

嘧啶并杂环类化合物及其应用

本发明主张如下优先权：

CN202010172140.2，申请日 2020 年 03 月 12 日；

CN202010323035.4，申请日 2020 年 04 月 22 日；

CN202010953203.8，申请日 2020 年 09 月 11 日；

CN202011593642.9，申请日 2020 年 12 月 29 日。

技术领域

本发明涉及一类嘧啶并杂环类化合物，具体涉及式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

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

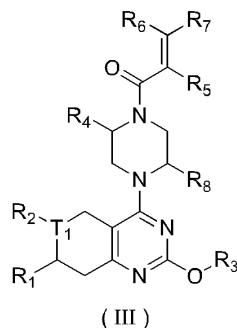
KRAS 基因的全名是 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (Kristen 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物)。KRAS 在细胞生长的信号调控中起着枢纽的作用，上游的 EGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3 和 ErbB4 等细胞表面受体，在接受了外界信号之后，会通过 RAS 蛋白，把信号传递到下游。KRAS 蛋白没有被激活的时候，与 GDP（鸟嘌呤核苷酸二磷酸）紧密结合。在被 SOS1 等鸟嘌呤核苷酸交换因子激活后，与 GTP（鸟嘌呤核苷酸三磷酸）结合，变成激酶活性的状态。KRAS 基因突变后，可以不依赖于上游生长因子受体信号，独立向下游通路传输生长和增殖的信号，造成不受控制的细胞生长和肿瘤进展，同时 KRAS 基因是否有突变，也是肿瘤预后的一个重要指标。

尽管 KRAS 是第一个被发现的癌基因，但长期以来被认为是不可成药靶点。直到 2019 年，Amgen 和 Mirati Therapeutics 先后公布了 KRAS 小分子抑制剂 AMG510 和 MRTX849 的临床研究结果，首次在临床上证实了 KRAS 抑制剂在临床上治疗肿瘤的有效性。AMG 510 和 MRTX849 都属于不可逆小分子抑制剂，通过与 KRAS G12C 突变蛋白的半胱氨酸残基形成不可逆共价键，从而抑制 KRAS 活性。

统计结果显示，肺腺癌有 12-36%病人 KRAS 突变驱动的；27-56%结肠癌病人由 KRAS 驱动，此外 90%的胰腺癌、21%的子宫内膜癌和 12-36%的肺腺癌等都是由 KRAS 驱动的，病人群体巨大；在 KRAS 的基因突变中，97%是发生在第 12 位或者第 13 位的氨基酸残基发生了突变，其中 G12D, G12V 和 G13D 这三种突变，但是这三种突变的成药性较差，KRAS(G12C)突变：12 位的甘氨酸被半胱氨酸替换后为共价抑制剂的开发提供了一个很好的方向。

发明内容

本发明提供了式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

T₁选自O和N;

R₁选自C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,所述C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基任选被1、2、3、4或5个R_a取代;

当T₁选自O时,R₂不存在;

当T₁选自N时,R₂选自H、C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_b取代;

R₃选自C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_c取代;

R₄选自H和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_d取代;

R₅、R₆和R₇分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个F取代;

R₈选自H和CH₃;

R₉分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₃炔基和C₂₋₃烯基,所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₃炔基和C₂₋₃烯基任选被1、2或3个F取代;

R₁₀分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH和NH₂;

R₁₁分别独立地选自4-8元杂环烷基,所述4-8元杂环烷基任选被1、2或3个R取代;

R_d分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂和CN;

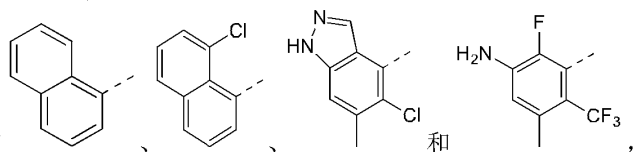
R分别独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和-C(=O)-C₁₋₃烷基;

条件是,当R₁选自萘基时,所述萘基任选被F、Cl、Br、OH、NH₂、CF₃、CH₂CH₃和-C≡CH取代,且R₅、R₆和R₇分别独立地选自H。

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

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

在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自苯基、萘基、吲哚基和呋唑基, 所述苯基、萘基、吲哚基和呋唑基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

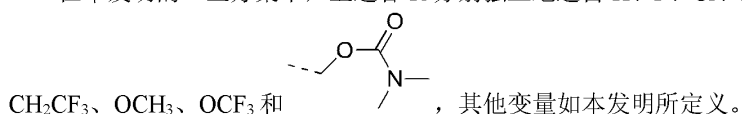


在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自
其他变量如本发明所定义。

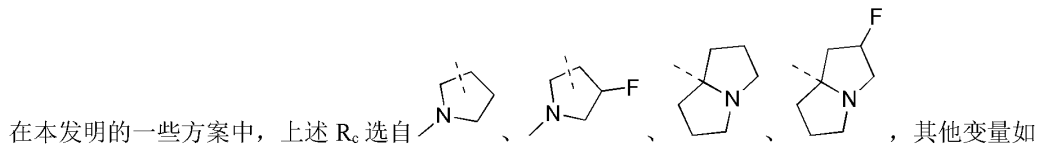
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H 和 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

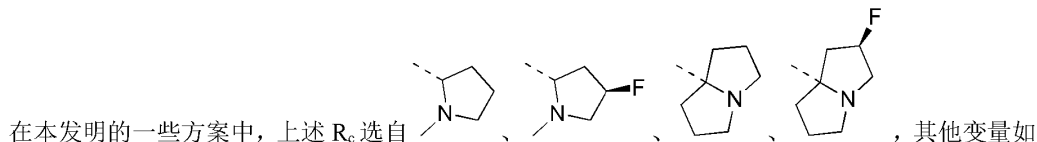
在本发明的一些方案中, 上述各 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、



在本发明的一些方案中, 上述 R_c 选自四氢吡咯基和六氢-1H-吡咯里嗪基, 所述四氢吡咯基和六氢-1H-吡咯里嗪基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

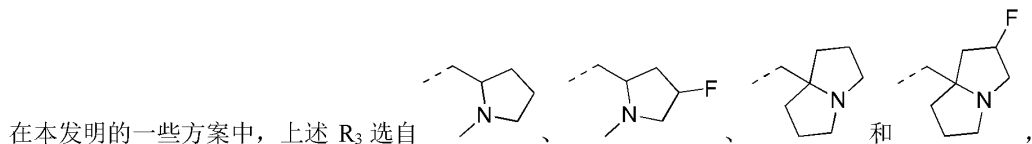


在本发明的一些方案中, 上述 R_c 选自
其他变量如本发明所定义。

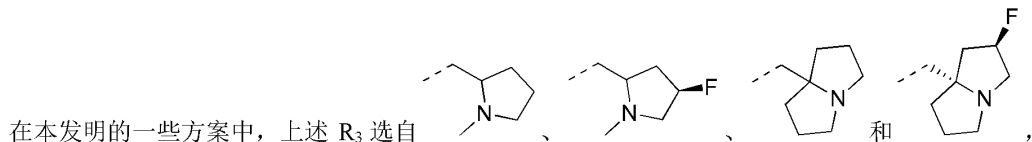


在本发明的一些方案中, 上述 R_c 选自
其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 CH_3 , 所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自
其他变量如本发明所定义。

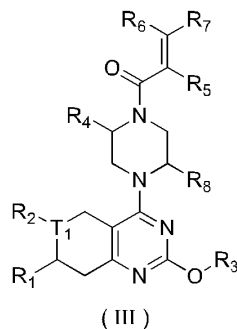


在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自
其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H 和 CH_3 ，所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、 CH_3 和 CH_2CN ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

T_1 选自 O 和 N；

R_1 选自苯基、萘基和吲唑基，所述苯基、萘基和吲唑基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

当 T_1 选自 O 时， R_2 不存在；

当 T_1 选自 N 时， R_2 选自 H、 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

R_3 选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R_4 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

R_5 、 R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ；

R_8 选自 H 和 CH_3 ；

R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ；

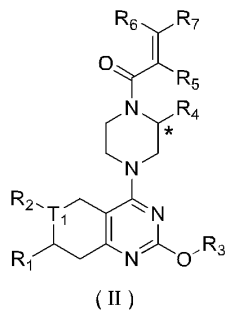
R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ；

R_c 分别独立地选自四氢吡咯基和六氢-1H-吡咯里嗪基，所述四氢吡咯基和六氢-1H-吡咯里嗪基被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CN；

R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 CH_3 。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

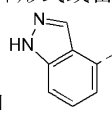
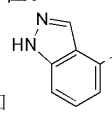


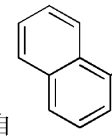
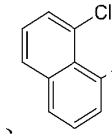
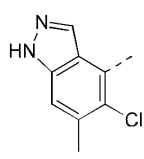
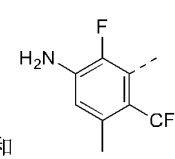
其中,

R_4 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

T_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_d 如本发明所定义;

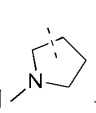
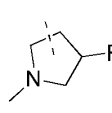
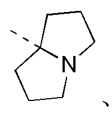
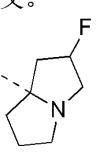
带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

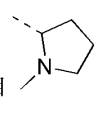
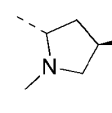
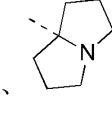
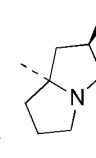
在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自苯基、萘基和 , 所述苯基、萘基和  任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

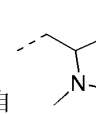
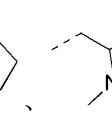
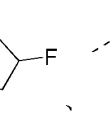
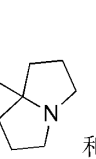
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

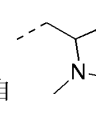
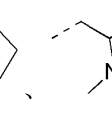
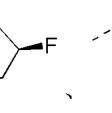
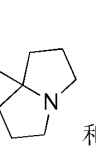
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H 和 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_c 选自 、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_c 选自 、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 CH_3 , 所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

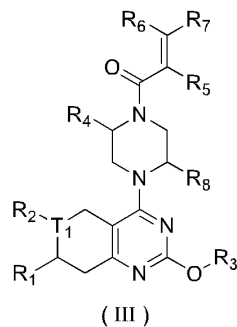
在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、 CH_3 ，所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、 CH_3 和 CH_2CN ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

T_1 选自 O 和 N；

R_1 选自苯基、萘基和吡啶基，所述苯基、萘基和吡啶基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

当 T_1 选自 O 时， R_2 不存在；

当 T_1 选自 N 时， R_2 选自 H、 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

R_3 选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R_4 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

R_5 、 R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ；

R_8 选自 H 和 CH_3 ；

R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ；

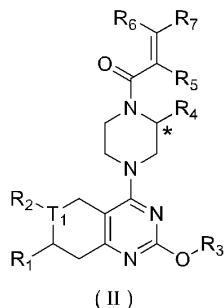
R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ；

R_c 分别独立地选自四氢吡咯基，所述四氢吡咯基被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CN；

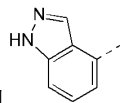
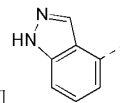
R 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 CH_3 。

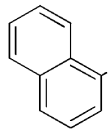
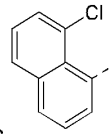
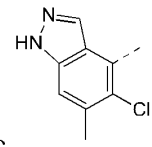
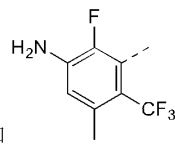
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



其中， T_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如本发明所定义；

带“*”碳原子为手性碳原子，以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自苯基、萘基和 ，所述苯基、萘基和  任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

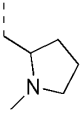
在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_c 选自 ，其他变量如本发明所定义。

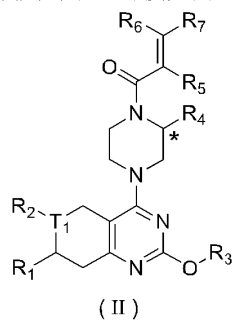
在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 CH_3 ，所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 CH_3 ，所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 CH_2CN ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

T_1 选自 O 和 N；

R_1 选自苯基和萘基，所述苯基和萘基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

当 T_1 选自 O 时， R_2 不存在；

当 T_1 选自 N 时, R_2 选自 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_3 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R_4 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

R_5 、 R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ;

R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 和 OCH_3 ;

R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ;

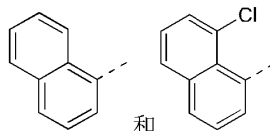
R_c 分别独立地选自四氢吡咯基, 所述四氢吡咯基被 1、2 或 3 个 R 取代;

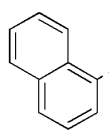
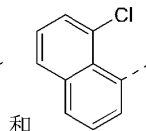
R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CN;

R 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 CH_3 ;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自萘基, 所述萘基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自  和 , 其他变量如本发明所定义。

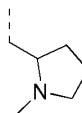
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

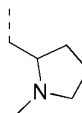
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述 R_c 选自 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 CH_3 , 所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

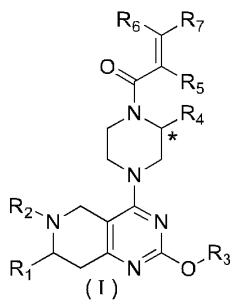


在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 CH_3 , 所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 CH_2CN , 其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R_1 选自苯基和萘基, 所述苯基和萘基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R_2 选自 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_3 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

R_4 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

R_5 、 R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ;

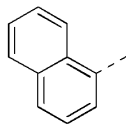
R_c 分别独立地选自四氢吡咯基, 所述四氢吡咯基被 1、2 或 3 个 R 取代;

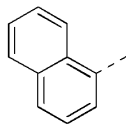
R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CN;

R 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 CH_3 ;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自萘基, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 上述 R_c 选自 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 CH_3 , 所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

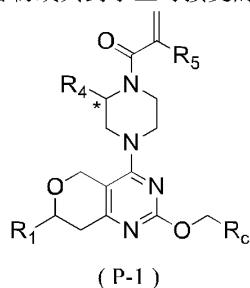


在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 CH_3 , 所述 CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 CH_2CN , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



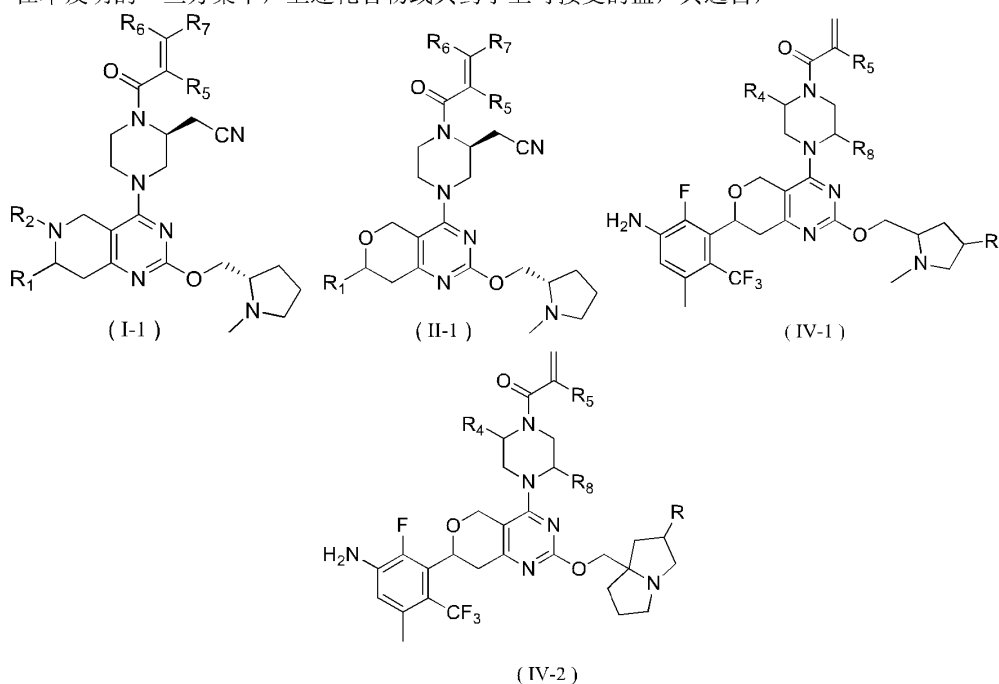
其中，R₁、R₅、R₆如本发明所定义；

R₄选自 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CN；

带“*”碳原子为手性碳原子，以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

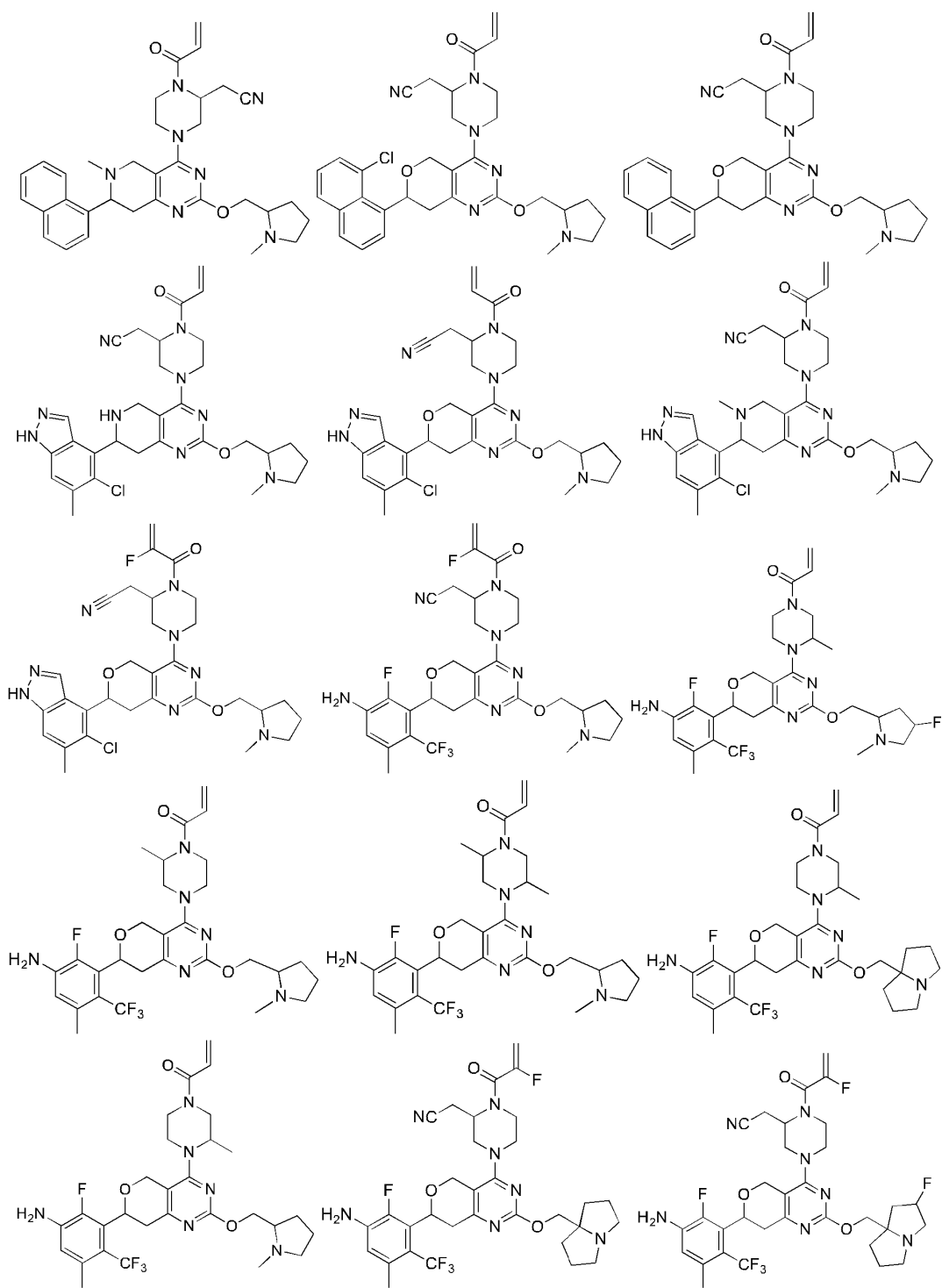


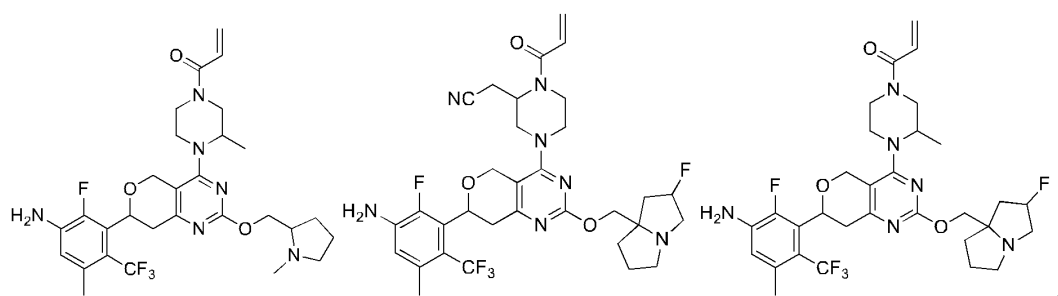
其中，

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R 如本发明所定义。

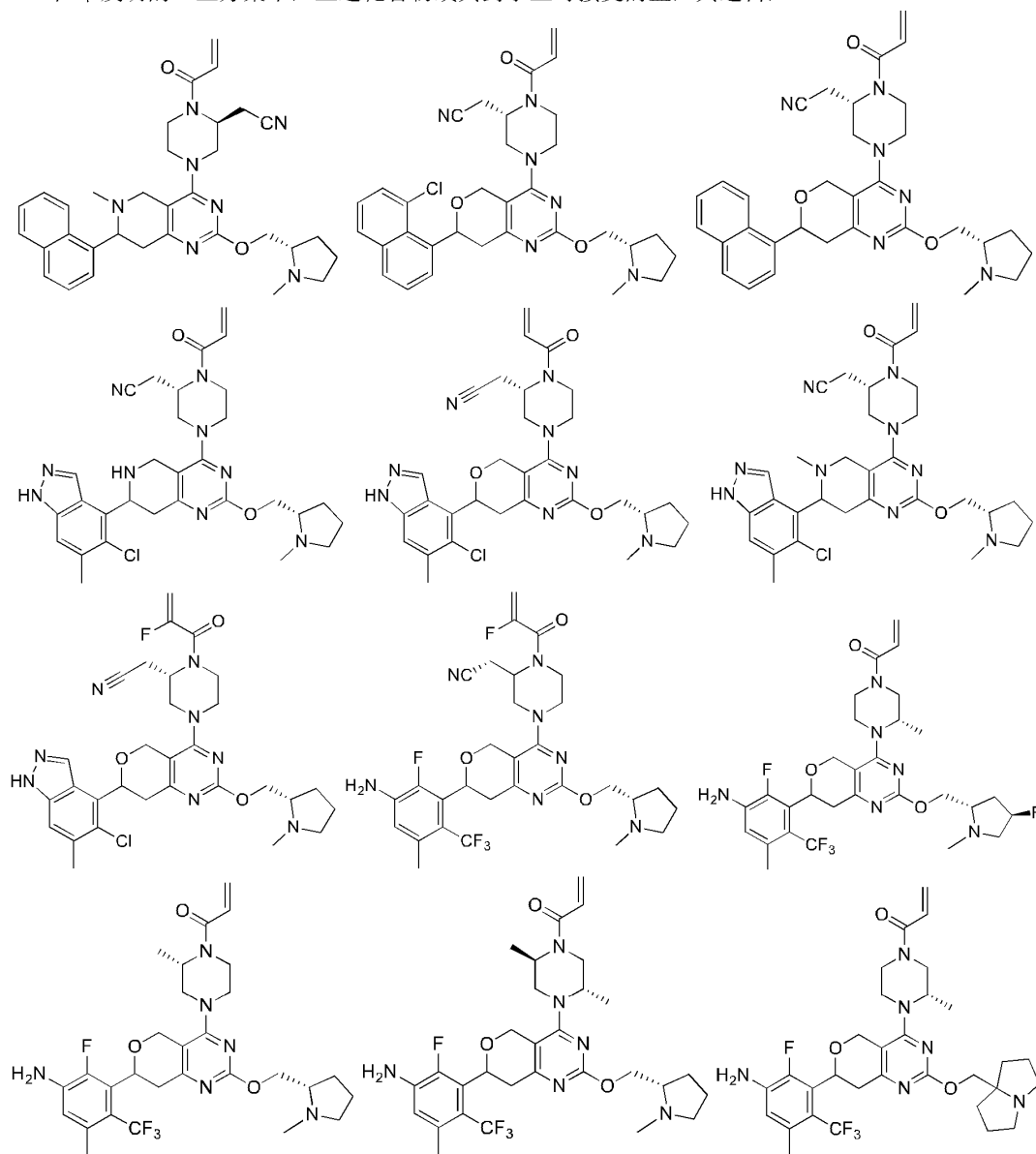
本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

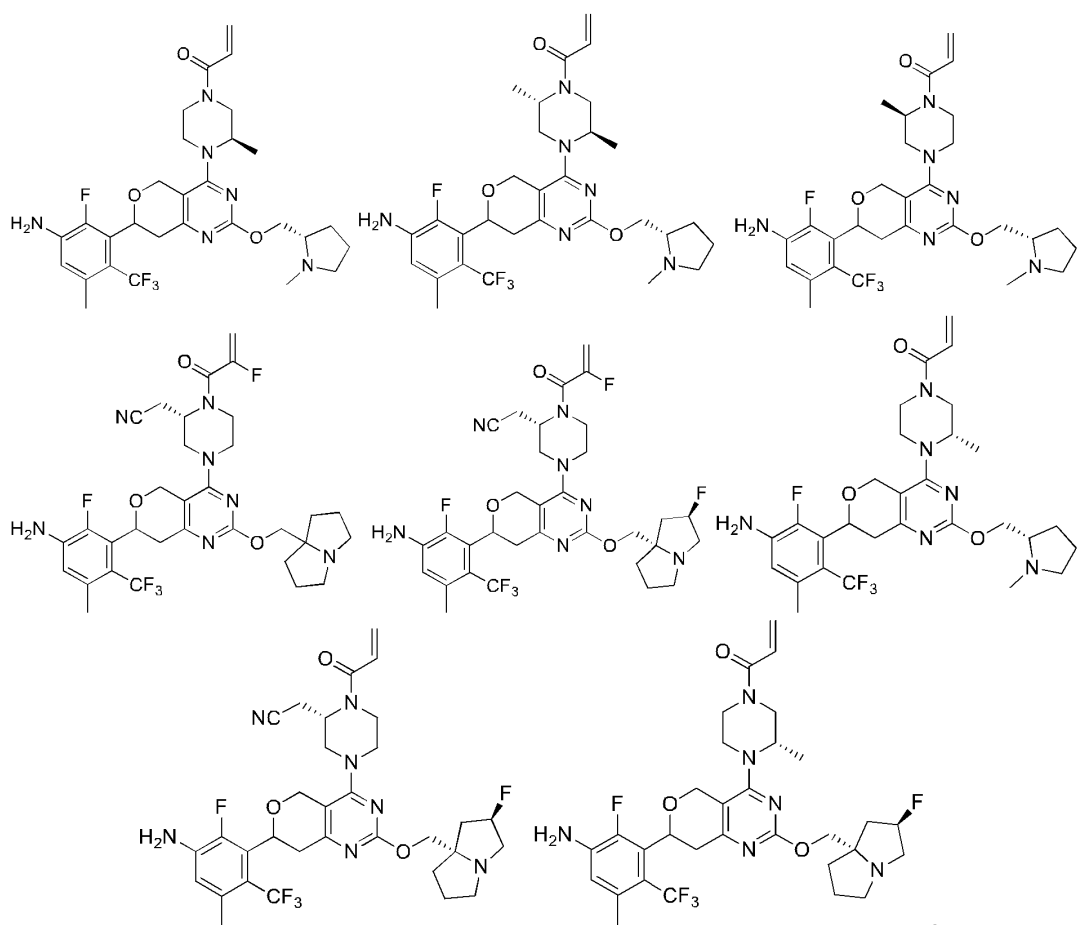
本发明提供了下式化合物或其药学上可接受的盐，



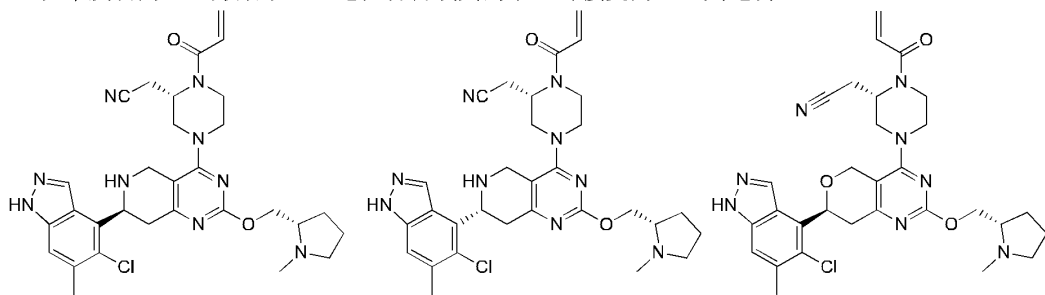


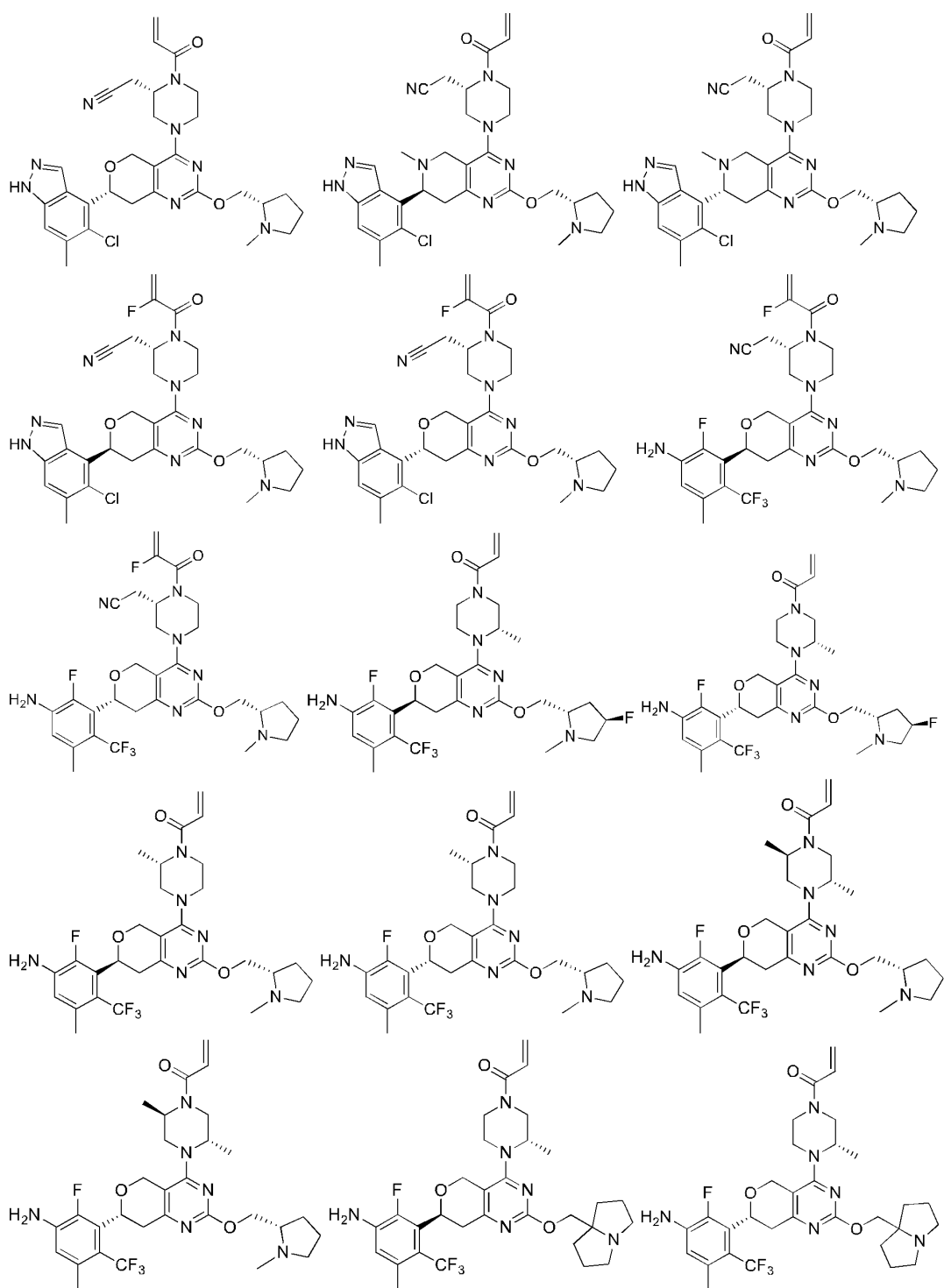
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

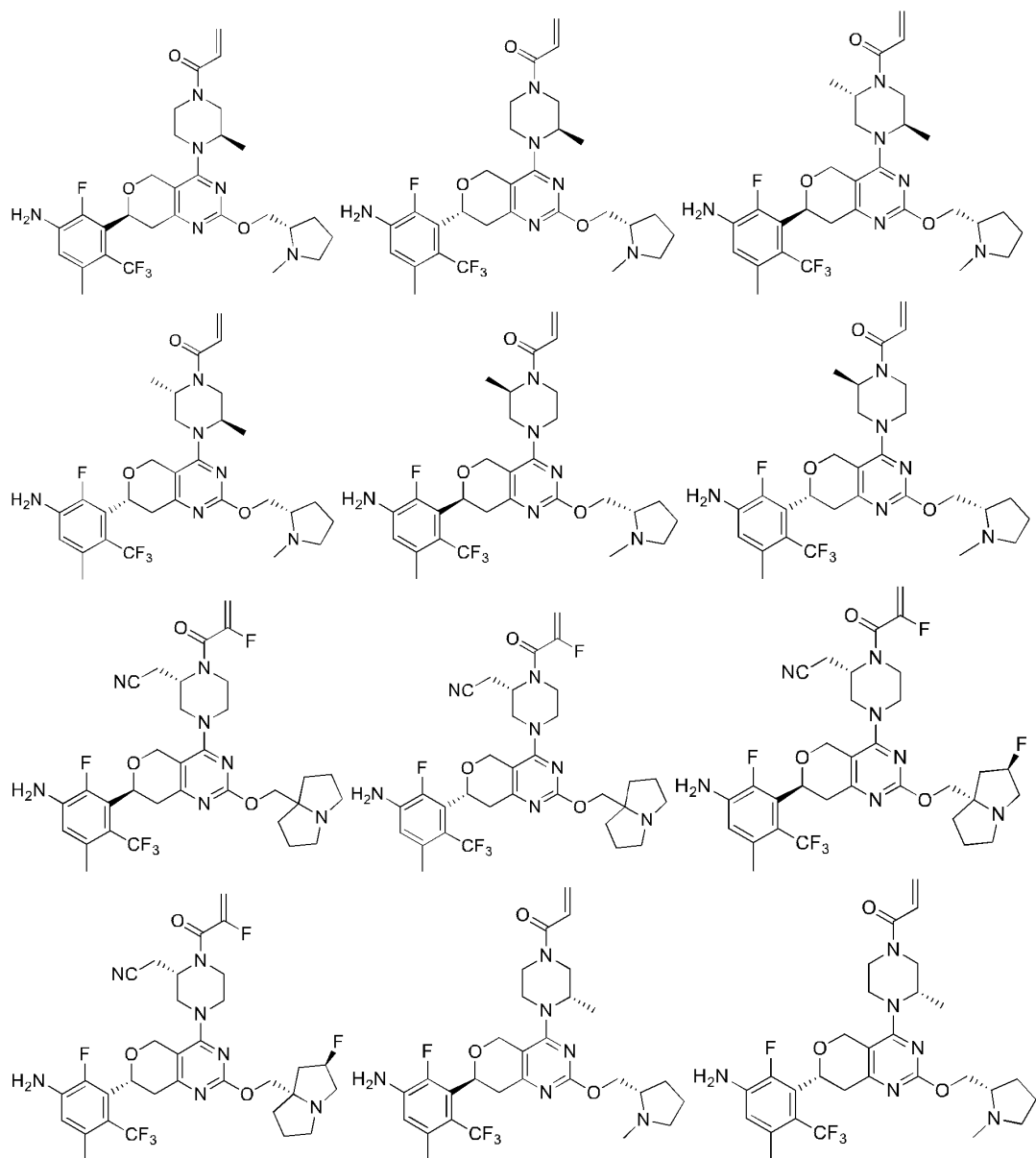


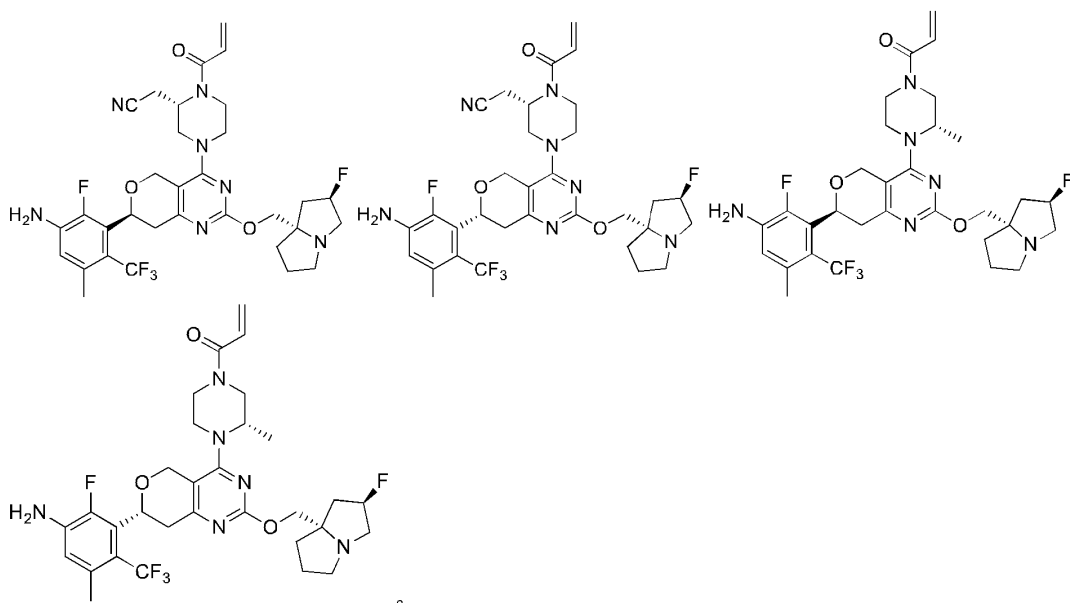


在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，









本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与 KRASG12C 突变蛋白相关疾病的药物中的应用。

技术效果

本发明化合物对 KRASG12C 突变的 MIA-PA-CA-2 细胞系、NCI-H358 细胞具有良好的细胞增殖抑制活性。有良好的肝微粒体、肝细胞、血浆、全血稳定性，有良好的 PK 性质，并且有显著的抑瘤作用。

相关定义

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

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

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

的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

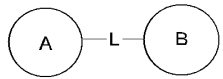
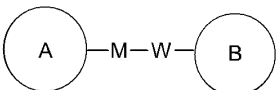
术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

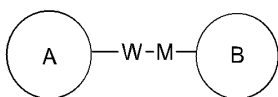
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀，表示该连接基团为单键。

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

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为-M-W-，此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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

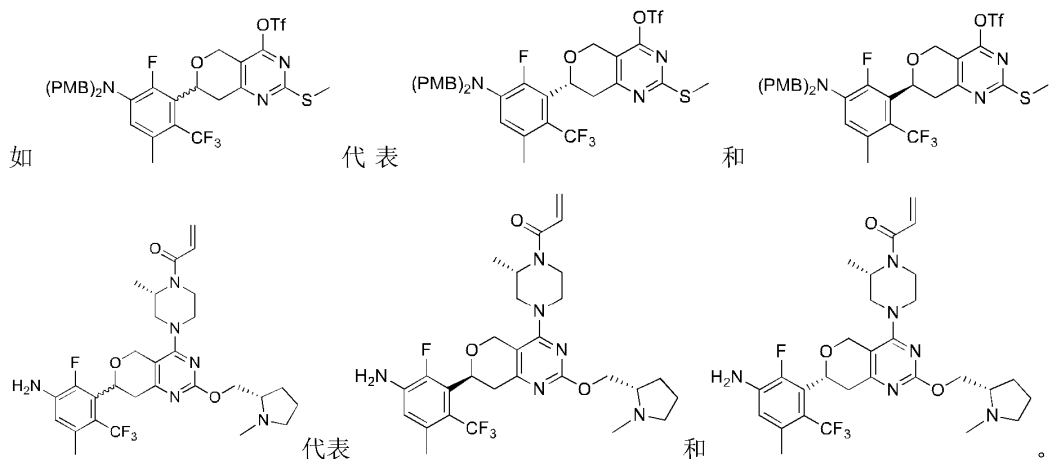
表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的

1 和 2 位碳原子与其他基团相连； 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与

其他基团相连，至少包括 、、、 这 4 种连接方式，即使 -N-

上画出了 H 原子，但是 仍包括 这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

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



除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大

于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量（ee 值）为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

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。

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

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基氨基”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 烷基氨基包括 C₁₋₂、C₃ 和 C₂ 烷基氨基等。C₁₋₃ 烷基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，“C₂₋₃ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C₂₋₃ 烯基包括 C₃ 和 C₂ 烯基；所述 C₂₋₃ 烯基可以是一价、二价或者多价。C₂₋₃ 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。

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

除非另有规定，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， C_{6-10} 芳基包括 C_{6-9} 、 C_9 、 C_{10} 和 C_6 芳基等。 C_{6-10} 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基等）。

除非另有规定，本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-10 元杂芳基”是表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$ ， p 是 1 或 2）。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噁唑基（包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等）、三唑基（1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基、嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）、苯并噻唑基（包括 5-苯并噻唑基等）、嘌呤基、苯并咪唑基（包括 2-苯并咪唑基等）、苯并噁唑基、吲哚基（包括 5-吲哚基等）、异喹啉基（包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等）、喹啉基（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，术语“4-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 8 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$ ， p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-8 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-8 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

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

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲核取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，如苄氧基羰基(Cbz)和9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基，DPM)；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

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

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

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

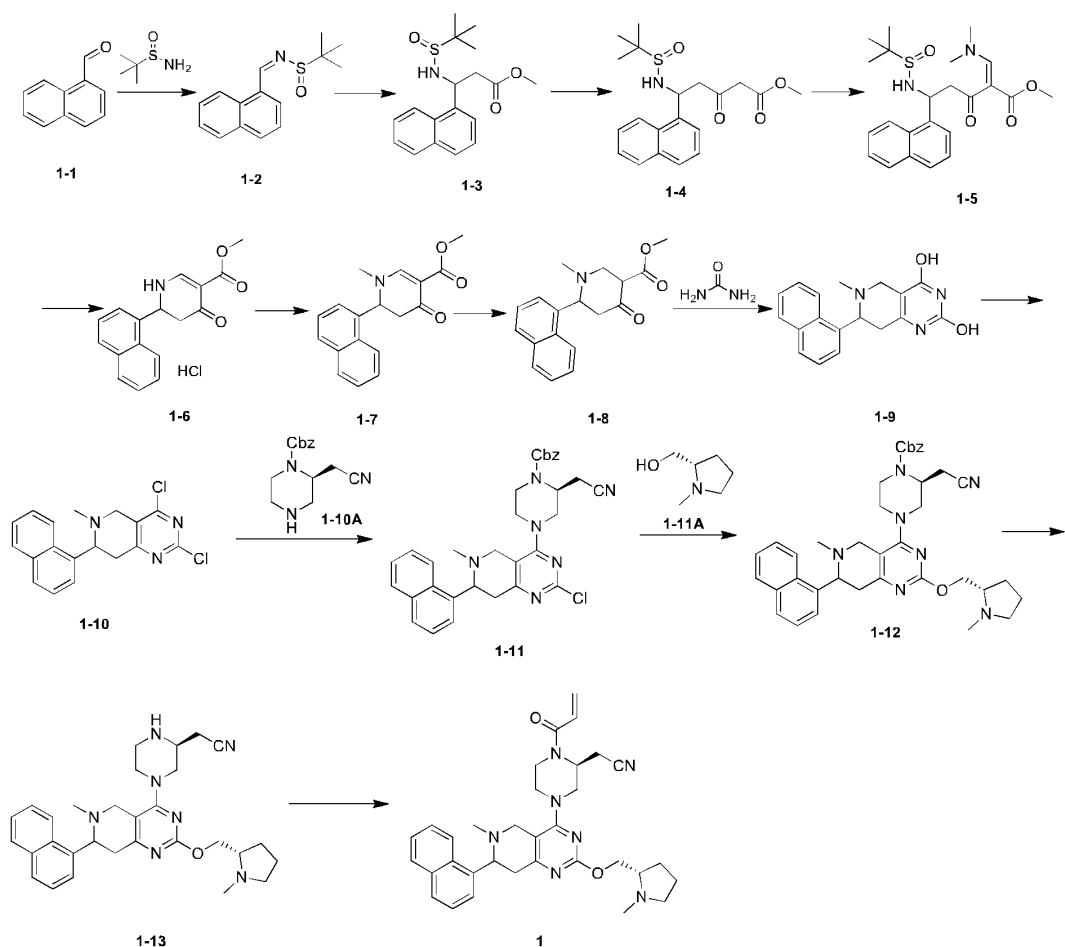
图1为不同给药量随着时间延长的肿瘤体积变化。

图2为不同给药量随着时间延长的动物体重变化。

具体实施方式

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

实施例 1



步骤 1: 化合物 1-2 的合成

将化合物 1-1 (10 g, 64.03 mmol, 8.70 mL, 1 eq), 叔丁基亚磺酰胺 (7.76 g, 64.03 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 然后加入钛酸四乙酯 (29.21 g, 128.06 mmol, 26.56 mL, 2 eq), 25°C 下搅 10hr。反应完成后, 冰水浴下, 加入 10g 冰, 有大量固体析出。再加入四氢呋喃 (100 mL), 过滤, 收集滤液, 浓缩后得到化合物 1-2, 直接用于下一步反应。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.17 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 10.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); LCMS m/z = 260.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 1-3 的合成

将乙酸甲酯 (4.28 g, 57.83 mmol, 4.60 mL, 1.5 eq) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 氮气保护下降温至 -78°C, 将六甲基二硅基胺基锂 (1 M, 59.76 mL, 1.55 eq) 缓慢滴加到反应液中。-78°C 下搅拌 1hr 后, 再将化合物 1-2 (10 g, 38.56 mmol, 1 eq) 缓慢滴加到反应液中, 在此温度下继续搅拌 1hr。反应结束后, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (80 mL) 中, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液浓缩。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1~1/1) 得到化合物 1-3。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d,

$J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.25 - 1.22 (s, 9H); LCMS $m/z = 334.1$ $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 1-4 的合成

将化合物乙酸甲酯 (5.55 g, 74.98 mmol, 5.96 mL, 5 eq) 溶于四氢呋喃(50 mL) 中, 氮气保护下降温至-78°C, 将六甲基二硅基胺基钠 (1 M, 74.98 mL, 5 eq) 加入到反应液中。在-78°C下搅拌 1hr 后, 再将化合物 1-3 (5 g, 15.00 mmol, 1 eq) 缓慢滴加到反应液中, 在此温度下继续搅拌 1hr。反应完成后, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 中, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液浓缩, 得到化合物 1-4, 直接用于下一步反应。LCMS $m/z = 376.1$ $[M+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 1-5 的合成

将化合物 1-4 (5 g, 13.32 mmol, 11.92 mL, 1 eq) 溶于甲苯 (50 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (15.87 g, 133.16 mmol, 17.69 mL, 10 eq), 在 19°C 下搅拌反应 10hr。反应完成后, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (80 mL) 中, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液浓缩。粗品经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100/1~10/1) 分离纯化得到化合物 1-5。LCMS $m/z = 431.1$ $[M+1]^+$ 。

步骤 5: 化合物 1-6 的合成:

将化合物 1-5 (2.4 g, 5.57 mmol, 1 eq) 溶于盐酸二氧六环(4 M, 60.00 mL) 中, 在 18°C 下搅拌 10hr。反应完成后, 反应液直接浓缩, 得到化合物 1-6 的盐酸盐, 直接用于下一步反应。LCMS $m/z = 282.1$ $[M+1]^+$ 。

步骤 6: 化合物 1-7 的合成

将化合物 1-6 盐酸盐(2 g, 6.29 mmol, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 然后依次加入碳酸钾 (6.15 g, 18.88 mmol, 3 eq), 碘甲烷 (1.79 g, 12.59 mmol, 783.65 μ L, 2 eq), 在 18°C 下搅拌 10hr。反应完成后, 反应液倒入水中 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取。合并后的有机相用饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=50/1~10/1) 分离纯化得到化合物 1-7。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.47$ (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H)。

步骤 7: 化合物 1-8 的合成

将化合物 1-7 (20 mg, 67.72 μ mol, 1 eq) 溶于乙醇 (0.2 mL), 1,4 二氧六环 (1 mL) 中。然后加入六水合氯化镍 (19.32 mg, 81.26 μ mol, 1.2 eq)。降温至 5~10°C 后, 再加入硼氢化钠(1.28 mg, 33.86 μ mol, 0.5 eq), 并在 10°C 下反应 0.5hr。反应完成后, 倒入饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取。合并后的有机相用饱和食盐水洗涤(5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品经过薄层色谱制备板分离纯化 (展开液: 石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到化合物 1-8。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.99$ - 11.85 (m, 1H), 8.67 - 8.49 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.57 - 7.41

(m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.68 - 2.47 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

步骤 8: 化合物 1-9 的合成

将化合物 1-8 (240 mg, 807.14 μmol , 1 eq), 尿素 (242.36 mg, 4.04 mmol, 216.40 μL , 5 eq) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 再加入甲醇钠 (130.80 mg, 2.42 mmol, 3 eq)。85°C 下反应 10hr 后, 将反应液缓慢倒入水中, 再加入乙酸乙酯 (5 mL), 有固体析出。过滤, 收集固体得到化合物 1-9。LCMS m/z = 308.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 9: 化合物 1-10 的合成

将化合物 1-9 (400 mg, 1.30 mmol, 1 eq) 溶于三氯氧磷 (132.00 g, 860.89 mmol, 80 mL)。升温至 105°C 下反应 10hr 后, 减压浓缩除去多余三氯氧磷。剩余物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 再加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 中。水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并后的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品用薄层层析柱 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1~0/1) 分离纯化得到化合物 1-10。LCMS m/z = 344.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 10: 化合物 1-11 的合成

将化合物 1-10 (250 mg, 726.24 μmol , 1 eq), 中间体 1-10A 盐酸盐 (279.24 mg, 944.12 μmol , 1.3 eq) 溶于异丙醇 (2 mL), 再加入 N, N-二异丙基乙胺 (375.44 mg, 2.90 mmol, 505.98 μL , 4 eq)。110°C 下反应 12hr 后, 反应液直接浓缩。剩余物经柱层析分离纯化 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~1/1) 得到化合物 1-11。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.60 - 8.48 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.58 - 7.34 (m, 9H), 5.21 (m, 2H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 3H), 3.30 - 3.00 (m, 4H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.26 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H); LCMS m/z = 567.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 11: 化合物 1-12 的合成

将化合物 1-11 (100 mg, 176.34 μmol , 1 eq), 1-11A (60.93 mg, 529.03 μmol , 62.81 μL , 3 eq) 溶于 1,4-二氧六环 (1.5 mL) 中, 再加入碳酸铯 (172.37 mg, 529.03 μmol , 3 eq), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (16.46 mg, 35.27 μmol , 0.2 eq) 和三(二苄基丙酮)二钯 (32.30 mg, 35.27 μmol , 0.2 eq)。氮气保护下, 90°C 反应 24hr。反应完成后, 直接浓缩。剩余物经柱层析分离纯化 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 = 100/1~10/1) 得到化合物 1-12。LCMS m/z = 646.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 12: 化合物 1-13 的合成

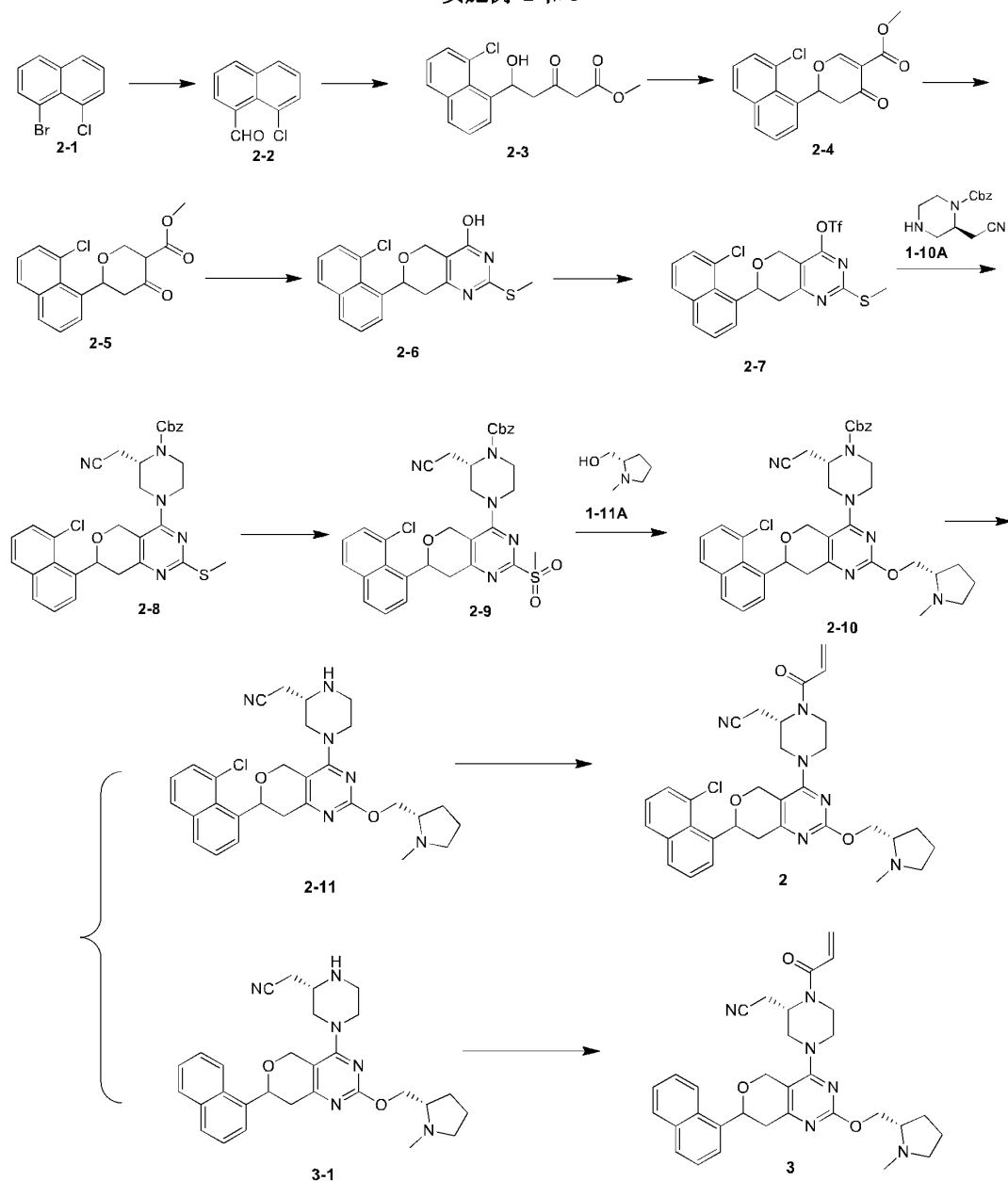
将化合物 1-12 (50 mg, 77.42 μmol , 1 eq) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入 Pd/C (77.4 mg, 10% 纯度), 反应体系用 H_2 置换三次。在 15psi, 20°C 下, 搅拌反应 10hr。反应完成后, 过滤, 得到化合物 1-13 的四氢呋喃溶液 (70 mL), 直接用于下一步。LCMS m/z = 512.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 13: 化合物 1 的合成

往上一步反应所得到的化合物 1-13 四氢呋喃溶液 (70 mL) 中加入 N, N-二异丙基乙胺 (17.18 mg, 132.90 μmol , 23.15 μL , 2 eq), 然后降温至 -20~-30°C, 加入丙烯酰氯 (6.01 mg, 66.45 μmol , 5.42 μL , 1 eq)。在此温度下, 反应 30min 后, 反应液倒入水中 (10 mL)。再用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品使用高效液相色谱柱分离纯化 (柱子: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μm ; 流动相: [10mM NH_4HCO_3 水溶液-乙腈]; 乙腈%: 30%-60%, 7min) 得到化合物 1,

化合物 **1** 经 SFC 鉴定由两个非对映异构体组成 (Chiralcel OD-3 柱, P1 Rt=1.93 min, P2 Rt=2.08 min, P1:P2=50.6:49.4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.66 - 8.53 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 4H), 6.70 - 6.50 (m, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 5.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 4.05 - 3.78 (m, 4H), 3.60 - 3.35 (m, 3H), 3.23 - 3.01 (m, 4H), 2.84 - 2.60 (m, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.66 (m, 4H). LCMS m/z = 566.4 [M+1]⁺。

实施例 2 和 3



步骤 1: 化合物 2-2 的合成

将化合物 **2-1** (2.2 g, 9.11 mmol, 1 eq) 溶解于无水四氢呋喃(15 mL)中, 并在氮气保护下冷却到-

78°C。然后向其中滴加 *n*-BuLi (2.5 M, 3.64 mL, 1 eq), -78°C下搅拌反应 1hr。加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3.33 g, 45.55 mmol, 3.50 mL, 5 eq), -78°C下继续搅拌 0.5hr。加入饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应, 再加入水(10 mL), 分出有机相, 水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。合并后的有机相用无水硫酸钠干燥、过滤除去干燥剂、减压除去溶剂得到粗品。粗品过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~15%)得到化合物 **2-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.32 (s, 1H), 8.04 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H)。

步骤 2: 化合物 2-3 的合成

将钠氢(248.01 mg, 6.20 mmol, 60% 纯度, 1.2 eq) 悬浮于无水四氢呋喃(5 mL) 中, 氮气保护下冷却到 0°C, 然后向其中滴加乙酰乙酸甲酯 (600 mg, 5.17 mmol, 555.56 μL, 1 eq)。搅拌 10min 后, 滴加正丁基锂(2.5 M, 2.27 mL, 1.1 eq), 0°C继续搅拌反应 20min。再用干冰丙酮浴将反应体系冷却到-78°C, 向其中滴加化合物 **2-2** (1.08 g, 5.68 mmol, 1.1 eq)的四氢呋喃(6 mL)溶液。搅拌反应 30min, 缓慢升至室温搅拌 30min。加水(30 mL)淬灭反应, 水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并后的有机相用硫酸钠干燥、过滤除去干燥剂、滤液减压除去溶剂得到粗品。粗品过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~20%)得到化合物 **2-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.92 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.37 (dd, J=1.6, 18.1 Hz, 1H), 3.24 (d, J=1.2 Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H)。

步骤 3: 化合物 2-4 的合成

将化合物 **2-3** (520 mg, 1.70 mmol, 1 eq)溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中, 然后加入 *N,N*-二甲基甲酰胺缩二甲醇 (202.01 mg, 1.70 mmol, 225.20 μL, 1 eq)。所得反应液 25°C搅拌反应 1hr, 然后加入三氟化硼乙醚络合物 (240.60 mg, 1.70 mmol, 209.22 μL, 1 eq), 反应液 25°C搅拌反应 18hr。反应液真空浓缩, 残留物中用 2M 盐酸调节 pH~3-4, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并后的有机相真空下浓缩得到粗品。粗品经过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~35%)得到化合物 **2-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.56 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.85 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H)。LCMS *m/z* = 317.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 2-5 的合成

将化合物 **2-4** (780 mg, 2.46 mmol, 1 eq) 溶解于四氢呋喃 (3 mL), 在氮气保护下冷却到-78°C。然后向其中滴加三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 2.46 mL, 1 eq), -78°C搅拌反应 1hr。用饱和氯化铵(5 mL)淬灭反应, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并有机相, 真空浓缩得到粗品。粗品过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~15%)得到化合物 **2-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.81 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=2.8, 10.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 1H)。

步骤 5: 化合物 2-6 的合成

将化合物 **2-5** (497 mg, 1.56 mmol, 1 eq)溶解于甲醇(2 mL)中, 然后加入 2-甲基硫脲硫酸盐 (528.27

mg, 2.81 mmol, 1.8 eq)和甲醇钠 (421.14 mg, 7.80 mmol, 5 eq), 所得反应液氮气保护下在 25°C搅拌反应 18hr。减压除去甲醇, 残留物中加入水(1 mL), 然后用 2M 盐酸调节 pH~5-6, 有大量白色固体析出来, 过滤收集固体, 真空干燥得到化合物 **2-6**。粗品直接用于下一步反应。LCMS m/z = 359.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 化合物 2-7 的合成

将化合物 **2-6** (440.00 mg, 1.23 mmol, 1 eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (316.95 mg, 2.45 mmol, 427.15 μ L, 2 eq) 加入到无水二氯甲烷(5 mL) 中, 并冷却到 0°C, 然后向其中加入三氟甲磺酸酐(449.74 mg, 1.59 mmol, 263.00 μ L, 1.3 eq)。加完后, 0°C搅拌反应 60min。反应液真空下浓缩得到粗品, 粗品过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~6%) 得到化合物 **2-7**。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 6.46 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 3.63 (dd, J=2.0, 18.0 Hz, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)。LCMS m/z = 491.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 2-8 的合成

将化合物 **2-7** (121 mg, 246.48 μ mol, 1 eq)和 N,N-二异丙基乙胺 (95.57 mg, 739.45 μ mol, 128.80 μ L, 3 eq)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL)中, 然后加入化合物 **1-10A** 盐酸盐(70.31 mg, 237.71 μ mol, 1.1 eq), 所得反应液氮气置换后置于 100°C油浴中搅拌反应 1hr。反应液真空下浓缩得到粗品, 粗品过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~30%) 得到化合物 **2-8**。LCMS m/z = 600.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 化合物 2-9 的合成

将化合物 **2-8** (125 mg, 208.29 μ mol, 1 eq) 溶解于二氯甲烷(1 mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (84.57 mg, 416.58 μ mol, 85%纯度, 2 eq), 所得反应液 20°C搅拌反应 8hr。将反应液过滤除去不溶物, 滤液真空浓缩得到粗品, 粗品过柱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0~60%) 得到化合物 **2-9**。LCMS m/z = 632.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 9: 化合物 2-10 的合成

将化合物 **2-9** (101 mg, 159.78 μ mol, 1 eq) 和 **1-11A** (55.21 mg, 479.34 μ mol, 56.91 μ L, 3 eq) 溶解于甲苯 (0.8 mL) 中。所得溶液冷却到-5°C, 然后加入 t-BuONa (30.71 mg, 319.56 μ mol, 2 eq), 所得反应液在-5~0°C搅拌反应 1hr。将反应液用 3 mL 乙酸乙酯稀释, 然后用水(1 mL)和饱和食盐水(1 mL)洗涤。有机相真空下浓缩得到粗品, 粗品过柱纯化(甲醇/二氯甲烷=0~8%) 得到化合物 **2-10**。LCMS m/z = 667.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 10: 化合物 2-11 和 3-1 混合物的合成

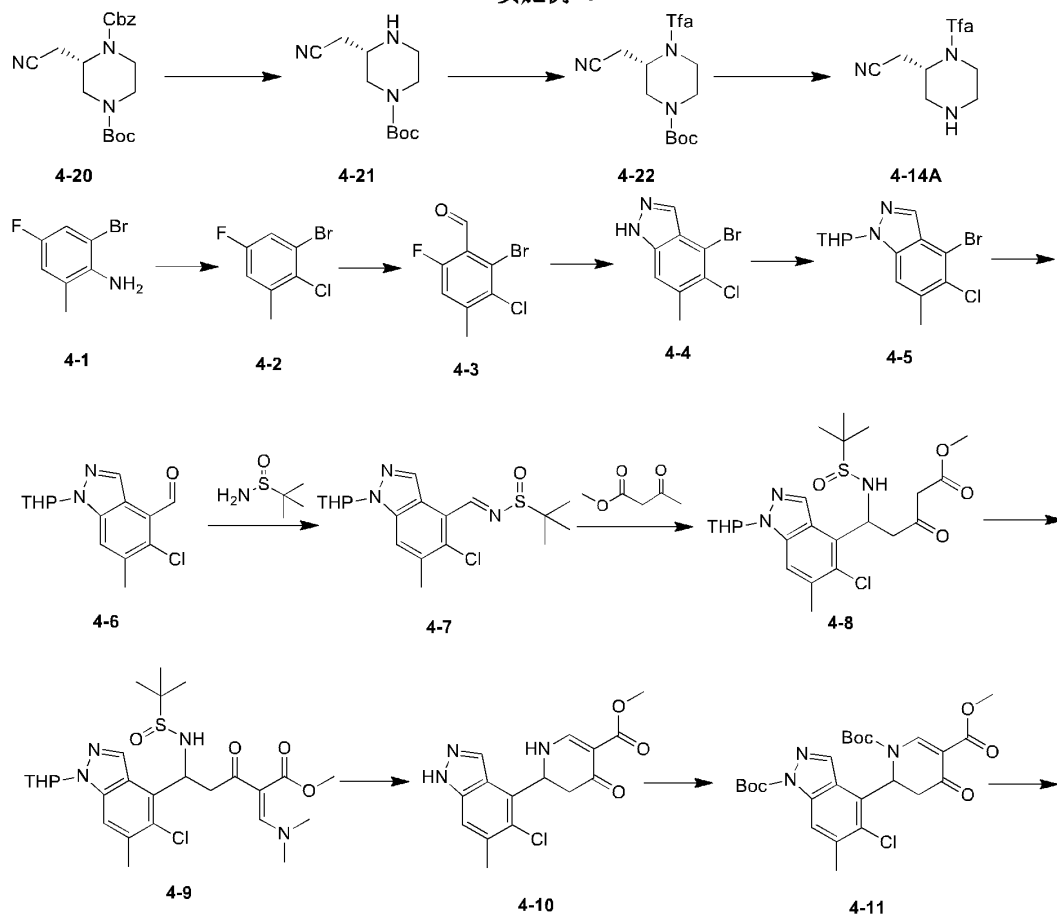
将化合物 **2-10** (101 mg, 151.38 μ mol, 1 eq) 溶解于二氯甲烷 (1 mL) 中, 然后加入醋酸钡 (6.80 mg, 30.28 μ mol, 0.2 eq) 和三乙基硅烷 (88.01 mg, 756.90 μ mol, 120.90 μ L, 5 eq), 所得反应液室温下搅拌反应 1hr。将反应液真空浓缩得到化合物 **2-11** 和 **3-1** 的混合物, 该混合物不经纯化直接用于下一步反应。化合物 **2-11**: LCMS m/z = 555.3 $[M+Na]^+$; 化合物 **3-1**: LCMS m/z = 521.3 $[M+Na]^+$ 。

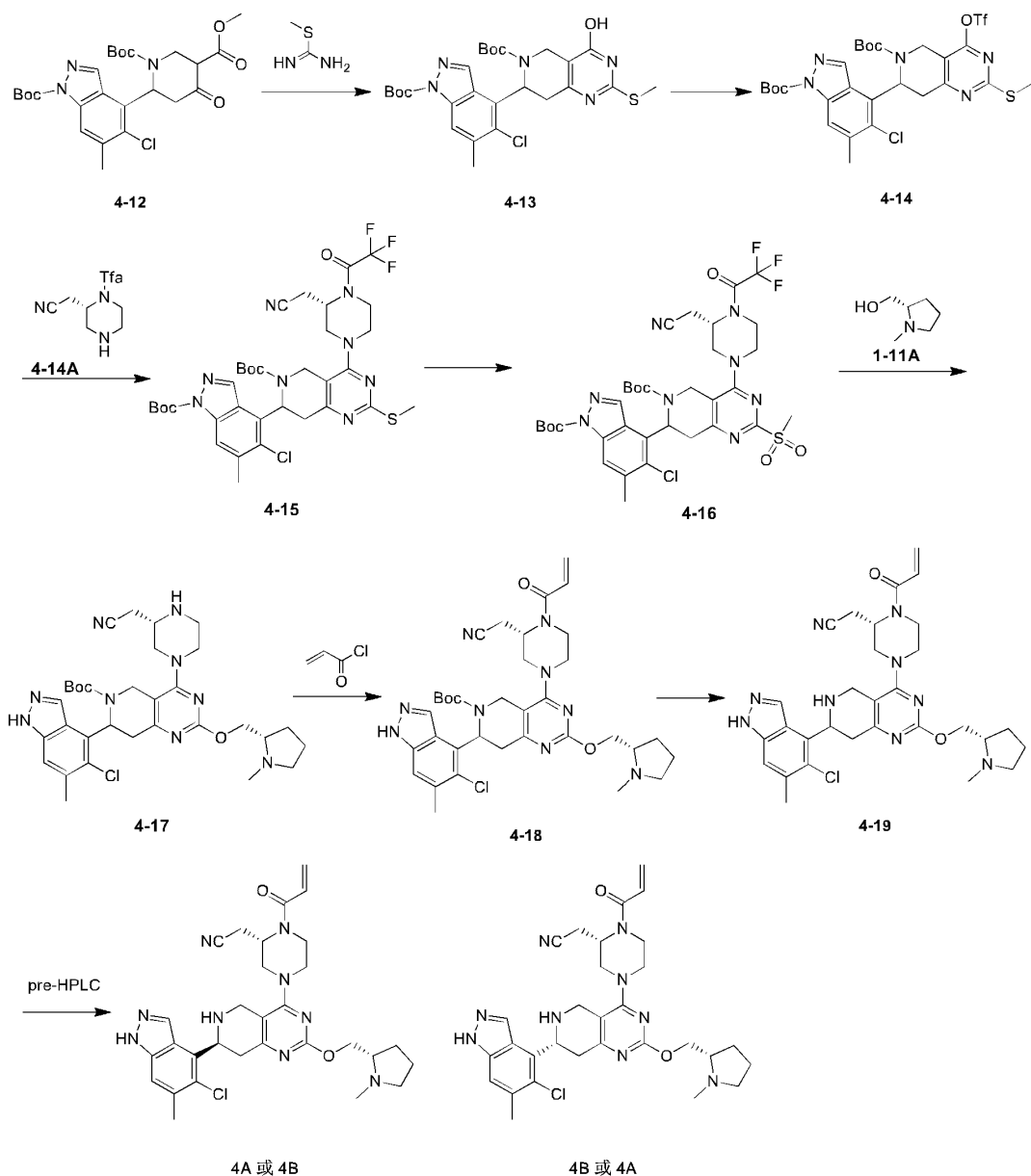
步骤 11: 化合物 2 和 3 的合成

将化合物 **2-11** 和 **3-1** 的混合物溶于二氯甲烷 (1 mL)中, 然后加入三乙胺 (45.95 mg, 454.14 μ mol, 63.21 μ L, 3 eq)。所得反应液冷却至 0°C, 然后加入烯丙基酰氯 (20.55 mg, 227.07 μ mol, 18.52 μ L, 1.5

eq), 搅拌反应 30min。将反应液真空浓缩得到粗品, 粗品用高效液相色谱制备分离 (分离条件: 色谱柱: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μ m; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 15%-55%, 8min) 得到化合物 **2** 和 **3**。化合物 **2** 和 **3** 分别为一对非对映异构体。化合物 **2**: LCMS $m/z = 587.3$ $[M+H]^+$; 化合物 **3**: LCMS $m/z = 553.3$ $[M+H]^+$ 。

实施例 4





中间体 4-14A 的合成

步骤 1: 化合物 4-21 的合成

将化合物 **4-20** (3 g, 8.35 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 加入湿钯碳 (1.2 g, 10% 质量含量), 氢气 (562.02 μg , 278.23 μmol , 1 eq) 置换三次, 室温 25°C, 15Psi 反应 2 hr。反应液过滤, 收集母液, 浓缩得到产品。得到化合物 **4-21**。LCMS $m/z = 170.1[\text{M}-55+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 4-22 的合成

将化合物 **4-21** (0.2 g, 887.76 μmol , 1 eq) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (269.50 mg, 2.66 mmol, 370.70 μL , 3 eq), 氮气保护, 降温至 0°C, 加入三氟乙酸酐 (205.10 mg, 976.53 μmol , 135.83 μL , 1.1

eq), 在0°C反应0.5 hr。倒入饱和氯化铵水溶液(10 mL), 加入乙酸乙酯(5 mL * 2), 饱和食盐水(5 mL)洗涤, 柱层析纯化, (石油醚/乙酸乙酯=10/1~1/1, TLC:石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到化合物**4-22**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.86 (s, 1H), 4.51 - 4.06 (m, 2H), 3.88 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 4.0, 14.2 Hz, 1H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.50 (s, 9H); LCMS: MS *m/z* = 222.0 [M-100+H]⁺。

步骤 3: 化合物 4-14A 的合成

将化合物**4-22**(150 mg, 466.86 μmol, 1 eq)溶于盐酸二氧六环(5 M, 8 mL, 85.68 eq), 氮气保护, 18°C反应1 hr。直接旋干, 得到化合物**4-14A**的盐酸盐。LCMS: MS *m/z* = 222.0 [M+H]⁺

实施例 4 的合成

步骤 1: 化合物 4-2 的合成

将水(210 mL), 盐酸(210 mL, 36~38% 质量含量)混合后, 将化合物**4-1**(36.00 g, 176.44 mmol, 1 eq)加入其中, 将温度升至65°C, 反应1 hr。然后将温度降至0~5°C后, 然后将亚硝酸钠(14.61 g, 211.72 mmol, 1.2 eq)溶于水(70 mL)中后滴加到其中, 搅拌15 min。将氯化亚铜(26.20 g, 264.65 mmol, 6.33 mL, 1.5 eq)溶于盐酸(350 mL, 36~38% 质量含量)后, 降温至0~5°C, 将上述溶液滴加到其中后, 继续反应6 hr。向反应体系中加入750 mL 二氯甲烷后搅拌20 min后, 分液, 有机相加入350 mL 饱和食盐水洗涤一次, 加入30.00 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在45°C下进行减压旋蒸, 得到化合物**4-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 4-3 的合成

将四氢呋喃(395 mL), 化合物**4-2**(39.50 g, 176.76 mmol, 1 eq)加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌, 将温度降至-70~-65°C后, 将二异丙基氨基锂(2 M, 106.05 mL, 1.2 eq)滴加到其中, 反应1 hr。然后将N,N-二甲基甲酰胺(18.76 g, 256.70 mmol, 19.75 mL, 1.45 eq)加入其中, 继续反应1 hr。向反应体系中加入500 mL 饱和氯化铵溶液后, 分液, 有机相用300 mL 饱和食盐水洗涤一次后加入20 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在45°C下进行减压旋蒸。得到化合物**4-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.28 (s, 1H), 7.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); LCMS *m/z* = 245.0[M+H]⁺, 247.0[M+3H]⁺。

步骤 3: 化合物 4-4 的合成

将二甲亚砜(300 mL), 化合物**4-3**(20.00 g, 79.53 mmol, 1 eq)加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌, 然后将水合肼(48.75 g, 954.35 mmol, 47.33 mL, 98% 质量含量, 12 eq)加入其中, 将温度升至130°C, 反应3 hr。与小试反应液合并后, 将反应液倒入700 mL水中后, 过滤, 滤饼用水(100 mL x 3次)洗涤; 得到的滤饼用300 mL 乙酸乙酯溶解后分液, 有机相加入50.00 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在45°C下进行减压旋蒸, 得到化合物**4-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.38 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); LCMS *m/z* = 245.1[M+H]⁺, 247.1[M+3H]⁺。

步骤 4: 化合物 4-5 的合成

将二氯甲烷 (200 mL), 化合物 **4-4** (20.00 g, 81.47 mmol, 1 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌; 然后依次将对甲苯磺酸吡啶盐 (2.05 g, 8.15 mmol, 0.1 eq), 2-甲氧基-3,4-二氢吡喃 (20.56 g, 244.40 mmol, 22.35 mL, 3 eq) 加入其中, 室温 20°C, 反应 12 hr。向反应体系中加入 200 mL 水后, 反应液直接分液, 有机相加入 20.00 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸, 得到粗品化合物。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 100/0~70/30, TLC: 石油醚/乙酸乙酯= 5/1), 得到化合物 **4-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.67 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 3H); LCMS m/z = 329.0[M+H]⁺, 331.0[M+3H]⁺。

步骤 5: 化合物 4-6 的合成

将四氢呋喃 (160 mL), 化合物 **4-5** (16 g, 48.54 mmol, 1 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌。将温度降至 -70~-65°C 后, 将正丁基锂 (2.5 M, 21.36 mL, 1.1 eq) 缓慢滴加到其中, 反应 1hr; 然后将 N,N-二甲基甲酰胺 (35.48 g, 485.41 mmol, 37.35 mL, 10 eq) 加入其中, 继续反应 0.5hr。向反应体系中加入 250 mL 饱和氯化铵溶液后, 分液, 有机相用 150 mL 饱和食盐水洗涤一次后, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸的有状物。油状物与 7 mL 乙酸乙酯混合打浆 20 min 后, 过滤, 滤饼在 45°C 下进行减压旋蒸。得到化合物 **4-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 3H); LCMS m/z = 279.1[M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 7 的合成

将四氢呋喃 (54 mL), 化合物 **4-6** (5.4 g, 19.37 mmol, 1 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌; 然后依次将叔丁基亚磺酰胺 (2.58 g, 21.31 mmol, 232.15 μ L, 1.1 eq), 钛酸四异丙酯 (8.84 g, 38.75 mmol, 8.04 mL, 2 eq) 加入其中, 20°C 反应 12 hr。向反应体系中加入 50 mL 饱和氯化铵溶液后, 分液, 有机相加入 3.00 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 100/0~50/50, TLC: 石油醚/乙酸乙酯= 10/1), 得到化合物 **4-7**。LCMS m/z = 382.2[M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 4-8 的合成

将四氢呋喃 (35 mL), 钠氢 (829.50 mg, 20.74 mmol, 60% 质量含量, 1.2 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌, 然后将温度降至 0~5°C 后, 将乙酰乙酸甲酯 (2.41 g, 20.74 mmol, 2.23 mL, 1.2 eq) 滴加到其中, 反应 20 min。然后将正丁基锂 (2.5 M, 7.60 mL, 1.1 eq) 滴加到其中, 继续反应 20 min, 然后将温度降至 -70~-65°C 后, 将化合物 **4-7** (6.60 g, 17.28 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (35 mL) 后, 滴加到其中, 继续反应 20 min, 将温度缓慢升至室温 20°C, 继续反应 0.5 hr。将反应液倒入 100 mL 饱和氯化铵溶液后, 与 1g 批次合并后, 分液, 有机相加入 3.00 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 100/0~20/80, TLC: PE/EtOAc=0:1), 得到化合物 **4-8**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.20 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.72 - 5.64 (m, 2H),

4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.20 - 1.18 (m, 9H); LCMS $m/z = 498.2[M+H]^+$ 。

步骤 8: 化合物 4-9 的合成

将甲苯 (66 mL), 化合物 4-8 (6.60 g, 13.25 mmol, 1 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌; 然后将 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (4.74 g, 39.76 mmol, 5.28 mL, 3 eq) 加入其中, 室温 20°C 反应 12hr。向反应体系中加入 60 mL 水, 以及 60 mL 乙酸乙酯后, 搅拌 5 min; 分液, 有机相加入 60 mL 饱和食盐水洗涤一次后, 加入 5.00 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 50°C 下进行减压旋蒸, 得到化合物 4-9, 直接用于下一步。

步骤 9: 化合物 4-10 的合成

将化合物 4-9 (50 mg, 90.40 μ mol, 1 eq) 溶于盐酸乙酸乙酯 (3 mL) 中, 加入到反应中, 18°C 搅拌 20 min。直接浓缩得到粗品。得到化合物 4-10 的盐酸盐。LCMS $m/z = 320.0[M+H]^+$

步骤 10: 化合物 4-11 的合成

将化合物 4-10 (5.00 g, 14.04 mmol, 1 eq, HCl) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 三乙胺 (5.97 g, 58.96 mmol, 8.21 mL, 4.2 eq), 二碳酸叔丁酯 (12.25 g, 56.15 mmol, 12.90 mL, 4 eq), 4-二甲氨基吡啶 (1.71 g, 14.04 mmol, 1 eq) 加入到反应中, 18°C 搅拌 10 hr。与 0.5g 批次合并处理, 饱和氯化铵水溶液淬灭 (100 mL), 二氯甲烷 (30 mL * 2 次) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥浓缩, 得到粗品。粗品柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=50/1~0/1, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到化合物 4-11。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.16 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 8.4, 16.0 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.18 (s, 9H)。LCMS $m/z = 520.1[M+H]^+$ 。

步骤 11: 化合物 4-12 的合成

将化合物 4-11 (3.00 g, 5.77 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 降温至 -78°C, 氮气保护, 将三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 5.77 mL, 1 eq) 滴加到反应液中, 搅拌 0.5 hr。饱和氯化铵水溶液淬灭 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL * 2 次) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥浓缩, 得到粗品得到化合物 4-12。LCMS $m/z = 522.2[M+H]^+$, 466.1[M-56+H]⁺。

步骤 12: 化合物 4-13 的合成

将化合物 4-12 (2.30 g, 4.41 mmol, 1 eq), 2-甲基-2-硫代异尿素硫酸氢盐 (1.66 g, 8.81 mmol, 2 eq, H₂SO₄) 溶于甲醇 (430 mL) 中, 加入甲醇钠 (476.05 mg, 8.81 mmol, 2 eq), 18°C 搅拌 1.5 hr, 再将甲醇钠 (357.04 mg, 6.61 mmol, 1.5 eq) 加入到反应液中, 18°C 在搅拌 10 hr。旋干, 加入水 (50 mL), 1M 稀盐酸调节 pH=2~3, 白色固体析出, 过滤收集固体。粗品柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1~0/1, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 4-13。LCMS $m/z = 562.1[M+H]^+$ 。

步骤 13: 化合物 4-14 的合成

将化合物 4-13 (0.328 g, 583.55 μ mol, 1 eq), N,N-二异丙基乙胺 (377.09 mg, 2.92 mmol, 508.21 μ L, 5 eq) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0°C 加入三氟甲磺酸酐 (246.96 mg, 875.32 μ mol, 144.42 μ L, 1.5 eq), 0°C 搅拌 1 hr。与 0.56 g 批次合并处理, 合并倒入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (20

mL x 3 次) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1~5/1) TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1), 得到化合物 **4-14**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.21 - 8.11 (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 5.86 - 5.69 (m, 1H), 5.25 - 5.09 (m, 1H), 4.68 - 4.46 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.66 - 2.41 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 9H), 1.21 - 1.07 (m, 9H); LCMS m/z = 637.9[M-56+H]⁺, 639.8[M-56+3H]⁺。

步骤 14: 化合物 4-15 的合成

将化合物 **4-14** (630 mg, 907.60 μ mol, 1 eq), 化合物 **4-14A** (420.90 mg, 1.63 mmol, 1.8 eq, HCl) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 加入 N, N-二异丙基乙胺 (469.19 mg, 3.63 mmol, 632.33 μ L, 4 eq), 20°C 搅拌 2 hr。倒入水中 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL x 3), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=50/1~1/1), TLC: 石油醚/乙酸乙酯=0/1 得到化合物 **4-15**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.18 - 8.05 (m, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 5.75 - 5.45 (m, 1H), 5.06 - 4.89 (m, 1H), 4.66 - 4.35 (m, 1H), 4.19 - 3.84 (m, 3H), 3.82 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 2.75 (m, 6H), 2.61 - 2.38 (m, 5H), 1.79 - 1.60 (m, 9H), 1.14 - 0.85 (s, 9H); LCMS m/z = 765.0[M+H]⁺。

步骤 15: 化合物 4-16 的合成

将化合物 **4-15** (400.00 mg, 522.71 μ mol, 1 eq), 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (200.00 mg, 985.11 μ mol, 85% 质量含量, 1.88 eq), 20°C 搅拌 2 hr。与 200mg 批次合并处理, 反应液用亚硫酸钠水溶液 (20 mL, 10%) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品。粗品柱层析 (SiO₂ 100 目, 石油醚/乙酸乙酯=50/1~1/1, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 **4-16**。LCMS m/z = 697.1[M-100+H]⁺。

步骤 16: 化合物 4-17 的合成

将化合物 **1-11A** (57.79 mg, 501.73 μ mol, 59.57 μ L, 4 eq) 溶于甲苯 (1 mL) 中, 0°C 加入叔丁醇钠 (42.19 mg, 439.01 μ mol, 3.5 eq), 搅拌 15 min, 再将化合物 **4-16** (100.00 mg, 125.43 μ mol, 1 eq) 溶于 0.1 mL 甲苯中, 缓慢加入到反应液中, 0°C 反应 30 min。水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取, 合并有机相。得到化合物 **4-17**。LCMS m/z = 636.1[M+H]⁺。

步骤 17: 化合物 4-18 的合成

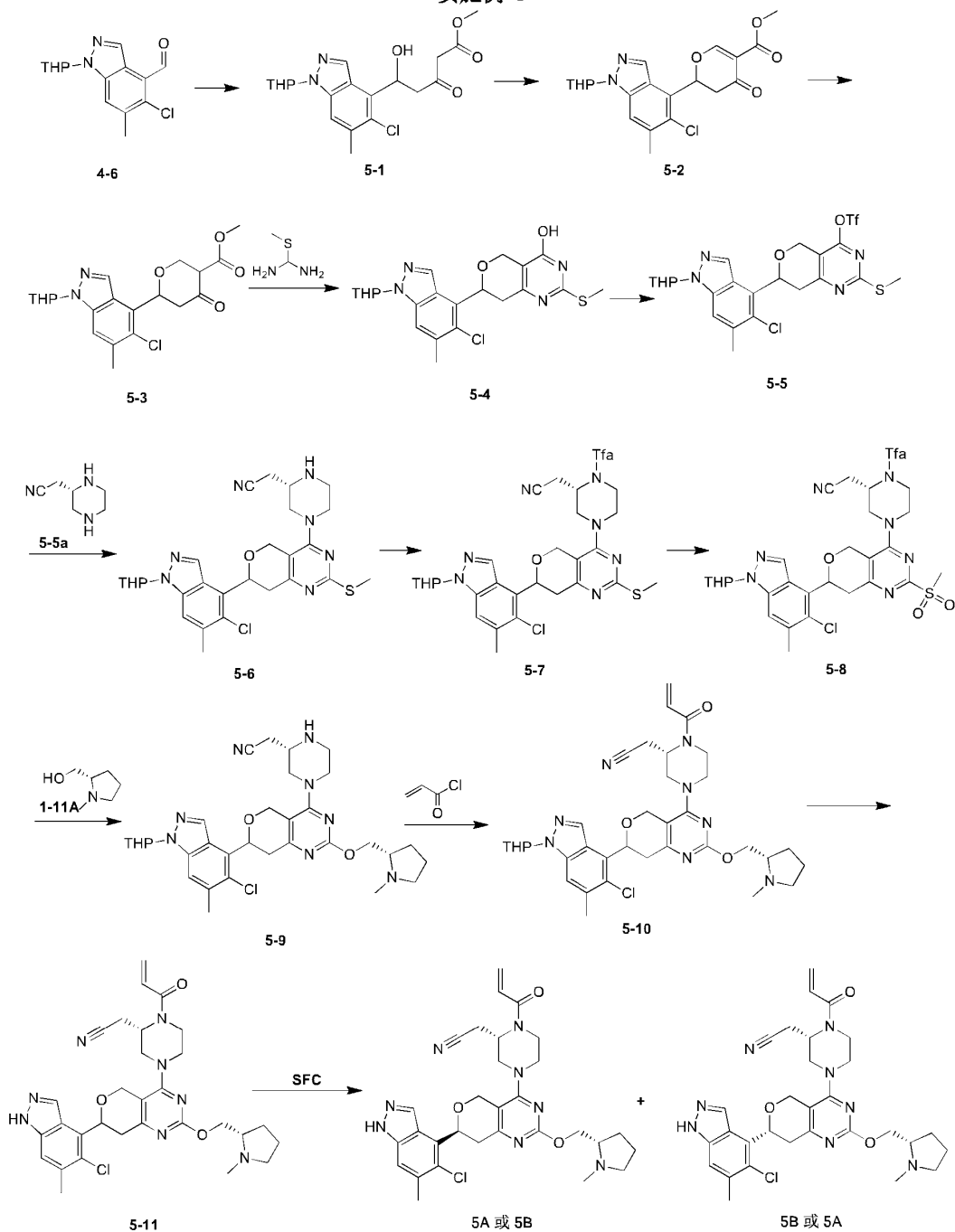
将化合物 **4-17** (79.80 mg, 125.44 μ mol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 18°C 加入 N, N-二异丙基乙胺 (81.06 mg, 627.18 μ mol, 109.24 μ L, 5 eq), 降温至 -78°C, 再将丙烯酰氯 (4.54 mg, 50.17 μ mol, 4.09 μ L, 0.4 eq), 缓慢加入到反应液中, -78°C 反应 0.5 hr。补加 8.00 mg 丙烯酰氯反应 1 hr, 饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (5 mL * 2) 萃取, 合并有机相。粗品在碳酸钾 (1.7 M, 1 mL) / 甲醇 (1 mL) 中, 18°C 搅拌 1 hr, 检测产品 (time=0.943) 得到化合物 **4-18**。LCMS m/z = 690.3[M+H]⁺。

步骤 18: 化合物 4A 和 4B 的合成

将化合物 **4-18** (100 mg, 144.88 μ mol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (2 mL)、三氟乙酸 (3.08 g, 27.01 mmol, 2.00 mL, 186.45 eq), 18°C 反应 1 hr。浓缩得到化合物 **4-19**。化合物 **4-19** 使用高效液相色谱柱分离纯

化：色谱柱：Phenomenex luna C18 100*40mm*5 μm ；流动相：[H₂O(0.1%TFA)-乙腈]；乙腈%：5%-30%，8min，样品在加入 0.05mL 稀盐酸 0.2 mL，真空下浓缩，得到化合物 **4A 的盐酸盐**（出峰时间：2.417min）。LCMS m/z = 590.1[M+H]⁺，295.9[M/2+H]⁺；和化合物 **4B 的盐酸盐**（出峰时间：2.388min）。LCMS m/z = 590.1[M+H]⁺，295.9[M/2+H]⁺

实施例 5



步骤 1: 化合物 5-1 的合成

将四氢呋喃 (27 mL), 氢化钠 (789.28 mg, 19.73 mmol, 60% 质量含量, 2 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌, 然后将温度降至 0~5°C 后, 将乙酰乙酸甲酯 (2.29 g, 19.73 mmol, 2.12 mL, 2 eq) 滴加到其中, 反应 30min。然后将正丁基锂 (2.5 M, 7.50 mL, 1.9 eq) 滴加到其中, 继续反应 30min 后, 将温度降至 -70~-65°C, 然后将化合物 4-6 (2.75 g, 9.87 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (27 mL) 后滴加到其中, 继续反应 0.5hr。将反应液倒入 50 mL 饱和氯化铵溶液淬灭后, 有机相加入 1.50 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100/0~70/30, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到物化合物 5-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.95 - 5.91 (m, 1H), 5.69 - 5.64 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.56 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H)。LCMS: MS m/z = 395.0[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 5-2 的合成

将二氯甲烷 (25 mL), 化合物 5-1 (1.6 g, 4.05 mmol, 1 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌; 然后将 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (724.30 mg, 6.08 mmol, 807.47 μ L, 1.5 eq) 加入其中, 室温 20°C 反应 12hr。然后将温度降至 0~5°C 后, 将三氟化硼乙醚 (575.13 mg, 4.05 mmol, 500.11 μ L, 1 eq) 加入其中, 室温 20°C 继续反应 1hr。反应液 30°C 进行减压旋蒸, 得到化合物 5-2 直接用于下一步。

步骤 3: 化合物 5-3 的合成

将四氢呋喃 (58 mL), 化合物 5-2 (3.9 g, 8.40 mmol, 87.233% 质量含量, 1 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌; 将温度降至 -70~-65°C 后, 将三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 9.24 mL, 1.1 eq) 滴加到其中, 反应 0.5hr。将反应液倒入 50 mL 饱和氯化铵溶液中后, 有机相加入 2.00 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100/0~70/30, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到化合物 5-3。LCMS: MS m/z = 407.0[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 5-4 的合成

将甲醇 (4 mL), 化合物 5-3 (0.65 g, 1.60 mmol, 1 eq), 甲基异硫脲硫酸盐 (1.22 g, 6.39 mmol, 4 eq, H₂SO₄) 加入预先准备好的反应瓶中, 开始搅拌。然后将甲醇钠 (172.61 mg, 3.20 mmol, 2 eq) 加入其中, 室温 25°C 反应 1hr, 补加甲醇钠 (172.62 mg, 3.20 mmol, 2 eq) 后, 继续反应 15hr。反应液在 45°C 下进行减压旋蒸, 得到的白色固体加入 10 mL 水以及 10 mL 乙酸乙酯萃取分液, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤一次后, 加入 0.50 g 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100/0~40/60, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到化合物 5-4。LCMS: MS m/z = 447.0[M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 5-5 的合成

将二氯甲烷 (20 mL), 化合物 5-4 (610 mg, 1.36 mmol, 1 eq) 加入预先准备好的干净反应瓶中, 开始搅拌。将温度降至 0~5°C 后, 依次将 N,N-二异丙基乙胺 (617.36 mg, 4.78 mmol, 832.02 μ L, 3.5 eq), 三氟甲磺酸酐 (770.13 mg, 2.73 mmol, 450.37 μ L, 2 eq) 加入其中, 反应 0.5hr。将反应液倒入 20

mL 饱和氯化铵溶液中后，分液，有机相加入 10 mL 饱和食盐水洗涤一次后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=100/0~70/30，TLC：石油醚/乙酸乙酯=5/1），得到化合物 **5-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.73 - 5.67 (m, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 3.2, 15.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 7H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 3H)。

步骤 6：化合物 5-6 的合成

将 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL），化合物 **5-5**（0.33 g, 569.94 μ mol, 1 eq）加入预先准备好的干净反应瓶中，开始搅拌，然后依次将 N,N-二异丙基乙胺（368.29 mg, 2.85 mmol, 496.35 μ L, 5 eq），化合物 **5-5a**（143 mg, 1.14 mmol, 2.00 eq, 2HCl）加入其中，将温度升至 100°C，反应 1hr。将反应液倒入 20 mL 饱和氯化铵溶液中后，加入 10 mL 乙酸乙酯溶液中，分液，有机相加入无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇=100/0~85/15，TLC：二氯甲烷/甲醇=15/1），得到化合物 **5-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 5.57 - 5.53 (m, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.05 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.32 (m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.39 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.57 - 2.56 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 7H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 554.0[M+H]⁺。

步骤 7：化合物 5-7 的合成

将化合物 **5-6**（190 mg, 342.90 μ mol, 1 eq）溶于四氢呋喃（2 mL）后，开始搅拌。然后将温度降至 0~5°C 后，将三氟乙酸酐（108.03 mg, 514.34 μ mol, 71.54 μ L, 1.5 eq），三乙胺（121.44 mg, 1.20 mmol, 167.04 μ L, 3.5 eq）加入其中，反应 0.5hr。将反应液倒入 10 mL 饱和氯化铵溶液中后，加入 10 mL 二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤一次后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，滤液在 45°C 下进行减压旋蒸，得到化合物 **5-7**。LCMS: MS m/z = 650.2[M+H]⁺。

步骤 8：化合物 5-8 的合成

将二氯甲烷（5 mL），化合物 **5-7**（0.2 g, 290.04 μ mol, 94.281% 质量含量, 1 eq）加入预先准备好的干净反应瓶中，开始搅拌。然后将间氯过氧苯甲酸（143.96 mg, 667.37 μ mol, 80% 质量含量, 2.30 eq）加入其中，室温 25°C 反应 0.5hr。将反应液倒入 20 mL 的硫代硫酸钠溶液（10%）中后，加入 15 mL 二氯甲烷萃取，有机相加入无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇=100/0~85/15，TLC：二氯甲烷/甲醇=15/1），得到化合物 **5-8**。LCMS: MS m/z = 682.0[M+H]⁺。

步骤 9：化合物 5-9 的合成

将甲苯（5 mL），化合物 **1-11A**（148.59 mg, 1.29 mmol, 153.18 μ L, 4 eq）加入预先准备好的干净反应瓶中，开始搅拌。然后将温度降至 0~5°C 后，将叔丁醇钠（123.98 mg, 1.29 mmol, 4 eq）加入其中，反应 15 min，然后将化合物 **5-8**（0.22 g, 322.53 μ mol, 1 eq）溶于 0.2 mL 甲苯后，快速加入其中，反

应 0.5hr。将反应液倒入 10 mL 饱和氯化铵溶液中后，加入 10 mL 二氯甲烷萃取，有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤一次后，加入 0.50 g 无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液在 45°C 下进行减压旋蒸，得到化合物 **5-9**。LCMS: MS m/z = 621.4[M+H]⁺

步骤 10: 化合物 5-10 的合成

将二氯甲烷 (5 mL)，化合物 **5-9** (98.26 mg, 125.80 μ mol, 79.529% 质量含量, 1 eq) 加入预先准备好的反应瓶中，开始搅拌。然后将温度降至 -60°C，然后将 N,N-二异丙基乙胺 (162.59 mg, 1.26 mmol, 219.12 μ L, 10 eq) 加入其中，将丙烯酰氯 (17.08 mg, 188.70 μ mol, 15.39 μ L, 1.5 eq) 溶于 0.3 mL 二氯甲烷后，滴加到其中，反应 10 min。将反应液倒入 5 mL 饱和氯化铵溶液中后，分液，有机相加入 5 mL 饱和食盐水洗涤一次后，加入无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液在 35°C 下进行减压旋蒸。得到化合物 **5-10**，直接用于下一步。LCMS: MS m/z = 675.1[M+H]⁺

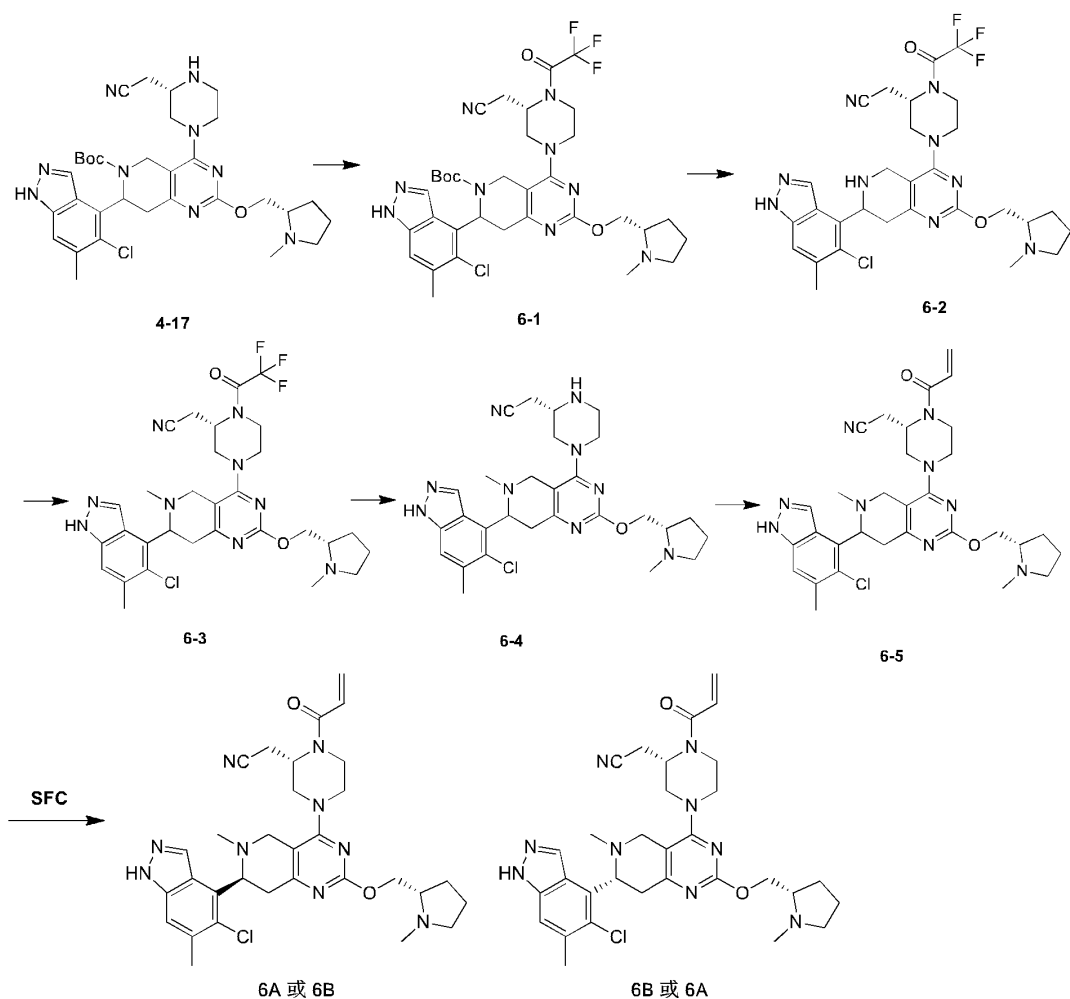
步骤 11: 化合物 5A 和 5B 的合成

将二氯甲烷/三氟乙酸 (4 mL, 5/3)，化合物 **5-10** (0.1 g, 148.10 μ mol, 1 eq) 加入反应瓶中，室温 25°C 反应 0.5hr。将反应液缓慢滴加到 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液中后，然后加入 10 mL 二氯甲烷萃取，有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤一次后，加入无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液在 30°C 下进行减压旋蒸，粗品使用高效液相色谱柱分离纯化，方法色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μ m; 流动相: [H₂O(0.1%TFA)-乙腈]; 乙腈%: 20%-50%, 9min，得到化合物 **5-11**。化合物 **5-11** 送 SFC 拆分，方法为色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [0.1%NH₃H₂O EtOH]; 乙醇: 50%-50%, 15min。

得到 **5A** (手性柱出峰时间: 1.516)。SFC 分析方法(柱子: Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm, I.D., 3 μ m; 流动相: A(CO₂) 和 B(异丙醇, 含 0.05%二乙醇胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 91.04%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 5.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 6H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 591.2[M+H]⁺。

得到 **5B** (手性柱出峰时间: 1.800)。SFC 分析方法(柱子: Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm, I.D., 3 μ m; 流动相: A(CO₂) 和 B(异丙醇, 含 0.05%二乙醇胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 99.74%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.31 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 6.42 - 6.37 (m, 1H), 5.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.55 - 4.80 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.28 - 3.05 (m, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 6H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)。LCMS: MS m/z = 591.2[M+H]⁺。

实施例 6



步骤 1: 化合物 6-1 的合成

将化合物 4-17 (190 mg, 298.65 μmol , 1 eq), N,N-二异丙基乙胺 (192.99 mg, 1.49 mmol, 260.10 μL , 5 eq) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 0°C 加入三氟乙酸酐 (94.09 mg, 447.98 μmol , 62.31 μL , 1.5 eq), 0°C 反应 0.5 hr. 饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (5 mL * 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到化合物 6-1。LCMS: MS m/z = 732.3[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 6-2 的合成

将化合物 6-1 (200 mg, 273.15 μmol , 1 eq) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 0°C 加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 98.89 eq), 18°C 反应 0.5 hr. 直接旋干, 得到粗品, 使用高效液相色谱柱分离纯化 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μm ; 流动相: [H₂O(0.1%TFA)-乙腈]; 乙腈%: 30%-60%, 9 min, 得到化合物 6-2。LCMS: MS m/z = 632.3[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 6-3 的合成

将化合物 6-2 (110 mg, 174.03 μmol , 1 eq), 多聚甲醛 (88.91 mg, 1.74 mmol, 10 eq) 溶于 1,2-二氯乙烷 (1 mL), 甲醇 (1 mL) 中, 加入冰乙酸 (1.05 mg, 17.40 μmol , 9.95e-1 μL , 0.1 eq), 搅拌 30 min,

在加入氰基硼氢化钠 (21.87 mg, 348.06 μmol , 2 eq), 25°C 搅拌 10 hr。倒入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 加入二氯甲烷 (5 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 **6-3**。LCMS: MS m/z = 646.1[M+H]⁺, 647.7[M+2H]⁺

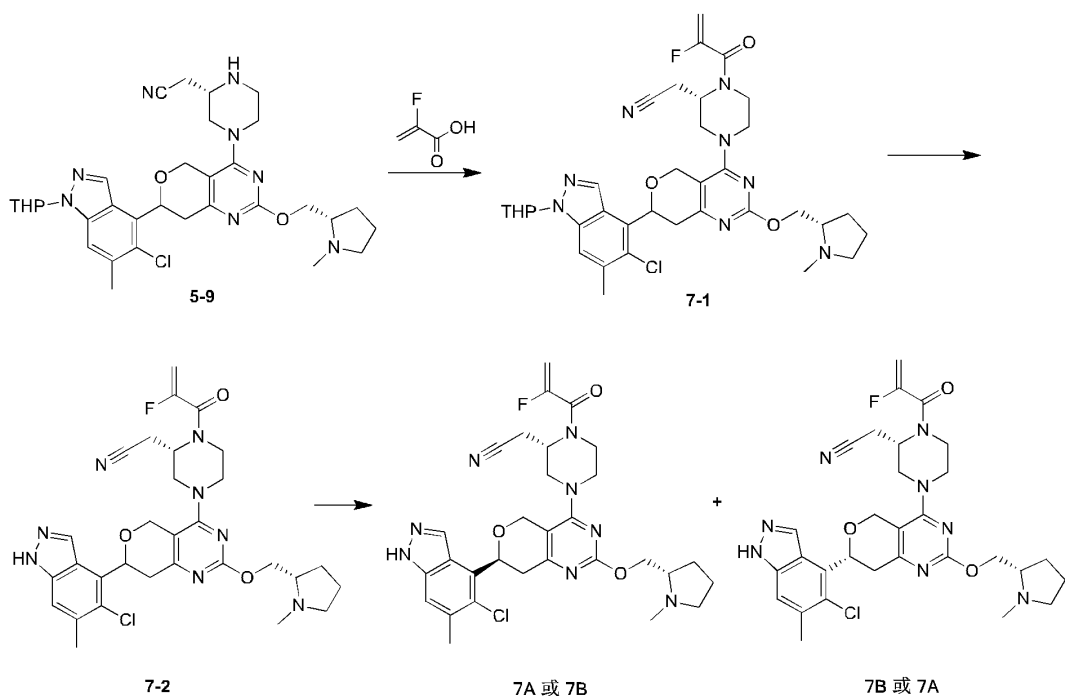
步骤 4: 化合物 6-4 的合成

将化合物 **6-3** (90 mg, 139.30 μmol , 1 eq) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.7 M, 2.70 mL, 32.95 eq), 18°C 反应 1 hr。饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **6-4**。LCMS: MS m/z = 550.2[M+H]⁺, 551.8[M+2H]⁺。

步骤 5: 化合物 6A 和 6B 的合成

将化合物 **6-4** (76 mg, 138.16 μmol , 1 eq) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (267.83 mg, 2.07 mmol, 360.96 μL , 15 eq), -60°C 加入丙烯酰氯 (12.50 mg, 138.16 μmol , 11.27 μL , 1 eq), -60°C 反应 0.5 hr。饱和氯化铵水溶液 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 浓缩得到化合物 **6-5**, 使用高效液相色谱柱分离纯化: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ; 流动相: [H₂O(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; 乙腈%: 25%-55%, 6min, 得到化合物 **6-5**, 进行 SFC: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ; 流动相: [H₂O(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; 乙腈%: 25%-55%, 6min, 得到化合物 **6A** (手性柱出峰时间=1.435min), SFC 分析方法(柱子: Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm, I.D., 3 μm ; 流动相: A (CO₂) 和 B (异丙醇, 含 0.05% 二乙醇胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 87.38%。LCMS: MS m/z = 604.1[M+H]⁺, 和化合物 **6B** (手性柱出峰时间=1.643), SFC 分析方法(柱子: Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm, I.D., 3 μm ; 流动相: A (CO₂) 和 B (异丙醇, 含 0.05% 二乙醇胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 100%。LCMS: MS m/z = 604.1[M+H]⁺。

实施例 7



步骤 1: 化合物 7-1 的合成

将 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL), 化合物 5-9 (150 mg, 193.18 μmol , 80% 质量含量, 1 eq) 加入预先准备好的反应瓶中, 开始搅拌, 然后将温度降至 0~5°C, 然后依次将 2-氟丙烯酸 (26.10 mg, 289.78 μmol , 3.08 μL , 1.5 eq), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯 (110.18 mg, 289.78 μmol , 1.5 eq), N,N-二异丙基乙胺 (74.90 mg, 579.55 μmol , 100.94 μL , 3 eq) 加入其中, 反应 0.5hr。将反应液倒入 15 mL 饱和氯化铵溶液中后, 加入 20 mL 乙酸乙酯萃取, 水相用 15 mL 乙酸乙酯洗涤一次, 合并有机相, 用 15 mL 饱和食盐水洗涤一次后, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸。粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇= 50/1, 30/1, 20/1, 15/1, 10/1, TLC: 二氯甲烷/甲醇= 10/1), 得到化合物 7-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.24 - 8.21 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 5.71 - 5.65 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m, 1H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 2H), 4.60 - 4.56 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 5H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 4H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 693.2[M+H]⁺。

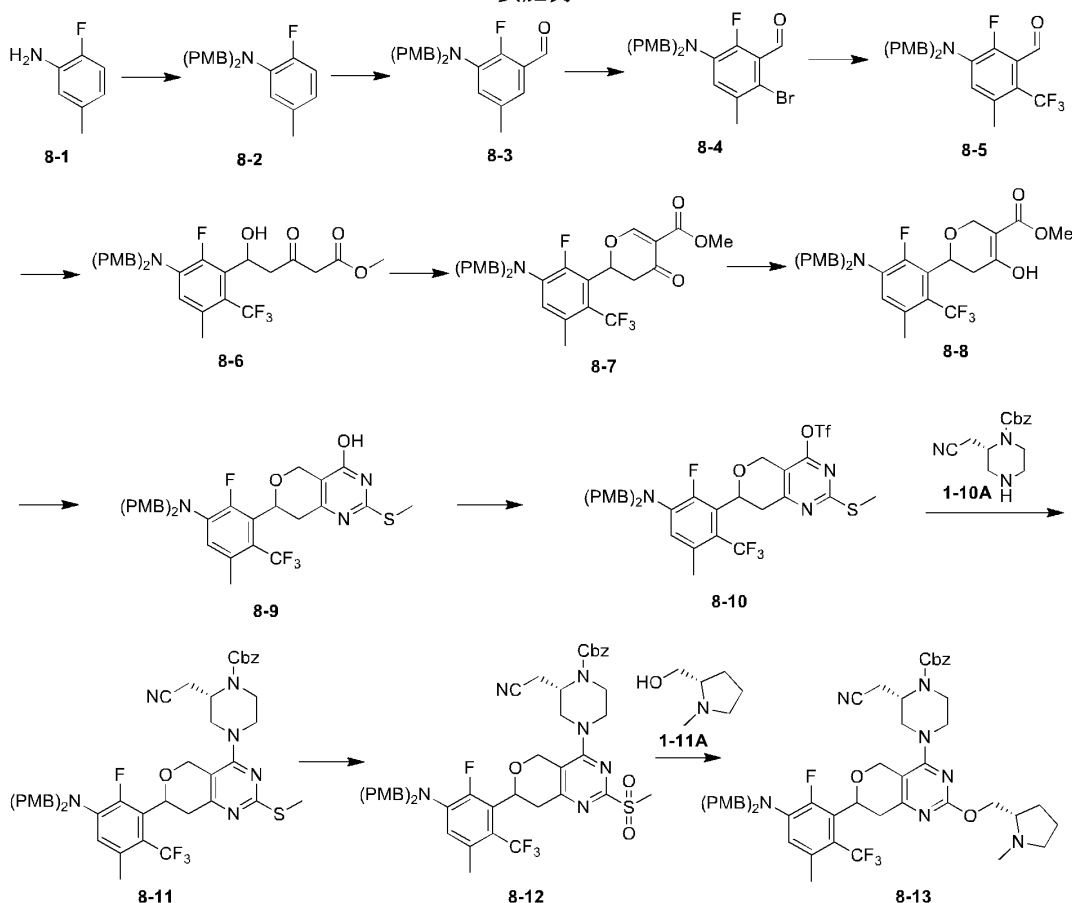
步骤 2: 化合物 7A 和 7B 的合成

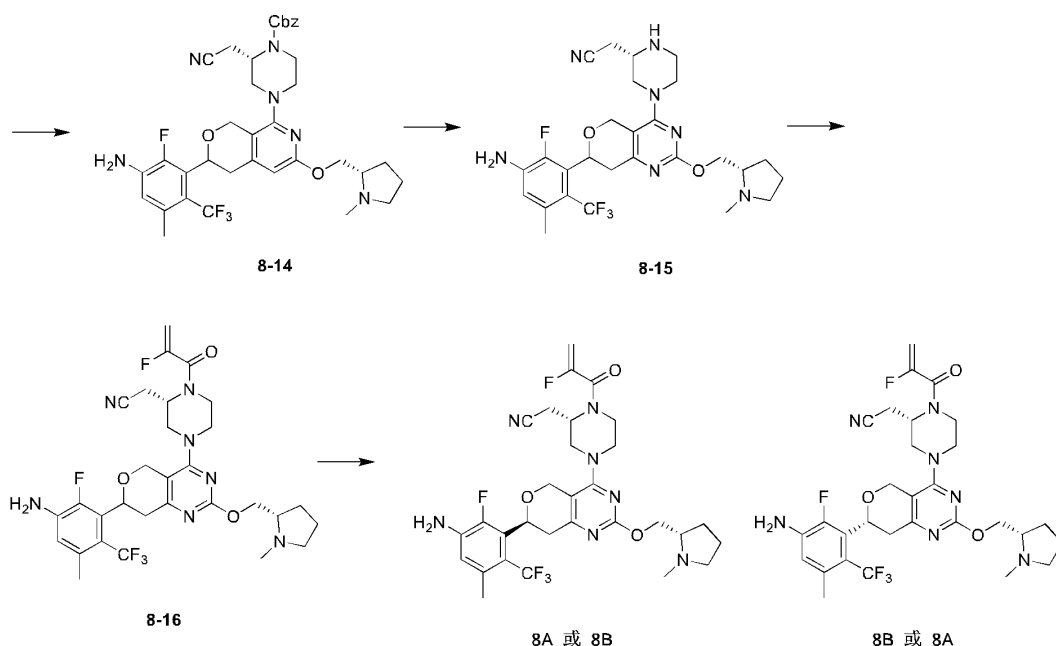
将二氯甲烷/三氟乙酸 (7 mL, 5/3), 化合物 7-1 (70 mg, 100.98 μmol , 1 eq) 加入反应瓶中, 室温 25°C 反应 3hr。将反应液缓慢滴加到 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液中后, 与小试反应液混合, 然后加入 10 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤一次后, 加入无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 30°C 下进行减压旋蒸得到粗品, 使用高效液相色谱柱分离纯化, 方法为色谱柱: Phenomenex $\mu\text{na C18}$ 100*40mm*5 μm ; 流动相: [H₂O(0.1%TFA)-乙腈]; 乙腈%: 10%-35%, 8min。得到化合物 7-2, 进行 SFC 拆分纯化, 方法为色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [0.1%NH₃H₂O EtOH]; EtOH%: 40%-40%, 15min。

得到化合物 **7A** (手性柱出峰时间: 1.263 min)。SFC 分析方法(柱子: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A (CO₂) 和 B (乙醇, 含 0.05% 二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 91.94%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.29 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.61 - 5.57 (m, 1H), 5.48 - 5.32 (m, 1H), 5.28 - 5.24 (m, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 3H), 4.44 - 4.43 (m, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 3H), 2.52 - 2.50 (m, 7H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H)。LCMS: MS m/z = 609.2[M+H]⁺。

得到化合物 **7B** (手性柱出峰时间: 1.393 min)。SFC 分析方法(柱子: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A (CO₂) 和 B (乙醇, 含 0.05% 二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 82.48%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.59 - 5.55 (m, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.29 - 5.24 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.42 - 4.40 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.24 - 2.98 (m, 8H), 2.90 - 2.71 (m, 3H), 2.53 - 2.48 (m, 7H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 2H)。LCMS: MS m/z = 609.1[M+H]⁺。

实施例 8





步骤 1: 化合物 8-2 的合成

在干燥的 2 L 三口瓶中(无水无氧环境), 将氢氧化钠 (39.12 g, 978.08 mmol, 60% 质量含量, 2.4 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (510 mL) 中, 反应体系成非均相灰色, 降温至 0°C, 氮气保护下滴加化合物 **8-1** (51 g, 407.53 mmol, 1 eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺(200 mL) 溶液, 0°C反应 0.5hr, 加入对甲氧基氯苄 (140.41 g, 896.57 mmol, 122.10 mL, 2.2 eq), 缓慢升温至 20°C, 反应体系成土红色, 氮气保护下反应 7.5 hr。将反应液缓慢加入到 200 mL 饱和氯化铵中, 利用 (200 mL x 2) 的甲基叔丁基醚萃取, 合并有机相, 200 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到粗品。粗品通过自动过柱机 COMBI-FLASH 分离 (梯度淋洗: 石油醚:乙酸乙酯= 10:0-10:1, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 纯化得到化合物 **8-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.23-7.18 (m, 4H), 6.91-6.87(m, 1H), 6.82-6.76 (m, 4H), 6.65 -6.59(m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.79(s, 6H), 2.19 (s, 3H)。LCMS: MS m/z = 366.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 8-3 的合成

将 2,2,6,6-四甲基哌啶(31.31 g, 221.65 mmol, 37.63 mL, 3 eq)加入到无水四氢呋喃 (300 mL)中, 降温至-5℃, 滴加正丁基锂(2.5 M, 94.57 mL, 3.2 eq), -5~0℃反应 15 min, 降温至-60℃, 加入化合物 **8-2** (27 g, 73.88 mmol, 1 eq)的四氢呋喃(60 mL)溶液, -60℃反应 0.5hr, 快速加入 N,N-二甲基甲酰胺 (108.00 g, 1.48 mol, 113.69 mL, 20 eq), -60℃反应 10 min。向反应液中加入 400 mL 饱和氯化铵, 利用 200 mLx 2 的甲基叔丁基醚萃取, 合并有机相, 200 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到产物粗品, 粗品经石油醚: 甲基叔丁基醚=5:1 的混合溶剂 70 mL 打浆 0.5 hr, 过滤, 滤饼旋干, 滤液拌样后经过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100:0-10:1), 得到的化合物 **8-3**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 10.43 - 10.35 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 5H), 6.92 - 6.81 (m, 5H), 4.25 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.23 (s, 3H)。LCMS:MS *m/z* = 394.2[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 8-4 的合成

将化合物 **8-3** (17.8 g, 45.24 mmol, 1 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (170 mL) 中, 加入溴代丁二酰亚胺 (8.05 g, 45.24 mmol, 1 eq), 20°C 反应 20 min, 将反应液加入到 300 mL 的水中, 利用 150 mL x 2 的甲基叔丁基醚萃取, 合并有机相, 100 mL x 2 的饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品利用乙酸乙酯: 甲基叔丁基醚=1:1 的混合溶剂打浆 0.5 hr, 过滤, 将滤饼旋干, 得到化合物 **8-4**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 10.39 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。LCMS: MS m/z = 472.1[M+H]⁺, 474.1[M+3H]⁺。

步骤 4: 化合物 8-5 的合成

将化合物 **8-4** (19.3 g, 40.86 mmol, 1 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(190 mL)中, 氮气下加入碘化亚铜 (15.56 g, 81.72 mmol, 2 eq) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯(39.25 g, 204.30 mmol, 25.99 mL, 5 eq), 100°C 氮气下反应 1hr, 将反应液垫硅藻土过滤, 滤液加入到 300 mL 的水中, 利用 150 mL x 2 的甲基叔丁基醚萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(200 mL x 2), 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0-10:1, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **8-5**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 10.37 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 4H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.37 - 2.29 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 484.0[M+Na]⁺。

步骤 5: 化合物 8-6 的合成

将无水四氢呋喃 (50 mL) 和钠氢(1.17 g, 29.26 mmol, 60% 质量含量, 3 eq) 加入到干燥的三口烧瓶中, 降温至 0°C, 氮气保护下滴加乙酰乙酸甲酯 (3.40 g, 29.26 mmol, 3.15 mL, 3 eq), 0°C 氮气下反应 0.5 hr, 滴加正丁基锂(2.5 M, 11.70 mL, 3 eq), 0°C 反应 0.5 hr, 降温至 -60°C, 滴加化合物 **8-5**(4.5 g, 9.75 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, -60°C 反应 0.5 hr, 向反应液中加入 100 mL 饱和氯化铵溶液, 利用 30 mL 的乙酸乙酯萃取, 80 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到产物粗品, 合并纯化, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0-3:1, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到黄色油状的化合物 **8-6**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.18-7.15 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.81(s, 6H), 3.76(s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 578.1[M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 8-7 的合成

将化合物 **8-6** (3 g, 5.19 mmol, 1 eq) 加入到无水二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (742.74 mg, 6.23 mmol, 828.02 μ L, 1.2 eq), 20°C 反应 16 hr, 加入三氟化硼乙醚 (884.66 mg, 6.23 mmol, 769.27 μ L, 1.2 eq), 20°C 反应 1 hr。将反应液加入到 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 分液, 水相继续利用 20 mL 的二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0-3:1, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到化合物 **8-7**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 6.91 - 6.81 (m, 4H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 3.2, 14.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.8(s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 588.2[M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 8-8 的合成

将化合物 8-7 (2.1 g, 3.57 mmol, 1 eq) 加入到无水四氢呋喃 (21 mL) 中, 降温至 -60°C, 氮气保护下加入三仲丁基硼氢化锂 (1 M, 4.29 mL, 1.2 eq), -60°C 反应 0.5 hr。将反应液加入到 30 mL 的饱和氯化铵中, 分液萃取, 有机相利用 20 mL 饱和食盐水洗涤无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到产物粗品, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0=3:1, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到化合物 8-8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.167-7.14 (m, 4H), 6.87-6.83 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 5H), 3.85-3.73 (m, 10H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 600.1[M+H]⁺,

步骤 8: 化合物 8-9 的合成

将化合物 8-8 (1.27 g, 2.15 mmol, 1 eq) 加入到乙醇 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (3.62 g, 43.08 mmol, 1.68 mL, 20 eq) 和甲基异硫脲硫酸盐 (4.05 g, 21.54 mmol, 10 eq), 50°C 反应 4 hr。将反应液加入到 40 mL 水中, 利用 20 mL x 2 的乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 利用 20 mL x 2 的饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0=1:1, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 8-9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.22 - 7.14 (m, 4H), 6.91 - 6.82 (m, 4H), 6.65 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 4H), 3.88 - 3.74 (m, 6H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 630.2[M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 8-10 的合成

将化合物 8-9 (0.57 g, 905.25 μ mol, 1 eq) 加入到无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 0°C 加入 N,N-二异丙基乙胺 (409.48 mg, 3.17 mmol, 551.86 μ L, 3.5 eq) 和三氟甲磺酸酐 (510.81 mg, 1.81 mmol, 298.72 μ L, 2 eq), 0~5°C 反应 0.5 hr。将反应液加入到 20 mL 饱和氯化铵中, 利用 10 mL 的二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0=5:1, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 得到化合物 8-10。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.21 - 7.11 (m, 4H), 6.90 - 6.80 (m, 4H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 762.2[M+H]⁺。

步骤 10: 化合物 8-11 的合成

将化合物 8-10 (0.45 g, 590.76 μ mol, 1 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (229.05 mg, 1.77 mmol, 308.69 μ L, 3 eq) 和化合物 1-10A (306.37 mg, 1.18 mmol, 2 eq, HCl), 50°C 反应 2 hr。将反应液倒入到 20 mL 水中, 过滤, 将滤饼溶于 20 mL 甲基叔丁基醚中, 利用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到化合物 8-11。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 - 7.32 (m, 5H), 7.16-7.13 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 4H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 3H), 4.39 - 4.22 (m, 4H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.29 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 3H)。LCMS: MS m/z = 871.4[M+H]⁺。

步骤 11: 化合物 8-12 的合成

将化合物 **8-11** (580.00 mg, 665.94 μmol , 1 *eq*) 加入到无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (359.13 mg, 1.66 mmol, 80% 质量含量, 2.5 *eq*), 25°C 反应 0.5 hr, 将反应液倒入 20 mL 的硫代硫酸钠溶液 (10%) 中后, 加入 10 mL 二氯甲烷萃取, 有机相加入无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在 45°C 下进行减压旋蒸, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0-1:1, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **8-12**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.40-7.37 (m, 5H), 7.17-7.12 (m, 4H), 6.86-6.82 (m, 4H), 6.67-6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.86 - 4.79 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 4H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 3.25 - 3.11 (m, 3H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 3H)。LCMS: MS *m/z* = 903.3[M+H]⁺。

步骤 12: 化合物 8-13 的合成

将 **1-11A** (117.35 mg, 1.02 mmol, 120.98 μL , 4 *eq*) 加入到二氧六环 (5 mL) 中, 降温至 0-5°C, 加入叔丁醇钠 (97.91 mg, 1.02 mmol, 4 *eq*), 反应 10 min, 加入化合物 **8-12** (230.00 mg, 254.72 μmol , 1 *eq*) 的甲苯 (1 mL) 溶液, 反应 0.5 hr, 将反应液加入到 20 mL 饱和氯化铵中, 利用 10 mL x 2 的乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 粗品利用过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1-0:1, 二氯甲烷: 甲醇=100:0-10:1, 二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到化合物 **8-13**。LCMS: MS *m/z* = 938.2[M+H]⁺。

步骤 13: 化合物 8-14 的合成

将化合物 **8-13** (0.15 g, 159.91 μmol , 1 *eq*) 加入到无水二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 25°C 反应 2.5 hr, 将反应液加入到 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 利用 5 mL x 2 的二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 得到化合物 **8-14**。LCMS: MS *m/z* = 698.2[M+H]⁺。

步骤 14: 化合物 8-15 的合成

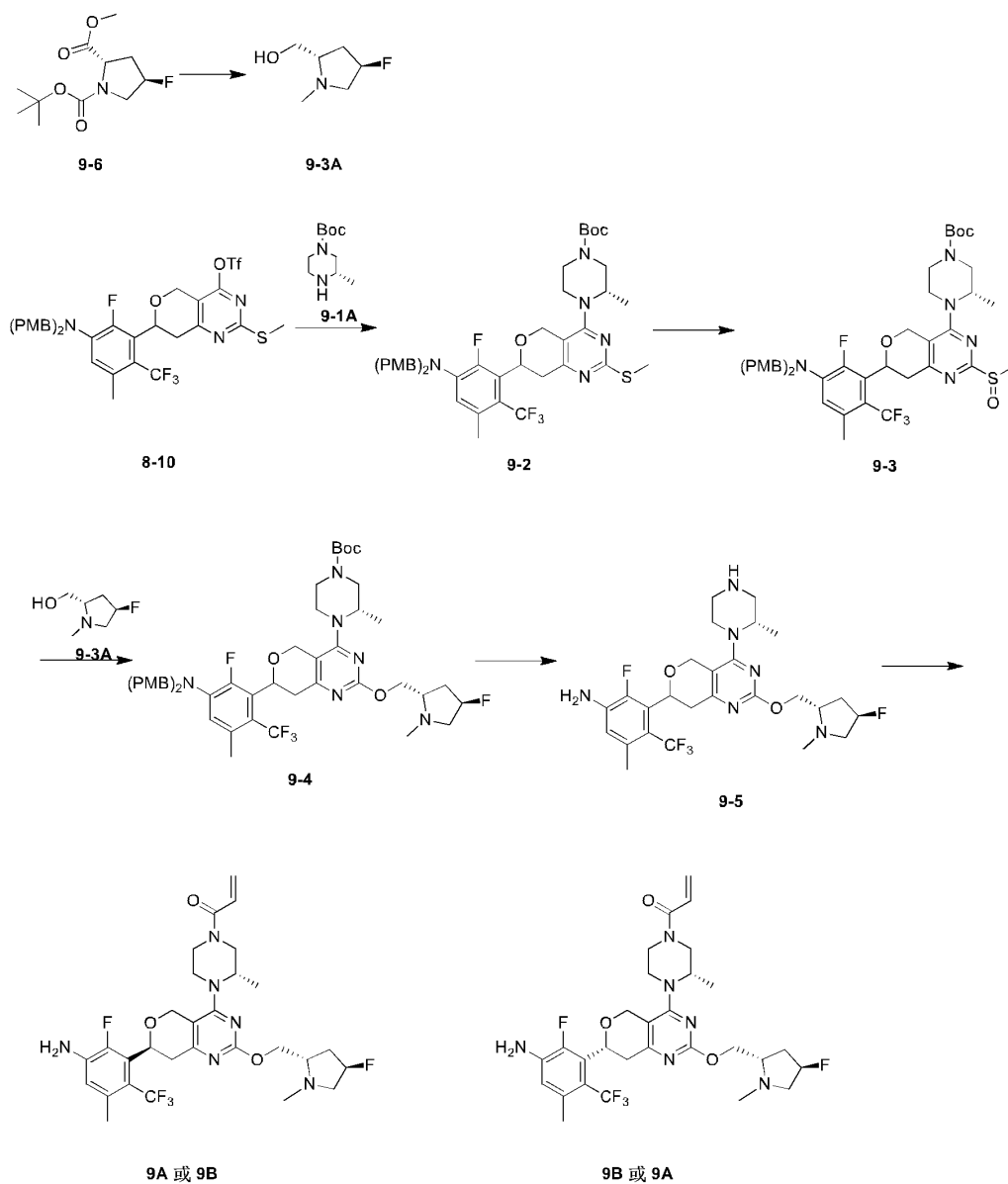
将化合物 **8-14** (0.17 g, 243.65 μmol , 1 *eq*) 加入到无水甲醇 (2 mL) 和无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入钯碳 (0.15 g, 10% 质量含量), 在氢气 (15 psi) 25°C 反应 0.5 hr。反应液直接过滤, 回收催化剂, 滤液浓缩得到黄色固体状的化合物 **8-15**。LCMS: MS *m/z* = 564.2[M+H]⁺。

步骤 15: 化合物 8A 和 8B 的合成

将化合物 **8-15** (60 mg, 106.46 μmol , 1 *eq*) 和 2-氟丙烯酸 (11.50 mg, 127.75 μmol , 1.2 *eq*) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (60.72 mg, 159.69 μmol , 1.5 *eq*) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (41.28 mg, 319.38 μmol , 55.63 μL , 3 *eq*), 25°C 反应 0.5 hr, 将反应液加入到 10 mL 饱和氯化铵中, 利用 5 mL x 2 的乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 利用 5 mL x 2 的饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到化合物 **8-16**, 使用高效液相色谱柱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μm ; 流动相: [H₂O(0.1%TFA)-ACN]; 乙腈%: 20%-50%, 9min), 真空下浓缩后, 加入 5 mL 去离子水和 0.5 mL 乙腈, 加入 2 滴 1M 的盐酸溶液, 真空下浓缩得到化合物 **8A 的盐酸盐** (出峰时间: 1.379 min)。SFC 分析方法 (柱子: Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含 0.05% 二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波

长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 80.82%。LCMS: MS m/z = 636.4[M+H]⁺; 得到化合物 **8B** 的盐酸盐 (出峰时间: 1.789 min)。SFC 分析方法(柱子: Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A (CO₂) 和 B(甲醇, 含 0.05%二异丙胺胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 75.56%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 - 5.33 (m, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 3.10 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.79 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (q, J = 4.0 Hz, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.66 (m, 6H)。LCMS: MS m/z = 636.4[M+H]⁺。

实施例 9



步骤 1: 化合物 9-3A 的合成

将无水四氢呋喃 (30 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物 **9-6** (1.5 g, 6.07 mmol, 1 eq), 反应体系降温至 10 °C, 分批次加入氢化锂铝 (690.66 mg, 18.20 mmol, 3 eq), 反应体系在 15 °C 的条件下反应 16 小时。向反应液中加入十水硫酸钠 (4 g), 搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼加入到四氢呋喃 (20 mL x 2) 中, 搅拌 0.5 小时后, 分别过滤, 合并滤液进行减压浓缩, 未纯化直接用于下一步。得到化合物 **9-3A**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.25 - 4.98 (m, 1 H) 3.75 - 3.65 (m, 1 H) 3.61 - 3.43 (m, 2 H) 2.83 - 2.74 (m, 1 H) 2.71 - 2.56 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.14 - 2.03 (m, 2 H)。LCMS m/z = 134.2[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 9-2 的合成

将 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物 **8-10** (0.55 g, 722.04 μmol, 1 eq), N,N-二异丙基乙胺 (279.95 mg, 2.17 mmol, 3 eq) 和化合物 **9-1A** (289.22 mg, 1.44 mmol, 2 eq), 反应体系在 50 °C 和氮气保护的条件下反应 50 分钟, 补加化合物 **9-1A** (50 mg) 继续反应 0.5 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 表明原料消失, 出现新点。反应体系降温至室温后 (15 °C), 将反应液加入到饱和氯化铵溶液 (30 mL) 中, 用甲基叔丁基醚 (10 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化, 直接用于下一步。得到化合物 **9-2**。LCMS m/z = 812.4[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 9-3 的合成

将二氯甲烷 (10 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物 **9-2** (0.65 g, 800.57 μmol, 1 eq) 和间氯过氧苯甲酸 (207.23 mg, 960.68 μmol, 80% 纯度, 1.2 eq), 反应体系在 15 °C 的条件下反应 0.5 小时。将反应液倒入到水 (20 mL) 中, 加入硫代硫酸钠溶液 (20 mL, 10%) 后, 用淀粉-KI 试纸检测成阴性后, 加入二氯甲烷 (20 mL) 萃取, 有机相加入无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液在 40 °C 下进行减压浓缩得到粗品, 粗品根据 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=0:1, RF=0.53) 过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1 到 0:1), 得到化合物 **9-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 (d, J = 7.60 Hz, 4 H) 6.84 (d, J = 8.40 Hz, 4 H) 6.66 (s, 1 H) 5.26 (d, J = 10.42 Hz, 1 H), 4.85 - 4.68 (m, 2 H) 4.39 - 4.20 (m, 4 H) 4.09 - 3.90 (m, 2 H) 3.89 - 3.67 (m, 7 H) 3.66 - 3.42 (m, 2 H) 3.40 - 3.16 (m, 2 H) 3.14 - 2.75 (m, 4 H) 2.34 (d, J = 4.00 Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.43 - 1.37 (m, 2 H) 1.19 (m, 2 H), LCMS m/z = 828.2[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 9-4 的合成

将甲苯 (6 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物 **9-3A** (289.51 mg, 2.17 mmol, 28.68 μL, 4 eq), 反应体系降温至 0 °C, 加入叔丁醇钠 (208.93 mg, 2.17 mmol, 4 eq), 反应体系在 0-5 °C 的条件下反应 10 分钟, 加入含有化合物 **9-3** (0.45 g, 543.53 μmol, 1 eq) 的甲苯 (2 mL) 溶液, 反应体系在 0-5 °C 的条件下反应 0.5 小时。反应液用的饱和氯化铵 (20 mL x 2) 洗涤, 再用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化直接用于下一步, 得到化合物 **9-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, J = 7.60 Hz, 4 H) 6.84 (d, J = 8.40 Hz, 4 H) 6.62 (d, J = 7.20 Hz, 1 H) 5.29 - 5.04 (m, 3 H) 4.29 (d, J = 14.80 Hz, 4 H) 3.80 (s, 6 H) 3.44 - 3.34 (m, 2 H) 3.30 - 3.21 (m, 1 H) 3.06 - 2.79 (m, 2 H) 2.68 - 2.52 (m, 5 H) 2.47 (s, 3 H) 2.42 - 2.27 (m, 5 H) 2.25 - 2.08 (m, 5 H) 1.49 (s, 9 H) 1.38 (d, J = 6.40 Hz, 2 H) 1.14

(d, J = 6.80 Hz, 1 H)。LCMS m/z = 897.3[M+H]⁺

步骤 5: 化合物 9-5 的合成

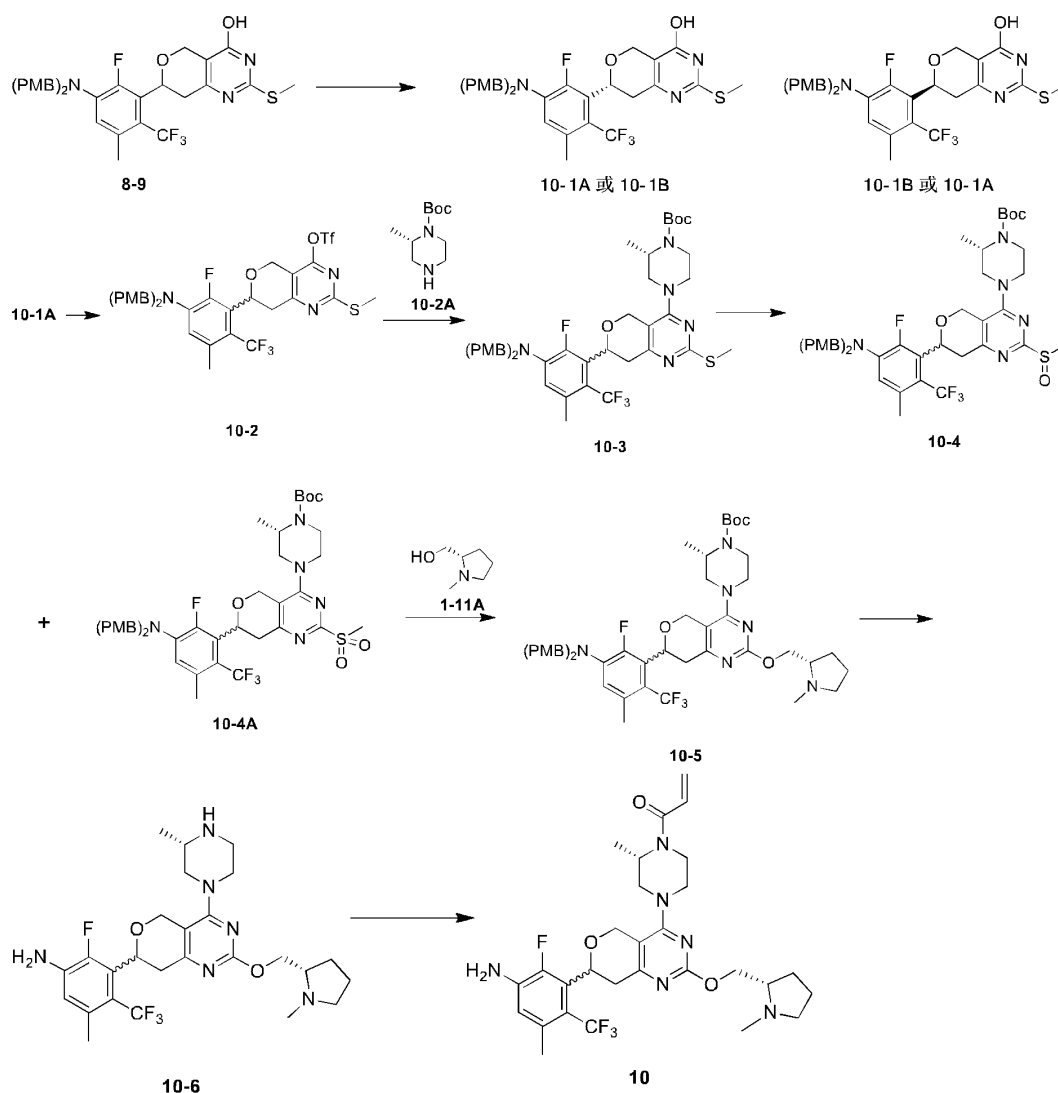
将二氯甲烷 (15 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物 9-4 (0.6g, 668.91 μmol, 1 eq) 和三氟乙酸 (3 mL), 反应体系在 15°C 的条件下反应 2.5 小时, 补加三氟乙酸 (0.5 mL), 继续反应 1 小时, 继续补加三氟乙酸 (0.5 mL), 反应 1 小时。将反应液缓慢加入到饱和碳酸氢钠溶液 (80 mL) 中, 用二氯甲烷 (30 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩得到粗品, 粗品根据 TLC (二氯甲烷: 甲醇=5:1) 过柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100:0-1:1), 得到化合物 9-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.59 (d, J = 8.40 Hz, 1 H) 5.29 - 5.07 (m, 2 H) 4.75 - 4.67 (m, 1 H) 4.52 - 4.38 (m, 1 H) 4.32 - 4.16 (m, 1 H) 4.08 - 3.87 (m, 3 H) 3.66 - 3.26 (m, 4 H) 3.25 - 2.8 (m, 6 H) 2.72 - 2.59 (m, 1 H) 2.54 (d, J = 2.00 Hz, 3 H) 2.44 - 2.26 (m, 3 H) 2.11 - 1.86 (m, 1 H) 1.52 (d, J = 6.80 Hz, 1 H) 1.26 (d, J = 6.80 Hz, 2 H)。LCMS m/z = 557.3[M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 9A 和 9B 的合成

将二氯甲烷 (5 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入丙烯酸 (21.75 mg, 301.85 μmol, 20.72 μL, 1.2 eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (97.53 mg, 754.62 μmol, 131.44 μL, 3 eq)。反应体系降温至 -60°C, 加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (114.77 mg, 301.85 μmol, 1.2 eq), 反应体系在 -60°C 的条件下反应 10 分钟, 再加入化合物 9-5 (0.14 g, 251.54 μmol, 1 eq), 继续反应 1 小时。将反应液用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 用饱和氯化铵 (10 mL x 2) 溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩。使用高效液相色谱柱分离纯化方法为 { (色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm; 流动相: [H₂O(0.04% HCl)-ACN]; 乙腈%: 20%-32%, 7min) }, 冻干后根据 SFC 进行手性分离方法为 { (色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm, 10μm); 流动相: [0.1% NH₃H₂O MeOH]; MeOH%: 60%-60%, 9min) }。得到化合物 9A (手性柱出峰时间: 1.594 min) SFC 分析方法 (柱子: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含 0.05% 二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.71 - 6.49 (m, 2 H) 6.42 - 6.28 (m, 1 H) 5.77 (d, J = 10.80 Hz, 1 H) 5.50 - 5.04 (m, 3 H) 4.71 (s, 3 H) 4.49 - 4.22 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 3.78 (d, J = 9.20 Hz, 1 H) 3.64 (s, 1 H) 3.51 - 3.17 (m, 4 H) 3.14 - 3.00 (m, 4 H) 2.64 - 2.48 (m, 1 H) 2.40 (d, J = 4.00 Hz, 4 H) 1.16 (d, J = 10.40 Hz, 3 H)。LCMS m/z = 611.3[M+H]⁺。

化合物 9B (手性柱出峰时间: 1.903 min) SFC 分析方法 (柱子: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含 0.05% 二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.69 - 6.54 (m, 2 H) 6.42 - 6.30 (m, 1 H) 5.77 (d, J = 10.80 Hz, 1 H) 5.47 - 5.01 (m, 3 H) 4.71 (s, 3 H) 4.49 - 4.23 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 3.94 - 3.72 (m, 1 H) 3.64 (s, 1 H) 3.53 - 3.22 (m, 4 H) 3.14 - 3.01 (m, 4 H) 2.62 - 2.49 (m, 1 H) 2.40 (d, J = 4.00 Hz, 4 H) 1.16 (d, J = 10.40 Hz, 3 H)。LCMS m/z = 611.3[M+H]⁺。

实施例 10



步骤 1: 化合物 10-1A 和 10-1B 的合成

将化合物 8-9 (9 g, 15.27 mmol, 1 eq) 溶于乙醇 (100 mL) 水 (20 mL), 然后加入 2-甲基-2-硫代异脲素硫酸盐 (42.49 g, 152.65 mmol, 10 eq), 碳酸氢钠 (25.65 g, 305.31 mmol, 11.87 mL, 20 eq), 30°C 搅拌 4 hr. 向反应液中加入 100 mL 饱和氯化铵溶液, 利用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 80 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到产物粗品, 根据 TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 = 0:1) 过柱纯化石油醚 : 乙酸乙酯 = 10%-20%-30%。然后 SFC 拆色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 50 mm, 10 μm); 流动相: [0.1% NH₃, H₂O EtOH]; EtOH%: 45%-45%, 6.3 min. 得化合物 10-1A (出峰时间: 1.665), 化合物 10-1B (出峰时间: 2.446)。

步骤 2: 化合物 10-2 的合成

将化合物 10-1A (2 g, 3.18 mmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.23 g, 9.53 mmol, 1.66 mL, 3 eq), 降温至 0~10°C, 将三氟甲磺酸酐 (1.34 g, 4.76 mmol, 786.11 μL, 1.5 eq) 缓

慢加入到体系中，在此温度下反应 15min。倒入饱和氯化铵水溶液（15 mL），分液，水相用二氯甲烷（15 mL x 2）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。粗品根据 TLC(PE/EtOAc=10/1) 柱层析（PE/ETOAc=100/1~0/1）得到化合物 **10-2**。LCMS $m/z = 762.2[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 10-3 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺（2 mL）加入到一个干燥的反应瓶中，再加入化合物**10-2**（0.16 g, 210.05 μmol , 1 eq），N,N-二异丙基乙胺（81.44 mg, 630.15 μmol , 109.76 μL , 3 eq）和化合物**10-2A**（50.48 mg, 252.06 μmol , 1.2 eq），反应体系在50°C和氮气保护的条件下反应1小时。TLC（石油醚：乙酸乙酯=3:1）表明原料消失，出现新点。向反应液中加入甲基叔丁基醚（10 mL），用饱和氯化铵溶液（20 mL x 2）洗涤后，再用饱和食盐水（10 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩，未纯化直接用于下一步，得到化合物**10-3**。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 7.12 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H) 6.81 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H) 6.60 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 5.19 (d, $J = 8.00$ Hz, 1 H) 4.72 (s, 2 H) 4.37 - 4.22 (m, 4 H) 3.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H) 3.77 (s, 6 H) 3.71 - 3.56 (dd, $J = 12.80, 13.20$ Hz, 2 H) 3.40 (dd, $J = 12.40, 12.40$ Hz, 1 H) 3.31 (m, 2 H) 3.20 (s, 1 H) 3.03 - 2.91 (m, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 2.35 - 2.25 (m, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.13 (d, $J = 6.80$ Hz, 3 H)。

步骤 4: 化合物 10-4 的合成

将二氯甲烷（5 mL）加入到一个干燥的反应瓶中，再加入化合物**10-3**（0.21 g, 258.64 μmol , 1 eq）和间氯过氧苯甲酸（66.95 mg, 310.37 μmol , 80%纯度, 1.2 eq），反应体系在15°C的条件下反应0.5小时。向反应液中加入硫代硫酸钠（15 mL, 10%）溶液，淀粉-KI试纸检测为阴性后，用二氯甲烷（15 mL）萃取，无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩得到粗品，粗品根据TLC（石油醚：乙酸乙酯=0:1）过柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=10:1到0:1）得到化合物**10-4**和**10-4A**。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 7.20 (s, 4 H), 6.84 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H), 6.79~6.62(s, 1 H), 5.24 (d, $J = 10.80$ Hz, 1 H), 4.87 - 4.74 (m, 2 H), 4.36 (s, 4 H), 3.99 - 3.83 (m, 3 H), 3.83 - 3.71 (m, 7 H), 3.62 - 3.43 (m, 2 H), 3.40 - 3.27 (m, 3 H), 3.22 - 3.06 (m, 2 H), 2.92 (d, $J = 5.20$ Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.16 (d, $J = 6.80$ Hz, 3 H)。LCMS $m/z = 828.2[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 10-5 的合成

将甲苯（1 mL）加入到一个干燥的反应瓶中，再加入化合物**1-11A**（38.95 mg, 338.19 μmol , 4 eq），反应体系降温至0°C加入叔丁醇钠（32.50 mg, 338.19 μmol , 4 eq），反应10分钟后，加入含有化合物**10-4**（0.07 g, 84.55 μmol , 1 eq）和**10-4A**（71.35 mg, 84.55 μmol , 1 eq）混合物的甲苯混合溶液（1 mL），反应0.5小时。向反应液中加入10mL乙酸乙酯，然后分别用10mL的饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩，未纯化直接用于下一步。得到化合物**10-5**。LCMS $m/z = 879.3[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 10-6 的合成

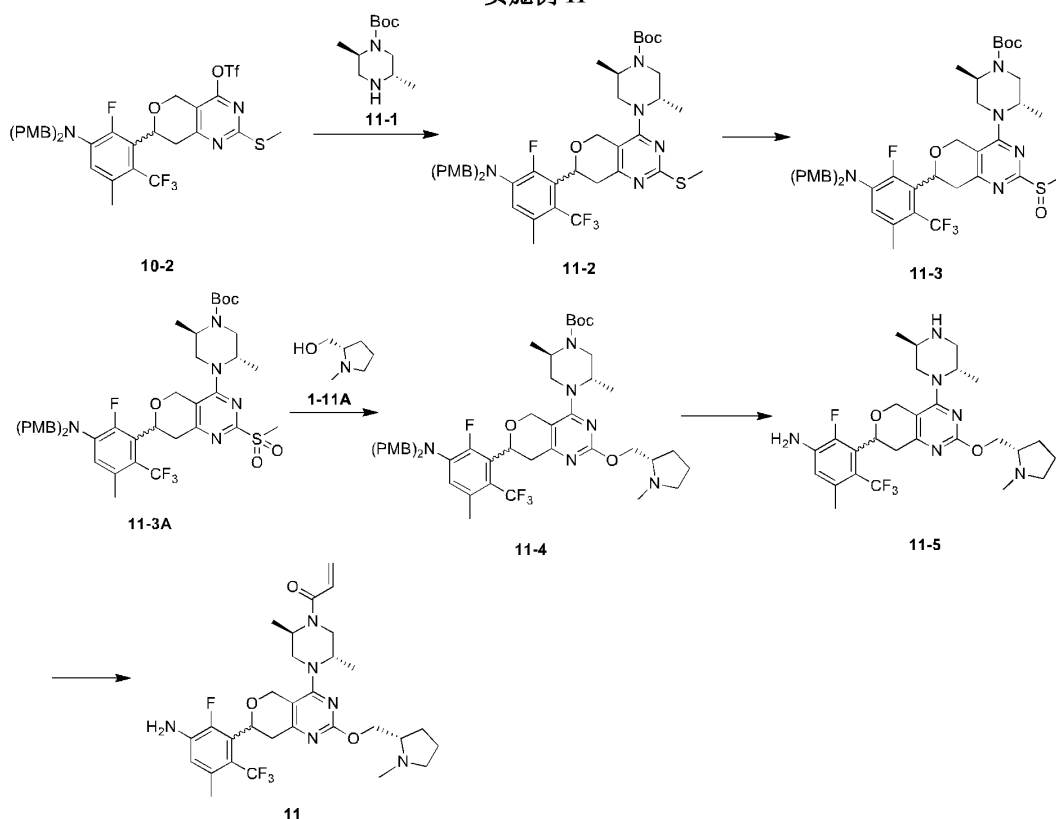
将二氯甲烷（5 mL）加入到一个干燥的反应瓶中，再加入化合物**10-5**（0.16 g, 182.03 μmol , 1 eq）和三氟乙酸（1.25 mL），反应体系在18°C的条件下搅拌1.5小时。补加三氟乙酸（0.25 mL），继续反应1.5小时，向反应液中加入水（5 mL），收集水相，用饱和碳酸氢钠溶液调节pH为8，用二氯甲烷（20 mL x 2）萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩，未纯化，直接用于下一步。得到化合物**10-6**。

LCMS $m/z = 539.2[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 10 的合成

将二氯甲烷 (5 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物丙烯酸 (5.54 mg, 76.87 μmol , 5.28 μL , 2 eq), 化合物 10-6 (23 mg, 38.43 μmol , 90% 纯度, 1 eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (14.90 mg, 115.30 μmol , 20.08 μL , 3 eq), 反应体系降温至 -60°C , 再加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (17.54 mg, 46.12 μmol , 1.2 eq), 然后搅拌 0.5 小时。该反应与化合物 10-6 (19.49 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入水 (5 mL), 分液, 有机相减压浓缩, 高效液相色谱柱分离, 纯化方法为 {色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; [H₂O(0.04% HCl)-ACN]; 乙腈%: 20%-40%, 7min} 得到化合物 10。LCMS $m/z = 593.4[M+H]^+$ 。

实施例 11



步骤 1: 化合物 11-2 的合成

将 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物 10-2 (0.16 g, 210.05 μmol , 1 eq), N,N-二异丙基乙胺 (81.44 mg, 630.15 μmol , 109.76 μL , 3 eq) 和化合物 11-1 (54.02 mg, 252.06 μmol , 1.2 eq), 反应体系在 50°C 和氮气保护的条件下反应 1 小时。与化合物 10-2 (50 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入甲基叔丁基醚 (10 mL), 用饱和氯化铵溶液 (10 mL x 2) 洗涤, 再用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化直接用于下一步, 得到化合物 11-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H), 6.84 (d, $J = 8.40$ Hz, 4 H), 6.62 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 5.19 (br

d, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.37 - 4.22 (m, 5 H), 3.80 (s, 7 H), 3.58 - 3.35 (m, 3 H), 3.22 (s, 2 H), 3.04 - 2.93 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.38 - 2.30 (m, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.34 (dd, $J = 6.80, 6.40$ Hz, 6 H)。

步骤2: 化合物 11-3 的合成

将二氯甲烷 (5 mL) 加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物 11-2 (0.20 g, 242.14 μmol , 1 eq) 和间氯过氧苯甲酸 (62.68 mg, 290.57 μmol , 80% 纯度, 1.2 eq), 反应体系在 15 °C 的条件下反应 0.5 小时, 与化合物 11-2 (50 mg) 批次合并处理。向反应液中加入硫代硫酸钠 (15 mL, 10%) 溶液, 淀粉-KI 试纸检测为阴性后, 用二氯甲烷 (10 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩粗品, 粗品根据 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=0:1) 过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1 到 0:1) 得到化合物 11-3 和化合物 11-3A 的混合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.17 (d, $J = 6.40$ Hz, 4 H) 6.84 (d, $J = 8.40$ Hz, 4 H) 6.67 (s, 1 H) 5.23 (d, $J = 11.20$ Hz, 1 H) 4.90 - 4.74 (m, 2 H) 4.32 (d, $J = 12.00$ Hz, 4 H) 3.84 - 3.75 (m, 9 H) 3.68 - 3.39 (m, 3 H) 3.31 - 3.10 (m, 3 H) 2.89 (d, $J = 10.40$ Hz, 2 H) 2.34 (d, $J = 3.60$ Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.42 - 1.29 (m, 6 H)。LCMS $m/z = 842.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤3: 化合物 11-4 的合成

将甲苯 (1 mL) 加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物 1-11A (46.51 mg, 403.82 μmol , 4 eq), 反应体系降温至 0 °C 加入叔丁醇钠 (38.81 mg, 403.82 μmol , 4 eq), 反应 10 分钟后, 加入含有化合物 11-3 (0.085 g, 100.96 μmol , 1 eq) 和 11-3A (86.62 mg, 100.96 μmol , 1 eq) 混合物的甲苯混合溶液 (1 mL), 反应体系搅拌 0.5 小时。与化合物 11-3 (10 mg) 批次合并处理。向反应液中加入 10 mL 乙酸乙酯, 然后分别用 10 mL 的饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化直接用于下一步, 得到化合物 11-4。LCMS $m/z = 893.4[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

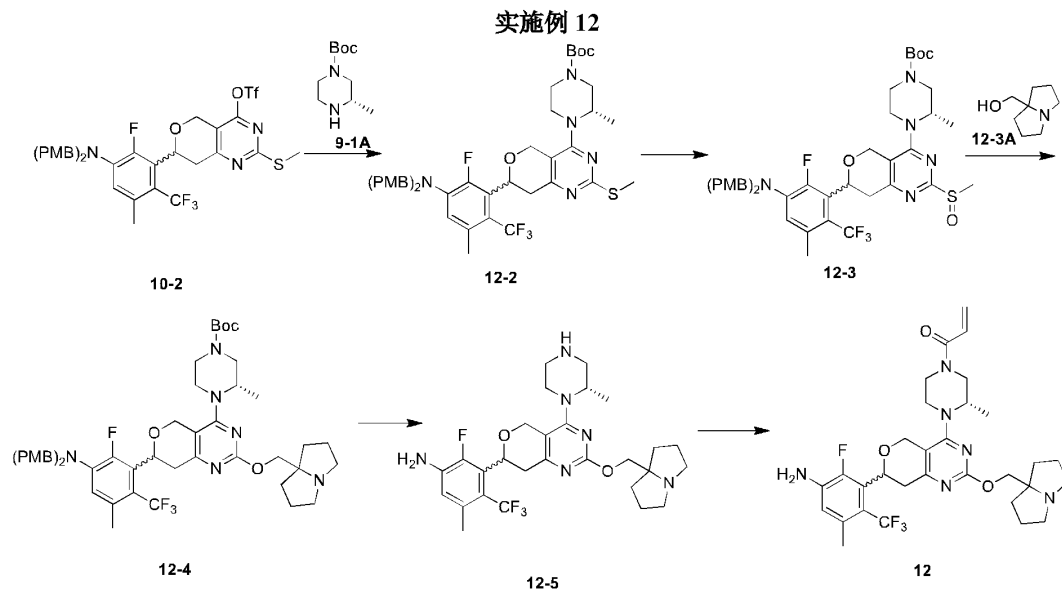
步骤4: 化合物 11-5 的合成

将二氯甲烷 (5 mL) 加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物 11-4 (0.13 g, 145.57 μmol , 1 eq) 和三氟乙酸 (1.25 mL) 中, 反应体系在 18 °C 的条件下反应 1.5 小时, 补加三氟乙酸 (0.25 mL), 继续反应 1.5 小时, 与 11-4 (15 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入水 (5 mL), 收集水相, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 为 8, 再用的二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化直接用于下一步, 得到化合物 11-5。LCMS $m/z = 553.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤5: 化合物 11 的合成

将二氯甲烷 (5 mL) 加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物丙烯酸 (14.08 mg, 195.44 μmol , 13.41 μL , 2 eq), 化合物 11-5 (60.00 mg, 97.72 μmol , 90% 纯度, 1 eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (37.89 mg, 293.16 μmol , 51.06 μL , 3 eq), 反应体系降温至 -60 °C。加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐 (44.59 mg, 117.26 μmol , 1.2 eq), 然后搅拌 0.5 小时。该反应与化合物 11-5 (20 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入水 (5 mL), 分液, 有机相减压浓缩, 高效液相色谱柱分离纯化方法为 {色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm *3 μm ; 流动相: $[\text{H}_2\text{O}$ (0.04% HCl)-ACN]; 乙腈%: 15%-40%, 7min} 得化合物 11。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.92 - 6.75 (m, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 2H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 1H), 4.01 - 3.81

(m, 2H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 5H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 1.99 (m, 3H), 1.49 - 1.29 (m, 6H)。LCMS $m/z = 607.5[M+H]^+$ 。



步骤 1: 化合物 12-2 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**10-2** (0.2 g, 262.56 μmol , 1 eq), N,N-二异丙基乙胺 (101.80 mg, 787.69 μmol , 137.20 μL , 3 eq) 和化合物**9-1A** (63.10 mg, 315.07 μmol , 1.2 eq), 反应体系在50°C和氮气保护的条件下反应30分钟, 补加化合物**9-1A** (30mg, 0.6eq), 继续反应30分钟。向反应液中加入饱和氯化铵 (10 mL)溶液, 用甲基叔丁基醚 (5 mL)萃取, 有机相溶液先后用饱和氯化铵溶液 (10 mL)和饱和食盐水 (10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化直接用于下一步。得到化合物**12-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H) 6.84 (d, $J = 8.40$ Hz, 4 H) 6.62 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 5.21 (d, $J = 7.20$ Hz, 1 H) 4.78 - 4.63 (m, 2 H) 4.38 - 4.15 (m, 4 H) 4.00 - 3.82 (m, 2 H) 3.80 (s, 6 H) 3.73 - 3.60 (m, 1 H) 3.48 - 3.33 (m, 1 H) 3.22 (s, 2 H) 3.16 - 2.80 (m, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.38 - 2.30 (m, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.38 (d, $J = 6.80$ Hz, 3 H)。LCMS $m/z = 812.3[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 12-3 的合成

将二氯甲烷 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物**12-2** (0.18 g, 221.70 μmol , 1 eq)和间氯过氧苯甲酸 (57.39 mg, 266.03 μmol , 80% 纯度, 1.2 eq), 反应体系在15°C的条件下反应0.5小时。与化合物**12-2** (30 mg) 批次合并处理。向反应液中加入硫代硫酸钠 (10 mL, 10%)溶液, 淀粉-KI试纸检测为阴性后, 用二氯甲烷 (3 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩得到粗品, 粗品根据TLC (石油醚: 乙酸乙酯=0:1), 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10:1到0:1)得到化合物**12-3**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.17 (br s, 4 H) 6.84 (br d, $J = 8.40$ Hz, 4 H) 6.67 (br s, 1 H) 5.25 (br d, $J = 9.60$ Hz, 1 H) 4.89 - 4.64 (m, 2 H) 4.32 (br d, $J = 10.40$ Hz, 4 H) 4.09 - 3.86 (m, 3 H) 3.84 - 3.68 (m, 7 H) 3.64 - 3.51 (m, 1 H)

3.37 - 2.97 (m, 4 H) 2.95 - 2.81 (m, 3 H) 2.34 (br d, $J = 3.60$ Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.41 (br s, 3 H)。LCMS $m/z = 828.2[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 12-4 的合成

将甲苯 (1 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**12-3A** (66.52 mg, 471.06 μmol , 3 eq), 反应体系降温至 0°C , 再加入叔丁醇钠 (45.27 mg, 471.06 μmol , 3 eq), 搅拌 10 分钟后, 加入含有化合物**12-3** (0.13 g, 157.02 μmol , 1 eq) 的甲苯溶液 (0.5 mL), 搅拌 0.5 小时。与化合物**12-3** (20 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入 10 mL 乙酸乙酯, 然后分别用 10 mL 的饱和氯化铵溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化直接用于下一步, 得到化合物**12-4**。LCMS $m/z = 905.3[M+H]^+$ 。

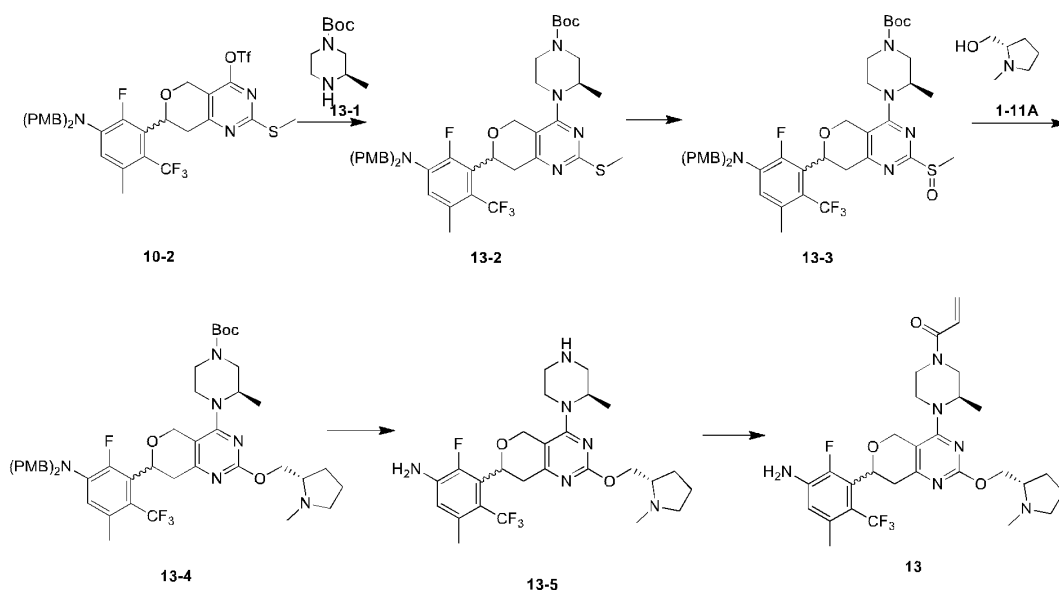
步骤 4: 化合物 12-5 的合成

将二氯甲烷 (6 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**12-4** (0.18 g, 198.89 μmol , 1 eq) 和三氟乙酸 (1.5 mL), 反应体系在 18°C 的条件下搅拌 3.5 小时。向反应液中加入水 (5 mL), 收集水相, 用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液的 pH 为 8, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤后减压浓缩, 未纯化直接用于下一步, 得到化合物**12-5**。LCMS $m/z = 565.2[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 12 的合成

将二氯甲烷 (5 mL) 加入到干燥的反应瓶中开始搅拌, 再加入化合物丙烯酸 (11.49 mg, 159.40 μmol , 10.94 μL , 2 eq), 化合物**12-5** (50 mg, 79.70 μmol , 90% 纯度, 1 eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (30.90 mg, 239.10 μmol , 41.65 μL , 3 eq), 反应体系降温至 -60°C , 加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (36.37 mg, 95.64 μmol , 1.2 eq), 然后搅拌 0.5 小时。该反应与化合物**12-5** (20 mg) 批次合并处理。向反应液中加入水 (5 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品高效液相色谱柱分离纯化 {色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm *3 μm ; 流动相: $[\text{H}_2\text{O}(0.04\%\text{HCl})-\text{ACN}]$; 乙腈%: 15%-40%, 7min}, 得化合物**12** (出峰时间: 1.509)。SFC 分析方法 (柱子: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A (CO_2) 和 B (甲醇, 含 0.05% 二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi。光学纯度: 99.4%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.89 - 6.71$ (m, 1H), 6.71 - 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.32 - 6.19 (m, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.32 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 3H)。LCMS $m/z = 619.3[M+H]^+$ 。

实施例 13



步骤 1: 化合物 13-2 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物10-2 (220 mg, 288.82 μmol , 1 eq)和化合物13-1(115.69 mg, 577.64 μmol , 2 eq)开始搅拌, 然后加入N,N-二异丙基乙胺 (111.98 mg, 866.45 μmol , 150.92 μL , 3 eq), 反应体系升温至50°C搅拌1小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL)萃取, 用饱和氯化铵 (15 mL)溶液和饱和食盐水 (15 mL)各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥过滤后滤液减压浓缩得到产物粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得到化合物13-2。LCMS m/z =812.2[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 13-3 的合成

将二氯甲烷 (10 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物13-2 (200.00 mg, 246.33 μmol , 1eq)开始搅拌, 然后加入间氯过氧苯甲酸(60.01 mg, 295.59 μmol , 85% 纯度, 1.2 eq), 反应体系在25°C的条件下搅拌1小时。将反应液用二氯甲烷 (20 mL)稀释, 然后5%硫代硫酸钠 (10 mL)溶液和饱和食盐水 (10 mL)各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品TLC(石油醚: 乙酸乙酯 =1:1), 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯 =90:10到50:50)得到产物, 得化合物13-3。LCMS m/z =828.3[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 13-4 的合成

将甲苯 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物1-11A (112.68 mg, 978.35 μmol , 4.5 eq)开始搅拌, 然后加入叔丁醇钠 (94.02 mg, 978.35 μmol , 4.5 eq), 反应体系降温至0°C搅拌10分钟, 然后加入化合物13-3 (180 mg, 217.41 μmol , 1 eq), 反应体系在0°C的条件下搅拌1小时。该反应与化合物13-3 (60 mg) 批次合并处理。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL)萃取, 有机相溶液用饱和氯化铵 (10mL)溶液和饱和食盐水(10mL)各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得化合物13-4。LCMS m/z =879.3[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 13-5 的合成

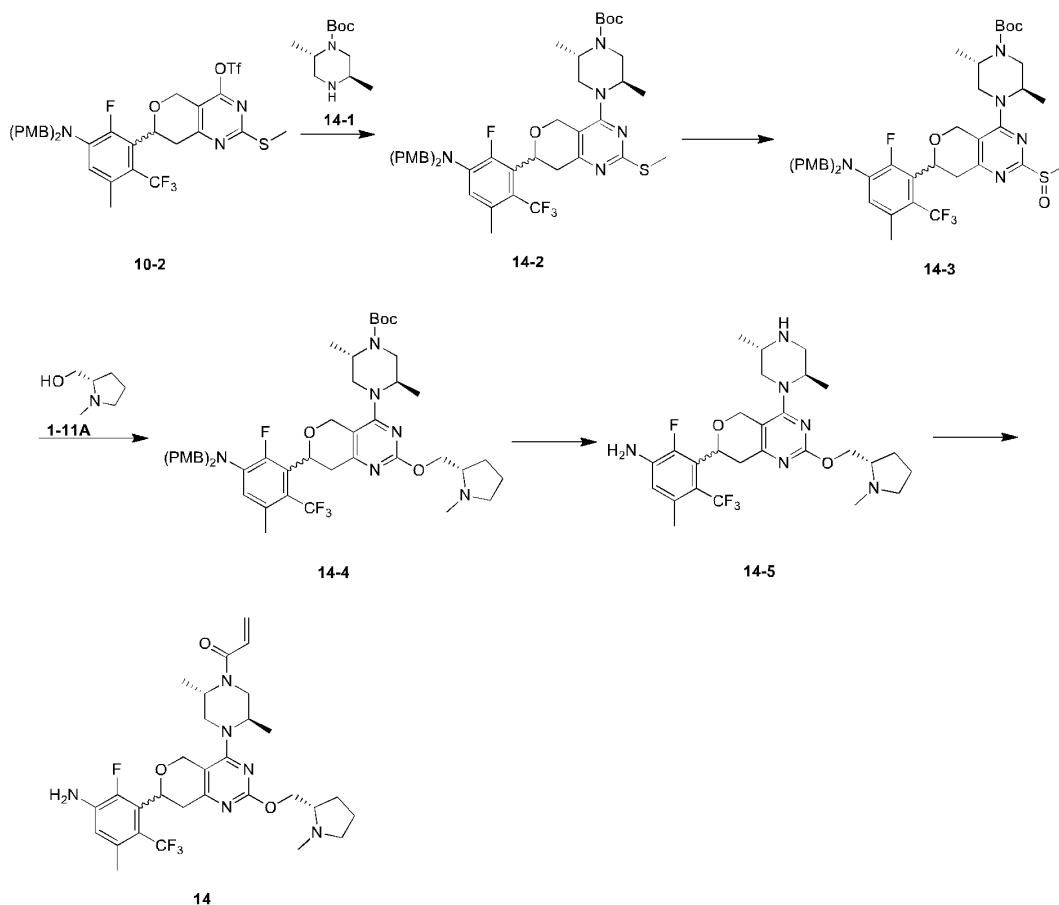
将二氯甲烷 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物13-4 (260 mg, 295.79 μmol , 1 eq)开始搅拌, 然后加入乙酸钾 (2.82 g, 24.70 mmol, 1.83 mL, 83.50 eq), 反应体系在20°C的条件下搅拌2

小时。向反应液中加入水 (30 mL)分液, 水相用饱和碳酸氢钠调节pH= 9, 然后用乙酸乙酯 (15 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得到化合物**13-5**。LCMS $m/z = 539.2[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 13 的合成

将二氯甲烷 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合丙烯酸 (10.84 mg, 150.40 μmol , 10.32 μL , 1 eq), 化合物 **13-5** (90 mg, 150.40 μmol , 90% 纯度, 1 eq)和 N,N-二异丙基乙胺 (58.31 mg, 451.19 μmol , 78.59 μL , 3 eq)开始搅拌, 反应体系降温至-60°C, 加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐(68.62 mg, 180.47 μmol , 1.2 eq), 然后搅拌 0.5 小时。该反应与化合物 **13-5** (30 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入水 (5 mL)分液, 有机相溶液直接减压浓缩得到粗品, 粗品高效液相色谱柱分离纯化{ 色谱柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3 μm ;流动相: [H₂O(0.05% HCl)-ACN];乙腈%: 15%-45%,8min}得化合物 **13** (出峰时间: 1.683)。SFC 分析方法(柱子: Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含 0.05%二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi, 光学纯度: 95.48%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.87 - 6.73 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 3.8, 16.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.32 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.17 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 4H), 2.22 - 1.95 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), LCMS $m/z = 593.3[M+H]^+$ 。

实施例 14



步骤 1: 化合物 14-2 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物**10-2** (220 mg, 288.82 μmol , 1 eq), 化合物**14-1** (123.79 mg, 577.64 μmol , 2 eq) 和N,N-二异丙基乙胺 (111.98 mg, 866.45 μmol , 150.92 μL , 3 eq)开始搅拌, 反应体系在50°C的条件下搅拌1小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL)萃取, 收集有机相溶液用饱和氯化铵 (15 mL)溶液和饱和食盐水 (15 mL)各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥过滤后滤液减压浓缩得到产物粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得化合物**14-2**。LCMS $m/z=826.3[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 14-3 的合成

将二氯甲烷 (10 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物**14-2** (350.18 mg, 423.97 μmol , 1 eq), 开始搅拌, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (109.75 mg, 508.77 μmol , 80% 纯度, 1.2 eq), 反应体系在25°C的条件下搅拌1小时。检测到一个极性变大的主点形成。将反应液用二氯甲烷 (10 mL)稀释, 然后5%硫代硫酸钠 (10 mL)溶液和饱和食盐水 (10 mL)各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥过滤后滤液减压浓缩得到粗品。粗品TLC (石油醚 : 乙酸乙酯=0:1), 过柱纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 =90:10到50:50)得到化合物**14-3**。LCMS $m/z=842.3[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 14-4 的合成

将甲苯 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物**1-11A** (98.73 mg, 857.24 μmol , 4.5 eq),

开始搅拌, 然后加入叔丁醇钠 (82.38 mg, 857.24 μmol , 4.5 eq), 反应体系降温至0°C搅拌10分钟, 然后加入含有化合物**14-3** (160.39 mg, 190.50 μmol , 1 eq)的甲苯(2 mL)溶液, 反应体系在0°C的条件下搅拌1小时。该反应与化合物**14-3** (50 mg) 批次合并处理。向反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL)萃取, 收集有机相溶液用饱和氯化铵(10 mL)溶液和饱和食盐水(10 mL)各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得化合物**14-4**。LCMS $m/z = 893.4[M+H]^+$ 。

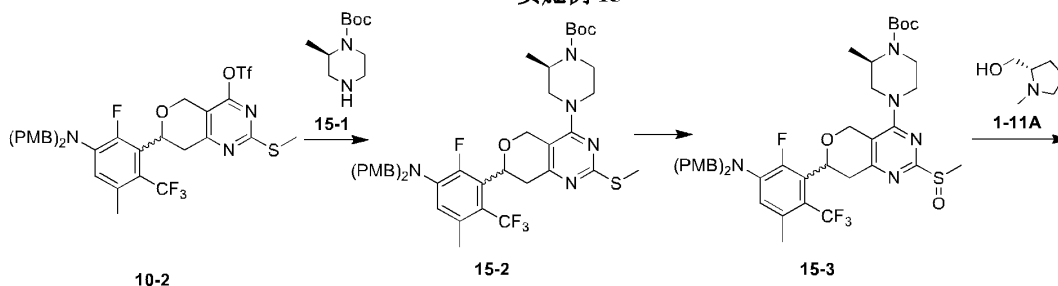
步骤4: 化合物14-5的合成

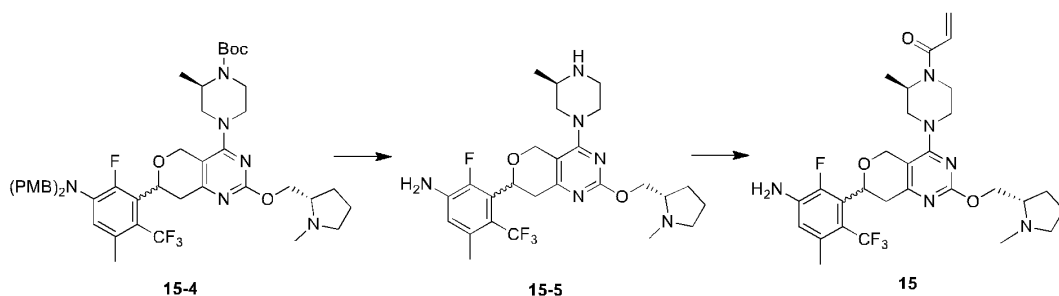
将二氯甲烷 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物**14-4** (260 mg, 291.15 μmol , 1 eq) 开始搅拌, 然后加入三氟乙酸 (2.77 g, 24.31 mmol, 1.8 mL, 83.50 eq), 反应体系在20°C的条件下搅拌2小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL)溶液稀释反应液, 然后加入水 (20 mL)分液, 水相用饱和碳酸氢钠调节pH=8, 然后用乙酸乙酯 (20 mL x 2)溶液萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得化合物**14-5**。LCMS $m/z = 553.2[M+H]^+$ 。

步骤5: 化合物 14 的合成

将二氯甲烷 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 再加入化合物丙烯酸 (10.56 mg, 146.58 μmol , 10.06 μL , 1 eq), 化合物**14-5** (90 mg, 146.58 μmol , 90%纯度, 1 eq)和N,N-二异丙基乙胺 (56.83 mg, 439.73 μmol , 76.59 μL , 3 eq)开始搅拌, 反应体系降温至-60°C, 加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(66.88 mg, 175.89 μmol , 1.2 eq), 然后搅拌0.5小时。向反应液中加入水 (5 mL)淬灭反应后分液, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品进行高效液相色谱柱分离纯化方法为{色谱柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3 μm ;流动相: [H₂O(0.05% HCl)-ACN];乙腈%: 15%-45%, 8min}, 得化合物**14**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 5.91 - 5.76 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 2H), 4.62 - 4.30 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 3H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 4H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), LCMS $m/z = 607.4[M+H]^+$ 。

实施例 15





步骤 1: 化合物 15-2 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)加入到一个干燥的反应瓶中,再加入化合物**10-2** (200 mg, 262.56 μmol , 1 eq)开始搅拌,再加入N,N-二异丙基乙胺 (101.80 mg, 787.69 μmol , 137.20 μL , 3 eq)和化合物**15-1** (78.88 mg, 393.84 μmol , 1.5 eq), 反应体系在50°C的条件下反应30分钟。与化合物**10-2** (10 mg) 批次合并处理, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (5 mL)中, 用乙酸乙酯 (5 mL x 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 未纯化直接用于下一步。得到化合物**15-2**。LCMS $m/z = 812.2[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 15-3 的合成

将二氯甲烷 (3 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**15-2** (0.24 g, 295.59 μmol , 1 eq)开始搅拌, 再加入间氯过氧苯甲酸 (66.95 mg, 310.37 μmol , 80% 纯度 1.05 eq), 反应体系在25°C的条件下反应30分钟。向反应液中加入亚硫酸钠水溶液 (5 mL 5%)淬灭, 反应液分液后, 水相用二氯甲烷 (5 mL x 2)萃取, 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。水相用淀粉碘化钾试纸检测, 无氧化性后, 水相遗弃。粗品根据TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1, 产品 $R_f=0.51$)经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1到0:1)得到产物。得到化合物**15-3**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.17 - 7.06$ (m, 4H), 6.83 - 6.72 (m, 4H), 6.71 - 6.60 (m, 1H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 4.87 - 4.64 (m, 2H), 4.44 - 4.17 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 6H), 3.67 - 3.43 (m, 2H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 9H), 1.32 - 1.23 (m, 3H)。LCMS $m/z = 828.3 M+H]^+$ 。

步骤3: 化合物15-4的合成

将甲苯 (1 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**15-3** (180 mg, 217.41 μmol , 1 eq)开始搅拌, 反应体系降温至0-5°C, 加入叔丁醇钠 (2.68 mg, 652.23 μmol , 3 eq), 搅拌10分钟, 将含有化合物**1-11A** (75.12 mg, 652.23 μmol , 77.44 μL , 3 eq)的甲苯 (0.3 mL) 加入到上述反应液中, 反应体系在0-5°C的条件下反应30分钟。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (5 mL)中, 用乙酸乙酯 (5 mL x 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL)洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化直接用于下一步。得到化合物**15-4**。LCMS $m/z = 879.4[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 15-5 的合成

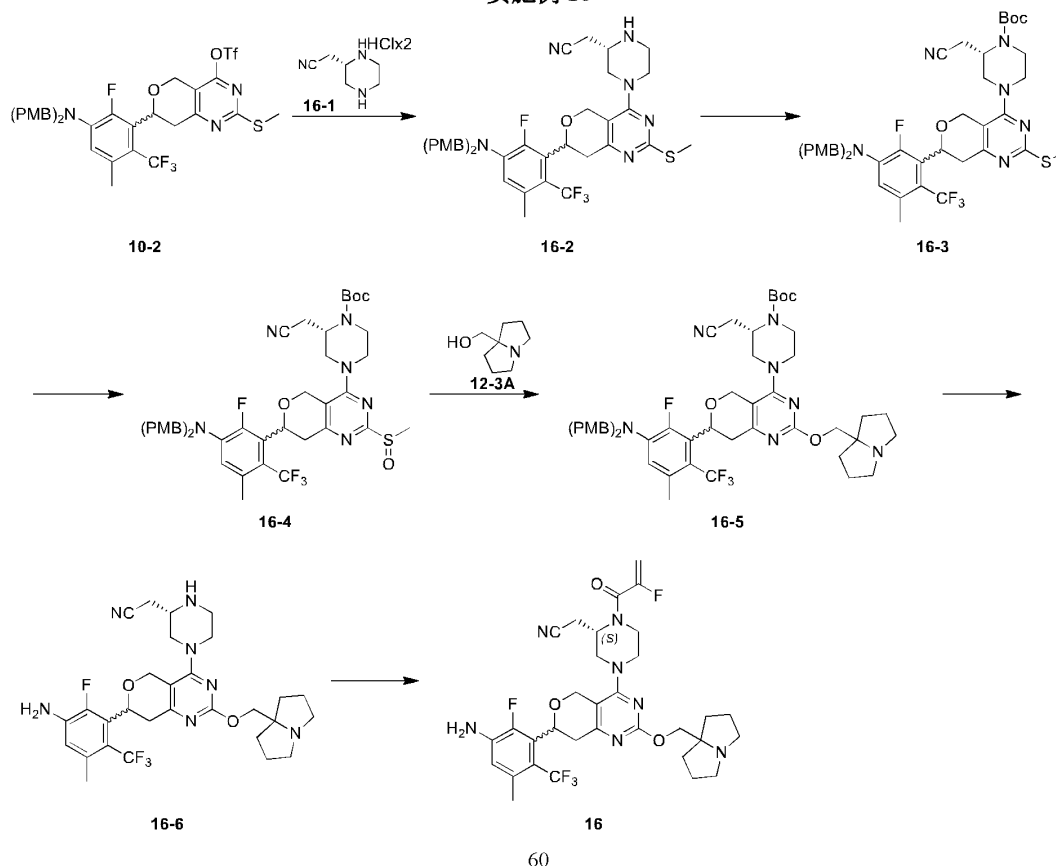
将二氯甲烷 (4 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**15-4** (160 mg, 182.03 μmol , 1 eq)开始搅拌, 反应体系降温至0-5°C, 加入三氟乙酸 (1.23 g, 10.81 mmol, 800.00 μL , 59.36 eq), 搅拌4小时。

反应液加入到饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 中, 分液, 用二氯甲烷 (5 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得到化合物**15-5**。LCMS $m/z = 539.2[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 15 的合成

将二氯甲烷 (10 mL) 加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**15-5** (0.06 g, 111.40 μmol , 1 eq) 和化合物丙烯酸 (16.06 mg, 222.81 μmol , 15.29 μL , 2 eq) 开始搅拌, 再加入 N,N-二异丙基乙胺 (28.80 mg, 222.81 μmol , 38.81 μL , 2 eq), 反应体系降温至 -60°C , 加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (63.54 mg, 167.11 μmol , 1.5 eq), 反应体系在 -60°C 的条件下反应 0.5 小时。与化合物**15-5** (20 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入二氯甲烷 (5 mL), 用饱和氯化铵溶液 (5 mL x 2) 洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。进行高效液相色谱柱分离纯化, 方法为 {色谱柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; 流动相: $[\text{H}_2\text{O}(0.04\%\text{HCl})\text{-ACN}]$; 乙腈%: 1%-50%, 8min}, 机分液中加入 1 滴氨水, 溶液显示为碱性, 浓缩除去有机溶剂后冻干, 得到化合物**15**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7.24 - 7.07$ (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 10.8, 16.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 13.8$ Hz, 3H), 4.57 (dd, $J = 7.2, 12.5$ Hz, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.17 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 1.95 (m, 3H), 1.41 (s, 3H)。LCMS $m/z = 593.2[M+H]^+$ 。

实施例 16



步骤 1: 化合物 16-2 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**10-2** (200 mg, 262.56 μmol , 1 eq)开始搅拌, 再加入N,N-二异丙基乙胺 (101.80 mg, 787.69 μmol , 137.20 μL , 3 eq) 和化合物**16-1**(78.02 mg, 393.84 μmol , 1.5 eq, 2HCl), 反应体系在50°C的条件下反应30分钟。合并处理, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (15 mL)中, 用乙酸乙酯 (10 mL x 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化直接用于下一步, 得到化合物**16-2**。LCMS $m/z = 737.2[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 16-3 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**16-2**(230 mg, 312.15 μmol , 1 eq)开始搅拌, 再加入N,N-二异丙基乙胺 (121.03 mg, 936.46 μmol , 163.11 μL , 3 eq)和二叔丁基二碳酸酯(74.94 mg, 343.37 μmol , 78.88 μL , 1.1 eq), 反应体系在20°C的条件下反应10小时。反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (15 mL)中, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品根据TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1-0:1)得到化合物**16-3**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 4H), 4.04 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.71 (s, 1H), 3.50 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。LCMS $m/z = 837.2[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 16-4 的合成

将二氯甲烷 (0.3 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**16-3**(230 mg, 274.81 μmol , 1 eq)开始搅拌, 再加入间氯过氧苯甲酸 (61.37 mg, 302.29 μmol , 85% 纯度, 1.1 eq), 反应体系在20°C的条件下反应1小时。将反应液倒入5%亚硫酸钠水溶液 (5 mL)中, 分液, 水相用二氯甲烷 (5 mL x 2)萃取, 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 水相用淀粉碘化钾试纸检测, 没有氧化性后遗弃水相。粗品根据TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1-0:1)得到化合物**16-4**。

LCMS $m/z = 853.2[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 16-5 的合成

将甲苯 (2 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**16-4**(158 mg, 185.24 μmol , 1 eq)开始搅拌, 反应体系降温至0°C, 再加入叔丁醇钠 (35.60 mg, 370.49 μmol , 2 eq), 搅拌15分钟, 加入化合物**12-3A**(65.40 mg, 463.11 μmol , 2.5 eq), 反应体系在0°C的条件下反应30分钟。反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (5 mL)中,用乙酸乙酯 (5 mL x 3)萃取,合并有机相, 用饱和食盐水 (3 mL)洗涤,加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 未纯化直接用于下一步, 得到化合物**16-5**。LCMS $m/z = 930.4[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 16-6 的合成

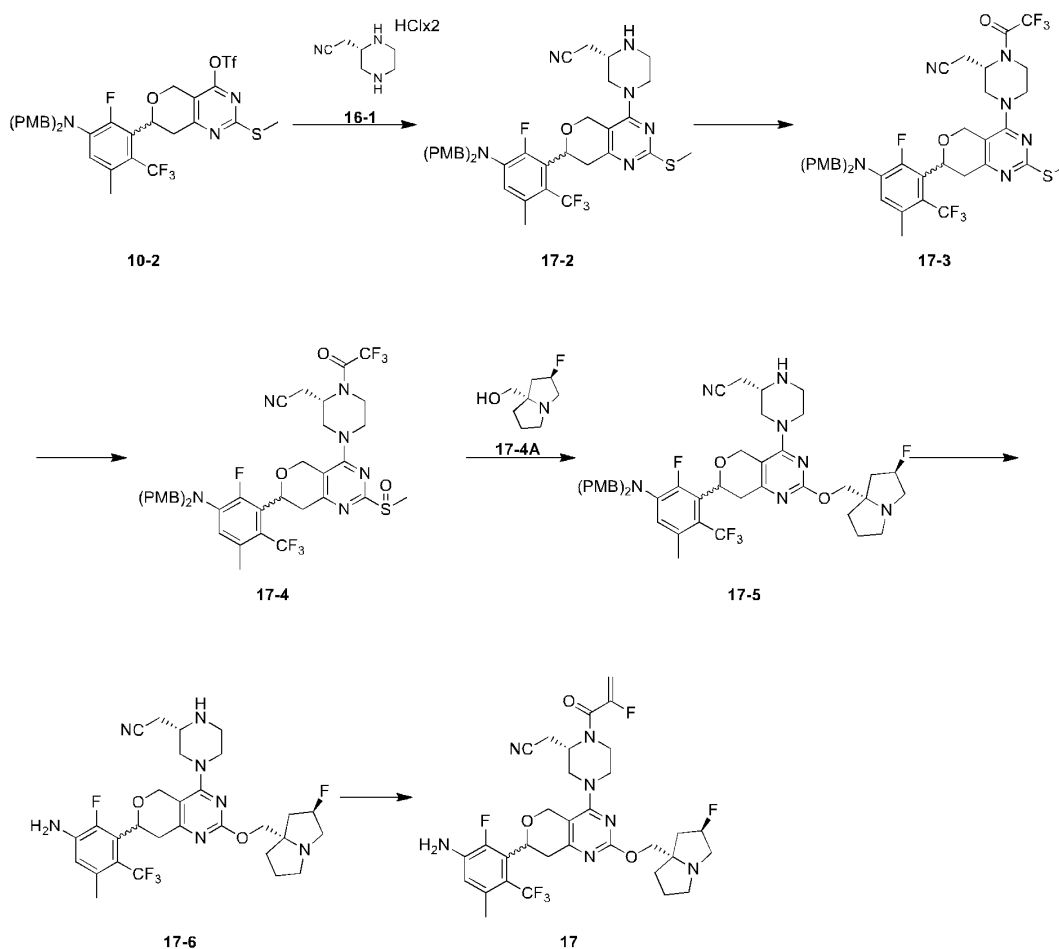
将二氯甲烷 (5 mL)加入到一个干燥的反应瓶中, 加入化合物**16-5**(0.18 g, 193.54 μmol , 1 eq)开始搅

拌，再加入三氟乙酸 (1 mL)，反应体系在18°C的条件下反应3小时。向反应液中加入水 (10 mL)萃取分液，收集水相，用饱和碳酸氢钠溶液调节pH为8，用二氯甲烷 (20 mL x 2)萃取，合并有机相，加入无水硫酸钠干燥过滤，滤液减压浓缩得到粗品，粗品未纯化直接用于下一步，得到化合物**16-6**。LCMS $m/z = 590.2[M+H]^+$

步骤 6：化合物 16 的合成

将化合物**16-6**(62.77 mg, 106.46 μmol , 1 eq), 2-氟丙烯酸(19.17 mg, 212.92 μmol , 2 eq), N,N-二异丙基乙胺 (41.28 mg, 319.38 μmol , 55.63 μL , 3 eq) , 溶于DCM (5 mL) , 降温至-60°C。加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐(48.58 mg, 127.75 μmol , 1.2 eq) , 然后搅拌0.5hr。与化合物**16-6** (20.92 mg) 批次合并处理。向反应液中加入5mL水，分液，有机相浓缩，高效液相色谱柱分离纯机分纯化,纯化方法{色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ;流动相: [H₂O(0.04% HCl)-ACN]; 乙腈%: 20%-40%,7min}得化合物**16**。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 3H), 4.87 - 4.80 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.19 (br d, J=13.7 Hz, 1H), 3.98 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 2.44 - 2.03 (m, 12H)。LCMS $m/z = 662.4[M+H]^+$ 。

实施例 17



步骤 1: 化合物 17-2 的合成

将N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL)加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物10-2 (2.8 g, 3.68 mmol, 1 eq) 开始搅拌, 再加入N,N-二异丙基乙胺(1.43 g, 11.03 mmol, 1.92 mL, 3 eq)和化合物16-1 (873.80 mg, 4.41 mmol, 1.2 eq, 2HCl), 反应体系在50°C和氮气保护的条件下反应1小时。与化合物10-2 (0.2 g) 批次合并处理, 向反应液中加入甲基叔丁基醚 (30 mL), 用饱和氯化铵溶液 (30 mL x 2)和饱和食盐水 (30 mL x 2)各洗涤两次, 加入无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化, 直接用于下一步, 得到化合物17-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, *J* = 8.80 Hz, 4 H), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.63 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 5.22 (dd, *J* = 11.20, 4.00 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.36 - 4.20 (m, 4 H), 4.06 (d, *J* = 12.80 Hz, 1 H), 3.80 (s, 6 H), 3.61 - 3.50 (m, 2 H), 3.43 (dd, *J* = 18.80, 11.60 Hz, 2 H), 3.27 - 3.15 (m, 2 H), 3.12 - 2.98 (m, 2 H), 2.85 - 2.66 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.38 - 2.31 (m, 3 H), LCMS *m/z* = 737.2[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 17-3 的合成

将二氯甲烷 (25 mL)加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物17-2 (2.3 g, 3.12 mmol, 1 eq)开始搅拌, 反应体系降温至0 °C, 加入三乙胺 (789.67 mg, 7.80 mmol, 1.09 mL, 2.5 eq)和三氟乙酸酐 (983.42 mg, 4.68 mmol, 651.27 μL, 1.5 eq), 反应体系在0-5°C的条件下反应0.5小时。与化合物17-2 (0.3g) 批次合

并处理, 向反应液中加入的饱和氯化铵溶液 (20 mL x 2) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥过滤后, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化, 直接用于下一步。得到化合物**17-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.65 (br d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 5.29 - 5.20 (m, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.38 - 4.24 (m, 4 H), 4.05 - 3.88 (m, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 3.78 - 3.60 (m, 2 H), 3.59 - 3.37 (m, 2 H), 3.14 - 2.99 (m, 2 H), 2.98 - 2.93 (m, 1 H), 2.91 - 2.86 (m, 1 H), 2.78 (t, *J* = 6.80 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.39 - 2.30 (m, 3 H), LCMS *m/z* = 833.1[M+H]⁺。

步骤3: 化合物17-4的合成

将二氯甲烷 (30 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**17-3** (2.6 g, 3.12 mmol, 1 eq) 开始搅拌, 再加入间氯过氧苯甲酸 (697.20 mg, 3.43 mmol, 85% 纯度, 1.1 eq), 反应体系在18°C的条件下反应0.5小时。与化合物**17-3** (0.2 g) 批次合并处理, 向反应液中加入硫代硫酸钠溶液 (20 mL 10%), 用淀粉-KI试纸检测为阴性后, 用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取, 加入无水硫酸钠干燥过滤后, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品根据TLC (石油醚: 乙酸乙酯=0:1) 过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1-0:1), 得到化合物**17-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.66 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 4.93 - 4.982 (m, 2 H), 4.38 - 4.24 (m, 4 H), 4.10 - 3.99 (m, 2 H), 3.98 - 3.88 (m, 1 H), 3.87 - 3.68 (m, 8 H), 3.67 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 2.98 (m, 3 H), 2.93 - 2.79 (m, 4 H), 2.78 - 2.65 (m, 1 H), 2.35 (d, *J* = 3.60 Hz, 3 H), LCMS *m/z* = 849.1[M+H]⁺。

步骤4: 化合物17-5的合成

将甲苯 (1 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**17-4A** (78.77 mg, 494.80 μmol, 3 eq) 开始搅拌, 反应体系降温至0°C, 加入叔丁醇钠 (47.55 mg, 494.80 μmol, 3 eq), 搅拌10分钟后, 加入含有化合物**17-4** (0.14 g, 164.93 μmol, 1 eq) 的甲苯溶液 (0.5 mL), 继续反应0.5小时。与化合物**17-4** (20 mg) 批次合并处理, 向反应液加入乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 依次用饱和氯化铵 (10 mL x 2) 溶液和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过滤后, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化, 直接用于下一步, 得到化合物**17-5**。LCMS *m/z* = 848.3[M+H]⁺。

步骤5: 化合物17-6的合成

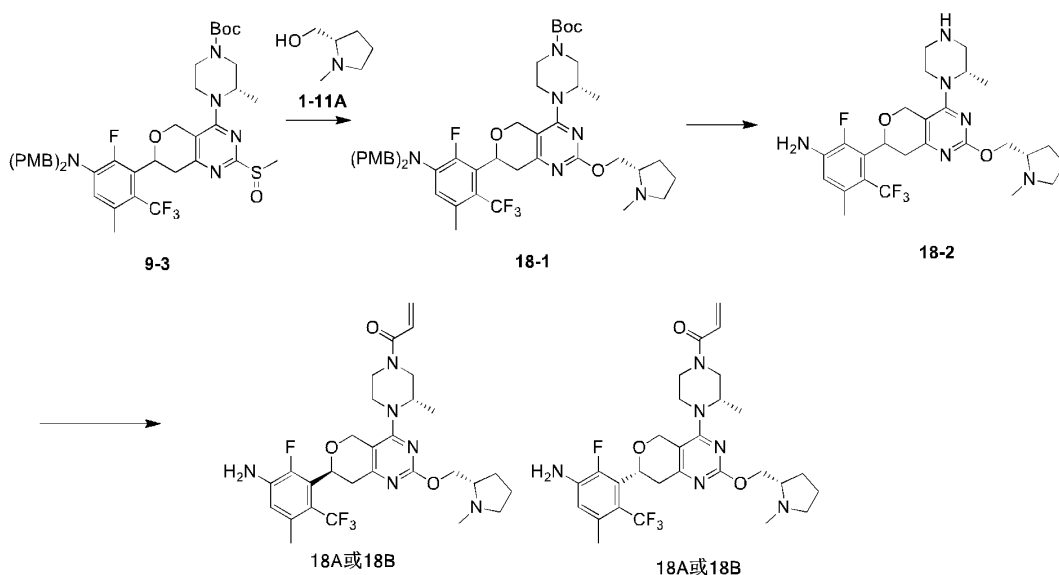
将二氯甲烷 (12 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**17-5** (160.00 mg, 188.70 μmol, 1 eq) 开始搅拌, 再加入三氟乙酸 (2 mL), 反应体系在18°C的条件下反应2小时。与化合物**17-5** (20 mg) 批次合并处理, 向反应液中加入水 (10 mL), 分液萃取, 水相用饱和碳酸氢钠溶液至pH=8, 用的二氯甲烷 (10 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥过滤后, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品未纯化, 直接用于下一步, 得到化合物**17-6**。LCMS *m/z* = 608.3[M+H]⁺。

步骤6: 化合物17的合成

将二氯甲烷 (5 mL) 加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**17-6** (50 mg, 82.29 μmol, 1 eq) 和2-氟丙烯酸 (14.82 mg, 164.58 μmol, 2 eq) 以及N,N-二异丙基乙胺 (31.90 mg, 246.87 μmol, 43.00 μL, 3 eq) 开始搅拌, 反应体系降温至-60°C, 再加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (37.55 mg, 98.75 μmol, 1.2 eq), 然后搅拌0.5小时。合并处理, 向反应液中加入水 (5 mL) 淬灭反应, 分液, 有

机相用无水硫酸钠干燥过滤，滤液减压浓缩得到粗品，粗品高效液相色谱柱分离纯化 {色谱柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3 μ m; 流动相:[H₂O(0.05%HCl)-ACN]; 乙腈%: 20%-50%, 8min}, 得到化合物17。SFC分析方法(柱子: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含0.05%二异丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi, 光学纯度: 99.21%, 出峰时间: 1.840。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.80 - 6.68 (m, 1H), 5.73 - 5.51 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 3H), 5.05 - 4.90 (m, 3H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 3H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 5H), 2.29 - 2.18 (m, 1H)。

实施例 18



步骤 1: 化合物 18-1 的合成

将 1-11A (194.75 mg, 1.69 mmol, 200.78 μ L, 4 eq)加入到无水甲苯 (16 mL)中, 降温至 0°C, 加入叔丁醇钠(162.50 mg, 1.69 mmol, 4 eq), 0-5°C反应 10 分钟, 加入化合物 9-3 (0.35 g, 422.74 μ mol, 1 eq) 的甲苯溶液(5 mL), 0-5°C应 0.5 小时, 与化合物 9-3(50mg)批次合并处理, 将反应液利用 20 mL x 2 的饱和氯化铵洗涤, 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩得到化合物 18-1。MS m/z = 879.2[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 18-2 的合成

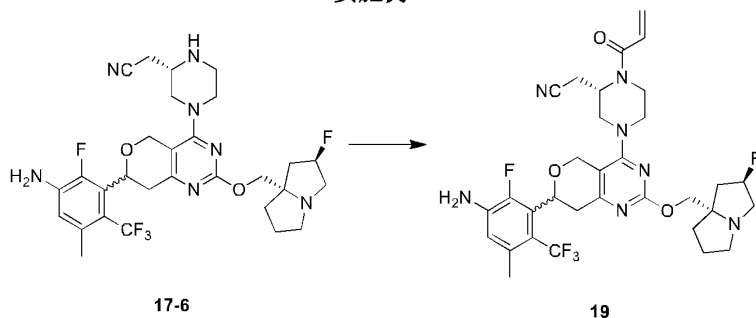
将化合物 18-1(0.4 g, 455.07 μ mol, 1 eq)加入到无水二氯甲烷 (12 mL)中, 加入三氟乙酸 (2.4 mL), 25°C 反应 1.5 小时, 与化合物 18-1(50 mg)批次合并处理, 向反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠至 pH 为 7-8, 利用 20 mL 的二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩旋干得到化合物 18-2。LCMS m/z = 539.1[M+H]⁺

步骤 5: 化合物 18A 和 18B 的合成

将化合物 **18-2** (36.80 mg, 510.60 μmol , 35.04 μL , 1.1 eq), 丙烯酸(36.80 mg, 510.60 μmol , 35.04 μL , 1.1 eq)和 N,N-二异丙基乙胺 (179.97 mg, 1.39 mmol, 242.55 μL , 3 eq)加入到无水二氯甲烷(5 mL)中, 降温至-60°C, 加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟膦盐(176.50 mg, 464.18 μmol , 1 eq), -60°C 反应 30 分钟, 将反应液利用 10 mL 二氯甲烷稀释, 用 10 mL x 2 的饱和氯化铵洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 进行高效液相色谱柱分离纯化(柱子: Phenomenex luna C18 100*40mm*5 μm ; 流动相: [H₂O (0.1%TFA)-ACN]; 乙腈%: 10%-40%, 8min)后冻干, SFC 进行手性分离(柱子: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [0.1%NH₃H₂O ETOH]; 乙醇%: 50%-50%, 15min), 得到化合物 **18A** (手性出峰时间: 1.479)。SFC 分析方法(柱子: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含 0.05%二异丙胺胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi, 光学纯度 100%。MS m/z = 593.3[M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.66 - 6.50 (m, 2H), 6.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 - 3.23 (m, 6H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 1.53 (m, 8H), 1.23 - 1.04 (m, 3H)。

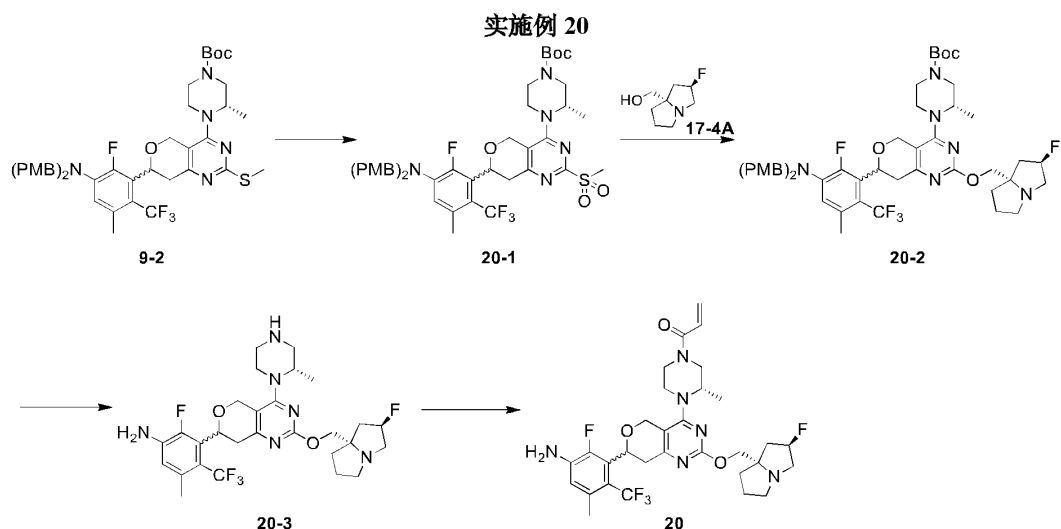
得到化合物 **18B** (手性出峰时间: 1.642) SFC 分析方法(柱子: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含 0.05%二异丙胺胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波长: 220nm; 压力: 1800psi, 光学纯度 97.8%。LCMS m/z = 593.3[M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.72 - 6.48 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.57 (m, 3H), 4.18 - 3.99 (m, 3H), 3.94 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.20 (m, 2H), 3.11 - 2.75 (m, 6H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 1.80 (m, 8H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 19



步骤 1: 化合物 19 的合成

将二氯甲烷 (5 mL)加入到干燥的反应瓶中, 再加入化合物**17-6** (25 mg, 42.40 μmol , 1 eq)和丙烯酸 (6.11 mg, 84.80 μmol , 5.82 μL , 2 eq)以及N,N-二异丙基乙胺 (16.44 mg, 127.20 μmol , 22.16 μL , 3 eq)开始搅拌, 反应体系降温至0°C, 再加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟膦盐 (19.35 mg, 50.88 μmol , 1.2 eq), 然后20°C搅拌3小时。向反应液中加入水 (5 mL)淬灭反应, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品高效液相色谱柱分离纯化(色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; 流动相: [H₂O(0.04%HCl)-ACN]; B%: 18%-34%, 7min; 得到化合物**19**。LCMS m/z = 622.2[M+H]⁺。



步骤 1: 中间体 20-1 的制备

将化合物 **9-2** (90 mg, 110.85 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (45.01 mg, 221.70 μmol , 85% 含量), 反应液在 20°C 下继续搅拌 3 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=20:1) 分离纯化, 得到化合物 **20-1**。MS m/z = 844.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 中间体 20-2 的制备

20°C 条件下, 将化合物 **17-4A** (12.26 mg, 77.02 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入叔丁醇钠 (7.40 mg, 77.02 μmol), 反应液继续搅拌 30 分钟, 加入化合物 **20-1** (50 mg, 59.25 μmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液, 反应液在该温度下继续搅拌 0.5 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物经薄层层析制备板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **20-2**。MS m/z = 923.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 20-3 的制备

将化合物 **20-2** (45 mg, 48.75 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.5 mL), 反应液在 20°C 下继续搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 所得粗产物溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入固体碳酸氢钠 3g, 室温下继续搅拌 1 小时, 过滤, 减压除去有机溶剂, 得到粗产物 **20-3**, 该化合物不经进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 5: 化合物 20 的制备

20°C 条件下, 将化合物 **20-3** (20 mg, 34.33 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (13.31 mg, 102.99 μmol , 17.94 μL) 和烯丙基氯 (4.66 mg, 51.49 μmol , 4.20 μL), 反应液在该温度下继续搅拌 16 小时。减压除去有机溶剂, 所得粗产物通过高效液相色谱法 (柱子: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]:乙腈: 22%-52%, 8 分钟) 分离纯化, 得到化合物 **20** 的三氟乙酸盐。MS m/z = 637.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

生物测试数据:

实验例 1: 化合物对 KRAS^{G12C} 突变的 MIA-PA-CA-2 细胞增殖抑制作用的测试

1.1 实验目的

测试化合物对KRAS^{G12C}突变的MIA-PA-CA-2细胞增殖抑制的IC₅₀。

1.2 试剂

本研究使用的主要试剂包括 CellTiter-Glo (Promega, 货号: G7573)。

1.3 仪器

本研究所使用主要仪器为 PerkinElmer EnVision 多功能酶标仪。

1.4 实验方法

- 1) 贴壁细胞经胰酶消化处理成细胞悬液，并对细胞悬液进行计数备用。
- 2) 取适量细胞至离心管并用细胞培养液补足至需要体积，铺至 96 孔板，终密度为 2000 细胞/孔，100 μL 培养液。
- 3) 培养 24hr 后，将化合物用 DMSO 配置成 10 mM，并用 DPBS (杜比可磷酸缓冲盐) 以 3 倍梯度稀释 9 个点，每孔加入 10 μL，两复孔。实验对照孔 (Con) 每孔加入 10 μL DPBS。
- 4) 同天，取一块未加药处理的细胞培养板，加入 50 μL CellTiter Glo，利用 EnVision 进行荧光读值，标记为 Day0 读值。
- 5) 加药处理后的细胞培养 72 h 后，去除培养板，向细胞板中加入 50 μL CellTiter Glo，利用 EnVision 进行荧光读值。
- 6) 数据分析：按下列公式计算各孔对细胞的抑制率：

$$\text{抑制率}\% = \left(1 - \frac{F_{\text{Cpd}}}{F_{\text{Con}} - F_{\text{Day0}}}\right) * 100\%$$

* F_{Day0} 为未加药处理的原始细胞数目测试孔的读值；

F_{Con} 为培养 72hr 后，Con 组的荧光读值。

F_{Cpd} 为培养 72hr 后，各化合物孔的荧光读值。

- 7) 使用 GraphPad Prism 软件对化合物的抑制率数据 (抑制率%) 进行 log(agonist) vs. response -- Variable slope 非线性拟合分析，得到化合物的 IC₅₀ 值，拟合公式为：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$$

1.5 实验结果

表 1. 本发明化合物对 KRAS^{G12C} 突变的 MIA-PA-CA-2 细胞增殖抑制的测试结果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	5.21
8B 的盐酸盐	2.7
9B	6.98
12	1.30
16	2.22
17	0.44

18B	3.29
-----	------

实验结果显示本发明化合物对 KRASG12C 突变的 MIA-PA-CA-2 细胞系具有良好的细胞增殖抑制活性。

实验例 2: H358 细胞实验

2.1 实验目的

测试化合物对 KRAS^{G12C} 突变的 H358 细胞增殖抑制的 IC₅₀。

2.2 试剂

本研究使用的主要试剂包括 RPMI-1640 培养基, 盘尼西林/链霉素抗生素购自维森特, 胎牛血清购自 Biosera。CellTiter-Glo (细胞活率化学发光检测试剂) 试剂购自 Promega。NCI-H358 细胞系购自中国科学院细胞库。

2.3 仪器

本研究所使用主要仪器为 Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

2.4 实验方法:

- 1) 将 NCI-H358 细胞种于白色 96 孔板中, 80 μ L 细胞悬液每孔, 其中包含 4000 个 NCI-H358 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。
- 2) 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 9 个浓度, 即从 2 mM 稀释至 5.12nM, 设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μ L 培养基, 再按照对应位置, 转移 2 μ L 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 混匀后转移 20 μ L 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 10 μ M 至 0.0256nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 5 天。另准备一块细胞板, 在加药当天读取信号值作为最大值 (下方方程式中 Max 值) 参与数据分析。向此细胞板每孔加入 25 μ L 细胞活率化学发光检测试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。
- 3) 向细胞板中加入每孔 25 μ L 的细胞活率化学发光检测试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

数据分析:

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率, IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 "log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出)。表 2 提供了本发明的化合物对 NCI-H358 细胞增殖的抑制活性。

表 2. 本发明化合物对 KRASG12C 突变的 H358 细胞增殖抑制的测试结果

化合物	NCI-H358 IC ₅₀ (nM)
1	68.2
2	19.0
4B 的盐酸盐	27.0
5B	12.9
6A	<4.6

8B 的盐酸盐	<4.6
9B	5.5
10	70
11	6.7
12	2.5
13	32.6
15	9.2
16	1.7
17	0.6
18B	4.7

结论：本发明部分化合物对 NCI-H358 细胞增殖展现出较好的抑制活性。

实验例 3：肝细胞代谢稳定性

实验目的：评定受试化合物分别在 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴、人肝细胞中的代谢稳定性

实验操作：准备若干 96 孔样品沉淀板，分别命名为 T0、T15、T30、T60、T90、T120、T0-MC、T120-MC 和空白基质。提前取出复苏培养液和孵育培养液，放置在 37°C 水浴锅中预热。从液氮罐中取出冻存的肝细胞，立即浸没到 37°C 水浴中（约 90 秒）。待冻存部分溶化松动后，分别倒入含有 40 mL 复苏培养液的离心管中，轻柔的颠倒让细胞在复苏培养液中重悬。室温条件下，100×g 离心 5 分钟，移除上清液，用适当体积的孵育培养液重悬肝细胞，用台盼蓝染色法计算细胞活率。将 198 μL 的肝细胞混悬液 (0.51×10⁶ cells/mL) 加入到已预热的孵育板中，培养液对照组加入 198 μL 不含肝细胞的孵育培养液至 T0-MC 和 T120-MC 孵育板中，所有孵育板在 37°C 培养箱中预孵育 10 分钟。然后加入 2 μL 供试品和对照化合物工作液，混匀，立即将孵育板放入培养箱内的摇板机中，启动计时器开始反应。每个化合物的每个时间点准备 2 个重复样本。孵育条件为 37°C、饱和湿度、含 5%CO₂。测试体系中，供试品的终浓度为 1 μM，对照品的终浓度为 3 μM，肝细胞的终浓度为 0.5×10⁶ cells/mL，总有机溶剂的终浓度为 0.96%，其中 DMSO 的终浓度为 0.1%。相应时间点孵育结束时，取出孵育板，取出 25 μL 化合物和对照化合物与细胞的混合液加入到含有 125 μL 终止液（含有 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝诺尔的乙腈溶液）的样品板中。对于 Blank 样品板，直接加入 25 μL 不含肝细胞的孵育培养液。所有样品板封膜后在摇板机上以 600 rpm 摇 10 分钟后，3220×g 离心 20 分钟。供试品和对照品上清液用超纯水以 1:3 的比例稀释。所有样品混匀后用 LC/MS/MS 的方法进行分析。

实验结果如表 3 所示。

表 3. 受试化合物 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴、人肝细胞中的代谢稳定性

化合物	种属	T _{1/2} (min)	CL _{int(hep)}	CL _{int(liver)}
			(μL/min/10 ⁶)	(mL/min/kg)
8B	CD-1 小鼠	18.2	76.3	906.0
	SD 大鼠	185.2	7.5	35.0

17	食蟹猴	136.1	10.2	36.7
	比格犬	>216.8	<6.4	<44
	人	199.5	6.9	19.3
	CD-1 小鼠	9.5	146.3	1738.1
	SD 大鼠	20.6	67.4	315.2
	食蟹猴	27.0	51.3	184.7
	比格犬	182.2	7.6	52.3
	人	99.5	13.9	38.7

实验结论：多种属肝细胞代谢实验显示本发明化合物具有良好的代谢稳定性

实验例 4：体外肝微粒体稳定性研究

实验目的：评定受试化合物分别在 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴、人肝微粒体中的代谢稳定性

实验操作：准备2块96孔孵育板，分别命名为T60孵育板和NCF60孵育板。在T60孵育板和NCF60孵育板上分别加入445μL微粒体工作液（肝微粒体蛋白浓度为0.56 mg/mL），然后将上述孵育板放置于37°C水浴锅中预孵育大约10分钟。

预孵育结束后，在 T60 孵育板和 NCF60 孵育板上分别加入 5μL 供试品或对照化合物工作液，混匀。在 NCF60 孵育板上每孔添加 50 μL 磷酸钾盐缓冲液启动反应；在 T0 终止板中加入 180 μL 的终止液（含 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔的乙腈溶液）和 6 μL 的 NADPH 再生体系工作液，从 T60 孵育板中取出 54 μL 样品至 T0 终止板（T0 样品产生）。在 T60 孵育板上每孔添加 44 μL NADPH 再生体系工作液启动反应。在 Blank 板中只添加 54 μL 微粒体工作液、6 μL 的 NADPH 再生体系工作液和 180 μL 的终止液。因此，在供试品或对照化合物的样品中，化合物、睾酮、双氯芬酸和普罗帕酮的反应终浓度为 1 μM，肝微粒体的浓度为 0.5 mg/mL，DMSO 和乙腈在反应体系中的终浓度分别为 0.01%（v/v）和 0.99%（v/v）。

孵育适当时间（如 5、15、30、45 和 60 分钟）后，分别在每个终止板的样品孔中加入 180 μL 的终止液（含 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔的乙腈溶液），之后从 T60 孵育板中取出 60 μL 样品以终止反应。所有样品板摇匀并在 3220 ×g 离心 20 分钟，然后每孔取 80 μL 上清液稀释到 240 μL 纯水中用于液相色谱串联质谱分析，液相色谱串联质谱分析所有样品进样分析。

表 4. 受试化合物 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴、人肝微粒体的代谢稳定性

化合物	种属	T _{1/2} (min)	CL _{int(hcp)}	CL _{int(liver)}
			(μL/min/10 ⁶)	(mL/min/kg)
8B	CD-1 小鼠	12.6	110.1	436.1
	SD 大鼠	>145	<9.6	<17.3
	食蟹猴	23.3	59.5	80.3
	比格犬	>145	<9.6	<13.8

	人	60.3	23.0	20.7
17	CD-1 小鼠	4.9	284.6	1126.8
	SD 大鼠	23.0	60.2	108.3
	食蟹猴	6.2	224.6	303.2
	比格犬	>145	<9.6	<13.8
	人	20.4	67.9	61.1

实验结论：肝微粒体代谢稳定性研究显示本发明化合物具有良好的代谢稳定性

实验例 5: 血浆稳定研究

实验目的：评定受试化合物分别在 CD-1 小鼠、人的血浆稳定性

实验操作：将冻存的血浆解冻 10~20 分钟，待血浆完全解冻后，将其置于离心机中以 3220×g 离心 5 分钟，去除其中存在的悬浮物和沉淀物。准备 96 孔孵育板，分别命名为 T0、T10、T30、T60、T120。将孵育板中对应的加入 98 μL 的小鼠、大鼠、犬、猴和人空白血浆，然后加入 2 μL 化合物或对照化合物的工作液加入到对应的孵育板中，每个样品准备两个平行孔。所有的样品在 37°C 水浴锅中进行孵育。化合物和对照化合物比沙可啶、马来酸依那普利、普鲁卡因和普鲁本辛的最终孵育浓度为 2 μM，最终有机相含量为 2.0%。每一个孵育时间点结束时，取出相应的孵育板，向每个对应的样品孔中加入 400 μL 含有 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝诺尔的乙腈溶液沉淀蛋白。所有样品板封膜并摇匀后，3220×g 离心 20 分钟。取 50 μL 上清液加入 100 μL 超纯水稀释，所有样品混匀后用 LC/MS/MS 的方法分析。

表 5. 受试化合物 CD-1 小鼠、人的血浆稳定性

化合物	种属	120min 下受试化合物含量检测
8B	CD-1 小鼠	110%
	人	114%
17	CD-1 小鼠	94%
	人	93%

实验结论：本发明化合物在人和小鼠血浆中的稳定性良好。

实验例 6: 全血稳定研究

实验目的：评定受试化合物分别在 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴的全血稳定性

实验操作：在实验当天或实验的前一天，采用抗凝剂 EDTA-K2 采集新鲜的 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴全血。在实验开始前，将全血与 PBS 进行 1: 1 (v: v) 混合，放置于 37°C 水浴锅中预热 10~20 分钟。准备 96 孔孵育板，分别命名为 T0、T30、T60、T240。在对应的孵育板中，包括 T0、T30、T60 和 T240 孵育板，将 2 μL 化合物或对照化合物的工作液与 98 μL 的小鼠、大鼠、犬、猴和人空白全血混合，每个样品准备两个平行孔。所有的样品在 37°C 水浴锅中进行孵育。化合物的最终

孵育浓度为 5 μM ，对照化合物的最终孵育浓度为 2 μM 。每一个时间点孵育结束时，取出相应的孵育板，立即向对应的样品孔中加入 100 μL 超纯水，混匀，然后加入 800 μL 含有 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝诺尔的乙腈溶液沉淀蛋白。样品板封膜并摇匀后，3220 $\times$ g 离心 20 分钟。取 150 μL 上清液用 LC/MS/MS 的方法分析。

表 6. 受试化合物 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴的全血稳定性

化合物	种属	240min 下受试化合物含量检测
8B	CD-1 小鼠	100%
	SD 大鼠	104%
	食蟹猴	58%
	比格犬	96%
17	CD-1 小鼠	117%
	SD 大鼠	115%
	食蟹猴	77%
	比格犬	102%

实验结论：多种属犬血稳定性研究显示本发明化合物在全血中的稳定性良好。

实验例 7: 蛋白结合率研究

实验目的：采用平衡透析法测定受试化合物在 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴和人血浆中的蛋白结合率。

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

表 7. 受试化合物 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴、人的蛋白结合率

化合物	种属	蛋白未结合率
8B	CD-1 小鼠	12.0
	SD 大鼠	9.8
	食蟹猴	23.9
	比格犬	6.0
	人	10.6
17	CD-1 小鼠	1.5
	SD 大鼠	4.8

	食蟹猴	7.8
	比格犬	3.3
	人	4.8

实验结论：多种属血浆结合率研究显示本发明化合物在血浆中具有更高的蛋白未结合率。

实验例 8：体内药代动力学研究

1) SD 大鼠口服及静脉注射受试化合物的药代动力学研究

受试化合物与5%二甲基亚砜/95%（10%羟丙基-β-环糊精）溶液混合，涡旋并超声，制备得到1 mg/mL澄清溶液，微孔滤膜过滤后备用。选取7至10周龄的雄性SD大鼠，静脉注射、口服给予候选化合物溶液。收集一定时间的全血，制备得到血浆，以LC-MS/MS方法分析药物浓度，并用Phoenix WinNonlin 软件(美国Pharsight公司)计算药代参数。实验结果如表8所示：

表 8. 受试化合物的药代动力学结果

给药途径	药代动力学参数	化合物 8B	化合物 17
	血浆蛋白未结合率 PPB(Unbond%)	9.8	4.8
静脉注射给药	剂量 Dose(mg/kg)	2.0	2.0
	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	2.8	1.9
	清除率 CL (ml/min/kg)	85.2	71.5
	表观分布容积 $V_{d_{ss}}$ / $V_{d_{ss,u}}$ (L/kg)	17.9/203	10.6/221
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-last} / AUC_u (nM.h)	544/53.3	653/31.3
口服给药	剂量 Dose(mg/kg)	9.7	9.8
	达峰时间 T_{max} (h)	1.5	1.5
	达峰浓度 C_{max} / $C_{max,u}$ (nM)	218/21.3	220/10.6
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-last} / AUC_u (nM.h)	1211/119	995/47.8
	生物利用度 F (%)	44.5%	30.5%

注： $V_{d_{ss,u}}$ 为血浆蛋白未结合下的表观容积分布 ($V_{d_{ss,u}}=V_{d_{ss}}/PPB(Unbond\%)$)； $C_{max,u}$ 、 $AUC_{0-last,u}$ 都是血浆蛋白未结合下的相应数值 ($C_{max,u}=C_{max} \times PPB(Unbond\%)$)； $AUC_{0-last,u}=AUC_{0-last} \times PPB(Unbond\%)$)

实验结论：PK 研究显示，本发明化合物在大鼠中具有较高的非结合血浆暴露量和良好的口服生物利用度。

2) CD 小鼠口服及静脉注射受试化合物的药代动力学研究

受试化合物与5%二甲基亚砜/95%（10%羟丙基-β-环糊精）溶液混合，涡旋并超声，制备得到1 mg/mL澄清溶液，微孔滤膜过滤后备用。选取7至10周龄的雄性CD小鼠，静脉注射、口服给予候选化合物溶

液。收集一定时间的全血，制备得到血浆，以LC-MS/MS方法分析药物浓度，并用Phoenix WinNonlin 软件(美国Pharsight公司)计算药代参数。实验结果如表9所示：

表 9. 受试化合物的药代动力学结果

给药途径	药代动力学参数	化合物 8B	化合物 17
	血浆蛋白未结合率 PPB(Unbond%)	1.54	12.0
静脉注射给药	剂量 Dose(mg/kg)	2.39	2.0
	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	1.0	1.7
	清除率 CL (ml/min/kg)	37.3	40.6
	表观分布容积 $V_{d_{ss}}/V_{d_{ss,u}}$ (L/kg)	2.6/168.8	3.9/32.3
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-last}/AUC_u (nM.h)	1311/20.2	1297/155.6
口服给药	剂量 Dose(mg/kg)	14.7	10.3
	达峰时间 T_{max} (h)	0.25	1.0
	达峰浓度 $C_{max}/C_{max,u}$ (nM)	1460/22.5	431/51.7
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-last}/AUC_u (nM.h)	2403/37.0	1422/170.6
	生物利用度 F (%)	24.4%	21.9%

注： $V_{d_{ss,u}}$ 为血浆蛋白未结合下的表观容积分布 ($V_{d_{ss,u}}=V_{d_{ss}}/PPB(Unbond\%)$)； $C_{max,u}$ 、 $AUC_{0-last,u}$ 都是血浆蛋白未结合下的相应数值($C_{max,u}=C_{max} \times PPB(Unbond\%)$ ； $AUC_{0-last,u}=AUC_{0-last} \times PPB(Unbond\%)$)

实验结论：PK 研究显示，本发明化合物在小鼠中具有较高的非结合血浆暴露量和良好的口服生物利用度。

实验例 9：体内药效学研究

人胰腺癌 Mia PaCa-2 细胞裸小鼠皮下移植肿瘤 Balb/c Nude 小鼠模型的体内药效学研究

1. 细胞培养和肿瘤组织准备

细胞培养：人胰腺癌 Mia PaCa-2 细胞 (ATCC-CRL-1420) 体外单层培养，培养条件为 DMEM 培养基中加 10% 胎牛血清，2.5% 马血清，37 °C 5% 二氧化碳孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，重悬于适量 PBS 中，1:1 加入基质胶，获取细胞密度为 25×10^6 cells/mL 的细胞悬液。

细胞接种：将 0.2 mL (5×10^6 cells/mouse 个) Mia PaCa-2 细胞 (加基质胶，体积比为 1:1) 皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到 190 mm³ 时，根据肿瘤体积进行随机分组，按照表 10 中的方案开始给药

表 10. 实验动物分组及给药方案

组别	动物数	化合物	剂量 (mg/kg)	给药体积 (μL/g)	给药途径	给药 频次
1	6	溶媒	--	10	PO	QD x22
2	6	8B	10	10	PO	QD x22
3	6	8B	30	10	PO	QD x22
4	6	17	10	10	PO	QD x22
5	6	17	30	10	PO	QD x22

注：PO 代表口服；QD 代表每日一次。

2. 肿瘤测量和实验指标

每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)或相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。相对肿瘤增殖率 $T/C(\%) = TRTV / CRTV \times 100\%$ (TRTV：治疗组 RTV；CRTV：阴性对照组 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV)，计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时 (即 D0) 测量所得平均肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积，TRTV 与 CRTV 取同一天数据。

TGI (%)，反映肿瘤生长抑制率。 $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

3. 实验结果

实验结果如图 1、2 所示。

给药 22 天时结果如表 11 所示

表 11. 给药第 22 天下的 T/C 及 TGI

化合物	给药量	肿瘤体积均值	T/C	TGI
溶媒	N/A	2016.29 mm ³	N/A	N/A
8B	10 mg/kg	745.84 mm ³	36.99%	66.89%
8B	30 mg/kg	227.15 mm ³	11.28%	94.23%
17	10 mg/kg	249.87 mm ³	12.39%	93.06%
17	30 mg/kg	124.14 mm ³	6.16%	99.64%

实验结论：本发明化合物具有显著的抑瘤作，且小鼠各个剂量组的体重平稳，无明显不耐受现象。