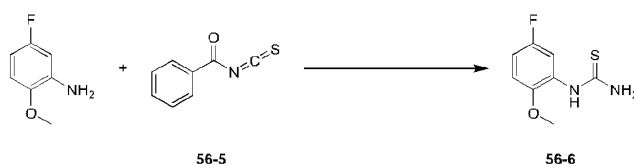
步骤 3: 化合物 56-4 的制备



将化合物 56-3 (200 mg, 0.240 mmol) 溶于甲醇 (2.6 mL) 及四氢呋喃 (3 mL) 的混合溶剂中, 0 °C 条件下, 向其中加入盐酸/二氧六环溶液 (3 mL)。将体系升温至室温 (25 °C) 反应 10 min。体系浓缩得粗品化合物 56-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

5 MS (ESI) m/z (M+H)⁺=633.2.

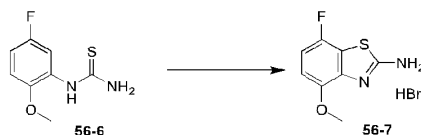
步骤 4: 化合物 56-6 的制备



将 2-甲氧基-5-氟-苯胺 (23.12 g, 141.70 mmol, 19.11 mL) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 5 °C 条件下, 向其中加入化合物 56-5 (20 g, 141.70 mmol) 的四氢呋喃溶液 (20 mL), 将体系升温至室温 (25 °C) 反应 20 min。向体系加入氢氧化钠水溶液 (2 M, 85.02 mL), 将体系升温至 80 °C 反应 3 h。向体系加入水 (200 mL) 及叔丁基甲基醚 (500 mL), 用 1 N 盐酸调节 pH 至 5, 体系分液萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。0 °C 条件下, 将粗品用石油醚 (100 mL) 打浆, 过滤, 滤饼用石油醚洗涤 (2 x 10 mL) 后, 干燥, 得化合物 56-6, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.16 (s, 1H), 8.16 (br d, *J*=10.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.37 (br, 2H), 7.03 (dd, *J*=5.3, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, *J*=3.0, 8.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

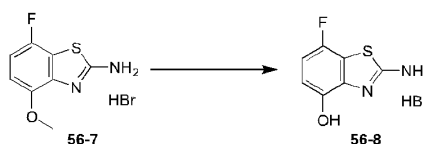
步骤 5: 化合物 56-7 的制备



将化合物 56-6 (26 g, 12.85 mmol) 溶于氯仿 (500 mL), 0~5 °C 条件下, 向其中加入液溴 (21.17 g, 132.45 mmol, 6.83 mL), 将体系于 0 °C 反应 30 min 后, 升温至 70 °C 反应 2 h。将体系冷却至室温后, 20 过滤, 滤饼经氯仿洗涤 (3 x 10 mL) 后, 干燥得化合物 56-7。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.42 (br s, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).

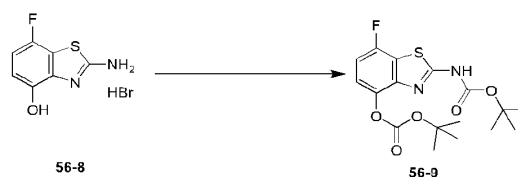
步骤 6: 化合物 56-8 的制备



将化合物 56-7 (36 g, 128.97 mmol, HBr 盐) 溶于二氯甲烷 (500 mL), 0~10 °C 条件下, 向其中滴加三溴化硼 (96.93 g, 386.92 mmol, 37.28 mL)。滴加完毕后, 将体系升温至室温 (20 °C) 反应 20 h。将体系冷却至 0 °C, 向其中滴加甲醇 (10 mL) 淬灭反应, 体系过滤, 滤饼经二氯甲烷洗涤 (10 mL x 2) 后, 干燥得化合物 56-8。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.13 - 8.32 (br s, 4H), 6.89 (t, J =9.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J =4.4, 8.8 Hz, 1H)

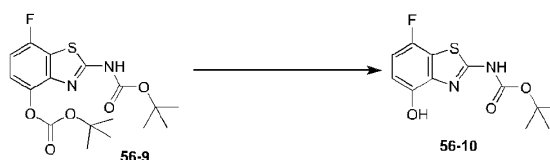
步骤 7: 化合物 56-9 的制备



5 将化合物 56-8 (15 g, 52.76 mmol) 溶于二氧六环 (150 mL), 10~15°C 条件下, 向其中加入二碳酸二叔丁酯 (26.48 g, 121.35 mmol, 27.88 mL), 4-二甲氨基吡啶 (322.28 mg, 2.64 mmol) 及 N,N -二异丙基乙胺 (14.32 g, 110.80 mmol, 19.30 mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 反应 20 h。将体系浓缩, 向其中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 100 mL), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 30%)得化合物 56-9。

10 MS (ESI) m/z ($M+1$) $^+$ =685.0

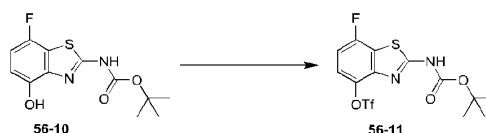
步骤 8: 化合物 56-10 的制备



15 将化合物 56-9 (20 g, 52.03 mmol) 溶于甲醇 (15 mL), 10~15°C 条件下, 向其中加入甲醇钠 (4.22 g, 78.04 mmol)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 反应 20 h。将体系浓缩, 向其中加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 100 mL), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 30%)得化合物 56-10。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ = 6.98 - 6.72 (m, 2H), 1.55 (s, 9H)。

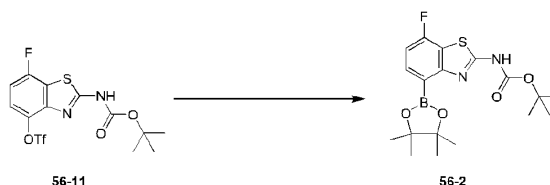
步骤 8: 化合物 56-11 的制备



20 将化合物 56-10 (14 g, 49.24 mmol) 溶于吡啶 (200 mL), 10 °C 条件下, 向其中加入三氟甲磺酸酐 (16.67 g, 59.09 mmol, 9.75 mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 反应 2 h。向体系中加入水 (200 mL) 及 10%柠檬酸 (100 mL), 用二氯甲烷萃取 (3 x 100 mL), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 15%) 得化合物 56-11。

25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ = 8.99 (br s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.98 (t, J =8.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)

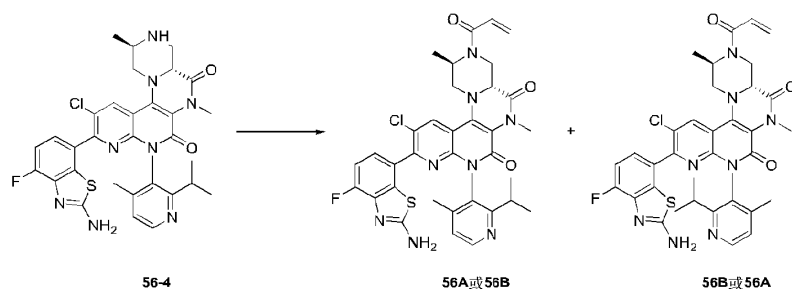
步骤 9: 化合物 56-2 的制备



30 将化合物 56-11 (18 g, 43.23 mmol), 联硼酸频那醇酯 (65.87 g, 259.39 mmol), 四三苯基磷钾 (5.00 g, 4.32 mmol), 醋酸钾 (12.73 g, 129.69 mmol) 溶于二氧六环 (200 mL)。氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌反应 20 h。体系浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (200 mL x 3) 及水 (100 mL) 分液萃取, 合并有机相,

经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 向其中加入丙酮 (500 mL), 水 (500 mL), 醋酸铵 (105 g) 及高碘酸钠 (250 g), 将体系于室温 (20 °C) 反应 16 h。向体系加入乙酸乙酯 (500 mL), 过滤, 滤液分液萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经石油醚 (100 mL) 打浆, 过滤得化合物 56-2。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.78-7.74 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.32 (s, 12H).
步骤 10: 化合物 56 的制备



- 将化合物 56-4 (150 mg, 0.237 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 向其中加入丙烯酸 (25.6 mg, 0.356 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (135 mg, 0.356 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (61 mg, 0.474 mmol), 将体系于室温 (25 °C) 反应 2 h。将体系浓缩得粗品, 粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Welch Xtimate[®] C18 21.2×250mm, 10 μm ; 流动相: 水 (10 mM/L 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 50%-70% 12 min; 流速 30 mL/min) 后再经 SFC 纯化 (Cellulose-4, 250×30mm I.D., 5 μm ; 流动相: $[\text{CO}_2$ -乙醇 (0.1% 氨水)]; 乙醇%: 40%; 流速: 80 mL/min; 柱温: 38 °C)。浓缩后, 得化合物 56A 及化合物 56B。

- 15 化合物 56A

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44-8.43 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.90-7.84 (s, 2H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.07-6.82 (m, 3H), 6.19-6.12 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.60-3.59 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 4H), 2.86-2.68 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.54-1.54 (m, 3H), 1.05-1.03 (m, 6H).

- 20 MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 687.2.

HPLC 保留时间 5.619 min.

分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6×100mm, 3.5 μm ; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 保留时间 2.324 min。

- 25 分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150 × 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: $[\text{CO}_2$ -异丙醇 (0.05% DEA)]; 异丙醇%: 5%-40% 5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C。

化合物 56B

- 30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44-8.43 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H, J = Hz), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.00-4.82 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 4H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.57-1.52 (m, 3H), 1.11-1.09 (m, 3H), 0.97 (m, 3H).

MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 687.2.

HPLC 保留时间 5.516 min。

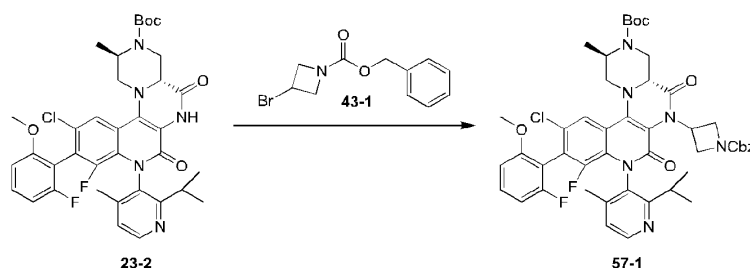
- 35 分离条件: 色谱柱: Waters XBridge 4.6×100mm, 3.5 μm ; 柱温: 40 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈: 5%-95% 7 min; 流速: 1.2 mL/min。

SFC 保留时间 3.063 min。

分离条件: 色谱柱: ChiralPak AD-3, 150 × 4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: $[\text{CO}_2$ -异丙醇 (0.05% DEA)]; 异丙醇%: 5%-40% 5 min; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35 °C。

实施例 57: 化合物 57 的制备

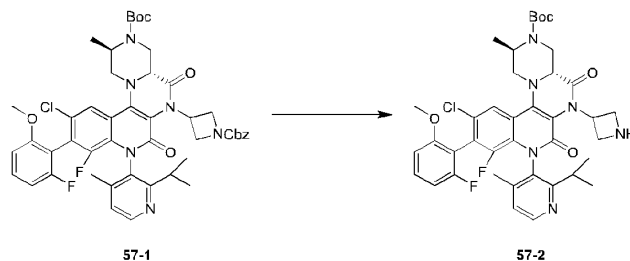
步骤 1: 化合物 57-1 的制备



将化合物 23-2 (400 mg, 576.23 μmol) 及碳酸钾 (318.56 mg, 2.30 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下, 向其中加入化合物 43-1 (466.96 mg, 1.73 mmol) 及碘化钾 (95.65 mg, 576.23 μmol)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将体系浓缩, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 及水 (10 mL) 分液萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/7, 得化合物 57-1。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 883.4.

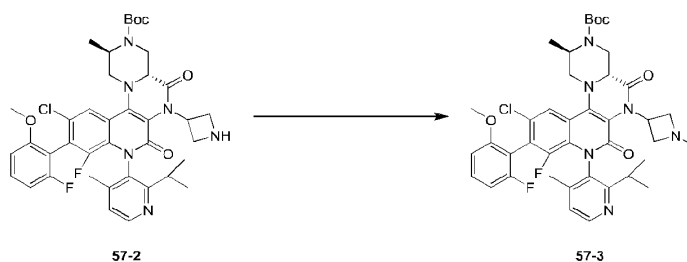
10 步骤 2: 化合物 57-2 的制备



将化合物 57-1 (150 mg, 169.80 μmol) 溶于二氯甲烷(6 mL) 中, 氢气氛围下, 向其中加入氯化钯 (105.39 mg, 594.31 μmol) 及三乙胺 (429.56 mg, 4.25 mmol, 590.87 μL)。氢气氛围下, 将反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5 h。反应液过滤, 滤液浓缩粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/7, 得化合物 57-2。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 749.4.

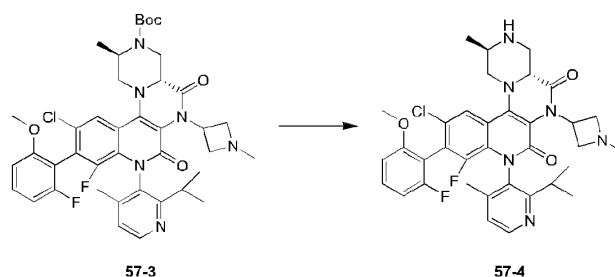
步骤 3: 化合物 57-3 的制备



将化合物 57-2 (120 mg, 160.16 μmol) 及醋酸钠 (137 mg, 1.67 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中, 向其中加入甲醛水溶液 (872.00 mg, 10.74 mmol, 0.8 mL, 37% 纯度), 将反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 h。向其中加入氰基硼氢化钠 (110 mg, 1.75 mmol) 的四氢呋喃溶液 (2 mL), 将反应于 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 4 h。将反应液用乙酸乙酯 (40 mL) 稀释, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇(v/v) = 1/10, 得化合物 57-3。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 763.4.

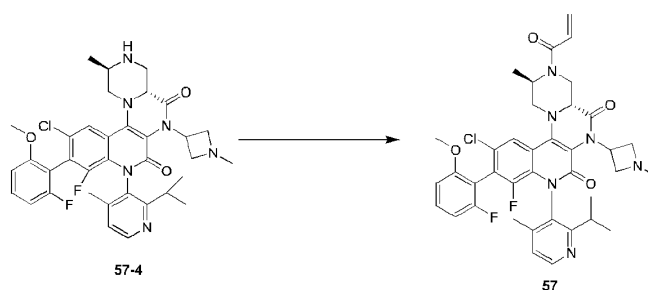
25 步骤 4: 化合物 57-4 的制备



将化合物 57-3 (80 mg, 104.81 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 向其中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL), 加毕, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 搅拌 2 h。体系浓缩, 残余物溶于二氯甲烷 (30 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 洗涤, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 57-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 663.0.

步骤 5: 化合物 57 的制备



将化合物 57-4 (50 mg, 75.40 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), -40 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 向其中加入三乙胺 (72.70 mg, 718.46 μmol , 0.1 mL) 及丙烯酰氯 (10.24 mg, 113.10 μmol , 9.23 μL)。加毕, 体系于室温 -40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 min。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈]; 乙腈%: 48%-78% 9 min) 后, 得化合物 57。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (br dd, J = 4.9, 16.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 10.7, 16.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (br t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 1.7, 10.8 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.72 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 3H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 3H), 1.26 - 0.97 (m, 6H). MS (ESI) m/z ($M+H$) $^{+}$ = 717.2.

HPLC 保留时间 4.512 min。

分离条件: 色谱柱: Xbridge C18, 5 μm , 2.1*50mm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: 水 (0.2 mL/L 氨水)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

实验例 1: RAS 介导的信号转导的抑制

如下评定并证明本文所公开的化合物抑制 RAS 介导的信号传导的能力。表达突变型 RAS(G12C)的细胞 NCI-H358 (ATCC 目录号 CRL-5807) 利用含 10% 的胎牛血清, 盘尼西林/链霉素双抗的 RPMI 培养基培养。细胞按每孔 40,000 个细胞铺于 96 孔板 (Corning 目录号 3699) 中, 静置过夜使其附着于板底上。用本发明化合物或不用本发明化合物 (二甲基亚砜, DMSO) 对细胞进行处理, 并保证 DMSO 的终浓度为 0.5%。2 小时处理后, 去除培养基, 加入 4% 多聚甲醛 (Beyotime 目录号 E672002-0100), 静置 20 分钟。细胞固定后使用 PBS 清洗, 用预冷的甲醇孵育 10 分钟以通透细胞膜。加入 1X 封闭缓冲液 (Thermo 目录号 37520) 孵育 1 小时阻断非特异性抗体的结合。

磷酸化 ERK 水平的检测使用酶联免疫吸附 (ELISA) 方法。磷酸化 ERK 抗体(Cell Signal Technology 目录号 4370) 用含 0.05%吐温 20 的 1X 封闭液按 1: 400 稀释, 加入 96 孔板并在 4℃孵育过夜。用含 0.05%吐温 20 的 PBS 将板子洗 5 遍。偶联 HRP 的二抗 (Thermo 目录号 31460) 用含 0.05%吐温 20 的 1X 封闭液按 1: 10,000 稀释, 加入 96 孔板并在室温孵育 2 小时。用含 0.05%吐温的 PBS 将板子洗 5 遍, 加入 TMB (Thermo 目录号 4816) 并在室温孵育 15 分钟。加入 1mol/L H₂SO₄ 中止反应, 使用 EnVision (PerkinElmer) 在 450nm 波长处读 OD 值。

每孔细胞总数的检测使用健那绿染色法。检测完磷酸化 ERK 水平的 96 孔板用 PBS 清洗至无色, 加入 0.1% 健那绿 (Abcam 目录号 ab111622) 孵育 10 分钟。用双蒸水清洗后加入 0.1mol/L HCl 振荡孵育 10 分钟。使用 EnVision (PerkinElmer) 在 595nm 波长处读 OD 值。

10 pERK (Thr202/Tyr204) 的信号使用健那绿的信号值进行归一, 并计算药物处理后相对于 DMSO 参照的抑制百分比。百分比数值通过四参数的剂量反应曲线拟合并生成 IC₅₀ 值。实验结果如表 1 所示。

表 1

化合物编号	p-ERK IC ₅₀ (NCI H358, μ M)
ARS-1620	0.325
化合物 1A	0.173
化合物 1B	8.511
化合物 2A	0.066
化合物 2B	8.511
化合物 3A	0.474
化合物 3B	0.008
化合物 3A-1	3.014
化合物 3A-2	5.240
化合物 3B-1	0.026
化合物 3B-2	0.006
化合物 4A	0.159
化合物 5A	0.061
化合物 5B	0.128
化合物 6A	0.065
化合物 6B	0.691
化合物 7B	0.098
化合物 8	0.024
化合物 9	1.96
化合物 10A	0.063
化合物 11A	1.117
化合物 12A	0.604
化合物 13A	0.040
化合物 13B	5.671
化合物 16A	0.017
化合物 16A-1	0.011
化合物 16A-2	0.084
化合物 16B	1.252
化合物 16B-1	0.648

化合物 17	0.275
化合物 18A	0.005
化合物 18A-1	0.004
化合物 18A-2	0.013
化合物 18B	0.151
化合物 18B-1	0.036
化合物 18B-2	0.102
化合物 19A	0.008
化合物 19B	0.936
化合物 20A	0.004
化合物 20 B	0.264
化合物 21A	0.013
化合物 21A-1	0.104
化合物 21A-2	0.015
化合物 21B	0.306
化合物 21B-1	2.238
化合物 22A	0.016
化合物 22A-1	0.060
化合物 22A-2	0.054
化合物 22B	0.548
化合物 22B-1	0.213
化合物 23A-1	0.111
化合物 23A-2	0.003
化合物 23B-1	0.150
化合物 23B-2	0.749
化合物 24A	3.817
化合物 24B	0.075
化合物 24C	0.012
化合物 24D	0.246
化合物 25A	0.014
化合物 25B	0.245
化合物 26A	0.203
化合物 26B	0.019
化合物 26C	0.002
化合物 26D	0.068
化合物 27A	0.087
化合物 27C	0.004
化合物 27D	0.124
化合物 28A	0.006
化合物 28C	6.909
化合物 29A	0.124
化合物 29B	0.009

化合物 30A	0.170
化合物 30B	0.017
化合物 31A	2.156
化合物 31B	0.062
化合物 32A	0.274
化合物 32B	0.010
化合物 32C	0.151
化合物 32D	1.362
化合物 33A-1	0.717
化合物 33A-2	0.023
化合物 33B-2	0.333
化合物 34A	0.503
化合物 35A	0.068
化合物 35A-1	0.313
化合物 35A-2	0.052
化合物 36A-1	0.016
化合物 36A-2	0.240
化合物 37A	0.070
化合物 38B	0.064
化合物 38A-1	0.242
化合物 38A-2	0.035
化合物 38B-1	1.127
化合物 39A	0.798
化合物 39A-1	1.641
化合物 39A-2	0.789
化合物 40A	0.052
化合物 40A-1	0.042
化合物 40A-2	0.142
化合物 41A	0.942
化合物 42A	0.009
化合物 42B	0.182
化合物 43	1.921
化合物 44A	0.580
化合物 45A	1.539
化合物 46A	2.047
化合物 46B	0.037
化合物 47A	1.565
化合物 47B	0.150
化合物 48A-1	0.294
化合物 48B-1	0.662
化合物 48B-2	0.024
化合物 49A	0.004

化合物 49A-1	0.005
化合物 49A-2	0.249
化合物 49B	1.164
化合物 50	0.041
化合物 50B	0.121
化合物 50C	0.630
化合物 50D	0.014
化合物 51A	1.277
化合物 53A-1	0.003
化合物 53A-2	0.011
化合物 54A-1	0.641
化合物 54A-2	0.844
化合物 54B-1	0.012
化合物 54B-2	0.004
化合物 56A	0.183
化合物 56B	0.011

本发明化合物表现出优异的抑制 RAS 介导的信号传导的能力。

实验例 2：抑制表达 KRAS-G12C 肿瘤细胞系的生长能力实验

通过测定细胞活率并计算 GI₅₀ 值来评价本发明化合物对表达 KRAS-G12C 细胞的生长抑制能力。

- 5 肿瘤细胞系 NCI-H358 (ATCC 目录号 CRL-5807) 表达 KRAS-G12C, 使用添加有 10%胎牛血清 (fetal bovine serum) 和盘尼西林/链霉素双抗 (penicillin/streptomycin) 的 RPMI 培养基培养; 肿瘤细胞系 MIA PaCa2 (ATCC CRL-1420) 表达 KRAS-G12C, 使用添加有 10%胎牛血清 (fetal bovine serum)、2.5%马血清 (horse serum) 和盘尼西林/链霉素双抗 (penicillin/streptomycin) 的 DMEM 培养基培养。

- 10 将细胞 NCI-H358、MIA-Paca2 分别以 1000、800 个的细胞密度接种于黑色透明底 384 孔板 (PerkinElmer 目录号 6007460) 中, 并允许细胞贴壁过夜 (8-12 小时)。细胞贴壁后, 实验组加入稀释后的 5 倍于工作液浓度的本发明化合物 (终浓度含 0.1%二甲基亚砜, 即 DMSO); 对照组加入与实验组相同的稀释液 (终浓度含 0.1%DMSO)。72 小时后, 使用 Cell Titer Glo 试剂 (Promega 目录号 G7572) 按说明书方法检测 ATP 含量来测定细胞增殖量。简要操作步骤为: 将细胞板取出并置于常温平衡 30 分钟; 加入与培养物等体积的 Cell Titer Glo 试剂; 将培养板置于摇床上震荡裂解 2 分钟; 将培养板在常温静置 10 分钟; 利用酶标仪 EnVision (PerkinElmer) 读取光信号值。

- 15 所有实验组数据利用 DMSO 组计算各自抑制百分率, 利用数据处理软件 GraphPad 分析 9 个按 1/3 倍比稀释的化合物剂量浓度产生的抑制率计算出 GI₅₀。实验结果如表 2 所示。

表 2

化合物编号	GI ₅₀ (NCI-H358, μ M)	GI ₅₀ (MIA-Paca2, μ M)
ARS-1620	0.51	1.21
化合物 2A	0.143	1.024
化合物 3B	0.008	0.039
化合物 3B-1	0.027	0.166
化合物 3B-2	0.005	0.031
化合物 4A	0.523	2.405
化合物 5A	0.089	0.252
化合物 5B	0.210	3.132

化合物 6A	0.041	0.230
化合物 7B	0.148	0.328
化合物 8	0.022	0.037
化合物 10A	0.184	0.496
化合物 13A	0.059	0.265
化合物 16A	0.020	0.211
化合物 16A-1	0.012	0.055
化合物 16A-2	0.074	0.146
化合物 18A	0.006	0.013
化合物 18A-1	0.002	0.010
化合物 18A-2	0.012	0.024
化合物 18B	0.138	0.468
化合物 18B-1	0.021	0.066
化合物 18B-2	0.149	0.172
化合物 19A	0.008	0.014
化合物 20A	0.004	0.010
化合物 20B	0.413	1.595
化合物 21A-1	0.091	0.156
化合物 21A-2	0.010	0.034
化合物 22A	0.010	0.024
化合物 22A-1	0.028	0.085
化合物 22A-2	0.042	0.119
化合物 23A-1	0.104	0.281
化合物 23A-2	0.003	0.014
化合物 24B	0.068	0.112
化合物 24C	0.011	0.023
化合物 24D	0.232	0.407
化合物 25A	0.010	0.029
化合物 26A	0.152	0.724
化合物 26B	0.022	0.028
化合物 26C	0.002	0.001
化合物 26D	0.082	0.079
化合物 27A	0.147	0.152
化合物 27C	0.005	0.003
化合物 27D	0.085	0.117
化合物 28A	0.007	0.009
化合物 29A	0.044	0.067
化合物 29B	0.007	0.004
化合物 30A	0.208	0.231
化合物 30B	0.012	0.013
化合物 31B	0.090	0.299
化合物 32A	0.442	0.604

化合物 32B	0.022	0.021
化合物 32C	0.258	1.523
化合物 33A-2	0.018	0.062
化合物 35A	0.053	2.141
化合物 35A-1	0.163	2.599
化合物 35A-2	0.046	0.511
化合物 36A-1	0.032	0.235
化合物 37A	0.066	0.392
化合物 38B	0.077	0.535
化合物 38A-2	0.063	0.201
化合物 39A-2	0.512	1.649
化合物 40A	0.062	0.056
化合物 40A-1	0.043	0.221
化合物 40A-2	0.112	0.483
化合物 41A	0.530	2.235
化合物 42A	0.009	0.228
化合物 42B	0.214	0.510
化合物 44A	0.424	1.566
化合物 46B	0.049	0.168
化合物 47B	0.106	0.332
化合物 48B-2	0.015	0.020
化合物 49A	0.004	0.009
化合物 49A-1	0.003	0.007
化合物 50	0.062	0.094
化合物 50B	0.093	0.112
化合物 50D	0.011	0.073
化合物 53A-1	0.002	0.004
化合物 53A-2	0.007	0.010
化合物 54B-1	0.007	0.006
化合物 54B-2	0.002	0.003
化合物 56A	0.223	0.448
化合物 56B	0.012	0.025

实验例 3 药代动力学实验：

本实验例对小鼠通过静脉注射和口服给药进行了体内药代动力学评价。

实验方法和条件： 雄性 ICR 小鼠，分别单次给予待测化合物 1 mg/Kg (静脉注射，溶剂 5% DMSO+15%Solutol+ 80% saline)和 5 mg/Kg （灌胃给药，溶剂 1% Tween80/2% HPMC/97% water），给药后 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 hr 经眼眶静脉采血，每个样品采集约 0.20 mL，肝素钠抗凝，采集后放置冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆待测。血浆中血药浓度的检测采用液相串联质谱法(LC/MS/MS)，测得浓度用以计算药代动力学参数。结果如下表 17 和表 18 所示。

表 17： 静脉给药（1 mg/kg）的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (ng*hr/mL)	V _z (mL/Kg)	Cl (mL/min/kg)
-----	-----------------------	----------------------------------	------------------------	----------------

AMG 510	0.26	176.19	2159.04	94.59
化合物 3B-2	5.99	2333.44	3706.60	7.14
化合物 29B	1.43	368.33	5615.42	45.25
化合物 27C	1.76	519.01	4893.44	32.11

表 18：灌胃注射给药（5 mg/kg）的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng*hr/mL)	F (%)
AMG 510	0.57	177.00	155.14	17.61
化合物 3B-2	3.96	746.67	1984.18	17.01
化合物 29B	1.06	108.72	421.20	22.87
化合物 27C	1.78	133.67	526.88	20.30

结论：可见本发明化合物在 小鼠体内药代吸收良好，具有药代动力学优势。

实验例 4 异种移植实验

- 5Nu/Nu Nude 雌性小鼠（n=7-10）以每笼五只动物关养且使其自由接近自来水和商业鼠粮(Harlan Teklad 22/5 啮齿动物饲料-8640)。进行细胞系异种移植实验，使 NCI-H358 肿瘤在小鼠中生长。一旦肿瘤尺寸达到 300mm³，动物经随机分组且用溶媒对照(1%Tween80+1%HPMC)或化合物(剂量分别为：10 毫克/千克/天，30 毫克/千克/天，100 毫克/千克/天，口服)治疗。使用式) 0.5X 长度 X 宽度 X 宽度计算肿瘤体积。在实验结束时，杀死动物，收集肿瘤，称重，且储存用于另外的分析。
- 10其中施用化合物 29B 后，其小鼠体重变化的结果如图 1 所示，肿瘤体积变化的结果如图 2 所示。