



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112300195 B

(45) 授权公告日 2021.12.24

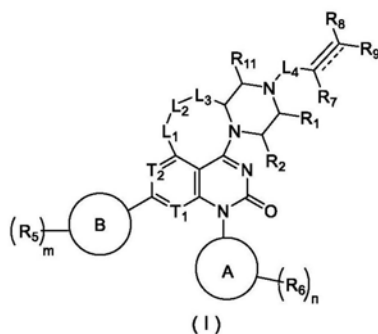
(21) 申请号 202010769535.0	C07D 487/16 (2006.01)
(22) 申请日 2020.08.03	C07D 513/16 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07D 498/22 (2006.01)
申请公布号 CN 112300195 A	C07D 487/22 (2006.01)
(43) 申请公布日 2021.02.02	C07D 513/22 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61K 31/55 (2006.01)
201910712388.0 2019.08.02 CN	A61K 31/553 (2006.01)
201910899724.7 2019.09.23 CN	A61K 31/519 (2006.01)
201911157922.2 2019.11.22 CN	A61K 31/554 (2006.01)
202010054185.X 2020.01.17 CN	A61K 31/551 (2006.01)
(73) 专利权人 上海济煜医药科技有限公司	A61K 31/5513 (2006.01)
地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试	A61P 35/00 (2006.01)
验区哈雷路1118号1幢1楼	
专利权人 江西济民可信集团有限公司	(56) 对比文件
(72) 发明人 郭淑春 范珺 刘洋 彭建彪	CN 112390818 A, 2021.02.23
郭海兵	WO 2018119183 A2, 2018.06.28
(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283	WO 2018206539 A1, 2018.11.15
代理人 王卫彬 何敏清	US 2018334454 A1, 2018.11.22
(51) Int. Cl.	WO 2019051291 A1, 2019.03.14
C07D 498/16 (2006.01)	WO 2019099524 A1, 2019.05.23
	审查员 申俊杰
	权利要求书47页 说明书105页

(54) 发明名称

四并环类化合物及其制备方法和应用

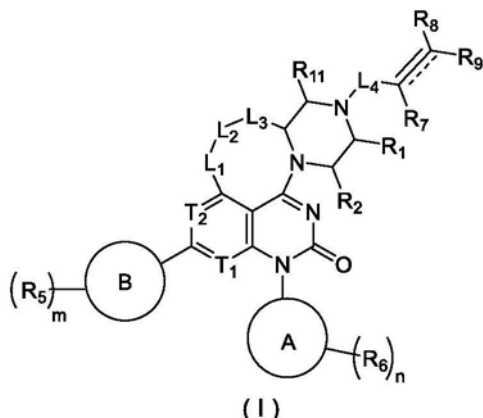
(57) 摘要

本发明公开了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,以及该化合物作为 KRAS抑制剂的的应用。



CN 112300195 B

1. 式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



其中,

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>11</sub> 分别独立地选自H、卤素、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和C<sub>1-6</sub>烷基氨基,所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷基氨基任选被1、2或3个R取代;

T<sub>1</sub>选自N和C(R<sub>3</sub>);

T<sub>2</sub>选自N和C(R<sub>4</sub>);

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>分别独立地选自H、卤素、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元杂环烷基,所述C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3~6元杂环烷基任选被1、2或3个R取代;

R<sub>5</sub>分别独立地选自H、卤素、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基-OC(=O)-、C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5~10元杂芳基,所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基-OC(=O)-、C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5~10元杂芳基任选被1、2或3个R取代;

R<sub>6</sub>分别独立地选自H、卤素、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基-OC(=O)-、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元杂环烷基,所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基-OC(=O)-、C<sub>3-6</sub>环烷基或3~6元杂环烷基任选被1、2或3个R取代;

环A选自C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5~10元杂芳基;

环B选自C<sub>6-10</sub>芳基、5~10元杂芳基、苯并5~6元杂环烷基和5~6元杂芳基并5~6元杂环烷基;

R<sub>7</sub>选自H、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和C<sub>1-6</sub>烷基氨基,所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷基氨基任选被1、2或3个R取代;

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>分别独立地选自H、卤素、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元杂环烷基,所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>杂烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3~6元杂环烷基任选被1、2或3个R取代;  $\text{///}$ 代表

$\text{///}$ 或 $\text{//}$ ,且

当 $\text{///}$ 为 $\text{///}$ 时,R<sub>7</sub>和R<sub>9</sub>不存在;

L<sub>1</sub>选自单键、CH<sub>2</sub>、 $\text{//}$ 、O、S、S(=O)、C(=O)、S(=O)<sub>2</sub>和N(R<sub>10</sub>);

L<sub>2</sub>选自CH<sub>2</sub>、O、S和C(=O);

L<sub>3</sub>选自单键、C(R<sub>12</sub>R<sub>12</sub>)和C(=O);

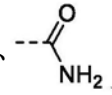
$L_4$ 选自S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>和C(=O)；

m选自1、2、3和4；

n选自1、2、3和4；

$R_{10}$ 选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元杂环烷基，所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3~6元杂环烷基任选被1、2或3个R取代；

$R_{12}$ 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me和CF<sub>3</sub>；

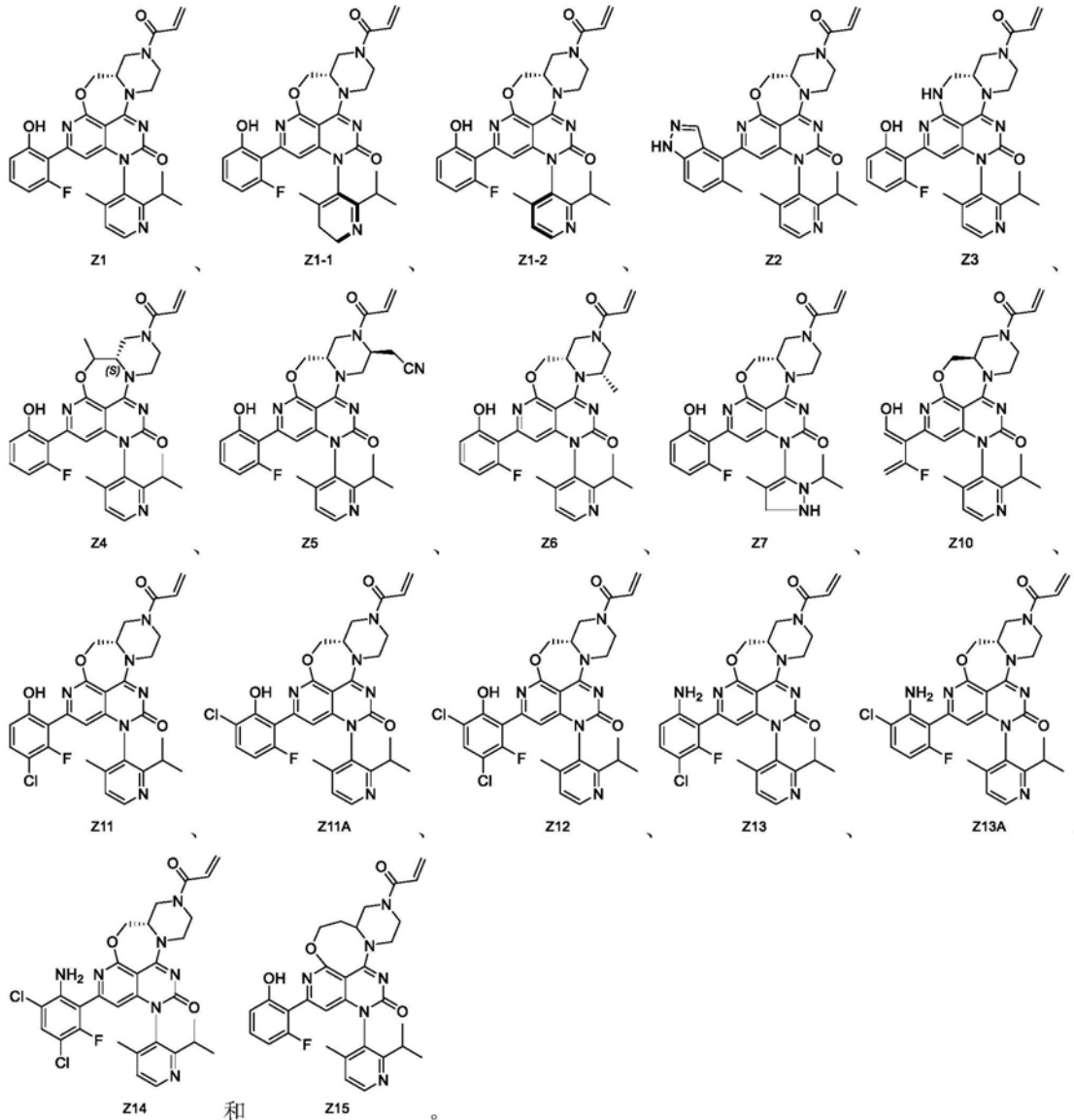
R分别独立地选自H、卤素、OH、NH<sub>2</sub>、CN、 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-OC(=O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基、

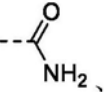
C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷氨基和5~6元杂环烷基，其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-OC(=O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基C<sub>1-6</sub>烷氨基或5~6元杂环烷基任选被1、2或3个R'取代；

R'选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>和CH<sub>3</sub>；

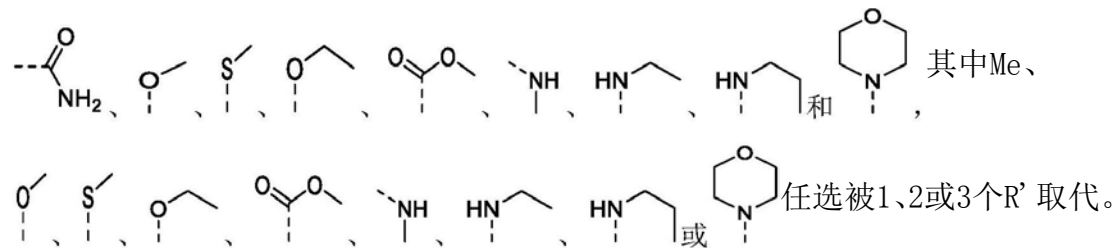
所述3~6元杂环烷基、5~6元杂环烷基、5~10元杂芳基或C<sub>1-6</sub>杂环烷基包含1、2或3个独立选自O、NH、S、C(=O)、C(=O)O、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>和N的杂原子或杂原子团；

所述的式(I)所示化合物不为如下任一化合物：

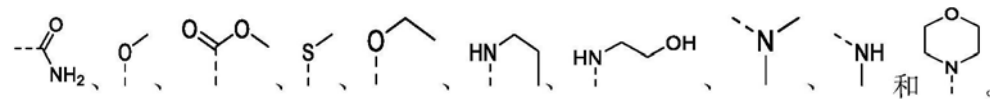


2. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R分别独立地选自H、卤素、OH、NH<sub>2</sub>、CN、、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷硫基、C<sub>1-3</sub>烷氨基和5~6元杂环烷基,其中C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷硫基、C<sub>1-3</sub>烷氨基或5~6元杂环烷基任选被1、2或3个R'取代。

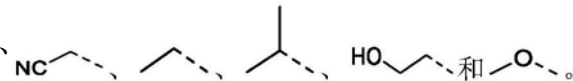
3. 根据权利要求2所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、




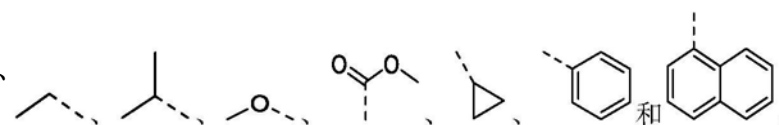
4. 根据权利要求3所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

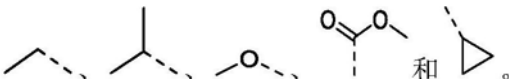


5. 根据权利要求1~4任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>11</sub>分别独立地选自H、卤素、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基和C<sub>1-3</sub>烷氨基,所述C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基或C<sub>1-3</sub>烷氨基任选被1、2或3个R取代。

6. 根据权利要求5所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>11</sub>分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CF<sub>3</sub>、

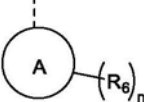
7. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CF<sub>3</sub>、

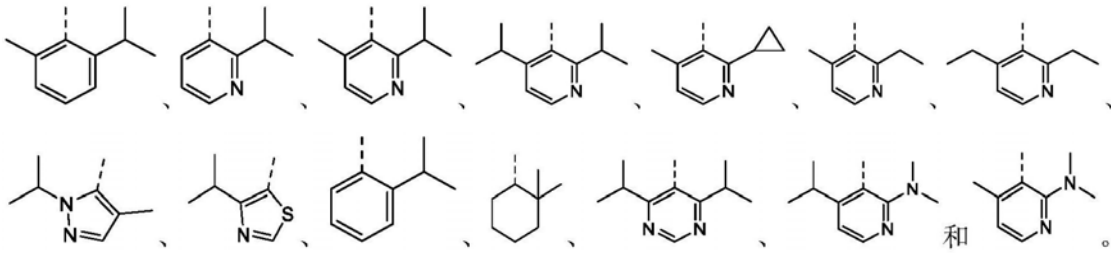
8. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R<sub>5</sub>选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CF<sub>3</sub>、

9. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,R<sub>6</sub>选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CF<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

10. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,环A选自C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元杂环烷基、苯基、萘基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基和吡啶基。

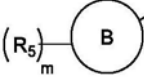
11. 根据权利要求9或10所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,结构

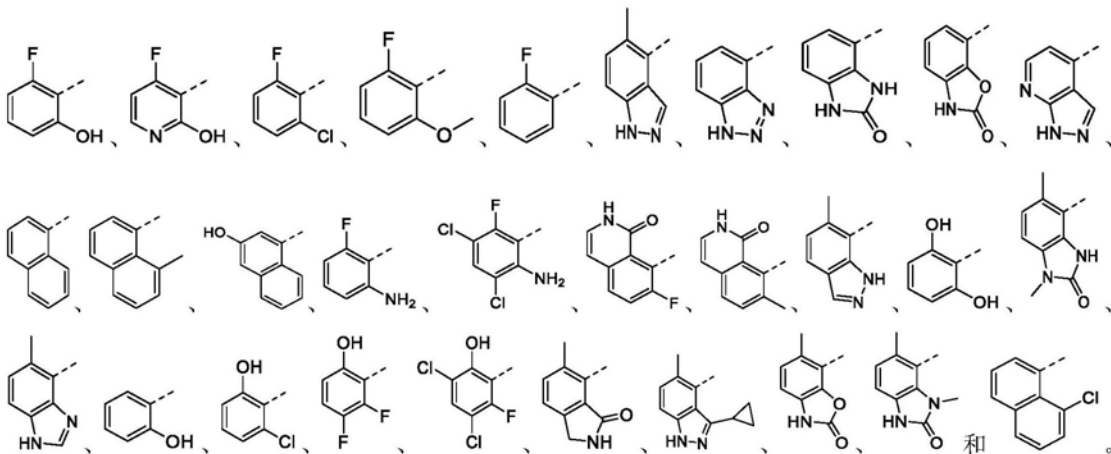
单元  选自



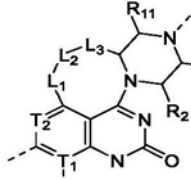
12. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,环B选自苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、异喹啉-1(2H)-酮基和1H-苯并[d]咪唑基。

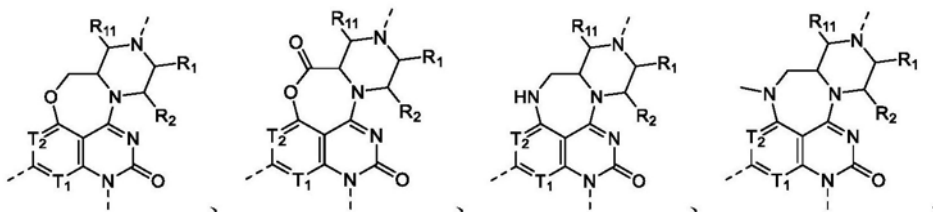
13. 根据权利要求8或12所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,结构

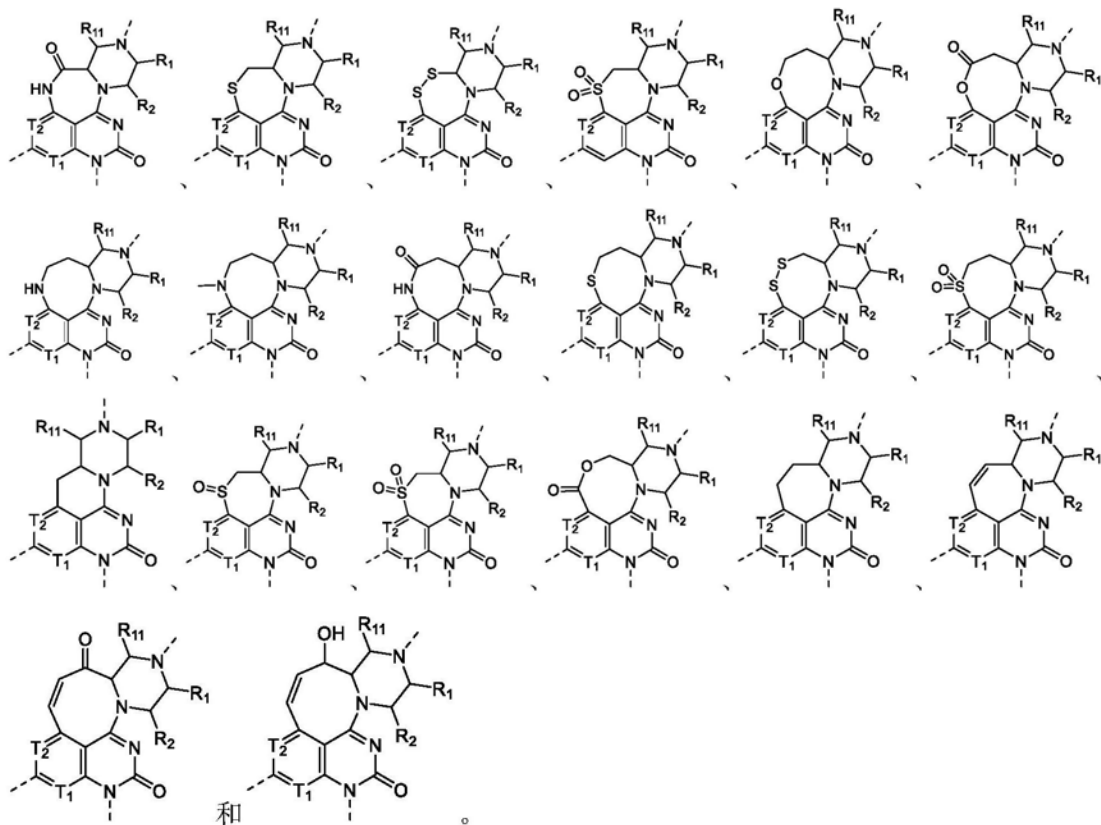
单元  选自



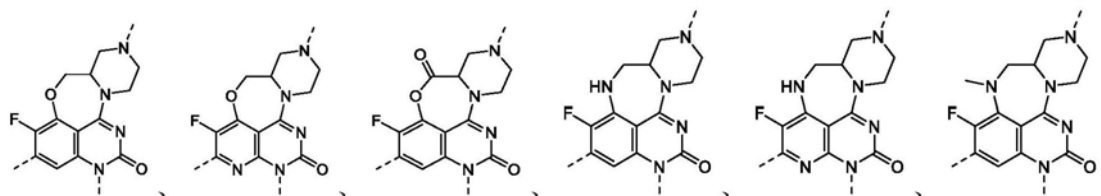
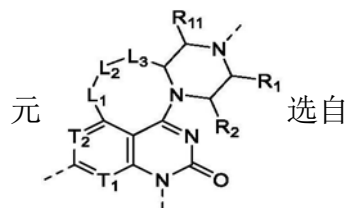
14. 根据权利要求1、6或7任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,

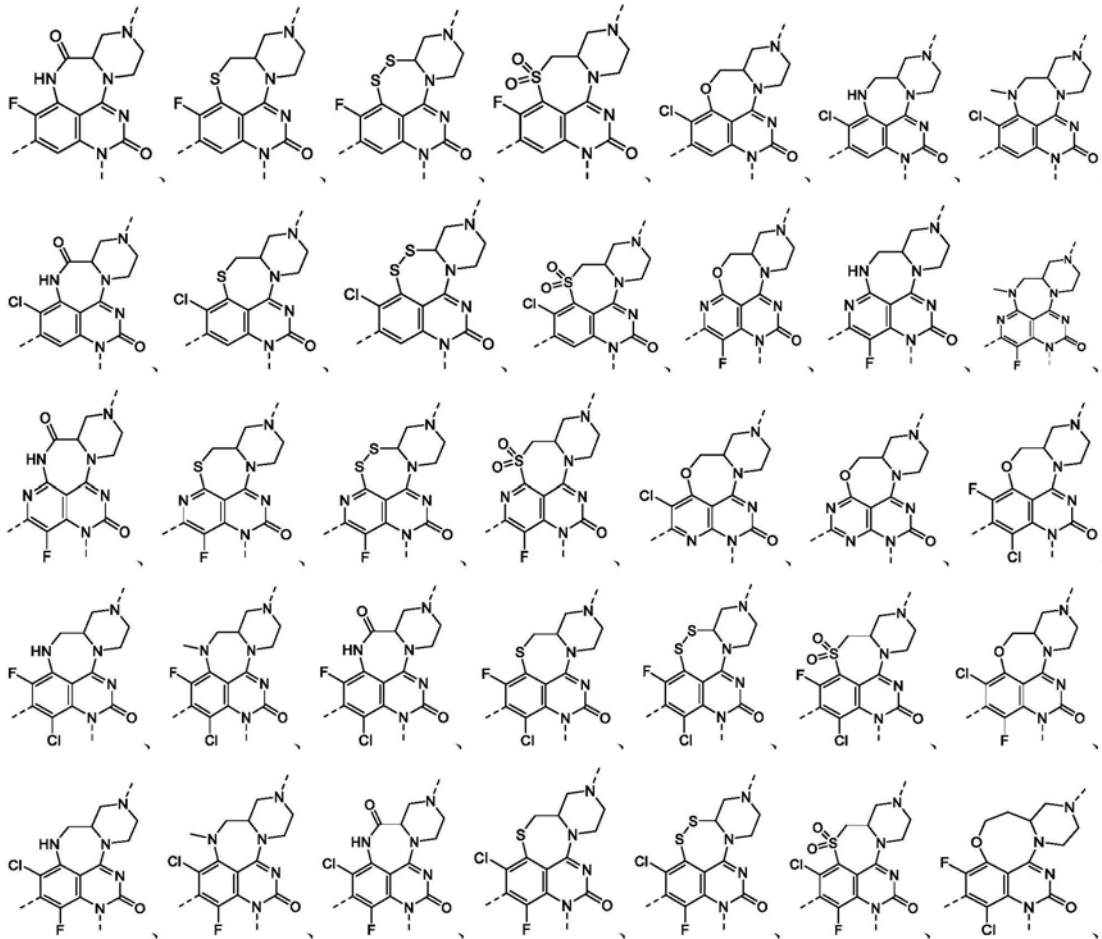
其中,结构单元  选自:

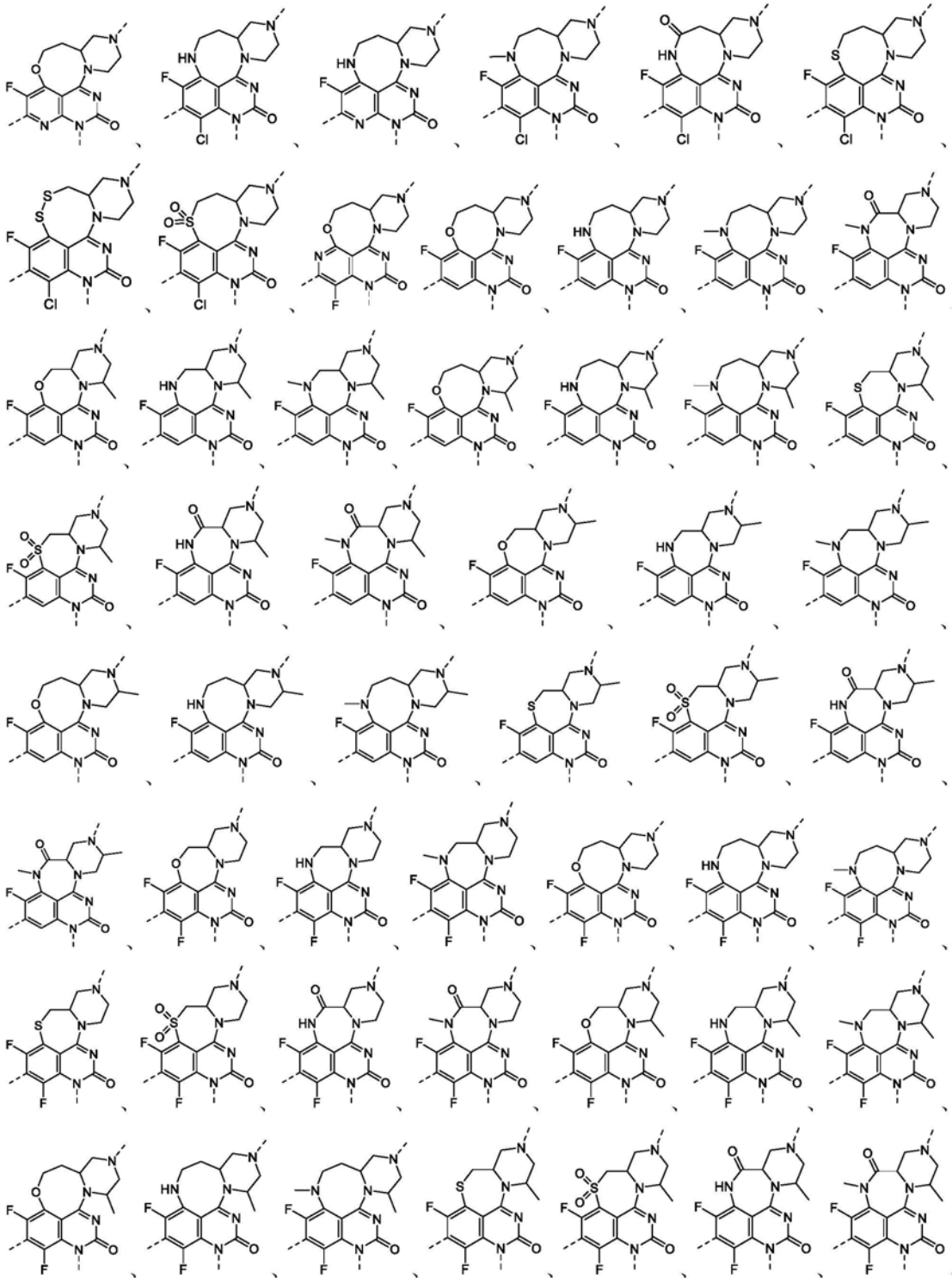


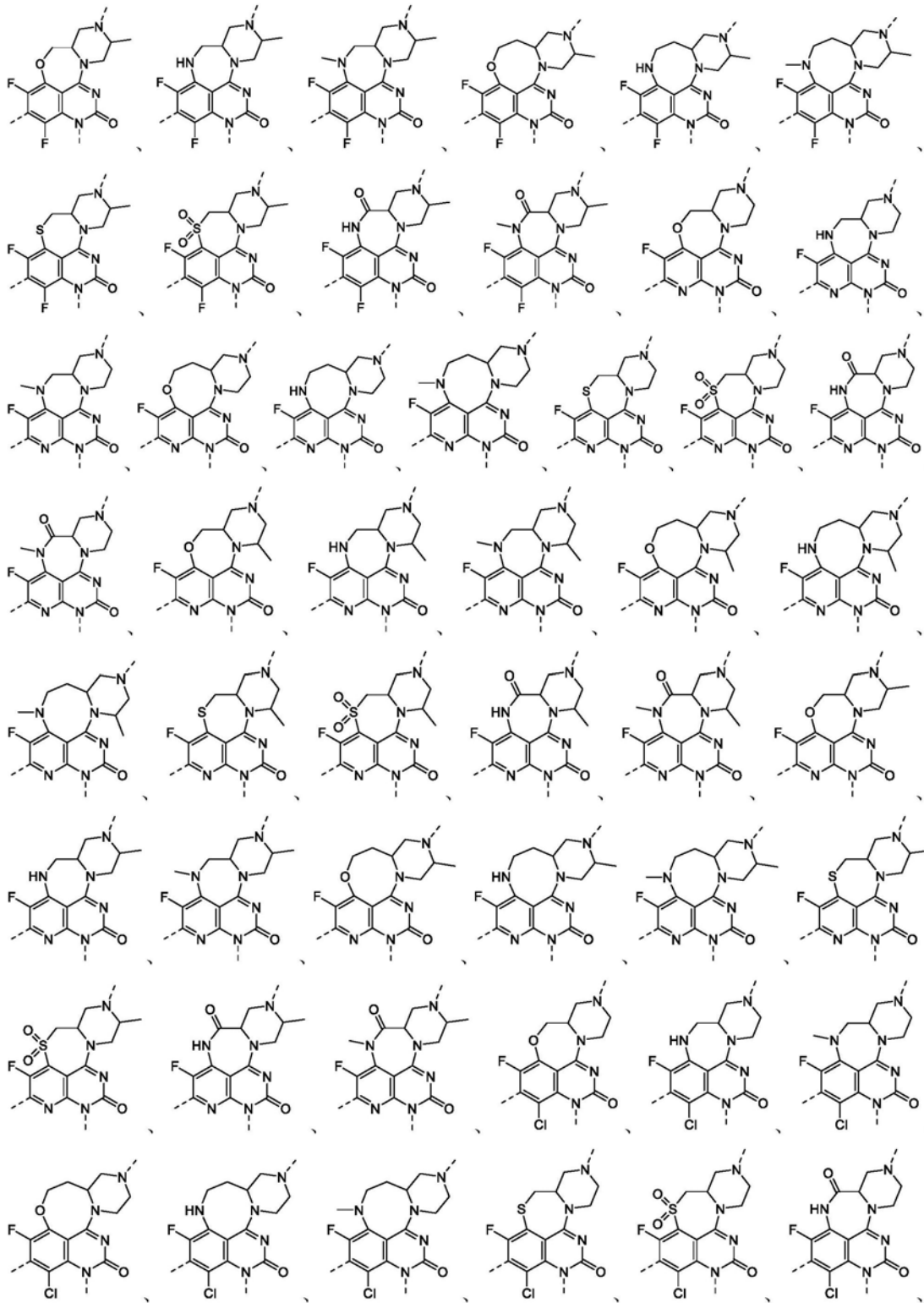


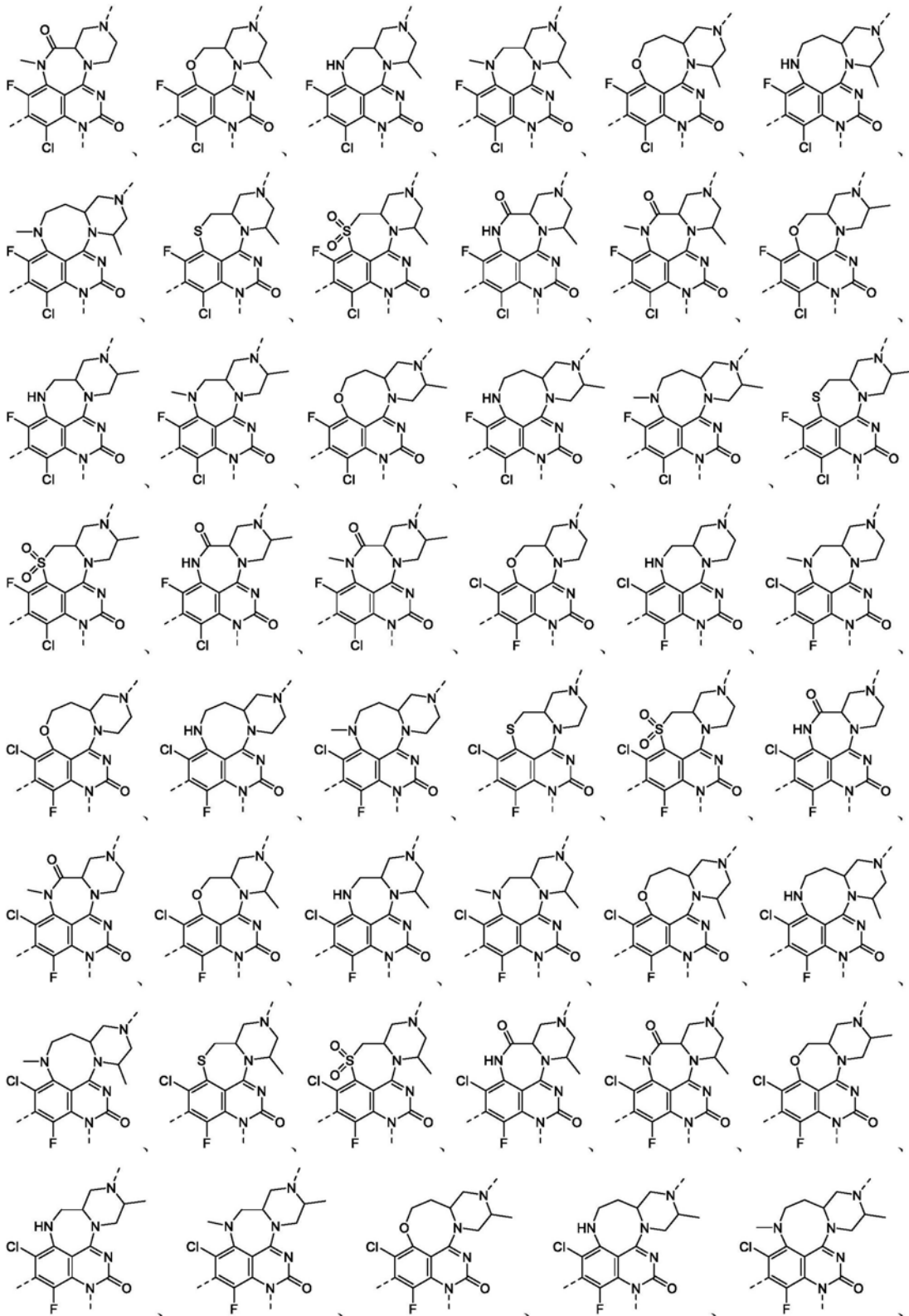
15. 根据权利要求14所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,结构单

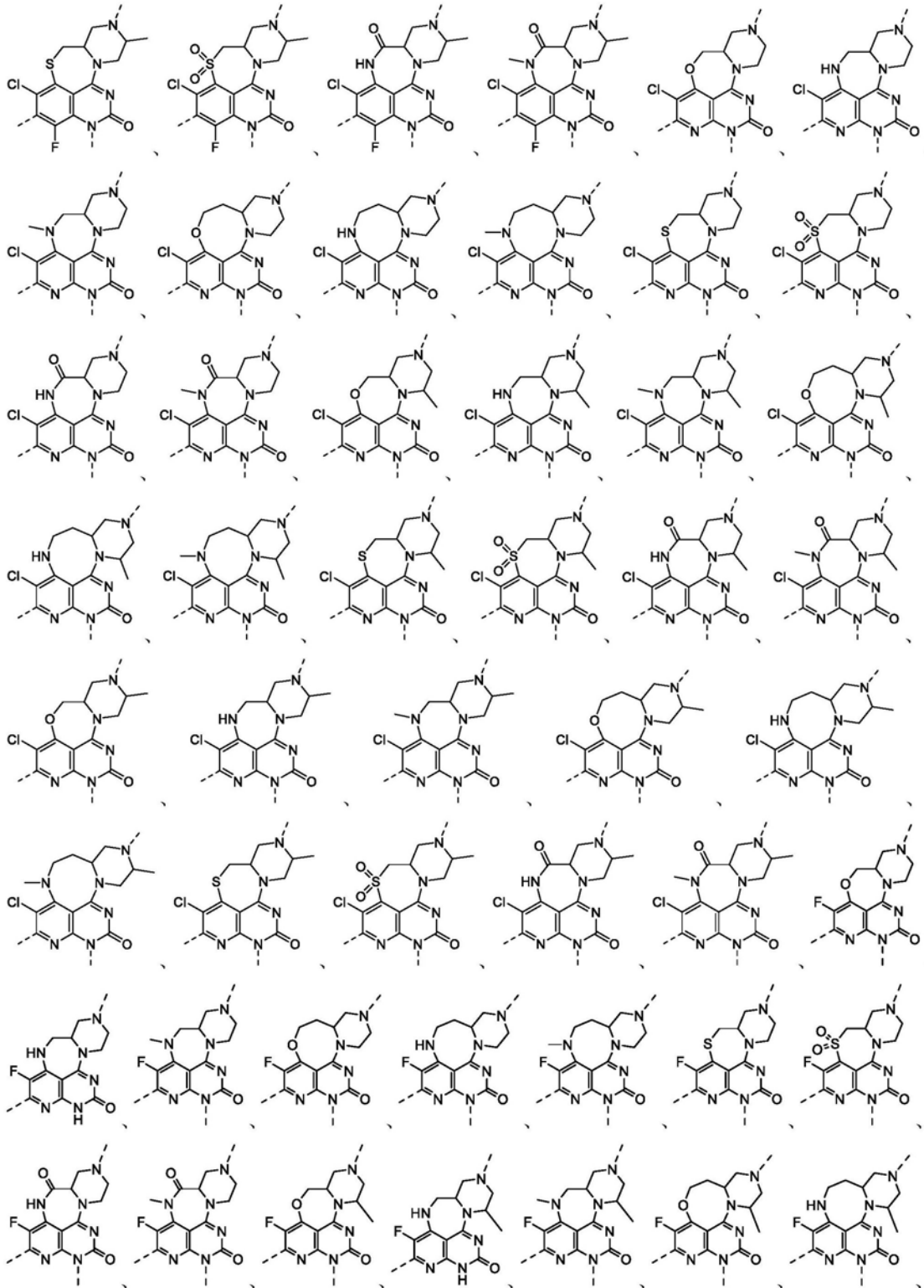


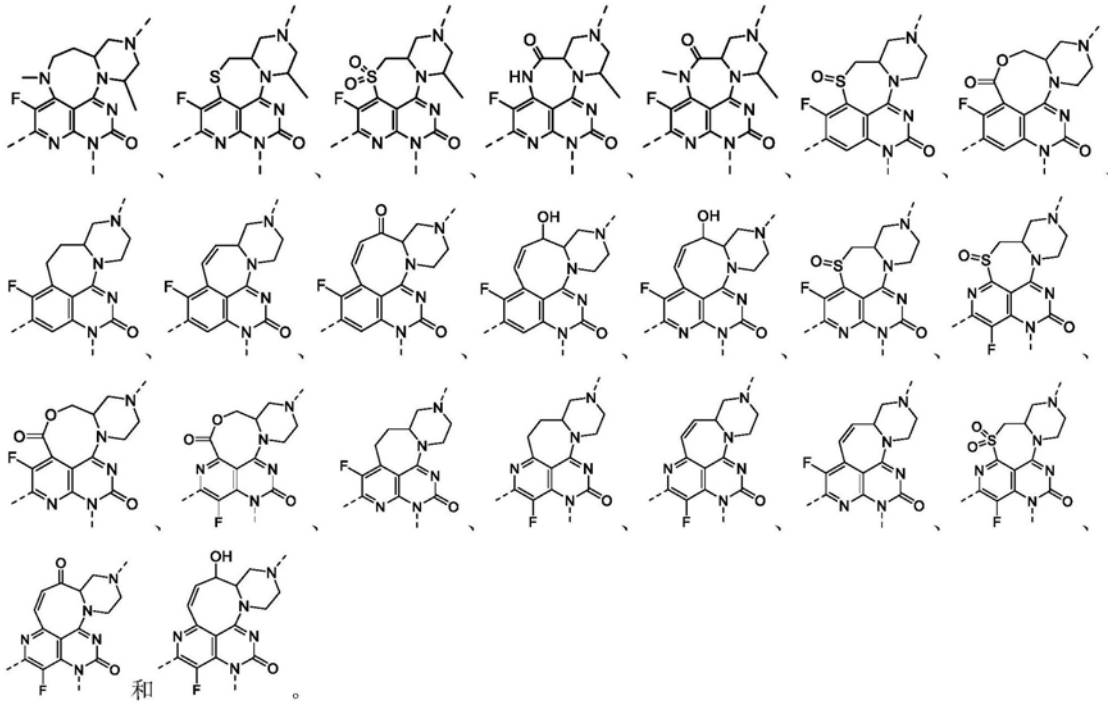












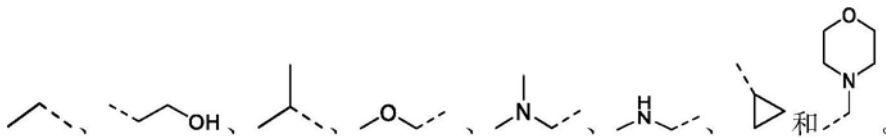


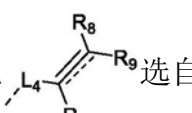


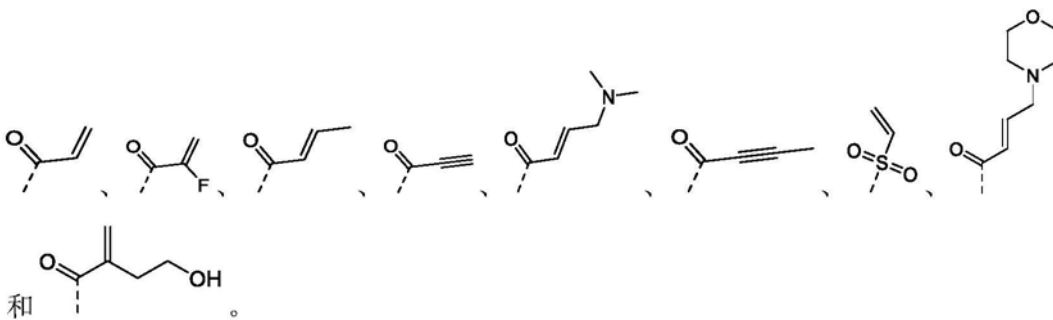


16. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,  $R_7$  选自 H、F、Cl、Br、I、CN、Me、 $CF_3$ 、、、、、 和 。

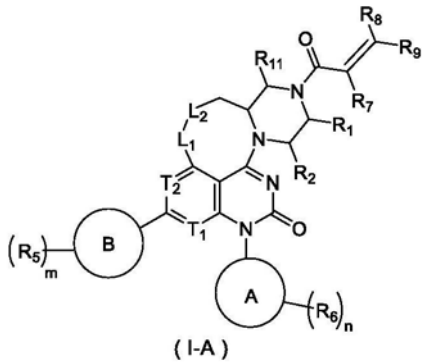
17. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,  $R_8$ 、 $R_9$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、Me、 $CF_3$ 、



18. 根据权利要求1、16或17任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其中,结构单元  选自



19. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,其选自



其中，

$R_1$ 、 $R_2$ 如权利要求1、5或6所定义；

$L_1$ 、 $L_2$ 如权利要求1所定义；

$T$ 、 $T_2$ 如权利要求1或9所定义；

$R_5$ 如权利要求1、8或13所定义；

$R_6$ 如权利要求1、9或11所定义；

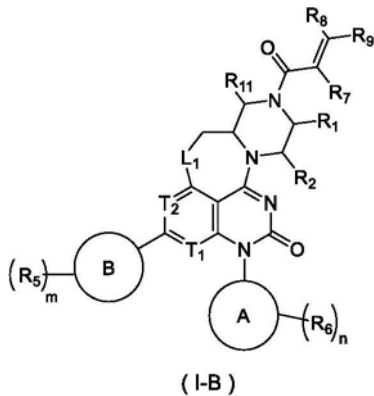
环A如权利要求1、10或11所定义；

环B如权利要求1、12或13所定义；

$R_7$ 如权利要求1、16或18所定义；

$R_8$ 、 $R_9$ 如权利要求1、17或18所定义。

20. 根据权利要求1所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自



其中，

$R_1$ 、 $R_2$ 如权利要求1、5或6所定义；

$L_1$ 如权利要求1所定义；

$T$ 、 $T_2$ 如权利要求1或9所定义；

$R_5$ 如权利要求1、8或13所定义；

$R_6$ 如权利要求1、9或11所定义；

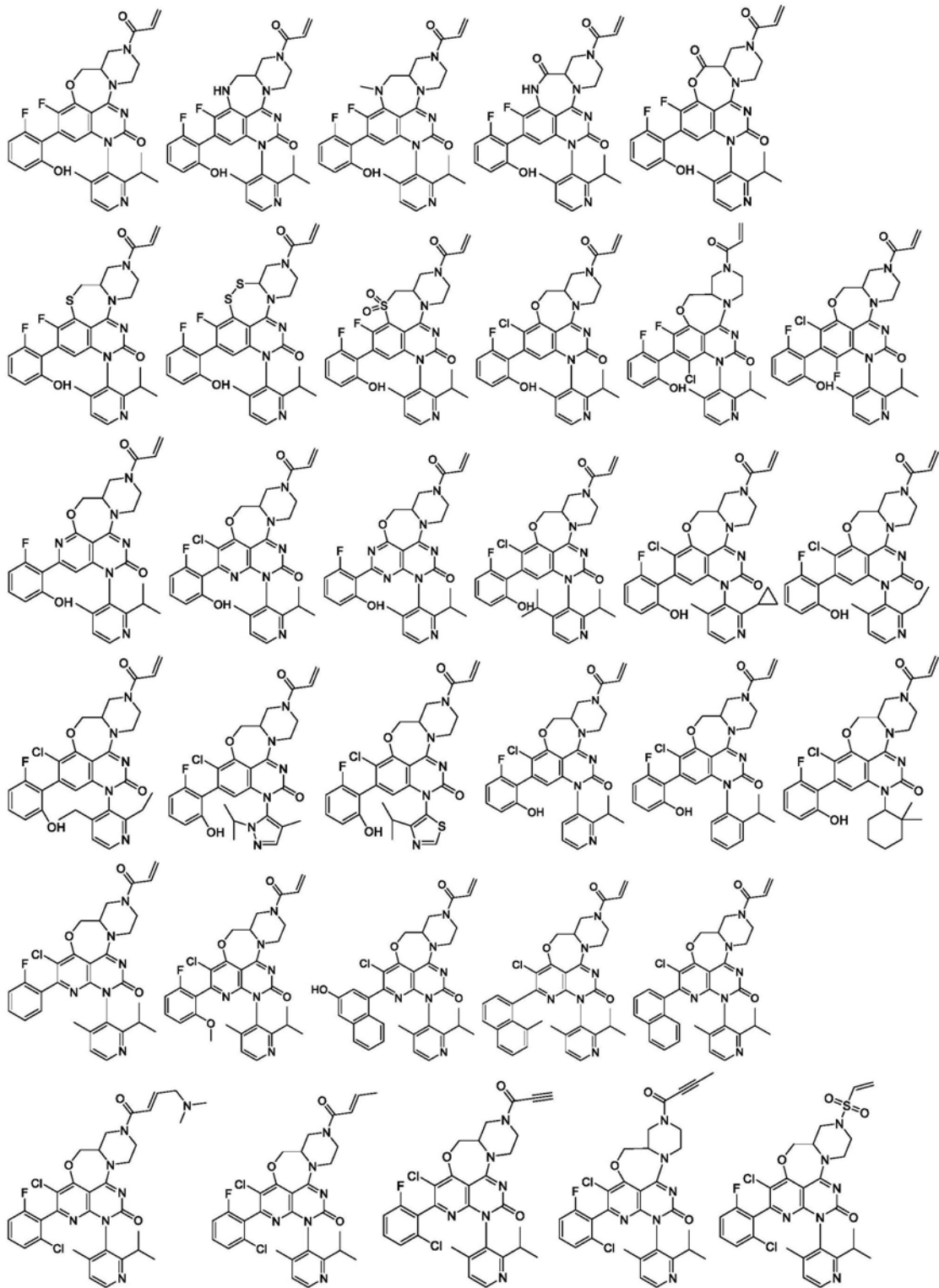
环A如权利要求1、10或11所定义；

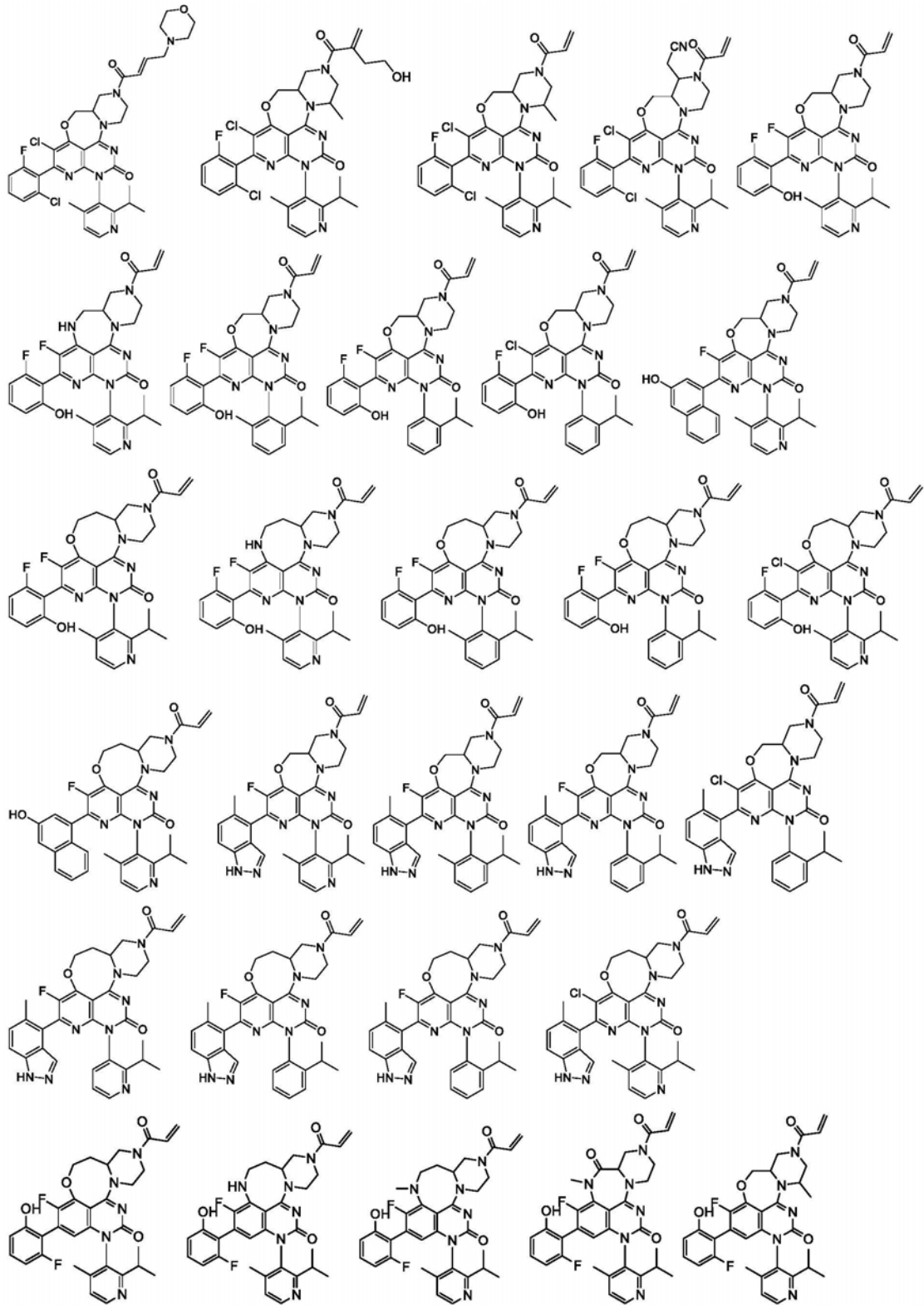
环B如权利要求1、12或13所定义；

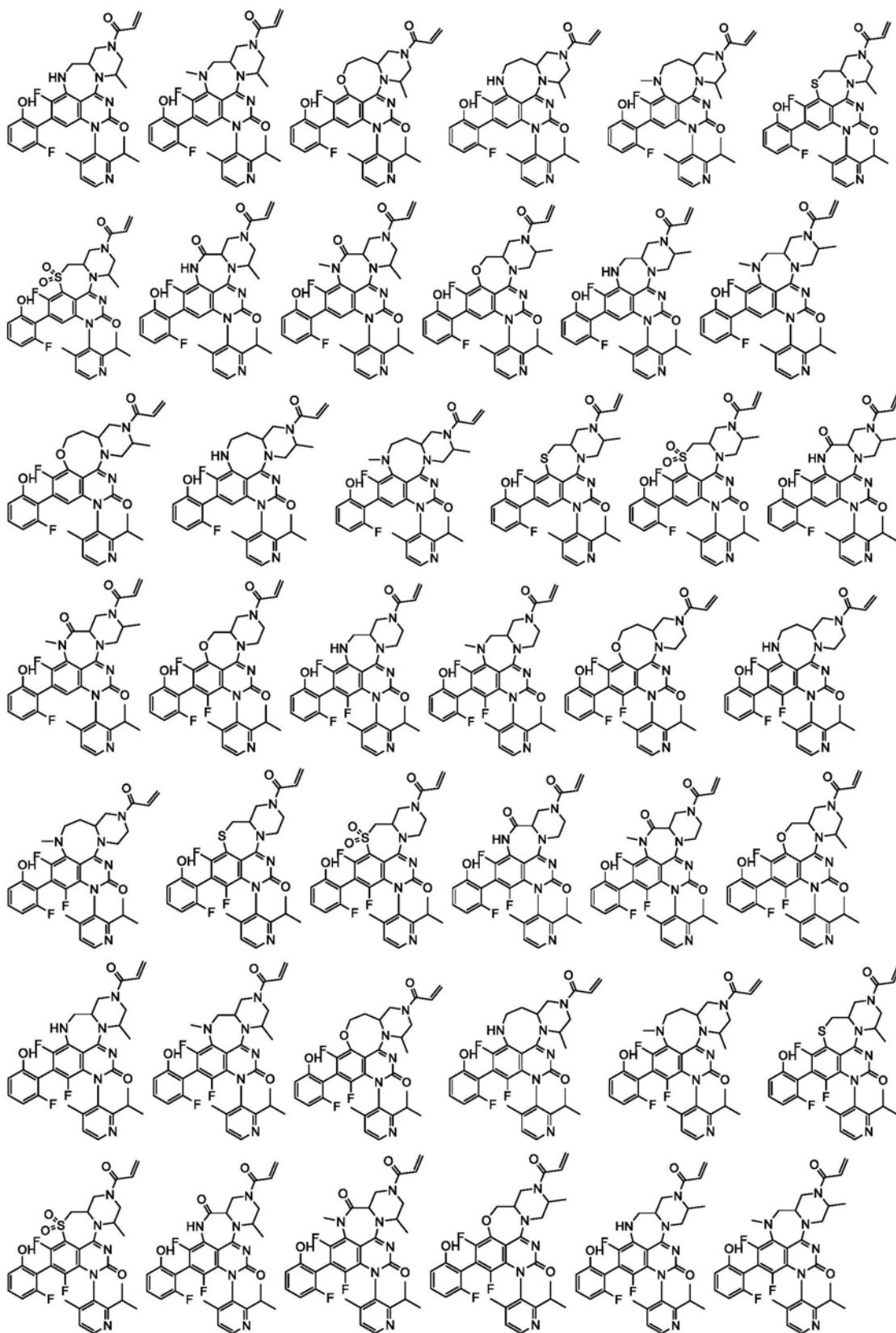
$R_7$ 如权利要求1、16或18所定义；

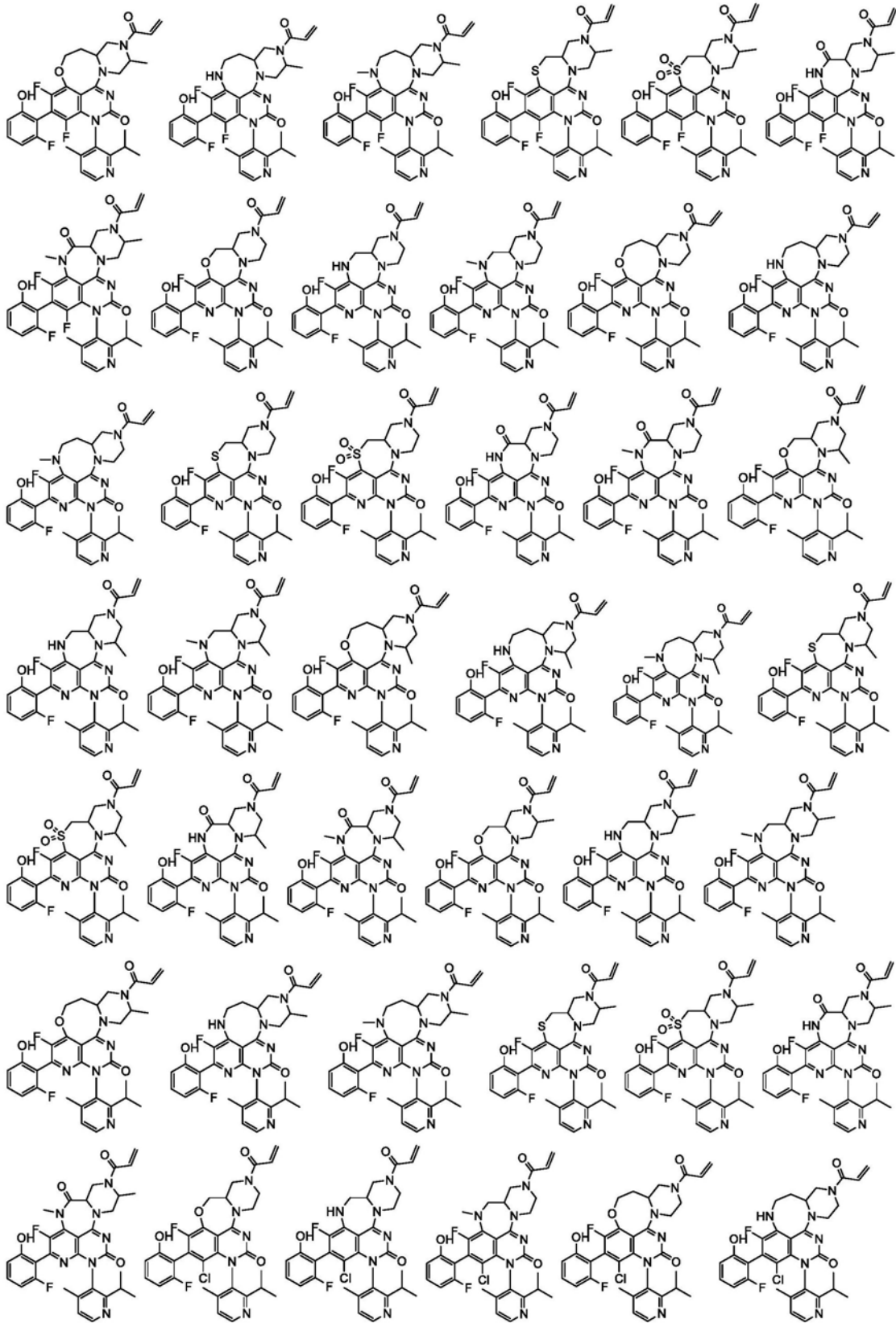
$R_8$ 、 $R_9$ 如权利要求1、17或18所定义。

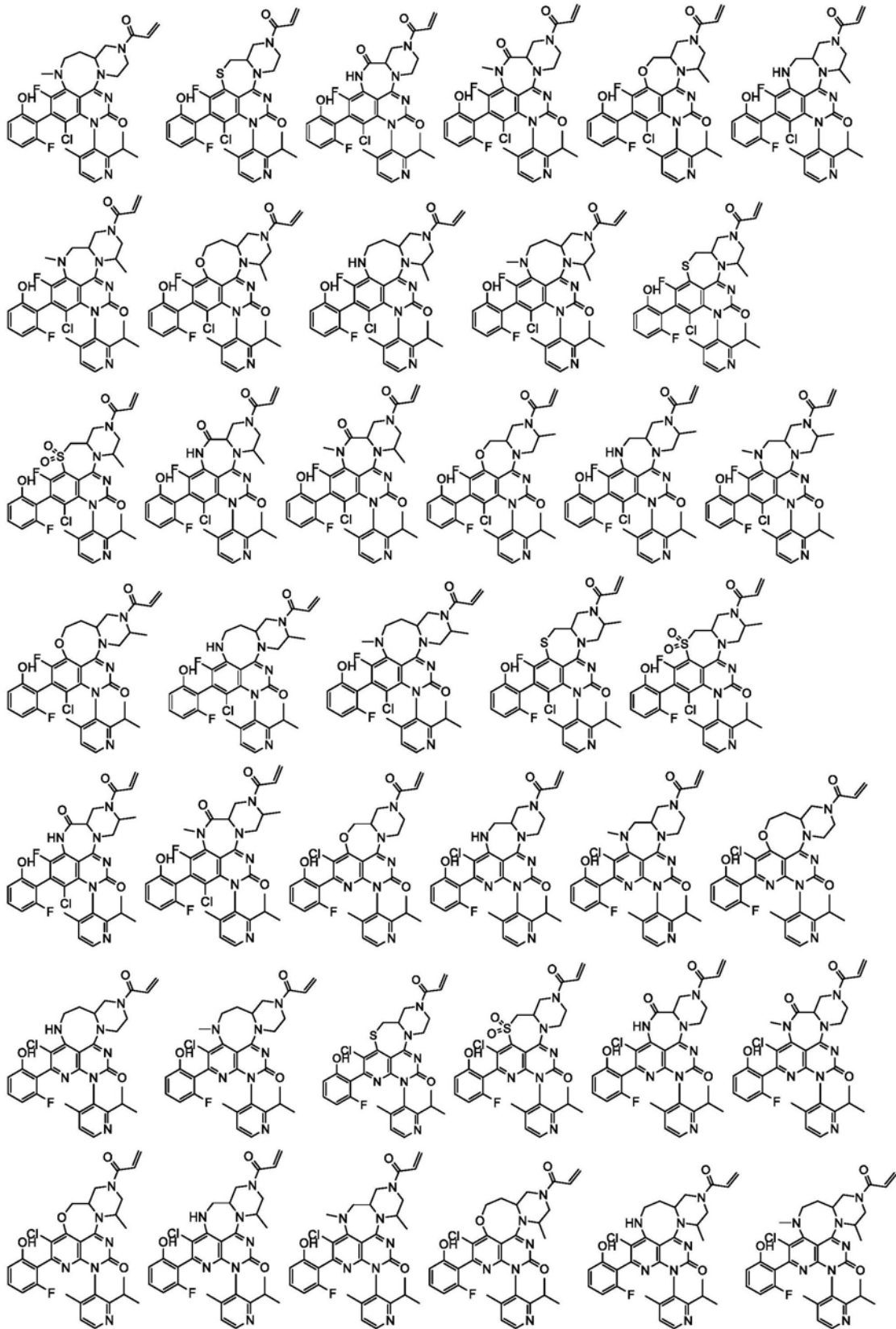
21. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

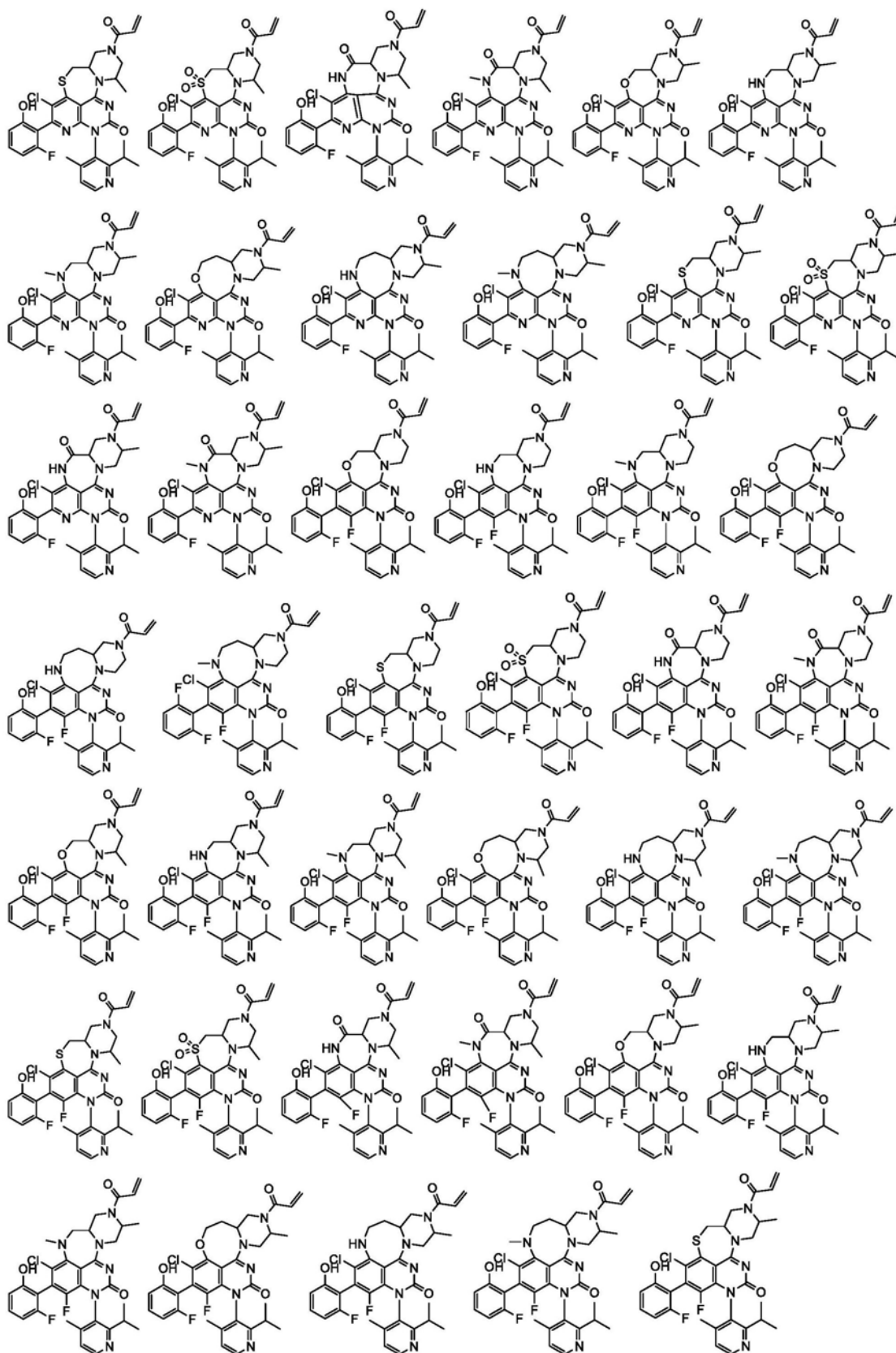


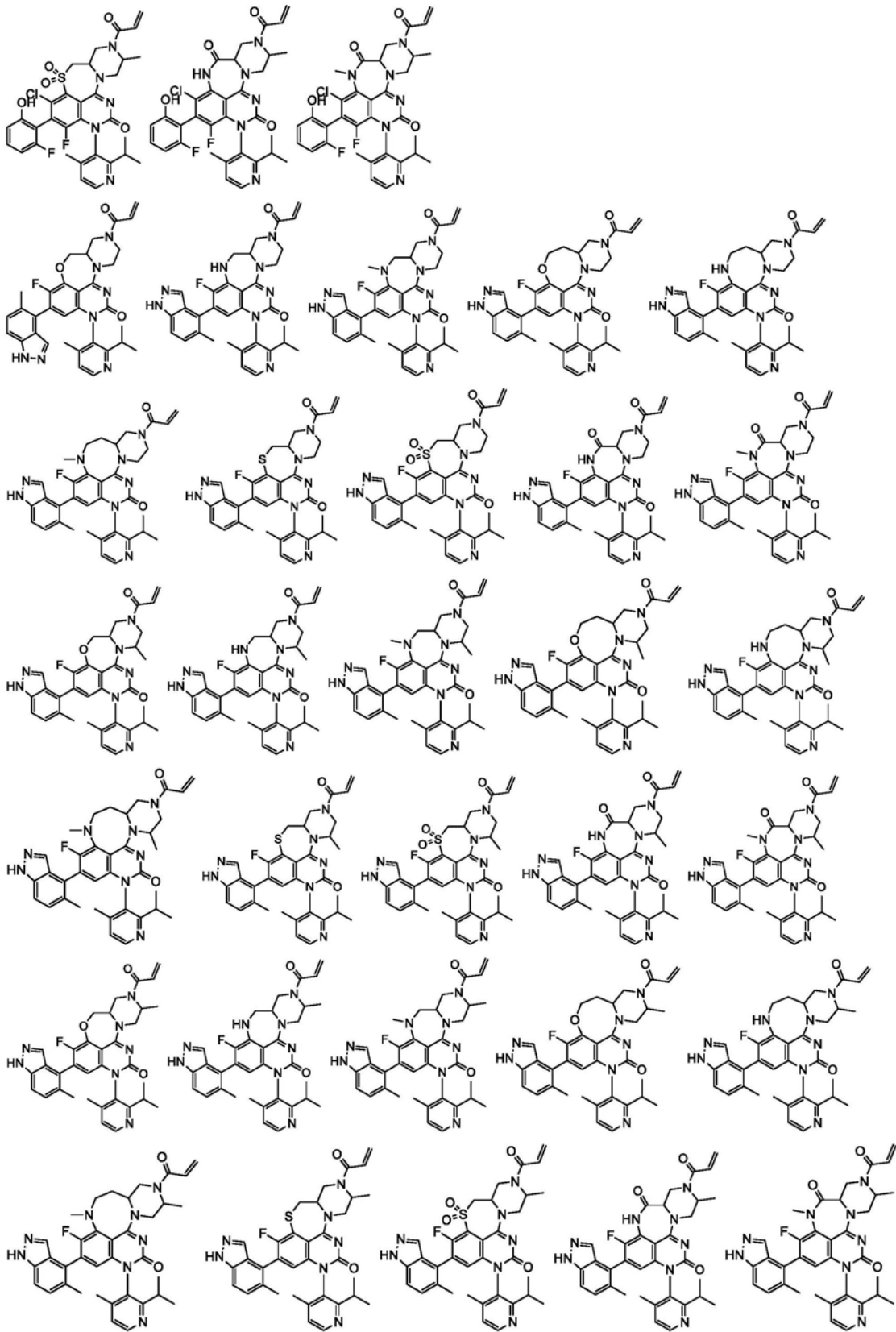


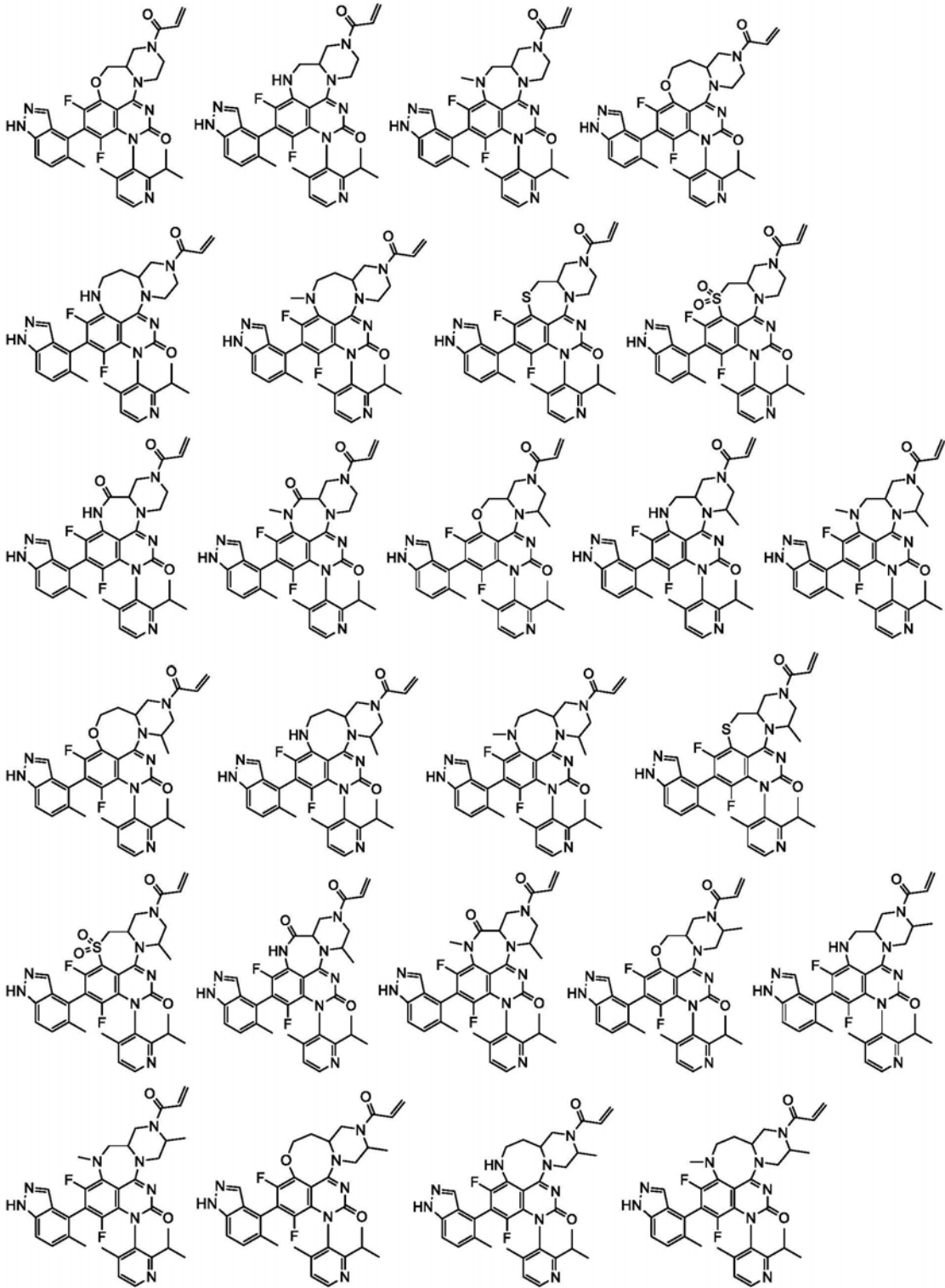


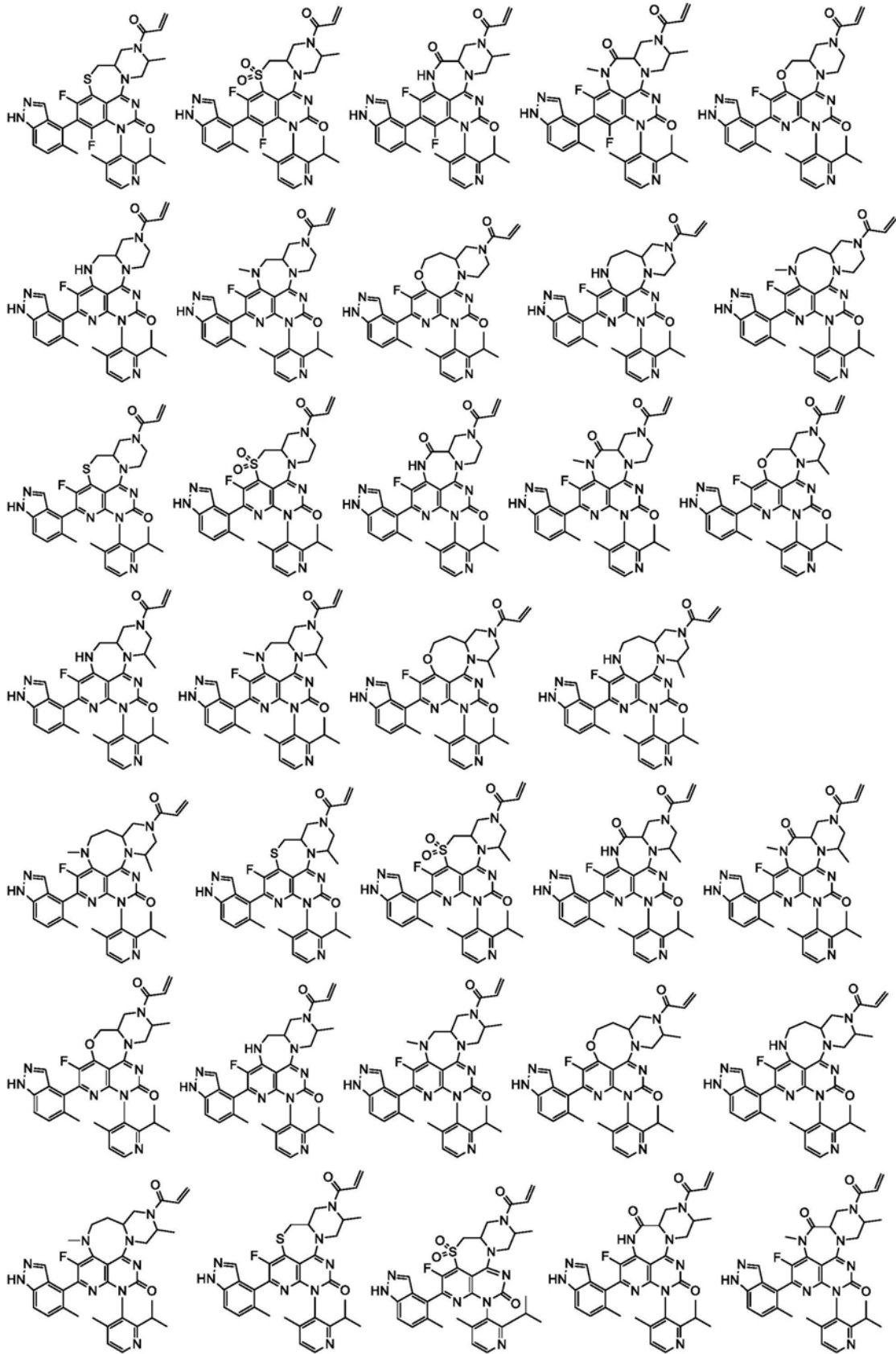


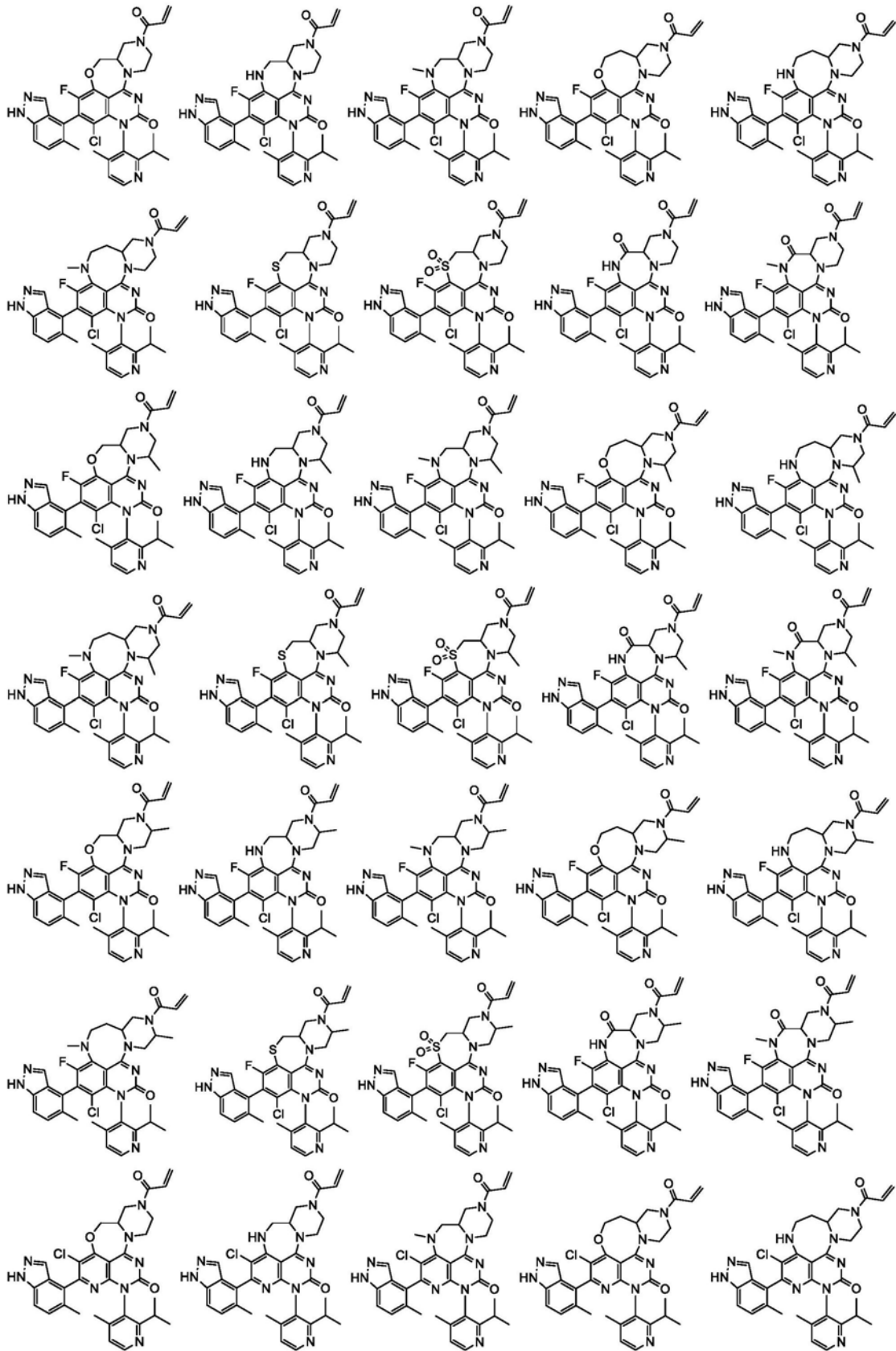


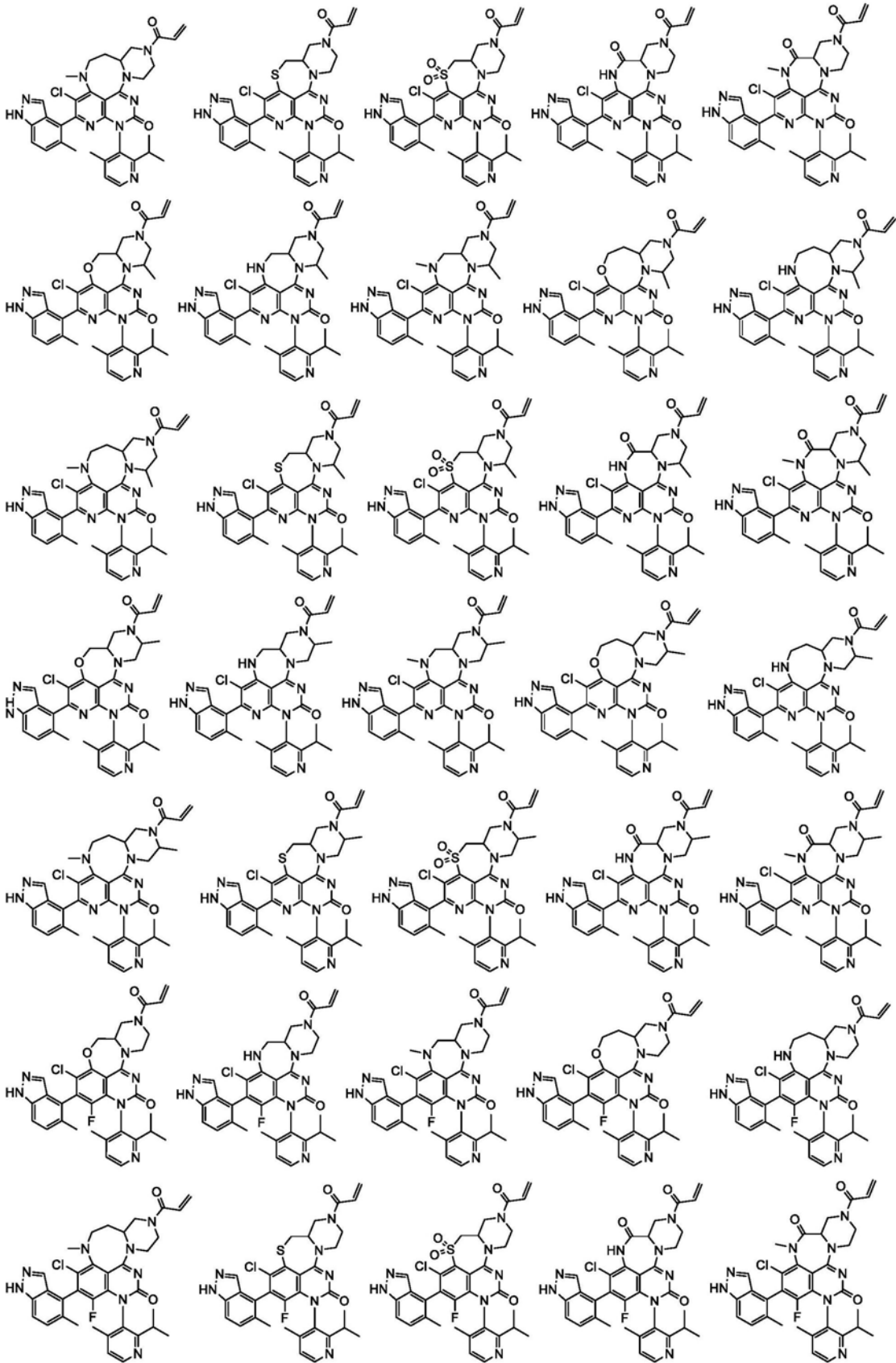


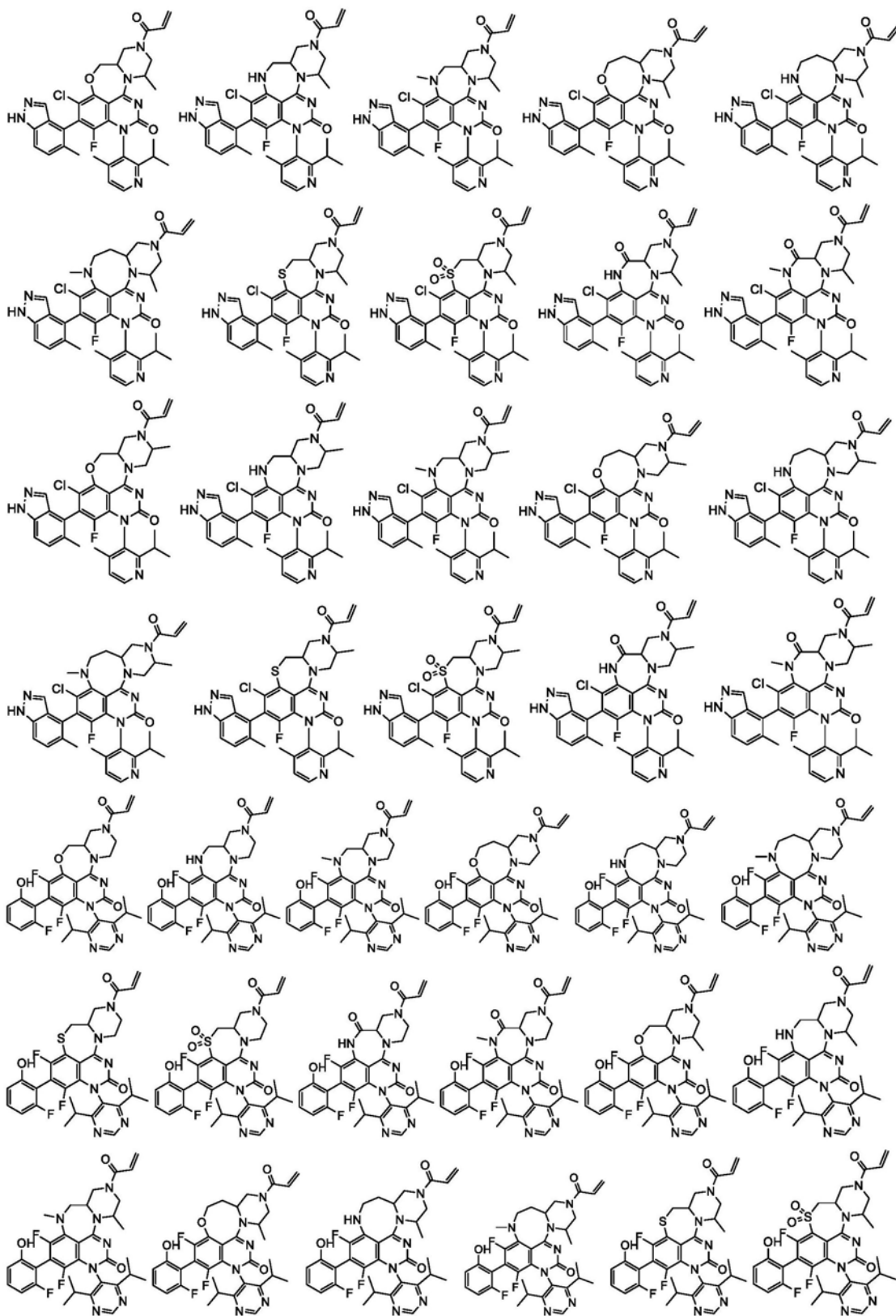


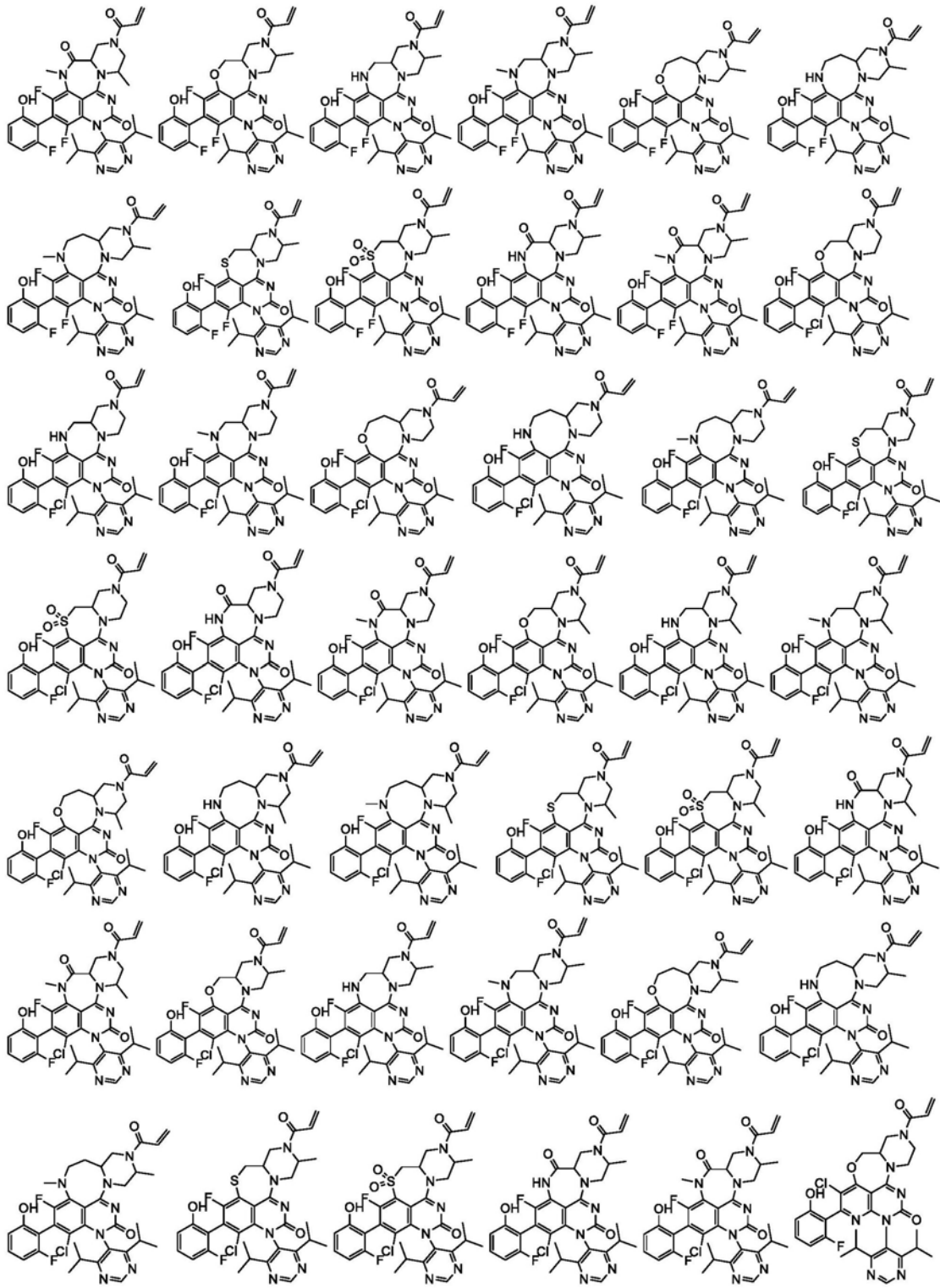


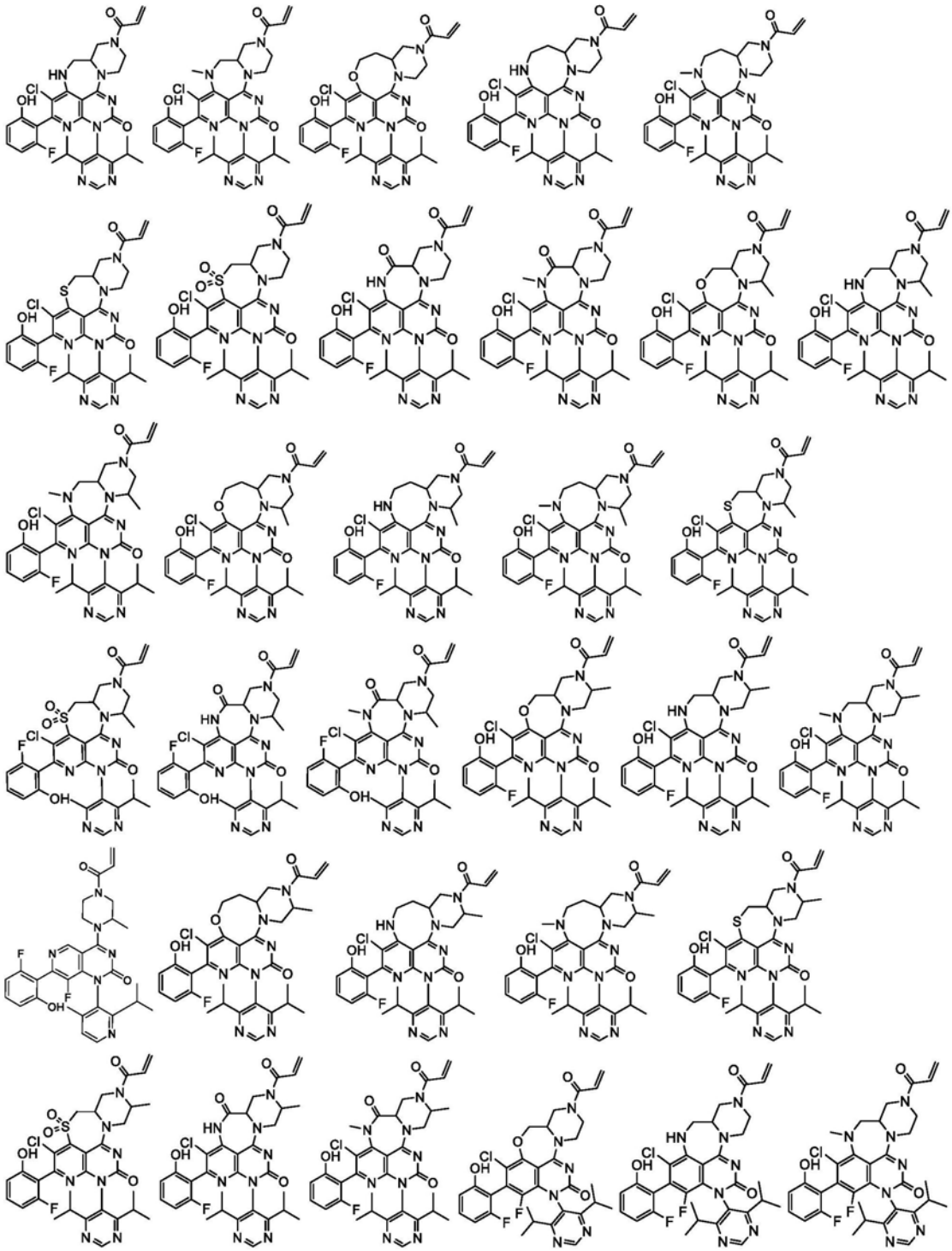


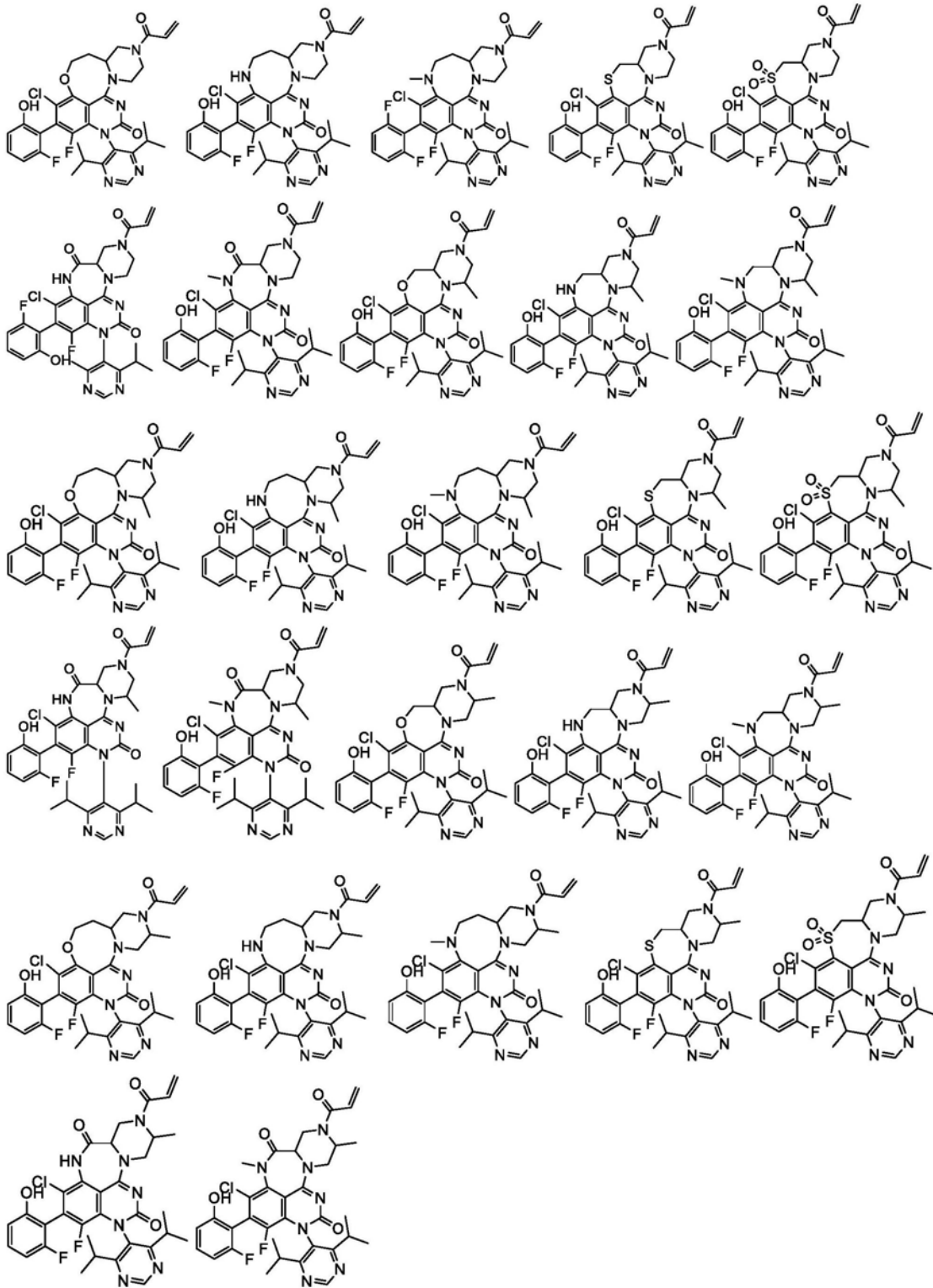


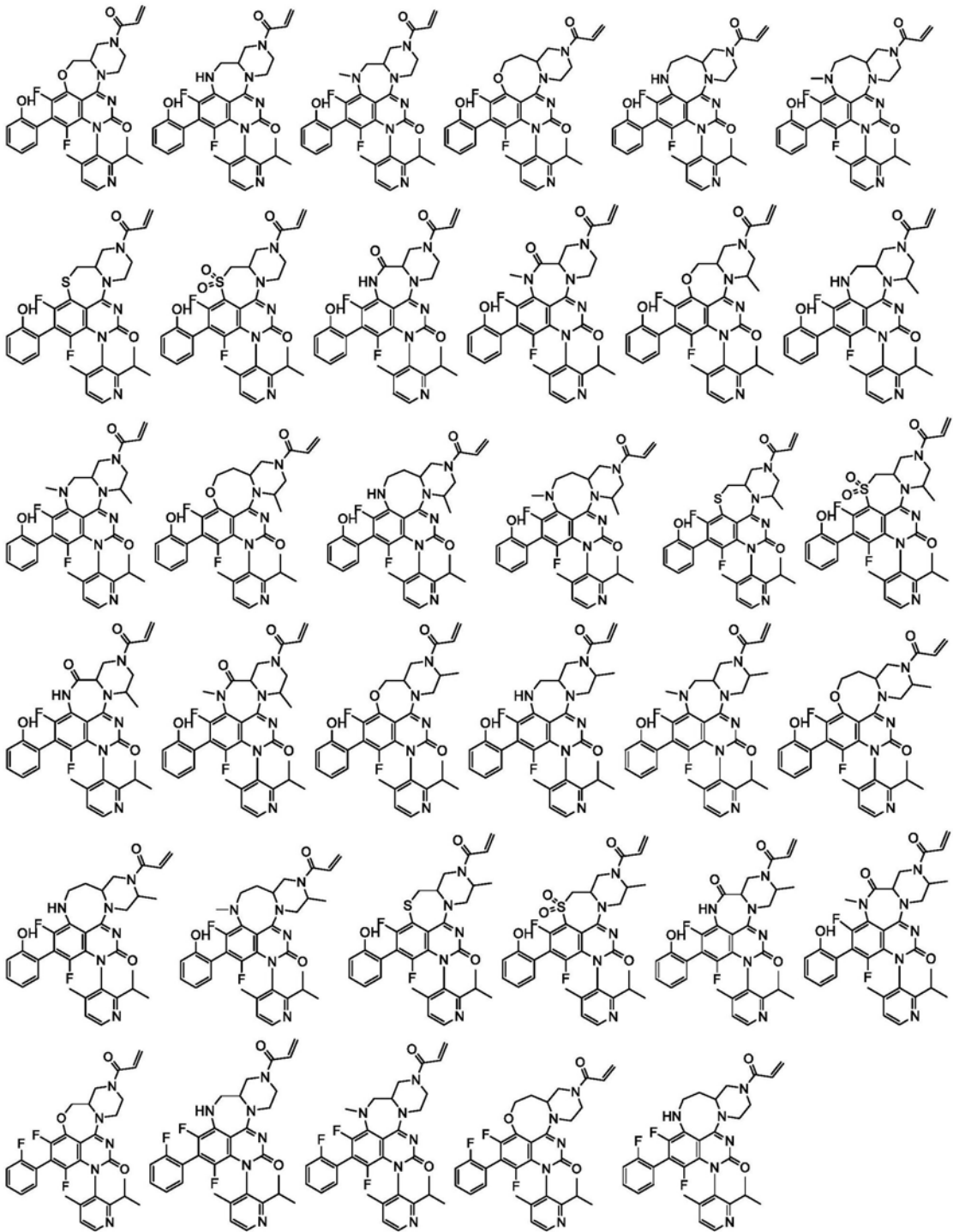


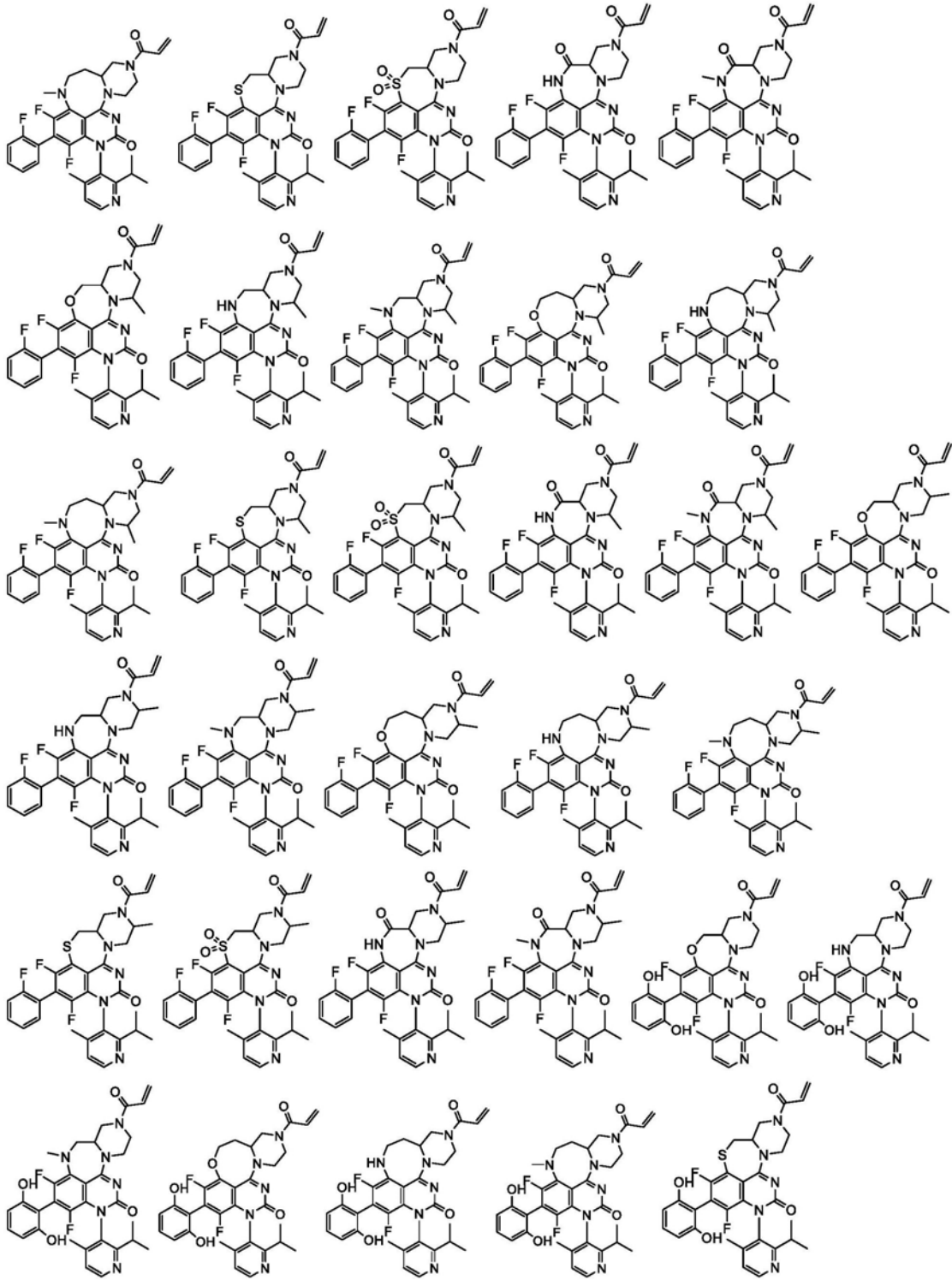


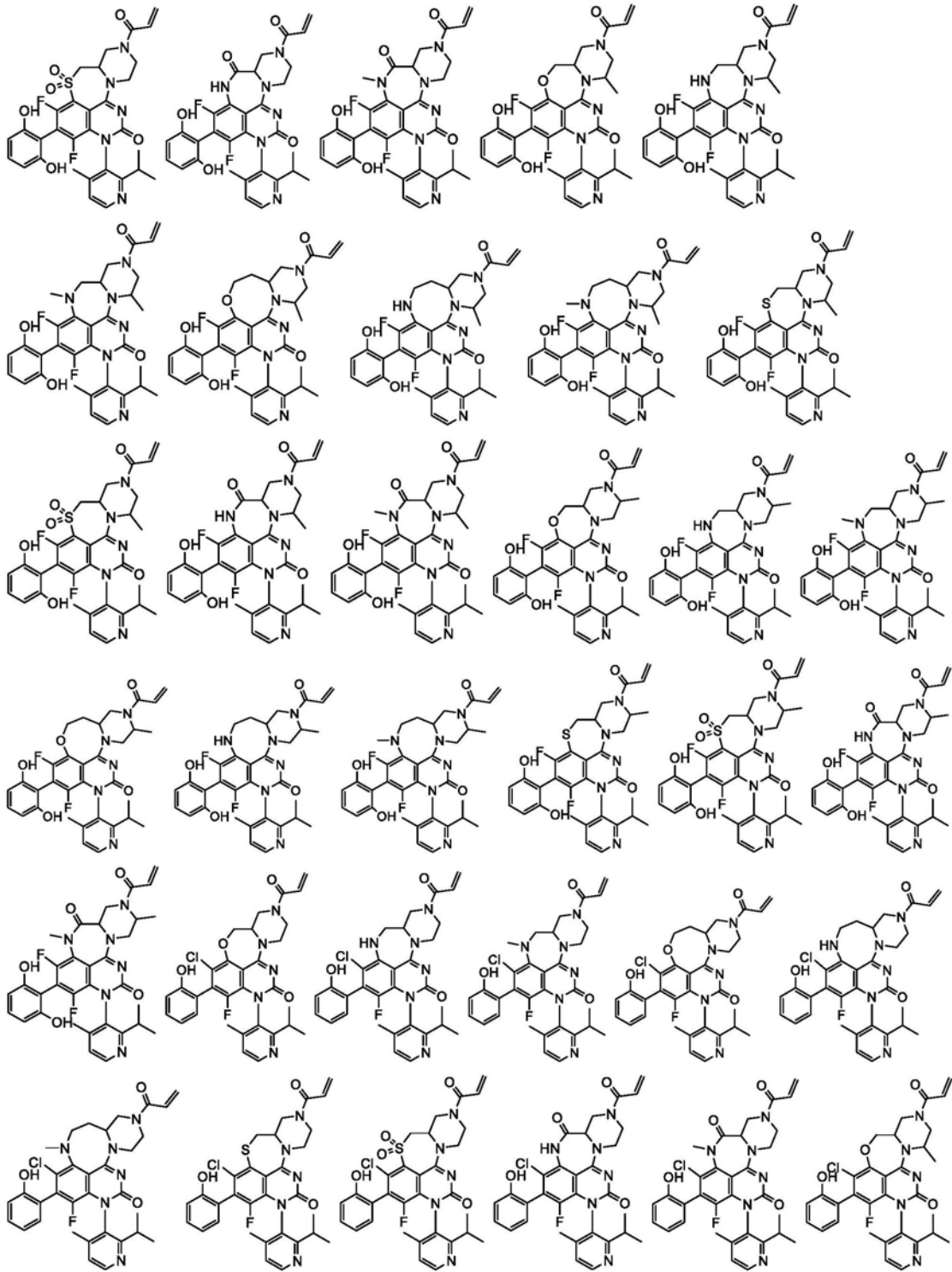


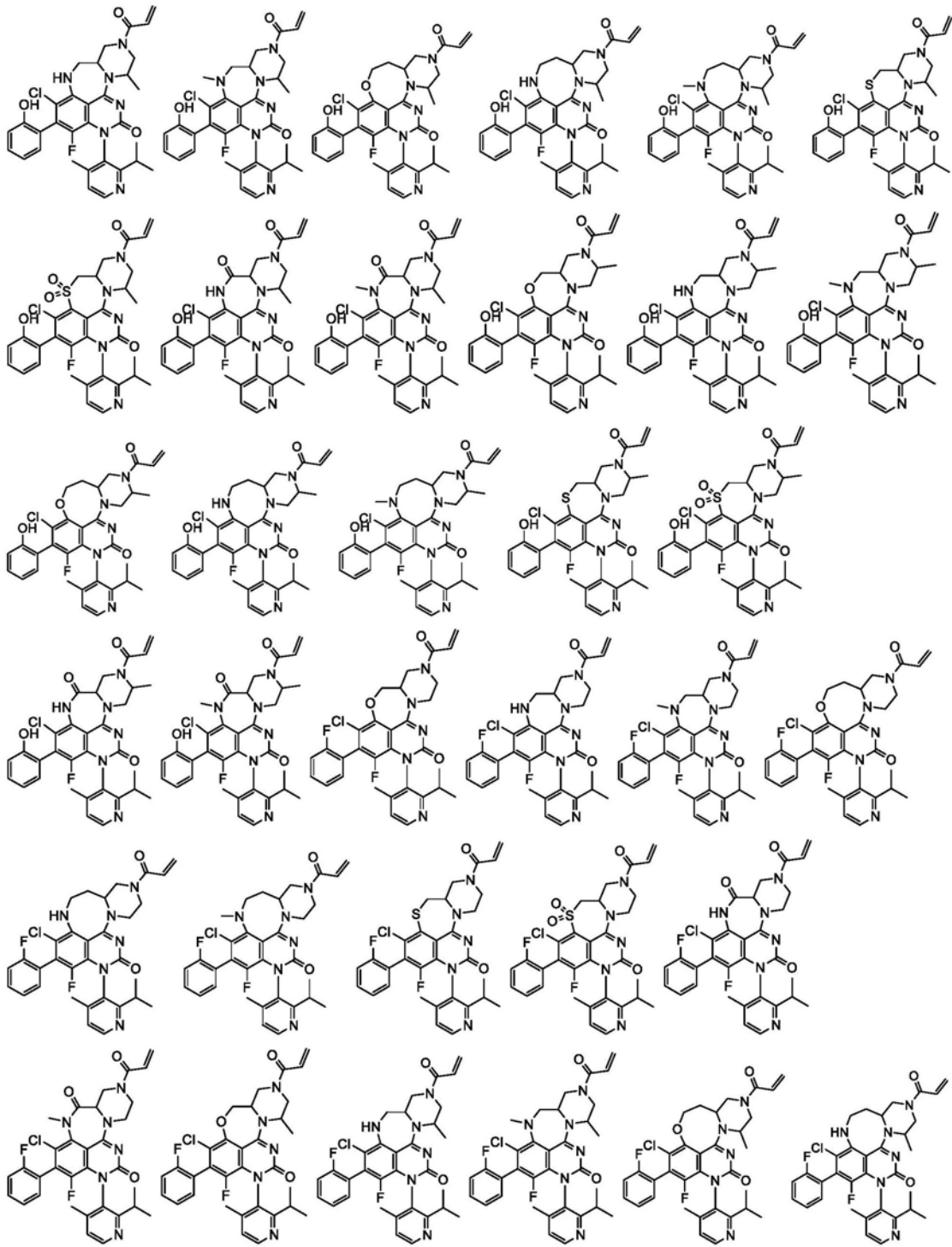


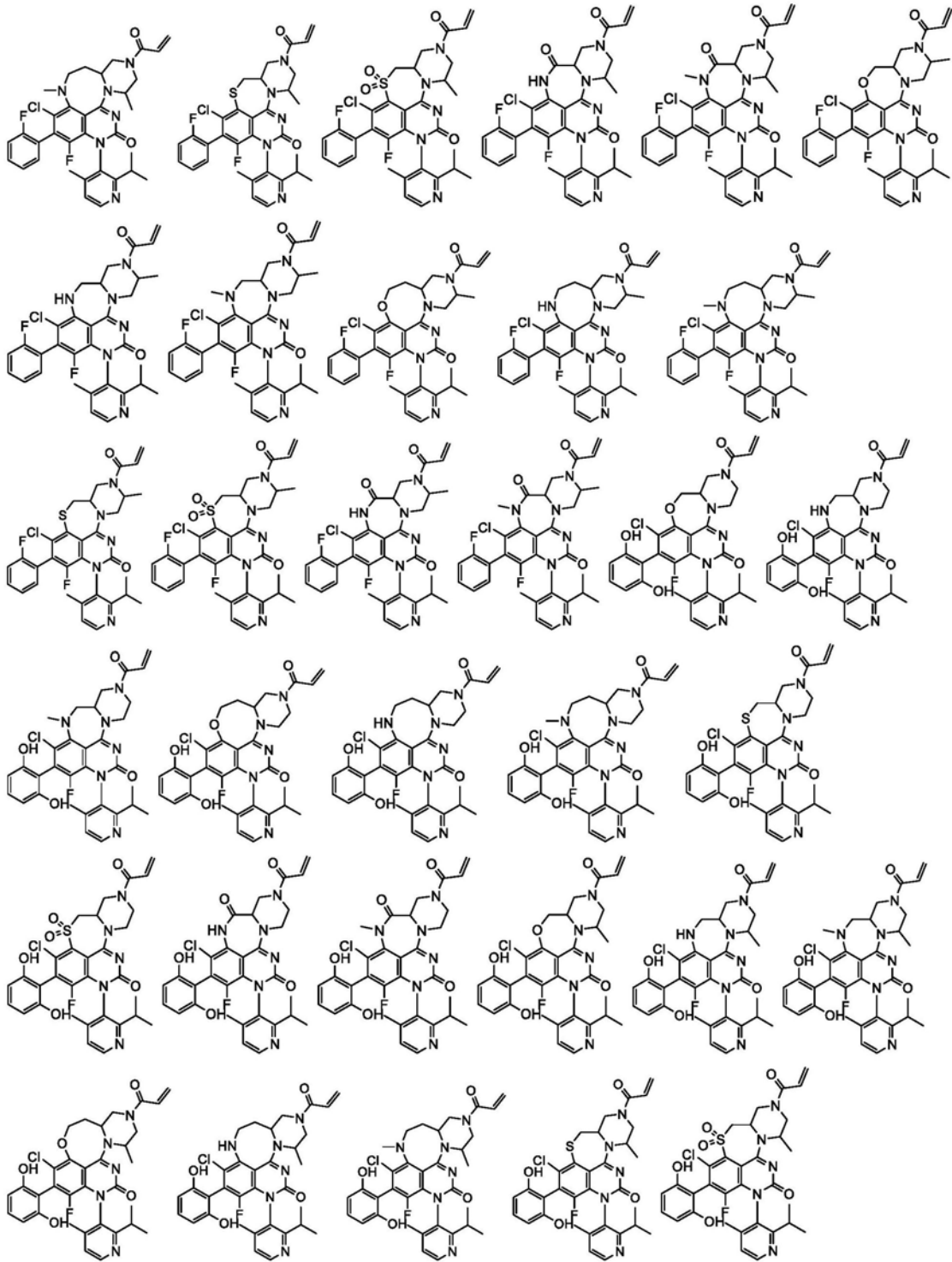


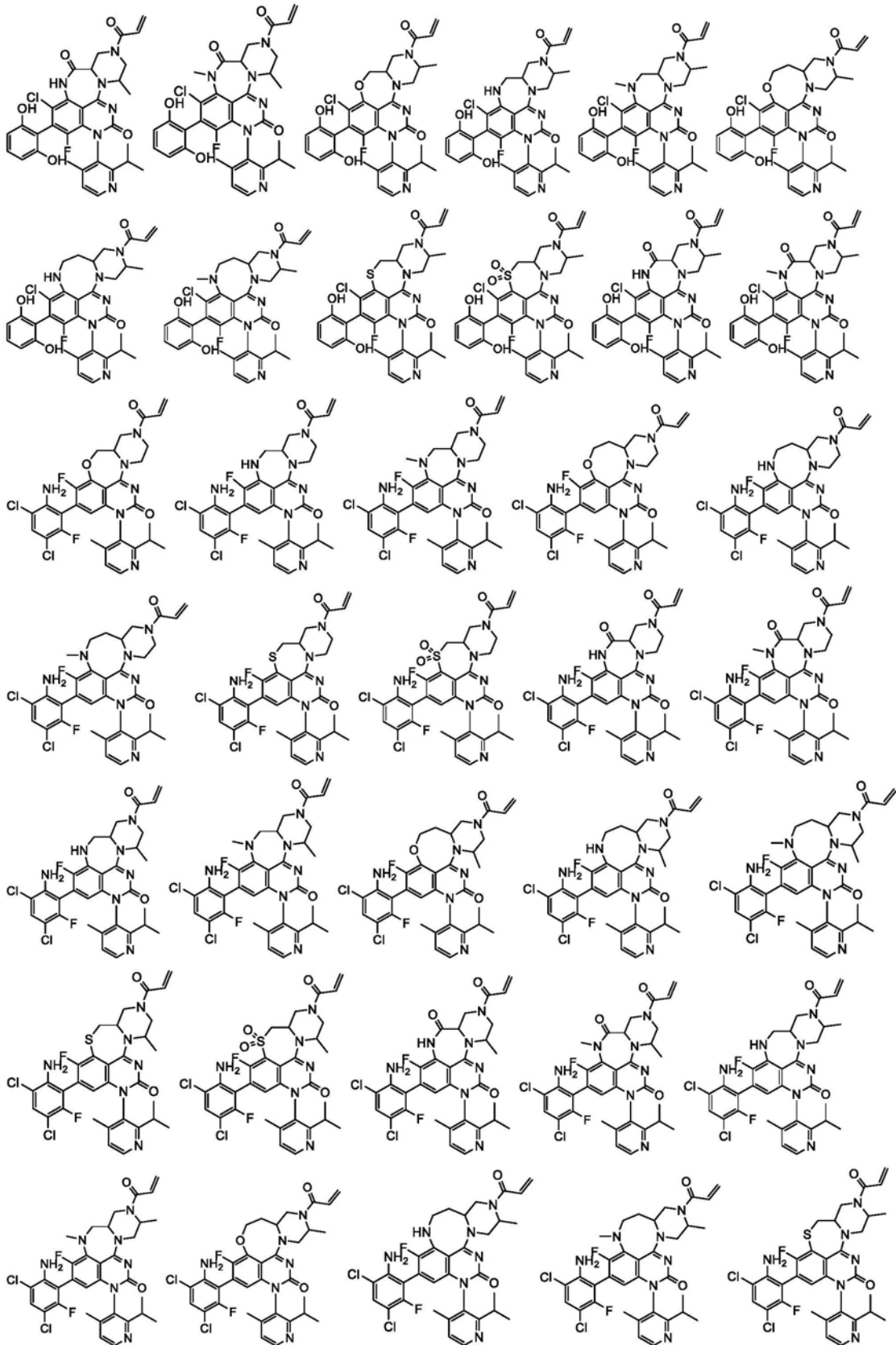


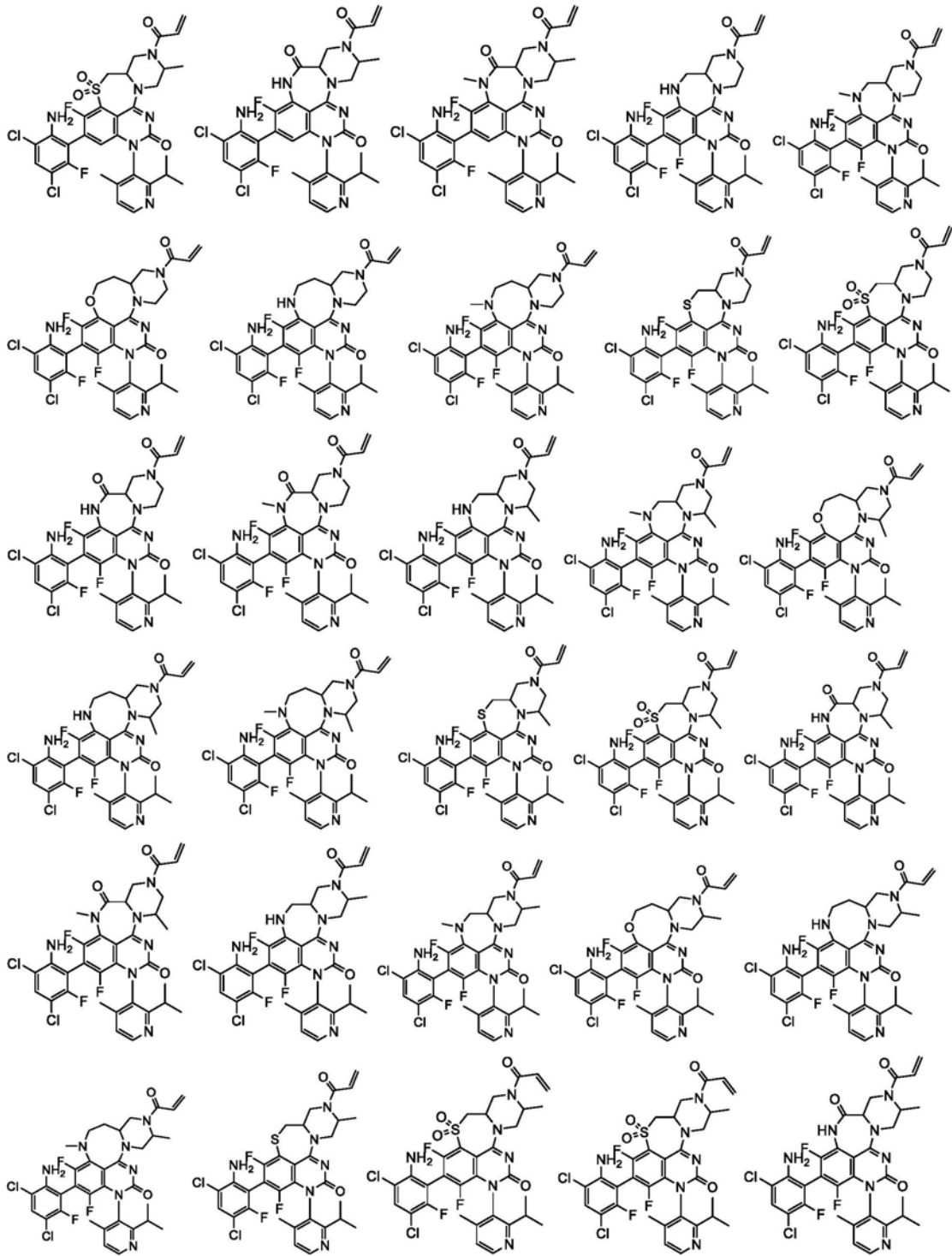


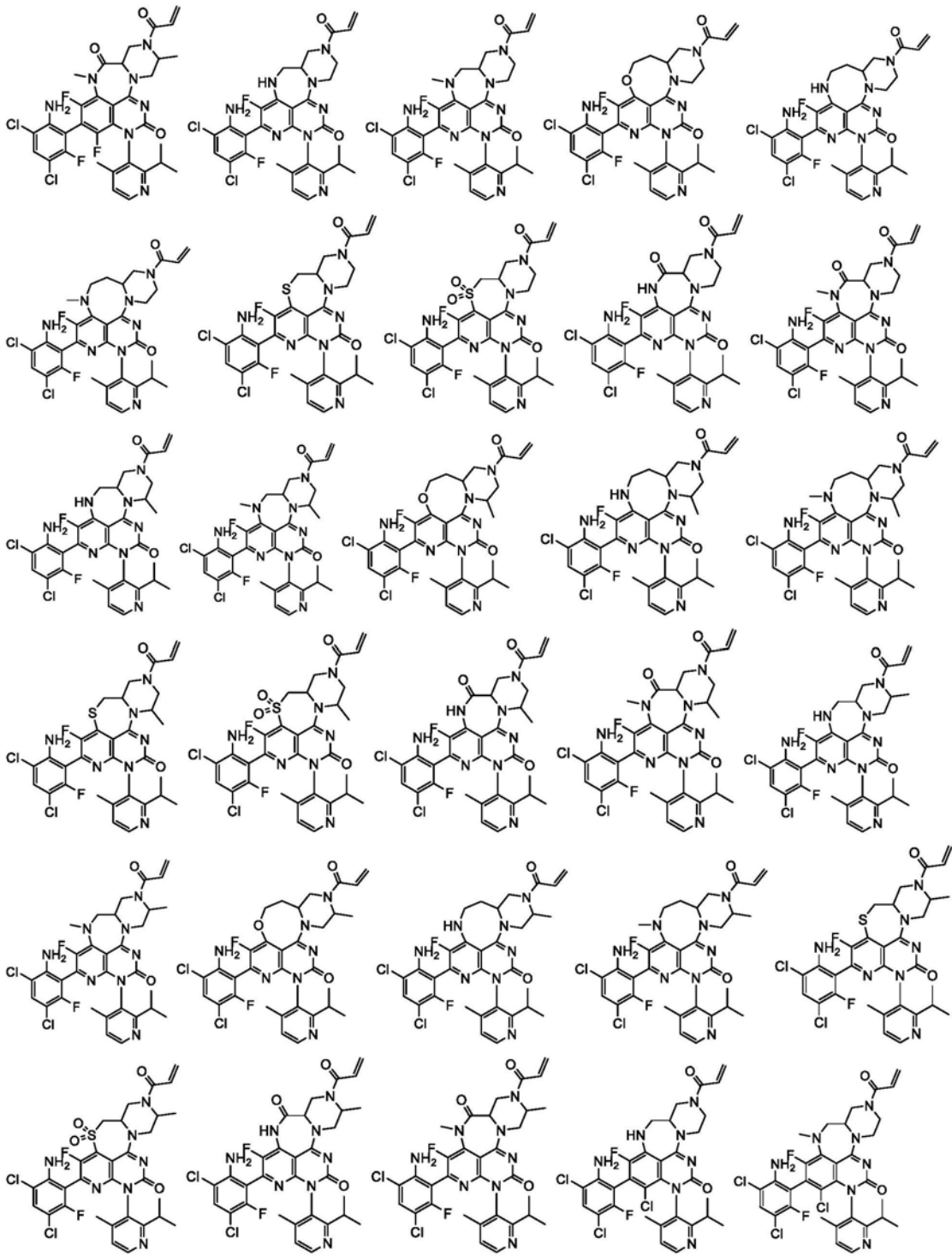


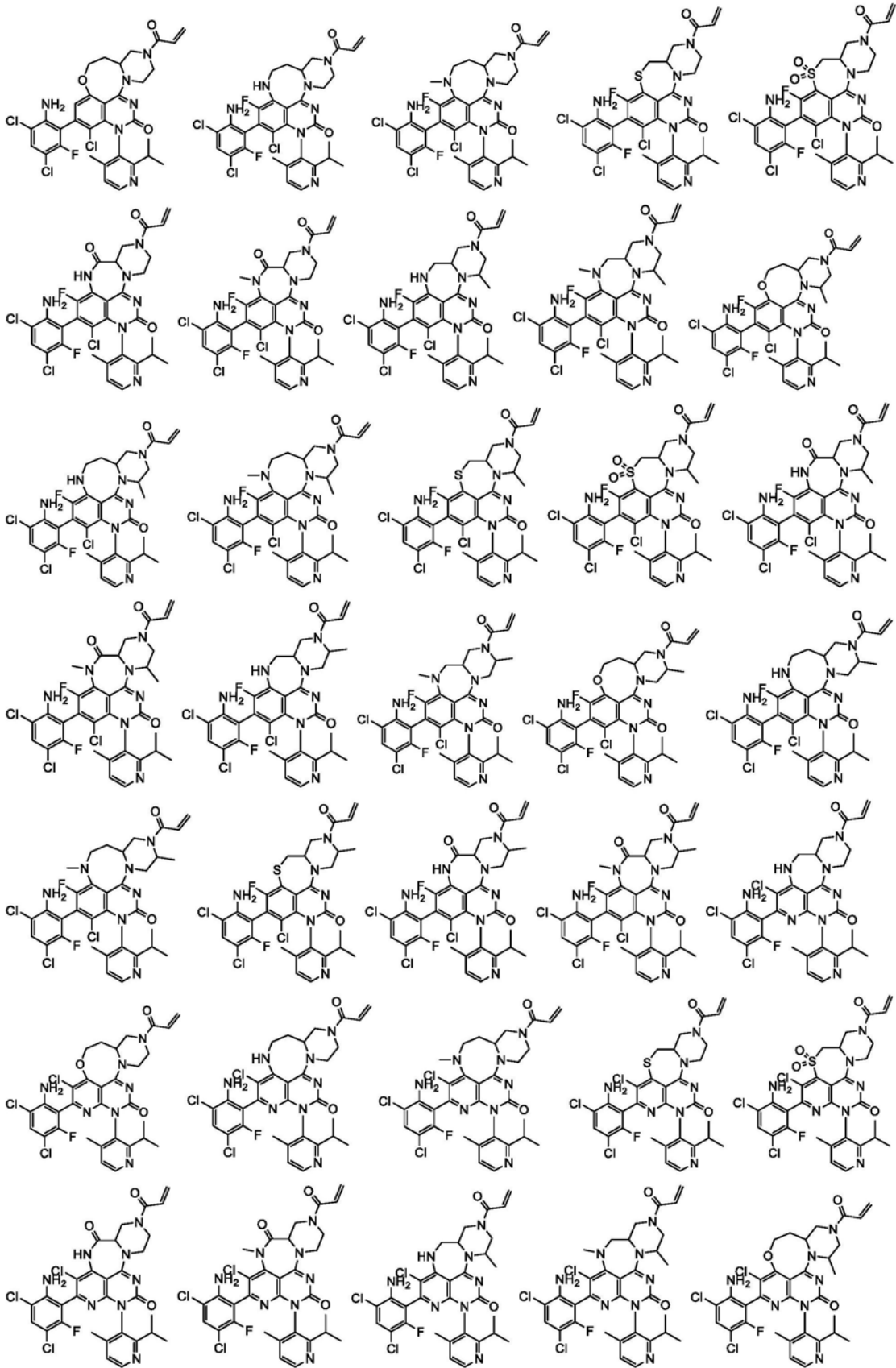


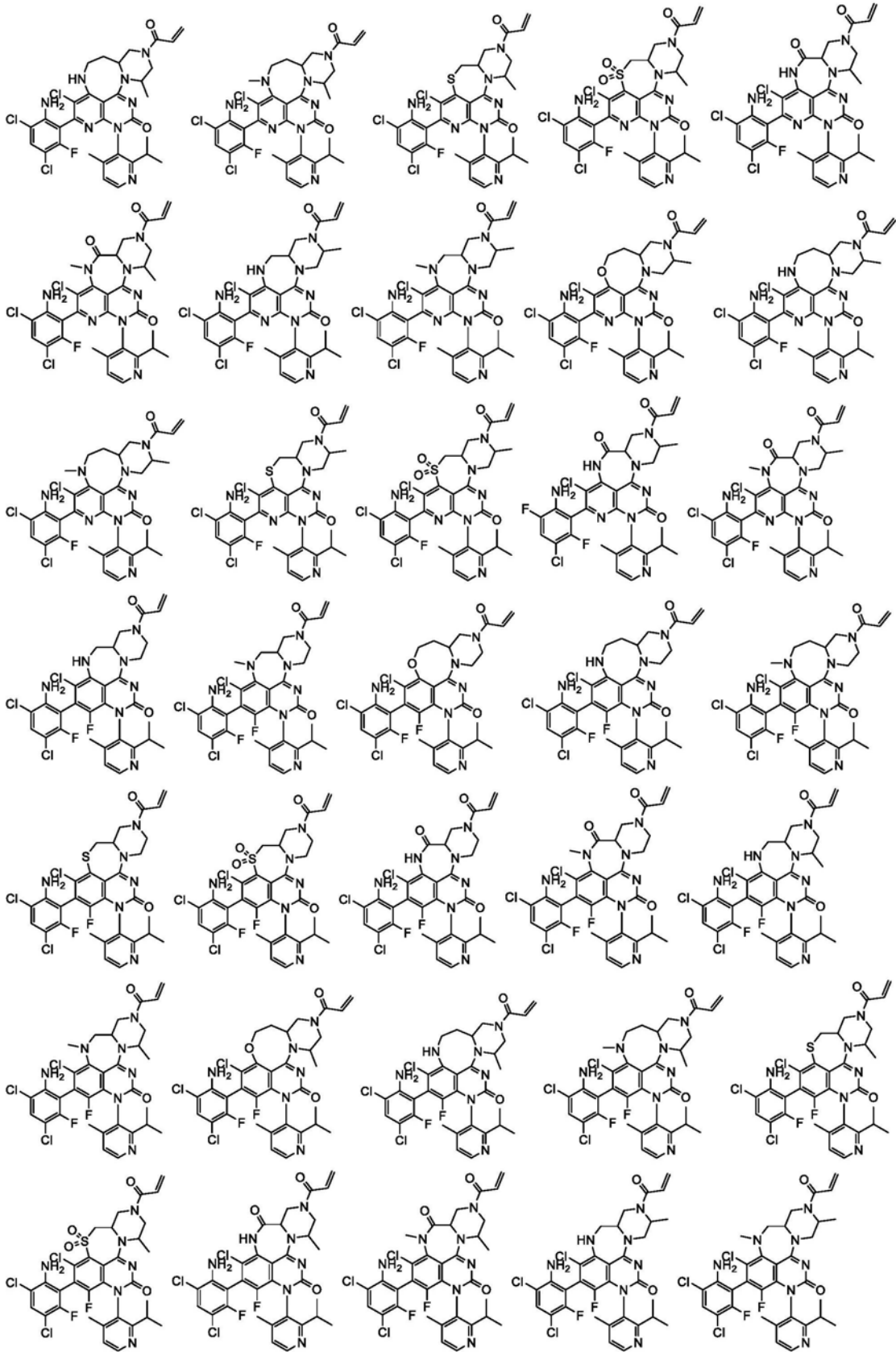


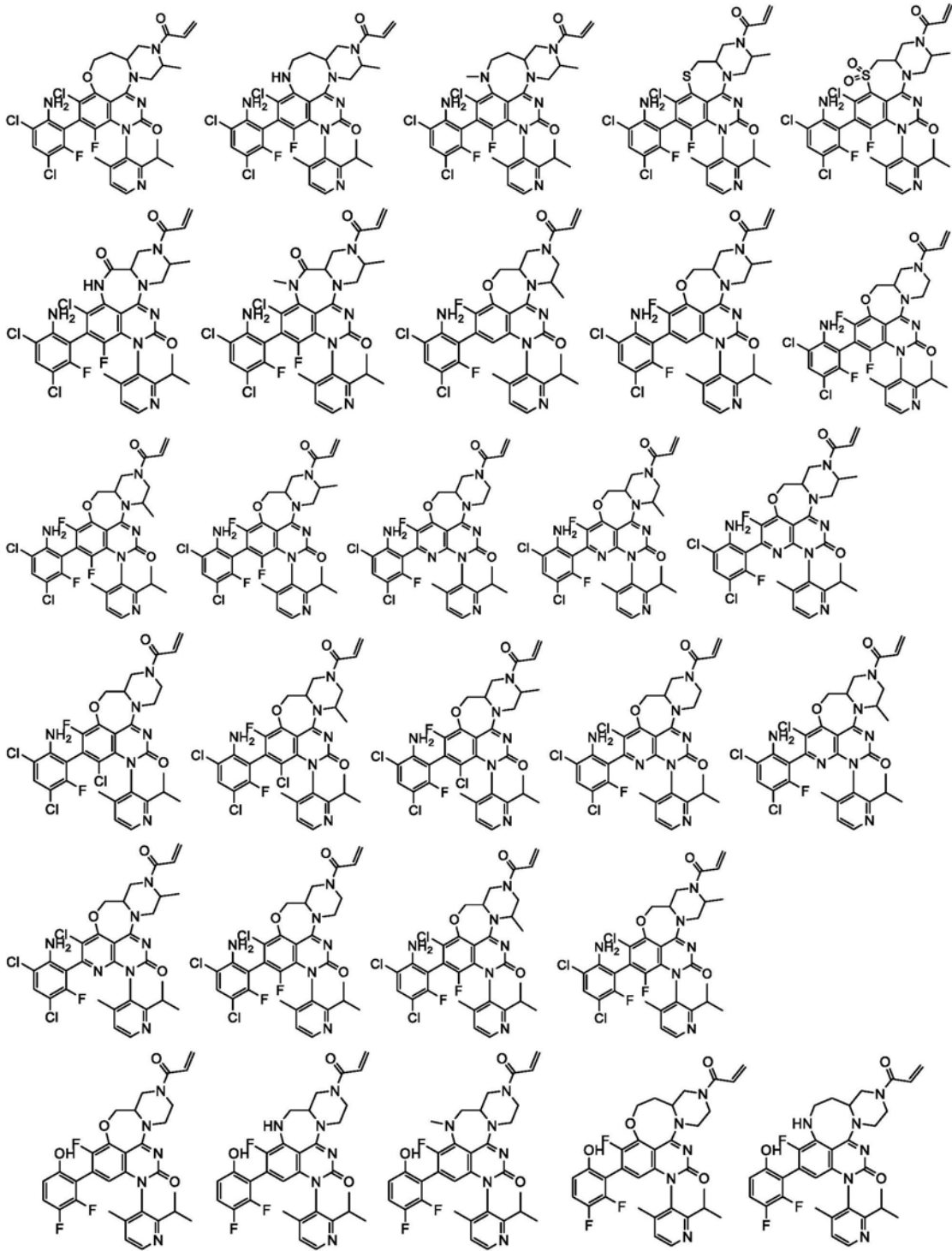


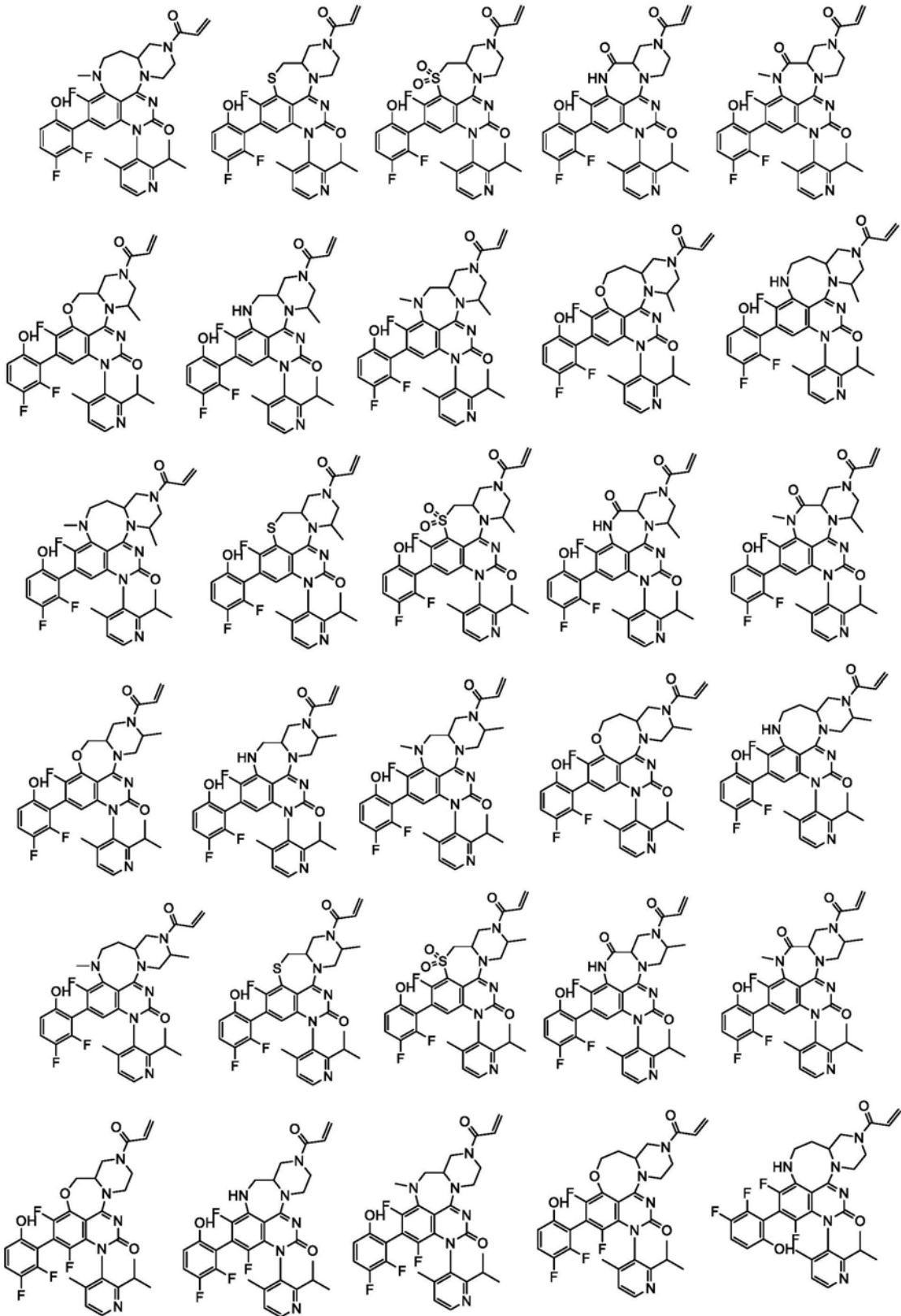


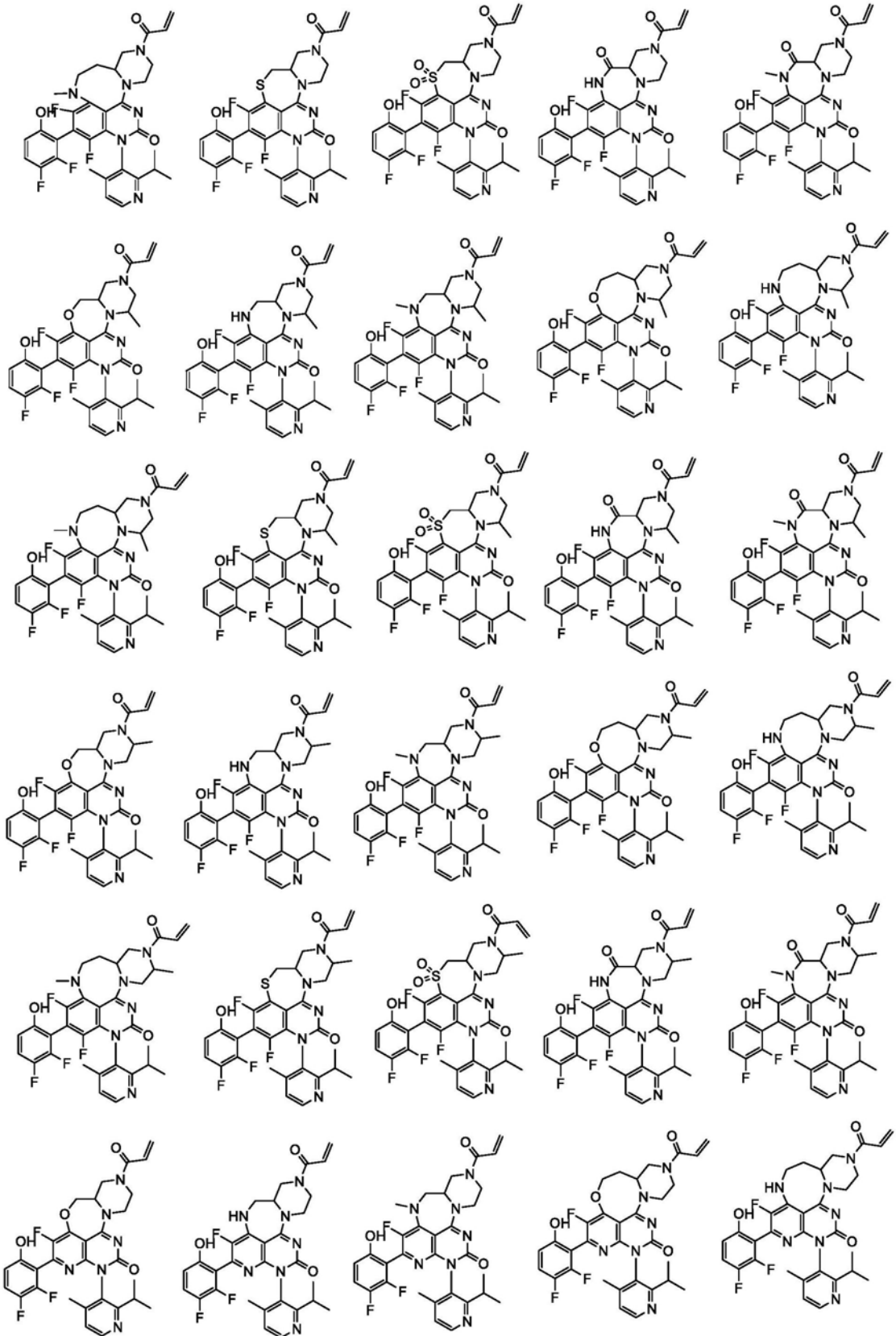


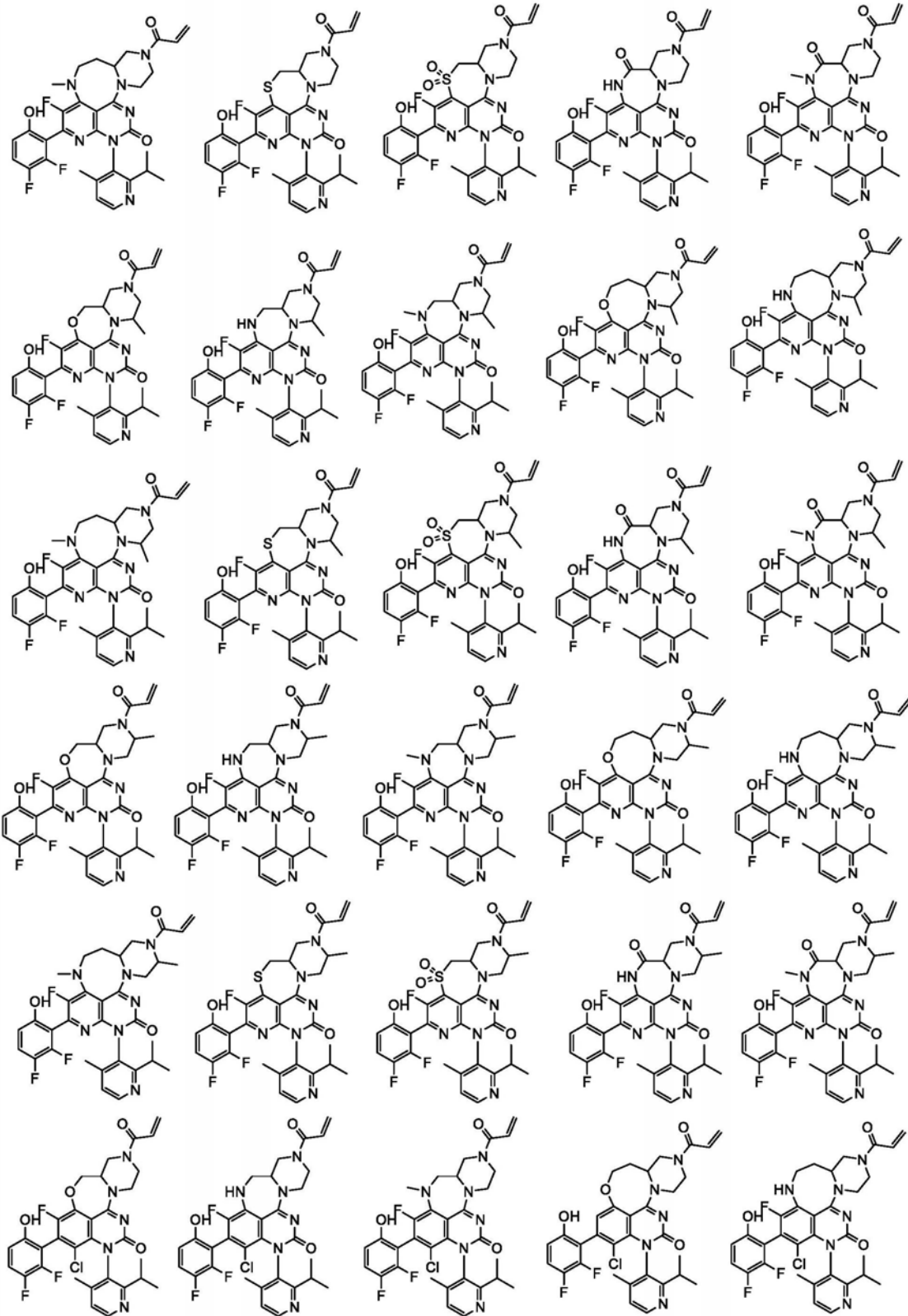


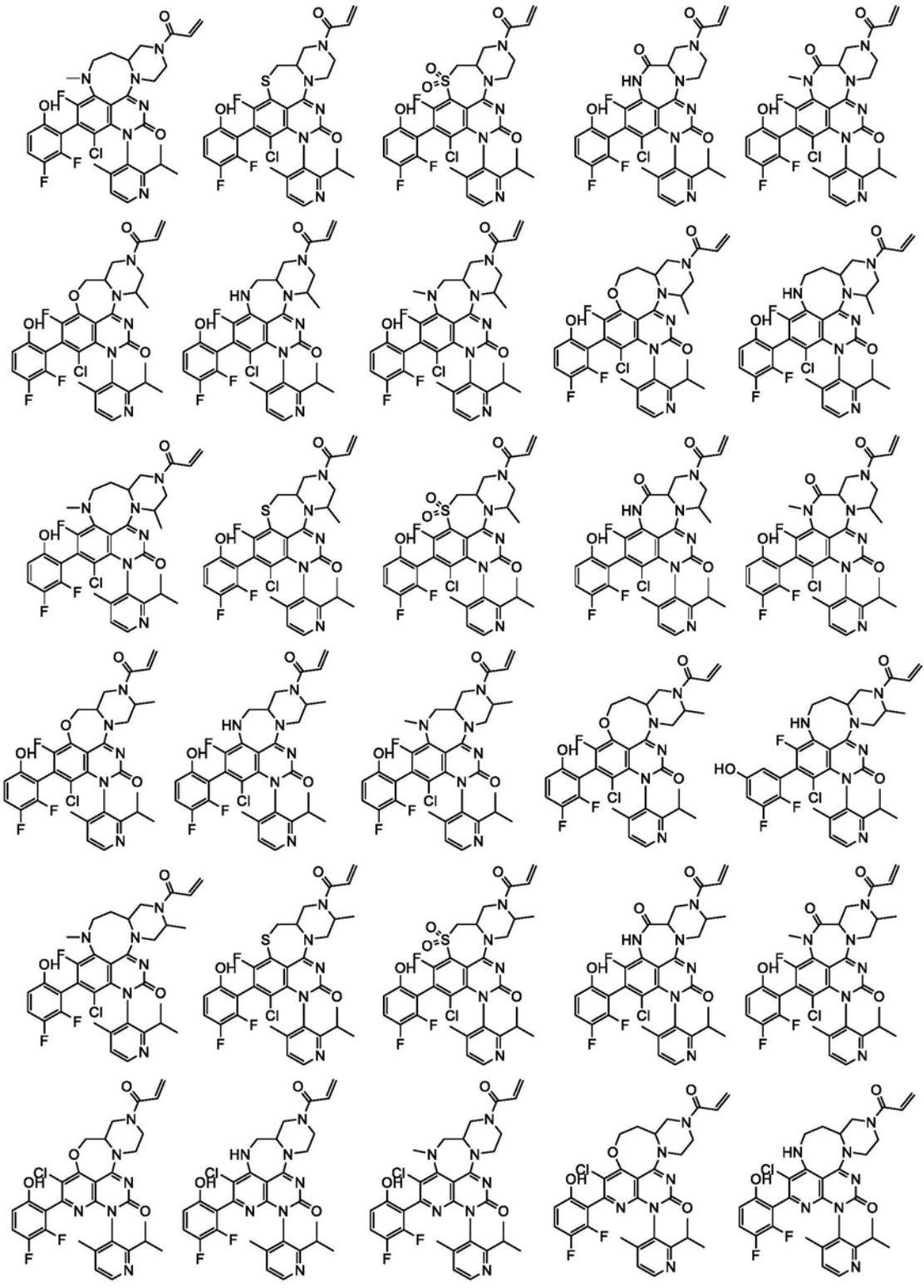


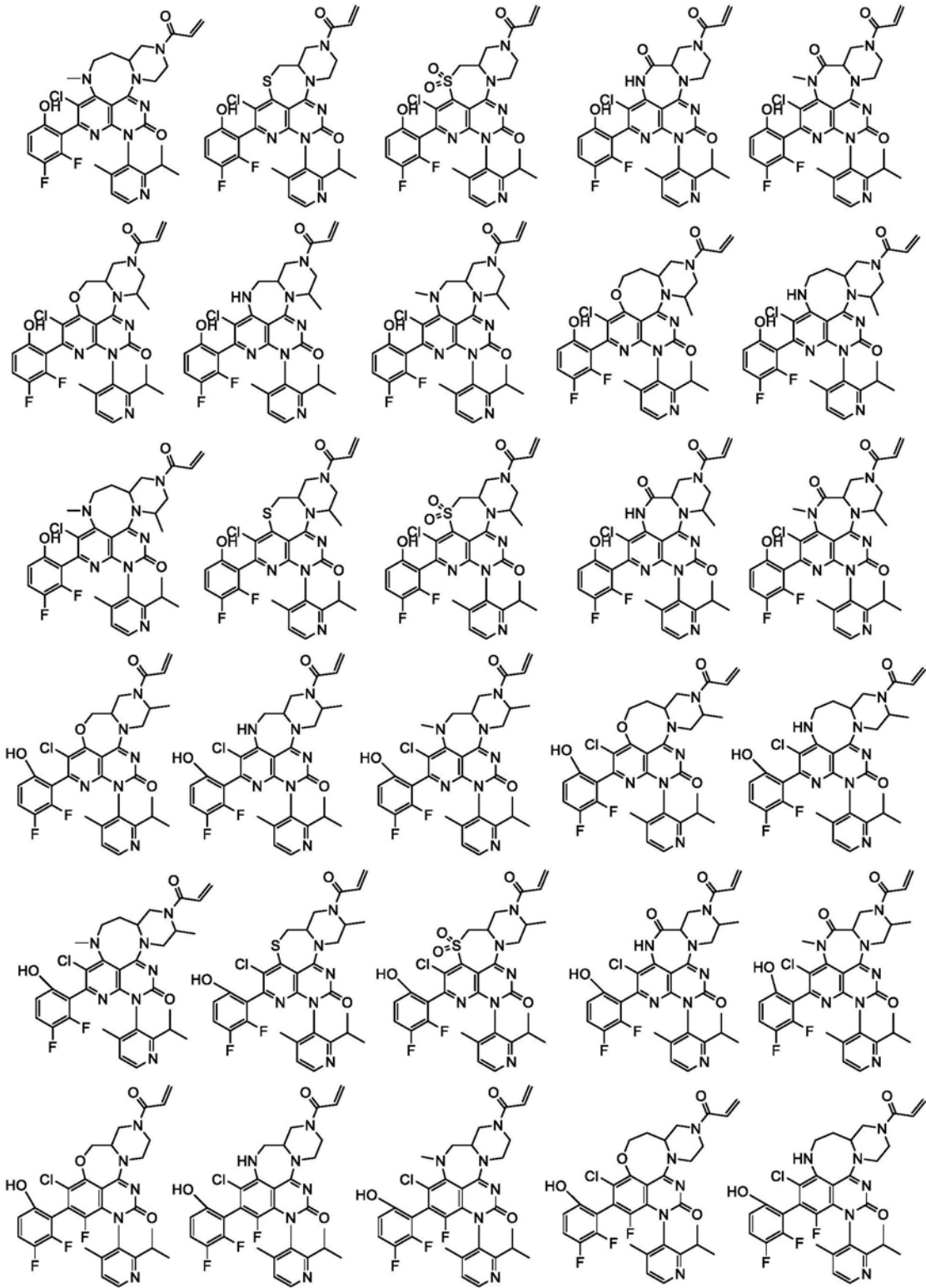


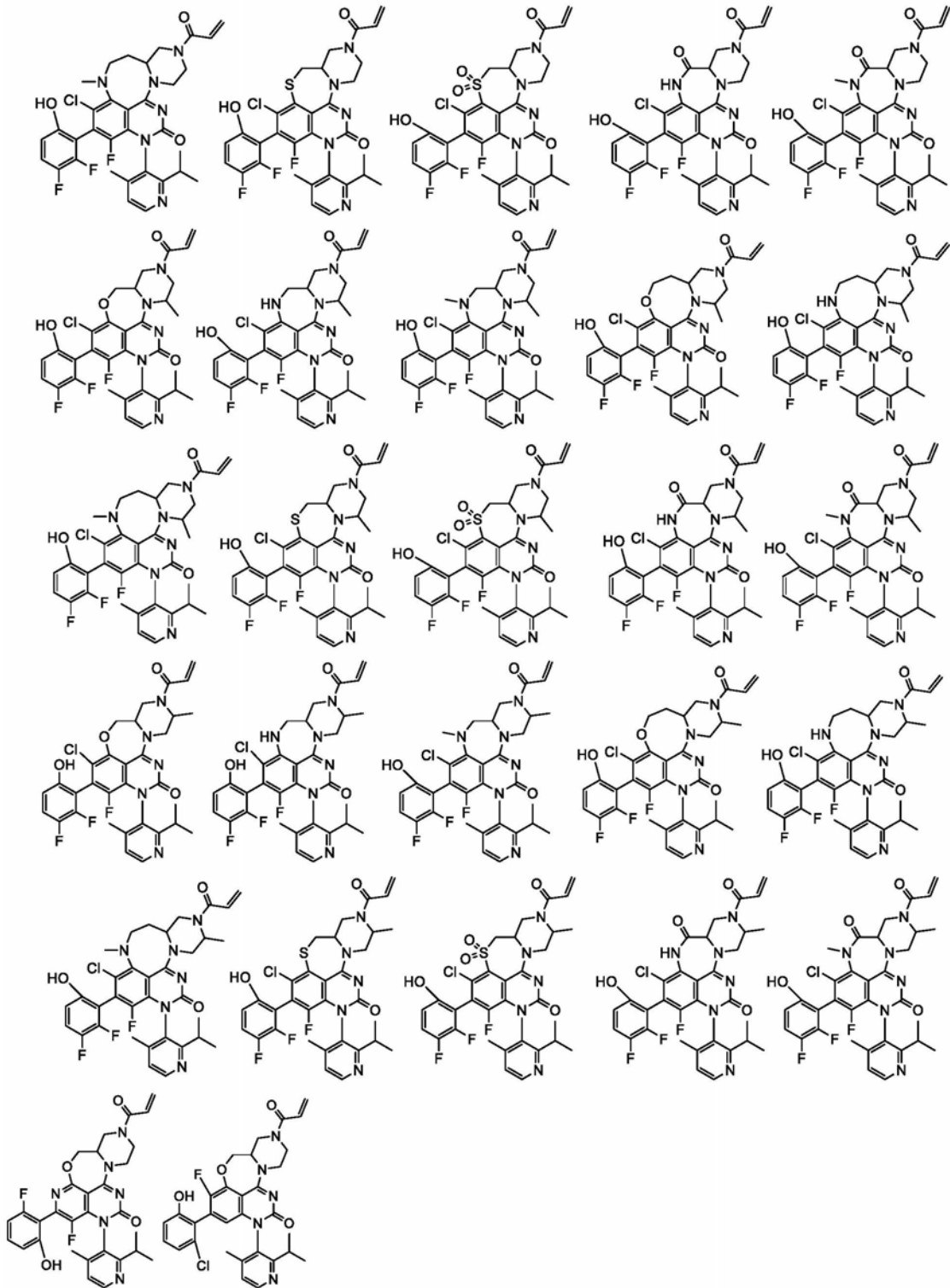


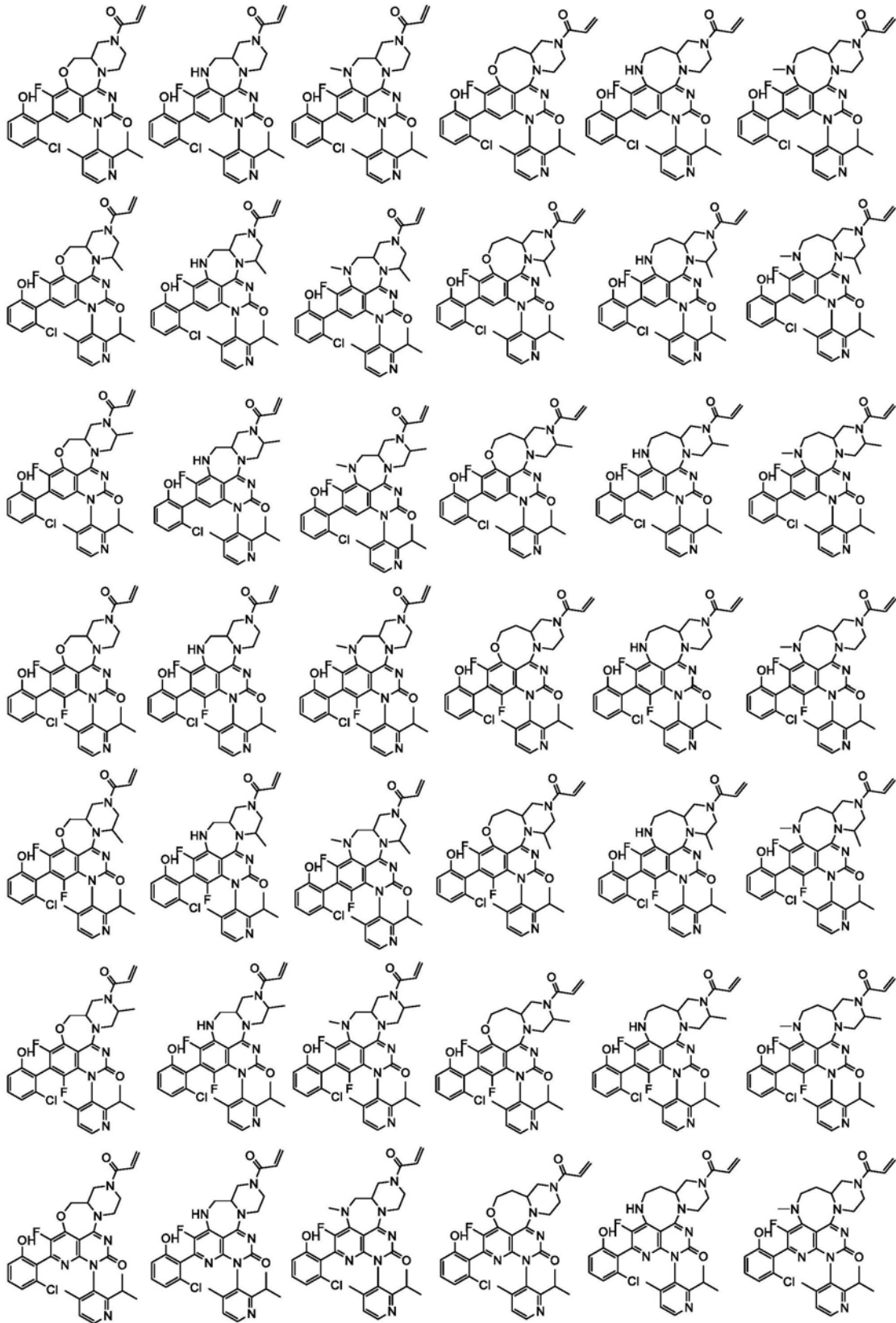


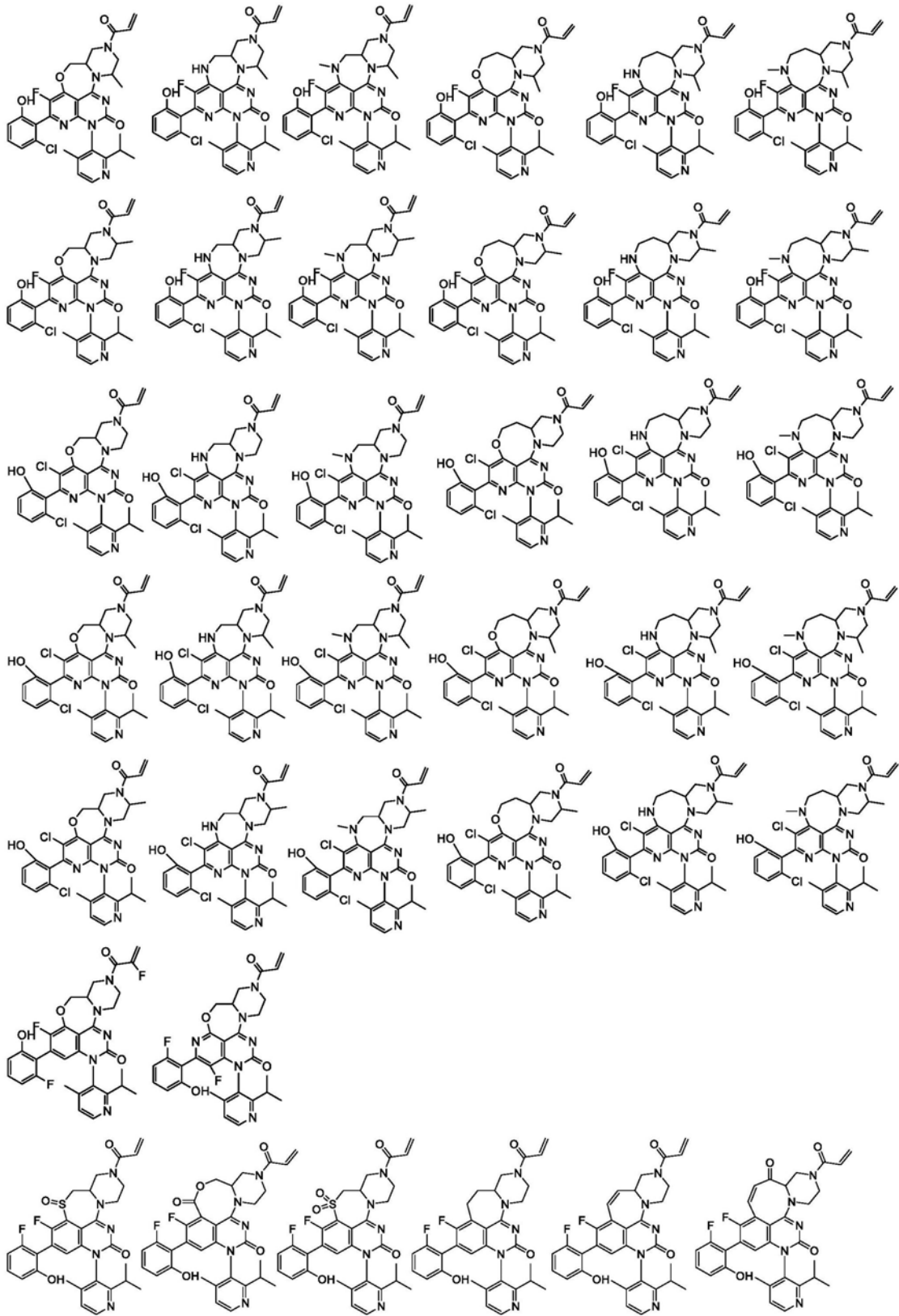


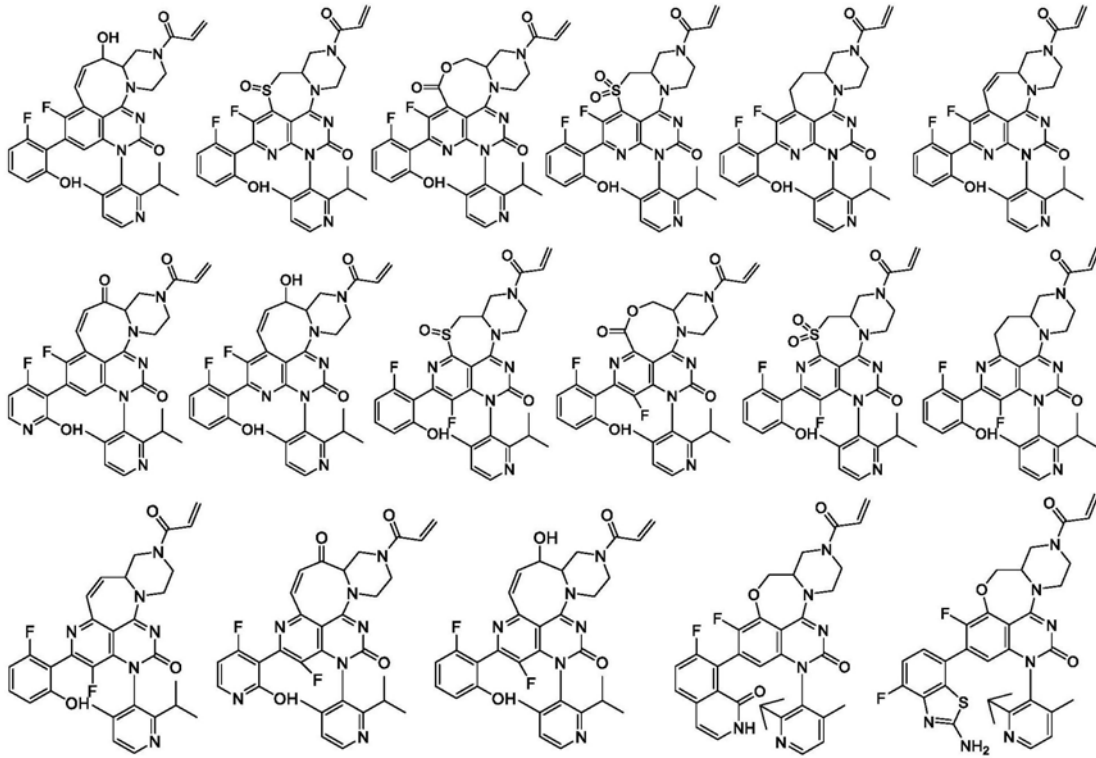












22. 一种药物组合物,所述的药物组合物含有治疗有效量的如权利要求1~21任意一项所述化合物或其药学上可药用盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

23. 根据权利要求1~21任意一项所述化合物或其可药用盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备预防和/或治疗用作KRAS-G12C相关疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述的KRAS-G12C相关疾病选自非小细胞肺癌、结肠癌和胰腺癌。

## 四并环类化合物及其制备方法和应用

- [0001] 本发明主张如下优先权：  
[0002] CN201910712388.0, 申请日2019年8月2号；  
[0003] CN201910899724.7, 申请日2019年9月23号；  
[0004] CN201911157922.2, 申请日2019年11月22号；  
[0005] CN202010054185.X, 申请日2020年1月17号。

### 技术领域

[0006] 本发明涉及式(I)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,以及该化合物作为KRAS抑制剂的的应用。

### 背景技术

[0007] 癌症已蝉联31年中国十大死因之首,其中肺癌是发病率最高的肿瘤之一,其非小细胞肺癌占比超过 80%,同时肺癌发病率高、突变种类多。为了丰富公司的研发管线,聚焦未被满足的医疗需求,创新药的研发布局癌症治疗,对公司的长远发展非常有必要,同时有重要的经济意义和社会意义。

[0008] 约3成左右癌症患者有RAS基因突变。在癌症基因的研究中,科学家早在20多年前已发现,RAS基因是包括肺癌、大肠直肠癌与胰腺癌等癌症的关键基因。

[0009] 在美国,死亡率最高的三种癌症(胰腺癌、结直肠癌和肺癌)也恰好是RAS突变最多见的三种癌症,分别占这三种癌症患者数的95%、52%和31%。在胰腺癌、结直肠癌和肺癌中,KRAS突变占绝对多数,而NRAS突变多见于黑色素瘤和急性骨髓性白血病,HRAS突变多见于膀胱癌和头颈癌。

[0010] KRAS基因在亚洲人群中突变率为10-15%,KRAS在许多癌症中会发生突变,是主要癌基因之一。KRAS突变型肿瘤是最具潜在靶向性的非小细胞肺癌分子亚型(NSCLC),其突变率在非小细胞肺癌(NSCLC)中约为15%-25%。在NSCLC的病例中,KRAS突变主要发生在12和13号密码子。最常见的密码子变异约占KRAS突变型NSCLCs的39%,是KRAS-G12C突变。

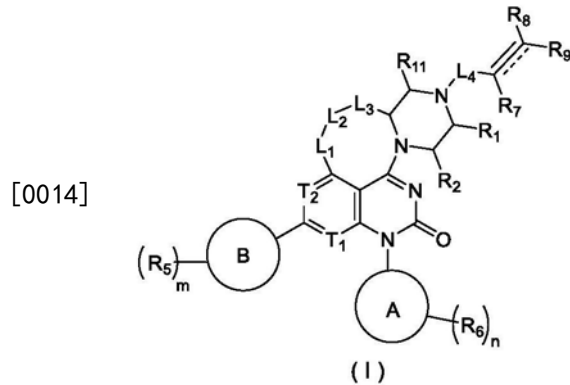
[0011] 在肺腺癌中,KRAS基因的阳性概率占到了1/5-1/4,仅次于EGFR的阳性突变的概率。靶向抑制剂的缺乏使得KRAS阳性的非小细胞肺癌患者无论是在治疗还是预后都十分困难。《2013年NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》明确指出:肺癌患者在接受EGFR-TKI治疗之前,必须进行KRAS基因检测,根据检测结果来决定是否使用EGFR-TKI靶向药物作为临床治疗措施。如果KRAS基因发生了突变,则不建议病人使用EGFR-TKI进行分子靶向治疗。

[0012] 据汤森路透竞争情报药物数据库(Cortellis For CI),目前各种与RAS基因/蛋白直接相关的药物数共有162个(数据查询时间2016年8月18日),其中KRAS小分子药物有18个,其中包括10个KRAS GTP 酶抑制剂,4个KRAS基因抑制剂,2个KRAS GTP酶调节剂和2个KRAS基因调节剂;目前临床在研的该类药物有1个。另外,中国台湾企业研发的首个KRAS抑制剂安卓健已进入美国FDA二期临床试验,阿斯利康研发的针对KRAS下游通路MEK的抑制剂司美替尼也在进行二期临床试验。KRAS突变是最重要的肿瘤驱动基因。这一部分突变病例

在胰腺癌、肺癌及直肠癌中均占有一定比例。目前尚无作用于该靶点的特异性靶向药物。因此,该项目具有重要的医学研究价值和临床应用价值,对国人的医疗价值更大。开发 KRAS-G12C 小分子药物,其分子机制已基本阐明,药物分子结构和药效作用在现有试验条件下得到验证,具备高活性特征和成药的可能性。

### 发明内容

[0013] 本发明提供了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,



[0015] 其中,

[0016]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$  分别独立地选自 H、卤素、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和  $C_{1-6}$  烷基氨基,所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

[0017]  $T_1$  选自 N 和 C ( $R_3$ );

[0018]  $T_2$  选自 N 和 C ( $R_4$ );

[0019]  $R_3$ 、 $R_4$  分别独立地选自 H、卤素、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-6}$  环烷基和 3~6 元杂环烷基,所述  $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

[0020]  $R_5$  分别独立地选自 H、卤素、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基-OC(=O)-、 $C_{3-6}$  环烷基、3~6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基和 5~10 元杂芳基,所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基-OC(=O)-、 $C_{3-6}$  环烷基、3~6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基或 5~10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

[0021]  $R_6$  分别独立地选自 H、卤素、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基-OC(=O)-、 $C_{3-6}$  环烷基和 3~6 元杂环烷基,所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基-OC(=O)-、 $C_{3-6}$  环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

[0022] 环 A 选自  $C_{3-6}$  环烷基、3~6 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基和 5~10 元杂芳基;

[0023] 环 B 选自  $C_{6-10}$  芳基、5~10 元杂芳基、苯并 5~6 元杂环烷基和 5~6 元杂芳基并 5~6 元杂环烷基;

[0024]  $R_7$  选自 H、卤素、CN、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和  $C_{1-6}$  烷基氨基,所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

[0025]  $R_8$ 、 $R_9$  分别独立地选自 H、卤素、CN、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基和 3~6 元杂环烷基,所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  杂烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代; 代

表  $\text{=}$  或  $\text{=}$ , 且当  $\text{=}$  为  $\text{=}$  时,  $R_7$  和  $R_9$  不存在;

[0026]  $L_1$  选自单键、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{=}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$  和  $\text{N}(R_{10})$ ;

[0027]  $L_2$  选自  $\text{CH}_2$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  和  $\text{C}(=\text{O})$ ;

[0028]  $L_3$  选自单键、 $\text{C}(R_{12}R_{12})$  和  $\text{C}(=\text{O})$ ;

[0029]  $L_4$  选自  $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$  和  $\text{C}(=\text{O})$ ;

[0030]  $m$  选自 1、2、3 和 4;

[0031]  $n$  选自 1、2、3 和 4;

[0032]  $R_{10}$  选自  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基和 3~6 元杂环烷基, 所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}$  取代;

[0033]  $R_{12}$  分别独立地选自  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Me}$  和  $\text{CF}_3$ ;

[0034]  $\text{R}$  分别独立地选自  $\text{H}$ 、卤素、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{OC}(=\text{O})$ -、 $\text{C}_{1-6}$  烷

氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷硫基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基和 5~6 元杂环烷基, 其中  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{OC}(=\text{O})$ -、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷硫基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基或 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}'$  取代;

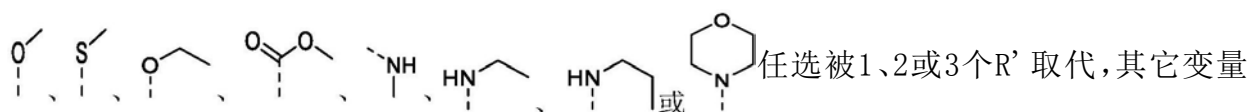
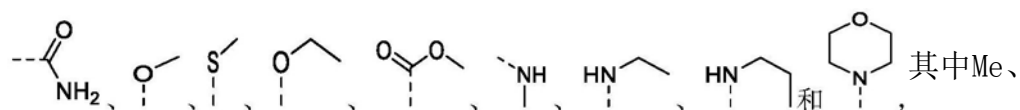
[0035]  $\text{R}'$  选自  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$  和  $\text{CH}_3$ ;

[0036] 所述 3~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或  $\text{C}_{1-6}$  杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自  $\text{O}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$  和  $\text{N}$  的杂原子或杂原子团。

[0037] 本发明的一些方案中, 上述  $\text{R}$  分别独立地选自  $\text{H}$ 、卤素、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷

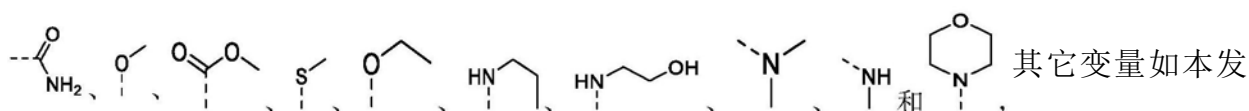
基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  烷硫基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基氨基和 5~6 元杂环烷基, 其中  $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  烷硫基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基氨基或 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}'$  取代, 其它变量如本发明所定义。

[0038] 本发明的一些方案中, 上述  $\text{R}$  分别独立地选自  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Me}$ 、



如本发明所定义。

[0039] 本发明的一些方案中, 上述  $\text{R}$  分别独立地选自  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Me}$ 、



明所定义。

[0040] 本发明的一些方案中, 上述  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$  分别独立地选自  $\text{H}$ 、卤素、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基和  $\text{C}_{1-3}$  烷基氨基, 所述  $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基或  $\text{C}_{1-3}$  烷基氨基任选被 1、2 或 3 个  $\text{R}$  取代, 其它变量如本发明所定义。

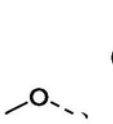
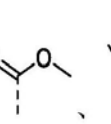
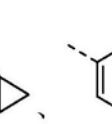
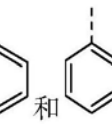
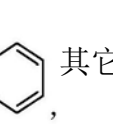
[0041] 本发明的一些方案中, 上述  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$  分别独立地选自  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Me}$ 、

$\text{CF}_3$ 、、、、 $\text{HO}$ -和，其它变量如本发明所定义。

[0042] 本发明的一些方案中，上述 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 分别独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Me}$ 、

$\text{CF}_3$ 、、、、、和，其它变量如本发明所定义。

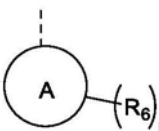
[0043] 本发明的一些方案中，上述 $\text{R}_5$ 选自 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Me}$ 、 $\text{CF}_3$ 、、、

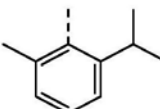
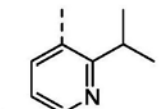
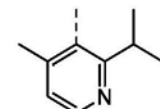
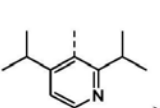
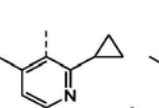
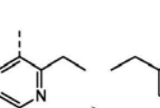
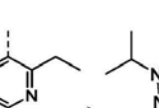
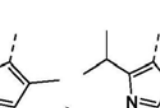
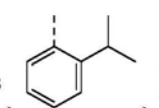

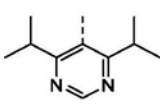
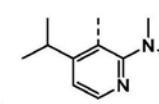
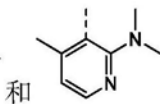
、、、和，其它变量如本发明所定义。

[0044] 本发明的一些方案中，上述 $\text{R}_6$ 选自 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Me}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

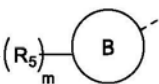
、、、和，其它变量如本发明所定义。

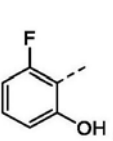
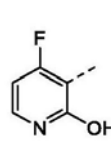
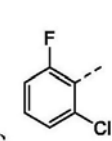
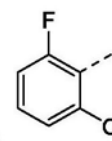
[0045] 本发明的一些方案中，上述环A选自 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、3~6元杂环烷基、苯基、萘基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吲唑基和吲哚基，其它变量如本发明所定义。

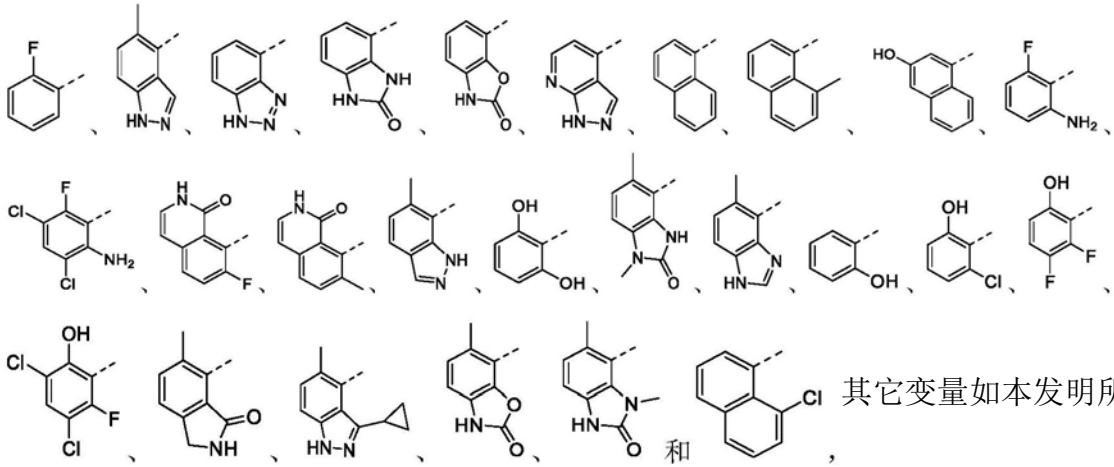
[0046] 本发明的一些方案中，上述结构单元选自

、、、  
、、、、、、、  
、和，其它变量如本发明所定义。

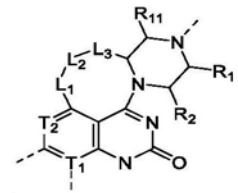
[0047] 本发明的一些方案中，上述环B选自苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吲唑基、吲哚基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、异喹啉-1(2H)-酮基和1H-苯并[d]咪唑基，其它变量如本发明所定义。

[0048] 本发明的一些方案中，上述结构单元选自

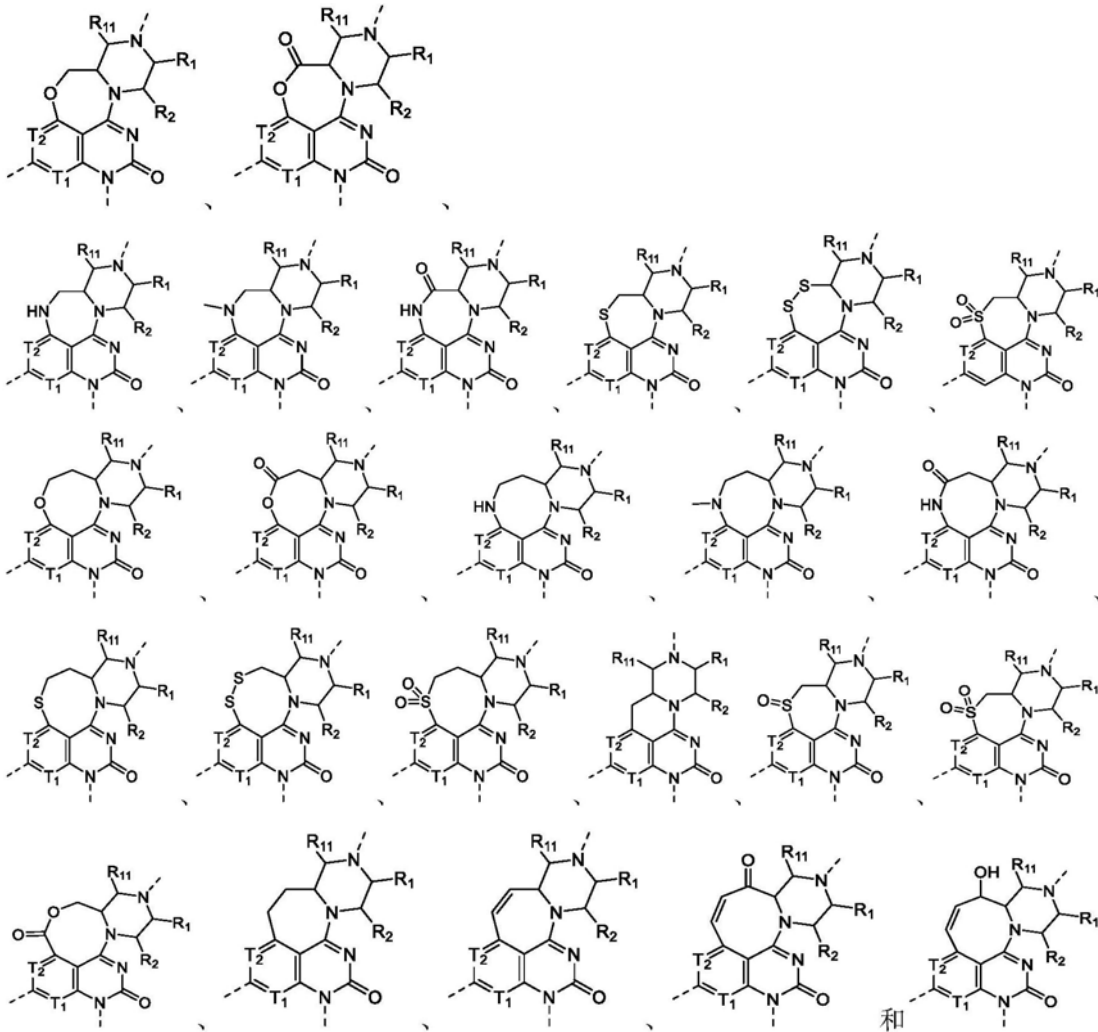
、、、、



[0049] 本发明的一些方案中，上述结构单元

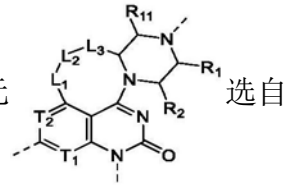


选自：

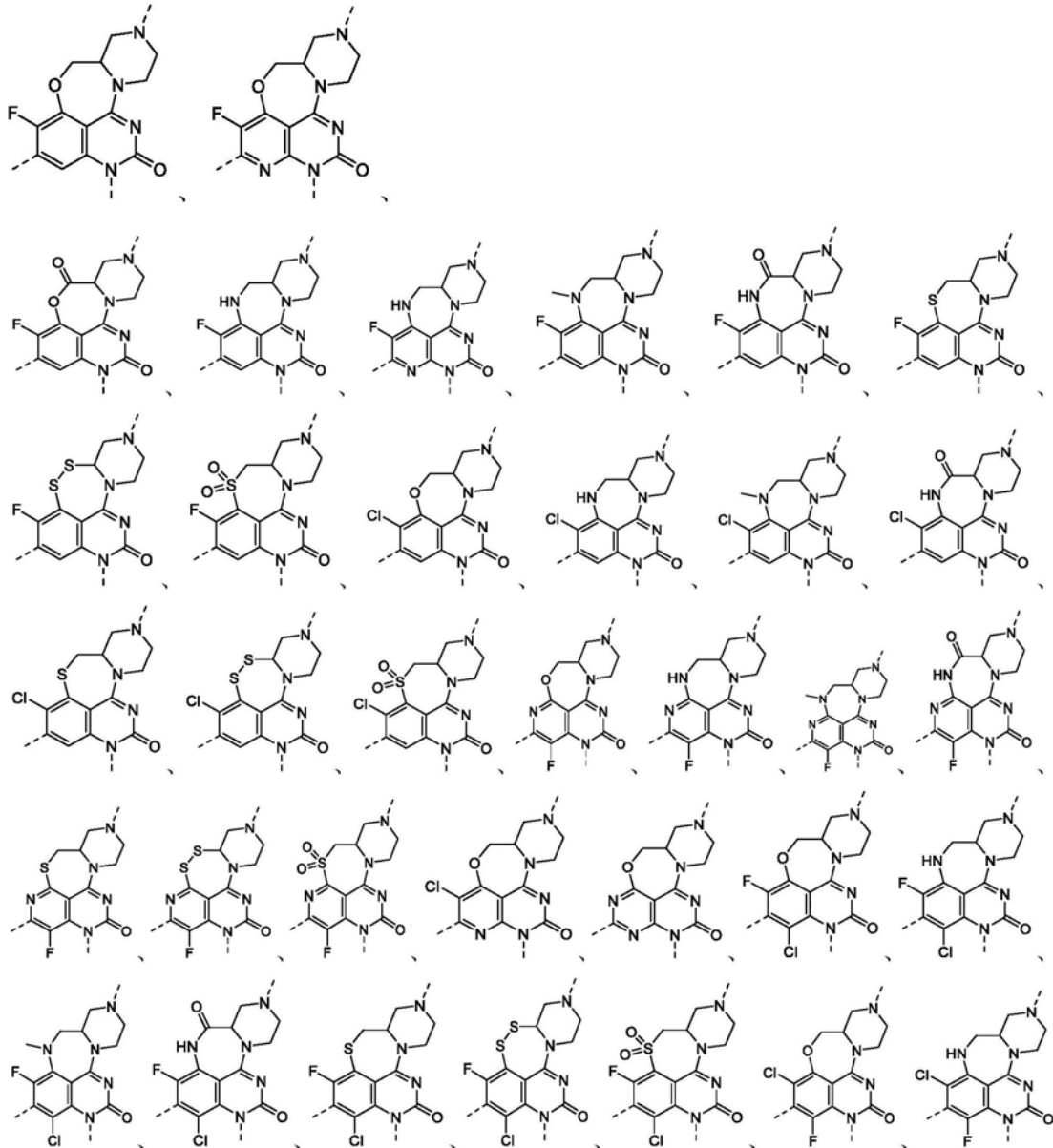


量如本发明所定义。

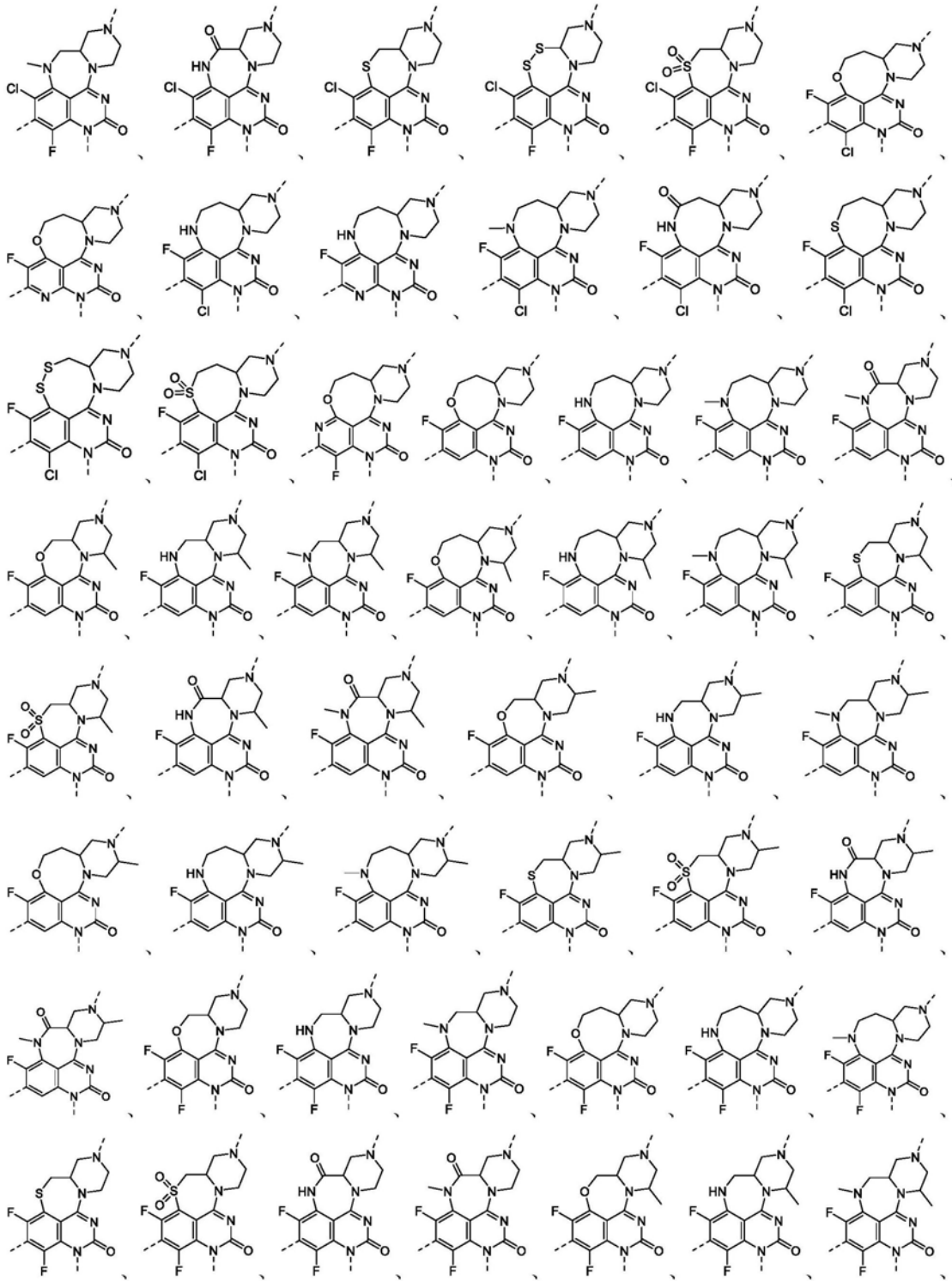
[0050] 本发明的一些方案中,上述结构单元

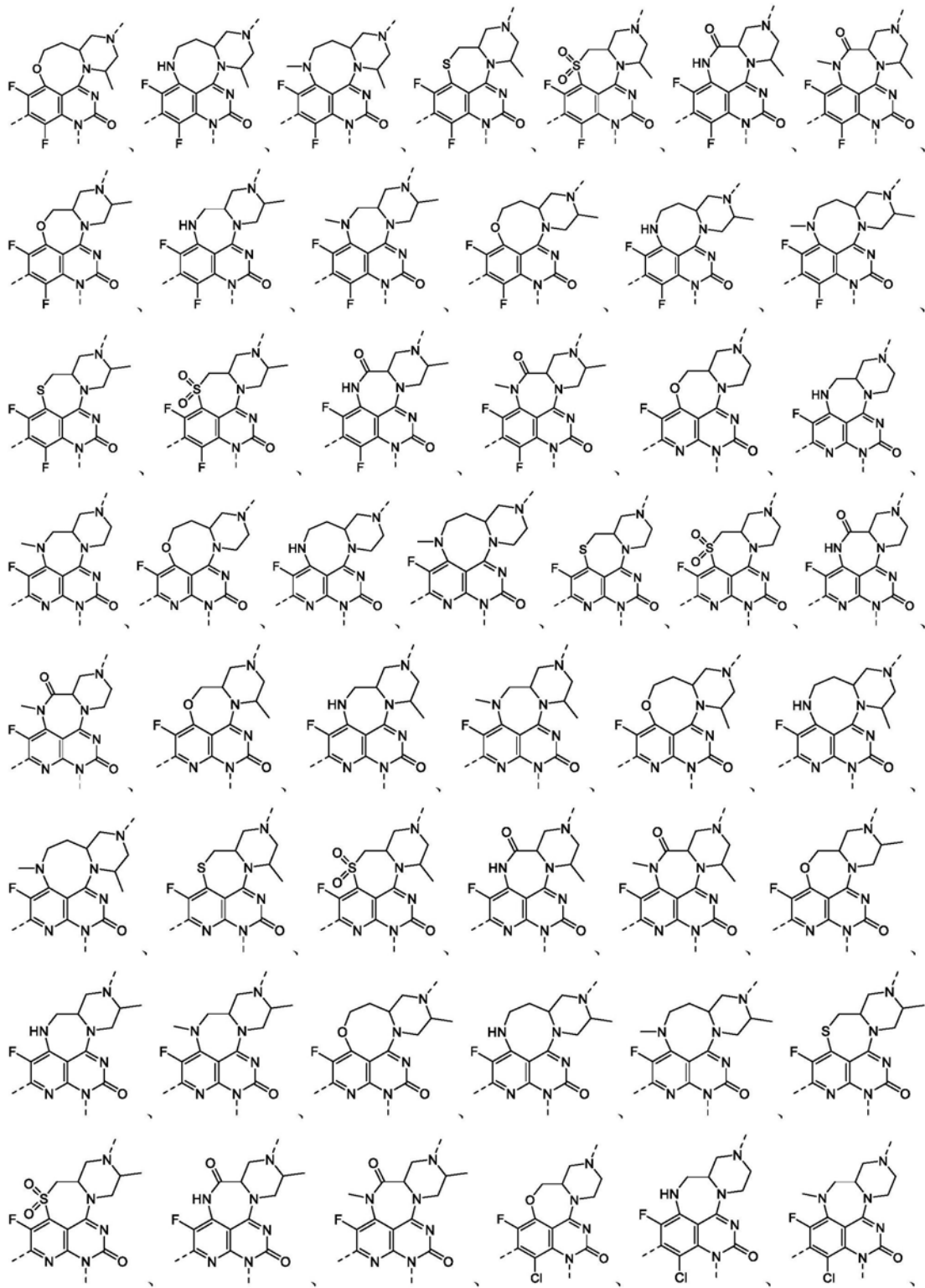


选自

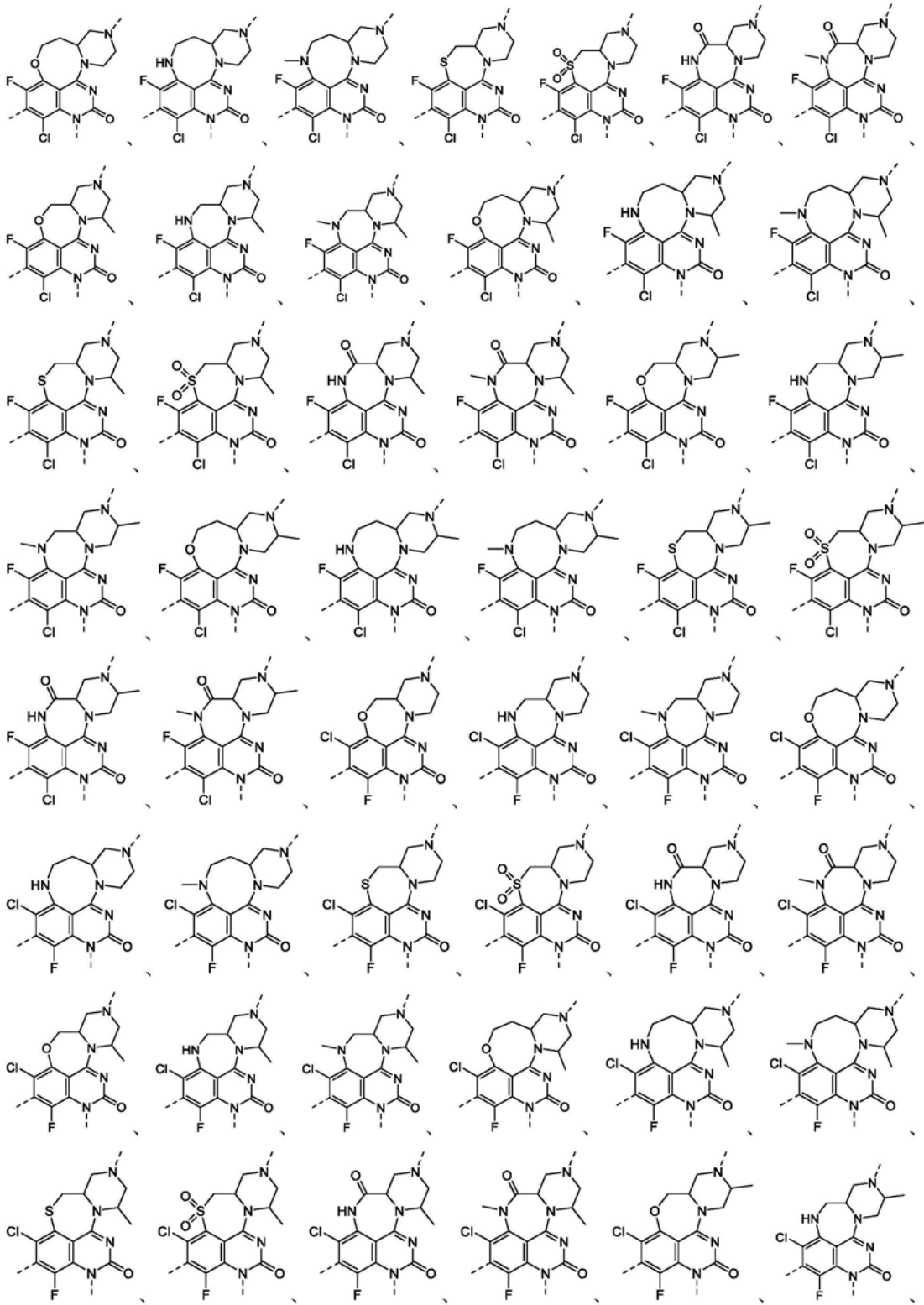


[0051]

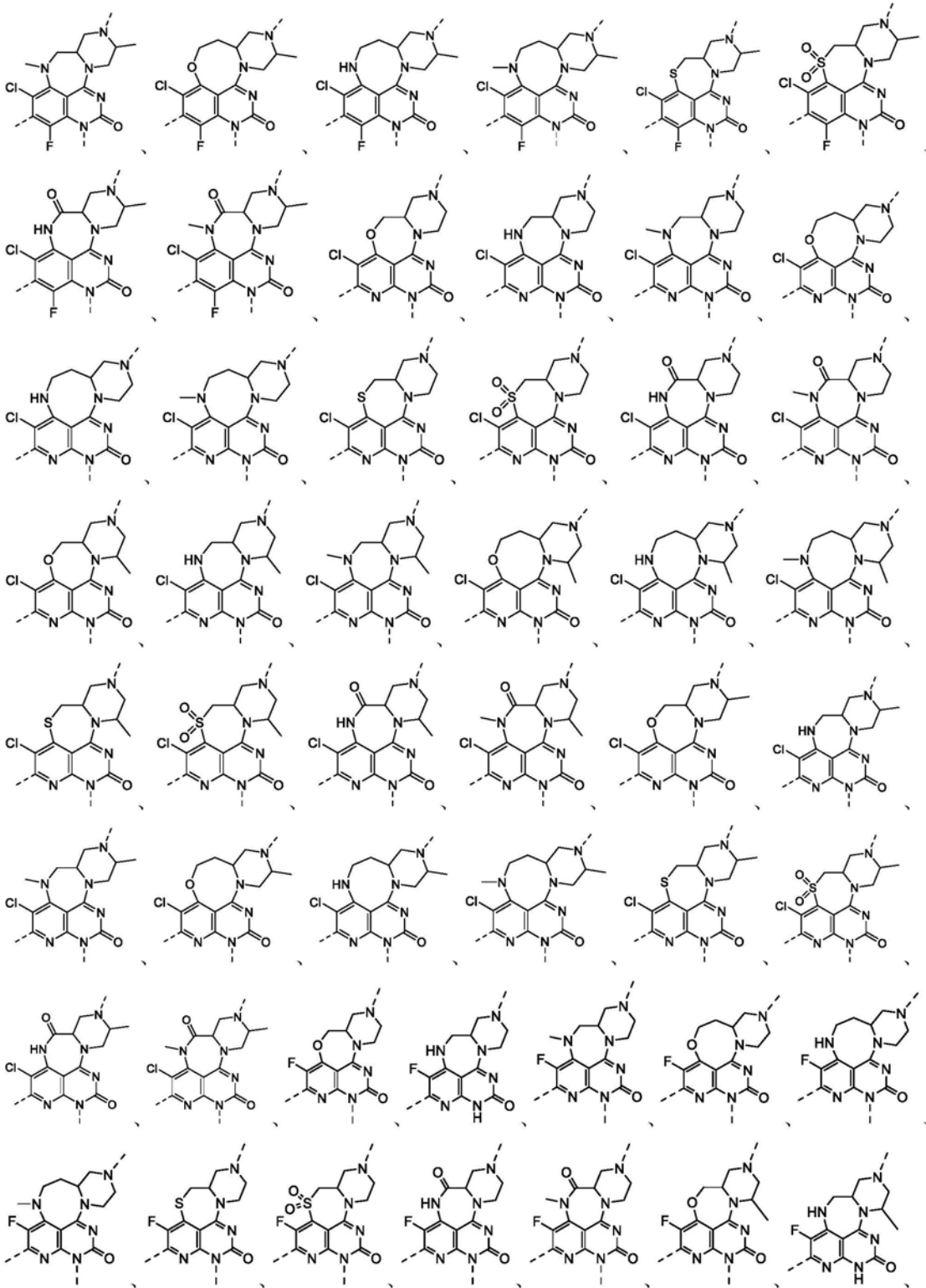


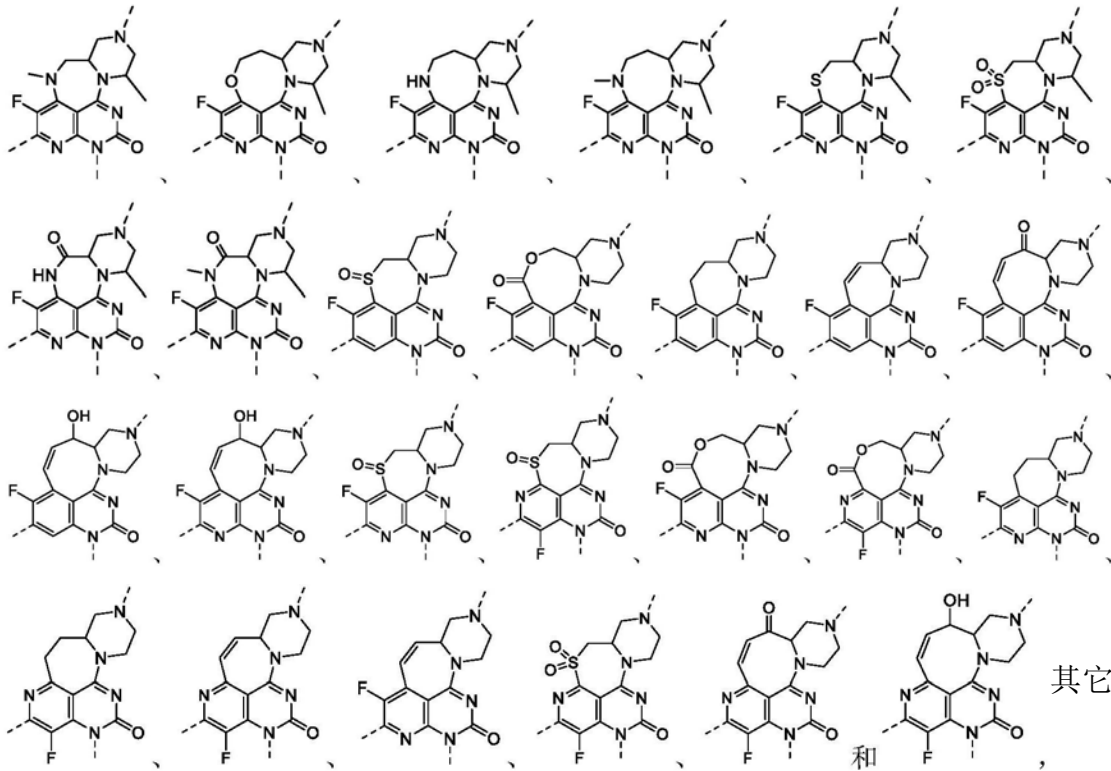


[0053]



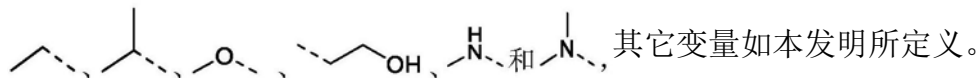
[0054]



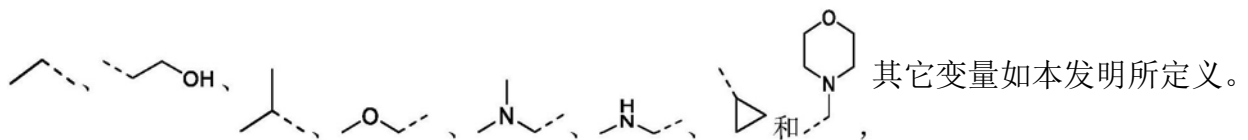


发明所定义。

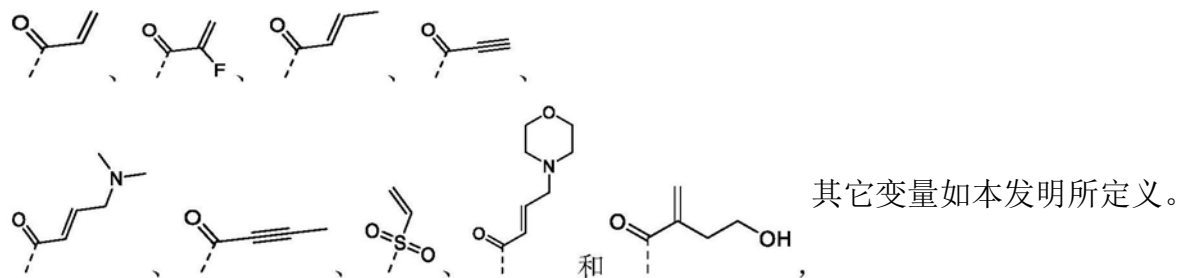
[0055] 本发明的一些方案中，上述R<sub>7</sub>选自H、F、Cl、Br、I、CN、Me、CF<sub>3</sub>、



[0056] 本发明的一些方案中，上述R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、Me、CF<sub>3</sub>、

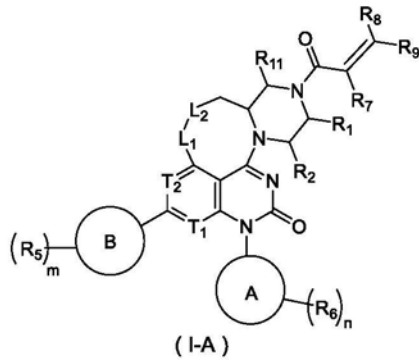


[0057] 本发明的一些方案中，上述结构单元 选自



[0058] 本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

[0059]

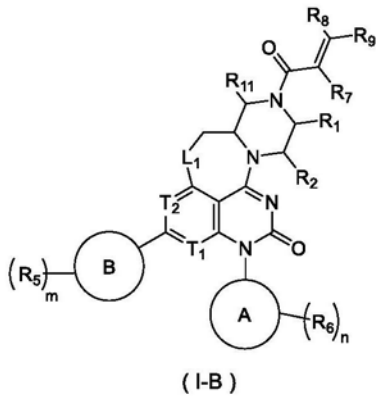


[0060] 其中，

[0061]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $T$ 、 $T_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、环A、环B、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 如上述所定义。

[0062] 本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

[0063]

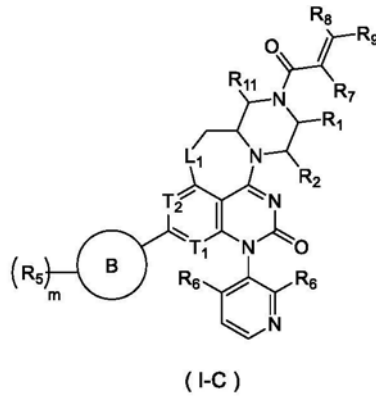


[0064] 其中，

[0065]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $L_1$ 、 $T$ 、 $T_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、环A、环B、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 如上述所定义。

[0066] 本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

[0067]

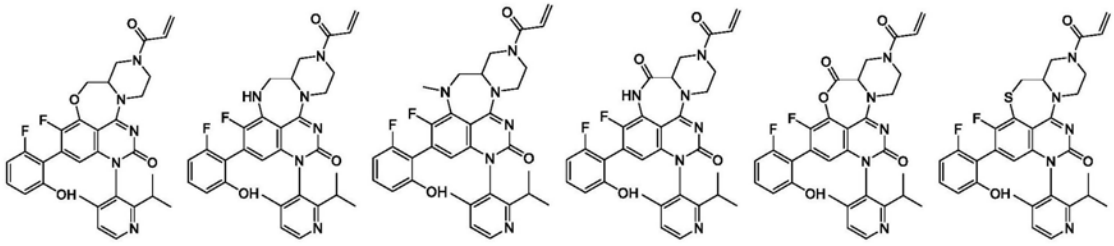


[0068] 其中，

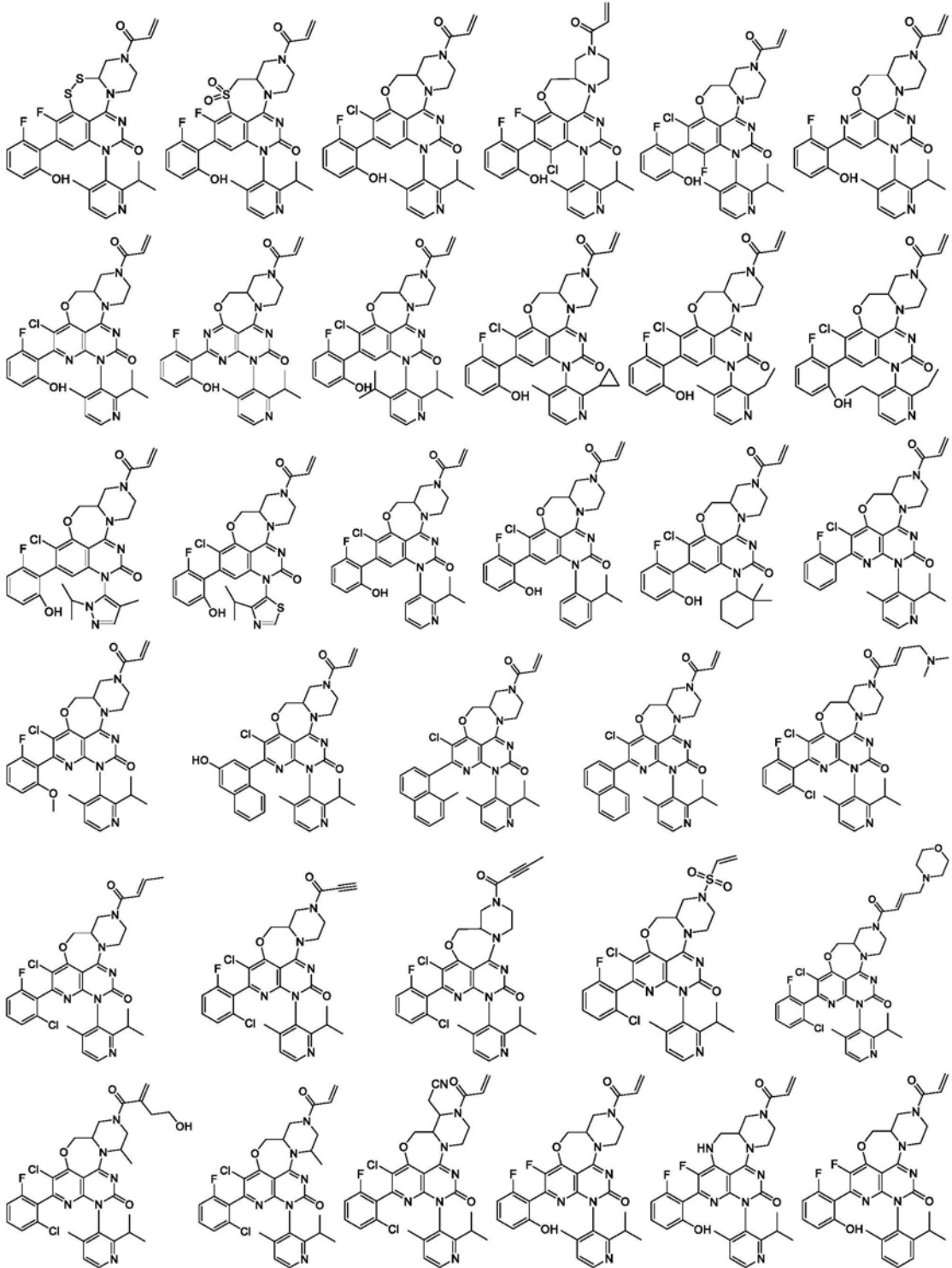
[0069]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $L_1$ 、 $T$ 、 $T_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、环A、环B、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 如上述所定义。

[0070] 本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

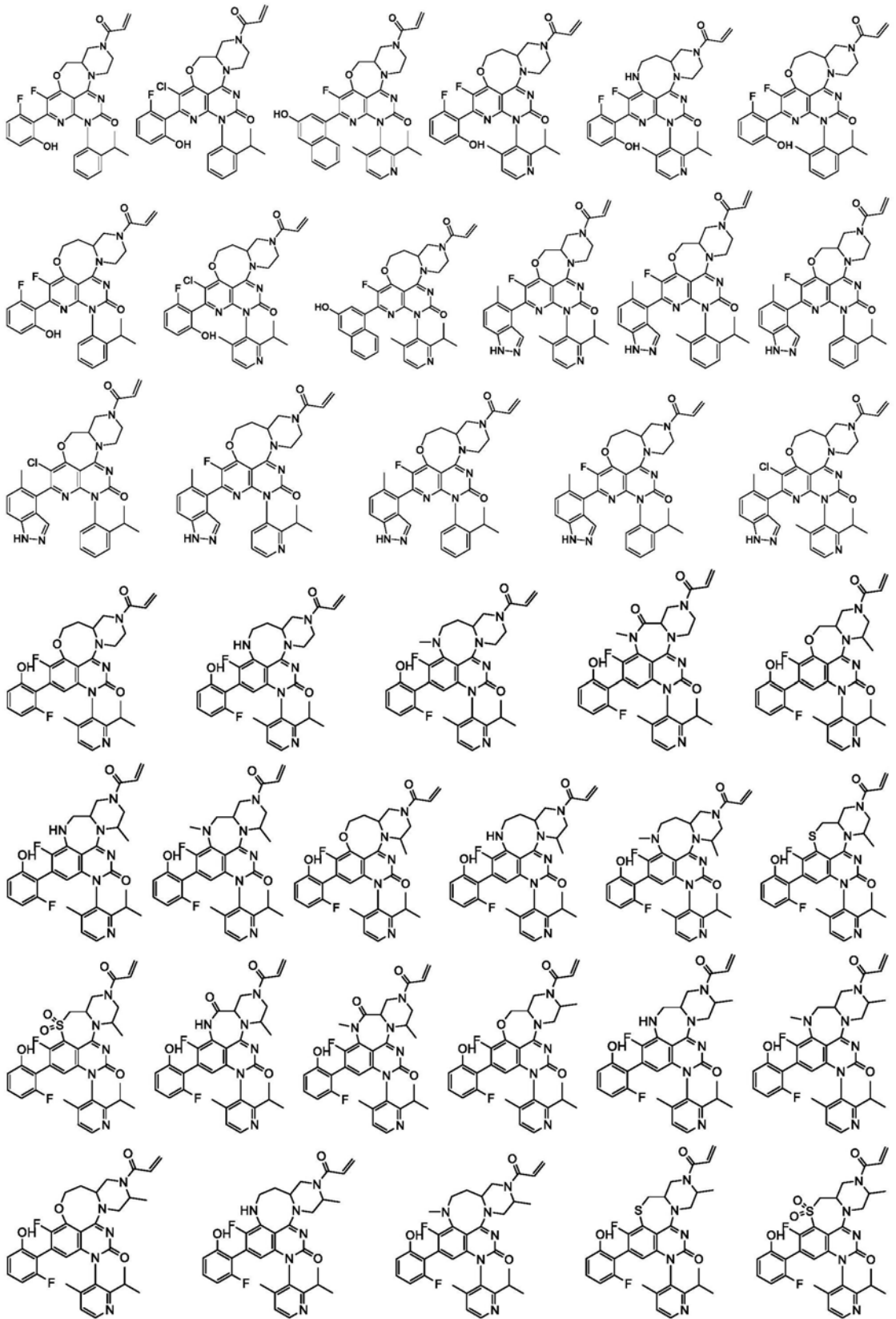
[0071]



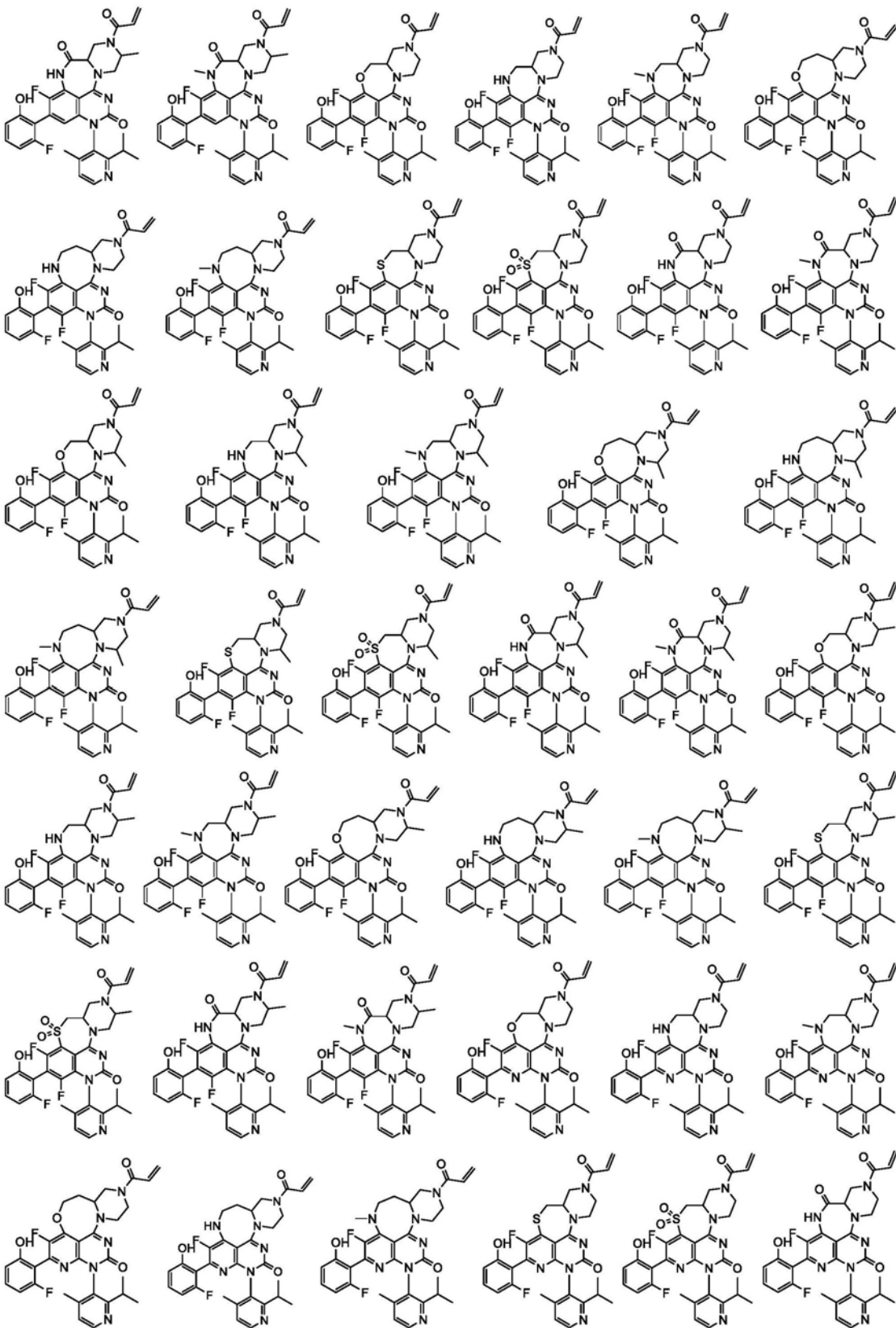
[0072]



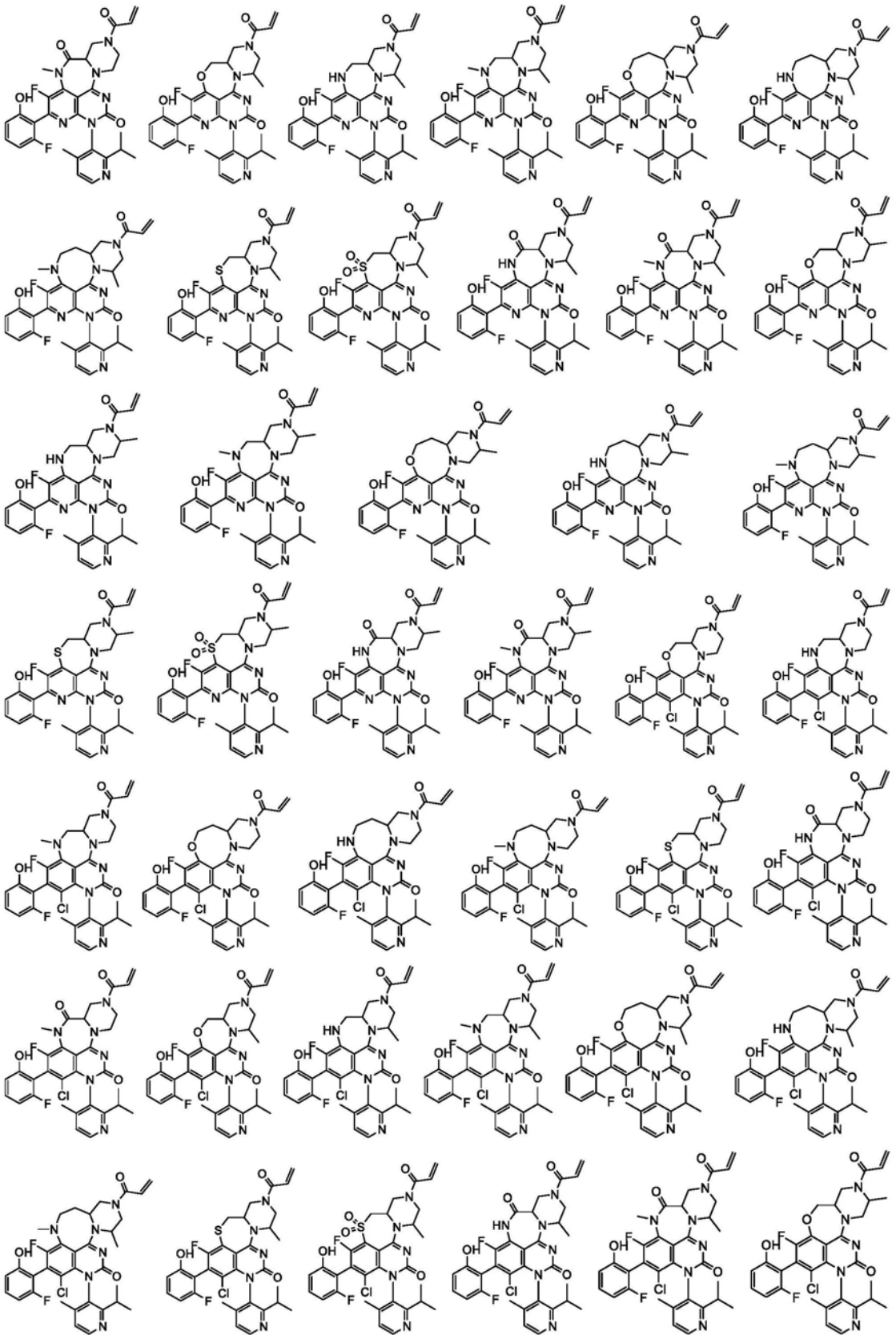
[0073]



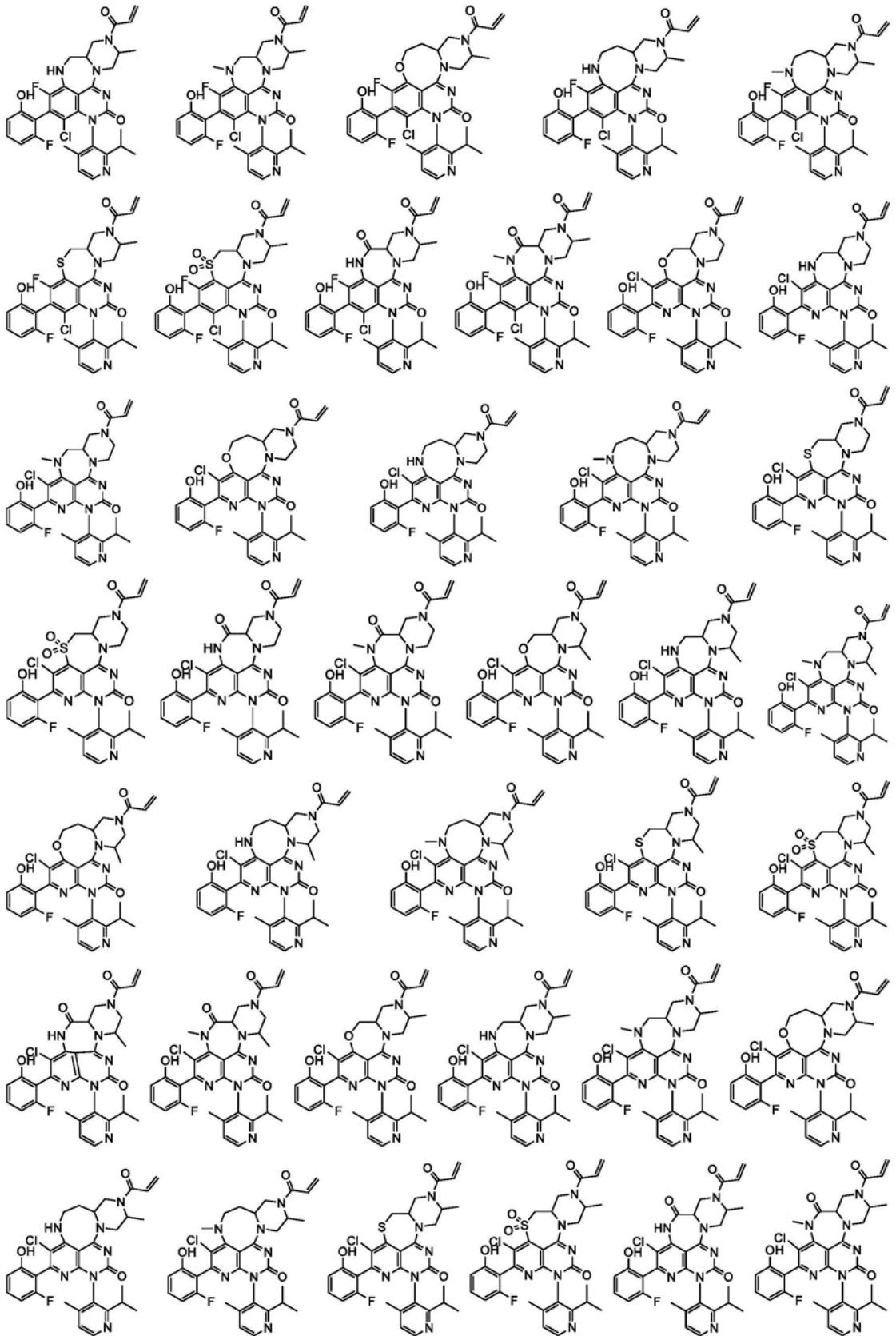
[0074]



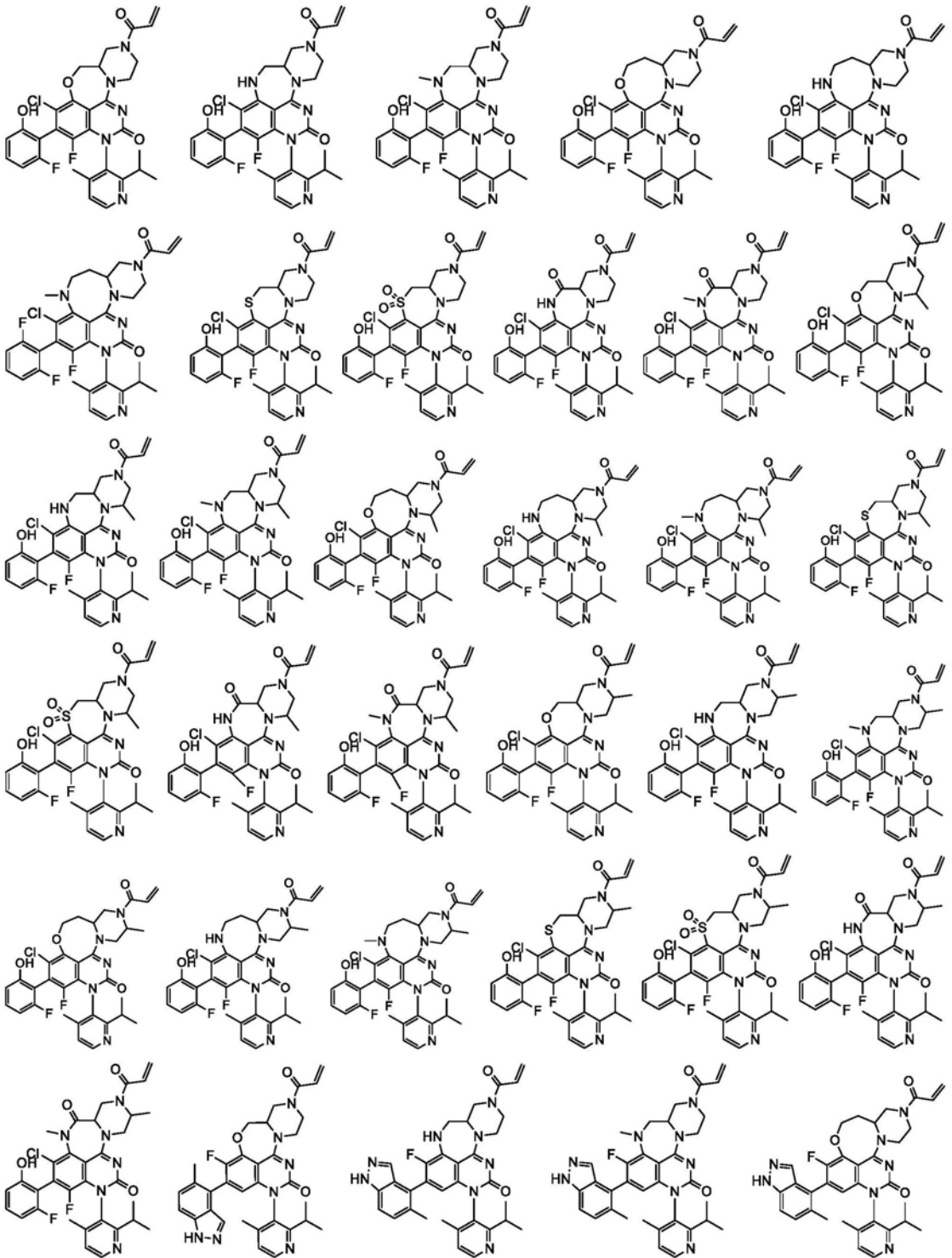
[0075]



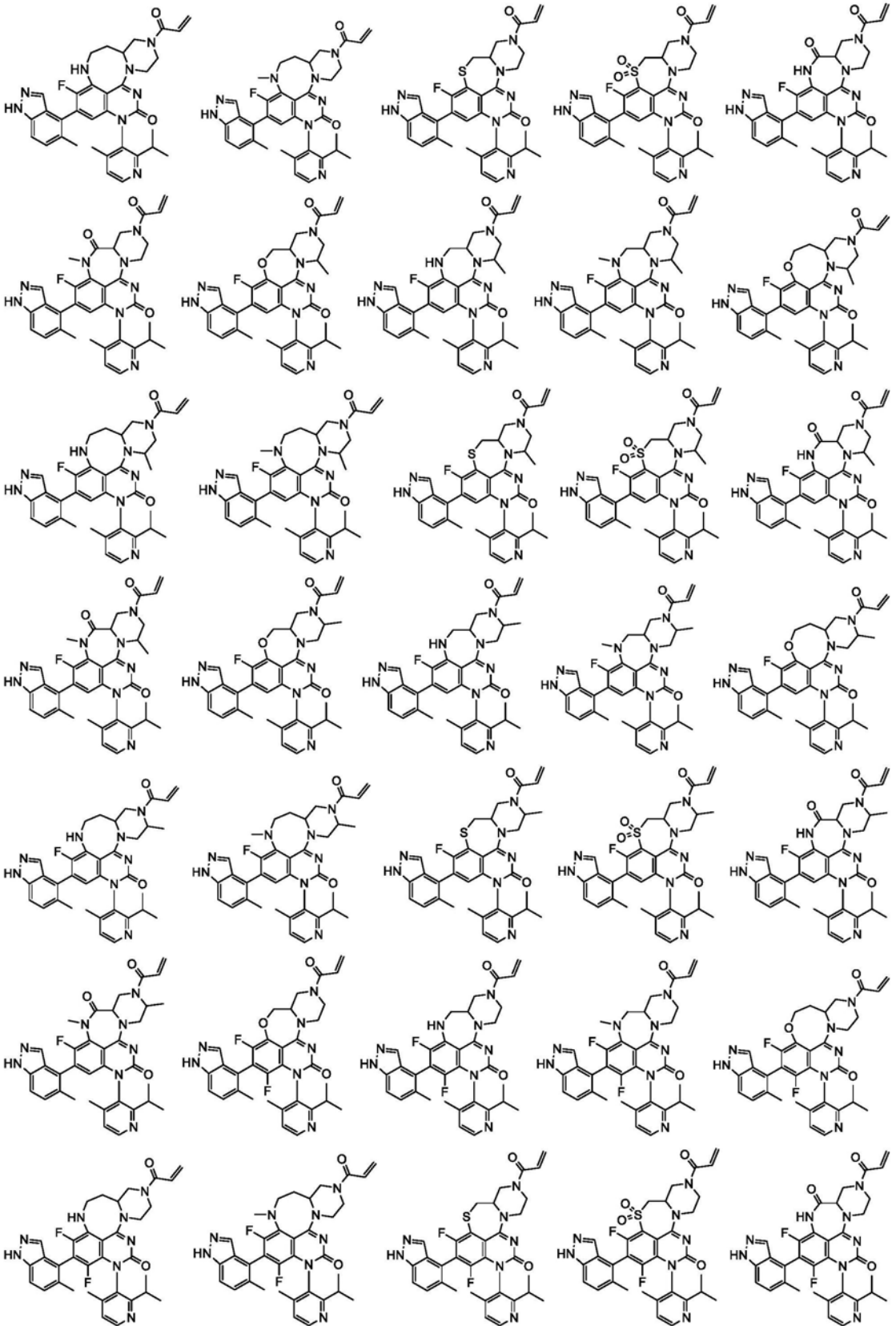
[0076]



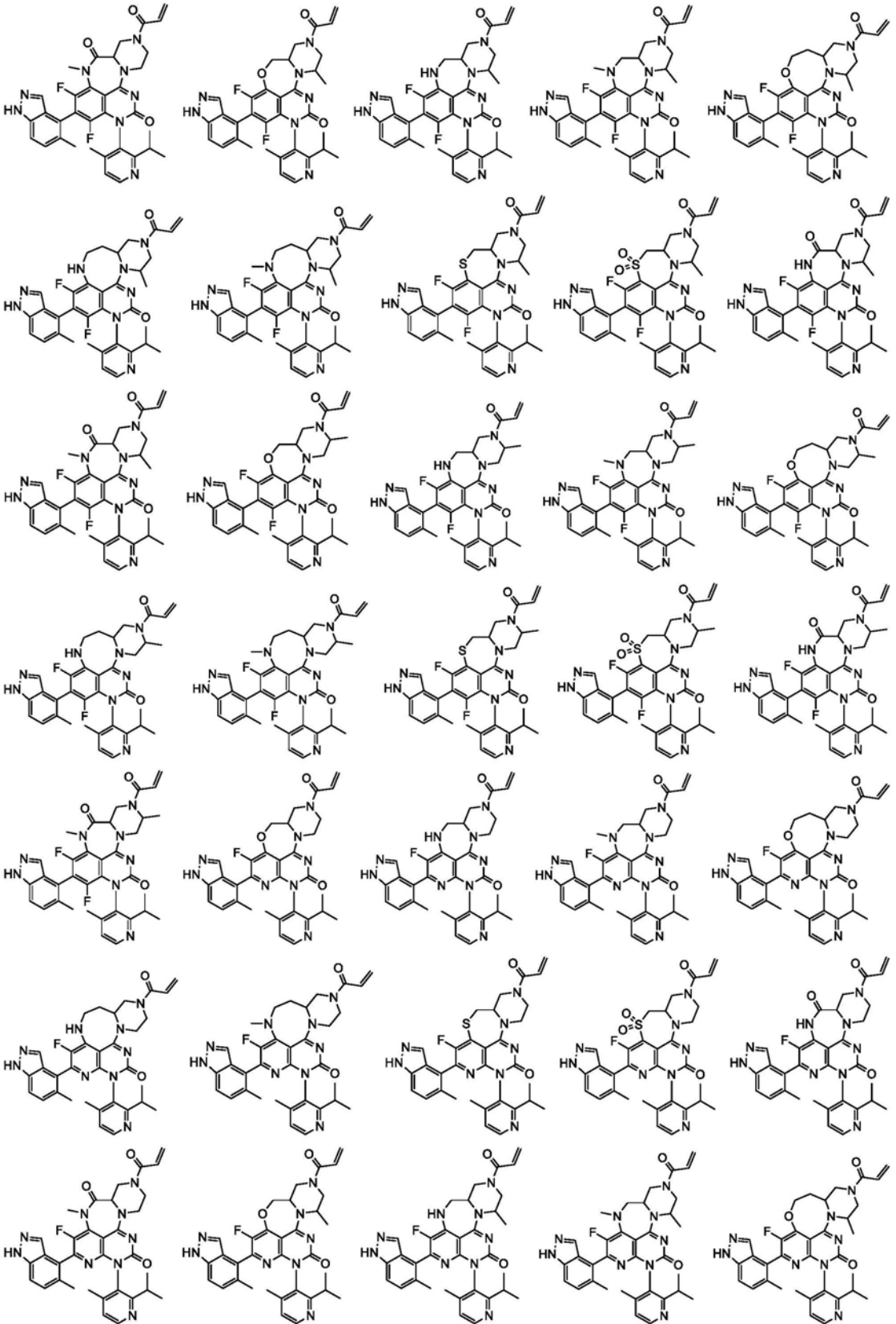
[0077]



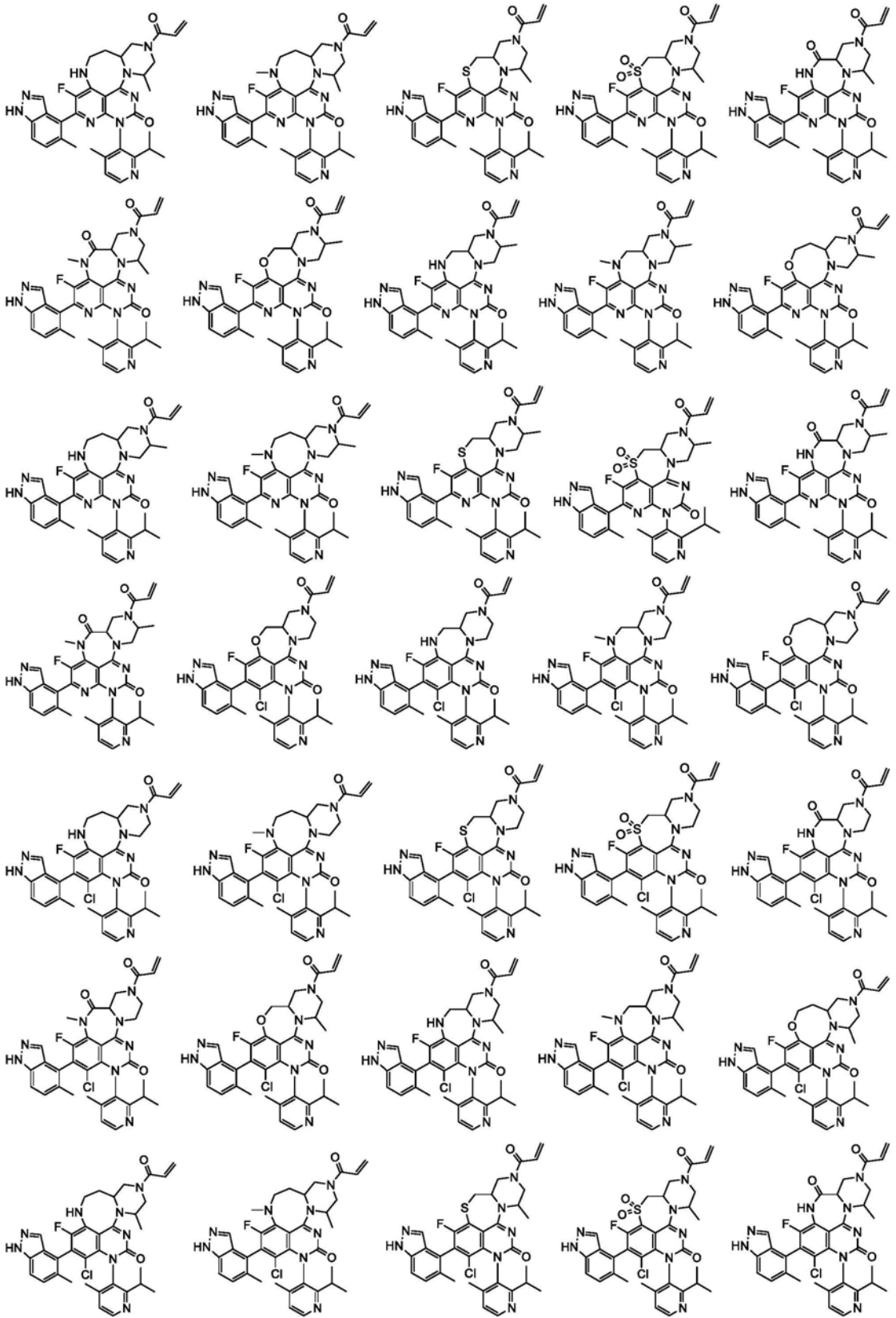
[0078]



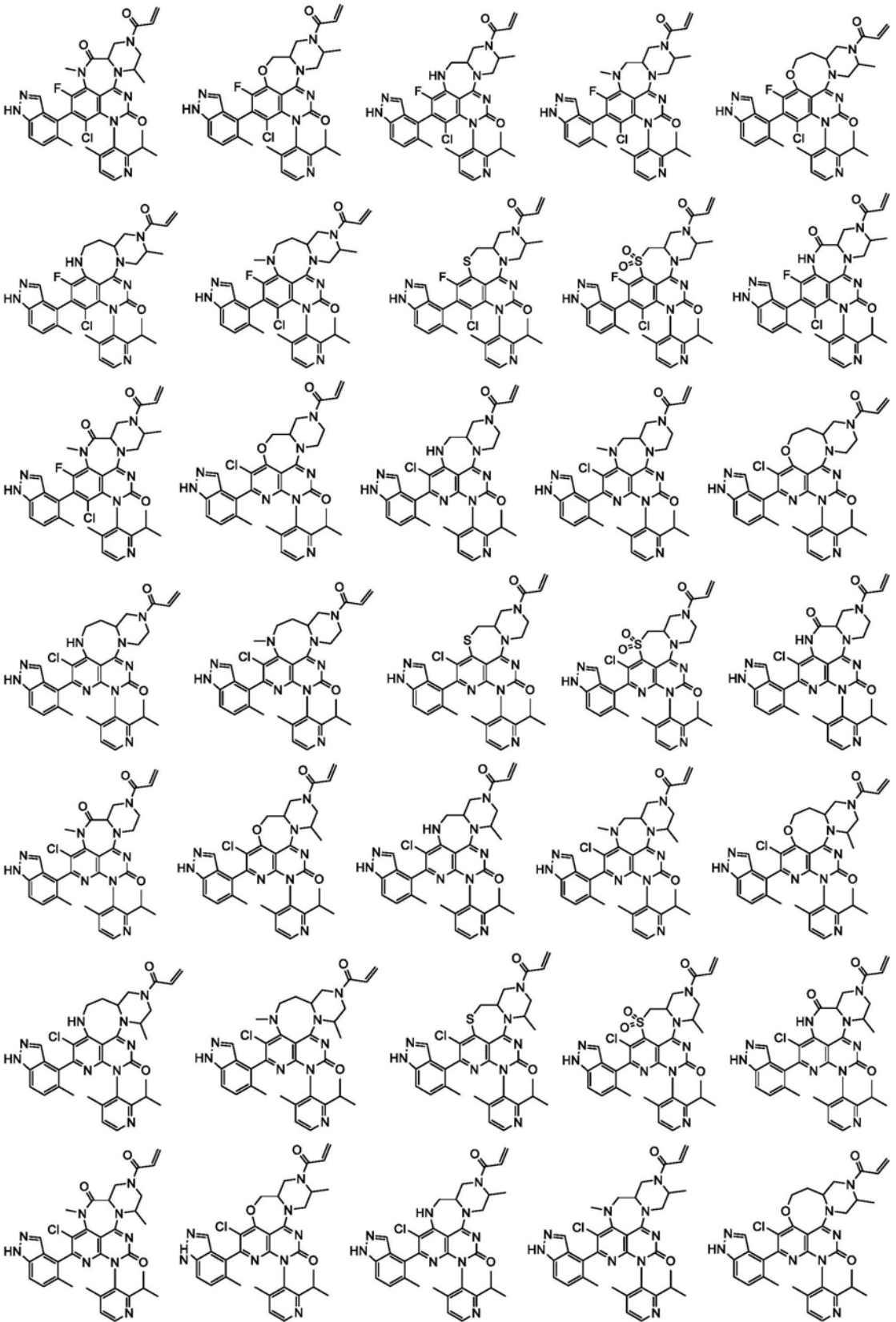
[0079]



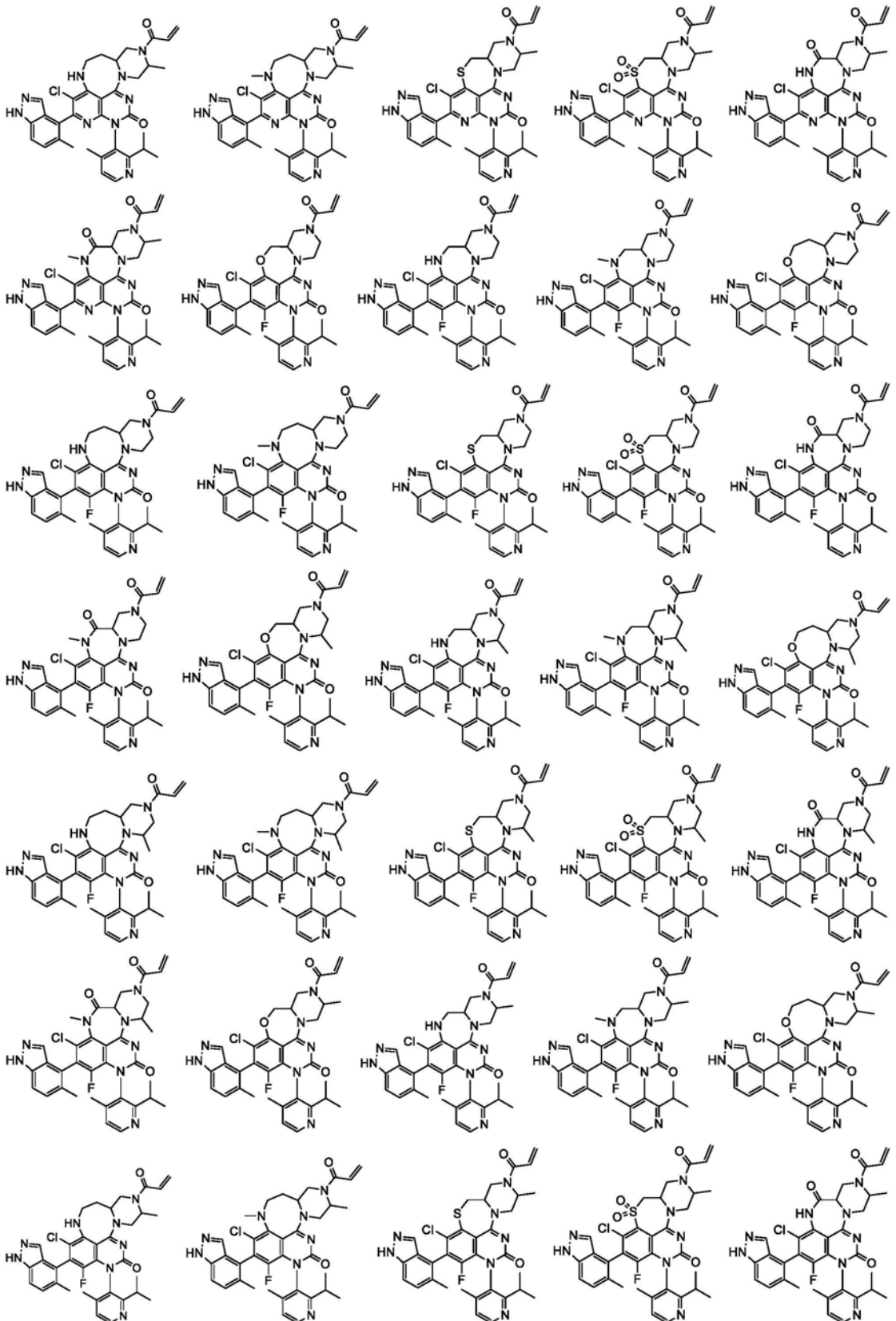
[0080]



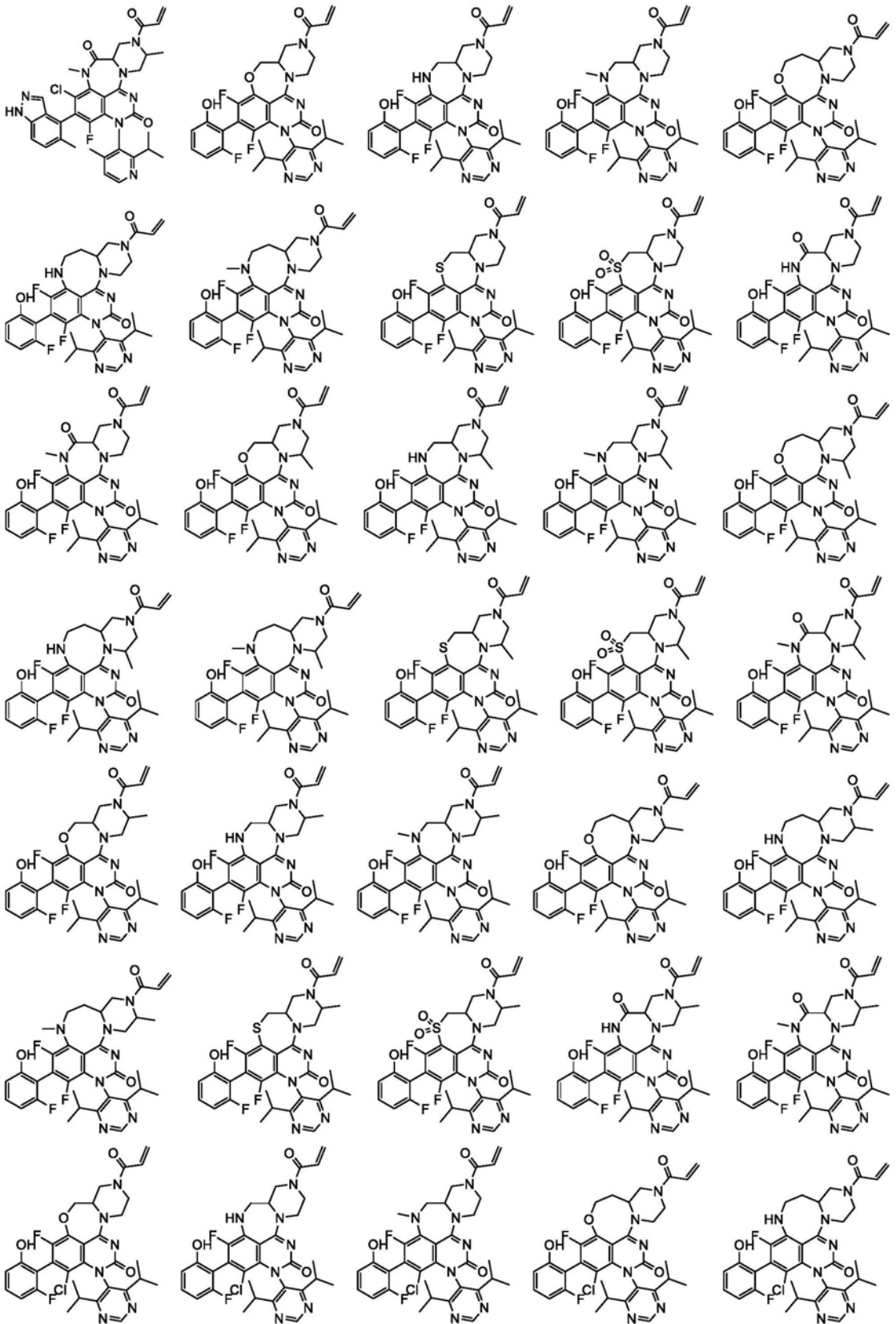
[0081]



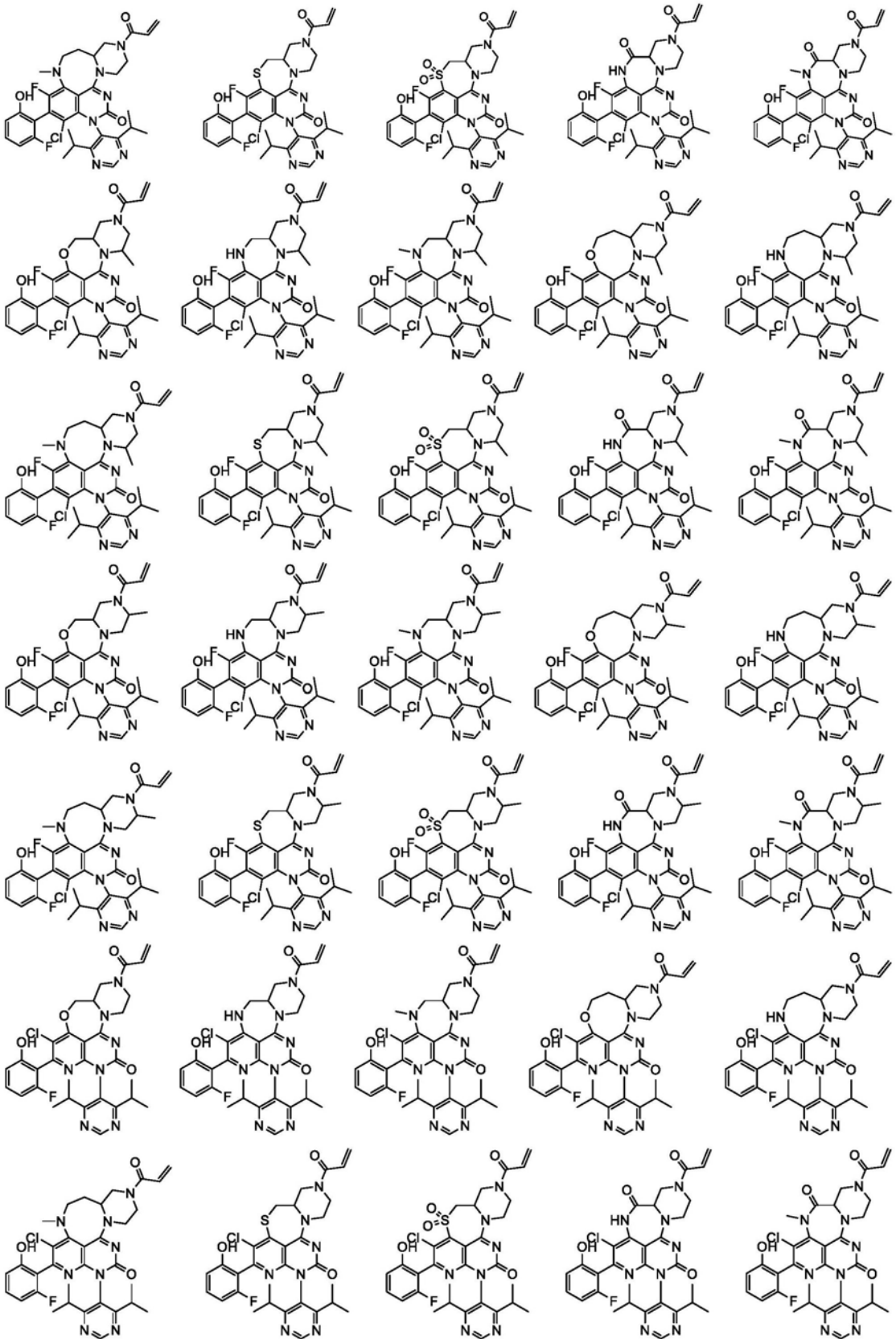
[0082]



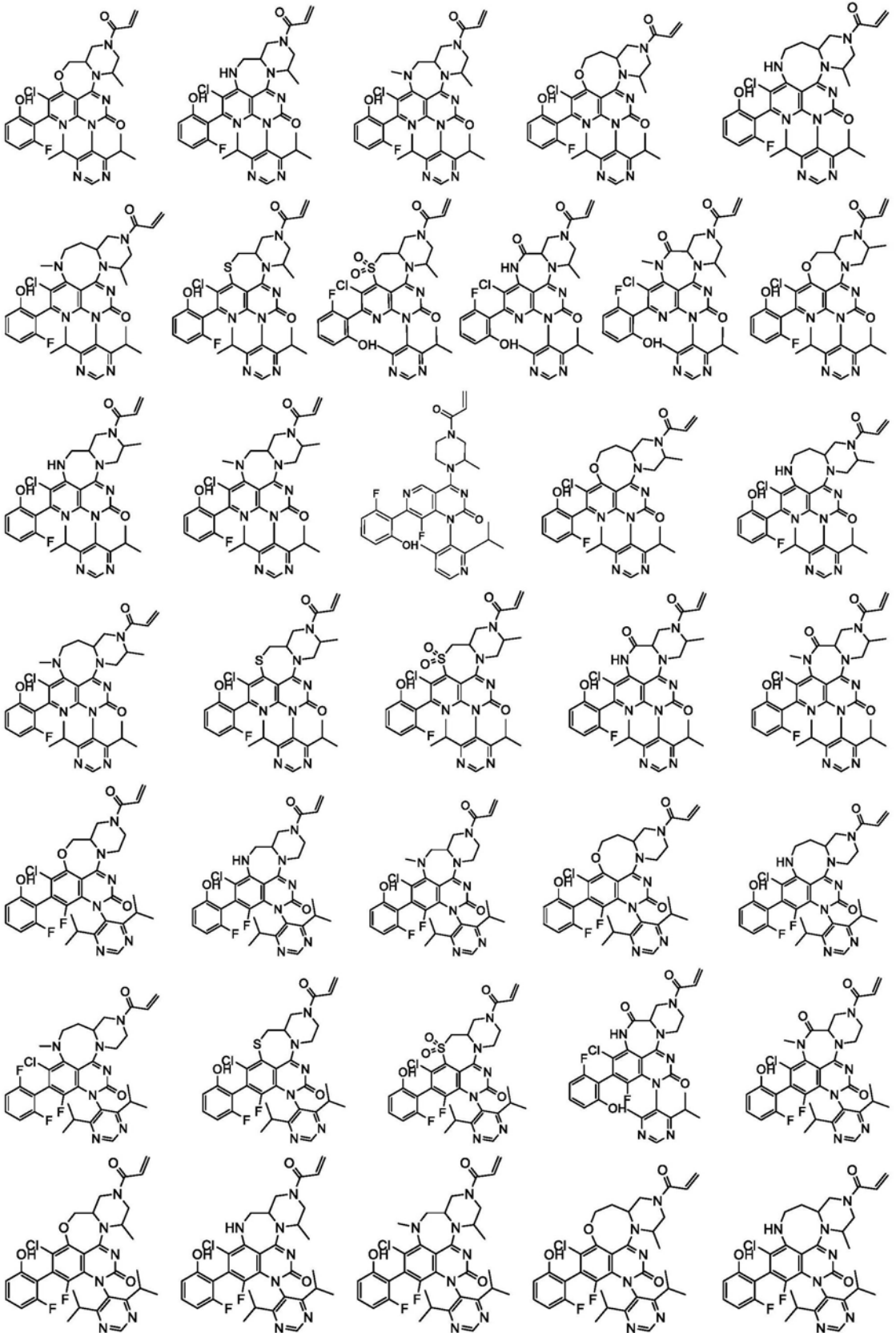
[0083]



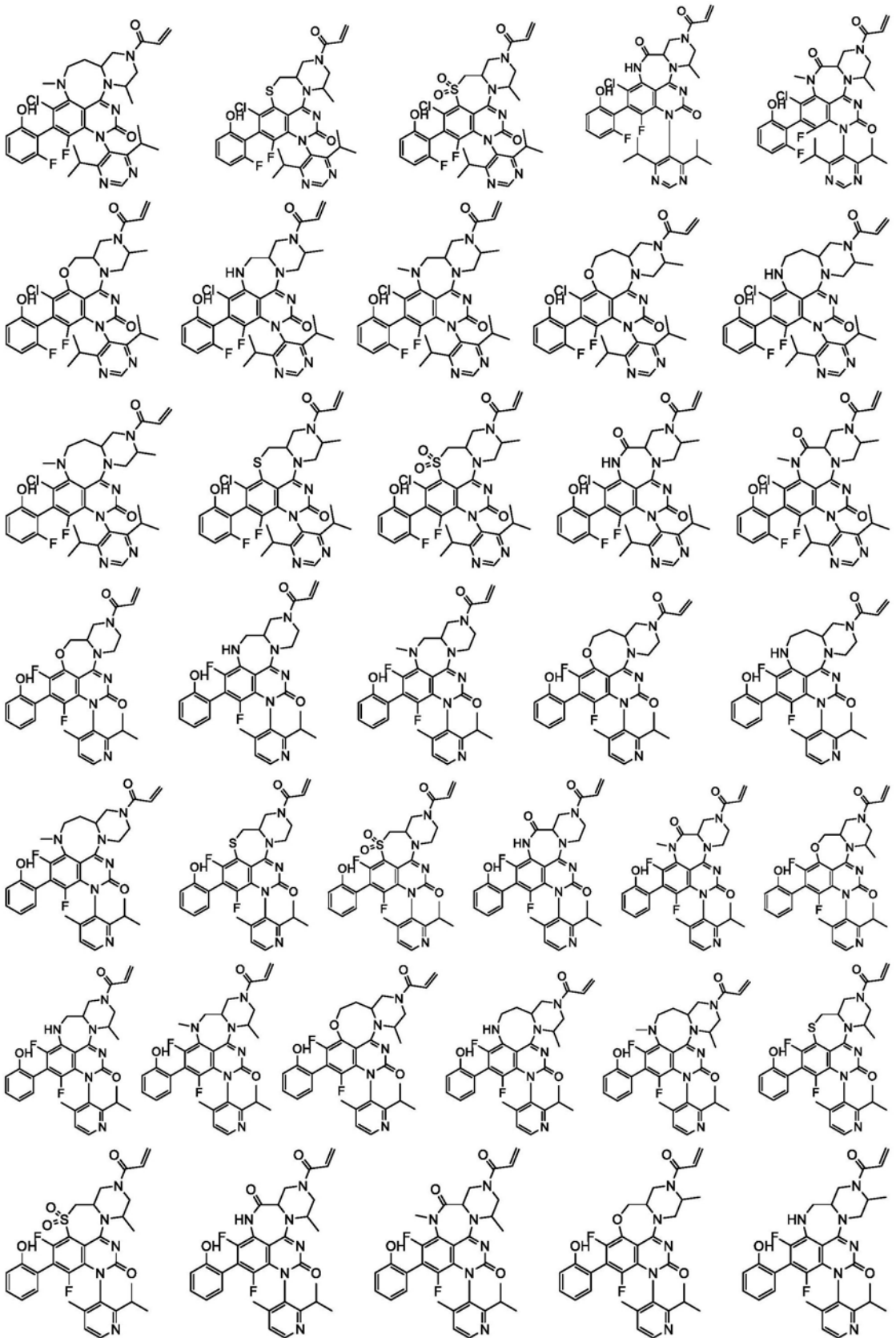
[0084]



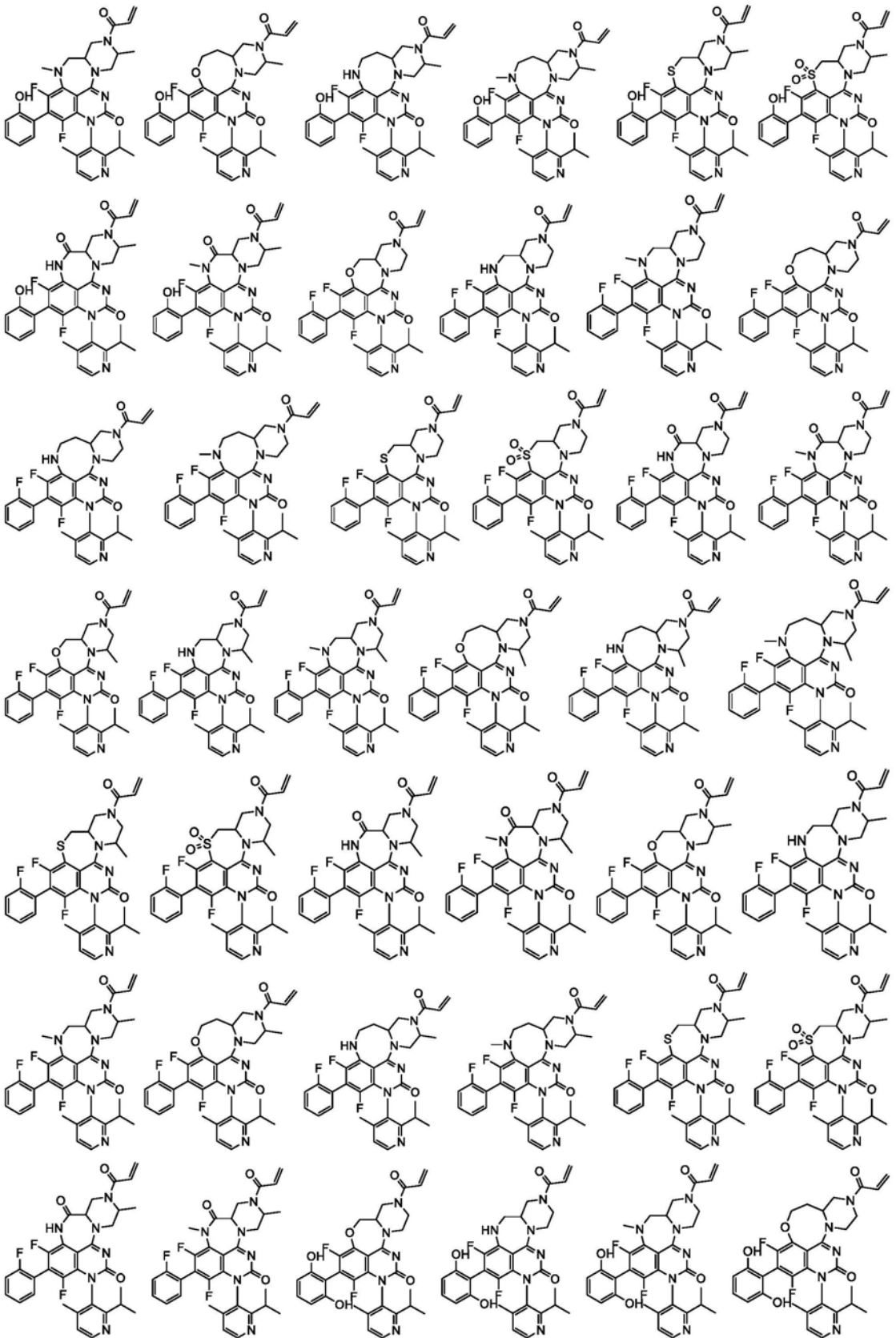
[0085]



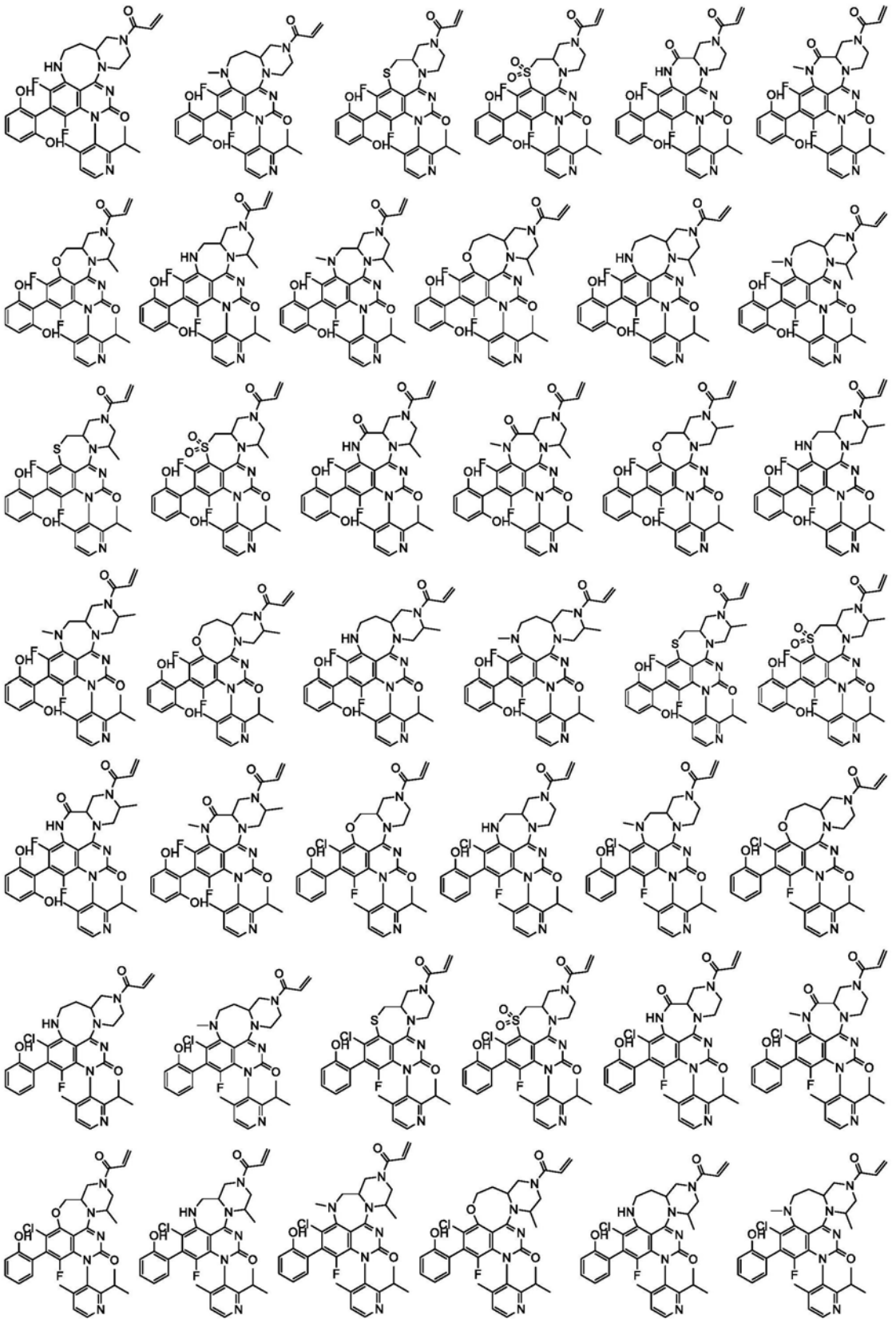
[0086]



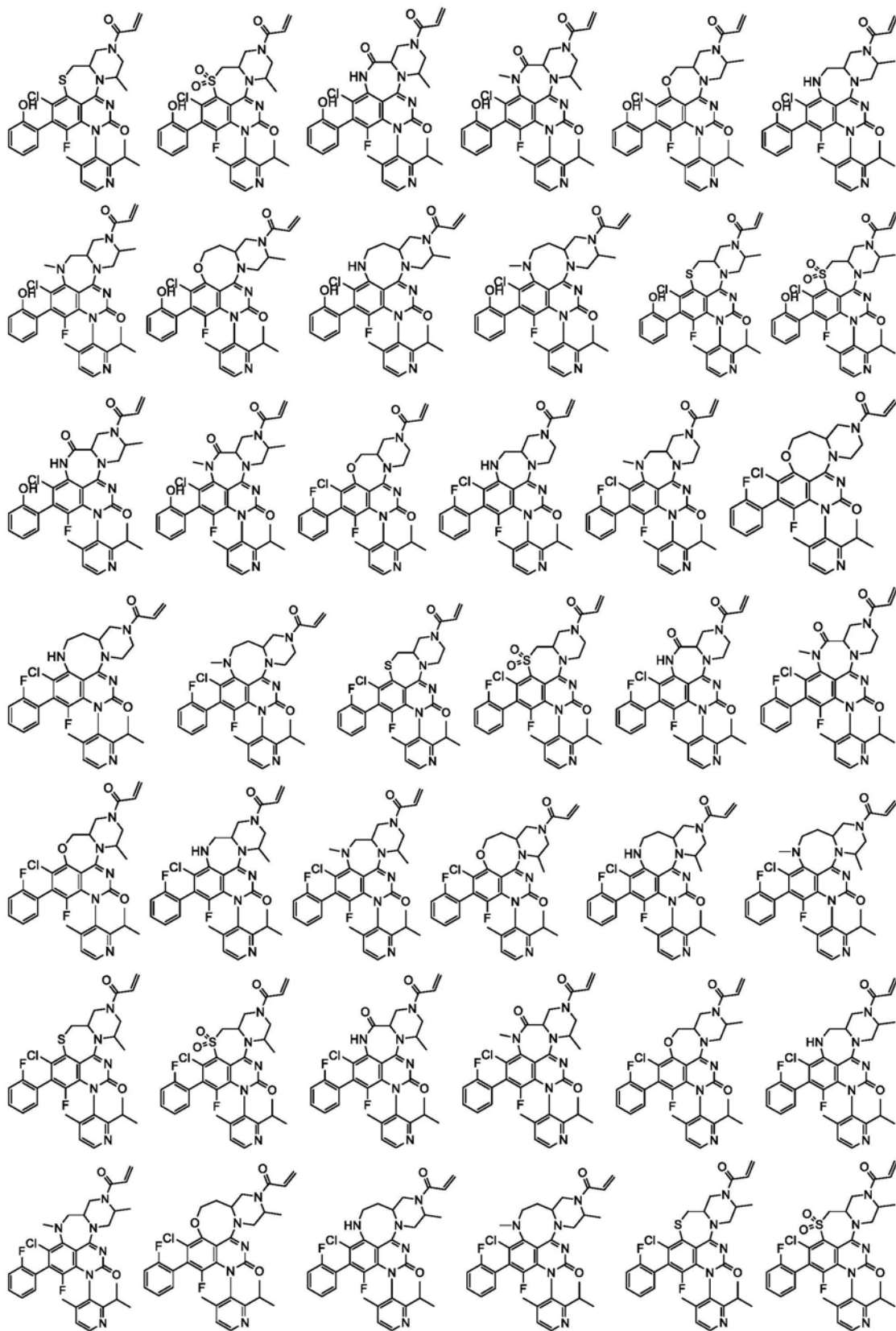
[0087]



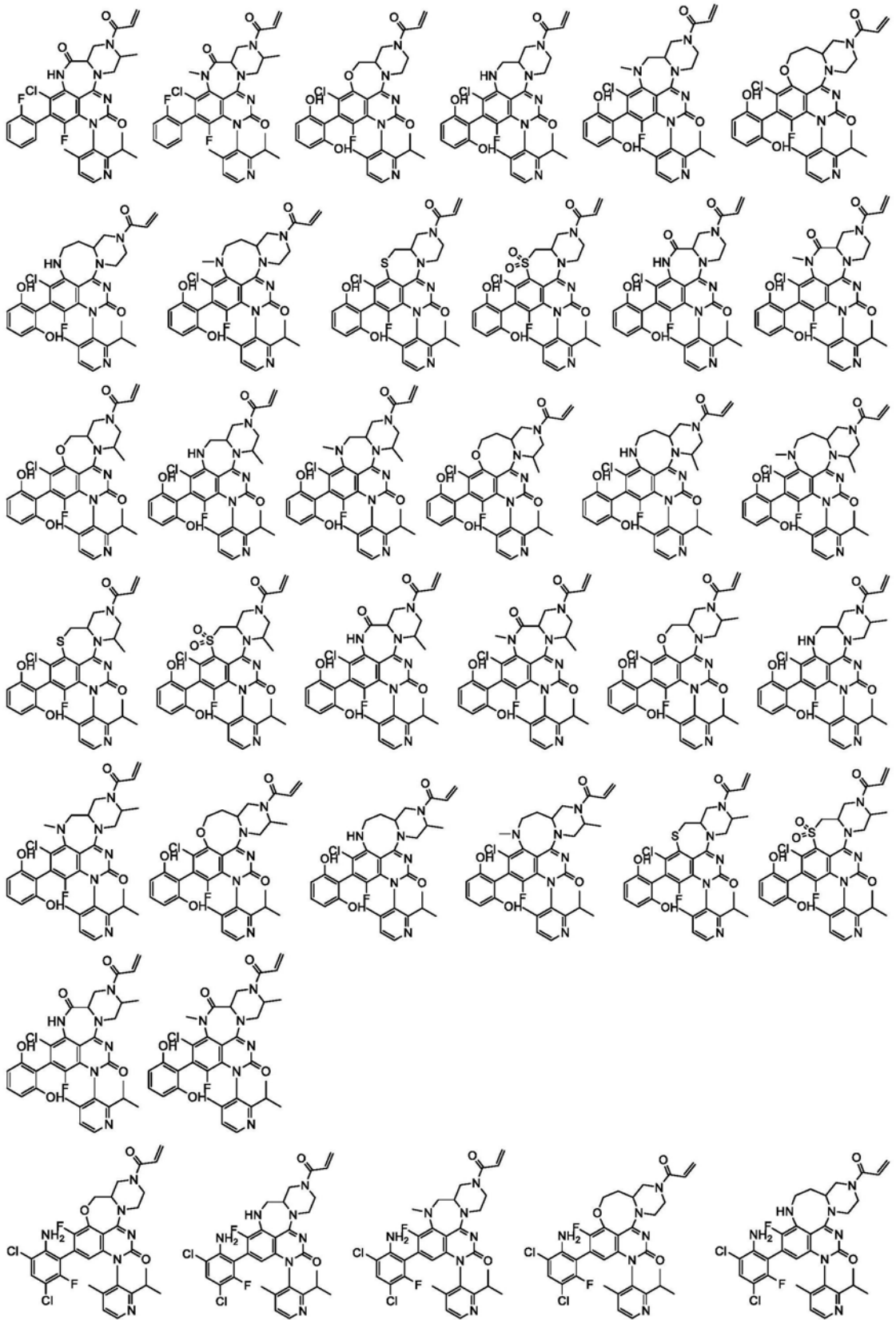
[0088]



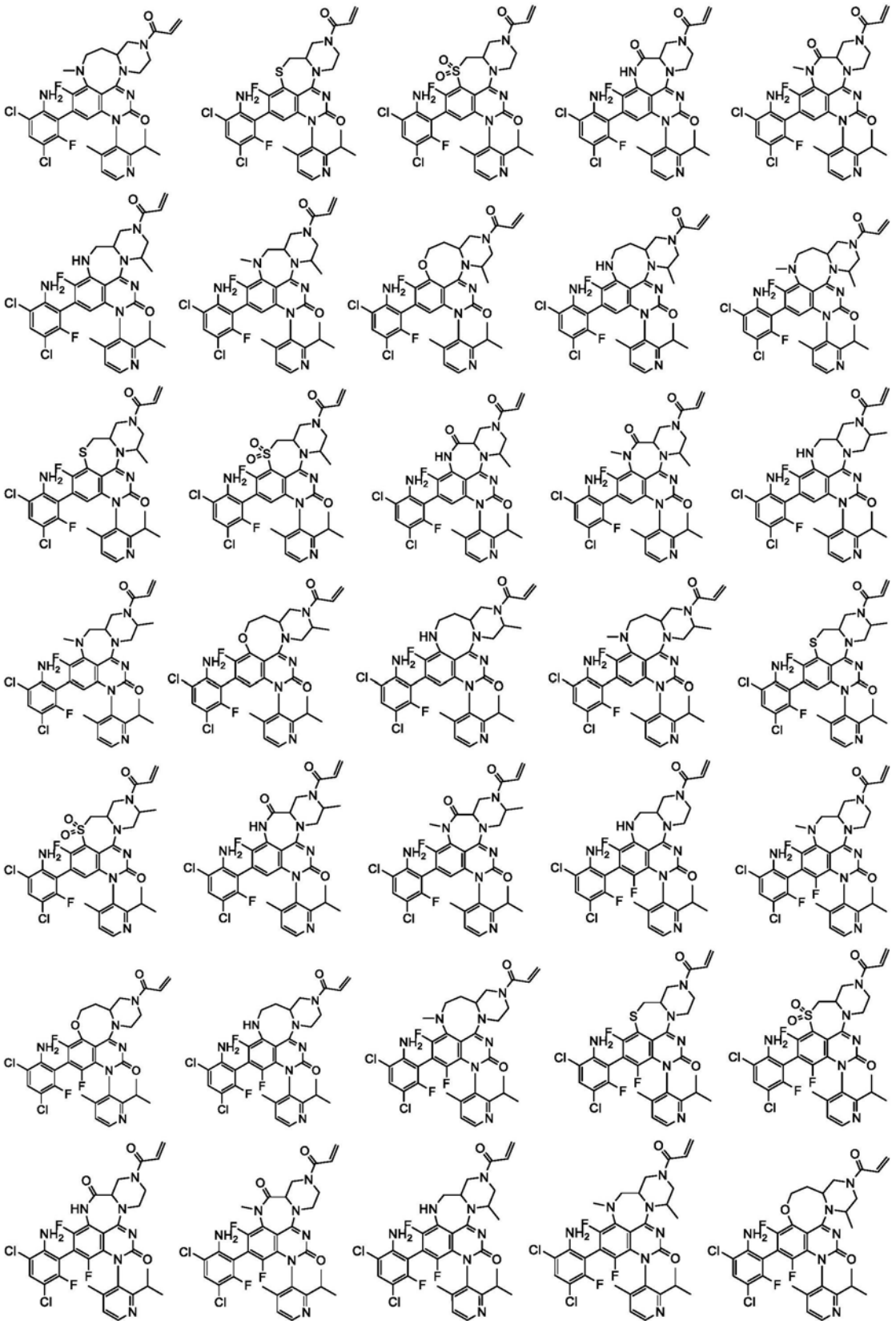
[0089]



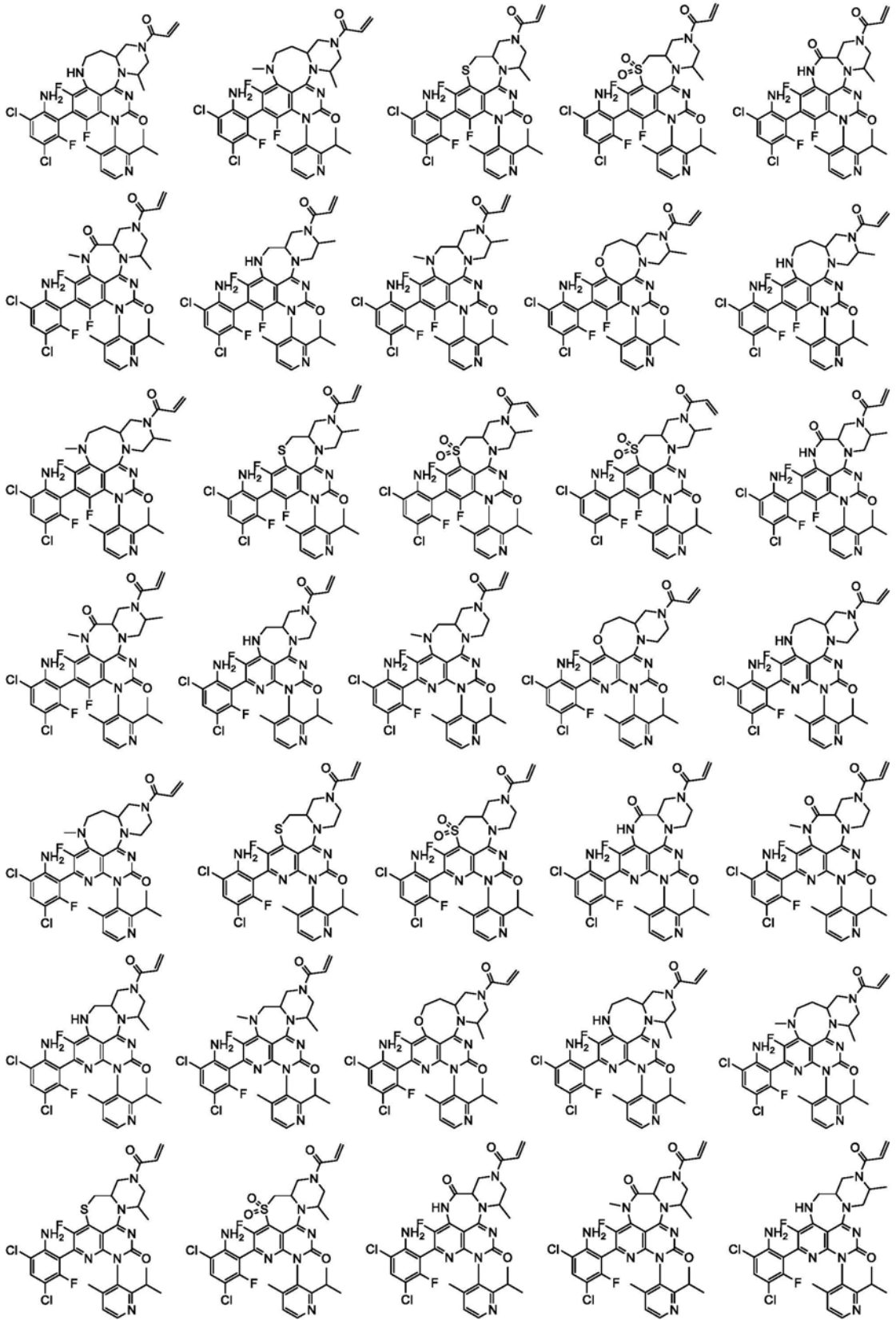
[0090]



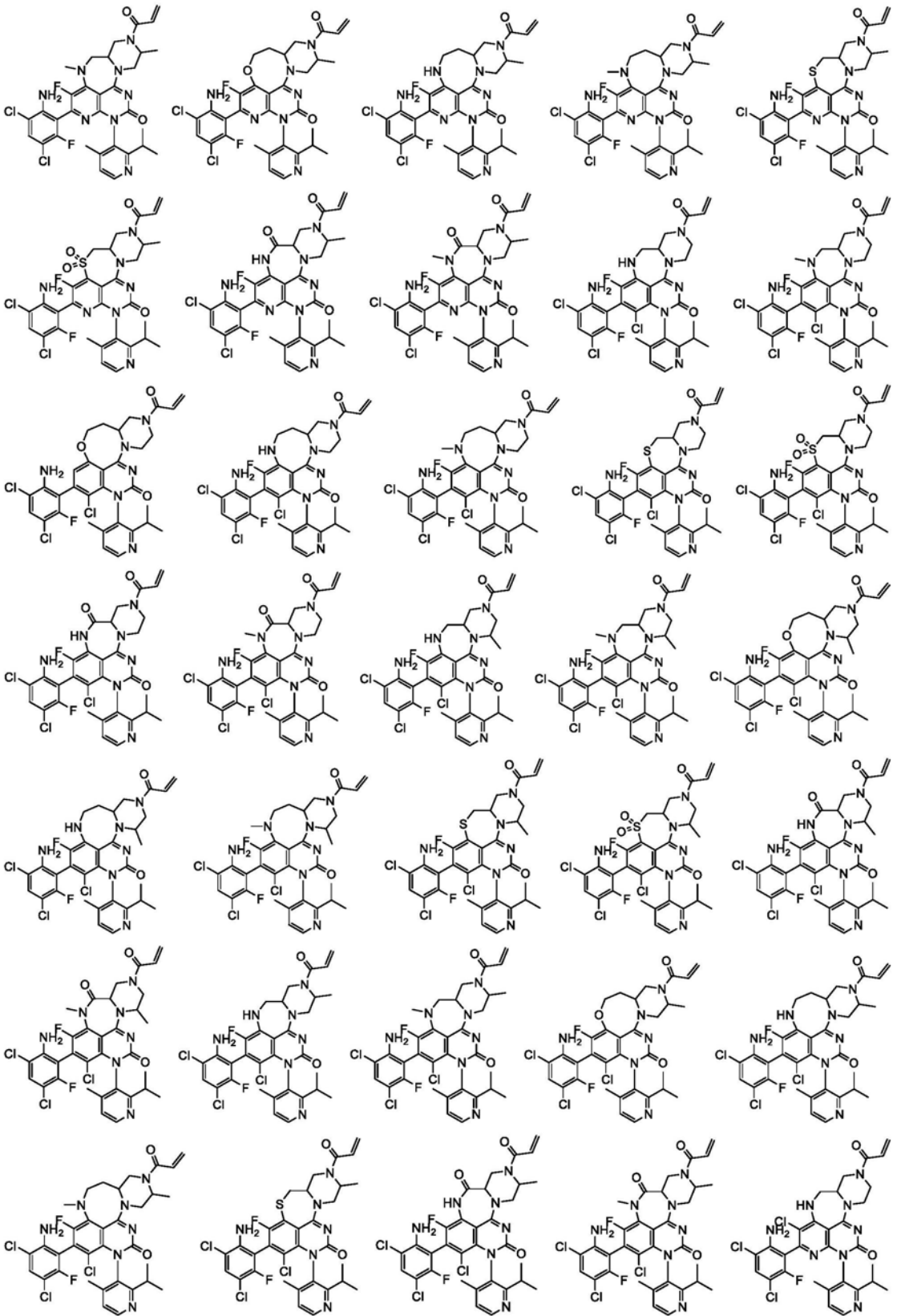
[0091]



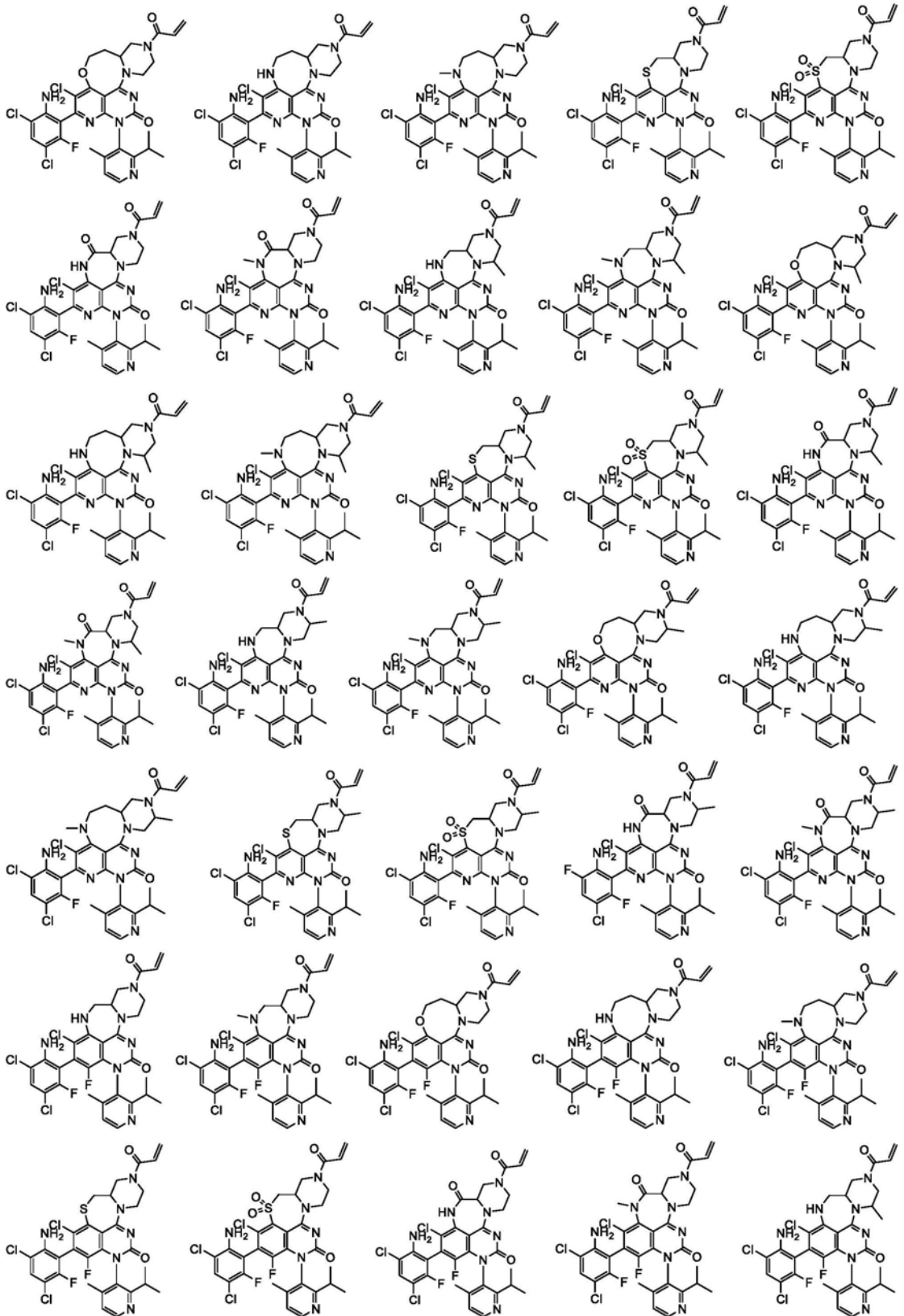
[0092]



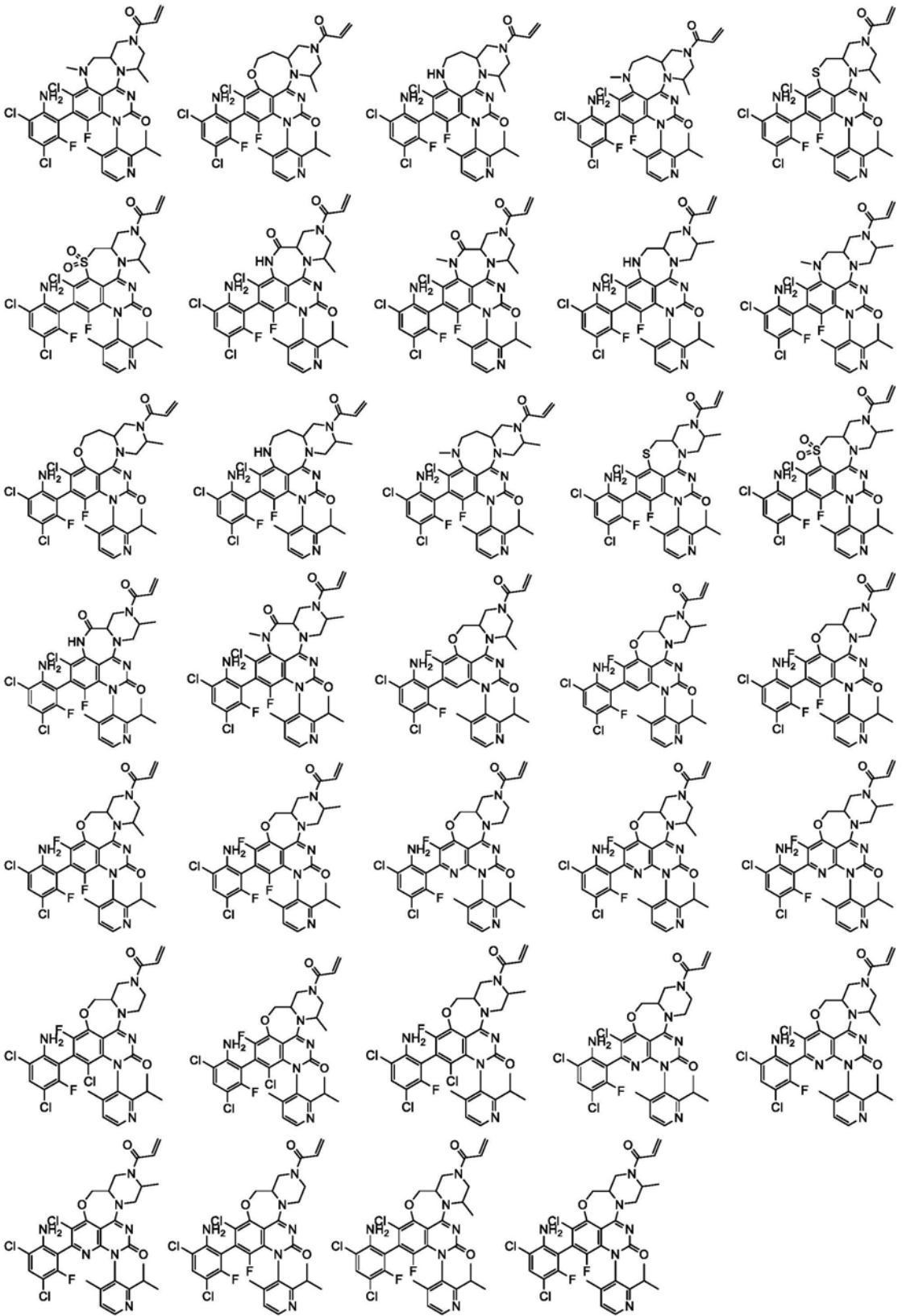
[0093]



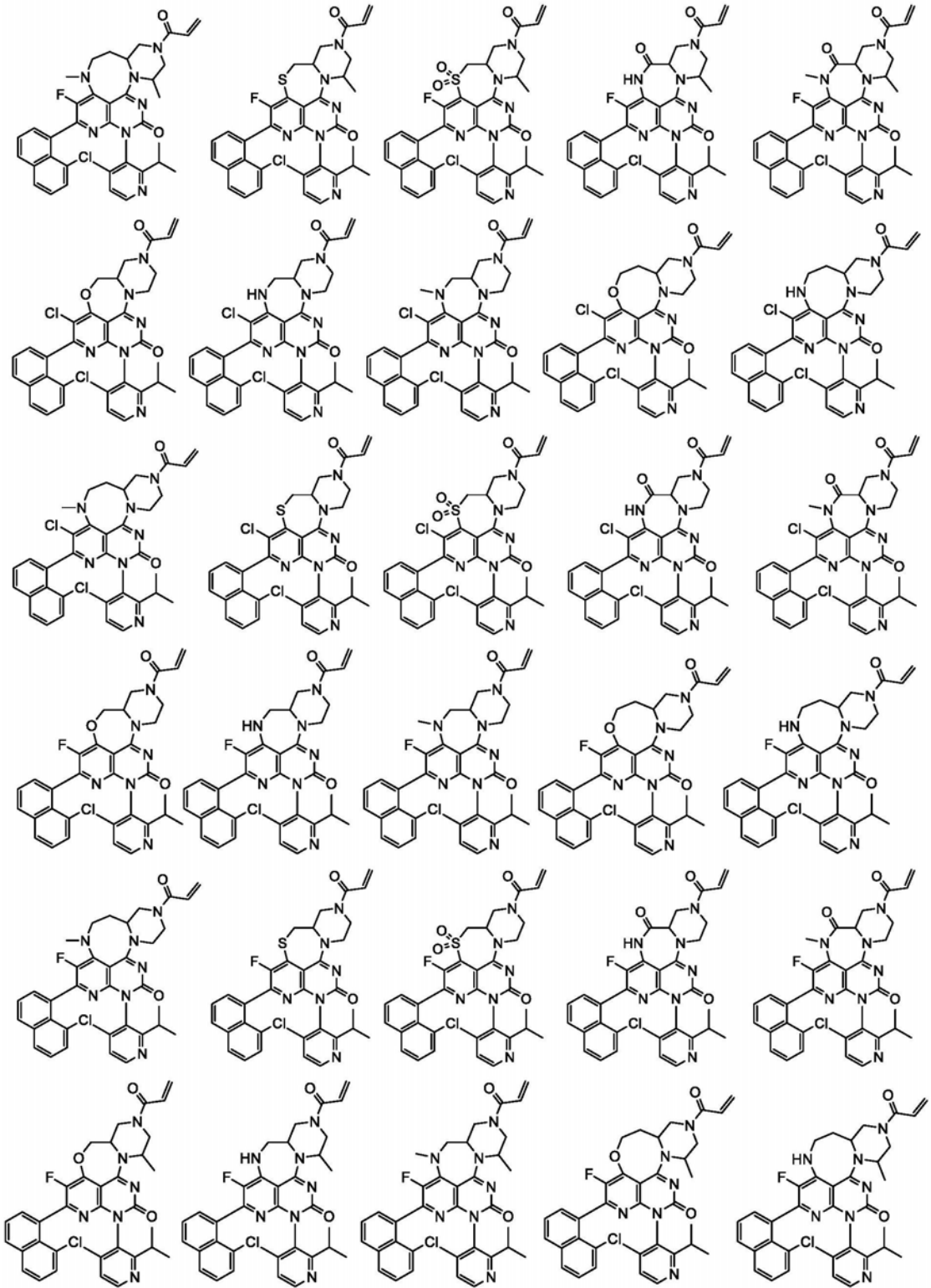
[0094]

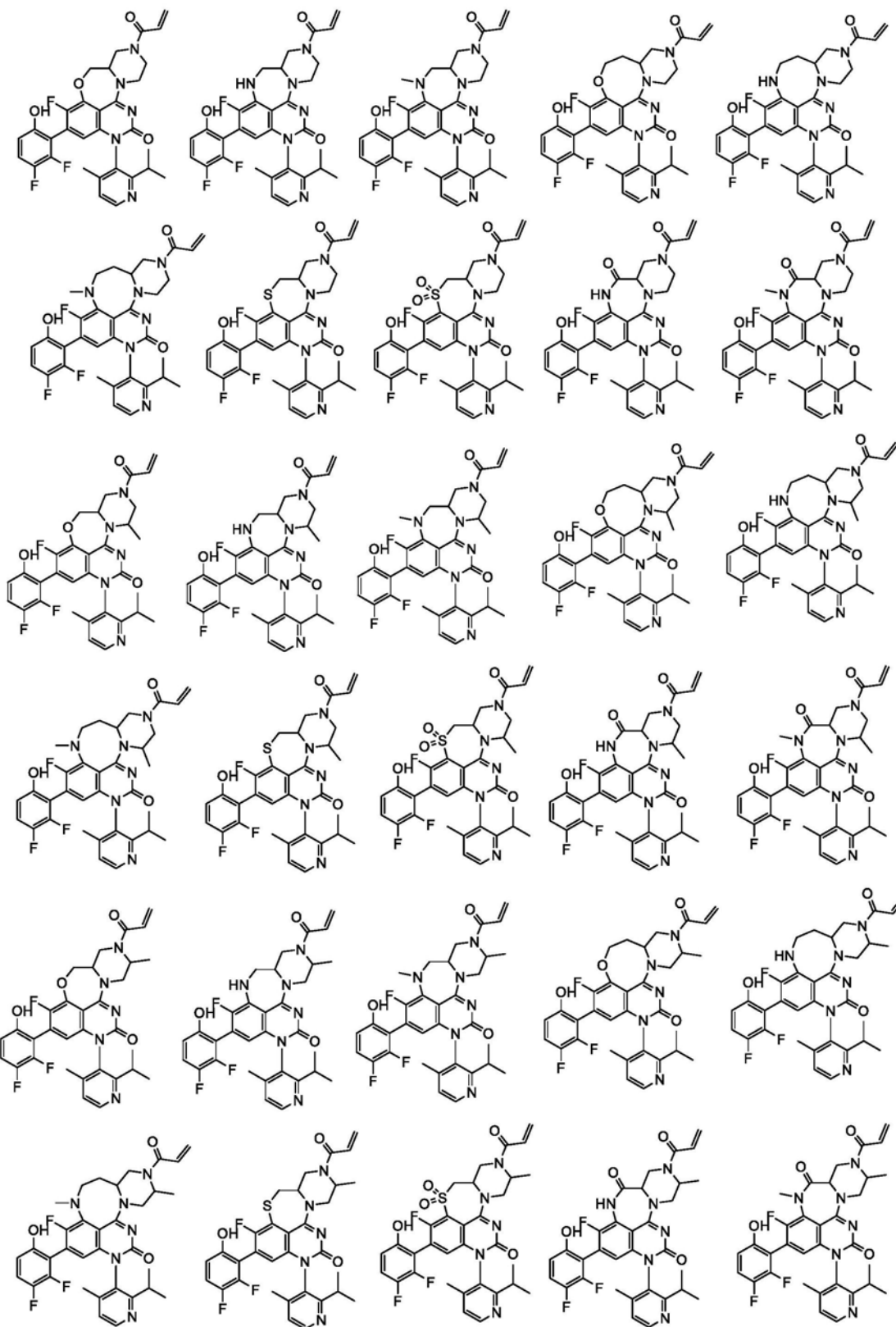


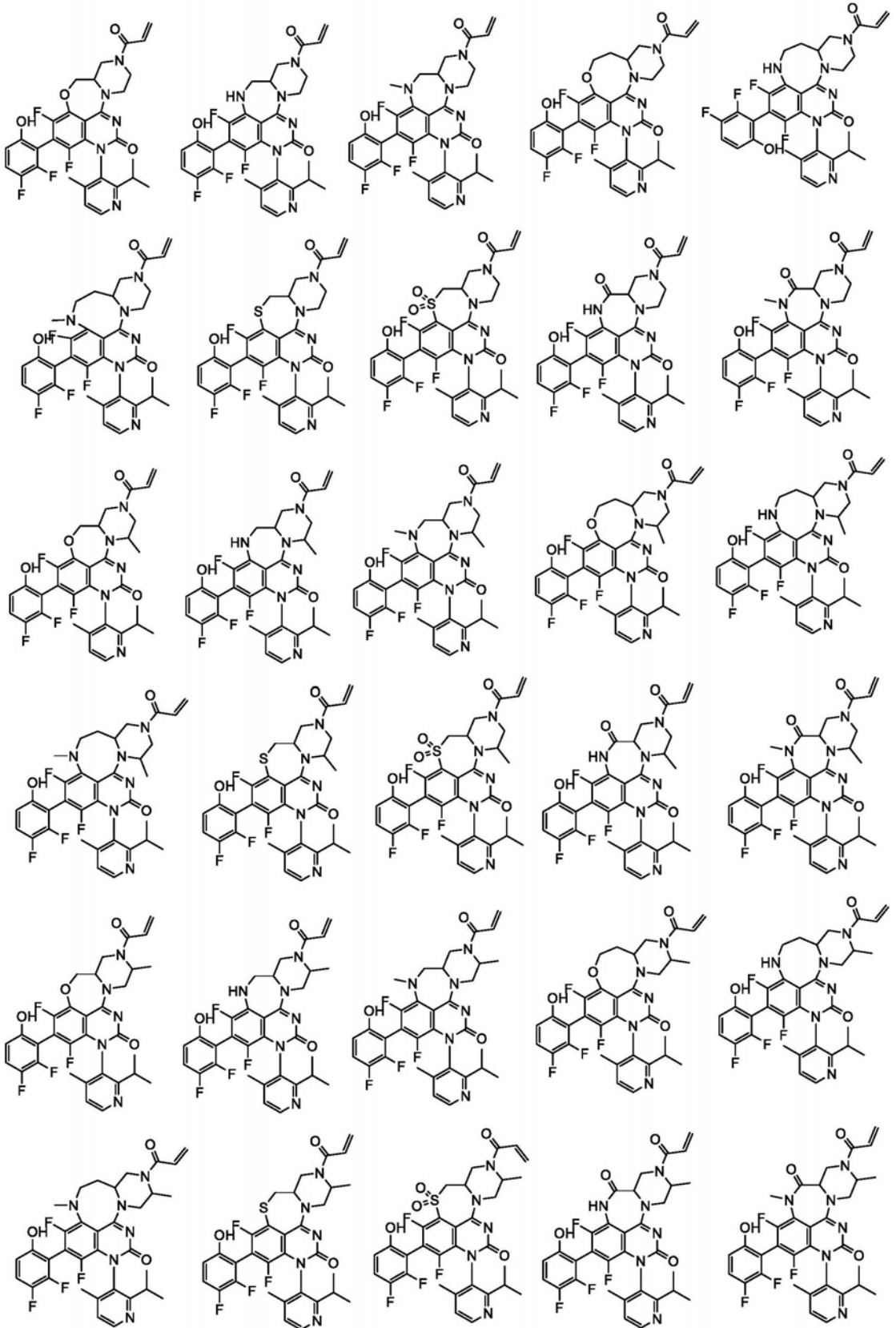
[0095]

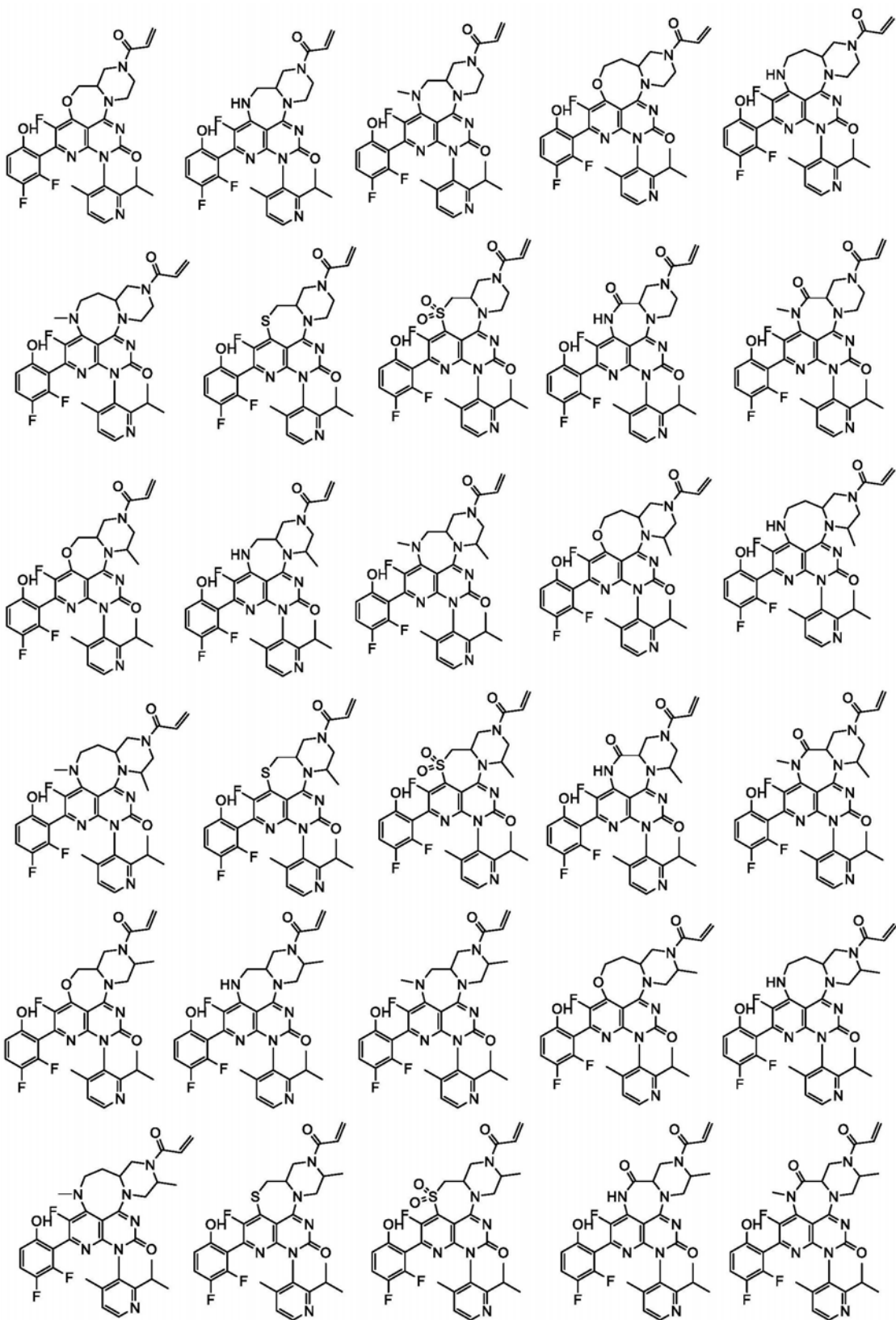


[0096]

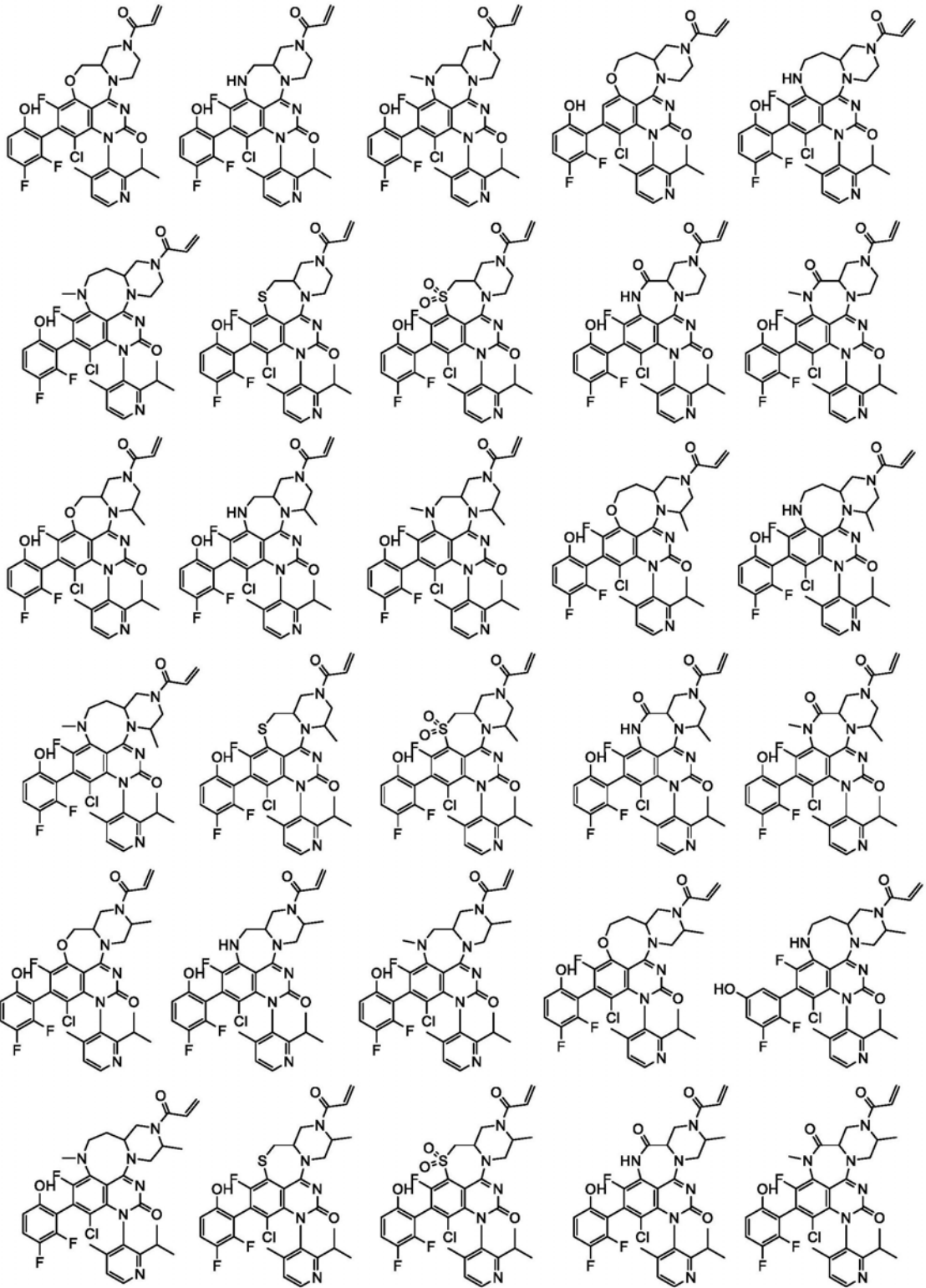




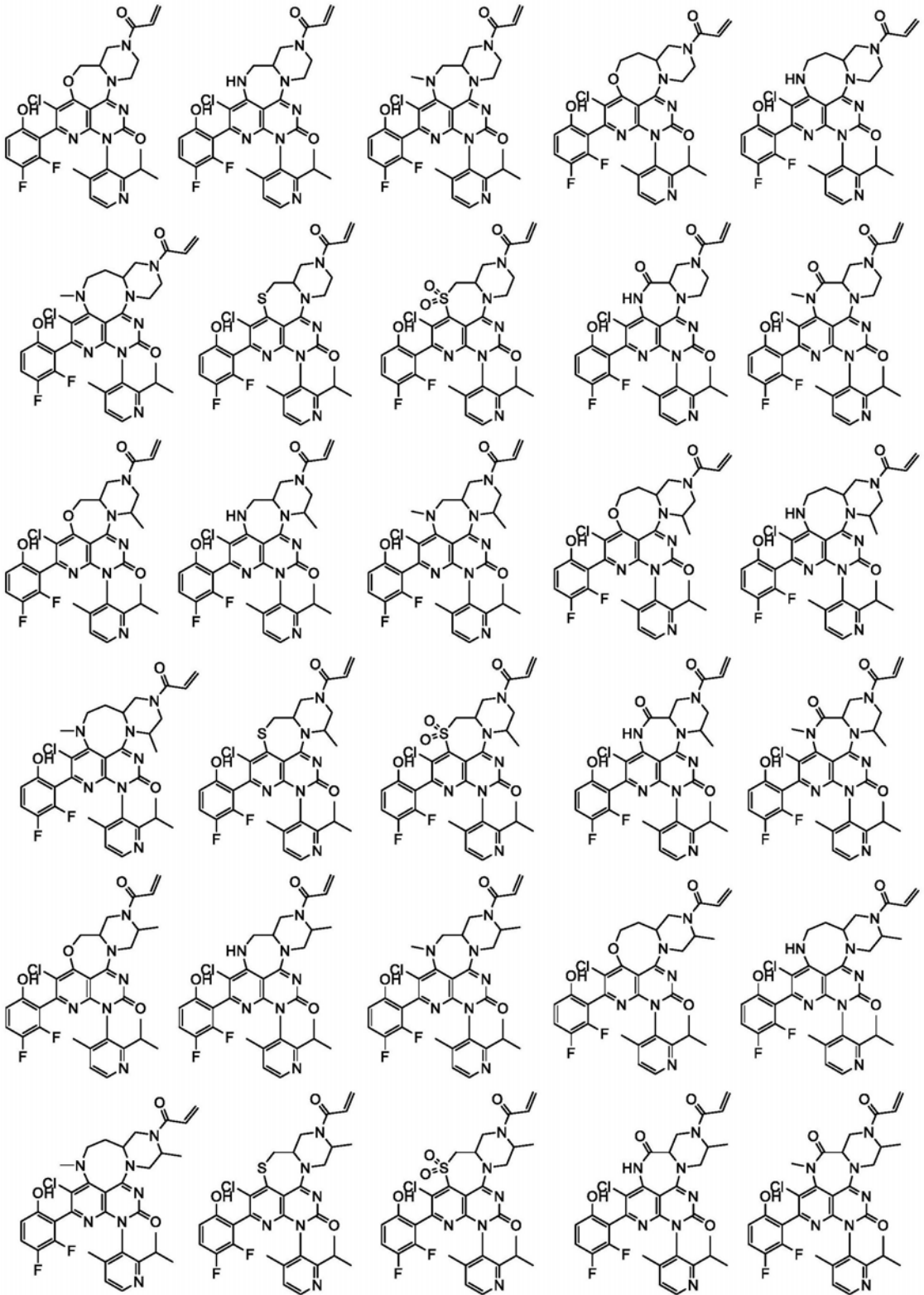




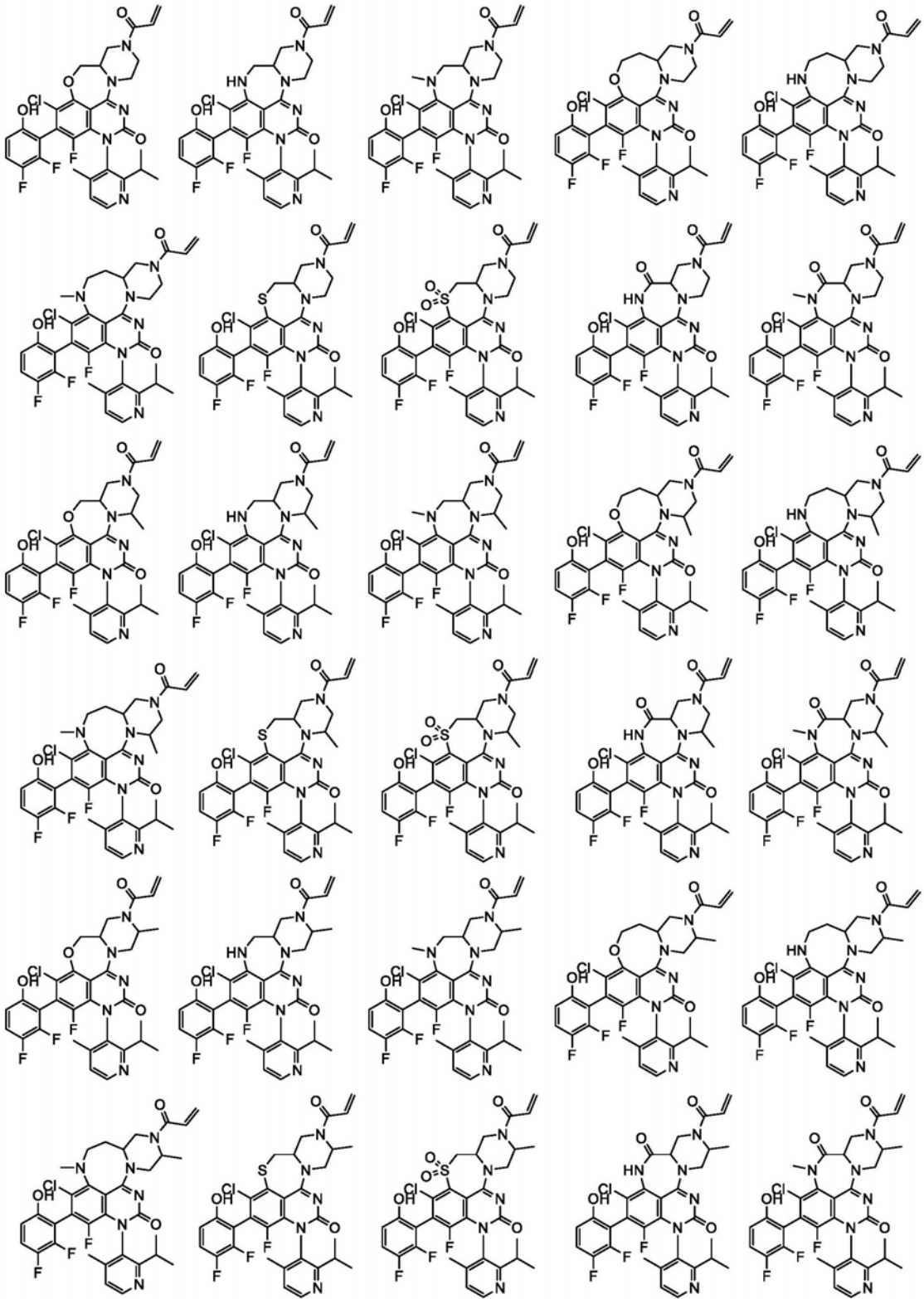
[0100]



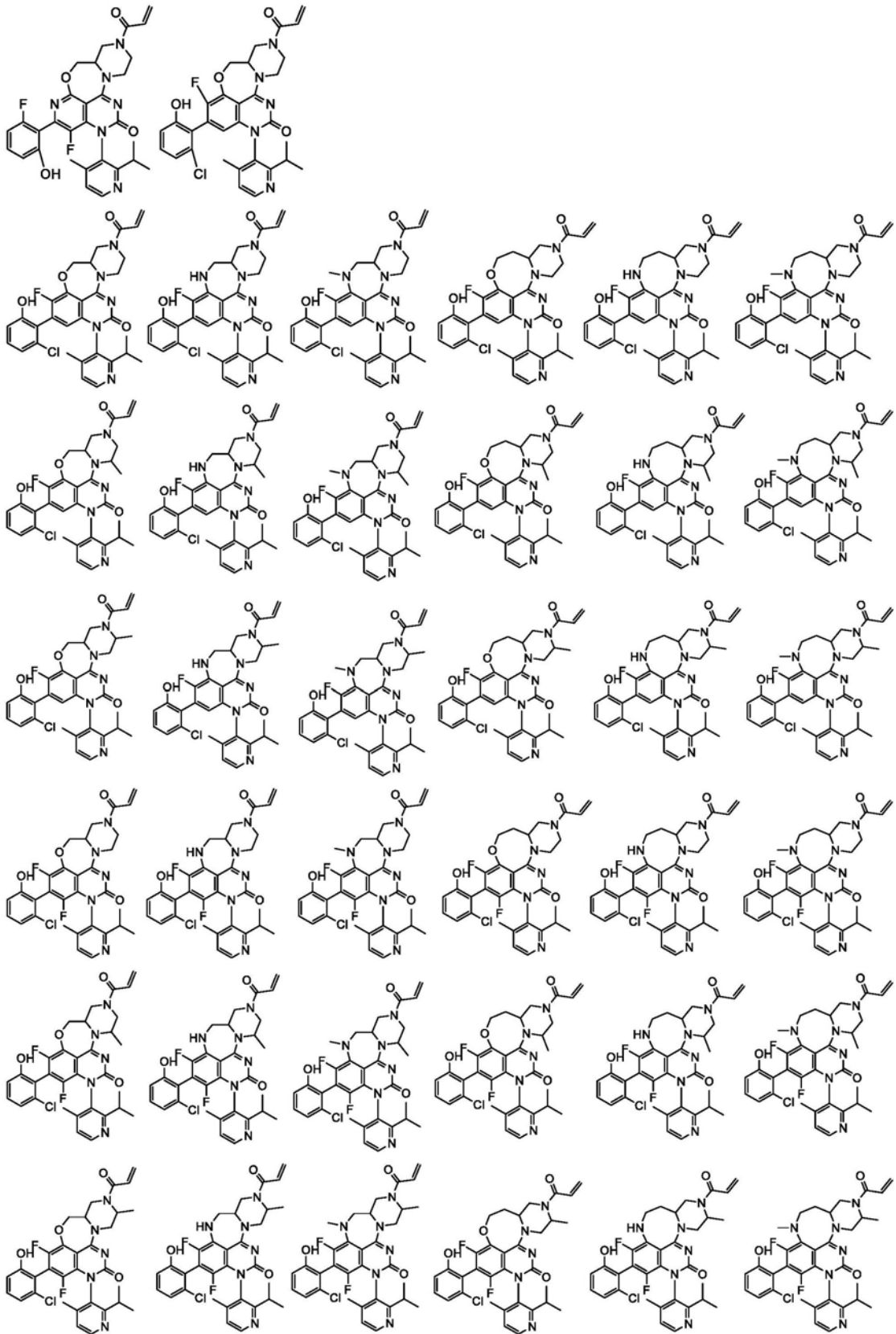
[0101]



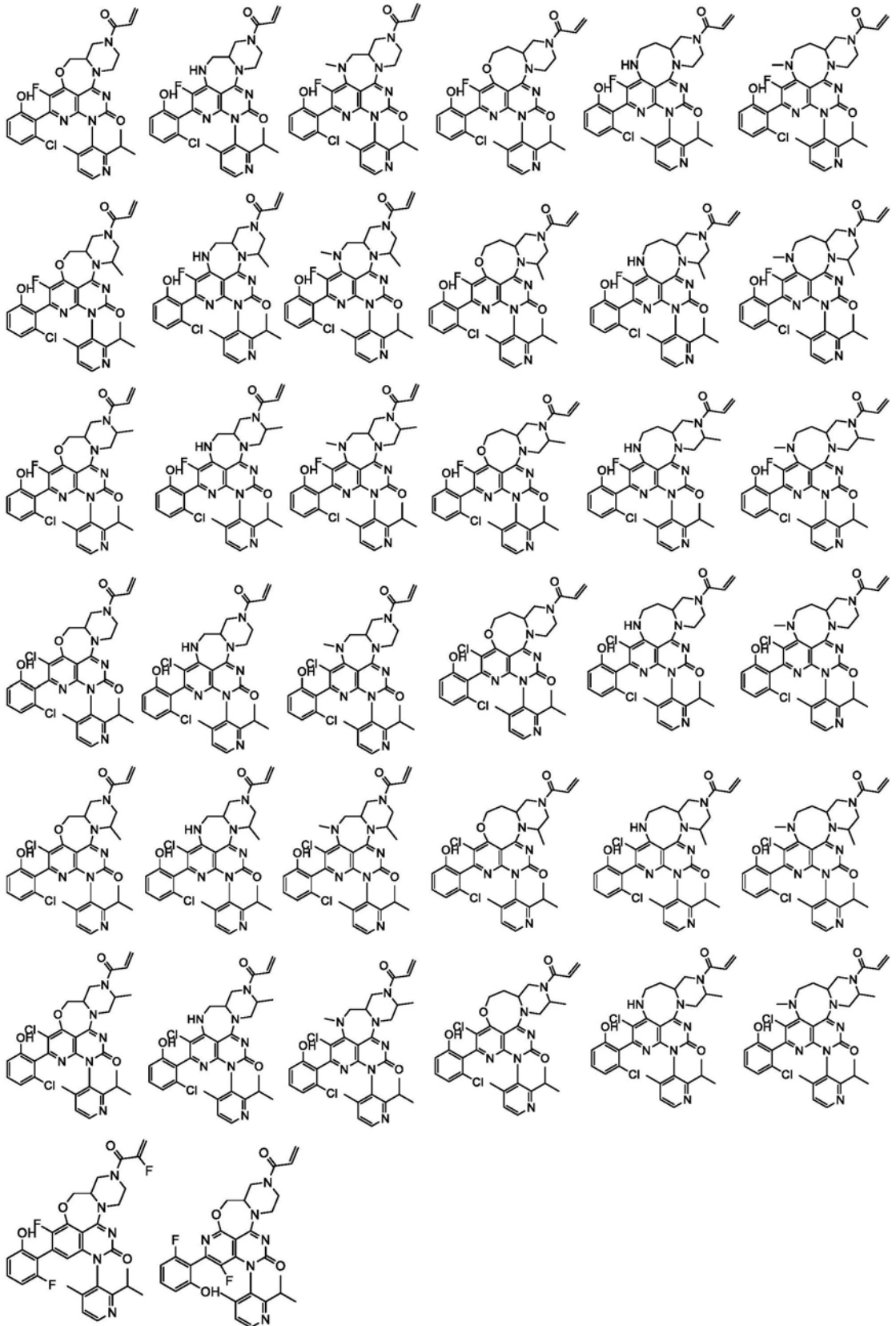
[0102]

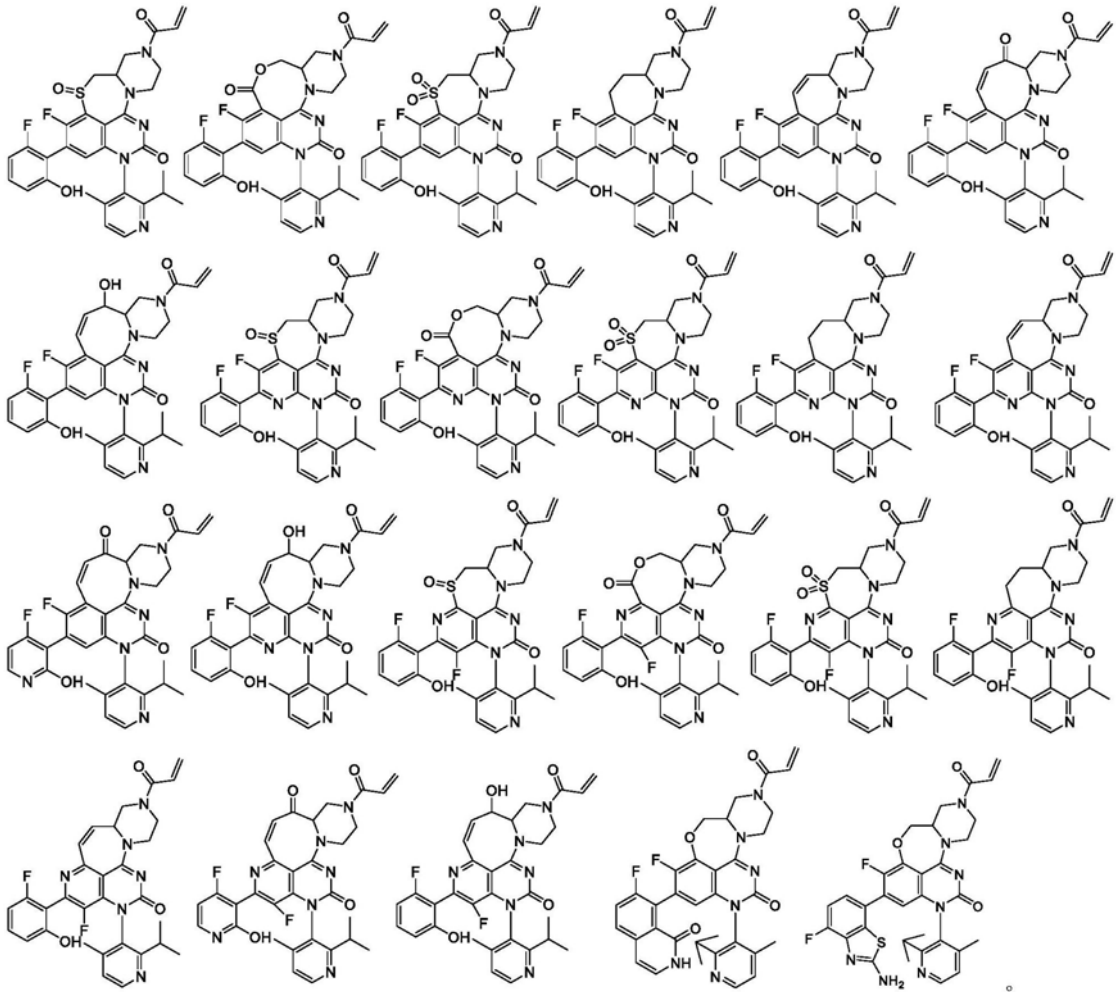


[0103]



[0104]





[0105]

[0106] 本发明还提供了一种药物组合物,所述的药物组合物含有治疗有效量上述化合物或其药学上可药用盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0107] 本发明还提供了上述化合物或其可药用盐或上述药物组合物在制备预防和/或治疗用作KRAS-G12C 相关疾病的药物中的用途。

[0108] 本发明的一些方案中,上述的KRAS-G12C相关疾病选自非小细胞肺癌、结肠癌和胰腺癌。

[0109] 定义和说明

[0110] 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。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0111] 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。

[0112] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中

用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。



[0113] 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。

[0114] 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。

[0115] 除非另有说明,术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

[0116] 除非另有说明,术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

[0117] 除非另有说明,术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心,并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

[0118] 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。

[0119] 本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明,术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下,不同官能团异构体处于动态平衡,并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体(valence tautomer)包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

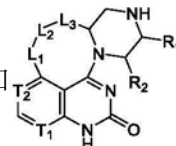
[0120] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚( $^3\text{H}$ ),碘-125( $^{125}\text{I}$ )或C-14( $^{14}\text{C}$ )。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

[0121] 术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代

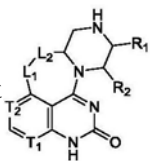
基为氧(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

[0122] 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。

[0123] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如

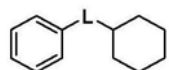


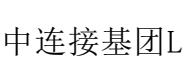
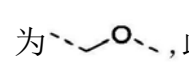
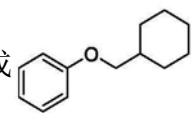
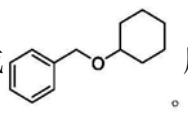
中 $L_3$ 代表单键时表示该结构实际上是



[0124] 当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

[0125] 当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,



中连接基团L为,此时既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯环和环己烷构成也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯环和环己烷构成

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

[0126] 除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5-7元环”是指环绕排列5-7个原子的“环”。

[0127] 除非另有规定,术语“ $C_{1-6}$ 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 $C_{1-6}$ 烷基包括 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_6$ 和 $C_5$ 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。 $C_{1-6}$ 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。

[0128] 除非另有规定,术语“ $C_{1-5}$ 烷基”用于表示直链或支链的由1至5个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 $C_{1-5}$ 烷基包括 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{2-4}$ 和 $C_5$ 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。 $C_{1-5}$ 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)等。

[0129] 除非另有规定,术语“C<sub>1-4</sub>烷基”用于表示直链或支链的由1至4个碳原子组成的饱和和碳氢基团。所述 C<sub>1-4</sub>烷基包括C<sub>1-2</sub>、C<sub>1-3</sub>和C<sub>2-3</sub>烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C<sub>1-4</sub>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)等。

[0130] 除非另有规定,术语“C<sub>1-3</sub>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和碳氢基团。所述 C<sub>1-3</sub>烷基包括C<sub>1-2</sub>和C<sub>2-3</sub>烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C<sub>1-3</sub>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,“C<sub>2-8</sub>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8个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述C<sub>2-8</sub>烯基包括C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>烯基等;其可以是一价、二价或者多价。C<sub>2-8</sub>烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。

[0131] 除非另有规定,“C<sub>2-4</sub>烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由2至4个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述C<sub>2-4</sub>烯基包括C<sub>2-3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>烯基等;所述 C<sub>2-4</sub>烯基可以是一价、二价或者多价。C<sub>2-4</sub>烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁间二烯基等。除非另有规定,“C<sub>2-3</sub>烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由2至3个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述C<sub>2-3</sub>烯基包括C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>烯基;所述C<sub>2-3</sub>烯基可以是一价、二价或者多价。C<sub>2-3</sub>烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。

[0132] 除非另有规定,“C<sub>2-4</sub>炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由2至4个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。所述C<sub>2-4</sub>炔基包括C<sub>2-3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>炔基等。其可以是一价、二价或者多价。C<sub>2-4</sub>炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

[0133] 除非另有规定,“C<sub>2-3</sub>炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由2至3个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。其可以是一价、二价或者多价。所述C<sub>2-3</sub>炔基包括C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>炔基。C<sub>2-3</sub>炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基等。

[0134] 术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自-C(=O)O<sup>-</sup>、-C(=O)<sup>-</sup>、-C(=S)<sup>-</sup>、-S(=O)<sup>-</sup>、-S(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup>、-C(=O)N(H)<sup>-</sup>、-N(H)<sup>-</sup>、-C(=NH)<sup>-</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)<sup>-</sup>和-S(=O)N(H)<sup>-</sup>。在一些实施方案中,所述杂烷基为C<sub>1-6</sub>杂烷基;在另一些实施方案中,所述杂烷基为C<sub>1-3</sub>杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基与分子其余部分的连接位置,但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(=O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、和。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>。

[0135] 除非另有规定,术语“C<sub>1-6</sub>烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的

那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-6}$ 烷氧基包括 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_6$ 、 $C_5$ 、 $C_4$ 和 $C_3$ 烷氧基等。 $C_{1-6}$ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括n-丁氧基、异丁氧基、s-丁氧基和t-丁氧基)、戊氧基(包括n-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

[0136] 除非另有规定,术语“ $C_{1-3}$ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-3}$ 烷氧基包括 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_3$ 和 $C_2$ 烷氧基等。 $C_{1-3}$ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

[0137] 除非另有规定,术语“ $C_{1-6}$ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-6}$ 烷氨基包括 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_6$ 、 $C_5$ 、 $C_4$ 、 $C_3$ 和 $C_2$ 烷氨基等。 $C_{1-6}$ 烷氨基的实例包括但不限于 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 等。

[0138] 除非另有规定,术语“ $C_{1-3}$ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-3}$ 烷氨基包括 $C_{1-2}$ 、 $C_3$ 和 $C_2$ 烷氨基等。 $C_{1-3}$ 烷氨基的实例包括但不限于 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2(CH_3)_2$ 等。

[0139] 除非另有规定,术语“ $C_{1-6}$ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-6}$ 烷硫基包括 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_6$ 、 $C_5$ 、 $C_4$ 、 $C_3$ 和 $C_2$ 烷硫基等。 $C_{1-6}$ 烷硫基的实例包括但不限于 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ 等等。

[0140] 除非另有规定,术语“ $C_{1-3}$ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述 $C_{1-3}$ 烷硫基包括 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 和 $C_3$ 烷硫基等。 $C_{1-3}$ 烷硫基的实例包括但不限于 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ 等。

[0141] 除非另有规定,“ $C_{3-6}$ 环烷基”表示由3至6个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环和双环体系,所述 $C_{3-6}$ 环烷基包括 $C_{3-5}$ 、 $C_{4-5}$ 和 $C_{5-6}$ 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 $C_{3-6}$ 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0142] 除非另有规定,术语“3-6元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至6个环原子组成的饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)<sub>p</sub>,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-6元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-6元杂环烷基包括4-6元、5-6元、4元、5元和6元杂环烷基等。3-6元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、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、高哌嗪基或高哌啶基等。

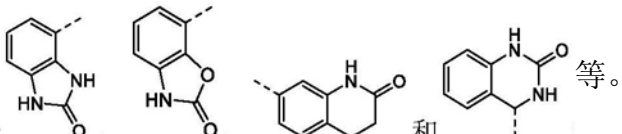
[0143] 除非另有规定,本发明术语“ $C_{6-10}$ 芳环”和“ $C_{6-10}$ 芳基”可以互换使用,术语“ $C_{6-10}$ 芳环”或“ $C_{6-10}$ 芳基”表示由6至10个碳原子组成的具有共轭 $\pi$ 电子体系的环状碳氢基团,它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系,其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价, $C_{6-10}$ 芳基包括 $C_{6-9}$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 和 $C_6$ 芳基等。 $C_{6-10}$ 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基(包括1-萘基和2-萘基等)。

[0144] 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 $\pi$ 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)<sub>p</sub>, 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(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基等)、噻唑基(包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等)、呋喃基(包括2-呋喃基和3-呋喃基等)、噻吩基(包括2-噻吩基和3-噻吩基等)、吡啶基(包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基(包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等)、苯并噻唑基(包括5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基(包括2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、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)。

[0145] 除非另有规定,本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用,术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭 $\pi$ 电子体系的单环基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)<sub>p</sub>, p是1或2)。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基等)、噻唑基(包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等)、呋喃基(包括2-呋喃基和3-呋喃基等)、噻吩基(包括2-噻吩基和3-噻吩基等)、吡啶基(包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基(包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等)。

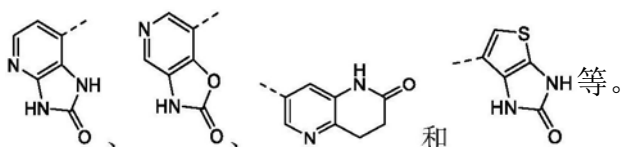
[0146] 除非另有规定,“苯并5~6元杂环烷基”表示由苯基和杂环和5~6元杂环烷基并合形成的双并环结构,该取代基可通过苯环或5~6元杂环烷基环与其它结构相连接。所述苯

并5~6元杂环烷基的实施例包括并不限于



等。

[0147] 除非另有规定,“5~6元杂芳基并5~6元杂环烷基”表示由5~6元杂芳基和杂环和5~6元杂环烷基并合形成的双并环结构,该取代基可通过5~6元杂芳基或5~6元杂环烷基环与其它结构相连接。所述苯并5~6元杂环烷基的实施例包括并不限于



[0148] 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。

[0149] 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。

[0150] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词:  $CDCl_3$  代表氘代氯仿;  $CD_3OD$  代表氘代甲醇;  $DMSO-d_6$  代表氘代二甲亚砜; TBS 代表叔丁基二甲基硅基。

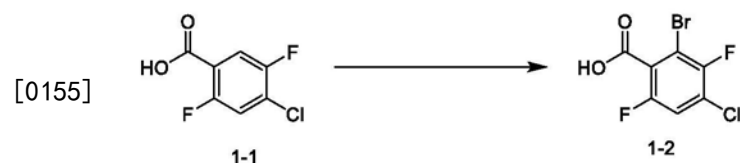
[0151] 化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

## 具体实施方式

[0152] 下面通过实施例对本申请进行详细描述, 但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

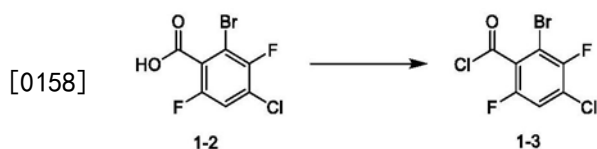
[0153] 实施例 1: 化合物 1 的制备

[0154] 步骤 1: 化合物 1-2 的制备



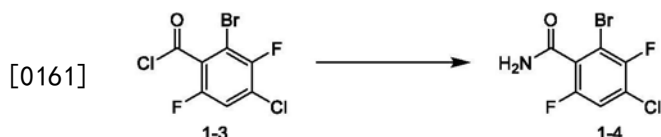
[0156] 将二异丙基乙基胺 (1.34g, 10.33mmol, 1.80mL) 溶于无水四氢呋喃 (50mL) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$  后, 向其中滴加正丁基锂 (2.5M, 47.78mL), 滴加完毕后, 将体系升温至  $-30^\circ\text{C}$  搅拌 10min。将体系冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 向其中加入化合物 1-1 (10g, 51.94mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液, 体系在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 4h。向体系加入 1,2-二溴四氯乙烷 (33.82g, 103.87mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液, 体系在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 2h 后, 升温至室温 ( $20^\circ\text{C}$ ) 搅拌 16h。体系加水 (500mL) 淬灭后, 静置分层, 水相用甲基叔丁基醚 (3x 30mL) 洗涤, 将水相用 2N 盐酸水溶液酸化至  $\text{pH}=2$  (出现沉淀), 乙酸乙酯 (3x 200mL) 萃取体系, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙醇/乙酸乙酯 (v/v) = 0~10%) 得浅黄色粘稠物 1-2。

[0157] 步骤 2: 化合物 1-3 的制备



[0159] 将化合物1-2 (12g, 44.21mmol) 溶于无水二氯甲烷 (150mL) 中, 0℃条件下, 向其中依次滴加草酰氯 (8.42g, 66.31mmol, 5.80mL) 及1滴N,N-二甲基甲酰胺。滴加完毕后, 将体系在0℃搅拌15min, 然后升至室温 (20℃) 搅拌2h。体系减压浓缩, 得粗品1-3, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0160] 步骤3: 化合物1-4的制备

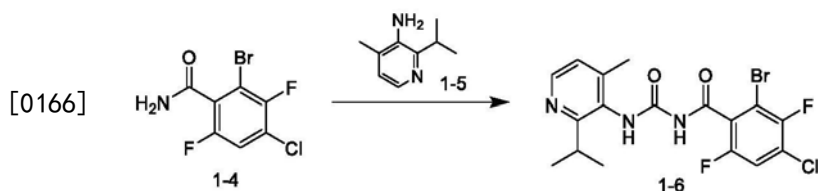


[0162] 将化合物1-3 (12.8g, 44.15mmol) 溶于无水二氧六环 (100mL), 0℃条件下, 向其中滴加氨的甲醇溶液 (7M, 31.54mL)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20℃) 搅拌2h。体系减压浓缩, 加水 (200mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得浅黄色固体1-4。

[0163] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 269.9.

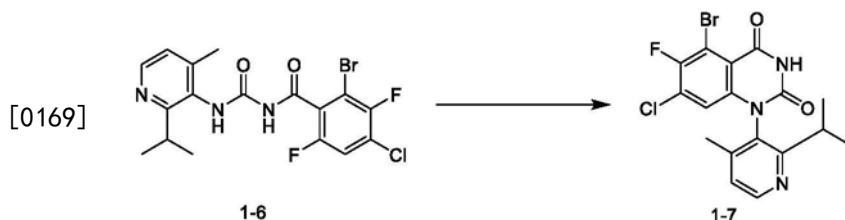
[0164] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H).

[0165] 步骤4: 化合物1-6的制备



[0167] 将化合物1-4 (6g, 22.18mmol) 溶于无水1,2-二氯乙烷 (60mL), 室温 (20℃) 条件下, 向其中滴加草酰氯 (3.94g, 31.06mmol)。滴加完毕后, 将体系升温至80℃搅拌1h。将反应液浓缩至一半体积, 降温至0℃, 向其中滴加化合物1-5 (3.50g, 23.29mmol) 的1,2-二氯乙烷 (30mL) 溶液。滴加完毕后, 将体系在室温 (20℃) 搅拌1h。体系减压浓缩, 粗品经真空干燥后得白色固体1-6, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0168] 步骤5: 化合物1-7的制备

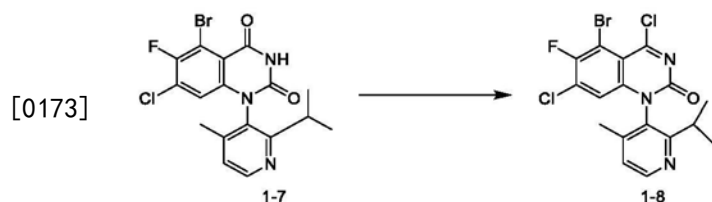


[0170] 将化合物1-6 (9g, 20.15mmol) 溶于无水四氢呋喃 (150mL), 0℃条件, 氮气氛围下, 向其中加入双 (三甲基硅基) 氨基钠 (1M, 40.30mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20℃) 搅拌1h。将体系倒入水 (500mL) 中, 乙酸乙酯 (3x 150mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得浅白色

固体1-7。

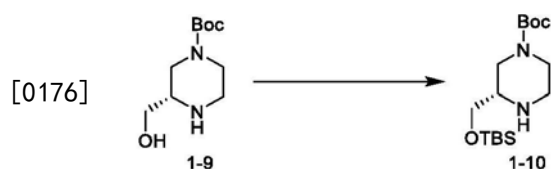
[0171]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.58 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.40 (d, J=6Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 6H)

[0172] 步骤6: 化合物1-8的制备



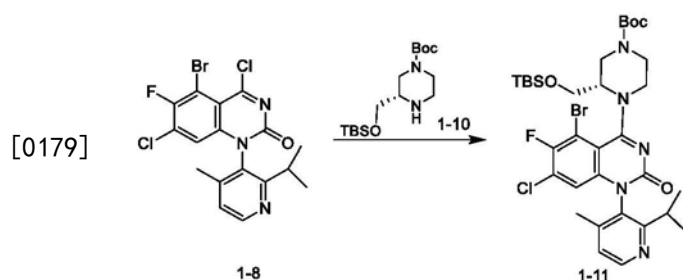
[0174] 将化合物1-7 (6g, 14.06mmol) 溶于乙腈 (150mL), 向其中依次加入二异丙基乙基胺 (7.27g, 56.25 mmol) 及三氯氧磷 (8.62g, 56.25mmol)。加毕, 体系升温至80℃搅拌4h。将体系倒入冰水 (250mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (3x 100mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得棕褐色粗品。粗品不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0175] 步骤7: 化合物1-10的制备



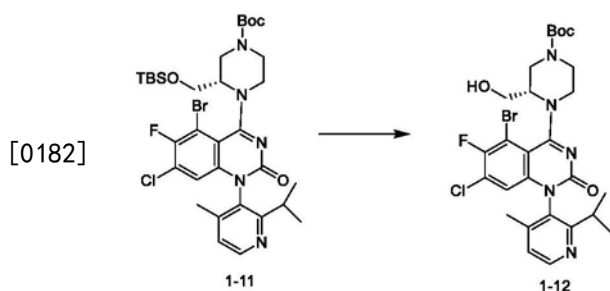
[0177] 将化合物1-9 (3g, 13.87mmol) 溶于二氯甲烷 (40mL), 0℃条件下, 向其中依次加入咪唑 (1.42g, 20.81mmol) 及叔丁基二甲基氯硅烷 (2.30g, 15.26mmol)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌16h。体系加水 (10mL) 淬灭, 二氯甲烷 (2x 10mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%), 得无色油状化合物1-10。

[0178] 步骤8: 化合物1-11的制备



[0180] 将化合物1-8 (5g, 11.23mmol) 溶于无水1,2-二氯乙烷 (50mL), 0℃条件下, 向其中依次加入二异丙基乙基胺 (1.89g, 14.60mmol, 2.54mL), 化合物1-10 (3.71g, 11.23mmol) 的1,2-二氯乙烷 (5mL) 溶液。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌2h。反应体系加水 (100mL) 稀释, 二氯甲烷 (3x 50mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 0~75%) 得浅黄色粘稠物1-11。

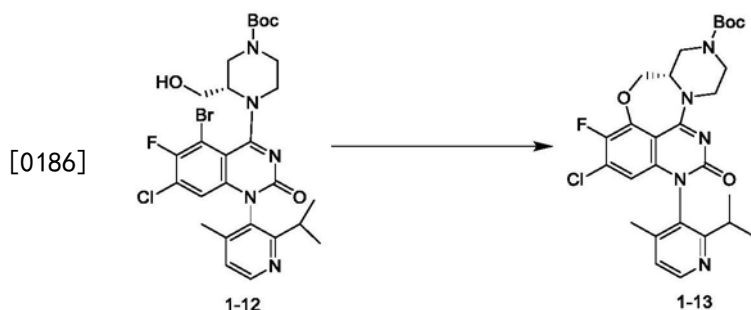
[0181] 步骤9: 化合物1-12的制备



[0183] 将化合物1-11 (6.5g, 8.79mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100mL), 0℃条件下, 向其中加入四丁基氟化铵 (1M, 10.55mL)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌1h。体系浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 30~90%) 得浅黄色固体1-12。

[0184]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.84 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.14-6.10 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 5H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.11-1.04 (m, 6H)

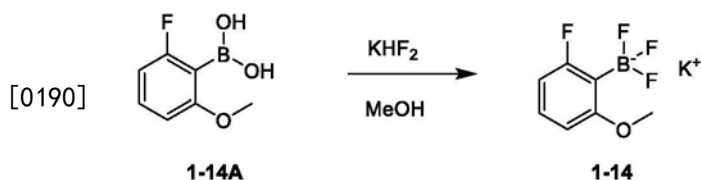
[0185] 步骤10: 化合物1-13的制备



[0187] 将化合物1-12 (400mg, 640.07 $\mu\text{mol}$ ) 溶于甲苯 (10mL), 向其中依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (36.80 mg, 64.01 $\mu\text{mol}$ ), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (74.07mg, 128.01 $\mu\text{mol}$ ) 及磷酸钾 (271.73mg, 1.28 mmol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至100℃搅拌16h。体系过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 75~100%) 及高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: YMC Triart C18 150\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (10mM的碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 52% - 82%), 得化合物1-13 (HPLC 保留时间 9.5min), 浓缩后冻干得白色固体1-13。

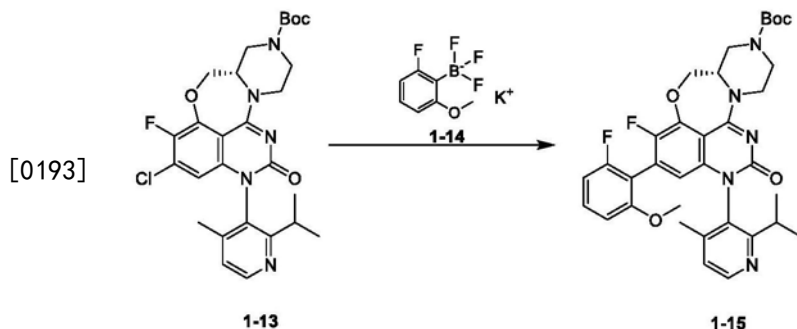
[0188] MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 544.3.

[0189] 步骤11: 化合物1-14的制备



[0191] 将化合物1-14A (2g, 11.77mmol) 溶于甲醇 (3mL), 向其中加入二氟氢化钾 (4.5M的水溶液, 8mL), 体系出现白色沉淀。加毕, 将该浑浊体系室温 (20℃) 搅拌2h。体系过滤, 滤饼依次用水 (2x 5mL) 洗, 乙腈 (5mL) 洗。所得粗品经真空干燥得白色固体1-14。

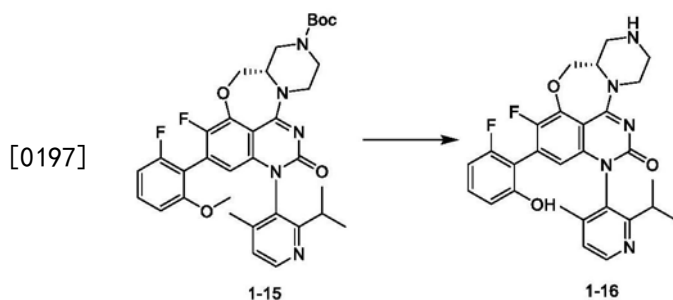
[0192] 步骤12: 化合物1-15的制备



[0194] 将化合物1-13 (30mg, 55.15 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (2mL) 及水 (0.4mL), 向其中依次加入化合物1-14 (51.18mg, 220.58 $\mu$ mol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (5.26mg, 11.03 $\mu$ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (3.17mg, 5.51 $\mu$ mol) 及碳酸钾 (30.49mg, 220.58 $\mu$ mol)。加毕, Ar氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C搅拌16h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得浅黄色固体1-15。

[0195] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 634.3.

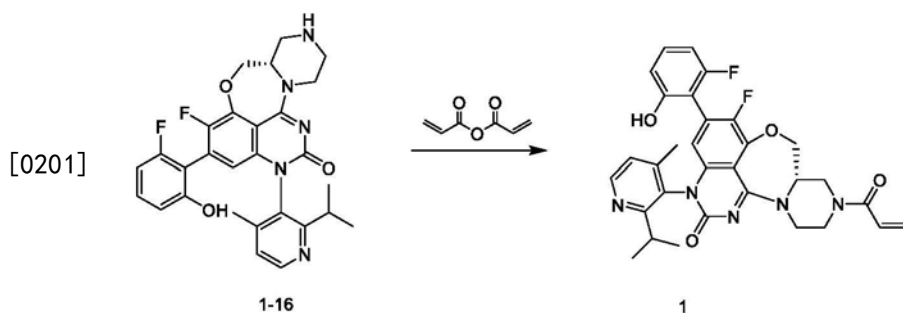
[0196] 步骤13: 化合物1-16的制备



[0198] 将化合物1-15 (20mg, 31.56 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1mL), 0 $^{\circ}$ C条件下, 向其中加入三溴化硼 (0.5 M的二氯甲烷溶液, 378.74 $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌4h。向体系加入甲醇 (2mL) 并搅拌 10min。体系浓缩后冻干得淡黄色固体1-16 (氢溴酸盐)。

[0199] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 520.3

[0200] 步骤14: 化合物1的制备



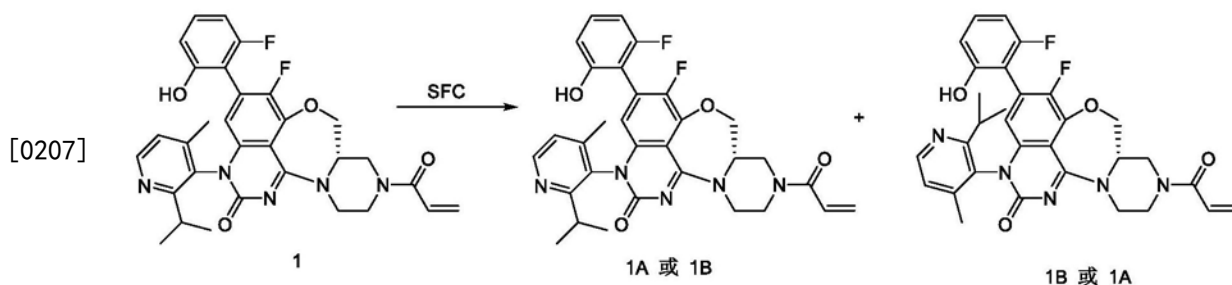
[0202] 将化合物1-16 (8mg, 13.32 $\mu$ mol, 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (1mL) 及饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (1mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2M, 99.92 $\mu$ L)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌1h。向体系中加入甲醇 (1mL) 及氢氧化锂 (0.2M, 0.1mL), 继续室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。体系浓缩, 加甲醇 (2mL) 稀释, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化(分离条件: 色谱柱: YMC Triart C18 150\*25mm\*5 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 29% - 59%), 得化合物1 (HPLC保留时间9.5min)。

[0203] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 574.4.

[0204] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 3H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.23-1.21 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 3H).

[0205] <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -115.93, -139.68.

[0206] 步骤15: 化合物1异构体的拆分



[0208] 非对映异构体化合物1 (16mg, 27.89 $\mu$ mol) 经SFC纯化(分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m); 流动相: [Neu-乙醇]; 乙醇%: 30%-30%)。浓缩后, 得化合物1A (峰1) 及化合物 1B (峰2)。

[0209] 化合物1A

[0210] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 3H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.23-1.21 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 3H)

[0211] <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -115.93, -139.68

[0212] HPLC保留时间6.443min

[0213] 分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 $\mu$ m, 150\*4.6mm; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水(0.05%氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 0%-95% 10min, 95% 5min; 流速: 1.0mL/min。

[0214] SFC保留时间3.436min

[0215] 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OJ-3 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: [Neu-异丙醇(0.05%DEA)]; 异丙醇%: 5-40% in 4min, 40% 2.5min, 5% 1.5min; 流速: 2.8mL/min。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 574.4 化合物1B

[0216] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 3H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.23-1.21 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 3H)

[0217] HPLC保留时间6.498min

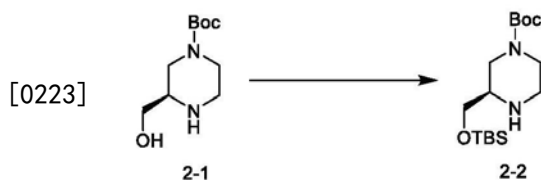
[0218] 分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 $\mu$ m, 150\*4.6mm; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水(0.05%氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 0%-95% 10min, 95% 5min; 流速: 1.0mL/min。

[0219] SFC保留时间3.780min

[0220] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3 $\mu$ m;柱温:35℃;流动相:[Neu-异丙醇(0.05%DEA)];异丙醇%:5-40% in 4min, 40% 2.5min, 5% 1.5min;流速:2.8mL/min。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>=574.4

[0221] 实施例2:化合物2的制备

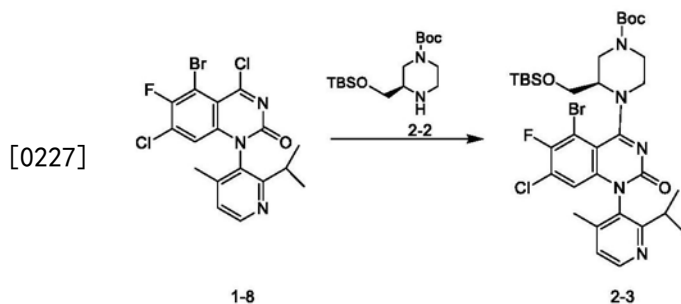
[0222] 步骤1:化合物2-2的制备



[0224] 将化合物2-1 (2.4g, 11.1mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL), 0℃条件下, 向其中依次加入咪唑 (1.13g, 16.65 mmol) 及叔丁基二甲基氯硅烷 (2.17g, 14.43mmol)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌16h。体系加水 (10mL) 淬灭, 二氯甲烷 (2x 10mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%), 得无色油状化合物2-2。

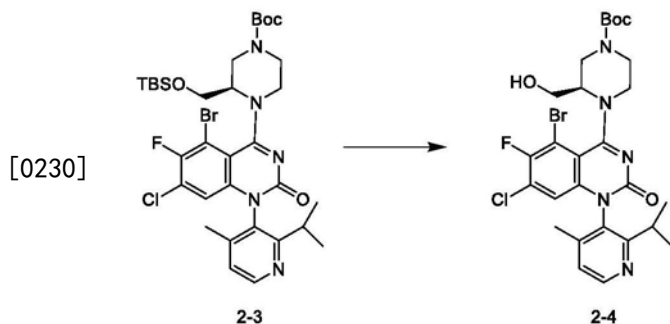
[0225] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC13) 4.02-3.85 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[0226] 步骤2:化合物2-3的制备



[0228] 将化合物1-8 (2g, 4.49mmol) 溶于无水乙腈 (20mL), 0℃条件下, 向其中依次加入二异丙基乙基胺 (4.65g, 35.92mmol, 6.26mL), 化合物2-2 (1.48g, 4.49mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌2h。反应体系加水 (100mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 0~75%) 得浅黄色粘稠物化合物2-3。

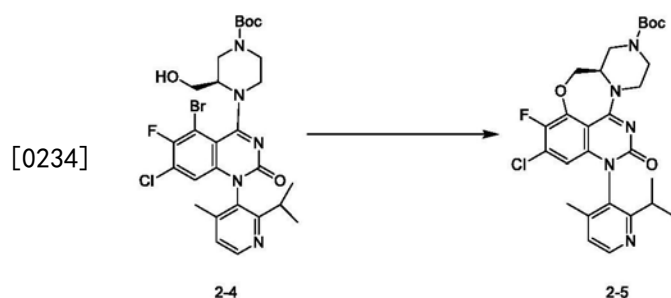
[0229] 步骤3:化合物2-4的制备



[0231] 将化合物2-3 (3.00g, 4.06mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100mL), 0℃条件下, 向其中加入四丁基氟化铵 (1.17g, 4.46mmol)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌1h。体系浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 30~90%) 得浅黄色固体化合物2-4。

[0232]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.84 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.14-6.10 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 4H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.11-1.04 (m, 6H)

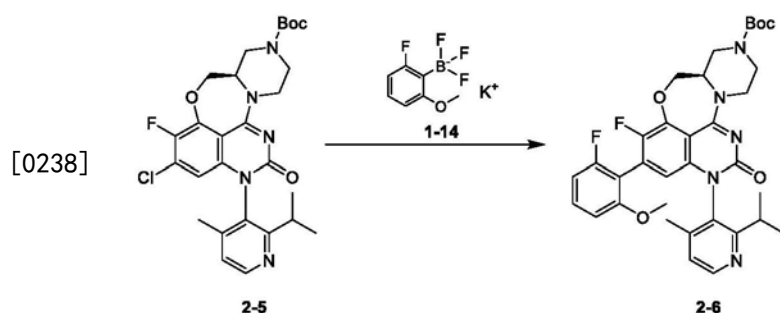
[0233] 步骤4: 化合物2-5的制备



[0235] 将化合物2-4 (400mg, 640.07 $\mu\text{mol}$ ) 溶于甲苯 (10mL), 向其中依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (36.80 mg, 64.01 $\mu\text{mol}$ ), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (74.07mg, 128.01 $\mu\text{mol}$ ) 及磷酸钾 (271.73mg, 1.28 mmol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至100℃搅拌16h。体系过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 75~100%) 及高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: YMC Triart C18 150\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (10mM的碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 52%-82%), 得化合物1-13 (HPLC 保留时间9.5min), 浓缩后冻干得白色固体化合物2-5。

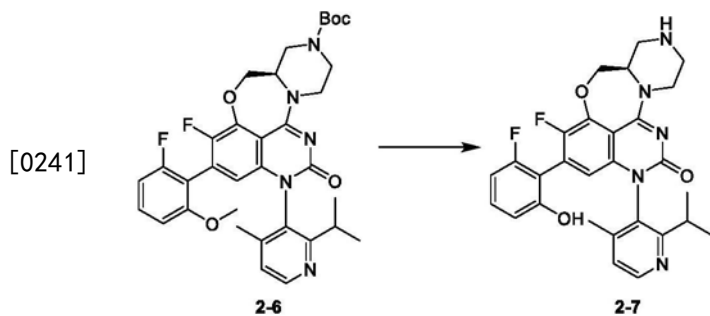
[0236] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 544.3.

[0237] 步骤5: 化合物2-6的制备



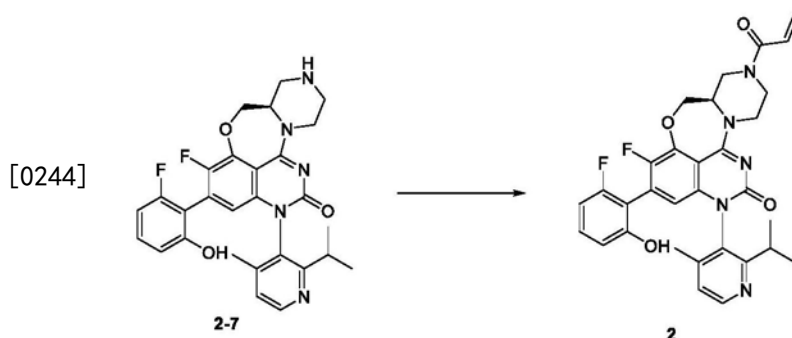
[0239] 将化合物2-5 (15mg, 27.57 $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氧六环 (0.5mL) 及水 (0.1mL), 向其中依次加入化合物1-14 (19.19mg, 82.72 $\mu\text{mol}$ ), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (2.63mg, 5.51 $\mu\text{mol}$ ), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.59 mg, 2.76 $\mu\text{mol}$ ) 及碳酸钾 (11.43mg, 82.73 $\mu\text{mol}$ )。加毕, Ar氛围下, 体系升温至100℃搅拌16h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得浅黄色固体化合物2-6。

[0240] 步骤6: 化合物2-7的制备



[0242] 将化合物2-6 (15mg, 23.67 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1mL), 0 $^{\circ}$ C条件下, 向其中加入三溴化硼 (0.5 M的二氯甲烷溶液, 236.71 $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌4h。向体系加入甲醇 (2mL) 并搅拌 10min。体系浓缩后冻干得淡黄色固体2-7 (氢溴酸盐)。

[0243] 步骤7: 化合物2的制备

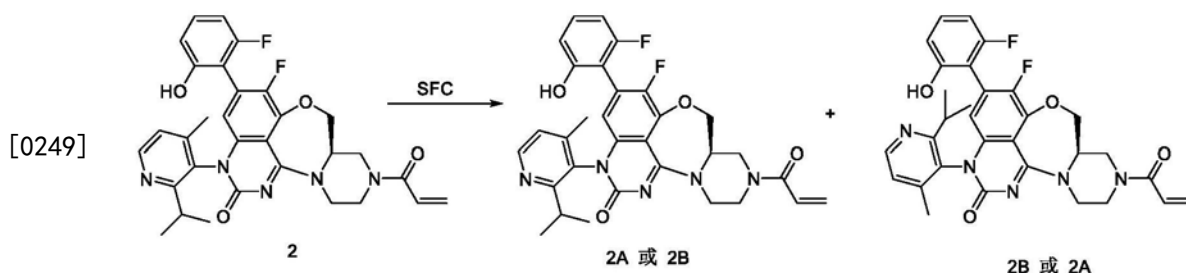


[0245] 将化合物2-7 (14mg, 26.95 $\mu$ mol, 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (1mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2M, 161.68 $\mu$ L)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌1h。向体系中加入甲醇 (1mL) 及氢氧化锂 (0.2M, 0.1mL), 继续室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。体系浓缩, 加甲醇 (2mL) 稀释, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: YMC Triart C18 150\*25mm\*5 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 29% - 59% 9.5min), 得化合物2。

[0246]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.51 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 3H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.23-1.21 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 3H)

[0247] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 574.4

[0248] 步骤8: 化合物2A及2B的制备



[0250] 非对映异构体化合物2经SFC纯化 (分离条件: 色谱柱DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m); 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1%氨水溶液)]; 异丙醇%: 35%)。浓缩后, 得

化合物2A(峰 1)及化合物2B(峰2)。

[0251] 化合物2A:

[0252]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.51 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.73-4.31 (m, 4H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.23-1.05 (m, 6H)

[0253]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta = -115.6$  (s, 1F),  $-139.6$  (s, 1F)

[0254] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+ = 574.4$

[0255] HPLC保留时间6.91min

[0256] 分离条件:色谱柱:WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu\text{m}$ ;柱温:40 $^\circ\text{C}$ ;流动相:水(0.0688%三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625%三氟乙酸溶液);乙腈:10%-80%10min,80%5min;流速:1.5mL/min。

[0257] SFC保留时间:1.657min.

[0258] 分离条件:色谱柱:Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ ;柱温:35 $^\circ\text{C}$ ;流动相:[Neu-异丙醇(0.05%DEA)];异丙醇%:5-40%in 2min,40%1.2min,5%0.8min;流速:4mL/min。

[0259] 化合物2B:

[0260]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.40 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.58-6.45 (m, 2H), 6.25-6.15 (m, 1H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.63-4.21 (m, 4H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.60-3.37 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.13-0.95 (m, 6H)

[0261]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta = -115.7$  (s, 1F),  $-139.6$  (s, 1F)

[0262] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+ = 574.4$

[0263] HPLC保留时间6.91min

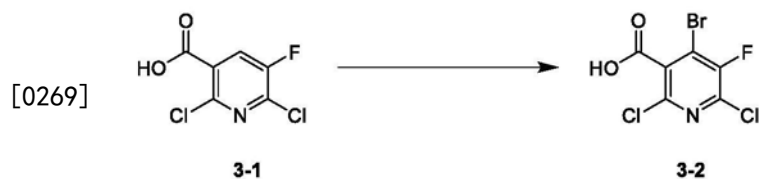
[0264] 分离条件:色谱柱:WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu\text{m}$ ;柱温:40 $^\circ\text{C}$ ;流动相:水(0.0688%三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625%三氟乙酸溶液);乙腈:10%-80%10min,80%5min;流速:1.5mL/min。

[0265] SFC保留时间:1.844min.

[0266] 分离条件:色谱柱:Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ ;柱温:35 $^\circ\text{C}$ ;流动相:[Neu-异丙醇(0.05%DEA)];异丙醇%:5-40%in 2min,40%1.2min,5%0.8min;流速:4mL/min。

[0267] 实施例3:化合物3的制备

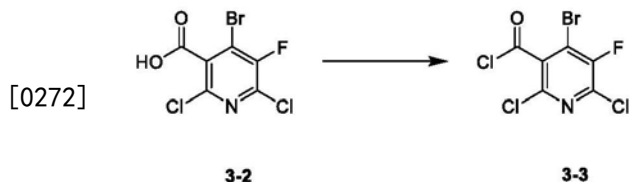
[0268] 步骤1:化合物3-2的制备



[0270] 将二异丙基乙基胺(861.66mg, 6.67mmol, 1.16mL)溶于无水四氢呋喃(40mL)中,冷却至-78 $^\circ\text{C}$ 后,向其中滴加正丁基锂(2.5M, 26.67mL),滴加完毕后,将体系升温至-30 $^\circ\text{C}$ 搅拌

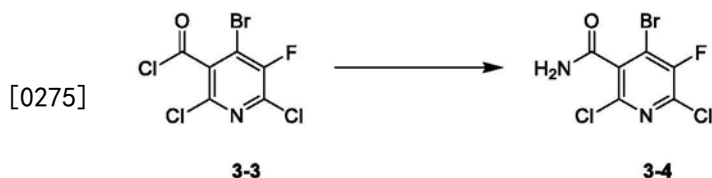
10min。将体系冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，向其中加入化合物3-1 (7g, 33.33mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 溶液，体系在  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌4h。向体系加入1,2-二溴四氯乙烷 (21.71g, 66.67mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 溶液，体系在  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌2h后，升温至室温 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌16h。体系加水 (200mL) 淬灭后，静置分层，水相用甲基叔丁基醚 (3x 30mL) 洗涤，将水相用2N盐酸水溶液酸化至  $\text{pH}=2$  (出现沉淀)，乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取体系，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品。粗品用石油醚 (20mL) 打浆得化合物3-2。

[0271] 步骤2: 化合物3-3的制备



[0273] 将化合物3-2 (9g, 31.15mmol) 溶于无水二氯甲烷 (80mL) 中， $0^{\circ}\text{C}$  条件下，向其中依次滴加草酰氯 (5.93g, 46.73mmol, 4.09mL) 及1滴N,N-二甲基甲酰胺。滴加完毕后，将体系在  $0^{\circ}\text{C}$  搅拌15min，然后升至室温 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌2h。体系减压浓缩，得化合物3-3，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

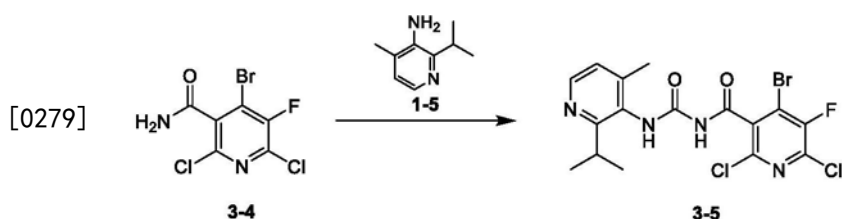
[0274] 步骤3: 化合物3-4的制备



[0276] 将化合物3-3 (9g, 29.28mmol) 溶于无水二氧六环 (80mL)， $0^{\circ}\text{C}$  条件下，向其中滴加氨的甲醇溶液 (7 M, 20mL)。滴加完毕后，将体系在室温 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌2h。体系浓缩，加水 (200mL) 稀释，过滤，滤饼用水 (2x 10mL) 洗涤后，真空干燥得化合物3-4。

[0277]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta=8.20$  (s, 1H),  $8.14$  (s, 1H)

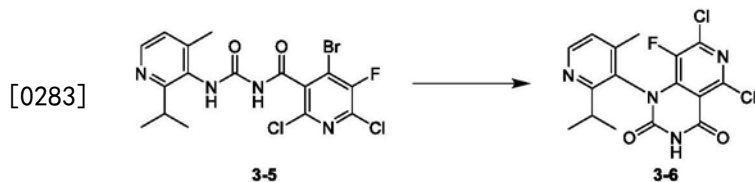
[0278] 步骤4: 化合物3-5的制备



[0280] 将化合物3-4 (7.5g, 26.05mmol) 溶于无水1,2-二氯乙烷 (80mL)，室温 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) 条件下，向其中滴加草酰氯 (4.63g, 36.47mmol)。滴加完毕后，将体系升温至  $80^{\circ}\text{C}$  搅拌1h。将反应液浓缩至一半体积，降温至  $0^{\circ}\text{C}$ ，向其中滴加化合物1-5 (4.11g, 27.35mmol) 的1,2-二氯乙烷 (20mL) 溶液。滴加完毕后，将体系在室温 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌1h。体系减压浓缩，粗品经真空干燥后得化合物3-5，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0281] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+=465.0$

[0282] 步骤5: 化合物3-6的制备

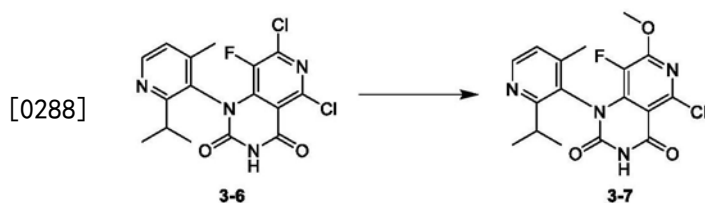


[0284] 将化合物3-5 (12g, 20.68mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100mL), 0℃条件, 氮气氛围下, 向其中加入双 (三甲基硅基) 氨基钾 (1M, 45.51mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20℃) 搅拌 1h。将体系倒入水 (300mL) 中, 乙酸乙酯 (3x 150mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~70%) 得化合物 3-6。

[0285]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 12.42 (br, 1H), 8.53 (d,  $J$  = 4.8, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 4.8, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.09-1.03 (m, 6H)

[0286] MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> = 383.0

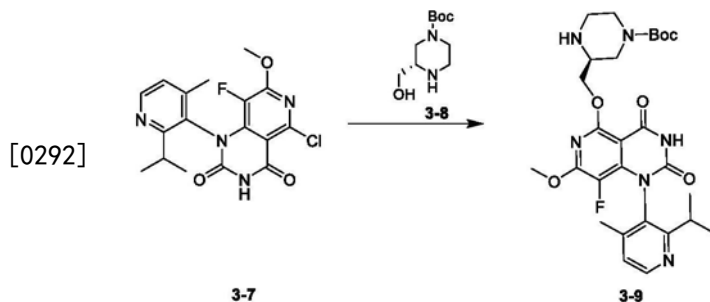
[0287] 步骤6: 化合物3-7的制备



[0289] 将化合物3-6 (1.5g, 3.91mmol) 溶于甲醇 (35mL) 中, 室温 (20℃) 条件下, 向其中加入甲醇钠 (465.23mg, 8.61mmol)。加毕, 将体系升温至60℃搅拌16h。体系减压浓缩得粗品 3-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0290] MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> = 379.0

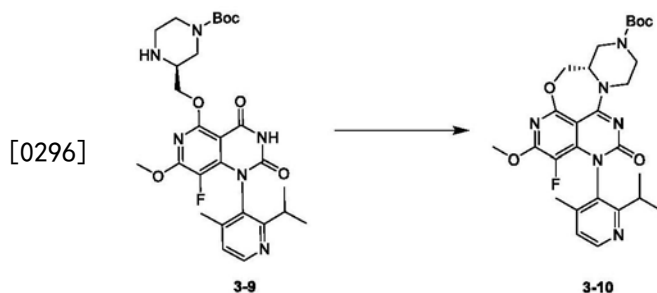
[0291] 步骤7: 化合物3-9的制备



[0293] 将化合物3-7 (2.33g, 10.77mmol) 溶于四氢呋喃 (80mL) 中, 0℃条件下, 向其中加入氢氧化钠 (718.02 mg, 17.95mmol, 60% purity)。加毕, 将体系升温至室温 (20℃) 搅拌20min, 向其中加入化合物3-8 (3.4g, 8.98mmol)。加毕, 将体系升温至60℃搅拌2h。体系用饱和氯化铵水溶液 (2mL) 淬灭, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物3-9。

[0294] MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> = 559.2

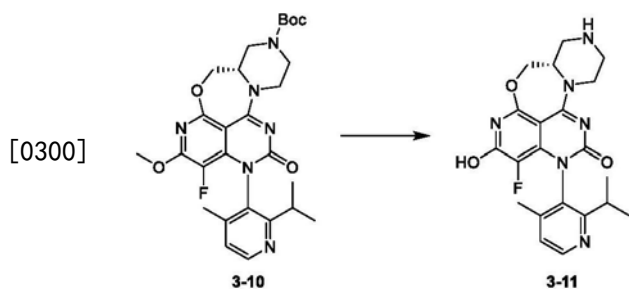
[0295] 步骤8: 化合物3-10的制备



[0297] 将化合物3-9 (0.9g, 1.61mmol) 及1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (1.68g, 3.22mmol) 溶于乙腈 (10mL), 0℃条件下, 向其中滴加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.23g, 8.06mmol, 1.21mL)。滴加完毕, 氮气氛围下, 将体系升温至室温 (20℃) 搅拌 16h。反应体系加水 (20mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3 x 20mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/ 乙酸乙酯 (v/v) = 0~100%) 得化合物3-10。

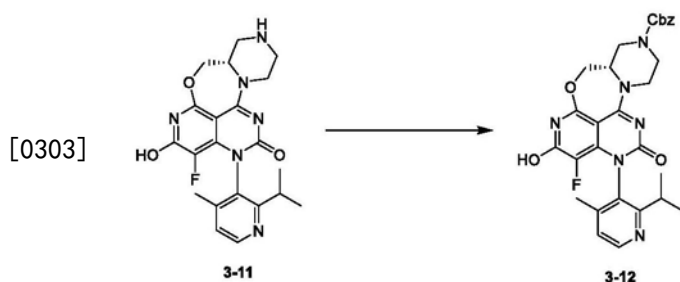
[0298]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.44 (d,  $J$  = 4.8Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 1H), 4.72-4.53 (m, 3H), 4.04 (br s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.18 (br s, 3H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.02 (d,  $J$  = 4.9Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.16-0.99 (m, 6H) MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 541.3

[0299] 步骤9: 化合物3-11的制备



[0301] 将化合物3-10 (350mg, 647.45 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (2mL), 0℃条件下, 向其中加入三溴化硼 (1.62g, 6.47mmol)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌 16h。向体系加入甲醇 (10mL) 并搅拌 10min。体系浓缩后冻干得化合物3-11。

[0302] 步骤10: 化合物3-12的制备

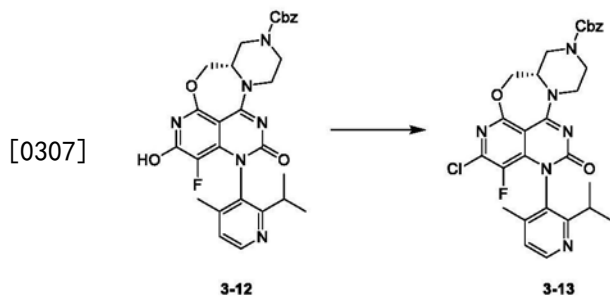


[0304] 将化合物3-11 (270mg, 506.52 $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (1mL) 及饱和碳酸氢钠 (2mL) 的混合溶剂, 室温 (20℃) 条件下, 向其中滴加CbzCl (0.5M, 1.52mL)。滴加完毕, 将体系在室温 (20℃) 搅拌 4h。向体系加入甲醇 (2mL) 及氢氧化锂的水溶液 (2N, 0.2mL), 加毕, 将体系在室温条件下搅拌 1h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物3-12。

[0305]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.38 (d,  $J$  = 4.6Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 5H), 7.20-7.12

(m, 1H), 5.21-5.09 (m, 2H), 4.70-4.46 (m, 3H), 4.09-3.85 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.02 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.11-1.01 (m, 6H).

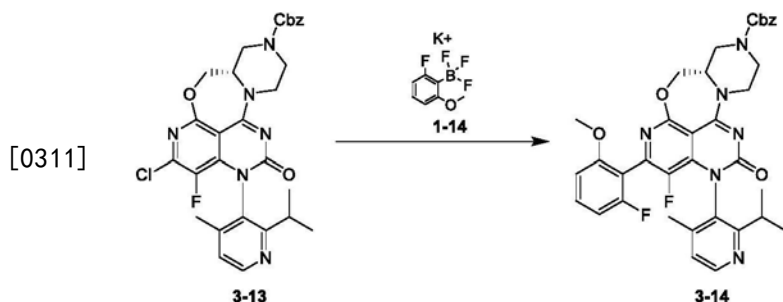
[0306] 步骤11: 化合物3-13的制备



[0308] 将化合物3-12 (250mg, 445.97 $\mu$ mol) 溶于乙腈 (5mL), 向其中依次加入二异丙基乙基胺 (230.55mg, 1.78mmol) 及三氯氧磷 (2.05g, 13.38mmol)。加毕, 体系升温至80 $^{\circ}$ C搅拌2h。将体系冷却至室温后浓缩, 残余物倒入冰水 (10mL) 淬灭, 用饱和碳酸氢钠调节pH至中性, 用乙酸乙酯萃取 (3x 10mL), 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物3-13。

[0309] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 579.3

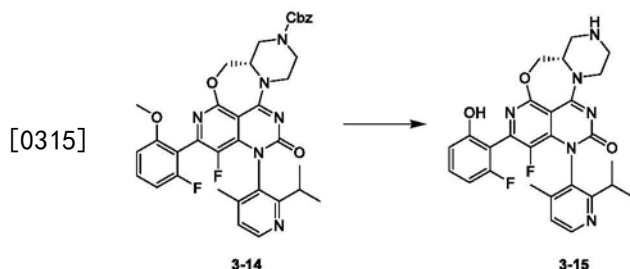
[0310] 步骤12: 化合物3-14的制备



[0312] 将化合物3-13 (60mg, 103.62 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (0.8mL) 及水 (0.2mL), 向其中依次加入化合物1-14 (72.13mg, 310.87 $\mu$ mol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (9.88mg, 20.72 $\mu$ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钼 (9.49mg, 10.36 $\mu$ mol) 及碳酸钾 (42.97mg, 310.87 $\mu$ mol)。加毕, Ar氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C搅拌16 h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物3-14。

[0313] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 669.2

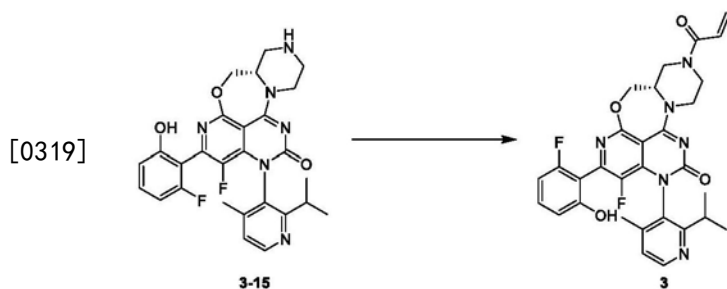
[0314] 步骤13: 化合物3-15的制备



[0316] 将化合物3-14 (18mg, 26.92 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1mL), 0 $^{\circ}$ C条件下, 向其中加入三溴化硼 (1 M的二氯甲烷溶液, 269.18 $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌4h。向体系加入甲醇 (2mL) 并搅拌 10min。体系浓缩后冻干得化合物3-15 (HBr盐)。

[0317] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 521.1

[0318] 步骤14: 化合物3的制备



[0320] 将化合物1-16 (13.85mg, 21.28 $\mu$ mol, HBr盐) 溶于四氢呋喃 (1mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2M, 161.68 $\mu$ L)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌1h。向体系中加入甲醇 (1mL) 及氢氧化锂 (0.2M, 0.1mL), 继续室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。体系浓缩, 加甲醇 (2mL) 稀释, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 10% - 80%, 9.5min), 得白色固体化合物 3。

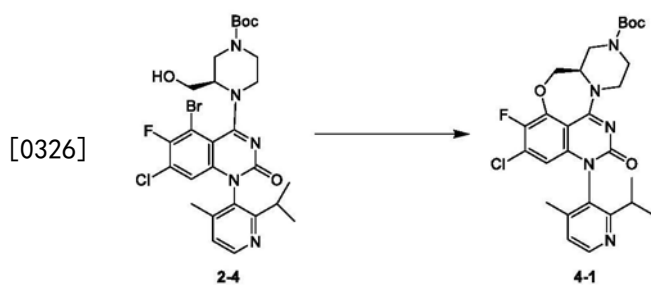
[0321]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = 8.44 (d,  $J$  = 5.0Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 6.32 (dd,  $J$  = 1.7, 16.7Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J$  = 1.7, 10.7Hz, 1H), 4.86-4.66 (m, 3H), 4.60-4.14 (m, 3H), 3.79-3.37 (m, 3H), 2.99 (qd,  $J$  = 6.5, 13.1Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.26-1.13 (m, 6H)

[0322]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = -116.81 (s, 1F), -137.44--140.32 (m, 1F)

[0323] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 575.5

[0324] 实施例4: 化合物4的制备

[0325] 步骤1: 化合物4-1的制备

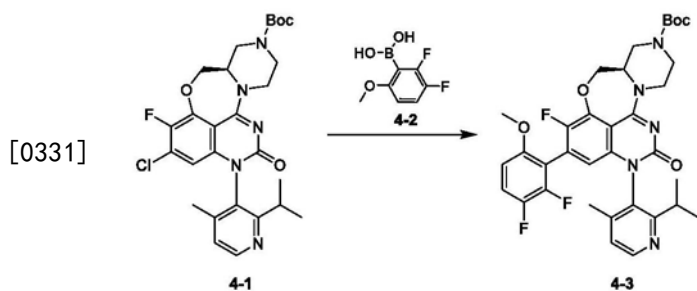


[0327] 将化合物2-4 (750mg, 1.20mmol) 溶于乙腈 (20mL), 向其中依次加入甲磺酸 (2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯) (2-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (150mg, 175.56 $\mu$ mol), 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯 (75.00mg, 154.74 $\mu$ mol) 及碳酸铯 (825mg, 2.53mmol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至80 $^{\circ}$ C 搅拌16h。体系过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 70%~甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 30%) 得化合物4-1。

[0328]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 4.9Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 5.1Hz, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 6.0Hz, 1H), 4.97 (br d,  $J$  = 10.8Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 4.22-3.96 (m, 3H), 3.48-3.35 (m, 3H), 2.88-2.64 (m, 1H), 2.08 (d,  $J$  = 4.4Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.18 (dd,  $J$  = 4.1, 6.7Hz, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 6.8Hz, 3H)。

[0329] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 544.2.

[0330] 步骤2: 化合物4-3的制备

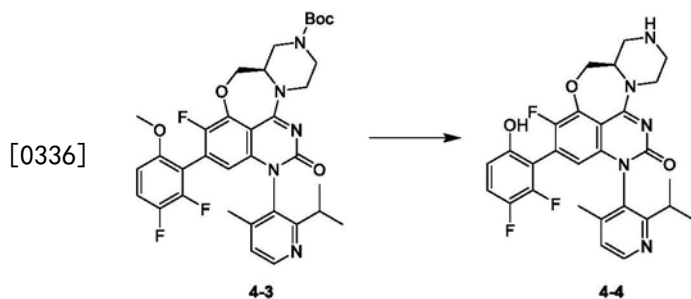


[0332] 将化合物4-1 (60mg, 110.29 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (2.5mL) 及水 (0.5mL), 向其中依次加入化合物4-2 (60.00mg, 319.26 $\mu$ mol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (12mg, 25.17 $\mu$ mol), 甲烷磺酸 (2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (12mg, 14.18 $\mu$ mol) 及碳酸钾 (60mg, 434.12 $\mu$ mol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C 搅拌16h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇 / 二氯甲烷 (v/v) = 0~7%) 得化合物4-3。

[0333]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.59-8.46 (m, 1H), 7.44-7.20 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.10-5.90 (m, 1H), 5.03 (br d, J = 12.8Hz, 1H), 4.75-4.58 (m, 2H), 4.25-4.02 (m, 3H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.54-3.33 (m, 3H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.25-1.18 (m, 3H), 1.13-1.00 (m, 3H) .

[0334] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 652.4.

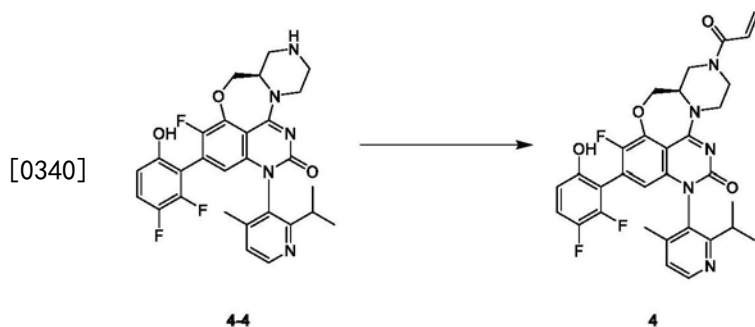
[0335] 步骤3: 化合物4-4的制备



[0337] 将化合物4-3 (65mg, 99.74 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1.5mL), 0 $^{\circ}$ C 条件下, 向其中加入三溴化硼 (1 M, 598.46 $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。向体系加入甲醇 (2mL) 并搅拌10min。体系浓缩后冻干得化合物4-4 (氢溴酸盐)。

[0338] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 538.3.

[0339] 步骤4: 化合物4的制备

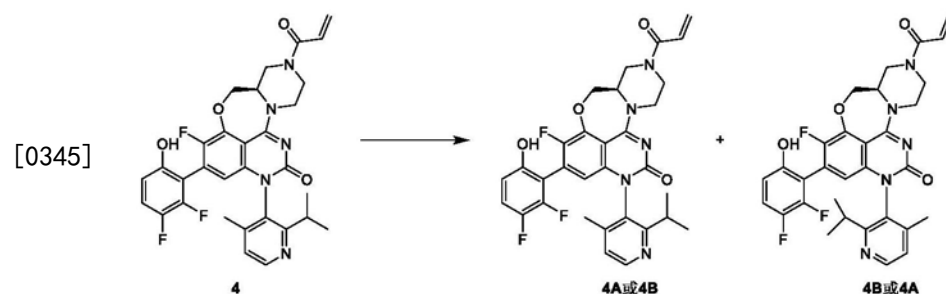


[0341] 将化合物4-4 (80mg, 129.36 $\mu$ mol, 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (5mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (3mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (20mg, 158.59 $\mu$ mol)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。向体系中加入甲醇 (3mL) 及氢氧化锂 (20mg, 476.60 $\mu$ mol), 继续室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。体系用1N HCl调节 pH至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 10% - 80% 9.5min; 流速30mL/min), 得化合物4。

[0342]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.51 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.94- 6.82 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.31 (d, J=15.3Hz, 1H), 6.09-6.03 (br s, 1H), 5.84 (d, J=12.3Hz, 1H), 5.08- 4.99 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.51-4.31 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 3H), 2.90 -2.80 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.27-1.00 (m, 6H)。

[0343] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 592.3。

[0344] 步骤5: 化合物4A及4B的制备



[0346] 非对映异构体化合物4经SFC纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*30mm, 10 $\mu$ m); 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1%氨水溶液)]; 异丙醇%: 30% - 30%; 流速: 70mL/min)。浓缩后, 得化合物4A (峰1) 及化合物4B (峰2)。

[0347] 化合物4A

[0348]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.48 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.94- 6.77 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.28 (dd, J=1.8, 16.8Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.81 (dd, J=1.8, 10.6Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.74-3.37 (m, 3H), 2.88- 2.78 (m, 1H), 2.05 (br d, J=8.8Hz, 3H), 1.18-1.01 (m, 6H)。

[0349] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 592.2。

[0350] HPLC保留时间3.26min

[0351] 分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3.0\*50mm, 3 $\mu$ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688%三氟乙酸溶液) - 乙腈 (0.0625%三氟乙酸溶液); 乙腈: 10% - 80% 6min, 80% 2min; 流速: 1.2mL/min。

[0352] SFC保留时间1.577min

[0353] 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: [Neu-异丙醇 (0.05%DEA)]; 异丙醇%: 5% - 40% 2min, 40% 1.2min, 5% 0.8min; 流速: 4mL/min。

[0354] 化合物4B

[0355]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$ 8.50 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.26 (m, 1H), 7.21-7.04 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.30 (dd,  $J=1.9, 16.6\text{Hz}$ , 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.91-5.74 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.51-4.31 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 3H), 1.25-1.00 (m, 6H).

[0356] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 592.3.

[0357] HPLC保留时间3.26min

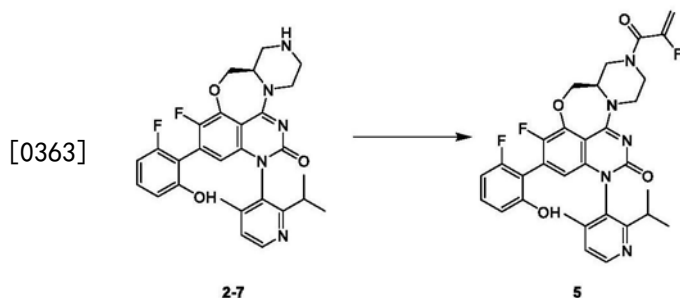
[0358] 分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3.0\*50mm, 3 $\mu\text{m}$ ; 柱温: 40 $^\circ\text{C}$ ; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液) - 乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10% - 80% 6min, 80% 2min; 流速: 1.2mL/min.

[0359] SFC保留时间1.761min

[0360] 分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ ; 柱温: 35 $^\circ\text{C}$ ; 流动相: [Neu-异丙醇 (0.05% DEA)]; 异丙醇%: 5% - 40% 2min, 40% 1.2min, 5% 0.8min; 流速: 4mL/min.

[0361] 实施例5: 化合物5的制备

[0362] 步骤1: 化合物5的制备

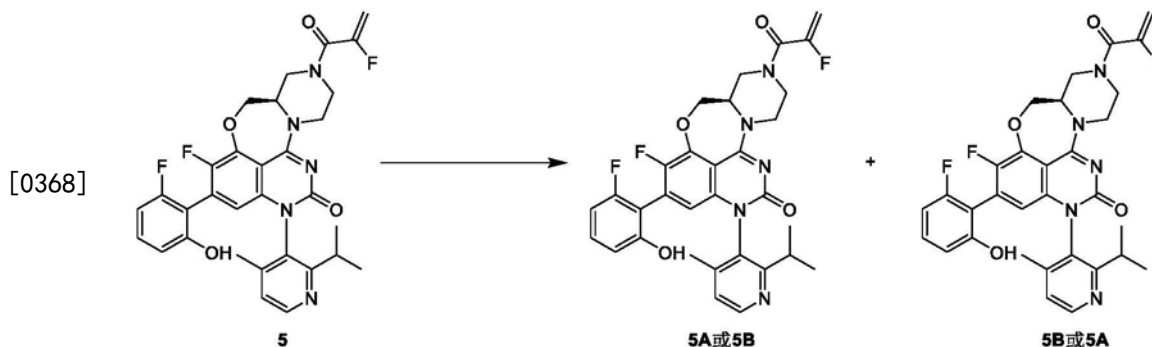


[0364] 将化合物2-7 (100mg, 157.84 $\mu\text{mol}$ ) 及2-氟丙烯酸 (50mg, 555.23 $\mu\text{mol}$ ) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL), 室温 (20 $^\circ\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (240mg, 631.20 $\mu\text{mol}$ ) 及N,N-二异丙基乙基胺 (222.60mg, 1.72mmol, 0.3mL)。加毕, 体系于室温 (20 $^\circ\text{C}$ ) 搅拌1h。向体系中加入水 (30mL), 用乙酸乙酯萃取 (30mL x 2), 有机相用饱和食盐水洗涤后 (30mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品溶于甲醇 (5mL), 向其中加入碳酸钾 (2M, 1mL)。加毕, 体系于室温 (20 $^\circ\text{C}$ ) 搅拌30min。向体系加水 (30mL), 用1N HCl调节PH至中性, 用乙酸乙酯萃取 (30mL x 2), 有机相用饱和食盐水洗涤后 (30mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 38% - 68% 9.5min; 流速30mL/min), 得化合物5。

[0365]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$ 8.50 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (br d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (br d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.70-6.56 (m, 2H), 6.04 (br s, 1H), 5.42-5.26 (m, 2H), 5.06 (br d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 1H), 4.80-4.61 (m, 2H), 4.58-4.35 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 2H), 3.87-3.60 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 2H), 2.83 (br s, 1H), 2.09 (br d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 3H), 1.28-1.00 (m, 6H).

[0366] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 592.4.

[0367] 步骤2:化合物5A及5B的制备



[0369] 非对映异构体化合物4经SFC纯化(分离条件:色谱柱:Phenomenex Lux Cellulose-4 250\*30mm\*5 $\mu$ m;流动相:[Neu-乙醇(0.1%氨水溶液)];乙醇%:40%-40%;流速:60mL/min)。浓缩后,得化合物5A(峰1)及化合物5B(峰2)。

[0370] 化合物5A

[0371]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$ 8.48(d, J=4.9Hz, 1H), 7.31(d, J=4.9Hz, 1H), 7.21-7.15(m, 1H), 6.71-6.52(m, 2H), 6.11-5.92(m, 1H), 5.44-5.22(m, 2H), 5.05(br d, J=12.1Hz, 1H), 4.75-4.62(m, 2H), 4.58-4.11(m, 3H), 3.71-3.37(m, 3H), 3.03-2.70(m, 1H), 2.07(br d, J=13.7Hz, 3H), 1.24-0.96(m, 6H)。

[0372] MS(ESI) m/z (M+H) $^+$ =592.2。

[0373] HPLC保留时间3.26min

[0374] 分离条件:色谱柱:Ultimate C18 3.0\*50mm, 3 $\mu$ m;柱温:40 $^\circ\text{C}$ ;流动相:水(0.0688%三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625%三氟乙酸溶液);乙腈:10%-80%6min, 80%2min;流速:1.2mL/min。

[0375] SFC保留时间1.449min

[0376] 分离条件:色谱柱:Cellulose-4 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m;柱温:35 $^\circ\text{C}$ ;流动相:[Neu-乙醇(0.05%DEA)];乙醇%:40%;流速:28mL/min。

[0377] 化合物5B

[0378]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$ 8.50(d, J=5.1Hz, 1H), 7.32(d, J=4.9Hz, 1H), 7.26-7.13(m, 1H), 6.75-6.55(m, 2H), 6.12-5.95(m, 1H), 5.51-5.21(m, 2H), 5.06(br d, J=11.5Hz, 1H), 4.78-4.65(m, 2H), 4.55-4.13(m, 3H), 3.78-3.39(m, 3H), 2.92-2.73(m, 1H), 2.09(br d, J=12.8Hz, 3H), 1.24-1.01(m, 6H)。

[0379] MS(ESI) m/z (M+H) $^+$ =592.2。

[0380] HPLC 96.11%纯度;保留时间3.25min

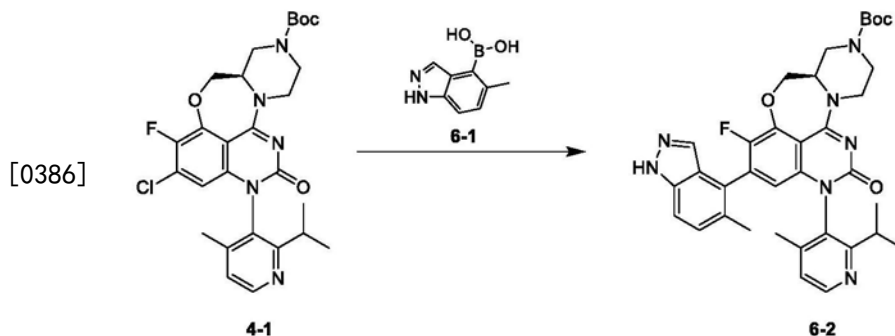
[0381] 分离条件:色谱柱:Ultimate C18 3.0\*50mm, 3 $\mu$ m;柱温:40 $^\circ\text{C}$ ;流动相:水(0.0688%三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625%三氟乙酸溶液);乙腈:10%-80%6min, 80%2min;流速:1.2mL/min。

[0382] SFC 99.10%ee.保留时间1.912min

[0383] 分离条件:色谱柱:Cellulose-4 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m;柱温:35 $^\circ\text{C}$ ;流动相:[Neu-乙醇(0.05%DEA)];乙醇%:40%;流速:28mL/min。

[0384] 实施例6:化合物6的制备

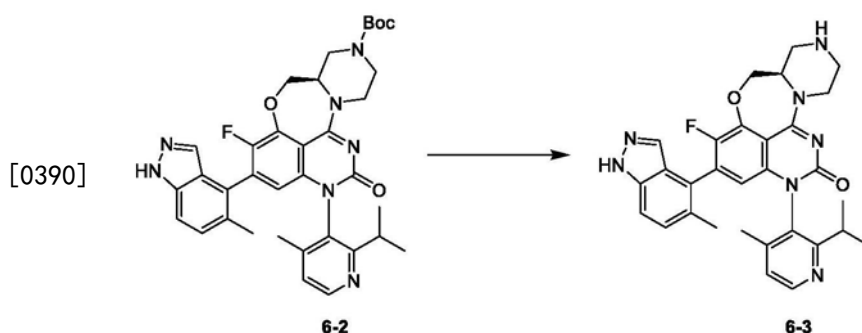
[0385] 步骤1:化合物6-2的制备



[0387] 将化合物4-1 (80mg, 147.05 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (4mL) 及水 (0.8mL), 向其中依次加入化合物6-1 (74.79mg, 424.99 $\mu$ mol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (15.98mg, 33.53 $\mu$ mol), 甲烷磺酸 (2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (16.06mg, 18.97 $\mu$ mol) 及碳酸钾 (80.08mg, 579.39 $\mu$ mol)。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C 搅拌16h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~7%) 得化合物6-2。

[0388]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J$  = 5.0Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 5.94 (d,  $J$  = 5.5Hz, 1H), 5.06 (br d,  $J$  = 9.8Hz, 1H), 4.79-4.64 (m, 2H), 4.29-4.01 (m, 3H), 3.53-3.32 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 6H), 1.52 (m, 9H), 1.29-1.13 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 640.1.

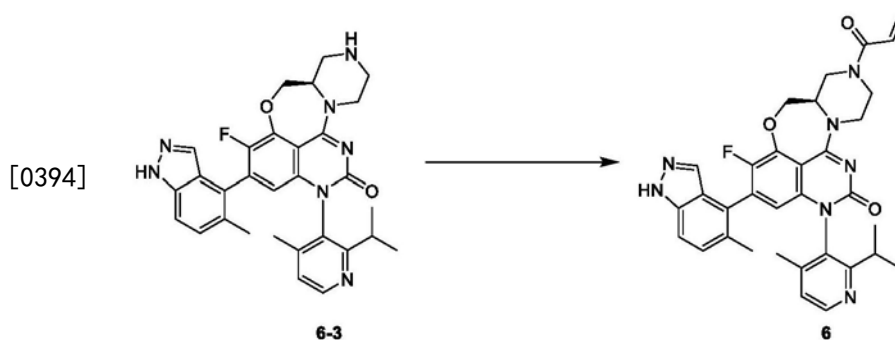
[0389] 步骤2:化合物6-3的制备



[0391] 将化合物6-2 (70mg, 109.42 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (2.5mL), 0 $^{\circ}$ C 条件下, 向其中加入三氟乙酸 (770mg, 6.75mmol, 0.5mL)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌3h。体系浓缩后得化合物6-3 (三氟乙酸盐), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0392] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 540.3.

[0393] 步骤3:化合物6的制备

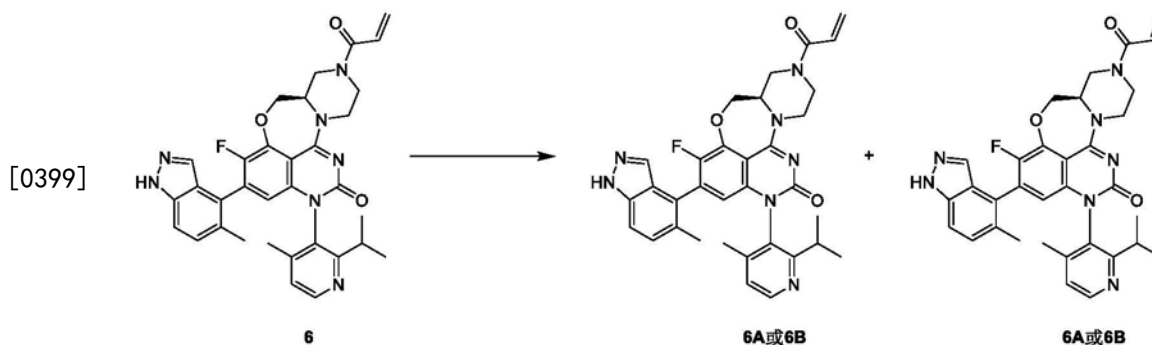


[0395] 将化合物6-3 (71mg, 108.62 $\mu$ mol, 三氟乙酸盐) 溶于四氢呋喃 (2mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL) 的混合溶剂, 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (13.70mg, 108.62 $\mu$ mol)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌30min。向体系加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 21% - 51% 9.5min; 流速60mL/min), 得化合物6。

[0396]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.43 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.31 (br d, J=16.5Hz, 1H), 5.95 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.84 (br d, J=10.8Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.51-4.15 (m, 2H), 3.85-3.42 (m, 3H), 3.00-2.77 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 6H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.12-0.97 (m, 3H)。

[0397] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 594.4。

[0398] 步骤4: 化合物6A及6B的制备



[0400] 非对映异构体化合物6经SFC纯化 (分离条件: 色谱柱: REGIS (s, s) WHELK-01 (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m); 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1%氨水溶液)]; 异丙醇%: 50% - 50%; 流速: 80mL/min)。浓缩后, 得化合物6A (峰 1) 及化合物6B (峰2)。

[0401] 化合物6A

[0402]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 10.1, 16.8Hz, 1H), 6.31 (br d, J=15.2Hz, 1H), 5.95 (br d, J=5.3Hz, 1H), 5.84 (br d, J=11.2Hz, 1H), 5.03 (br d, J=10.4Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.50-4.16 (m, 3H), 3.81-3.45 (m, 3H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.35-1.95 (m, 6H), 1.19 (br t, J=7.4Hz, 3H), 1.14-0.97 (m, 3H)。

[0403] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 594.3。

[0404] HPLC保留时间6.73min

[0405] 分离条件: 色谱柱: Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液) - 乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10% - 80% 10min, 80% 5min; 流速: 1.5mL/min。

[0406] SFC保留时间5.039min

[0407] 分离条件: 色谱柱: (S, S) -Whelk-01 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: [Neu-异丙醇 (0.05%DEA)]; 异丙醇%: 40% - 40%; 流速: 2.8mL/min。

[0408] 化合物6B

[0409]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (br d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (br dd,  $J=8.9, 16.2\text{Hz}$ , 2H), 7.36-7.23 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.31 (br d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 1H), 5.94 (br d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 5.84 (br d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (br d,  $J=12.6\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.55-4.16 (m, 3H), 3.76-3.37 (m, 3H), 2.97-2.75 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 6H), 1.20 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.12-0.97 (m, 3H).

[0410] MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 594.3.

[0411] HPLC保留时间6.75min

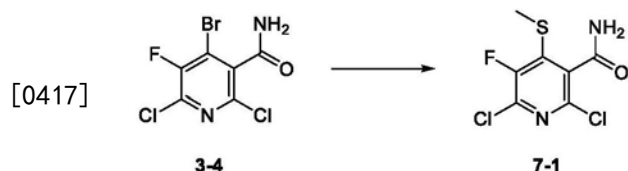
[0412] 分离条件: 色谱柱: Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu\text{m}$ ; 柱温: 40 $^\circ\text{C}$ ; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液) - 乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10% - 80% 10min, 80% 5min; 流速: 1.5mL/min.

[0413] SFC保留时间7.271min

[0414] 分离条件: 色谱柱: (S,S)-Whelk-01 100\*4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ ; 柱温: 35 $^\circ\text{C}$ ; 流动相: [Neu-异丙醇 (0.05% DEA)]; 异丙醇: 40% - 40%; 流速: 2.8mL/min.

[0415] 实施例7: 化合物7的制备

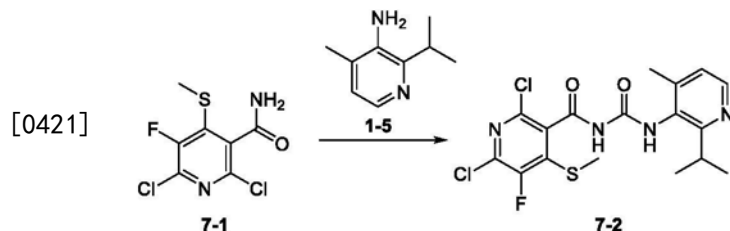
[0416] 步骤1: 化合物7-1的制备



[0418] 将化合物3-4 (1.60g, 5.55mmol) 溶于二氧六环 (1.20mL) 中, 室温 (20 $^\circ\text{C}$ ) 条件下, 向其中滴加甲硫醇钠的N,N-二甲基甲酰胺溶液 (20%, 2.30g)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 $^\circ\text{C}$ ) 搅拌2h。向体系加入水 (8mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (6mL x 2) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物7-1, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0419] MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 255.0

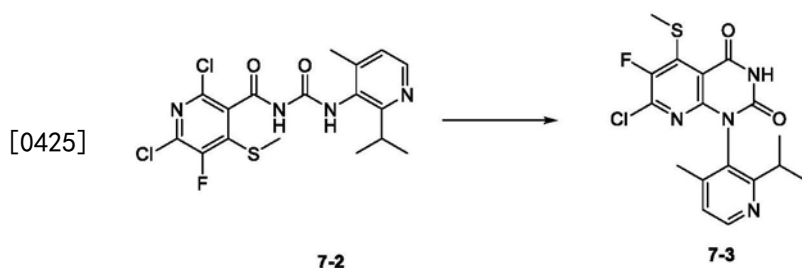
[0420] 步骤2: 化合物7-2的制备



[0422] 将化合物7-1 (1.00g, 0.39mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (10mL) 中, 室温 (20 $^\circ\text{C}$ ) 条件下, 向其中滴加草酰氯 (1.00g, 0.78mmol)。滴加完毕后, 将体系升温至80 $^\circ\text{C}$  搅拌1h。体系浓缩, 将剩余物溶于四氢呋喃 (10mL), 0 $^\circ\text{C}$  条件下, 向其中滴加化合物1-5 (0.75g, 5mmol)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 $^\circ\text{C}$ ) 下搅拌1h。体系过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物7-2。

[0423] MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 431.0

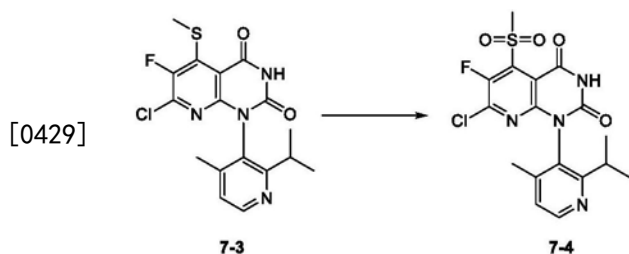
[0424] 步骤3: 化合物7-3的制备



[0426] 氮气氛围下,将化合物7-2 (500mg, 1.16mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5mL), 0℃条件下,向其中滴加双(三甲基硅基)氨基钠的四氢呋喃溶液 (2N, 1.2mL)。滴加完毕后,将体系降温至0℃搅拌1h。向体系加水 (10mL) 淬灭反应,用稀盐酸 (3N) 调节pH值到5.0后,用乙酸乙酯 (5mL x 2) 萃取。合并有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得化合物7-3。

[0427] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 395.0.

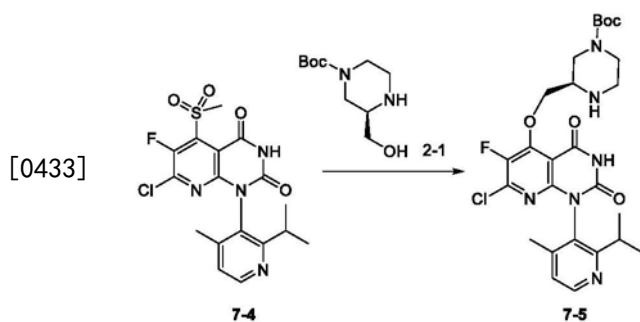
[0428] 步骤4: 化合物7-4的制备



[0430] 将化合物7-3 (260mg, 0.66mmol), 间氯过氧苯甲酸 (300mg, 1.74mmol) 溶于二氯甲烷 (4mL), 将体系在室温 (20℃) 搅拌15min后,将体系升温至50℃搅拌15min。体系冷却至室温后,浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 0~10%) 得化合物7-4。

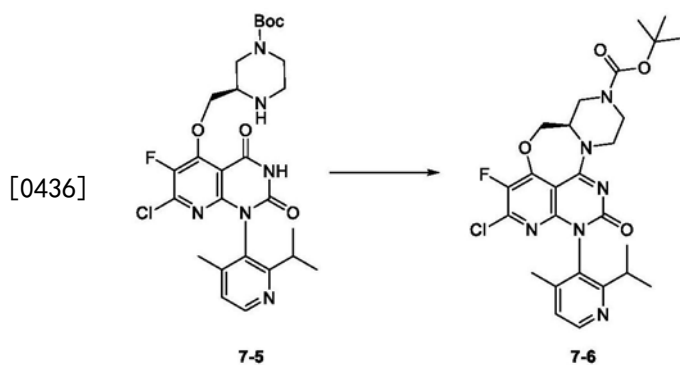
[0431] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 427.0.

[0432] 步骤5: 化合物7-5的制备



[0434] 氮气氛围下,将化合物2-1 (137mg, 0.64mmol), 氢化钠 (51.2mg, 60%, 1.28mmol) 溶于四氢呋喃 (3.0mL), 将体系在室温 (20℃) 搅拌5min。向其中加入化合物7-4 (210mg, 0.49mmol), 将体系在室温 (20℃) 搅拌1h。向体系加水 (5mL) 淬灭反应,用乙酸乙酯 (5mL x 2) 萃取,合并有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物7-5。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 563.0.

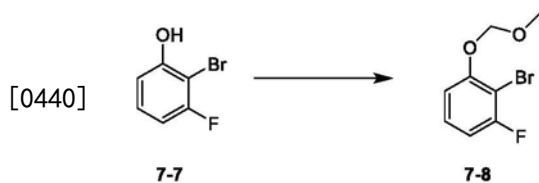
[0435] 步骤6: 化合物7-6的制备



[0437] 将化合物7-5 (75mg, 0.133mmol), 三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐 (124mg, 0.267mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 室温 (20°C) 条件下, 向其中滴加入1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (81.0mg, 0.534mmol), 将体系在室温 (20°C) 搅拌18h。向体系加入水 (2mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2ml x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物7-6。

[0438] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 545.0

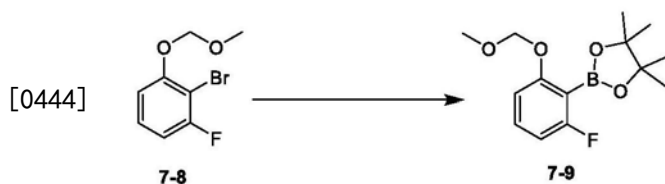
[0439] 步骤7: 化合物7-8的制备



[0441] 将化合物7-7 (2.87g, 15mmol) 溶于无水N,N-二甲基乙酰胺 (10mL) 中, 0°C 条件下, 向其中分批加入氢化钠 (60%, 660mg, 16.5mmol), 加毕, 将体系升温至室温搅拌10min, 向体系滴加氯甲基甲基醚 (2.4 g, 30mmol), 滴加完毕, 将体系室温搅拌10min。将体系倒入冰水 (50mL) 中淬灭, 用甲基叔丁基醚 (3x 50mL) 萃取体系, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗一次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~10%) 得化合物7-8。

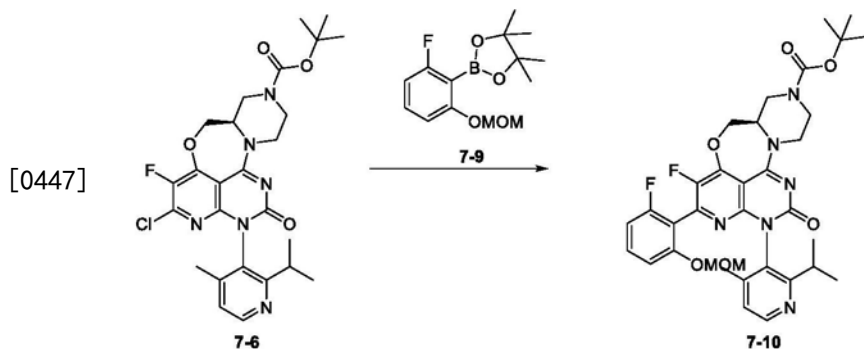
[0442] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) 7.24-7.18 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.52 (s, 3H) .

[0443] 步骤8: 化合物7-9的制备



[0445] 将化合物7-8 (650mg, 2.77mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5mL) 中, -78°C 条件下, 向体系滴加正丁基锂 (2.5N, 1.22mL, 3.05mmol), 将体系在-78°C 搅拌30min, 再向体系滴加频哪醇硼酸异丙酯 (567mg, 3.05mmol), 将体系在-78°C 搅拌30min。将体系升至室温, 用水淬灭反应, 乙酸乙酯 (10mL) 萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压层析柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得化合物7-9。

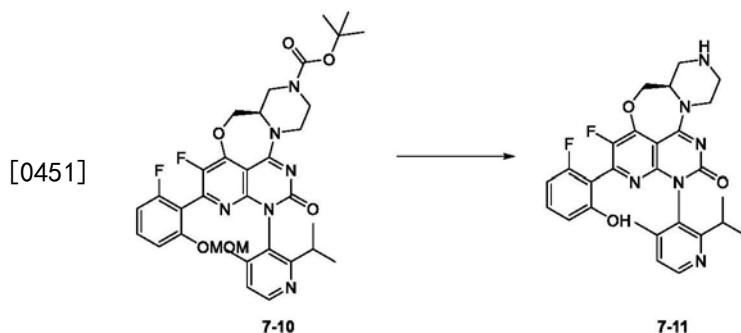
[0446] 步骤9: 化合物7-10的制备



[0448] 氮气氛围下,将化合物7-6 (35mg, 0.064mmol), 化合物7-9 (36.3mg, 0.128mmol), [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (4.7mg, 0.0064mmol) 及碳酸钾 (26.0mg, 0.192mmol), 溶于四氢呋喃/水 (2mL, v/v 10:1) 的混合溶剂中, 将体系升温至80℃搅拌2h。将体系冷却至室温, 向其中加水 (1mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (1mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品用中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物7-10。

[0449] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 665.0.

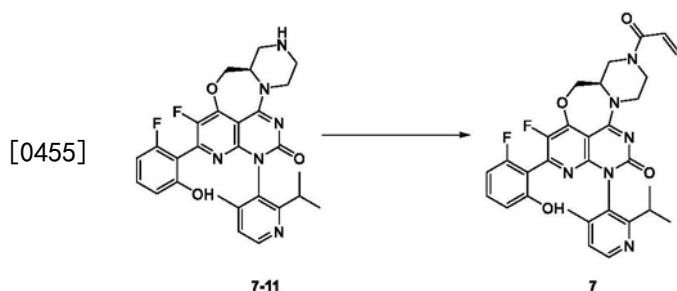
[0450] 步骤10: 化合物7-11的制备



[0452] 将化合物7-10 (20mg, 0.03mmol) 溶于甲醇, 盐酸 (6N) 的混合溶剂中 (2mL, v/v = 1:1), 将体系升温至55℃搅拌反应15min。将体系冷却至室温后, 浓缩得粗品化合物7-11, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0453] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 521.0.

[0454] 步骤9: 化合物7的制备



[0456] 将化合物7-11溶于二氯甲烷 (1mL), 0℃条件下, 向其中依次加入三乙胺 (9.0mg), 丙烯酰氯 (4.0 mg)。将反应体系0℃搅拌30min。向其中加水 (1mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (1mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3μm; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 21% - 51% 9.5 min; 流速60mL/min), 得化合物7。

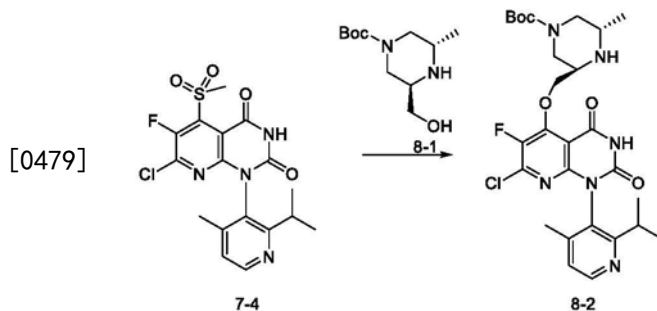


[0475] SFC保留时间5.970min

[0476] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3 $\mu$ m;柱温:35℃;流动相:[Neu-异丙醇(0.05%DEA)];异丙醇%:5%-40%5min, 40%2.5min, 5%2.5min;流速:2.5mL/min。

[0477] 实施例8:化合物8的制备

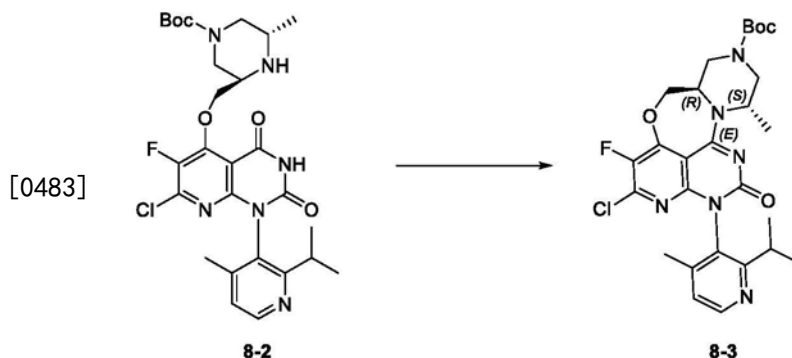
[0478] 步骤1:化合物8-2的制备



[0480] 氮气氛围下,将化合物8-1(410mg, 1.774mmol), 氢化钠(142mg, 60%, 3.55mmol)溶于四氢呋喃(3.0mL), 将体系在室温(20℃)搅拌5min。向其中加入化合物7-4(750mg, 1.774mmol), 将体系在室温(20℃)搅拌1h。向体系加水(5mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(5mL x 2)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=0~10%)得化合物8-2。

[0481] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 577.2.

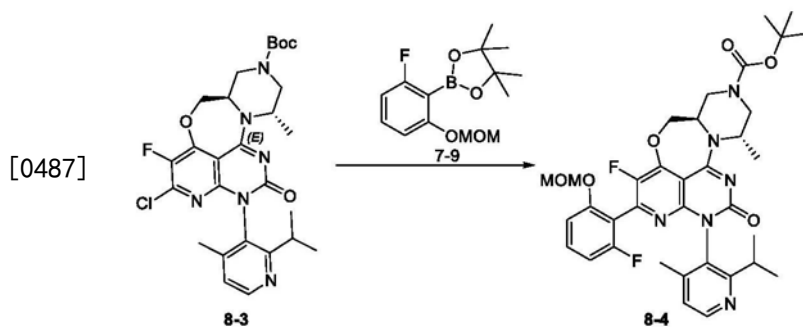
[0482] 步骤2:化合物8-3的制备



[0484] 将化合物8-2(300mg, 0.52mmol), 三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐(485mg, 1.04mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(4mL), 室温(20℃)条件下, 向其中滴加入1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(316mg, 2.08mmol), 将体系在室温(20℃)搅拌8h。向体系加入水(10mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(4mL x 2)萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=0~10%)得化合物8-3。

[0485] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 559.2

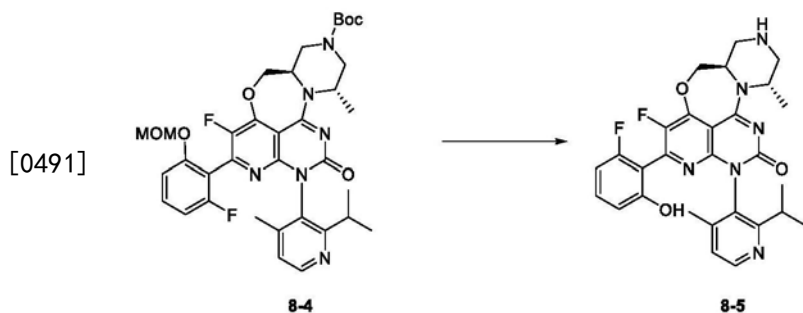
[0486] 步骤3:化合物8-4的制备



[0488] 氮气氛围下,将化合物8-3(100mg,0.179mmol),化合物7-9(100mg,0.358mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(13mg,0.0179mmol)及碳酸钾(50.0mg,0.358mmol),溶于四氢呋喃/水(2mL, v/v 10:1)的混合溶剂中,将体系升温至80℃搅拌2h。将体系冷却至室温,向其中加水(1mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(1mL x 2)萃取,合并有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得粗品。粗品用中压柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=0~5%)得化合物8-4。

[0489] MS(ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=679.2.

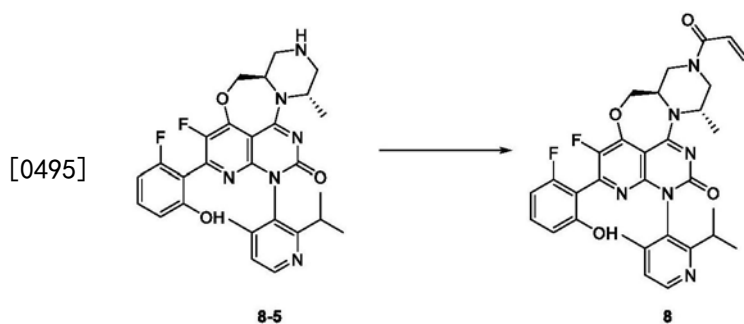
[0490] 步骤4:化合物8-5的制备



[0492] 将化合物8-4(18mg,0.0265mmol)溶于甲醇,盐酸(6N)的混合溶剂中(2mL, v/v=1:1),将体系升温至55℃搅拌反应15min。将体系冷却至室温后,浓缩得化合物8-5。

[0493] MS(ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=535.2.

[0494] 步骤5:化合物8的制备



[0496] 将化合物8-5溶于二氯甲烷(1mL),0℃条件下,向其中依次加入三乙胺(8.1mg),丙烯酰氯(2.1 mg)。将反应体系0℃搅拌30min。向其中加水(1mL)淬灭反应,用二氯甲烷(1mL x 2)萃取,合并有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化(分离条件:色谱柱:Welch Xtimate C18 21.2×250mm,10μm;柱温:25℃;流动相:水(10mM碳酸氢铵溶液)-乙腈;流动相乙腈比例25%-45% in 12min;流速30mL/min),得化合物8。

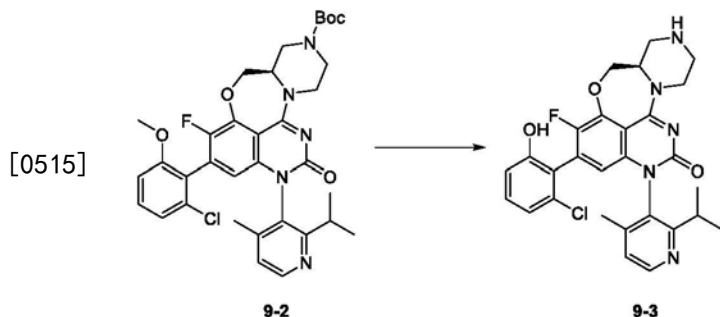
[0497] MS(ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=589.3.



1'-联苯-2-基) 钯 (24.09mg, 28.46 $\mu$ mol) 及碳酸钾 (120.11mg, 869.09 $\mu$ mol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C搅拌16h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=0~7%)得化合物9-2。

[0513] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 650.3.

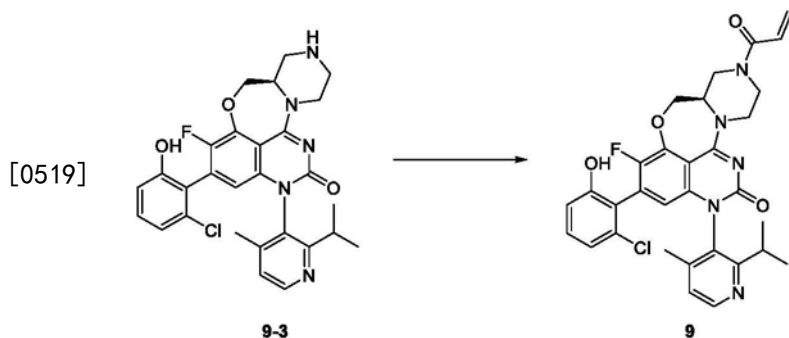
[0514] 步骤2: 化合物9-3的制备



[0516] 将化合物9-2 (100mg, 153.81 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1mL), 0 $^{\circ}$ C条件下, 向其中加入三溴化硼 (260.00mg, 1.04mmol, 0.1mL)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。向体系加入甲醇 (2mL) 并搅拌 30min。体系浓缩后冻干得化合物9-3 (氢溴酸盐)。

[0517] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 536.2.

[0518] 步骤3: 化合物9的制备



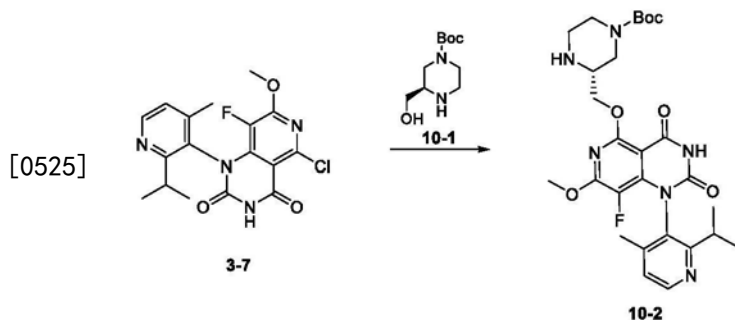
[0520] 将化合物9-3 (100mg, 162.10 $\mu$ mol, 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (3mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (1.7mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (20.44mg, 162.10 $\mu$ mol)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌30 min。向体系中加入异丙醇 (5mL) 及碳酸钾水溶液 (2M, 2mL), 继续室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌3h。体系用1N HCl调节pH至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 36%-66% 9.5min; 流速30mL/min), 得化合物9。

[0521]  $^1$ H NMR (400MHz, Acetonitrile- $d_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J$ =4.9Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.25 (dd,  $J$ =2.0, 16.8Hz, 1H), 5.93-5.86 (m, 1H), 5.75 (dd,  $J$ =2.2, 10.6Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.67-4.33 (m, 3H), 4.27-3.99 (m, 2H), 3.66-3.11 (m, 3H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 3H), 1.13-1.03 (m, 6H).

[0522] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 590.1.

[0523] 实施例10: 化合物10的制备

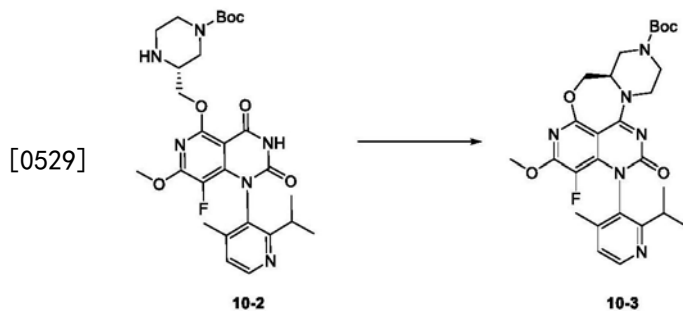
[0524] 步骤1: 化合物10-2的制备



[0526] 将化合物10-1 (2.06g, 9.50mmol) 溶于四氢呋喃 (70mL) 中, 0℃条件下, 向其中加入氢氧化钠 (763.54 mg, 15.84mmol, 60% purity)。加毕, 将体系升温至室温 (20℃) 搅拌20min, 向其中加入化合物3-7 (3g, 7.92mmol)。加毕, 将体系升温至20℃搅拌20min。体系用饱和氯化铵水溶液 (2mL) 淬灭, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物10-2。

[0527] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 559.2

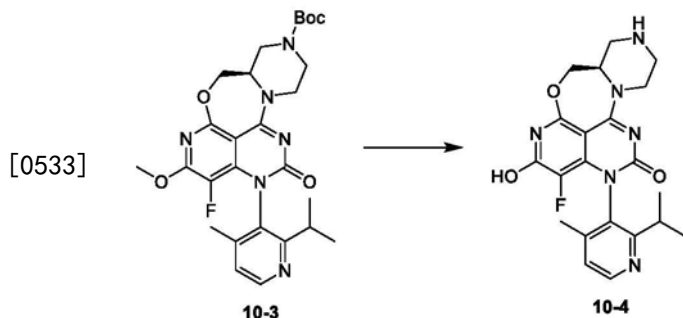
[0528] 步骤2: 化合物10-3的制备



[0530] 将化合物10-2 (1.6g, 2.86mmol) 及PyBOP (2.98g, 5.73mmol) 溶于乙腈 (22mL), 0℃条件下, 向其中滴加1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (2.18g, 14.32mmol, 2.16mL)。滴加完毕, 氮气氛围下, 将体系升温至室温 (20℃) 搅拌16h。反应体系加水 (40mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 0~100%) 得化合物 10-3。

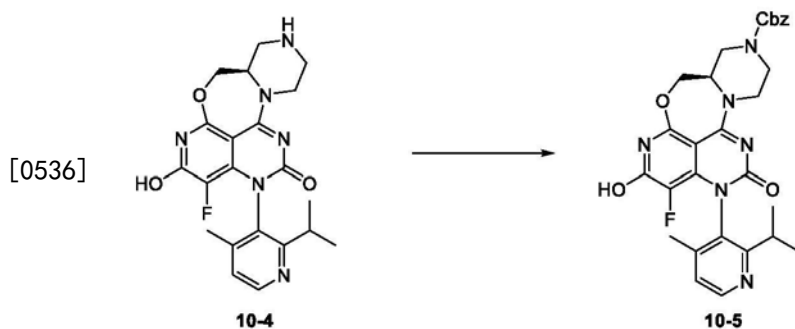
[0531] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 541.3

[0532] 步骤3: 化合物10-4的制备



[0534] 将化合物10-3 (754mg, 1.39mmol) 溶于无水二氯甲烷 (4mL), 0℃条件下, 向其中加入三溴化硼 (3.49 g, 13.95mmol, 1.34mL)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌16h。向体系加入甲醇 (10mL) 并搅拌10 min。体系浓缩后冻干得化合物10-4。

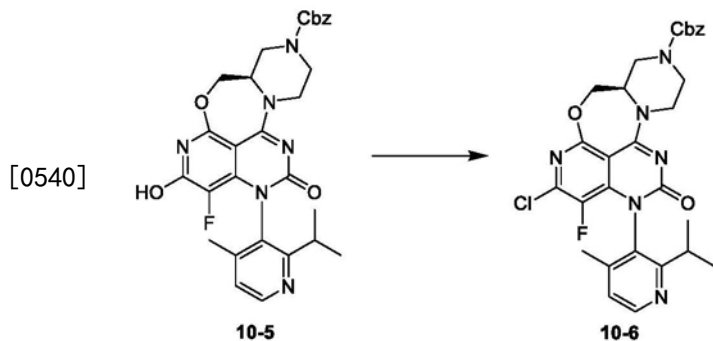
[0535] 步骤4: 化合物10-5的制备



[0537] 将化合物10-4 (594mg, 1.11mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 及饱和碳酸氢钠 (5.5mL) 的混合溶剂, 室温 (20℃) 条件下, 向其中滴加氯甲酸苄酯 (380.20mg, 2.23mmol, 316.83uL)。滴加完毕, 将体系在室温 (20℃) 搅拌4h。向体系加入甲醇 (2mL) 及氢氧化锂的水溶液 (2N, 0.2mL), 加毕, 将体系在室温条件下搅拌1h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物10-5。

[0538] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 561.2.

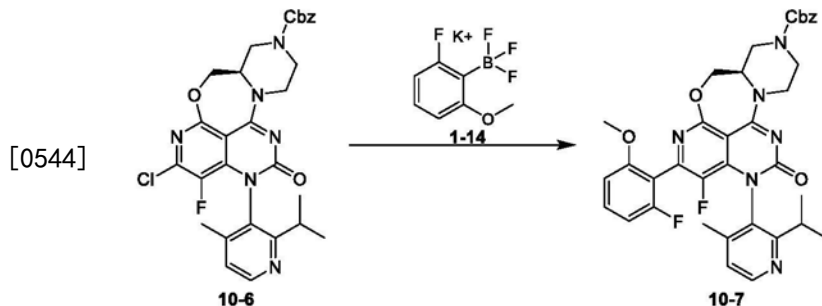
[0539] 步骤5: 化合物10-6的制备



[0541] 将化合物10-5 (750mg, 1.34mmol) 溶于乙腈 (10mL), 向其中依次加入三氯氧磷 (8.21g, 53.52mmol, 4.97mL)。加毕, 体系升温至80℃搅拌2h。将体系冷却至室温后浓缩, 残余物倒入冰水 (10mL) 淬灭, 用饱和碳酸氢钠调节pH至中性, 用乙酸乙酯萃取 (3x 10mL), 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物10-6。

[0542] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 579.2

[0543] 步骤6: 化合物10-7的制备

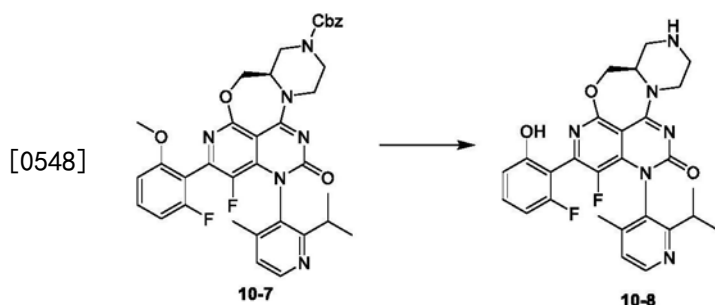


[0545] 将化合物10-6 (350mg, 604.47μmol) 溶于二氧六环 (8mL) 及水 (1mL), 向其中依次加入化合物1-14 (280.50mg, 1.21mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (57.63mg, 120.89μmol), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (34.76mg, 60.45μmol) 及碳酸钾 (250.63mg,

1.81mmol)。加毕,氩气氛围下,体系升温至100℃搅拌16h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=0~5%)得化合物10-7。

[0546] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=669.3

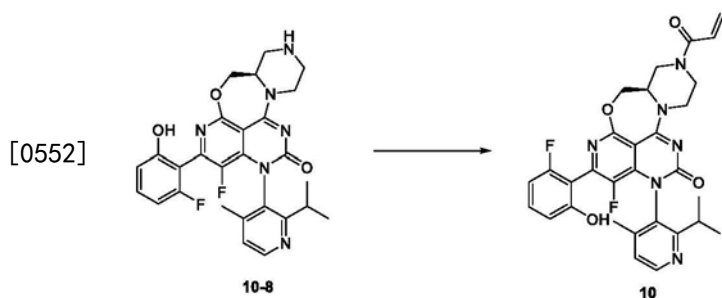
[0547] 步骤7:化合物10-8的制备



[0549] 将化合物10-7 (90mg, 134.59 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (0.5mL), 0℃条件下, 向其中加入三溴化硼 (1M的二氯甲烷溶液, 807.55 $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌6h。向体系加入甲醇 (5mL) 并搅拌10min。体系浓缩后冻干得化合物10-8 (氢溴酸盐)。

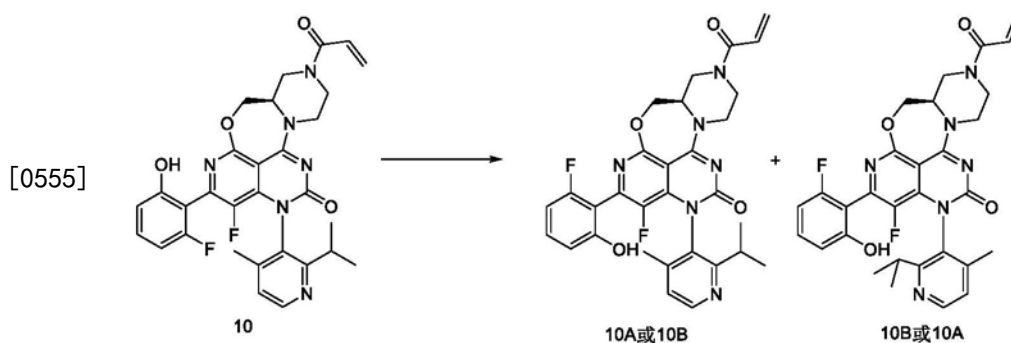
[0550] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=521.2

[0551] 步骤8:化合物10的制备



[0553] 将化合物10-8 (81mg, 107.74 $\mu$ mol, 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (5mL) 及饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5mL), 室温 (20℃) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2M, 646.45 $\mu$ L)。加毕, 体系于室温 (20℃) 搅拌1h。向体系中加入甲醇 (1mL) 及氢氧化锂 (0.2M, 0.1mL), 继续室温 (20℃) 搅拌2h。体系浓缩, 加甲醇 (5mL) 稀释, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化(分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 24%-54%, 9.5min), 得化合物10。

[0554] 步骤9:化合物10A及10B的制备



[0556] 非对映异构体化合物10经SFC纯化(分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*30mm, 10 $\mu$ m); 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1%氨水溶液)]; 异丙醇%: 35%-35%; 流

速:80mL/min)。浓缩后,得化合物10A(峰1)及化合物10B(峰2)。

[0557] 化合物10A:

[0558]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =8.32 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 6.80-6.67 (m, 1H), 6.61-6.49 (m, 2H), 6.20 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.73 (dd, J=1.4, 10.7Hz, 1H), 4.72-4.49 (m, 3H), 4.48-4.02 (m, 3H), 3.74-3.27 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.14-1.00 (m, 6H)

[0559]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =-116.83 (s, 1F), -139.10 (s, 1F)

[0560] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$ =575.3

[0561] HPLC保留时间:6.31min

[0562] 分离条件:色谱柱:WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m;柱温:40 $^{\circ}\text{C}$ ;流动相:水(0.0688%三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625%三氟乙酸溶液);乙腈:10%-80%10min,80%5min;流速:1.5mL/min。

[0563] SFC保留时间1.853min

[0564] 分离条件:色谱柱:Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$ ;流动相:[Neu-异丙醇(0.05%DEA)];异丙醇%:5%-40%in 2min,40%1.2min,5%0.8min;流速:4mL/min。

[0565] 化合物10B:

[0566]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =8.31 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.83-6.67 (m, 1H), 6.61-6.48 (m, 2H), 6.20 (dd, J=1.5, 16.8Hz, 1H), 5.73 (dd, J=1.5, 10.6Hz, 1H), 4.75-4.50 (m, 3H), 4.50-3.98 (m, 3H), 3.60-3.23 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 6H)

[0567]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =-116.81 (s, 1F), -138.96 (s, 1F)

[0568] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$ =575.3

[0569] HPLC保留时间:6.31min

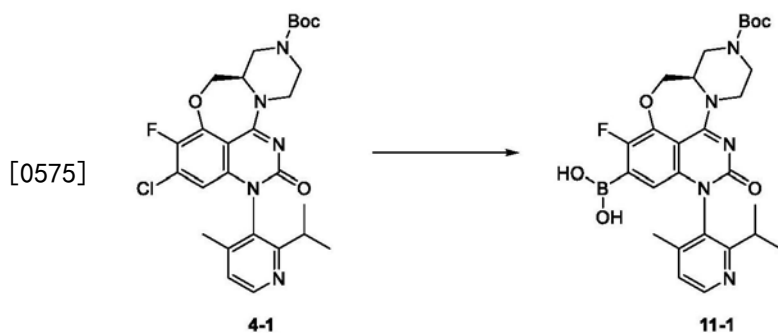
[0570] 分离条件:色谱柱:WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m;柱温:40 $^{\circ}\text{C}$ ;流动相:水(0.0688%三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625%三氟乙酸溶液);乙腈:10%-80%10min,80%5min;流速:1.5mL/min。

[0571] SFC保留时间2.071min

[0572] 分离条件:色谱柱:Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$ ;流动相:[Neu-异丙醇(0.05%DEA)];异丙醇%:5%-40%in 2min,40%1.2min,5%0.8min;流速:4mL/min。

[0573] 实施例11:化合物11的制备

[0574] 步骤1:化合物11-1的制备

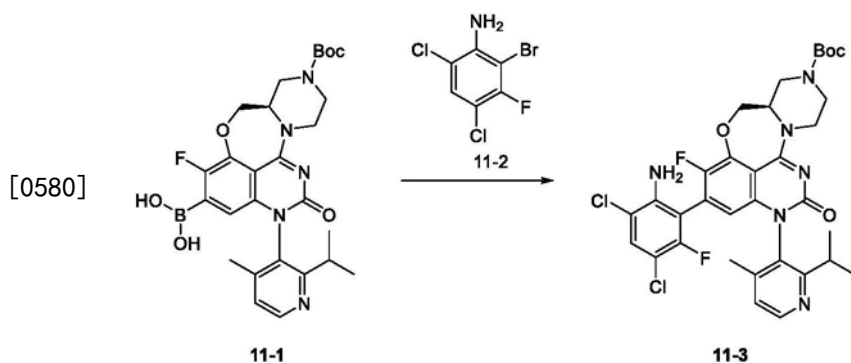


[0576] 将化合物4-1 (270mg, 496.31 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (10mL), 向其中依次加入化合物频那醇联硼酸酯 (270.00mg, 1.06mmol), 三环己基膦四氟硼酸盐 (54.00mg, 146.64 $\mu$ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (54.00mg, 58.97 $\mu$ mol) 及醋酸钾 (270mg, 2.75mmol)。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C 搅拌3h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物11-1。

[0577]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.52 (d,  $J$  = 5.1Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 4.9Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.99 (br d,  $J$  = 14.3Hz, 1H), 4.73-4.46 (m, 2H), 4.29-3.88 (m, 3H), 3.43-3.31 (m, 3H), 2.87-2.58 (m, 1H), 2.05 (d,  $J$  = 3.5Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.33-0.76 (m, 6H)。

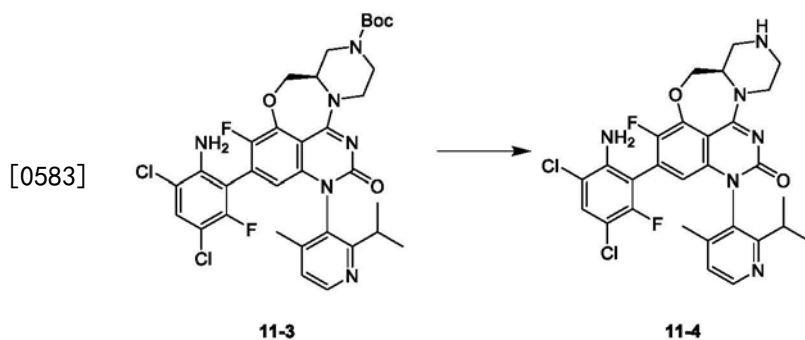
[0578] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 554.3。

[0579] 步骤2: 化合物11-3的制备



[0581] 将化合物11-1 (100.00mg, 126.49 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (3mL) 及水 (0.3mL), 向其中依次加入化合物 11-2 (70.08mg, 270.70 $\mu$ mol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (5mg, 10.49 $\mu$ mol), 甲烷磺酸(2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (5mg, 5.91 $\mu$ mol) 及碳酸钾 (70mg, 506.49  $\mu$ mol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C 搅拌2h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇 / 二氯甲烷 (v/v) = 0~7%) 得化合物11-3。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 687.0。

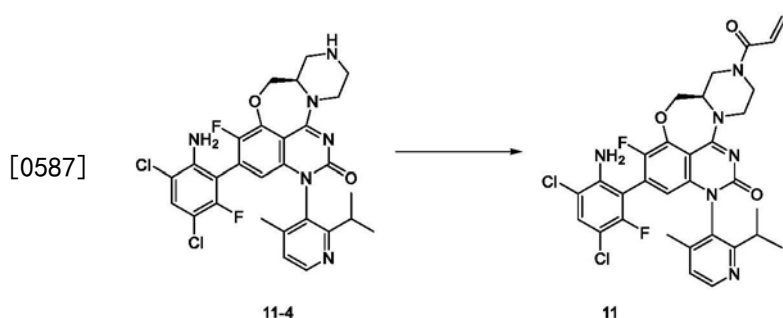
[0582] 步骤3: 化合物11-4的制备



[0584] 将化合物11-3 (100mg, 145.44 $\mu$ mol) 溶于二氯甲烷 (2.5mL), 向其中加入三氟乙酸 (154.00mg, 1.35 mmol, 100 $\mu$ L), 将体系在室温 (20 $^{\circ}$ C) 反应3h。将体系浓缩得化合物11-4 (三氟乙酸盐)。

[0585] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 587.2.

[0586] 步骤4: 化合物11的制备

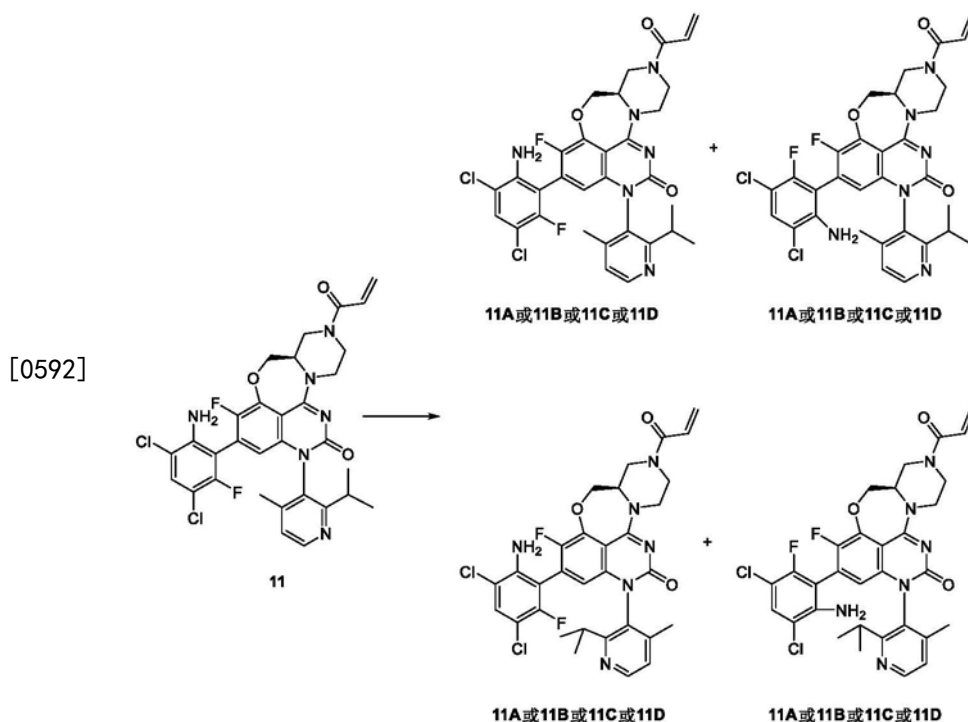


[0588] 将化合物11-4 (100mg, 142.56 $\mu$ mol, 三氟乙酸盐) 溶于四氢呋喃 (3mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (17.98mg, 142.56 $\mu$ mol)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌30 min。向体系中加入水 (10mL), 用乙酸乙酯萃取 (10mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 42% - 72% 9.5min), 得化合物11。

[0589]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetonitrile- $d_3$ )  $\delta$  8.56-8.42 (m, 1H), 7.40 (br d,  $J$ =7.3Hz, 1H), 7.21 (br d,  $J$ =4.0Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.32-6.18 (m, 1H), 5.99 (br t,  $J$ =5.2Hz, 1H), 5.75 (br dd,  $J$ =2.1, 10.7Hz, 1H), 4.89-4.36 (m, 5H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.63-3.38 (m, 2H), 2.92-2.74 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.02 (br dd,  $J$ =4.7, 18.4 Hz, 3H), 1.42-0.78 (m, 6H) .

[0590] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 641.1

[0591] 步骤5: 化合物11A、11B、11C及11D的制备



[0593] 非对映异构体化合物11经SFC纯化(分离条件:色谱柱:DAICEL CHIRALCEL OD (250mm\*30mm, 10um);流动相:[Neu-乙醇(0.1%氨水溶液)];乙醇%:45%-45%)。浓缩后,得化合物11A、化合物11B、化合物11C及化合物11D。

[0594] 化合物11A:

[0595]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.50 (br d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (br d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (br d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.31 (br d,  $J=18.7\text{Hz}$ , 1H), 5.97 (br dd,  $J=5.4, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.84 (br d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.74 (br d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 2H), 4.59-4.23 (m, 3H), 3.63-3.40 (m, 3H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 3H), 1.19 (br dd,  $J=2.5, 6.7\text{Hz}$ , 3H), 1.14-1.01 (m, 3H) .

[0596] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 641.1 .

[0597] HPLC保留时间:4.142min

[0598] 分离条件:色谱柱:Xbridge Shield RP-18, 5um, 2.1\*50mm;柱温:50°C;流动相:水(0.02%氨水溶液)-乙腈;乙腈:10%-80% 6min, 80% 2min;流速:0.8mL/min.

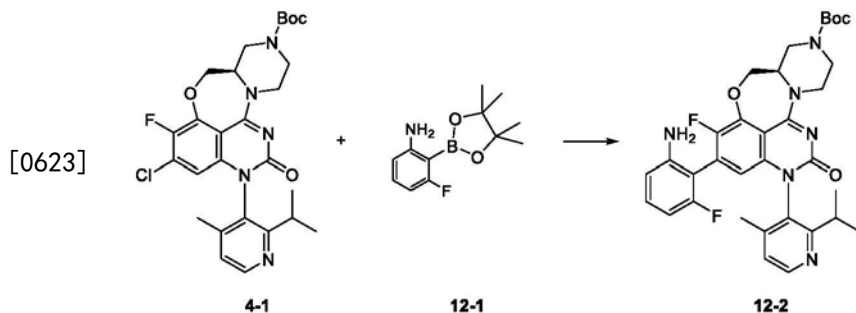
[0599] SFC保留时间2.975min+7.090min

[0600] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3um;柱温:35°C;流动相:[Neu-乙醇(0.05%DEA)];乙醇%:40%-40%;流速:2.5mL/min.

[0601] 化合物11B:

[0602]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.58-8.40 (m, 1H), 7.39 (br d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (br d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (br dd,  $J=9.0, 16.3\text{Hz}$ , 1H), 6.31 (br d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (br dd,  $J=5.5, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.84 (br d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 5.00 (br d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 4.84-4.66 (m, 2H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.71-3.45 (m, 3H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.23-1.97 (m, 3H), 1.20 (br dd,  $J=3.1, 6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.19-1.00 (m, 3H) . MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 641.1 .

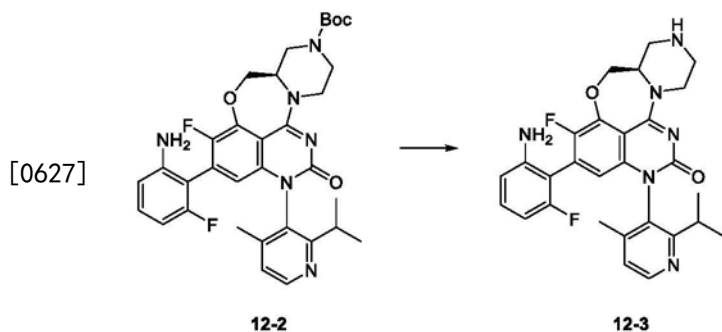
- [0603] HPLC保留时间:4.133min
- [0604] 分离条件:色谱柱:Xbridge Shield RP-18,5um,2.1\*50mm;柱温:50℃;流动相:水(0.02%氨水溶液)-乙腈;乙腈:10%-80%6min,80%2min;流速:0.8mL/min。
- [0605] SFC保留时间2.999min+4.228min+7.114min+9.409min
- [0606] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.,3um;柱温:35℃;流动相:[Neu-乙醇(0.05%DEA)];乙醇%:40%-40%;流速:2.5mL/min。
- [0607] 化合物11C:
- [0608]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.39 (br d, J=7.5Hz, 1H), 7.32 (br d, J=4.2Hz, 1H), 6.85 (br dd, J=8.6, 16.5Hz, 1H), 6.31 (br d, J=16.8Hz, 1H), 5.97 (br dd, J=5.4, 8.3Hz, 1H), 5.84 (br dd, J=1.8, 10.6Hz, 1H), 5.00 (br d, J=13.2Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.60-4.23 (m, 3H), 3.63-3.39 (m, 3H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.25-0.96 (m, 6H) .
- [0609] MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>=641.1.
- [0610] HPLC保留时间:4.136min
- [0611] 分离条件:色谱柱:Xbridge Shield RP-18,5um,2.1\*50mm;柱温:50℃;流动相:水(0.02%氨水溶液)-乙腈;乙腈:10%-80%6min,80%2min;流速:0.8mL/min。
- [0612] SFC保留时间2.999min+4.234min+7.118min+9.426min
- [0613] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.,3um;柱温:35℃;流动相:[Neu-乙醇(0.05%DEA)];乙醇%:40%-40%;流速:2.5mL/min。
- [0614] 化合物11D:
- [0615]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.49 (br d, J=4.9Hz, 1H), 7.39 (br d, J=7.5Hz, 1H), 7.32 (br d, J=4.9Hz, 1H), 6.91-6.79 (m, 1H), 6.31 (br d, J=16.8Hz, 1H), 5.96 (br dd, J=5.4, 8.7Hz, 1H), 5.84 (br d, J=10.6Hz, 1H), 5.02-4.68 (m, 3H), 4.60-4.23 (m, 3H), 3.65-3.48 (m, 3H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.26-0.99 (m, 6H) .
- [0616] MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>=641.1.
- [0617] HPLC保留时间:4.140min
- [0618] 分离条件:色谱柱:Xbridge Shield RP-18,5um,2.1\*50mm;柱温:50℃;流动相:水(0.02%氨水溶液)-乙腈;乙腈:10%-80%6min,80%2min;流速:0.8mL/min。
- [0619] SFC保留时间4.210min+9.403min
- [0620] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.,3um;柱温:35℃;流动相:[Neu-乙醇(0.05%DEA)];乙醇%:40%-40%;流速:2.5mL/min。
- [0621] 实施例12:化合物12的制备
- [0622] 步骤1:化合物12-2的制备



[0624] 氮气保护条件下,化合物4-1 (100mg, 183.82 $\mu$ mol)、化合物12-1 (80mg, 292.46 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4mL) 中,依次加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钡 (20mg, 23.63 $\mu$ mol)、2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (20mg, 41.95 $\mu$ mol) 和碳酸钾 (100mg, 723.54  $\mu$ mol), 反应于100 $^{\circ}$ C 搅拌16h。反应液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~7%) 分离纯化, 得化合物12-2。

[0625] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 619.3.

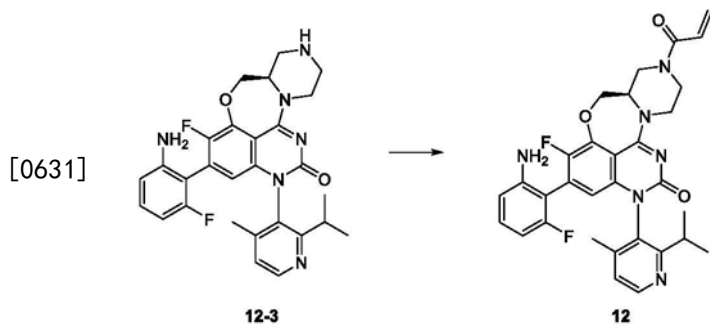
[0626] 步骤2: 化合物12-3的制备



[0628] 25 $^{\circ}$ C条件下, 化合物12-2 (0.12g, 193.96 $\mu$ mol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 加入三氟乙酸 (770mg, 6.75 mmol, 0.5mL), 反应于搅拌3h。反应液减压浓缩得化合物12-3。

[0629] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 519.3.

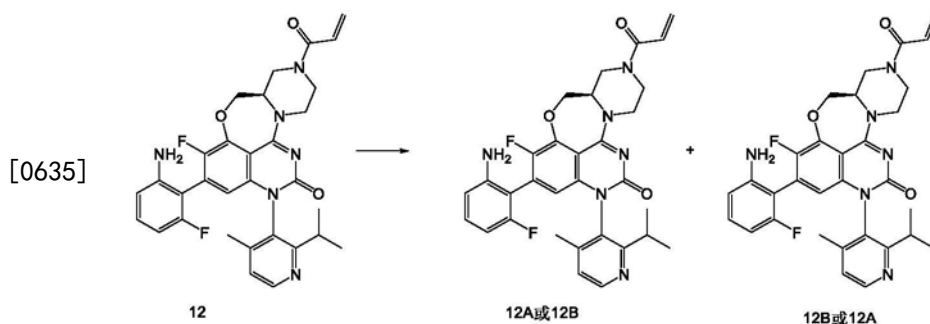
[0630] 步骤3: 化合物12的制备



[0632] 化合物12-3 (0.1g, 192.84 $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (4mL) 中, 依次加入饱和碳酸氢钠溶液 (6.05g, 71.99mmol, 2.8mL)、丙烯酸酐 (21.89mg, 173.56 $\mu$ mol), 反应于25 $^{\circ}$ C 搅拌2h。加入甲醇 (3mL) 和氢氧化锂 (32.37mg, 771.37 $\mu$ mol), 继续搅拌2h。反应液中加入1M盐酸溶液调节pH至7.0, 乙酸乙酯 (10mL x 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经高效制备液相分离 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30 mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵) - 乙腈]; 乙腈%: 29% - 59%, 9.5min), 得化合物12。

[0633] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 573.3.

[0634] 步骤4: 化合物12A及12B的制备



[0636] 非对映异构体化合物12经SFC纯化(分离条件:色谱柱:Phenomenex-Cellulose-2 (250mm\*50mm, 10um);流动相:[Neu-甲醇(0.1%氨水溶液)];甲醇%:50%-50%)。浓缩后,得化合物12A(峰1)及化合物 12B(峰2)

[0637] 化合物12A

[0638] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.92- 6.80 (m, J=10.9, 16.4Hz, 1H), 6.53 (t, J=8.5Hz, 1H), 6.42-6.26 (m, 2H), 5.97 (dd, J=5.4, 9.8Hz, 1H), 5.83 (dd, J=1.8, 10.6Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.74-4.32 (m, 5H), 4.22 (s, 1H), 3.81-3.38 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.19 (dd, J=3.5, 6.6Hz, 3H), 1.14-1.03 (m, 3H).

[0639] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 573.3.

[0640] HPLC保留时间:7.15min

[0641] 分离条件:色谱柱:WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5um;柱温:40℃;流动相:[水(0.06875%三氟乙酸)-乙腈(0.0625%三氟乙酸)];乙腈:10%-80%10min,80%5min;流速:1.5mL/min。

[0642] SFC保留时间8.176min

[0643] 分离条件:色谱柱:Cellulose 2 100\*4.6mm I.D., 3um;柱温:35℃;流动相:[Neu-甲醇(0.05%DEA)];甲醇%:40%-40%;流速:2.8mL/min。

[0644] 化合物12B

[0645] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) 8.49 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 1H), 6.94- 6.80 (m, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 6.41-6.26 (m, 2H), 5.96 (dd, J=5.5, 9.3Hz, 1H), 5.83 (dd, J=1.6, 10.7Hz, 1H), 5.05 (br d, J=8.0Hz, 1H), 4.80-4.16 (m, 5H), 3.76-3.35 (m, 3H), 2.90-2.72 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.19 (dd, J=4.4, 6.9Hz, 3H), 1.14-1.02 (m, 3H).

[0646] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 573.3.

[0647] HPLC保留时间:7.12min

[0648] 分离条件:色谱柱:WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5um;柱温:40℃;流动相:[水(0.06875%三氟乙酸)-乙腈(0.0625%三氟乙酸)];乙腈:10%-80%10min,80%5min;流速:1.5mL/min。

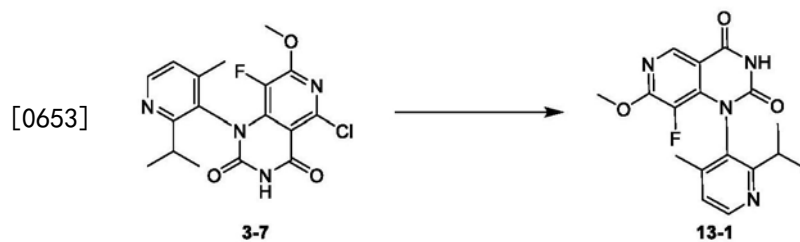
[0649] SFC保留时间10.832min

[0650] 分离条件:色谱柱:Cellulose 2 100\*4.6mm I.D., 3um;柱温:35℃;流动相:[Neu-

甲醇 (0.05%DEA) ]; 甲醇% : 40% - 40% ; 流速 : 2.8mL/min。

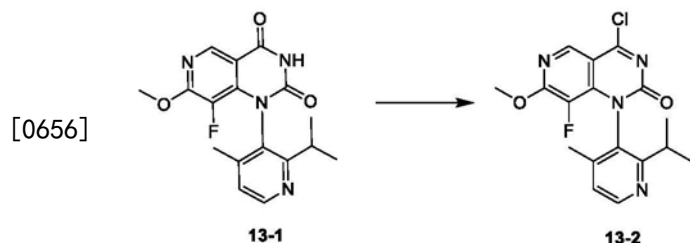
[0651] 实施例13: 化合物13的制备

[0652] 步骤1: 化合物13-1的制备



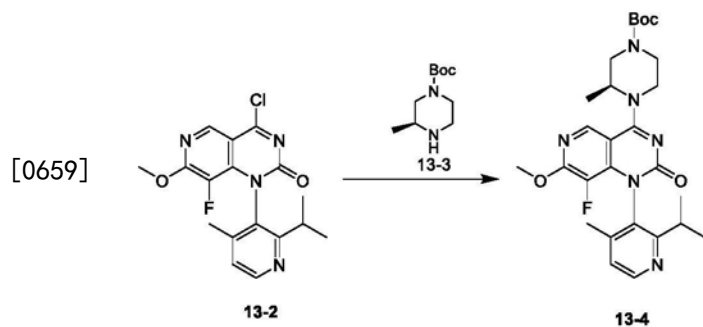
[0654] 将化合物3-7 (2g, 5.28mmol), 三乙胺 (801.42mg, 7.92mmol) 及钯/碳 (666mg, 10% in carbon) 溶于甲醇 (100mL), 氢气氛围 (50psi) 下, 将体系升温至30℃反应20h。将体系过滤, 滤液浓缩得化合物13-1。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 344.9

[0655] 步骤2: 化合物13-2的制备



[0657] 将化合物13-1 (1.8g, 5.23mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (2.03g, 15.68mmol, 2.73mL) 溶于乙腈 (30mL), 室温条件 (20℃) 下, 向其中加入三氯氧磷 (1.60g, 10.45mmol)。加毕, 将体系升温至70℃搅拌1h。将体系浓缩得化合物13-2。

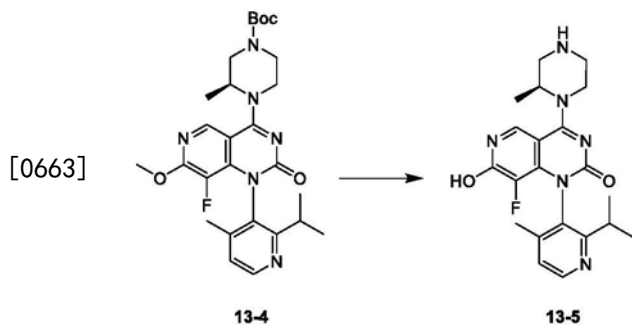
[0658] 步骤3: 化合物13-4的制备



[0660] 将化合物13-2 (2.6g, 4.30mmol), 13-3 (1.03g, 5.16mmol), N,N-二异丙基乙胺 (2.22g, 17.20mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL) 中。氮气氛围下, 将体系在室温 (20℃) 搅拌1h。体系浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~70%) 得化合物13-4。

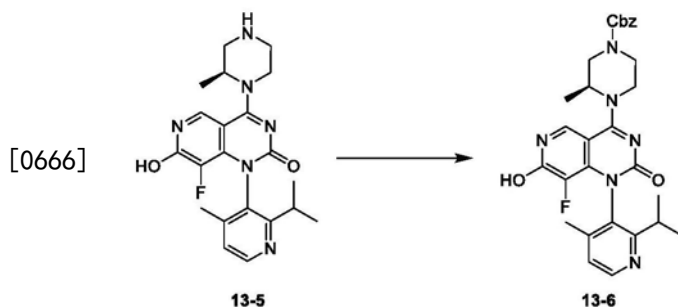
[0661] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 527.1

[0662] 步骤4: 化合物13-5的制备



[0664] 化合物13-4 (1.8g, 3.42mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 加入三溴化硼 (8.56g, 34.18mmol, 3.29mL), 反应于20℃搅拌16h。反应液用甲醇 (20mL) 淬灭, 搅拌10min, 减压浓缩得化合物13-5。

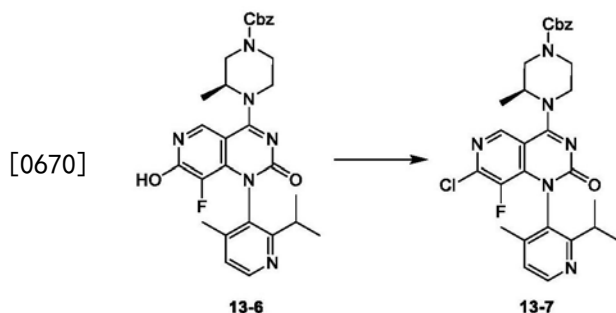
[0665] 步骤5: 化合物13-6的制备



[0667] 将化合物13-5 (1.2g, 2.43mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL), 向其中加入碳酸氢钠的水溶液 (1.02g, 12.16mmol in 5mL H<sub>2</sub>O 5mL) 及氯甲酸苄酯 (622.39mg, 3.65mmol, 518.65uL)。加毕, 将体系在室温 (20℃) 反应16 h。向体系加入乙酸乙酯 (50mL), 分液萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩的粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物13-6。

[0668] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 547.1

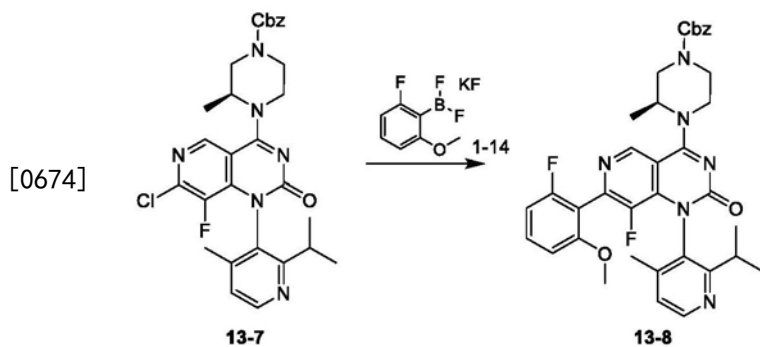
[0669] 步骤6: 化合物13-7的制备



[0671] 将化合物13-6 (80mg, 146.36μmol) 溶于乙腈 (5mL), 室温条件 (20℃) 下, 向其中加入三氯氧磷 (448.83mg, 2.93mmol)。加毕, 将体系升温至80℃搅拌4h。将体系浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~10%) 得化合物13-7。

[0672] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 565.1

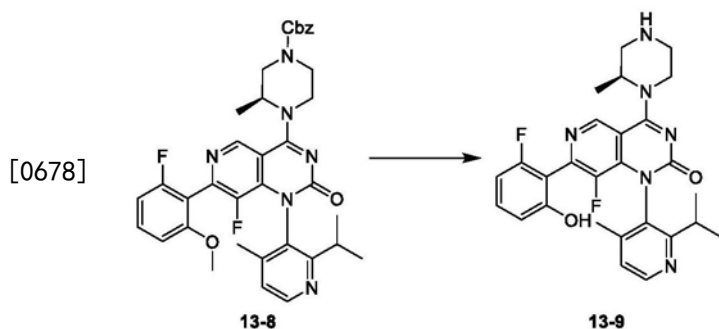
[0673] 步骤7: 化合物13-8的制备



[0675] 将化合物13-7 (70mg, 123.89 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (1mL) 及水 (0.1mL), 向其中依次加入化合物1-14 (43.12mg, 185.83 $\mu$ mol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (11.81mg, 24.78 $\mu$ mol), 三(二苄叉丙酮)二钯 (11.34mg, 12.39 $\mu$ mol) 及碳酸钠 (26.26mg, 247.77 $\mu$ mol)。加毕, Ar氛围下, 体系升温至100 $^{\circ}$ C 搅拌16 h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~5%) 得化合物13-8。

[0676] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 655.2

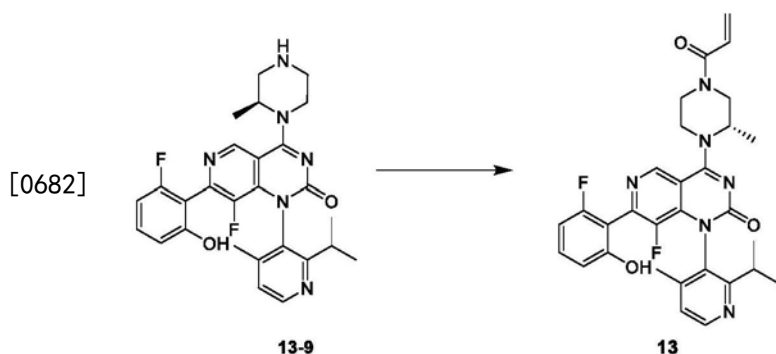
[0677] 步骤8: 化合物13-9的制备



[0679] 将化合物13-8 (16mg, 24.44 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (1mL), 0 $^{\circ}$ C 条件下, 向其中加入三溴化硼 (1 M的二氯甲烷溶液, 807.55 $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。向体系加入甲醇 (5mL) 并搅拌10min。体系浓缩后冻干得化合物13-9 (氢溴酸盐)。

[0680] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 507.2

[0681] 步骤9: 化合物13的制备



[0683] 将化合物13-9 (14mg, 23.83 $\mu$ mol, 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃 (2mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL), 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2M, 178.74 $\mu$ L)。加毕, 体系于室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌1h。向体系中加入甲醇 (1mL) 淬灭后, 加入乙酸乙酯 (5mL), 体系分层, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化(分离条件: 色谱

柱:Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m;流动相:[水(10mM碳酸氢铵溶液)-乙腈];乙腈%:18%-48%,9min),得化合物13。

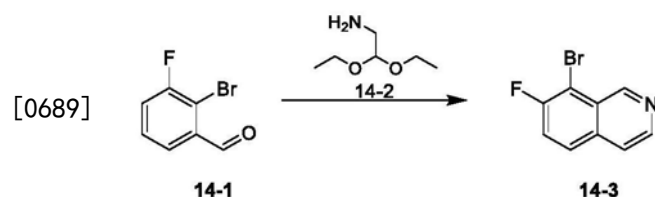
[0684]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =9.01 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.96-6.78 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 2H), 6.33 (br d, J=16.3Hz, 1H), 5.89-5.82 (m, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 4.29-4.07 (m, 1H), 3.97-3.51 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 3H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.24-1.13 (m, 6H)

[0685]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ = -116.75 (s, 1F)

[0686] MS (ESI)  $m/z$  (M+Na) $^+$ =583.0

[0687] 实施例14:化合物14的制备

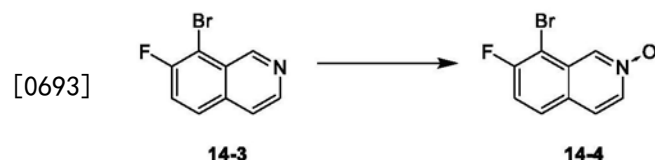
[0688] 步骤1:化合物14-3的制备



[0690] 将化合物14-1 (8.5g, 41.87mmol) 溶于甲苯 (20mL) 中, 搅拌条件下, 向其中加入化合物14-2 (5.56g, 41.75mmol, 6.07mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至100 $^{\circ}\text{C}$  搅拌18h。将体系冷却至室温后浓缩, 残余物溶于二氯甲烷 (30mL)。将体系降温至0 $^{\circ}\text{C}$ , 向其中分批加入氯化铝 (18.38g, 137.84mmol, 7.53mL), 加毕, 将体系在0 $^{\circ}\text{C}$  继续搅拌30min。将体系缓慢升至室温 (25 $^{\circ}\text{C}$ ) 后, 继续室温 (25 $^{\circ}\text{C}$ ) 反应16h。将体系倒入冰水中, 向其中加入二氯甲烷 (100mL), 用2M氢氧化钠水溶液碱化后体系分层, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=0~100%) 得化合物14-3。

[0691]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ 9.63 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.0, 8.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.53 (t, J=8.6Hz, 1H) .

[0692] 步骤2: 化合物14-4的制备

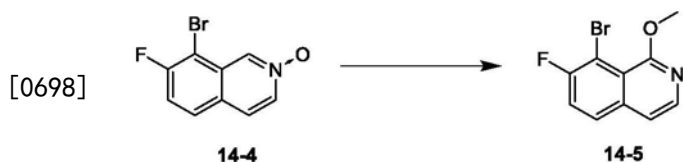


[0694] 将化合物14-3 (2g, 8.85mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 向其中加入间氯过氧苯甲酸 (2.80g, 13.78 mmol, 85%纯度)。加毕, 将体系于室温 (25 $^{\circ}\text{C}$ ) 反应2h。向体系加入二氯甲烷 (100mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL x 2) 洗涤后, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物14-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0695]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ 9.15 (s, 1H), 8.17 (dd, J=1.3, 7.1Hz, 1H), 7.77 (dd, J=5.0, 8.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H) .

[0696] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$ =243.8.

[0697] 步骤3: 化合物14-5的制备

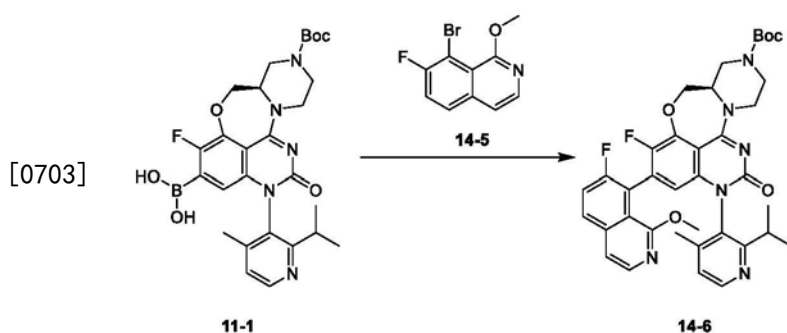


[0699] 0℃条件下,将化合物14-4 (500mg, 2.07mmol) 及氯甲酸甲酯 (253.77mg, 2.69mmol, 208.01μL) 溶于甲醇 (10mL) 中,0℃条件下,向其中加入三乙胺 (420.15mg, 4.15mmol, 577.92 μL)。加毕,将体系升温至室温 (25℃) 搅拌16h。将体系浓缩,残余物溶于二氯甲烷 (10mL),依次用水 (20mL) 及饱和食盐水 (20mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液浓缩得粗品,粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%) 得化合物14-5。

[0700]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.00 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (dd,  $J=5.3, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (s, 3H)。

[0701] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 257.7。

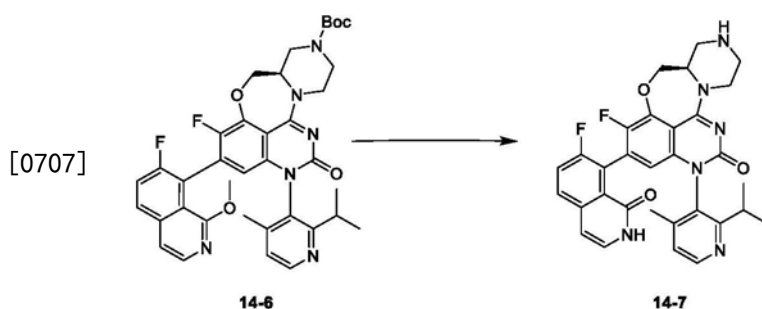
[0702] 步骤4: 化合物14-6的制备



[0704] 将化合物11-1 (130mg, 234.92μmol) 及化合物14-5 (120.31mg, 469.83μmol) 溶于二氧六环 (2mL) 及水 (0.4mL) 中,向其中加入2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (13.00mg, 27.27μmol), 甲烷磺酸 (2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (19.50mg, 23.04μmol) 及碳酸钾 (97.40mg, 704.75μmol)。加毕,Ar氛围下,体系升温至100℃搅拌16h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~7%) 得化合物14-6。

[0705] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 685.3。

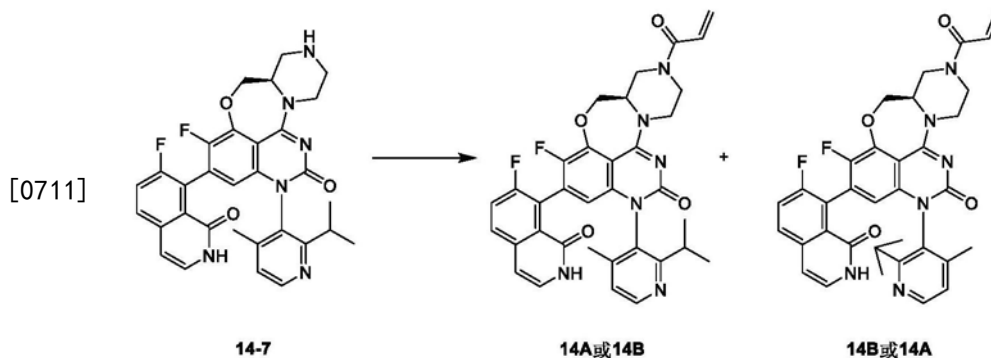
[0706] 步骤5: 化合物14-7的制备



[0708] 将化合物14-6 (50mg, 73.02μmol), 氯化锂 (12.38mg, 292.09μmol, 5.98μL), 对甲基苯磺酸 (55.56mg, 292.09μmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (2mL)。将体系升温至120℃微波反应2h。将体系浓缩得化合物14-7,不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0709] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 571.1。

[0710] 步骤6: 化合物14A及14B的制备



[0712] 将化合物14-7 (50mg, 87.63 $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (2mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (2.16g, 25.71mmol, 1 mL), 室温 (25 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (11.05mg, 87.63 $\mu$ mol)。加毕, 体系于室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌30min。向体系中加入甲醇 (2mL) 及碳酸钾水溶液 (2mL), 继续室温 (25 $^{\circ}$ C) 搅拌1h。向体系加水 (10mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (10mLx 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 29%-59% 9.5min), 得化合物14A及14B。

[0713] 化合物14A:

[0714]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.53-8.38 (m, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.56 (br t,  $J$  = 9.2Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 1H), 7.03-6.88 (m, 1H), 6.73-6.61 (m, 1H), 6.44-6.29 (m, 1H), 5.93-5.83 (m, 1H), 5.81 (br d,  $J$  = 4.4Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.42 (br d,  $J$  = 10.8Hz, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.77 (td,  $J$  = 6.9, 13.6Hz, 1H), 2.26-1.98 (m, 3H), 1.88-1.60 (m, 3H), 1.38-0.96 (m, 6H) .

[0715] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 625.2.

[0716] LCMS保留时间2.341&2.427&2.558min

[0717] 分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0688% 三氟乙酸溶液) - 乙腈 (0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 5% - 95% 0.7min, 95% 0.4min; 流速: 1.5mL/min

[0718] 化合物14B:

[0719]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.54-8.39 (m, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 6.73-6.61 (m, 1H), 6.41-6.30 (m, 1H), 5.97-5.75 (m, 2H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.88-4.41 (m, 5H), 3.70-3.34 (m, 3H), 2.99-2.75 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.22-1.00 (m, 6H) .

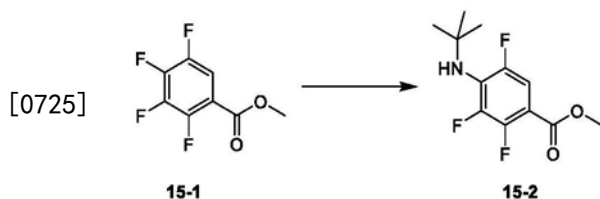
[0720] MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 625.3.

[0721] LCMS保留时间3.026min

[0722] 分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水 (0.0375% 三氟乙酸溶液) - 乙腈 (0.01875% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 5% - 95% 0.7min, 95% 0.4min; 流速: 1.5mL/min.

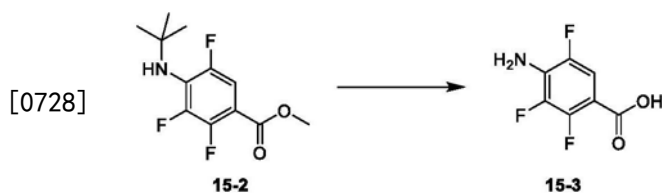
[0723] 实施例15: 化合物15的制备

[0724] 步骤1:化合物15-2的制备



[0726] 将化合物15-1 (50g, 240.26mmol) 溶于乙腈 (100mL), 向其中加入叔丁基胺 (98.40g, 1.35mol, 141.38 mL)。加毕, 将体系升温至40℃搅拌16h。将体系浓缩, 残余物经水稀释 (50mL) 后, 用二氯甲烷萃取 (50mL x 3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤 (50mLx 3), 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得化合物 15-2, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0727] 步骤2:化合物15-3的制备

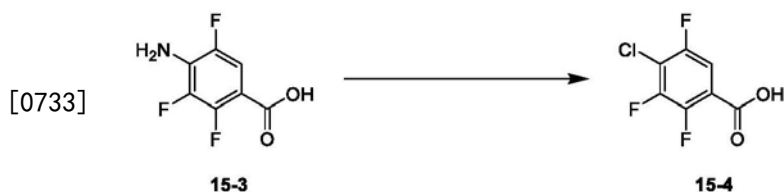


[0729] 将化合物15-2 (57.5g, 220.10mmol) 溶于浓盐酸 (12M, 24.64mL)。加毕, 将体系升温至80℃搅拌6 h。将体系浓缩, 残余物经水稀释 (50mL) 后, 用二氯甲烷萃取 (50mL x 3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤 (50mLx 3), 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品。将粗品溶解于四氢呋喃 (50mL) 及水 (50 mL) 的混合溶剂中, 用1N氢氧化钠调节pH~10, 分液萃取后, 水相用6M盐酸调节pH~3, 用乙酸乙酯萃取 (50mL x 3)。合并有机相, 经饱和食盐水洗涤 (50mL x 3) 后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物15-3。

[0730]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.02 (br s, 2H), 7.90 (ddd,  $J=11.58, 6.28, 1.76\text{Hz}$ , 1H) .

[0731] MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 192.1 .

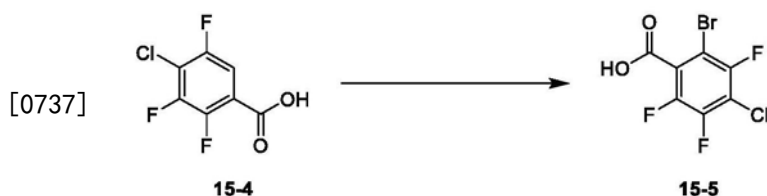
[0732] 步骤3:化合物15-4的制备



[0734] 将氯化亚铜 (13.52g, 136.57mmol, 3.27mL) 及亚硝酸叔丁酯 (12.80g, 124.13mmol, 14.76mL) 溶于乙腈 (150mL), 60℃条件下, 向其中加入化合物15-3 (16g, 83.72mmol)。氮气氛围下, 将体系于60℃搅拌20min。将体系降至室温 (25℃), 向其中加入盐酸 ((4.32mol, 273mL, 15%纯度), 将体系于室温 (25℃) 搅拌1h。向体系加入硫代硫酸钠 (10%, 5mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (50mL x 3), 合并有机相经饱和食盐水洗涤 (50mLx 3) 后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 0~20%) 得粗品, 粗品经石油醚 (30mL) 室温 (25℃) 打浆1h得化合物15-4。

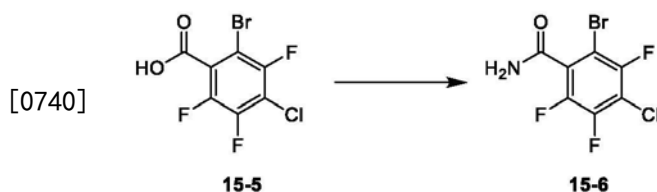
[0735]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{Methanol-d}_4$ )  $\delta$  7.60-7.81 (m, 1H) .

[0736] 步骤4:化合物15-5的制备



[0738] 将二异丙基乙基胺 (1.23g, 9.50mmol, 1.65mL) 溶于无水四氢呋喃 (60mL), -78℃条件下, 向其中滴加正丁基锂 (2.5M, 57.00mL)。滴加完毕后, 将体系于 -30℃ 搅拌 10min。将体系降温至 -78℃, 向其中加入化合物 15-4 (10g, 47.50mmol) 的四氢呋喃 (60mL) 溶液。加毕, 将体系与 -78℃ 搅拌 4h。向体系加入 1,2-二溴四氯乙烷 (30.93g, 94.99mmol, 11.41mL) 的四氢呋喃 (60mL) 溶液, 加毕, 将体系于 -78℃ 搅拌 2h 后, 升温至室温 (25℃) 搅拌 16h。向体系加水 (5mL) 淬灭, 用乙酸乙酯洗涤 (50mL x 3)。水相用 2N 盐酸调节 pH~2, 用乙酸乙酯萃取 (50mL x 3)。合并有机相经用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱 Xtimate C18 150\*40mm\*5μm, 流动相: 水 (10mM 碳酸氢铵) - 乙腈; 乙腈 30% - 50% 8min) 得化合物 15-5。

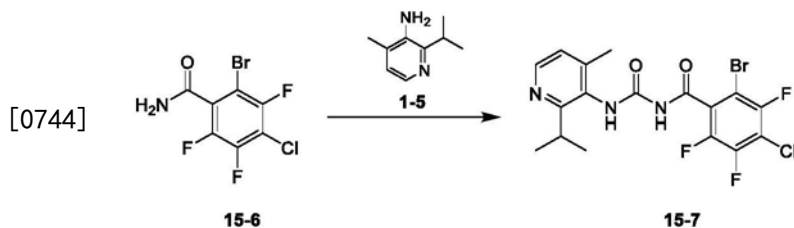
[0739] 步骤 5: 化合物 15-6 的制备



[0741] 将化合物 15-5 (3g, 10.37mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL), 0℃条件下, 向其中滴加草酰氯 (1.97g, 15.55mmol, 1.36mL), 滴加完毕后, 向其中滴加 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺。将体系于 0℃ 搅拌 15min 后, 升温至 25℃ 搅拌 1h。将体系浓缩得粗品, 用二氧六环 (5mL) 溶解, 0℃条件下, 向其中滴加氨水 (885.05 mg, 51.97mmol, 867.69μL)。滴加完毕后, 将体系于室温 (25℃) 搅拌 1h。将体系浓缩, 残余物用水 (20 mL) 及乙酸乙酯分液萃取 (50mL x 3)。合并有机相经用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 15-6。

[0742] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 289.7.

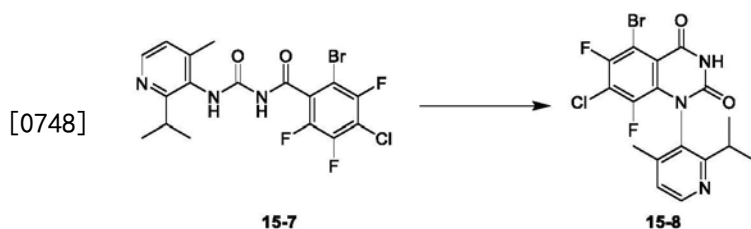
[0743] 步骤 6: 化合物 15-7 的制备



[0745] 将化合物 15-6 (2.8g, 9.71mmol) 溶于无水 1,2-二氯乙烷 (20mL), 室温 (20℃) 条件下, 向其中滴加草酰氯 (1.72g, 13.59mmol, 1.19mL)。滴加完毕后, 将体系升温至 80℃ 搅拌 1h。将反应液浓缩至一半体积, 降温至 0℃, 向其中滴加化合物 1-5 (1.46g, 9.71mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (20mL) 溶液。滴加完毕后, 将体系在室温 (20℃) 搅拌 1h。体系减压浓缩, 粗品经真空干燥后得白色固体 15-7, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0746] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 465.9.

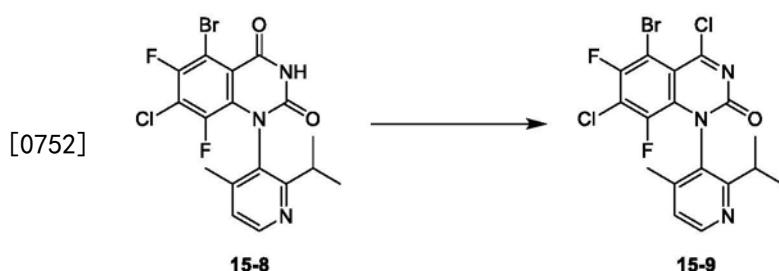
[0747] 步骤 7: 化合物 15-8 的制备



[0749] 将化合物15-7 (2.2g, 4.73mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20mL), 0℃条件, 氮气氛围下, 向其中加入双 (三甲基硅基) 氨基钠 (1M, 10.42mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20℃) 搅拌 0.5h。将体系倒入水 (50mL) 中, 用乙酸乙酯 (3x 150mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经甲基叔丁基醚及石油醚的混合溶剂 (甲基叔丁基醚: 石油醚=1:5) 打浆得化合物15-8。

[0750] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 445.9.

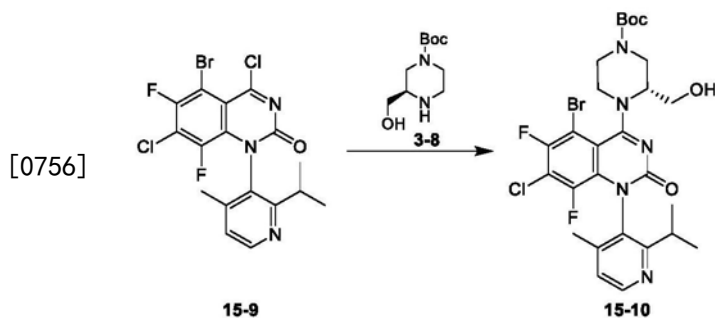
[0751] 步骤8: 化合物15-9的制备



[0753] 将化合物15-8 (1.4g, 3.15mmol) 溶于乙腈 (20mL), 向其中依次加入N,N二异丙基乙基胺 (2.03g, 15.74mmol, 2.74mL) 及三氯氧磷 (2.41g, 15.74mmol, 1.46mL)。加毕, 体系升温至80℃搅拌0.5h。将体系倒入冰水 (50mL) 淬灭, 用1M氢氧化钠水溶液调节pH~7, 用乙酸乙酯萃取 (3x 10mL), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物15-9, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0754] (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 459.9.

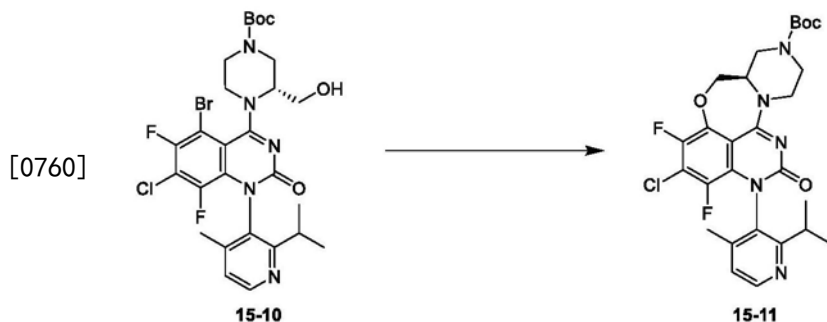
[0755] 步骤9: 化合物15-10的制备



[0757] 将化合物15-9 ((1.45g, 3.13mmol) 溶于无水乙腈 (10mL), 向其中依次加入二异丙基乙基胺 (2.02g, 15.66mmol, 2.73mL) 及化合物3-8 (812.61mg, 3.76mmol)。加毕, 体系升温至室温 (20℃) 搅拌16h。反应体系加水 (10mL) 稀释, 二氯甲烷 (3x 50mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 60~80%) 得化合物15-10。

[0758] (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 644.0.

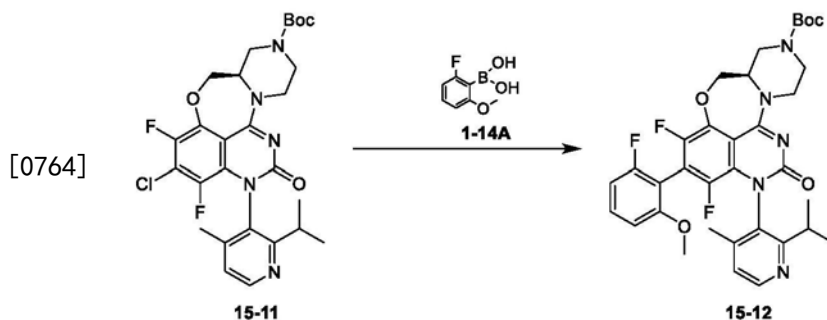
[0759] 步骤10: 化合物15-11的制备



[0761] 将化合物15-10 (400mg, 622.16 $\mu$ mol) 溶于乙腈 (10mL), 向其中依次加入甲磺酸-2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 (2-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (100mg, 117.04 $\mu$ mol), 2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 (60mg, 123.79 $\mu$ mol) 及碳酸铯 (405.42mg, 1.24mmol)。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 80 $^{\circ}$ C 搅拌 16h。体系过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/二氯甲烷 (v/v) = 40~40%) 得化合物 15-11。

[0762] (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 562.2.

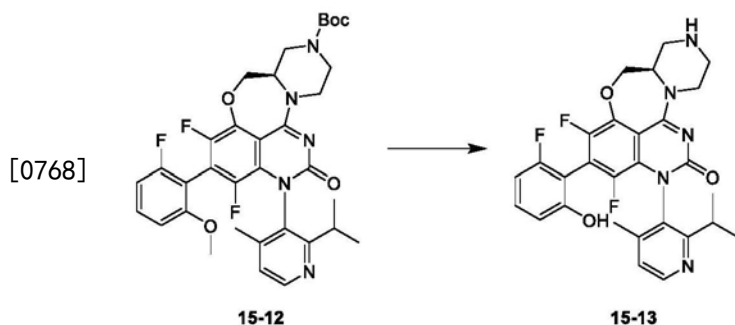
[0763] 步骤11: 化合物15-12的制备



[0765] 将化合物15-11 (100mg, 177.93 $\mu$ mol) 及化合物1-14A (90.72mg, 533.80 $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (2.5mL) 及水 (0.5mL), 向其中依次加入甲烷磺酸 (2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基) (2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钯 (19.43mg, 22.95 $\mu$ mol), 碳酸钾 (72.55mg, 524.90 $\mu$ mol) 及2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (19.34mg, 40.57 $\mu$ mol)。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 100 $^{\circ}$ C 搅拌 12h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~5%) 得化合物 15-12。

[0766] (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$  = 652.3.

[0767] 步骤12: 化合物15-13的制备

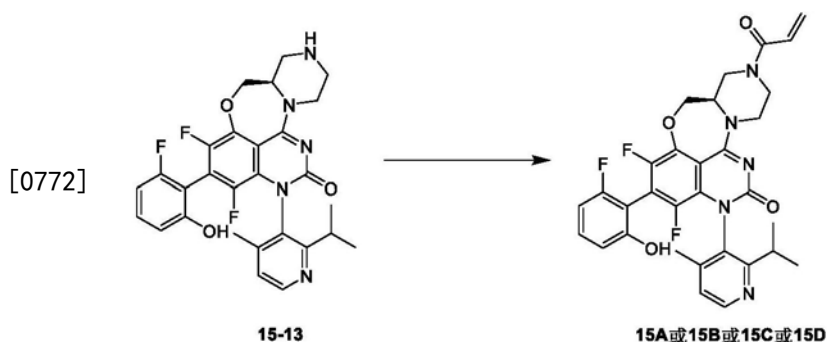


[0769] 将化合物15-12 (40mg, 61.38 $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (0.5mL), 0 $^{\circ}$ C 条件下, 向其中加入三溴化硼 (76.89mg, 306.90 $\mu$ mol, 29.57 $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌 1h。向体

系加入甲醇(1mL)并搅拌10min。体系浓缩后冻干得化合物15-13,不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0770] (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 538.1.

[0771] 步骤13: 化合物15A、15B、15C及15D的制备



[0773] 将化合物15-13 (37mg, 59.83 $\mu$ mol, 氢溴酸盐) 溶于四氢呋喃(1mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (6.15g, 73.18mmol, 2.85mL), 室温(20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐(9.05mg, 71.79 $\mu$ mol)。加毕, 体系于室温(20 $^{\circ}$ C) 搅拌10min。向体系中加入甲醇(1mL) 及氢氧化锂(7mg, 476.60 $\mu$ mol), 继续室温(20 $^{\circ}$ C) 搅拌2h。将体系用1N盐酸调节pH $\sim$ 7, 用乙酸乙酯萃取(10mL x 2), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化(分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水(10mM碳酸氢铵溶液) - 乙腈]; 乙腈%: 24% - 54%) 后, 再经两次SFC纯化(分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*30mm, 10 $\mu$ m); 流动相: [CO<sub>2</sub>-异丙醇(0.1%氨水)]; 异丙醇%: 35% - 35%), (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm\*30mm, 10 $\mu$ m); 流动相: [CO<sub>2</sub>-乙醇(0.1%氨水)]; 乙醇%: 25% - 25%), 得化合物15A、15B、15C及15D。

[0774] 化合物15A:

[0775] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.39 (br d, J=4.9Hz, 1H), 7.34-7.13 (m, 2H), 6.84 (br dd, J=10.9, 16.3 Hz, 1H), 6.67 (td, J=8.3, 16.9Hz, 2H), 6.31 (br d, J=16.1Hz, 1H), 5.84 (br d, J=10.0Hz, 1H), 4.79-4.54 (m, 3H), 4.46 (br d, J=11.0Hz, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.66-3.43 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.46-0.97 (m, 6H).

[0776] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 592.3.

[0777] SFC保留时间4.229min

[0778] 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 100x 4.6mm I.D., 3 $\mu$ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相: CO<sub>2</sub>-乙醇(0.05% DEA); 乙醇: 5% - 40% 4min, 40% 2.5min, 5% 1.5min; 流速: 2.8mL/min.

[0779] 化合物15B:

[0780] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.37 (br d, J=4.9Hz, 1H), 7.33-7.14 (m, 2H), 6.83 (br dd, J=11.1, 16.0Hz, 1H), 6.72-6.54 (m, 2H), 6.30 (br d, J=17.4Hz, 1H), 5.83 (br d, J=9.3Hz, 1H), 4.71-4.54 (m, 4H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.67 (br d, J=12.7Hz, 1H), 3.48 (br d, J=1.7Hz, 2H), 2.89 (br d, J=7.1Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.37-1.04 (m, 6H).

[0781] MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 592.3.

[0782] SFC保留时间4.375min

[0783] 分离条件: 色谱柱: Chiralcel OD-3 100x 4.6mm I.D., 3 $\mu$ m; 柱温: 35 $^{\circ}$ C; 流动相:

CO<sub>2</sub>-乙醇(0.05% DEA);乙醇:5%-40%4min,40%2.5min,5%1.5min;流速:2.8mL/min。

[0784] 化合物15C:

[0785] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ8.40 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.85 (br dd, J=10.8, 16.4Hz, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 6.32 (br d, J=16.9Hz, 1H), 5.85 (br d, J=10.8Hz, 1H), 4.62 (br s, 3H), 4.45 (br d, J=13.0Hz, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.23-1.04 (m, 6H) .

[0786] MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 592.3.

[0787] SFC保留时间4.688min

[0788] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OD-3 100x 4.6mm I.D., 3μm;柱温:35℃;流动相:CO<sub>2</sub>-乙醇(0.05% DEA);乙醇:5%-40%4min,40%2.5min,5%1.5min;流速:2.8mL/min。

[0789] 化合物15D:

[0790] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ8.39 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.85 (br dd, J=10.3, 16.6Hz, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 6.31 (br d, J=16.8Hz, 1H), 5.84 (br d, J=10.5Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 3H), 4.58-4.43 (m, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.64-3.37 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[0791] MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 592.3.

[0792] SFC保留时间4.891min

[0793] 分离条件:色谱柱:Chiralcel OD-3 100x 4.6mm I.D., 3μm;柱温:35℃;流动相:CO<sub>2</sub>-乙醇(0.05% DEA);乙醇:5%-40%4min,40%2.5min,5%1.5min;流速:2.8mL/min。

[0794] 实验例1:RAS介导的信号转导的抑制

[0795] 如下评定并证明本文所公开的化合物抑制RAS介导的信号传导的能力。表达突变型RAS (G12C) 的细胞NCI-H358 (ATCC目录号CRL-5807) 利用含10%的胎牛血清, 盘尼西林/链霉素双抗的RPMI培养基培养。细胞按每孔40,000个细胞铺于96孔板 (Corning目录号3699) 中, 静置过夜使其附着于板底上。用本发明化合物或不用本发明化合物(二甲基亚砜, DMSO) 对细胞进行处理, 并保证DMSO的终浓度为 0.5%。2小时处理后, 去除培养基, 加入4%多聚甲醛 (Beyotime目录号E672002-0100), 静置20分钟。细胞固定后使用PBS清洗, 用预冷的甲醇孵育10分钟以通透细胞膜。加入1X封闭缓冲液 (Thermo目录号37520) 孵育1小时阻断非特异性抗体的结合。

[0796] 磷酸化ERK水平的检测使用酶联免疫吸附 (ELISA) 方法。磷酸化ERK抗体 (Cell Signal Technology 目录号4370) 用含0.05%吐温20的1X封闭液按1:400稀释, 加入96孔板并在4℃孵育过夜。用含0.05%吐温20的PBS将板子洗5遍。偶联HRP的二抗 (Thermo目录号31460) 用含0.05%吐温20的1X封闭液按1:10,000稀释, 加入96孔板并在室温孵育2小时。用含0.05%吐温的PBS将板子洗5遍, 加入TMB (Thermo目录号4816) 并在室温孵育15分钟。加入1mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中止反应, 使用EnVision (PerkinElmer) 在450nm波长处读OD值。

[0797] 每孔细胞总数的检测使用健那绿染色法。检测完磷酸化ERK水平的96孔板用PBS清洗至无色, 加入 0.1% 健那绿 (Abcam目录号ab111622) 孵育10分钟。用双蒸水清洗后加入 0.1mol/L HCl振荡孵育10分钟。使用EnVision (PerkinElmer) 在595nm波长处读OD值。

[0798] pERK (Thr202/Tyr204) 的信号使用健那绿的信号值进行归一, 并计算药物处理后

相对于DMSO参照的抑制百分比。百分比数值通过四参数的剂量反应曲线拟合并生成IC50值。实验结果如表1所示。

[0799] 表1

化合物编号	p-ERK IC50 (NCI H358, $\mu\text{M}$ )
ARS-1620	0.325
化合物 1	0.288
化合物 1A	0.610
化合物 1B	0.044
化合物 2	0.100
化合物 2A	0.053
化合物 2B	0.618
化合物 3	0.647
化合物 4A	0.038
化合物 4B	0.564
化合物 5A	0.637
化合物 5B	3.81
化合物 6A	1.774
化合物 6B	0.088
化合物 7A	0.196
化合物 7B	0.073
化合物 8A	0.260
化合物 8B	0.919
化合物 10A	0.065
化合物 10B	0.105
化合物 11A	0.052
化合物 11D	0.772
化合物 12A	0.032
化合物 12B	0.327
化合物 13	0.159
化合物 14A	> 10
化合物 14B	> 10
化合物 15A	6.362
化合物 15B	> 10
化合物 15C	0.063
化合物 15D	0.114

[0802] 本发明化合物表现出优异的抑制RAS介导的信号传导的能力。

[0803] 实验例2:细胞增殖实验

[0804] 如下评定证明本发明化合物抑制表达KRAS-G12C肿瘤细胞系的生长能力。

[0805] 通过测定细胞活率并计算GI50值来评价本发明化合物对表达KRAS-G12C细胞的生长抑制能力。

[0806] 肿瘤细胞系NCI-H358 (ATCC目录号CRL-5807) 表达KRAS-G12C,使用添加有10%胎牛血清 (fetal bovine serum) 和盘尼西林/链霉素双抗 (penicillin/streptomycin) 的RPMI培养基培养;肿瘤细胞系MIA PaCa2 (ATCC CRL-1420) 表达KRAS-G12C,使用添加有10%

胎牛血清 (fetal bovine serum)、2.5% 马血清 (horse serum) 和盘尼西林/链霉素双抗 (penicillin/streptomycin) 的DMEM培养基培养。

[0807] 将细胞NCI-H358、MIA-Paca2分别以1000、800个的细胞密度接种于黑色透明底384孔板(PerkinElmer 目录号6007460)中,并允许细胞贴壁过夜(8-12小时)。细胞贴壁后,实验组加入稀释后的5倍于工作液浓度的本发明化合物(终浓度含0.1%二甲基亚砜,即DMSO);对照组加入与实验组相同的稀释液(终浓度含0.1%DMSO)。72小时后,使用Cell Titer Glo试剂(Promega目录号G7572)按说明书方法检测ATP含量来测定细胞增殖量。简要操作步骤为:将细胞板取出并置于常温平衡30分钟;加入与培养物等体积的Cell Titer Glo试剂;将培养板置于摇床上震荡裂解2分钟;将培养板在常温静置10分钟;利用酶标仪EnVision(PerkinElmer)读取光信号值。

[0808] 所有实验组数据利用DMSO组计算各自抑制百分率,利用数据处理软件GraphPad分析9个按1/3倍比稀释的化合物剂量浓度产生的抑制率计算出GI50,实验结果如表2所示。

[0809] 表2

[0810]	化合物编号	GI <sub>50</sub> (NCI-H358, $\mu$ M)	GI <sub>50</sub> (MIA-Paca2, $\mu$ M)
	ARS-1620	0.510	1.209
	化合物 1B	0.084	0.296
	化合物 2A	0.029	0.048
	化合物 2B	1.116	15.993
	化合物 4A	0.034	0.324
	化合物 6B	0.066	0.297
	化合物 7A	0.133	0.629
	化合物 7B	0.080	0.200
[0811]	化合物 8A	0.350	0.304
	化合物 10A	0.111	0.333
	化合物 10B	0.155	0.403
	化合物 11A	0.070	0.685
	化合物 12A	0.010	0.054
	化合物 13	0.320	1.273
	化合物 15A	3.428	4.522
	化合物 15C	0.060	0.087
	化合物 15D	0.959	1.099

[0812] 本发明化合物具有优异的NCI-H358,和MIA-Paca2细胞增殖抑制活性。