

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2021年2月11日 (11.02.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/023154 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 498/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 498/22 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/106573

(22) 国际申请日: 2020年8月3日 (03.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910712388.0 2019年8月2日 (02.08.2019) CN  
201910899724.7 2019年9月23日 (23.09.2019) CN  
201911157922.2 2019年11月22日 (22.11.2019) CN  
202010054185.X 2020年1月17日 (17.01.2020) CN

(71) 申请人: 上海济煜医药科技有限公司(SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICALS CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。江西济民可信集团有限公司(JIANGXI JEMINCARE GROUP CO., LTD) [CN/CN]; 中国江西省南昌市南昌高新技术产业开发区艾溪湖北路688号中兴南昌软件园产业园14栋, Jiangxi 330096 (CN)。

(72) 发明人: 郭淑春(GUO, Shuchun); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。范璠(FAN, Jun); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。刘洋(LIU, Yang); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。彭建彪(PENG, Jianbiao); 中国上海市浦东新区自

由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。郭海兵(GUO, Haibing); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区哈雷路1118号1幢1楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

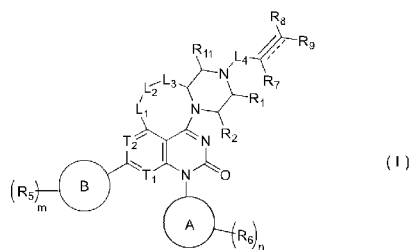
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

(54) Title: TETRACYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 四并环类化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Disclosed are a compound as shown in formula (I), an optical isomer thereof and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of the compound as a KRAS inhibitor.

(57) 摘要: 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抑制剂的应用。

[见续页]



WO 2021/023154 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 四并环类化合物及其制备方法和应用

本发明主张如下优先权：

CN201910712388.0, 申请日 2019 年 8 月 2 号；

CN201910899724.7, 申请日 2019 年 9 月 23 号；

CN201911157922.2, 申请日 2019 年 11 月 22 号；

CN202010054185.X, 申请日 2020 年 1 月 17 号。

### 技术领域

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 抑制剂的应用。

### 背景技术

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

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

在美国，死亡率最高的三种癌症（胰腺癌、结直肠癌和肺癌）也恰好是 RAS 突变最多见的三种癌症，分别占这三种癌症患者数的 95%、52%和 31%。在胰腺癌、结直肠癌和肺癌中，KRAS 突变占绝大多数，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。

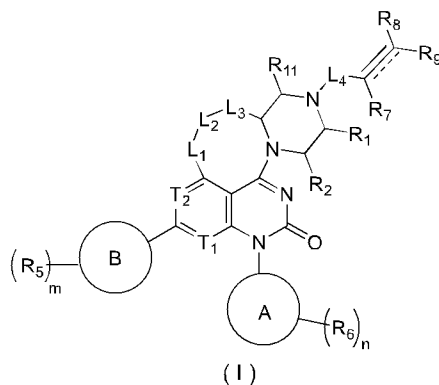
KRAS 基因在亚洲人群中突变率为 10–15%，KRAS 在许多癌症中会发生突变，是主要癌基因之一。KRAS 突变型肿瘤是最具潜在靶向性的非小细胞肺癌分子亚型(NSCLC)，其突变率在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中约为 15%-25%。在 NSCLC 的病例中，KRAS 突变主要发生在 12 和 13 号密码子。最常见的密码子变异约占 KRAS 突变型 NSCLCs 的 39%，是 KRAS-G12C 突变。

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

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

### 发明内容

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，



其中，

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$  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；

$T_1$  选自 N 和 C( $R_3$ )；

$T_2$  选自 N 和 C( $R_4$ )；

$R_3$ 、 $R_4$  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；

$R_5$  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；

$R_6$  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；

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；

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；

$R_7$  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；

$R_8$ 、 $R_9$  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； $\text{---}\text{C}(\text{R}_8)=\text{C}(\text{R}_9)\text{---}$  代表  $\text{---}\text{C}(\text{R}_8)=\text{C}(\text{R}_9)\text{---}$  或  $\text{---}\text{C}(\text{R}_8)=\text{C}(\text{R}_9)\text{---}$ ，且当

$\text{---}\text{C}(\text{R}_8)=\text{C}(\text{R}_9)\text{---}$  为  $\text{---}\text{C}(\text{R}_8)=\text{C}(\text{R}_9)\text{---}$  时， $R_7$  和  $R_9$  不存在；

$L_1$  选自单键、 $CH_2$ 、 $\text{---}\text{C}(\text{R}_{10})\text{---}$ 、O、S、S(=O)、C(=O)、S(=O)<sub>2</sub> 和 N( $R_{10}$ )；

$L_2$  选自  $CH_2$ 、O、S 和 C(=O)；

$L_3$  选自单键、C( $R_{12}R_{12}$ )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、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基和 3~6 元杂环烷基，所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基或 3~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；


$R_{12}$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me 和  $CF_3$ ；



















R 分别独立地选自 H、卤素、OH、 $NH_2$ 、CN、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-OC(=O)-、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$











烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基氨基和 5~6 元杂环烷基，其中  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-OC(=O)-、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷氨基或 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个  $R^7$  取代；

$R^7$  选自 F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$  和  $CH_3$ ；

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






本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H、卤素、OH、 $NH_2$ 、CN、、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷硫基、 $C_{1-3}$  烷氨基和 5~6 元杂环烷基，其中  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷硫基、 $C_{1-3}$  烷氨基或 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个  $R^7$  取代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、、、、、、、、 和 ，其中 Me、、、、、、、、 或  任选被 1、2 或 3 个  $R^7$  取代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、、、、、、、、、 和 ，其它变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，上述  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$  分别独立地选自 H、卤素、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基和  $C_{1-3}$  烷氨基，所述  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其它变量如本发明所定义。






本发明的一些方案中，上述  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、 $CF_3$ 、


、、、 和 ，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述  $R_3$ 、 $R_4$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、 $CF_3$ 、

、、、、 和 ，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述  $R_5$  选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、 $CF_3$ 、、、

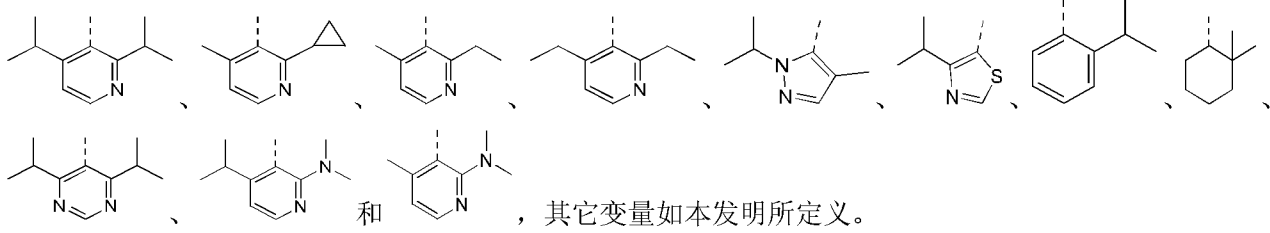
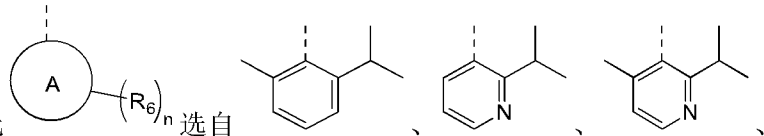
、、、 和 ，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述  $R_6$  选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、 $CF_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、、

、、 和 ，其它变量如本发明所定义。

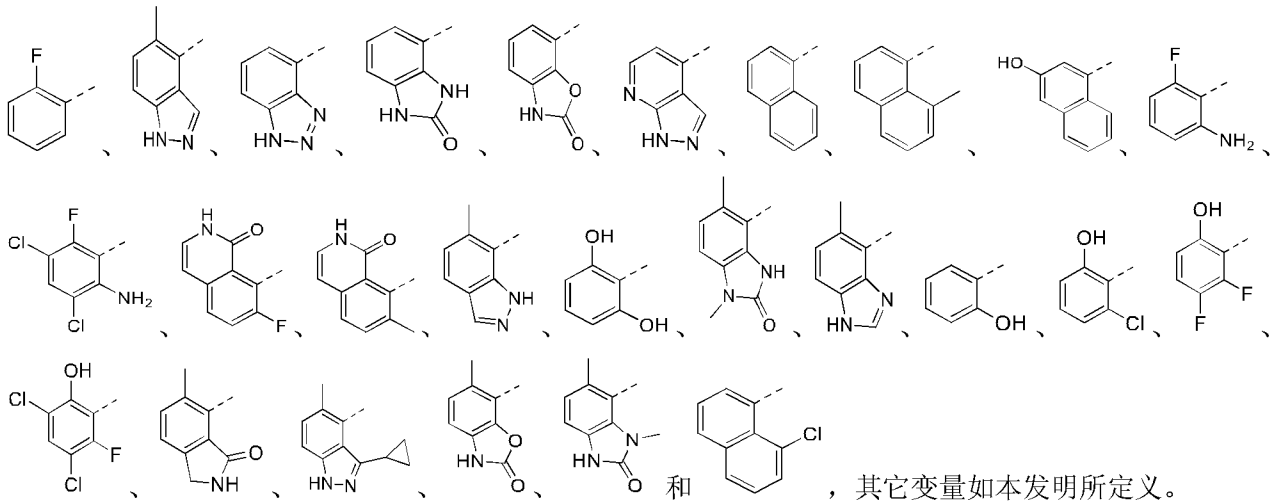
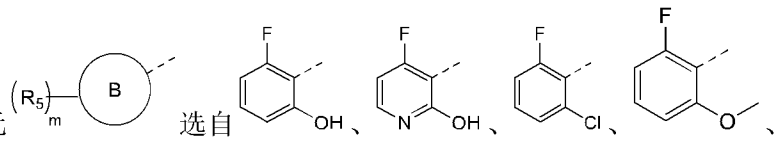
本发明的一些方案中，上述环 A 选自  $C_{3-6}$  环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基、萘基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吲唑基和吲哚基，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元

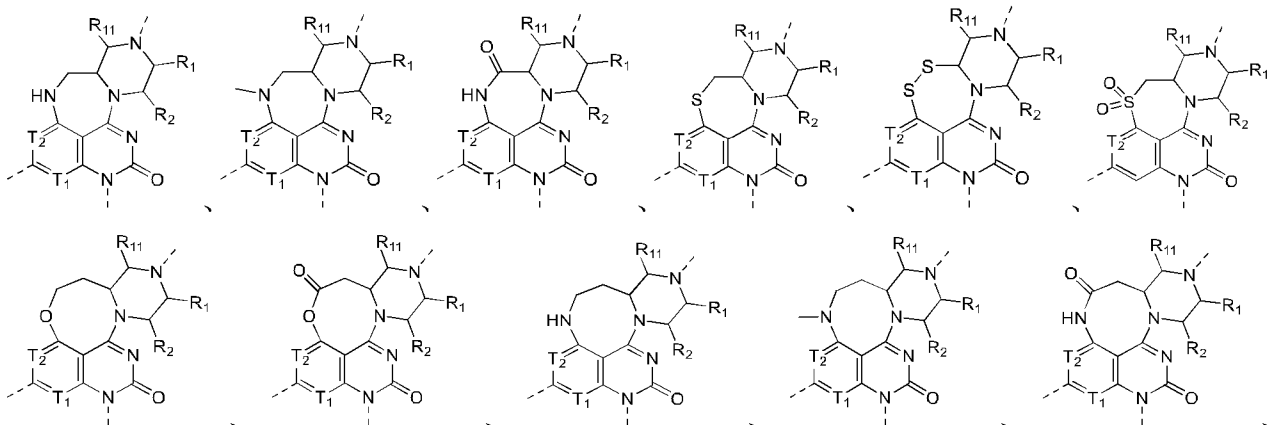
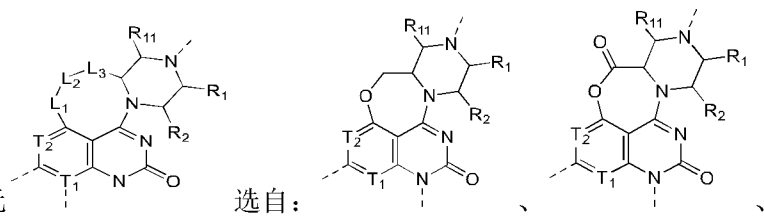


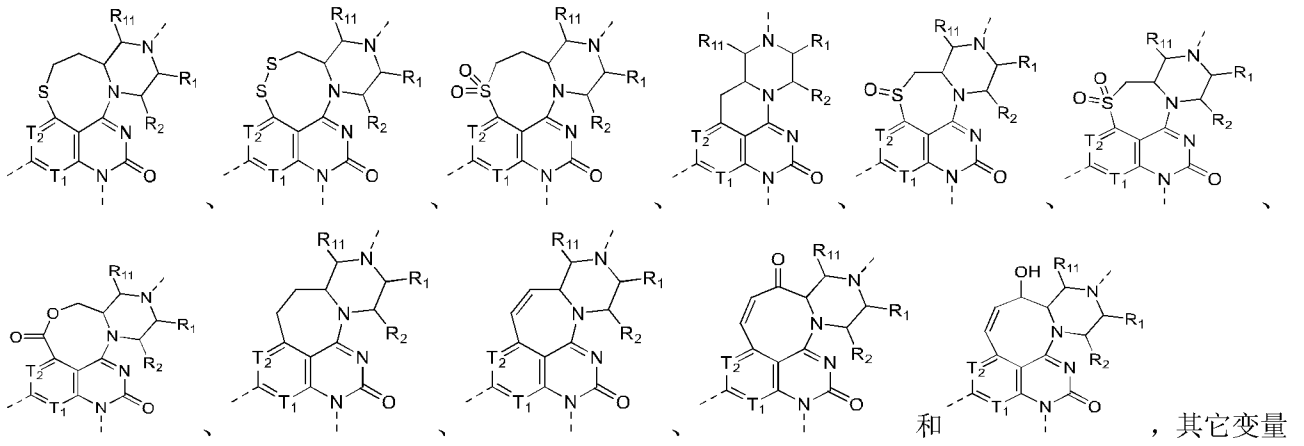
本发明的一些方案中，上述环 B 选自苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吲唑基、咪唑基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、异喹啉-1(2H)-酮基和 1H-苯并[d]咪唑基，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元



本发明的一些方案中，上述结构单元

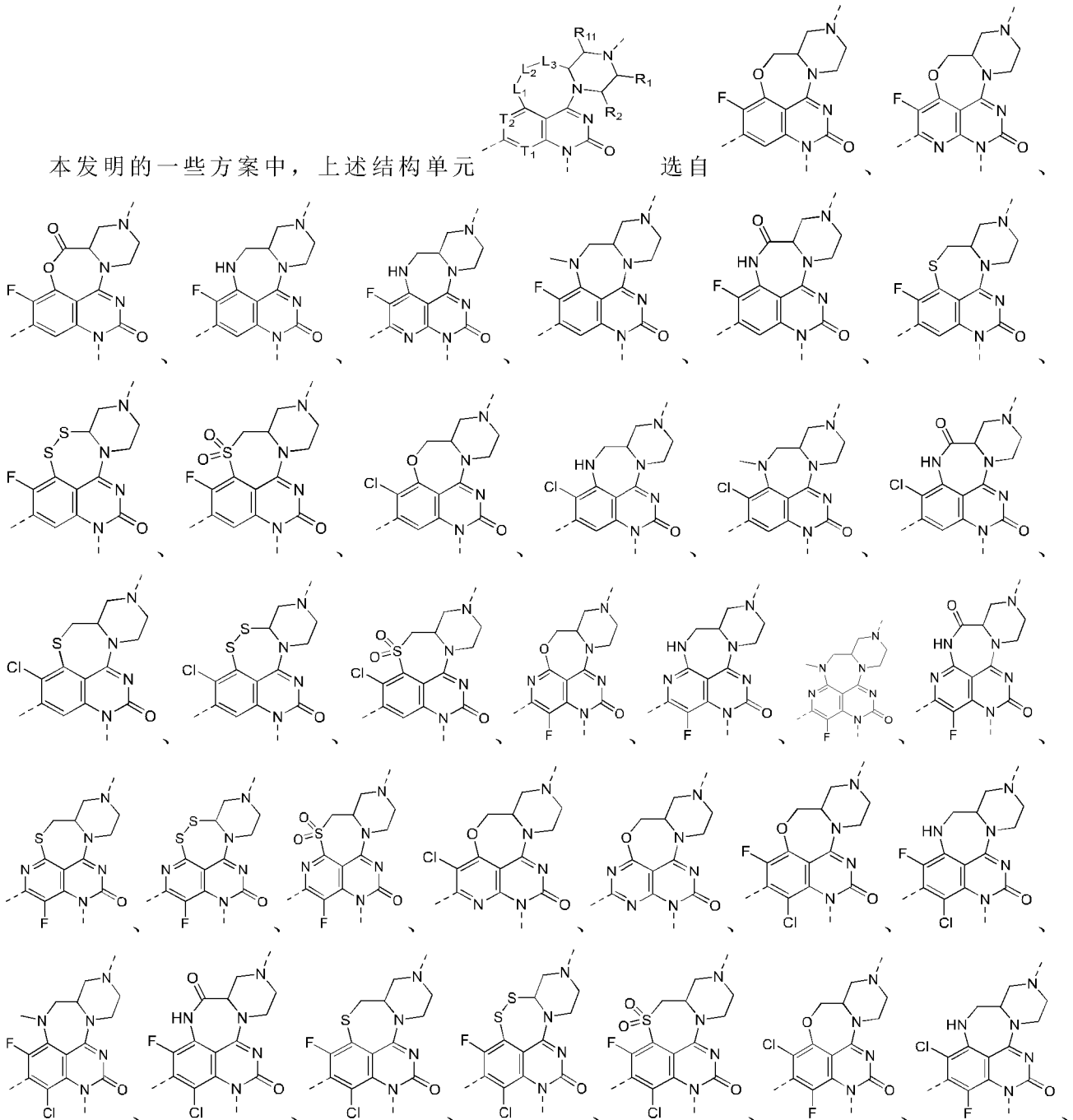


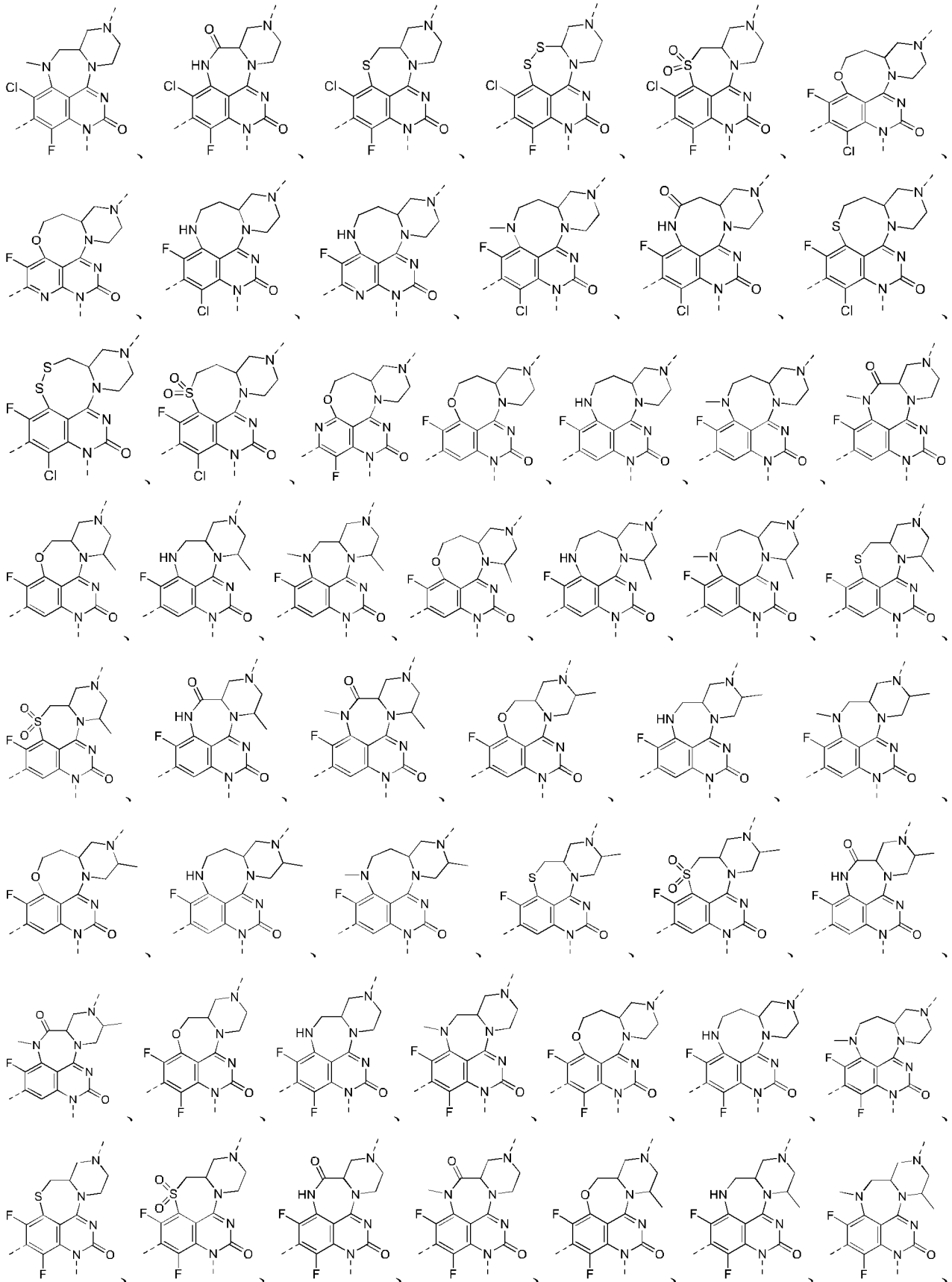


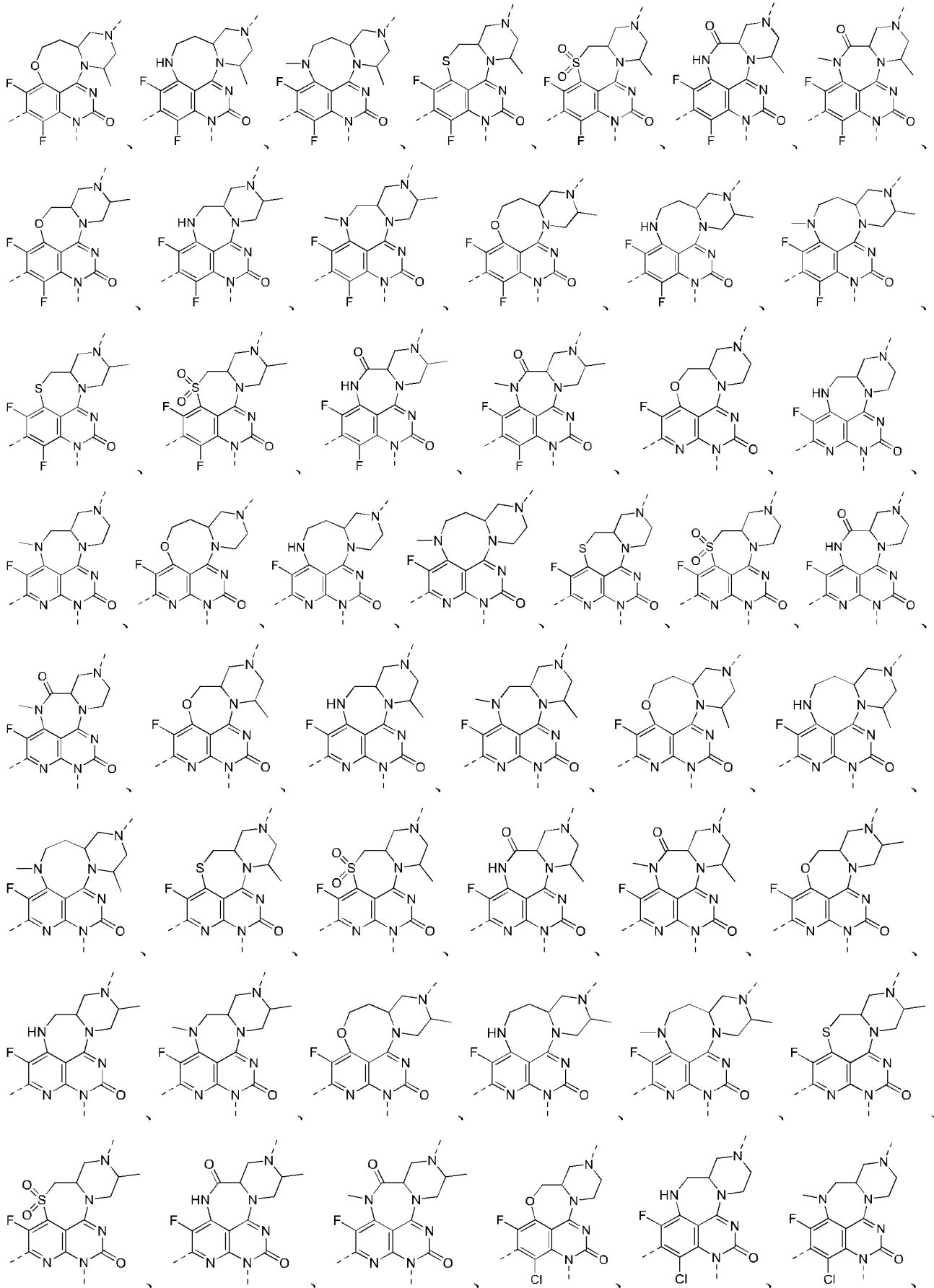
如本发明所定义。

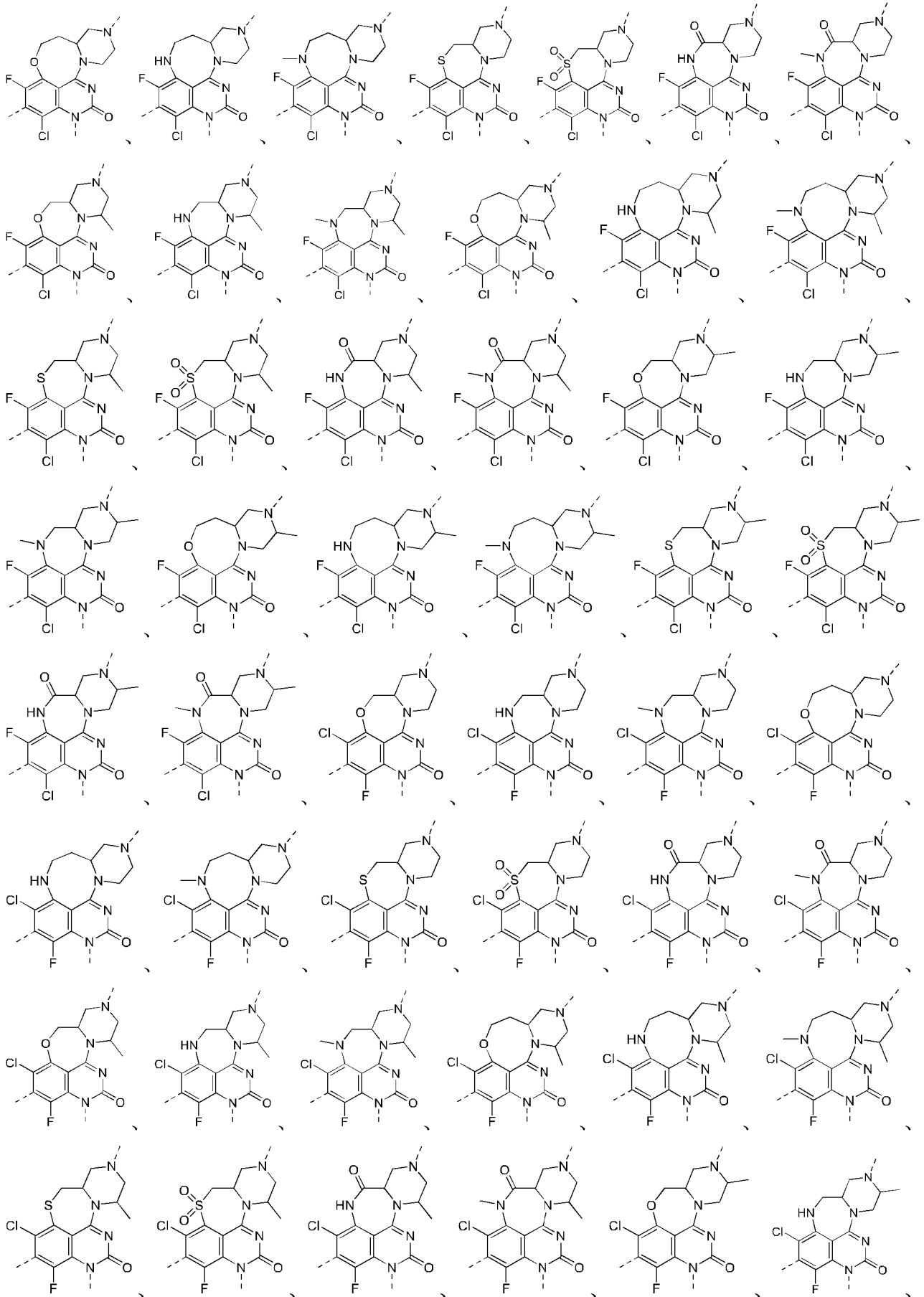
本发明的一些方案中，上述结构单元

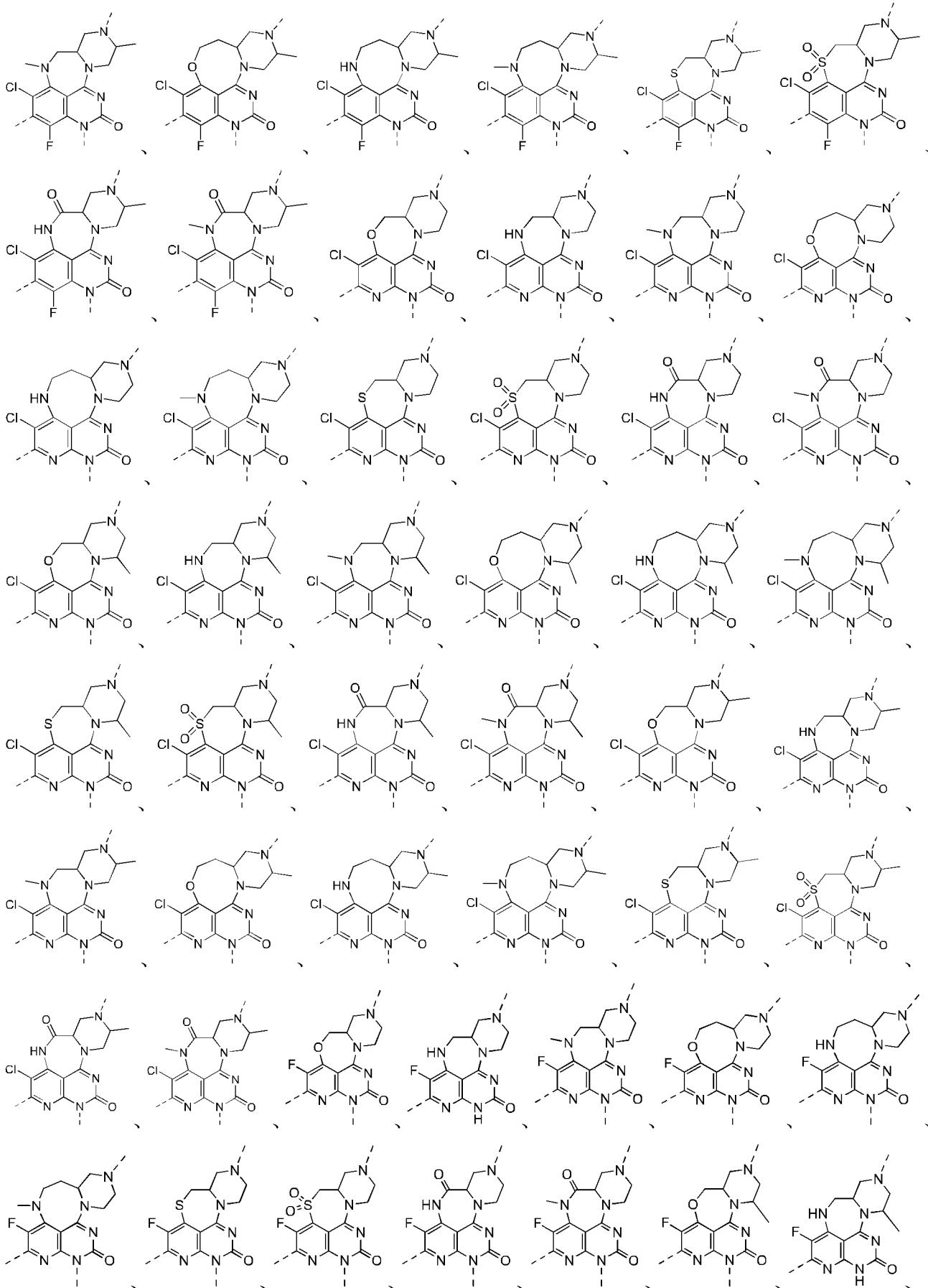
选自

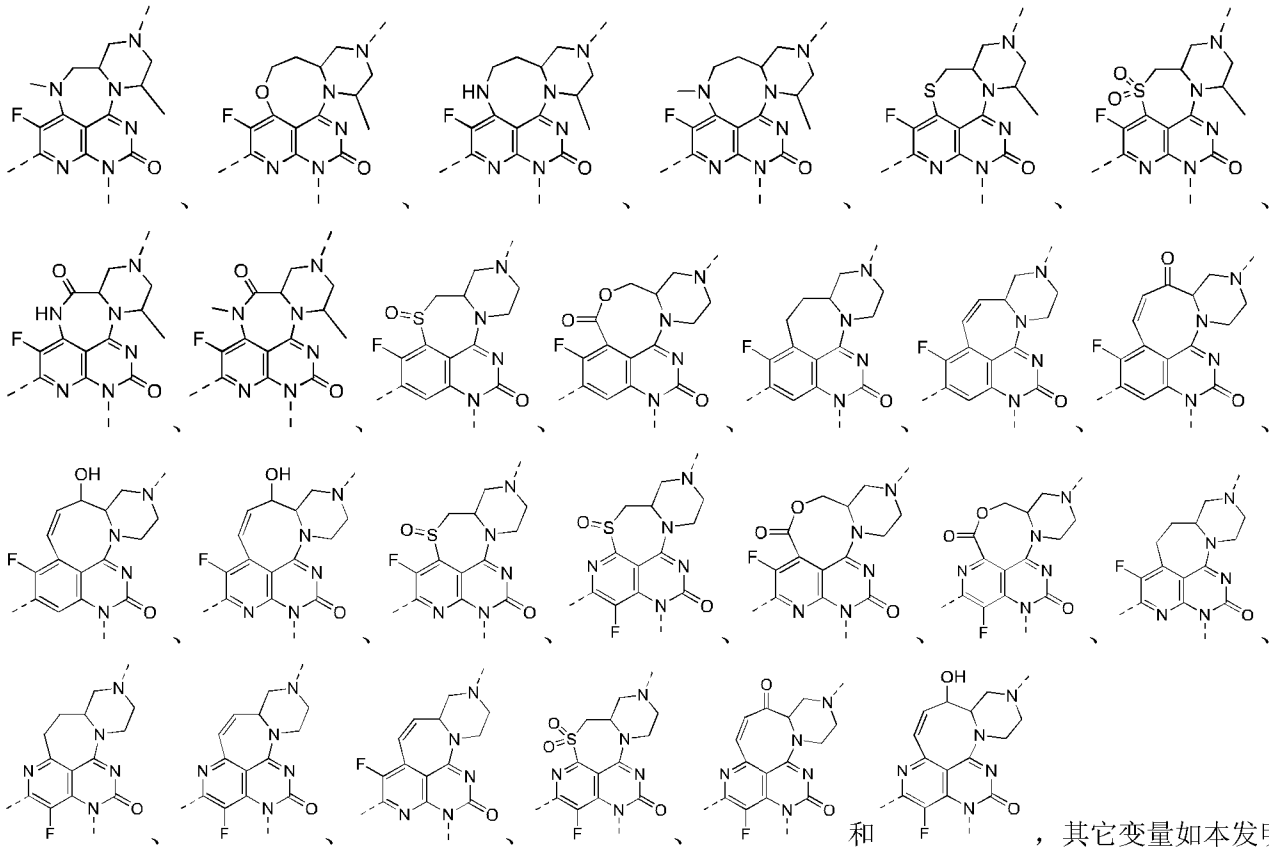

















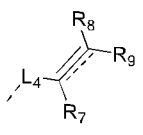






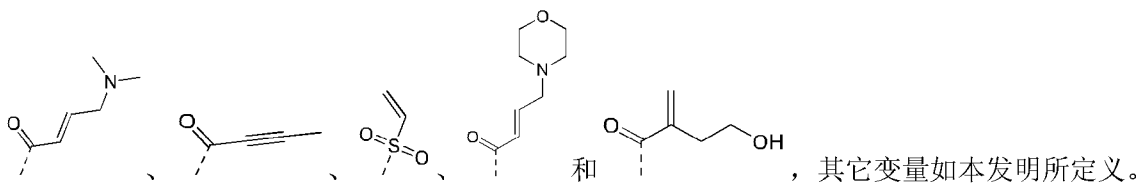
所定义。

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>、、、、、、 和  , 其它变量如本发明所定义。

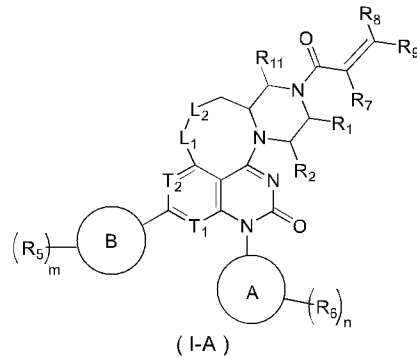
本发明的一些方案中, 上述 R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、Me、CF<sub>3</sub>、、、、、、



本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 、、、、



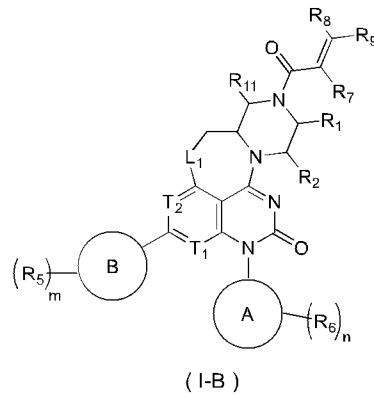
本发明的一些方案中, 上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其选自



其中，

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、T、T<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、环A、环B、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>如上述所定义。

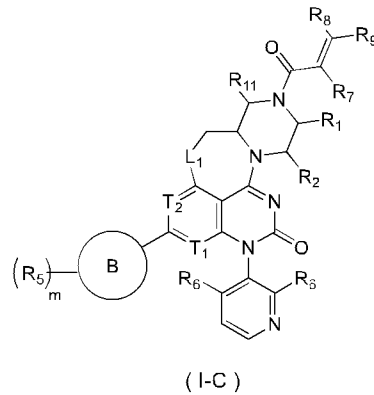
本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自



其中，

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、L<sub>1</sub>、T、T<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、环A、环B、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>如上述所定义。

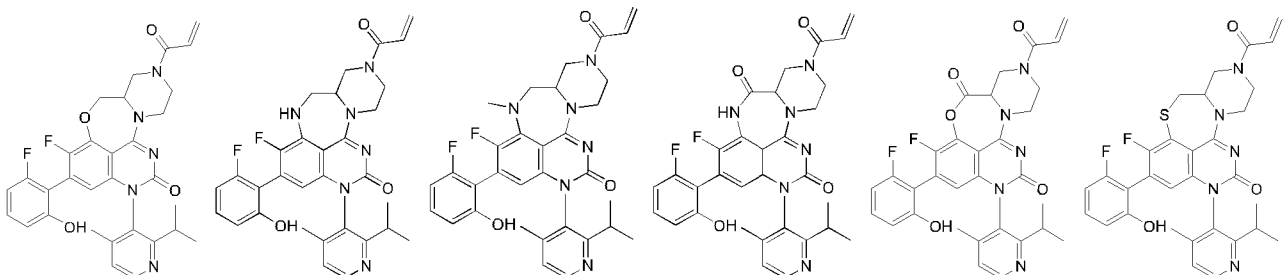
本发明的一些方案中，上述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

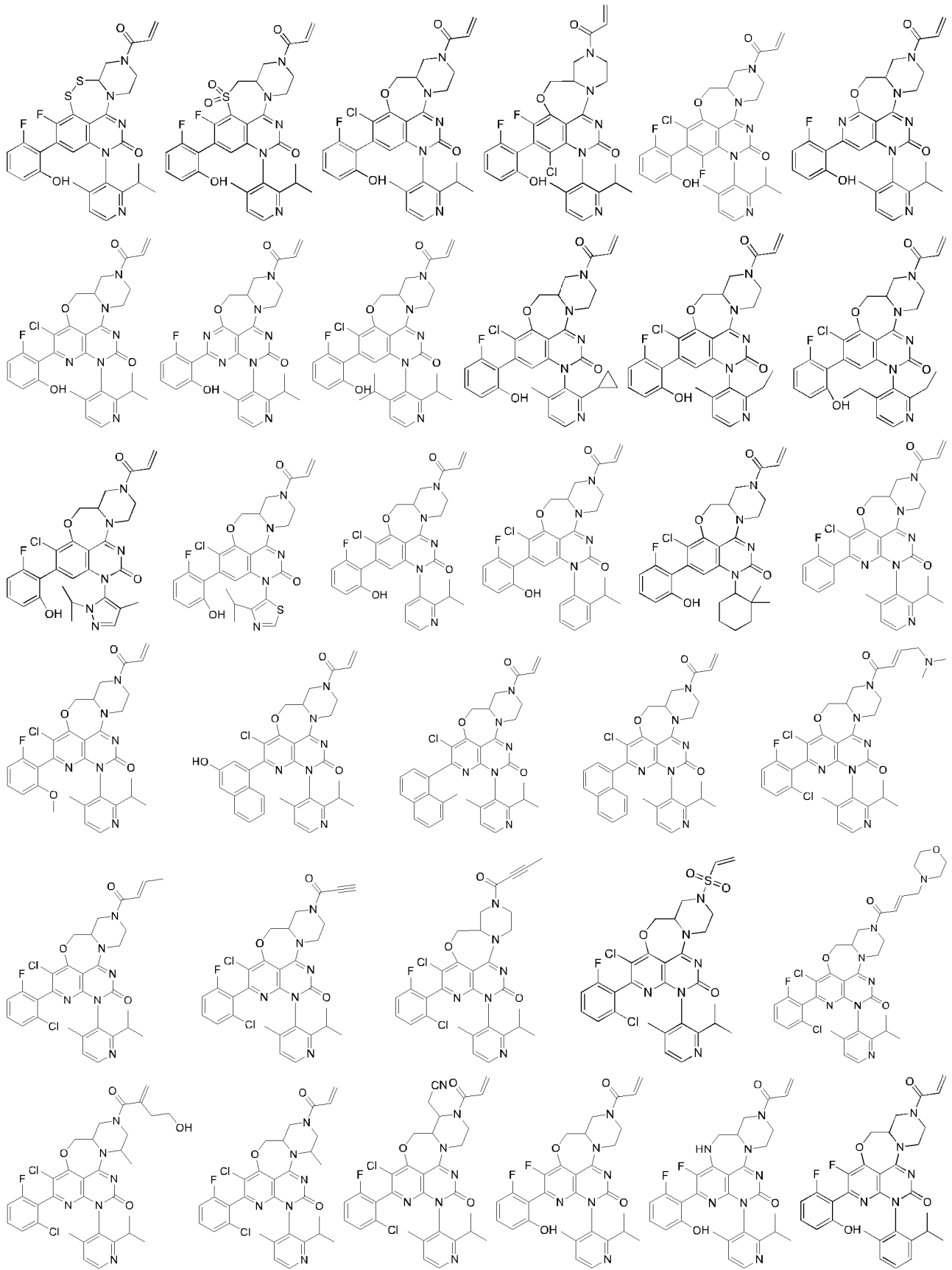


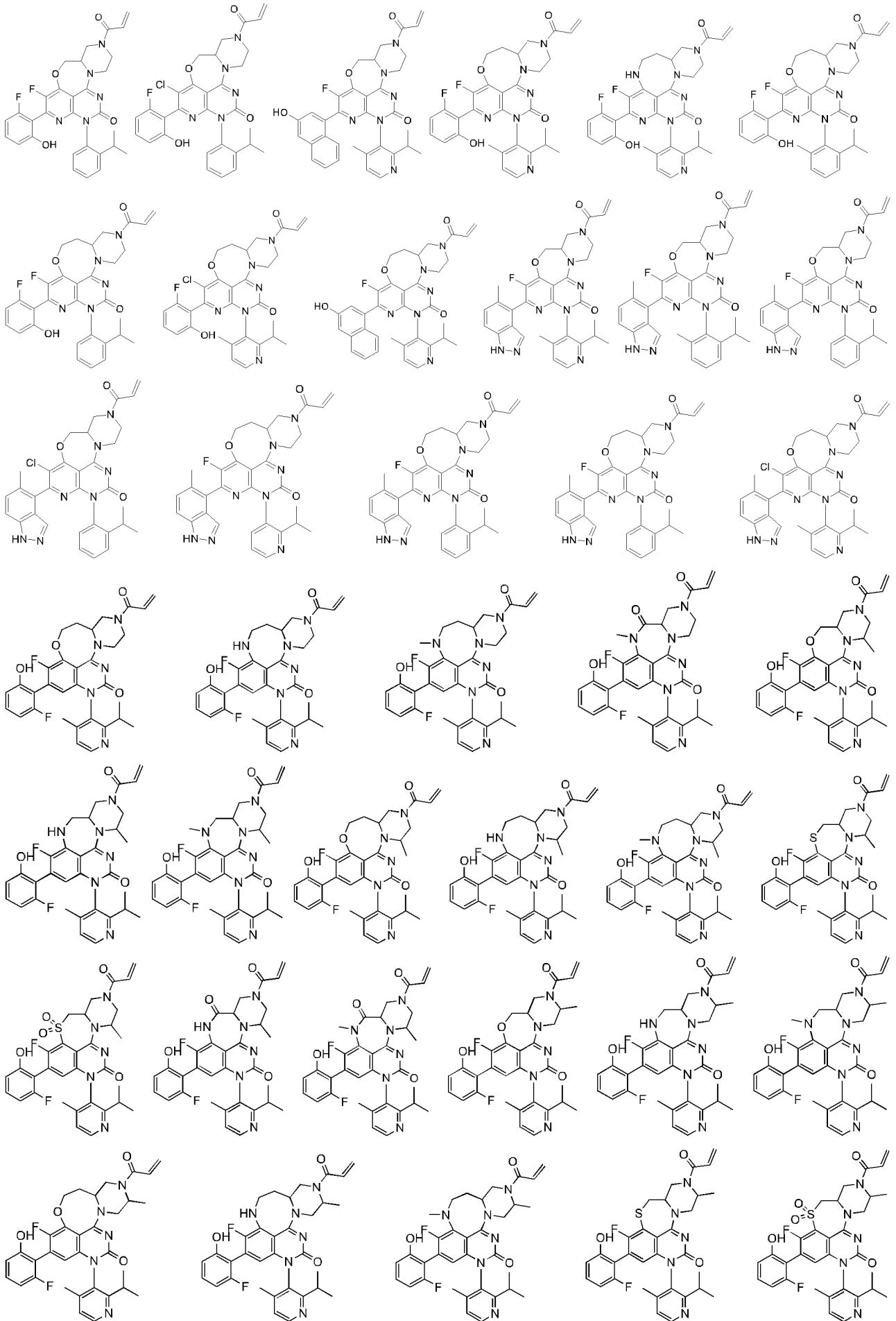
其中，

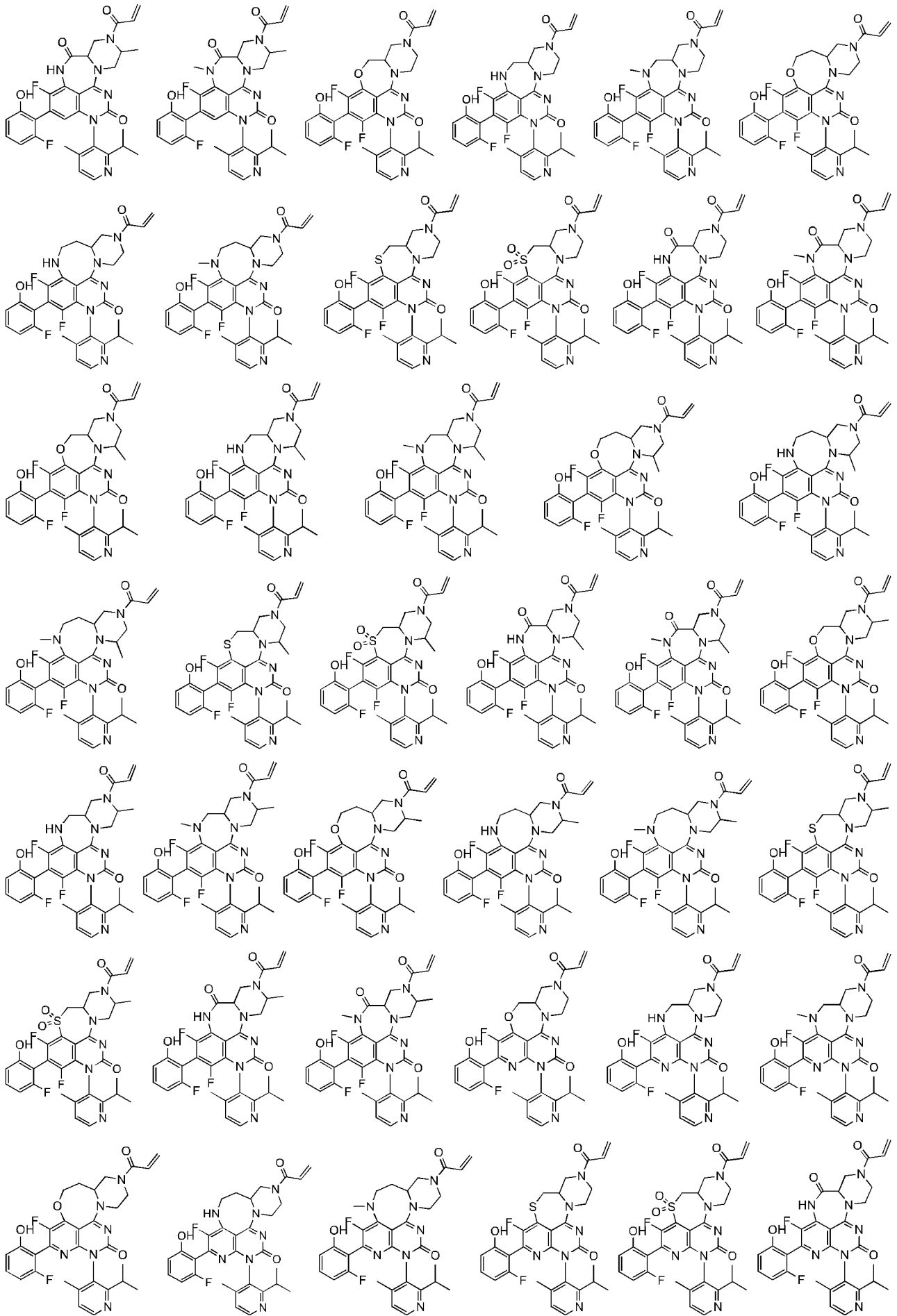
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、L<sub>1</sub>、T、T<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、环A、环B、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>如上述所定义。

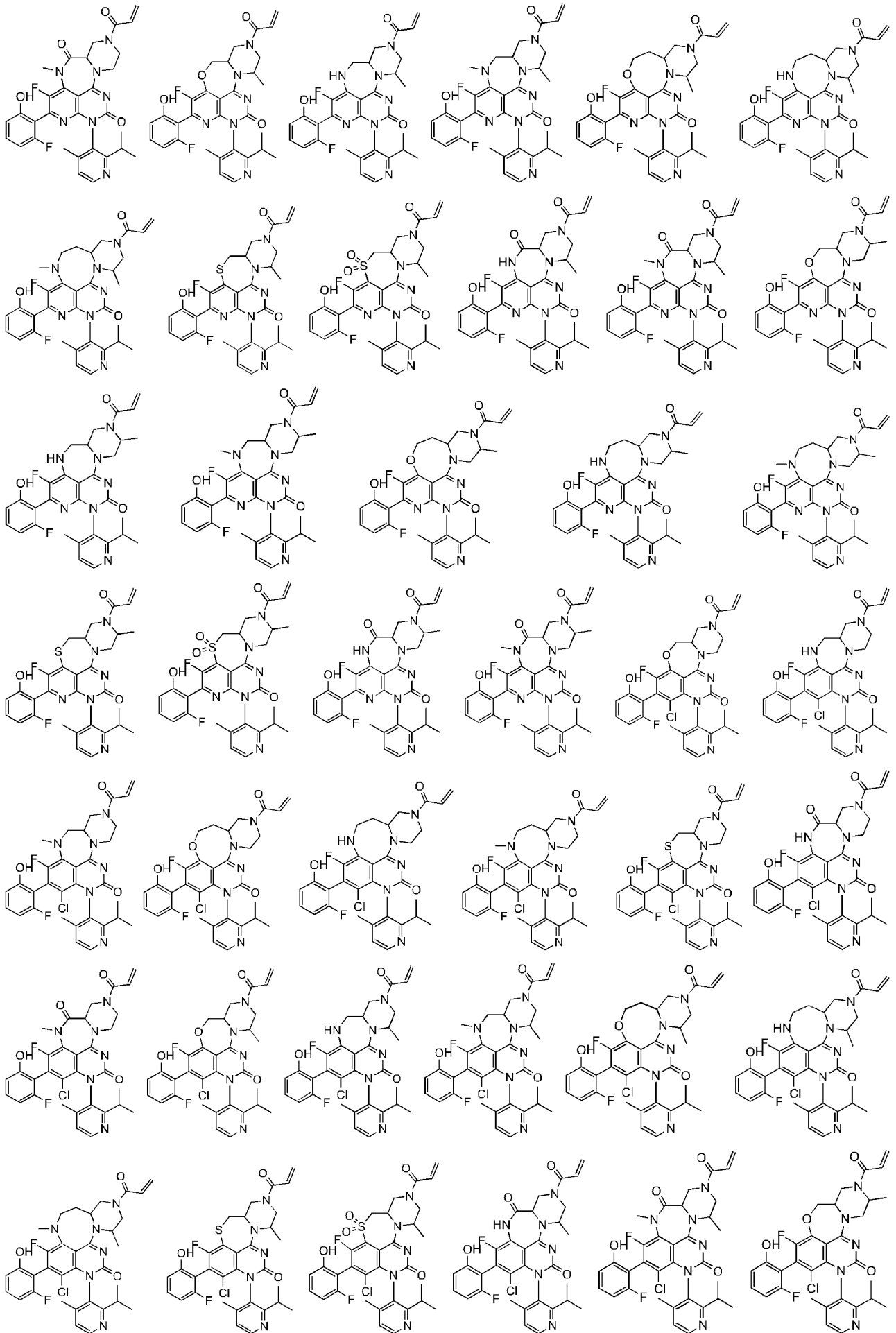
本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

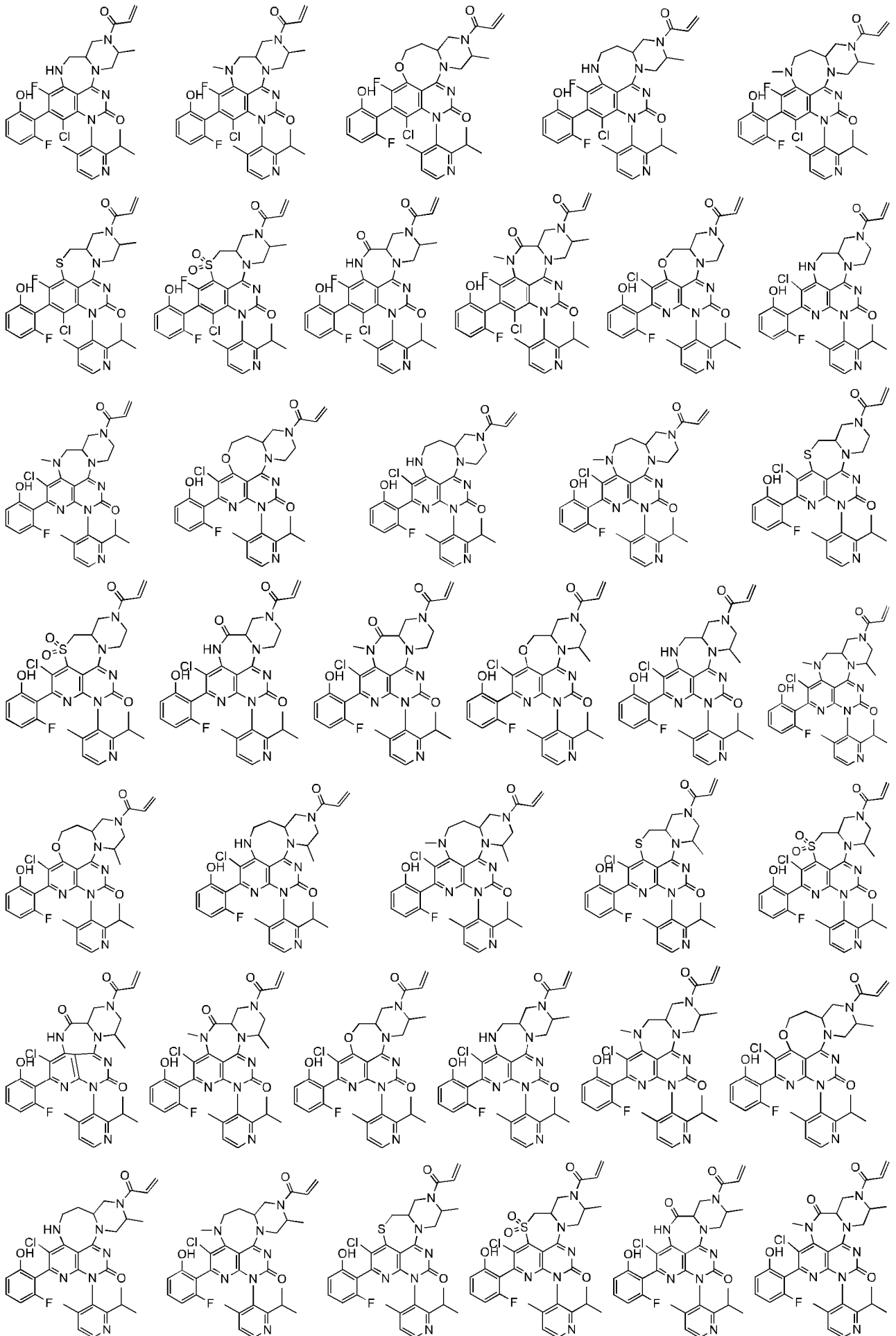


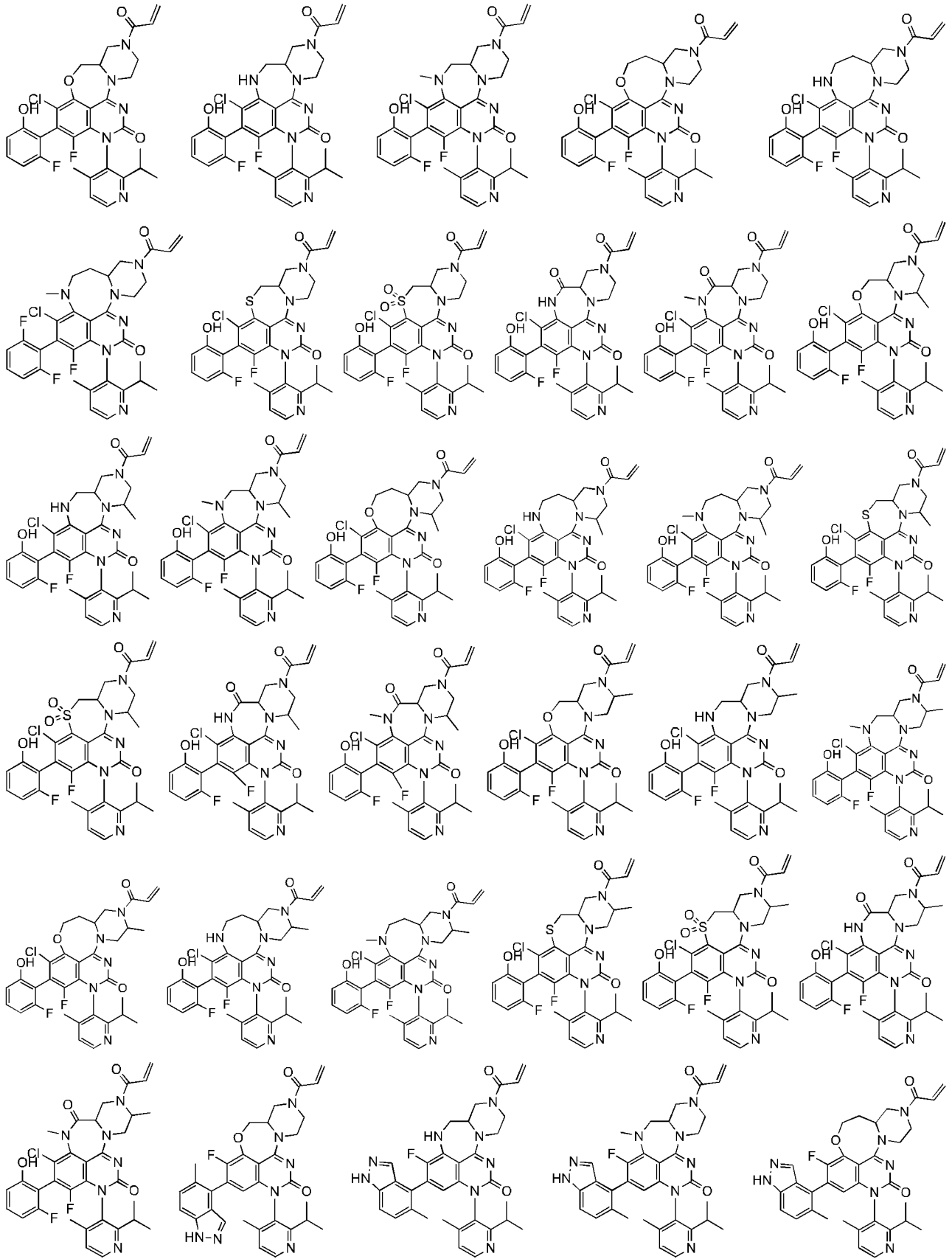


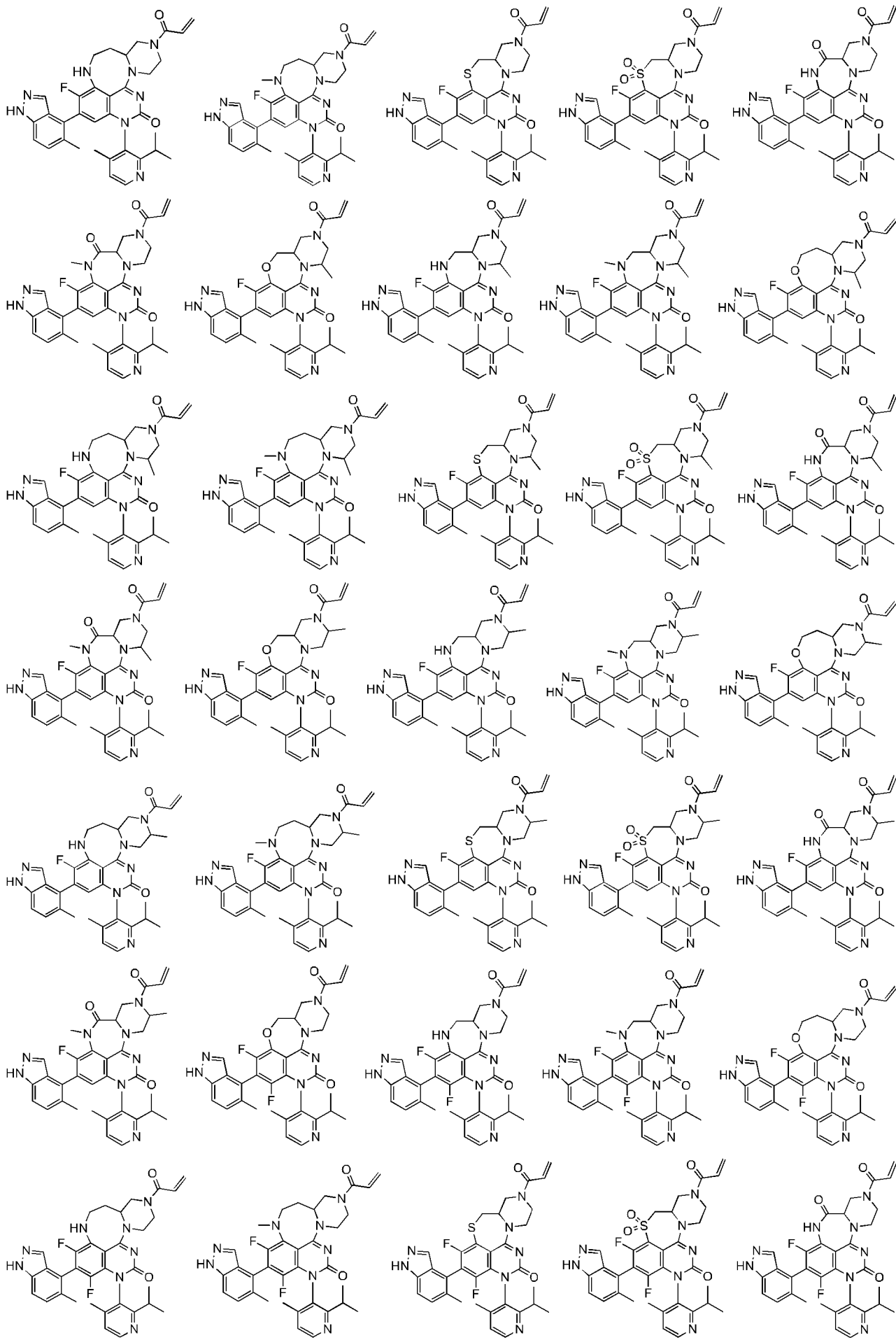


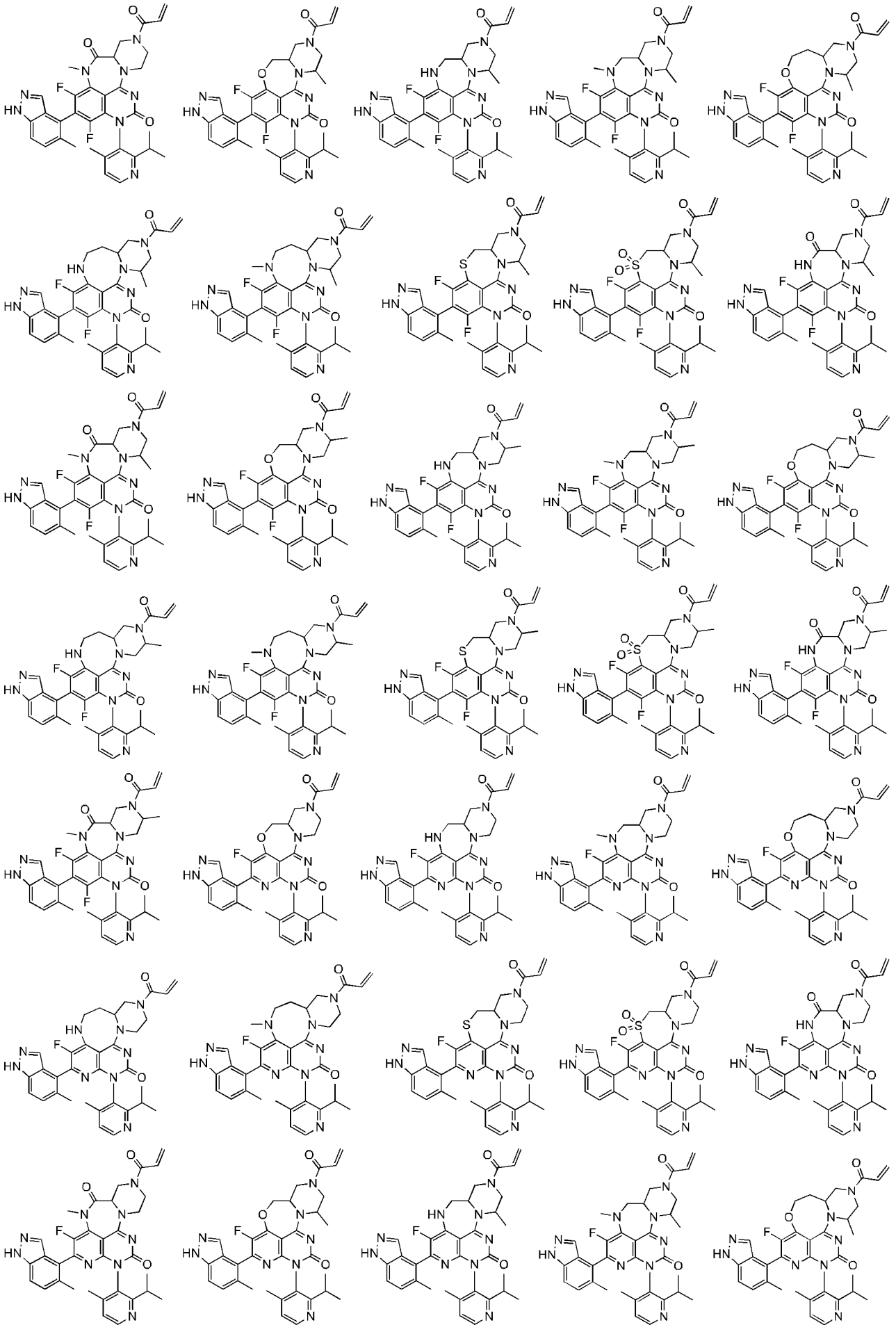


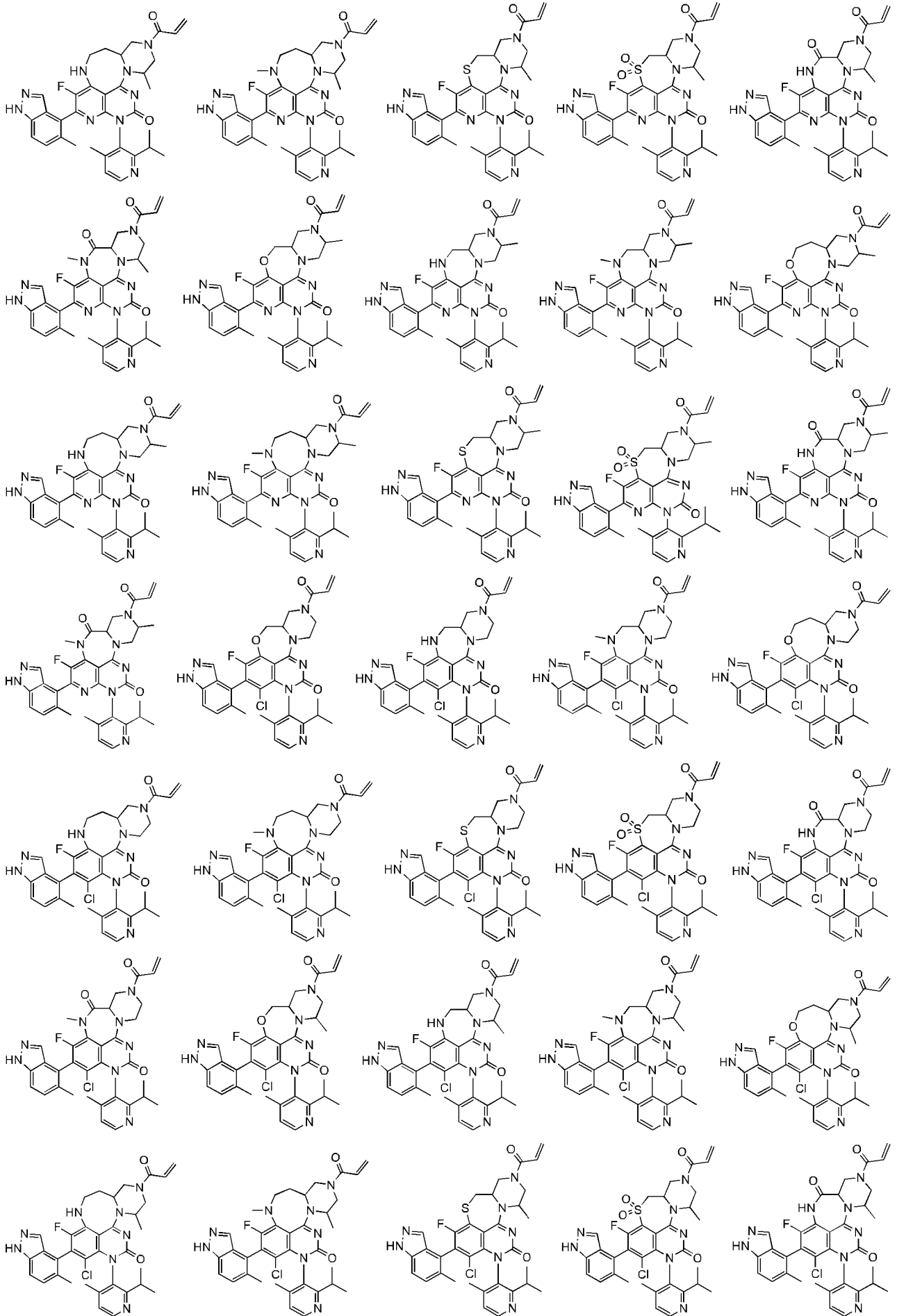


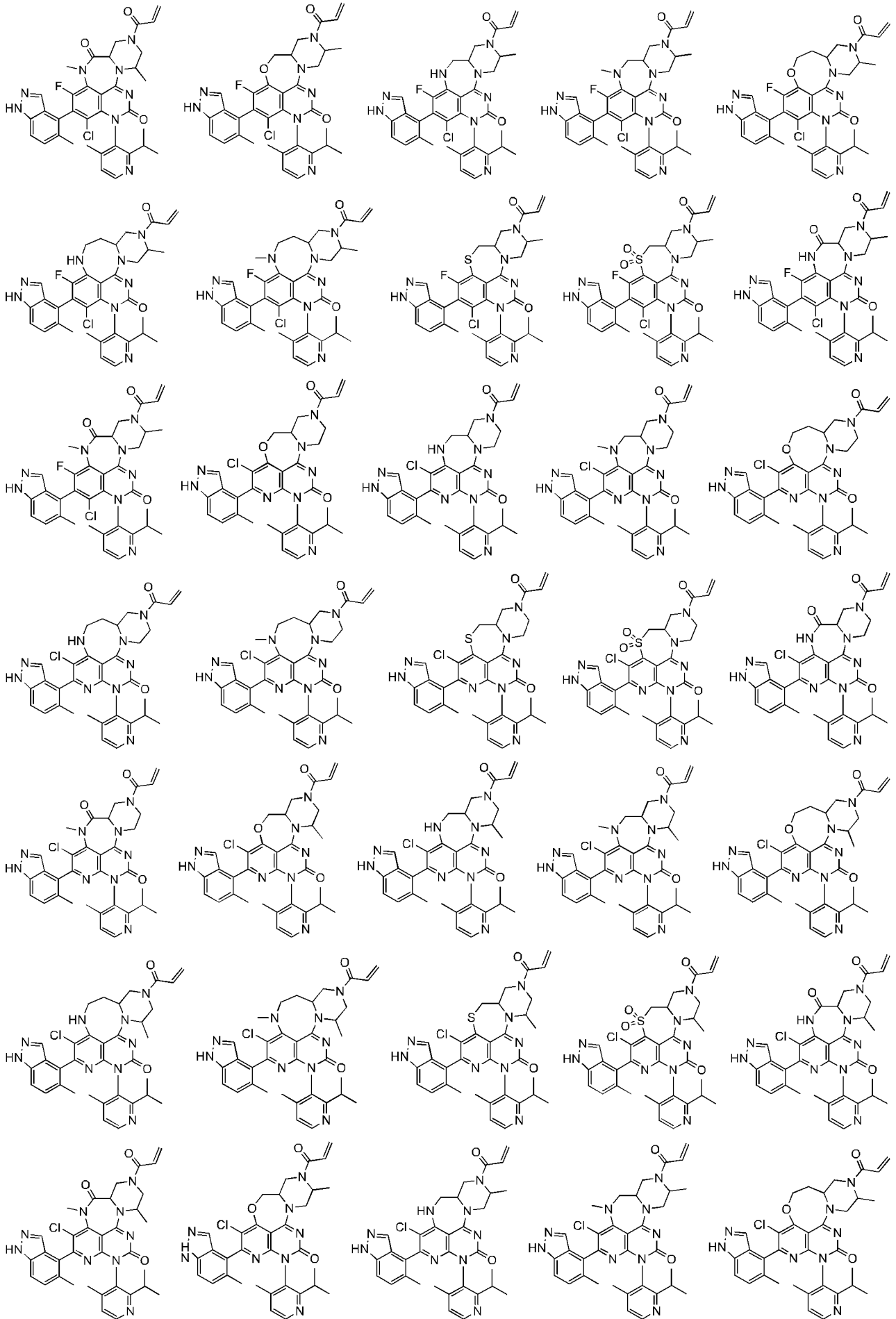


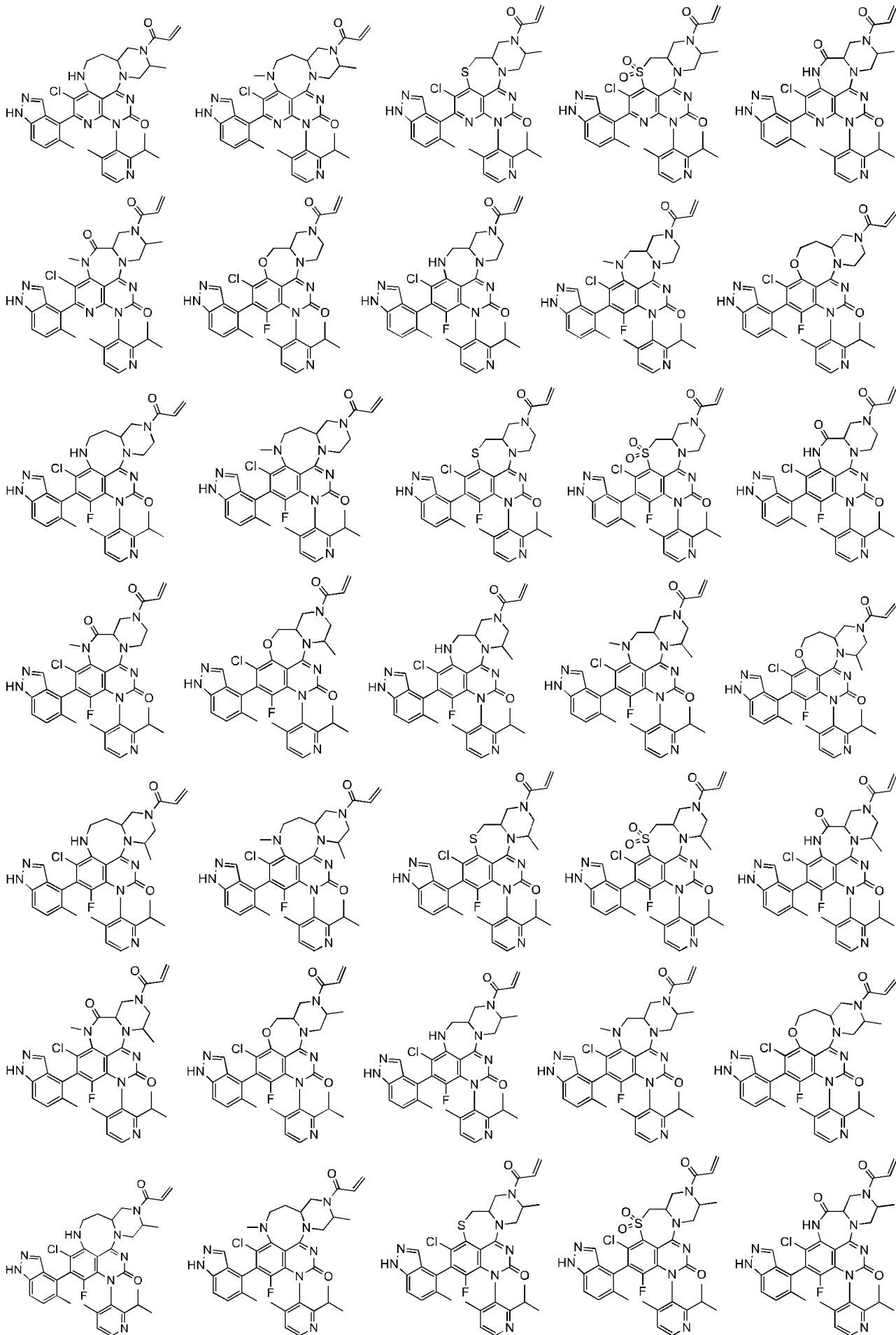


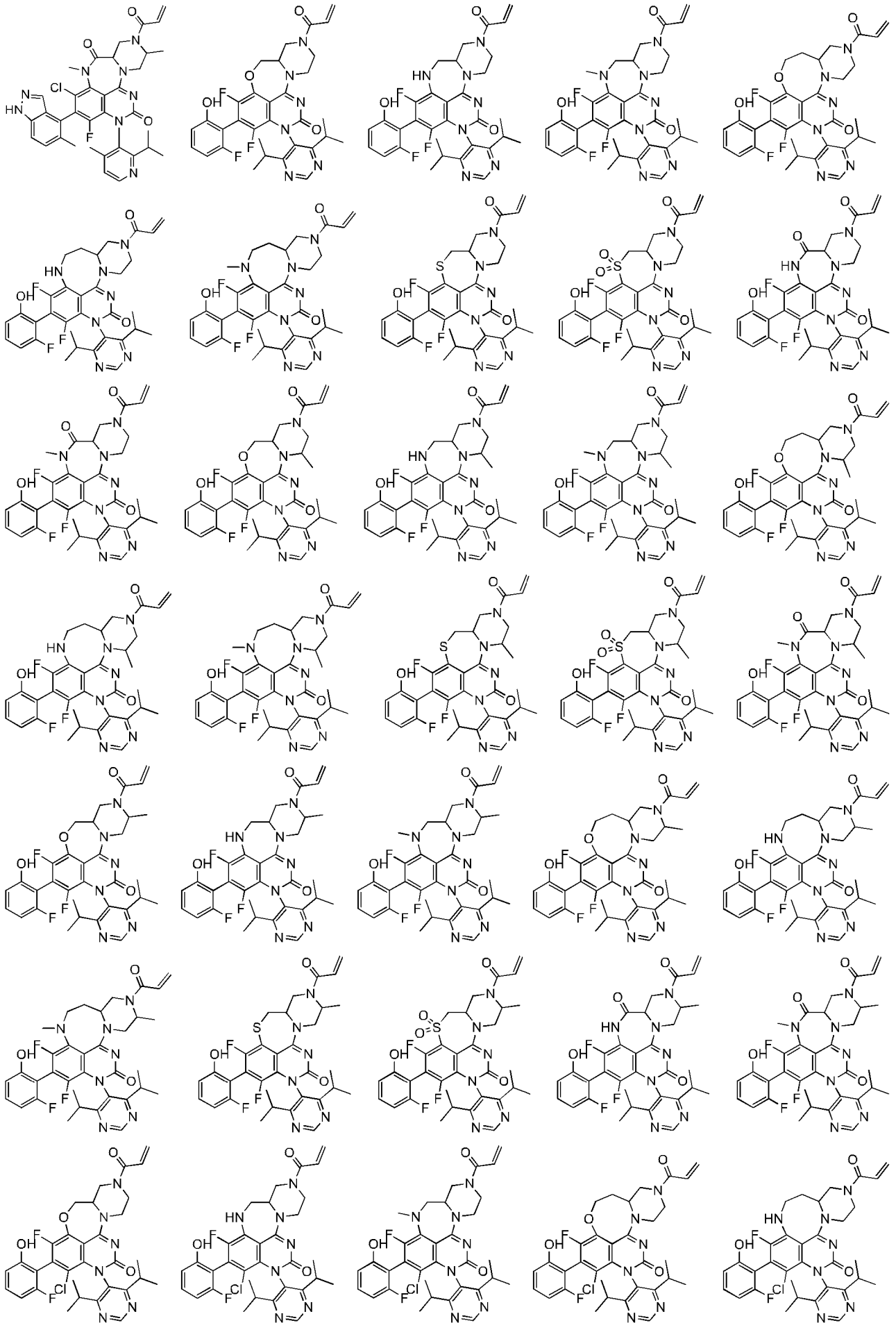


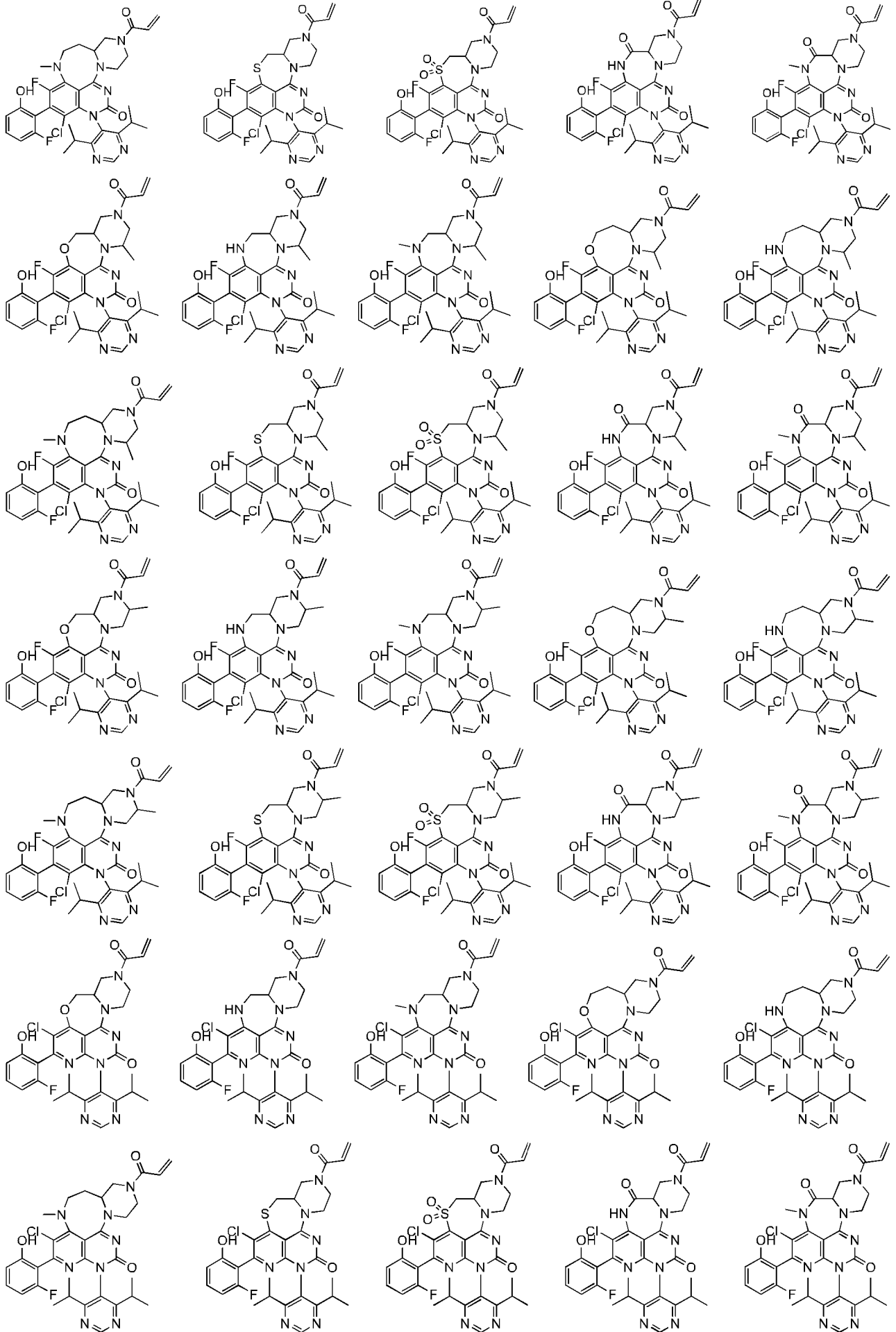


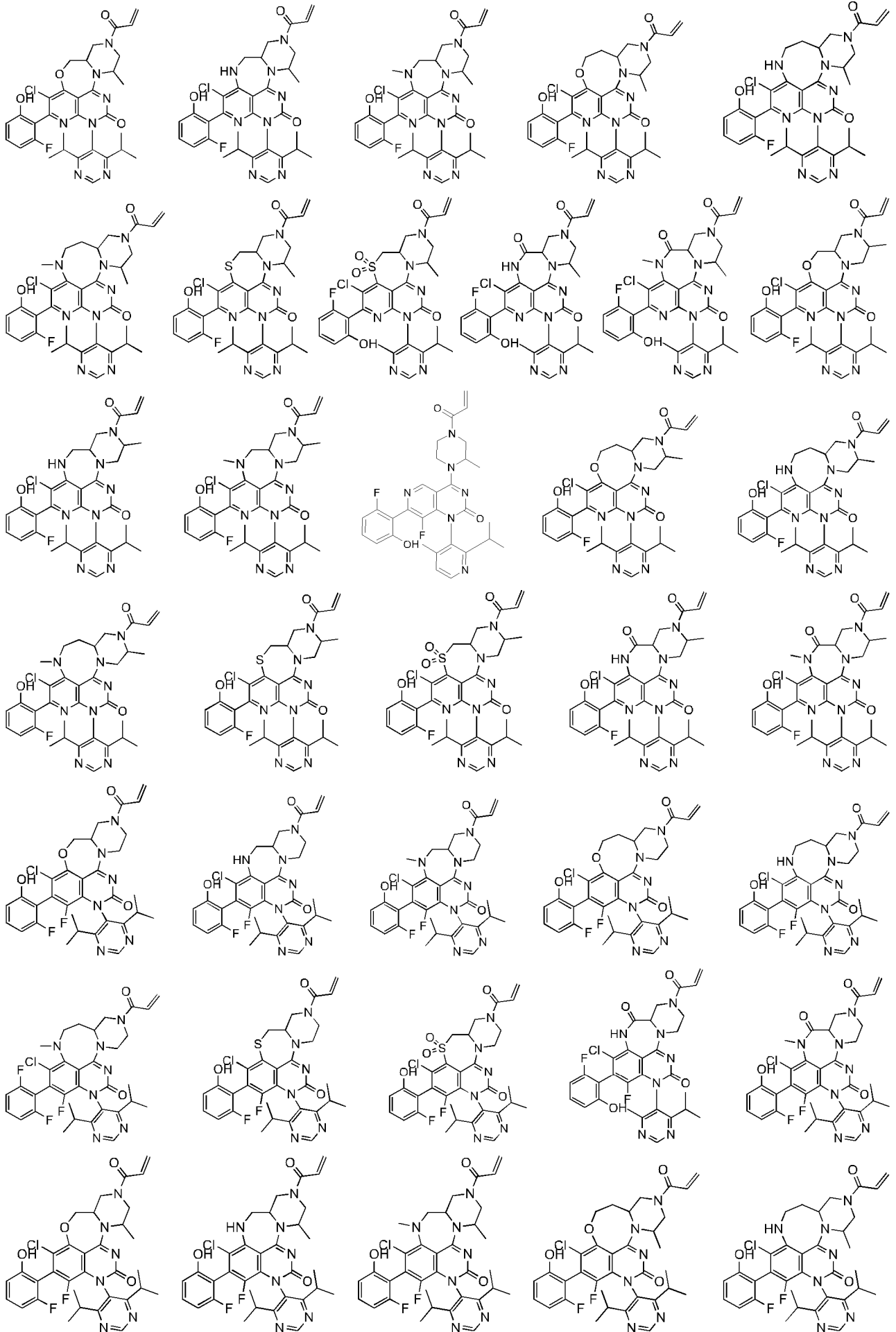


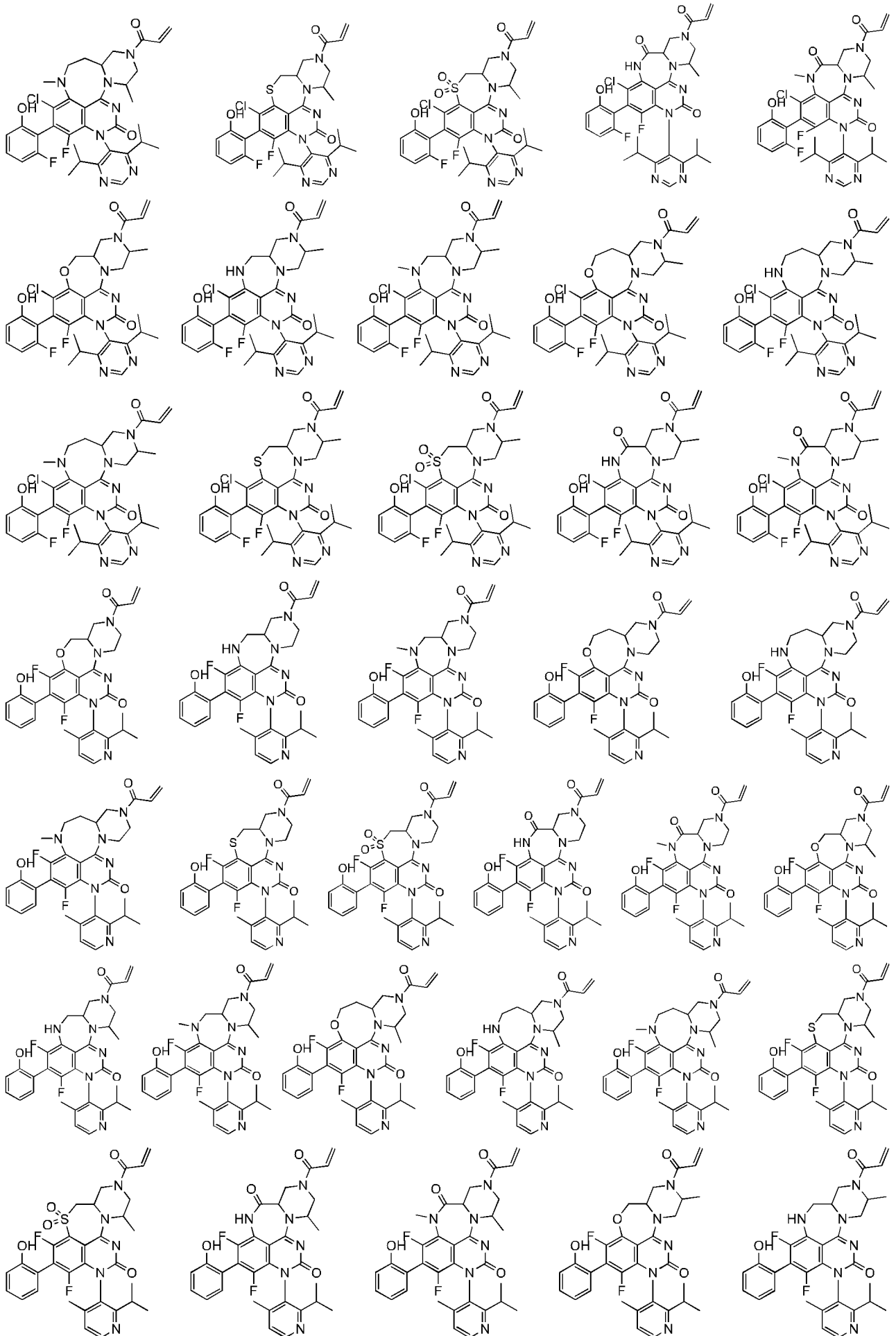


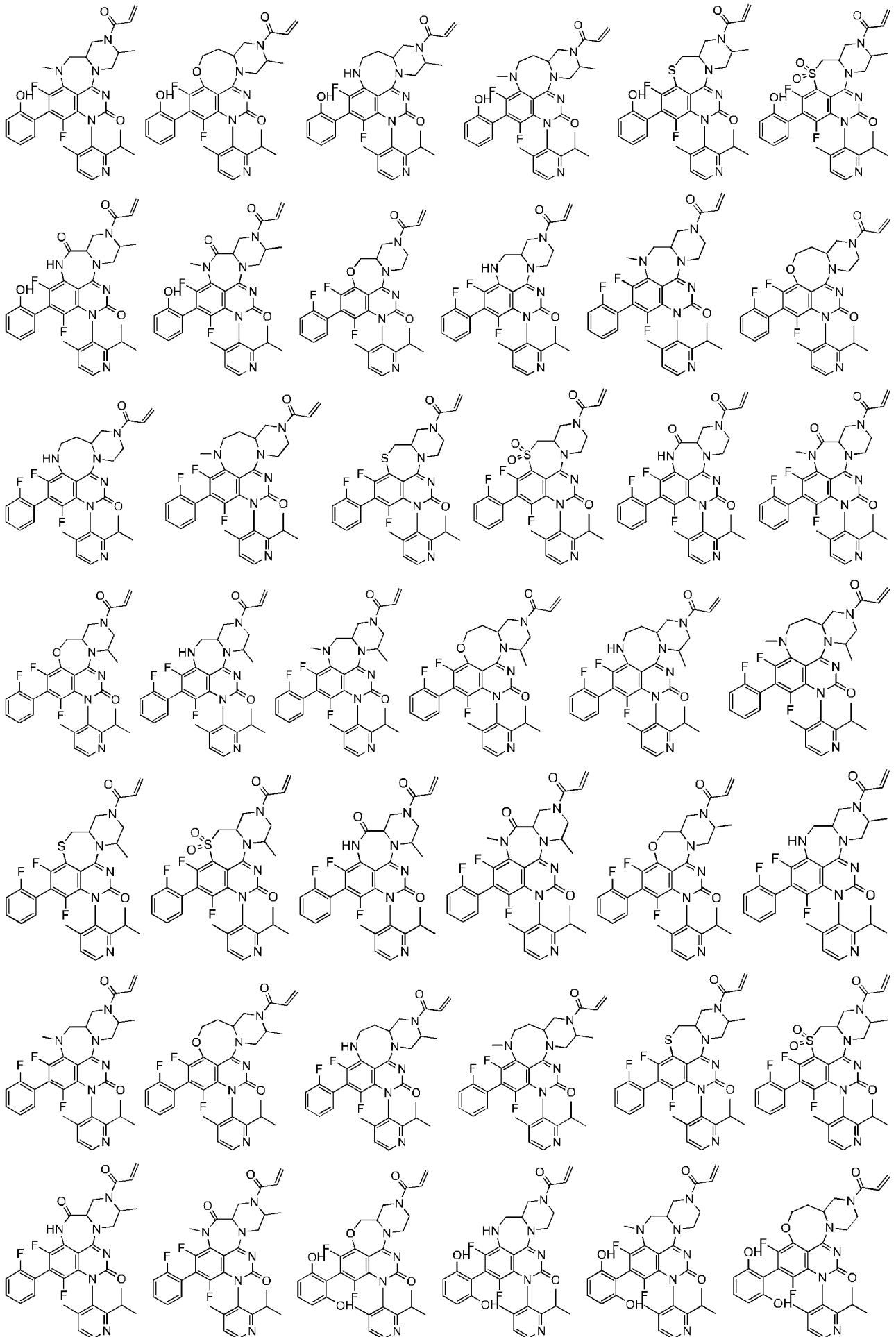


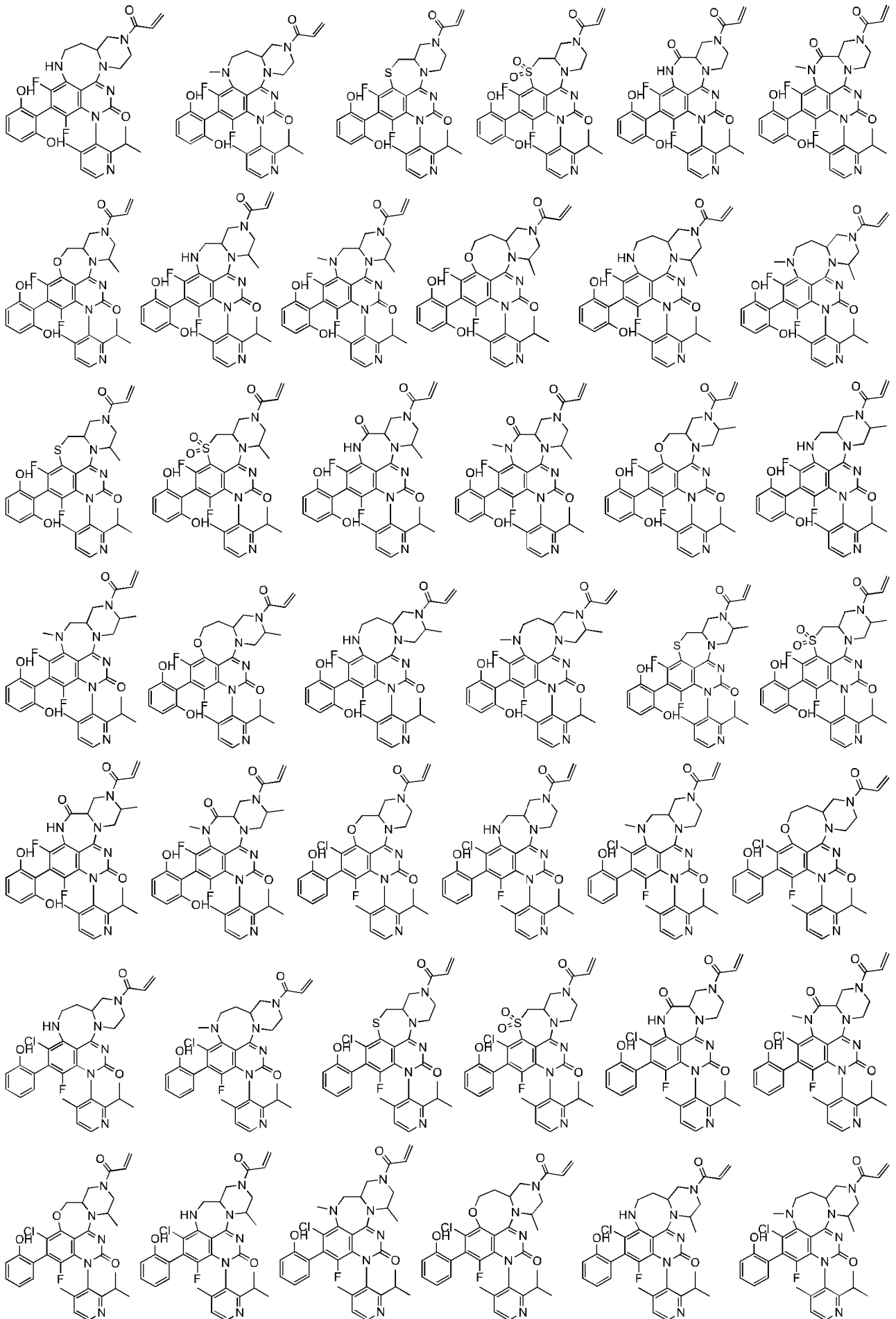


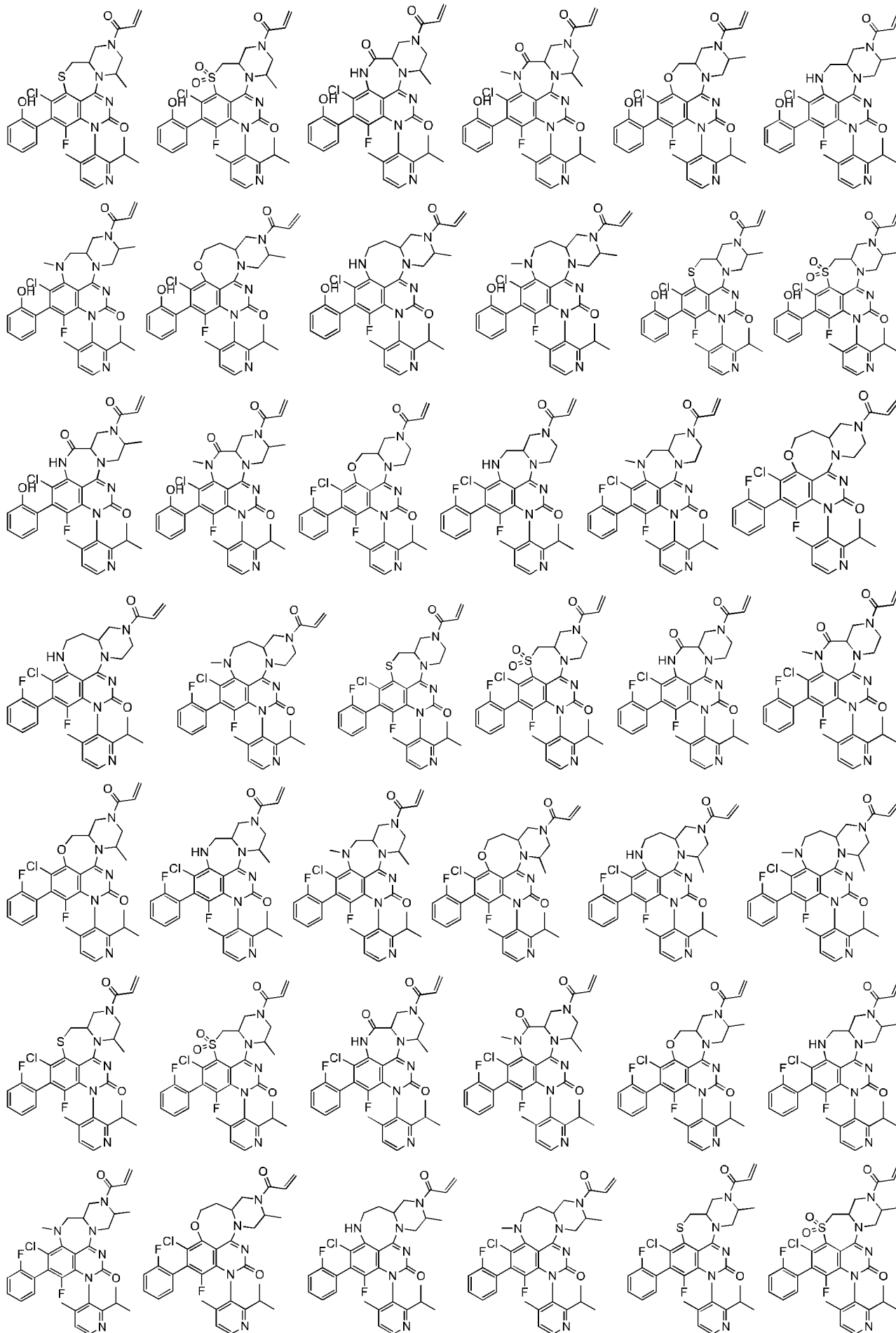


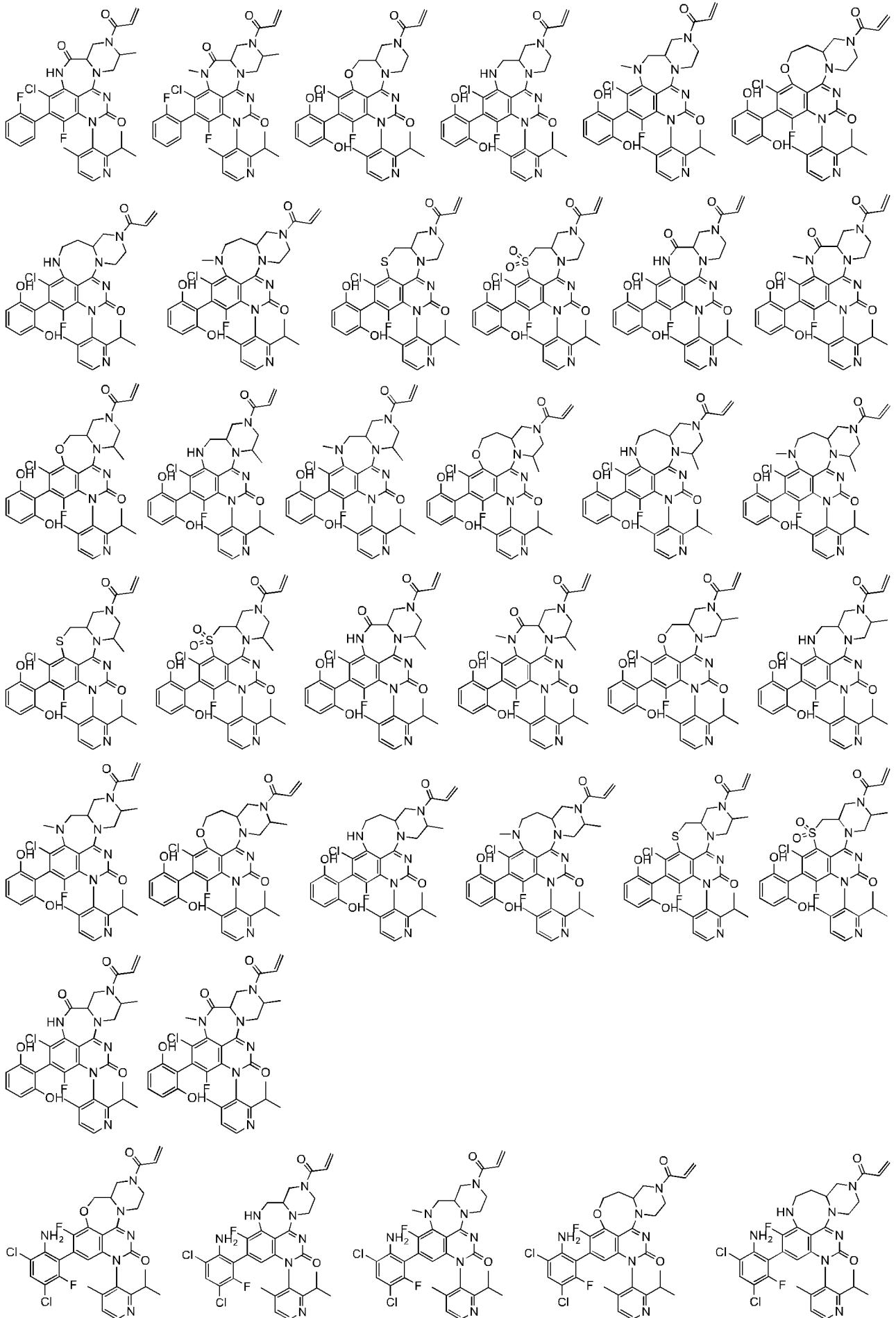


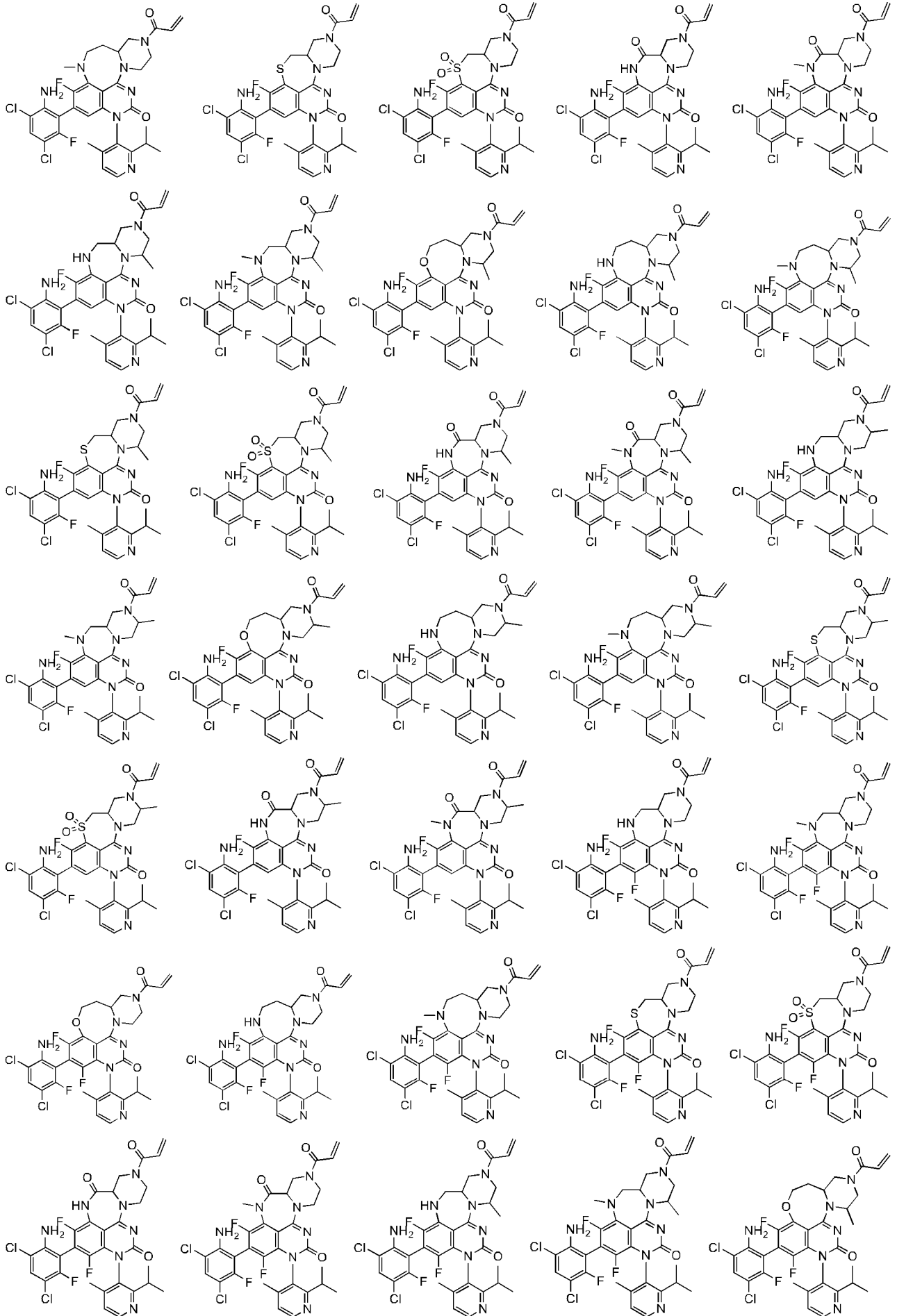


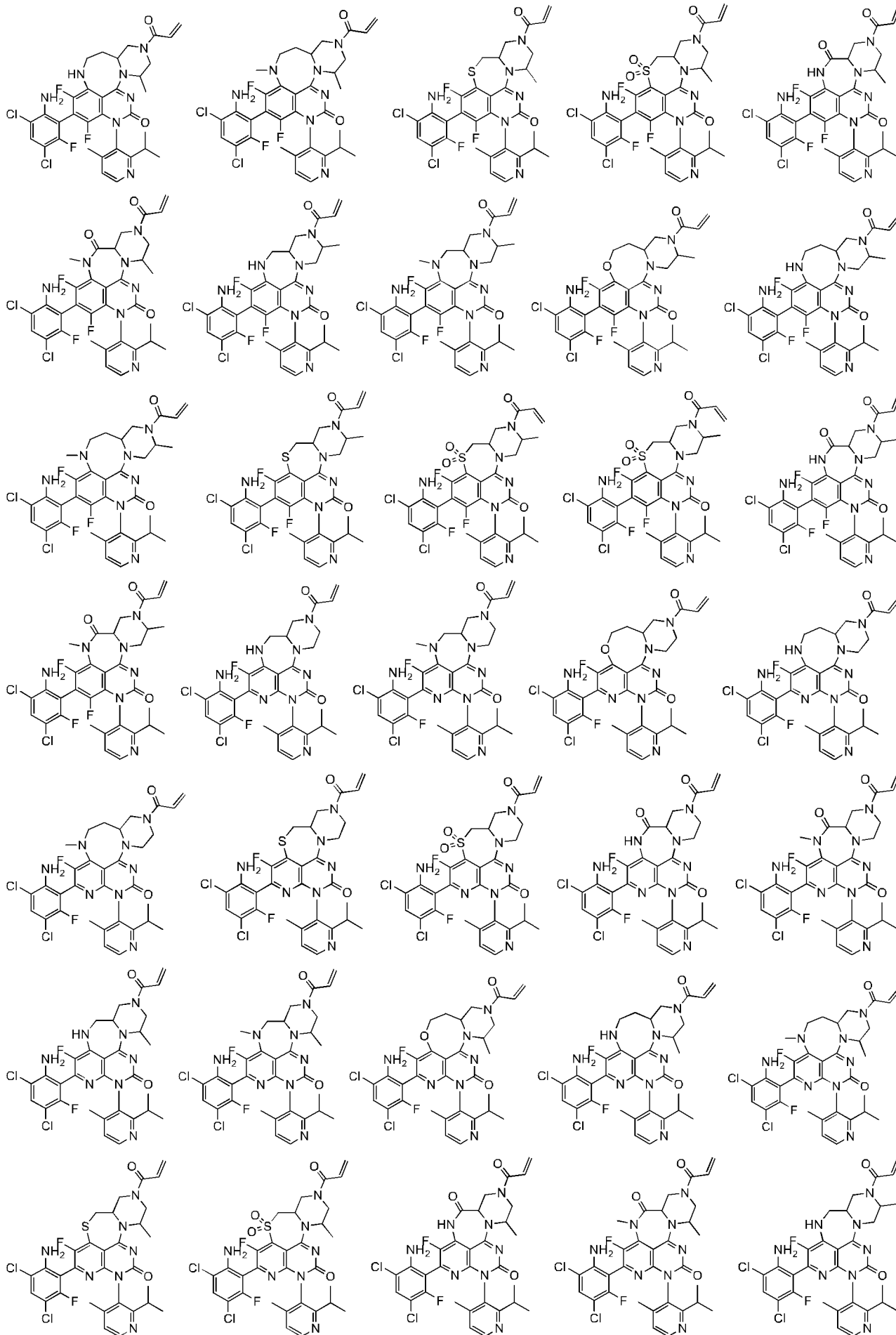


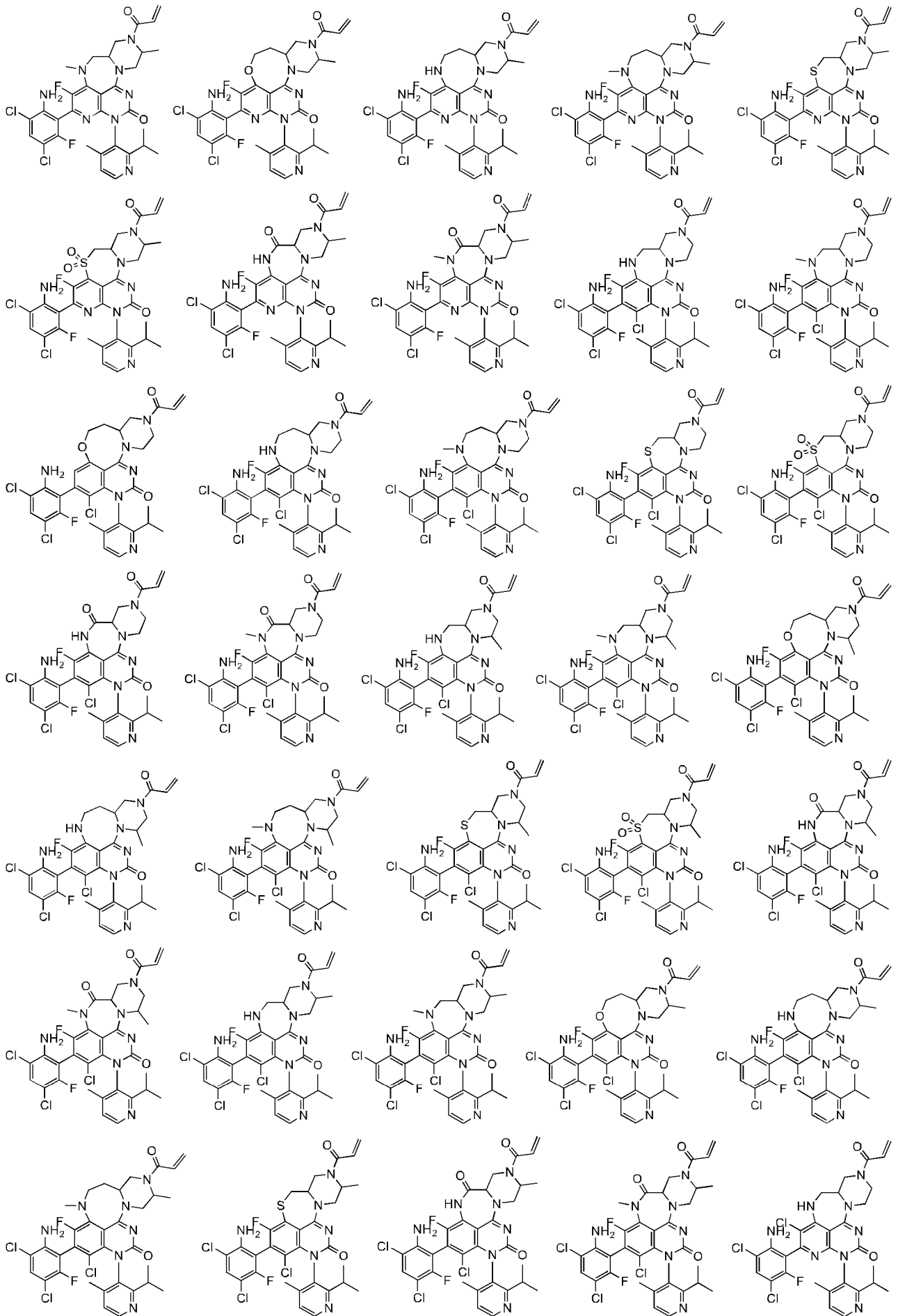


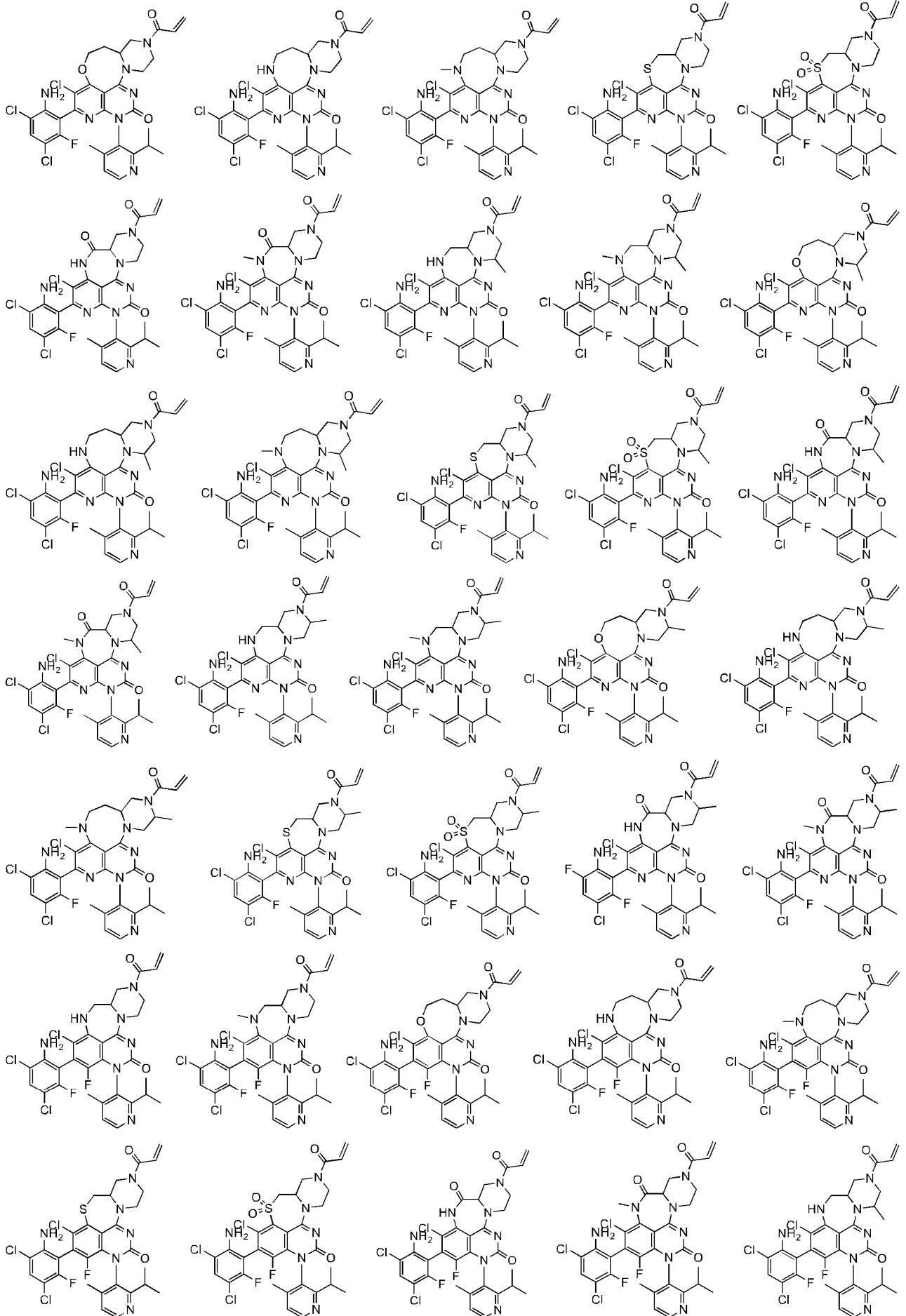


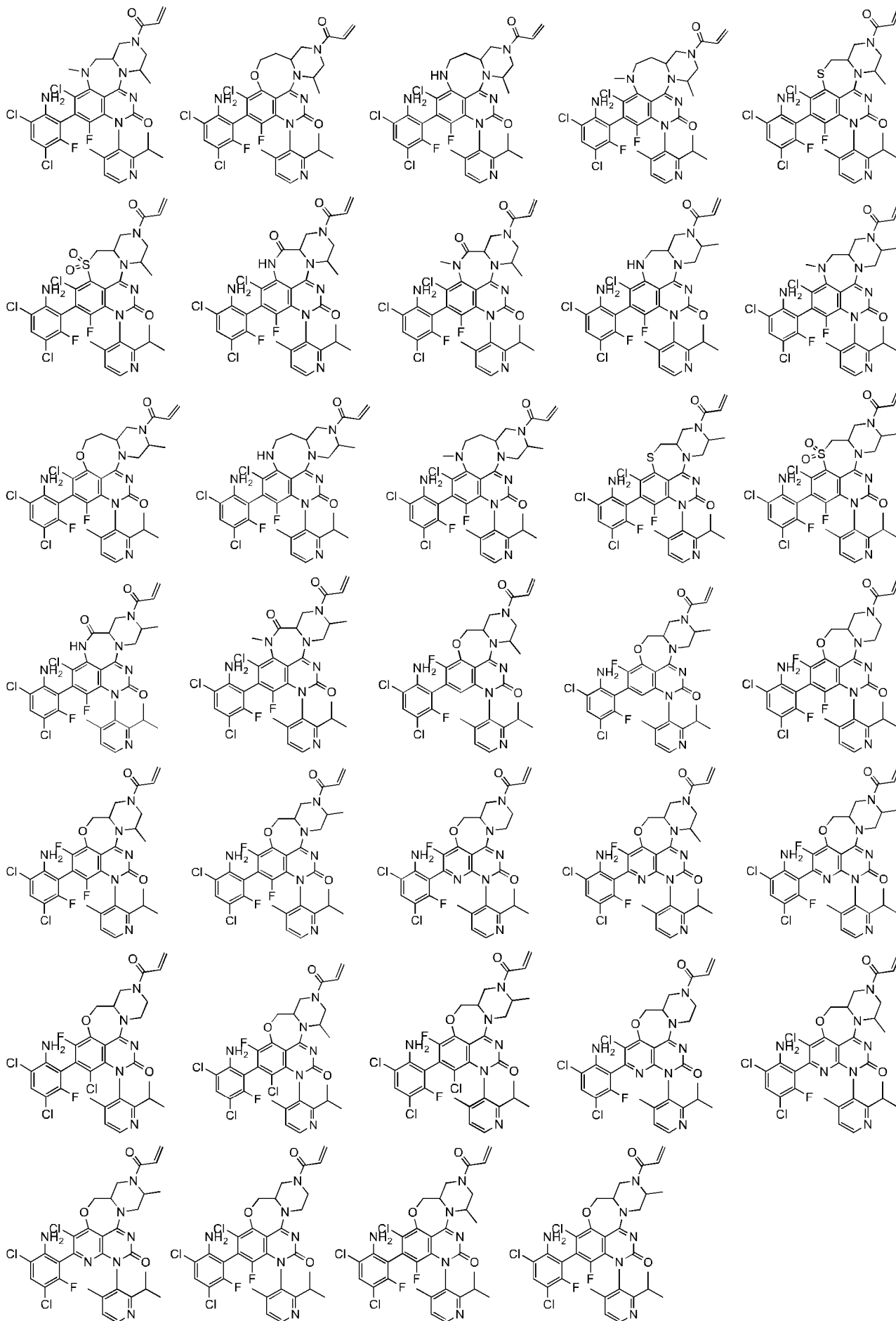


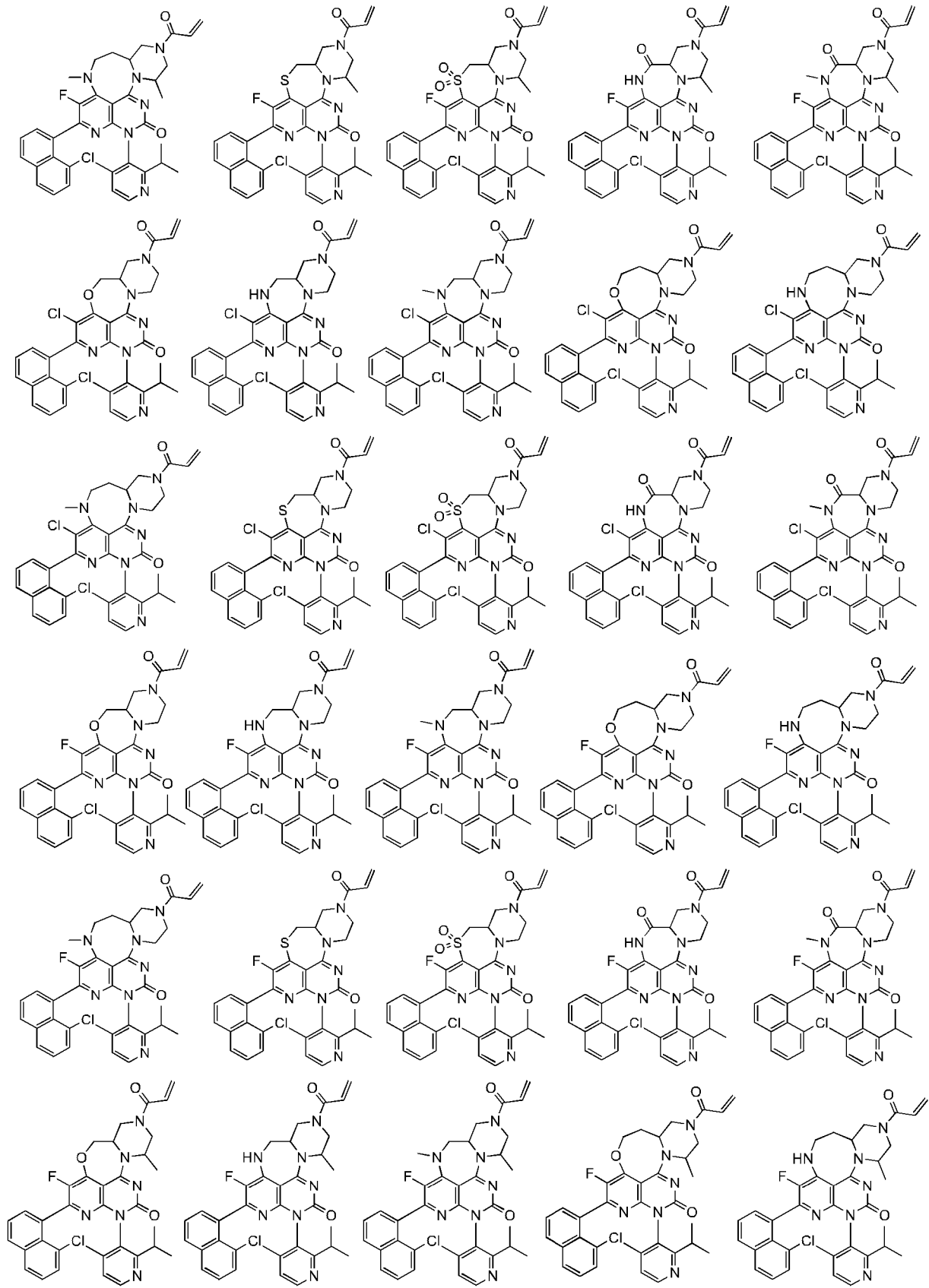


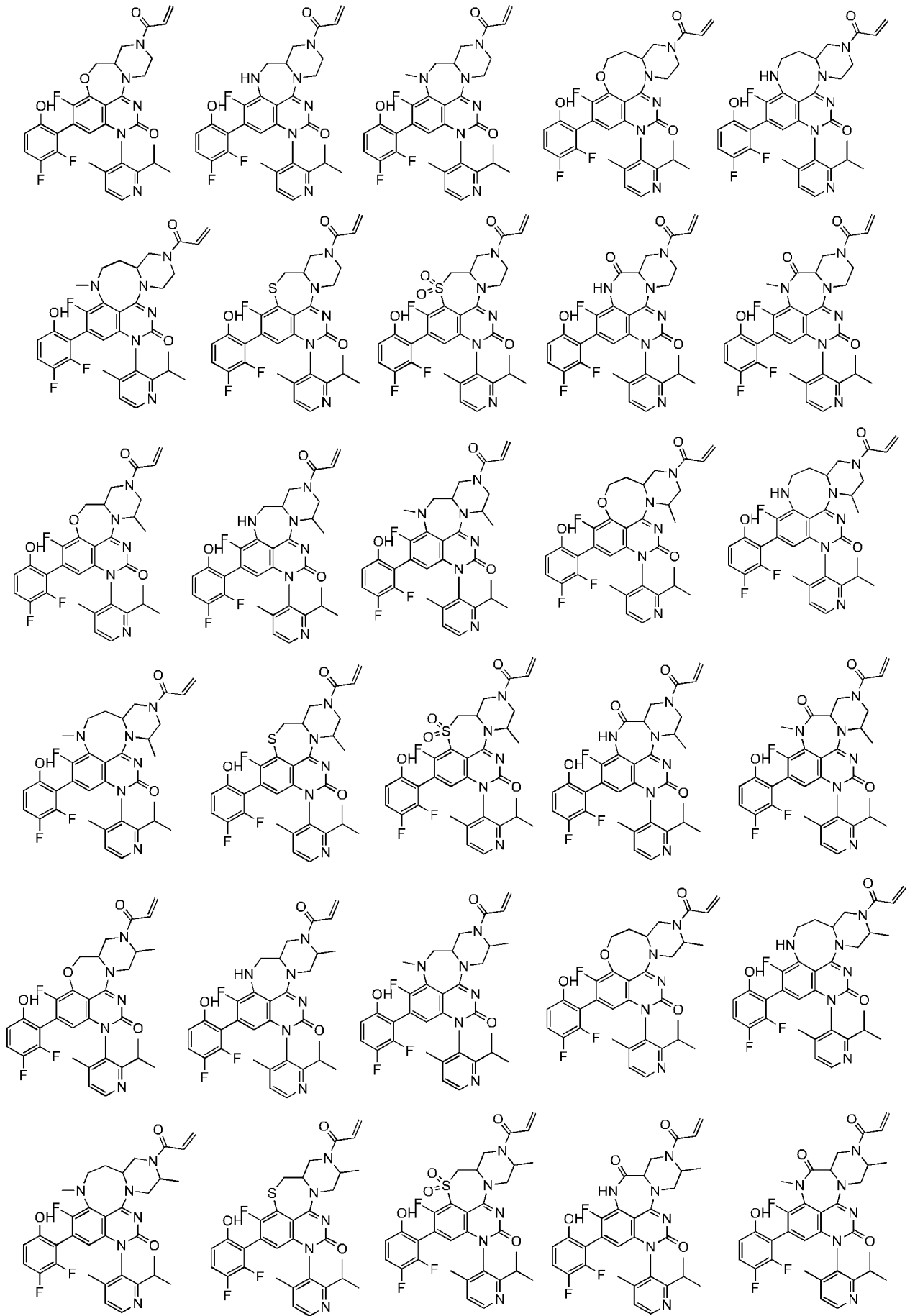


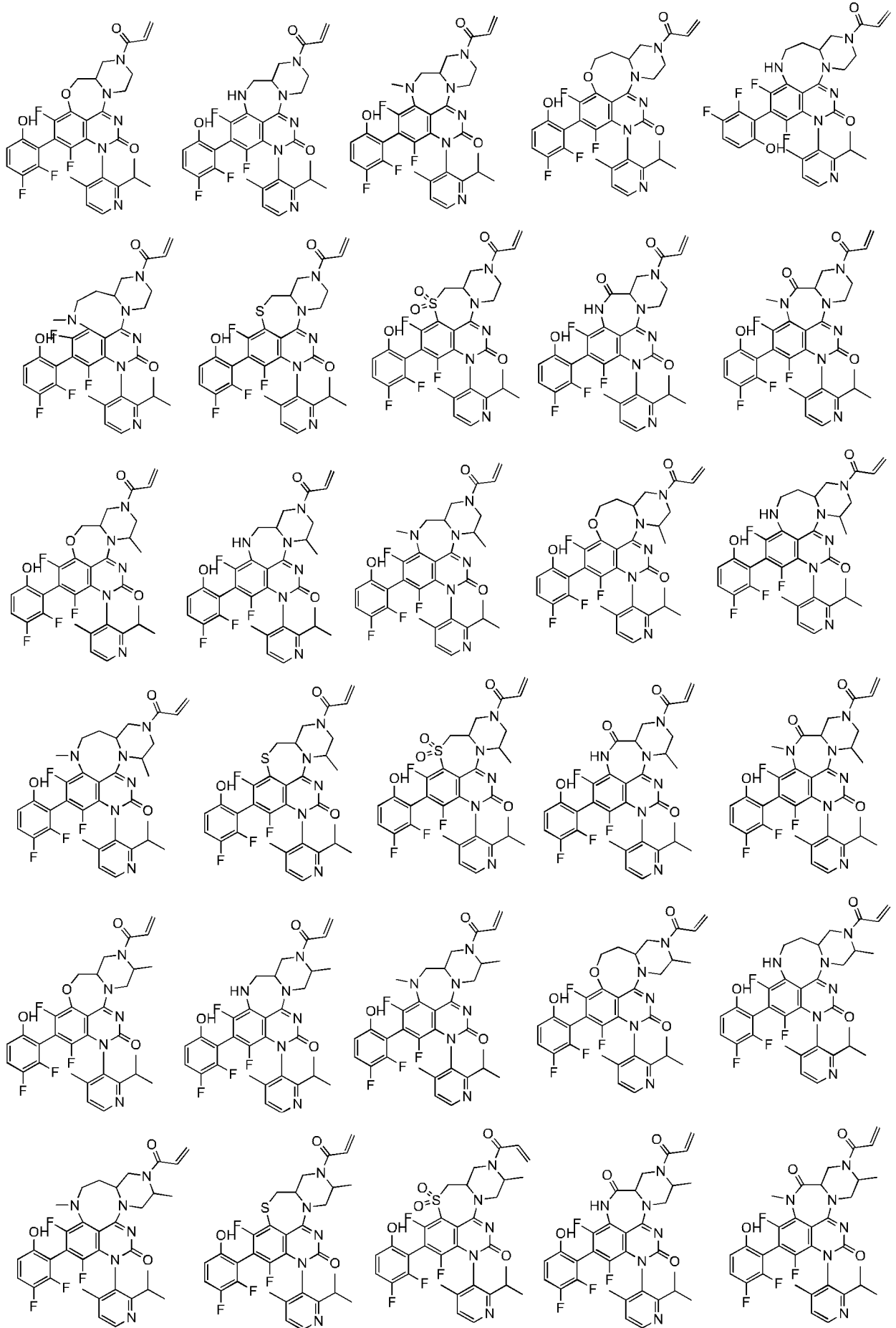


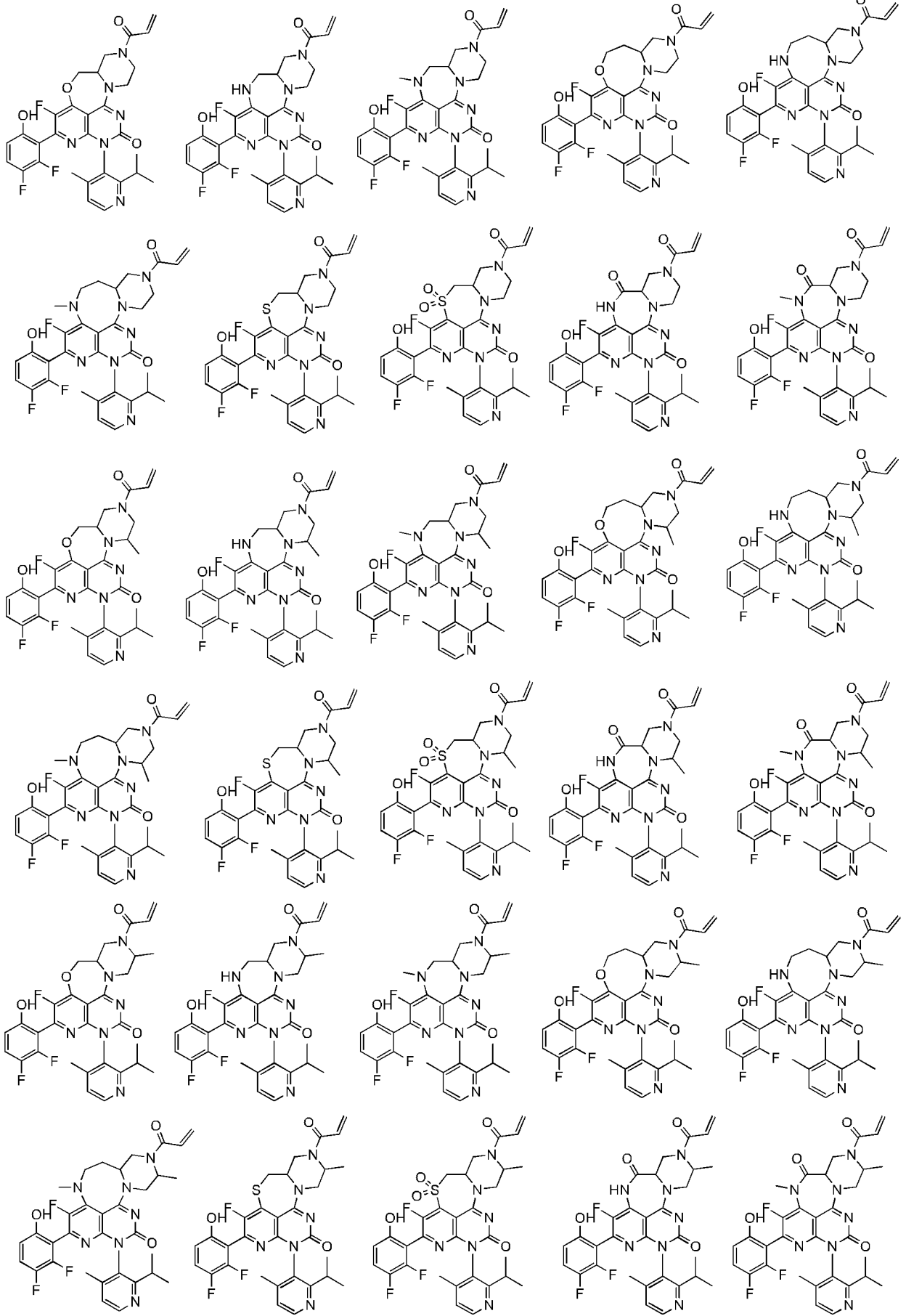


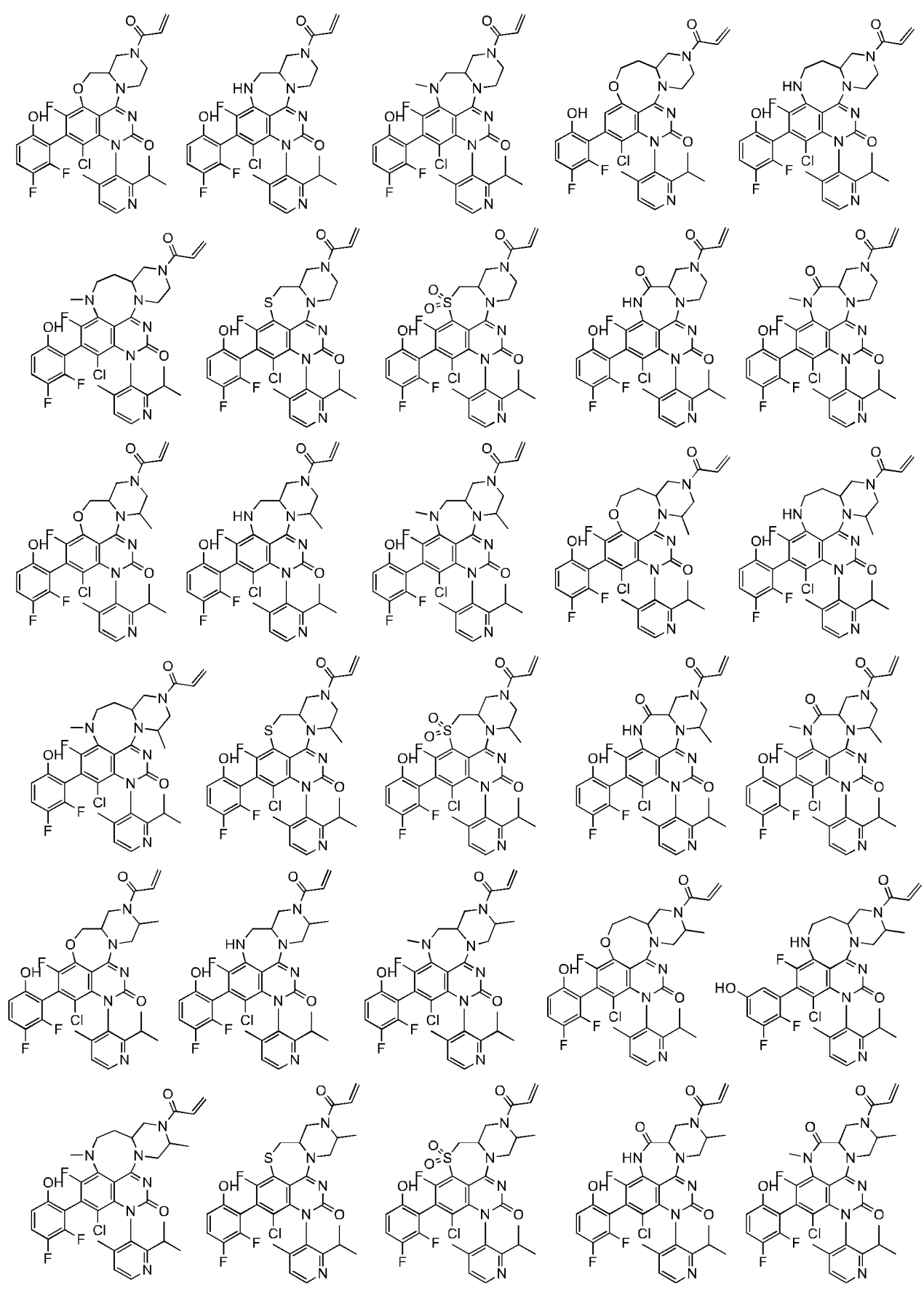


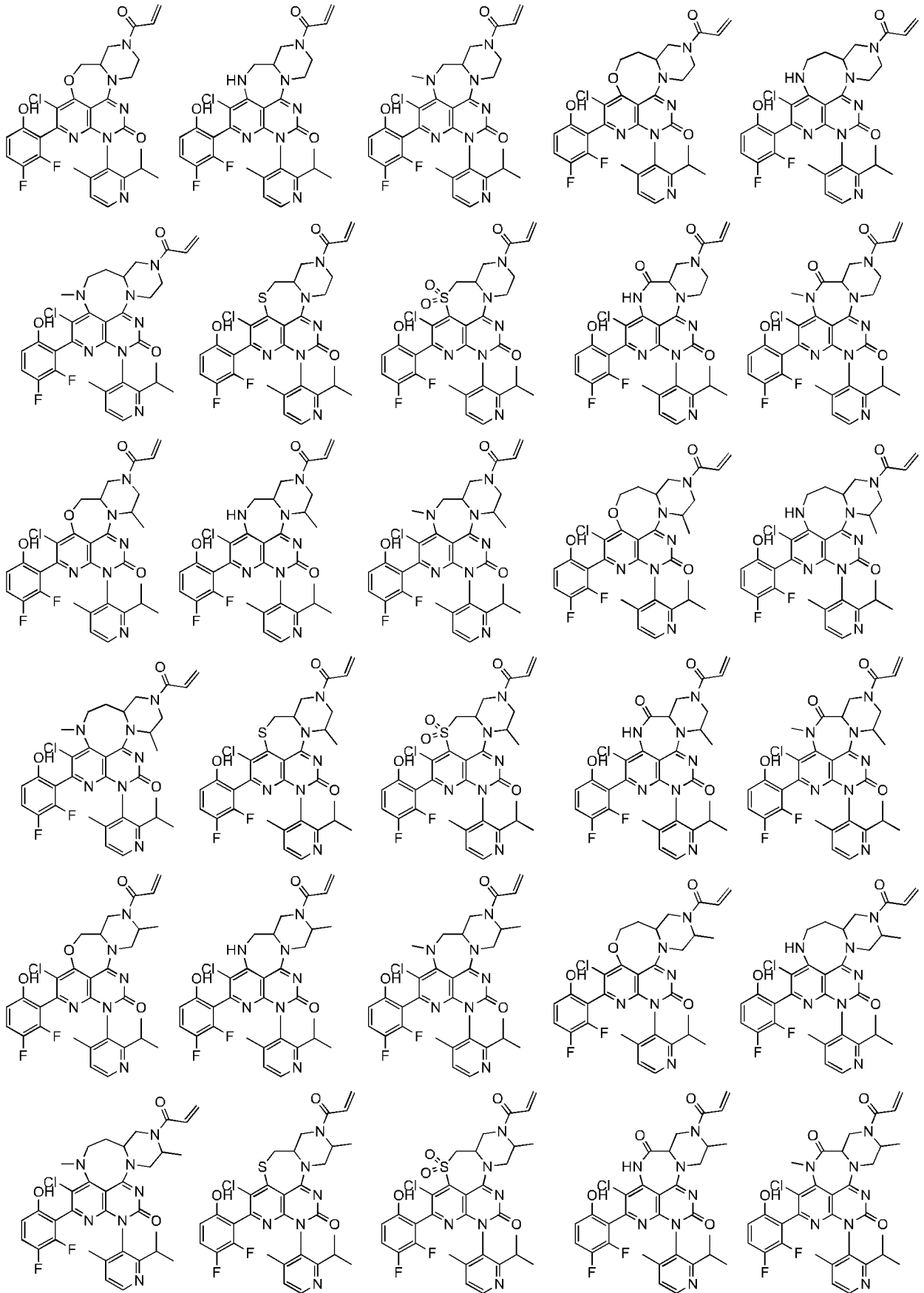


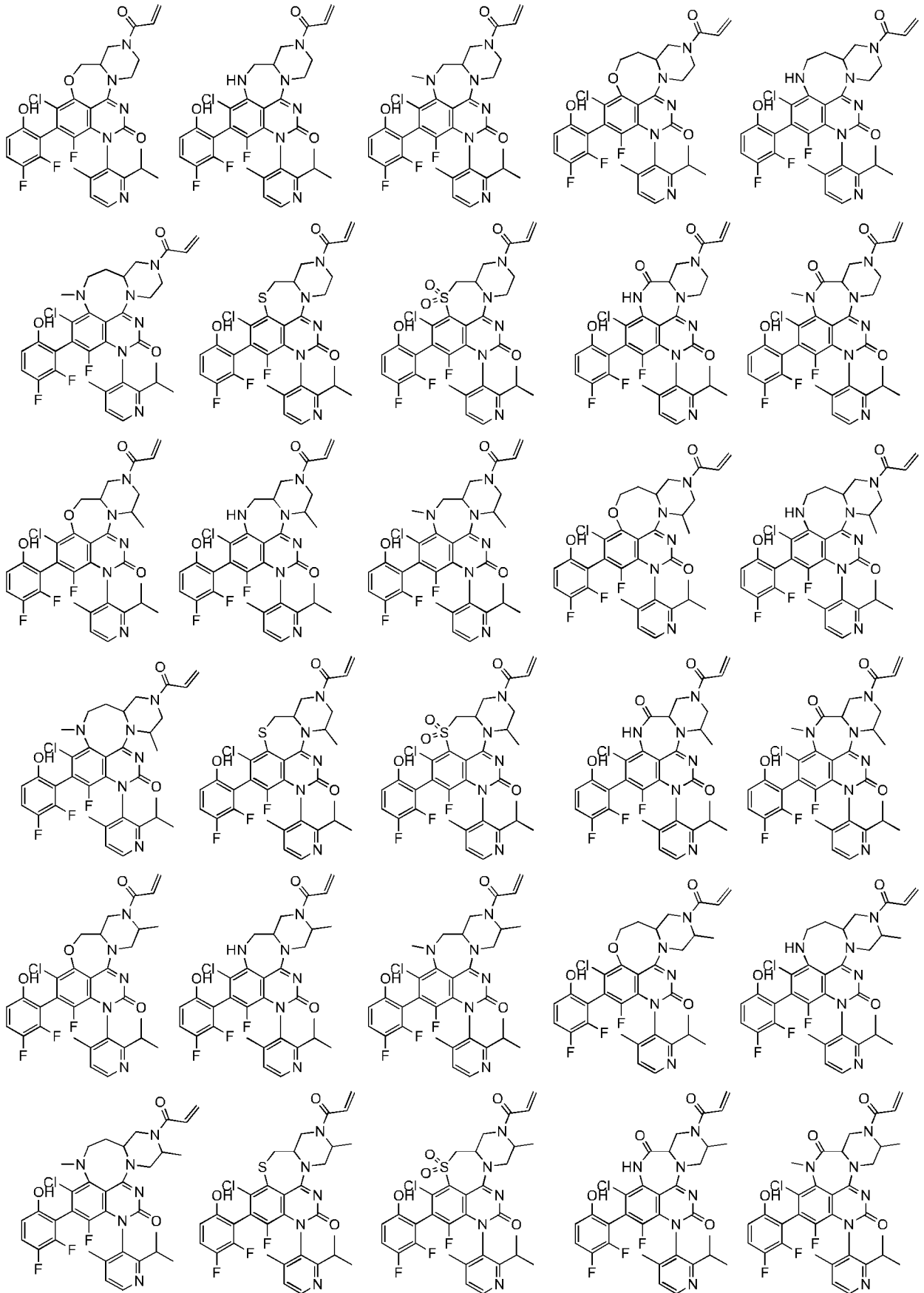


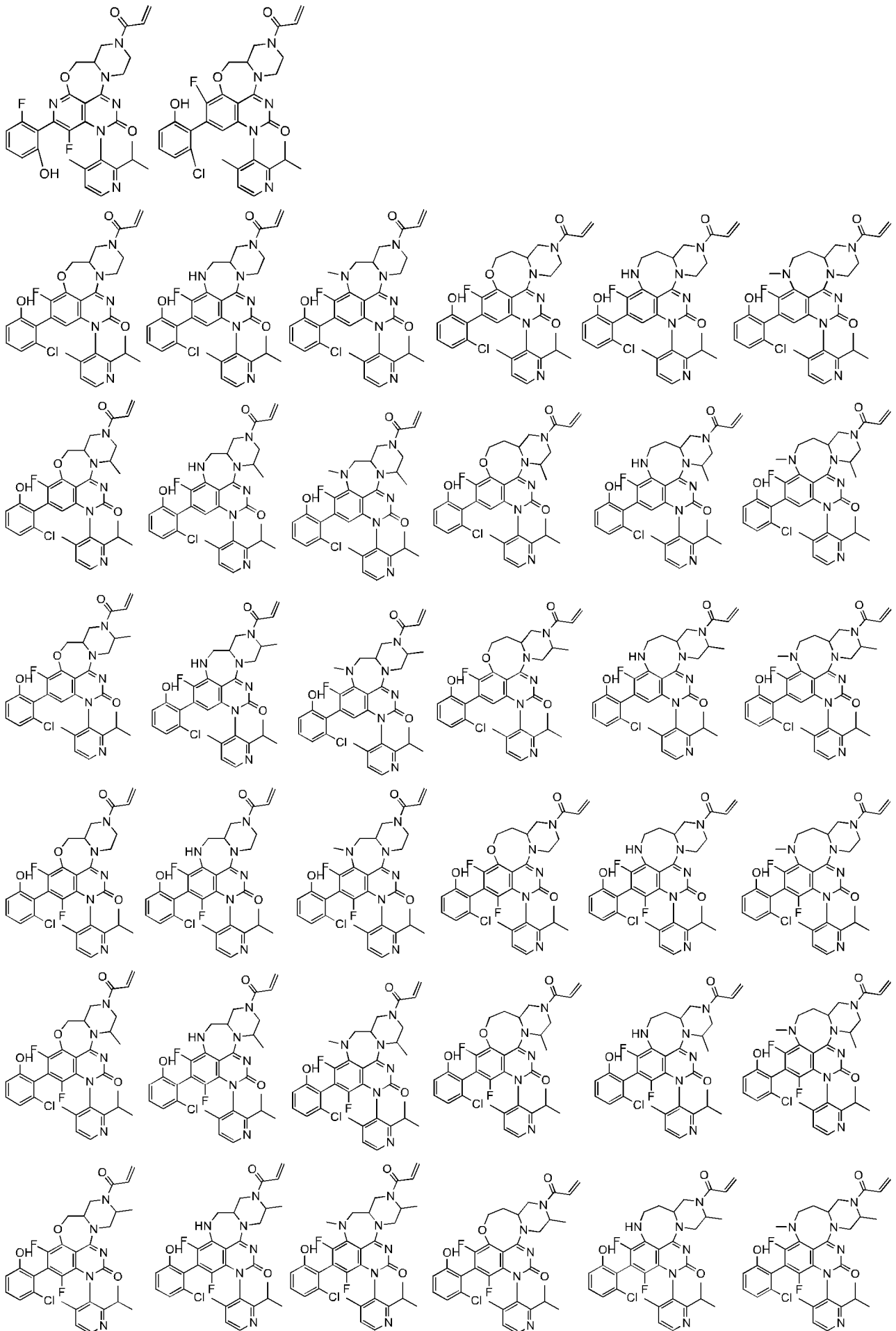


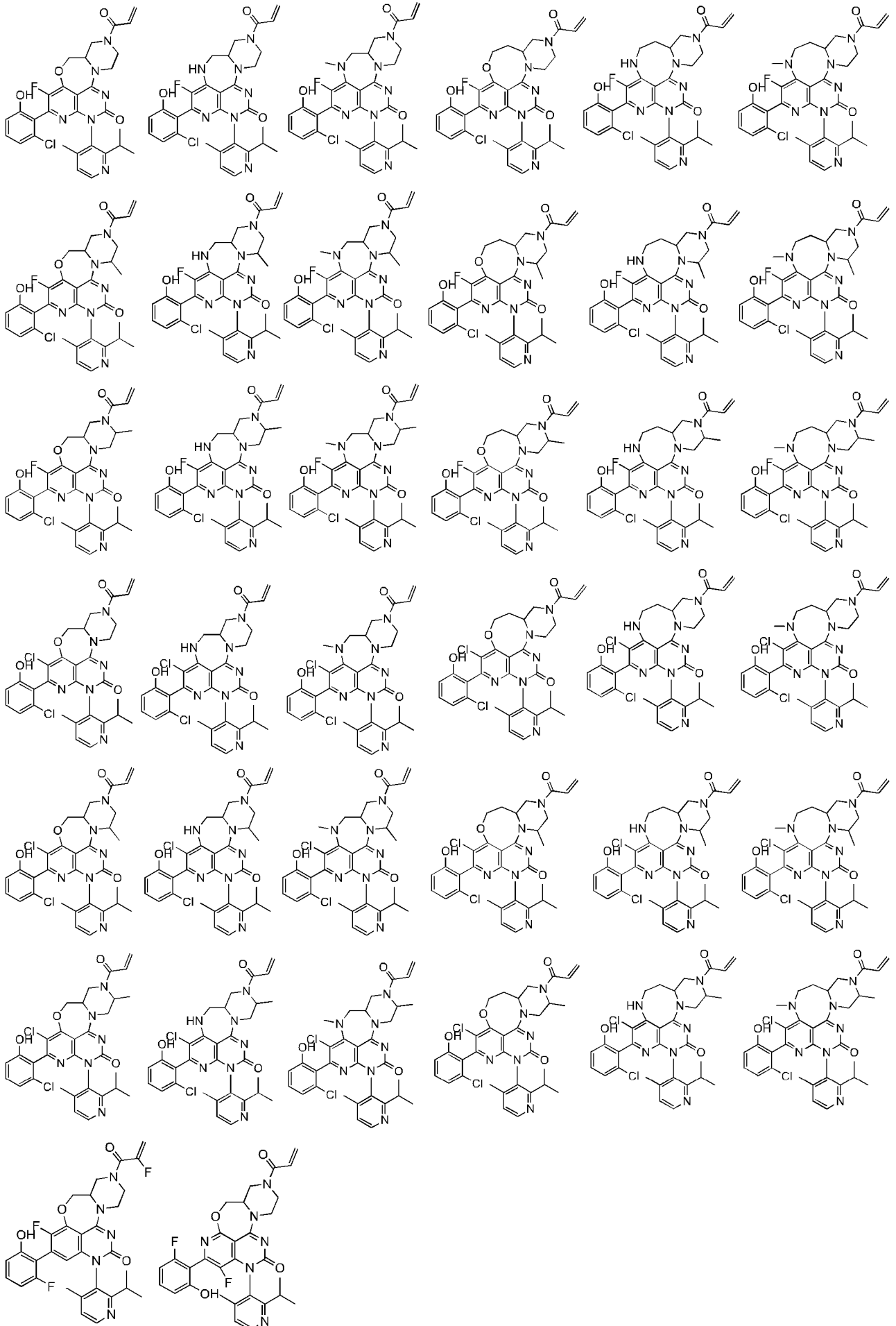


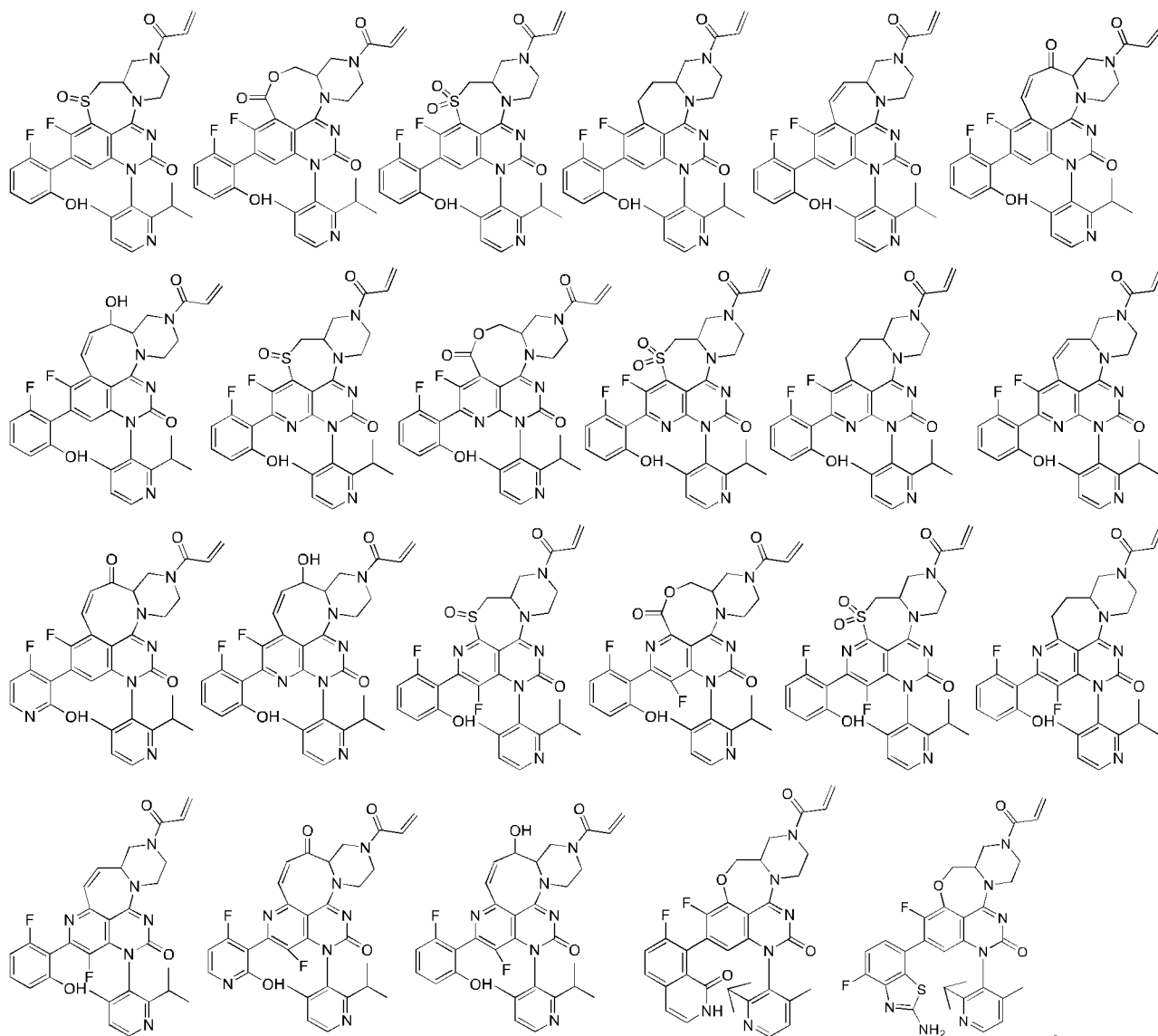












本发明还提供了一种药物组合物，所述的药物组合物含有治疗有效量上述化合物或其药学上可药用盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

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。

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。

### 定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是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。

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

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

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



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

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。

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

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

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

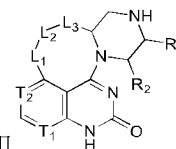
除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型。

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

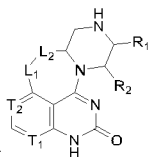
本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（<sup>3</sup>H），碘-125（<sup>125</sup>I）或 C-14（<sup>14</sup>C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情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

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

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

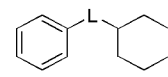


当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 中  $L_3$  代表单键时

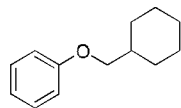


表示该结构实际上是 。

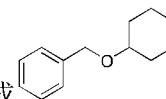
当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。



当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团  $L$  为  $\text{---}\text{O}\text{---}$ ，此时  $\text{---}\text{O}\text{---}$  既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯环和环己烷构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯环和环己烷构成 。



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

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

除非另有规定，术语“ $C_{1-6}$ 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。

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。

除非另有规定，术语“ $C_{1-4}$ 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碳氢基团。所述  $C_{1-4}$ 烷基包括  $C_{1-2}$ 、 $C_{1-3}$  和  $C_{2-3}$  烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。 $C_{1-4}$ 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。

除非另有规定，术语“ $C_{1-3}$ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述  $C_{1-3}$ 烷基包括  $C_{1-2}$  和  $C_{2-3}$  烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。 $C_{1-3}$ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括  $n$ -丙基和异丙基）等。除非另有规定，“ $C_{2-8}$ 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  $C_{2-8}$ 烯基包括  $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_4$ 、 $C_3$  和  $C_2$  烯基等；其可以是一价、二价或者多价。 $C_{2-8}$ 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。

除非另有规定，“ $C_{2-4}$ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 4 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述  $C_{2-4}$ 烯基包括  $C_{2-3}$ 、 $C_4$ 、 $C_3$  和  $C_2$  烯基等；所述  $C_{2-4}$ 烯基可以是一价、二价或者多价。 $C_{2-4}$ 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁间二烯基等。除非另有规定，“ $C_{2-3}$ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述  $C_{2-3}$ 烯基包括  $C_3$  和  $C_2$  烯基；所述  $C_{2-3}$ 烯基可

以是一价、二价或者多价。C<sub>2-3</sub>烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。

除非另有规定，“C<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。

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。

术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自B、O、N和S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)-和-S(=O)N(H)-。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>。

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<sub>1-6</sub>烷氧基包括C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>4</sub>和C<sub>3</sub>烷氧基等。C<sub>1-6</sub>烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）、丁氧基（包括*n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和*t*-丁氧基）、戊氧基（包括*n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基）、己氧基等。

除非另有规定，术语“C<sub>1-3</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3个碳原子的烷基基团。所述C<sub>1-3</sub>烷氧基包括C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>烷氧基等。C<sub>1-3</sub>烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>烷氨基包括C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>烷氨基等。C<sub>1-6</sub>烷氨基的实例包括但不限于-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>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>等。

除非另有规定，术语“C<sub>1-3</sub>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<sub>1-3</sub>烷氨基包括C<sub>1-2</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>烷氨基等。C<sub>1-3</sub>烷氨基的实例包括但不限于-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>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等。

除非另有规定，术语“C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>烷硫基包括C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>2</sub>烷硫基等。C<sub>1-6</sub>烷硫基的实例包括但不限于-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>等等。

除非另有规定，术语“C<sub>1-3</sub>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<sub>1-3</sub>烷硫基包括C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>和C<sub>3</sub>烷硫基等。C<sub>1-3</sub>烷硫基的实例包括但不限于-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>等。

除非另有规定，“C<sub>3-6</sub>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<sub>3-6</sub>环烷基包括C<sub>3-5</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C<sub>3-6</sub>环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“3-6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

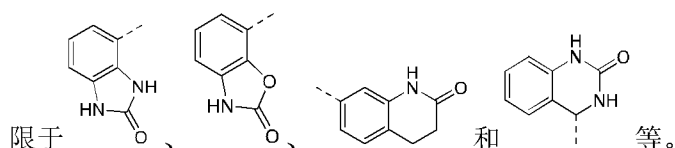
和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)<sub>p</sub>，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-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、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

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

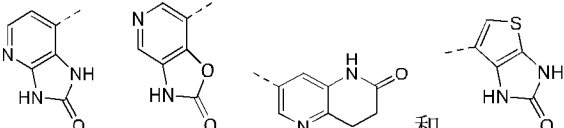
除非另有规定，本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-10 元杂芳基”是表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)<sub>p</sub>，p 是 1 或 2）。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。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、喹啉基（包括 5-喹啉基等）、异喹啉基（包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等）、喹喔啉基（包括 2-喹喔啉基和 5-喹喔啉基等）或喹啉基（包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等）。

除非另有规定，本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)<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）。

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



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但不限于  等。

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

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词:  $CDCl_3$  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。

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

### 具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述,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将是显而易见的。

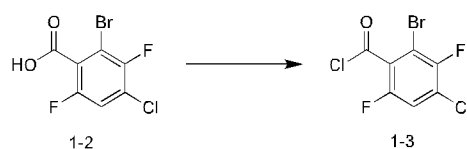
#### 实施例 1: 化合物 1 的制备

##### 步骤 1: 化合物 1-2 的制备



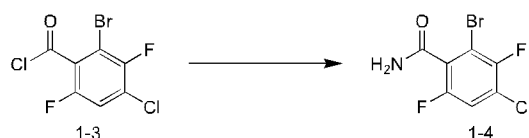
将二异丙基乙基胺 (1.34 g, 10.33 mmol, 1.80 mL) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL) 中,冷却至  $-78^\circ\text{C}$  后,向其中滴加正丁基锂 (2.5 M, 47.78 mL),滴加完毕后,将体系升温至  $-30^\circ\text{C}$  搅拌 10 min。将体系冷却至  $-78^\circ\text{C}$ ,向其中加入化合物 1-1 (10 g, 51.94 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液,体系在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 4 h。向体系加入 1,2-二溴四氯乙烷 (33.82 g, 103.87 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液,体系在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 2 h 后,升温至室温 ( $20^\circ\text{C}$ ) 搅拌 16 h。体系加水 (500 mL) 淬灭后,静置分层,水相用甲基叔丁基醚 (3 x 30 mL) 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 (3 x 200 mL) 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。

##### 步骤 2: 化合物 1-3 的制备



将化合物 1-2 (12 g, 44.21 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (150 mL) 中,  $0^\circ\text{C}$  条件下,向其中依次滴加草酰氯 (8.42 g, 66.31 mmol, 5.80 mL) 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 15 min,然后升至室温 ( $20^\circ\text{C}$ ) 搅拌 2 h。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。

## 步骤 3: 化合物 1-4 的制备

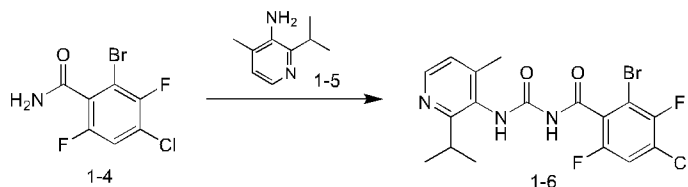


将化合物 1-3 (12.8 g, 44.15 mmol) 溶于无水二氧六环(100 mL), 0 °C 条件下, 向其中滴加氨的甲醇溶液 (7M, 31.54 mL)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 2 h。体系减压浓缩, 加水 (200 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得浅黄色固体 1-4。

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

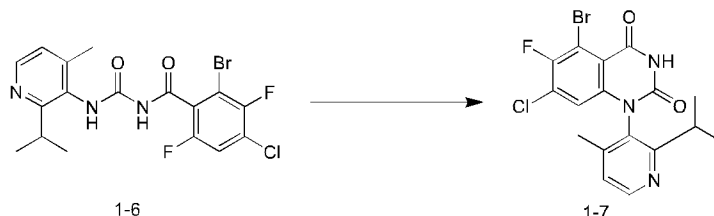
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H).

## 步骤 4: 化合物 1-6 的制备



将化合物 1-4 (6 g, 22.18 mmol) 溶于无水 1,2-二氯乙烷 (60 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中滴加草酰氯 (3.94 g, 31.06 mmol)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。将反应液浓缩至一半体积, 降温至 0 °C, 向其中滴加化合物 1-5 (3.50 g, 23.29 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 溶液。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 1 h。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。

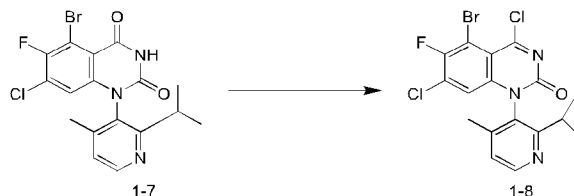
## 步骤 5: 化合物 1-7 的制备



将化合物 1-6 (9 g, 20.15 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (150 mL), 0 °C 条件, 氮气氛围下, 向其中加入双(三甲基硅基)氨基钠 (1 M, 40.30 mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 1 h。将体系倒入水 (500 mL) 中, 乙酸乙酯 (3 x 150 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~30%) 得浅白色固体 1-7。

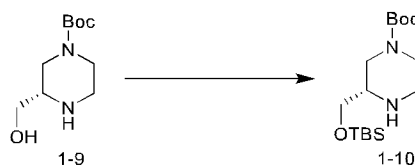
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 6 H)

## 步骤 6: 化合物 1-8 的制备



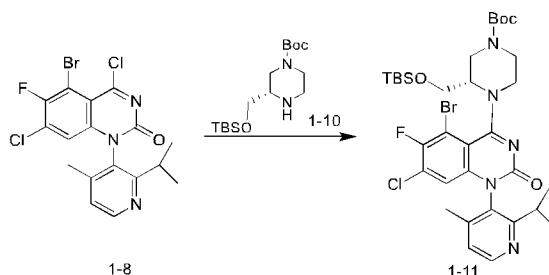
将化合物 1-7 (6 g, 14.06 mmol) 溶于乙腈 (150 mL), 向其中依次加入二异丙基乙基胺 (7.27 g, 56.25 mmol) 及三氯氧磷 (8.62 g, 56.25 mmol)。加毕, 体系升温至 80 °C 搅拌 4 h。将体系倒入冰水 (250 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (3 x 100 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得棕褐色粗品。粗品不经进一步纯化直接用于下一步反应。

## 步骤 7: 化合物 1-10 的制备



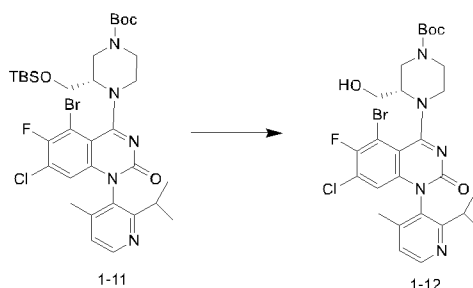
将化合物 1-9 (3 g, 13.87 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL), 0 °C条件下, 向其中依次加入咪唑 (1.42 g, 20.81 mmol) 及叔丁基二甲基氯硅烷 (2.30 g, 15.26 mmol)。加毕, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 16 h。体系加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (2 x 10 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%), 得无色油状化合物 1-10。

## 步骤 8: 化合物 1-11 的制备



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

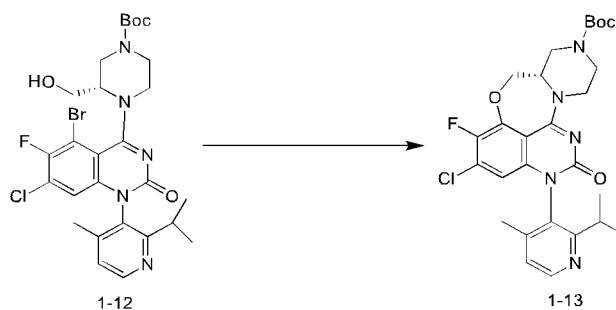
## 步骤 9: 化合物 1-12 的制备



将化合物 1-11 (6.5 g, 8.79 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100 mL), 0 °C条件下, 向其中加入四丁基氟化铵 (1 M, 10.55 mL)。加毕, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 1 h。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。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, 9 H), 1.11-1.04 (m, 6 H)

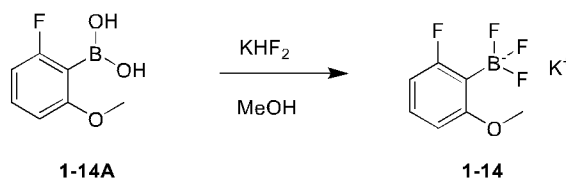
## 步骤 10: 化合物 1-13 的制备



将化合物 1-12 (400 mg, 640.07  $\mu\text{mol}$ ) 溶于甲苯 (10 mL), 向其中依次加入三(二亚苄基丙酮)二铯 (36.80 mg, 64.01  $\mu\text{mol}$ ), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (74.07 mg, 128.01  $\mu\text{mol}$ )及磷酸钾 (271.73 mg, 1.28 mmol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至 100°C 搅拌 16 h。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 9.5 min), 浓缩后冻干得白色固体 1-13。

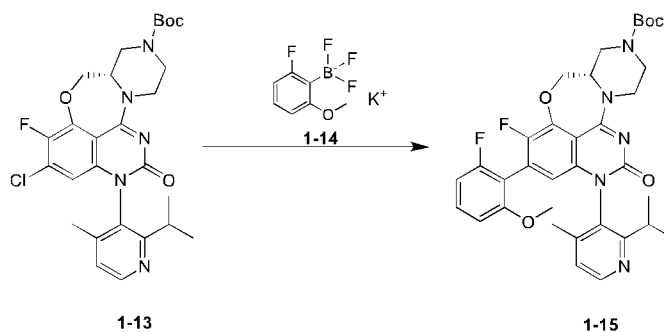
MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=544.3.

步骤 11: 化合物 1-14 的制备



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

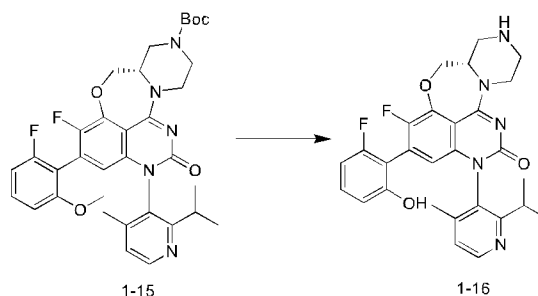
步骤 12: 化合物 1-15 的制备



将化合物 1-13 (30 mg, 55.15  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氧六环 (2 mL) 及水 (0.4 mL), 向其中依次加入化合物 1-14 (51.18 mg, 220.58  $\mu\text{mol}$ ), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (5.26 mg, 11.03  $\mu\text{mol}$ ), 三(二亚苄基丙酮)二铯 (3.17 mg, 5.51  $\mu\text{mol}$ )及碳酸钾 (30.49 mg, 220.58  $\mu\text{mol}$ )。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 100°C 搅拌 16 h。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。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=634.3.

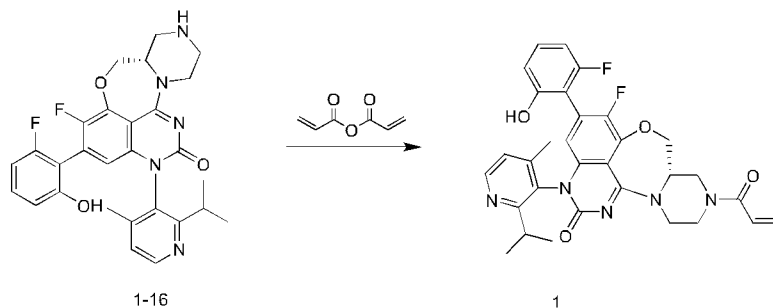
步骤 13: 化合物 1-16 的制备



将化合物 1-15 (20 mg, 31.56  $\mu\text{mol}$ ) 溶于无水二氯甲烷 (1 mL), 0 °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  $\mu\text{L}$ )。加毕, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 4 h。向体系加入甲醇 (2 mL) 并搅拌 10 min。体系浓缩后冻干得淡黄色固体 1-16 (氢溴酸盐)。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=520.3

步骤 14: 化合物 1 的制备



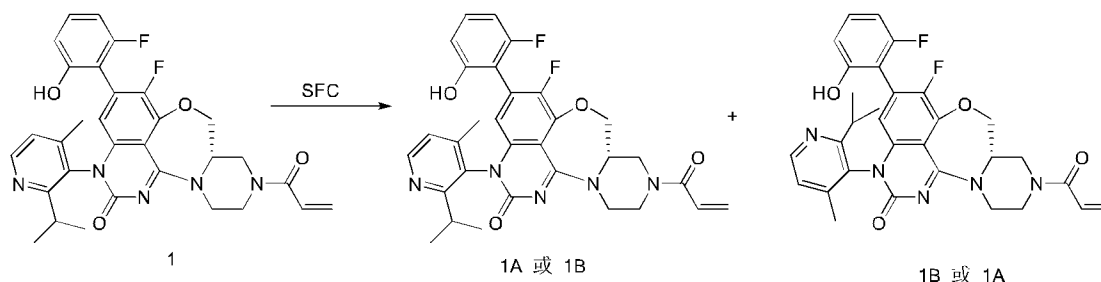
将化合物 1-16 (8 mg, 13.32  $\mu\text{mol}$ , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (1 mL)及饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (1 mL), 室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2 M, 99.92  $\mu\text{L}$ )。加毕, 体系于室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 搅拌 1h。向体系中加入甲醇 (1 mL) 及氢氧化锂 (0.2M, 0.1 mL), 继续室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 搅拌 2h。体系浓缩, 加甲醇 (2 mL) 稀释, 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 $\mu\text{m}$ ; 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)。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$ =574.4.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.51 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=4.8$  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).

$^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) -115.93, -139.68.

步骤 15: 化合物 1 异构体的拆分



非对映异构体化合物 1(16 mg, 27.89  $\mu\text{mol}$ ) 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm\*30mm, 5 $\mu\text{m}$ ); 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)。

化合物 1A

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.51 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=4.8$  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)

$^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) -115.93, -139.68

HPLC 保留时间 6.443 min

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

SFC 保留时间 3.436 min

分离条件: 色谱柱: Chiralcel OJ-3 100\*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%: 5-40% in 4 min, 40% 2.5 min, 5% 1.5 min; 流速: 2.8 mL/min。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$ =574.4

化合物 1B

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.51 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=4.8$  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, 3 H), 1.21-1.07 (m, 3 H)

HPLC 保留时间 6.498 min

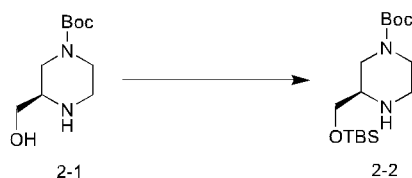
分离条件: 色谱柱: Waters Xbridge C18 3.5 $\mu$ m, 150\*4.6mm; 柱温: 40 °C; 流动相: 水(0.05% 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 0%-95% 10 min, 95% 5 min; 流速: 1.0 mL/min。

SFC 保留时间 3.780 min

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

### 实施例 2: 化合物 2 的制备

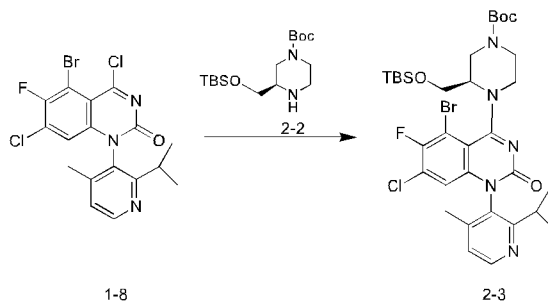
#### 步骤 1: 化合物 2-2 的制备



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

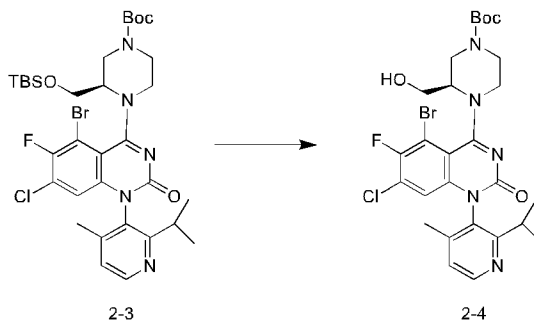
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.02-3.85 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6 H)。

#### 步骤 2: 化合物 2-3 的制备



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

#### 步骤 3: 化合物 2-4 的制备

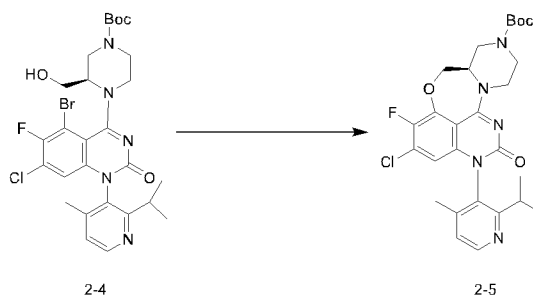


将化合物 2-3 (3.00 g, 4.06 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100 mL), 0 °C条件下, 向其中加入四丁基氟化铵

(1.17 g, 4.46 mmol)。加毕，体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 1 h。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。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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)

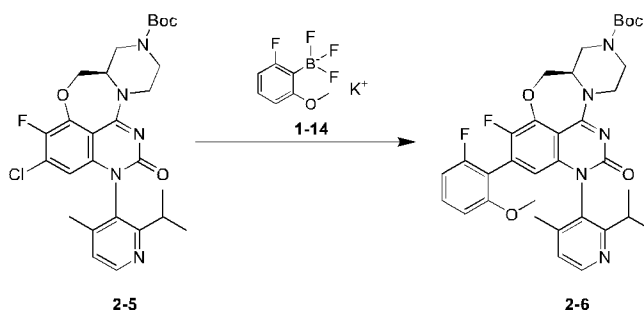
步骤 4: 化合物 2-5 的制备



将化合物 2-4 (400 mg, 640.07 μmol) 溶于甲苯 (10 mL)，向其中依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (36.80 mg, 64.01 μmol)，4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (74.07 mg, 128.01 μmol) 及磷酸钾 (271.73 mg, 1.28 mmol)。加毕，氩气氛围下，体系升温至 100°C 搅拌 16 h。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\*5μm; 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 9.5 min)，浓缩后冻干得白色固体化合物 2-5。

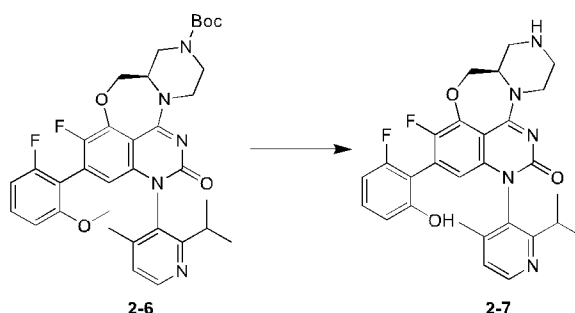
MS (ESI) *m/z* (M+H)<sup>+</sup>=544.3.

步骤 5: 化合物 2-6 的制备



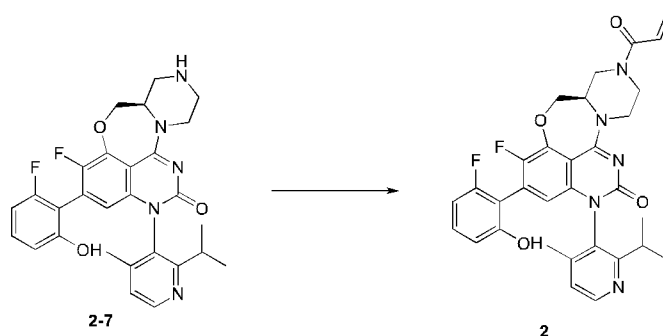
将化合物 2-5 (15 mg, 27.57 μmol) 溶于二氧六环 (0.5 mL) 及水 (0.1 mL)，向其中依次加入化合物 1-14 (19.19 mg, 82.72 μmol)，2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (2.63 mg, 5.51 μmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.59 mg, 2.76 μmol) 及碳酸钾 (11.43 mg, 82.73 μmol)。加毕，Ar 氛围下，体系升温至 100°C 搅拌 16 h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~100%) 得浅黄色固体化合物 2-6。

步骤 6: 化合物 2-7 的制备



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

## 步骤 7: 化合物 2 的制备

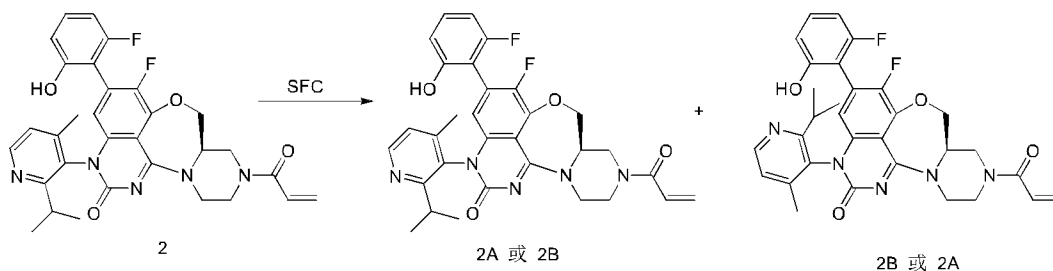


将化合物 2-7 (14 mg, 26.95  $\mu\text{mol}$ , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (1 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (1 mL), 室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2 M, 161.68  $\mu\text{L}$ )。加毕, 体系于室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 1h。向体系中加入甲醇 (1 mL) 及氢氧化锂 (0.2M, 0.1 mL), 继续室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 2h。体系浓缩, 加甲醇 (2 mL) 稀释, 过滤, 滤液浓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

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 8.51 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=4.8$  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)

MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+=574.4$

## 步骤 8: 化合物 2A 及 2B 的制备



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 $\mu\text{m}$ ); 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)。

化合物 2A:

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 8.51 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=5.2$  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)

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

MS (ESI)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+=574.4$

HPLC 保留时间 6.91 min

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% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

SFC 保留时间: 1.657 min.

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150\*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 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

化合物 2B:

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.40 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=5.2$  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, 6 H)

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

**MS (ESI)**  $m/z$  (M+H) $^+$ =574.4

HPLC 保留时间 6.91 min

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% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

**SFC** 保留时间: 1.844 min.

分离条件: 色谱柱: Chiralpak AD-3 150\*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 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

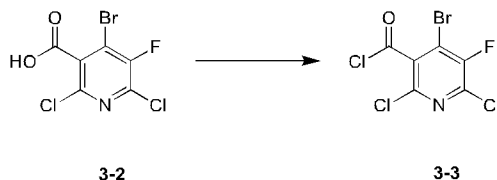
### 实施例 3: 化合物 3 的制备

步骤 1: 化合物 3-2 的制备



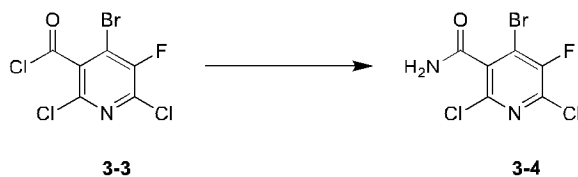
将二异丙基乙基胺 (861.66 mg, 6.67 mmol, 1.16 mL) 溶于无水四氢呋喃 (40 mL) 中, 冷却至  $-78$   $^\circ\text{C}$  后, 向其中滴加正丁基锂 (2.5 M, 26.67 mL), 滴加完毕后, 将体系升温至  $-30$   $^\circ\text{C}$  搅拌 10 min。将体系冷却至  $-78$   $^\circ\text{C}$ , 向其中加入化合物 3-1 (7 g, 33.33 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液, 体系在  $-78$   $^\circ\text{C}$  搅拌 4 h。向体系加入 1,2-二溴四氯乙烷 (21.71 g, 66.67 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液, 体系在  $-78$   $^\circ\text{C}$  搅拌 2 h 后, 升温至室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 搅拌 16 h。体系加水 (200 mL) 淬灭后, 静置分层, 水相用甲基叔丁基醚 (3 x 30 mL) 洗涤, 将水相用 2N 盐酸水溶液酸化至 pH=2 (出现沉淀), 乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 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 (20 mL) 打浆得化合物 3-2。

步骤 2: 化合物 3-3 的制备



将化合物 3-2 (9 g, 31.15 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (80 mL) 中, 0  $^\circ\text{C}$  条件下, 向其中依次滴加草酰氯 (5.93 g, 46.73 mmol, 4.09 mL) 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 15 min, 然后升至室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 搅拌 2 h。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。

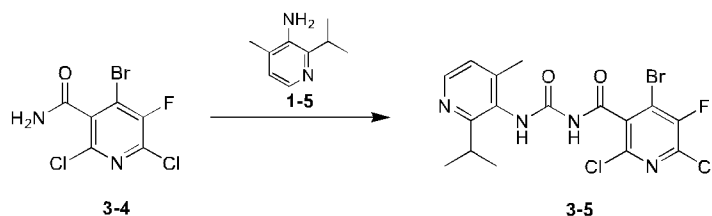
步骤 3: 化合物 3-4 的制备



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

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

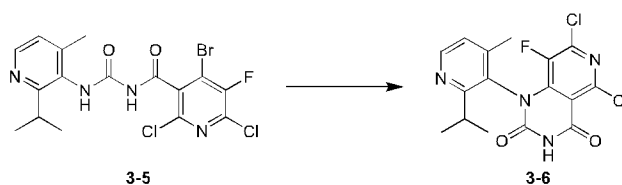
步骤 4: 化合物 3-5 的制备



将化合物 3-4 (7.5 g, 26.05 mmol) 溶于无水 1,2-二氯乙烷 (80 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中滴加草酰氯 (4.63 g, 36.47 mmol)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。将反应液浓缩至一半体积, 降温至 0 °C, 向其中滴加化合物 1-5 (4.11 g, 27.35 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 溶液。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 1 h。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。

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=465.0**

步骤 5: 化合物 3-6 的制备

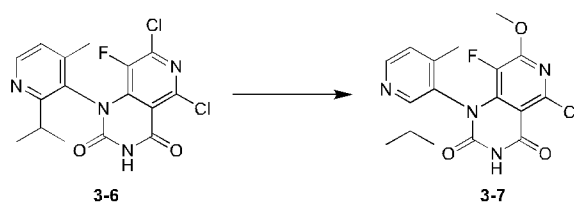


将化合物 3-5 (12 g, 20.68 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (100 mL), 0 °C 条件, 氮气氛围下, 向其中加入双(三甲基硅基)氨基钾 (1 M, 45.51 mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 1 h。将体系倒入水 (300 mL) 中, 乙酸乙酯 (3 x 150 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~70%) 得化合物 3-6。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 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)

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=383.0**

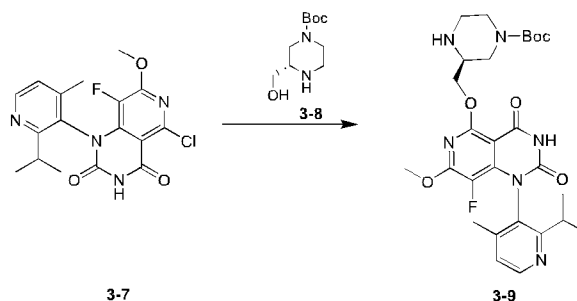
步骤 6: 化合物 3-7 的制备



将化合物 3-6 (1.5 g, 3.91 mmol) 溶于甲醇 (35 mL) 中, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入甲醇钠 (465.23 mg, 8.61 mmol)。加毕, 将体系升温至 60 °C 搅拌 16 h。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。

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=379.0**

步骤 7: 化合物 3-9 的制备

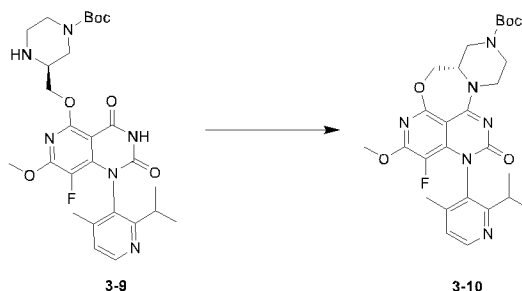


将化合物 3-7 (2.33 g, 10.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中加入氢化钠 (718.02 mg, 17.95 mmol, 60% purity)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 20 min, 向其中加入化合物 3-8 (3.4 g,

8.98 mmol)。加毕，将体系升温至 60 °C 搅拌 2 h。体系用饱和氯化铵水溶液 (2 mL) 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。

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

步骤 8: 化合物 3-10 的制备

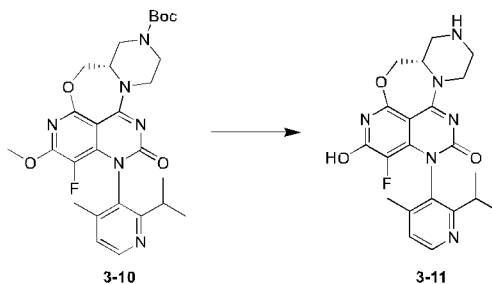


将化合物 3-9 (0.9 g, 1.61 mmol) 及 1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (1.68 g, 3.22 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 0 °C 条件下, 向其中滴加 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.23 g, 8.06 mmol, 1.21 mL)。滴加完毕, 氮气氛围下, 将体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 16 h。反应体系加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3 x 20 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 0~100%)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

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.44 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 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,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.16 - 0.99 (m, 6H)

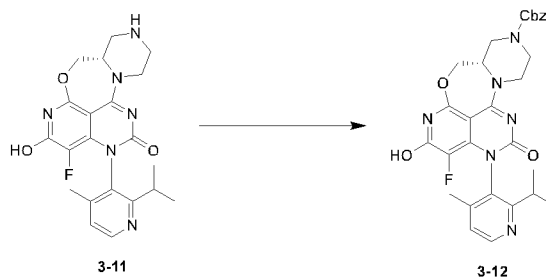
**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 541.3**

步骤 9: 化合物 3-11 的制备



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

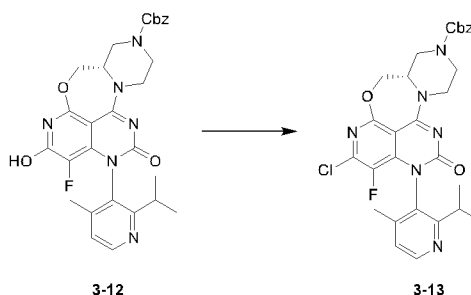
步骤 10: 化合物 3-12 的制备



将化合物 3-11 (270 mg, 506.52  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 及饱和碳酸氢钠 (2 mL) 的混合溶剂, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中滴加 CbzCl (0.5 M, 1.52 mL)。滴加完毕, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 4 h。向体系加入甲醇 (2 mL) 及氢氧化锂的水溶液 (2 N, 0.2 mL), 加毕, 将体系在室温条件下搅拌 1 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 3-12。

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.38 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 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,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 6H)。

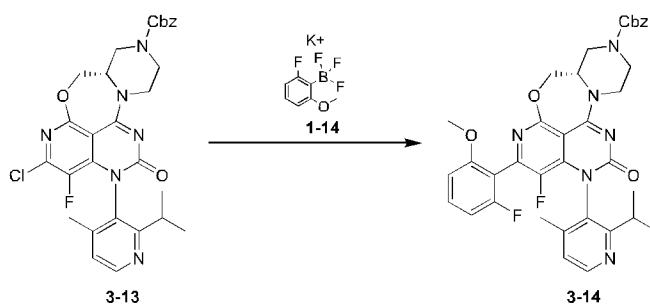
## 步骤 11: 化合物 3-13 的制备



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

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=579.3**

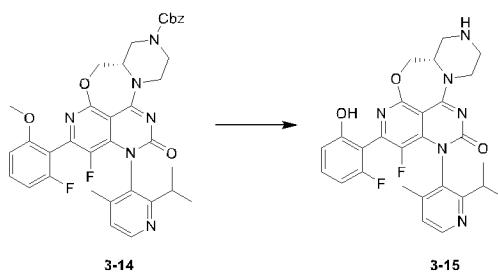
## 步骤 12: 化合物 3-14 的制备



将化合物 3-13 (60 mg, 103.62  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氧六环 (0.8 mL) 及水 (0.2 mL), 向其中依次加入化合物 1-14 (72.13 mg, 310.87  $\mu\text{mol}$ ), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (9.88 mg, 20.72  $\mu\text{mol}$ ), 三(二亚苄基丙酮)二钼 (9.49 mg, 10.36  $\mu\text{mol}$ ) 及碳酸钾 (42.97 mg, 310.87  $\mu\text{mol}$ )。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 100 °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。

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=669.2**

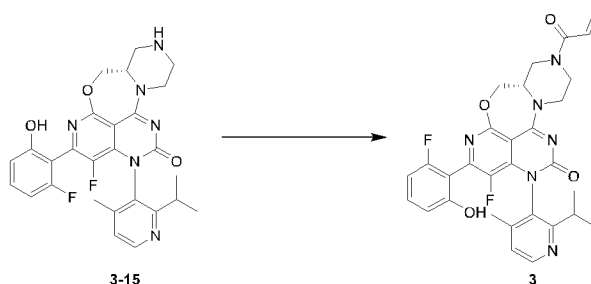
## 步骤 13: 化合物 3-15 的制备



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

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

## 步骤 14: 化合物 3 的制备



将化合物 1-16 (13.85 mg, 21.28  $\mu\text{mol}$ , HBr 盐)溶于四氢呋喃 (1 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (1 mL), 室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2 M, 161.68  $\mu\text{L}$ )。加毕, 体系于室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 1h。向体系中加入甲醇 (1 mL) 及氢氧化锂 (0.2 M, 0.1 mL), 继续室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 2 h。体系浓缩, 加甲醇 (2 mL) 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 $\mu\text{m}$ ; 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。

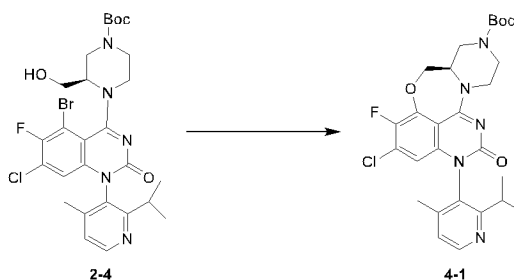
$^1\text{H NMR}$  (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = 8.44 (d,  $J$ =5.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.95 - 6.79 (m, 1H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 6.32 (dd,  $J$ =1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J$ =1.7, 10.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 3H), 4.60 - 4.14 (m, 3H), 3.79 - 3.37 (m, 3H), 2.99 (qd,  $J$ =6.5,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

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

**MS (ESI)**  $m/z$  (M+H) $^+$ =575.5

#### 实施例 4: 化合物 4 的制备

步骤 1: 化合物 4-1 的制备

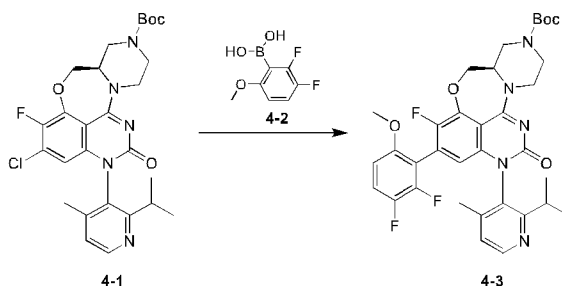


将化合物 2-4 (750 mg, 1.20 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 向其中依次加入甲磺酸(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (150 mg, 175.56  $\mu\text{mol}$ ), 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯 (75.00 mg, 154.74  $\mu\text{mol}$ )及碳酸铯 (825 mg, 2.53 mmol)。加毕, 氩气氛下, 体系升温至 80  $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。体系过滤, 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。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (br d,  $J$  = 10.8 Hz, 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,  $J$  = 4.4 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.18 (dd,  $J$  = 4.1, 6.7 Hz, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

**MS (ESI)**  $m/z$  (M+H) $^+$ =544.2.

步骤 2: 化合物 4-3 的制备

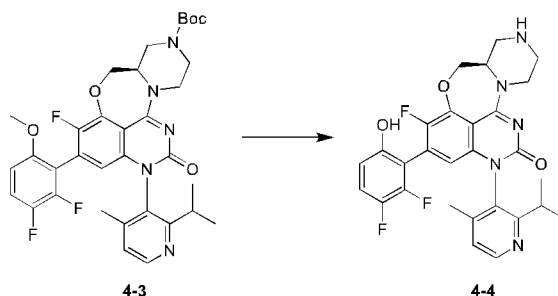


将化合物 4-1 (60 mg, 110.29  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氧六环 (2.5 mL) 及水 (0.5 mL), 向其中依次加入化合物 4-2 (60.00 mg, 319.26  $\mu\text{mol}$ ), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (12 mg, 25.17  $\mu\text{mol}$ ), 甲烷磺酸(2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (12 mg, 14.18  $\mu\text{mol}$ ) 及碳酸钾 (60 mg, 434.12  $\mu\text{mol}$ )。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至 100°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) = 0~7%) 得化合物 4-3。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.59 - 8.46 (m, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.10 - 5.90 (m, 1H), 5.03 (br d,  $J = 12.8$  Hz, 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).

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =652.4.

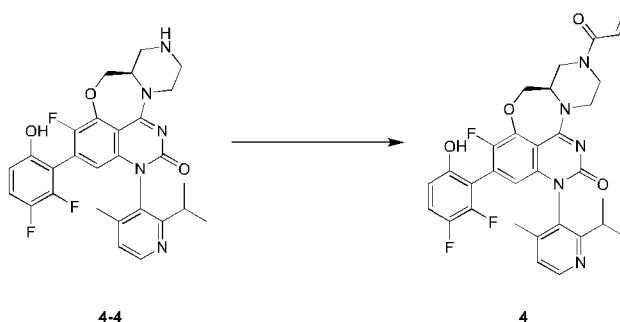
步骤 3: 化合物 4-4 的制备



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

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =538.3.

步骤 4: 化合物 4 的制备



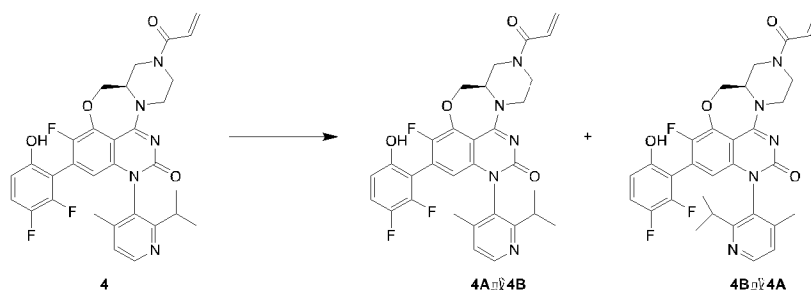
将化合物 4-4 (80 mg, 129.36  $\mu\text{mol}$ , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (5 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (3 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (20 mg, 158.59  $\mu\text{mol}$ )。加毕, 体系于室温 (20 °C) 搅拌 2h。向体系中加入甲醇 (3 mL) 及氢氧化锂 (20 mg, 476.60  $\mu\text{mol}$ ), 继续室温 (20 °C) 搅拌 2 h。体系用 1 N HCl 调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤,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

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.94 - 6.82 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.31 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 6.09 - 6.03 (br s, 1H), 5.84 (d,  $J = 12.3$  Hz, 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).

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =592.3.

步骤 5: 化合物 4A 及 4B 的制备

64



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: 70 mL/min)。浓缩后, 得化合物 4A (峰 1) 及化合物 4B (峰 2)。

化合物 4A

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.28 (dd,  $J = 1.8, 16.8$  Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.81 (dd,  $J = 1.8, 10.6$  Hz, 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,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.18 - 1.01 (m, 6H).

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =592.2.

**HPLC** 保留时间 3.26 min

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% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min。

**SFC** 保留时间 1.577 min

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% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

化合物 4B

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.9$  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,  $J = 1.9, 16.6$  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).

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =592.3.

**HPLC** 保留时间 3.26 min

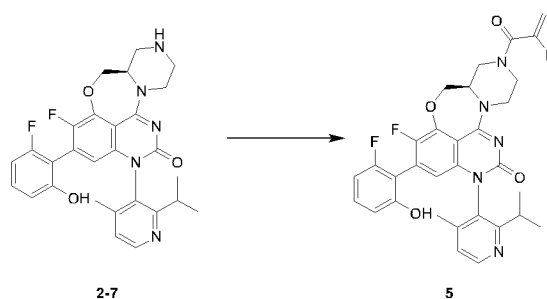
分离条件: 色谱柱: Ultimate C18 3.0\*50mm, 3 $\mu$ m; 柱温: 40 $^\circ\text{C}$ ; 流动相: 水(0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min。

**SFC** 保留时间 1.761 min

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% 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

#### 实施例 5: 化合物 5 的制备

步骤 1: 化合物 5 的制备

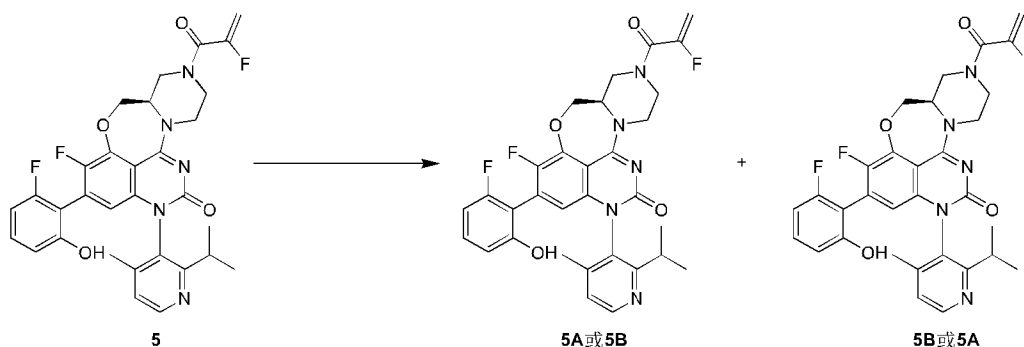


将化合物 2-7 (100 mg, 157.84  $\mu\text{mol}$ )及 2-氟丙烯酸 (50 mg, 555.23  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL), 室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (240 mg, 631.20  $\mu\text{mol}$ ) 及 *N,N*-二异丙基乙基胺(222.60 mg, 1.72 mmol, 0.3 mL)。加毕, 体系于室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 1h。向体系中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL x 2), 有机相用饱和食盐水洗涤后(30 mL), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品溶于甲醇(5 mL), 向其中加入碳酸钾 (2M, 1 mL)。加毕, 体系于室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 30 min。向体系加水(30 mL), 用 1N HCl 调节 PH 至中性, 用乙酸乙酯萃取(30 mL x 2), 有机相用饱和食盐水洗涤后 (30 mL), 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% 9.5 min; 流速 30 mL/min), 得化合物 5。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.33 (br d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.20 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 2H), 6.04 (br s, 1H), 5.42 - 5.26 (m, 2H), 5.06 (br d,  $J = 13.5$  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,  $J = 11.9$  Hz, 3H), 1.28 - 1.00 (m, 6H)。

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+ = 592.4$ 。

步骤 2: 化合物 5A 及 5B 的制备



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 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [Neu-乙醇 (0.1% 氨水溶液)]; 乙醇%: 40%-40%; 流速: 60 mL/min)。浓缩后, 得化合物 5A (峰 1) 及化合物 5B (峰 2)。

化合物 5A

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 4.9$  Hz, 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,  $J = 12.1$  Hz, 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,  $J = 13.7$  Hz, 3H), 1.24 - 0.96 (m, 6H)。

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+ = 592.2$ 。

**HPLC** 保留时间 3.26 min

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% 6 min, 80% 2 min; 流速: 1.2 mL/min。

**SFC** 保留时间 1.449 min

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

化合物 5B

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 4.9$  Hz, 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,  $J = 11.5$  Hz, 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,  $J = 12.8$  Hz, 3H), 1.24 - 1.01 (m, 6H)。

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+ = 592.2$ 。

**HPLC** 96.11% 纯度; 保留时间 3.25 min

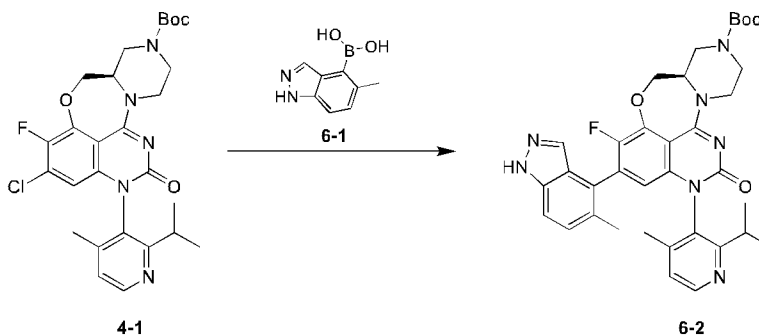
分离条件：色谱柱：Ultimate C18 3.0\*50mm, 3 $\mu$ m；柱温：40 $^{\circ}$ C；流动相：水(0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625% 三氟乙酸溶液)；乙腈：10%-80% 6 min, 80% 2 min；流速：1.2 mL/min。

SFC 99.10% ee. 保留时间 1.912 min

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

### 实施例 6：化合物 6 的制备

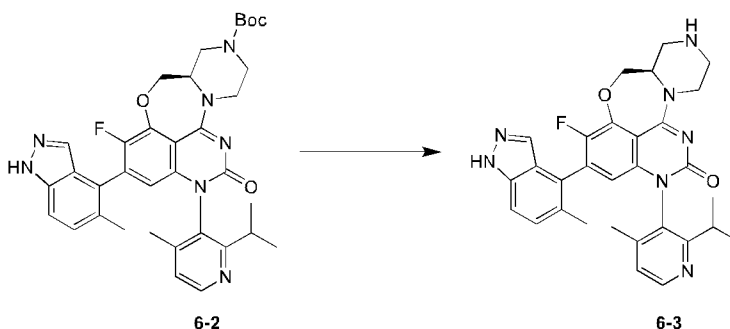
#### 步骤 1：化合物 6-2 的制备



将化合物 4-1 (80 mg, 147.05  $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (4 mL) 及水 (0.8 mL)，向其中依次加入化合物 6-1 (74.79 mg, 424.99  $\mu$ mol)，2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (15.98 mg, 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)钼 (16.06 mg, 18.97  $\mu$ mol) 及碳酸钾 (80.08 mg, 579.39  $\mu$ 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)=0~7%) 得化合物 6-2。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.94 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.06 (br d,  $J$  = 9.8 Hz, 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.

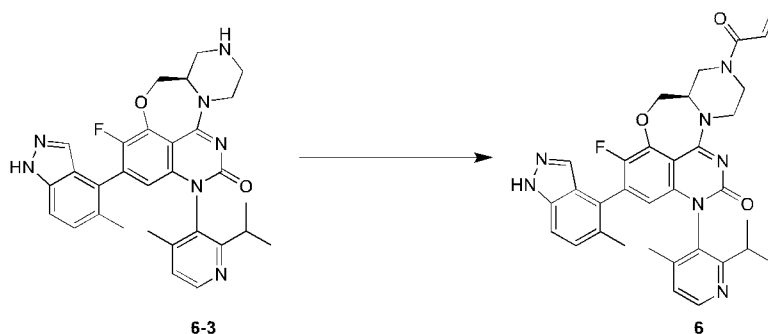
#### 步骤 2：化合物 6-3 的制备



将化合物 6-2 (70 mg, 109.42  $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (2.5 mL)，0 $^{\circ}$ C 条件下，向其中加入三氟乙酸 (770 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL)。加毕，体系升温至室温 (20 $^{\circ}$ C) 搅拌 3 h。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。

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =540.3.

#### 步骤 3：化合物 6 的制备

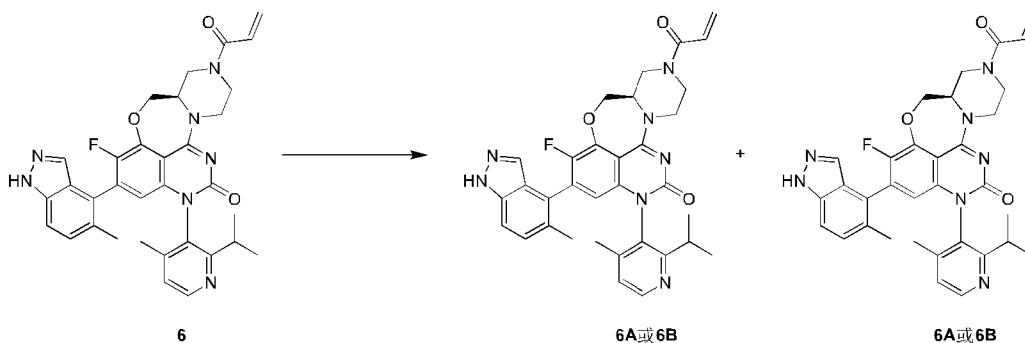


将化合物 6-3 (71 mg, 108.62  $\mu\text{mol}$ , 三氟乙酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL)的混合溶剂, 室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (13.70 mg, 108.62  $\mu\text{mol}$ )。加毕, 体系于室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 30 min。向体系加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: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

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.95 - 6.79 (m, 1H), 6.31 (br d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.84 (br d,  $J = 10.8$  Hz, 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)。

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  = 594.4.

步骤 4: 化合物 6A 及 6B 的制备



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-O1 (250mm\*30mm,5 $\mu\text{m}$ ); 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1% 氨水溶液)]; 异丙醇%: 50%-50%; 流速: 80 mL/min)。浓缩后, 得化合物 6A (峰 1)及化合物 6B(峰 2)。

化合物 6A

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J = 10.1, 16.8$  Hz, 1H), 6.31 (br d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.95 (br d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.84 (br d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.03 (br d,  $J = 10.4$  Hz, 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,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.14 - 0.97 (m, 3H)。

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  = 594.3.

**HPLC** 保留时间 6.73 min

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% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

**SFC** 保留时间 5.039 min

分离条件: 色谱柱: (S,S)-Whelk-O1 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: 2.8 mL/min。

化合物 6B

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (br d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.47 (br dd,  $J = 8.9, 16.2$  Hz, 2H), 7.36 - 7.23 (m,

2H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.31 (br d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 5.94 (br d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.84 (br d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.06 (br d,  $J = 12.6$  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,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.12 - 0.97 (m, 3H).

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=594.3.

HPLC 保留时间 6.75 min

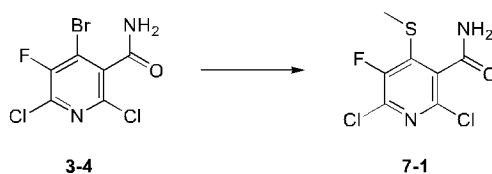
分离条件: 色谱柱: Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: 水(0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min.

SFC 保留时间 7.271 min

分离条件: 色谱柱: (S,S)-Whelk-O1 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: 2.8 mL/min.

### 实施例 7: 化合物 7 的制备

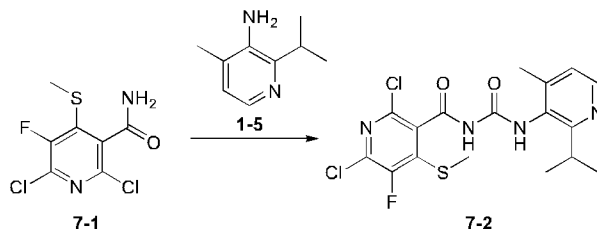
步骤 1: 化合物 7-1 的制备



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

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=255.0

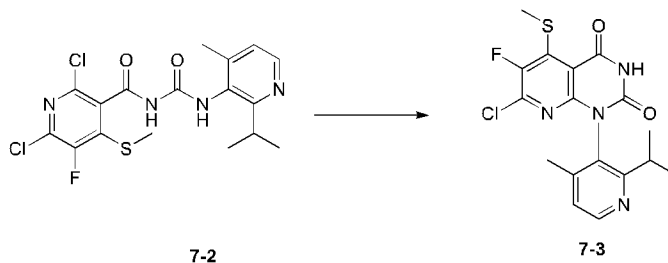
步骤 2: 化合物 7-2 的制备



将化合物 7-1 (1.00 g, 0.39 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 室温 (20 $^{\circ}$ C) 条件下, 向其中滴加草酰氯 (1.00 g, 0.78 mmol)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h。体系浓缩, 将剩余物溶于四氢呋喃 (10 mL), 0 $^{\circ}$ C 条件下, 向其中滴加化合物 1-5 (0.75 g, 5 mmol)。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 $^{\circ}$ C) 下搅拌 1 h。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。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=431.0

步骤 3: 化合物 7-3 的制备

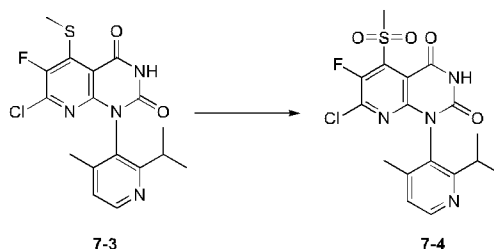


氮气氛围下, 将化合物 7-2 (500 mg, 1.16 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 0 $^{\circ}$ C 条件下, 向其中滴加双(三甲基硅基)氨基钠的四氢呋喃溶液 (2 N, 1.2 mL)。滴加完毕后, 将体系降温至 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h。向体系加水 (10mL) 淬灭反应, 用稀盐酸 (3N) 调节 pH 值到 5.0 后, 用乙酸乙酯 (5mL x 2) 萃取。合并有机相,

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。

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

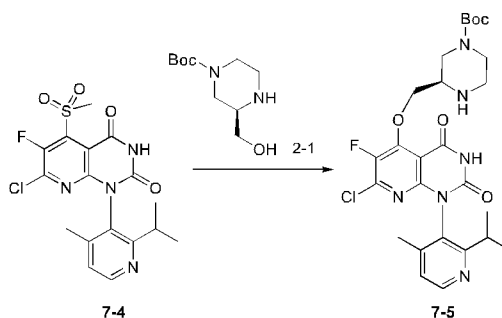
步骤 4：化合物 7-4 的制备



将化合物 7-3 (260 mg, 0.66 mmol), 间氯过氧苯甲酸 (300 mg, 1.74 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 15 min 后, 将体系升温至 50 °C 搅拌 15 min。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。

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

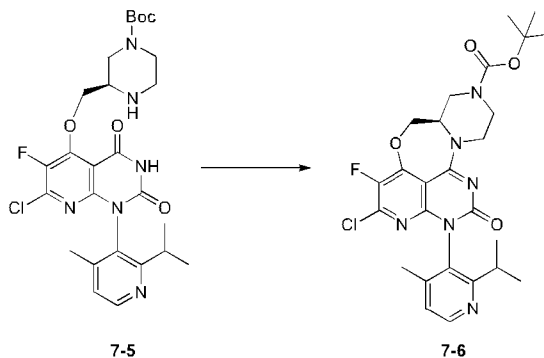
步骤 5：化合物 7-5 的制备



氮气氛围下, 将化合物 2-1 (137 mg, 0.64 mmol), 氢化钠 (51.2 mg, 60%, 1.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL), 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 5 min。向其中加入化合物 7-4 (210 mg, 0.49 mmol), 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 1 h。向体系加水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (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.

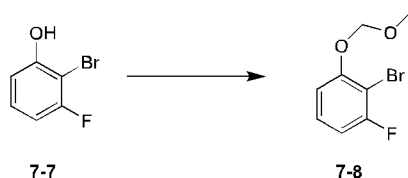
步骤 6：化合物 7-6 的制备



将化合物 7-5 (75 mg, 0.133 mmol), 三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐 (124 mg, 0.267 mmol) 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 (81.0 mg, 0.534 mmol), 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 18 h。向体系加入水 (2 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。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。

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

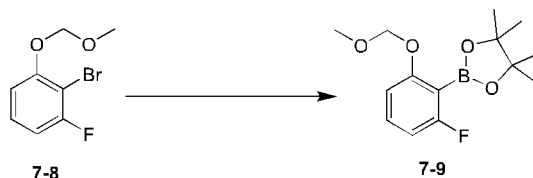
步骤 7：化合物 7-8 的制备



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

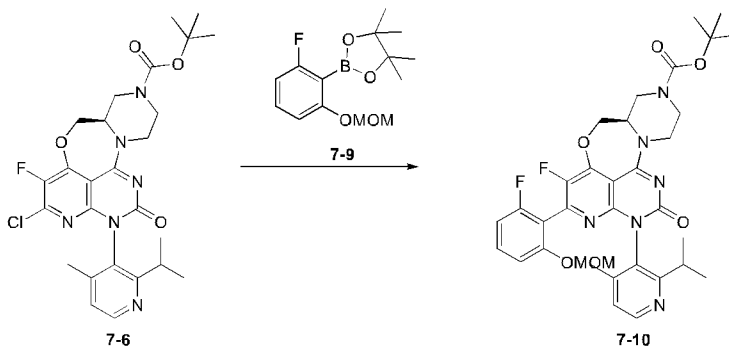
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) 7.24-7.18 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.26(s, 2H), 3.52 (s, 3H).

步骤 8: 化合物 7-9 的制备



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

步骤 9: 化合物 7-10 的制备

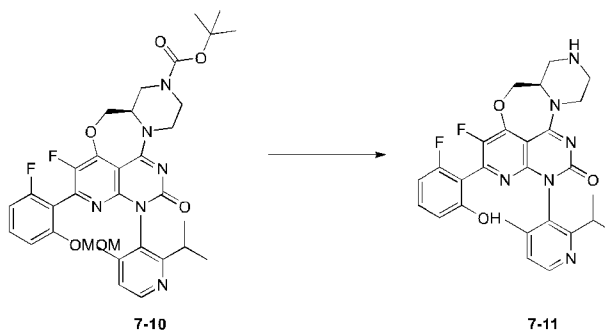


氮气氛围下, 将化合物 7-6 (35 mg, 0.064 mmol), 化合物 7-9 (36.3 mg, 0.128 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (4.7 mg, 0.0064 mmol) 及碳酸钾 (26.0 mg, 0.192 mmol), 溶于四氢呋喃/水 (2 mL, v/v 10:1) 的混合溶剂中, 将体系升温至 80 °C 搅拌 2 h。将体系冷却至室温, 向其中加水 (1 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (1 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品用中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) =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

MS (ESI) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 665.0.

步骤 10: 化合物 7-11 的制备

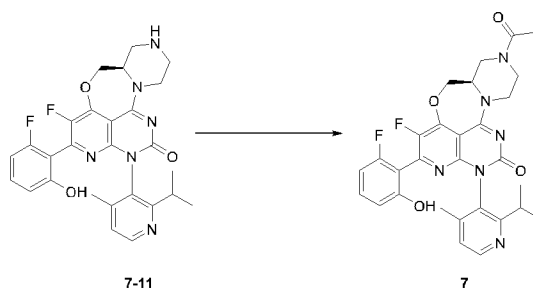
71



将化合物 7-10 (20 mg, 0.03 mmol) 溶于甲醇, 盐酸(6 N)的混合溶剂中 (2 mL, v/v = 1:1), 将体系升温至 55 °C 搅拌反应 15 min。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。

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

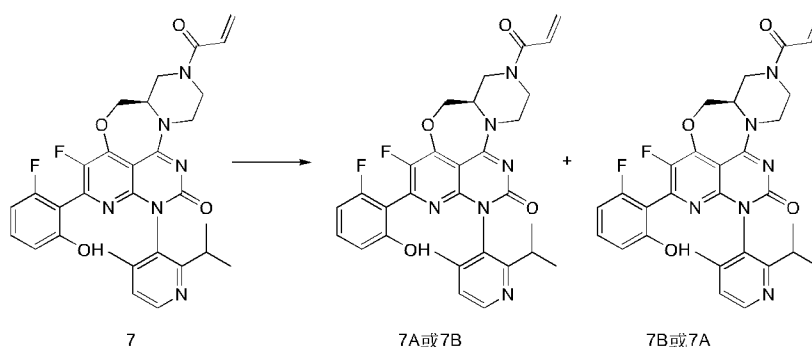
步骤 9: 化合物 7 的制备



将化合物 7-11 溶于二氯甲烷 (1 mL), 0 °C 条件下, 向其中依次加入三乙胺 (9.0 mg), 丙烯酰氯 (4.0 mg)。将反应体系 0 °C 搅拌 30 min。向其中加水 (1 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (1 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 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 60 mL/min), 得化合物 7。

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=575.0.

步骤 10: 化合物 7A 及 7B 的制备



非对映异构体化合物 7 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm\*30mm, 5μm); 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1% 氨水溶液)]; 异丙醇%: 40%-40%)。浓缩后, 得化合物 7A (峰 1)及化合物 7B (峰 B)

化合物 7A:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.44 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.72 - 6.60 (m, 2H), 6.32 (dd, *J*=1.9, 16.7 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J*=1.9, 10.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 3H), 4.62 - 4.11 (m, 3H), 3.74 - 3.37 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.29 - 1.14 (m, 6H)

<sup>19</sup>F NMR (376MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>) δ = -116.80 (s, 1F), -137.87 - -139.98 (m, 1F)

MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=575.3

**HPLC** 保留时间: 6.30 min

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

**SFC** 保留时间 5.488 min

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

化合物 7B:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.44 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.96 - 6.80 (m, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 6.32 (dd, *J*=1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J*=1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 3H), 4.56 - 4.14 (m, 3H), 3.87 - 3.42 (m, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 6H)

<sup>19</sup>F NMR (376MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = -116.81 (s, 1F), -139.04 - -139.11 (m, 1F)

**MS (ESI)** *m/z* (M+H)<sup>+</sup>=575.3

**HPLC** 保留时间: 6.32 min

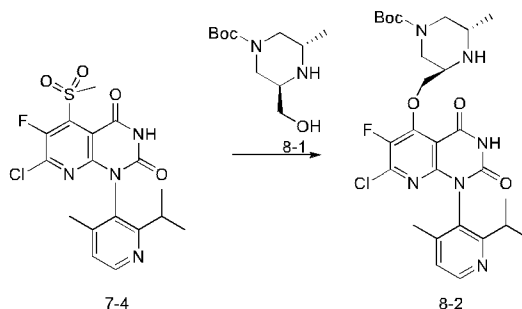
分离条件: 色谱柱: WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m; 柱温: 40 °C; 流动相: [水(0.06875 %三氟乙酸)-乙腈(0.0625 %三氟乙酸)]; 乙腈: 10%-80% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

**SFC** 保留时间 5.970 min

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

#### 实施例 8: 化合物 8 的制备

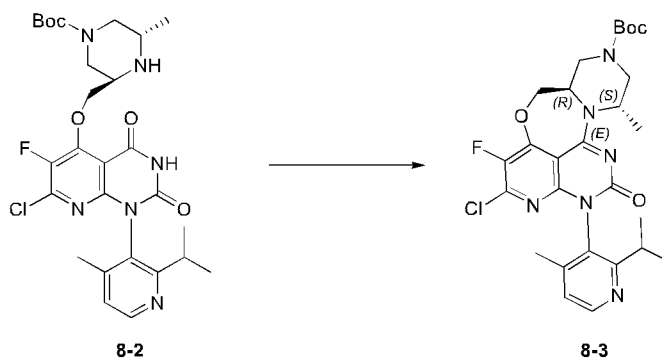
步骤 1: 化合物 8-2 的制备



氮气氛围下, 将化合物 8-1 (410 mg, 1.774 mmol), 氢氧化钠 (142 mg, 60%, 3.55 mmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 mL), 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 5 min。向其中加入化合物 7-4 (750 mg, 1.774 mmol), 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 1 h。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。

**MS (ESI)** *m/z* (M+H)<sup>+</sup>=577.2.

步骤 2: 化合物 8-3 的制备

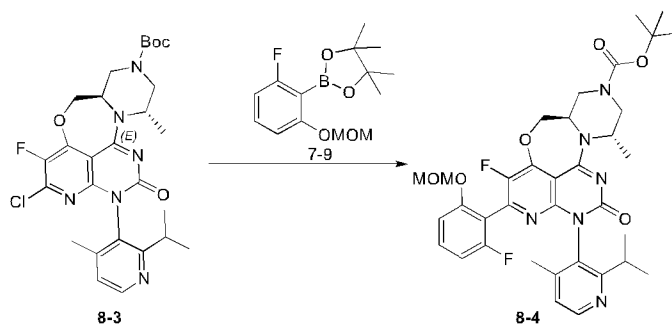


将化合物 8-2 (300 mg, 0.52 mmol), 三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐 (485 mg, 1.04 mmol) 溶于 *N,N* 二

甲基甲酰胺(4 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(316 mg, 2.08 mmol), 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 8 h。向体系加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (4 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经中压柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v)=0~10%) 得化合物 8-3。

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

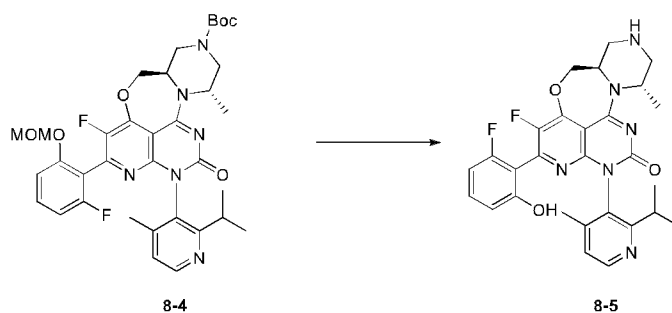
步骤 3: 化合物 8-4 的制备



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

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

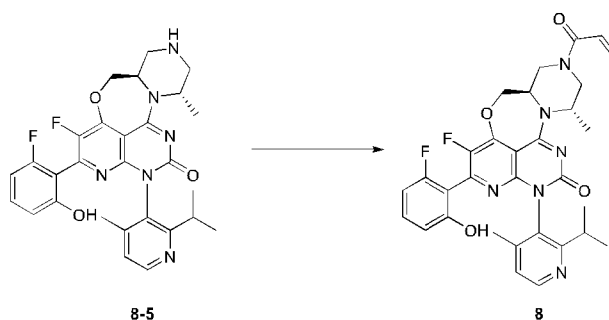
步骤 4: 化合物 8-5 的制备



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

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

步骤 5: 化合物 8 的制备

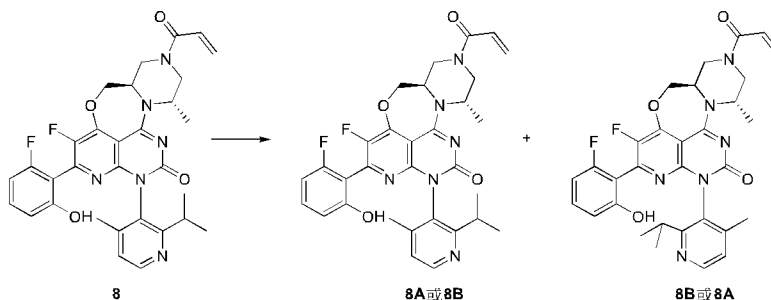


将化合物 8-5 溶于二氯甲烷 (1 mL), 0 °C 条件下, 向其中依次加入三乙胺 (8.1 mg), 丙烯酰氯 (2.1 mg)。将反应体系 0 °C 搅拌 30 min。向其中加水 (1 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (1 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Welch Xtimate<sup>®</sup> C18 21.2×250mm, 10 $\mu$ m; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM 碳酸氢铵溶液) - 乙腈; 流动相乙腈比

例 25%-45% in 12min; 流速 30 mL/min), 得化合物 8。

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

步骤 6: 化合物 8A 及 8B 的制备



非对映异构体化合物 8 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱 ChiralPak AD, 300×50mm I.D., 10 $\mu$ m; 柱温: 38 °C; 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1% 氨水溶液)]; 异丙醇%: 35%; 流速: 80 mL/min)。浓缩后, 得化合物 8A (峰 1)及化合物 8B (峰 2)。

化合物 8A:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.10 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.95-6.75 (m, 1H), 6.67-6.55 (m, 2H), 6.19-6.10 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.00-4.83 (m, 1H), 4.73-4.57 (m, 2H), 4.45-4.13 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.20-1.12 (s, 3H), 1.08-0.93 (m, 6 H).

**SFC** 保留时间: 5.339 min.

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

化合物 8B:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.10 (s, 1H), 8.40-8.28 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.95-6.75 (m, 1H), 6.70-6.55 (m, 2H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 5.05-4.80 (m, 1H), 4.45-4.00 (m, 4H), 3.95-3.83 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.28-1.21 (s, 3H), 1.10-0.90 (m, 6 H).

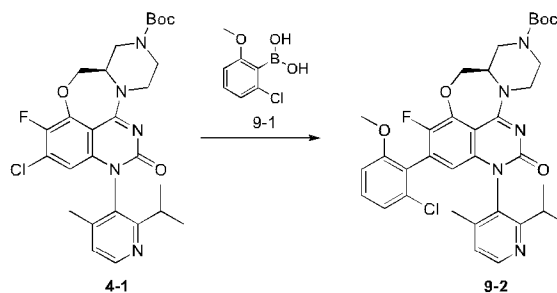
**SFC** 保留时间: 5.681 min

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

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

#### 实施例 9: 化合物 9 的制备

步骤 1: 化合物 9-2 的制备

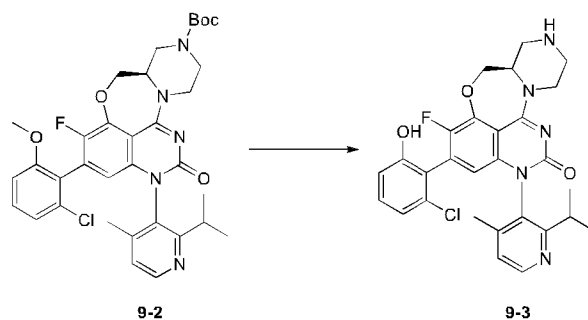


将化合物 4-1 (120 mg, 220.58  $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (5 mL) 及水 (1 mL), 向其中依次加入化合物 9-1 (118.83 mg, 637.48  $\mu$ mol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (23.98 mg, 50.29  $\mu$ mol), 甲烷磺酸(2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡 (24.09 mg, 28.46  $\mu$ mol) 及碳酸钾 (120.11 mg, 869.09  $\mu$ mol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至 100°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) = 0~7%) 得化合物 9-2。

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 650.3.**

步骤 2: 化合物 9-3 的制备

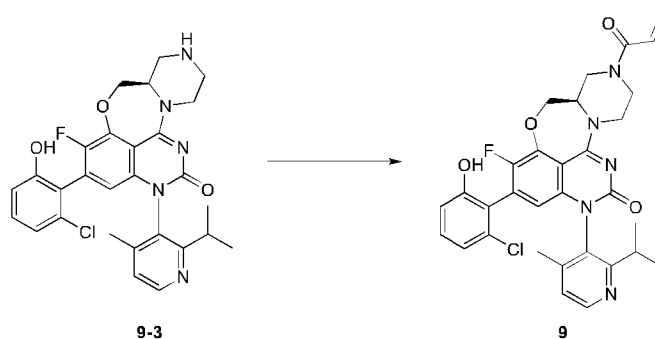
75



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

**MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>=536.2.**

步骤 3: 化合物 9 的制备



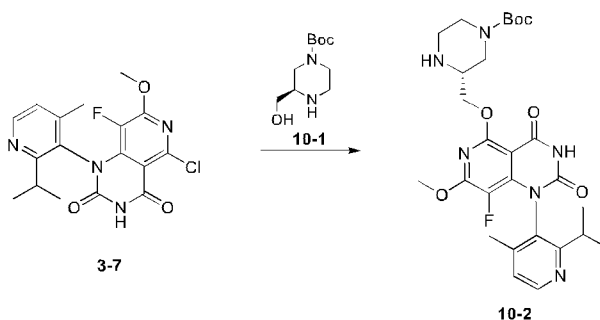
将化合物 9-3 (100 mg, 162.10  $\mu\text{mol}$ , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (3 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (1.7 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (20.44 mg, 162.10  $\mu\text{mol}$ )。加毕, 体系于室温 (20 °C) 搅拌 30 min。向体系中加入异丙醇 (5 mL) 及碳酸钾水溶液 (2M, 2 mL), 继续室温 (20 °C) 搅拌 3 h。体系用 1 N HCl 调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。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

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>)  $\delta$  8.47 (d,  $J = 4.9$  Hz, 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,  $J = 2.0, 16.8$  Hz, 1H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 5.75 (dd,  $J = 2.2, 10.6$  Hz, 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).

**MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>=590.1.**

#### 实施例 10: 化合物 10 的制备

步骤 1: 化合物 10-2 的制备

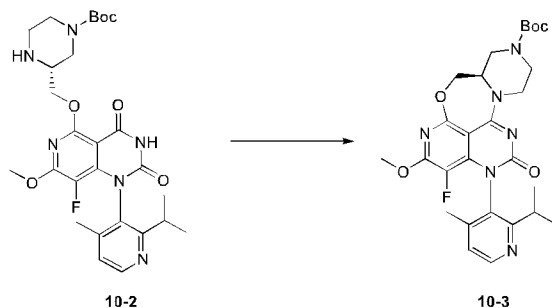


将化合物 10-1 (2.06 g, 9.50 mmol) 溶于四氢呋喃 (70 mL) 中, 0 °C 条件下, 向其中加入氢化钠 (763.54 mg, 15.84 mmol, 60% purity)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 20 min, 向其中加入化合物 3-7 (3 g, 7.92 mmol)。加毕, 将体系升温至 20 °C 搅拌 20 min。体系用饱和氯化铵水溶液 (2 mL) 淬灭, 过滤, 滤液

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。

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

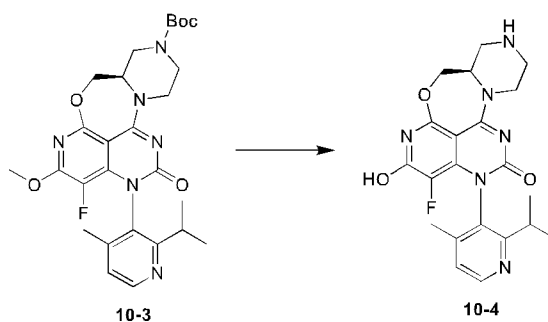
步骤 2: 化合物 10-3 的制备



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

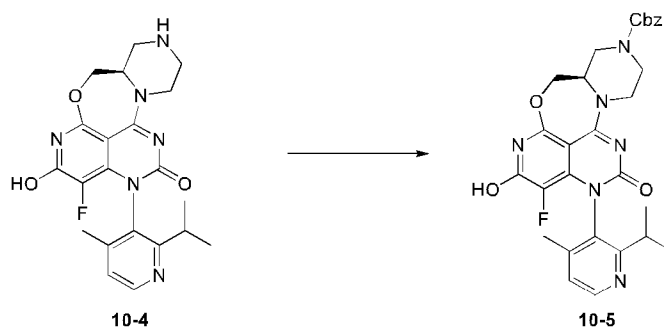
**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 541.3**

步骤 3: 化合物 10-4 的制备



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

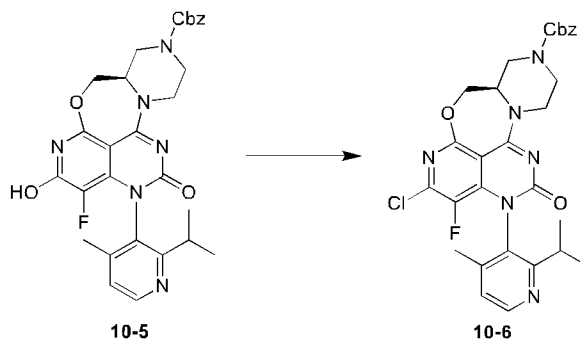
步骤 4: 化合物 10-5 的制备



将化合物 10-4 (594 mg, 1.11 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 及饱和碳酸氢钠 (5.5 mL) 的混合溶剂, 室温 (20 °C) 条件下, 向其中滴加氯甲酸苄酯 (380.20 mg, 2.23 mmol, 316.83  $\mu$ L)。滴加完毕, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 4 h。向体系加入甲醇 (2 mL) 及氢氧化锂的水溶液 (2 N, 0.2 mL), 加毕, 将体系在室温条件下搅拌 1 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 10-5。

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

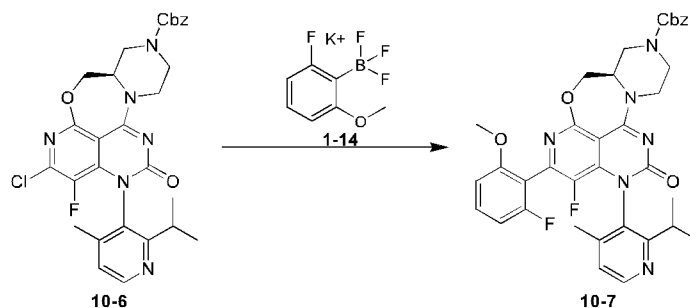
步骤 5: 化合物 10-6 的制备



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

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

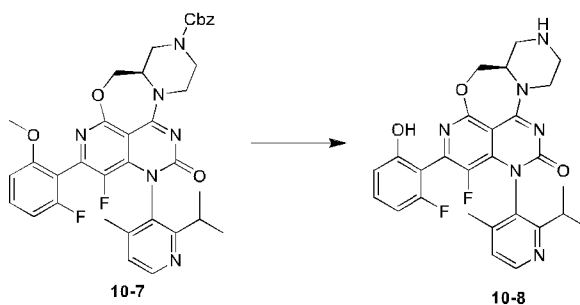
步骤 6: 化合物 10-7 的制备



将化合物 10-6 (350 mg, 604.47  $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (8 mL) 及水 (1 mL), 向其中依次加入化合物 1-14 (280.50 mg, 1.21 mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (57.63 mg, 120.89  $\mu$ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (34.76 mg, 60.45  $\mu$ mol) 及碳酸钾 (250.63 mg, 1.81 mmol)。加毕, 氩气氛围下, 体系升温至 100 °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 10-7。

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

步骤 7: 化合物 10-8 的制备

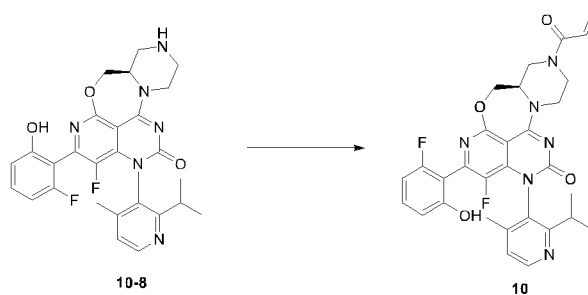


将化合物 10-7 (90 mg, 134.59  $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (0.5 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入三溴化硼 (1 M 的二氯甲烷溶液, 807.55  $\mu$ L)。加毕, 体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 6 h。向体系加入甲醇 (5 mL) 并搅拌 10 min。体系浓缩后冻干得化合物 10-8 (氢溴酸盐)。

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

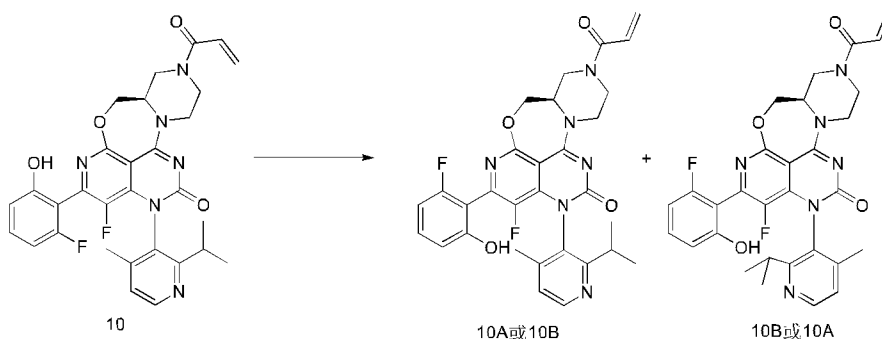
步骤 8: 化合物 10 的制备

78



将化合物 10-8 (81 mg, 107.74  $\mu\text{mol}$ , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (5 mL)及饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 mL), 室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2 M, 646.45  $\mu\text{L}$ )。加毕, 体系于室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 搅拌 1h。向体系中加入甲醇 (1 mL) 及氢氧化锂 (0.2 M, 0.1 mL), 继续室温 (20  $^\circ\text{C}$ ) 搅拌 2 h。体系浓缩, 加甲醇 (5 mL) 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 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 24%-54%, 9.5min), 得化合物 10。

步骤 9: 化合物 10A 及 10B 的制备



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 $\mu\text{m}$ ); 流动相: [Neu-异丙醇 (0.1% 氨水溶液)]; 异丙醇%: 35%-35%; 流速: 80 mL/min)。浓缩后, 得化合物 10A (峰 1)及化合物 10B(峰 2)。

化合物 10A:

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{METHANOL-}d_4$ )  $\delta$  = 8.32 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.80 - 6.67 (m, 1H), 6.61 - 6.49 (m, 2H), 6.20 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J=1.4, 10.7$  Hz, 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)

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

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =575.3

**HPLC** 保留时间: 6.31 min

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% 10 min, 80% 5 min; 流速: 1.5 mL/min。

**SFC** 保留时间 1.853 min

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% in 2 min, 40% 1.2 min, 5% 0.8 min; 流速: 4 mL/min。

化合物 10B:

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{METHANOL-}d_4$ )  $\delta$  = 8.31 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.83 - 6.67 (m, 1H), 6.61 - 6.48 (m, 2H), 6.20 (dd,  $J=1.5, 16.8$  Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J=1.5, 10.6$  Hz, 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)

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

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =575.3

**HPLC** 保留时间: 6.31 min

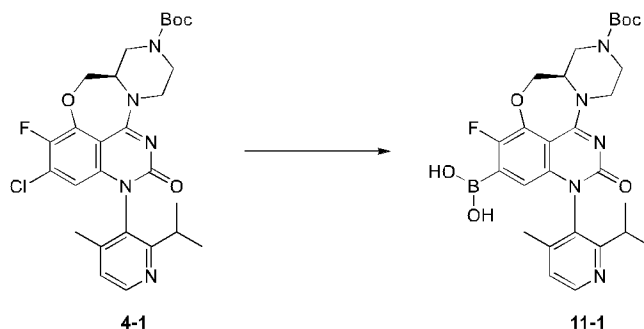
分离条件：色谱柱：WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5 $\mu$ m；柱温：40 °C；流动相：水(0.0688% 三氟乙酸溶液)-乙腈(0.0625% 三氟乙酸溶液)；乙腈：10%-80% 10 min, 80% 5 min；流速：1.5 mL/min。

SFC 保留时间 2.071 min

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

#### 实施例 11：化合物 11 的制备

步骤 1：化合物 11-1 的制备

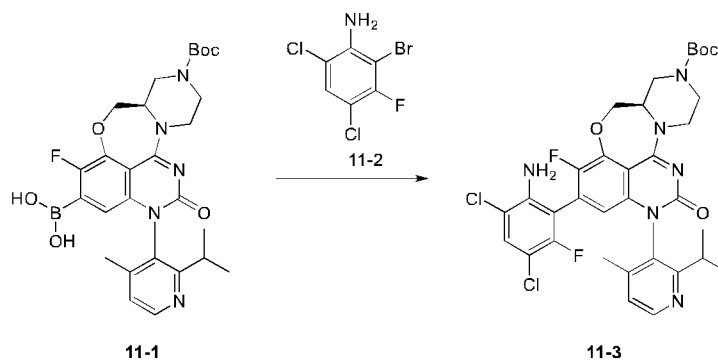


将化合物 4-1 (270 mg, 496.31  $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (10 mL)，向其中依次加入化合物频那醇联硼酸酯 (270.00 mg, 1.06 mmol)，三环己基磷四氟硼酸盐 (54.00 mg, 146.64  $\mu$ mol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (54.00 mg, 58.97  $\mu$ mol) 及醋酸钾 (270 mg, 2.75 mmol)。加毕，Ar 氛围下，体系升温至 100°C 搅拌 3 h。体系浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~50%) 得化合物 11-1。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.52 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.99 (br d,  $J$  = 14.3 Hz, 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,  $J$  = 3.5 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.33 - 0.76 (m, 6H)。

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =554.3。

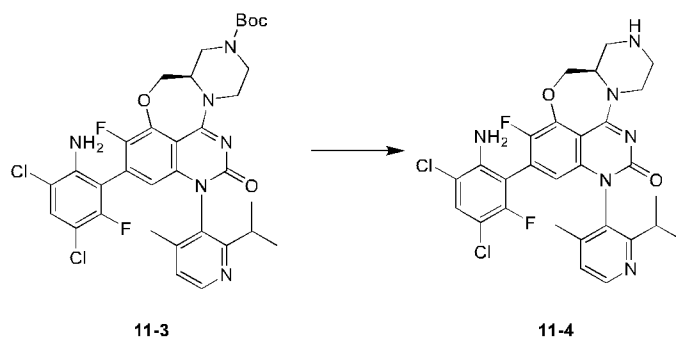
步骤 2：化合物 11-3 的制备



将化合物 11-1 (100.00 mg, 126.49  $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (3 mL) 及水 (0.3 mL)，向其中依次加入化合物 11-2 (70.08 mg, 270.70  $\mu$ mol)，2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (5 mg, 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 (5 mg, 5.91  $\mu$ mol) 及碳酸钾 (70 mg, 506.49  $\mu$ mol)。加毕，氩气氛围下，体系升温至 100°C 搅拌 2 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) = 0~7%) 得化合物 11-3。**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =687.0。

步骤 3：化合物 11-4 的制备

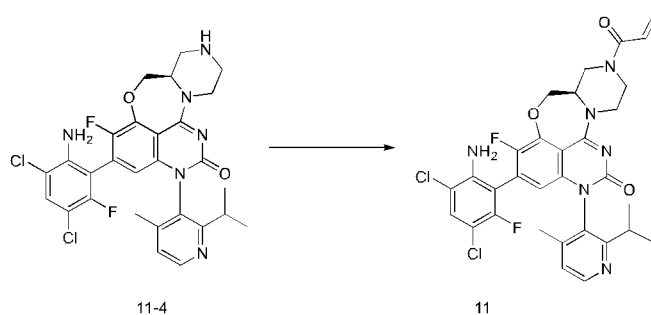
80



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

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^{+}$ =587.2.

步骤 4: 化合物 11 的制备



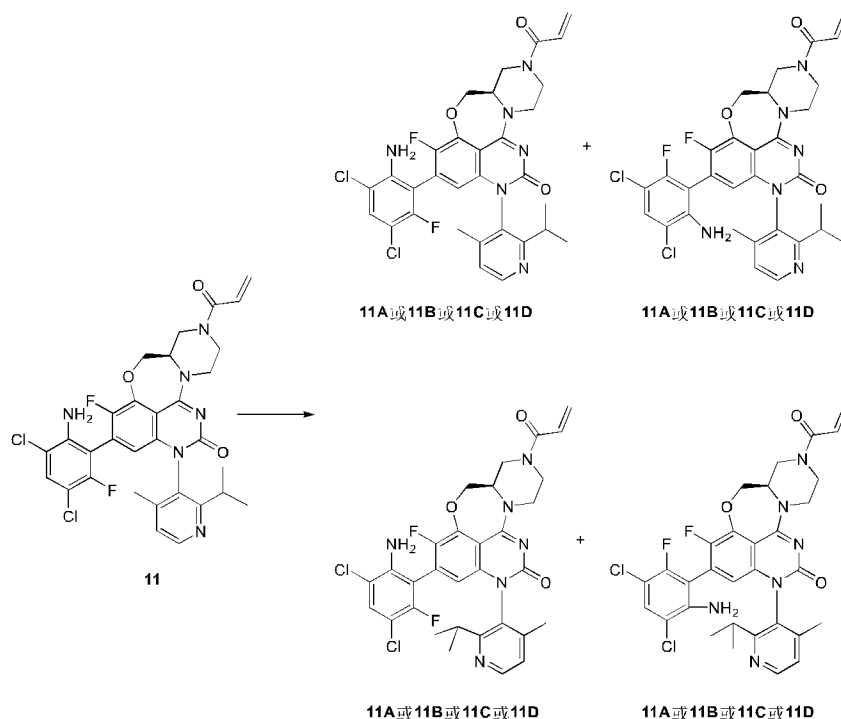
将化合物 11-4 (100 mg, 142.56  $\mu\text{mol}$ , 三氟乙酸盐)溶于四氢呋喃 (3 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL), 室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (17.98 mg, 142.56  $\mu\text{mol}$ )。加毕, 体系于室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 30 min。向体系中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex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

**$^1\text{H NMR}$**  (400MHz, Acetonitrile- $d_3$ )  $\delta$  8.56 - 8.42 (m, 1H), 7.40 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.21 (br d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.32 - 6.18 (m, 1H), 5.99 (br t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.75 (br dd,  $J = 2.1, 10.7$  Hz, 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).

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^{+}$ =641.1

步骤 5: 化合物 11A、11B、11C 及 11D 的制备

81



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。

化合物 11A:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.50 (br d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.39 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.32 (br d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.31 (br d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 5.97 (br dd,  $J = 5.4, 8.5$  Hz, 1H), 5.84 (br d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.74 (br d,  $J = 10.6$  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,  $J = 2.5, 6.7$  Hz, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 3H).

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

HPLC 保留时间: 4.142 min

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% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 保留时间 2.975 min + 7.090 min

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: 2.5 mL/min。

化合物 11B:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.58 - 8.40 (m, 1H), 7.39 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.32 (br d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.85 (br dd,  $J = 9.0, 16.3$  Hz, 1H), 6.31 (br d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.96 (br dd,  $J = 5.5, 8.6$  Hz, 1H), 5.84 (br d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.00 (br d,  $J = 14.8$  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,  $J = 3.1, 6.4$  Hz, 3H), 1.19 - 1.00 (m, 3H).

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

HPLC 保留时间: 4.133 min

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% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

SFC 保留时间 2.999 min + 4.228 min + 7.114 min + 9.409 min

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: 2.5 mL/min。

化合物 11C:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.85 (br dd, *J* = 8.6, 16.5 Hz, 1H), 6.31 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.97 (br dd, *J* = 5.4, 8.3 Hz, 1H), 5.84 (br dd, *J* = 1.8, 10.6 Hz, 1H), 5.00 (br d, *J* = 13.2 Hz, 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).

**MS (ESI)** *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 641.1.

**HPLC** 保留时间: 4.136 min

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

**SFC** 保留时间 2.999 min + 4.234 min + 7.118 min + 9.426 min

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

化合物 11D:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.49 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.31 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.96 (br dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 1H), 5.84 (br d, *J* = 10.6 Hz, 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).

**MS (ESI)** *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 641.1.

**HPLC** 保留时间: 4.140 min

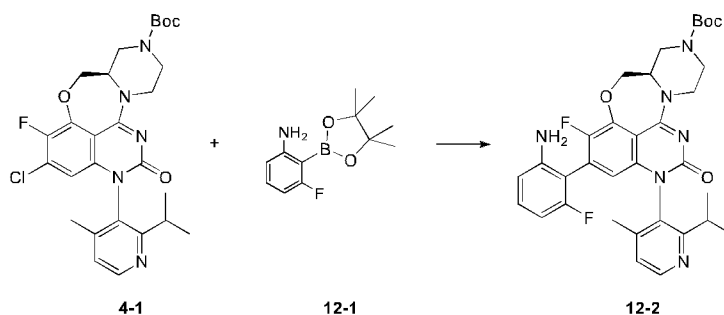
分离条件: 色谱柱: Xbridge Shield RP-18, 5μm, 2.1\*50mm; 柱温: 50 °C; 流动相: 水(0.02% 氨水溶液)-乙腈; 乙腈: 10%-80% 6 min, 80% 2 min; 流速: 0.8 mL/min。

**SFC** 保留时间 4.210 min + 9.403 min

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

#### 实施例 12: 化合物 12 的制备

步骤 1: 化合物 12-2 的制备

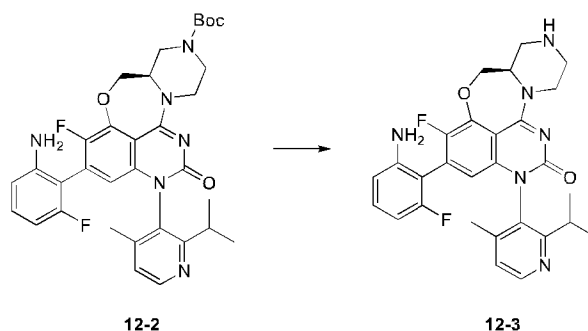


氮气保护条件下, 化合物 4-1 (100 mg, 183.82 μmol)、化合物 12-1 (80 mg, 292.46 μmol)溶于二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中, 依次加入甲烷磺酸(2-二环己基磷基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (20 mg, 23.63 μmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (20 mg, 41.95 μmol)和碳酸钾(100 mg, 723.54 μmol), 反应于 100 °C 搅拌 16 h。反应液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0~7%)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

**MS (ESI)** *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 619.3.

步骤 2: 化合物 12-3 的制备

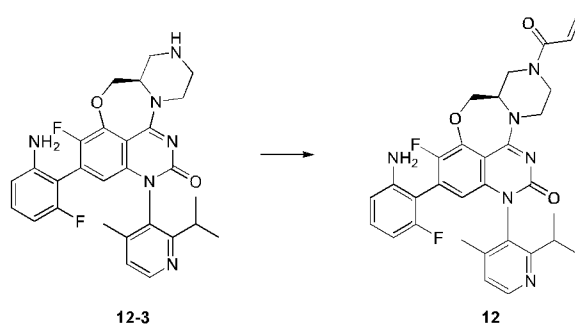
83



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

**MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 519.3.**

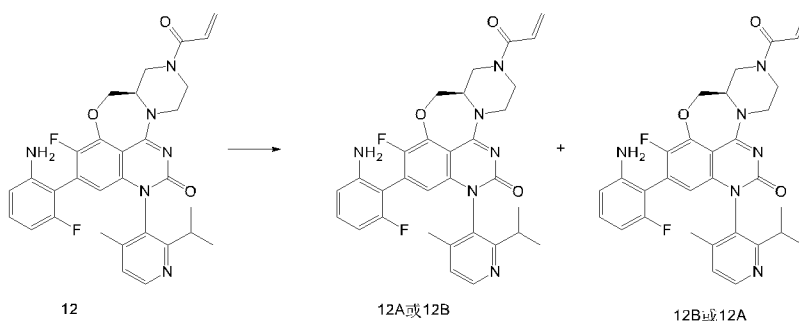
步骤 3: 化合物 12 的制备



化合物 12-3 (0.1 g, 192.84  $\mu\text{mol}$ )溶于四氢呋喃(4 mL)中, 依次加入饱和碳酸氢钠溶液(6.05 g, 71.99 mmol, 2.8 mL)、丙烯酸酐(21.89 mg, 173.56  $\mu\text{mol}$ ), 反应于 25 °C 搅拌 2 h。加入甲醇(3 mL)和氢氧化锂(32.37 mg, 771.37  $\mu\text{mol}$ ), 继续搅拌 2 h。反应液中加入 1 M 盐酸溶液调节 pH 至 7.0, 乙酸乙酯(10 mL 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  $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 29% - 59%, 9.5 min), 得化合物 12。

**MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 573.3.**

步骤 4: 化合物 12A 及 12B 的制备



非对映异构体化合物 12 经 SFC 纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm\* 50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); 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)

化合物 12A

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, *J* = 10.9, 16.4 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.42 - 6.26 (m, 2H), 5.97 (dd, *J* = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 1.8, 10.6 Hz, 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, 6.6 Hz, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 3H).

**MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 573.3.**

**HPLC** 保留时间: 7.15 min

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

**SFC** 保留时间 8.176 min

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

化合物 12B

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 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, 9.3 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 1.6, 10.7 Hz, 1H), 5.05 (br d, *J* = 8.0 Hz, 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, 6.9 Hz, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 3H).

**MS (ESI)** *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 573.3.

**HPLC** 保留时间: 7.12 min

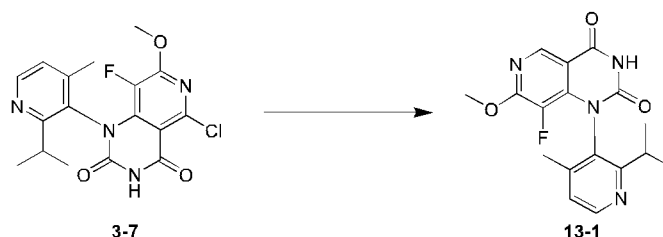
分离条件：色谱柱：WELCH Ultimate LP-C18 150\*4.6mm 5um；柱温：40 °C；流动相：[水(0.06875 %三氟乙酸)-乙腈(0.0625 %三氟乙酸)]；乙腈：10%-80% 10 min，80% 5 min；流速：1.5 mL/min。

**SFC** 保留时间 10.832 min

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

### 实施例 13：化合物 13 的制备

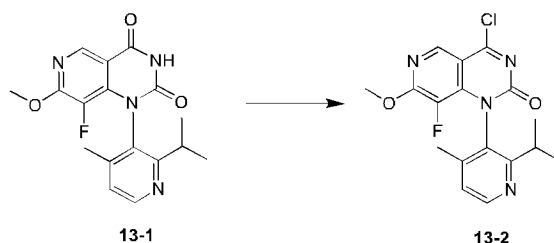
步骤1：化合物13-1的制备



将化合物 3-7 (2 g, 5.28 mmol)，三乙胺(801.42 mg, 7.92 mmol) 及钯/碳(666 mg, 10% in carbon) 溶于甲醇(100 mL)，氢气氛围 (50 psi)下，将体系升温至 30 °C反应 20 h。将体系过滤，滤液浓缩得化合物 13-1。

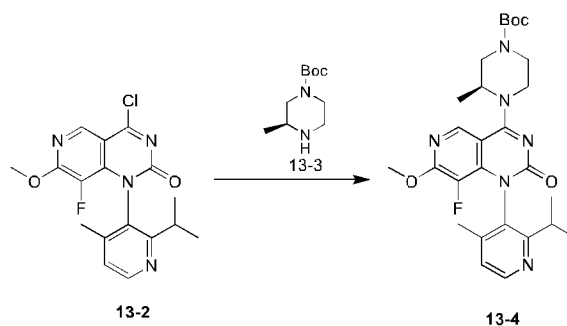
**MS (ESI)** *m/z* (M+H)<sup>+</sup>=344.9

步骤2：化合物13-2的制备



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

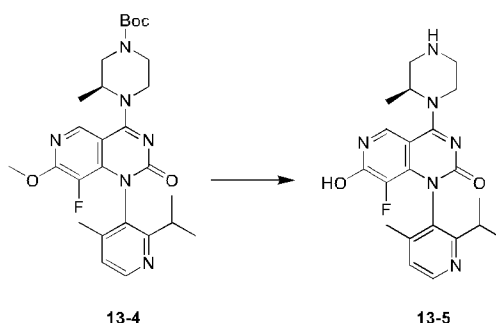
步骤3：化合物13-4的制备



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

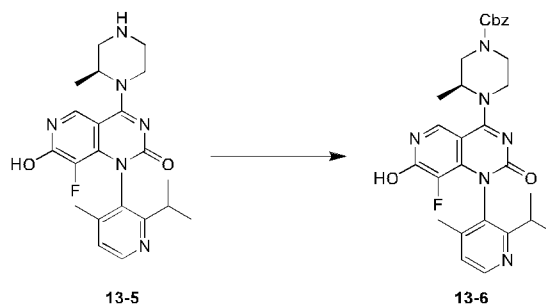
**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 527.1**

步骤 4: 化合物 13-5 的制备



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

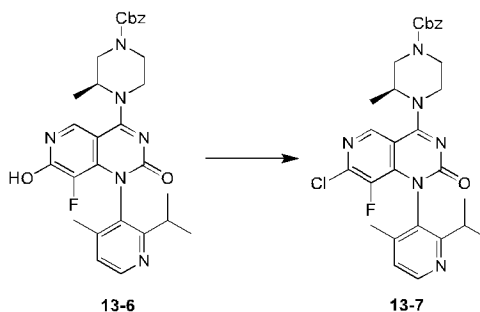
步骤 5: 化合物 13-6 的制备



将化合物 13-5 (1.2 g, 2.43 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 向其中加入碳酸氢钠的水溶液 (1.02 g, 12.16 mmol in 5 mL H<sub>2</sub>O 5 mL) 及 氯甲酸苄酯 (622.39 mg, 3.65 mmol, 518.65 μL)。加毕, 将体系在室温 (20 °C) 反应 16 h。向体系加入乙酸乙酯 (50 mL), 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。

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

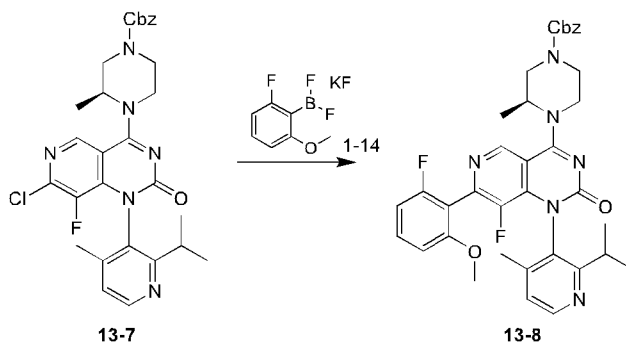
步骤 6: 化合物 13-7 的制备



将化合物 13-6 (80 mg, 146.36  $\mu\text{mol}$ )溶于乙腈 (5 mL), 室温条件 (20  $^{\circ}\text{C}$ )下, 向其中加入三氯氧磷 (448.83 mg, 2.93 mmol)。加毕, 将体系升温至 80  $^{\circ}\text{C}$ 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。

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^{+}$ =565.1**

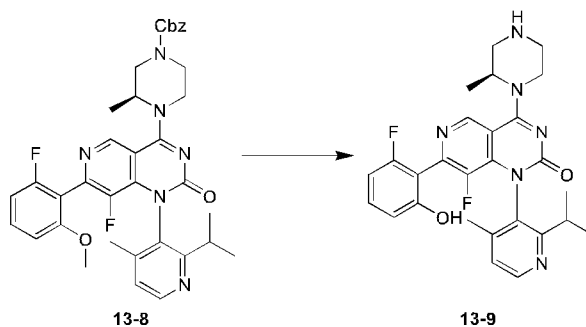
步骤 7: 化合物 13-8 的制备



将化合物 13-7 (70 mg, 123.89  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氧六环 (1 mL) 及水 (0.1 mL), 向其中依次加入化合物 1-14 (43.12 mg, 185.83  $\mu\text{mol}$ ), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (11.81 mg, 24.78  $\mu\text{mol}$ ), 三(二苄叉丙酮)二钯(11.34 mg, 12.39  $\mu\text{mol}$ )及碳酸钠 (26.26 mg, 247.77  $\mu\text{mol}$ )。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$  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。

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

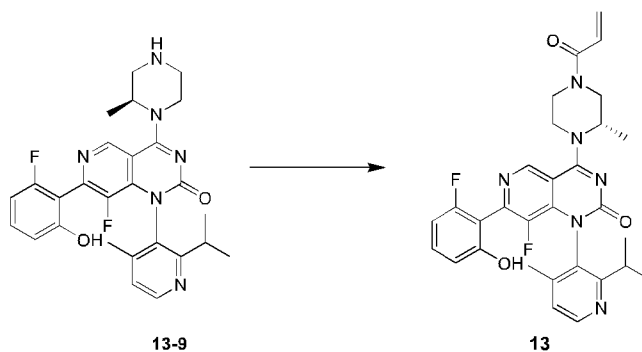
步骤 8: 化合物 13-9 的制备



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

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

步骤 9: 化合物 13 的制备



将化合物 13-9 (14 mg, 23.83  $\mu\text{mol}$ , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (2 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL), 室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (0.2 M, 178.74  $\mu\text{L}$ )。加毕, 体系于室温 (20  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 1h。向体系中加入甲醇 (1 mL) 淬灭后, 加入乙酸乙酯 (5 mL), 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 $\mu\text{m}$ ; 流动

相: [水 (10 mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 18%-48%, 9min), 得化合物 13。

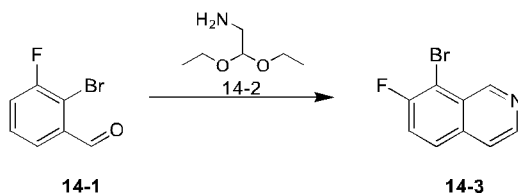
$^1\text{H NMR}$  (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = 9.01 (s, 1H), 8.45 (d,  $J$ =5.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.96 - 6.78 (m, 1H), 6.74 - 6.61 (m, 2H), 6.33 (br d,  $J$ =16.3 Hz, 1H), 5.89 - 5.82 (m, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 2H), 4.29 - 4.07 (m, 1H), 3.97 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 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)

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

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+\text{Na}$ ) $^+$ =583.0

#### 实施例 14: 化合物 14 的制备

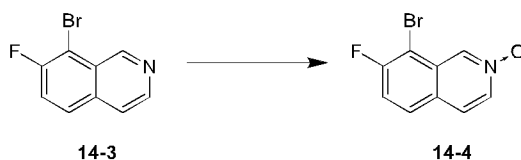
##### 步骤 1: 化合物 14-3 的制备



将化合物 14-1 (8.5 g, 41.87 mmol)溶于甲苯(20 mL)中, 搅拌条件下, 向其中加入化合物 14-2 (5.56 g, 41.75 mmol, 6.07 mL)。加毕, 氮气氛围下, 将体系升温至 100 °C 搅拌 18 h。将体系冷却至室温后浓缩, 残余物溶于二氯甲烷 (30 mL)。将体系降温至 0 °C, 向其中分批加入氯化铝 (18.38 g, 137.84 mmol, 7.53 mL), 加毕, 将体系在 0 °C 继续搅拌 30 min。将体系缓慢升至室温 (25 °C)后, 继续室温 (25 °C) 反应 16 h。将体系倒入冰水中, 向其中加入二氯甲烷 (100 mL), 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。

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

##### 步骤 2: 化合物 14-4 的制备

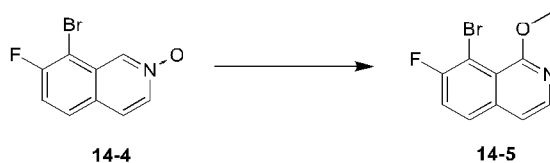


将化合物 14-3 (2 g, 8.85 mmol)溶于二氯甲烷 (30 mL)中, 向其中加入间氯过氧苯甲酸(2.80 g, 13.78 mmol, 85% 纯度)。加毕, 将体系于室温 (25 °C) 反应 2 h。向体系加入二氯甲烷 (100 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL x 2) 洗涤后, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 14-4, 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

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

**MS (ESI)**  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ =243.8.

##### 步骤 3: 化合物 14-5 的制备

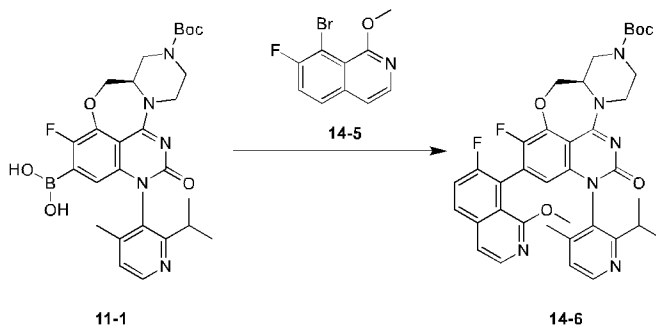


0 °C 条件下, 将化合物 14-4 (500 mg, 2.07 mmol) 及氯甲酸甲酯 (253.77 mg, 2.69 mmol, 208.01  $\mu$ L) 溶于甲醇 (10 mL)中, 0 °C 条件下, 向其中加入三乙胺 (420.15 mg, 4.15 mmol, 577.92  $\mu$ L)。加毕, 将体系升温至室温 (25 °C) 搅拌 16 h。将体系浓缩, 残余物溶于二氯甲烷 (10 mL), 依次用水 (20 mL) 及饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v)=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

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

**MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 257.7.**

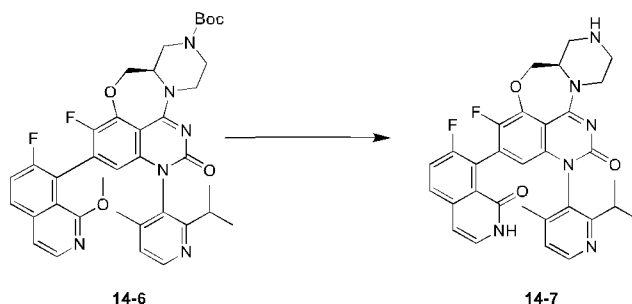
步骤 4: 化合物 14-6 的制备



将化合物 11-1 (130 mg, 234.92  $\mu\text{mol}$ ) 及化合物 14-5 (120.31 mg, 469.83  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氧六环 (2 mL) 及水 (0.4 mL) 中, 向其中加入 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (13.00 mg, 27.27  $\mu\text{mol}$ ), 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) 钾 (19.50 mg, 23.04  $\mu\text{mol}$ ) 及碳酸钾 (97.40 mg, 704.75  $\mu\text{mol}$ )。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 100 $^{\circ}\text{C}$  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) = 0~7%) 得化合物 14-6。

**MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 685.3.**

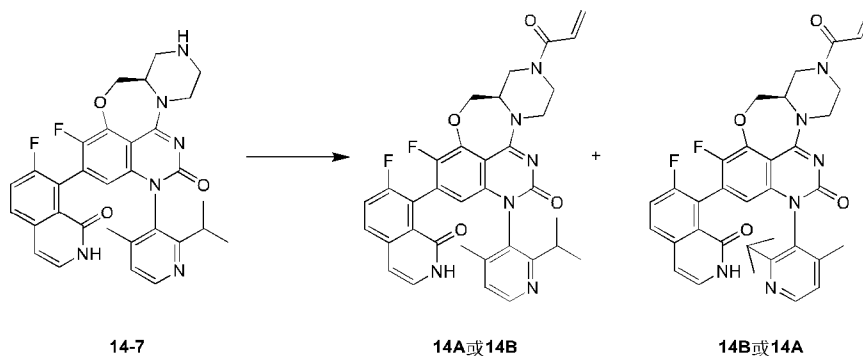
步骤 5: 化合物 14-7 的制备



将化合物 14-6 (50 mg, 73.02  $\mu\text{mol}$ ), 氯化锂 (12.38 mg, 292.09  $\mu\text{mol}$ , 5.98  $\mu\text{L}$ ), 对甲苯磺酸 (55.56 mg, 292.09  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL)。将体系升温至 120  $^{\circ}\text{C}$  微波反应 2 h。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。

**MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 571.1.**

步骤 6: 化合物 14A 及 14B 的制备



将化合物 14-7 (50 mg, 87.63  $\mu\text{mol}$ ) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (2.16 g, 25.71 mmol, 1 mL), 室温 (25  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (11.05 mg, 87.63  $\mu\text{mol}$ )。加毕, 体系于室温 (25  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 30 min。向体系中加入甲醇 (2 mL) 及碳酸钾水溶液 (2 mL), 继续室温 (25  $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌 1 h。向体系加水 (10 mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL  $\times$  2), 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品

经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵溶液)-乙腈]; 乙腈%: 29%-59% 9.5 min), 得化合物 14A 及 14B。

化合物 14A:

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.53 - 8.38 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.56 (br t,  $J$  = 9.2 Hz, 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,  $J$  = 4.4 Hz, 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,  $J$  = 10.8 Hz, 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, 13.6 Hz, 1H), 2.26 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.60 (m, 3H), 1.38 - 0.96 (m, 6H)。

**MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$**  = 625.2.

**LCMS** 保留时间 2.341&2.427&2.558 min

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: 5%-95% 0.7 min, 95% 0.4 min; 流速: 1.5 mL/min

化合物 14B:

$^1\text{H NMR}$  (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)。

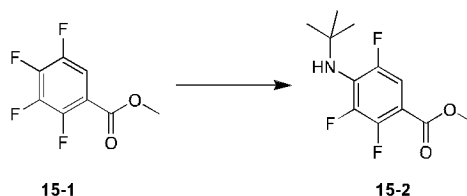
**MS (ESI)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$**  = 625.3.

**LCMS** 保留时间 3.026 min

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 (0.0375% 三氟乙酸溶液)-乙腈 (0.01875% 三氟乙酸溶液); 乙腈: 5%-95% 0.7 min, 95% 0.4 min; 流速: 1.5 mL/min.

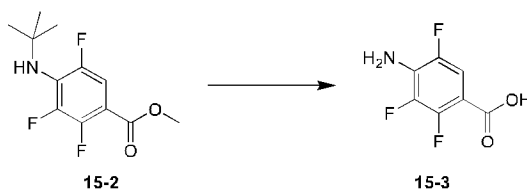
#### 实施例 15: 化合物 15 的制备

步骤 1: 化合物 15-2 的制备



将化合物 15-1 (50 g, 240.26 mmol)溶于乙腈 (100 mL), 向其中加入叔丁基胺 (98.40 g, 1.35 mol, 141.38 mL)。加毕, 将体系升温至 40  $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16 h。将体系浓缩, 残余物经水稀释 (50 mL) 后, 用二氯甲烷萃取 (50 mL x 3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL x 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。

步骤 2: 化合物 15-3 的制备



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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.02 (br s, 2 H), 7.90 (ddd,  $J$  = 11.58, 6.28, 1.76 Hz, 1 H)。

**MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>=192.1.**

步骤3: 化合物 15-4 的制备



将氯化亚铜 (13.52 g, 136.57 mmol, 3.27 mL) 及亚硝酸叔丁酯 (12.80 g, 124.13 mmol, 14.76 mL) 溶于乙腈 (150 mL), 60 °C条件下, 向其中加入化合物 15-3 (16 g, 83.72 mmol)。氮气氛围下, 将体系于 60 °C 搅拌 20 min。将体系降至室温 (25 °C), 向其中加入盐酸 ((4.32 mol, 273 mL, 15% 纯度), 将体系于室温 (25 °C) 搅拌 1 h。向体系加入硫代硫酸钠 (10%, 5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 合并有机相经饱和食盐水洗涤 (50 mL x 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 (30 mL) 室温 (25 °C) 打浆 1 h 得化合物 15-4。

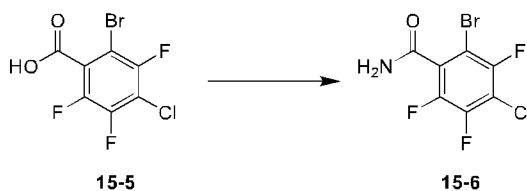
**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.60 - 7.81 (m, 1 H).

步骤4: 化合物 15-5 的制备



将二异丙基乙基胺 (1.23 g, 9.50 mmol, 1.65 mL) 溶于无水四氢呋喃 (60 mL), -78 °C条件下, 向其中滴加正丁基锂 (2.5 M, 57.00 mL)。滴加完毕后, 将体系于 -30 °C 搅拌 10 min。将体系降温至 -78 °C, 向其中加入化合物 15-4 (10 g, 47.50 mmol) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液。加毕, 将体系与 -78 °C 搅拌 4 h。向体系加入 1,2-二溴四氯乙烷 (30.93 g, 94.99 mmol, 11.41 mL) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液, 加毕, 将体系于 -78 °C 搅拌 2 h 后, 升温至室温 (25 °C) 搅拌 16 h。向体系加水 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯洗涤 (50 mL x 3)。水相用 2 N 盐酸调节 pH ~ 2, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL 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 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈 30%-50% 8 min) 得化合物 15-5。

步骤5: 化合物 15-6 的制备

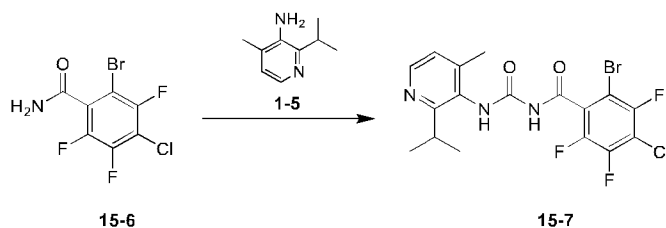


将化合物 15-5 (3 g, 10.37 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL), 0 °C条件下, 向其中滴加草酰氯 (1.97 g, 15.55 mmol, 1.36 mL), 滴加完毕后, 向其中滴加 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺。将体系于 0 °C 搅拌 15 min 后, 升温至 25 °C 搅拌 1 h。将体系浓缩得粗品, 用二氧六环 (5 mL) 溶解, 0 °C条件下, 向其中滴加氨水 (885.05 mg, 51.97 mmol, 867.69 μL)。滴加完毕后, 将体系于室温 (25 °C) 搅拌 1 h。将体系浓缩, 残余物用水 (20 mL) 及乙酸乙酯分液萃取 (50 mL 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。

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

步骤6: 化合物 15-7 的制备

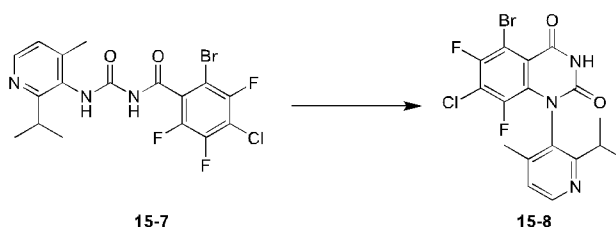
91



将化合物 15-6 (2.8 g, 9.71 mmol) 溶于无水 1,2-二氯乙烷 (20 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中滴加草酰氯 (1.72 g, 13.59 mmol, 1.19 mL)。滴加完毕后, 将体系升温至 80 °C 搅拌 1 h。将反应液浓缩至一半体积, 降温至 0 °C, 向其中滴加化合物 1-5 (1.46 g, 9.71 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 溶液。滴加完毕后, 将体系在室温 (20 °C) 搅拌 1 h。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。

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

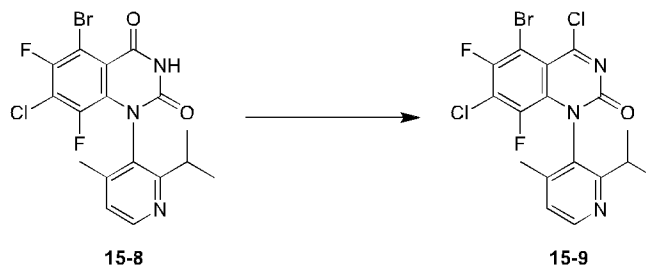
步骤 7: 化合物 15-8 的制备



将化合物 15-7 (2.2 g, 4.73 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL), 0 °C 条件, 氮气氛围下, 向其中加入双(三甲基硅基)氨基钠 (1 M, 10.42 mL)。加毕, 将体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 0.5 h。将体系倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 x 150 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经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。

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

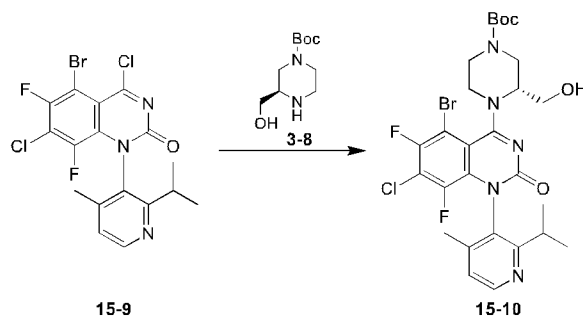
步骤 8: 化合物 15-9 的制备



将化合物 15-8 (1.4 g, 3.15 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 向其中依次加入 *N,N* 二异丙基乙基胺 (2.03 g, 15.74 mmol, 2.74 mL) 及三氯氧磷 (2.41 g, 15.74 mmol, 1.46 mL)。加毕, 体系升温至 80 °C 搅拌 0.5 h。将体系倒入冰水 (50 mL) 淬灭, 用 1 M 氢氧化钠水溶液调节 pH~7, 用乙酸乙酯萃取 (3 x 10 mL), 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。

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

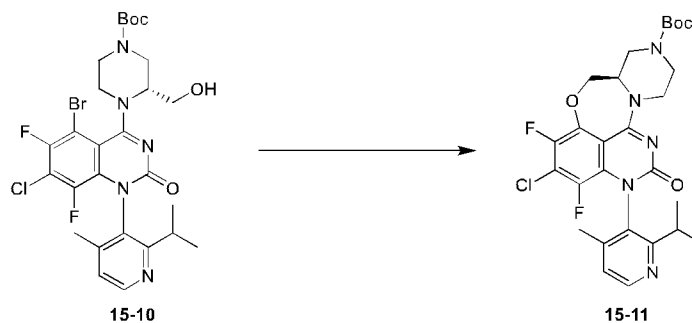
步骤 9: 化合物 15-10 的制备



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

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

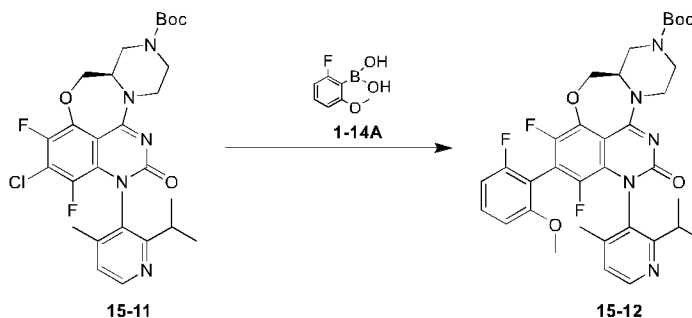
步骤 10: 化合物 15-11 的制备



将化合物 15-10 (400 mg, 622.16  $\mu$ mol) 溶于乙腈 (10 mL), 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 (100 mg, 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 (60 mg, 123.79  $\mu$ mol) 及碳酸铯 (405.42 mg, 1.24 mmol)。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 80°C 搅拌 16 h。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。

(ESI)  $m/z$  (M+ H)<sup>+</sup>=562.2.

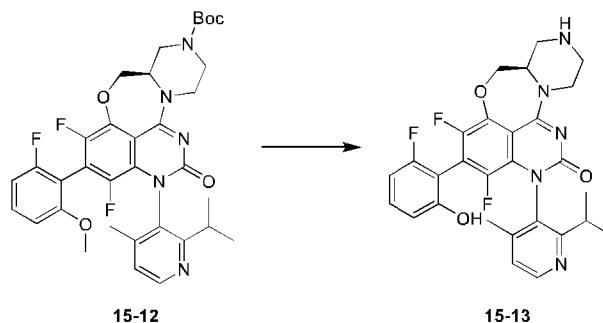
步骤 11: 化合物 15-12 的制备



将化合物 15-11 (100 mg, 177.93  $\mu$ mol) 及化合物 1-14A (90.72 mg, 533.80  $\mu$ mol) 溶于二氧六环 (2.5 mL) 及水 (0.5 mL), 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 (19.43 mg, 22.95  $\mu$ mol), 碳酸钾 (72.55 mg, 524.90  $\mu$ mol) 及 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (19.34 mg, 40.57  $\mu$ mol)。加毕, Ar 氛围下, 体系升温至 100°C 搅拌 12 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 15-12。

(ESI)  $m/z$  (M+ H)<sup>+</sup>=652.3.

步骤 12: 化合物 15-13 的制备

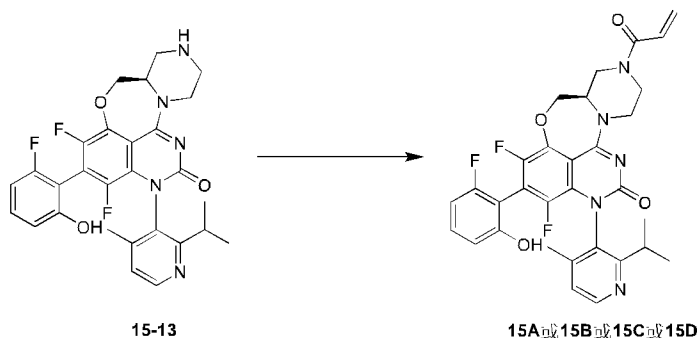


将化合物 15-12 (40 mg, 61.38  $\mu$ mol) 溶于无水二氯甲烷 (0.5 mL), 0 °C 条件下, 向其中加入三溴化硼

(76.89 mg, 306.90  $\mu\text{mol}$ , 29.57  $\mu\text{L}$ )。加毕，体系升温至室温 (20 °C) 搅拌 1 h。向体系加入甲醇 (1 mL) 并搅拌 10 min。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。

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

步骤 13: 化合物 15A、15B、15C 及 15D 的制备



将化合物 15-13 (37 mg, 59.83  $\mu\text{mol}$ , 氢溴酸盐)溶于四氢呋喃 (1 mL)及饱和碳酸氢钠水溶液 (6.15 g, 73.18 mmol, 2.85 mL), 室温 (20 °C) 条件下, 向其中加入丙烯酸酐 (9.05 mg, 71.79  $\mu\text{mol}$ )。加毕, 体系于室温 (20 °C) 搅拌 10 min。向体系中加入甲醇 (1 mL) 及氢氧化锂 (7 mg, 476.60  $\mu\text{mol}$ ), 继续室温 (20 °C) 搅拌 2 h。将体系用 1 N 盐酸调节 pH ~ 7, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经高效制备液相纯化 (分离条件: 色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (10 mM 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 $\mu\text{m}$ ); 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 $\mu\text{m}$ ); 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。

化合物 15A:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.39 (br d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.13 (m, 2H), 6.84 (br dd,  $J$  = 10.9, 16.3 Hz, 1H), 6.67 (td,  $J$  = 8.3, 16.9 Hz, 2H), 6.31 (br d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 5.84 (br d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.54 (m, 3H), 4.46 (br d,  $J$  = 11.0 Hz, 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).

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

SFC 保留时间 4.229 min

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

化合物 15B:

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

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

SFC 保留时间 4.375 min

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

化合物 15C:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 6.85 (br dd,  $J$  = 10.8, 16.4 Hz, 1H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 6.32 (br d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 5.85 (br d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.62 (br s, 3H), 4.45 (br d,  $J$  = 13.0 Hz, 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).

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

**SFC** 保留时间 4.688 min

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

化合物 15D:

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.85 (br dd, *J* = 10.3, 16.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 6.31 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.84 (br d, *J* = 10.5 Hz, 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* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

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

**SFC** 保留时间 4.891 min

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

#### 实验例 1：RAS 介导的信号转导的抑制

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

磷酸化 ERK 水平的检测使用酶联免疫吸附 (ELISA) 方法。磷酸化 ERK 抗体(Cell Signal Technology 目录号 4370)用含 0.05%吐温 20 的 1X 封闭液按 1: 400 稀释，加入 96 孔板并在 4°C 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。

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。

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 IC<sub>50</sub> 值。实验结果如表 1 所示。

表 1

化合物编号	p-ERK IC <sub>50</sub> (NCI H358, $\mu$ 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

本发明化合物表现出优异的抑制 RAS 介导的信号传导的能力。

#### 实验例 2：细胞增殖实验

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。

通过测定细胞活率并计算 GI<sub>50</sub> 值来评价本发明化合物对表达 KRAS-G12C 细胞的生长抑制能力。

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。

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。

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 GI<sub>50</sub>, 实验结果如表 2 所示。

表 2

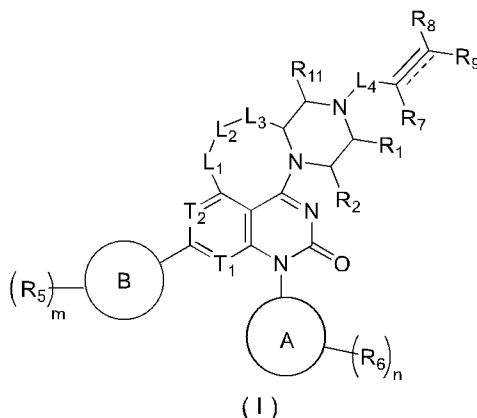
化合物编号	GI <sub>50</sub> (NCI-H358, $\mu$ M)	GI <sub>50</sub> (MIA-Paca2, $\mu$ M)
-------	--------------------------------------	---------------------------------------

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
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

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

## 权利要求

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，

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{11}$  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  $C_{1-6}$  烷氨基，所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

$T_1$  选自 N 和  $C(R_3)$ ；

$T_2$  选自 N 和  $C(R_4)$ ；

$R_3$ 、 $R_4$  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；

$R_5$  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；

$R_6$  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；

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；

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；

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

$R_8$ 、 $R_9$  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； $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$  代表  $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$  或  $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ ，且当

$\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$  为  $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$  时， $R_7$  和  $R_9$  不存在；

$L_1$  选自单键、 $CH_2$ 、 $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 、O、S、 $S(=O)$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$  和  $N(R_{10})$ ；

$L_2$  选自  $CH_2$ 、O、S 和  $C(=O)$ ；

$L_3$  选自单键、 $C(R_{12}R_{12})$  和  $C(=O)$ ；


$L_4$  选自  $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$  和  $C(=O)$ ；

m 选自 1、2、3 和 4；

n 选自 1、2、3 和 4；

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


R<sub>12</sub> 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> 烷基氨基和 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> 烷基氨基或 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

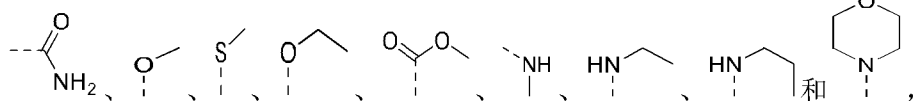
R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub> 和 CH<sub>3</sub>;

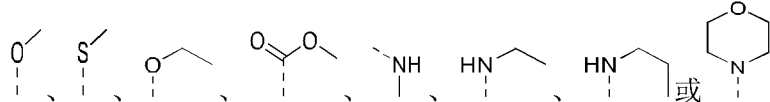
所述 3~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烷基、5~10 元杂芳基或 C<sub>1-6</sub> 杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、NH、S、C(=O)、C(=O)O、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub> 和 N 的杂原子或杂原子团。

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、

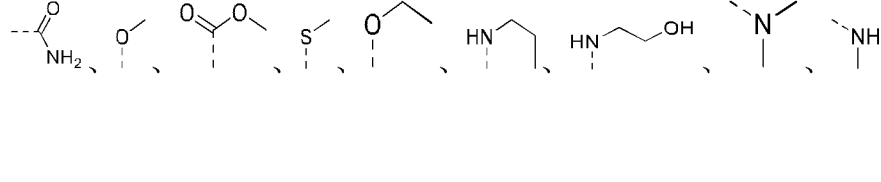
OH、NH<sub>2</sub>、CN、、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基氨基和 5~6 元杂环烷基, 其中 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基氨基或 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

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、

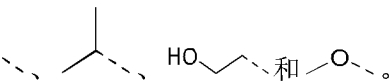
其中 Me、 任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

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、

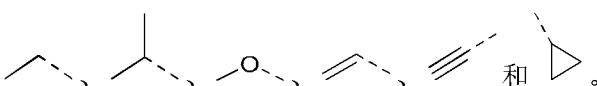
Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

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> 烷基氨基, 所述 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

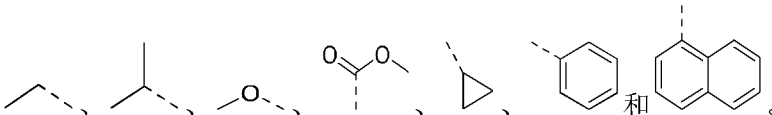
6. 根据权利要求 5 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>11</sub> 分别独立地选自

H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CF<sub>3</sub>、

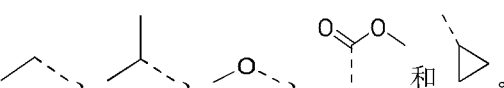
7. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 分别独立地选自 H、

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>、

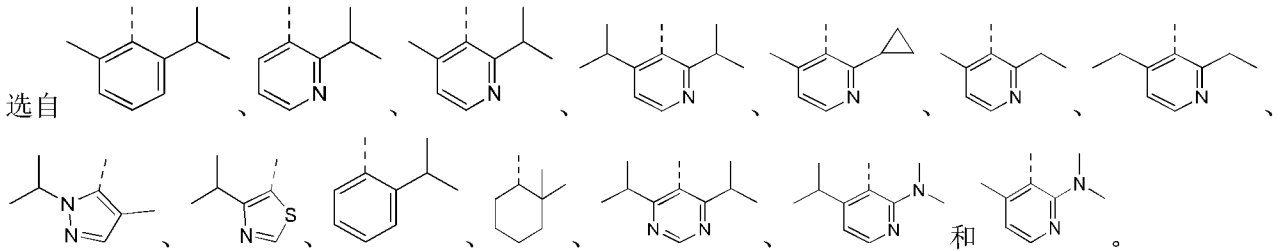
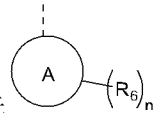
9. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, R<sub>6</sub> 选自 H、F、Cl、Br、I、

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

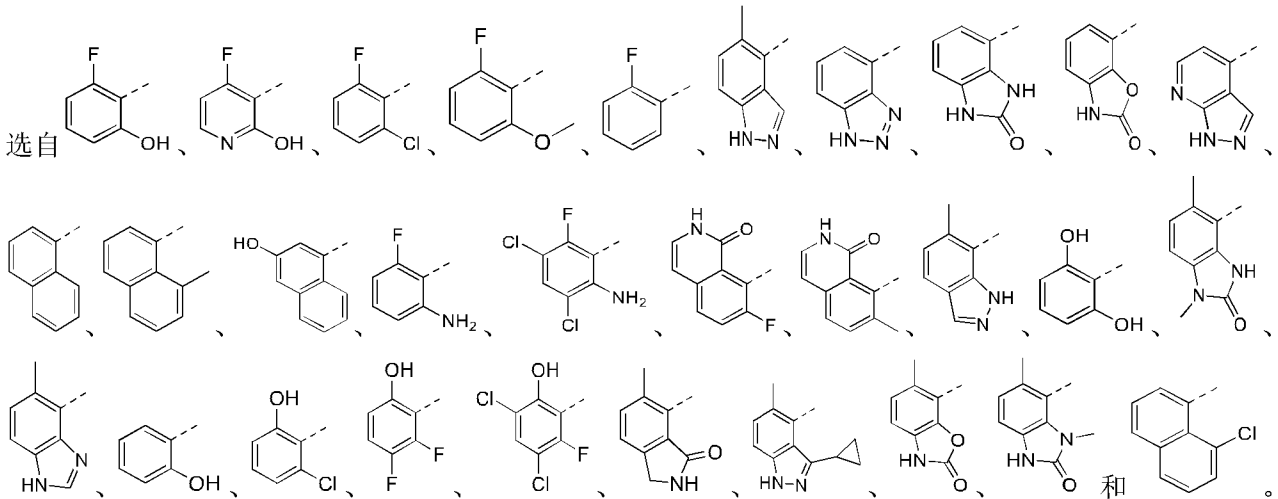
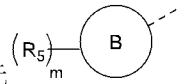
元杂环烷基、苯基、萘基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吲唑基和吲哚基。

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

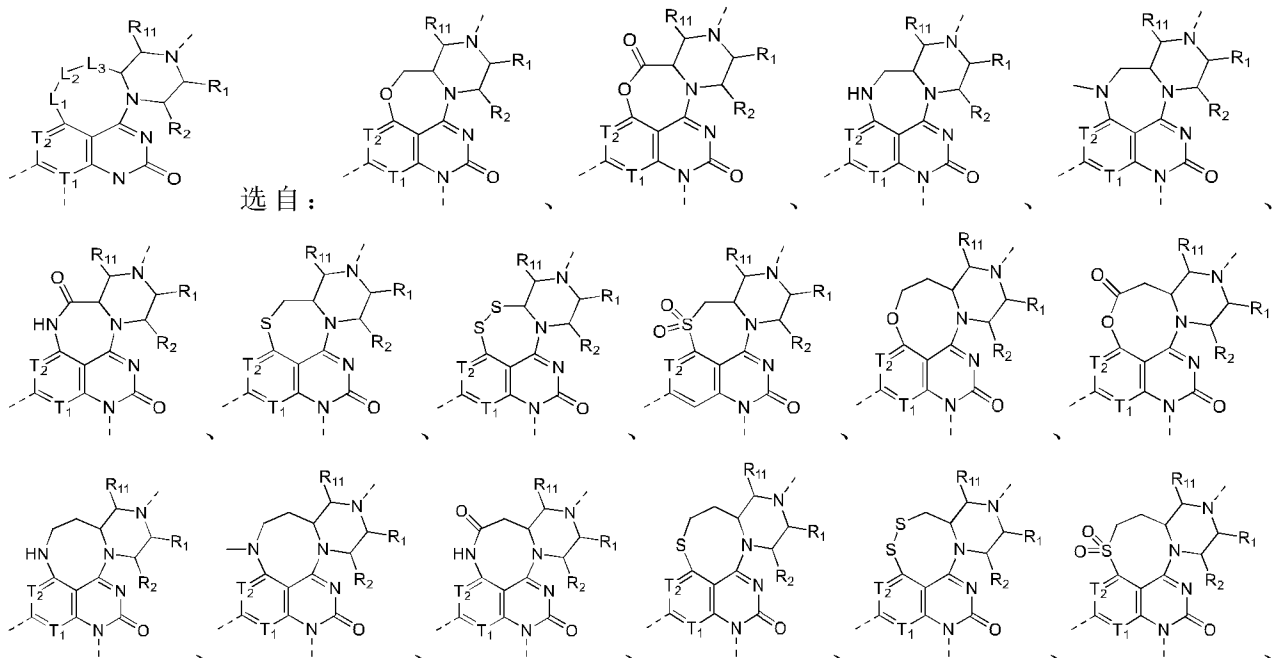


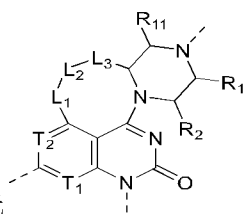
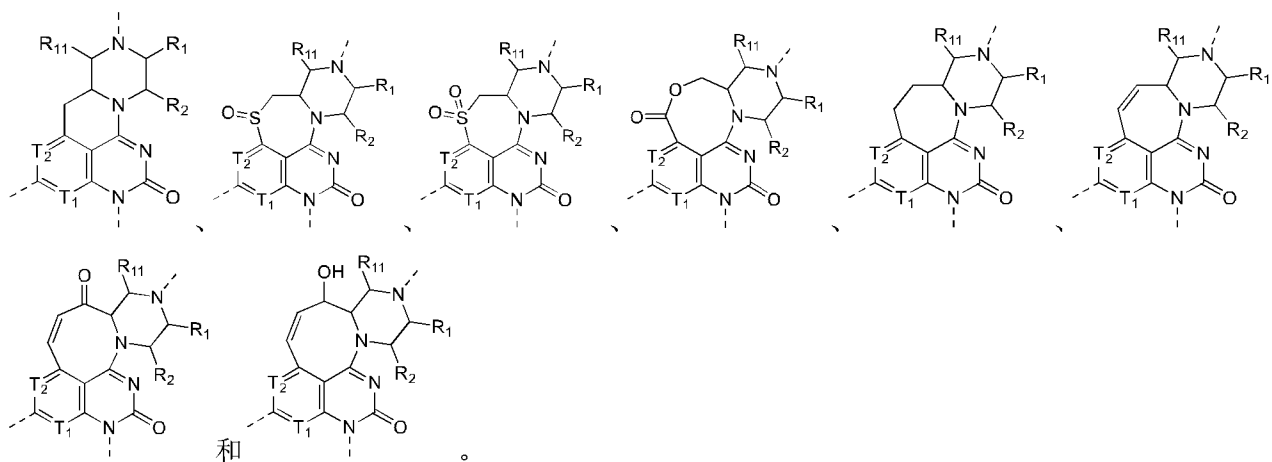
12. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，环 B 选自苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吲唑基、吲哚基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮基、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、异喹啉-1(2H)-酮基和 1H-苯并[d]咪唑基。

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

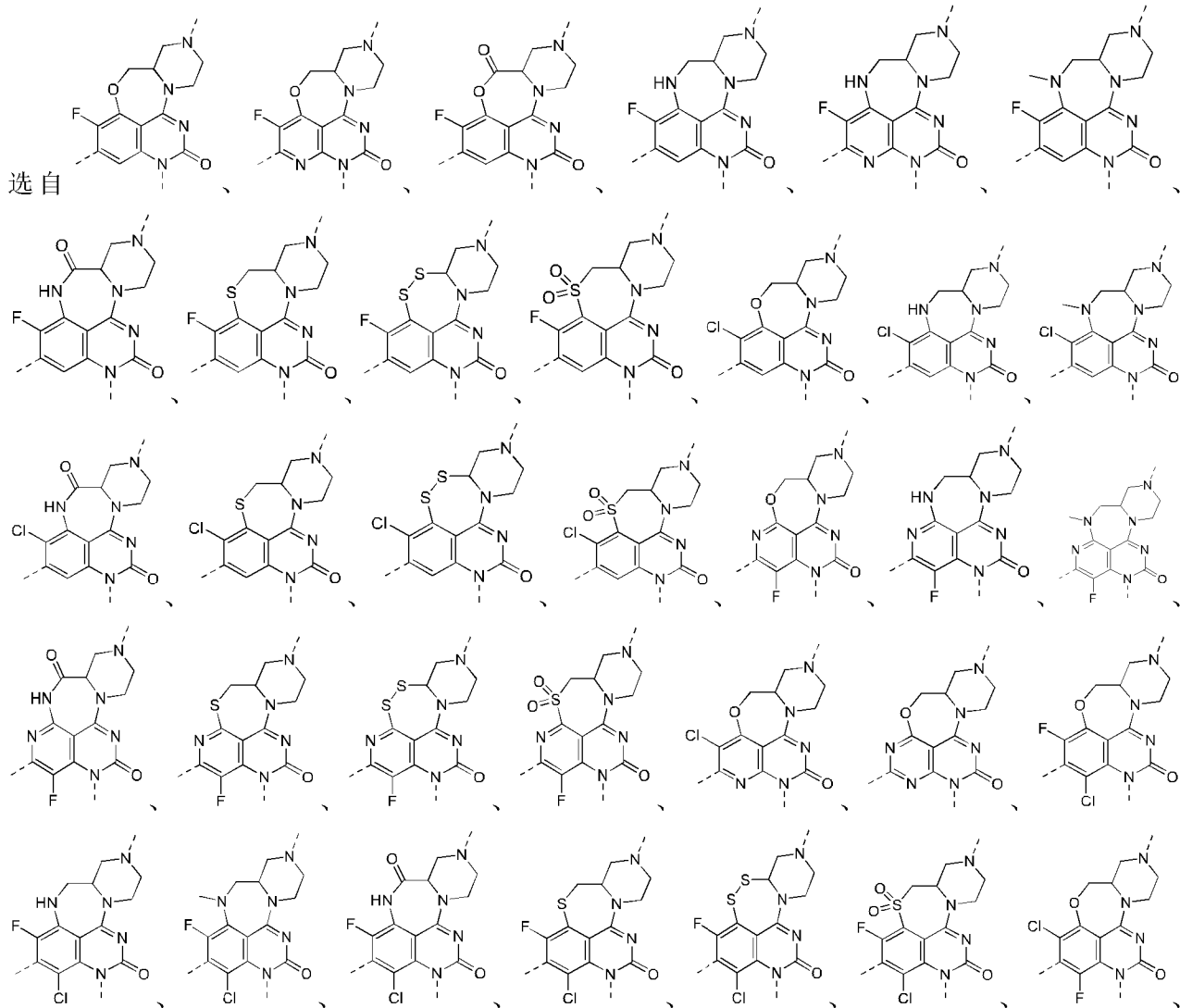


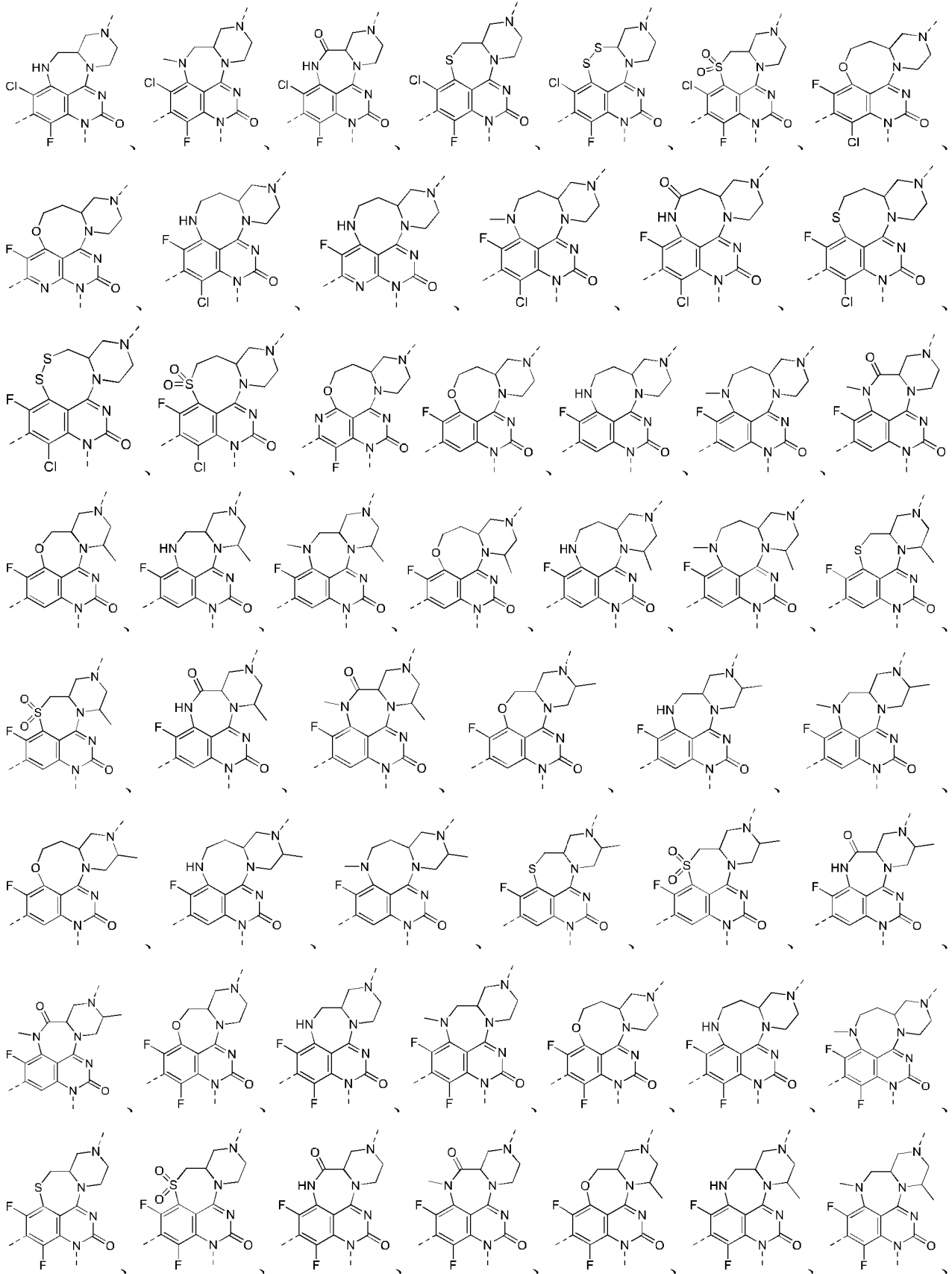
14. 根据权利要求 1、6 或 7 任意一项所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中，结构单元

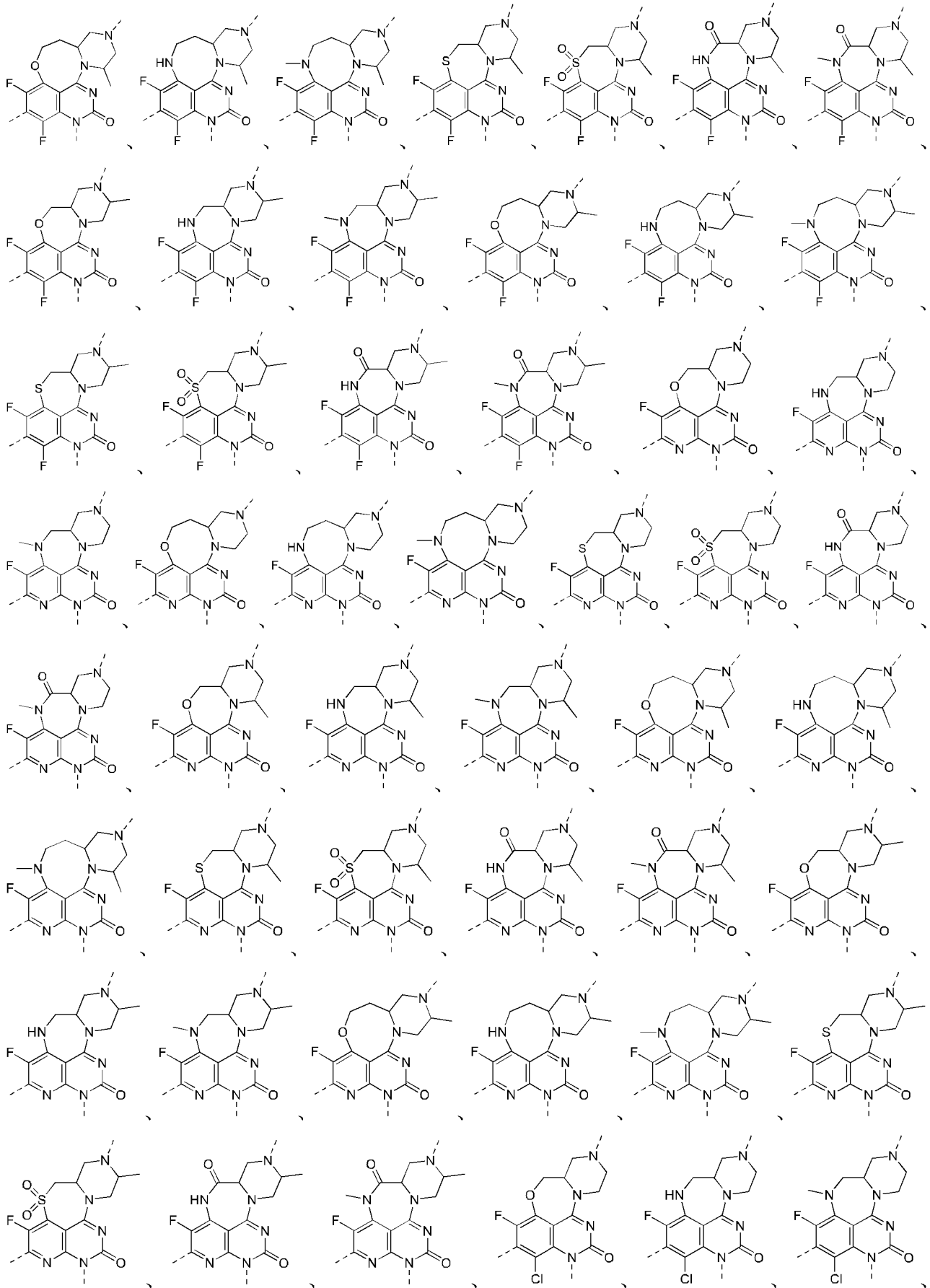


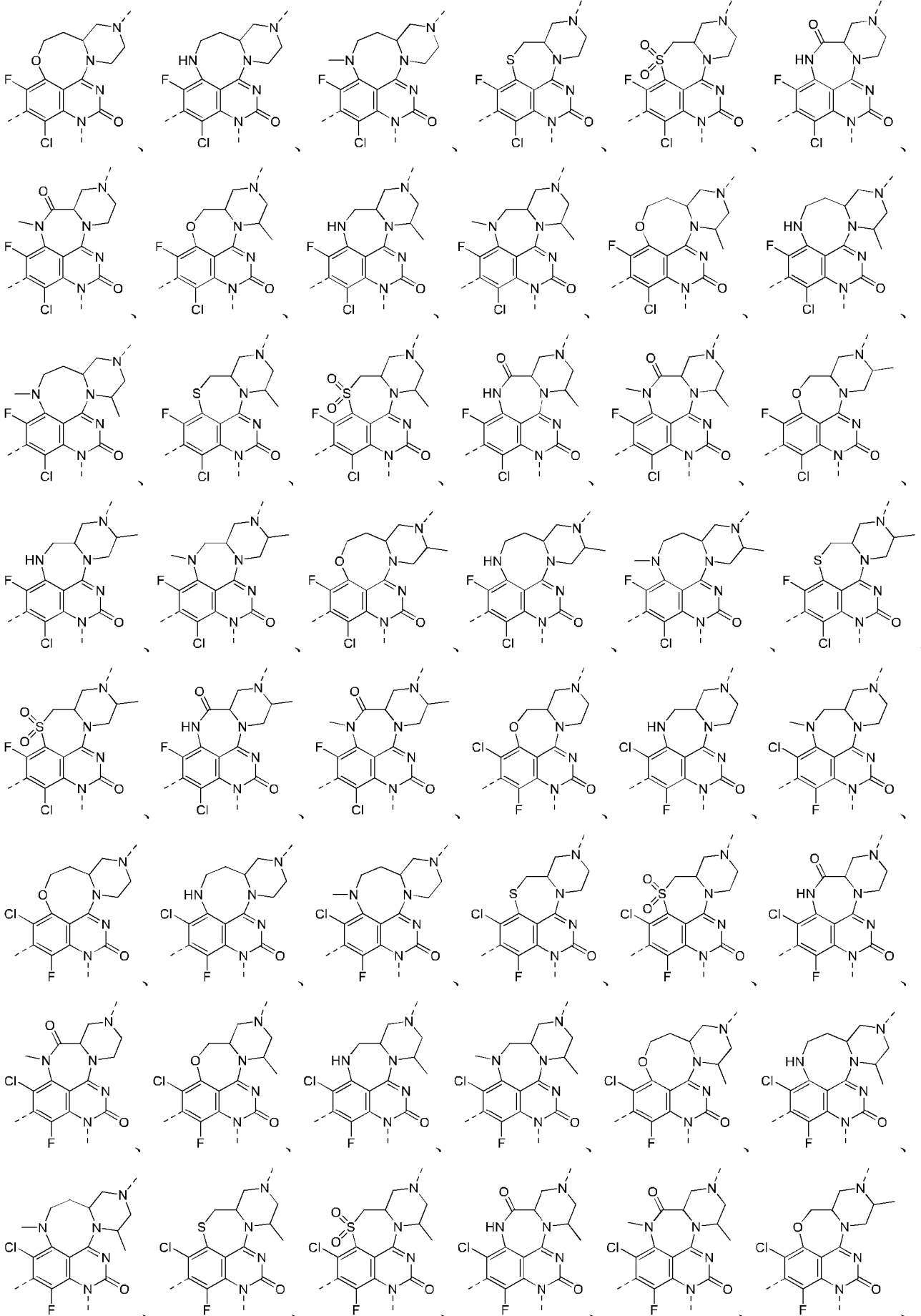


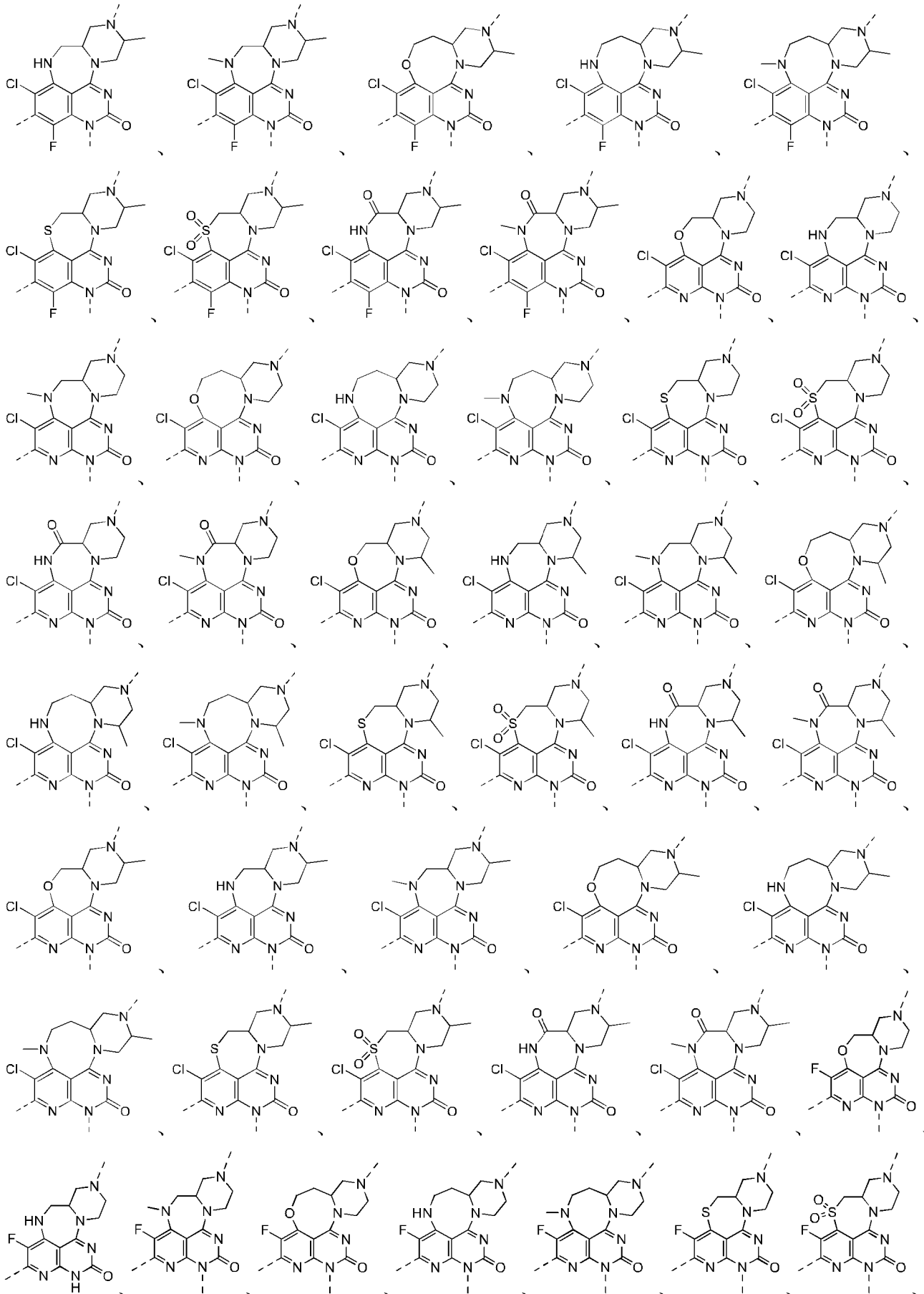
15. 根据权利要求 14 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐, 其中, 结构单元

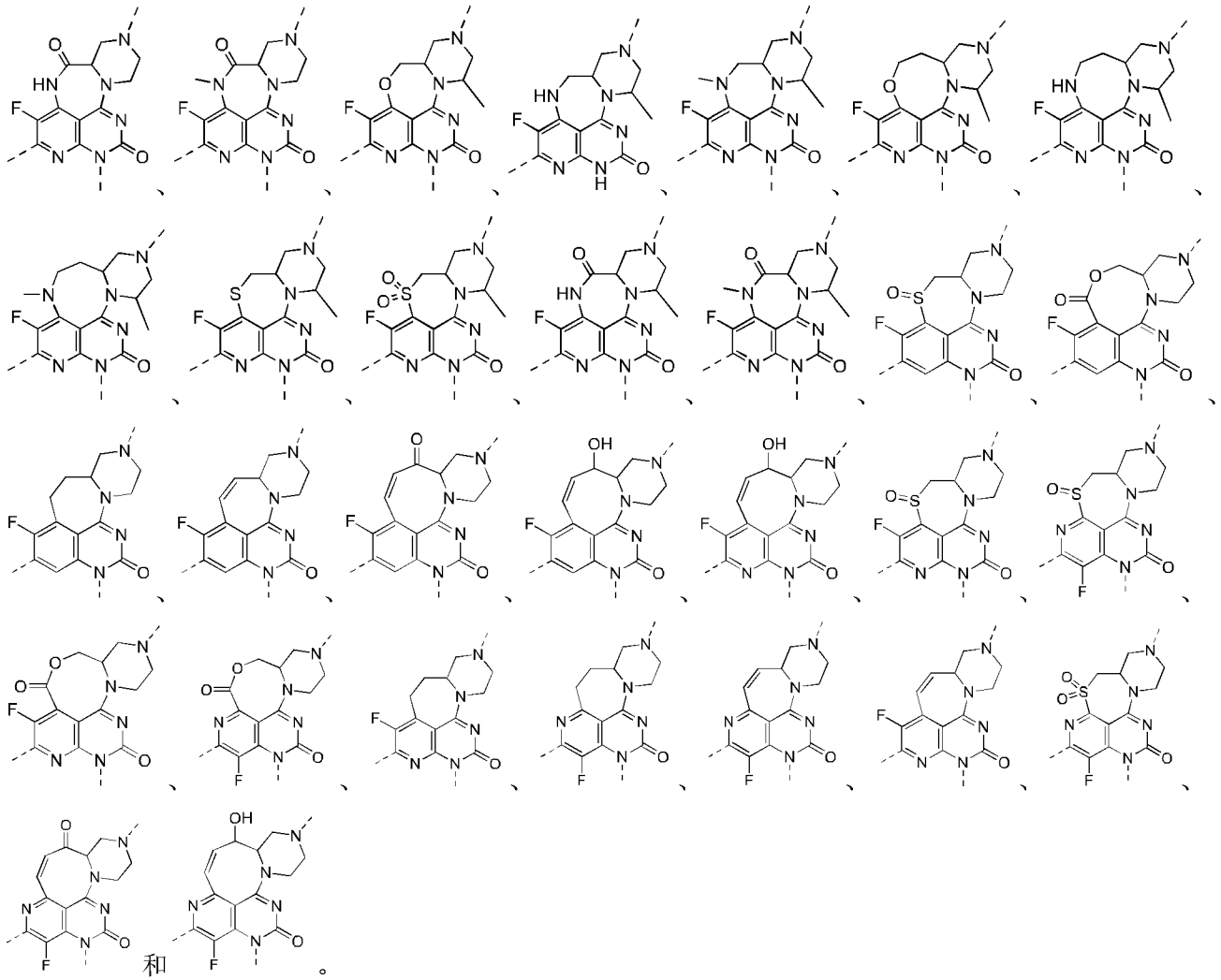


























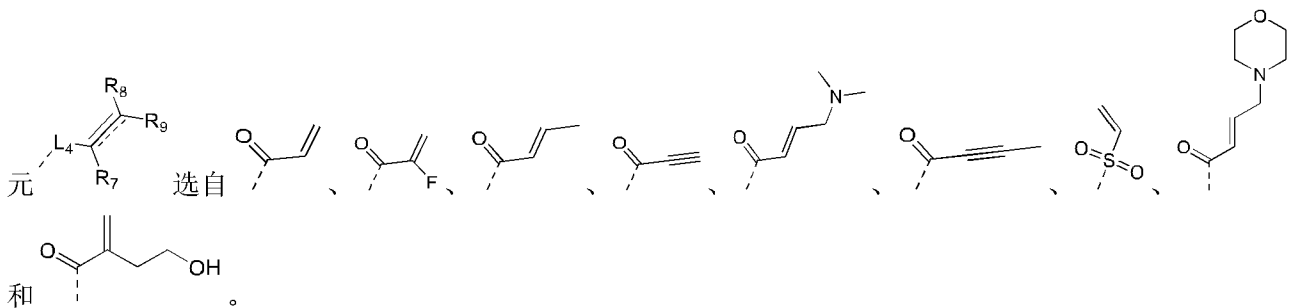
16. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其中， $R_7$  选自 H、F、Cl、Br、I、

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、

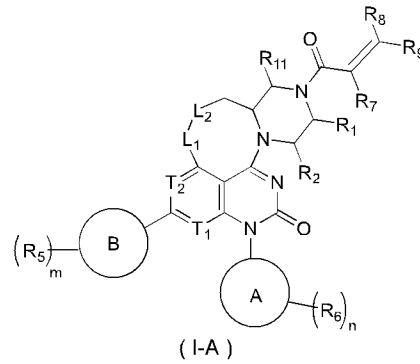
F、Cl、Br、I、CN、Me、 $CF_3$ 、、、、、、、 和 。

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



19. 根据权利要求 1~18 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，其选自

106



其中，

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 如权利要求 1、5 和 6 所定义；

L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> 如权利要求 1 所定义；

T、T<sub>2</sub> 如权利要求 1 和 9 所定义；

R<sub>5</sub> 如权利要求 1、8 和 13 所定义；

R<sub>6</sub> 如权利要求 1、9 和 11 所定义；

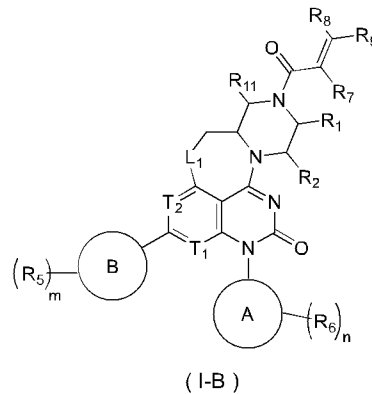
环 A 如权利要求 1、10 和 11 所定义；

环 B 如权利要求 1、12 和 13 所定义；

R<sub>7</sub> 如权利要求 1、16 和 18 所定义；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 如权利要求 1、17 和 18 所定义。

20. 根据权利要求 1~18 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，其选自



其中，

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 如权利要求 1、5 和 6 所定义；

L<sub>1</sub> 如权利要求 1 所定义；

T、T<sub>2</sub> 如权利要求 1 和 9 所定义；

R<sub>5</sub> 如权利要求 1、8 和 13 所定义；

R<sub>6</sub> 如权利要求 1、9 和 11 所定义；

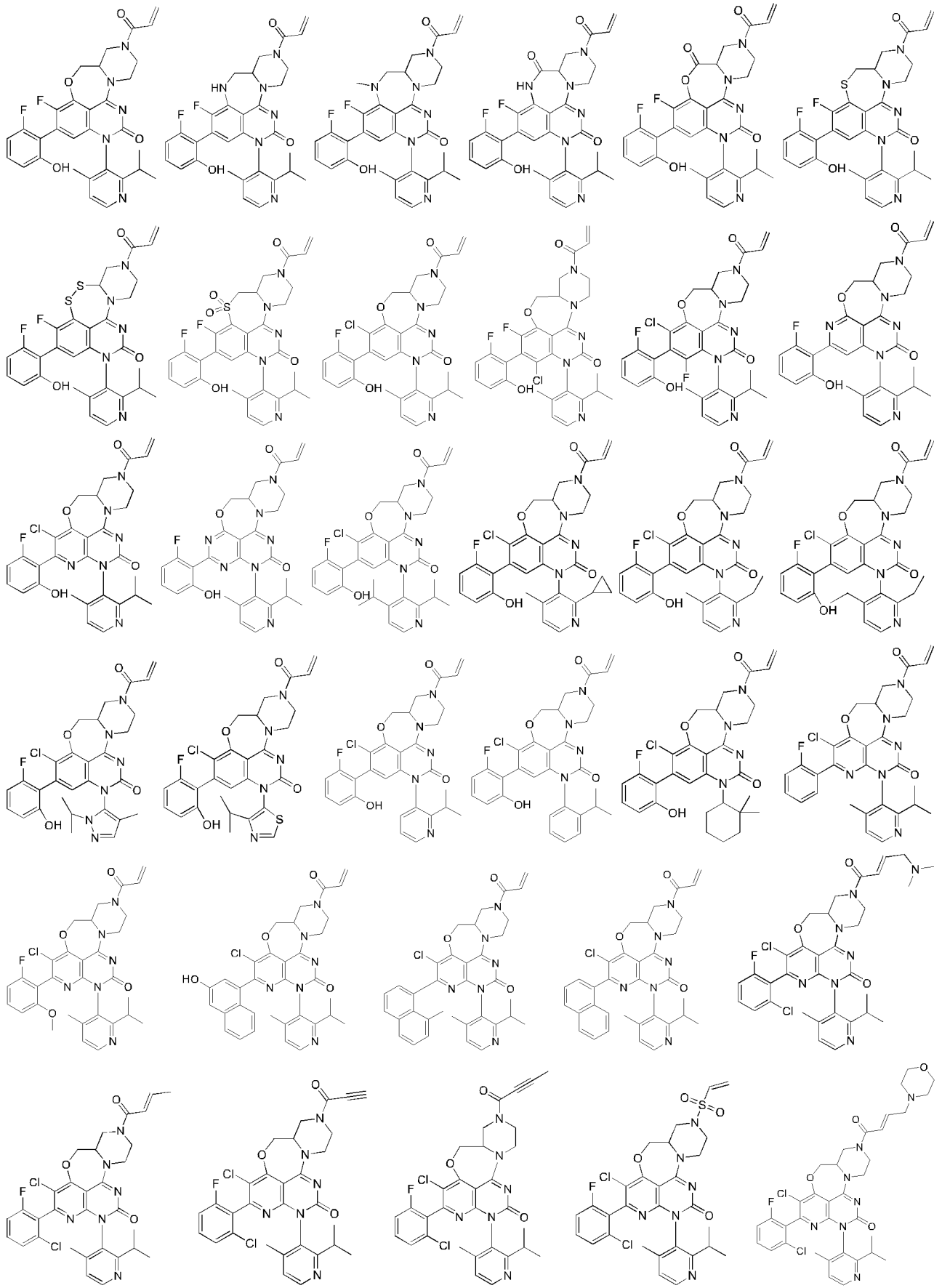
环 A 如权利要求 1、10 和 11 所定义；

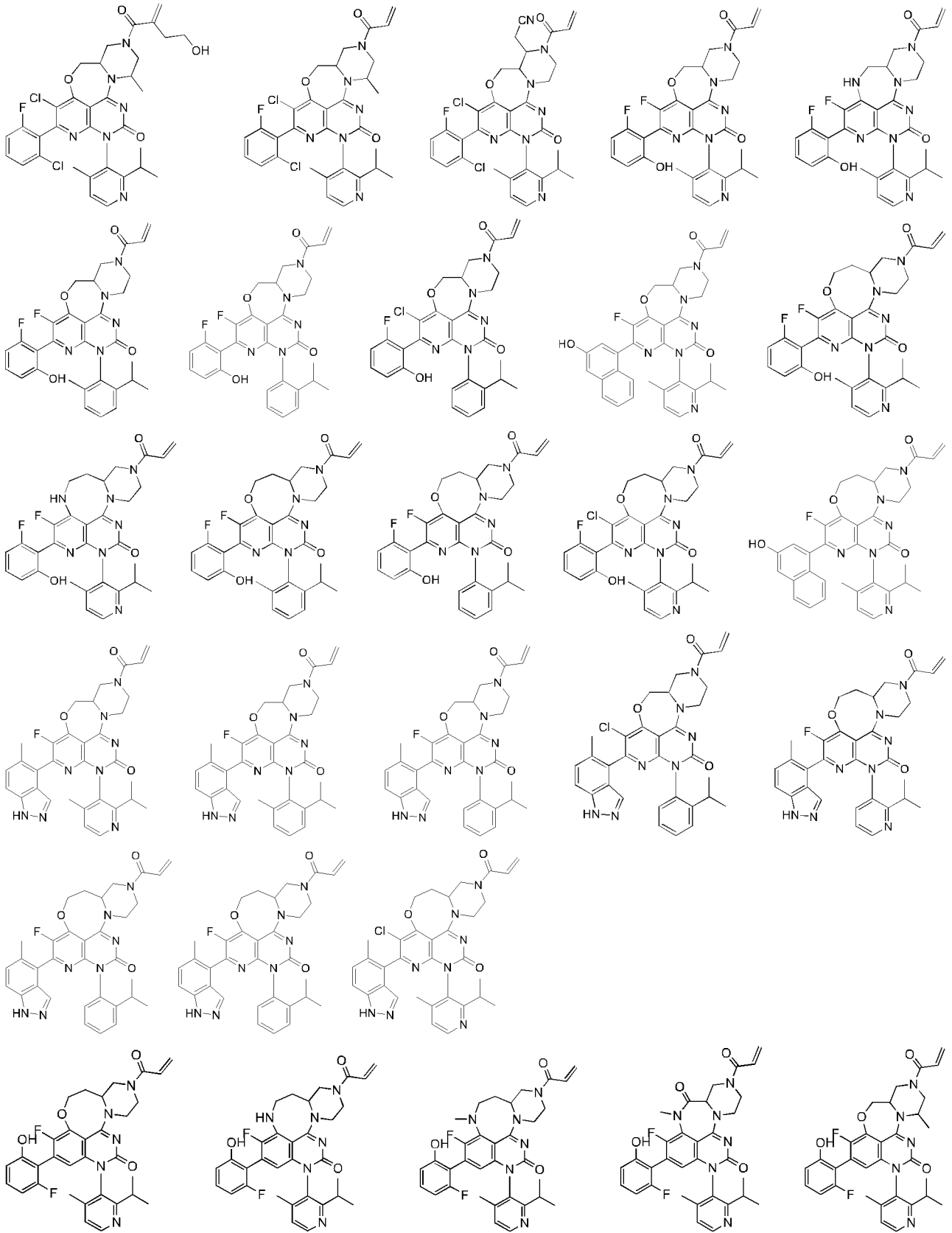
环 B 如权利要求 1、12 和 13 所定义；

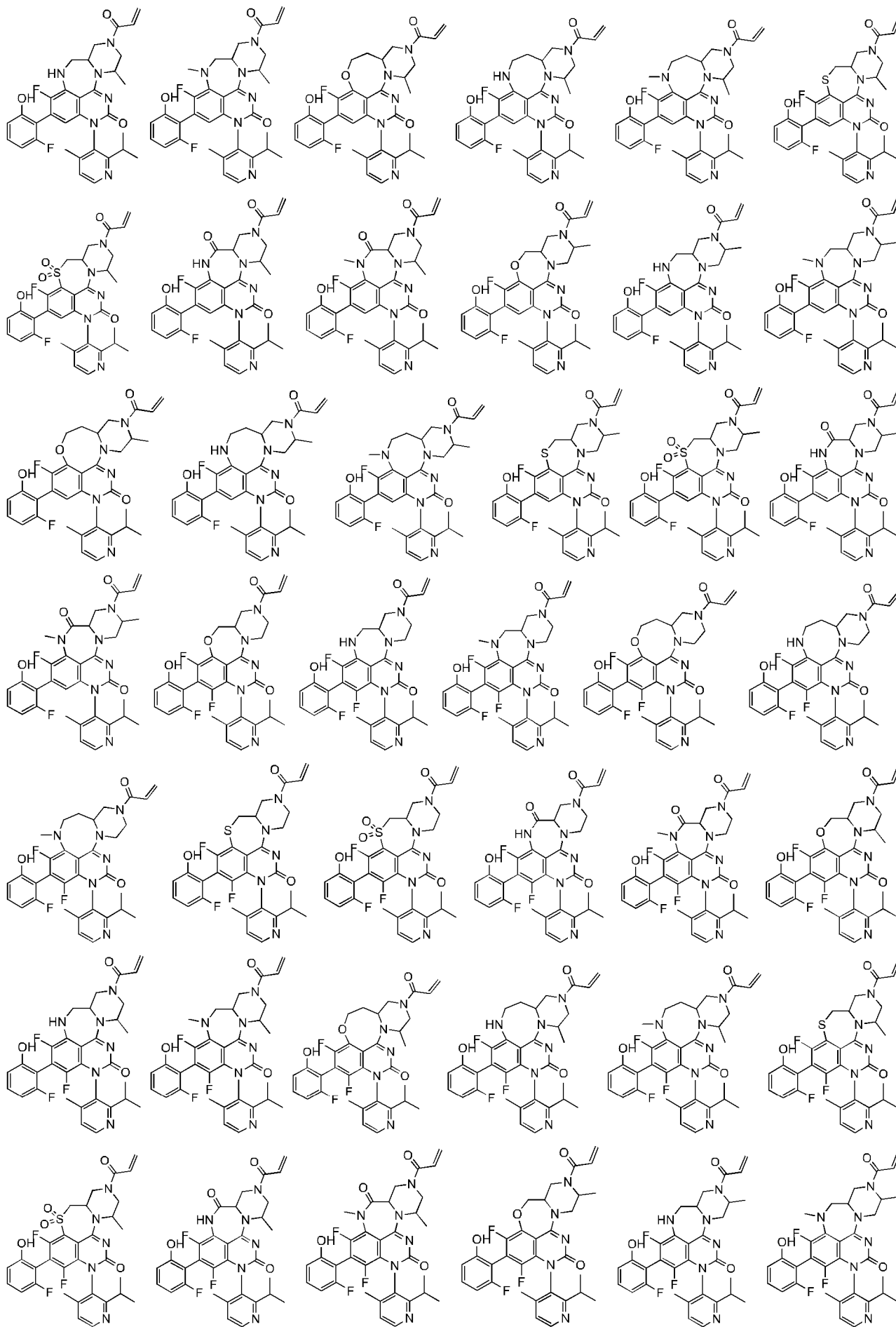
R<sub>7</sub> 如权利要求 1、16 和 18 所定义；

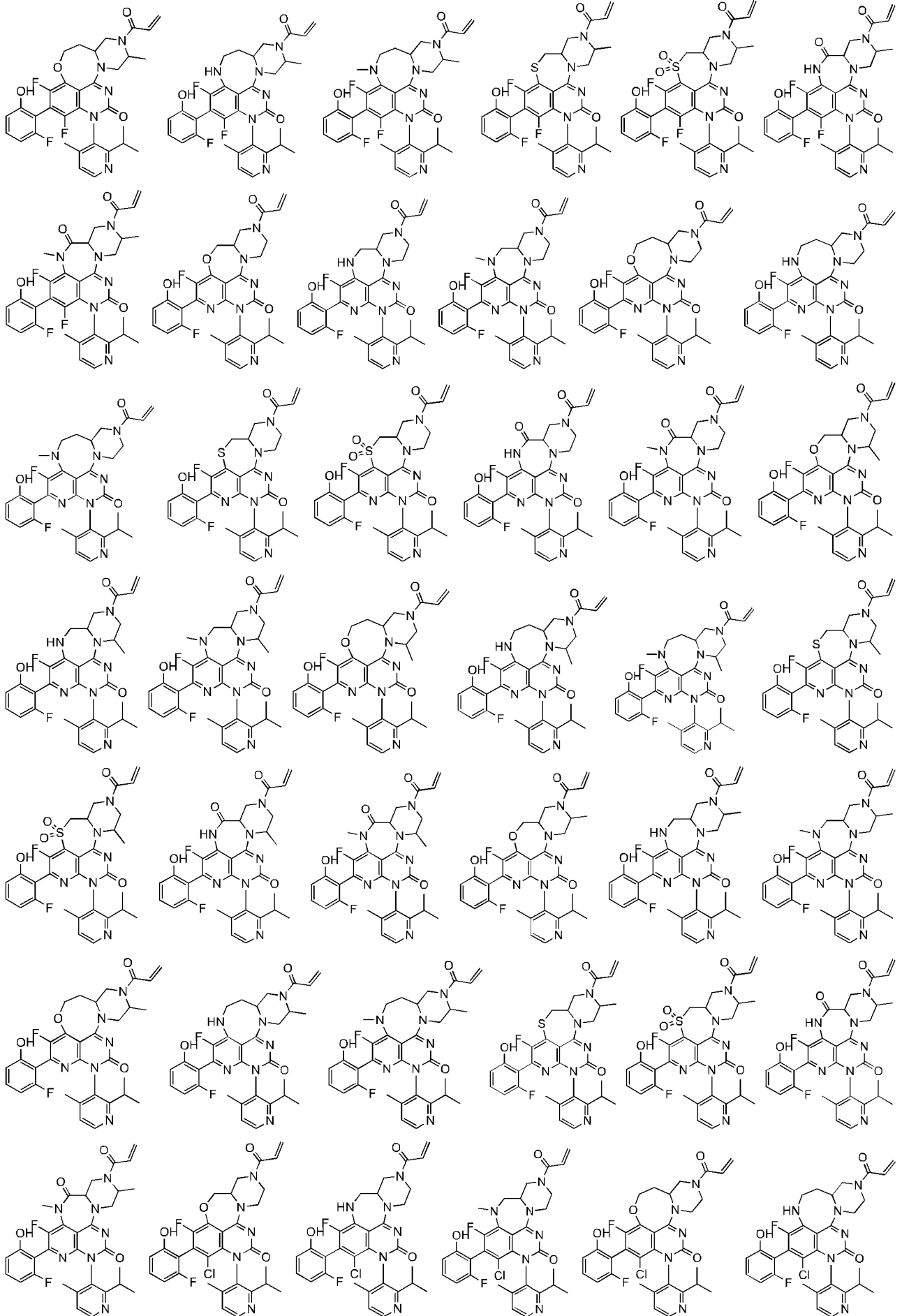
R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 如权利要求 1、17 和 18 所定义。

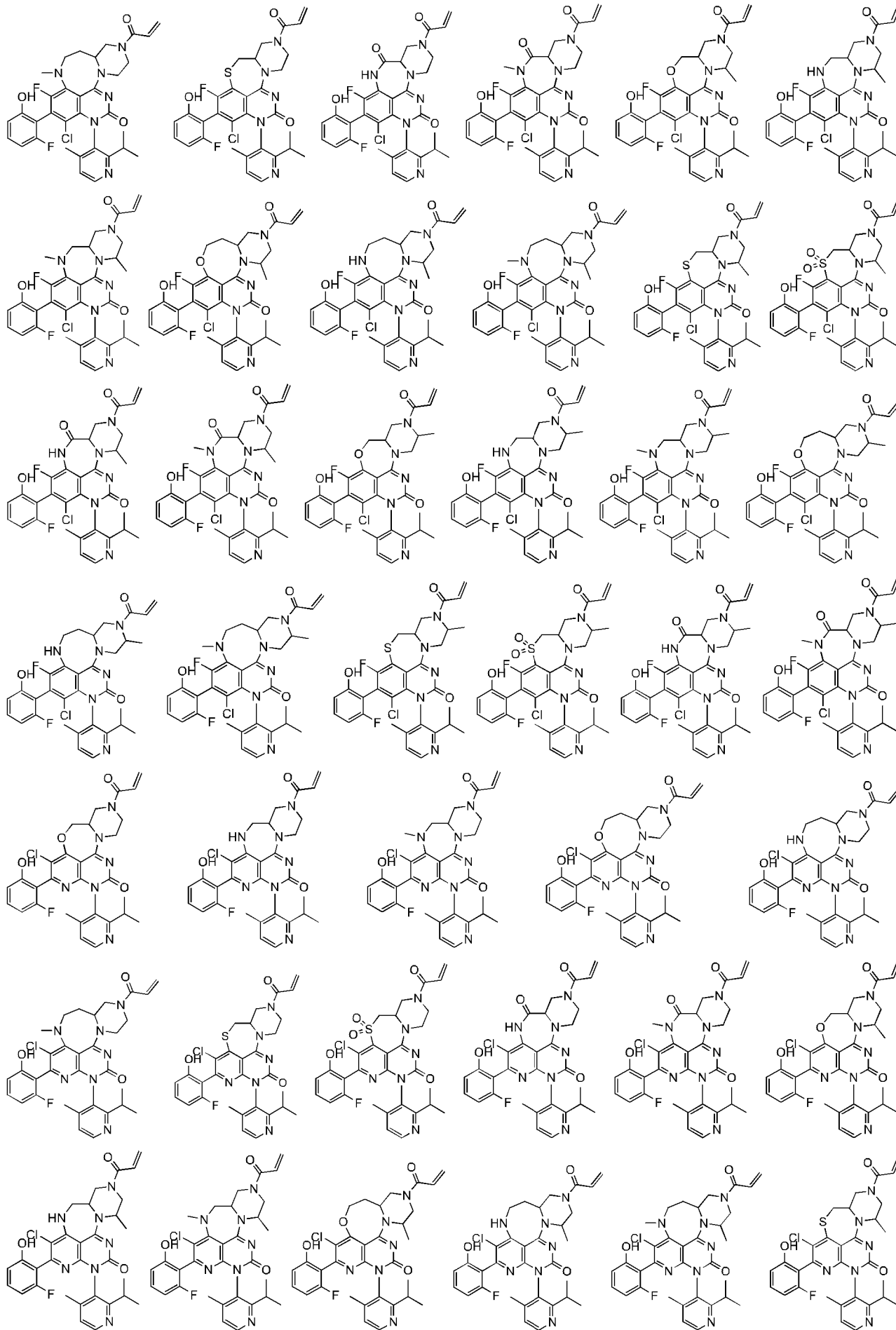
21. 下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自

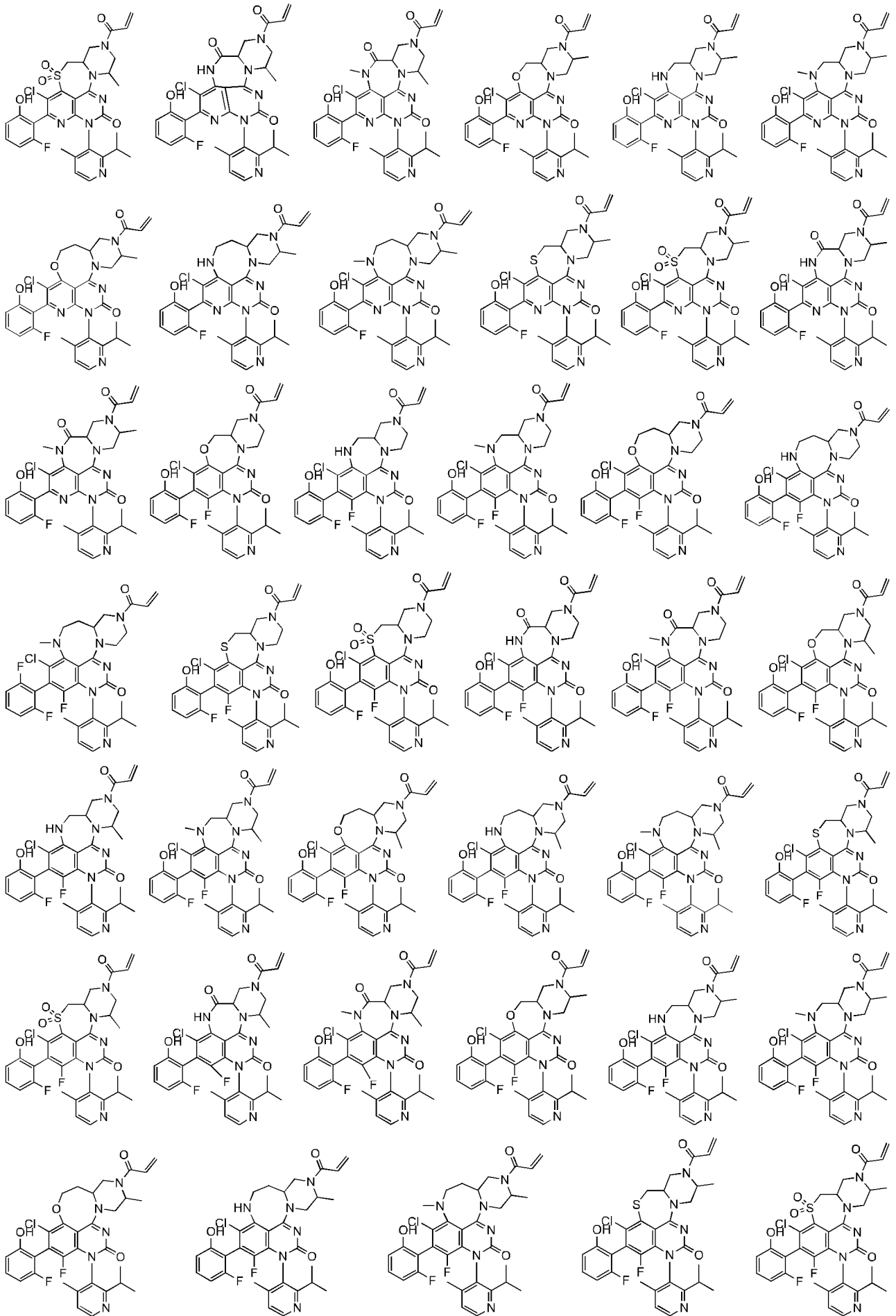


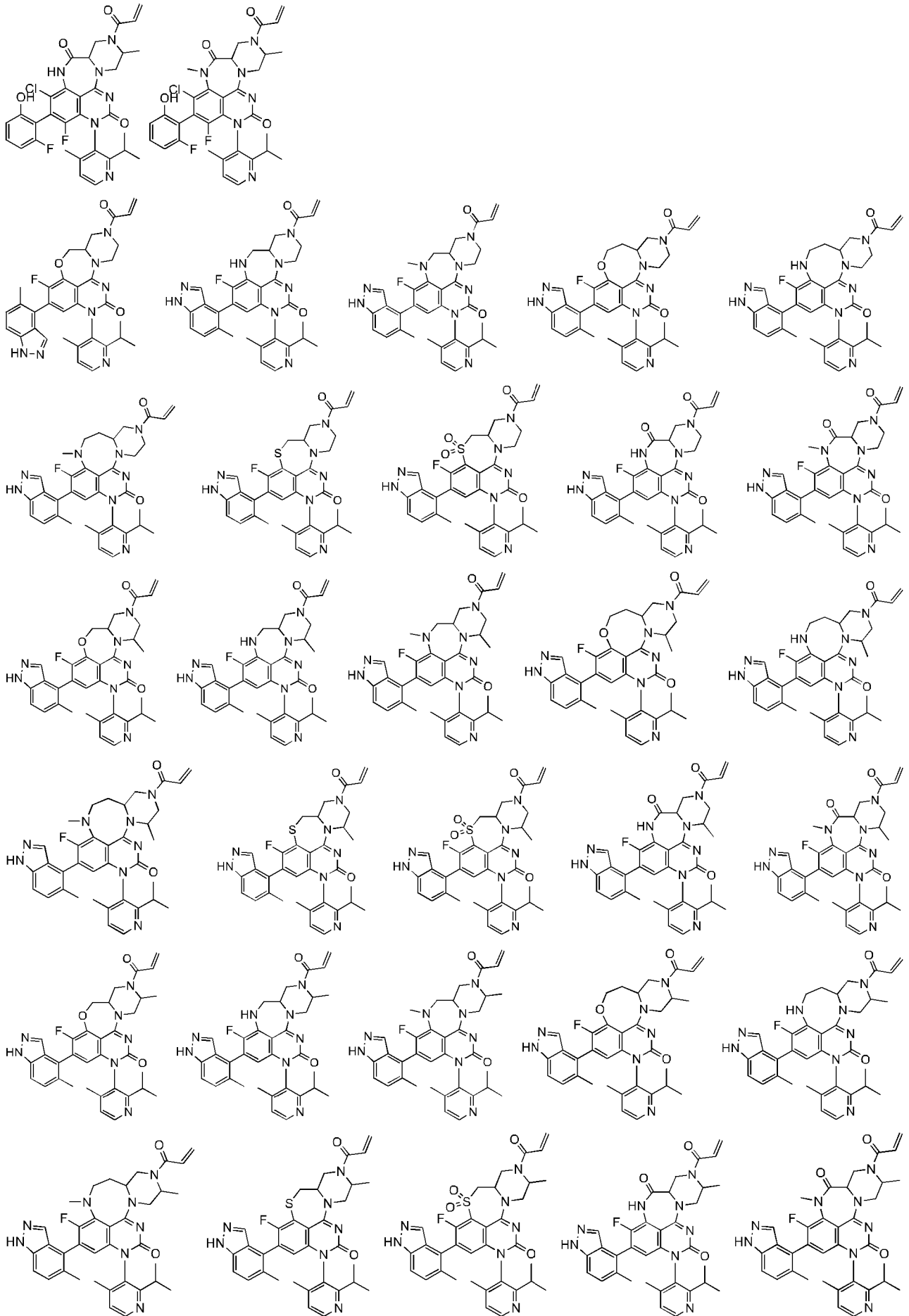


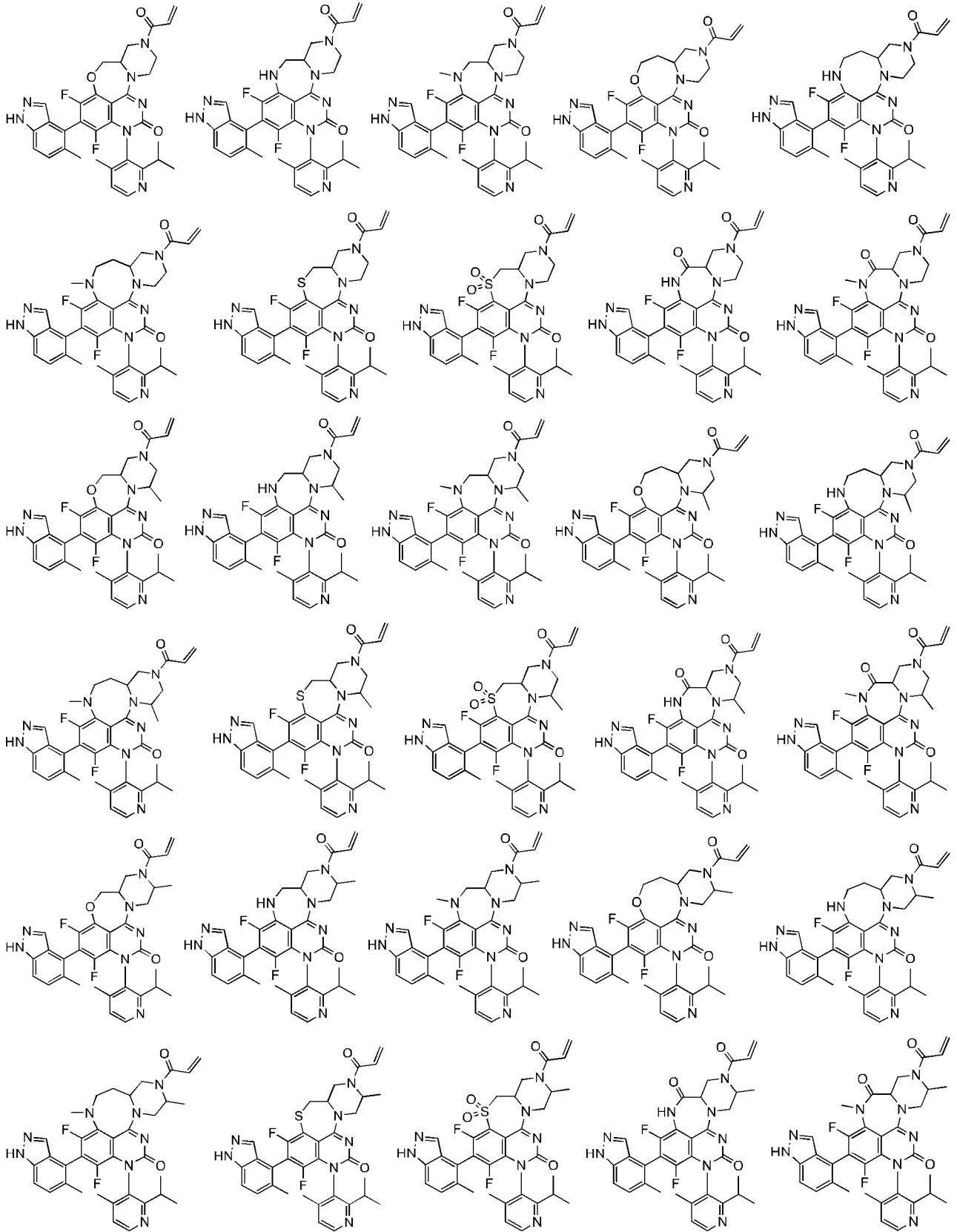


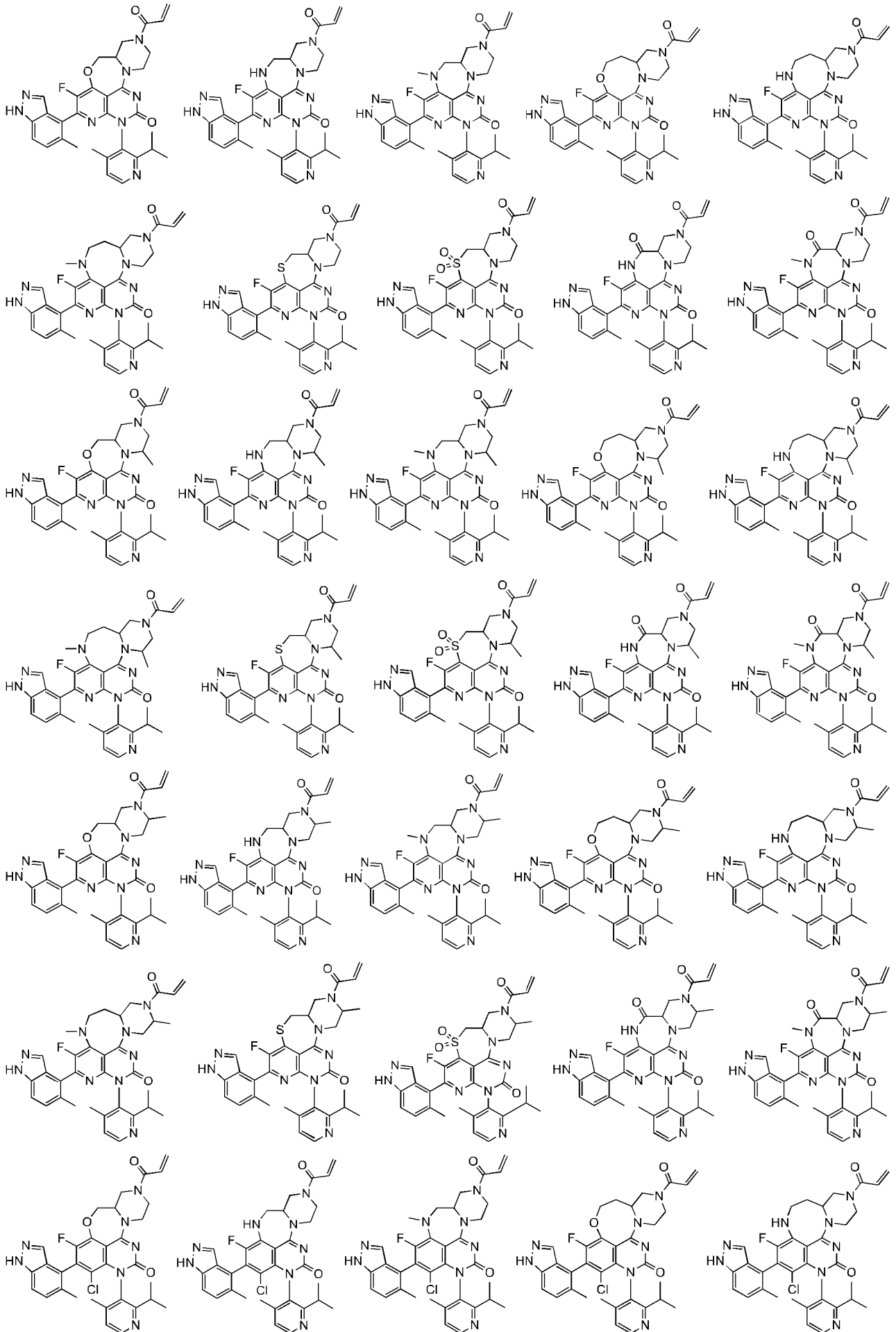


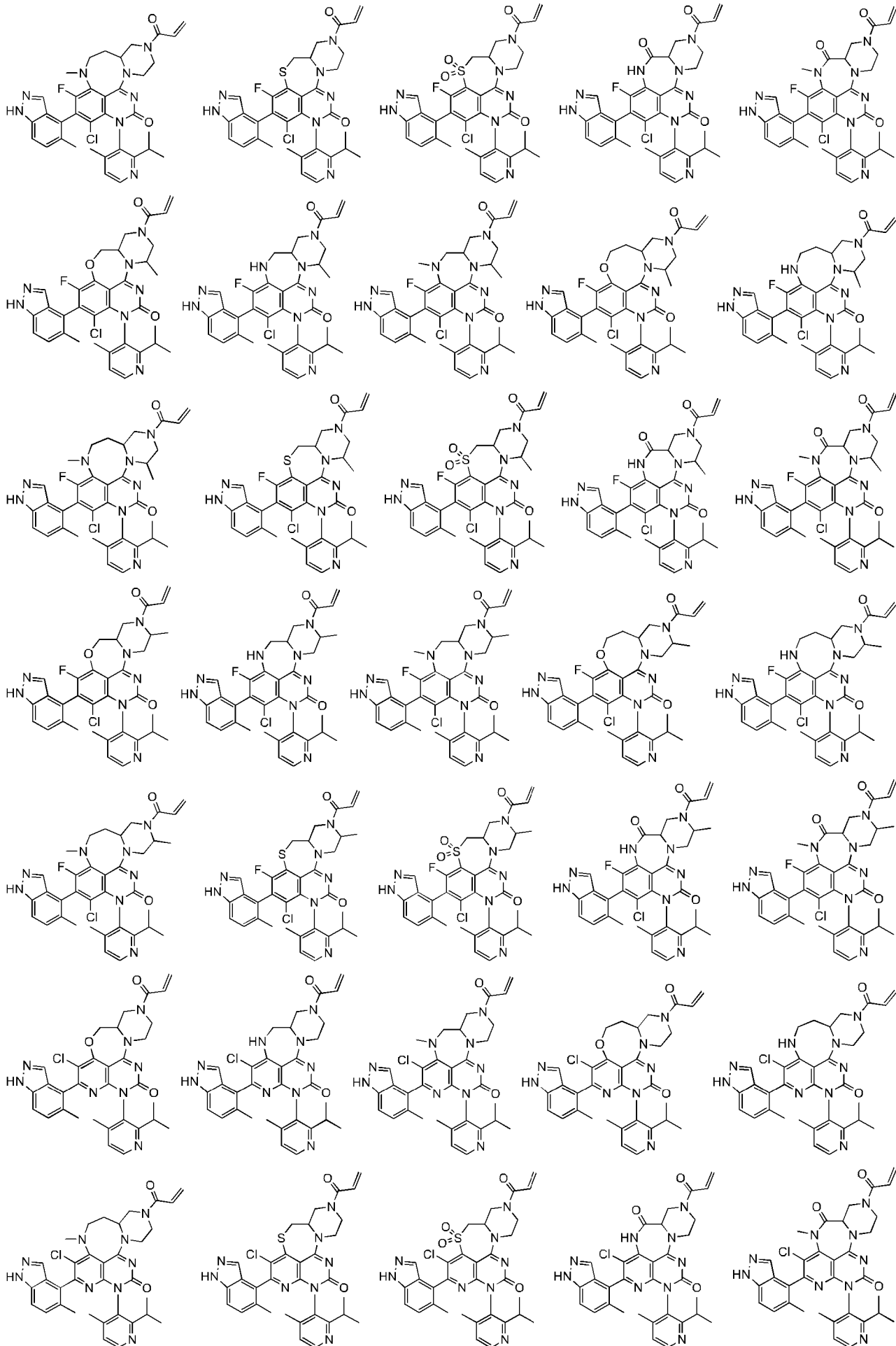


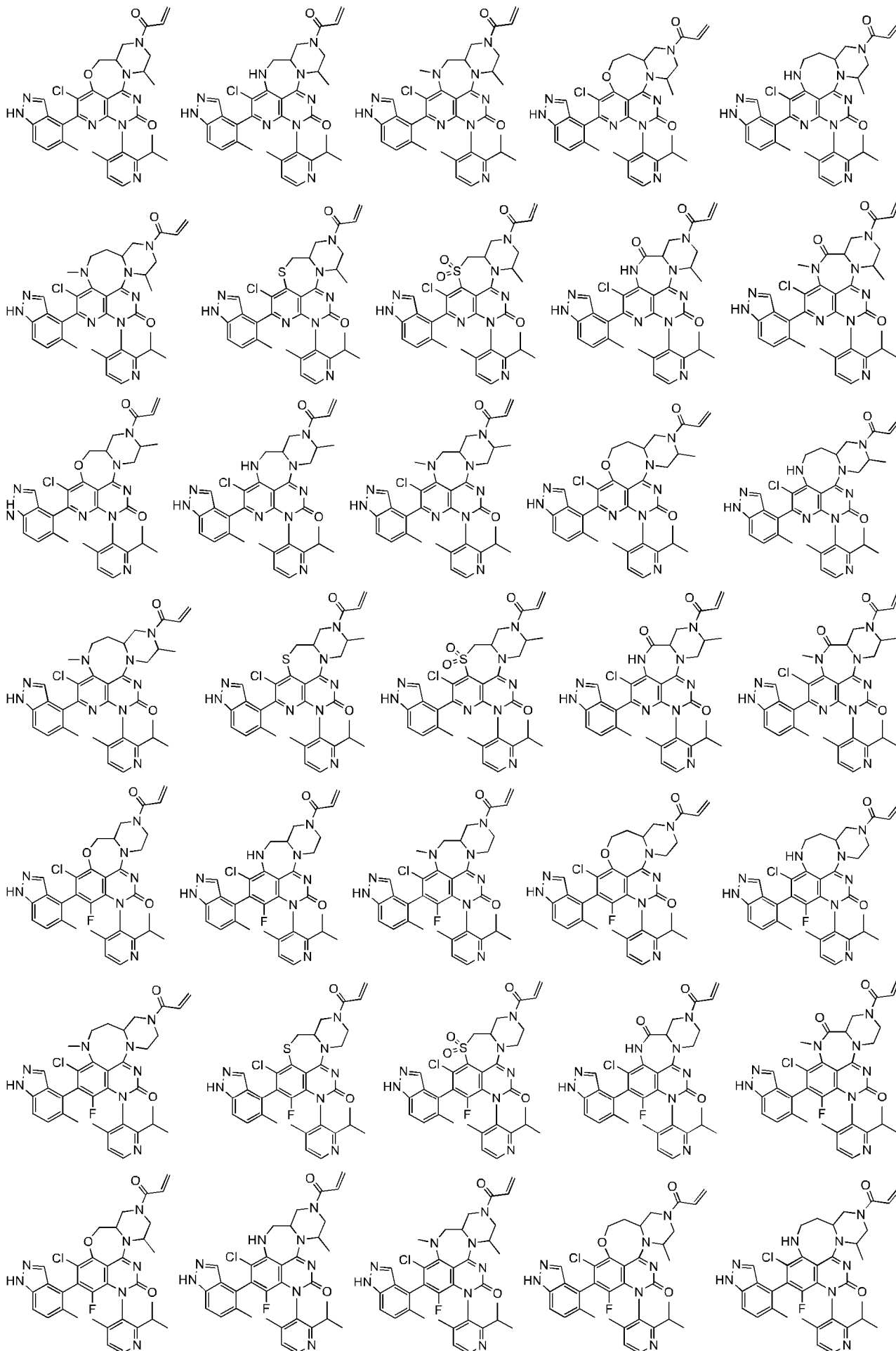


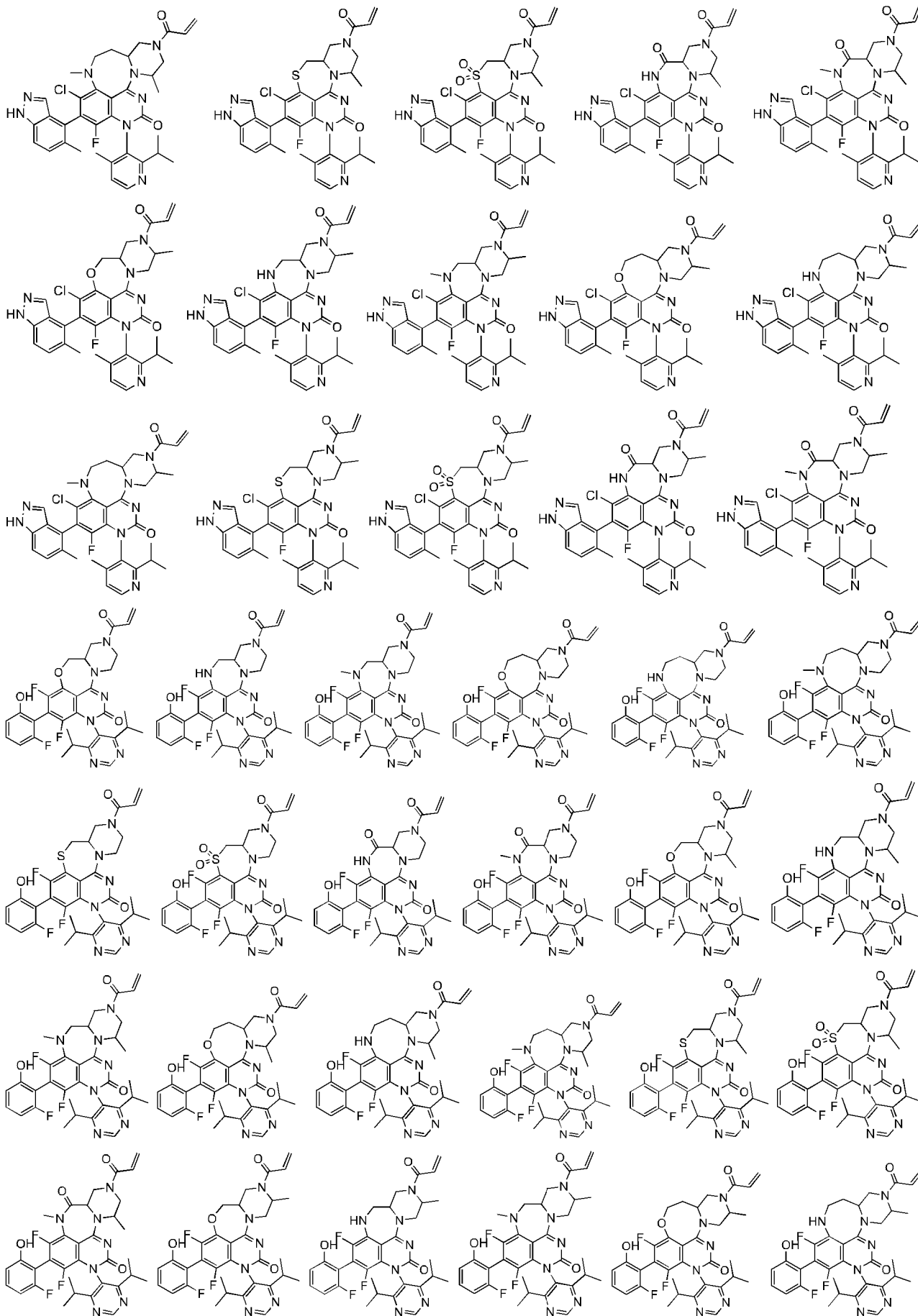


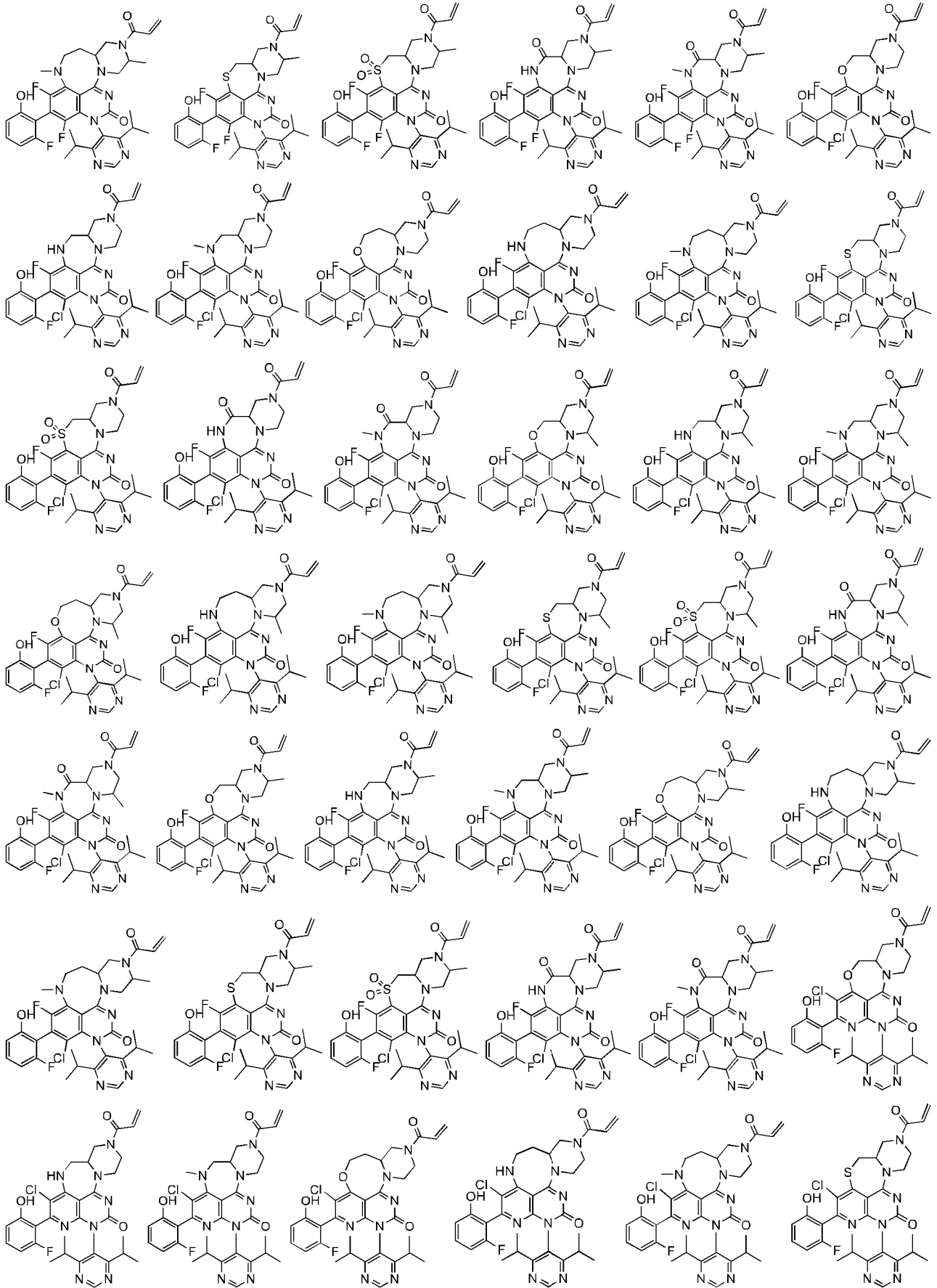


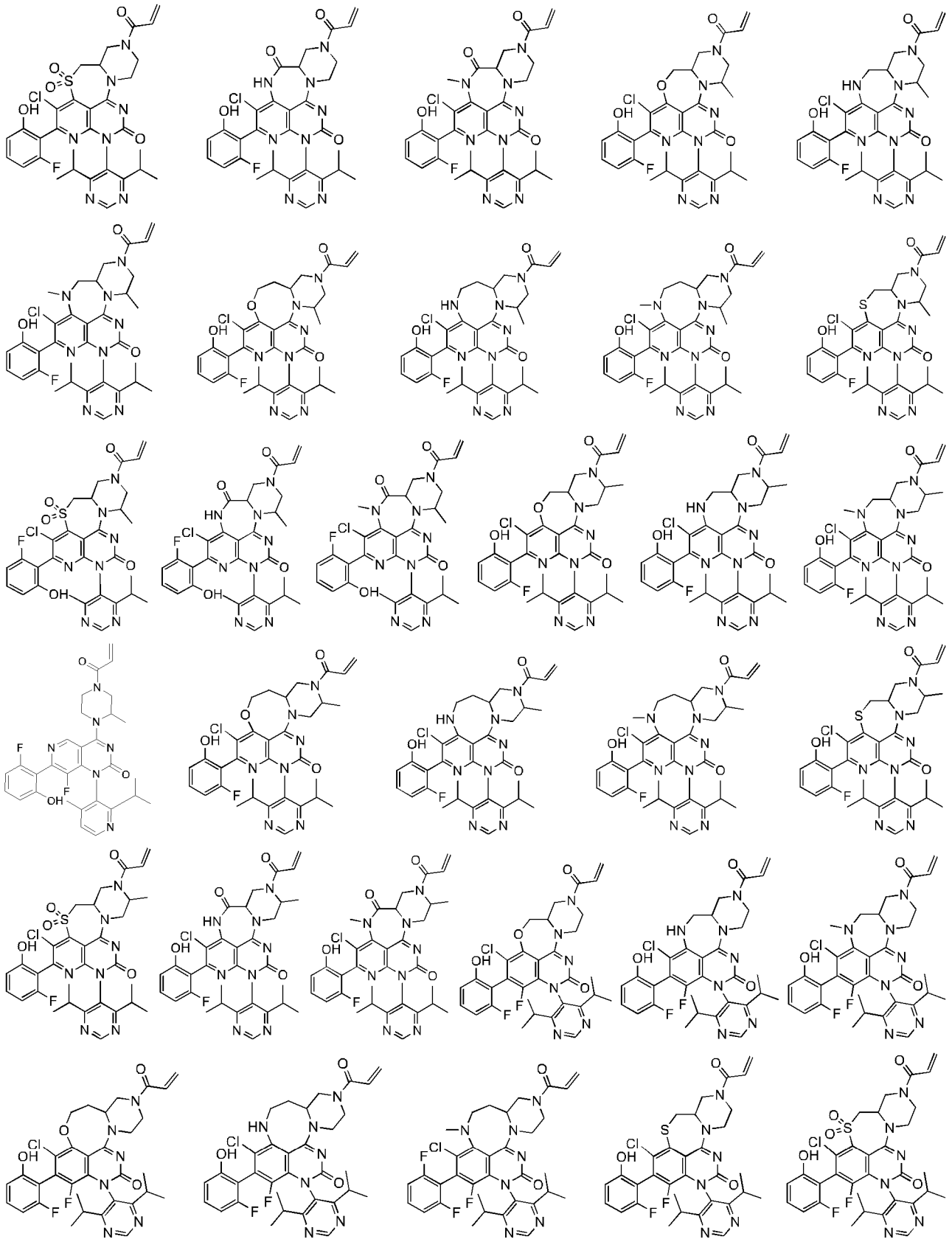


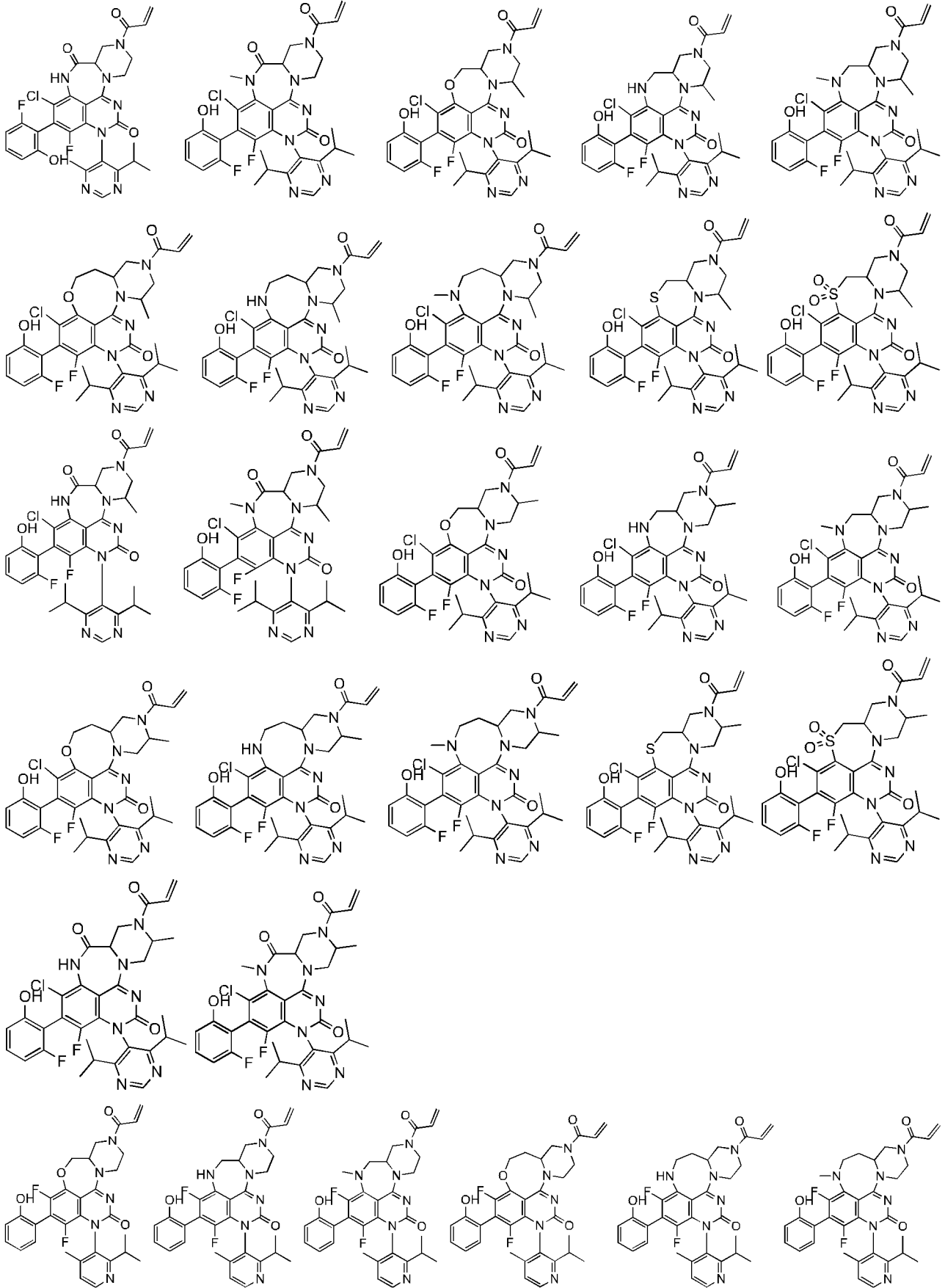


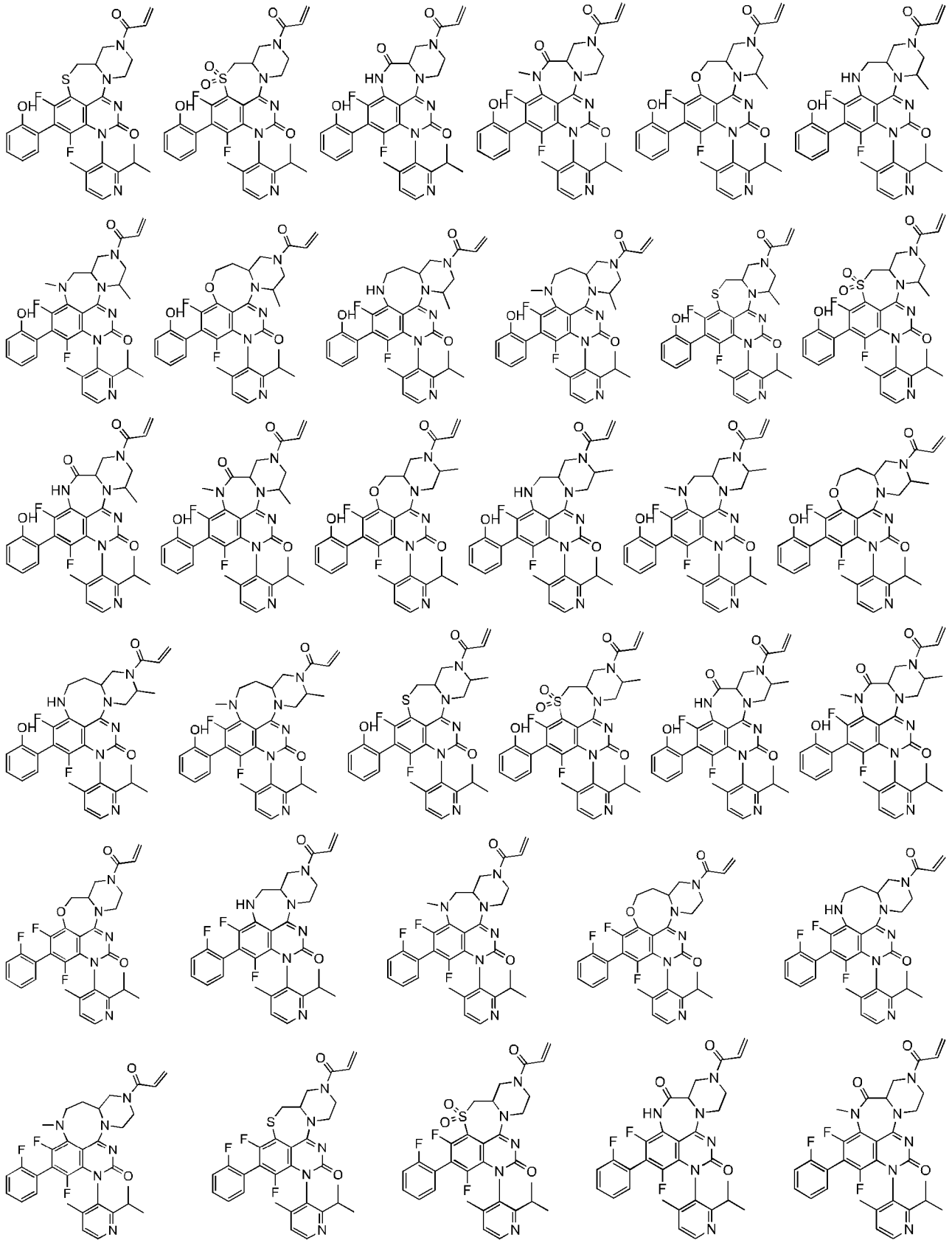


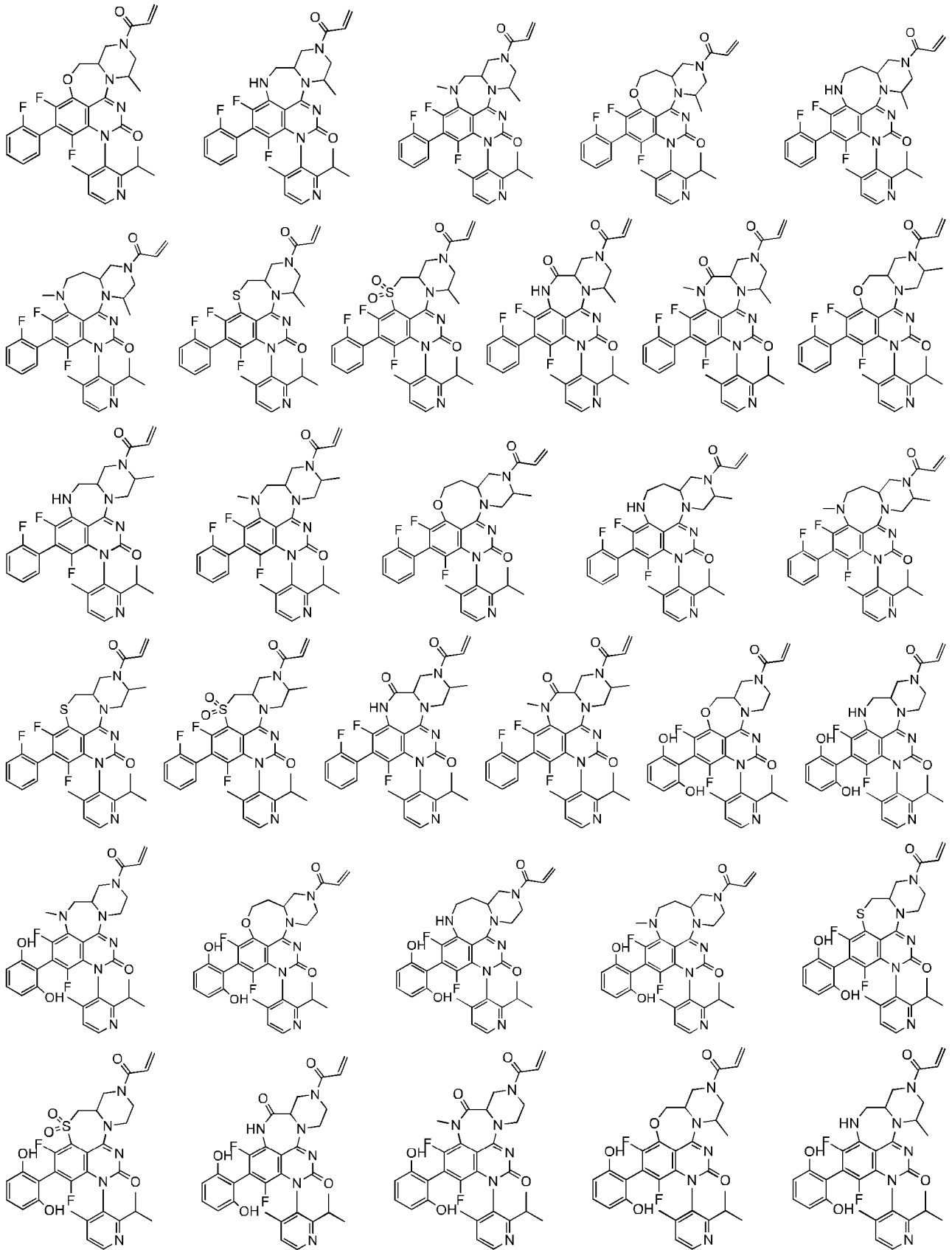


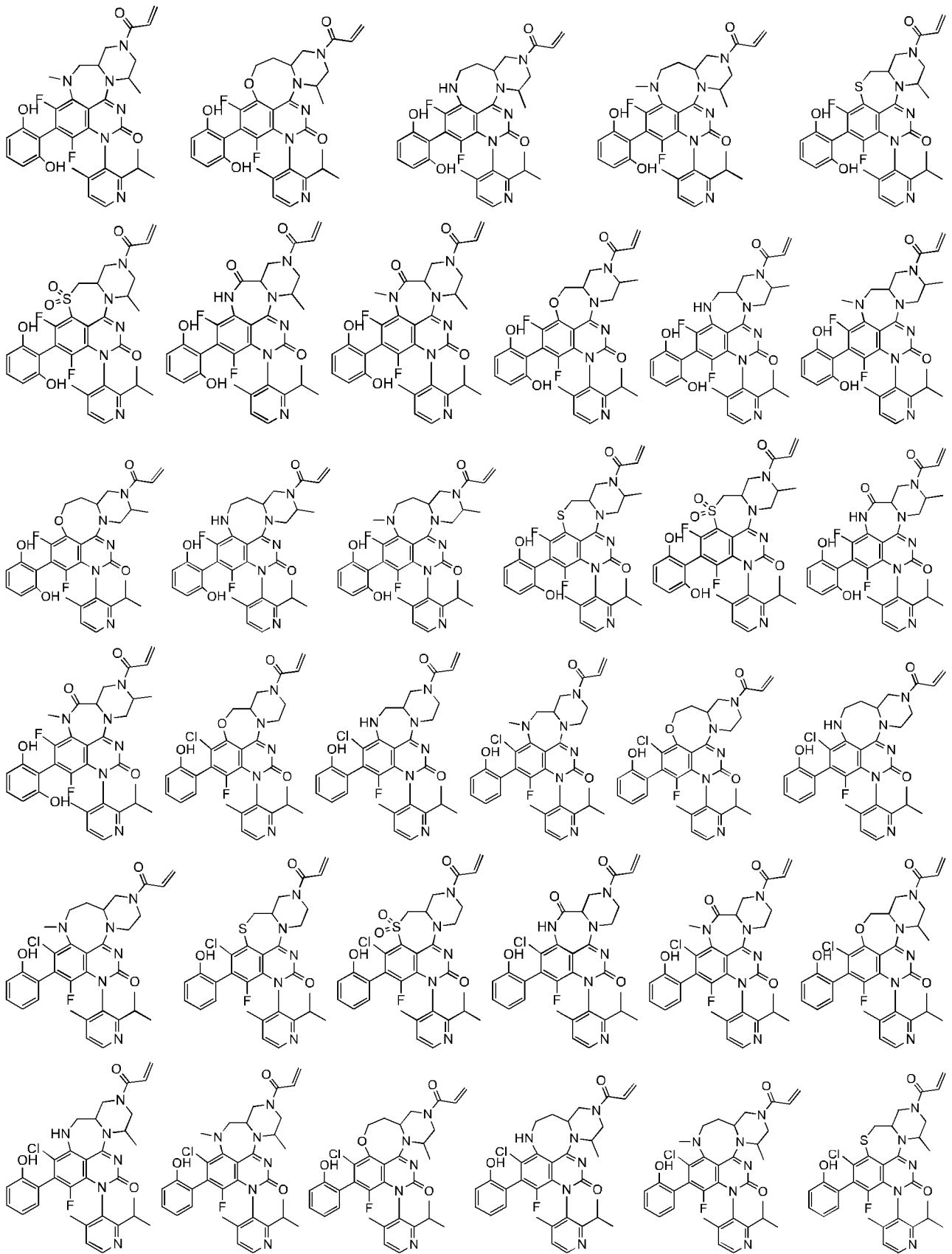


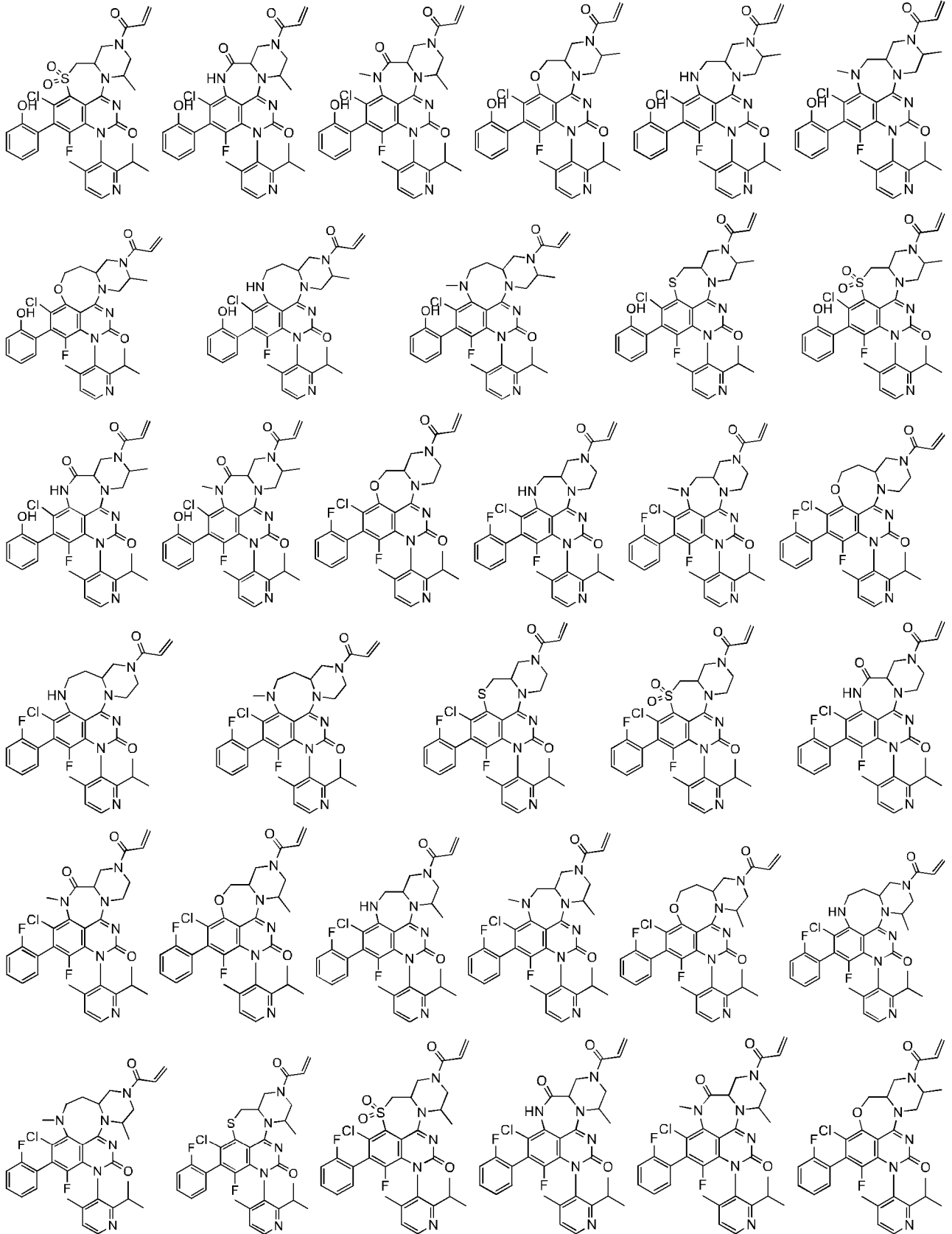




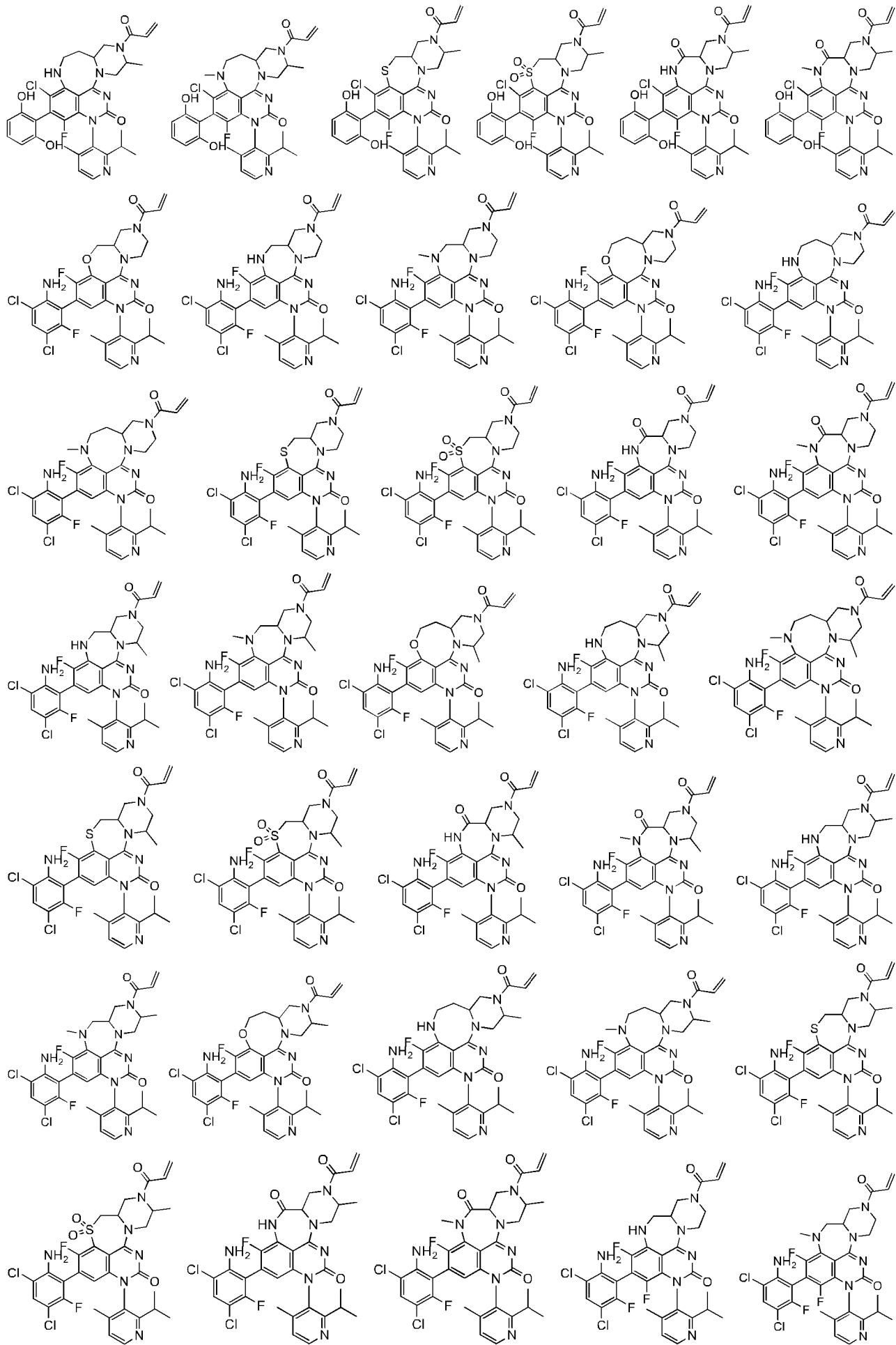


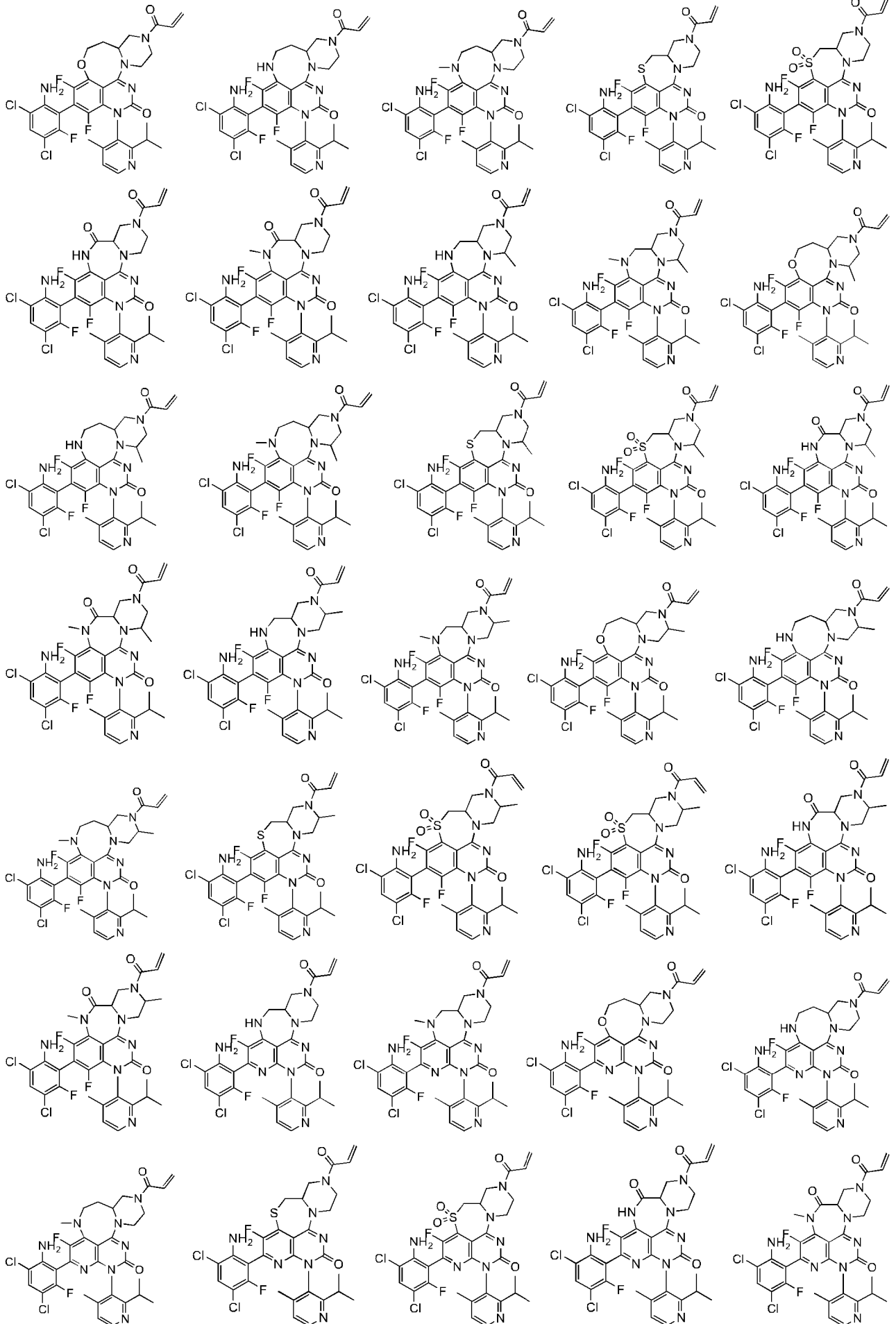


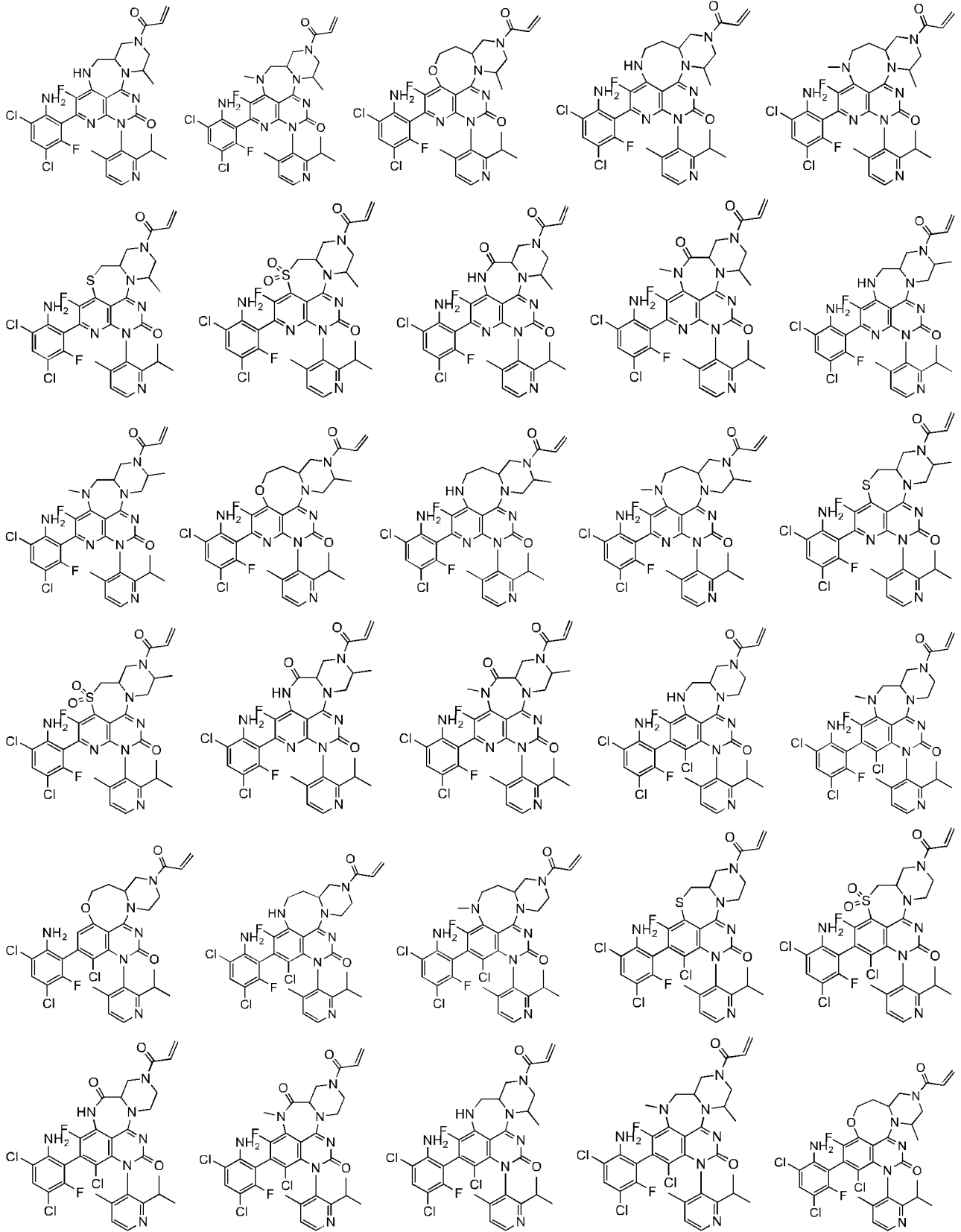


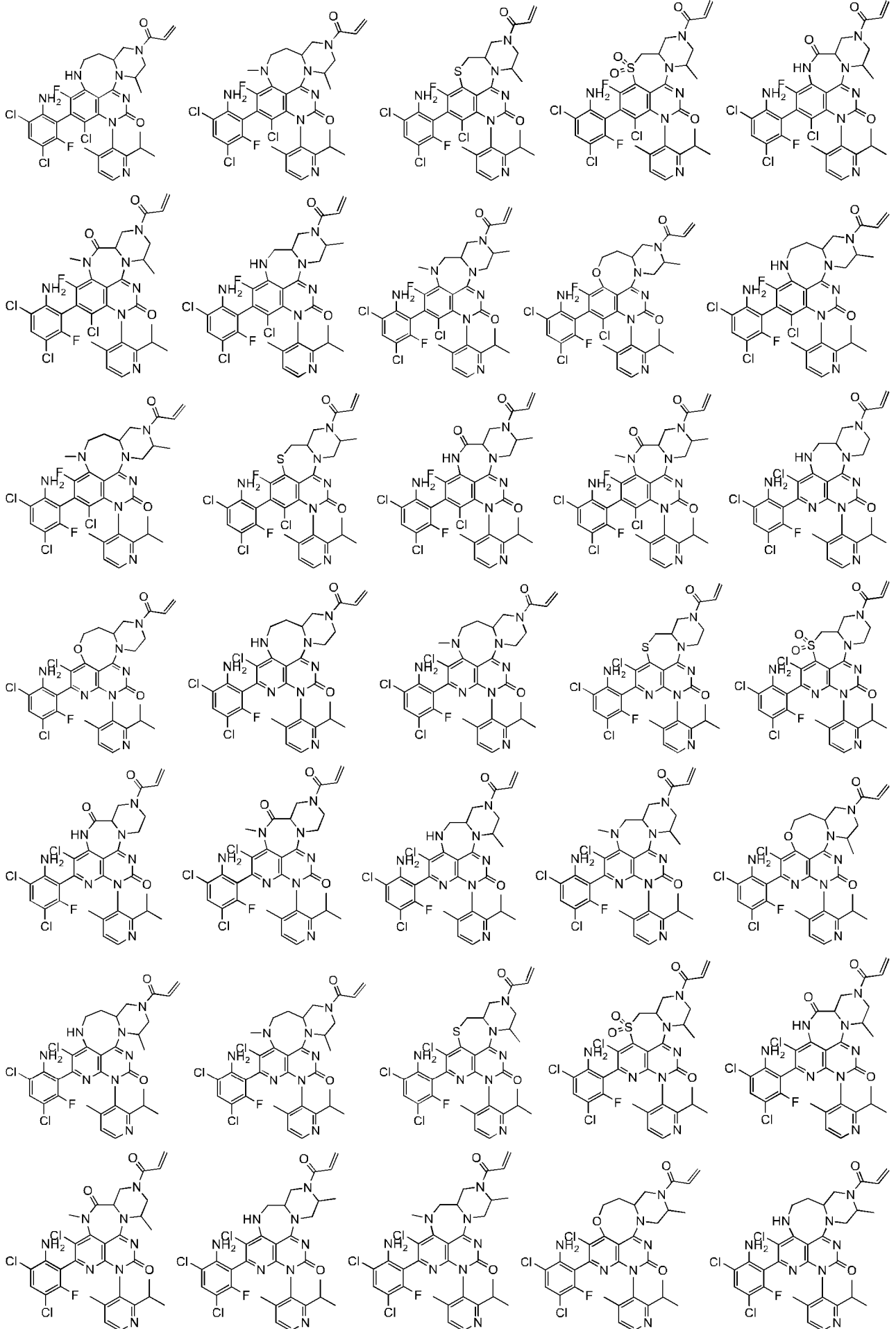


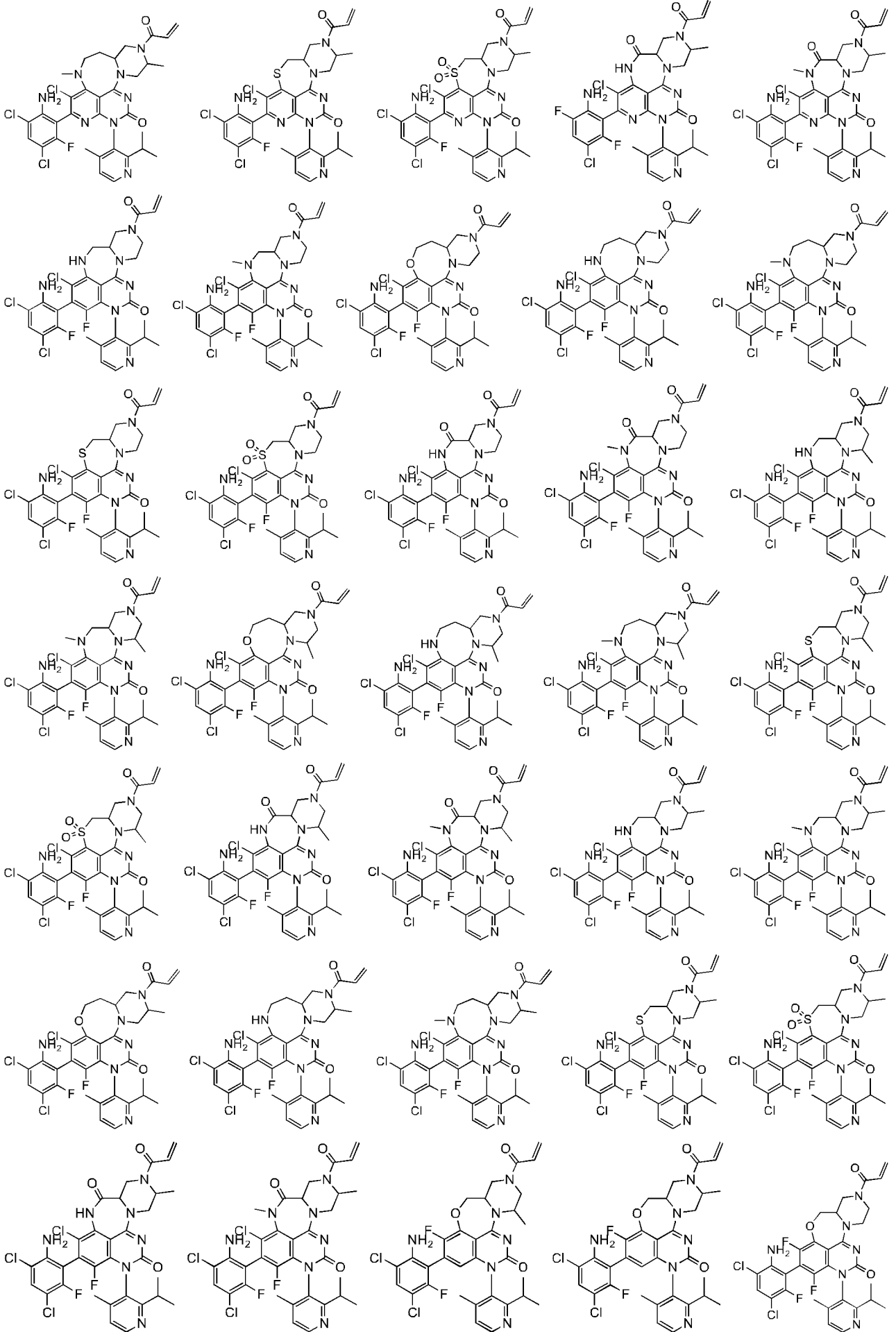


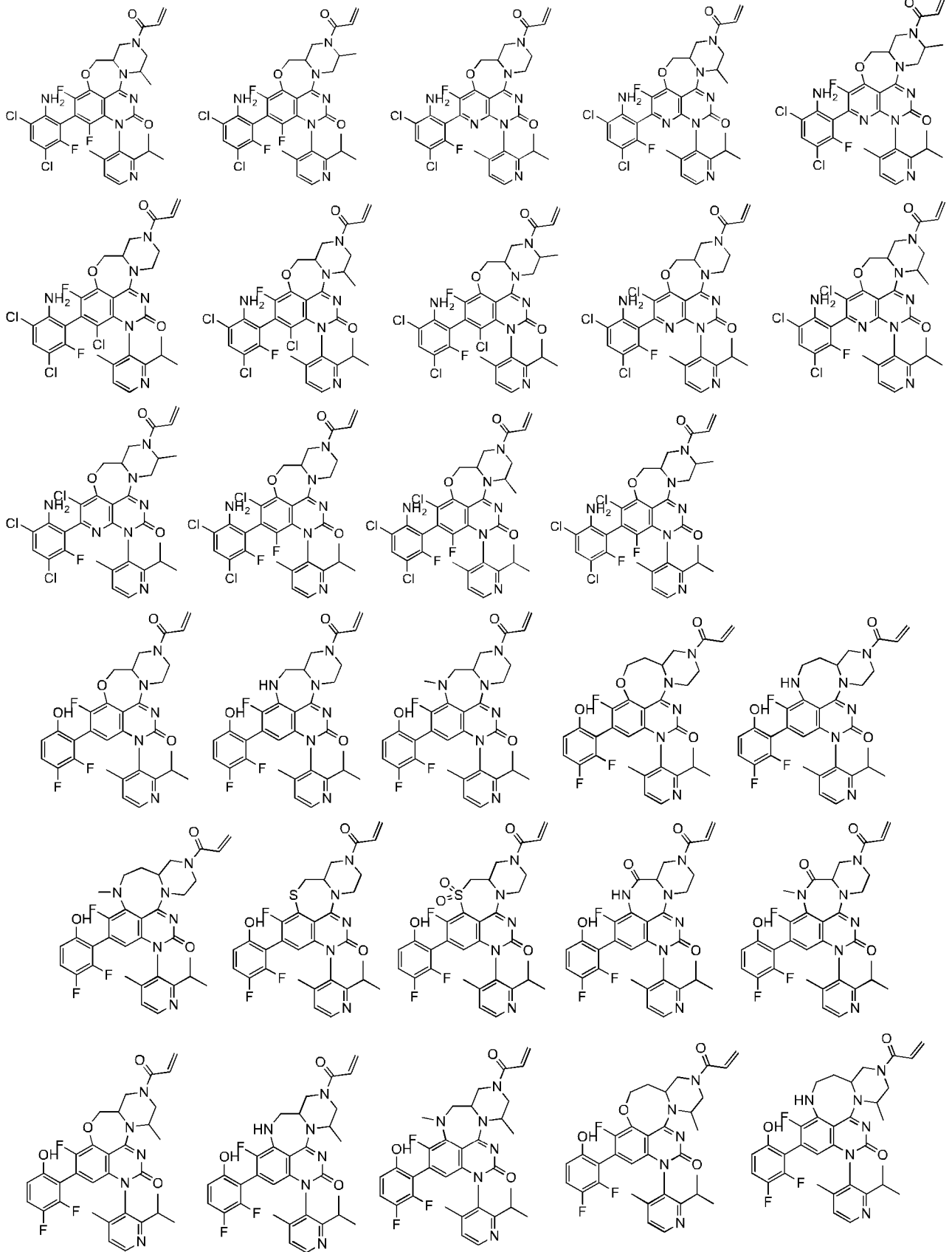


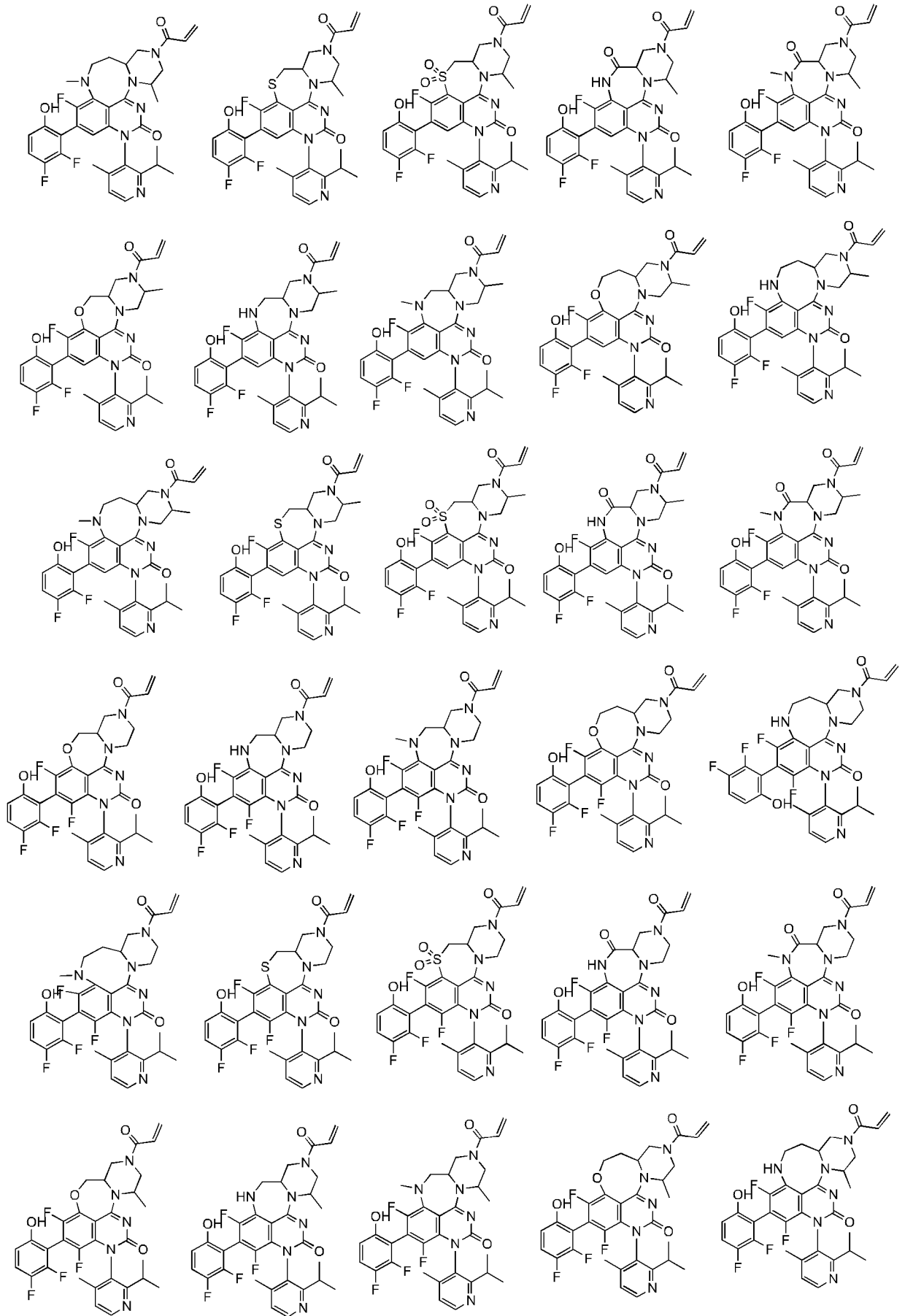


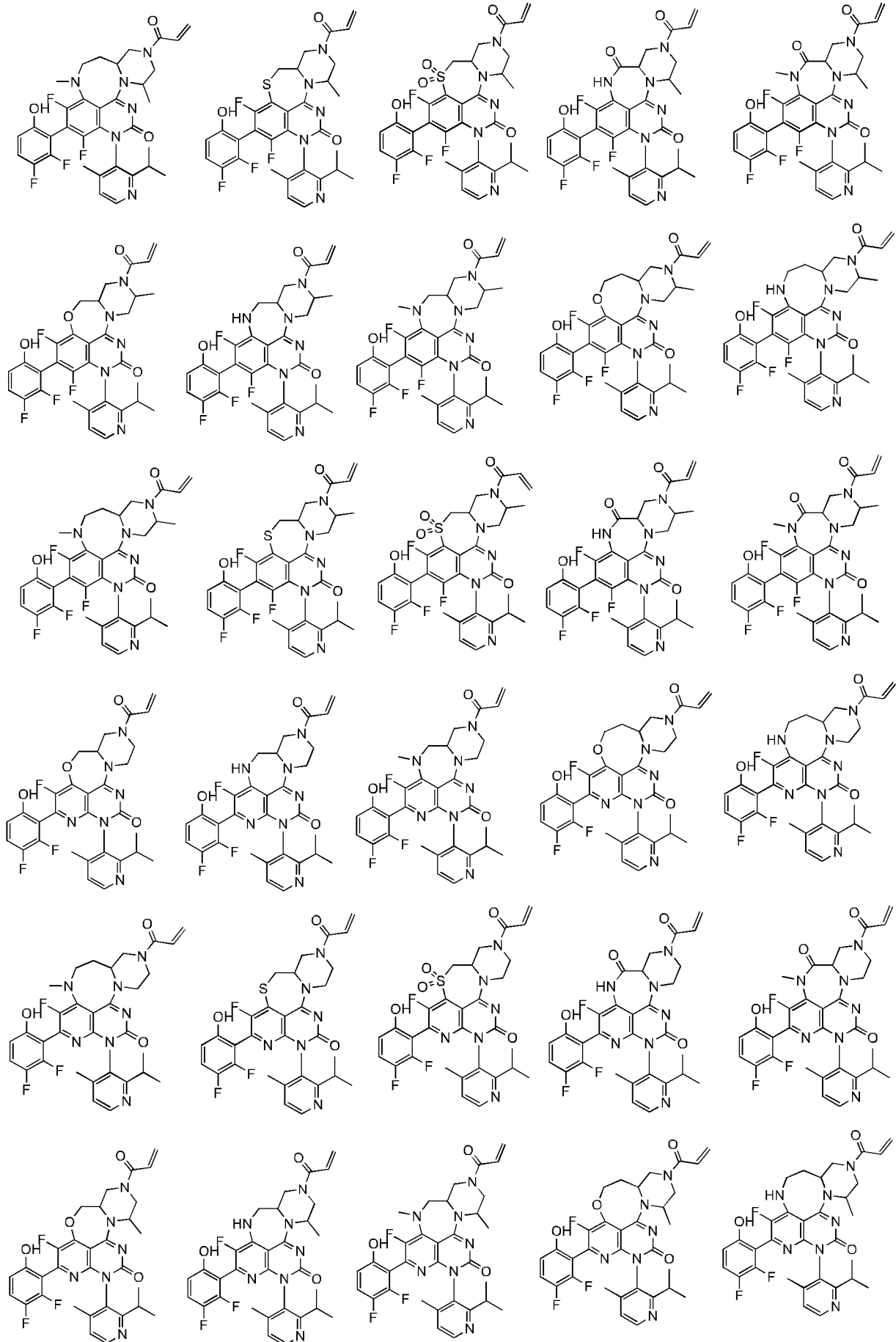


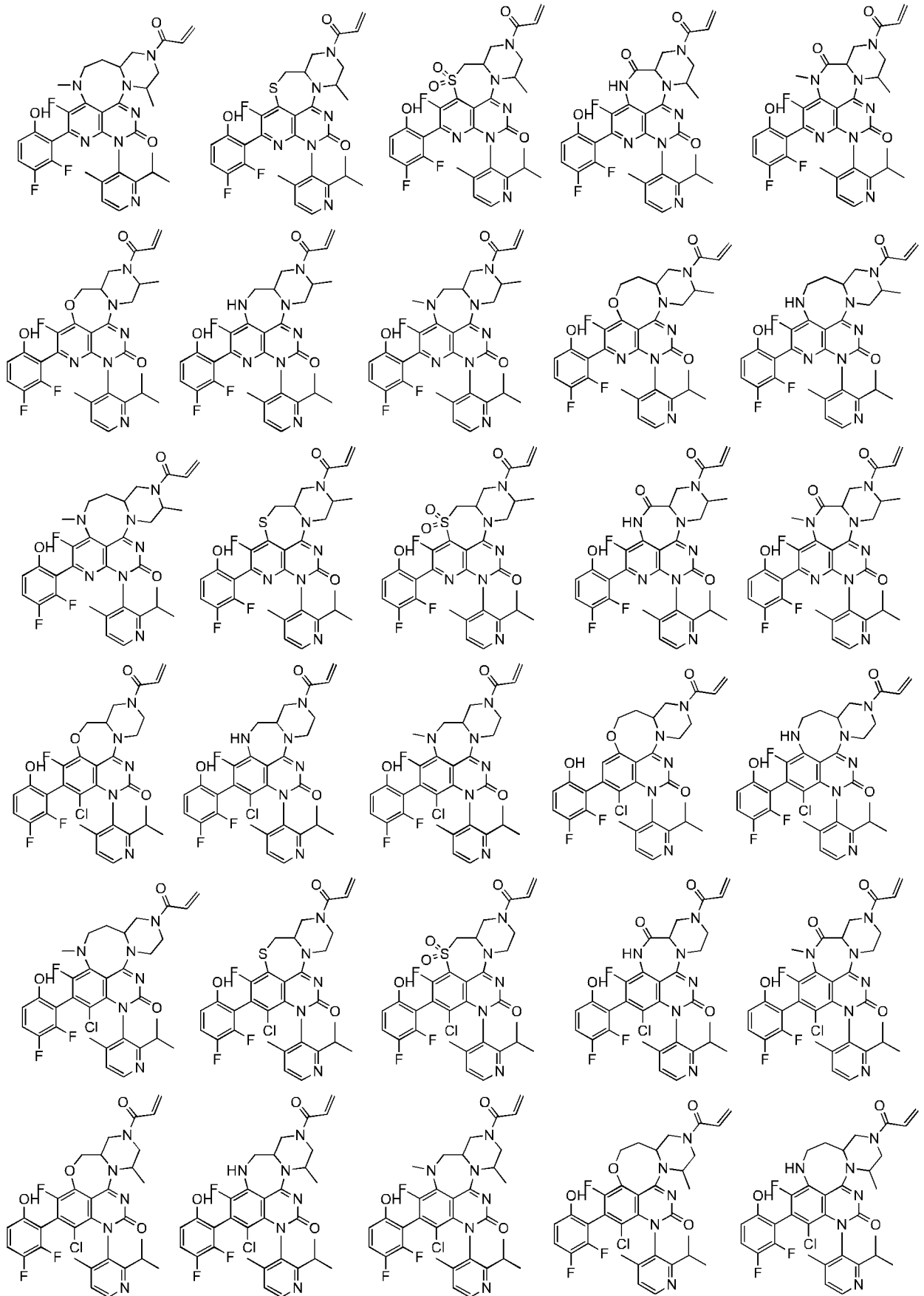


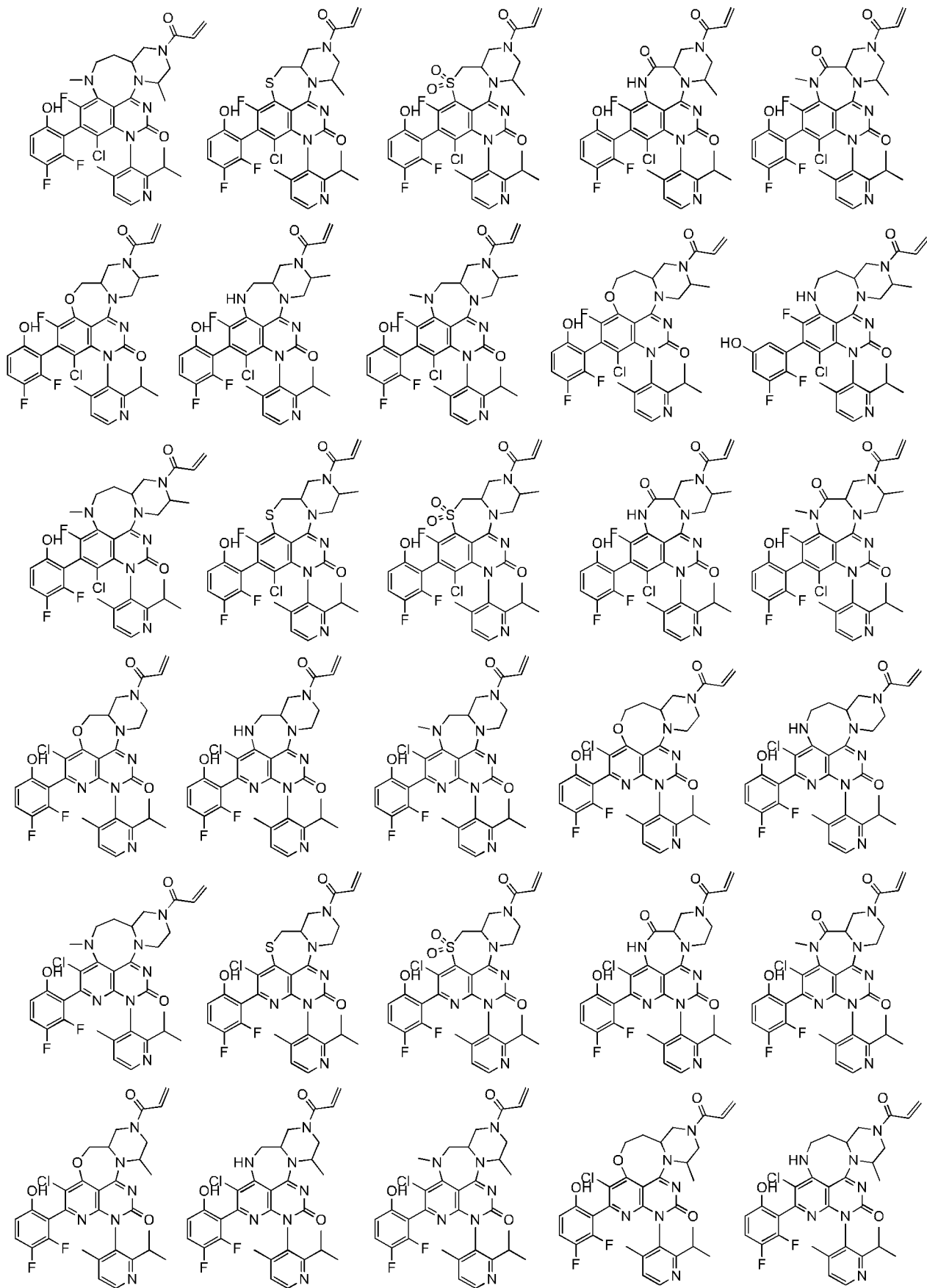


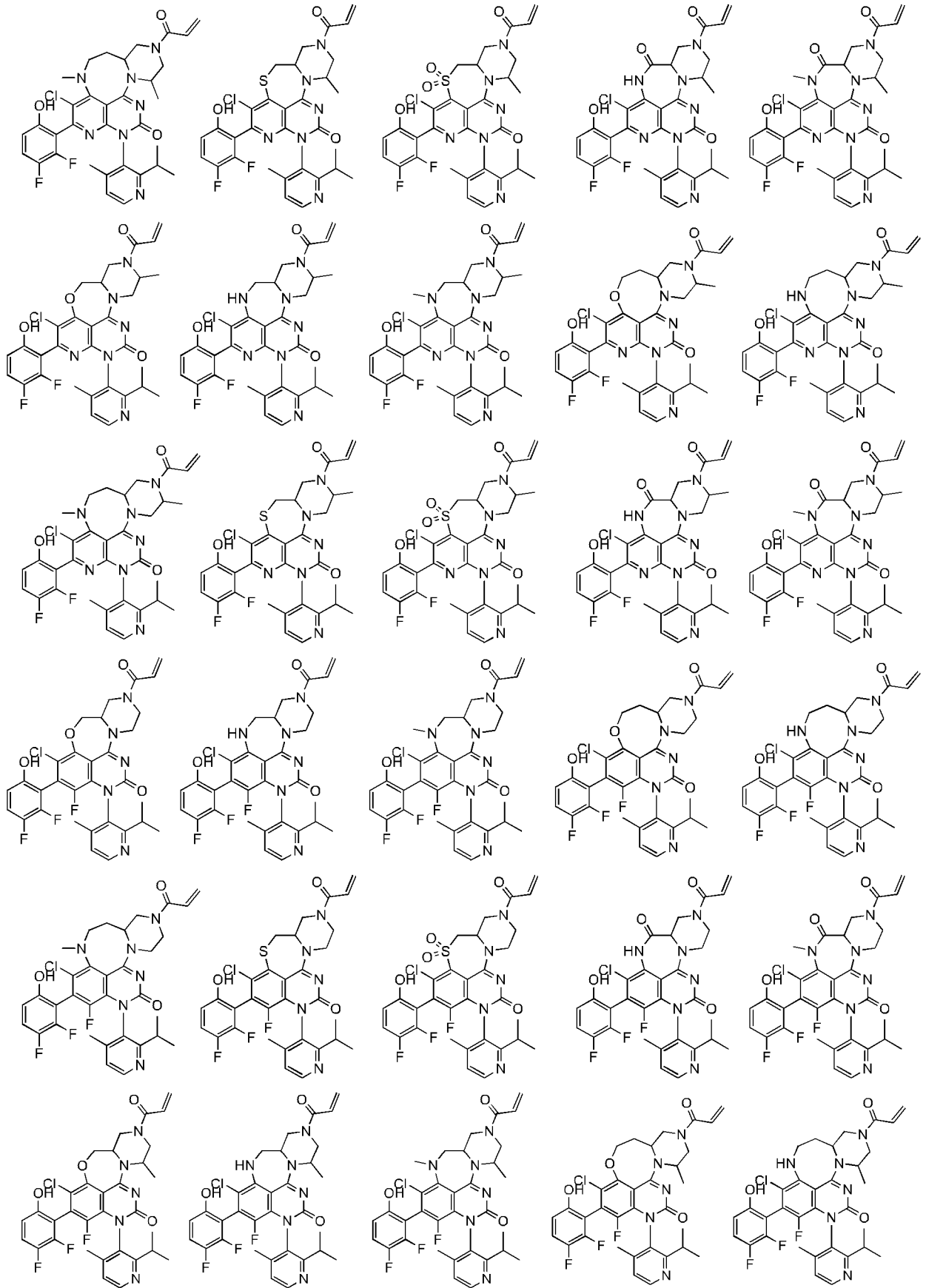


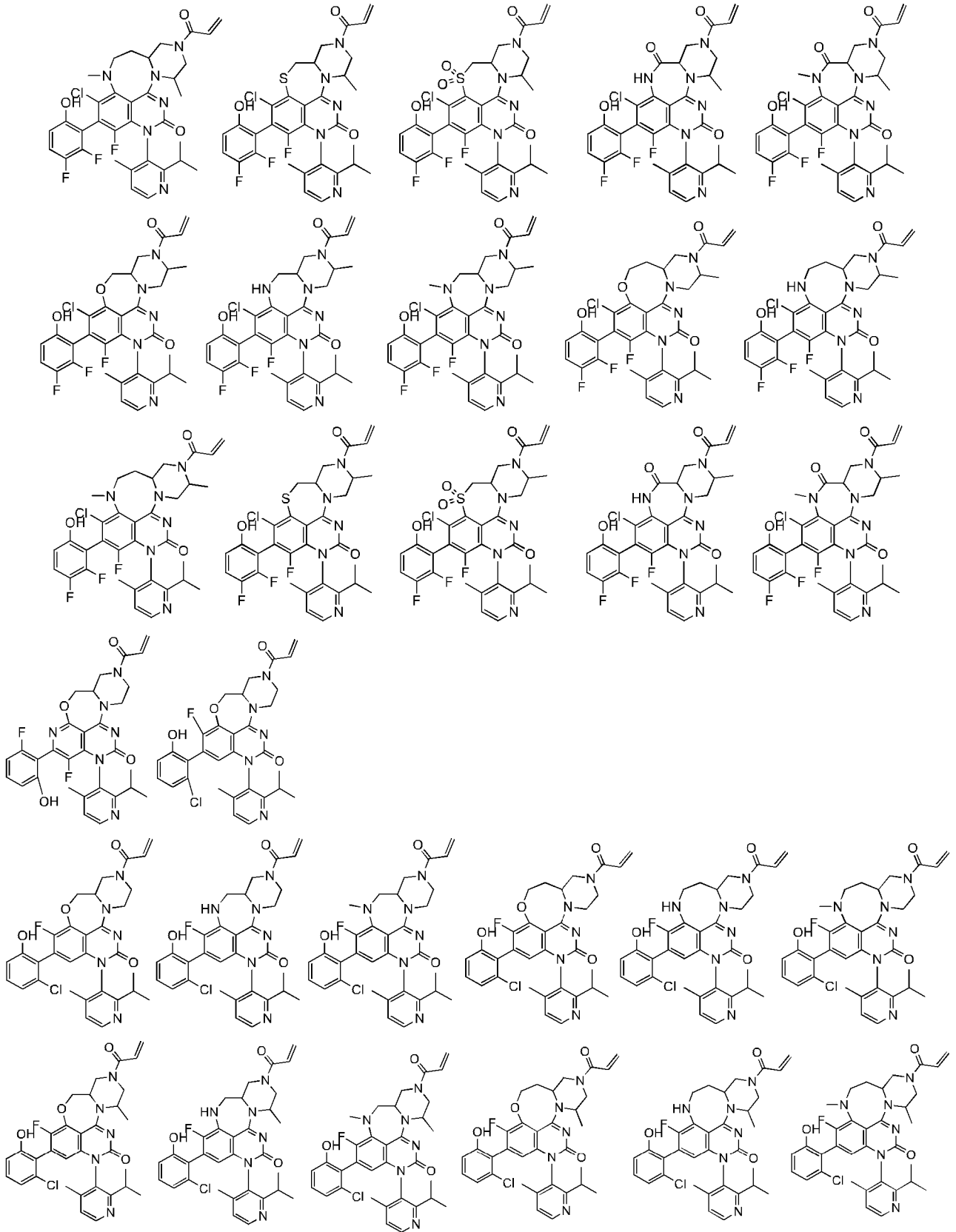


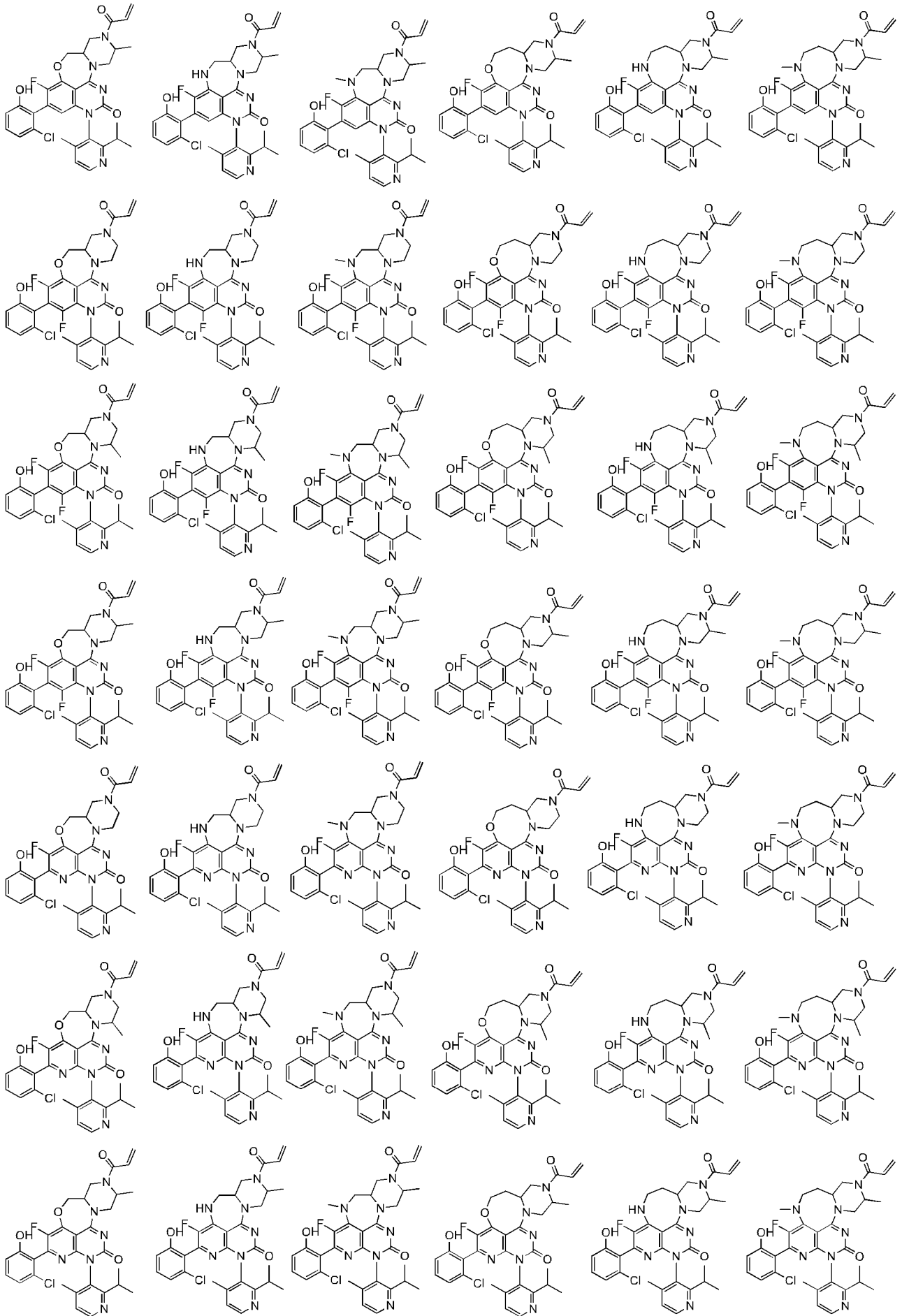


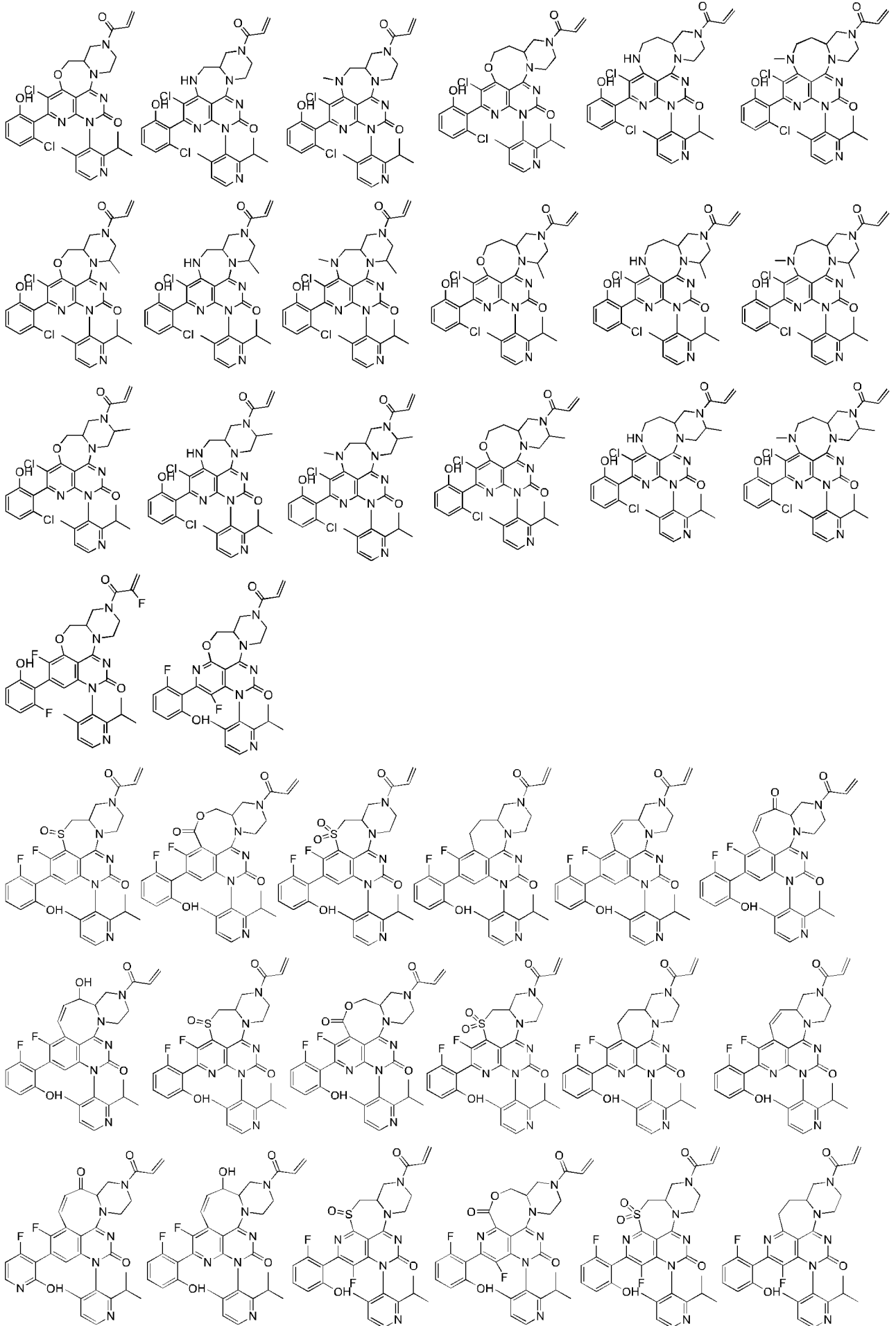


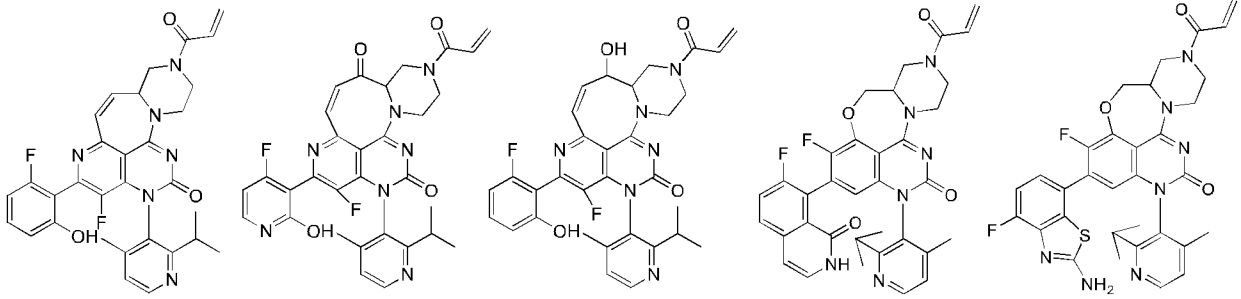












22.一种药物组合物，所述的药物组合物含有治疗有效量的如权利要求 1~21 任意一项所述化合物或其药学上可药用盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

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。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/106573

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 498/14(2006.01)i; C07D 498/22(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61P; A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 鼠类肉瘤病毒癌基因, 突变, 嘧啶酮, 嘧啶, 癌症, 肿瘤, 上海济煜医药, kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS, Ras, G12C, mutant, pyrimidinone, pyrimidin, cancer, tumor, SHANGHAI JEMINCARE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018206539 A1 (ASTRAZENECA AB) 15 November 2018 (2018-11-15) claims 1 and 15, description, page 57 lines 26-28, description, page 58 lines 11-17	1-24
Y	WO 2019051291 A1 (AMGEN INC.) 14 March 2019 (2019-03-14) abstract, and claim 1	1-24
A	WO 2018119183 A2 (AMGEN INC.) 28 June 2018 (2018-06-28) entire document	1-24
A	WO 2018217651 A1 (AMGEN INC.) 29 November 2018 (2018-11-29) entire document	1-24
A	WO 2019099524 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 23 May 2019 (2019-05-23) entire document	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>15 October 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>06 November 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/106573**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018206539	A1	15 November 2018	EP	3621968	A1	18 March 2020
				CA	3061650	A1	15 November 2018
				JP	2020519589	A	02 July 2020
				TW	201906848	A	16 February 2019
				CN	110603258	A	20 December 2019
				AR	111776	A1	21 August 2019
				US	2020109153	A1	09 April 2020
WO	2019051291	A1	14 March 2019	US	10640504	B2	05 May 2020
				EP	3679040	A1	15 July 2020
				AR	112797	A1	11 December 2019
				UY	37870	A	29 March 2019
				CN	111051306	A	21 April 2020
				CA	3075046	A1	14 March 2019
				US	2020207766	A1	02 July 2020
				SG	11202001499W	A	30 March 2020
				AU	2018329920	A1	27 February 2020
				TW	201922739	A	16 June 2019
				US	2019077801	A1	14 March 2019
WO	2018119183	A2	28 June 2018	AU	2017379074	A1	18 July 2019
				SG	11201906223 T	A	27 August 2019
				IL	267495	D0	29 August 2019
				EP	3558955	A2	30 October 2019
				SG	10201913491 P	A	30 March 2020
				CL	2019001762	A1	18 October 2019
				PE	20191207	A1	10 September 2019
				US	2020069657	A1	05 March 2020
				JP	2020504738	A	13 February 2020
				CR	20190338	A	09 September 2019
				US	2018177767	A1	28 June 2018
				KR	20190097201	A	20 August 2019
				PH	12019501670	A1	04 November 2019
				CN	110366550	A	22 October 2019
				CA	3048217	A1	28 June 2018
				US	10532042	B2	14 January 2020
				WO	2018119183	A3	23 August 2018
				ZA	201904548	B	25 March 2020
BR	112019012976	A2	31 December 2019				
MX	2019007643	A	09 September 2019				
EA	201991528	A1	16 January 2020				
CO	2019006598	A2	28 June 2019				
WO	2018217651	A1	29 November 2018	KR	20200010384	A	30 January 2020
				BR	112019024525	A2	09 June 2020
				CA	3063469	A1	29 November 2018
				CR	20190534	A	20 March 2020
				AU	2018273356	A1	21 November 2019
				US	2020055845	A1	20 February 2020
				EA	201992781	A1	01 April 2020
				CO	2019013010	A2	01 April 2020
				EP	3630761	A1	08 April 2020
				US	2018334454	A1	22 November 2018

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/106573**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CL	2019003394	A1	13 April 2020
				AR	111882	A1	28 August 2019
				CN	110997668	A	10 April 2020
				JP	2019031476	A	28 February 2019
				UY	37744	A	02 January 2019
				PH	12019502579	A1	13 July 2020
				TW	201906821	A	16 February 2019
				US	10519146	B2	31 December 2019
				SG	10201913195R	A	27 February 2020
WO	2019099524	A1	23 May 2019	US	2019144444	A1	16 May 2019
				TW	201938555	A	01 October 2019
				WO	2020101736	A1	22 May 2020
				US	10689377	B2	23 June 2020
				CA	3082579	A1	23 May 2019
				AU	2018369759	A1	25 June 2020

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 498/14(2006.01)i; C07D 498/22(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61P; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science:鼠类肉瘤病毒癌基因, 突变, 嘧啶酮, 嘧啶, 癌症, 肿瘤, 上海济煜医药, kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS, Ras, G12C, mutant, pyrimidinone, pyrimidin, cancer, tumor, SHANGHAI JEMINCARE</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2018206539 A1 (ASTRAZENECA AB) 2018年 11月 15日 (2018 - 11 - 15) 权利要求1和15, 说明书第57页第26-28行, 说明书第58页第11-17行</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2019051291 A1 (AMGEN INC.) 2019年 3月 14日 (2019 - 03 - 14) 摘要和权利要求1</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018119183 A2 (AMGEN INC.) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 全文</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018217651 A1 (AMGEN INC.) 2018年 11月 29日 (2018 - 11 - 29) 全文</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2019099524 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. 等) 2019年 5月 23日 (2019 - 05 - 23) 全文</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	WO 2018206539 A1 (ASTRAZENECA AB) 2018年 11月 15日 (2018 - 11 - 15) 权利要求1和15, 说明书第57页第26-28行, 说明书第58页第11-17行	1-24	Y	WO 2019051291 A1 (AMGEN INC.) 2019年 3月 14日 (2019 - 03 - 14) 摘要和权利要求1	1-24	A	WO 2018119183 A2 (AMGEN INC.) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 全文	1-24	A	WO 2018217651 A1 (AMGEN INC.) 2018年 11月 29日 (2018 - 11 - 29) 全文	1-24	A	WO 2019099524 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. 等) 2019年 5月 23日 (2019 - 05 - 23) 全文	1-24
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	WO 2018206539 A1 (ASTRAZENECA AB) 2018年 11月 15日 (2018 - 11 - 15) 权利要求1和15, 说明书第57页第26-28行, 说明书第58页第11-17行	1-24																		
Y	WO 2019051291 A1 (AMGEN INC.) 2019年 3月 14日 (2019 - 03 - 14) 摘要和权利要求1	1-24																		
A	WO 2018119183 A2 (AMGEN INC.) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 全文	1-24																		
A	WO 2018217651 A1 (AMGEN INC.) 2018年 11月 29日 (2018 - 11 - 29) 全文	1-24																		
A	WO 2019099524 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. 等) 2019年 5月 23日 (2019 - 05 - 23) 全文	1-24																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 10月 15日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 11月 6日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>崔义文</p> <p>电话号码 (86-10)53961855</p>																		

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/106573

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018206539	A1	2018年 11月 15日	EP	3621968	A1	2020年 3月 18日
				CA	3061650	A1	2018年 11月 15日
				JP	2020519589	A	2020年 7月 2日
				TW	201906848	A	2019年 2月 16日
				CN	110603258	A	2019年 12月 20日
				AR	111776	A1	2019年 8月 21日
				US	2020109153	A1	2020年 4月 9日
WO	2019051291	A1	2019年 3月 14日	US	10640504	B2	2020年 5月 5日
				EP	3679040	A1	2020年 7月 15日
				AR	112797	A1	2019年 12月 11日
				UY	37870	A	2019年 3月 29日
				CN	111051306	A	2020年 4月 21日
				CA	3075046	A1	2019年 3月 14日
				US	2020207766	A1	2020年 7月 2日
				SG	11202001499W	A	2020年 3月 30日
				AU	2018329920	A1	2020年 2月 27日
				TW	201922739	A	2019年 6月 16日
				US	2019077801	A1	2019年 3月 14日
				WO	2018119183	A2	2018年 6月 28日
SG	11201906223T	A	2019年 8月 27日				
IL	267495	D0	2019年 8月 29日				
EP	3558955	A2	2019年 10月 30日				
SG	10201913491P	A	2020年 3月 30日				
CL	2019001762	A1	2019年 10月 18日				
PE	20191207	A1	2019年 9月 10日				
US	2020069657	A1	2020年 3月 5日				
JP	2020504738	A	2020年 2月 13日				
CR	20190338	A	2019年 9月 9日				
US	2018177767	A1	2018年 6月 28日				
KR	20190097201	A	2019年 8月 20日				
PH	12019501670	A1	2019年 11月 4日				
CN	110366550	A	2019年 10月 22日				
CA	3048217	A1	2018年 6月 28日				
US	10532042	B2	2020年 1月 14日				
WO	2018119183	A3	2018年 8月 23日				
ZA	201904548	B	2020年 3月 25日				
BR	112019012976	A2	2019年 12月 31日				
MX	2019007643	A	2019年 9月 9日				
EA	201991528	A1	2020年 1月 16日				
CO	2019006598	A2	2019年 6月 28日				
WO	2018217651	A1	2018年 11月 29日	KR	20200010384	A	2020年 1月 30日
				BR	112019024525	A2	2020年 6月 9日
				CA	3063469	A1	2018年 11月 29日
				CR	20190534	A	2020年 3月 20日
				AU	2018273356	A1	2019年 11月 21日
				US	2020055845	A1	2020年 2月 20日
				EA	201992781	A1	2020年 4月 1日
				CO	2019013010	A2	2020年 4月 1日
				EP	3630761	A1	2020年 4月 8日
				US	2018334454	A1	2018年 11月 22日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/106573

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CL	2019003394	A1	2020年 4月 13日
				AR	111882	A1	2019年 8月 28日
				CN	110997668	A	2020年 4月 10日
				JP	2019031476	A	2019年 2月 28日
				UY	37744	A	2019年 1月 2日
				PH	12019502579	A1	2020年 7月 13日
				TW	201906821	A	2019年 2月 16日
				US	10519146	B2	2019年 12月 31日
				SG	10201913195R	A	2020年 2月 27日
WO	2019099524	A1	2019年 5月 23日	US	2019144444	A1	2019年 5月 16日
				TW	201938555	A	2019年 10月 1日
				WO	2020101736	A1	2020年 5月 22日
				US	10689377	B2	2020年 6月 23日
				CA	3082579	A1	2019年 5月 23日
				AU	2018369759	A1	2020年 6月 25日