

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

苄氨基喹唑啉类衍生物

本申请主张如下优先权：

CN202110321143.2，2021 年 03 月 25 日。

5 技术领域

本发明涉及一类苄氨基喹唑啉类衍生物及其制备方法，具体涉及式（II）所示化合物及其药学上可接受的盐。

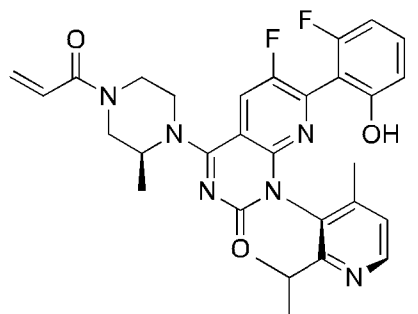
背景技术

RAS蛋白是一种21 kDa大小，位于细胞膜上的，拥有鸟苷三磷酸水解酶（GTPase）活性的鸟嘌呤核苷结合蛋白。RAS家族包含KRAS，NRAS和HRAS，在人类癌症中的突变率高达20%~30%。RAS通路存在GDP/GTP循环控制的二进制分子开关：在活性的GTP结合状态（GTP-RAS）和无活性的GDP结合状态（GDP-RAS）之间循环。没有刺激信号时，这种开关状态的转换非常缓慢（Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-1335）。当RAS-GDP与鸟嘌呤核苷交换因子（GEFs）如SOS1结合时，会迅速释放GDP并与细胞内高浓度的GTP结合进入“开”的状态，激活下游一系列信号通路，包括：MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, RalGDS等。而在GTPase激活蛋白（GAPs）的作用下，RAS的GTPase的活性提高上千倍，与之结合的GTP被水解成GDP，RAS重新进入GDP结合的“关”的状态，从而完成一个完整的循环（Simanshu DK et al., Cell, 2017, 170:17-33）。这一循环在细胞中具有重要的调控功能，同细胞的增殖，存活，代谢，迁移，免疫和生长密切相关。

致癌的 RAS 突变会同时抑制内在 GTPase 活性和 GAP 激活的 GTPase 活性，使 RAS 循环始终处于 RAS-GTP 的“开”状态，导致下游信号通路持续激活引发癌症。KRAS 突变在肺癌中约占 19%，在胰腺癌中约占 71%，在结直肠癌中约占 35%（Andrew et al., Cancer Cell, 2014, 25:272-281）。因此，抑制 KRAS 的突变体及下游通路的异常激活成为治疗癌症的热门靶点之一。

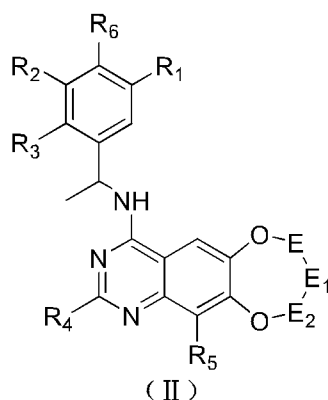
SOS1（英文全称 Son of Sevenless 1）是一类调控 RAS 蛋白 GDP/GTP 循环的 GEF。结合在催化位点的小分子 SOS1 抑制剂，可以阻断 SOS1 与 RAS 蛋白的结合，降低 RAS-GTP 水平。这类抑制剂可以有效降低癌细胞中 RAS 下游信号通路的异常激活（如 ERK 磷酸化），从而对癌症起到治疗作用。目前 SOS1 小分子抑制剂只有勃林格殷格翰公司开发的 BI-1701963（WO2018115380，WO2019122129）进入了 I 期临床实验。拜耳公司（WO2018172250，WO2019201848）开发的 SOS1 抑制剂仍处于临床前研究阶段。近年来有研究认为，RAS 通路的药物在临床应用中很容易产生耐药，部分耐药产生的原因是 ERK 磷酸化被抑制后会负反馈激活上游 RAS 通路。而这一负反馈调节机制与 SOS1 密切相关。因此，开发 SOS1 小分子抑制剂具有广阔的应用前景。

AMG-510 是安进公司开发的一种有效的，口服生物可利用的，选择性的 KRAS G12C 共价抑制剂，用于治疗携带 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。其结构如下所示：



发明内容

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



5 其中，

E 选自 $-(CH_2CH_2O)_m-$ ；

E₁ 选自 $-(CR_7R_8)_v-$ ；

E₂ 选自 $-(CH_2CH_2O)_w-$ ；

10 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₄ 烷基、4-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₄ 烷基、4-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_e 取代；

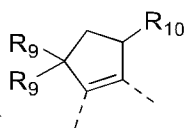
R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代；

15 R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₄ 烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代；

R₄ 选自 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_c 取代；

R₅ 选自 H、F、Cl、Br、I、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷氨基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷氨基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代；

20 R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN；



或者，R₂、R₆ 和与它们相连的碳原子一起形成

R₇选自H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基，其中所述C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基分别独立地任选被1、2、或3个R_f取代；

R₈选自H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

或者，相邻碳原子上的两个R₇和与它们相连的碳原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述4-6元杂环烷基

5 任选被1、2、3或4个R_g取代；

R₉分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

R₁₀选自H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN和C₁₋₃烷基；

或者，两个R₉和与它们相连的碳原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述4-6元杂环烷基任选被1、2、3或4个R_h取代；

10 R_a分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和3-6元杂环烷基，其中所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和3-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2、3或4个R取代；

R_b分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

R_c分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

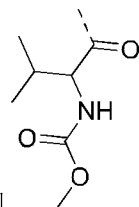
R_d分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

15 R_e分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN和-N(CH₃)₂；

R_f分别独立地选自D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

R_g分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃烷基和-C(=O)CH₃；

R_h分别独立地选自F、Cl、Br、I、=O、-OH、-NH₂、-CN和C₁₋₃烷基；



R分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN和

20 m选自0或1；

v选自2、3或4；

w选自0或1；

当R₄为-CH₃且R₅、R₆、R₇、R₈均为H时，条件是：

(1) 当m为1，w为1，v为2，R₁为H，R₃为F时，R₂不为-CHF₂或；

25 (2) 当m为1，w为1，v为2，R₁为H，R₃为-CH₃时，R₂不为-CHF₂或-CF₃；

(3) 当m为1，w为1，v为4，R₁为H，R₃为F时，R₂不为-CHF₂；

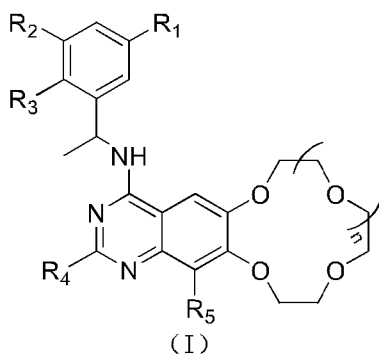
(4) 当v为2，R₂为-NH₂，R₂为-CF₃，R₃为H时，m与w之和不为0、1或2；

(5) 当m与w之和为1，v为2，R₁为H，R₃为F时，R₂不为-CHF₂或；

所述3-6元杂环烷基、4-6元杂环烷基、5-6元杂环烯基和5-6元杂芳基中“杂”表示1、2、3或4个分别

30 独立地选自-O-、-NH-、-S-和-N-的杂原子或杂原子团。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

n 为 0 或 1；

- 5 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₄ 烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₄ 烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_e 取代；

- R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代；

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₄ 烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代；

R_4 选自 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_c 取代；

- R_5 选自 H、F、Cl、Br、I、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷基氨基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷基氨基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代；

R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 3-6 元杂环烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 3-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代；

R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN；

R_c 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN；

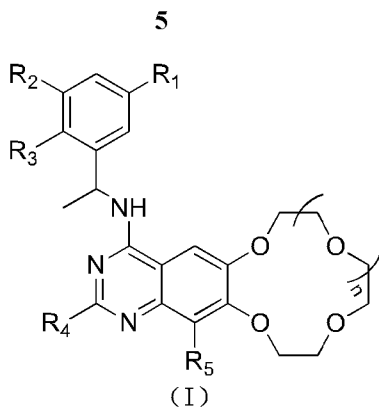
- R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN；

R_e 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN；

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN；

所述 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基中“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 -O-、-NH-、-S-和-N-的杂原子或杂原子团。

- 25 本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

n 为 0 或 1;

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 -NH₂;

5 R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₄ 烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代;

10 R₄ 选自 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_c 取代;

R₅ 选自 H、F、Cl、Br、I、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷氨基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷氨基分别独立地选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN 和 3-6 元杂环烷基, 其中所述 3-6 元杂环烷基选被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

15 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;

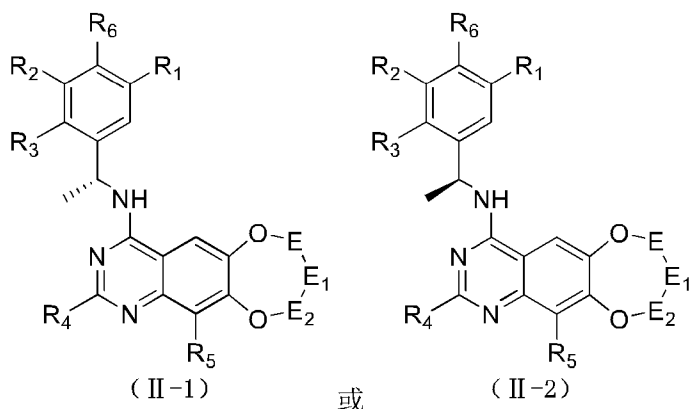
R_c 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;

R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;

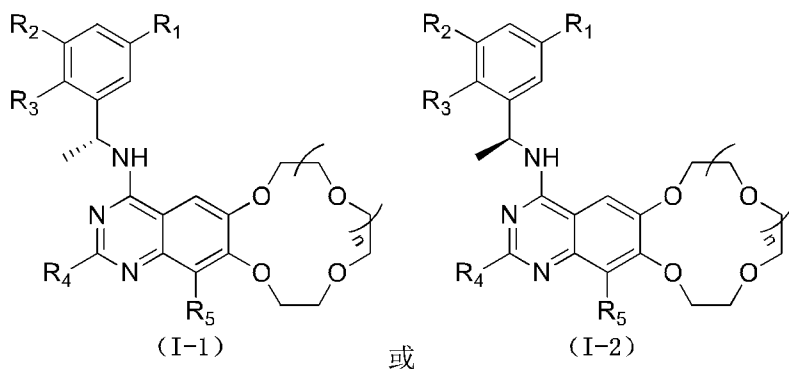
20 所述 3-6 元杂环烷基中“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 -O-、-NH-、-S- 和 -N- 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (II-1) 或 (II-2) 所示结构:

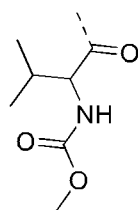


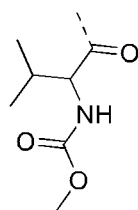
其中, E、E₁、E₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式(I-1)和(I-2)所示结构:



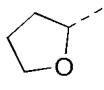
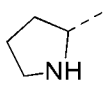
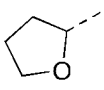
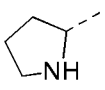
其中, n、R₁、R₂、R₃、R₄和R₅如本发明所定义。

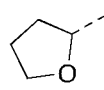
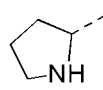
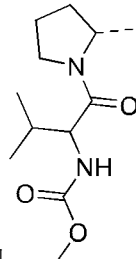


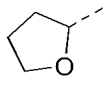
5 本发明的一些方案中, 上述 R 分别独立地选自 , 其他变量如本发明所定义。

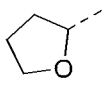
本发明的一些方案中, 上述 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、-C₁₋₃ 烷氧基和 5 元杂环烷基, 其中所述-C₁₋₃ 烷氧基和 5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

10 本发明的一些方案中, 上述 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-C₁₋₃ 烷氧基、四氢呋喃基和吡咯烷基, 其中所述-C₁₋₃ 烷氧基、四氢呋喃基和吡咯烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-OCH₃、 和 , 其中所述-OCH₃、 和  分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

15 本发明的一些方案中, 上述 R_a 分别独立地选自 F、-OH、-OCH₃、、 和 。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 分别独立地选自 F、-OH、-OCH₃、和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 分别独立地选自 F、-OH 和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_b 、 R_c 、 R_d 分别独立地选自 F, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_e 分别独立地选自 -OH、-NH₂ 和 -N(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_e 分别独立地选自 -OH, 其他变量如本发明所定义。

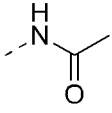
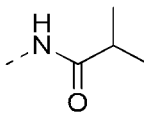
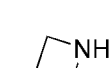
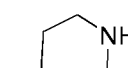
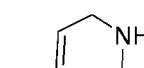
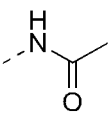
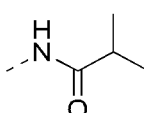
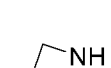
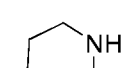
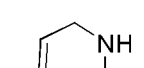
本发明的一些方案中, 上述 R_f 分别独立地选自 D 和 F, 其他变量如本发明所定义。

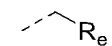
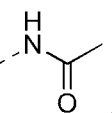
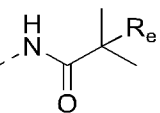
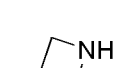
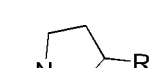
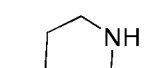
5 本发明的一些方案中, 上述 R_f 分别独立地选自 D, 其他变量如本发明所定义。

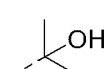
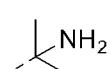
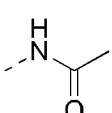
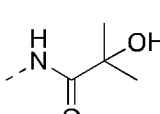
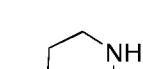
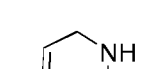
本发明的一些方案中, 上述 R_g 分别独立地选自 -C(=O)CH₃, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_h 分别独立地选自 =O 和 -CH₃, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、4-6 元杂环烷基和 6 元杂环烯基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃ 烷基、4-6 元杂环烷基和 6 元杂环烯基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_e 取代, R_e 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、-CH₃、、、、、、 和 , 其中所述 -CH₃、、、、、、 和 , 分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_e 取代, R_e 及其他变量如本发明所定义。

15 本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、-NH₂、-CN、、、、、、、 和 , R_e 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、-NH₂、-CN、、、、、、、、 和 , 其他变量如本发明所定义。

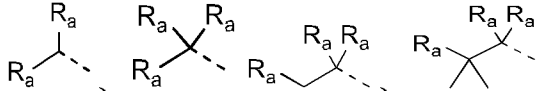
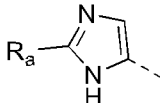
本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H 和 -NH₂, 其他变量如本发明所定义。

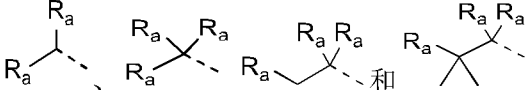
20 本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 5 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 5 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代, R_a 及其他变量如本发明所定义。

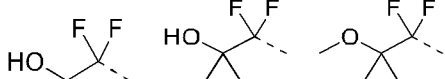
本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂ 和咪唑基, 其中所述 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂ 和咪唑基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代, R_a 及其他变量如本发明所定义。

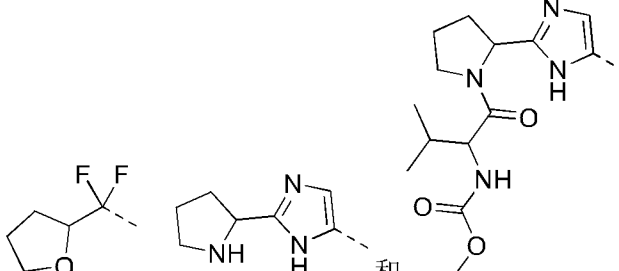
本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃ 和 -CH₂CH(CH₃)₂, 其中所述 -CH₃、-CH₂CH₃ 和 -CH₂CH(CH₃)₂ 分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代, R_a 及其他变量如本发明所定义。

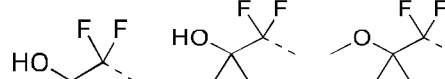
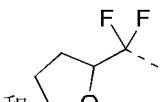
本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃ 和 -CH₂CH(CH₃)₂, 其中所述 -CH₃、-CH₂CH₃ 和 -CH₂CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, R_a 及其他变量如本发明所定义。

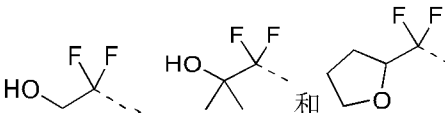
5 本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、-CN、 和 , R_a 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、-CN、, R_a 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、-CN、-CHF₂、-CF₃、,

10 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、-CN、-CHF₂、-CF₃、, 和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、-CN、-CF₃、, 其他变量如本发明所定义。

15 本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 H、F 和 -CH₃, 其他变量如本发明所定义。

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

本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 -CH₃, 其他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 和 Br, 其他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, 其他变量如本发明所定义。

20 本发明的一些方案中, 上述 R_6 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_7 选自 H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN 和 C₁₋₃ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2、或 3 个 R_f 取代, R_f 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_7 选自 H、D、F、Cl、Br、I 和 -OCH₃, 其中所述 -OCH₃ 任选被 1、2、或 3 个 R_f 取代, R_f 及其他变量如本发明所定义。

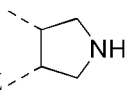
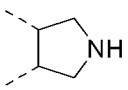
5 本发明的一些方案中, 上述 R_7 选自 H、D、F、-OCH₃ 和 -OCD₃, 其他变量如本发明所定义。

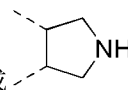
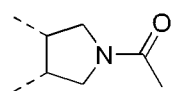
本发明的一些方案中, 上述 R_8 选自 H、D、F、Cl 和 Br, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_9 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

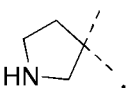
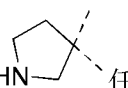
本发明的一些方案中, 上述 R_{10} 选自 H 和 -NHCH₃, 其他变量如本发明所定义。

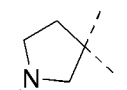
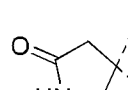
10 本发明的一些方案中, 上述相邻碳原子上的两个 R_7 和与它们相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 其中所述 5 元杂环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_g 取代, R_g 及其他变量如本发明所定义。

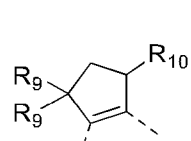
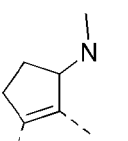
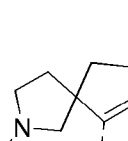
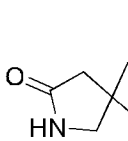
本发明的一些方案中, 上述相邻碳原子上的两个 R_7 和与它们相连的碳原子一起形成 , 其中所述  任选被 1、2、3 或 4 个 R_g 取代, R_g 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述相邻碳原子上的两个 R_7 和与它们相连的碳原子一起形成  或 , 其他变量如本发明所定义。

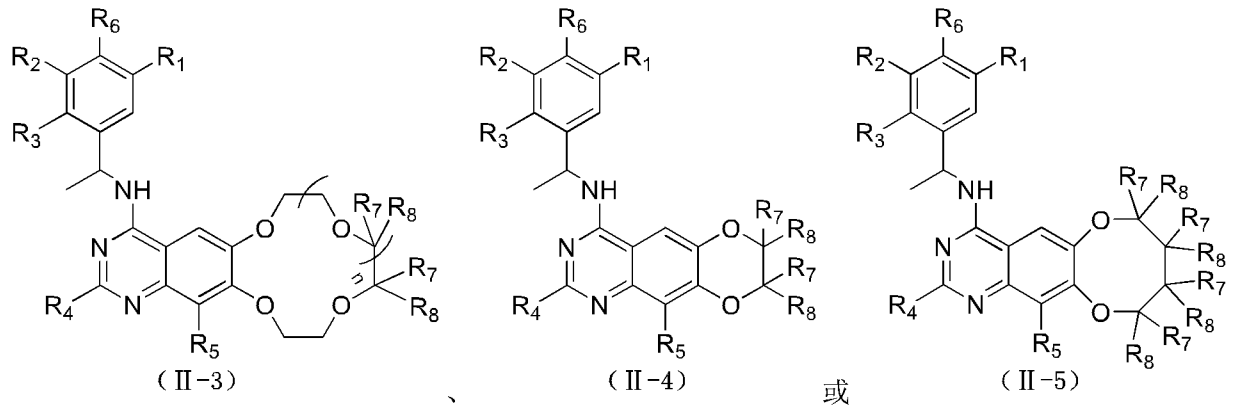
15 本发明的一些方案中, 上述两个 R_9 和与它们相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 其中所述 5 元杂环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_h 取代, R_h 及其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述两个 R_9 和与它们相连的碳原子一起形成 , 其中所述  任选被 1、2、3 或 4 个 R_h 取代, R_h 及其他变量如本发明所定义。

20 本发明的一些方案中, 上述两个 R_9 和与它们相连的碳原子一起形成  或 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 ,  和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (II-3)、(II-4) 或 (II-5) 所示结构:

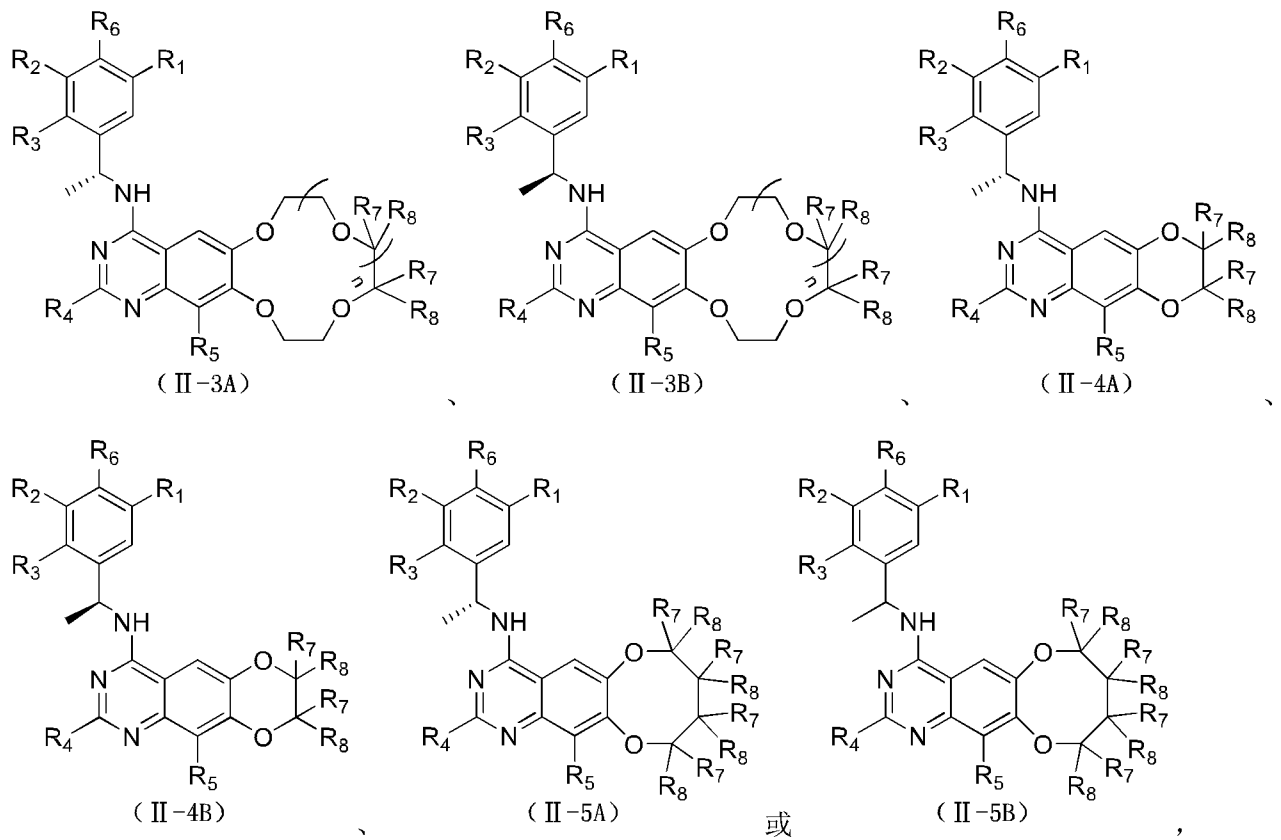


其中,

n 选自 0 和 1;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和 R₈如本发明所定义。

5 本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (II-3A)、(II-3B)、(II-4A)、(II-4B)、(II-5A) 或 (II-5B) 所示结构:

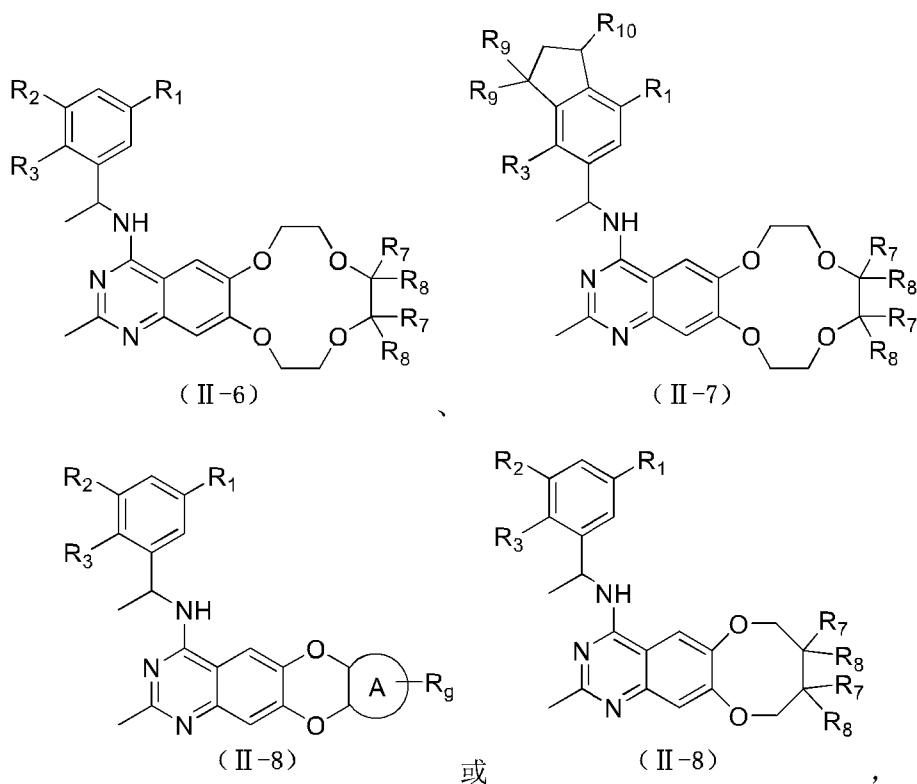


其中,

10 n 选自 0 和 1;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和 R₈如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (II-6)、(II-7)、(II-8) 或 (II-9) 所示结构:



其中,

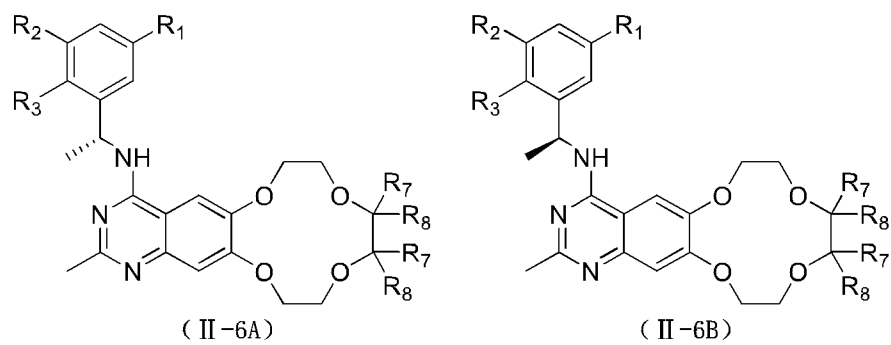
n 选自 0 和 1;

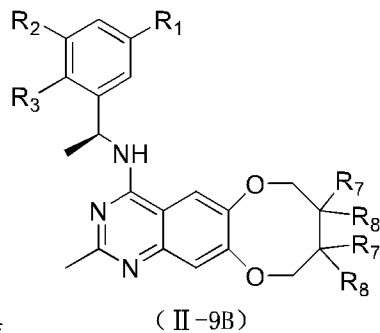
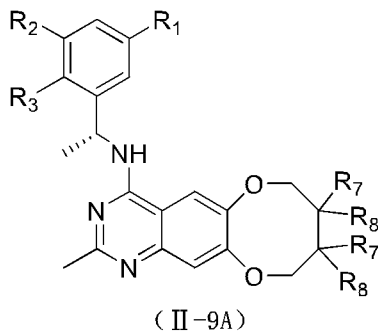
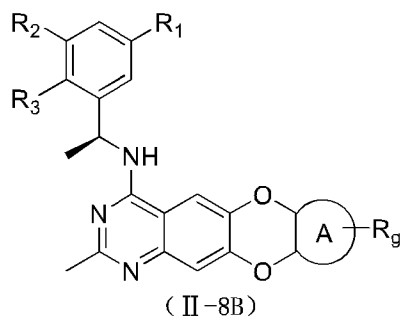
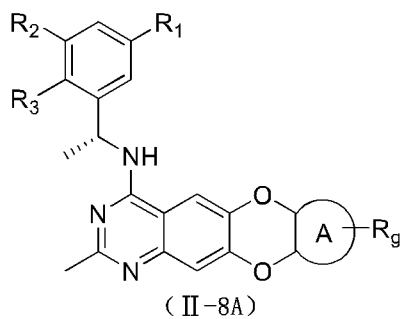
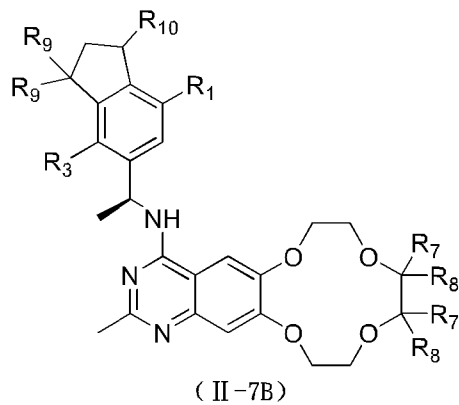
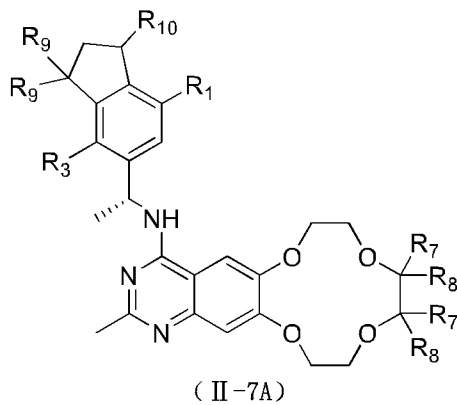
5 环 A 选自 4-6 元杂环烷基;

R₁、R₂、R₃、R₇、R₈、R₉、R₁₀ 和 R_g 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述环 A 选自 5 元杂环烷基, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (II-6A)、(II-6B)、(II-7A)、(II-7B)、(II-8A)、(II-8B)、(II-9A) 或 (II-9B) 所示结构:





或

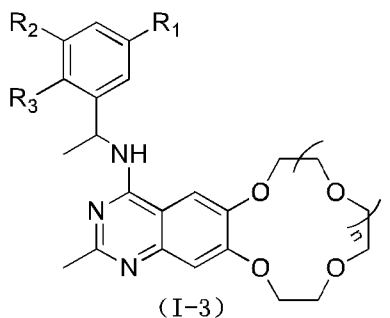
其中,

5 n 选自 0 和 1;

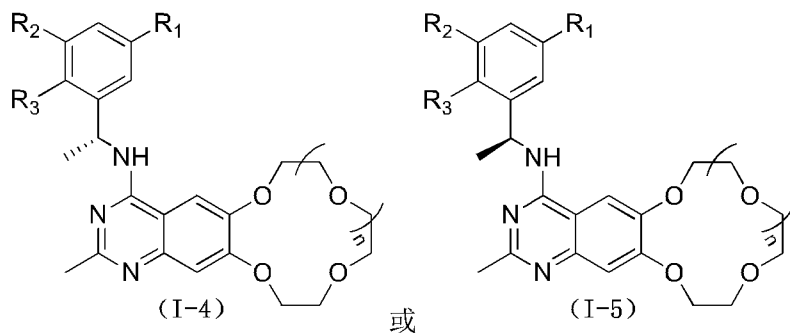
环 A 选自 4-6 元杂环烷基;

 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_g 如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-3) 所示结构:

10 其中, n 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如本发明所定义。

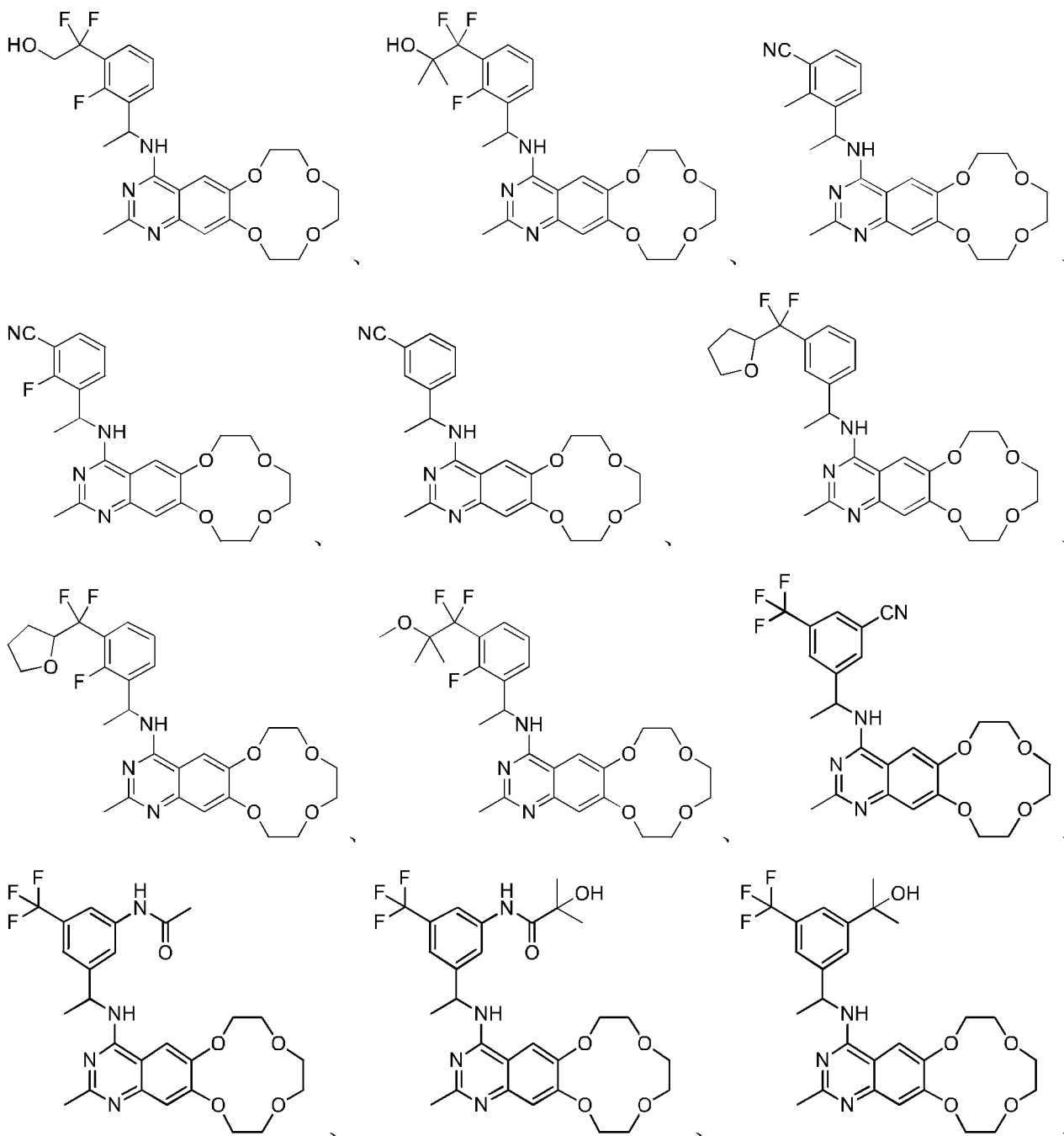
本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-4) 和 (I-5) 所示结构:



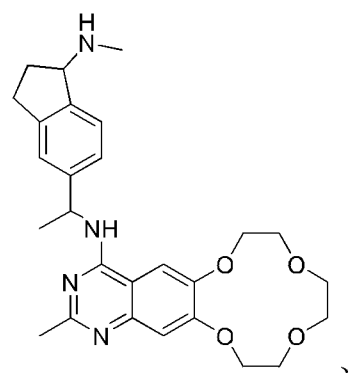
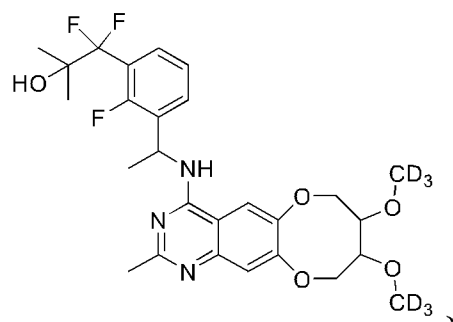
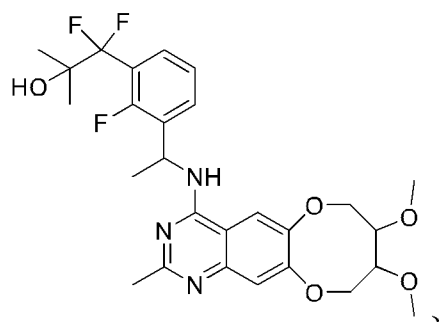
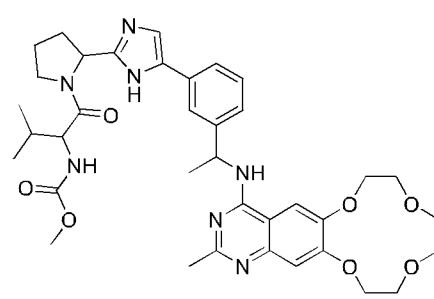
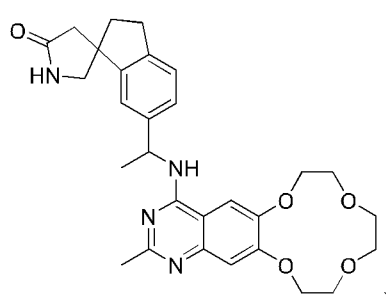
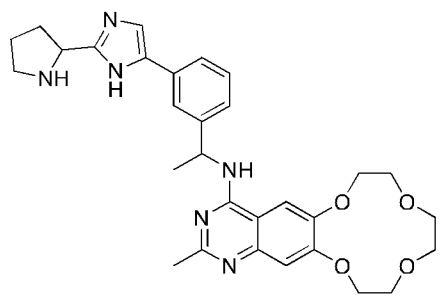
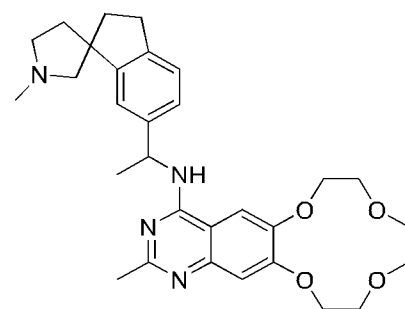
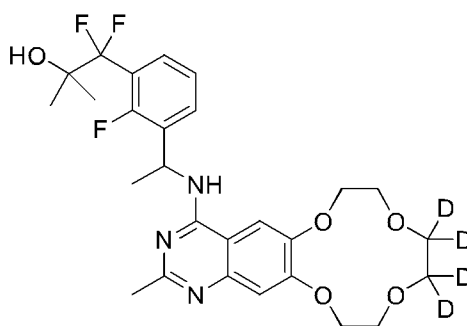
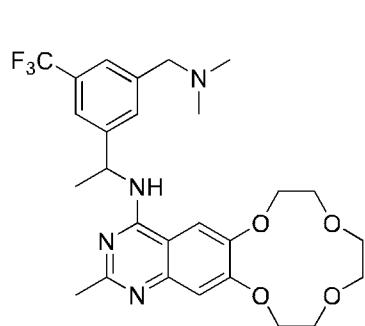
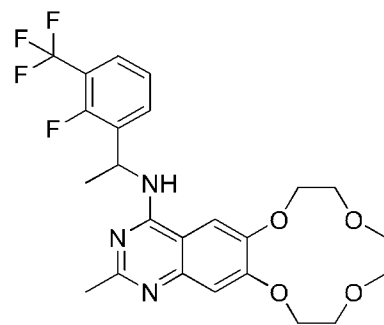
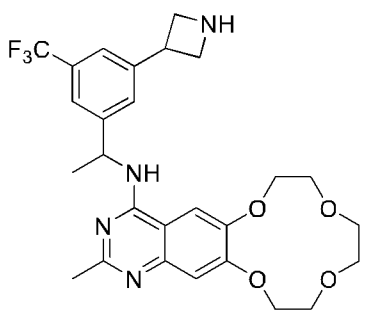
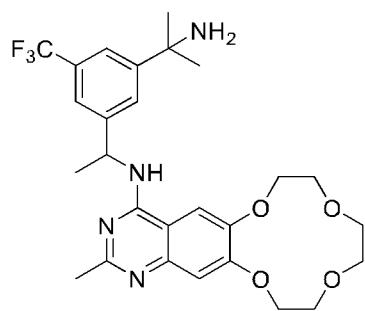
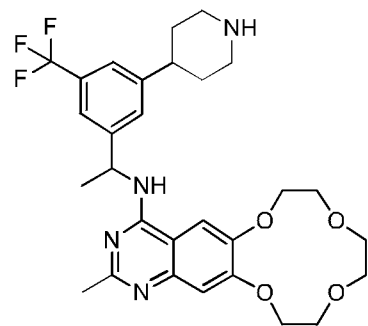
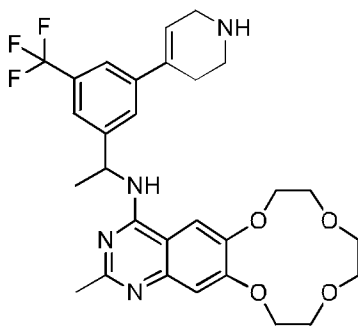
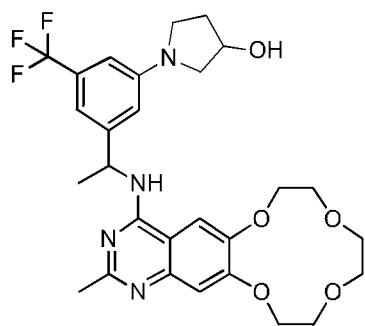
其中, n 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如本发明所定义。

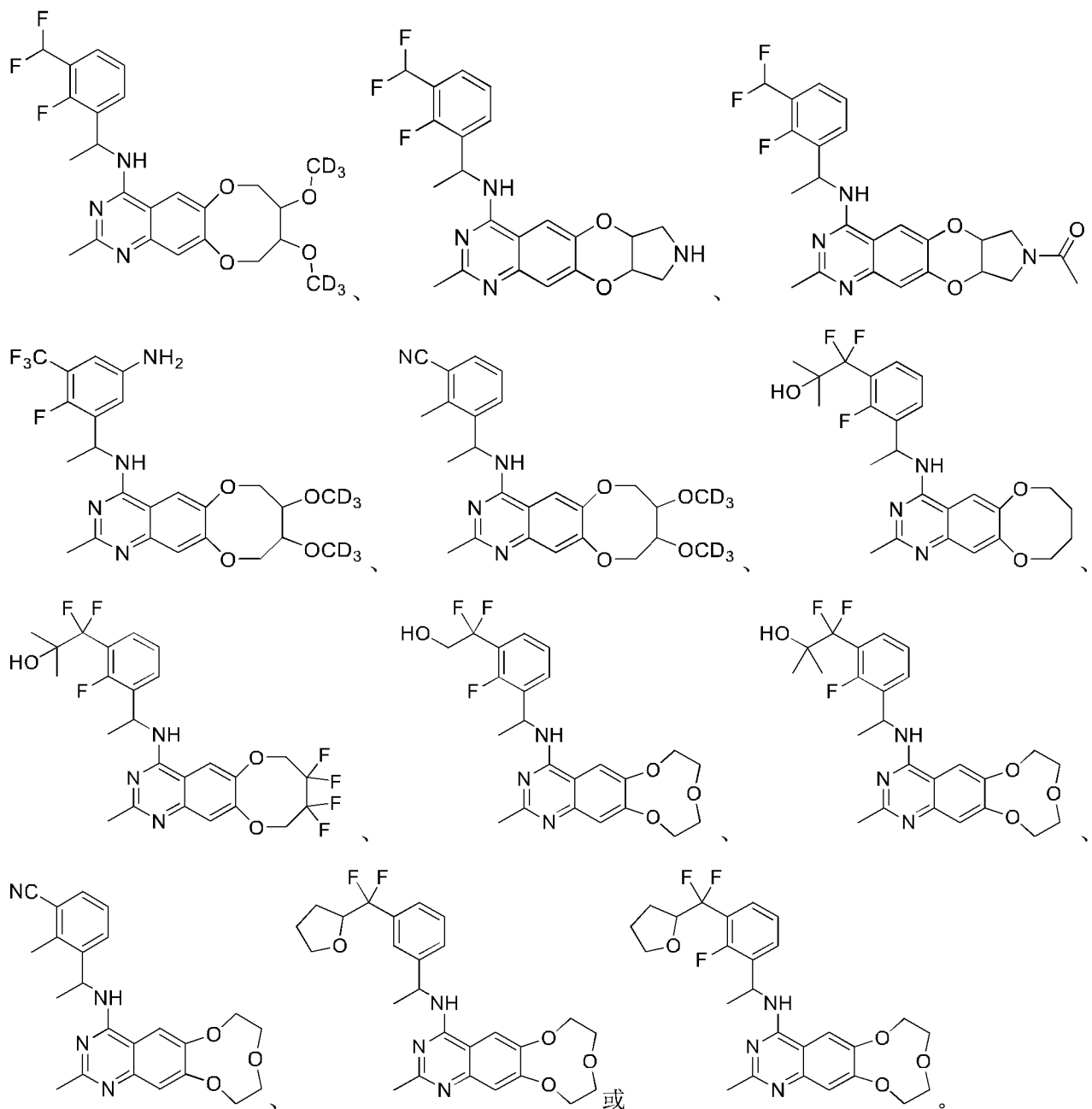
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐，

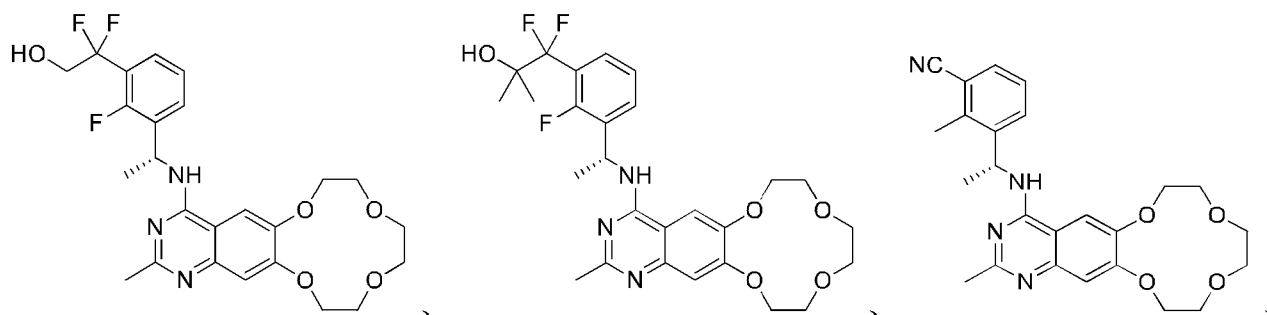


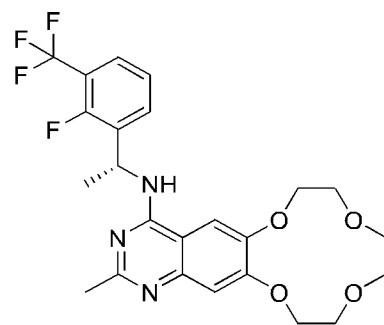
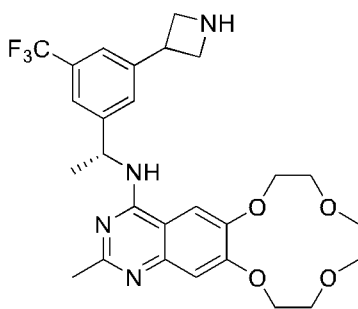
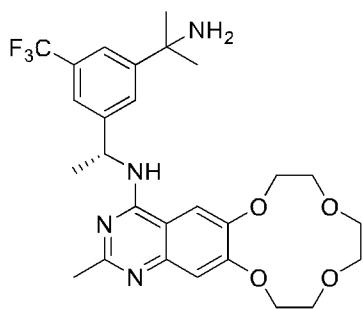
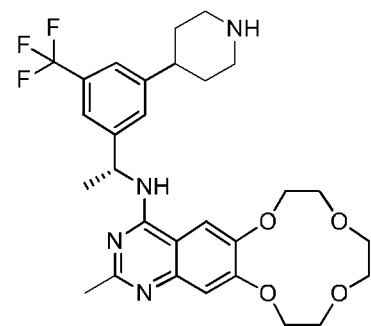
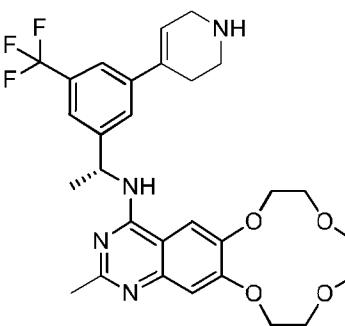
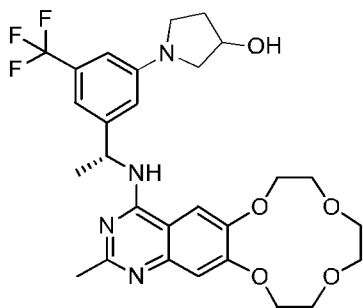
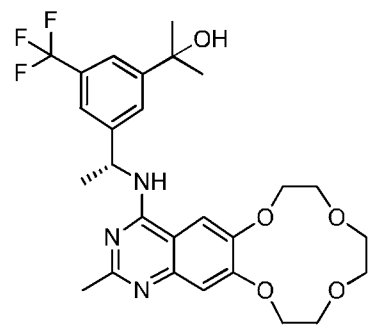
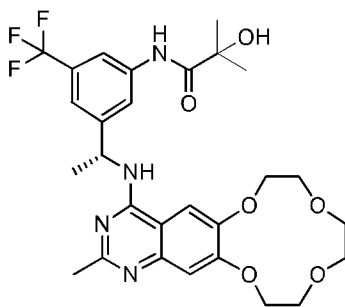
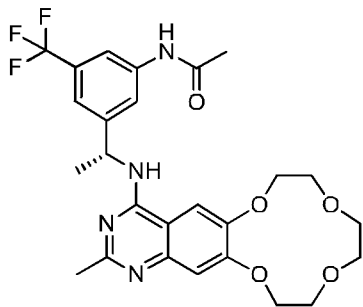
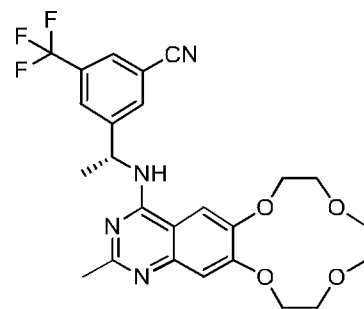
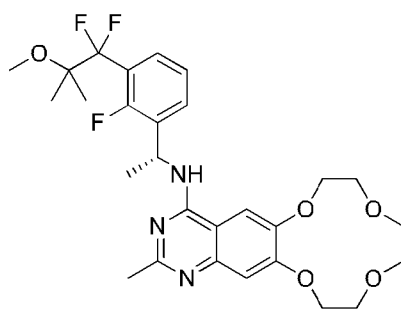
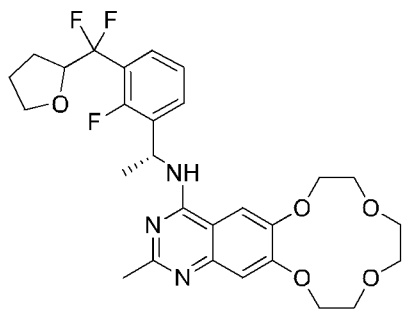
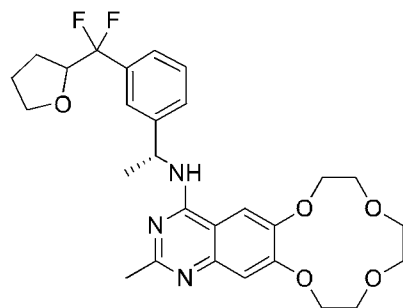
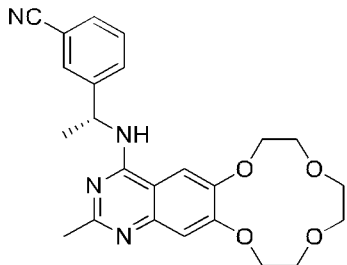
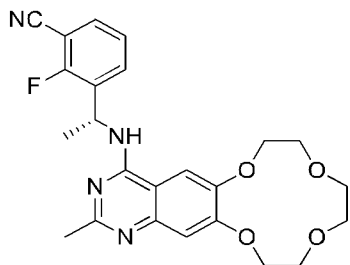
14

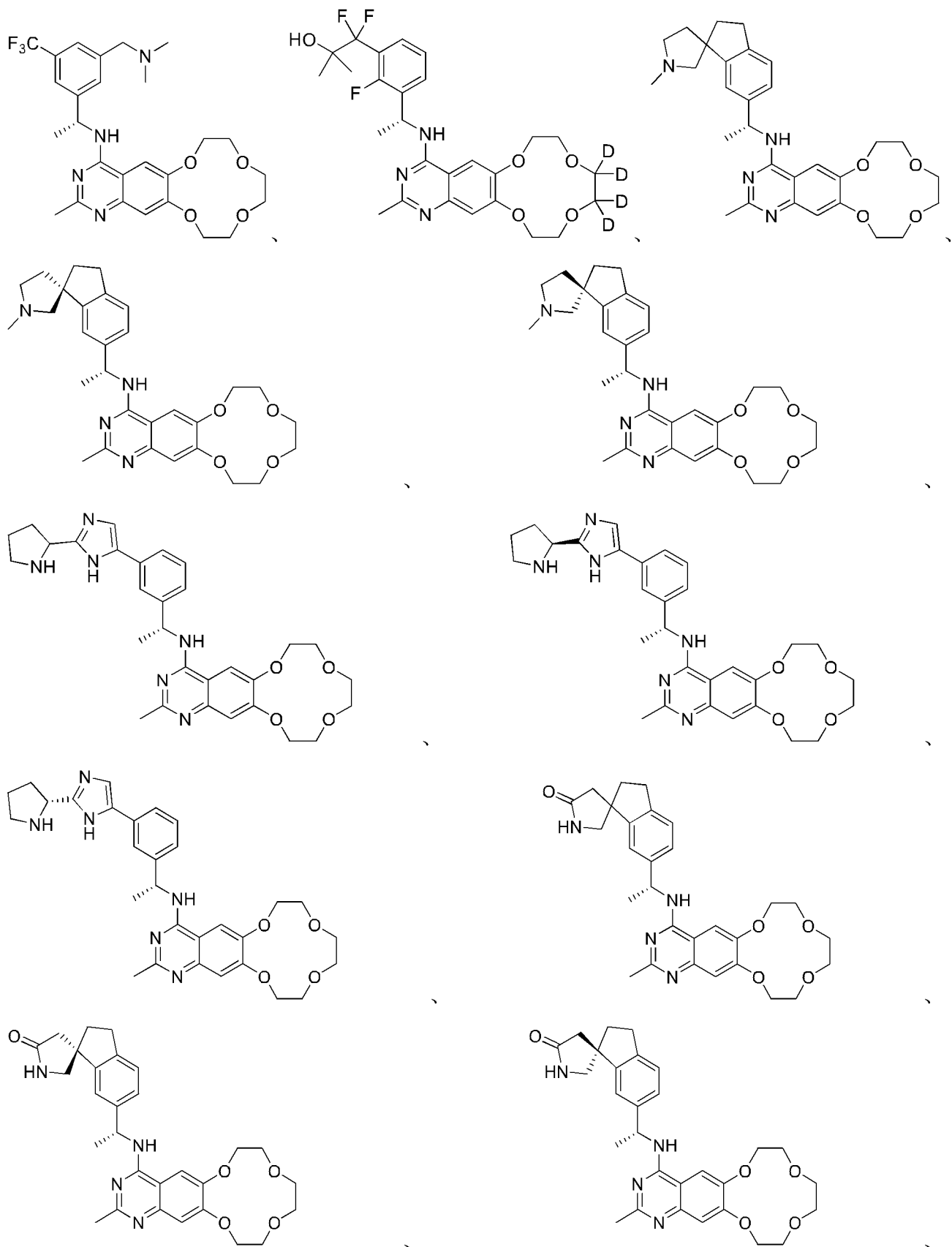


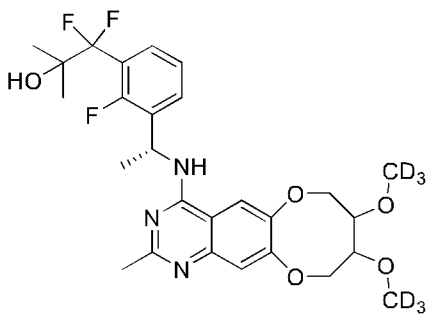
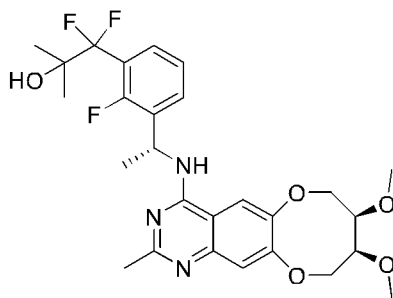
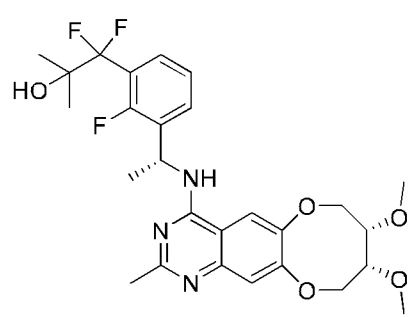
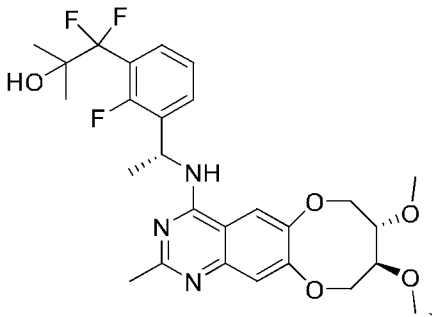
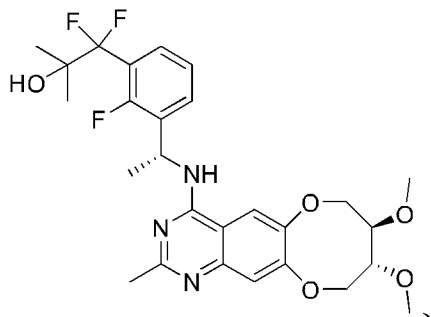
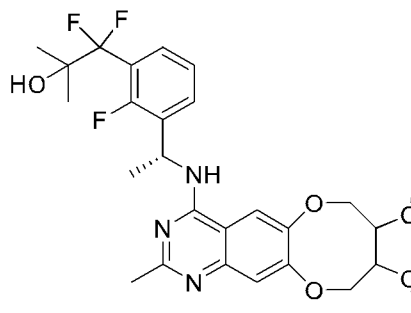
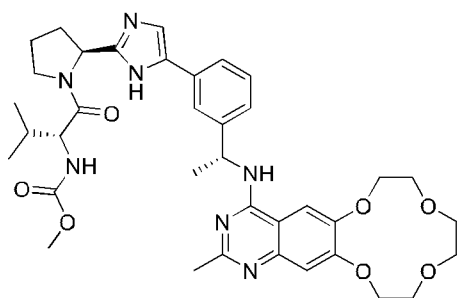
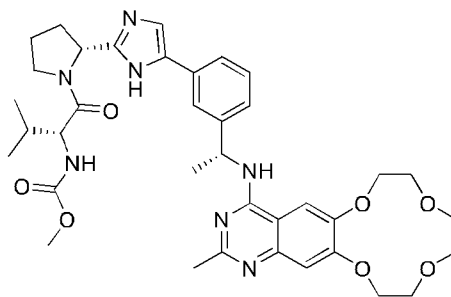
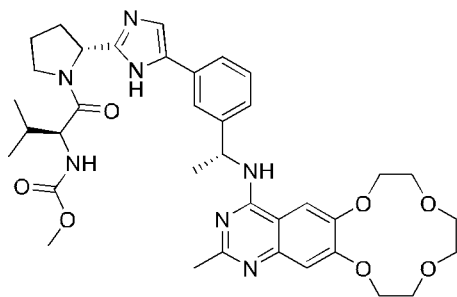
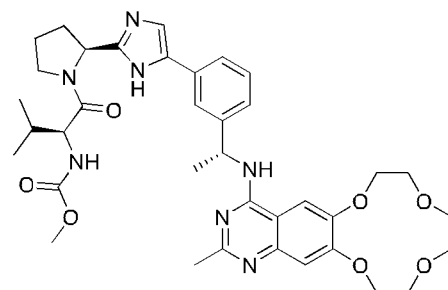
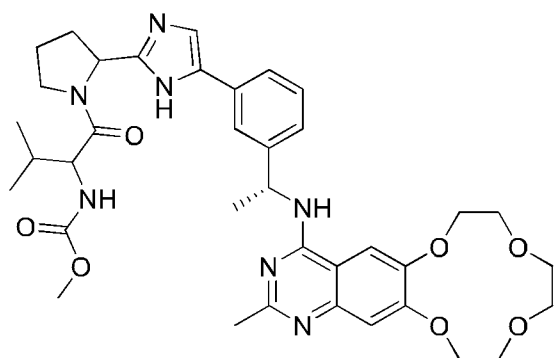


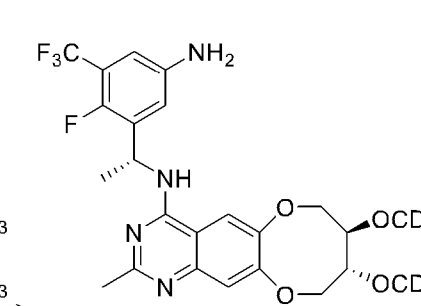
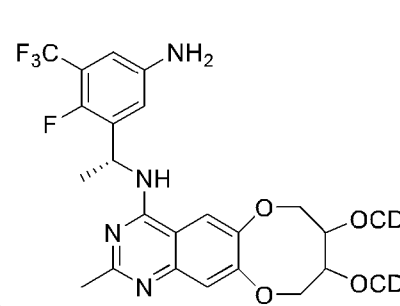
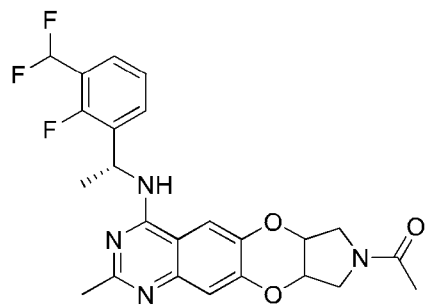
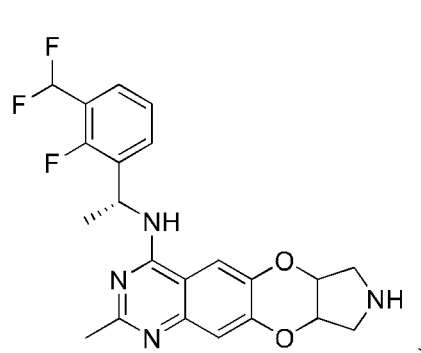
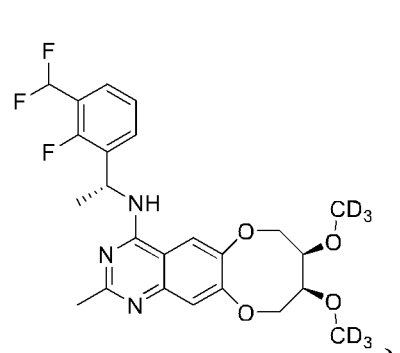
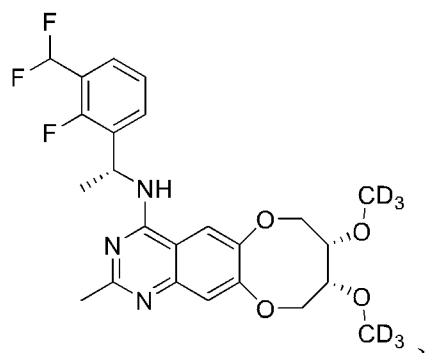
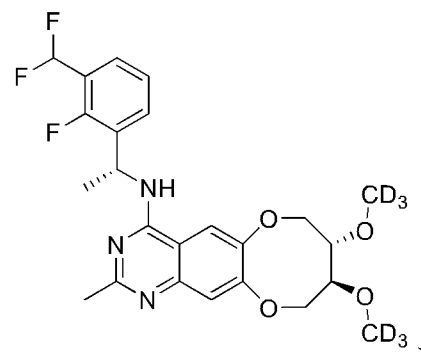
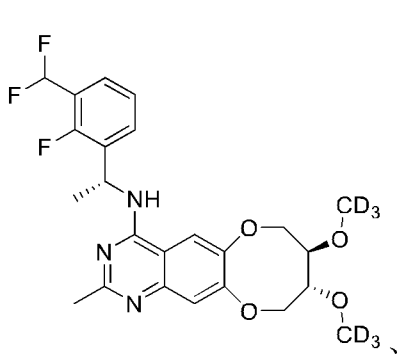
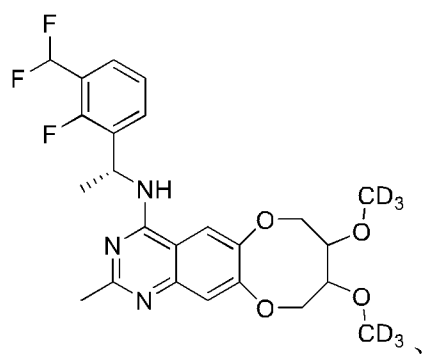
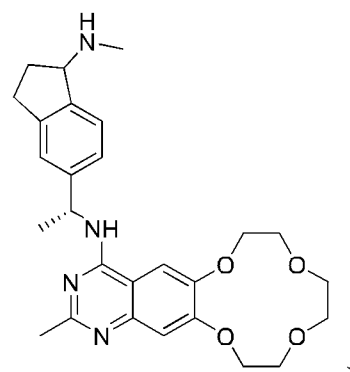
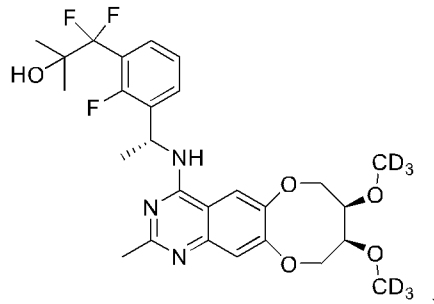
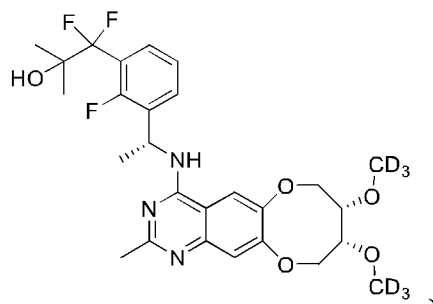
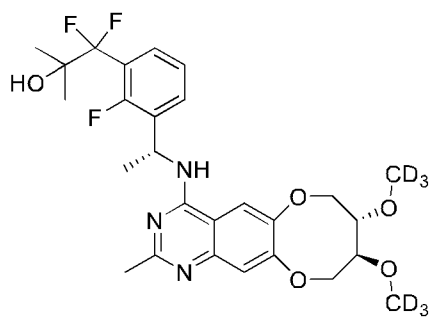
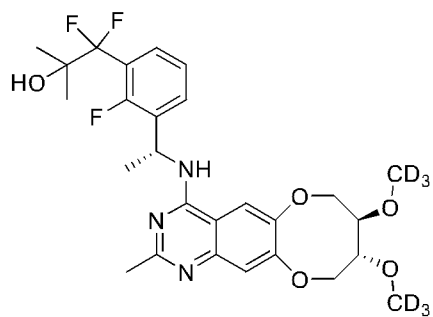
5 本发明还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐，



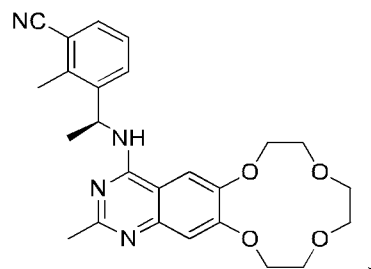
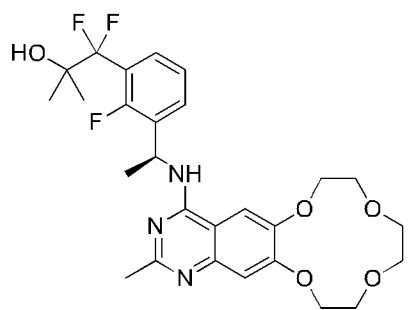
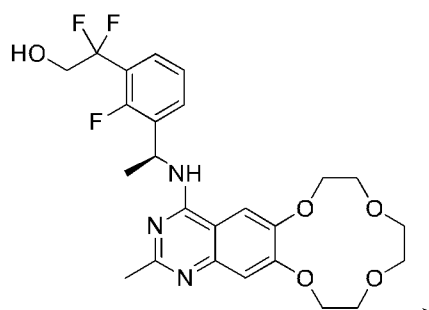
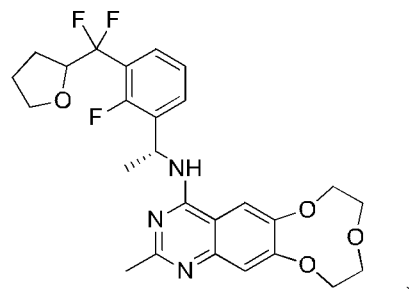
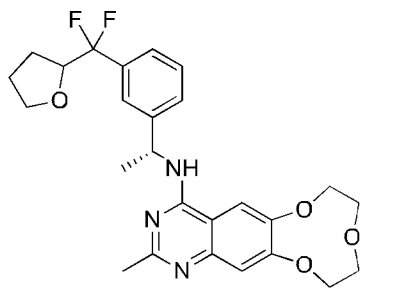
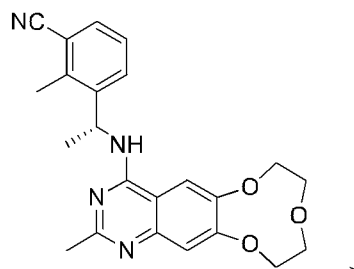
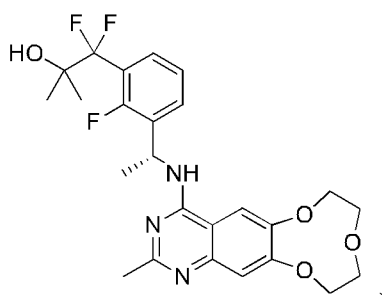
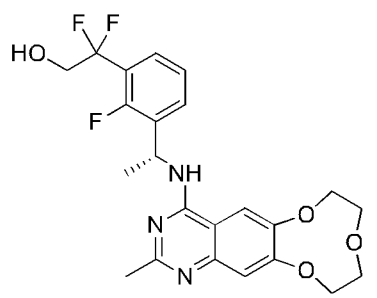
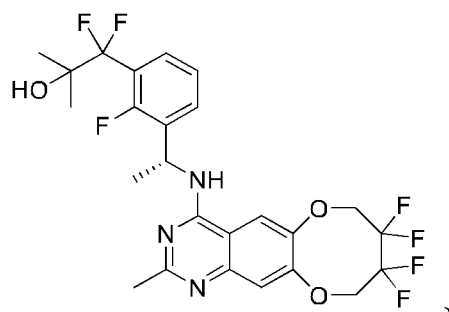
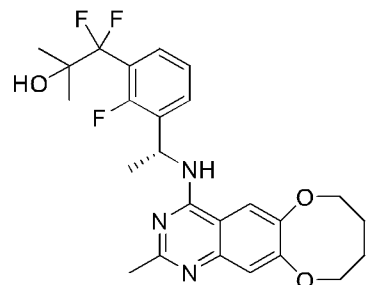
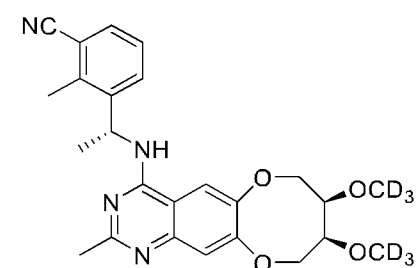
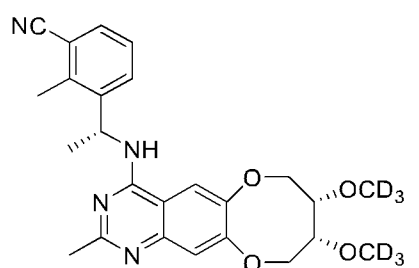
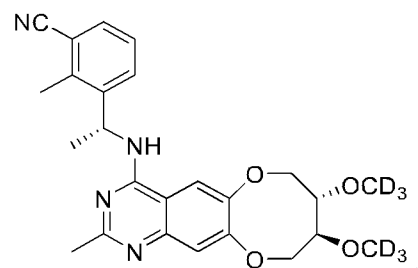
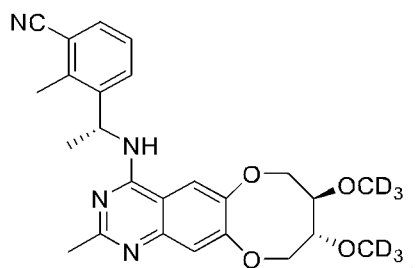
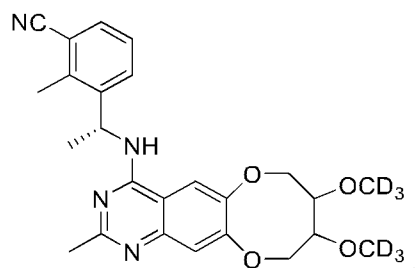
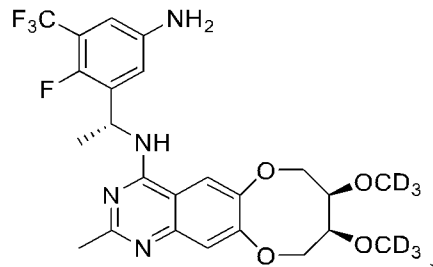
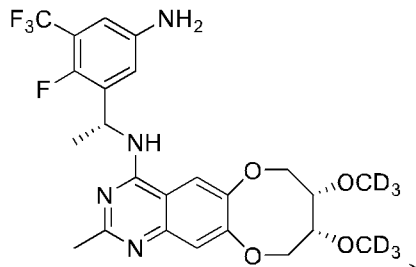
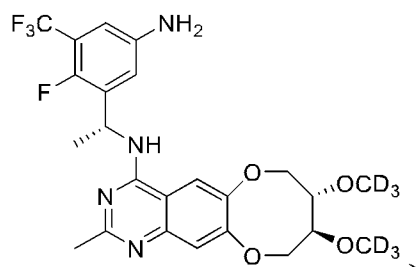


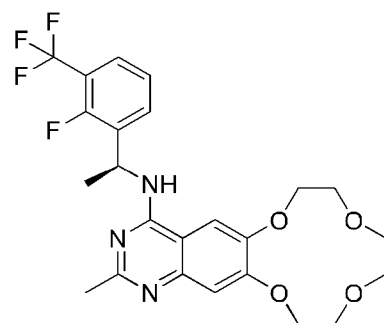
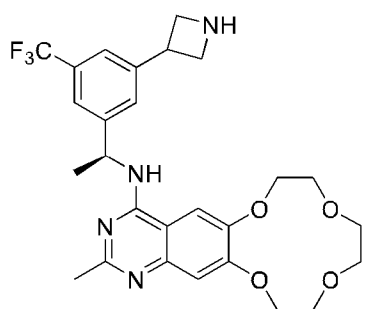
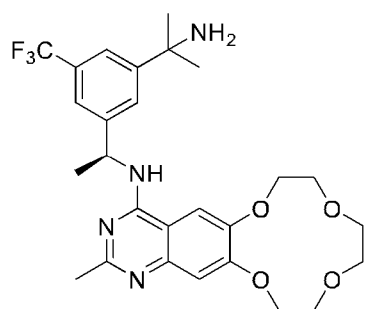
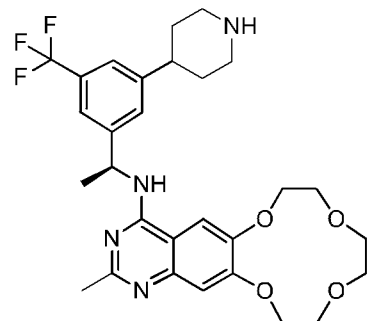
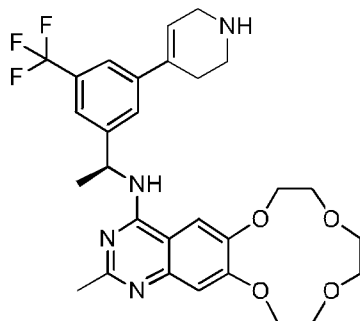
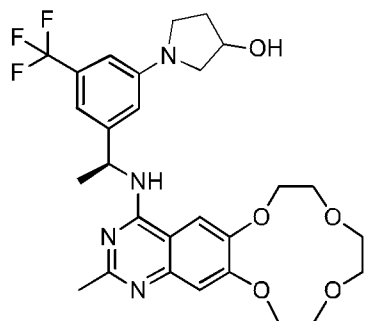
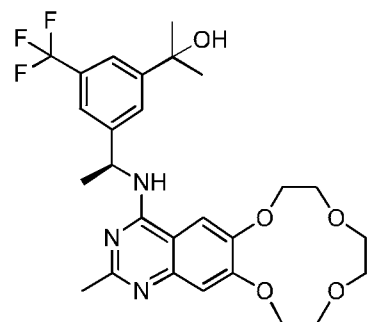
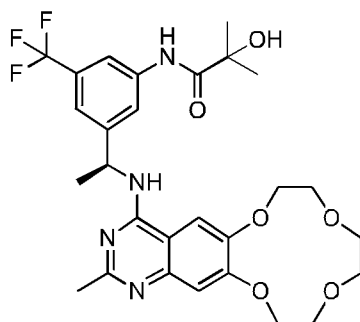
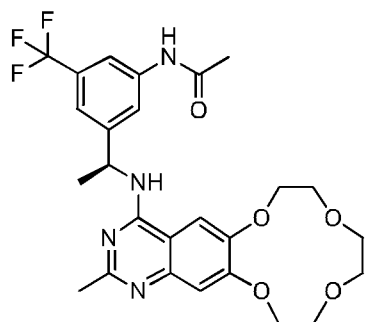
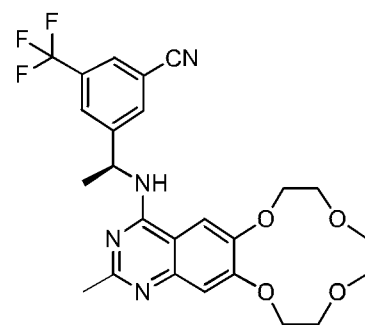
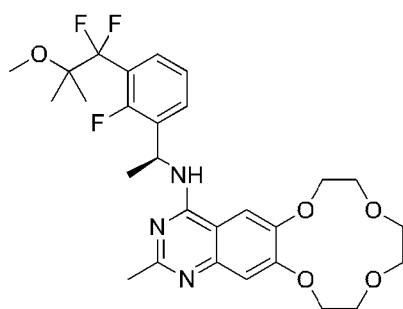
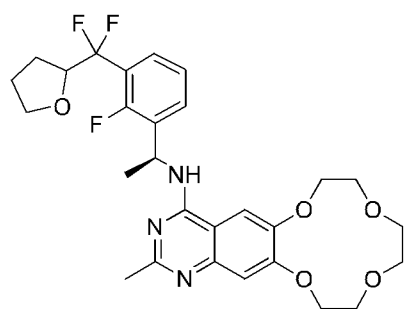
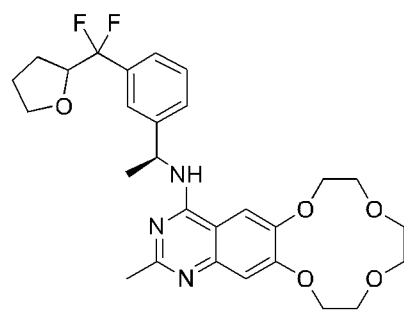
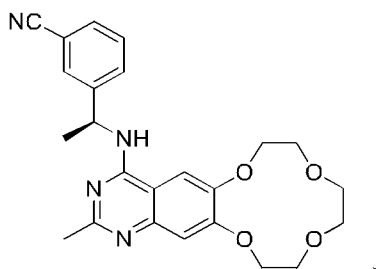
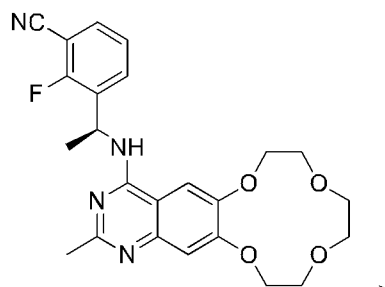


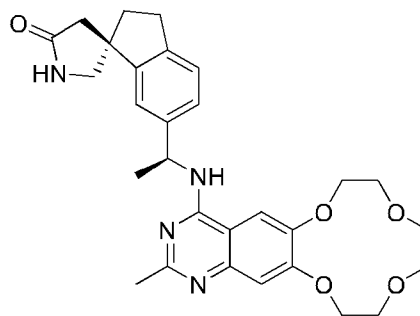
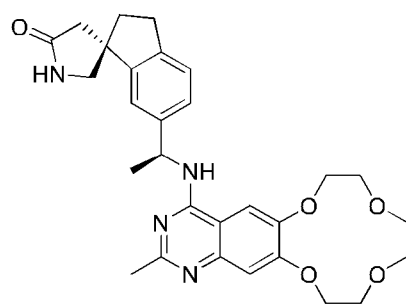
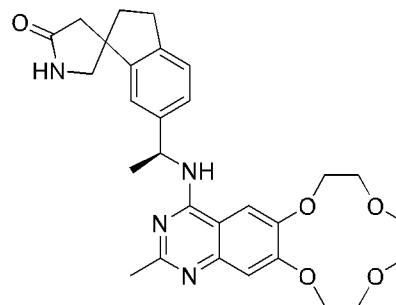
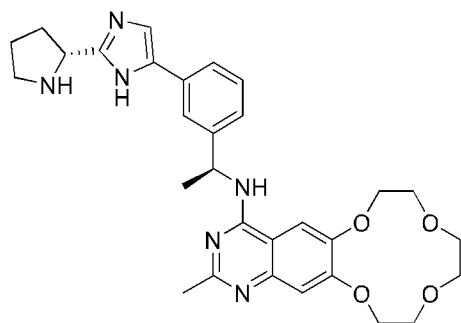
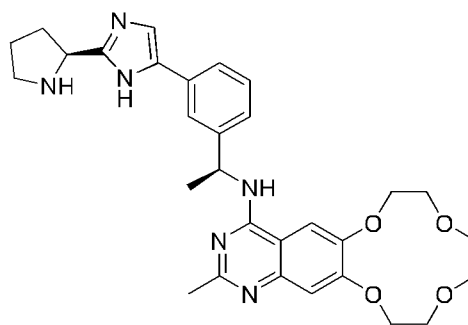
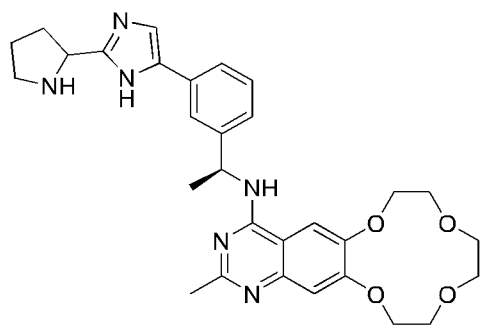
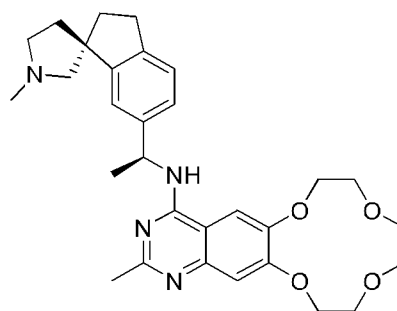
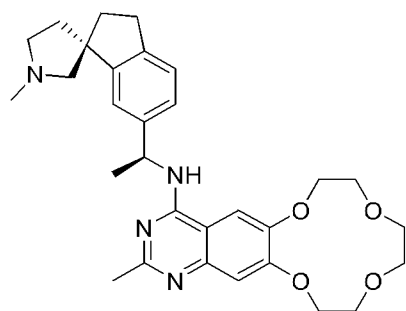
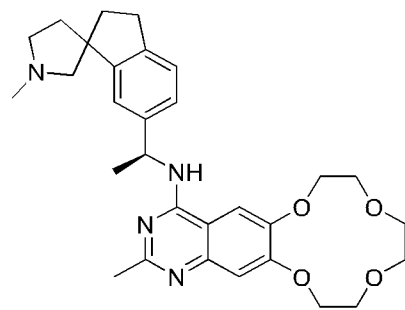
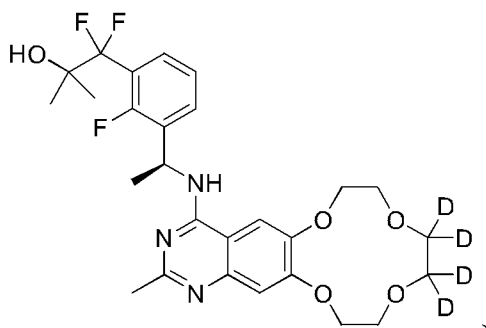
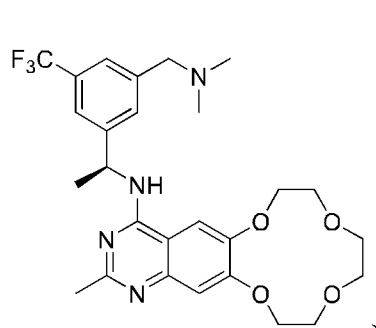


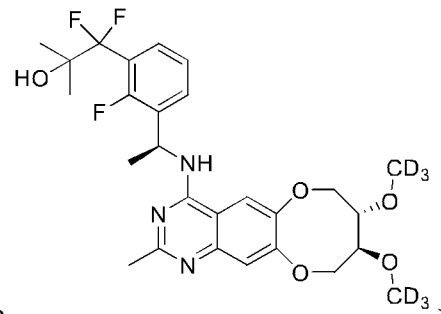
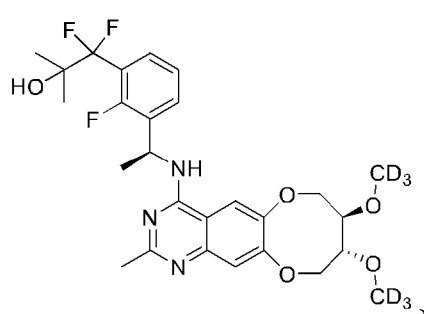
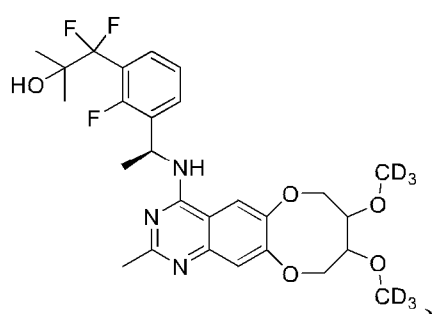
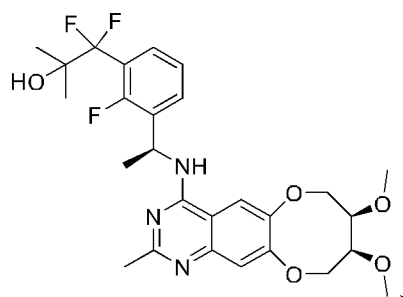
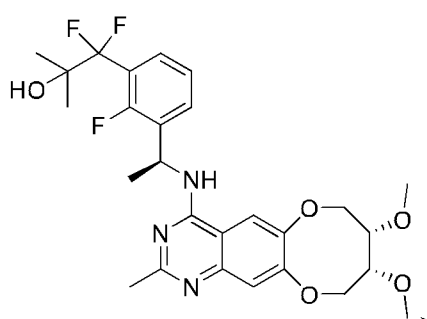
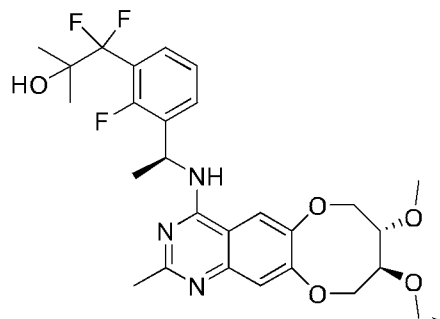
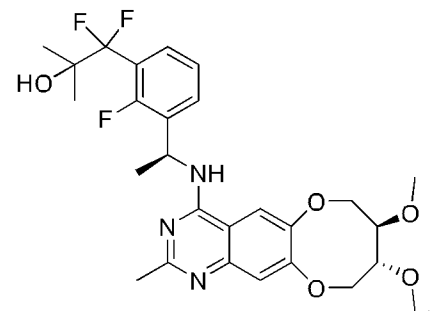
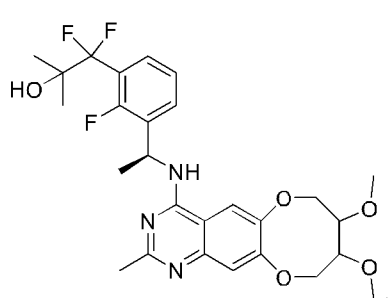
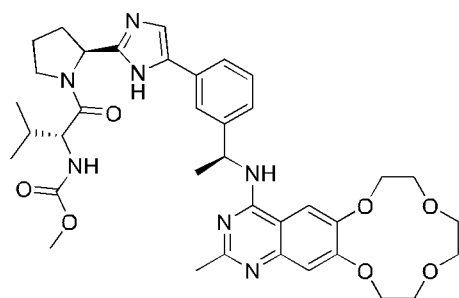
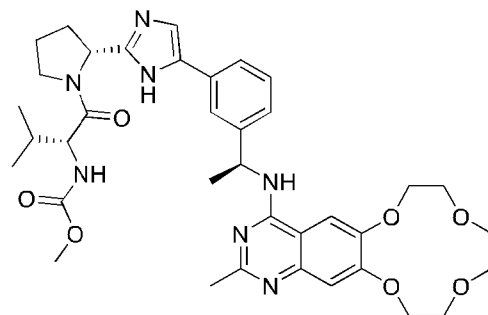
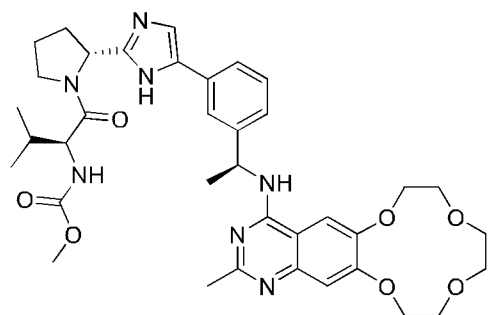
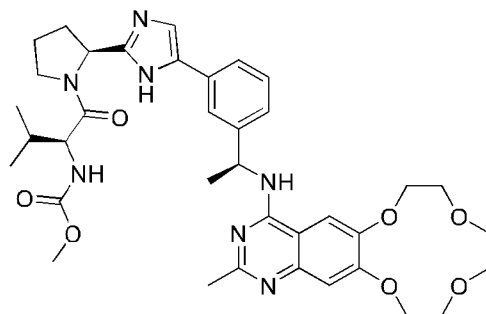
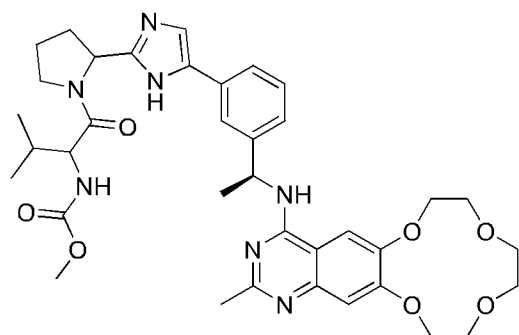


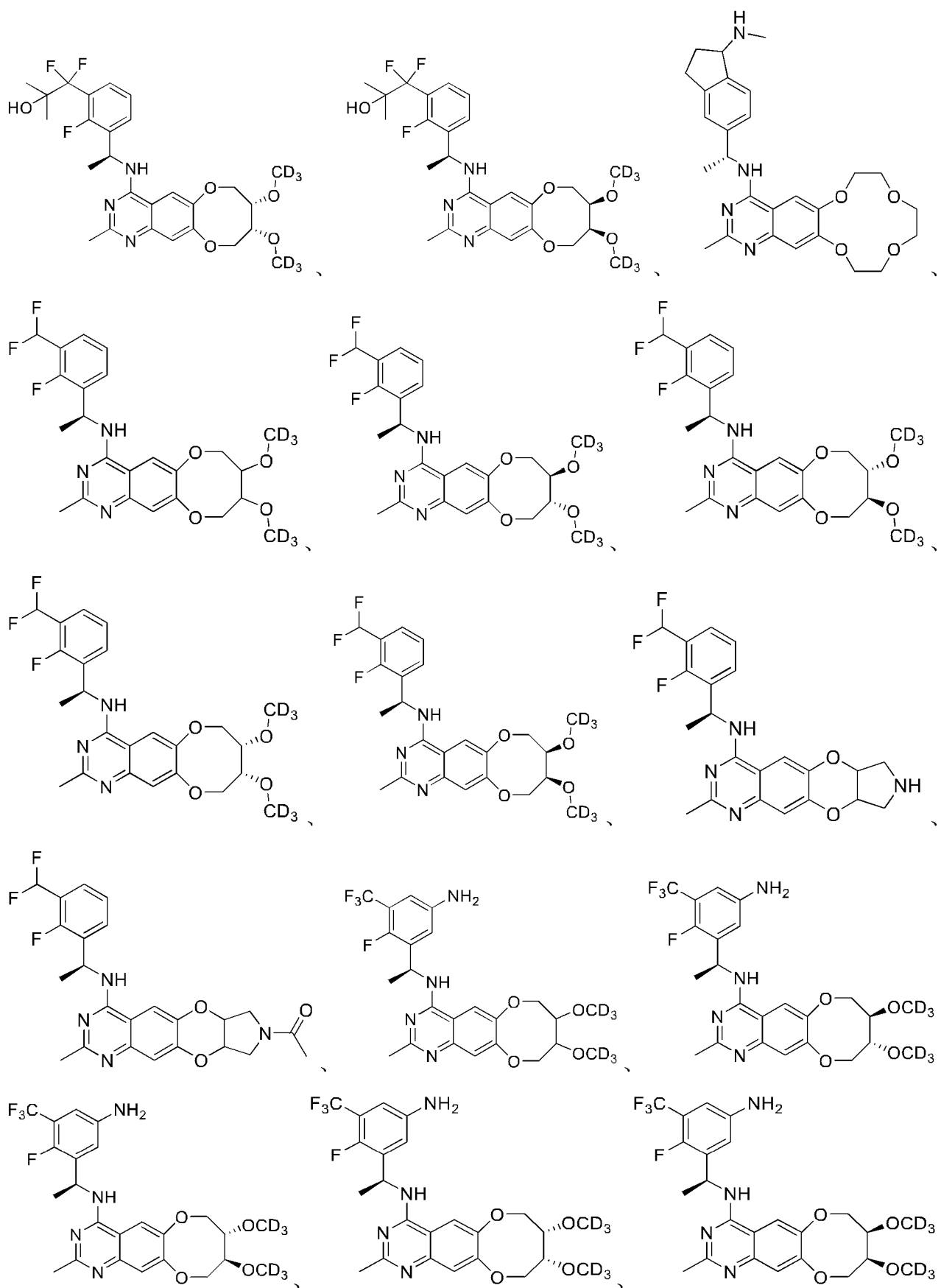
20

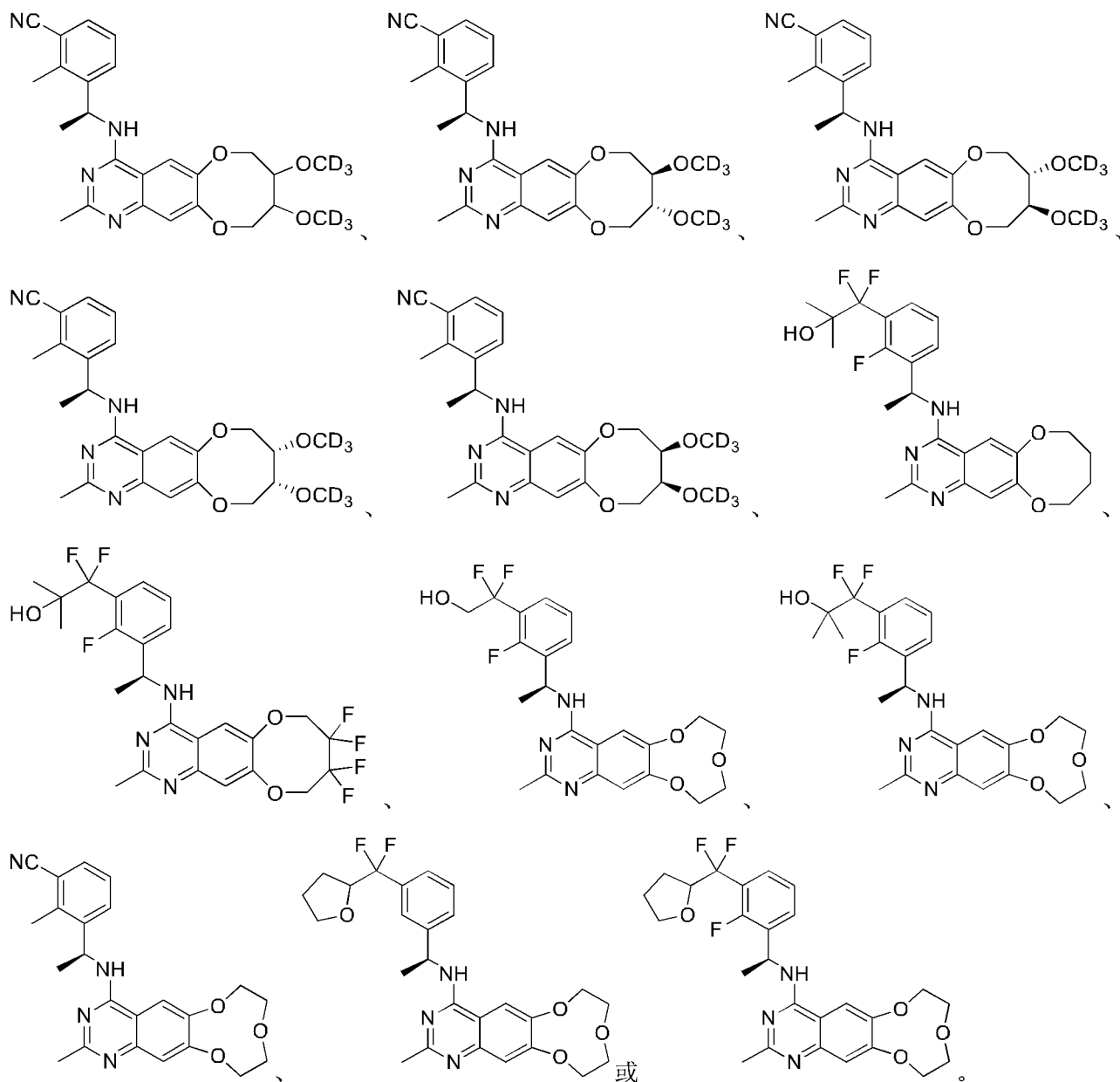












- 5 本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 KRAS 突变实体瘤疾病的药物中的应用。

技术效果

本发明化合物具有良好的 KRAS (G12C)-SOS1 结合抑制活性, 以及对 KRAS (G12C) 突变的 H358 细胞和 DLD-1 细胞 p-ERK 增殖具有显著的抑制活性, 进而获得了优良的抑制肿瘤生长的活性。

10 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。当本文中出现商品名时, 意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

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

本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

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，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

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

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。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，

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

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。

- 5 例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

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

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

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

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧 (即=O) 时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。

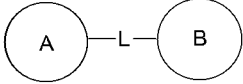
术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

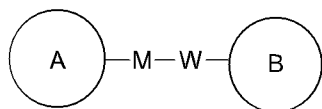
当任何变量 (例如 R) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

30 当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀-，表示该连接基团为单键。

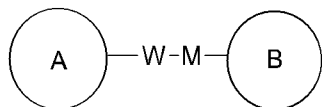
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。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 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

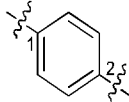


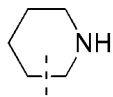
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化

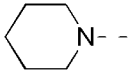
5 合物的情况下才是被允许的。

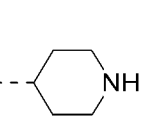
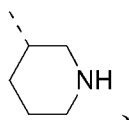
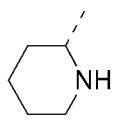
除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 ()、直形虚线键 ()、或波浪线 () 表示。例如 -OCH₃ 中的直

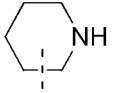
10 形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

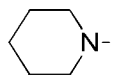
的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连。



表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、



这 4 种连接方式，即使 -N- 上画出了 H 原子，但是  仍包括



这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一

15 价哌啶基。

除非另有规定，术语“C₁₋₄ 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 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₄ 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。

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

除非另有规定，术语“C₁₋₄ 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 4 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₄ 烷氧基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₄、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）、丁氧基（包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和

25 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)等。

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

- 5 除非另有规定，术语“C₁₋₄ 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 4 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₄ 烷氨基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₄、C₄、C₃ 和 C₂ 烷氨基等。C₁₋₄ 烷氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃ 等。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

- 10 除非另有规定，术语“C₁₋₄ 卤代烷基”表示包含 1 至 4 个碳原子的单卤代烷基和多卤代烷基。所述 C₁₋₄ 卤代烷基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₃₋₄、C₂₋₄、C₂₋₃、C₄、C₃、C₂ 和 C₁ 卤代烷基等。C₁₋₄ 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、五氯乙基、3-溴丙基、4-氯丁基等。

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

- 15 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，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 C(=O)、NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于环氮乙烷基、环氧乙烷基、环硫乙烷基、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-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

- 25

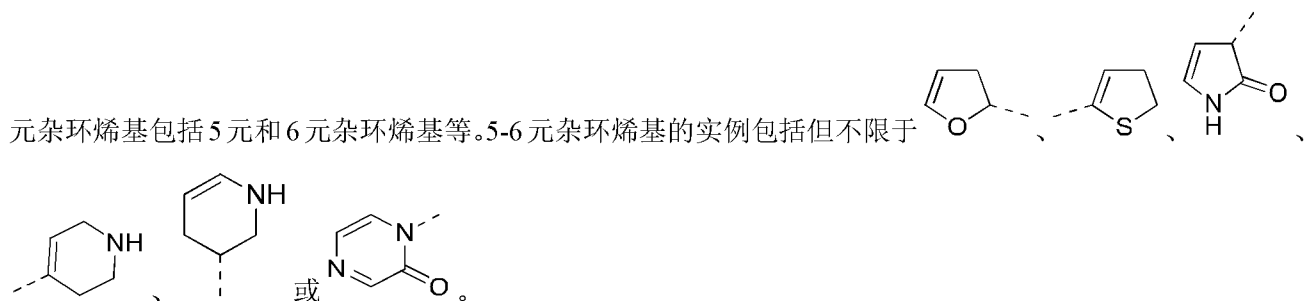
除非另有规定，术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 C(=O)、NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、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-噁嗪基、1,2-噻嗪基或六氢哒嗪基等。

- 35

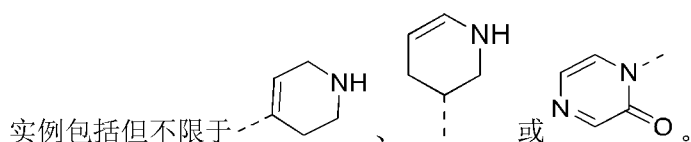
除非另有规定，术语“5-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化（即 $C(=O)$ 、NO 和 $S(=O)_p$ ，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烷基包括 5 元和 6 元杂环烷基。5-6 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（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-噻嗪基或六氢哒嗪基等。

除非另有规定，术语“5 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 个环原子组成的饱和单环基团，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，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化（即 $C(=O)$ 、NO 和 $S(=O)_p$ ，p 是 1 或 2）。此外，就该“5 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。5 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、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）或四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）等。

除非另有规定，术语“5-6 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 6 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，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，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化（即 $C(=O)$ 、NO 和 $S(=O)_p$ ，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“5-6 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6



除非另有规定，术语“6 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 6 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，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，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化（即 $C(=O)$ 、NO 和 $S(=O)_p$ ，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“6 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。5-6 元杂环烯基的



除非另有规定，本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-6 元杂芳基”表示

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

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

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

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

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苄基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)，2-(三甲基硅)乙氧基甲基(SEM)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基

甲硅烷基 (TBS) 等等。

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

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

本发明所使用的容积可经市售获得。

- 10 本发明采用下述缩略词: Alloc 代表烯丙氧羰基; SEM 代表三甲基硅烷基乙氧甲基; OTs 代表 4-甲苯磺酰基; Boc 代表叔丁氧羰基; DCM 代表二氯甲烷; DIEA 代表 *N,N*-二异丙基乙胺; MeI 代表碘甲烷; PE 代表石油醚; EA 代表乙酸乙酯; THF 代表四氢呋喃; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; Boc₂O 代表二碳酸二叔丁酯; NH₄Cl 代表氯化铵; T₃P 代表 1-丙基磷酸三环酸酐; Pd/C 代表钯/碳催化剂; TMSN₃ 代表叠氮基三甲基硅烷; NCS 代表 *N*-氯代丁二酰亚胺; HBr 代表氢溴酸; AcOH 代表醋酸; HATU 代表 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐; DBU 代表 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯; FA 代表甲酸; ACN 代表乙腈; TLC 代表薄层色谱; HPLC 代表高压液相色谱; LCMS 代表液质联用色谱; SFC 代表超临界流体色谱法; RT 代表保留时间; DMSO 代表二甲亚砜; DMSO-*d*₆ 代表氘代二甲亚砜; CD₃OD 代表氘代甲醇; CDCl₃ 代表氘代氯仿; D₂O 代表氘水。
- 15

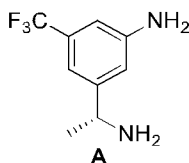
化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

20 具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式

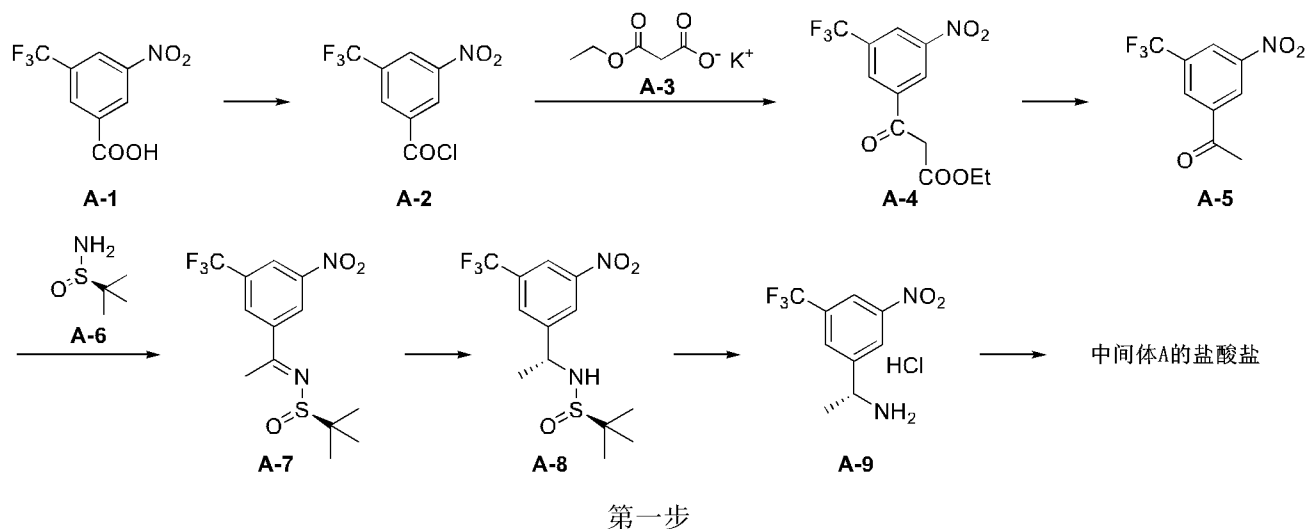
25 进行各种变化和改进将是显而易见的。

中间体 A



合成路线:

33



将化合物A-1 (10.0 g, 42.5 mmol) 溶于二氯亚砷 (30 mL) 中, 加入N,N-二甲基甲酰胺 (164 μ L, 2.13mmol)。反应液在80℃搅拌反应3小时。向反应液中加入无水甲苯 (100 mL $\times$ 2), 减压浓缩后得到化合物A-2。

第二步

氮气保护下, 将化合物A-3 (15.2 g, 89.5 mmol) 溶于乙腈 (100 mL) 中, 0℃下依次加入三乙胺 (14.6 g, 144 mmol) 和氯化镁 (9.33 g, 98.0 mmol), 15℃下搅拌反应2小时。冷却至0℃, 逐滴加入化合物A-2 (10.8 g, 42.6 mmol) 的乙腈 (50 mL) 溶液, 15℃下搅拌反应12小时。在0℃下向反应液中加入稀盐酸 (4 M, 100 mL), 分液后浓缩除去乙腈, 水相用乙酸乙酯 (150 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 及饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物A-4。MS-ESI 计算值为[M-H]⁻ 304, 实测值 304。

第三步

将化合物A-4 (12.8 g, 41.9 mmol) 溶于乙酸 (40mL) 中, 加入水 (20 mL) 和浓硫酸 (5 mL), 100℃下反应3小时。反应液浓缩除去乙酸, 加入冰水 (300 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL $\times$ 2), 氢氧化钠水溶液 (2 mol/L, 100 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~2/1, V/V) 分离得到化合物A-5。MS-ESI 计算值为[M-H]⁻ 232, 实测值 232。

第四步

将化合物A-5 (8.00 g, 34.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL) 中, 加入A-6 (6.24 g, 51.5 mmol) 和钛酸四异丙酯 (30.5 g, 85.8 mmol, 80%纯度), 80℃下反应16小时。向反应液中加入水 (300 mL), 过滤, 滤液经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~3/1, V/V) 得到化合物A-7。MS-ESI 计算值为[M+H]⁺ 337, 实测值337。

第五步

于-78℃下, 将化合物A-7 (8.00 g, 23.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入硼氢化钠 (1.80 g, 47.5 mmol), 20℃下反应1小时。向反应液中加入水 (300 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 5/1~2/1, V/V) 得到化合物A-9。

物A-8。MS-ESI 计算值为[M-H]⁻ 337, 实测值337。

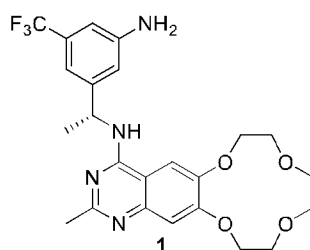
第六步

将化合物A-8 (5.50 g, 16.3 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL), 加入氯化氢乙酸乙酯溶液 (4 M, 50.0 mL)。15℃反应1小时。减压浓缩后, 加入二氯甲烷 (50 mL) 搅拌, 过滤, 真空干燥得到化合物A-9。MS-ESI 计算值为[M+H]⁺ 235, 实测值235。

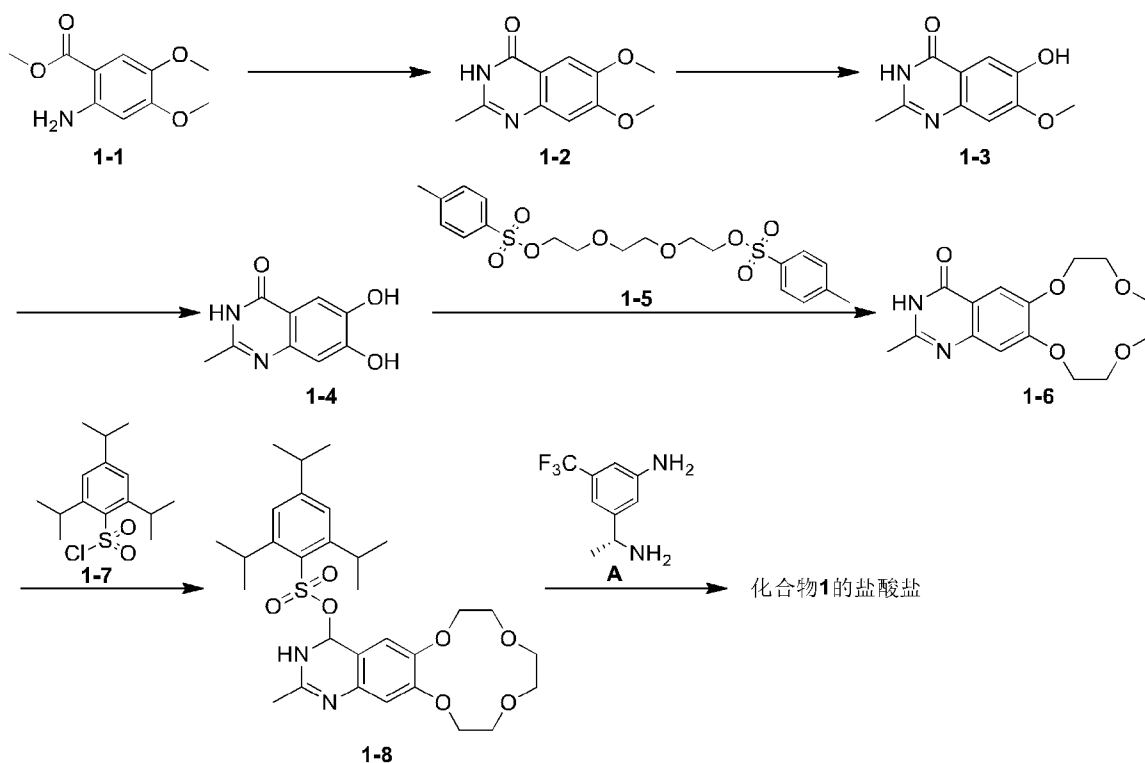
第七步

将化合物 A-9 (3.50 g, 12.9 mmol) 溶于乙酸乙酯 (70 mL), 加入钯碳 (0.70 g, 10%纯度), 15℃氢气 (15 Psi) 气氛下反应 2 小时。过滤滤除钯碳, 减压浓缩得到中间体 A 的盐酸盐。MS-ESI 计算值为[M+H]⁺ 205, 实测值 205。

实施例 1



合成路线:



第一步

将化合物 1-1 (99.0 g, 469 mmol) 溶于乙腈 (1500 mL) 中, 向反应液中通入干燥的 HCl 气体, 1 小时后将反应液减压浓缩, 剩余物溶于水 (1500 mL) 中, 用 10%的碳酸氢钠溶液调 pH 值到 8, 过滤, 滤饼干燥, 得到化合物 1-2。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 221, 实测值 221。

第二步

将化合物 **1-2** (20.0 g, 90.8 mmol) 溶于甲基磺酸 (150 mL) 中, 加入 L-蛋氨酸 (20.3 g, 136 mmol), 在 80°C 下搅拌反应 48 小时。将反应液倒入冰水中, 用 4 M 的氢氧化钠溶液碱化 pH 至 3, 抽滤, 将滤饼溶解在少量 2 M 的氢氧化钠溶液中, 用 1 M 稀盐酸酸化 pH 至 6, 过滤, 滤饼干燥, 得到化合物 **1-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 207, 实测值 207。

第三步

氮气保护下将化合物 **1-3** (10.0 g, 48.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (150 mL) 中, 然后在 0°C 下缓慢加入三溴化硼 (28 mL, 388 mmol), 在 25°C 下搅拌反应 48 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 过滤, 剩余物经制备高效液相色谱法分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm × 40 mm × 5 μm; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 1%-15%, 10 min) 得到化合物 **1-4** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 193, 实测值 193。

第四步

将化合物 **1-4** 的盐酸盐 (0.80 g, 4.16 mmol) 和碳酸钾 (2.30 g, 16.7 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 再缓慢加入化合物 **1-5** (1.91 g, 4.16 mmol), 在 80°C 下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱法分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Genimi NX C18 150 mm × 40 mm × 5 μm; 流动相: (0.04% 氨水溶液和 10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈; 梯度: 乙腈: 1%-30%, 10 min) 得到化合物 **1-6**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 4H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.72 - 4.68 (m, 2H), 4.19 (s, 7H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 307, 实测值 307。

第五步

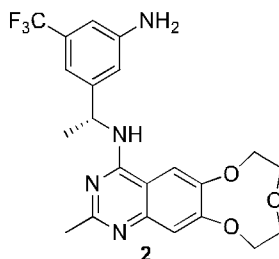
氮气保护下将化合物 **1-6** (30.0 mg, 97.9 μmol) 和化合物 **1-7** (44.5 mg, 147 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (1.20 mg, 9.79 μmol) 和三乙胺 (40.9 μL, 294 μmol), 在 25°C 下搅拌反应 12 小时。将反应液浓缩, 剩余物经过薄层色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V) 得到化合物 **1-8**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.57 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 6H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.24 (d, *J*=4.0 Hz, 18H)。

第六步

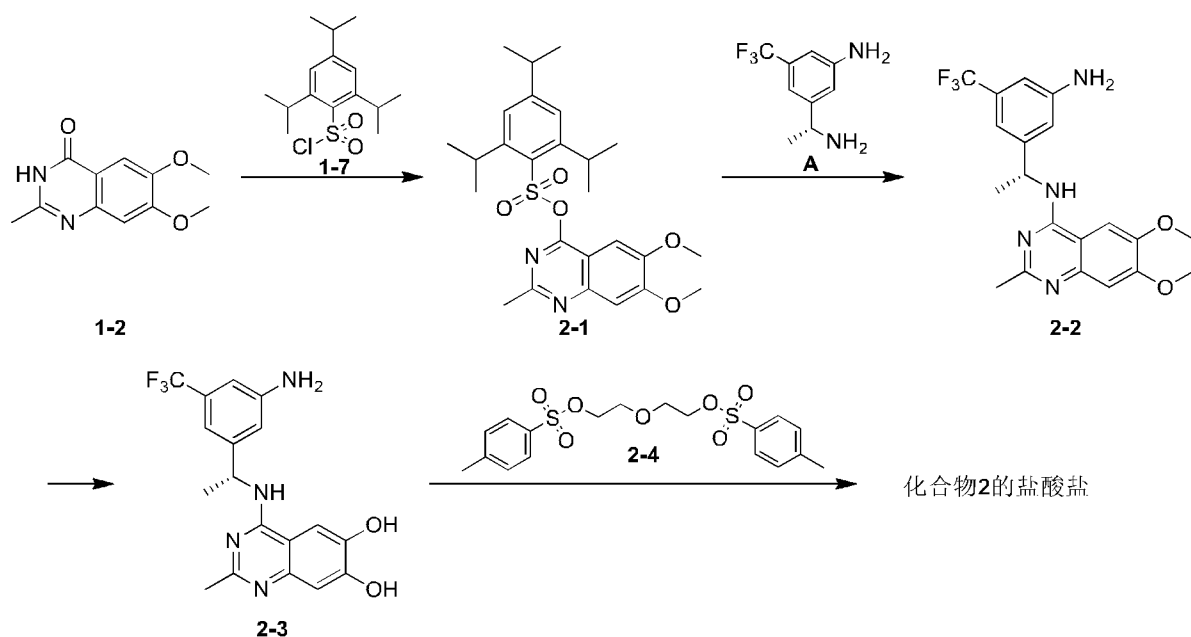
氮气保护下将化合物 **1-8** (20.0 mg, 34.8 μmol) 和中间体 **A** 的盐酸盐 (8.53 mg, 41.8 μmol) 溶于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 滴加三乙胺 (14.5 μL, 104 μmol), 在 90°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (5 mL), 用二氯甲烷/甲醇萃取 (10/1, 10 mL × 3), 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱法分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm × 30 mm × 4 μm; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 24%-54%, 9 min) 得到化合物 **1** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.89 - 5.82 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 4H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.78 (d, *J*=8.0 Hz, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 439, 实测值 439。

实施例 2

36



合成路线:



第一步

5 氮气保护下将化合物 **1-2** (1.00 g, 4.54 mmol) 和化合物 **1-7** (2.06 g, 6.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (55.5 mg, 454 μ mol) 和三乙胺 (2 mL, 13.6 mmol), 在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 12 小时。将反应液浓缩, 剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~2/1, V/V) 得到化合物 **2-1**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.16 - 1.08 (m, 18H)。MS-ESI 计算值[M+H] $^{+}$ 487, 实测值 487。

10

第二步

氮气保护下将化合物 **2-1** (1.30 g, 2.67 mmol) 和中间体 **A** (771 mg, 3.78 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 滴加三乙胺 (1 mL, 8.01 mmol), 在 90 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用二氯甲烷/甲醇(V/V, 8:1, 150 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 4) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~12/1, V/V) 得到化合物 **2-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.62 (s, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.61 (q, J =6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (d, J =7.2 Hz, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H] $^{+}$ 407, 实测值 407。

15

第三步

氮气保护下将化合物 **2-2** (1.00 g, 2.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后在 0 $^{\circ}$ C 下缓慢加入三溴化硼 (2 mL, 24.6 mmol), 在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 36 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 过滤, 剩余物经过制备高效液相色谱法分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μ m; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯

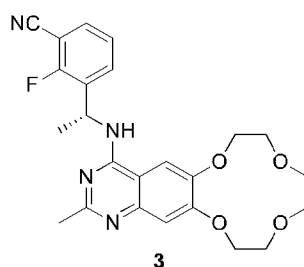
20

度: 乙腈: 6%-36%, 10 min) 得到化合物**2-3**的盐酸盐。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 379, 实测值379。

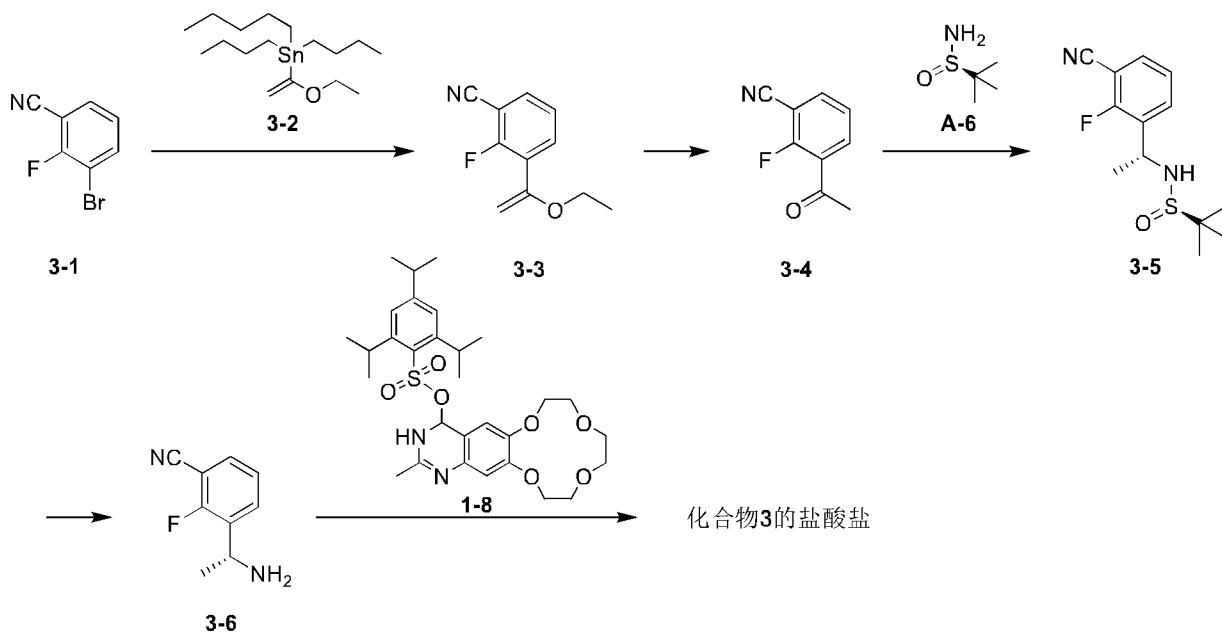
第四步

将化合物**2-3**的盐酸盐 (200 mg, 443 μmol) 和碳酸钾 (245 mg, 1.77 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL)中, 再缓慢加入化合物**2-4** (183 mg, 443 μmol), 在80℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 4), 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm × 40 mm × 5 μm; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 10%-40%, 10 min) 得到化合物**2**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.78 (d, *J*=8.0 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 449, 实测值449。

实施例 3



合成路线:



第一步

氮气保护下将化合物 **3-1** (1.00 g, 5.00 mmol) 溶于甲苯 (2 mL) 中, 再加入化合物 **3-2** (3.61 g, 10.0 mmol) 和双三苯基膦二氯化钯 (351 mg, 0.50 mmol), 在 120℃下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入饱和氟化钾溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL × 2) 萃取, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **3-3**。

第二步

氮气保护下将化合物**3-3** (950 mg, 4.97 mmol) 溶于丙酮 (30 mL) 中, 然后在0℃下逐滴加入盐酸溶液 (12 M, 3.31 mL), 在25℃下搅拌反应1小时。用饱和碳酸氢钠溶液碱化pH至8, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2),

有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物**3-4**。

第三步

将化合物**3-4** (736 mg, 4.51 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 加入**A-6** (820 mg, 6.77 mmol) 和钛酸乙酯 (3.09 g, 13.5 mmol), 在80℃下搅拌反应14小时。在-5℃下向反应液中加入硼氢化钠 (171 mg, 4.51 mmol), 然后在25℃下搅拌反应1小时。将反应液倒入冰水中, 过滤, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 2), 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~1/1, V/V) 分离纯化得到化合物**3-5**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 269, 实测值269。

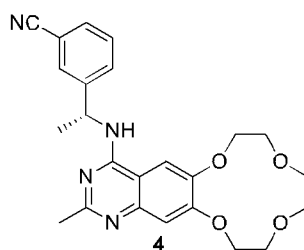
第四步

将化合物**3-5** (910 mg, 3.39 mmol) 溶于二氧六环 (8 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 3.73 mL), 在25℃下搅拌反应6小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (2 mL) 洗涤, 得到化合物**3-6**的盐酸盐。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 165, 实测值165。

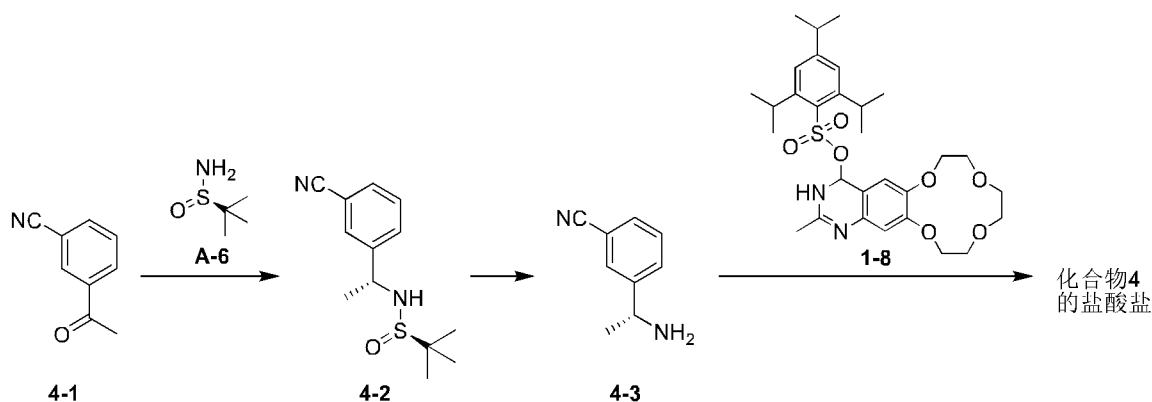
第五步

氮气保护下将化合物**1-8** (200 mg, 348 μmol) 和化合物**3-6**的盐酸盐 (83.8 mg, 418 μmol) 溶于二甲基亚砜 (20 mL) 中, 滴加三乙胺 (145 μL, 1.04 mmol), 在90℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷/甲醇萃取 (V/V, 10/1, 30 mL × 3), 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm × 30 mm × 4 μm; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 16%-46%, 9 min) 得到化合物**3**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.75 (dt, *J*=4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.27 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.77 (q, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 4H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.67 (d, *J*=4.0 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 453, 实测值453。

实施例 4



合成路线:



第一步

将化合物**4-1** (600 mg, 4.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入**A-6** (751 mg, 6.20 mmol) 和钛酸乙酯 (2.83 g, 12.4 mmol), 在80℃下搅拌反应16小时。在-5℃下向反应液中加入硼氢化钠 (156 mg, 4.13 mmol), 然后在25℃下搅拌反应1小时。将反应液倒入冰水中, 过滤, 滤液用乙酸乙酯(5 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (5 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~1/1, V/V) 分离纯化得到化合物**4-2**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 251, 实测值251。

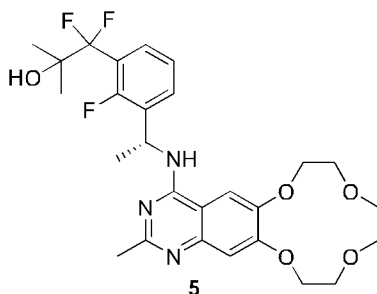
第二步

将化合物 **4-2** (500 mg, 2.00 mmol) 溶于二氧六环 (8 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 2 mL), 在 25℃搅拌反应 6 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用乙酸乙酯 (2 mL) 洗涤, 得到化合物 **4-3** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 147, 实测值 147。

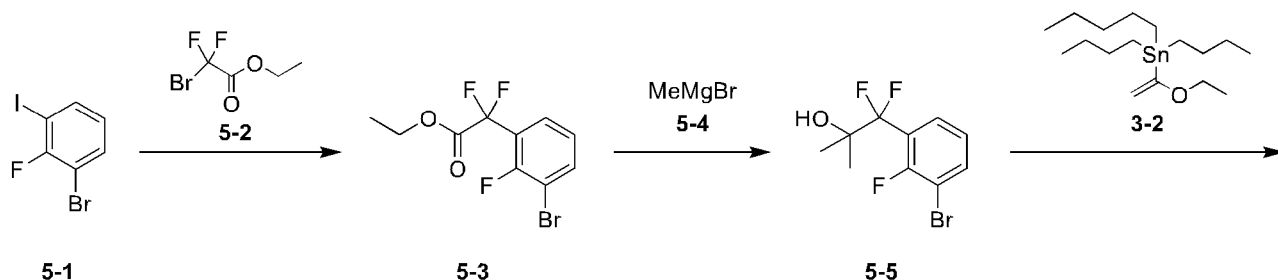
第三步

氮气保护下将化合物**1-8** (200 mg, 348 μmol) 和化合物**4-3**的盐酸盐 (83.8 mg, 418 μmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 滴加三乙胺 (145 μL, 1.04 mmol), 在90℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷/甲醇(10:1, 30 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm × 40 mm × 4 μm; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 28%-58%, 9 min) 得到化合物**4**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.87 - 5.79 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 4H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.75 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 435 实测值435。

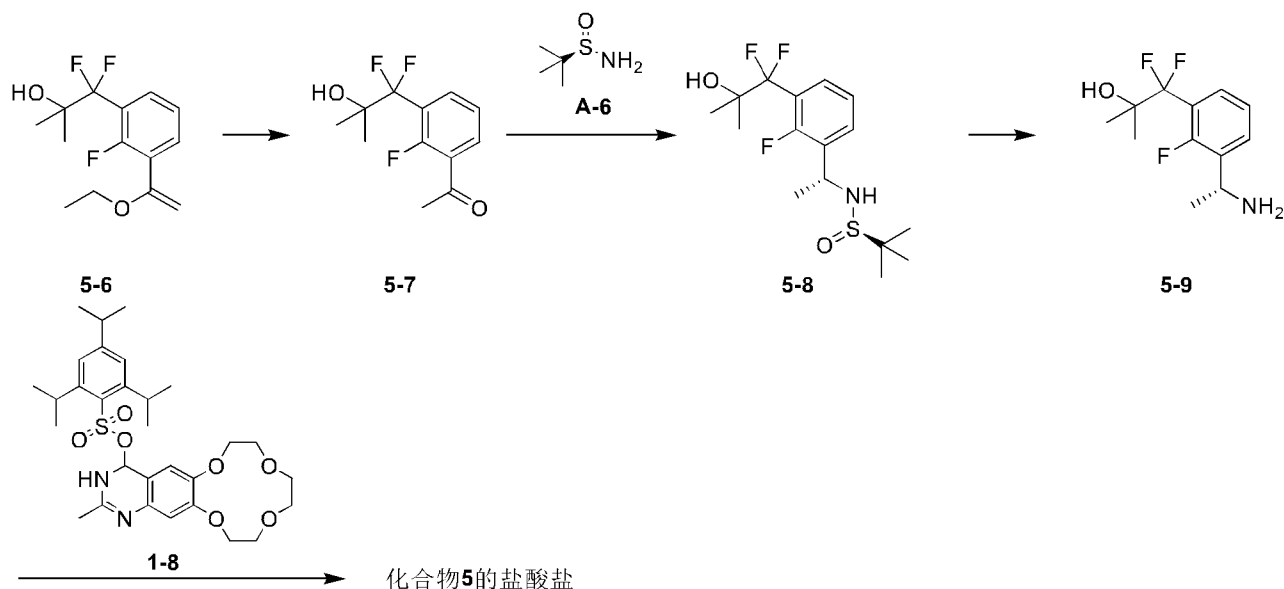
实施例5



合成路线:



40



第一步

将化合物**5-2** (3.37 g, 16.6 mmol) 溶于二甲亚砜 (20 mL) 中, 加入铜粉 (1.06 g, 16.6 mmol), 在25℃下搅拌反应1小时, 向反应液中加入化合物**5-1** (2.00 g, 6.65 mmol), 70℃下搅拌反应12小时。将反应液倒入20 mL冰水中, 加入乙酸乙酯 (20 mL), 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~20/1, V/V) 分离纯化得到化合物**5-3**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.16 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=8.0 Hz, 3H)。

第二步

氮气保护下将化合物**5-3** (677 mg, 1.82 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 0℃下加入化合物**5-4** (2.43 mL, 3mol/L 的四氢呋喃溶液), 反应液在 25℃下搅拌反应 2 小时。加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物**5-5**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.66 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 6.93 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.35 (s, 6H)。

第三步

氮气保护下将化合物**5-5** (441 mg, 1.56 mmol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入化合物**3-2** (1.87 g, 5.19 mmol) 和双三苯基磷二氯化钯 (109 mg, 0.16 mmol), 反应液在 120℃下搅拌反应 12 小时。加入饱和氯化钾溶液 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取。过滤, 减压浓缩得化合物**5-6**。

第四步

氮气保护下将化合物**5-6** (425 mg, 1.55 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 0℃下逐滴加入盐酸溶液 (12 M, 1.03 mL), 在25℃下搅拌反应1小时。加入饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH=8, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~4/1, V/V) 分离纯化得到化合物**5-7**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 247, 实测值247。

第五步

在25℃下将化合物**5-7** (346 mg, 1.41 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入**A-6** (511 mg, 4.22 mmol) 和

四乙氧基钛 (2.00 g, 7.03 mmol)。反应液在80℃搅拌反应36小时。然后在-5℃下向反应液降中加入硼氢化钠 (64.0 mg, 1.69 mmol), 在25℃下搅拌反应1小时。将反应液倒入冰水中, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (5 mL × 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (5 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 2/1~0/1, V/V) 分离纯化得到化合物**5-8**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 352, 实测值352。

5

第六步

将化合物**5-8** (366 mg, 1.04 mmol) 溶于二氧六环 (3 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 1.15 mL), 反应液在 25℃搅拌反应 6 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 1/0~8/1, V/V) 分离纯化得到化合物**5-9**的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 248, 实测值 248。

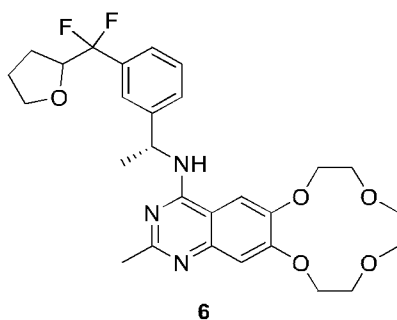
第七步

10 氮气保护下将化合物**1-8** (67.5 mg, 117 μmol) 和化合物**5-9**的盐酸盐 (50.0 mg, 176 μmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 滴加*N,N*-二异丙基乙胺 (61.4 μL, 352 μmol), 在90℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (50 mL), 用二氯甲烷/甲醇(V/V, 10/1, 50 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经SFC (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm × 30 mm × 10 μm; 流动相: 超临界CO₂-0.1%氨水的乙醇溶液; 梯度: 0.1%氨水的乙醇溶液: 30%-30%) 分离得到化合物**5**。化合物**5**经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm × 40 mm × 4 μm; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 28%-58%, 9 min) 得到化合物**5**的盐酸盐。化合物**5**经SFC (色谱柱: Chiralcel AD-3 150 mm × 4.6 mm × 3 μm; 流动相: 超临界CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5% - 40%), 测e.e.值。e.e.%=99.88%, RT=4.832 min, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.04 - 5.96 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.75 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 536, 实测值536。

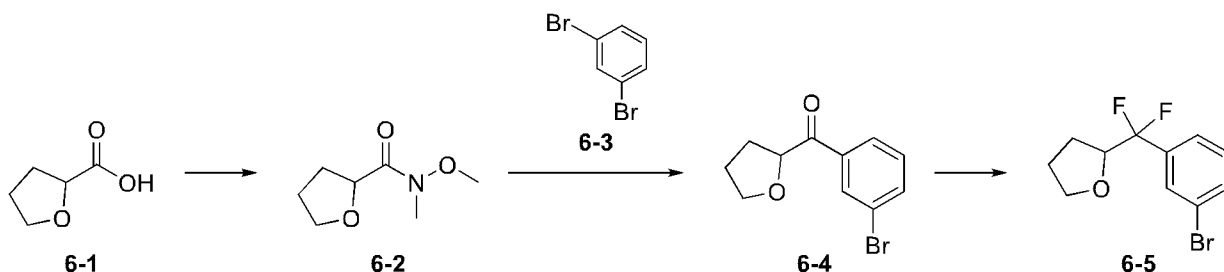
15

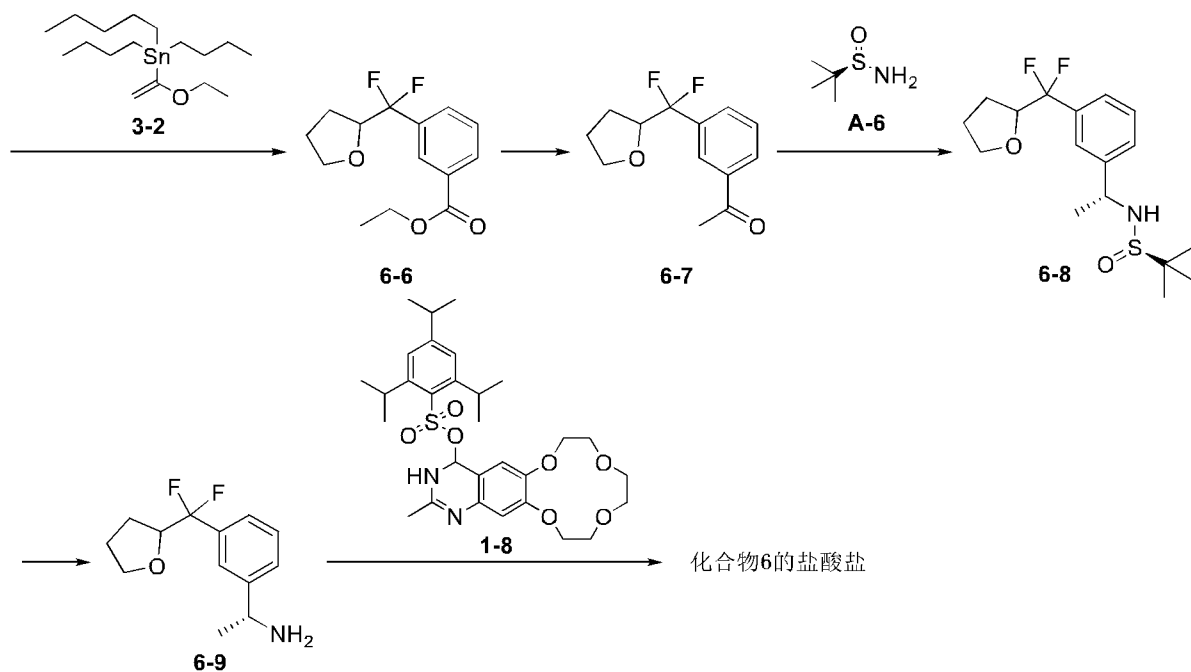
20

实施例6



合成路线:





第一步

将化合物 **6-1** (5.00 g, 43.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 0℃下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (12.4 g, 64.6 mmol), 三乙胺 (6.54 g, 64.6 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (52.6 mg, 0.43 mmol) 和二

5 甲羟胺盐酸盐 (6.30 g, 64.6 mmol), 反应液在 25℃搅拌反应 16 小时。加入 1M 盐酸溶液 (20 mL), 用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取。有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 4/1~0/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **6-2**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 160, 实测值 160。

第二步

10 将化合物 **6-3** (2.33 g, 9.86 mmol) 溶于四氢呋喃 (20.0 mL) 中, -78℃下加入正丁基锂的四氢呋喃溶液 (2.5 mol/L, 4.74 mL), 反应液在 -78℃下搅拌反应 30 分钟。加入化合物 **6-2** (1.76 g, 9.86 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 反应液在 25℃搅拌反应 3 小时。加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **6-4**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 255, 实测值 255。

第三步

15 将化合物 **6-4** (1.6 g, 6.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 0℃下加入二乙胺基三氟化硫 (3.03 g, 18.8 mmol), 反应液在 25℃搅拌反应 48 小时。将反应液倒入 20 mL 冰水中, 用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **6-5**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.84 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.995 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)。

第四步

氮气保护下将化合物 **6-5** (1.35 g, 4.87 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入 **3-2** (586 g, 16.2 mmol) 和双三苯基磷二氯化钯 (342 mg, 0.49 mmol), 反应液在 120℃ 下搅拌反应 12 小时。加入饱和氟化钾溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取。过滤, 减压浓缩得化合物 **6-6**。

第五步

- 5 在氮气保护下, 将化合物 **6-6** (1.3 g, 4.85 mmol) 溶于丙酮 (30 mL) 中, 0℃ 下逐滴加入盐酸溶液 (12 M, 3.23 mL), 在 25℃ 搅拌反应 1 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液碱化 pH 至 8, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **6-7**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 241, 实测值 241。

第六步

- 10 在 25℃ 下将化合物 **6-7** (828 mg, 3.45 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 **A-6** (627 mg, 5.17 mmol) 和四乙基氧钛 (2.94 g, 10.4 mmol)。反应液在 80℃ 搅拌反应 32 小时, 然后在 -5℃ 下向反应液中加入硼氢化钠 (156 mg, 4.14 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 1 小时。将反应液倒入冰水中, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 2/1~1/2, V/V) 分离纯化得到化合物 **6-8**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 346, 实测值 346。

- 15 第七步

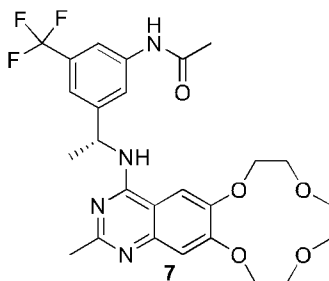
将化合物 **6-8** (988 mg, 2.86 mmol) 溶于二氧六环 (7 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 3.15 mL), 反应液在 25℃ 下搅拌反应 6 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **6-9** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 242, 实测值 242。

第七步

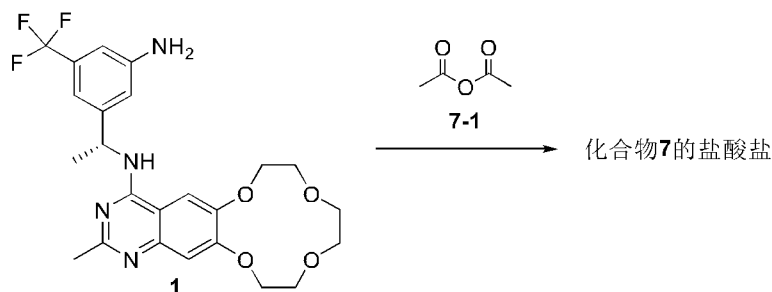
- 20 氮气保护下将化合物 **1-8** (64.8 mg, 113 μmol) 和化合物 **6-9** 的盐酸盐 (40.8 mg, 169 μmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (58.9 μL, 338 μmol), 在 90℃ 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 用二氯甲烷/甲醇 (V/V, 10/1, 50 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80 mm × 30 mm × 3 μm; 流动相: 10 mM 碳酸氢铵水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 37%-67%, 9min) 得到粗产品,
- 25 粗产品再经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm × 30 mm × 4 μm; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 31%-61%, 9min) 得到化合物 **6** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.88 - 5.81 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 5H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.64 (m, 5H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 530 实测值 530。

- 30

实施例7

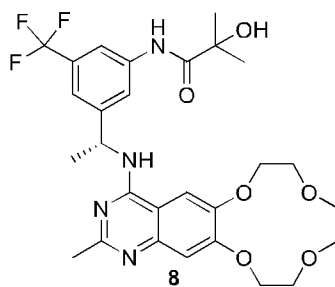


合成路线:

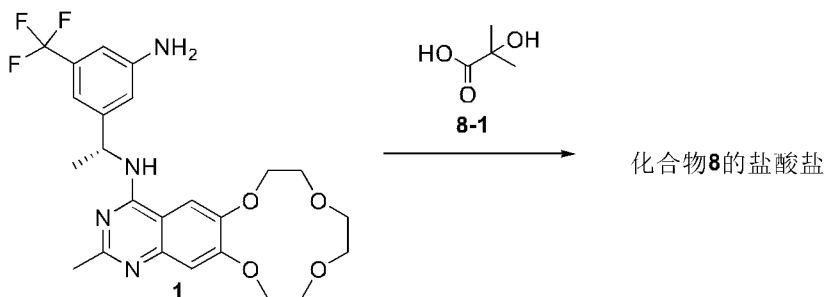


将化合物 1 (70.0 mg, 142 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入 7-1 (14.5 mg, 142 μmol) 和三乙胺 (15.8 mg, 156 μmol), 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm $\times$ 30 mm $\times$ 4 μm ; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈 26%-56%, 9 min) 得到化合物 7 的盐酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.82 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.75 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535, 实测值 535。

实施例8

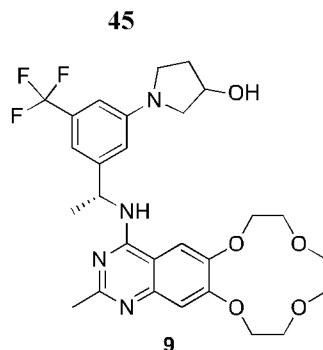


合成路线:

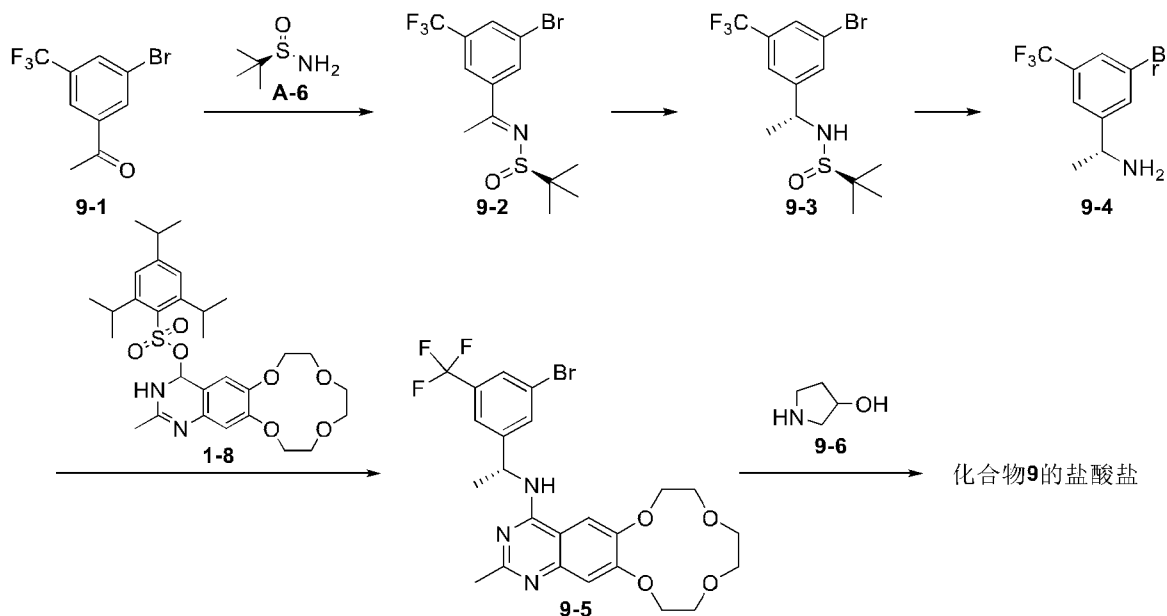


将化合物 1 (100 mg, 203 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 8-1 (63.4 mg, 609 μmol), *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (232 mg, 609 μmol) 和三乙胺 (61.6 mg, 609 μmol)。反应液在 31 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 17%-41%, 10 min) 得到化合物 8 的盐酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.46 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 - 8.08 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.82 - 5.70 (m, 1H), 4.49 - 4.23 (m, 4H), 3.80 - 3.62 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 1.79 - 1.56 (m, 3H), 1.34 (s, 6H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579, 实测值 579。

实施例9



合成路线:



第一步

- 5 将化合物9-1 (2.14 g, 8.01 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL) 中, 加入A-6 (2.91 g, 24.0 mmol) 和四乙氧基钛 (9.14 g, 40.1 mmol), 反应在80℃下搅拌反应12小时, 过滤, 减压浓缩得粗产品化合物9-2, 直接用于下一步反应。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 370, 实测值370。

第二步

- 10 将化合物9-2 (2.97 g, 8.02 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 在-5℃下向反应液中加入硼氢化钠 (364 mg, 9.63 mmol), 然后在25℃下搅拌反应1小时。将反应液倒入冰水中, 过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 30/1~5/1, V/V) 分离纯化得到化合物9-3。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 372, 实测值372。

第三步

- 15 将化合物 9-3 (2.48 g, 6.66 mmol) 溶于二氧六环 (14 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 7.33 mL), 在 25℃下搅反应 6 小时。反应液减压浓缩, 剩余物用二氯甲烷 (10 mL) 洗涤, 得到化合物 9-4 的盐酸盐。化合物 9-4 经 SFC (色谱柱: ChiralPak AD-3 150 mm × 4.6 mm × 3 μm; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的甲醇溶液; 梯度: 甲醇: 5%-40%) 测 e.e.值。e.e.% = 100.00%, RT = 1.500 min。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 268, 实测值 268。

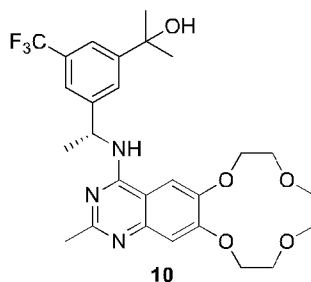
第四步

在氮气保护下, 将化合物 **1-8** (784 mg, 1.37 mmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL) 中, 加入 **9-4** (500 mg, 1.64 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.77 g, 13.7 mmol), 反应液在 90℃ 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (5 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 mm × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mM 的碳酸氢铵水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 50%-80%, 9 min) 得到化合物 **9-5** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 556, 实测值 556。

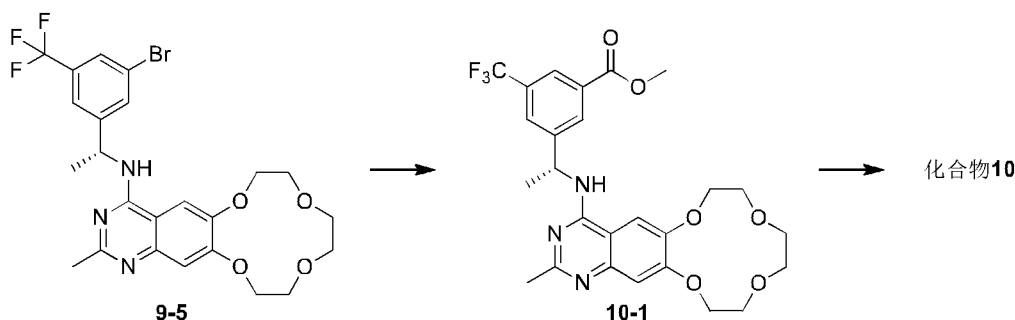
第五步

氮气保护下, 将化合物 **9-5** (60.0 mg, 108 μmol) 溶于二甲亚砜 (1 mL) 中, 加入化合物 **9-6** (93.9 mg, 1.08 mmol), 碘化亚铜 (10.3 mg, 53.9 μmol), 碳酸钾 (29.8 mg, 216 μmol) 和 L-脯氨酸 (12.4 mg, 108 μmol), 反应液在 120℃ 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm × 30 mm × 4 μm; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 26%-56%, 9 min) 得到化合物 **9** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.79 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 4H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (s, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 563, 实测值 563。

实施例10



合成路线:



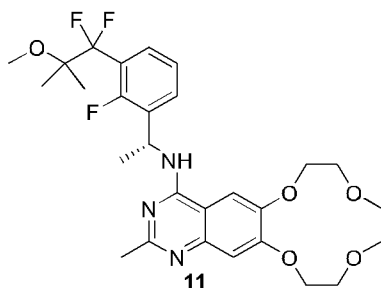
第一步

将化合物 **9-5** (180 mg, 324 μmol) 溶于二氯甲烷 (9 mL), *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 和三乙胺 (3 mL) 中, 加入 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (23.7 mg, 32.4 μmol), 反应液在一氧化碳气体氛围 (45 psi) 下, 80℃ 搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 5) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~5/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **10-1**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 535, 实测值 536。

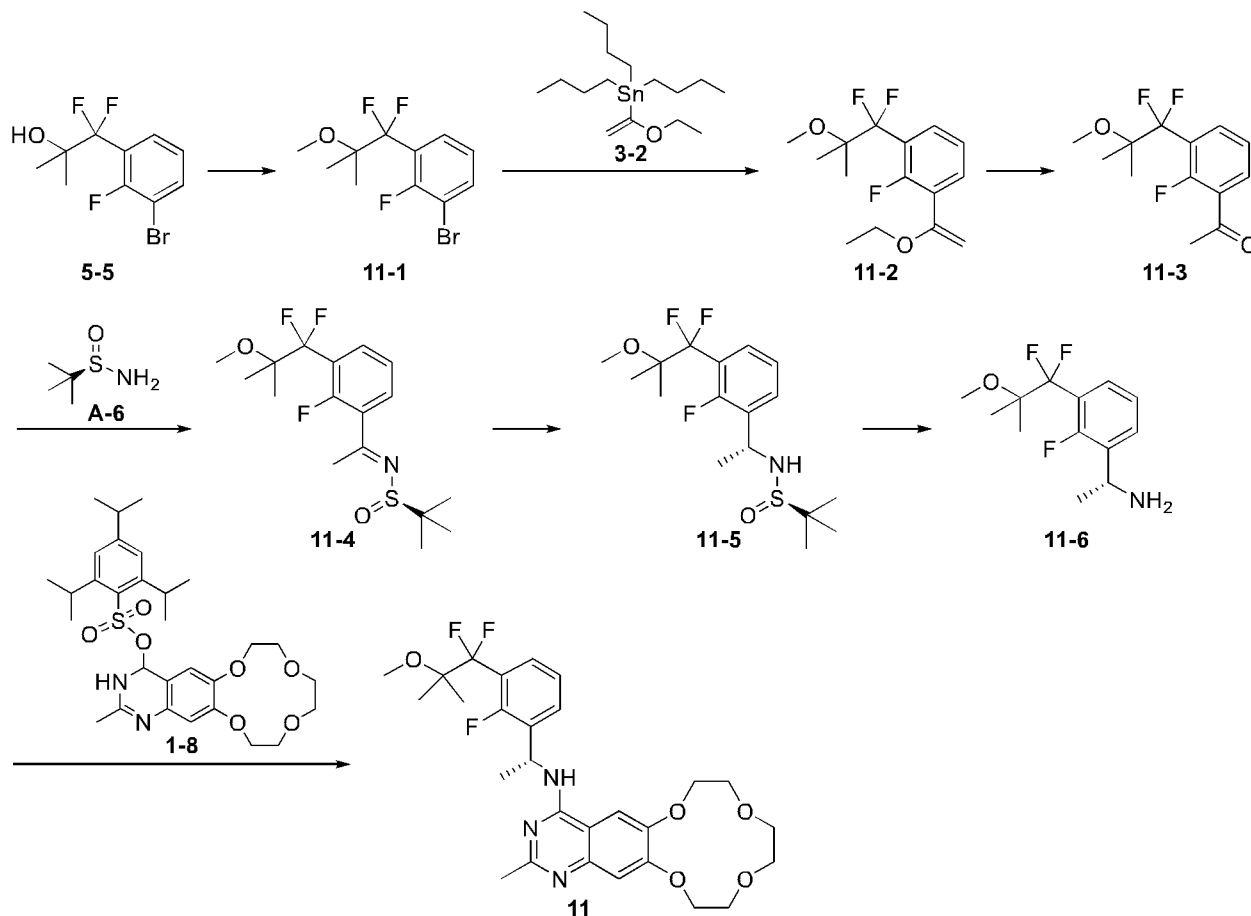
第二步

氮气保护下将化合物**10-1** (160 mg, 299 μmol) 溶于无水甲苯 (10 mL) 中, 0℃下滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (3M, 399 μL), 在25℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mM的碳酸氢铵; 梯度: 乙腈47%-77%, 9min) 得到化合物**10**。化合物**10**经SFC (色谱柱: Chiralcel AD-3 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 超临界 CO_2 -0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5% - 40%) 测e.e.值。e.e.%=100%, RT=3.300 min。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.67 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 4H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.68 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535, 实测值536。

实施例11



合成路线:



第一步

将化合物**5-5** (50.0 mg, 177 μmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中, 0℃下加入氢化钠 (14.1 mg, 353 μmol , 60% 纯度), 随后加入碘甲烷 (50.1 mg, 353 μmol), 反应液在25℃搅拌反应12小时。将反应液倒入冰水 (2 mL) 中, 用乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (1 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 5 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物**11-1**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.64 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。

第二步

氮气保护下, 将化合物 **11-1** (344 mg, 970 μmol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入 **3-2** (701 mg, 1.94 mmol) 和双三苯基磷二氯化钼 (68.1 mg, 97.0 μmol), 反应液在 120℃搅拌反应 7 小时。加入饱和氟化钾溶液 (5 mL) 10 淬灭, 用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 **11-2**。

第三步

氮气保护下, 将化合物**11-2** (270 mg, 937 μmol) 溶于丙酮 (6 mL) 中, 0℃下逐滴加入盐酸溶液 (12 M, 624 μL), 在25℃搅拌反应1小时, 用饱和碳酸氢钠溶液碱化pH至8, 用乙酸乙酯 (6 mL $\times$ 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (6 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 20/1~4/1, V/V) 分离纯化得到化合物**11-3**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 1.34 (s, 6H)。 15

第四步

将化合物**11-3** (240 mg, 922 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入化合物**A-6** (335 mg, 2.77 mmol) 和钛酸四乙酯 (1.05 g, 4.61 mmol), 在80℃下搅拌反应12小时后。过滤, 减压浓缩得粗产品化合物**11-4**, 直接用于下一步反应。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 364, 实测值364。 20

第五步

将化合物**11-4** (335 mg, 922 μmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中, 在-5℃下加入硼氢化钠 (41.8 mg, 1.11 mmol), 在25℃下搅拌反应1小时。向反应液中加入水 (1 mL), 用乙酸乙酯 (1 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (1 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 25 5/1~2/1, V/V) 分离纯化得到化合物**11-5**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 366, 实测值366。

第六步

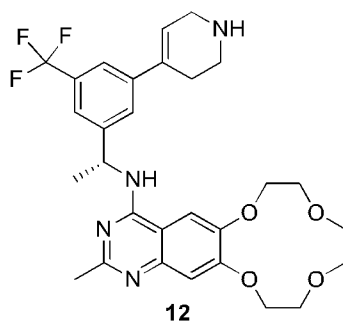
将化合物 **11-5** (315 mg, 862 μmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 948 μL)。反应液在 25℃下搅拌反应 8 小时。反应液减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **11-6** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 262, 实测值 262。 30

第七步

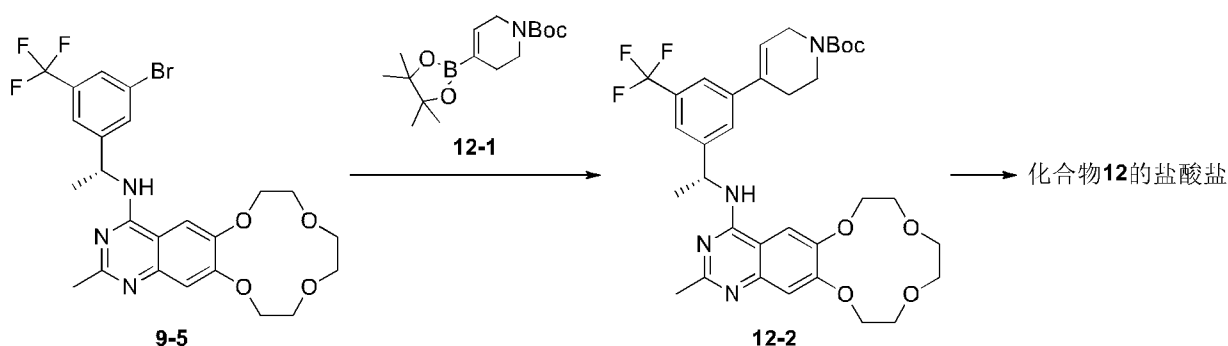
氮气保护下, 将化合物 **11-6** 的盐酸盐 (263 mg, 459 μmol) 溶于二甲亚砜 (1 mL) 中, 加入 **1-8** (144 mg, 551 μmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (890 mg, 6.89 mmol)。反应液在 90℃搅拌反应 12 小时, 过滤, 用甲醇 (1 mL) 洗涤得到化合物 **11**。化合物 **11** 经 SFC (色谱柱: Chiralcel OD-3 100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 超临界 CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5% - 40%) 测 e.e.值。e.e.=100%, 35 RT=2.984 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 - 7.01 (m, 3H), 6.15 - 5.87 (m, 1H),

4.50 - 4.25 (m, 4H), 4.01 - 3.67 (m, 8H), 3.30 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.31 (s, 6H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 550, 实测值 550。

实施例12



5 合成路线:



第一步

氮气保护下, 将 **9-5** (200 mg, 359 μmol) 溶于二氧六环/水溶液 (V/V, 4/1, 1.25 mL) 中, 加入 **12-1** (167 mg, 539 μmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (26.3 mg, 35.9 μmol) 和磷酸钾 (153 mg, 719 μmol)。

10 反应液在 80°C 搅拌反应 12 小时。将反应液倒入 2 mL 水中, 用乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (2 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 40/1~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **12-2**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 659, 实测值 659。

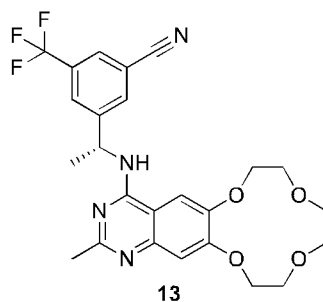
第二步

15 将化合物 **12-2** (60.0 mg, 91.1 μmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 加入氯化氢乙酸乙酯溶液 (4 mol/L, 2 mL), 在 25°C 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 4 μm ; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈 14%-44%, 9 min) 得到化合物 **12** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.93 - 5.82 (m, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 6H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.49 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.78 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 559, 实测值 559。

20

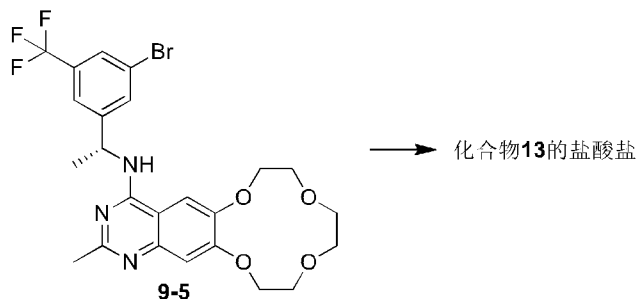
实施例13

50



13

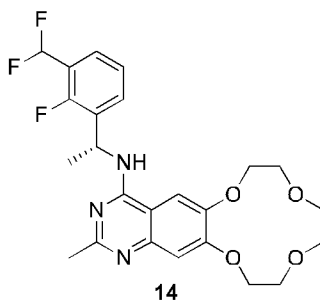
合成路线:



化合物13的盐酸盐

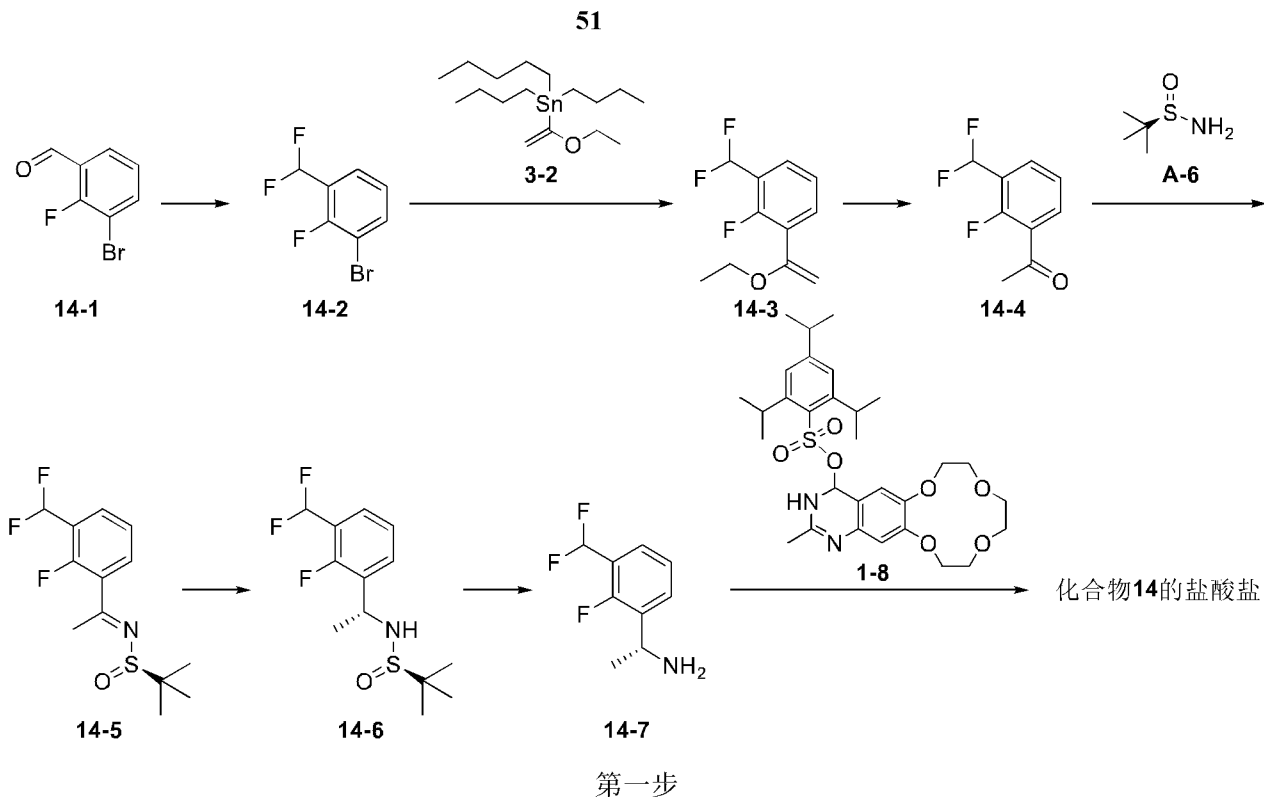
氮气保护下将化合物9-5 (120 mg, 216 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL) 中, 加入氰化锌 (50.1 mg, 431 μmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(20.6 mg, 43.1 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (19.7 mg, 21.6 μmol), 在90℃下搅拌反应6小时。将反应液过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (20 mL), 有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Genimi NX C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈15%-45%, 10min) 得到化合物13的盐酸盐。化合物13经SFC (色谱柱: Chiralcel IC-3 100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 超临界CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5% - 40%) 测e.e.值, e.e.=100%, RT=3.346 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 - 8.09 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.84 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (s, 4H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.78 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 503, 实测值503。

实施例14



14

合成路线:



氮气保护下, 将化合物 **14-1** (3.00 g, 14.8 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (30 mL) 中, 0℃下滴加二乙氨基三氟化硫 (3.57 g, 22.2 mmol), 反应液在 25℃下搅拌 12 小时, 向反应液中加入冰水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~10/1, V/V) 分离得到化合物 **14-2**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.16 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.75 (m, 1H)。

第二步

氮气保护下, 将化合物 **14-2** (3.10 g, 13.8 mmol) 溶于干燥甲苯 (50 mL) 中, 加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡 (9.95 g, 27.6 mmol), 再加入双三苯基膦二氯化钯 (967 mg, 1.38 mmol), 反应液在 110℃下搅拌 12 小时, 向反应液中加入饱和氯化钾水溶液 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 1) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **14-3**。

第三步

氮气保护下, 将化合物 **14-3** (2.98 g, 13.8 mmol) 溶于丙酮 (90 mL) 中, 0℃下滴加浓盐酸 (12 mol/L, 9.19 mL), 反应液在 25℃下搅拌 1 小时, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液碱化 PH 至 8, 用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~10/1, V/V) 分离得到化合物 **14-4**。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.10 - 6.80 (m, 1H), 2.68 (d, *J*=4.8 Hz, 3H)。

第四步

氮气保护下, 将化合物 **14-4** (1.85 g, 9.83 mmol) 溶于干燥四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入钛酸四乙酯 (8.97 g, 39.3 mmol) 和 化合物 **A-6** (2.38 g, 19.7 mmol), 反应液在 72℃下搅拌 36 小时, 降温至 0℃滴加饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 再加入乙酸乙酯 (20 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 洗涤, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~4/1,

V/V) 分离得到化合物 **14-5**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 292, 实测值 292。

第五步

将化合物 **14-5** (2.33 g, 8.00 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL), 加入硼氢化钠 (303 mg, 8.00 mmol), 反应液在 25℃ 下搅拌 1 小时, 降温至 0℃ 滴加饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 再加入乙酸乙酯 (50 mL), 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **14-6**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 294, 实测值 294。

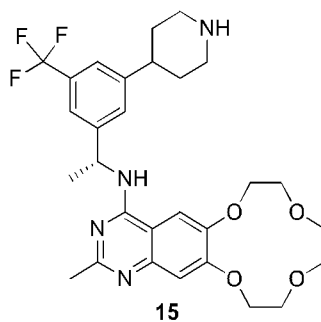
第六步

将化合物 **14-6** (200 mg, 0.682 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 25℃ 下滴加氯化氢乙酸乙酯溶液 (4 mol/L, 5 mL), 反应液于 25℃ 搅拌 2 小时, 将反应液减压浓缩得到粗品化合物 **14-7** 的盐酸盐, 直接用于下一步反应。

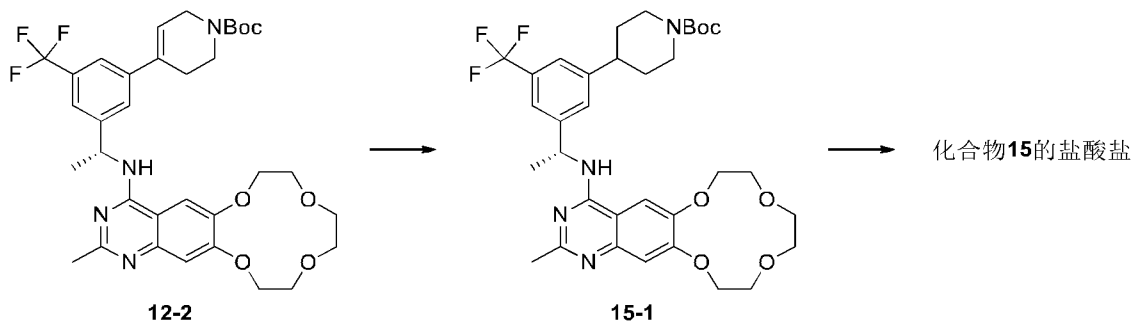
第七步

将化合物 **14-7** 的盐酸盐 (70.0 mg, 310 μmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 加入 **1-8** (178 mg, 310 μmol), 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (120 mg, 931 μmol), 在 90℃ 下搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩。剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm × 40 mm × 5 μm; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 10%-50%, 10 min), 得到化合物 **14** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.74 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 6.81 (m, 1H), 6.07 - 5.89 (m, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 4H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 478, 实测值 478。

实施例 15



合成路线:



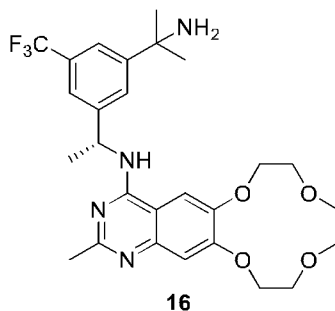
第一步

氮气保护下, 将化合物 **12-2** (112 mg, 170 μmol) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 加入氢氧化钾 (12 mg, 10%纯度)。反应液在 80°C 氢气氛围 (45 psi) 下搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 减压浓缩得到化合物 **15-1**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 661, 实测值 661。

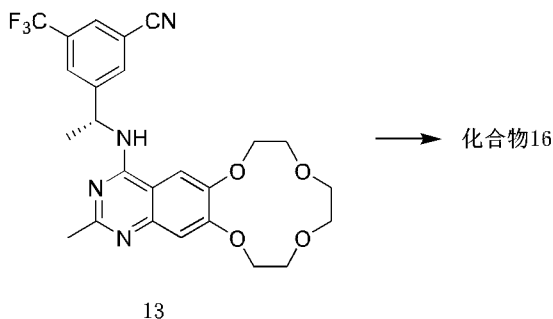
第二步

5 将化合物 **15-1** (120 mg, 182 μmol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 加入氯化氢乙酸乙酯溶液 (4 mol/L, 3.99 mL), 在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 6%-36%, 10 min) 得到化合物 **15** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.86 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.46 - 4.43 (m, 4H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.58 - 10 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.78 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 561, 实测值 561。

实施例 16



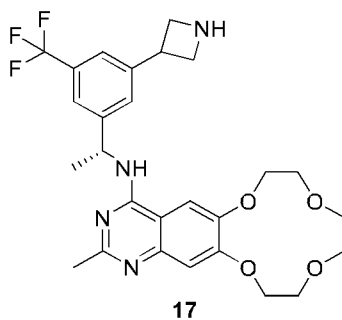
合成路线:



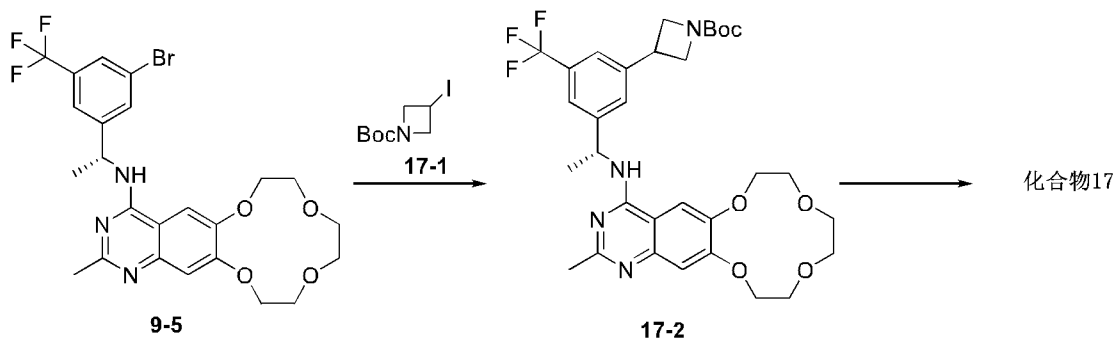
15 氮气保护下将化合物 **13** 的盐酸盐 (20.0 mg, 39.8 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 向反应液中滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (3 M, 66.3 μL), 搅拌 30 分钟后加入钛酸四异丙酯 (11.8 μL , 39.8 μmol), 在 25°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷/甲醇 (10/1, 30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm $\times$ 30 mm $\times$ 4 μm ; 流动相: 0.05% 盐酸-乙腈; 梯度: 乙腈: 22%-52%, 9 min) 得到化合物 **16** 的盐酸盐。化合物 **16** 的盐酸盐经 SFC (色谱柱: Chiralcel OD-3 100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 超临界 CO_2 -0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.e. 值, e.e.% = 92.80%, $\text{RT} = 2.611$ min。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 4H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 20 4H), 2.65 (s, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 9H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535, 实测值 535。

25

实施例 17



合成路线:



5

第一步

将 1,2-二溴乙烷 (10.9 uL, 144 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入锌粉 (118 mg, 1.80 mmol), 在 70°C 下搅拌反应 10 分钟。冷却至 20°C, 滴加三甲基氯硅烷 (18.3 uL, 144 μmol), 搅拌反应 50 分钟。滴加化合物 **17-1** (76.3 mg, 270 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液, 在 40°C 搅拌反应 1 小时。加入化合物 **9-5** (100 mg, 180 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (3.29 mg, 3.59 μmol) 和 3-(2-呋喃基)-膦 (1.67 mg, 7.19 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液, 在 100°C 搅拌 12 小时。过滤, 将滤液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经制备高效液相色谱 (色谱柱: Phenomenex Genimi NX C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: (0.04% 氨水+10 mM 碳酸氢铵水溶液)-乙腈; 梯度: 乙腈: 55%-65%, 10 min) 分离纯化得到化合物 **17-2**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.98 - 5.70 (m, 1H), 5.70 - 5.55 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 4H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 5H), 2.55 (s, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 633, 实测值 633。

15

第二步

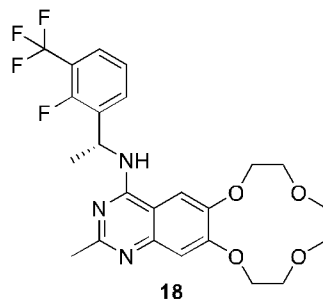
将化合物 **17-2** (24.0 mg, 37.9 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 在 0°C 下滴加三氟甲磺酸三甲基硅酯 (16.9 mg, 75.9 μmol), 在 0°C 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的经制备高效液相色谱 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80 mm $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 10 mM 碳酸氢铵水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈 30%-90%, 9 min) 分离得到化合物 **17**。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.70 - 5.63 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 4H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 6H), 3.81 - 3.68 (m, 5H), 2.50 - 2.38 (m, 3H),

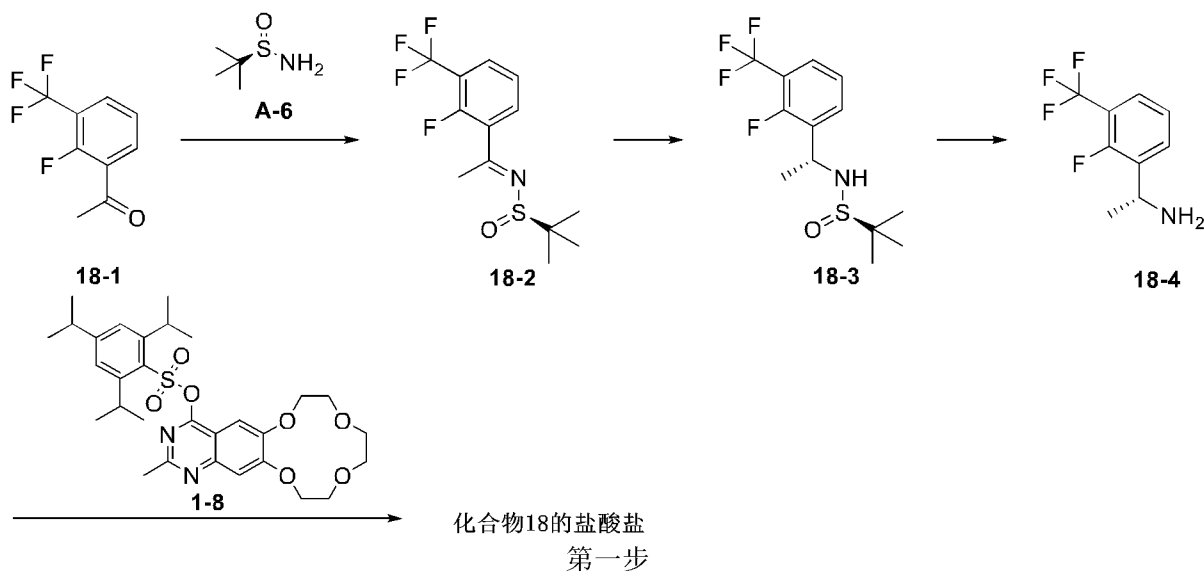
20

1.68 (d, $J=8.0$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 533, 实测值 533。

实施例 18



合成路线:



将化合物**18-1** (1.10 g, 4.69 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入**A-6** (853 mg, 7.04 mmol) 和钛酸四乙酯 (2.14 g, 9.38 mmol), 在80℃下搅拌反应1小时后, 向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~5/1, V/V) 分离纯化得到化合物**18-2**。MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 310, 实测值310。

第二步

将化合物**18-2** (1.44 g, 4.66 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在0℃下加入硼氢化钠 (211 mg, 5.59 mmol), 在20℃下搅拌反应1小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1~1/2, V/V) 分离纯化得到化合物**18-3**。MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 312, 实测值312。

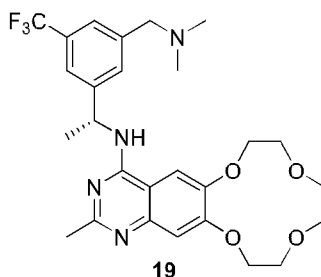
第三步

将化合物 **18-3** (721 mg, 2.32 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 5.00 mL), 在 20℃下搅拌反应 0.5 小时。反应液减压浓缩, 得到化合物 **18-4** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 1.69 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 208, 实测值 208。

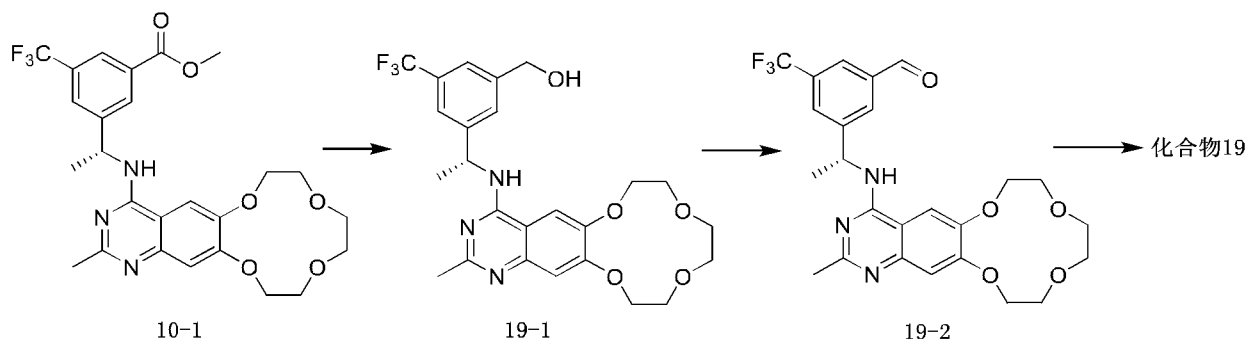
第四步

将化合物**18-4**的盐酸盐 (80.0 mg, 328 μmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 加入**1-8** (188 mg, 328 μmol), 滴加*N,N*-二异丙基乙胺 (127 mg, 985 μmol), 在90℃下搅拌反应12小时。过滤, 将滤液减压浓缩。剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm $\times$ 40mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 30%-60%, 10 min), 得到化合物**18**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 4H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.77 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496, 实测值496。

实施例 19



10 合成路线:



第一步

氮气保护下将化合物**10-1** (200 mg, 373 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL) 中, -78℃下向反应液中滴加二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (1 M, 747 μL), 在-78℃下搅拌反应2小时。25℃下向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 搅拌2小时, 用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物**19-1**。MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508, 实测值508。

第二步

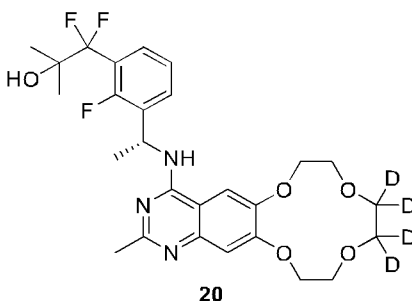
将化合物**19-1** (110 mg, 217 μmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 向反应液中加入二氧化锰 (188 mg, 2.17 mmol), 在25℃下搅拌反应2小时。将反应液过滤, 减压浓缩后得到化合物**19-2**。MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506, 实测值506。

第三步

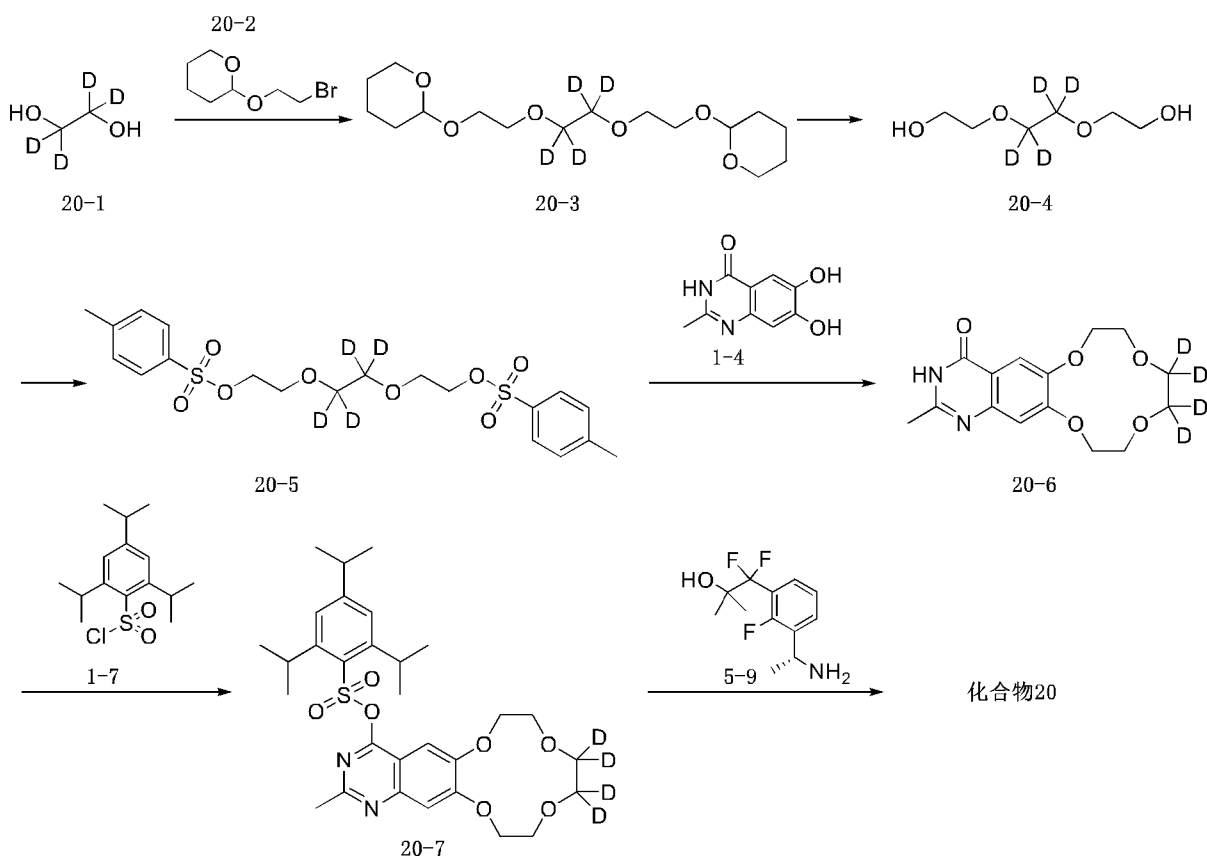
氮气保护下将化合物**19-2** (50.0 mg, 98.9 μmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 向反应液中加钛酸四乙酯 (67.7 mg, 297 μmol) 和二胺盐酸盐 (16.1 mg, 198 μmol), 在60℃搅拌反应12小时, 然后加入三乙氧基硼氢化钠 (62.9 mg, 297 μmol), 在60℃下搅拌反应2小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH=8,

减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm × 40 mm × 5 μm; 流动相: 0.05% 盐酸-乙腈; 梯度: 乙腈1%-30%, 10 min) 得到化合物**19**的盐酸盐。化合物**19**的盐酸盐经SFC (色谱柱: Chiralpak AD-3 50 mm × 4.6 mm × 3 μm; 流动相: 超临界CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测e.e.值, e.e.%=100.00%, RT=1.204 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.94 - 5.90 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 2.87 (d, *J*=8.0 Hz, 6H), 3.62 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=4.0 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 536, 实测值536。

实施例 20



10 合成路线:



第一步

将化合物 **20-1** (1.00 g, 15.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 25℃下加入钠氢 (3.03 g, 75.7 μmol, 60%纯度), 反应液在 25℃搅拌 30 分钟, 并升温至 65℃搅拌反应 30 分钟。25℃下加入 **20-2** (6.96 g, 33.3 mmol), 反应液在 45℃搅拌反应 12 小时。0℃下加入甲醇 (10 mL), 25℃搅拌 10 分

钟, 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~3/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **20-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64 (t, *J*=3.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 8H)。

5

第二步

将化合物 **20-3** (1.76 g, 5.46 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (137 mg, 546 μmol), 反应液在 25℃ 下搅拌反应 30 分钟, 随后升温至 45℃ 反应 12 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **20-4**。

第三步

10 将化合物 **20-4** (840 mg, 5.45 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 然后在 0℃ 下缓慢加入对甲苯磺酰氯 (3.12 g, 16.3 mmol) 和三乙胺 (1.65 g, 16.3 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 12 小时。将反应液倒入冰水 (5 mL) 中, 用二氯甲烷 (5 mL × 2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (5 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 5/1~0/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **20-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 4.21 - 4.09 (m, 4H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 2.45 (s, 6H)。

15

第四步

将化合物 **20-5** (1.50 g, 7.80 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (45 mL) 中, 加入化合物 **1-4** (3.61 g, 7.80 mmol) 和碳酸钾 (4.31 g, 31.2 mmol), 在 80℃ 下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 1/0~5/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **20-6**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 311, 实测值 311。

20

第五步

氮气保护下将化合物 **20-6** (160 mg, 272 μmol) 和化合物 **1-7** (123 mg, 407 μmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (3.32 mg, 27.2 μmol) 和三乙胺 (82.4 mg, 815 μmol), 在 25℃ 下搅拌反应 12 小时。将反应液浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 5/1~1/0, V/V) 分离纯化得到化合物 **20-7**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 577, 实测值 577。

25

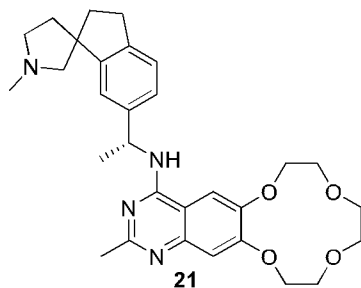
第三步

氮气保护下将化合物 **20-7** (50.0 mg, 86.7 μmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL) 中, 向反应液中化合物 **5-9** (25.7 mg, 104 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (45.3 μL, 260 μmol), 在 90℃ 下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经过薄层色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V) 得到化合物 **20**。化合物 **20** 经 SFC (色谱柱: Chiralpak AD-3 50 mm × 4.6 mm × 3 μm; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.c. 值, e.c.% = 99.90%, RT = 1.605 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.92 (s, 1H), 7.53 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 5.89 - 5.80 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 4H), 3.95 - 3.77 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 1.30 (d, *J*=8.0 Hz, 6H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 540, 实测值 540。

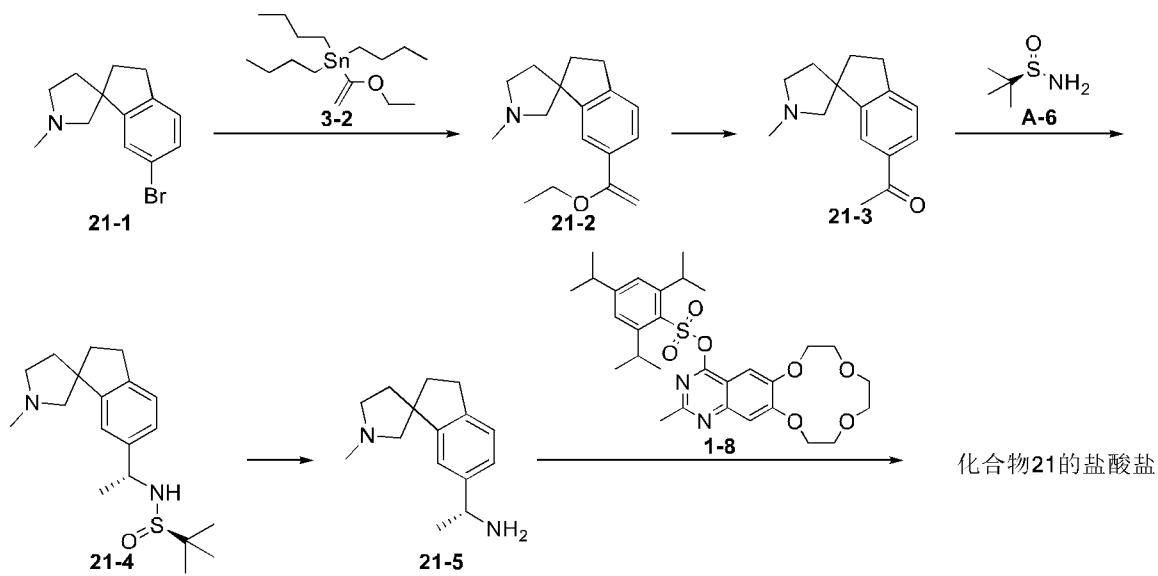
35

实施例 21

59



合成路线:



第一步

5 氮气保护下将化合物 **21-1** (430 mg, 1.15 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入 **3-2** (663 mg, 1.84 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (80.5 mg, 115 μ mol), 在 120°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液加入饱和氟化钾水溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到化合物 **21-2**。

第二步

10 将化合物 **21-2** (295 mg, 1.15 mmol) 溶于丙酮 (15 mL) 中, 滴加盐酸溶液 (12 mol/L, 1.00 mL), 在 20°C 下搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液碱化 pH 至 8, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V), 得到化合物 **21-3**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 230, 实测值 230。

第三步

15 将化合物 **21-3** (160 mg, 620 μ mol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 **A-6** (113 mg, 930 μ mol) 和钛酸四乙酯 (283 mg, 1.24 mmol), 在 80°C 下搅拌反应 72 小时后, 在 0°C 下加入硼氢化钠 (28 mg, 744 μ mol), 在 20°C 下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1~0/1, V/V), 得到化合物 **21-4**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 335, 实测值 335。

第四步

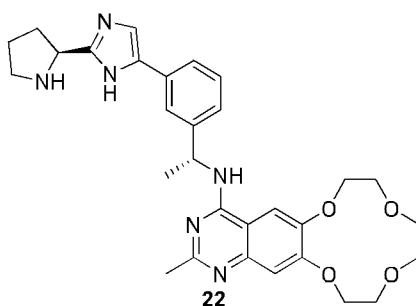
20 将化合物 **21-4** (155 mg, 463 μ mol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 1.00 mL), 在 20°C 下搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱法分离纯化 (色谱柱: Xtimate

C18 150 mm × 40mm × 5μm ; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 10%-40%, 10 min) 得到化合物 **21-5** 的盐酸盐。 MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 231, 实测值 231。

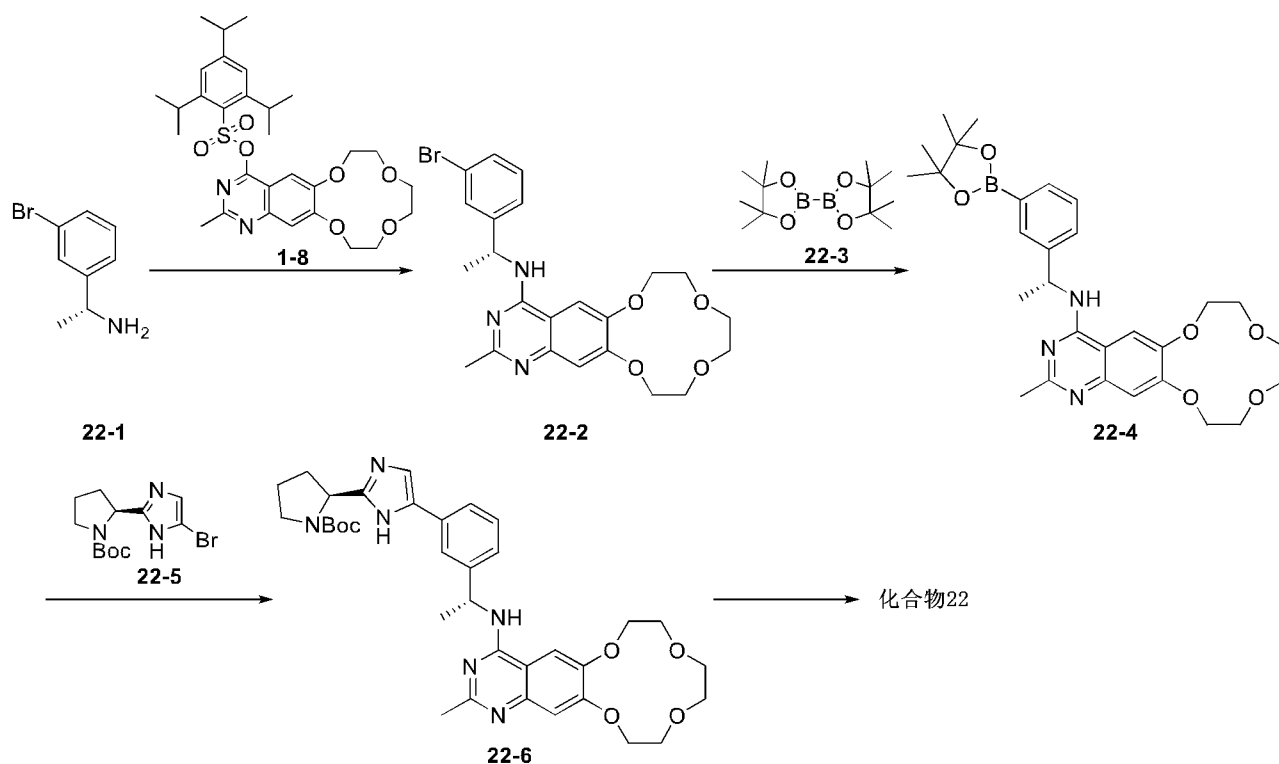
第五步

将化合物**21-5**的盐酸盐 (72.0 mg, 270 μmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL) 中, 加入**1-8** (185 mg, 324 μmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (105 mg, 810 μmol), 在90℃下搅拌反应12小时。过滤, 减压浓缩。剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm × 40 mm × 5 μm; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 1%-30%, 10 min) 得到化合物**21**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 5.92 - 5.80 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 3.69 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.10 - 2.99 (m, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.52 - 2.08 (m, 4H), 1.75 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 519, 实测值 519。

实施例 22



合成路线:



第一步

将化合物**22-1** (1.19 g, 2.08 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 加入中间体**1-8**的盐酸盐 (500 mg, 2.50

mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (4.04 g, 31.2 mmol), 在 90℃ 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **22-2**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 488, 实测值 488。

5

第二步

氮气保护下, 将化合物 **22-2** (100 mg, 205 μ mol) 溶于二氧六环溶液 (2 mL) 中, 加入 **22-3** (62.4 mg, 246 μ mol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (15.0 mg, 20.5 μ mol) 和乙酸钾 (50.2 mg, 512 μ mol)。反应液在 100℃ 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **22-4**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 536, 实测值 536。

10

第三步

氮气保护下, 将化合物 **22-4** (580 mg, 904 μ mol) 溶于二氧六环/水溶液 (4:1, 1.25 mL) 中, 加入 **22-5** (191 mg, 603 μ mol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (44.1 mg, 60.2 μ mol) 和碳酸钠 (128 mg, 1.21 mmol)。反应液在 100℃ 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (二氯甲烷/甲醇, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **22-6**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 645, 实测值 645。

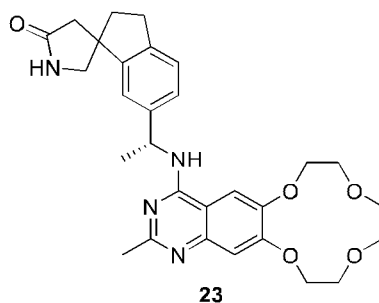
15

第四步

将化合物 **22-6** (500 mg, 775 μ mol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中, 向反应液中氯化氢甲醇溶液 (4 mol/L, 10.0 mL), 在 25℃ 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Genimi NX C18 150 mm × 40 mm × 5 μ m; 流动相: 0.05% 盐酸-乙腈; 梯度: 乙腈: 1%-25%, 10 min) 得到化合物 **22** 的盐酸盐。化合物 **22** 的盐酸盐经 SFC (色谱柱: Chiralpak AD-3 50 mm × 4.6 mm × 3 μ m; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.e. 值, e.e.% = 100.00%, RT = 2.354 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 - 8.21 (m, 1H), 8.09 - 7.92 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 545, 实测值 545。

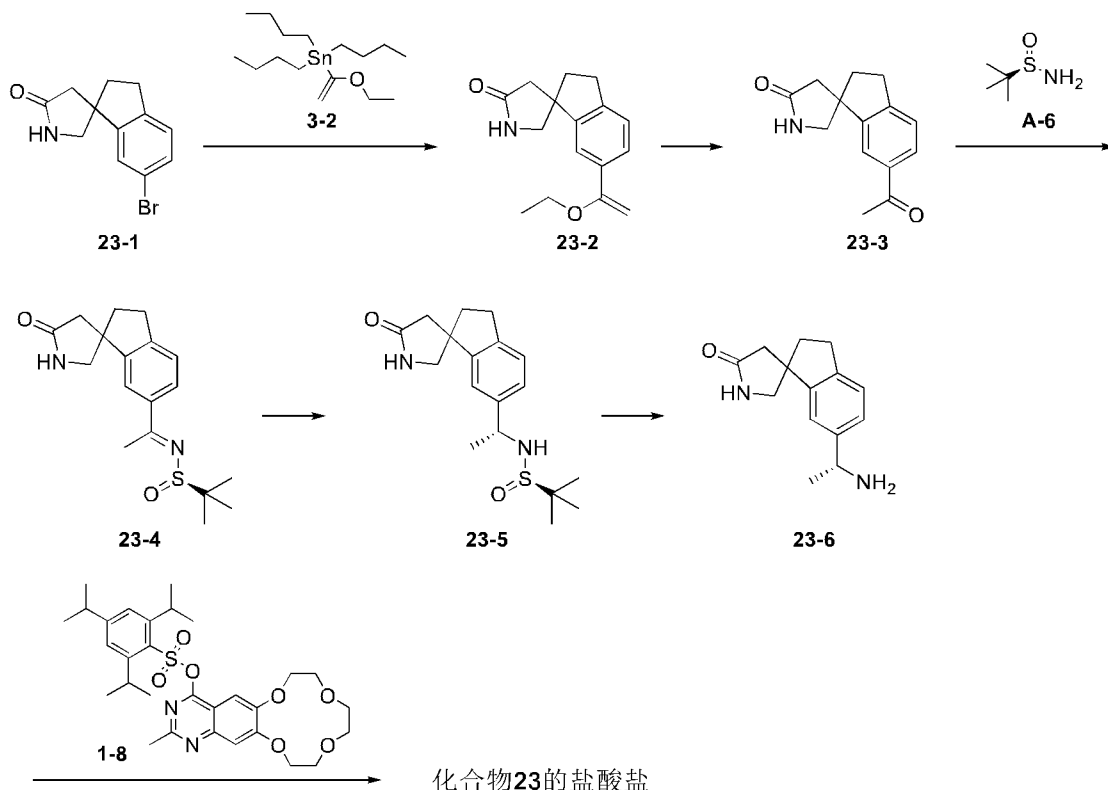
25

实施例 23



合成路线:

62



第一步

氮气保护下将化合物 **23-1** (430 mg, 1.62 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入 **3-2** (642 mg, 1.78 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (113 mg, 162 μmol), 在 120 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 12 小时。向反应液加入饱和氯化钾水溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到化合物 **23-2**。

第二步

将化合物 **23-2** (415 mg, 1.61 mmol) 溶于丙酮 (15 mL) 中, 滴加盐酸溶液 (12 mol/L, 1.00 mL), 在 20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液碱化 pH 至 8, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~0/1, V/V), 得到化合物 **23-3**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230, 实测值 230。

第三步

将化合物 **23-3** (186 mg, 679 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 **A-6** (123 mg, 1.02 mmol) 和钛酸四乙酯 (310 mg, 1.36 mmol), 在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 48 小时后, 向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **23-4**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333, 实测值 333。

第四步

将化合物 **23-4** (255 mg, 676 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入硼氢化钠 (30.7 mg, 811 μmol), 在 20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **23-5**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335, 实测值 335。

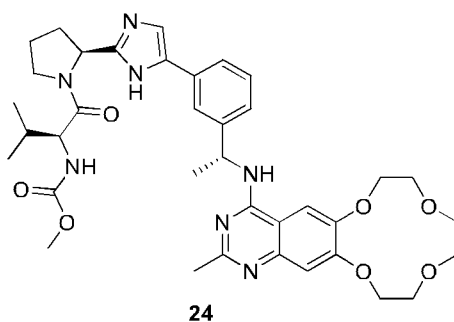
第五步

将化合物 **23-5** (200 mg, 522 μmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 2.00 mL), 在 20℃ 下搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 得到化合物 **23-6** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 214, 实测值 214。

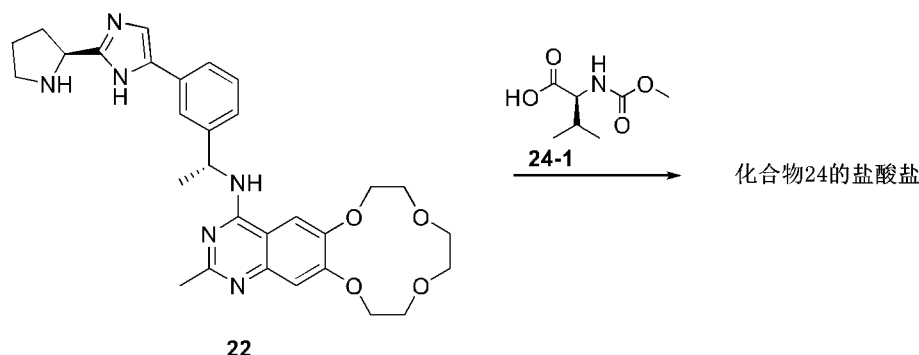
第六步

5 将化合物**23-6**的盐酸盐 (80.0 mg, 300 μmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL) 中, 加入**1-8** (189 mg, 330 μmol), 滴加*N,N*-二异丙基乙胺 (116 mg, 900 μmol), 在 90℃ 下搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩。剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05% 的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 10%-40%, 10 min), 得到化合物**23**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.86 - 5.77 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 4H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 1.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 519, 实测值 519。

实施例 24



合成路线:



15

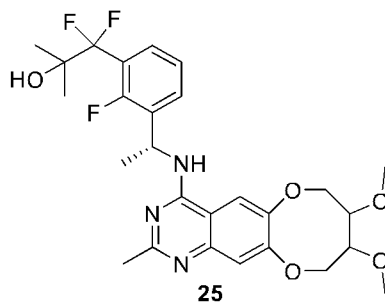
第一步

将化合物**22**的盐酸盐 (162 mg, 248 μmol) 和化合物**24-1** (47.7 mg, 272 μmol) 和苯并三唑-1-氧代-三(二甲氨基磷)六氟磷盐 (110 mg, 248 μmol) 溶于无水*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 向反应液中加入*N,N*-二异丙基乙胺 (86.3 μL , 495 μmol) 和苯并三唑-1-氧代-三(二甲氨基磷)六氟磷盐 (110 mg, 248 μmol), 在 25℃ 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Genimi NX C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05% 盐酸-乙腈; 梯度: 乙腈: 1%-30%, 10 min) 得到化合物**24**的盐酸盐。化合物**24**的盐酸盐经 SFC (色谱柱: Chiralcel OD-3 100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 超临界 CO_2 -0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.e. 值, e.e.% = 100.00%,

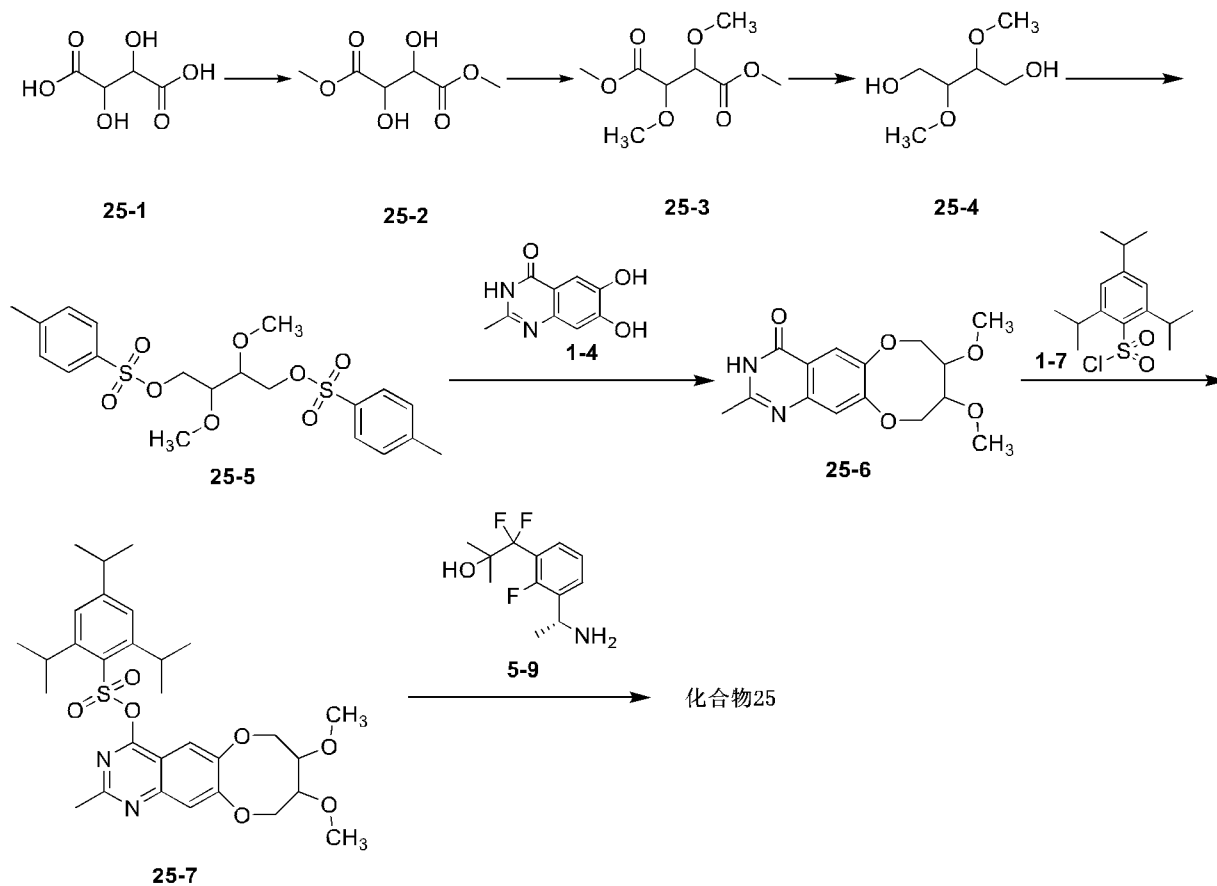
20

RT=2.354 min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H), 5.23 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 4H), 4.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.87 - 3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.79 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 0.99 - 0.83 (m, 7H). MS-ESI计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 702, 实测值702。

实施例 25



合成路线:



10

第一步

将化合物 **25-1** (30.0 g, 200 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入浓硫酸 (600 μL , 11.3 mmol), 在 60°C 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 过滤, 将滤液减压浓缩得化合物 **25-2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.57 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.24 (s, 2H)。

第二步

15

将化合物 **25-2** (3.00 g, 16.8 mmol) 溶于碘甲烷 (10 mL) 中, 加入氧化银 (9.76 g, 42.1 mmol), 在 45°C

下搅拌反应 10 小时。将反应液过滤，将滤液减压浓缩，剩余物用硅胶柱色谱法（石油醚/乙酸乙酯，100/1~0/1, V/V）分离纯化得化合物 **25-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.42 (s, 6H)。

第三步

5 将化合物 **25-3** (1.60 g, 7.76 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 0℃下加入四氢锂铝 (589 mg, 15.5 mmol), 在 25℃下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入水 (1 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得化合物 **25-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.69 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 8H), 2.17 (s, 2H)。

第四步

10 -78℃下将化合物 **25-4** (1.20 g, 7.99 mmol) 溶于吡啶 (25 mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (4.57 mg, 24.0 mmol), 在 25℃下搅拌反应 12 小时。0℃下向反应液中加入冰水, 过滤得化合物 **25-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.29 (m, 6H), 2.46 (s, 6H)。

第五步

15 将化合物 **25-5** (587 mg, 3.05 mmol) 和化合物 **1-4** (1.40 g, 3.05 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.69 g, 12.2 mmol), 在 80℃下搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 将滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法（二氯甲烷/甲醇, 100/1~5/1, V/V）分离纯化得化合物 **25-6**。

第六步

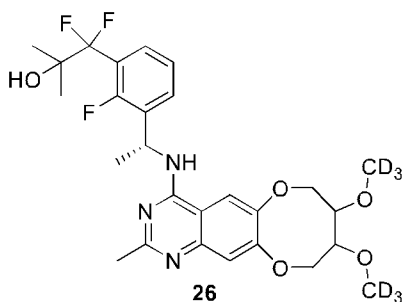
20 氮气保护下将化合物 **25-6** (400 mg, 653 μmol) 和化合物 **1-7** (297 mg, 979 μmol) 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (7.98 mg, 65.3 μmol) 和三乙胺 (273 μL, 1.96 mmol), 在 25℃下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法（石油醚/乙酸乙酯, 100/1~1/1, V/V）分离纯化得化合物 **25-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.58 - 3.53 (m, 8H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.28 - 1.25 (m, 18H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 573, 实测值 573。

第六步

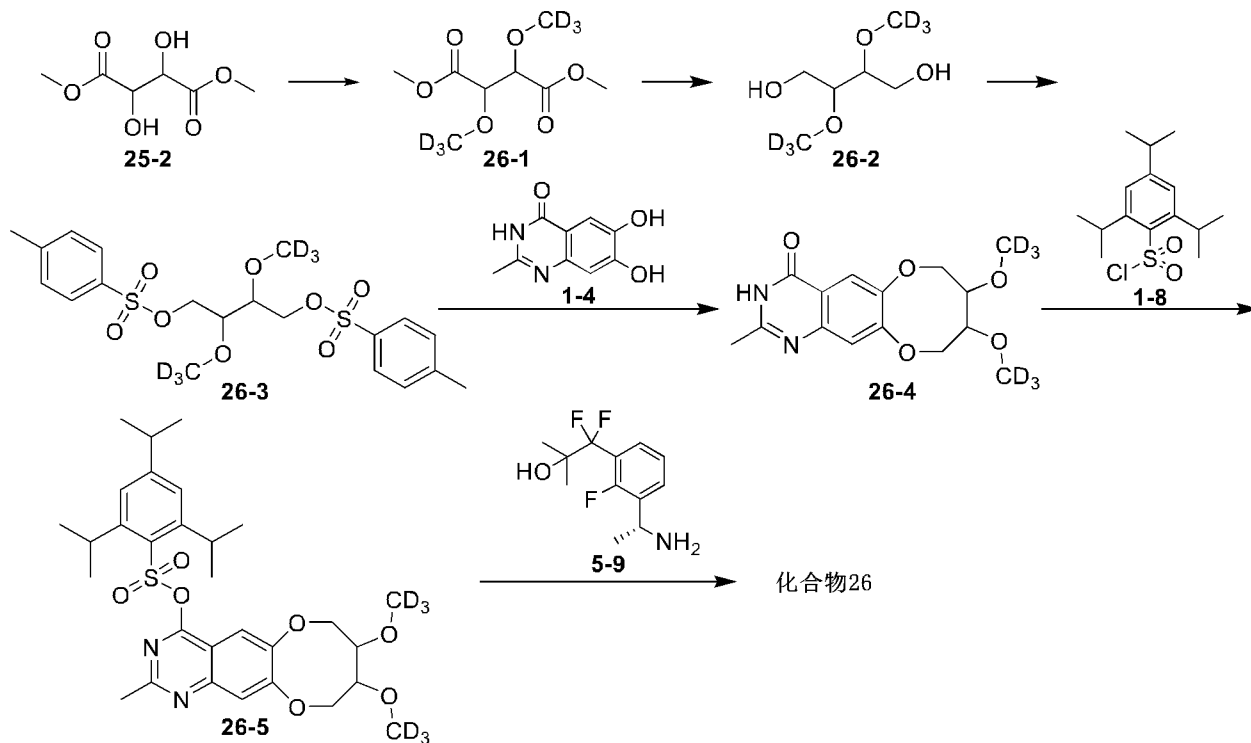
25 氮气保护下将化合物 **25-7** (100 mg, 175 μmol) 溶于二甲亚砜 (5 mL) 中, 向反应液中化合物 **5-9** (56.1 mg, 227 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (91.2 μL, 524 μmol), 在 90℃下搅拌反应 25 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Genimi NX C18 80 mm × 30 mm × 3 μm; 流动相: 10 mM 碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈: 42%-72%, 9 min) 得到化合物 **25**。化合物 **25** 经 SFC (色谱柱: Chiralpak AD-3 150 mm × 4.6 mm × 3 μm; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.e. 值, e.e.% = 100.00%, RT = 3.662 min 和 3.824 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 5.86 - 5.80 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.63 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 1.30 (d, *J*=8.0 Hz, 6H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 536, 实测值 536。

实施例 26

66



合成路线:



第一步

- 5 将化合物 **25-2** (5.00 g, 28.1 mmol) 溶于氘代碘甲烷 (10 mL) 中, 加入氧化银 (16.3 g, 70.2 mmol), 在 45°C 下搅拌反应 10 小时。将反应液过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~0/1, V/V) 分离纯化得化合物 **26-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (s, 2H), 3.77 (s, 6H)。

第二步

- 10 将化合物 **26-1** (4.90 g, 23.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 0°C 下加入四氢锂铝 (1.75 g, 46.2 mmol), 在 25°C 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入水 (2 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩的剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~0/1, V/V) 分离纯化化合物 **26-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.82 (s, 2H)。

第四步

- 15 -78°C 下将化合物 **26-2** (1.50 g, 9.60 mmol) 溶于吡啶 (15 mL) 中, 加入化合物对甲苯磺酰氯 (7.32 mg, 38.4 mmol), 在 25°C 下搅拌反应 2 小时。0°C 下向反应液中加入冰水, 过滤得化合物 **26-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 2.47 (s, 6H)。

第五步

将化合物 **26-3** (2.80 g, 6.03 mmol) 和化合物 **1-4** (1.16 g, 6.03 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (3.33 g, 24.1 mmol), 在 80℃ 下搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~5/1, V/V) 分离纯化得化合物 **26-4**。

5

第六步

氮气保护下将化合物 **26-4** (1.2 mg, 3.84 mmol) 和化合物 **1-8** (1.75 g, 5.76 mmol) 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (46.9 mg, 384 μ mol) 和三乙胺 (1.60 mL, 11.5 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~1/1, V/V) 分离纯化得化合物 **26-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.31 - 1.24 (m, 18H)。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 579, 实测值 579。

10

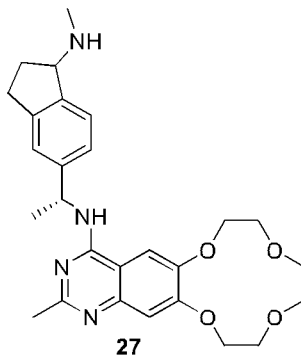
第六步

氮气保护下将化合物 **26-5** (200 mg, 346 μ mol) 溶于二甲亚砜 (15 mL) 中, 向反应液中化合物 **5-9** (128 mg, 518 μ mol), *N,N*-二异丙基乙胺 (181 μ L, 1.04 mmol), 在 90℃ 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Genimi NX C18 80 mm $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; 流动相: 10 mM 碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈: 36%-66%, 9 min) 得到化合物 **26**。化合物 **26** 经 SFC (色谱柱: Chiralpak AD-3 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μ m; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.e. 值, e.e.% = 100.00%, RT = 3.647 min 和 3.802 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 5.87 - 5.79 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H)。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 542, 实测值 542。

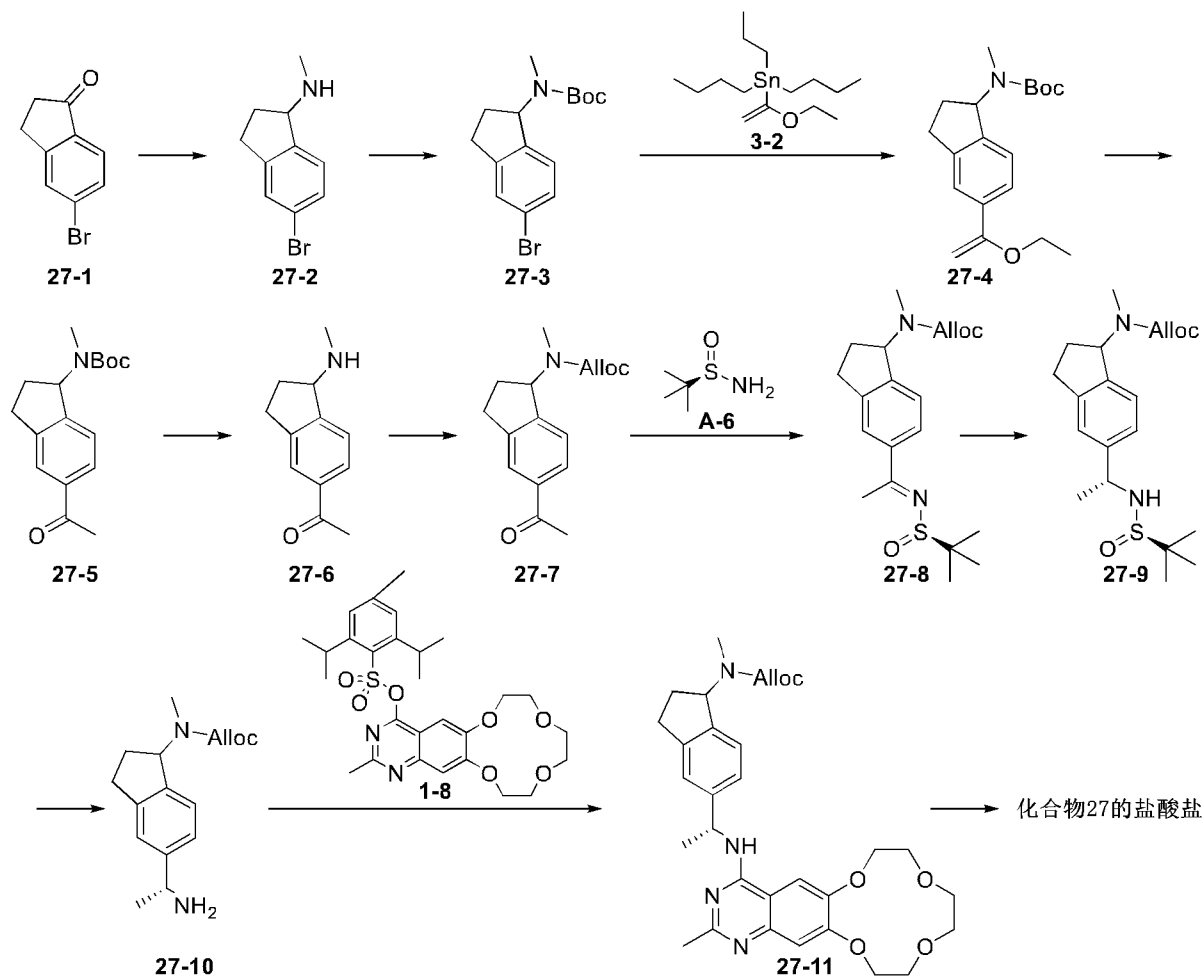
15

20

实施例 27



25 合成路线:



第一步

将化合物**27-1** (500 mg, 2.37 mmol) 溶于异丙醇 (10 mL) 中, 加入甲胺乙醇溶液 (1.23 g, 11.9 mmol, 30% 纯度) 和钛酸四异丙酯 (1.48 g, 5.21 mmol), 在35℃下搅拌反应16小时。0℃下加入硼氢化钠 (134 mg, 3.55 mmol), 25℃搅拌反应1小时。将反应液倒入冰水 (10 mL) 中, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 减压浓缩得到化合物**27-2**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 226和228, 实测值226和228。

第二步

将化合物 **27-2** (535 mg, 2.37 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入二碳酸二叔丁酯 (1.03 g, 4.73 mmol) 和三乙胺 (718 mg, 7.10 mmol), 在 25℃下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **27-3**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 326 和 328, 实测值 326 和 328。

第三步

在氮气保护下, 将化合物 **27-3** (700 mg, 1.80 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入化合物 **3-2** (1.57 g, 4.35 mmol) 和双三苯基磷二氯化钾 (126 mg, 180 μmol), 反应液在 120℃搅拌反应 12 小时。加入饱和氟化钾溶液 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (5 mL × 2) 萃取。过滤, 减压浓缩得粗产品可直接用于投入下一步。

第四步

在氮气保护下, 将化合物**27-4** (570 mg, 1.80 mmol) 溶于丙酮 (12 mL) 中, 0℃下逐滴加入盐酸溶液 (12 M, 1.20 mL), 在25℃搅拌反应1小时。将反应液减压浓缩得到化合物**27-5**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 290, 实测

值290。

第五步

将化合物**27-5** (400 mg, 1.38 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 加入盐酸甲醇溶液 (4 M, 1.38 mL), 在25℃搅拌反应1小时。将反应液减压浓缩得到化合物**27-6**的盐酸盐。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 190, 实测值190。

5

第六步

将化合物 **27-6** 的盐酸盐 (300 mg, 1.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入氯甲酸烯丙酯 (240 mg, 1.99 mmol) 和碳酸氢钠 (1.12 g, 13.3 mmol), 在 25℃下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **27-7**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 274, 实测值 274。

10

第七步

将化合物**27-7** (304 mg, 1.11 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入化合物**A-6** (404 mg, 3.34 mmol) 和钛酸四乙酯 (1.27 g, 5.56 mmol), 在80℃下搅拌反应12小时后, 得到化合物**27-8**的四氢呋喃混合液。反应液不经处理直接用于下一步。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 377, 实测值377。

第八步

15 将化合物**27-8**的四氢呋喃混合液, 在-5℃下加入硼氢化钠 (50.4 mg, 1.33 mmol), 在25℃下搅拌反应1小时。向反应液中加入水 (1 mL), 用乙酸乙酯 (1 mL×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (1 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 5/1~2/1, V/V) 分离纯化得到化合物**27-9**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 379, 实测值379。

第九步

20 将化合物 **27-9** (354 mg, 935 μmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中, 加入氯化氢二氧六环溶液 (4 mol/L, 1.03 mL)。反应液在 25℃搅拌反应 8 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **27-10** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 275, 实测值 275。

第十步

25 在氮气保护下, 将化合物 **27-10** 的盐酸盐 (200 mg, 349 μmol) 溶于二甲亚砜 (2 mL) 中, 加入 **1-8** (130 mg, 419 μmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (677 mg, 5.24 mmol)。反应液在 90℃搅拌反应 12 小时。反应液经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80 mm × 40 mm × 3 μm; 流动相: 0.05%的氨水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 37%-67%, 8 min) 得到化合物 **27-11**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 563, 实测值 563。

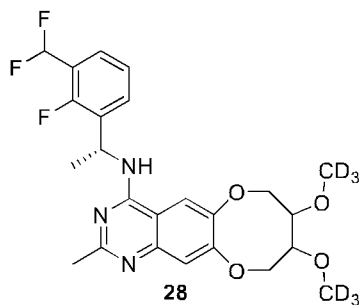
第十一步

30 氮气保护下, 将化合物 **27-11** (40.0 mg, 71.1 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入乙二胺 (28.6 mg, 476 μmol) 和四(三苯基膦)钯 (82.1 mg, 71.1 μmol), 反应液在 65℃下搅拌 12 小时。反应液经过制备高效液相色谱法 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 mm × 30 mm × 4 μm; 流动相: 0.05%的盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 22%-52%, 9 min) 分离得到化合物 **27** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.88 - 5.80 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 4H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 1.74

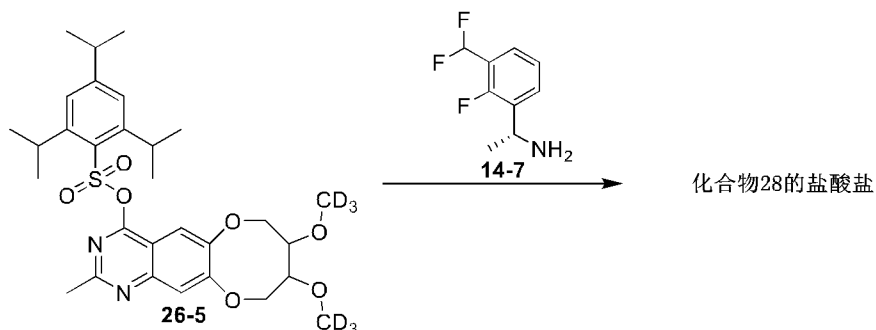
35

(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 479, 实测值 479。

实施例 28



合成路线:



5

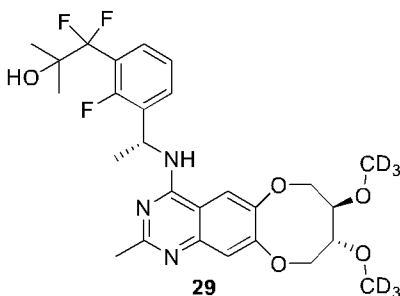
氮气保护下将化合物**26-5** (250 mg, 432 μmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 向反应液中化合物**14-7** (123 mg, 543 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (226 μL , 1.30 mmol), 在90℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 80 mm $\times$ 40 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 0.05%氨水-乙腈; 梯度: 乙腈43%-73%, 8min) 得到粗产品, 粗产品经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05%盐酸-乙腈; 梯度: 乙腈: 30%-60%, 10 min) 得到化合物**28**的盐酸盐。化合物**28**的盐酸经SFC (色谱柱: ChiralCel OJ-H 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 超临界CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测e.e. 值, e.e.%=100.00%, RT=2.963 min和3.014 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (t, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.03 - 5.94 (m, 1H), 4.73 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.74 (d, $J=8.0$ Hz, 3H)。

MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 484, 实测值484。

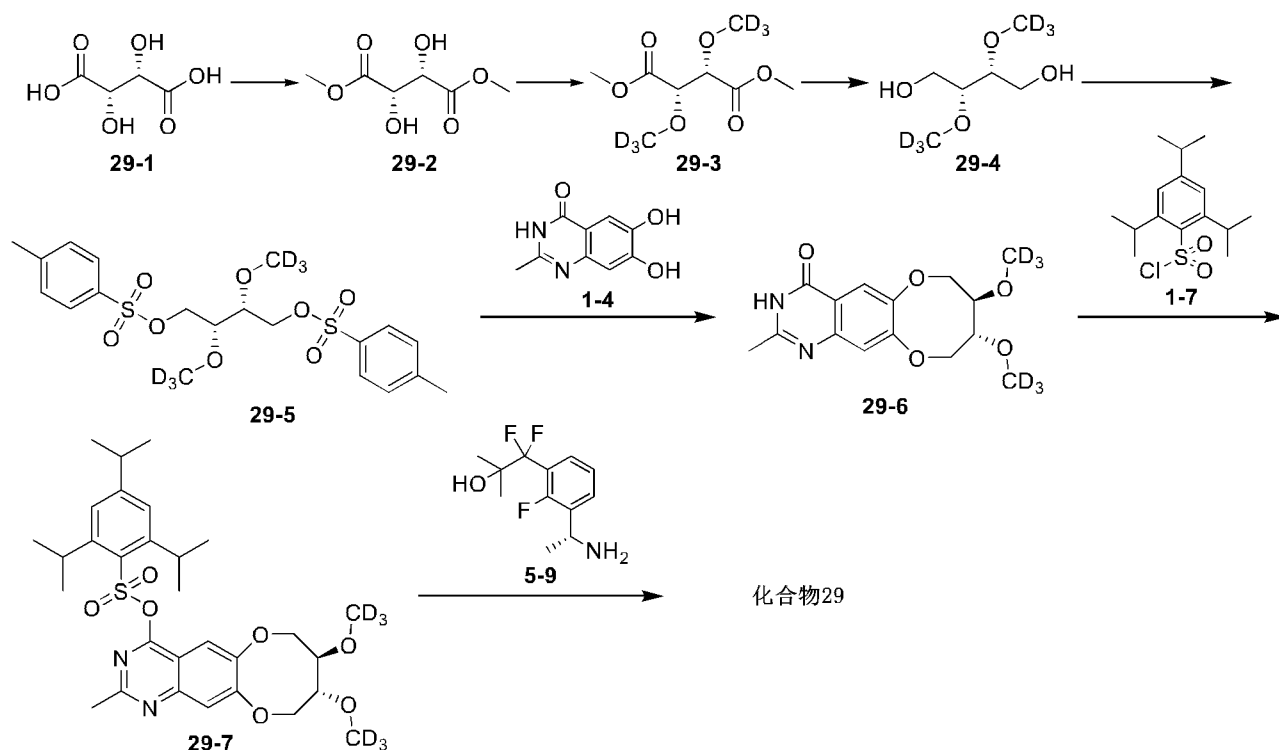
10

15

实施例 29



20 合成路线:



第一步

将化合物 **29-1** (50.0 g, 333 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入浓硫酸 (17.7 mL, 333 mmol), 在 60℃ 下搅拌反应 10 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 过滤, 减压浓缩得化合物 **29-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.36 (s, 2H)。

第二步

将化合物 **29-2** (12.3 g, 69.0 mmol) 溶于氘代碘甲烷 (43 mL) 中, 加入氧化银 (48.0 g, 207 mmol), 在 45℃ 下搅拌反应 10 小时。将反应液过滤, 将滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~0/1, V/V) 分离纯化得化合物 **29-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 6H)。

第三步

将化合物 **29-3** (7.00 g, 33.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 0℃ 下加入四氢锂铝 (2.50 g, 66.0 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入水 (2.5 mL), 然后缓慢加入 15% 氢氧化钠水溶液 (2.5 mL), 再缓慢加入水 (7.5 mL), 室温搅拌 15 分钟, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 **29-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.69 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 2.58 (s, 2H)。

第四步

-78℃ 下将化合物 **29-4** (3.60 g, 23.1 mmol) 溶于吡啶 (45 mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (17.6 mg, 92.2 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 12 小时。0℃ 下向反应液中加入冰水, 过滤得化合物 **29-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 2.47 (s, 6H)。

第五步

将化合物 **29-5** (16.7 g, 36.0 mmol) 和化合物 **1-4** (6.91 g, 36.0 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (200 mL)

中, 加入碳酸钾 (19.9 g, 144 mmol), 在 80℃下搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~5/1, V/V) 分离纯化得化合物 **29-6**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 313, 实测值 313。

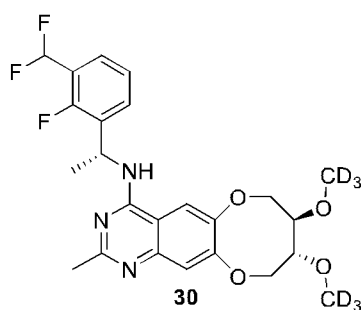
第六步

氮气保护下将化合物 **29-6** (3.00 g, 9.60 mmol) 和化合物 **1-7** (4.36 g, 14.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (117 mg, 960 μmol) 和三乙胺 (4.01 mL, 28.8 mmol), 在 25℃下搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~1/1, V/V) 分离纯化得化合物 **29-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 4H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.32 - 1.28 (m, 18H)。

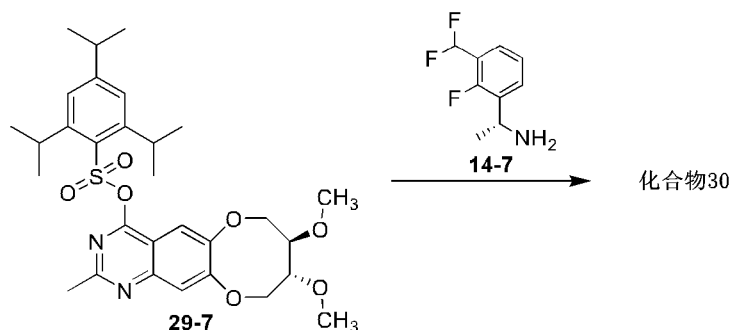
第七步

氮气保护下将化合物 **29-7** (200 mg, 346 μmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 向反应液中化合物 **5-9** (128 mg, 518 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (181 μL, 1.04 mmol), 在 90℃下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 mm × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mM 碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈: 37%-57%, 10 min) 得到化合物 **29**。化合物 **29** 经 SFC (色谱柱: Chiralcel OJ-3 100 mm × 4.6 mm × 3 μm; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.c. 值, e.c.% = 96.14%, RT = 2.311 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.89 - 5.77 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 542, 实测值 542。

实施例 30



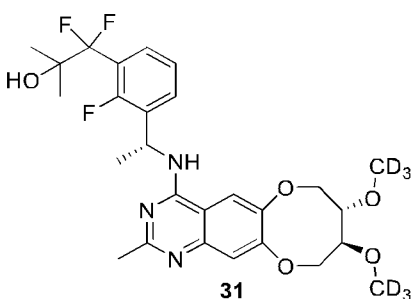
合成路线:



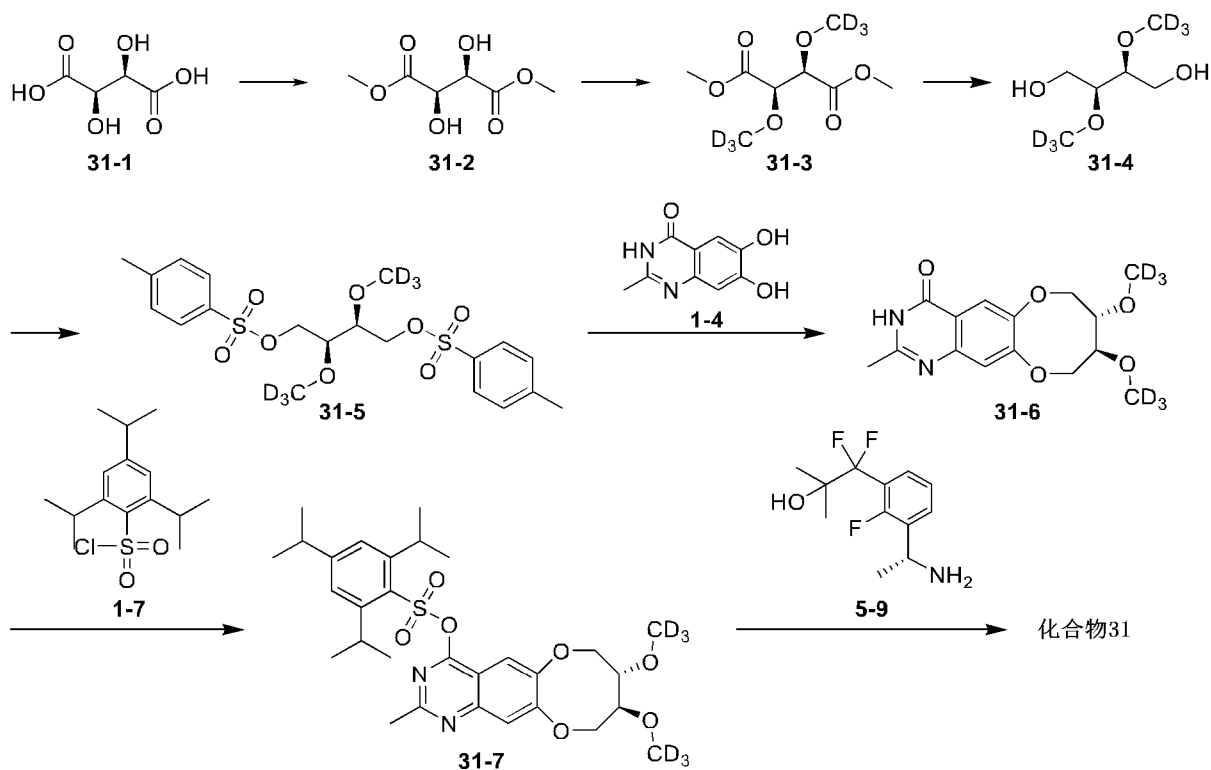
氮气保护下将化合物 **29-7** (200 mg, 346 μmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 向反应液中化合物 **14-7** (98.1

mg, 518 μ mol), *N,N*-二异丙基乙胺 (181 μ L, 1.04 mmol), 在90℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 流动相: 10 mM碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈37%-57%, 10 min) 得到化合物**30**。化合物**30**经SFC (色谱柱: Chiralcel OJ-3 100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μ m; 流动相: 超临界CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测e.e.值, e.e.%=100.00%, RT=2.204 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.65 (d, *J*=8.0 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 484, 实测值484。

实施例 31



合成路线:



第一步

将化合物 **31-1** (30.0 g, 333 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入浓硫酸 (500 μ L, 9.38 mmol), 在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 **31-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.44 (s, 2H)。

第二步

将化合物 **31-2** (12.3 g, 69.0 mmol) 溶于氘代碘甲烷 (100 mL) 中, 加入氧化银 (48.0 g, 207 mmol), 在 45°C 下搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 将滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **31-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (s, 2H), 3.81 (s, 6H)。

5

第三步

将化合物 **31-3** (7.00 g, 33.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 0°C 下加入四氢锂铝 (2.50 g, 66.0 mmol), 在 25°C 下搅拌反应 2 小时。向反应液中缓慢加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **31-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.69 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 2.43 (s, 2H)。

10

第四步

-78°C 下将化合物 **31-4** (7.20 g, 46.1 mmol) 溶于吡啶 (100 mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (35.2 mg, 184 mmol), 在 25°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中缓慢加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 10) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **31-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.46 (s, 6H)。

15

第五步

将化合物 **31-5** (18.0 g, 38.7 mmol) 和化合物 **1-4** (7.45 g, 38.7 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (200 mL) 中, 加入碳酸钾 (21.4 g, 155 mmol), 在 80°C 下搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~5/1, V/V) 分离纯化得化合物 **31-6**。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 313, 实测值 313。

20

第六步

氮气保护下将化合物 **31-6** (5.30 g, 17.0 mmol) 和化合物 **1-7** (7.71 g, 25.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (207 mg, 1.70 mmol) 和三乙胺 (7.09 mL, 50.9 mmol), 在 25°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~2/1, V/V) 分离纯化得化合物 **31-7**。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺ 580, 实测值 580。

25

第七步

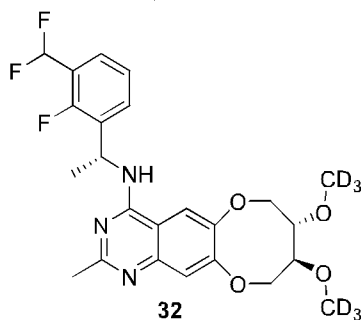
氮气保护下将化合物 **31-7** (200 mg, 346 μmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 向反应液中化合物 **5-9** (128 mg, 518 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (181 μL, 1.04 mmol), 在 90°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 mm × 25 mm × 5 μm; 流动相: 10 mM 碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈: 38%-68%, 10 min) 得到化合物 **31**。化合物 **31** 经 SFC (色谱柱: Chiralcel OJ-3 100 mm × 4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%) 测 e.e. 值, e.e.% = 95.62%, RT = 2.290 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 5.95 - 5.71 (m, 1H), 4.56 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.63 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.40 - 1.23 (m, 6H)。MS-ESI 计算值 [M+H]⁺

30

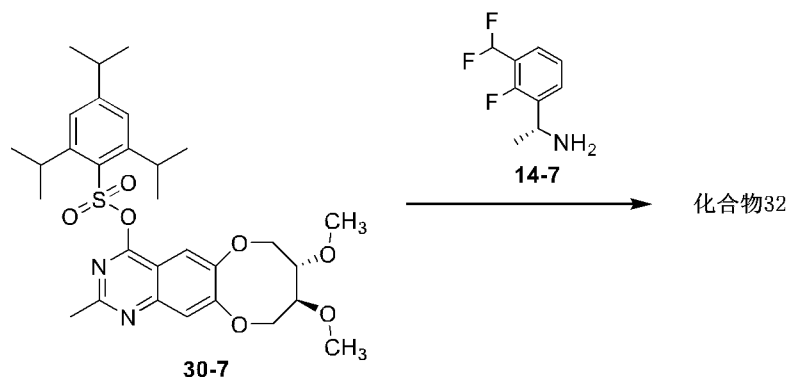
35

542, 实测值542。

实施例 32

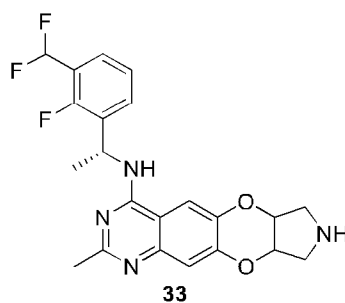


合成路线:

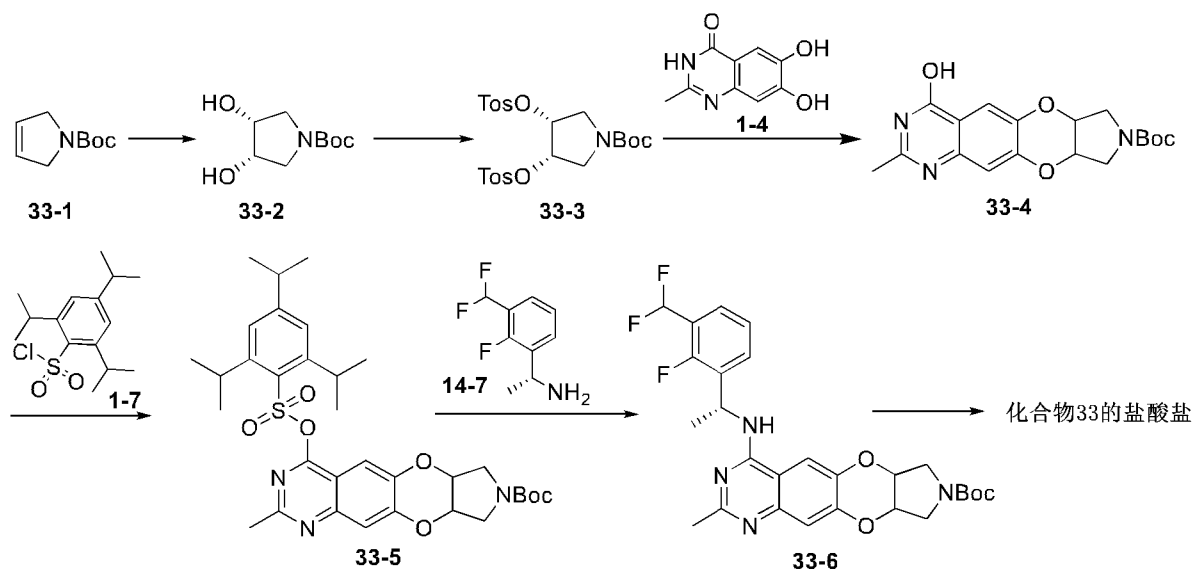


- 5 氮气保护下将化合物**30-7** (200 mg, 346 μmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 向反应液中化合物**5-9** (98.1 mg, 518 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (181 μL , 1.04 mmol), 在90℃下搅拌反应12小时。降至室温, 向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ;
- 10 流动相: 10 mM碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈: 43%-73%, 10 min) 得到化合物**32**。化合物**32**经SFC检测 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 超临界CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%) 测e.e.值, e.e.%=100.00%, RT=2.162 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.15 - 6.84 (m, 1H), 5.86 - 5.77 (m, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.65
- 15 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 484, 实测值484。

实施例 33



合成路线:



第一步

将化合物 **33-1** (5.00 g, 29.6 mmol) 溶于丙酮 (60 mL) 和水 (30 mL) 中, 加入 *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物水合物 (4.85 g, 41.4 mmol), 和二水合钨酸钾 (544 mg, 1.48 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入亚硫酸钠 (54 g), 在 25℃ 下搅拌反应 1 小时后减压浓缩, 再向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 1) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~0/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **33-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 - 4.15 (m, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

第二步

将化合物 **33-2** (2.00 g, 9.84 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (9.38 g, 49.2 mmol) 和三乙胺 (8.22 mL, 59.0 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 12 小时。向反应液中缓慢加入水 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~2/1, V/V) 分离纯化得到化合物 **33-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 - 7.55 (m, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 4.90 - 4.76 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 6H), 1.42 (s, 9H)。MS-ESI 计算值[M-100+H]⁺ 512, 实测值 512。

第三步

将化合物 **33-3** (4.45 g, 8.70 mmol) 和化合物 **1-4** (1.67 g, 8.70 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (35 mL) 中, 加入碳酸钾 (4.81 g, 34.8 mmol), 在 80℃ 下搅拌反应 12 小时。向反应液中缓慢加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL × 4) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~0/1, V/V) 分离纯化得化合物 **33-4**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 360, 实测值 360。

第四步

将化合物 **33-4** (1.51 g, 3.49 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入化合物 **1-7** (1.59 g, 5.24 mmol), 4-甲基氨基吡啶 (42.7 mg, 349 μmol) 和三乙胺 (1.46 mL, 10.5 mmol), 在 25℃ 下搅拌反应 12 小时。反应液过滤, 减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~2/1, V/V), 得到化合物 **33-5**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 626, 实测值 626。

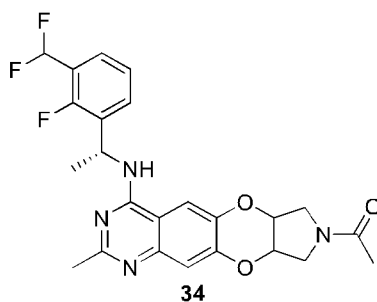
第五步

将化合物 **33-5** (200 mg, 320 μmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 加入 **14-7** (90.7 mg, 479 μmol) 和三乙胺 (223 μl , 1.28 mmol), 在 90°C 下搅拌反应 12 小时。向反应液中缓慢加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100/1~10/1, V/V), 得到化合物 **33-6**。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531, 实测值 531。

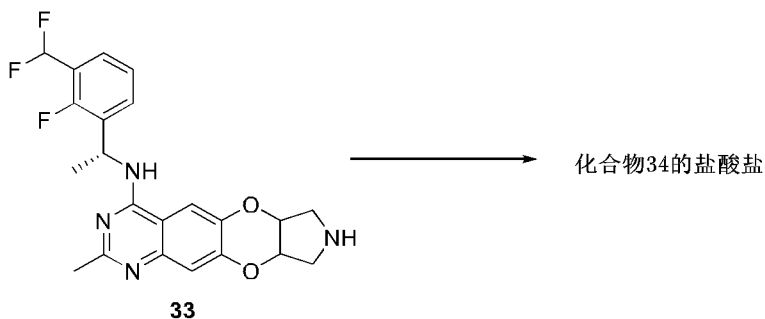
第六步

将化合物 **33-6** (140 mg, 264 μmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 加入氯化氢乙酸乙酯溶液 (4 mol/L, 1.98 mL), 在 20°C 下搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05% 盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 10%-40%, 10 min) 得到化合物 **33** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 - 6.81 (m, 1H), 6.08 - 5.93 (m, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.75 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431, 实测值 431。

实施例 34

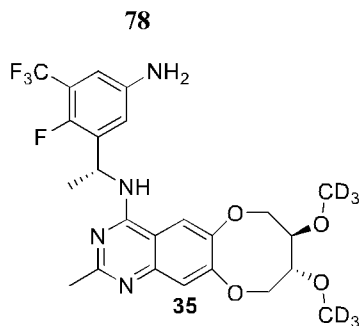


合成路线:

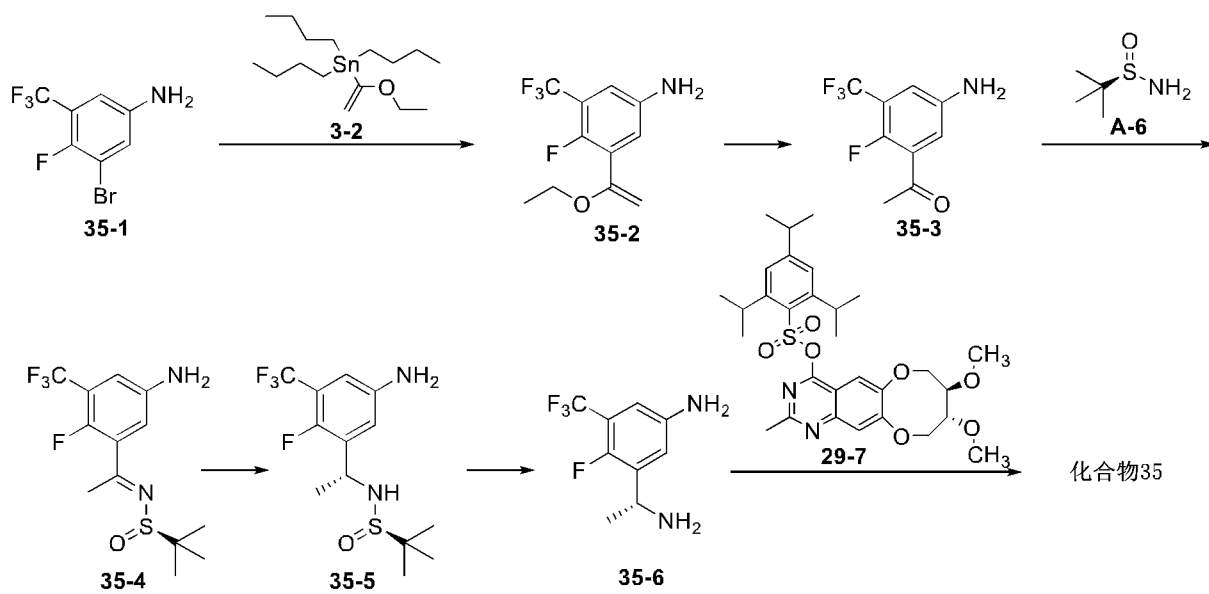


将化合物 **33** 的盐酸盐 (50 mg, 99.3 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入乙酸酐 (20.3 mg, 199 μmol) 和三乙胺 (27.7 μl , 199 μmol), 在 25°C 下搅拌反应 6 小时。过滤, 滤液减压浓缩后的剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05% 盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈: 15%-45%, 10 min) 得到化合物 **34** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 - 6.81 (m, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 1H), 5.58 - 5.03 (m, 1H), 4.77 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.74 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473, 实测值 473。

实施例 35



合成路线:



第一步

- 5 氮气保护下, 将化合物 **35-1** (6.00 g, 23.3 mmol) 溶于干燥甲苯 (100 mL) 中, 加入化合物 **3-2** (12.6 g, 34.9 mmol), 再加入双三苯基膦二氯化钯 (1.63 g, 2.33 mmol), 反应液在 120℃ 下搅拌 12 小时, 降至室温后, 向反应液中加入饱和氯化钾水溶液 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物 **35-2**, 直接用于下一步。

第二步

- 10 将化合物 **35-2** (5.83 g, 23.4 mmol) 溶于丙酮 (80 mL) 中, 0℃ 下滴加浓盐酸 (12 M, 9.96 mL), 反应液在 25℃ 下搅拌 1 小时, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液碱化 pH 至 8, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~4/1, V/V) 分离得到化合物 **35-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 222, 实测值 222。

第三步

- 15 将化合物 **35-3** (4.84 g, 16.7 mmol) 溶于干燥四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入钛酸四乙酯 (7.62 g, 33.4 mmol) 和化合物 **A-6** (3.04 g, 25.1 mmol), 反应液在 80℃ 下搅拌 24 小时, 降温至 0℃ 将水 (50 mL) 倒入反应液中, 再加入乙酸乙酯 (50 mL × 1) 洗涤, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~2/1, V/V) 分离得到化合物 **35-4**。MS-ESI 计算值
- 20 [M+H]⁺ 325, 实测值 325。

第四步

将化合物 **35-4** (4.68 g, 11.8 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (60 mL), 在 0℃加入硼氢化钠 (535 mg, 14.2 mmol), 反应液在 25℃下搅拌 1 小时, 降温至 0℃滴加水 (100 mL), 再加入乙酸乙酯 (100 mL × 1), 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1~1/2, V/V) 分离得到化合物 **35-5**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 327, 实测值 327。

5

第五步

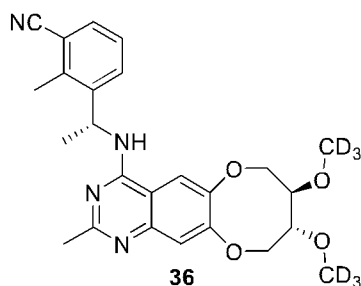
将化合物 **35-5** (2.16 g, 6.62 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 滴加氯化氢二氧六环溶液 (4 M, 16.6 mL), 反应液于 20℃搅拌 2 小时, 将反应液减压浓缩后在 20℃加入二氯甲烷 (5 mL) 搅拌 10 分钟, 过滤, 收集滤饼干燥得到 **35-6** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 223, 实测值 223。

第六步

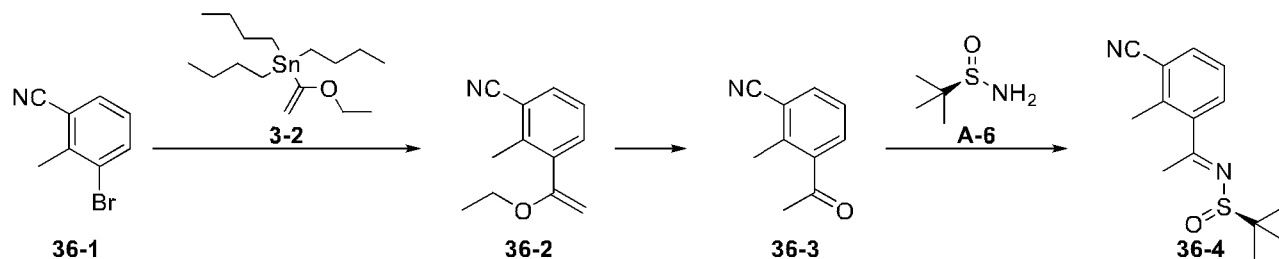
10 氮气保护下将化合物**29-7** (250 mg, 432 μmol) 溶于二甲亚砜 (15 mL) 中, 向反应液中化合物**35-6**的盐酸盐 (144 mg, 648 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (226 μL, 1.30 mmol), 在 90℃下搅拌反应 12 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex C18 80 mm × 40 mm × 3 μm; 流动相: 10 mM 碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈: 45%-75%, 10 min) 得到化合物**35**。化合物**35**经 SFC (色谱柱: ChiralPak AD-3 15 mm × 4.6 mm × 3 μm; 流动相: 超临界 CO₂-0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测 e.e. 值, e.e.% = 67.50%, RT = 3.330 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 517, 实测值 517。

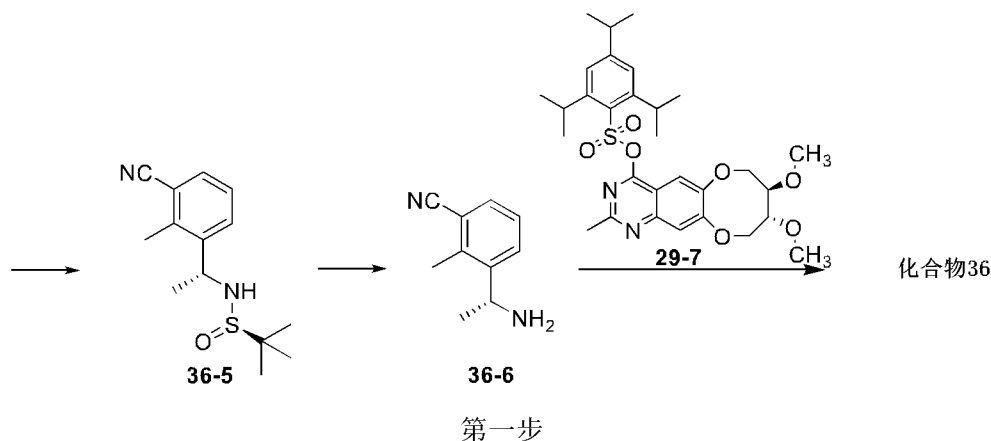
20

实施例 36



合成路线:





氮气保护下, 将化合物 **36-1** (5.00g, 25.5 mmol) 溶于干燥甲苯 (50 mL) 中, 加入化合物 **3-2** (10.2 g, 28.3 mmol), 再加入双三苯基膦二氯化钾 (1.79 g, 2.55 mmol), 反应液在 120℃ 下搅拌 12 小时, 降至室温后, 向反应液中加入饱和氯化钾水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物 **36-2**, 直接用于下一步。

第二步

将化合物 **36-2** (5.00 g, 26.7 mmol) 溶于丙酮 (80 mL) 中, 0℃ 下滴加浓盐酸 (12 M, 8.00 mL), 反应液在 20℃ 下搅拌 1 小时, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液碱化 pH 至 8, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 100/1~5/1, V/V) 分离得到化合物 **36-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.73 (dd, J=1.56, 8.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.63 - 2.58 (m, 3H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 160, 实测值 160。

第三步

将化合物 **36-3** (3.53 g, 19.5 mmol) 溶于干燥四氢呋喃 (40 mL) 中, 加入钛酸四乙酯 (8.89 g, 39.0 mmol) 和化合物 **A-6** (3.54 g, 29.2 mmol), 反应液在 80℃ 下搅拌 24 小时, 降温至 0℃ 将水 (50 mL) 倒入反应液中, 再加入乙酸乙酯 (50 mL × 1) 洗涤, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V) 分离得到化合物 **36-4**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 263, 实测值 263。

第四步

将化合物 **36-4** (5.37 g, 17.7 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (60 mL), 在 0℃ 加入硼氢化钠 (804 mg, 21.3 mmol), 反应液在 20℃ 下搅拌 1 小时, 降温至 0℃ 滴加水 (200 mL), 再加入乙酸乙酯 (200 mL × 2), 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 1/1~1/2, V/V) 分离得到化合物 **36-5**。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 265, 实测值 265。

第五步

将化合物 **36-5** (5.40 g, 20.4 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 滴加氯化氢二氧六环溶液 (4 M, 25.5 mL), 反应液于 20℃ 搅拌 2 小时, 将反应液减压浓缩后在 20℃ 加入二氯甲烷 (5 mL) 搅拌 10 分钟, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到 **36-6** 的盐酸盐。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 161, 实测值 161。

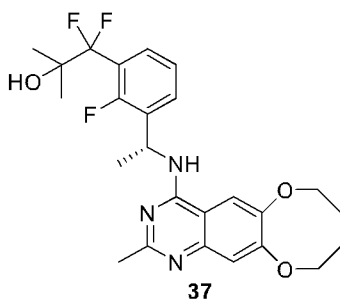
第六步

氮气保护下将化合物 **29-7** (100 mg, 173 μmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 向反应液中化合物 **36-6** 的盐

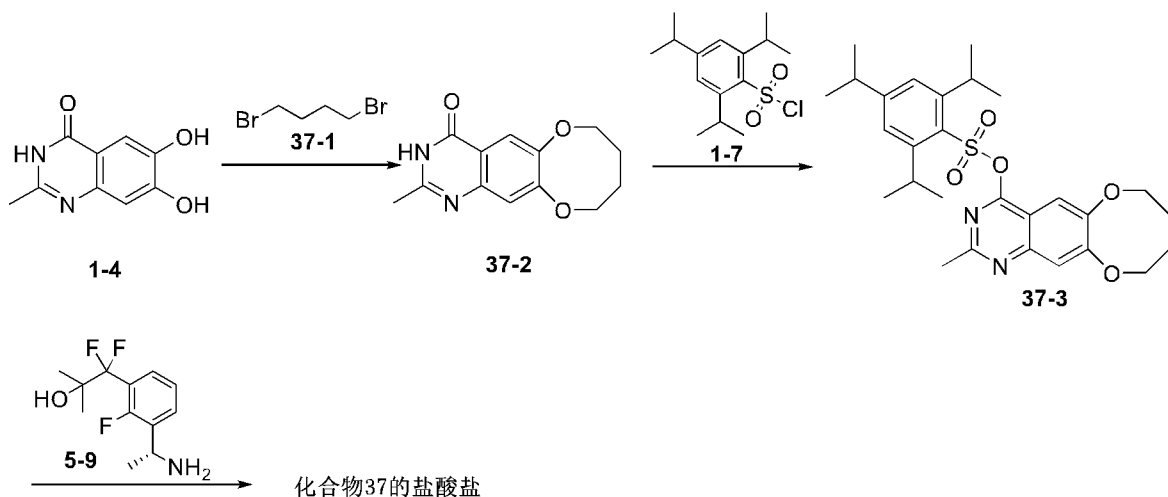
酸盐(41.5 mg, 259 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (90.3 μL , 518 μmol), 在90℃下搅拌反应12小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后的剩余物经高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 10 mM碳酸氢铵-乙腈; 梯度: 乙腈: 37%-67%, 10 min) 得到化合物**36**。化合物**36**经SFC (色谱柱: ChiralPak AD-3 50 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm ; 流动相: 超临界CO₂-0.05%二乙胺的乙醇溶液; 梯度: 0.05%二乙胺的乙醇溶液: 5%-40%)。测e.e.值, e.e.=100.00%, RT=1.599 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.64 - 1.52 (s, 3H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 455, 实测值455。

10

实施例 37



合成路线:



第一步

15 将化合物**1-4** (2.00 g, 10.4 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (150 mL) 中, 加入碳酸钾 (7.19 g, 52.0 mmol), 搅拌30分钟, 随后加入**37-1** (4.49 g, 20.8 mmol), 在25℃下搅拌反应12小时。减压浓缩。剩余物经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Phenomenex C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05%盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈10%-30%, 10 min), 得到化合物**37-2**的盐酸盐。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 247, 实测247。

第二步

20 将化合物**37-2** (110 mg, 447 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 依次加入**1-7** (203 mg, 670 μmol), 三乙胺 (271 mg, 2.68 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (5.46 mg, 44.7 μmol), 在25℃下搅拌反应12小时。减压浓缩。剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~4/1, V/V), 分离纯化得到化合物**37-3**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 513,

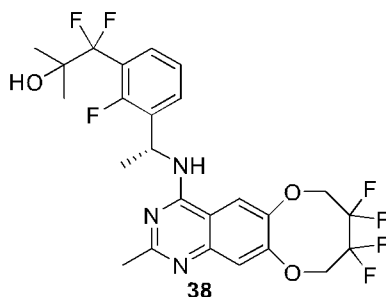
实测513。

第三步

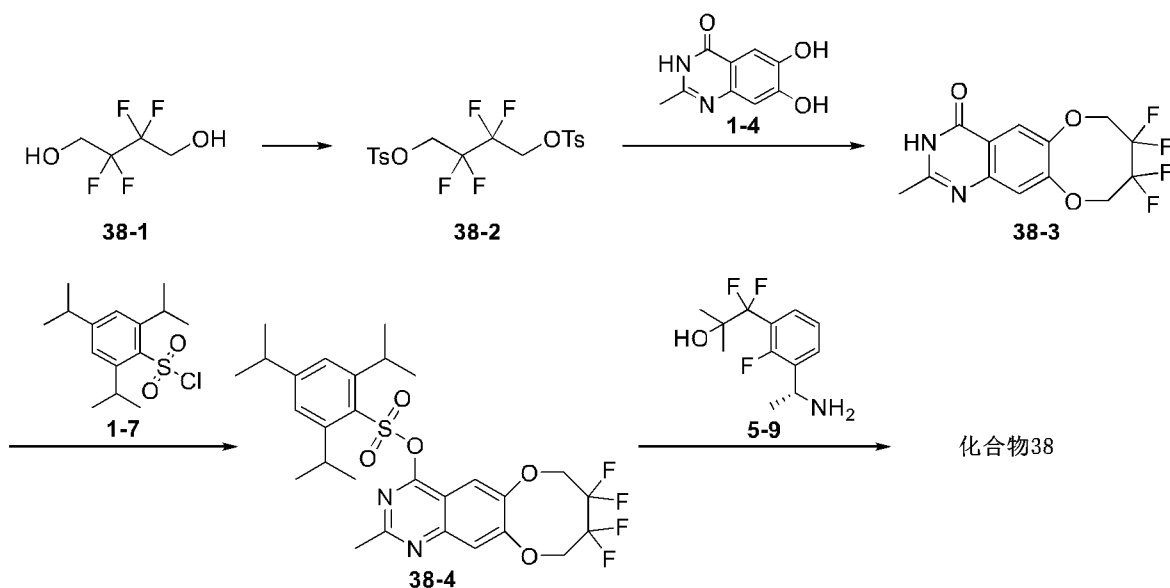
将化合物**37-3** (135 mg, 263 μmol) 溶于二甲亚砜 (1.5 mL) 中, 依次加入**5-9** (98.0 mg, 395 μmol), *N,N*-二异丙胺乙胺 (340 mg, 2.63 mmol), 在80℃下搅拌反应12小时。反应液经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 mm $\times$ 40 mm $\times$ 5 μm ; 流动相: 0.05%盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈25%-55%, 10 min), 得到化合物**37**的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.58 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.23 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.99 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.72 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J=4.0$ Hz, 6H), 1.25 - 1.21 (m, 1H),。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 476, 实测476。

10

实施例 38



合成路线:



第一步

15 将**38-1** (1.00 g, 6.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 向反应液中加入对甲苯磺酰氯 (3.53 g, 18.51 mmol) 和三乙胺 (6.24 g, 61.7 mmol)。反应液在室温下搅拌12小时。减压浓缩除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯, 10:1~2:1, V/V), 分离得到化合物**38-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 4.38 - 4.35 (m, 4H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 471, 实测471。

第二步

20 将化合物**1-4** (0.50 g, 2.60 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入碳酸钾 (1.80 g, 13.0 mmol),

搅拌30 min, 加入**38-2** (1.22 g, 2.60 mmol), 在室温下搅拌反应12小时。减压浓缩。剩余物使用二氯甲烷/甲醇=10:1 (150 mL) 洗涤, 过滤, 收集滤液, 滤液旋除溶剂, 剩余物用硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇, 100:1~20:1, V/V), 分离纯化得到化合物**38-3**。MS-ESI计算值[M+H]⁺319, 实测319。

第三步

- 5 将化合物**38-3** (161 mg, 505 μ mol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 依次加入**1-7** (229.84 mg, 759 μ mol), 三乙胺 (307 mg, 3.04 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (6 mg, 50.6 μ mol), 在室温下搅拌反应12小时。减压浓缩。剩余物用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 10:1-4:1, V/V), 分离纯化得到化合物**38-4**。MS-ESI计算值[M+H]⁺585, 实测585。

第四步

- 10 将化合物**38-4** (80.0 mg, 137 μ mol) 溶于二甲亚砜 (1.5 mL) 中, 依次加入**5-9** (58.0 mg, 205 μ mol), *N,N*-二异丙胺乙胺 (177 mg, 1.37 mmol), 在80℃下搅拌反应12小时。反应液经制备高效液相色谱分离纯化 (色谱柱: column: Xtimate C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: 盐酸水溶液-乙腈; 梯度: 乙腈30%-60%, 10 min), 得到化合物**38**的盐酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.62 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.01 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.73 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.67 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H),
15 1.74 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, *J*=4.0 Hz, 6H)。MS-ESI计算值[M+H]⁺548, 实测548。

活性测试:

实验例 1: KRAS(G12C)和 SOS1 结合实验

实验原理:

- 20 小分子化合物结合在 SOS1 的催化位点而抑制 SOS1 与 KRAS (G12C) 的结合, 当荧光标记的 SOS1 蛋白与荧光标记的 KRAS (G12C) 蛋白的结合被抑制时, 发出的荧光发生改变。通过检测荧光改变, 可以测试小分子阻止 SOS1 与 KRAS (G12C) 结合的能力。采用均相时间分辨荧光 (HTRF) 结合试验来检测本发明的化合物抑制 SOS1 与 KRAS (G12C) 相互结合的能力。

实验材料:

- 25 KRAS (G12C) 蛋白由武汉普健生物科技有限公司表达纯化, SOS1 exchange domain (564-1049) protein (Human recombinant) 购自 Cytoskeleton, Mab Anti 6HIS-XL665 和 Mab Anti GST-E μ cryptate 购自 Cisbio。多功能酶标仪 Nivo5 购自于 PerkinElmer。

实验方法:

- 1X buffer 配制 (现配现用): Hepes: 5 mM; NaCl: 150 mM; EDTA: 10 mM; Igepal: 0.0025%; KF: 100 mM;
30 DTT: 1 mM; BSA: 0.05%;

用 DMSO 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 1 mM 稀释至 0.064 μ M。

用 1X buffer 将待测化合物各梯度稀释成 DMSO 为 2% 的工作液, 5 μ L/孔加到对应孔中, 对应浓度梯度为 20 μ M 至 0.00128 nM, 置双复孔实验。1000 转, 离心 1 分钟。

- 用 1X buffer 配制 KRAS(G12C) (200nM) 和 Mab Anti GST-E μ cryptate (1 ng/ μ L) 的混和工作液, 将该
35 混合工作液放置 25℃ 中孵育 5 分钟, 2.5 μ L/孔加入到对应孔。

用 1X buffer 配制 SOS1 (80 nM) 和 Mab Anti 6HIS-XL665 (8 g/μL) 的混和工作液, 2.5 μL/孔加入到对应孔中, Blank 孔中加入 2.5 μL Mab Anti 6HIS-XL665 (8 g/μL) 稀释液, 此时化合物终浓度梯度为 10 μM 稀释至 0.64 nM, KRAS(G12C) (500nM), Mab Anti GST-Eu cryptate (0.25 ng/μL), SOS1 (20 nM), Mab Anti 6HIS-XL665 (2 g/μL), 反应体系置于 25℃ 反应 60 分钟。反应结束后采用多标记分析仪读取 HTRF。

5 数据分析:

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率, IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 $\log(\text{inhibitor})$ vs. response -- Variable slope 模式得出)。本发明化合物对 KRAS(G12C)和 SOS1 结合的抑制活性结果见表 1。

表 1 本发明化合物对 KRAS(G12C)和 SOS1 结合的 IC_{50} 值测试结果

受试化合物	IC_{50} (nM)
化合物 1 的盐酸盐	21.45
化合物 5 的盐酸盐	12.56
化合物 6 的盐酸盐	52.94
化合物 11	37.63
化合物 14 的盐酸盐	35.13
化合物 18 的盐酸盐	56.85
化合物 20	9.50
化合物 25	128.30
化合物 26	21.47
化合物 29	17.10
化合物 31	28.82
化合物 34	105.7
化合物 35	60.78

10 实验结论: 本发明化合物对 KRAS (G12C) 和 SOS1 结合有显著的抑制效果。

实验例 2: H358 细胞 3D 增殖抑制活性测试

实验原理:

KRAS (G12C) 突变的 H358 细胞中, KRAS 信号通路异常激活。小分子 SOS1 抑制剂通过抑制 SOS1 与 RAS 蛋白的结合, 降低其 GEF 活性, 减少激活状态 RAS-GTP 的比例。进一步下调 RAS 下游的 MEK/ERK 通路的磷酸化水平, 达到抑制细胞增殖的效果。将小分子与 H358 细胞在 3D 空间内共培养, 然后通过细胞
15 读数, 间接反映 SOS1 抑制剂对 H358 细胞的增殖抑制活性。

实验材料:

RPMI1640 培养基, 胎牛血清, 盘尼西林/链霉素抗生素购自维森特, 低熔点琼脂糖购自 Sigma。Almar

blue 试剂购自 Invitrogen。NCI-H358 细胞系购自南京科佰生物科技有限公司。Nivo 多标记分析仪 (PerkinElmer)。

实验方法:

将 H358 细胞种于 96 孔 U 型板中, 先将低熔点琼脂糖配成 2% 的母液, 使用时先将琼脂糖母液在微波炉中加热使其完全融化, 之后至于 42℃ 水浴锅中使琼脂糖保持液体状态。将凝胶加入含血清的培养基中配成凝胶浓度为 0.6% 作为底层胶, 按照每孔 50 μL 铺到 96 孔 U 型板中。待底层胶凝固后, 再将 2% 凝胶加入到含细胞的培养基中, 配成凝胶浓度为 0.4% 的含细胞的上层胶, 细胞密度为 4×10^4 细胞/毫升, 按照每孔 75 μL 加到铺有底层胶的 96 孔 U 型板中, 细胞密度为 3000 个每孔。待上层胶凝固后细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

加化合物当天, 在铺好细胞的 96 孔 U 型板中加入 85 μL 液体培养基。将待测化合物用排枪进行 3 倍稀释至第 9 个浓度, 即从 6 mM 稀释至 0.9 μM , 设置双复孔实验。向中间板中加入 97 μL 培养基, 再按照对应位置, 转移 2.5 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 混匀后转移 40 μL 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 30 μM 至 4.5 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天, 第 8 天, 将待测化合物用排枪进行 3 倍稀释至第九个浓度, 即从 6 mM 稀释至 0.9 μM , 设置双复孔实验。像中间板中加入 198 μL 培养基, 再按照对应位置, 转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至第一块中间板中, 再向第二块中间板中加入 100 μL 培养基, 取第一块中间板中的混匀化合物 100 μL 加入, 混匀后转移 40 μL 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 30 μM 至 4.5 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中再培养 7 天。化合物与细胞共孵育 14 天, 向细胞板中加入每孔 20 μL 的 Almar blue 检测试剂, 将加染料的板子置于水平摇床上震荡 15 分钟, 再将板子至于室温孵育至 5 小时使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

数据分析:

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率, IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 "log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出)。

实验结果: 见表 2。

表 2 H358 细胞 3D 增殖抑制活性测试结果

受试化合物	IC_{50} (nM)
化合物 1 的盐酸盐	140
化合物 2 的盐酸盐	528
化合物 5 的盐酸盐	39

实验结论: 本发明化合物能在 3D 条件下抑制 H358 细胞的增殖。

实验例 3: DLD-1 细胞 p-ERK 增殖抑制活性测试

实验材料:

DLD-1 细胞购自南京科佰; 1640 培养基购自 Biological Industries; 胎牛血清购自 Biosera; Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 购自 Cisbio。Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 成分表见表 3。

表 3 Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 成分表

成分名称	储存温度
Advanced PhosphoERK1/2 Eu Cryptate antibody	≤-16℃
Advanced PhosphoERK1/2 d2 antibody	≤-16℃
Blocking reagent (stock solution 100X)	≤-16℃
Lysis buffer # 1 (stock solution 4X)	≤-16℃
Detection buffer (ready-to-use)	≤-16℃

实验方法:

DLD-1 细胞种于透明 96 孔细胞培养板中, 80 μL 细胞悬液每孔, 每孔包含 8000 个 DLD-1 细胞, 细胞板放入二氧化碳培养箱, 37℃ 过夜孵育;

5 将待测化合物用 100%DMSO 稀释到 2 mM 作为第一个浓度, 然后再用移液器进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 2 mM 稀释至 0.026 μM。取 2 μL 化合物加入 78 μL 细胞饥饿培养基, 混匀后, 取 20 μL 化合物溶液加入到对应细胞板孔中, 细胞板放回二氧化碳培养箱继续孵育 1 小时, 此时化合物浓度为 10 μM 至 0.128 nM, DMSO 浓度为 0.5%;

结束孵育后, 弃掉细胞上清加入 50 μL 细胞裂解液每孔, 室温摇晃孵育 30 分钟;

10 使用 Detection buffer 将 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释 20 倍;

取 16 μL 细胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中, 再加入 2 μL Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀释液和 2 μL Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀释液, 常温孵育 4 小时;

孵育结束后使用多标记分析仪读取 HTRF excitation: 320nm, emission: 615nm, 665nm。

15 数据分析:

利用方程式(Sample-Min)/(Max-Min)×100%将原始数据换算成抑制率, IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope 模式得出)。本发明化合物对 p-ERK 的抑制作用测试结果见表 4。

Max 孔: 阳性对照孔读值为 1X 裂解液

20 Min 孔: 阴性对照孔读值为 0.5%DMSO 细胞孔细胞裂解液

表 4 本发明化合物对 DLD-1 细胞 p-ERK 增殖抑制活性测试结果

受试化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的盐酸盐	140.5
化合物 5 的盐酸盐	54.5
化合物 6 的盐酸盐	112.1
化合物 14 的盐酸盐	119.5
化合物 16	227.6

化合物 20	89.69
化合物 29	139.6
化合物 31	295.4
化合物 34 的盐酸盐	399.5
化合物 35	307.8

实验结论：本发明化合物对DLD-1细胞p-ERK增殖有抑制效果。

实验例4：化合物药代动力学评价

实验材料：

CD-1小鼠（雄性，7~9周龄，北京维通利华）

5 实验操作：

以标准方案测试化合物静脉推注及口服给药后的啮齿类动物药代特征，实验中候选化合物配成澄清溶液，给予小鼠单次静脉注射及口服给药。静注及口服溶媒为5%二甲基亚砜，5%的聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯与10%的水配成的混合溶媒。该项目使用四只雄性CD-1小鼠，两只小鼠进行静脉注射给药，给药剂量为10 mg/kg，收集给药后0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h的血浆样品；另外两只小鼠口服灌胃给药，给药剂量为50 mg/kg，收集给药后0.25、0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h的血浆样品，在4℃下3,200 x g离心10分钟，分离上清得血浆样品，加入20倍体积含内标的乙腈溶液沉淀蛋白，12000 x g搅拌15 min，4℃离心取上清液50 μL转移至96-well plate二次离心取上清进样，以LC-MS/MS分析方法定量分析血药浓度，并计算药代参数，如达峰浓度(C_{max})，清除率(CL)，半衰期($T_{1/2}$)，组织分布(V_{dss})，药时曲线下面积(AUC_{0-last})，生物利用度(F)等。

实验结果：见表5。

15

表5 药代动力学测试结果

化合物	达峰浓度 C_{max} (nM)	清除率 CL (mL/min/kg)	组织分布 V_{dss} (L/kg)	半衰期 $T_{1/2}$ (IV, h)	药时曲线下面积 AUC_{0-last} PO (nM.hr)	生物利用度 F (%)
化合物 29	7130	54.1	1.4	0.4	14417	50.5
化合物 31	4370	67	2.15	0.5	5158	22.8

实验结论：本发明化合物具有良好的药代动力学性质，包括良好的口服生物利用度，口服暴露量，半衰期和清除率等。

实验例 5：化合物在 Miapaca2 裸鼠移植瘤模型的体内药效评价

细胞培养：

20 人胰腺癌细胞 (Miapaca2)，体外贴壁单层培养，培养条件为DMEM培养基中加10%胎牛血清，37℃，5%CO₂ 孵箱培养。一周两到三次用胰酶-EDTA进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为80%–90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

实验动物：

Balb/c裸小鼠，雌性，6-7周，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

25 模型制备：

将 0.2 mL (5×10^6 个) Miapaca2 细胞 (加基质胶, 体积比为 1:1) 皮下接种于每只小鼠的右后背, 肿瘤平均体积达到 118 mm³ 时开始分组给药。

给药方案: 见表 6。

表 6 实验动物分组及给药方案

组别	小鼠数量	化合物	剂量 (mg/kg)	给药体积参数 (μL/g) ²	给药途径	给药频次
1	6	溶媒组 5%二甲基亚砷+95% (10% 羟丙基-β-环糊精水溶液)	NA	10	灌胃给药	一天一次
2	6	AMG510	5	10	灌胃给药	一天一次
3	6	AMG510+化合物 29	5+50	10	灌胃给药	一天一次+ 一天两次

5 肿瘤测量和实验指标:

每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径, 肿瘤体积以立方毫米计量, 通过以下的公式计算: $V=0.5a \times b^2$, 其中 a 和 b 分别是肿瘤的长径和短径。受试化合物的抑瘤疗效通过使用 TGI (%) 来评价。TGI (%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI (%) = $[1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

10 实验结果: 见表 7。

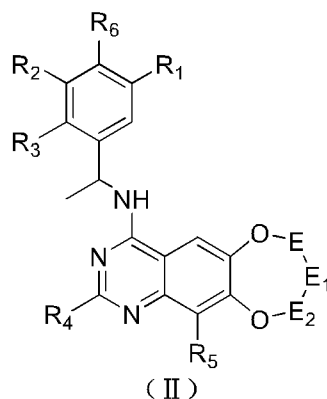
表 7 本发明化合物在 Miapaca2 裸鼠移植瘤模型中的抑瘤药效评价
(基于给药后第 19 天肿瘤体积计算得出)

组别	肿瘤体积平均值±SEM (mm ³) (第 19 天)	TGI (%)
溶媒组	2054±182	/
AMG510	494±131	75.9
AMG510 + 化合物 29	268±60	86.9

实验结论: 本发明化合物与 AMG510 联用在 Miapaca2 裸鼠移植瘤模型中展现出优异的抑瘤效果。

权 利 要 求

1. 式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

5 E 选自 $-(CH_2CH_2O)_m-$;

E₁ 选自 $-(CR_7R_8)_v-$;

E₂ 选自 $-(CH_2CH_2O)_w-$;

R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₄ 烷基、4-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₄ 烷基、4-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基分别独立地任选被 1、

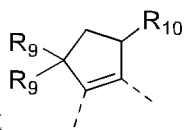
10 2、3 或 4 个 R_e 取代;

R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基和 5-6 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代; R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₄ 烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代;

15 R₄ 选自 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 卤代烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_c 取代;

R₅ 选自 H、F、Cl、Br、I、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷基氨基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷基氨基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;



20 或者, R₂、R₆ 和与它们相连的碳原子一起形成

R₇ 选自 H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基分别独立地任选被 1、2、或 3 个 R_f 取代;

R₈ 选自 H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;

或者, 相邻碳原子上的两个 R₇ 和与它们相连的碳原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 其中所述 4-6 元杂环烷基

25 任选被 1、2、3 或 4 个 R_g 取代;

R₉ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂ 和 -CN;

R₁₀选自H、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN和C₁₋₃烷基；

或者，两个R₉和与它们相连的碳原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述4-6元杂环烷基任选被1、2、3或4个R_h取代；

R_a分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和3-6元杂环烷基，其中所述

5 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和3-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2、3或4个R取代；

R_b分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

R_c分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

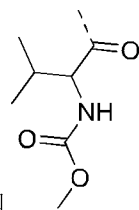
R_d分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

R_e分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN和-N(CH₃)₂；

10 R_f分别独立地选自D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂和-CN；

R_g分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃烷基和-C(=O)CH₃；

R_h分别独立地选自F、Cl、Br、I、=O、-OH、-NH₂、-CN和C₁₋₃烷基；



R分别独立地选自F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-CN和

m选自0或1；

15 v选自2、3或4；

w选自0或1；

当R₄为-CH₃且R₅、R₆、R₇、R₈均为H时，条件是：

(1) 当m为1，w为1，v为2，R₁为H，R₃为F时，R₂不为-CHF₂或

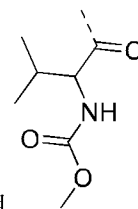
(2) 当m为1，w为1，v为2，R₁为H，R₃为-CH₃时，R₂不为-CHF₂或-CF₃；

20 (3) 当m为1，w为1，v为4，R₁为H，R₃为F时，R₂不为-CHF₂；

(4) 当v为2，R₂为-NH₂，R₂为-CF₃，R₃为H时，m与w之和不为0、1或2；

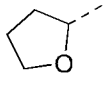
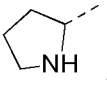
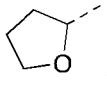
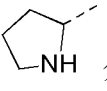
(5) 当m与w之和为1，v为2，R₁为H，R₃为F时，R₂不为-CHF₂或

所述3-6元杂环烷基、4-6元杂环烷基、5-6元杂环烯基和5-6元杂芳基中“杂”表示1、2、3或4个分别独立地选自-O-、-NH-、-S-和-N-的杂原子或杂原子团。

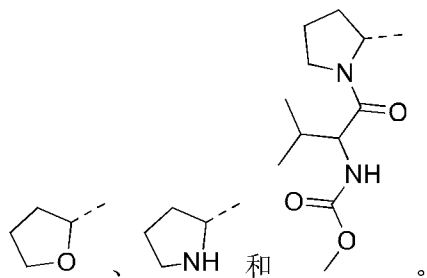


25 2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R分别独立地选自

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_a分别独立地选自F、Cl、Br、-OH、-

NH_2 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 和 ，其中所述 $-\text{OCH}_3$ 、 和  分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_a 分别独立地选自 F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、



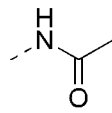
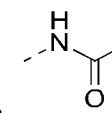
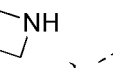
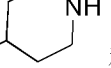
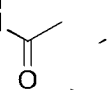
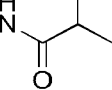
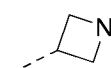
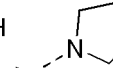
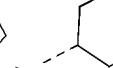
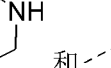
5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_e 分别独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

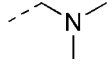
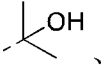
6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_f 分别独立地选自 D。

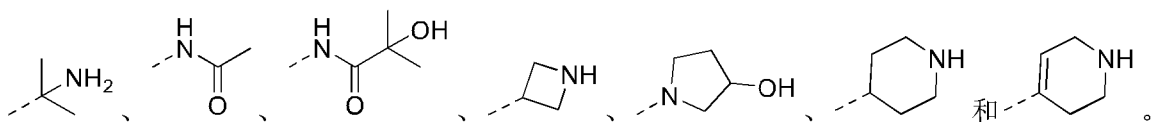
7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_g 分别独立地选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_h 分别独立地选自 $=\text{O}$ 和 $-\text{CH}_3$ 。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、

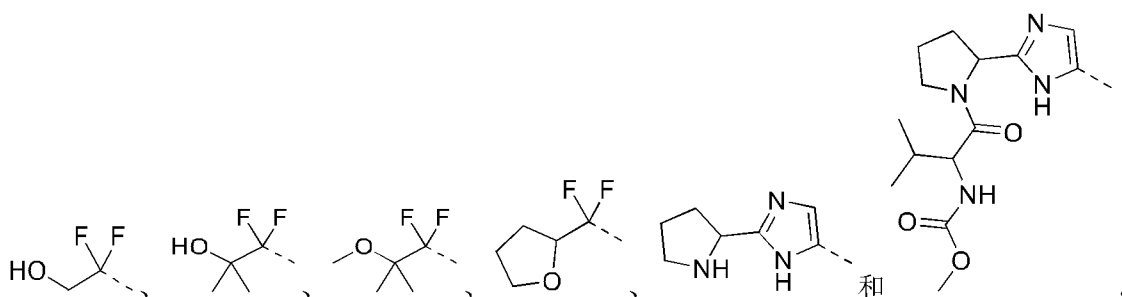
10. $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、、、、、、 和 ，其中所述 $-\text{CH}_3$ 、、、、、、 和  分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_e 取代。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_1 选自 H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、、、

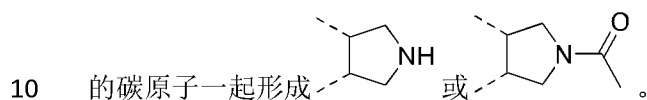


11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 5 元杂芳基，其中所述 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 5 元杂芳基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代。

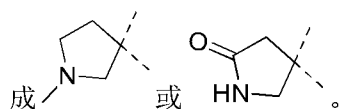
12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_2 选自 H、F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

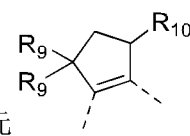


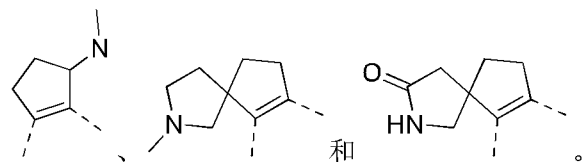
13. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H 和 F。
14. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 选自 $-CH_3$ 。
15. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 选自 H。
16. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 选自 H。
17. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_7 选自 H、D、F、 $-OCH_3$ 和 $-OCD_3$ 。
18. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_8 选自 H、D、F、Cl 和 Br。
19. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_9 选自 H。
20. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{10} 选自 H 和 $-NHCH_3$ 。
21. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 相邻碳原子上的两个 R_7 和与它们相连



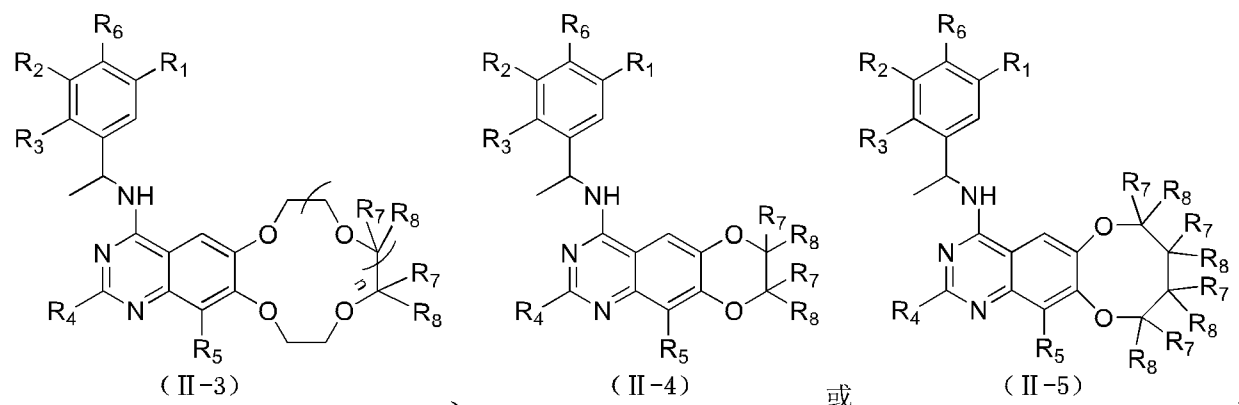
22. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 两个 R_9 和与它们相连的碳原子一起形



23. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自



24. 根据权利要求 1~23 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (II-3)、(II-4) 或 (II-5) 所示结构:



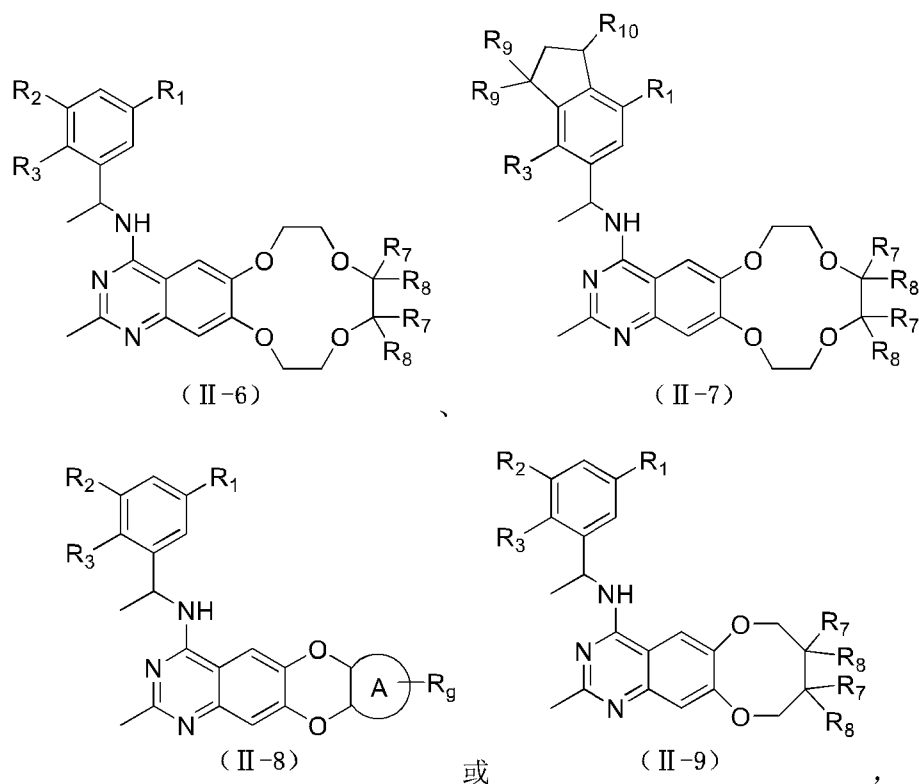
其中,

n 选自 0 和 1;

- 20 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如权利要求 1~23 任意一项所定义。

25. 根据权利要求 24 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (II-6)、(II-7)、(II-8) 或

(II-9) 所示结构:



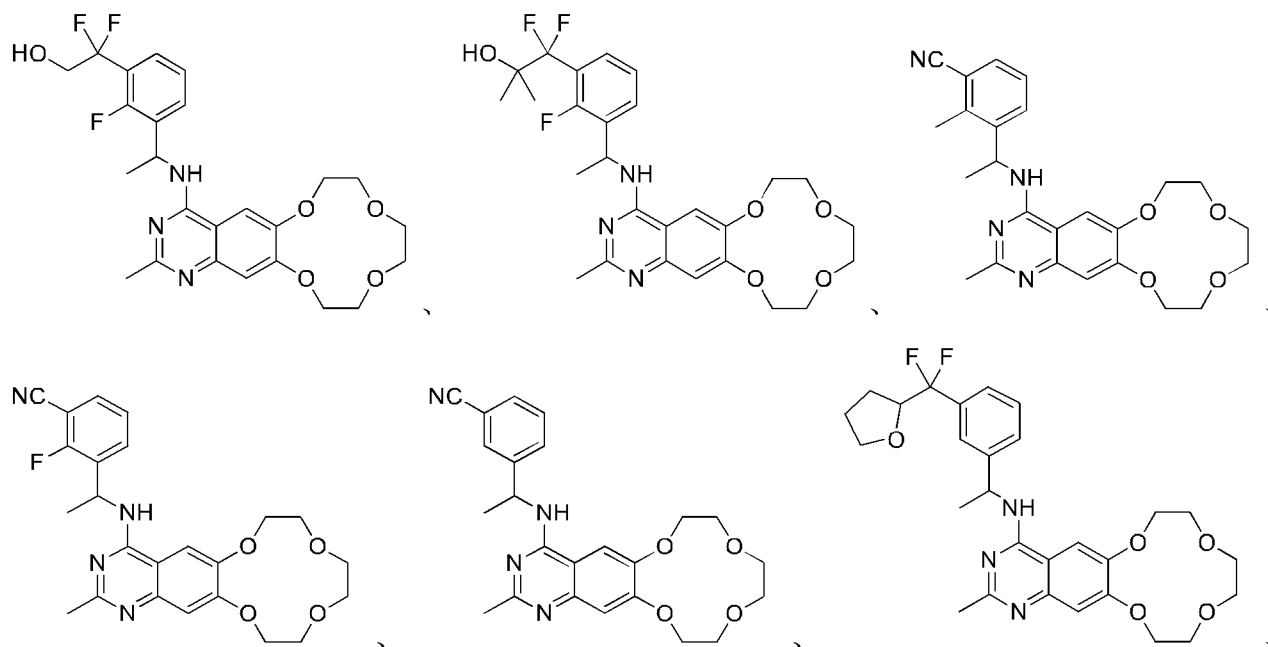
其中,

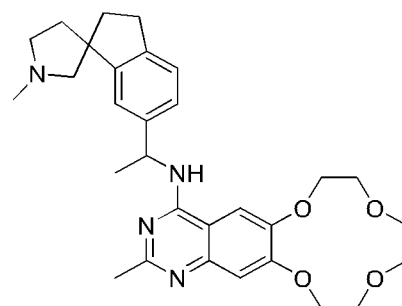
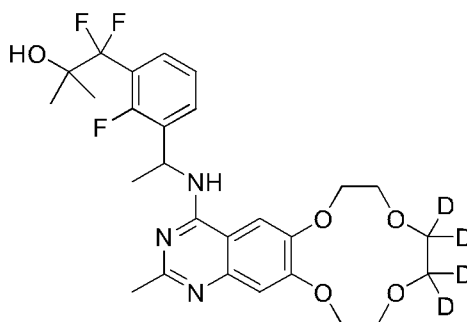
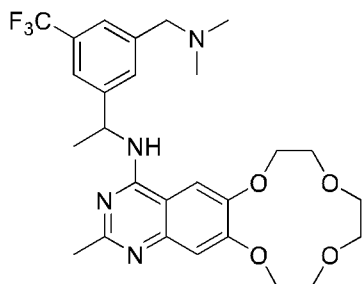
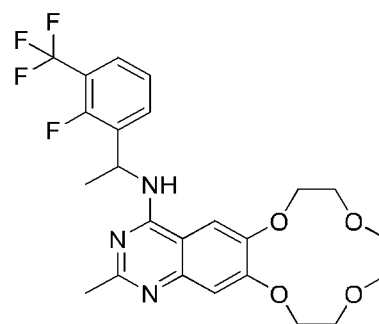
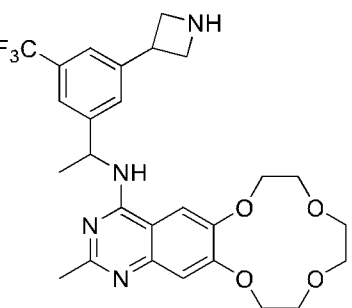
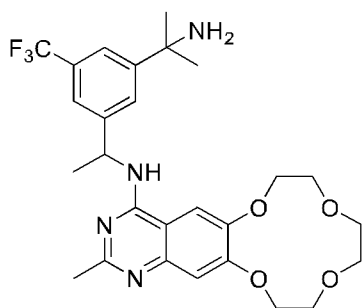
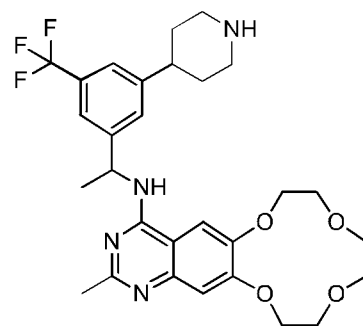
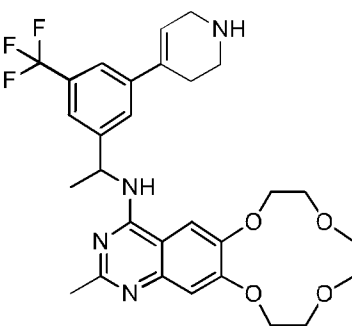
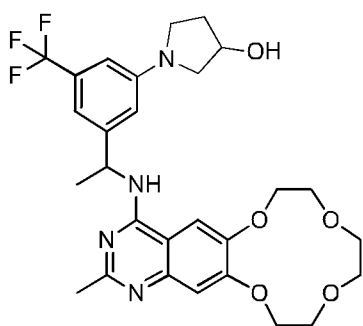
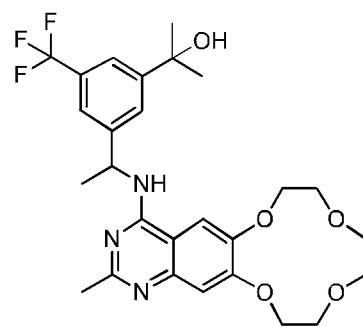
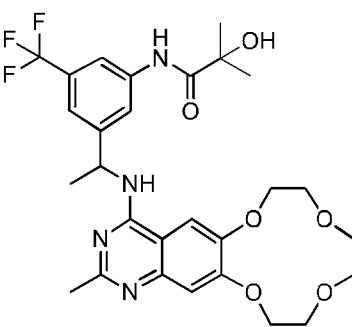
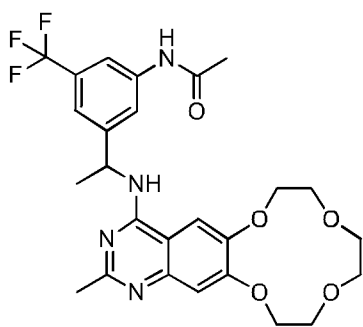
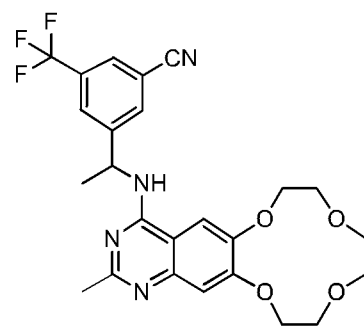
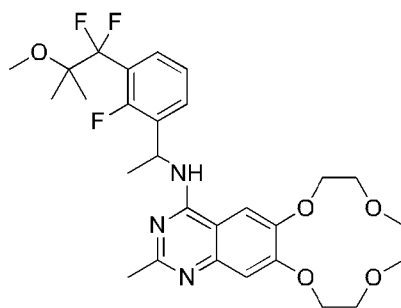
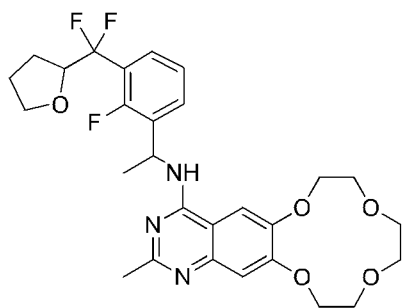
5 n 选自 0 和 1;

环 A 选自 4-6 元杂环烷基;

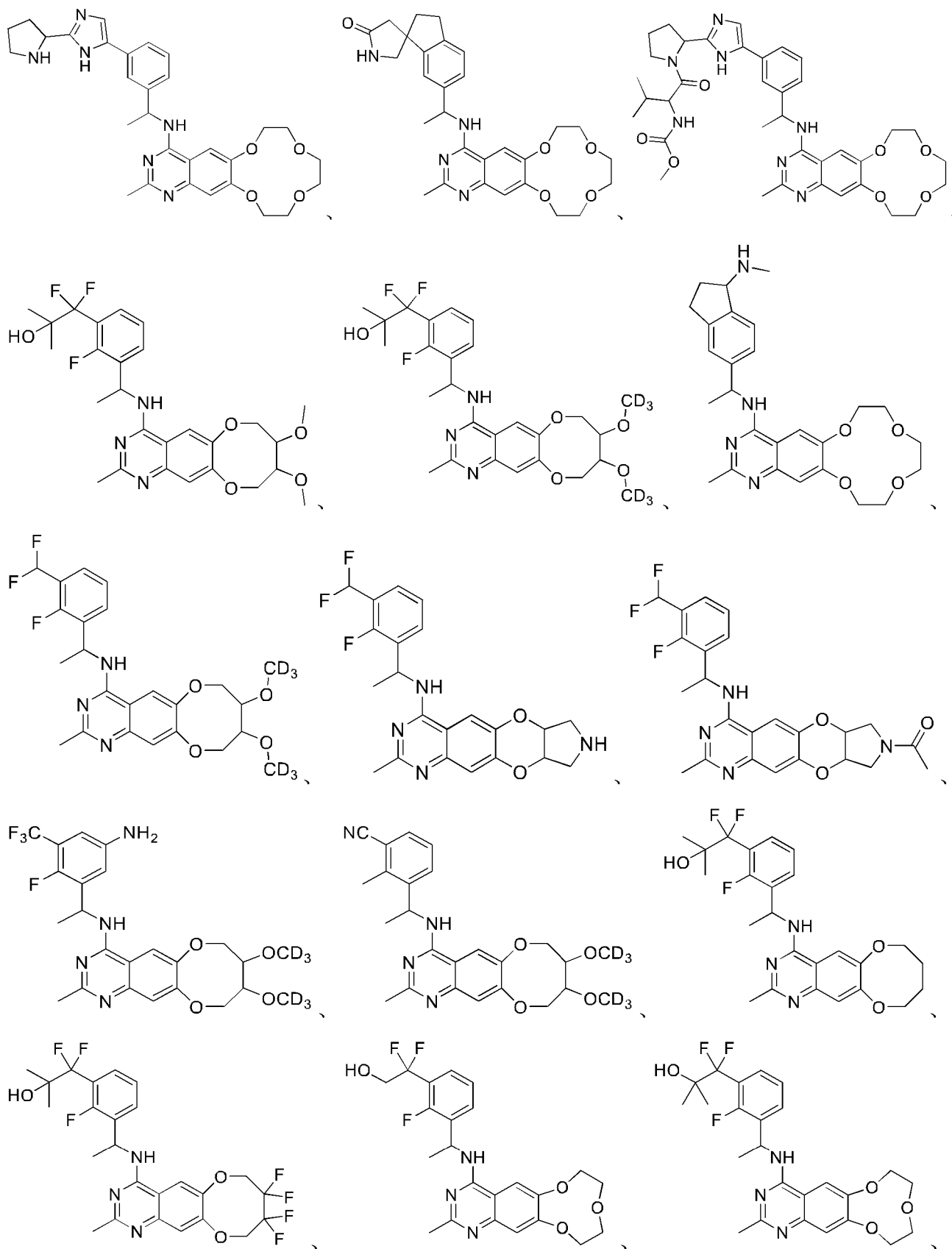
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_g 如权利要求 24 所定义。

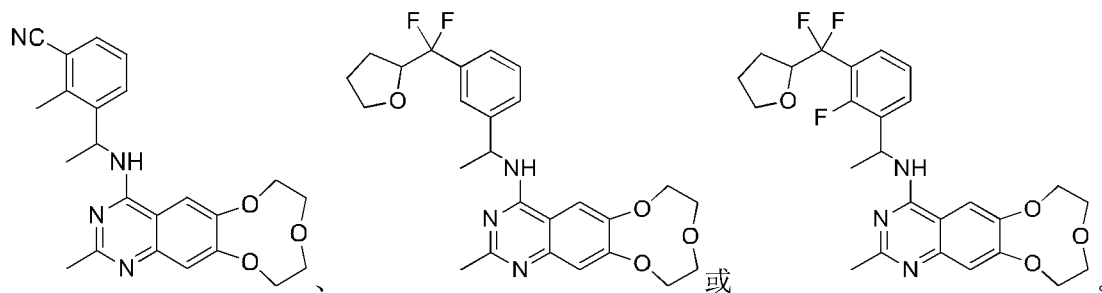
26. 下式化合物或其药学上可接受的盐,



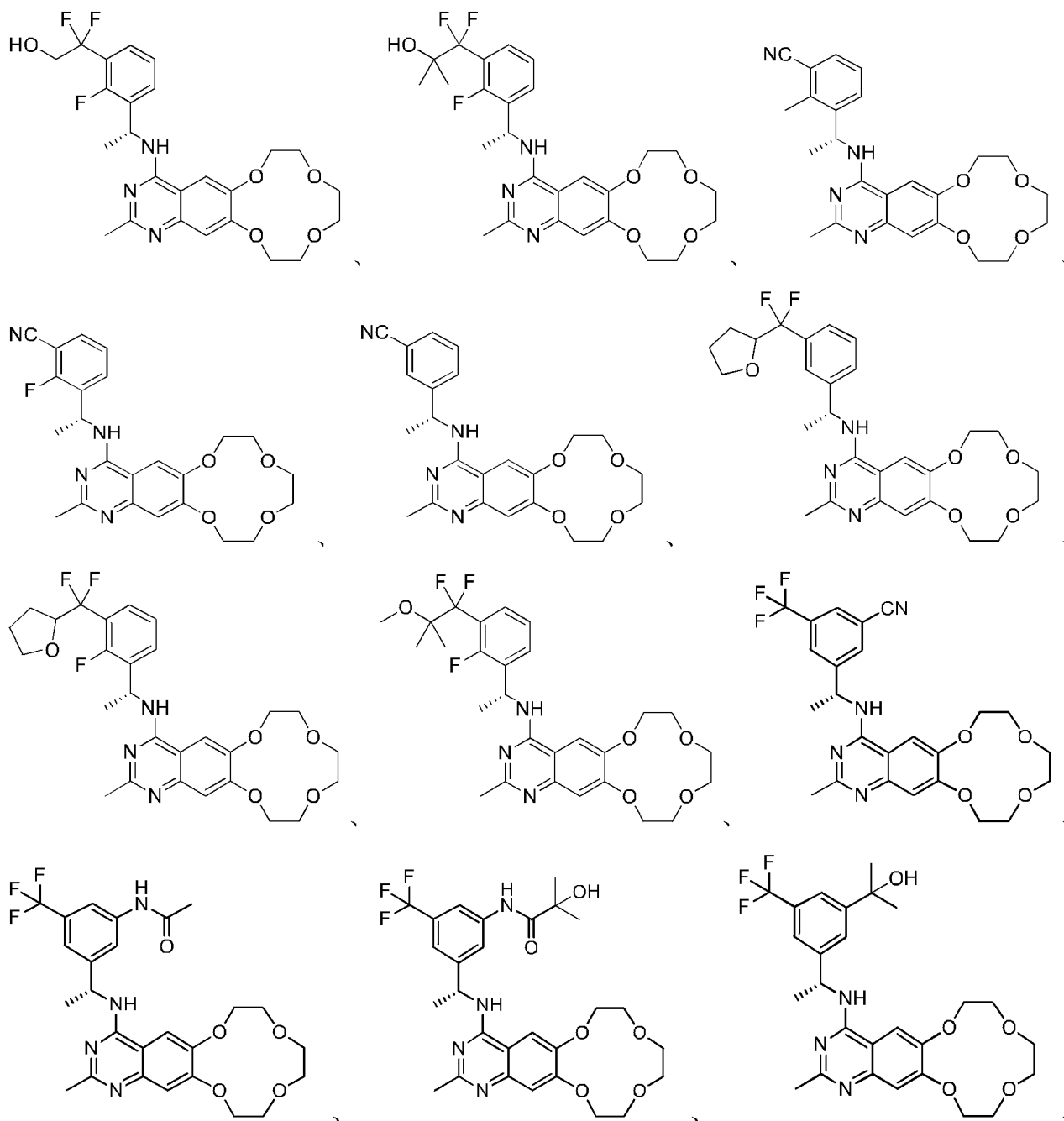


95

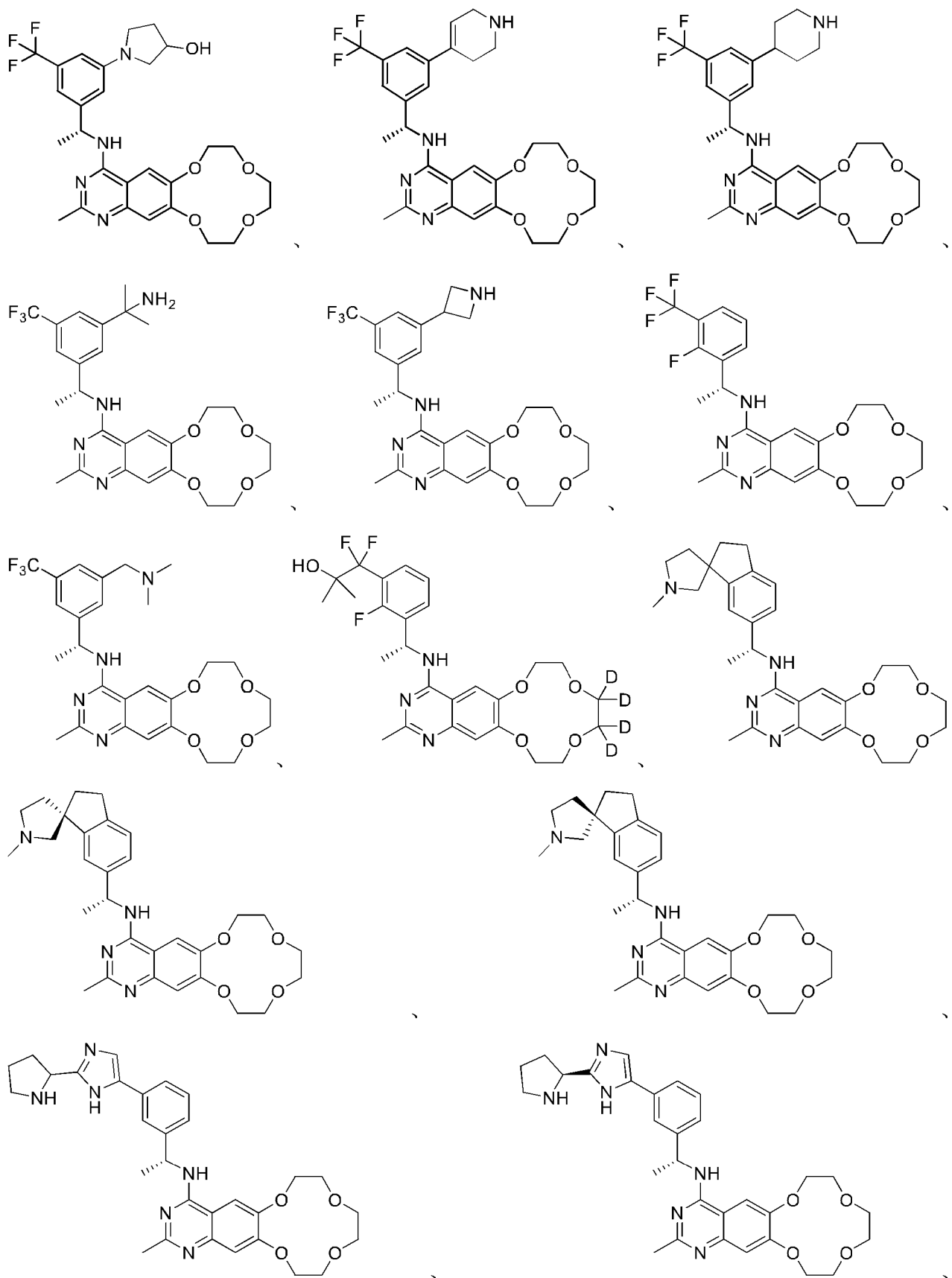


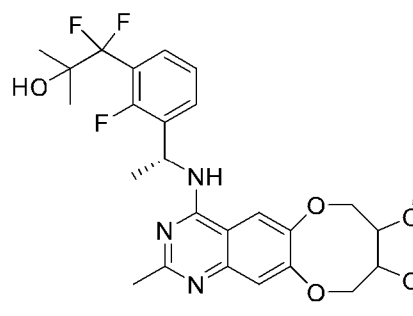
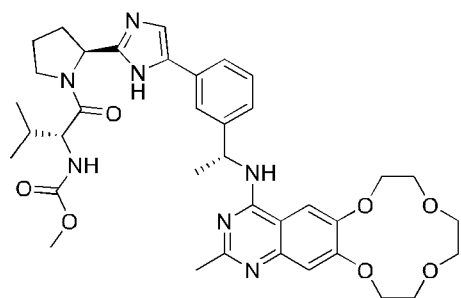
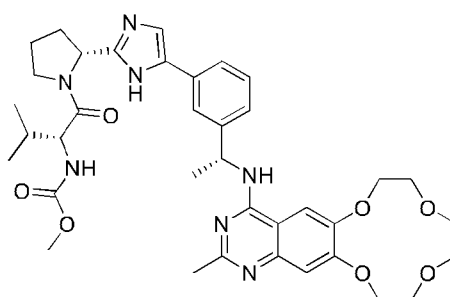
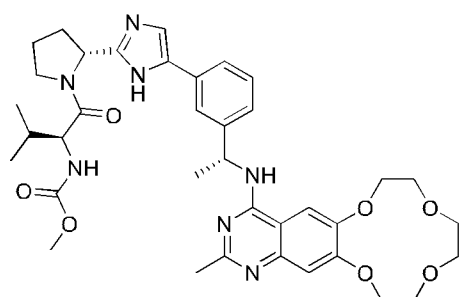
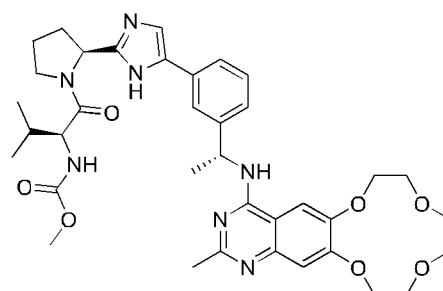
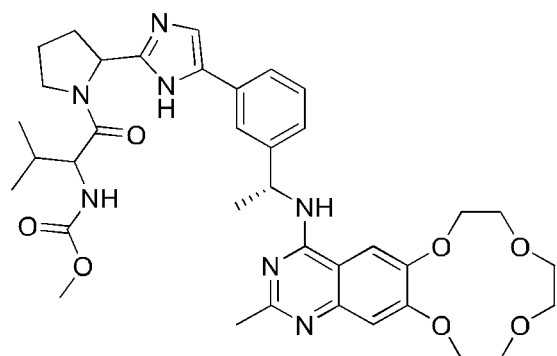
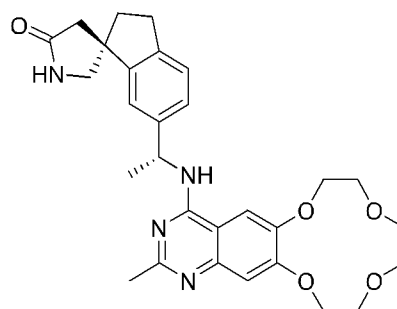
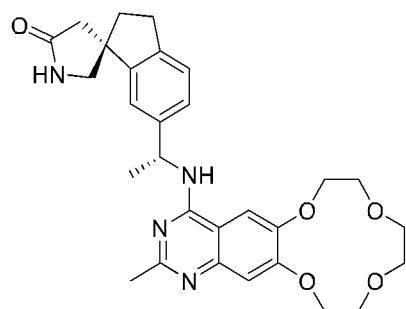
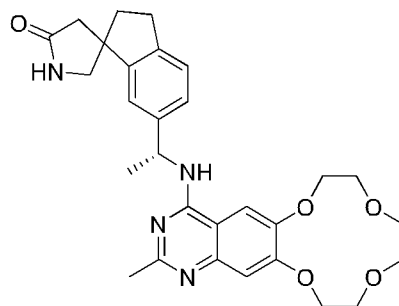
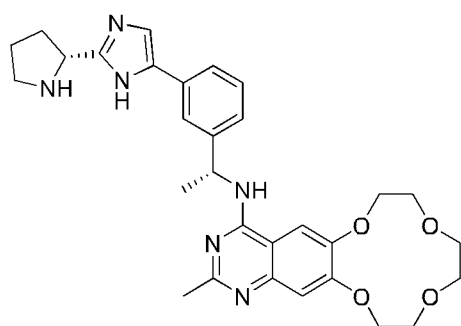


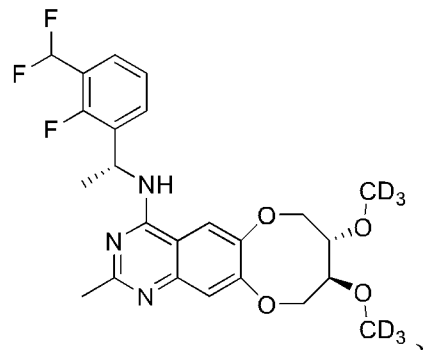
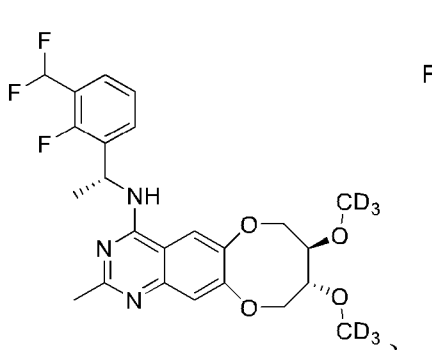
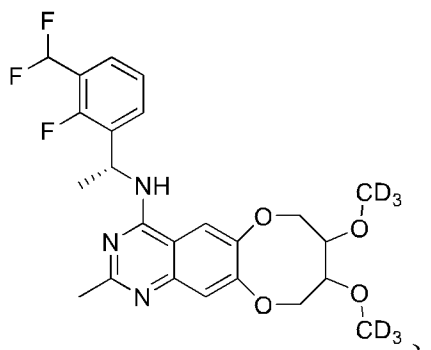
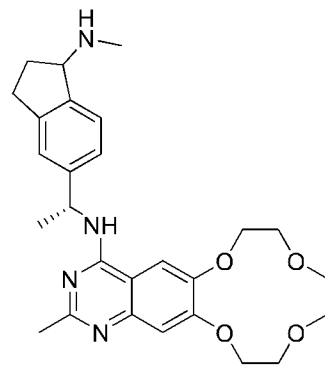
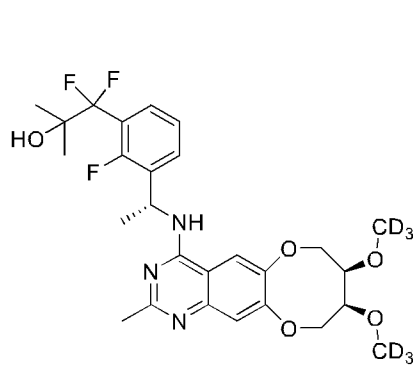
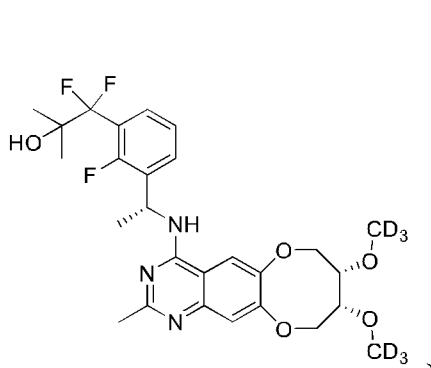
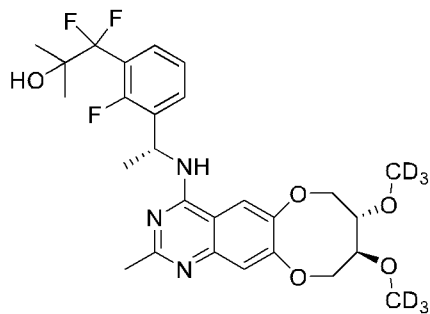
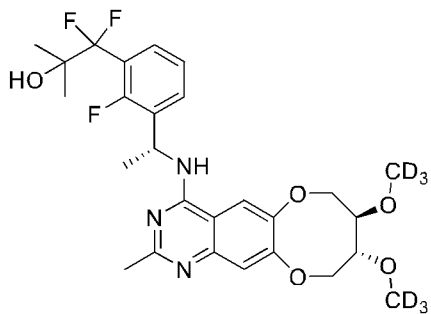
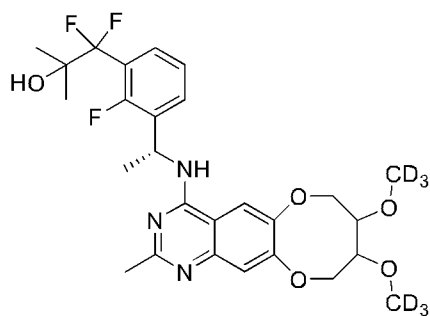
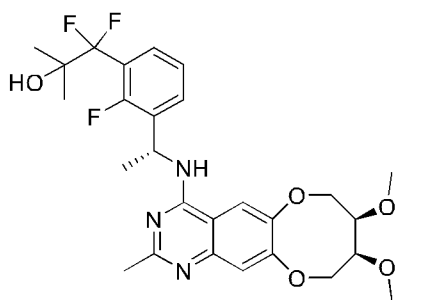
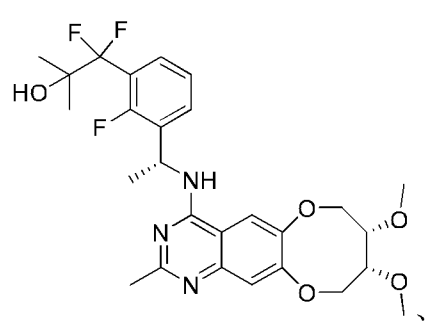
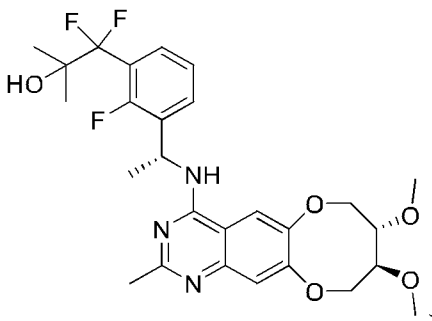
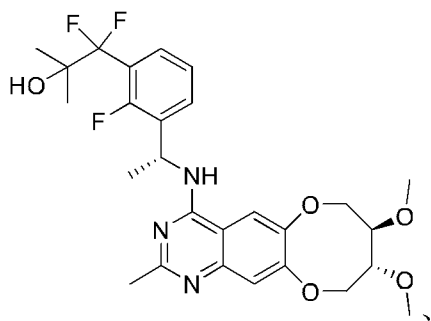
27. 根据权利要求 26 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物为,

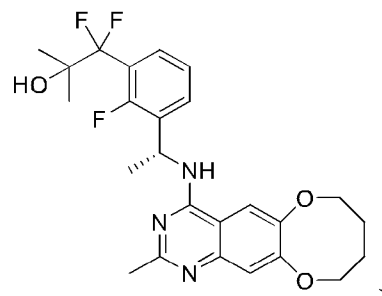
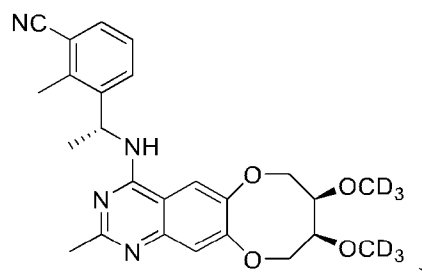
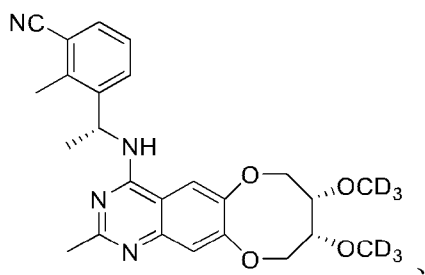
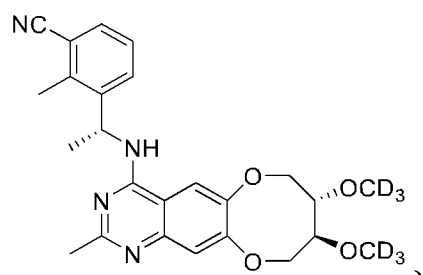
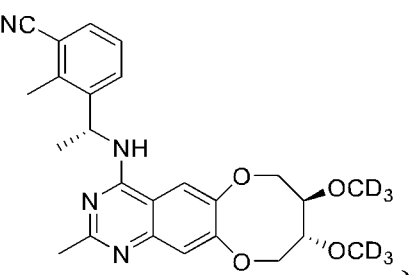
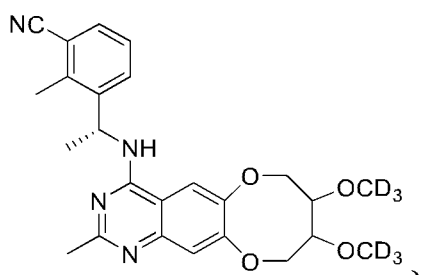
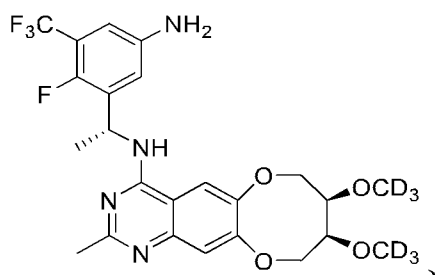
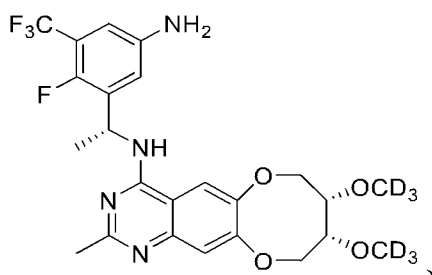
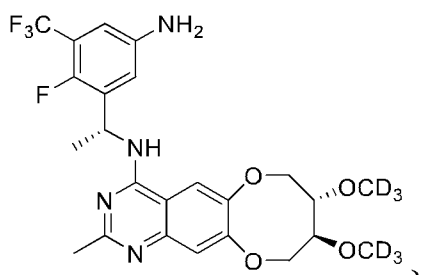
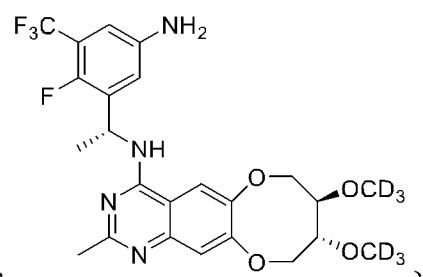
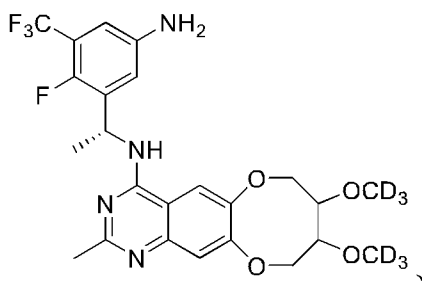
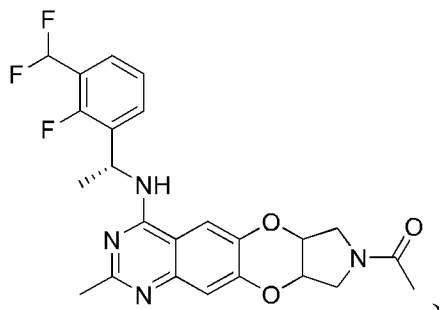
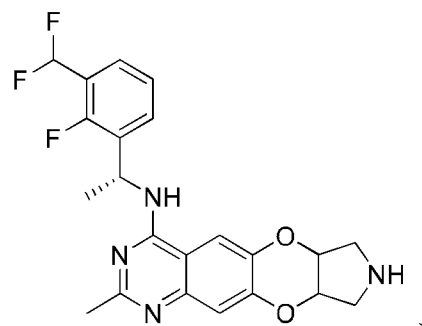
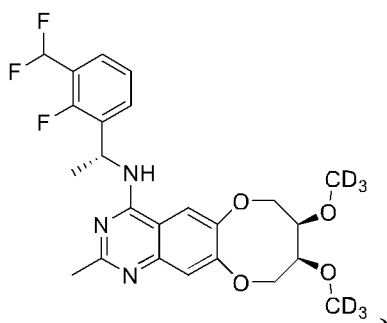
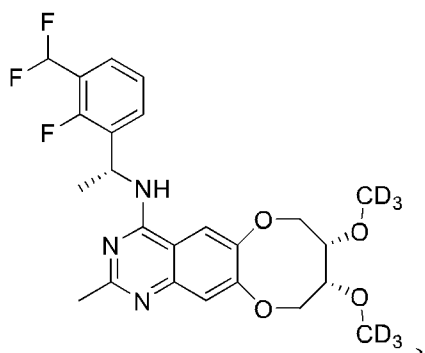


97

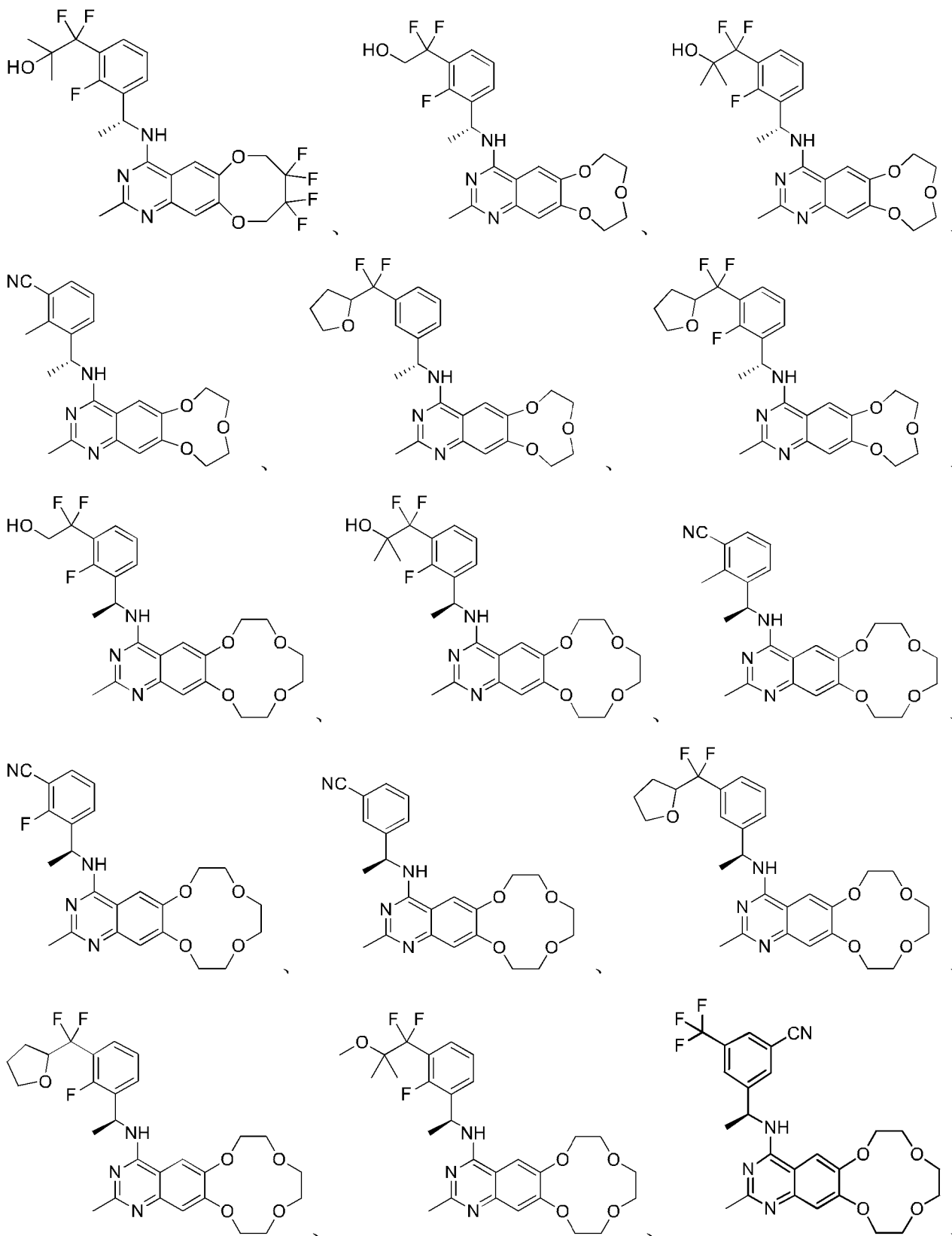


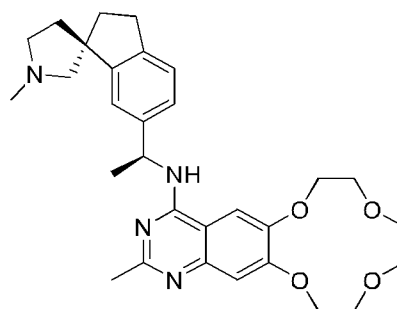
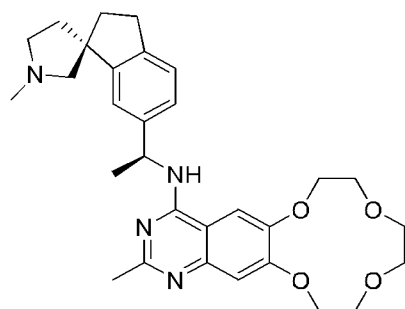
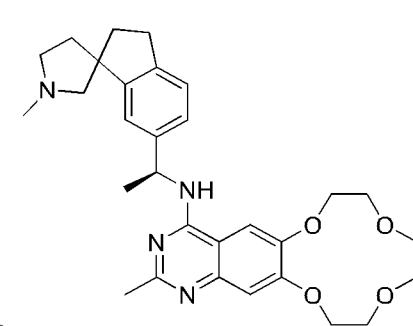
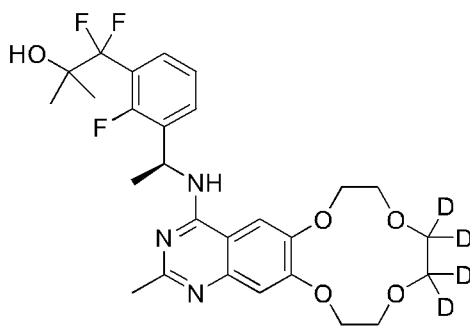
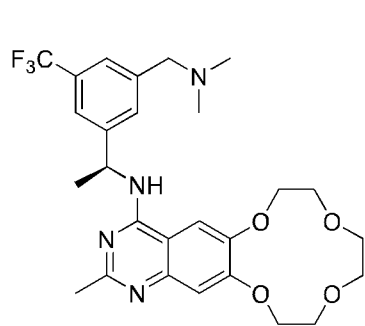
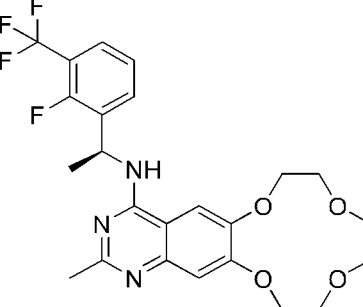
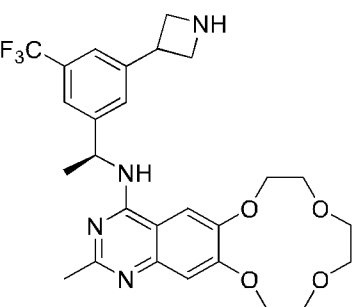
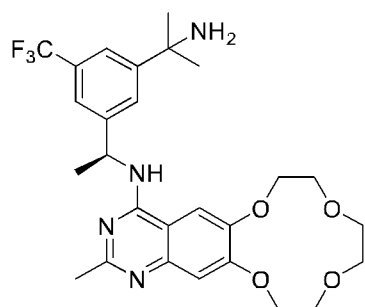
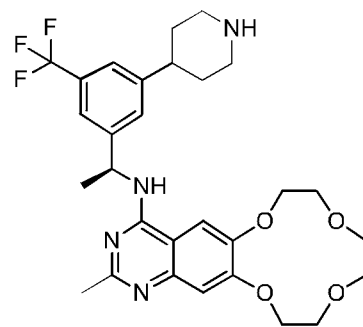
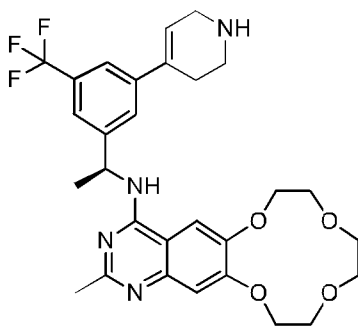
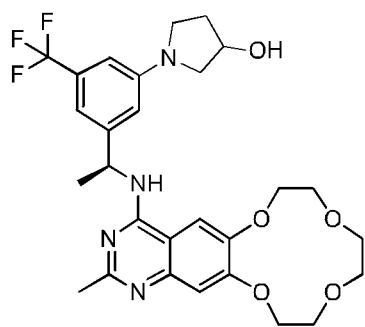
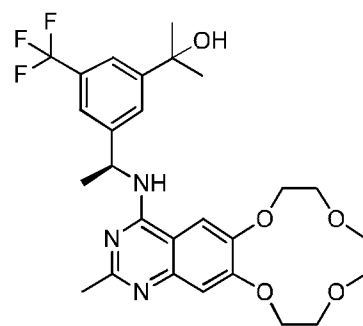
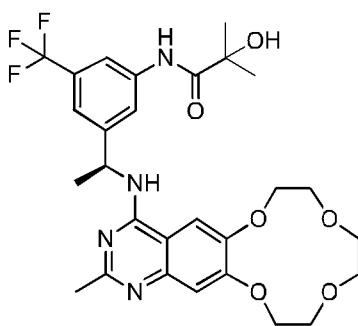
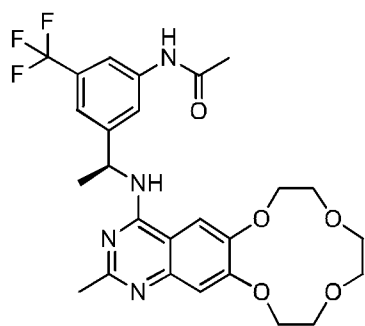


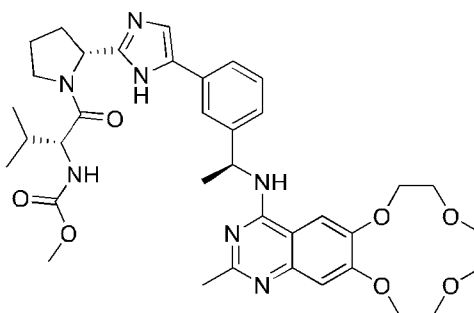
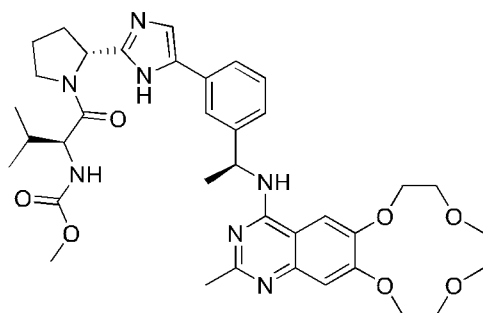
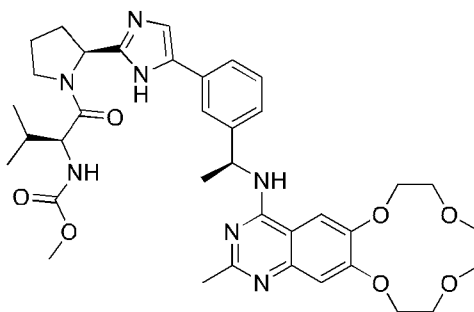
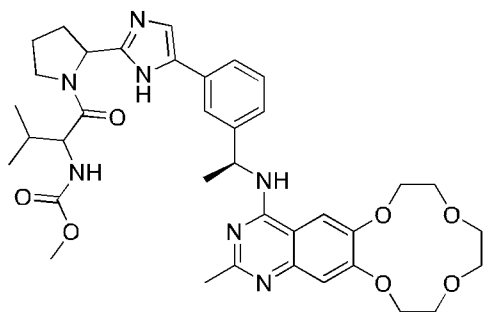
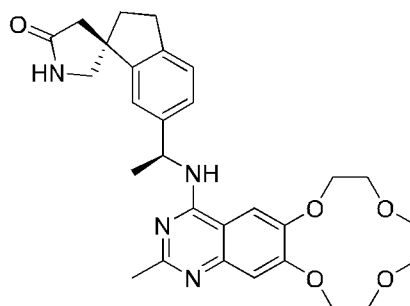
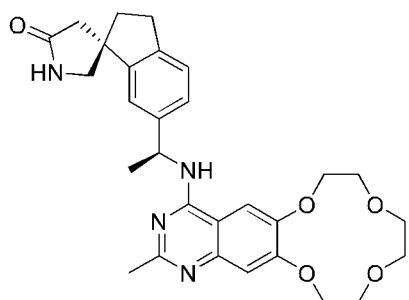
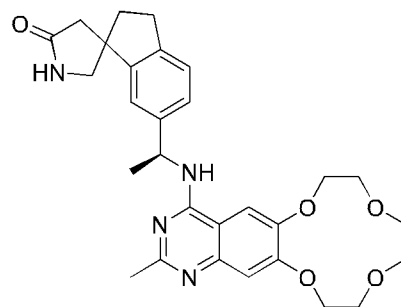
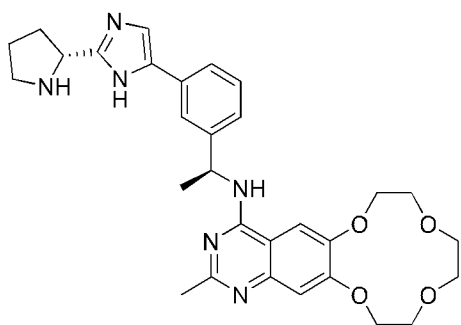
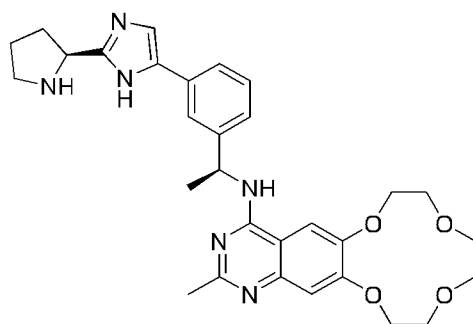
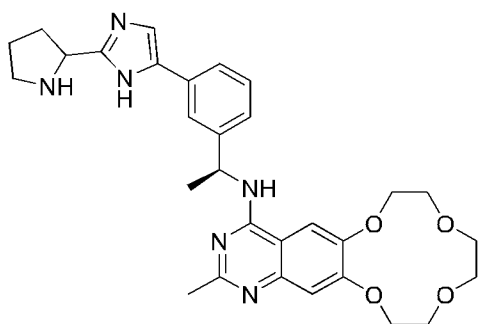


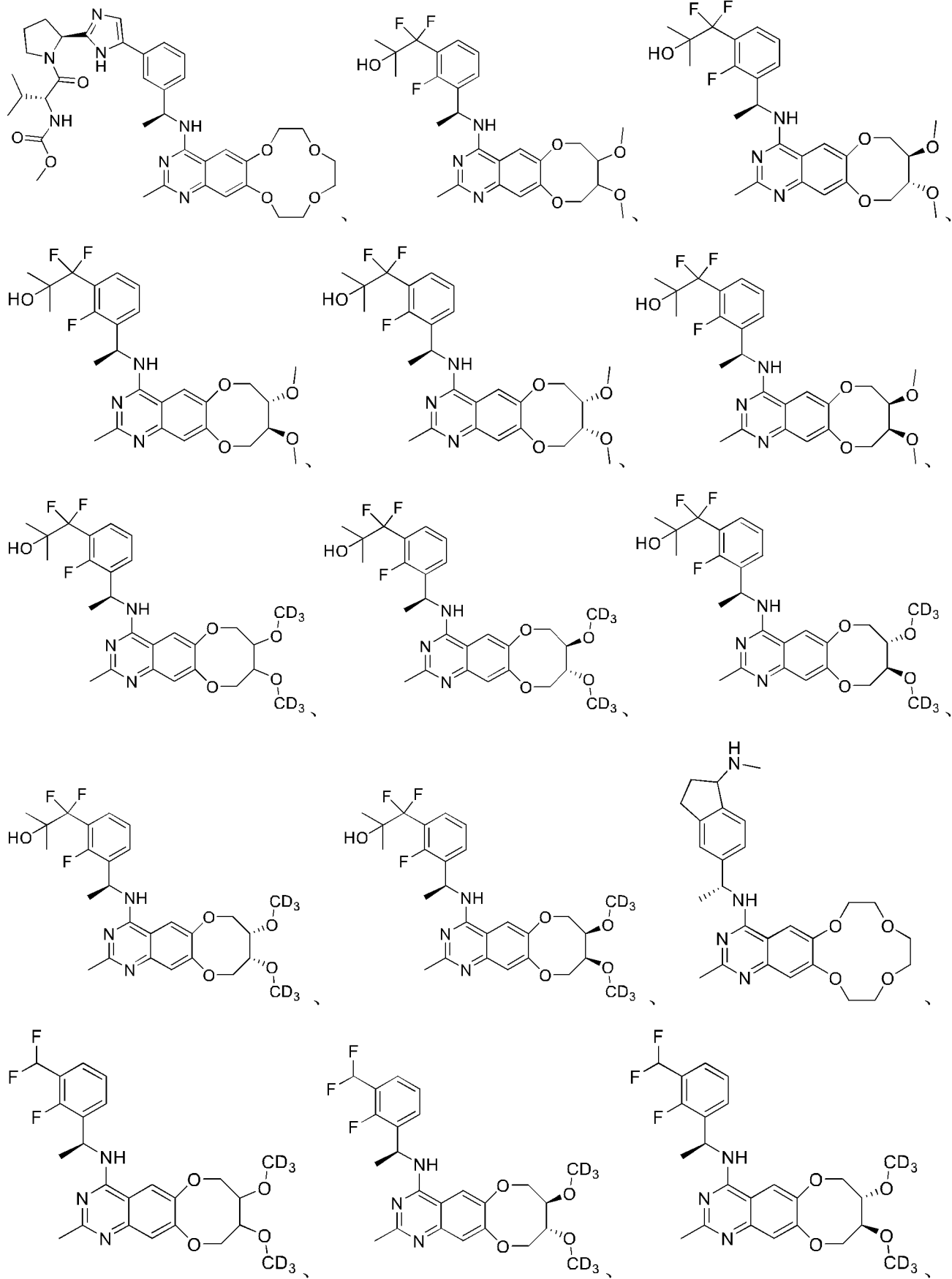


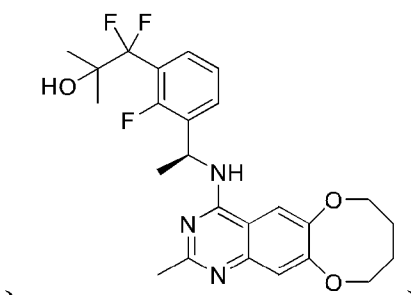
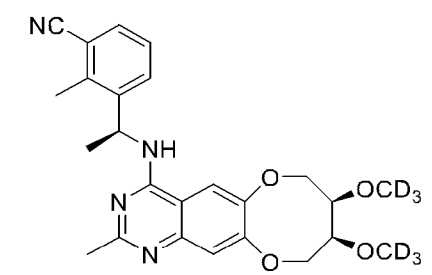
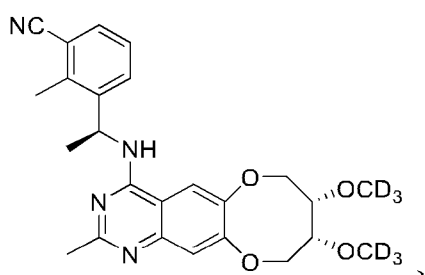
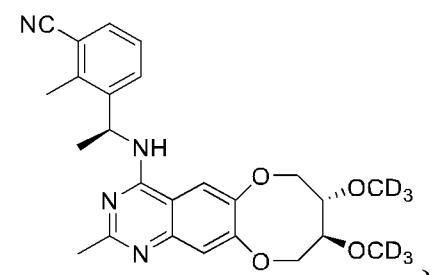
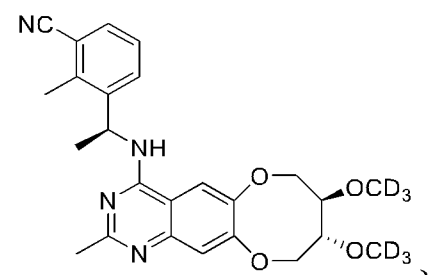
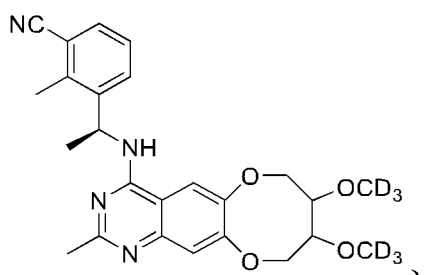
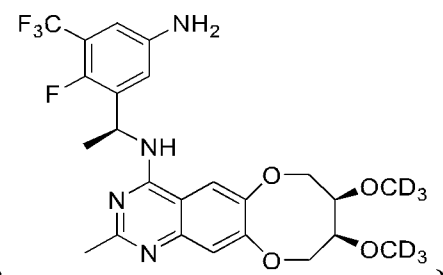
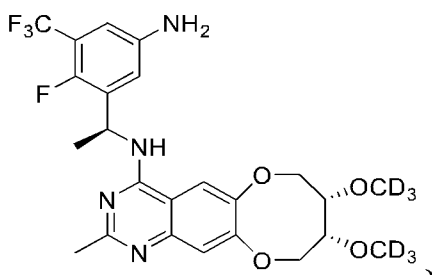
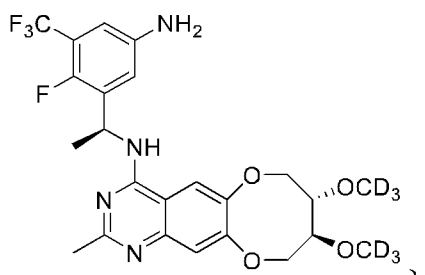
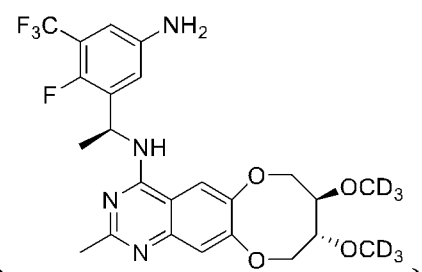
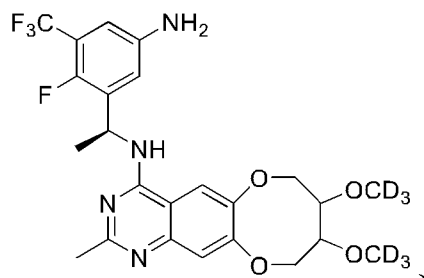
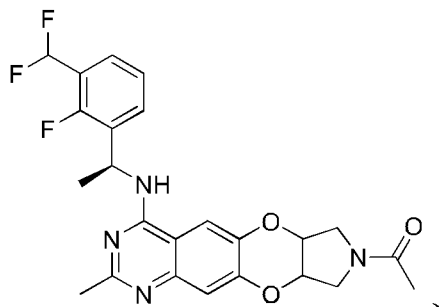
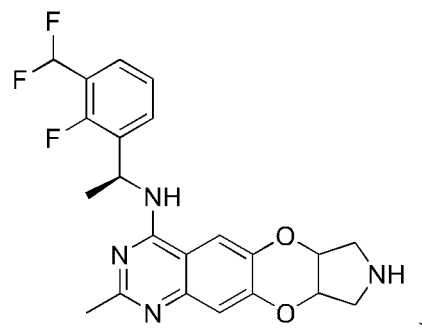
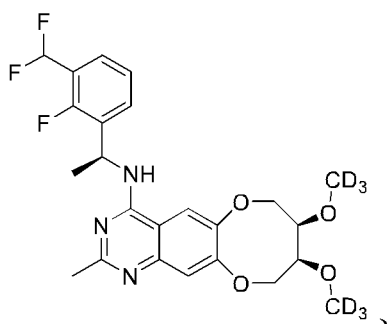
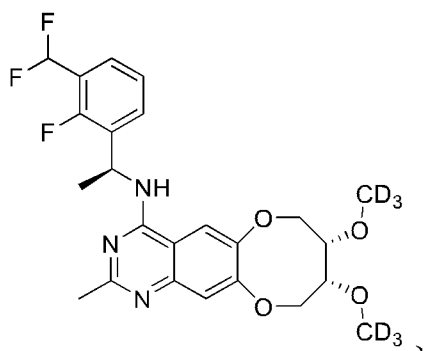
101

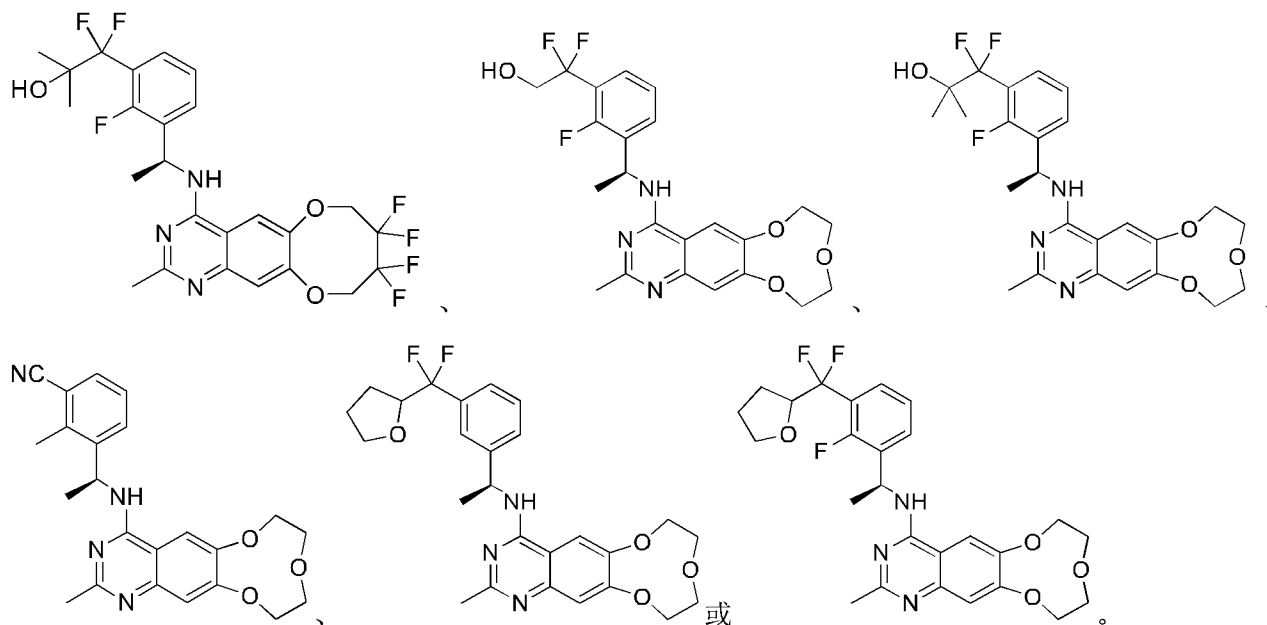












28. 根据权利要求 1~27 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中药学上可接受的盐为盐酸盐。

29. 根据权利要求 1~28 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 KRAS 突变实体瘤疾病的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/082591

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/02(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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)

CNKI, EPODOC, CNABS, CNPAT, STN: 南京明德新药研发有限公司, 吴凌云, 展震, 赵乐乐, 代天资, 孙建军, 周建光, 李不鱼, 葛广存, 李秋, 胡国平, 黎键, 陈曙辉, 啫啫琳, 苯, 稠合环, 杂环, 肿瘤, 癌症, quinazoline, phenyl, fused ring, heterocycle, tumor, cancer, KRAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 113677350 A (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 19 November 2021 (2021-11-19) description, page 99, compound 4, and claims 1-90	1-29
A	CN 110167928 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 23 August 2019 (2019-08-23) entire document	1-29
A	WO 2018172250 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 27 September 2018 (2018-09-27) entire document	1-29
A	CN 102775356 A (JIANGSU HENGYI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14 November 2012 (2012-11-14) entire document	1-29
A	WO 2019201848 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al.) 24 October 2019 (2019-10-24) entire document	1-29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

09 June 2022

Date of mailing of the international search report

20 June 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/082591

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113677350	A	19 November 2021	JP	2022523105	A	21 April 2022
				IL	284961	D0	30 September 2021
				AU	2020214628	A1	12 August 2021
				KR	20210124265	A	14 October 2021
				CO	2021010186	A2	29 October 2021
				PE	20212306	A1	10 December 2021
				SG	11202108288 Y	A	30 August 2021
				WO	2020160333	A1	06 August 2020
				EP	3917536	A1	08 December 2021
				CA	3128044	A1	06 August 2020
				CL	2021002002	A1	11 March 2022
				BR	112021015098	A2	11 January 2022
CN	110167928	A	23 August 2019	JP	2020504742	A	13 February 2020
				WO	2018115380	A1	28 June 2018
				EP	3878850	A1	15 September 2021
				US	2019358230	A1	28 November 2019
				US	2021177851	A1	17 June 2021
				EP	3558979	A1	30 October 2019
WO	2018172250	A1	27 September 2018	CA	3056970	A1	27 September 2018
				EP	3601267	A1	05 February 2020
CN	102775356	A	14 November 2012	WO	2012155806	A1	22 November 2012
				US	2014235633	A1	21 August 2014
				EP	2708532	A1	19 March 2014
WO	2019201848	A1	24 October 2019	EP	3781565	A1	24 February 2021
				CA	3097231	A1	24 October 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/082591

A. 主题的分类 C07D 405/02(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 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		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) CNKI, EP0DOC, CNABS, CNPAT, STN: 南京明德新药研发有限公司, 吴凌云, 展震, 赵乐乐, 代天资, 孙建军, 周建光, 李不鱼, 葛广存, 李秋, 胡国平, 黎键, 陈曙辉, 啫啫啫, 苯, 稠合环, 杂环, 肿瘤, 癌症, quinazoline, phenyl, fused ring, heterocycle, tumor, cancer, KRAS		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 113677350 A (里兰斯坦福初级大学理事会) 2021年11月19日 (2021 - 11 - 19) 说明书第99页化合物4, 权利要求1-90	1-29
A	CN 110167928 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2019年8月23日 (2019 - 08 - 23) 全文	1-29
A	WO 2018172250 A1 (BAYER PHARMA AG) 2018年9月27日 (2018 - 09 - 27) 全文	1-29
A	CN 102775356 A (江苏恒谊药业有限公司 等) 2012年11月14日 (2012 - 11 - 14) 全文	1-29
A	WO 2019201848 A1 (BAYER PHARMA AG 等) 2019年10月24日 (2019 - 10 - 24) 全文	1-29
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “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 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2022年6月9日		国际检索报告邮寄日期 2022年6月20日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451		受权官员 杨杰 电话号码 86-(10)-53962314

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/082591

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)
CN	113677350	A	2021年11月19日	JP	2022523105	A	2022年4月21日
				IL	284961	D0	2021年9月30日
				AU	2020214628	A1	2021年8月12日
				KR	20210124265	A	2021年10月14日
				CO	2021010186	A2	2021年10月29日
				PE	20212306	A1	2021年12月10日
				SG	11202108288Y	A	2021年8月30日
				WO	2020160333	A1	2020年8月6日
				EP	3917536	A1	2021年12月8日
				CA	3128044	A1	2020年8月6日
				CL	2021002002	A1	2022年3月11日
				BR	112021015098	A2	2022年1月11日
CN	110167928	A	2019年8月23日	JP	2020504742	A	2020年2月13日
				WO	2018115380	A1	2018年6月28日
				EP	3878850	A1	2021年9月15日
				US	2019358230	A1	2019年11月28日
				US	2021177851	A1	2021年6月17日
				EP	3558979	A1	2019年10月30日
WO	2018172250	A1	2018年9月27日	CA	3056970	A1	2018年9月27日
				EP	3601267	A1	2020年2月5日
CN	102775356	A	2012年11月14日	WO	2012155806	A1	2012年11月22日
				US	2014235633	A1	2014年8月21日
				EP	2708532	A1	2014年3月19日
WO	2019201848	A1	2019年10月24日	EP	3781565	A1	2021年2月24日
				CA	3097231	A1	2019年10月24日