

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 1 月 27 日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/017519 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2021/108256

(22) 国际申请日:

2021 年 7 月 23 日 (23.07.2021)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202010723467.4 2020年7月24日 (24.07.2020) CN

202110653818.3 2021年6月11日 (11.06.2021) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴立方(WU, Lifang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。孙飞(SUN, Fei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。丁照中(DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

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

根据细则4.17的声明:

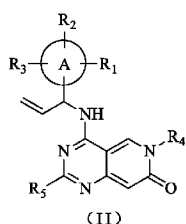
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: QUINAZOLINE COMPOUND

(54) 发明名称: 喹啉类化合物



(57) Abstract: A quinazoline compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof, in particular a compound of formula (II) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 喹啉类化合物及其药学上可接受的盐, 具体涉及式(II)化合物及其药学上可接受的盐。

WO 2022/017519 A1

喹啉类化合物

本申请主张如下优先权：

CN202010723467.4，申请日 2020 年 07 月 24 日；

CN202110653818.3，申请日 2021 年 06 月 11 日。

5

技术领域

本发明涉及一类喹啉类化合物及其药学上可接受的盐，以及该化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症药物中的应用。

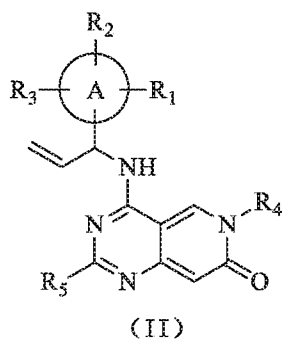
背景技术

10 RAS 蛋白的突变发生于约 20%~30% 的癌症病例中，是胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌中最常见的突变致癌基因。RAS 蛋白充当了分子开关的角色，其与 GTP 结合处于激活状态，与 GDP 结合处于失活状态。RAS 蛋白的突变降低了其与 GTP 酶水解 GTP 的能力，使分子开关一直保持活性 GTP 结合状态，驱动未经检查的致癌下游信号传导，如通过 RAS-RAF-MEK-ERK 通路和 RAS-PI3K-PDK1-AKT 通路等，促进癌细胞的存活于增殖。

15 SOS1 蛋白是一类鸟嘌呤核苷酸交换因子（GEF），研究表明，这类蛋白可催化 KRAS 与 GTP 的结合，从而促进 KRAS 的激活。因此，靶向抑制 SOS1 蛋白，SOS1-KRAS 的相互作用，而与 KRAS 是何种突变无关，成为有潜力的肿瘤治疗靶点。此外，研究还表明，联合 MEK 抑制可导致体内深度通路阻滞和肿瘤退变，是一种潜在的治疗大多数 KRAS 驱动癌症的方法。

发明内容

20 本发明提供式（II）化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 选自苯基和 5 元杂芳基；

R₁ 选自 H 和 NH₂；

25 R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

R₃ 选自 H 和 F；

R₄ 选自 C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基，所述 C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代；

R₅ 选自 H、Cl 和 CH₃；

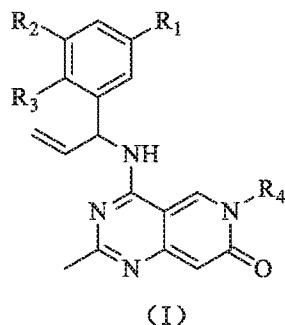
30 R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、

-COOH、-COOCH₃ 和环丙基；

R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、C₁₋₃ 烷氧基、-COOH、-COO-C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基和环丙基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和环丙基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

5 R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、-OCH₃ 和 -COOH。

本发明还提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R₁ 选自 H 和 NH₂；

10 R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代；

R₃ 选自 H 和 F；

R₄ 选自 C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基，所述 C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代；

R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、

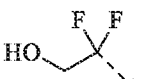
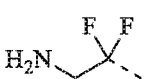
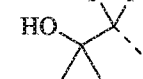
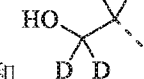
15 -COOH、-COOCH₃ 和环丙基；

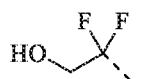
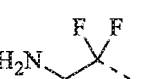
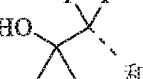
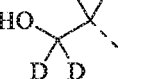
R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-COOH、-COOCH₃ 和环丙基，C₁₋₃ 烷基和环丙基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂ 和 -COOH。

在本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 NH₂，其他变量如本发明所定义。

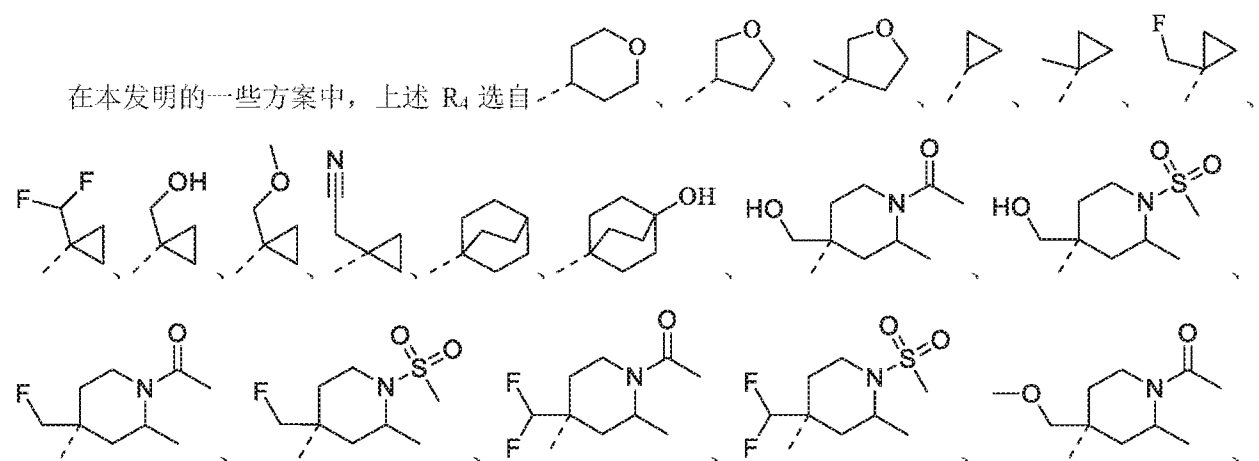
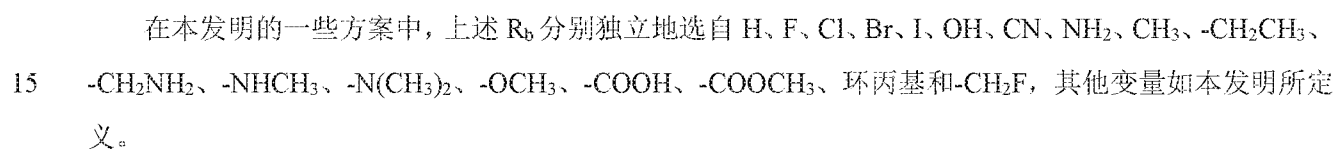
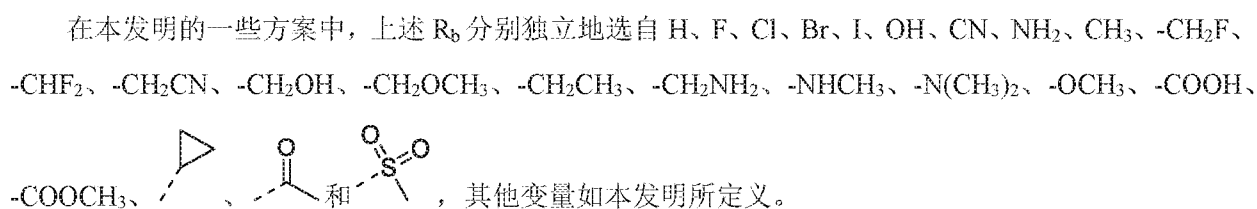
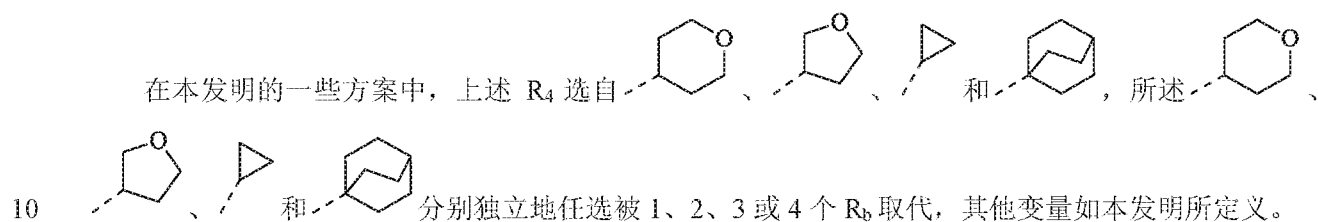
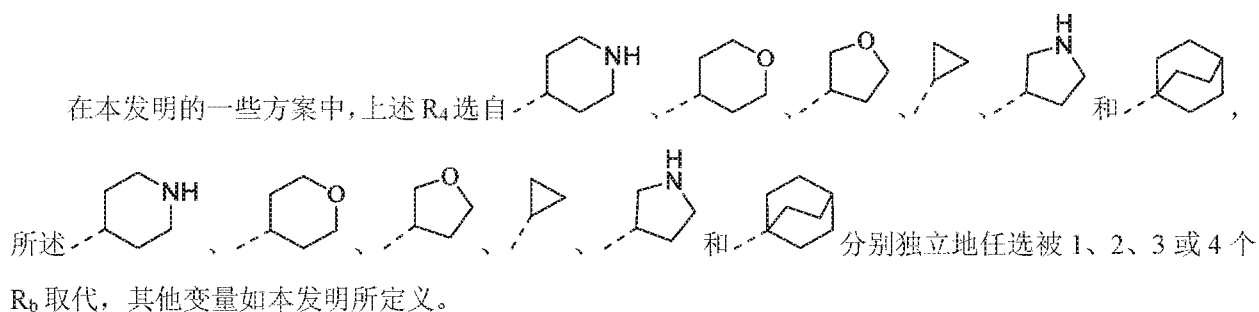
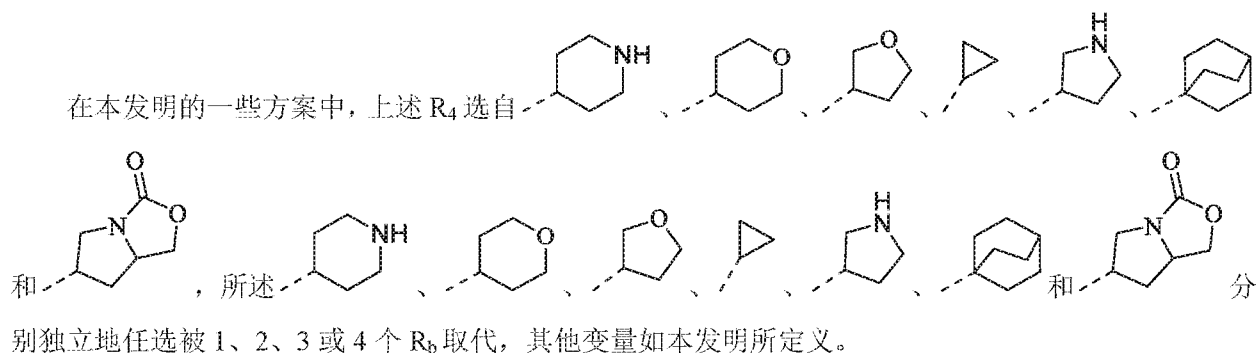
20 在本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H，其他变量如本发明所定义。

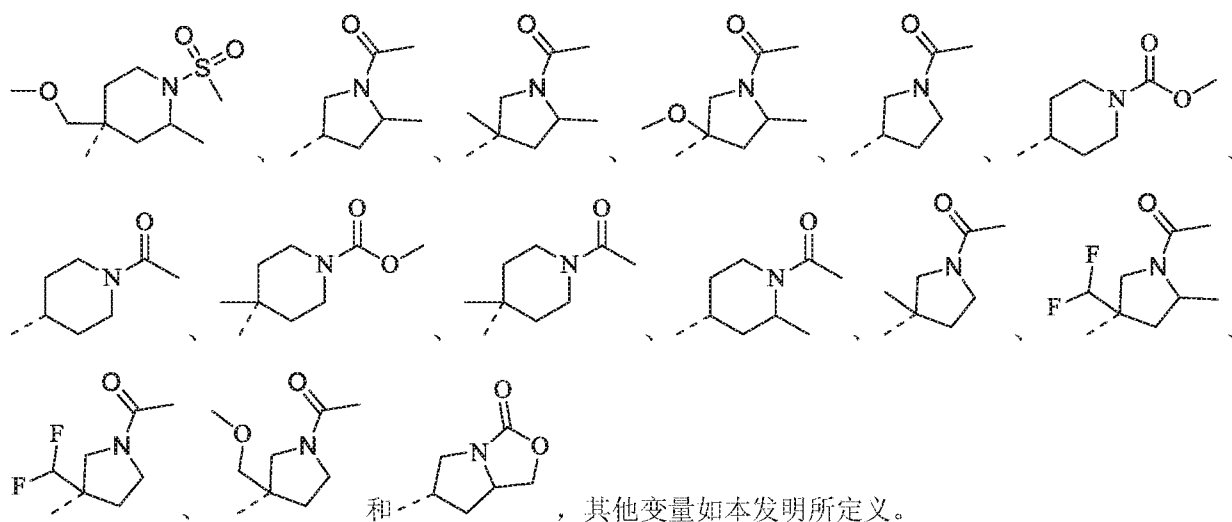
在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 CF₃、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

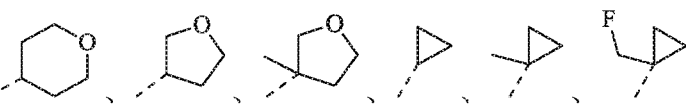
在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 CF₃、CHF₂、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

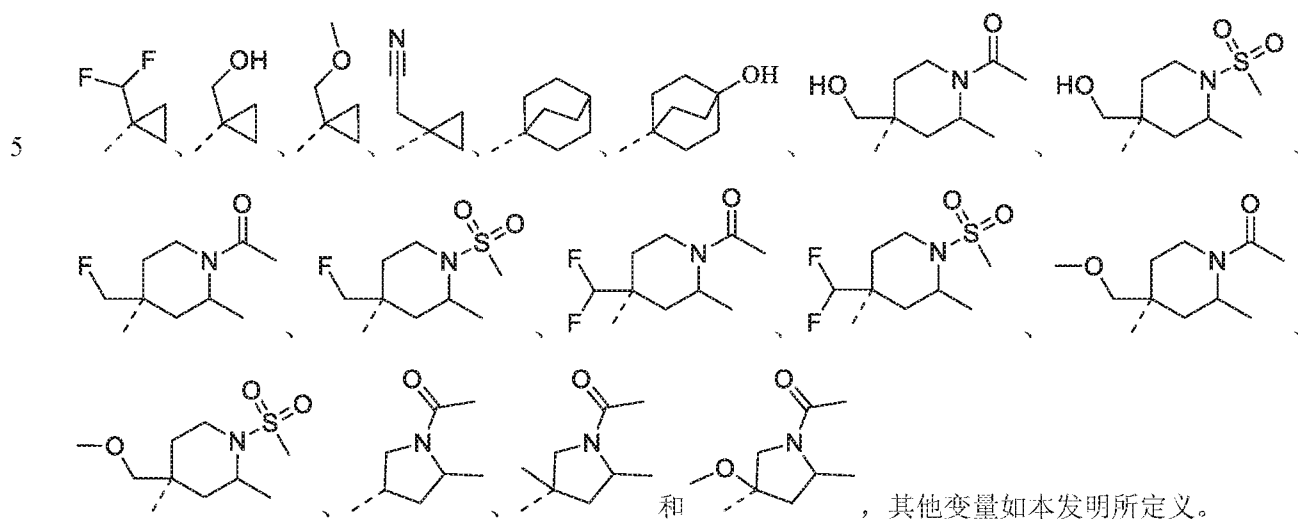
25 在本发明的一些方案中，上述 R₄ 选自环丙基、双环[2.2.2]辛烷、5-6 元杂环烷基和 8 元杂环烷基，所述环丙基、双环[2.2.2]辛烷、5-6 元杂环烷基和 8 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

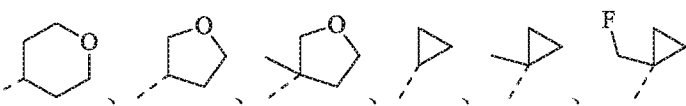
在本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自环丙基、双环[2.2.2]辛烷和 5-6 元杂环烷基, 所述环丙基、双环[2.2.2]辛烷和 5-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

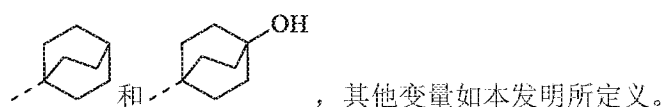




在本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 

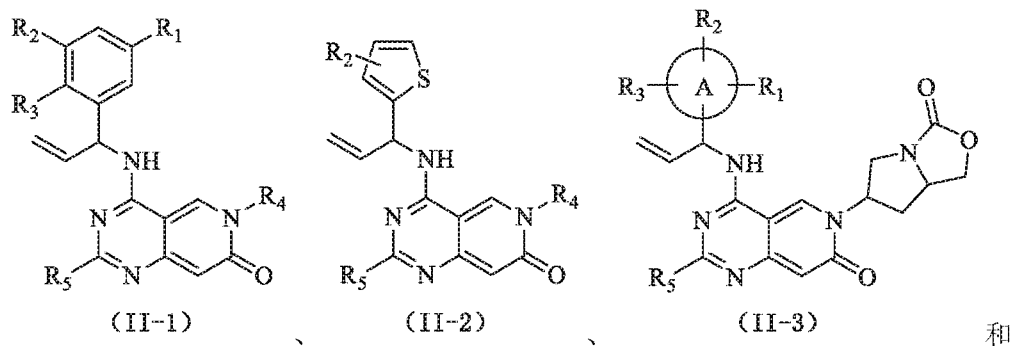


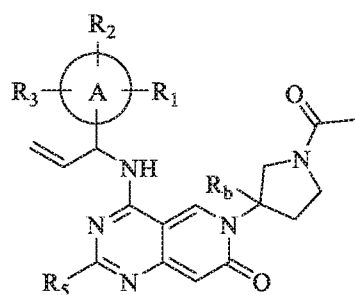
在本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 



10 在本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基与噻吩基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物选自

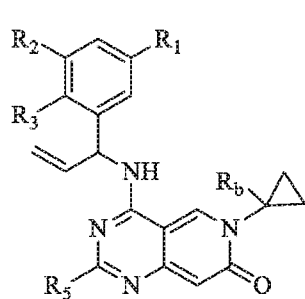




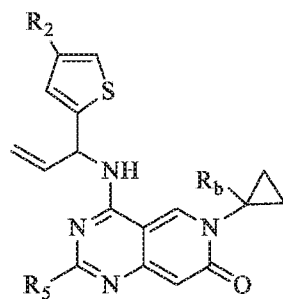
(II-4)

，其中，环 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 如本发明所定义。

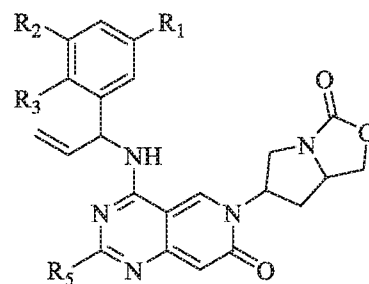
在本发明的一些方案中，上述化合物选自



(II-1-a)

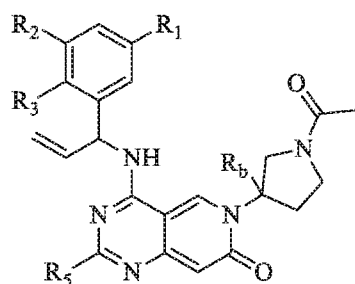


(II-2-a)



(II-3-a)

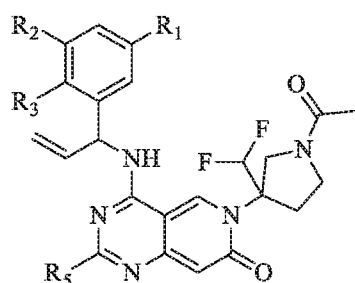
和



(II-4-a)

，其中，R₁、R₂、R₃、R₆ 和 R₅ 如本发明所定义。

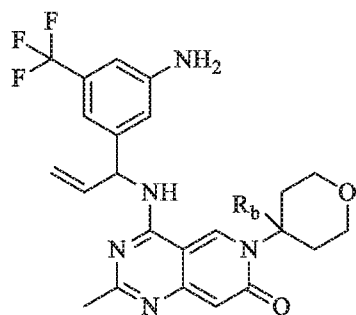
5 在本发明的一些方案中，上述化合物选自



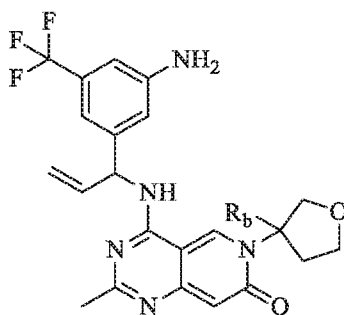
(II-4-b)

，其中，R₁、R₂、R₃ 和 R₅ 如本发明所定义。

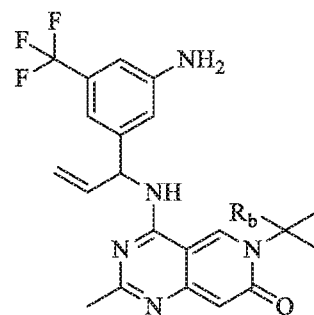
在本发明的一些方案中，上述化合物选自



(I-1)

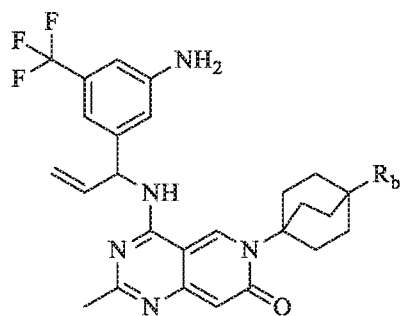


(I-2)



(I-3)

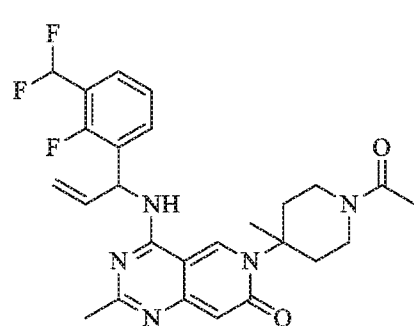
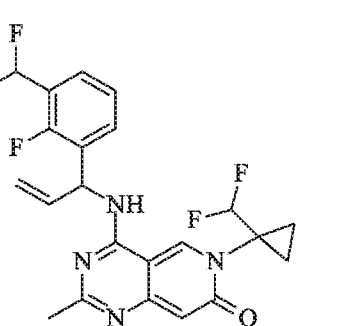
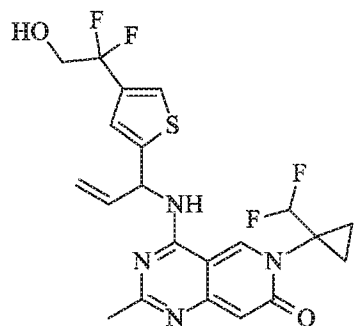
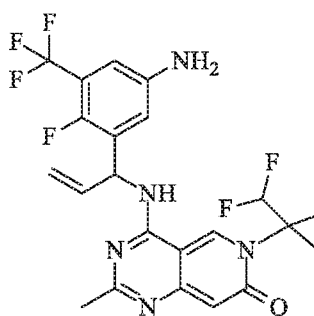
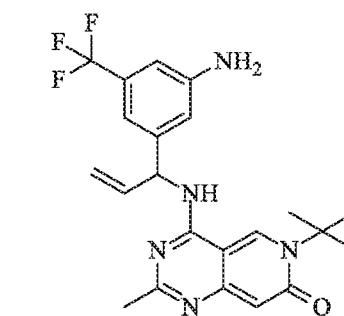
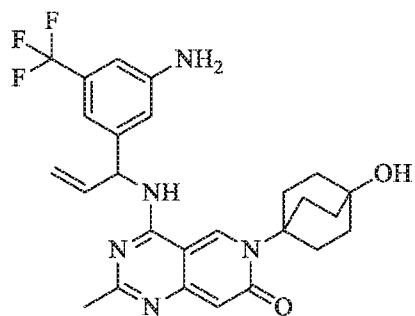
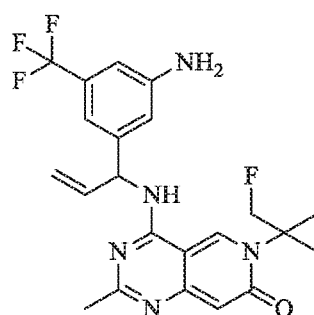
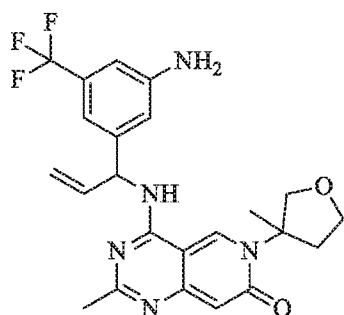
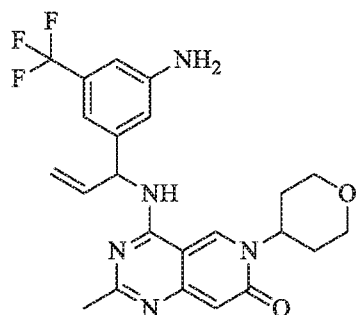
和

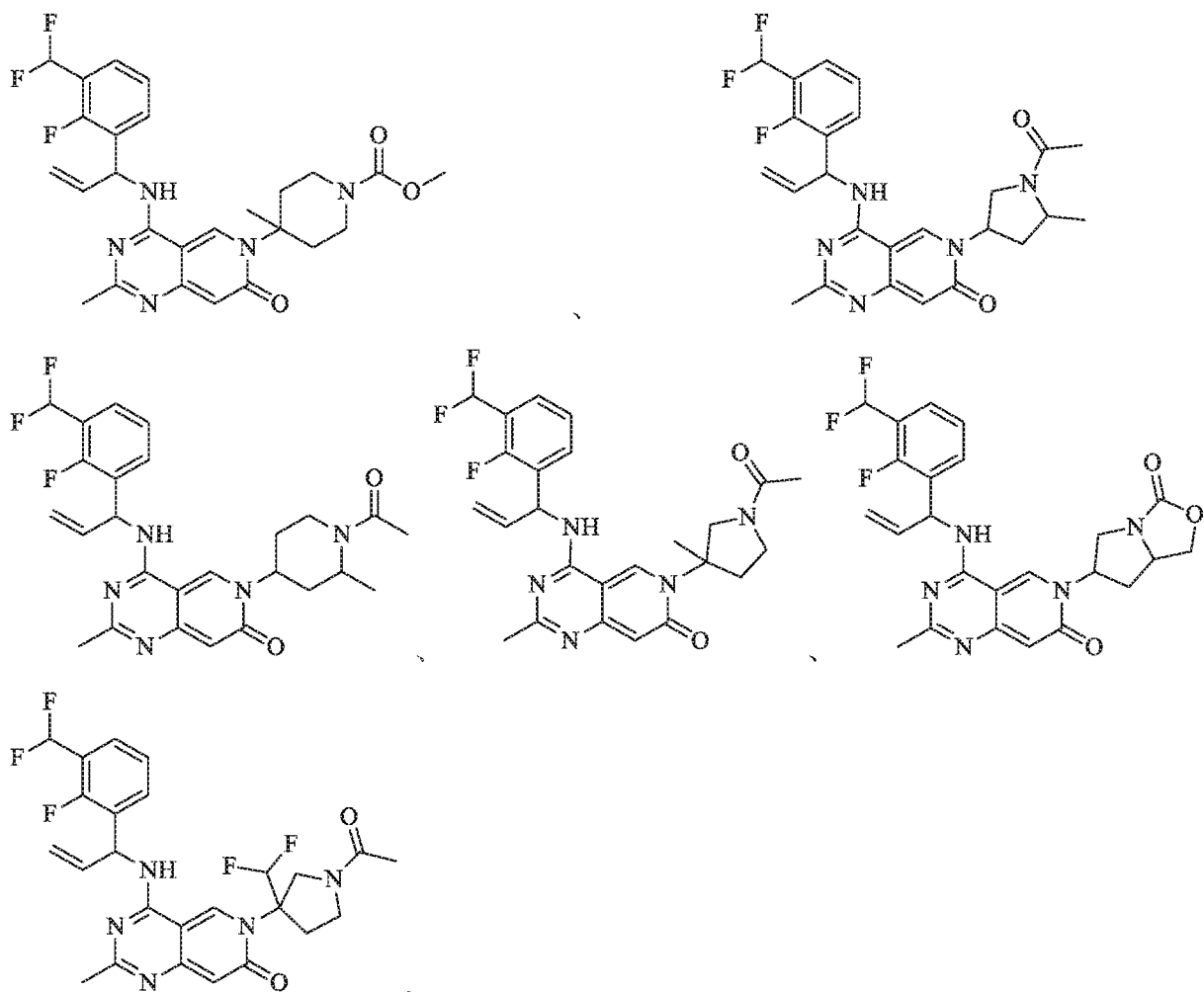


(I-4)

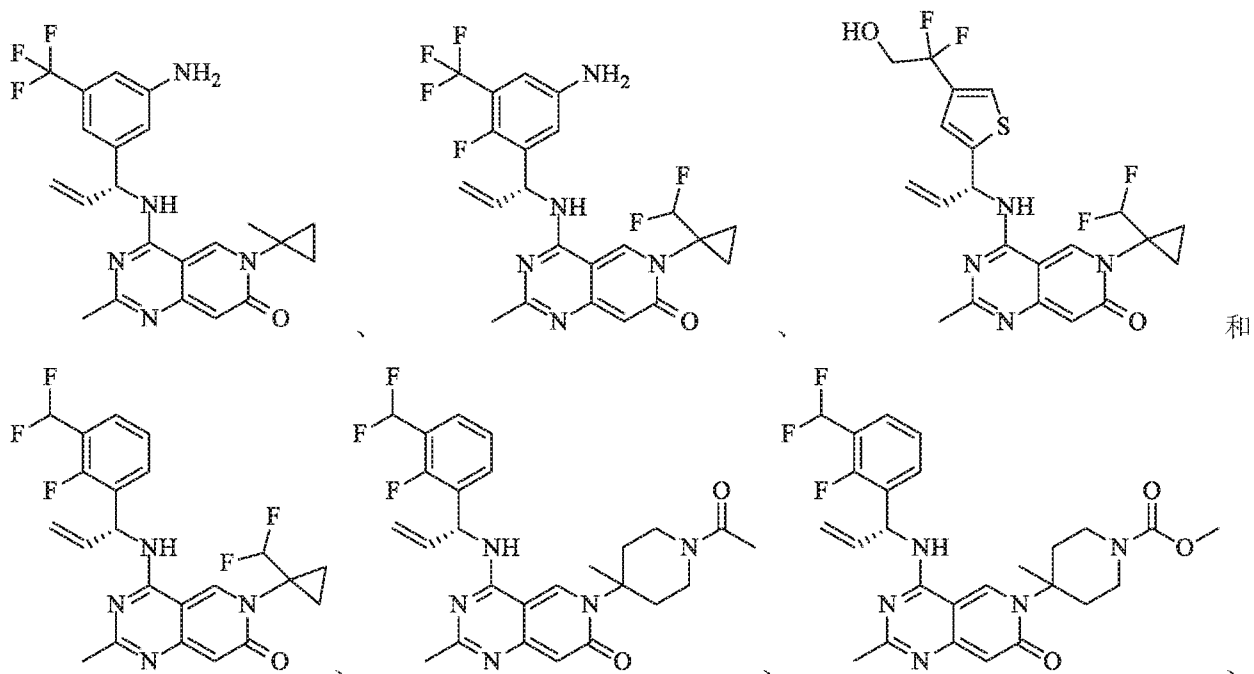
其中, R_b 如本发明所定义。

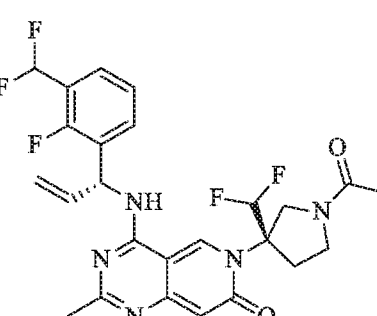
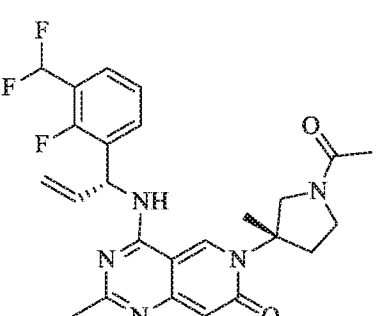
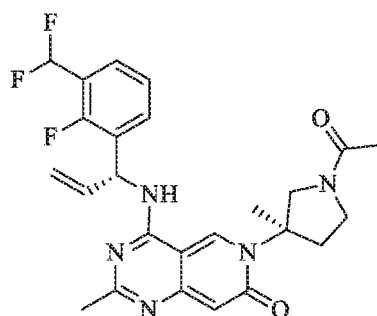
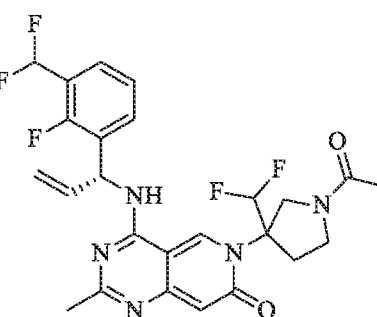
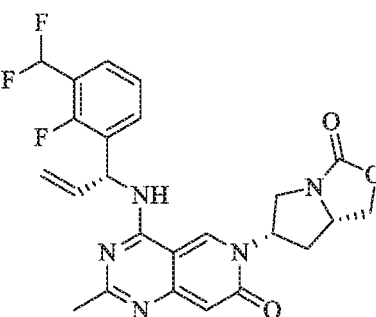
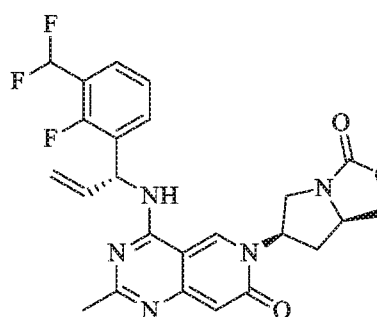
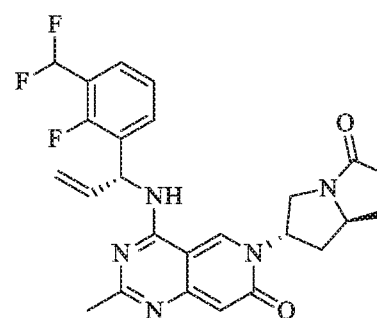
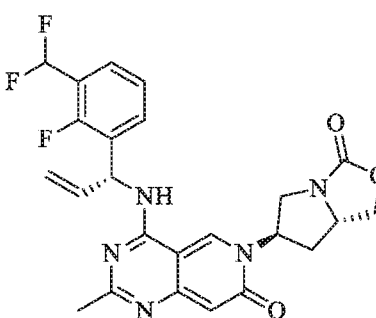
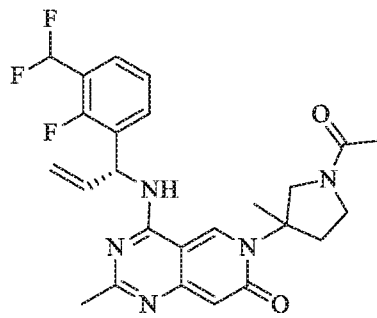
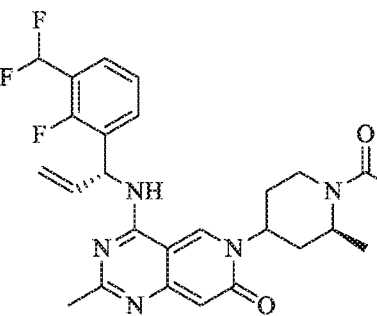
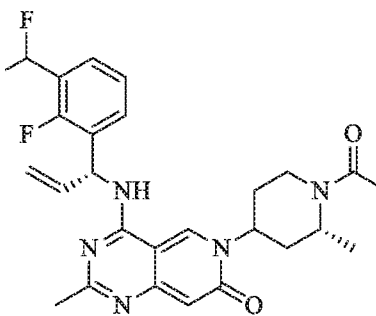
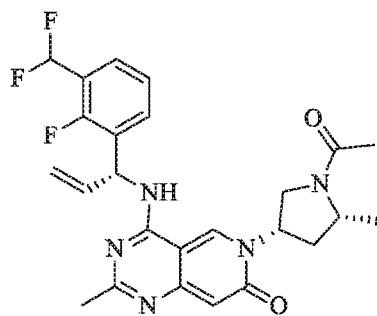
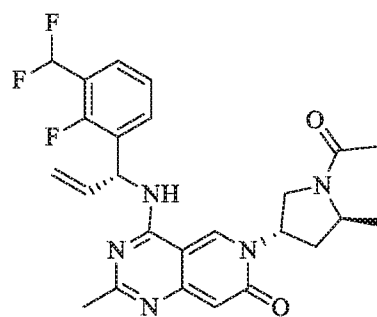
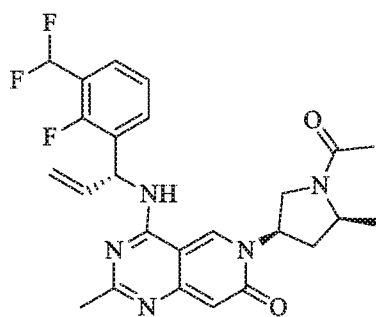
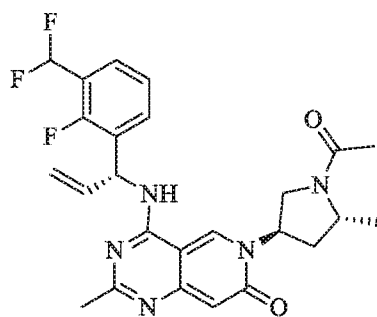
本发明还提供化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自

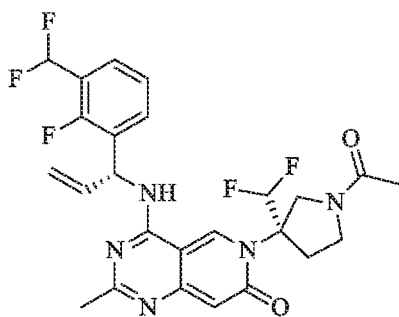




在本发明的一些方案中，上述化合物选自







本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗肺癌、胰腺癌和/或直肠癌药物中的应

技术效果

定义和说明

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

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。

9

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。

5 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。

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

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于60%，或者大于等于70%，或者大于等于80%，或者大于等于90%，或者大于等于95%，或者大于等于96%，或者大于等于97%，或者大于等于98%，或者大于等于99%，或者大于等于99.5%，或者大于等于99.6%，或者大于等于99.7%，或者大于等于99.8%，或者大于等于99.9%。

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

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

除非另有说明，本发明所述D是指氘(²H)。

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。

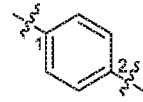
术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

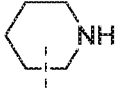
当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

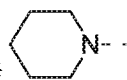
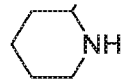
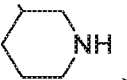
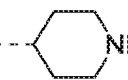
5 当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

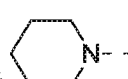
除非另有规定,当某一基团具有一个或多个可连接位点时,该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的,且可连接位点存在 H 原子时,则连接化学键时,该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点

10 与其他基团连接的化学键可以用直形实线键(—)、直形虚线键(---)、或波浪线(~~~~)表示。例如-OCH₃中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;  中的直形虚线键表示通过

该基团中的氮原子的两端与其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位

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

相连,至少包括 、、、 这 4 种连接方式,即使-N-上画出了

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

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

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

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

25 除非另有规定,本发明术语“5 元杂芳基”与“5 元杂芳环”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 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, “C₃₋₈ 环烷基”表示由 3 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 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。所述 C₃₋₈ 环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈ 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

除非另有规定, 术语“3-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 8 个环原子组成的饱和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 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“3-8 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-8 元杂环烷基包括 3-6 元、3-5 元、4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定, 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、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

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

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

式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明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/θ 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明采用下述缩略词：DMSO 代表二甲基亚砜；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；DCM 代表二氯甲烷；dioxane 或 1,4-dioxane 代表 1,4-二氧六环；Ts 代表 4-甲基本磺酰基；Boc 代表叔丁氧羰基，是氨基的一种保护基；Cbz 代表苄氧羰基，是氨基的一种保护基；CO₂ 代表二氧化碳；Bar 代表巴，是一个压强单位；LC-MS 代表液质联用色谱；HPLC 代表液相色谱；mg 代表毫克； μ g 代表微克；ng 代表纳克； μ L 代表微升；mL 代表毫升；mm 代表毫米； μ m 代表微米；mM 代表微摩尔/升， μ M 代表微摩尔/升；nM 代表纳摩尔/升；h 代表小时；min 代表分钟；HPLC 代表高效液相色谱法。

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

附图说明

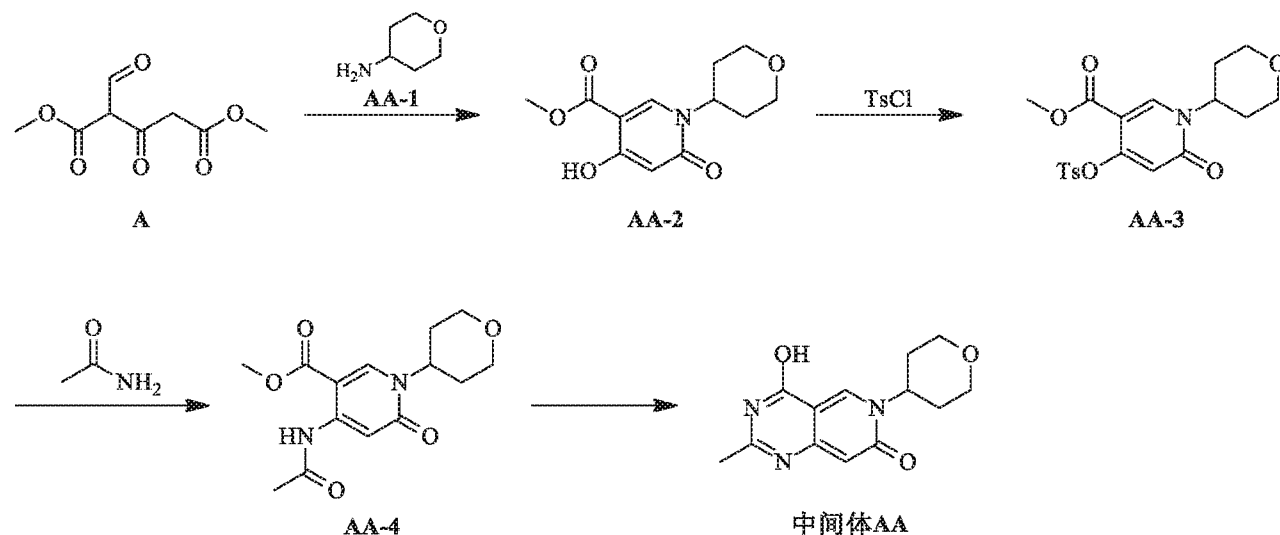
图 1 为肿瘤生长曲线图。

图 2 为受试动物体重变化曲线图。

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进行各种变化和改进将是显而易见的。

中间体 AA



步骤 A：将化合物 A (2.3 克，11.37 毫摩尔) 溶解在甲醇 (10 毫升) 中，然后加入四氢吡喃-4-胺

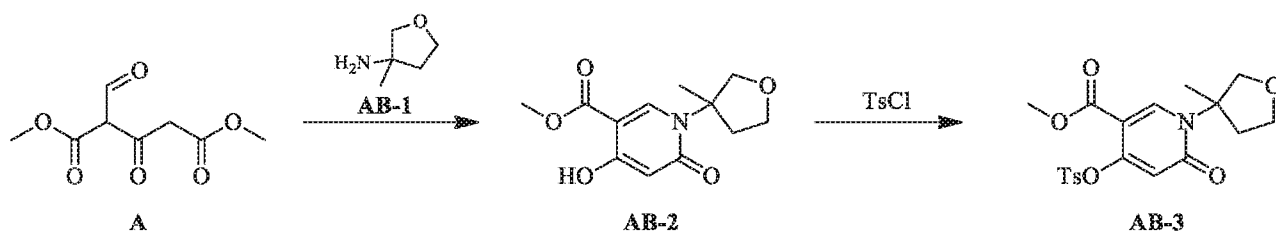
(**AA-1**) (1 克, 9.89 毫摩尔), 反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 12 小时, 然后加入甲醇钠 (1.86 克, 11.37 毫摩尔), 继续在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。用浓盐酸 (12 摩尔/升, 2 毫升) 淬灭反应, 过滤, 用水 (10 毫升) 洗涤滤饼。收集滤饼, 减压干燥后得到中间体 **AA-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.81 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.81 (tt, *J* = 3.9, 12.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 3.8, 11.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50–3.39 (m, 2H), 1.90–1.88 (m, 2H), 1.72 (dd, *J* = 2.0, 11.9 Hz, 2H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 254.3 [M+H]⁺。

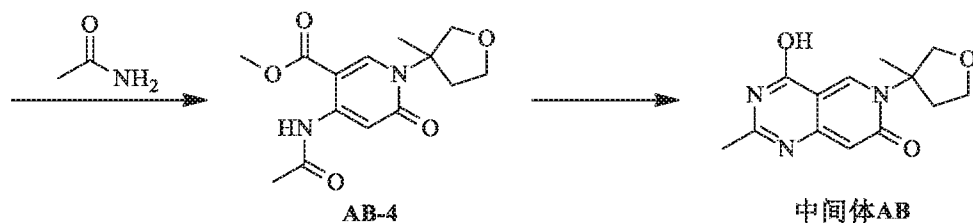
步骤 B: 将中间体 **AA-2** (800 毫克, 3.16 毫摩尔) 溶解在乙腈 (10 毫升) 中, 随后依次加入三乙胺 (479.47 毫克, 4.74 毫摩尔) 和对甲苯磺酰氯 (632.35 毫克, 3.32 毫摩尔)。反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。过滤, 并用水 (10 毫升) 洗涤滤饼。滤饼收集后, 真空干燥, 得到中间体 **AA-3**, 直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.77 (tt, *J* = 3.8, 12.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 3.9, 11.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.93–1.91 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 408.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 将中间体 **AA-3** (250 毫克, 613.59 微摩尔), 乙酰胺 (26.24 毫克, 613.59 微摩尔) 和磷酸钾 (143.27 毫克, 674.95 微摩尔) 加入到 1,4-二氧六环 (2 毫升) 中, 氮气保护下, 再加入 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (35.50 毫克, 61.36 微摩尔) 和二-双[(1,2,3)-1-苯基-2-丙烯]二钼(II) (16.08 毫克, 30.68 微摩尔)。氮气置换三次后, 反应混合物在 110 摄氏度下搅拌 2 小时。自然冷却至室温后, 加压浓缩, 剩余物经过薄层层析法 (展开剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/1) 纯化, 得到中间体 **AA-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.12 (tt, *J* = 4.6, 11.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 4.2, 11.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.63–3.48 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.89–1.79 (m, 4H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 295.1 [M+H]⁺。

步骤 D: 将中间体 **AA-4** 粗品 (60 毫克) 加入到氨的甲醇溶液 (7 摩尔/升, 1 毫升) 中, 然后密封室温搅拌 72 小时。减压浓缩后, 将剩余物溶解在甲醇 (3 毫升) 中, 然后加入氢氧化钠水溶液 (1 摩尔/升, 2 毫升)。反应混合物在 50 摄氏度下搅拌 30 分钟。自然冷却后, 混合物用水 (10 毫升) 稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (40 毫升/次, 萃取 5 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩干燥得到中间体 **AA**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.05–4.86 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 3.7, 11.4 Hz, 2H), 3.54–3.40 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97–1.95 (m, 2H), 1.83–1.77 (m, 2H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 262.2 [M+H]⁺。

中间体 AB

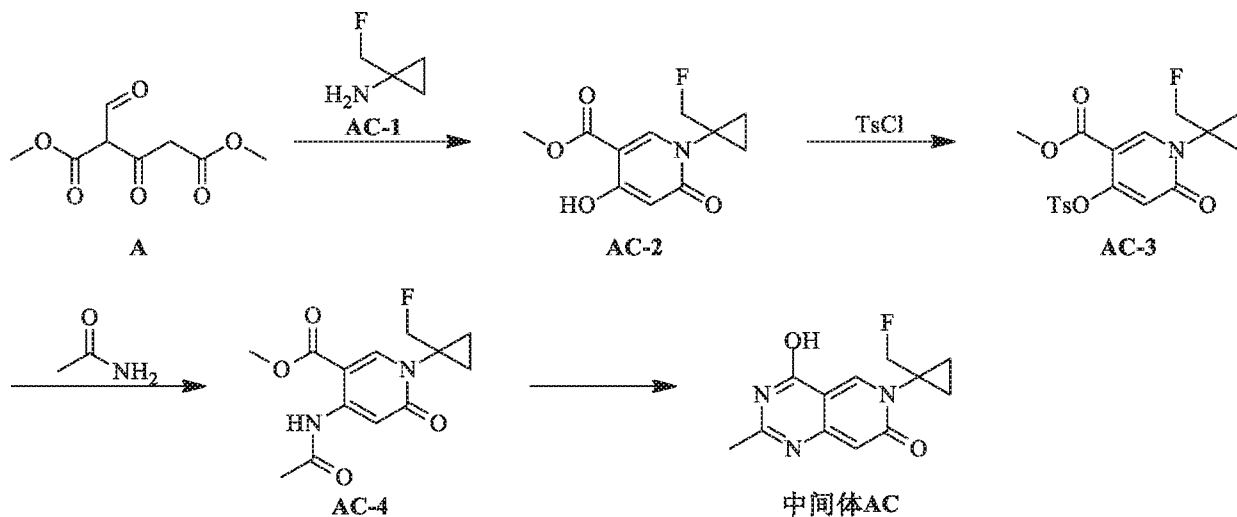




中间体AB的制备参考**中间体AA**的制备流程, 将步骤A中的四氢吡喃-4-胺(**AA-1**)替换成3-甲基四氢呋喃-3-胺(**AB-1**)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。LC-MS (ESI) m/z : 262.3 [M+H]⁺。

5

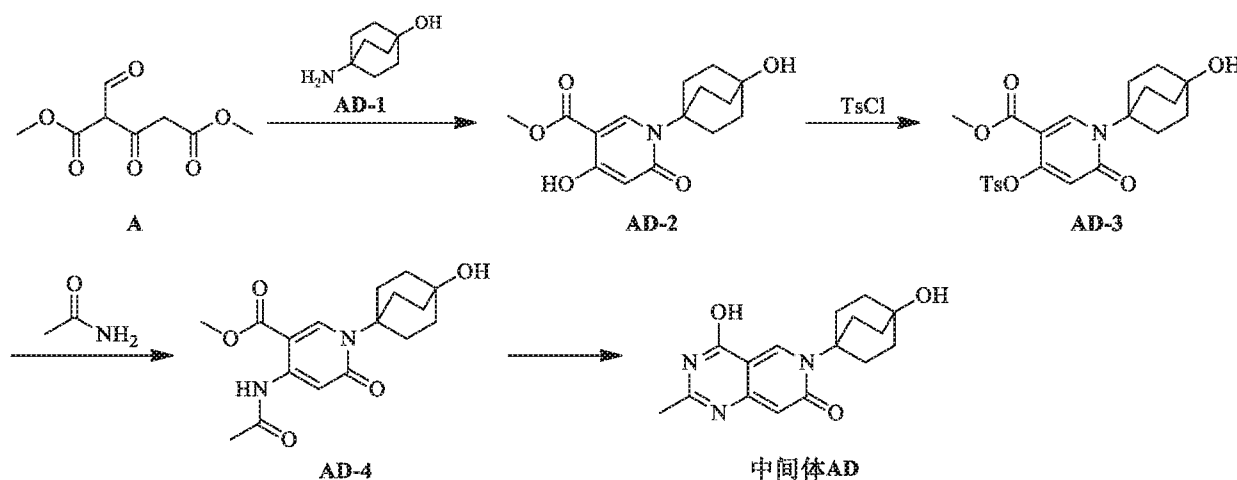
中间体AC



中间体AC的制备参考**中间体AA**的制备流程, 将步骤A中的四氢吡喃-4-胺(**AA-1**)替换成1-(氟甲基)环丙烷胺(**AC-1**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.83 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.30 – 1.23 (m, 4H)。LC-MS (ESI) m/z : 250.1 [M+H]⁺。

10

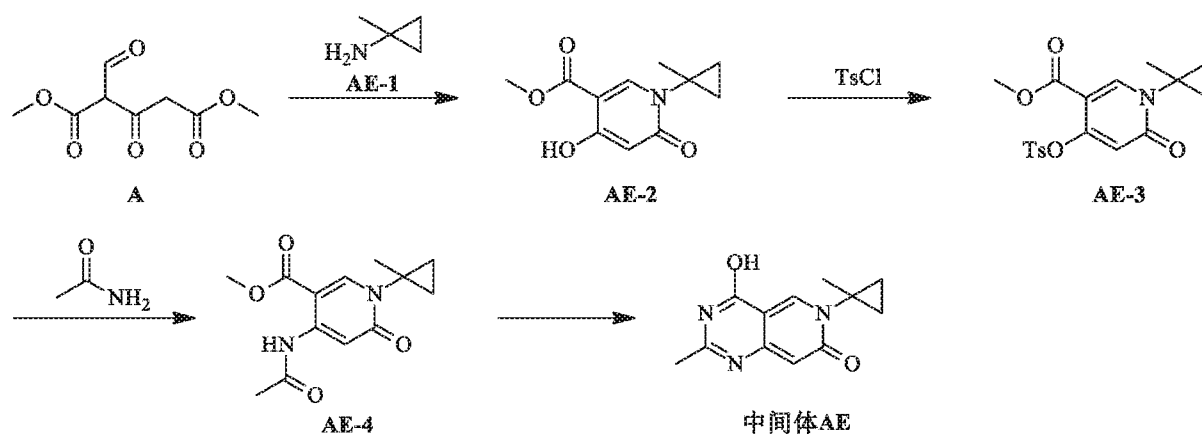
中间体AD



中间体AD的制备参考**中间体AA**的制备流程, 将步骤A中的四氢吡喃-4-胺(**AA-1**)替换成4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-醇(**AD-1**)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.64 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.50 – 2.46 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.94 – 1.78 (m, 6H)。LC-MS (ESI) m/z : 302.1 [M+H]⁺。

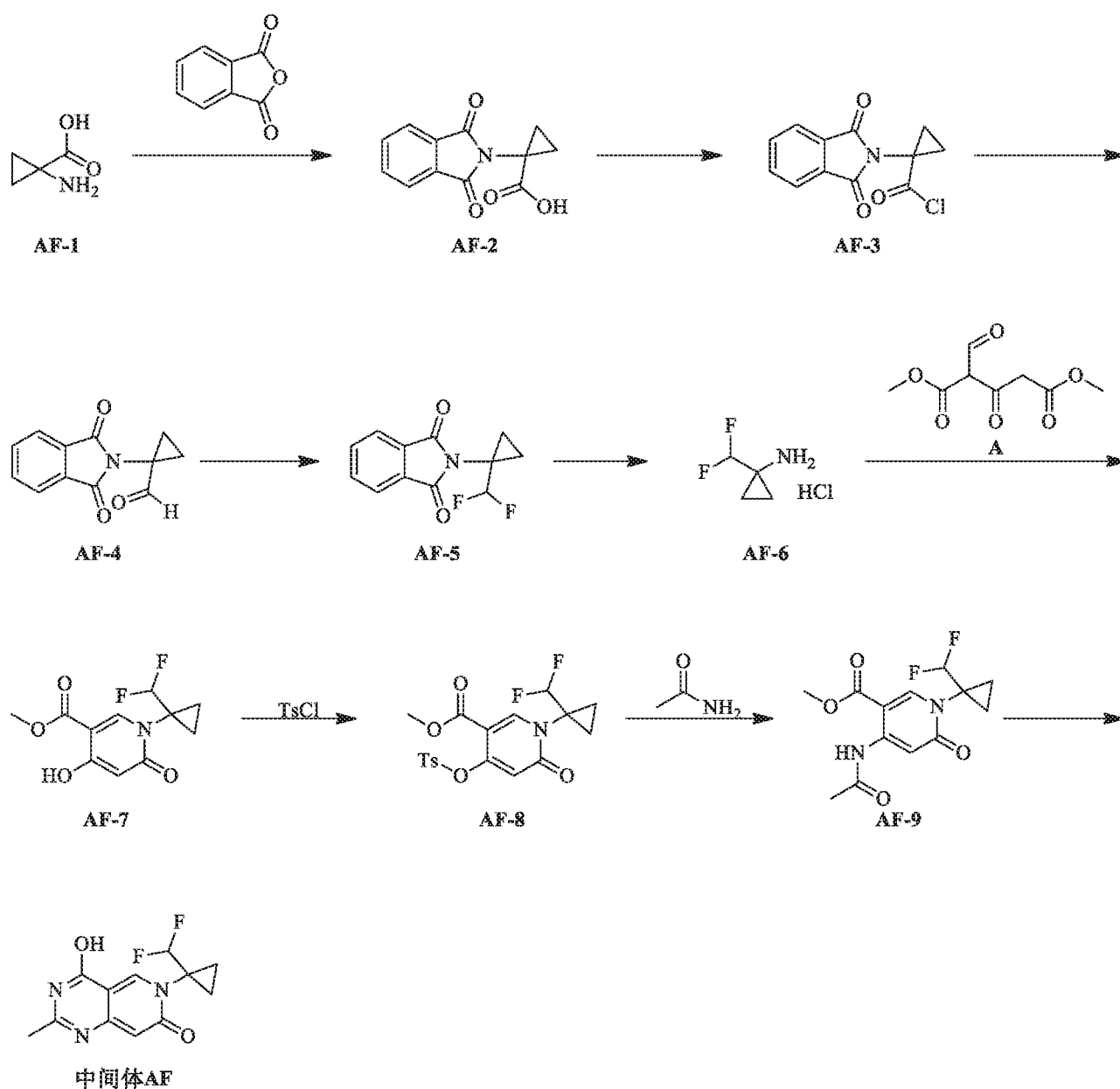
15

中间体AE



中间体 AE 的制备参考中间体 AA 的制备流程，将步骤 A 中的四氢吡喃-4-胺 (AA-1) 替换成 1-甲基环丙烷胺 (AE-1)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.40 – 10.12 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.05 (dd, J = 2.7, 11.6 Hz, 4H). LC-MS (ESI) m/z : 232.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中间体 AF



步骤 A: 将 **AF-1** (22.3 克, 220.57 毫摩尔) 和邻苯二甲酸酐 (32.67 克, 220.57 毫摩尔) 加入到冰醋酸 (200 毫升) 中, 随后, 该反应混合物在 110 摄氏度下搅拌 3 小时。减压浓缩除去醋酸后, 加入水 (200 毫升), 并在 15 摄氏度下搅拌 1 小时。过滤, 收集滤饼, 减压干燥后, 得到 **AF-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.60 – 12.40 (m, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 4H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 2H)。

步骤 B: 室温下, 将 **AF-2** (10 克, 43.25 毫摩尔) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (158.07 毫克, 2.16 毫摩尔) 加入到甲苯 (30 毫升) 中, 随后缓慢加入二氯亚砷 (5.40 克, 45.41 毫摩尔)。加完后, 该反应混合物在 110 摄氏度下搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 得到 **AF-3**, 直接用于下一步反应。

步骤 C: 将 **AF-3** (20.5 克, 82.12 毫摩尔) 和 2,6-二甲基吡啶 (10.56 克, 98.54 毫摩尔) 加入到四氢呋喃 (200 毫升) 中, 随后加入干钨碳 (10%, 1.02 克)。反应混合物在氢气 45psi 压力、30 摄氏度下搅拌 20 小时。随后补加钨碳 (10%, 1.02 克), 继续在氢气 45psi 压力、30 摄氏度下搅拌 24 小时。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V (石油醚/乙酸乙酯=10/1~3/1) + 20%二氯甲烷) 分离纯化, 得到 **AF-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.88 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H)。

步骤 D: 将 **AF-4** (7.54 克, 35.04 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (45 毫升) 中, 随后缓慢滴加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (18.60 克, 84.09 毫摩尔) 的二氯甲烷 (20 毫升) 溶液。加完后, 反应混合物在 20 摄氏度搅拌 48 小时。在 10 摄氏度下, 用饱和碳酸钠水溶液 (100 毫升) 淬灭反应, 并搅拌 1 小时。然后加入水 (100 毫升), 再用二氯甲烷萃取 (100 毫升/次, 萃取 3 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 石油醚/乙酸乙酯=15/1~10/1) 分离纯化, 得到 **AF-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 6.07 – 5.69 (m, 1H), 1.47 – 1.41 (m, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 2H)。

步骤 E: 将 **AF-5** (7.1 克, 29.93 毫摩尔) 加入到 2-(2-氨基乙胺基)乙醇 (21.30 毫升) 中。该反应混合物在 80 摄氏度下搅拌 2 小时。再加入甲醇 (150 毫升), 在 90 摄氏度, 常压蒸馏, 馏分用干冰浴冷却。向馏分中加入氯化氢的甲醇溶液 (4 摩尔/升, 15 毫升)。减压浓缩后, 得到 **AF-6**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.04 – 5.71 (m, 1H), 1.24 (s, 4H)。

步骤 F: 将 **AF-6** (4 克, 27.86 毫摩尔) 和化合物 A (6.76 克, 33.43 毫摩尔) 加入到甲醇 (40 毫升) 中, 随后加入甲醇钠的甲醇溶液 (25%, 5.42 克)。反应混合物在 10 摄氏度搅拌 17 小时后, 再加入甲醇钠的甲醇溶液 (25%, 7.22 克), 继续搅拌 2 小时。减压浓缩除去甲醇, 剩余物用浓盐酸 (12 摩尔/升) 酸化至 pH=6~7。用水 (100 毫升) 稀释后, 再用乙酸乙酯萃取 (100 毫升/次, 萃取 3 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物在叔丁基甲醚 (100 毫升) 中搅拌 1 小时, 过滤, 收集滤饼, 得到 **AF-7**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.32 – 5.98 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.41 – 1.23 (m, 4H)。

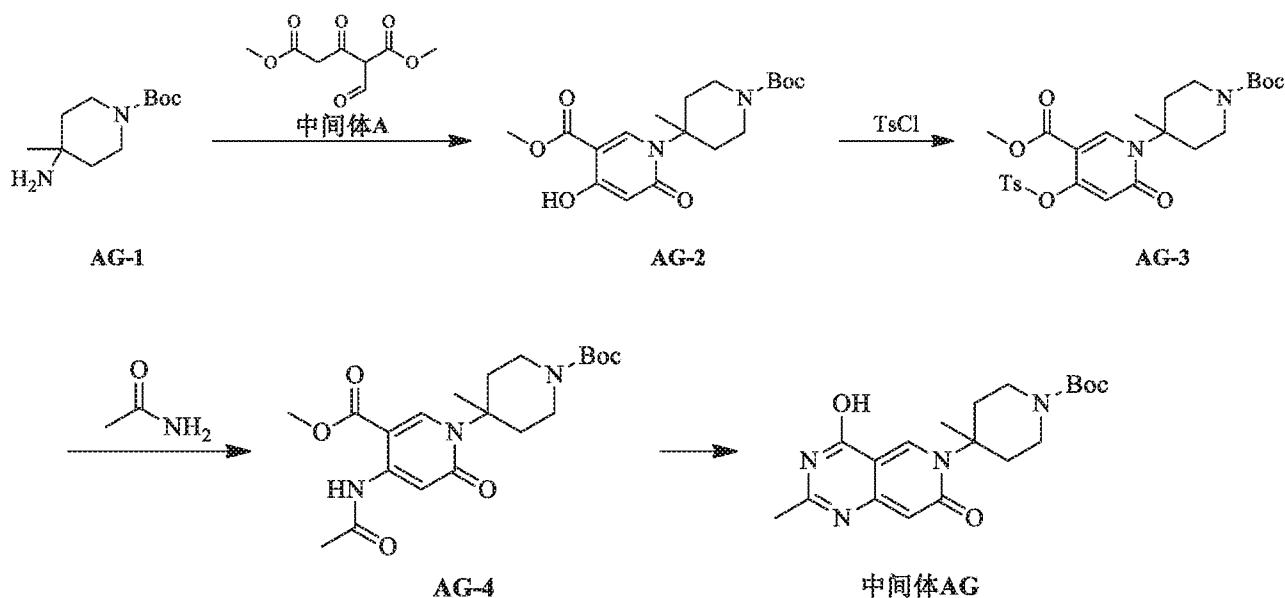
步骤 G: 将 **AF-7** (5.17 克, 19.95 毫摩尔) 和 4-甲基苯磺酰氯 (4.58 克, 24.02 毫摩尔) 加入到乙腈 (50 毫升) 中, 随后再加入三乙胺 (3.03 克, 29.92 毫摩尔)。反应混合物在 20 摄氏度搅拌 2 小时。加入水 (50 毫升) 稀释后, 过滤。滤饼用水洗涤 (30 毫升/次, 洗涤 3 次), 真空干燥, 得到 **AF-8**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.31 – 5.98 (m,

2H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 4H)。

步骤 H: 将 **AF-8** (7.41 克, 17.92 毫摩尔), 乙酰胺 (1.06 克, 17.92 毫摩尔), 磷酸钾 (4.19 克, 19.72 毫摩尔), 二-双[(1,2,3)-1-苯基-2-丙烯]二钯(II) (187.90 毫克, 358.50 微摩尔) 和 Xantphos (414.87 毫克, 717.00 微摩尔) 一次加入到 1,4-二氧六环 (35 毫升) 中。反应混合物经氮气保护, 在 115 摄氏度下搅拌 12 小时。自然冷却后, 加入水 (100 毫升) 稀释反应液, 再用二氯甲烷萃取 (100 毫升/次, 萃取 3 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 二氯甲烷/乙酸乙酯=10/1~5/1) 分离纯化, 得到 **AF-9**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.79 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.40 - 6.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H)。

步骤 I: 将 **AF-9** (4.22 克, 14.05 毫摩尔) 加入到氨的甲醇溶液 (7 摩尔/升, 34 毫升) 中。反应混合物在 15 摄氏度下搅拌 3 天。减压浓缩后, 向剩余物中加入氢氧化钠水溶液 (1 摩尔/升, 30 毫升), 然后在 50 摄氏度搅拌 30 分钟。自然冷却后, 该溶液用叔丁基甲醚洗涤 (70 毫升/次, 洗涤 3 次)。水相用浓盐酸 (12 摩尔/升) 酸化, 调节至 pH 约为 4, 过滤, 收集滤饼, 减压干燥, 得到 **中间体 AF**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.85 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.38 - 6.05 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 4H)。

中间体 AG



步骤 A: 氮气保护下, 将 **AG-1** (3.00 克, 14.00 毫摩尔) 和 **中间体 A** (3.40 克, 16.80 毫摩尔) 溶解于甲醇 (30 毫升) 中, 反应混合物在 20 摄氏度下搅拌反应 12 小时。随后加入甲醇钠的甲醇溶液 (3.63 克, 16.80 毫摩尔, 质量分数: 25%), 在 20 摄氏度下继续搅拌反应 12 小时。减压浓缩除掉甲醇, 剩余物用水 (100 毫升) 稀释, 再用甲基叔丁基醚洗涤 (100 毫升/次, 洗涤两次)。水相用盐酸 (1 摩尔/升) 调节 pH 值 6~7 后过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **AG-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.43 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 3H), 3.30 (ddd, *J* = 3.4, 9.8, 13.7 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (br s, 5H), 1.46 (s, 9H)。

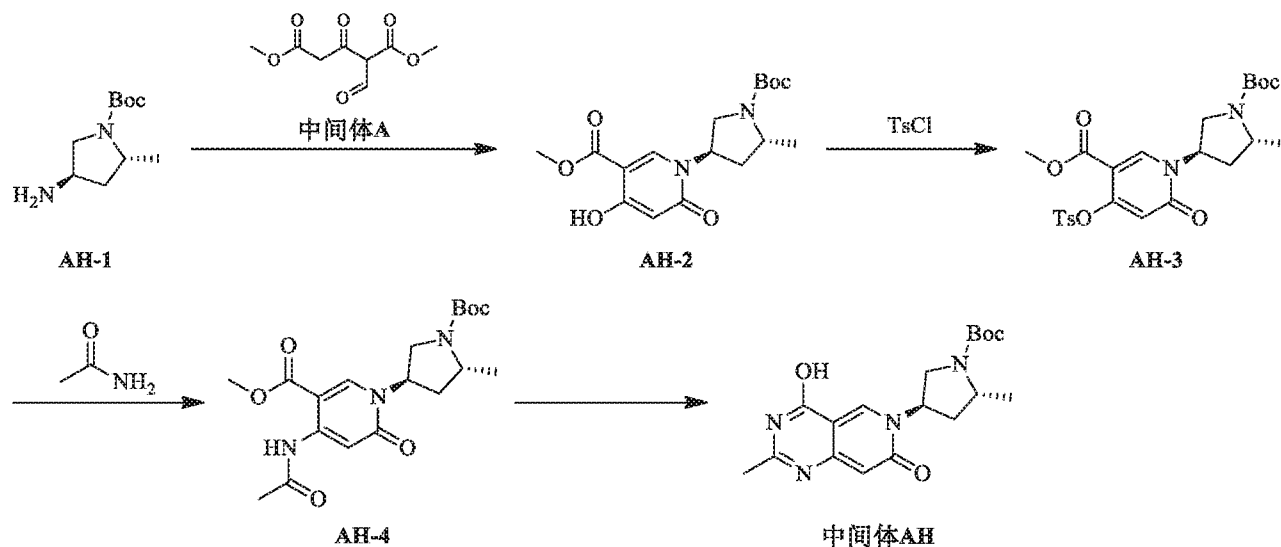
步骤 B: 将 **AG-2** (3.15 克, 8.60 毫摩尔) 和对甲苯磺酰氯 (1.97 克, 10.32 毫摩尔) 加入到乙腈 (32 毫升) 中, 随后加入三乙胺 (1.30 克, 12.90 毫摩尔)。反应混合物在 20 摄氏度下搅拌反应 2 小

时。减压浓缩后，剩余物用水（50 毫升）稀释，并在 20 摄氏度下继续搅拌 2 小时。过滤后，滤饼减压干燥，得到 **AG-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.25 – 8.31 (m, 1H), 7.72 – 7.84 (m, 2H), 7.31 (d, J =8.13 Hz, 2H), 5.95 – 6.01 (m, 1H), 3.61 – 3.73 (m, 2H), 3.15 – 3.25 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17 – 2.27 (m, 2H), 2.05 – 2.16 (m, 2H), 1.59 – 1.63 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.34 – 1.42 (m, 9H)。

5 步骤 C: 将 **AG-3** (1.3 克, 2.50 毫摩尔), 乙酰胺 (147.50 毫克, 2.50 毫摩尔), 磷酸钾 (583.07 毫克, 2.75 毫摩尔) 和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (288.98 毫克, 499.43 微摩尔) 加入到 1,4-二氧六环 (10 毫升) 中。氮气置换 3 次后, 再加入双(苯丙基氯化钾) (130.88 毫克, 249.71 微摩尔)。反应混合物在 110 摄氏度搅拌 4 小时。自然冷却后, 加水 (30 毫升) 稀释, 再用二氯甲烷萃取 (30 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤后, 10 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 二氯甲烷/石油醚=10/1~3/1) 纯化后, 得到 **AG-4**。LC-MS (ESI) m/z : 408.3 [M+H]⁺。

步骤 D: 将 **AG-4** (0.67 克, 1.64 毫摩尔) 加入到氨甲醇溶液 (7 摩尔/升, 50 毫升) 中, 在 20 摄氏度下搅拌 3 天。减压浓缩后, 剩余物加入氢氧化钠溶液 (1 摩尔/升, 20 毫升) 稀释, 再用甲基叔丁基醚洗涤 (30 毫升/次, 洗涤 3 次)。水相加入浓盐酸调节 pH 等于 4 后, 减压抽滤。收集滤饼, 减压 15 干燥后得到 **中间体 AG**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.64 (s, 1H), 6.60 – 6.49 (m, 1H), 3.95 – 3.74 (m, 2H), 3.36 – 3.26 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40 – 2.20 (m, 4H), 1.85 – 1.77 (m, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)。

中间体 AH



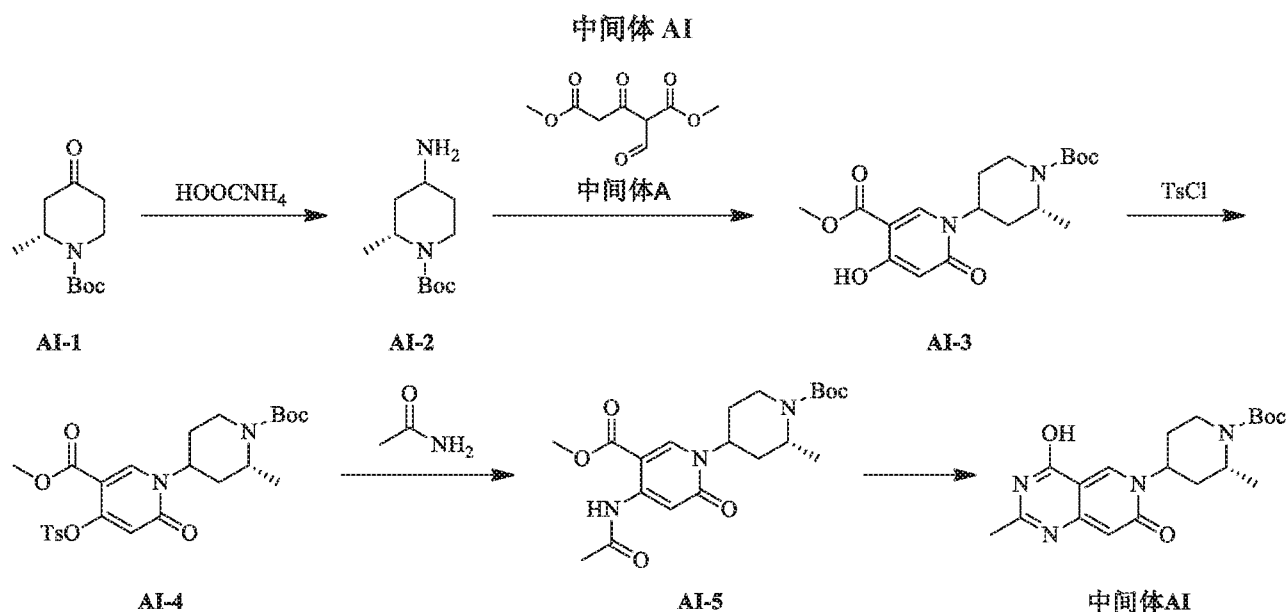
20 步骤 A: 将 **AH-1** (500 毫克, 2.5 毫摩尔) 和 **中间体 A** (605.64 毫克, 3.0 毫摩尔) 加入到甲醇 (5 毫升) 中, 随后加入甲醇钠的甲醇溶液 (539.49 毫克, 3.0 毫摩尔, 质量分数: 30%)。反应混合物在 10~20 摄氏度下搅拌 12 小时, 然后用盐酸 (2 摩尔/升) 调节 pH 值 4~5, 再用二氯甲烷萃取 (50 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 用食盐水 (20 毫升) 洗涤一次, 然后用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 **AH-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08 – 25 1.96 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (s, 3H)。

步骤 B: 在 0~10 摄氏度下, 将 **AH-2** (880 毫克, 2.5 毫摩尔) 加入到乙腈 (10 毫升) 中, 随后依

次加入三乙胺 (379.05 毫克, 12.90 毫摩尔) 和对甲苯磺酰氯 (499.91 毫克, 2.62 毫摩尔)。反应混合物在 20~30 摄氏度下搅拌 1 小时, 然后加入二氯甲烷 (50 毫升) 萃取一次。有机相用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 二氯甲烷/石油醚=10/1~2/1) 分离纯化后, 得到 **AH-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.50 – 5.36 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 4H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (d, J = 5.0 Hz, 3H)。

步骤 C: 将 **AH-3** (900 毫克, 1.78 毫摩尔) 加入到 1,4-二氧六环 (10 毫升) 中, 随后在氮气保护下, 依次加入乙酰胺 (110.19 毫克, 1.87 毫摩尔), 磷酸钾 (414.84 毫克, 1.95 毫摩尔), 双 (苯丙烯基氯化钡) (93.12 毫克, 177.67 微摩尔) 和 4,5-双 (二苯基磷) -9,9-二甲基氧杂蒽 (205.60 毫克, 355.33 微摩尔)。反应混合物在 110 摄氏度搅拌 2 小时, 自然冷却后, 加入乙酸乙酯 (50 毫升) 稀释。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V/V 石油醚/乙酸乙酯/乙醇=30/3/1 至 9/3/1) 分离纯化, 得到 **AH-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 4H), 3.70 – 3.42 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.23 – 2.19 (m, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.38 – 1.27 (m, 3H)。

步骤 D: 将 **AH-4** (510 毫克, 1.30 毫摩尔) 加入到氨甲醇溶液 (7 摩尔/升, 50 毫升) 中, 在 20~30 摄氏度下搅拌 12 小时。减压浓缩后, 剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Welch Ultimate XB-CN, 250mm×50mm×10 μ m; 流动相: A 相: 正己烷; B 相: 0.1% 的氨水乙醇溶液, 5%~45%; 15 分钟) 纯化得到 **中间体 AH**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.81 (br s, 1H), 8.49 – 8.26 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.38 – 5.20 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。



步骤 A: 将 **AI-1** (2 克, 9.38 毫摩尔), 乙酸 (563.29 毫克, 9.38 毫摩尔) 和甲酸铵 (22.36 克, 354.56 毫摩尔) 加入到甲醇 (500 毫升) 中, 随后加入氨基硼氢化钠 (1.18 克, 18.76 毫摩尔)。反应混合物在 20~30 摄氏度下搅拌 72 小时。减压浓缩后, 加入乙酸乙酯 (200 毫升) 溶解剩余物。该溶液用

饱和食盐水洗涤（50 毫升/次，洗涤 2 次），再用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩，得到 **AI-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.12 – 3.88 (m, 1H), 3.76 (td, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 3.62 – 3.44 (m, 1H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 2.34 – 2.12 (m, 2H), 1.78 (td, J = 9.8, 13.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

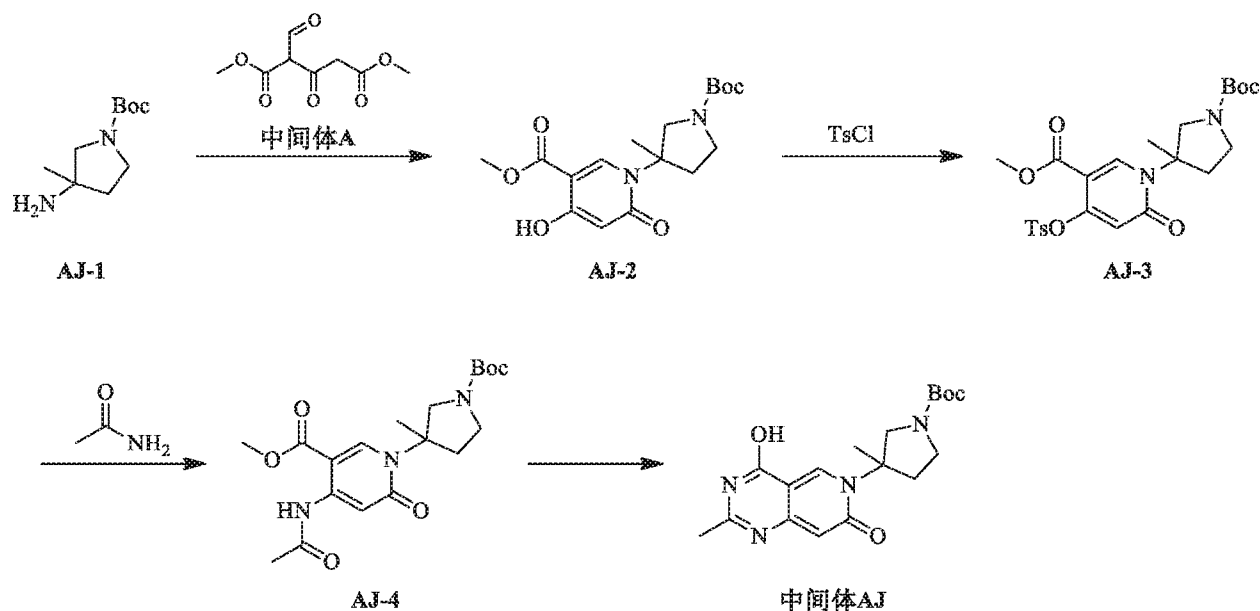
步骤 B: 将 **AI-2** (1.4 克, 6.53 毫摩尔) 和 **中间体 A** (1.58 克, 7.84 毫摩尔) 加入到甲醇 (20 毫升) 中, 然后加入甲醇钠的甲醇溶液 (1.69 克, 7.84 毫摩尔, 质量分数: 25%), 反应混合物在 10~20 摄氏度下搅拌 12 小时。用盐酸 (2 摩尔/升) 调节 pH 值 4~5, 再用二氯甲烷萃取 (50 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 **AI-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.47 - 10.41 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.93 – 5.82 (m, 1H), 4.96 – 4.81 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 4H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.27 – 1.23 (m, 3H)。

步骤 C: 在 0~10 摄氏度下, 向 **AI-3** (1.55 克, 4.23 毫摩尔) 的乙腈 (20 毫升) 溶液中加入三乙胺 (642.09 毫克, 6.35 毫摩尔) 和对甲苯磺酰氯 (887.15 毫克, 4.65 毫摩尔)。反应混合物在 20~30 摄氏度下搅拌反应 1 小时, 然后用二氯甲烷 (50 毫升) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 二氯甲烷/石油醚=10/1~2/1) 纯化后, 得到 **AI-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.16 – 6.05 (m, 1H), 5.27 – 4.84 (m, 1H), 3.98 – 3.72 (m, 5H), 3.54 – 3.39 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.01 – 1.80 (m, 2H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.33 – 1.28 (m, 3H)。

步骤 D: 在氮气保护下, 将 **AI-4** (1.77 克, 3.4 毫摩尔), 乙酰胺 (210.87 毫克, 3.57 毫摩尔), 磷酸钾 (793.87 毫克, 3.74 毫摩尔), 双 (苯丙基氯化钡) (178.20 毫克, 340.00 微摩尔) 和 4,5-双 (二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (393.46 毫克, 679.99 微摩尔) 依次加入到 1,4-二氧六环 (20 毫升) 中。反应混合液在 110 摄氏度下搅拌 2 小时, 自然冷却后, 加入乙酸乙酯 (50 毫升) 稀释。过滤后, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V/V 石油醚/乙酸乙酯/乙醇=30/10/1 至 9/3/1) 纯化后, 得到 **AI-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.88 – 10.66 (m, 1H), 8.28 – 8.08 (m, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 1H), 5.00 – 4.83 (m, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 4H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.49 (ddd, J = 6.0, 8.6, 14.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.33 – 1.26 (m, 3H)。

步骤 E: 将 **AI-5** (710 毫克, 1.74 毫摩尔) 加入到氨甲醇溶液 (7 摩尔/升, 20 毫升) 中, 在 20~30 摄氏度下搅拌反应 12 小时。减压浓缩后, 剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Welch Ultimate XB-SiOH, 250mm×50mm×10 μ m; 流动相: A 相: 正己烷; B 相: 0.1%的氨水乙醇溶液, 1%~30%; 15 分钟) 纯化, 得到 **中间体 AI**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.81 (br s, 1H), 8.69 – 8.47 (m, 1H), 6.24 – 6.07 (m, 1H), 5.19 – 4.66 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.67 (ddd, J = 2.4, 7.2, 13.8 Hz, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 5H), 1.86 (ddd, J = 2.8, 5.8, 12.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

中间体 AJ



步骤 A: 将 **AJ-1** (0.5 克, 2.5 毫摩尔) 和 **中间体 A** (606.15 毫克, 3 毫摩尔) 溶解在甲醇 (6 毫升) 中, 然后加入甲醇钠 (620.41 毫克, 2.87 毫摩尔), 反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 12 小时。减压浓缩除去甲醇后, 向剩余物中加入水 (30 毫升), 再用甲基叔丁基醚 (40 毫升) 洗涤。水相用 1 摩尔的盐酸调至 pH 值 5~6。过滤后, 滤饼减压浓缩, 得到 **AJ-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 (s, 1H), 6.02 – 5.86 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 – 3.37 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

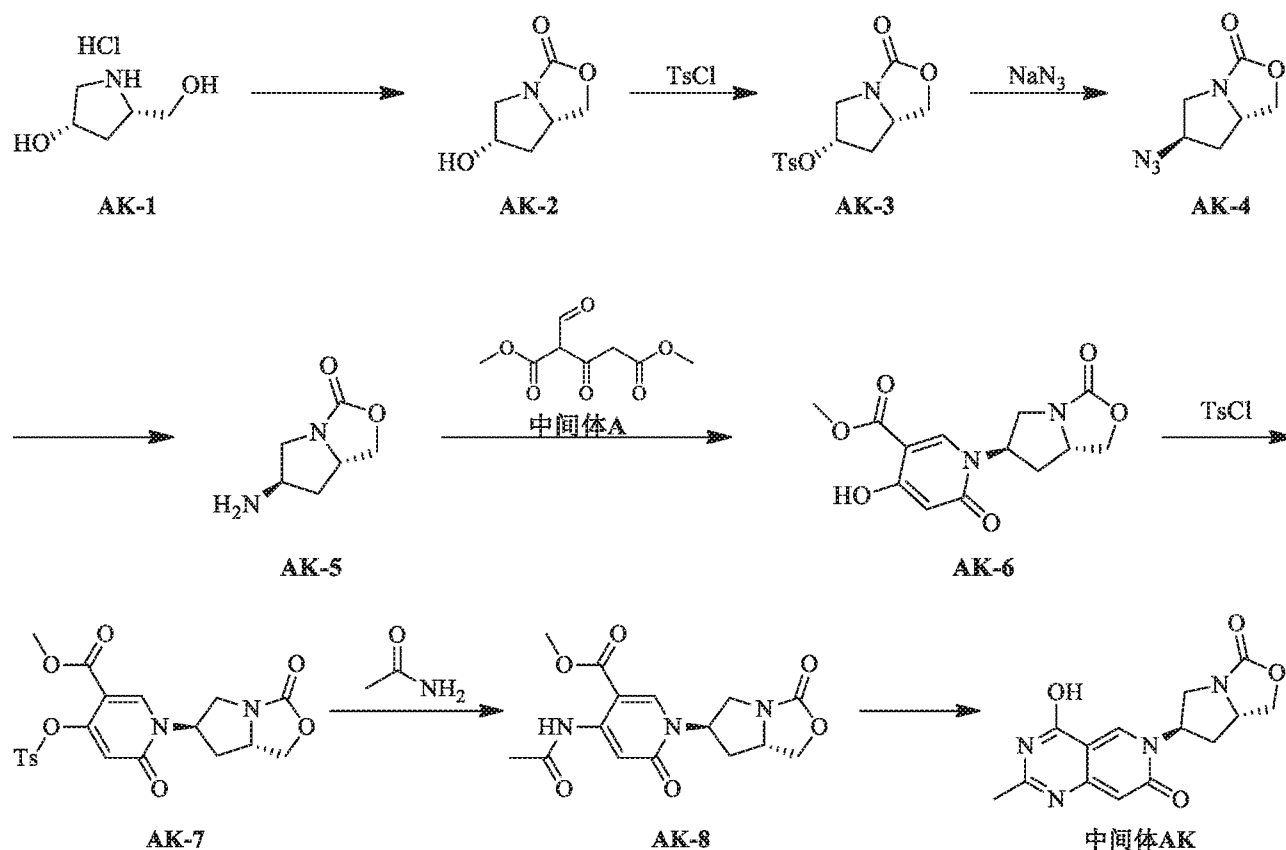
步骤 B: 将 **AJ-2** (470 毫克, 1.33 毫摩尔) 溶解在乙腈 (6 毫升) 中, 然后加入对甲苯磺酰氯 (254.28 毫克, 1.33 毫摩尔) 和三乙胺 (202.45 毫克, 2.0 毫摩尔)。反应混合液在 25 摄氏度下搅拌 5 小时。加入二氯甲烷 (60 毫升) 萃取, 有机相用水洗涤 (20 毫升/次, 洗涤 2 次), 再用饱和食盐水洗涤 (20 毫升/次, 洗涤 2 次), 经无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 石油醚/乙酸乙酯=5/1~1/1) 纯化后, 得到 **AJ-3**。

步骤 C: 将 **AJ-3** (0.5 克, 987.02 微摩尔), 乙酰胺 (69.96 毫克, 1.18 毫摩尔), 磷酸钾 (230.47 毫克, 1.09 毫摩尔) 和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽 (114.22 毫克, 197.41 微摩尔) 依次加入到 1,4-二氧六环 (2 毫升) 中, 氮气置换 3 次后, 再加入双(苯丙烯基氯化钡) (51.73 毫克, 98.70 微摩尔)。反应混合物在 110 摄氏度搅拌 2 小时。自然冷却后, 加入水 (30 毫升) 稀释, 再用二氯甲烷萃取 (30 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 二氯甲烷/石油醚=10/1 至 3/1) 纯化后, 得到 **AJ-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.77 (s, 1H), 8.31 – 8.17 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.37 – 4.15 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (d, J = 8.66 Hz, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

步骤 D: 将 **AJ-4** (250 毫克, 635.43 微摩尔) 溶于氨甲醇溶液 (7 摩尔/升, 1.82 毫升) 中, 在 20 摄氏度搅拌 3 天。减压浓缩后, 剩余物加入氢氧化钠溶液 (1 摩尔/升, 30 毫升) 稀释, 再用甲基叔丁基醚洗涤 (30 毫升/次, 洗涤三次)。水相加入稀盐酸 (2 摩尔/升) 调节 pH 值约为 4, 再用二氯甲烷萃取 (30 毫升/次, 萃取两次)。有机相合并后, 用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥,

过滤后，滤液减压浓缩，得到**中间体AJ**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 4.25 Hz, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 11.63 Hz, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.53 (d, *J* = 4.88 Hz, 3H), 1.42 (s, 12H)。

中间体AK



步骤A：向**AK-1**（2.50 克，16.28 毫摩尔）的饱和的碳酸氢钠水溶液（100 毫升）中，加入三光气（4.02 克，13.56 毫摩尔）的甲苯溶液（50 毫升），加完后，反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 12 小时。减压浓缩，向剩余物中加入甲醇（100 毫升）和乙酸乙酯（100 毫升），然后充分搅拌。过滤后，滤液减压浓缩，得到**AK-2**。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 4.94 (br s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.99 (dd, *J* = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 5.2, 8.4, 13.6 Hz, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 1H)。

步骤B：将**AK-2**（2.30 克，16.07 毫摩尔）溶解在二氯甲烷（60 毫升）中，随后加入三乙胺（4.88 克，48.20 毫摩尔），对甲苯磺酰氯（3.37 克，17.67 毫摩尔）和 4-二甲氨基吡啶（98.15 毫克，0.80 毫摩尔）。反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 12 小时，然后加入水（40 毫升）稀释，再用二氯甲烷萃取（50 毫升/次，萃取 2 次）。合并有机相，用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩，得到**AK-3**。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.2 – 5.0 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 1.81 (ddd, *J* = 2.0, 3.4, 14.8 Hz, 1H)。

步骤C：将**AK-3**（3.50 克，11.77 毫摩尔）溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺（60 毫升）中，然后加入叠氮钠（2.12 克，32.61 毫摩尔）。反应混合物在 80 摄氏度下搅拌 1 小时后，用饱和碳酸钠（100 毫升）

稀释，再用乙酸乙酯萃取（50 毫升/次，萃取 2 次）。合并有机相，溶液直接用于下一步。

步骤 D：向 **AK-4** 的乙酸乙酯溶液（100 毫升）混合液中加入甲醇（30 毫升）。充分置换氮气后，再加入钨碳（0.20 克，10%含量）。反应混合物在 25 摄氏度下，氢气球氛围中搅拌 12 小时，然后过滤。滤液减压浓缩后，向剩余物中加入乙酸乙酯（100 毫升），并在 30 摄氏度下，搅拌 30 分钟。再次过滤，
5 滤液减压浓缩，得到 **AK-5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.47 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.56 (ddd, *J* = 5.8, 8.8, 12.6 Hz, 1H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)。

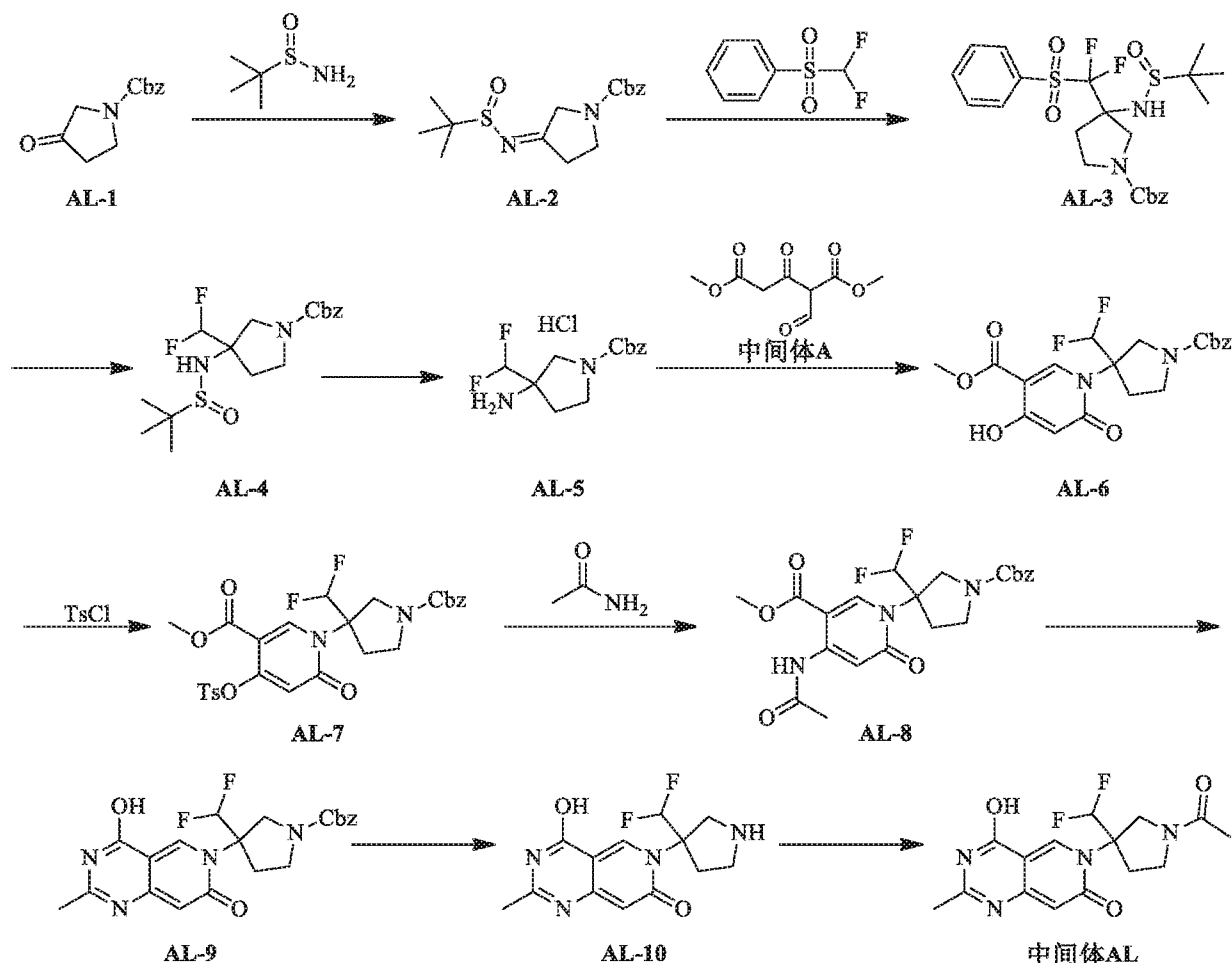
步骤 E：将 **AK-5**（1.6 克，11.26 毫摩尔）和**中间体 A**（2.5 克，12.38 毫摩尔）溶解在甲醇（20 毫升）中，搅拌 3 小时，然后再加入甲醇钠（纯度 30%，2.23 克，12.38 毫摩尔）。加完后，反应混合物在
10 30 摄氏度下搅拌 12 小时。加入水（100 毫升）稀释反应液，再用乙酸乙酯洗涤（50 毫升/次，洗涤取 2 次）。水相用盐酸（1 摩尔/升）调至 pH 值约为 4，然后用乙酸乙酯萃取（100 毫升/次，萃取 3 次）。合并的有机相用饱和食盐水（200 毫升）洗涤一次，再用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩，得到 **AK-6**。

步骤 F：将 **AK-6**（2.4 克，8.16 毫摩尔）溶解在乙腈（60 毫升）中，然后加入对甲苯磺酰氯（1.71
15 克，8.97 毫摩尔）和三乙胺（1.24 克，12.23 毫摩尔，1.7 毫升）。反应混合液在 30 摄氏度下搅拌 14 小时。减压浓缩后，向剩余物中加入甲基叔丁基醚（40 毫升）和水（40 毫升），并搅拌 30 分钟。过滤后，收集滤饼，减压干燥，得到 **AK-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.96 – 4.82 (m, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 3H), 3.43 (dd, *J* = 5.6, 12.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.10 (td, *J* = 9.6, 13.8 Hz, 1H)。

步骤 G：氮气保护下，将 **AK-7**（250 毫克，557.48 微摩尔），乙酰胺（32.93 毫克，557.48 微摩尔），
20 磷酸钾（130.17 毫克，613.23 微摩尔），4,5-双（二苯基磷）-9,9-二甲基氧杂蒽（9.68 毫克，16.72 微摩尔）和双（苯丙基氯化钨）（4.38 毫克，8.36 微摩尔）依次加入到 1,4-二氧六环（2 毫升）中。反应混合物在 110 摄氏度搅拌 24 小时。自然冷却后，加入水（40 毫升）稀释，再用乙酸乙酯萃取（30 毫升/次，萃取 2 次）。有机相合并后，用无水硫酸钠干燥，过滤后，滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析（洗
25 脱剂：乙酸乙酯）纯化后，得到 **AK-8**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.81 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.81 – 4.70 (m, 1H), 4.68 – 4.53 (m, 2H), 4.26 – 4.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.58 – 3.41 (m, 1H), 2.48 (ddd, *J* = 2.4, 6.6, 13.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 – 1.96 (m, 1H)。

步骤 H：将 **AK-8**（110 毫克，635.43 微摩尔）溶于氨甲醇溶液（7 摩尔/升，20 毫升）中，在 20 摄氏度
30 搅拌 3 天。减压浓缩后，剩余物加入氢氧化钠溶液（1 摩尔/升，30 毫升）稀释，再用甲基叔丁基醚洗涤（30 毫升/次，洗涤三次）。水相加入稀盐酸（2 摩尔/升）调节 pH 值约为 4，再用二氯甲烷萃取（30 毫升/次，萃取两次）。有机相合并后，用饱和食盐水（30 毫升）洗涤一次，经无水硫酸钠干燥，过滤后，滤液减压浓缩，得到**中间体 AK**。LC-MS (ESI) *m/z*: 303.1 [M+H]⁺。

中间体 AL



5 步骤 A: 将 **AL-1** (15 克, 68.42 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (100 毫升) 中, 随后加入钛酸四乙酯 (46.82 克, 205.26 毫摩尔, 42.56 毫升)。反应混合物在 30 摄氏度下搅拌 12 小时。缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200 毫升) 淬灭反应, 继续搅拌 30 分钟。减压过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (100 毫升/次, 洗涤 2 次)。分离有机相, 减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 石油醚/乙酸乙酯=10/1~3/1) 纯化, 得到 **AL-2**。

10 步骤 B: 将 **AL-2** (3.36 克, 10.41 毫摩尔) 和二氟甲基磺酰苯 (2 克, 10.41 毫摩尔) 加入到四氢呋喃 (30 毫升) 中, 在氮气保护下冷却至零下 78 摄氏度, 随后滴加双 (三甲基硅基) 胺基锂 (1 摩尔/升, 20.81 毫升)。滴加完成后, 反应混合物在零下 78 摄氏度下搅拌 1 小时。加入水 (50 毫升) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50 毫升/次, 萃取 2 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到 **AL-3**。LC-MS (ESI) m/z : 515.1 [M+H]⁺。

15 步骤 C: 将 **AL-3** (500 毫克, 971.62 微摩尔), 乙酸钠 (6.38 克, 77.73 毫摩尔) 和醋酸 (10 毫升) 加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 毫升) 中, 随后分批加入镁粉 (472.30 毫克, 19.43 毫摩尔)。加完后, 反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 4 小时。过滤后, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值约为 7, 再用乙酸乙酯萃取 (30 毫升/次, 萃取 2 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **AL-4** 粗品, 直接用于下一步反应。

20 步骤 D: 将 **AL-4** 粗品 (188 毫克) 溶解在四氢呋喃 (2 毫升) 中, 然后加入盐酸二氧六环溶液 (4

摩尔/升, 250 微升)。反应混合物在 25 摄氏度搅拌 1 小时。加压浓缩后, 剩余物用甲基叔丁基醚 (2 毫升) 洗涤一次, 再用石油醚 (2 毫升) 洗涤一次。减压干燥后, 得到 **AL-5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.29 (s, 2 H), 7.51 – 7.27 (m, 5 H), 6.68 – 6.25 (m, 1 H), 5.17 – 5.05 (m, 2 H), 3.76 – 3.47 (m, 4 H), 2.38 – 2.06 (m, 2 H)。

5 步骤 E: 将 **AL-5** (100 毫克, 326 微摩尔), **中间体 A** (75.79 毫克, 374.92 微摩尔) 和甲醇钠 (纯度 25%, 70.45 毫克, 326 微摩尔) 加入到甲醇 (3 毫升) 中, 反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 12 小时。加入水 (20 毫升) 稀释反应液, 再用乙酸乙酯洗涤 (20 毫升/次, 洗涤 2 次)。水相用 1 摩尔每升的盐酸调至 pH 值约为 4, 然后用乙酸乙酯萃取 (20 毫升/次, 萃取 3 次)。合并的有机相用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 **AL-6**。

10 步骤 F: 将 **AL-6** (250 毫克, 591.88 微摩尔) 溶解在乙腈 (5 毫升) 中, 然后加入对甲苯磺酰氯 (124.13 毫克, 651.07 微摩尔) 和三乙胺 (119.40 毫克, 1.18 毫摩尔)。反应混合液在 30 摄氏度下搅拌 14 小时。加入水 (20 毫升) 稀释, 再用乙酸乙酯萃取 (15 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液加压浓缩。剩余物经薄层色谱法 (展开剂: V/V 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化, 得到 **AL-7**。

15 步骤 G: 氮气保护下, 将 **AL-7** (300 毫克, 520.32 微摩尔), 乙酰胺 (30.74 毫克, 520.32 微摩尔), 磷酸钾 (132.54 毫克, 624.38 微摩尔), 4,5-双 (二苯基磷) -9,9-二甲基氧杂蒽 (15.06 毫克, 26.02 微摩尔) 和双 (苯丙烯基氯化钡) (13.64 毫克, 26.02 微摩尔) 依次加入到 1,4-二氧六环 (3 毫升) 中。反应混合物在 110 摄氏度搅拌 24 小时。自然冷却后, 加入水 (40 毫升) 稀释, 再用乙酸乙酯萃取 (30 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经薄层色谱法 (展开剂: 乙酸乙酯) 纯化后, 得到 **AL-8**。LC-MS (ESI) *m/z*: 464.2 [M+H]⁺。

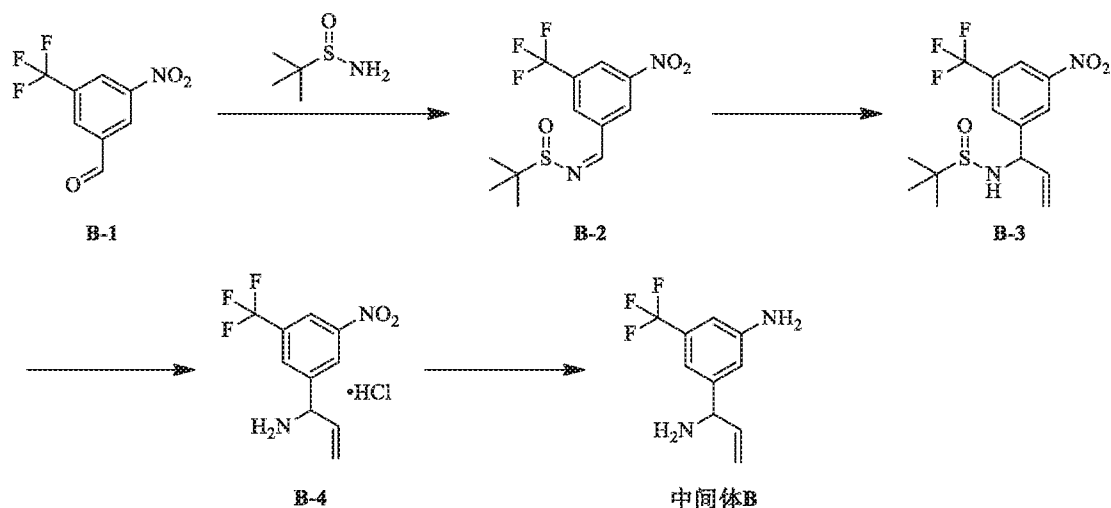
20 步骤 H: 将 **AL-8** (160 毫克, 345.25 微摩尔) 溶于氨甲醇溶液 (7 摩尔/升, 10 毫升) 中, 在 20 摄氏度搅拌 18 小时。减压浓缩后, 剩余物加入氢氧化钠溶液 (1 摩尔/升, 20 毫升) 稀释, 再用甲基叔丁基醚洗涤 (30 毫升/次, 洗涤三次)。水相加入稀盐酸 (2 摩尔/升) 调节 pH 值约为 4, 再用二氯甲烷萃取 (30 毫升/次, 萃取两次)。有机相合并后, 用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 25 过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 **AL-9**。LC-MS (ESI) *m/z*: 431.2 [M+H]⁺。

步骤 I: 将 **AL-9** (120 毫克, 278.81 微摩尔) 溶解在二氯甲烷 (5 毫升) 中, 随后加入氢溴酸的醋酸溶液 (250 微升)。反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 5 小时, 加入甲醇 (1 毫升) 淬灭反应。减压浓缩后, 剩余物用石油醚洗涤 (5 毫升/次, 洗涤 2 次)。减压干燥后, 得到 **AL-10**。

30 步骤 J: 将乙酰氯 (15.90 毫克, 202.52 微摩尔) 溶解在四氢呋喃 (0.5 毫升) 中备用。将 **AL-10** (60 毫克, 202.52 微摩尔) 和三乙胺 (40.91 毫克, 405.04 微摩尔) 加入到四氢呋喃 (3 毫升) 中, 冷却至 0 摄氏度后, 滴加前述乙酰氯的四氢呋喃溶液。加完后, 反应混合物在 0 摄氏度下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 毫升) 稀释反应液, 再用乙酸乙酯萃取 (15 毫升/次, 萃取 2 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经薄层色谱法 (展开剂: 乙酸乙酯) 纯化, 得到 **中间体 AL**。LC-MS (ESI) *m/z*: 339.1 [M+H]⁺。

35

中间体 B



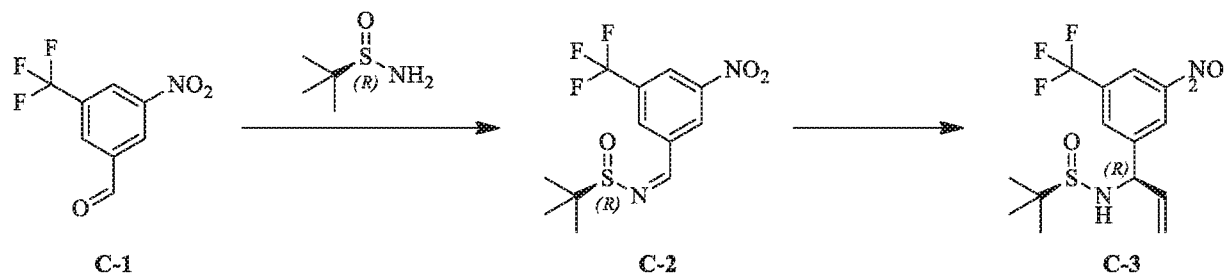
步骤 A: 向 **B-1** (3.00 克, 13.69 毫摩尔) 的四氢呋喃 (120 毫升) 溶液中加入碳酸铯 (4.46 克, 13.69 毫摩尔) 和 (±)-叔丁基亚磺酰胺 (1.66 克, 13.69 毫摩尔)。反应混合物在 20 摄氏度搅拌 0.5 小时, 然后加入水 (100 毫升) 淬灭反应, 再用 100 毫升乙酸乙酯萃取两次 (50 毫升/次)。分液后, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **B-2** 粗品, 直接用于下一步反应。

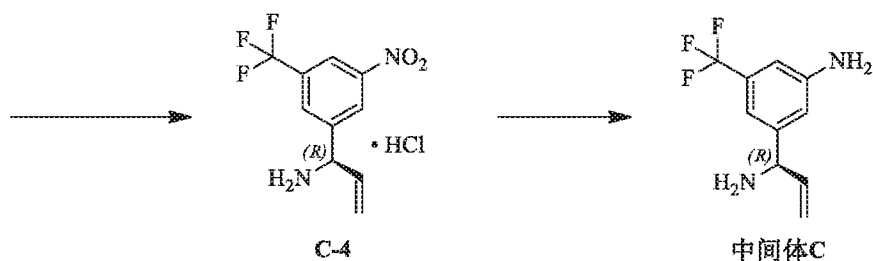
步骤 B: 在零下 78 摄氏度下, 向 **B-2** (4.40 克, 13.65 毫摩尔) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液中滴加乙烯基溴化镁 (1 摩尔/升, 16.38 毫升, 16.38 毫摩尔)。加完后, 反应混合物在零下 78 摄氏度搅拌 1 小时, 然后自然升温至 0 摄氏度, 用饱和氯化铵水溶液 (100 毫升) 淬灭, 再用 100 毫升乙酸乙酯萃取两次 (50 毫升/次)。分液后, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1~3/1) 纯化后得到 **B-3**。

步骤 C: 向 **B-3** (3.70 克, 10.56 毫摩尔) 的四氢呋喃 (30 毫升) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 7.92 毫升)。混合液在 20 摄氏度搅拌 3 小时, 随后加入石油醚 (60 毫升), 经布氏漏斗过滤, 收集的滤饼并真空干燥后得到 **B-4** 粗品, 直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ=9.16–8.81 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 6.22–6.06 (m, 1H), 5.53–5.28 (m, 3H)。

步骤 D: 将 **B-4** (2.50 克, 10.15 毫摩尔) 溶解在乙醇 (50 毫升) 中, 依次加入还原铁粉 (2.84 克, 50.77 毫摩尔)、氯化铵 (2.72 克, 50.77 毫摩尔) 和水 (10 毫升)。反应混合物在 60 摄氏度下搅拌 3 小时。自然冷却至室温后, 加入碳酸钠水溶液 (100 毫升) 淬灭, 再用 100 毫升乙酸乙酯萃取两次 (50 毫升/次)。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 **中间体 B**, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI) *m/z*: 217.2 [M+H]⁺。

中间体 C





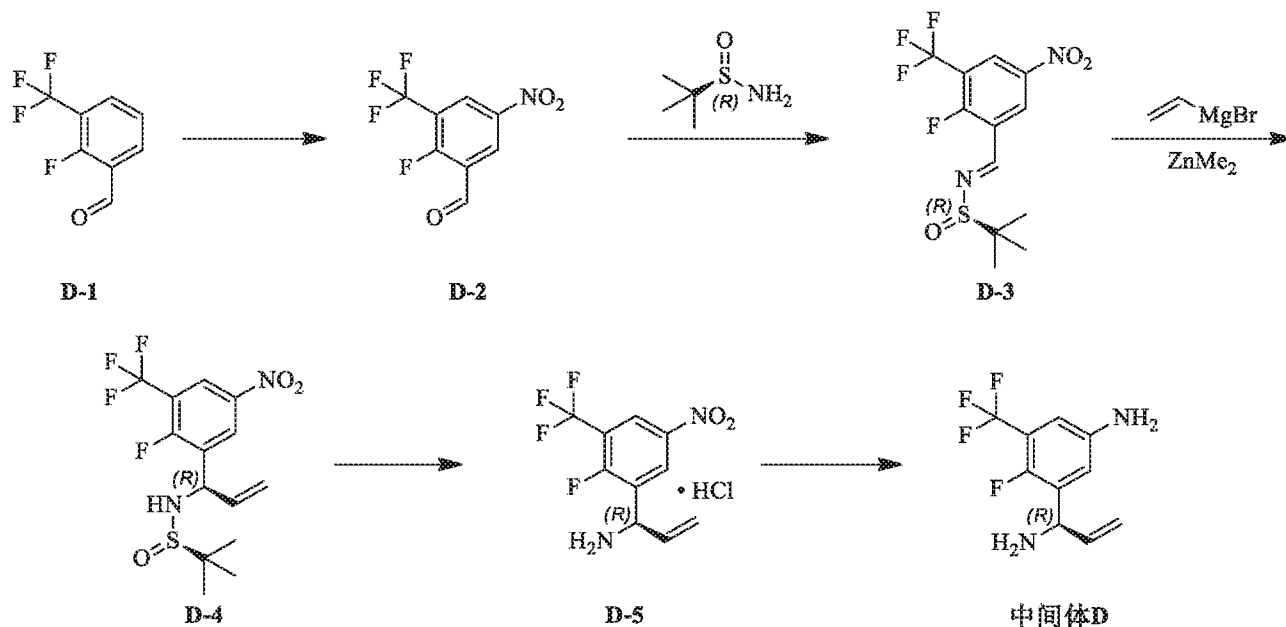
步骤 A: 向 **C-1** (10.00 克, 45.46 毫摩尔) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液中加入碳酸铯 (14.87 克, 45.64 毫摩尔) 和 (*R*)-叔丁基亚磺酰胺 (5.53 克, 45.64 毫摩尔)。反应混合物在 20 摄氏度搅拌 0.5 小时, 然后加入水 (100 毫升) 淬灭反应, 再用 200 毫升乙酸乙酯萃取两次 (100 毫升/次)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤一次 (100 毫升), 经无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压浓缩得到 **C-2** 粗品, 直接用于下一步反应。

步骤 B: 在零下 78 摄氏度下, 向 C-2 (14.90 克, 46.23 毫摩尔) 的四氢呋喃 (300 毫升) 溶液中滴加乙烯基溴化镁 (1 摩尔/升, 55.48 毫升, 55.48 毫摩尔)。加完后, 反应混合物在零下 78 摄氏度搅拌 1 小时, 然后自然升温至 0 摄氏度, 用饱和氯化铵水溶液 (100 毫升) 淬灭, 再用 200 毫升乙酸乙酯萃取两次 (100 毫升/次)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤一次 (100 毫升), 经无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1~3/1) 纯化后得到 C-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.37 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 5.90–5.87 (m, 1H), 5.47–5.26 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H)。

步骤 C: 向 **C-3** (6.20 克, 17.70 毫摩尔) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 8.85 毫升)。混合液在 20 摄氏度搅拌 1 小时, 随后加入石油醚 (20 毫升), 经布氏漏斗过滤, 收集的滤饼经真空干燥后得到 **C-4** 粗品, 直接用于下一步反应。

步骤 D: 将 **C-4** (4.3 克, 15.21 毫摩尔) 溶解在乙醇 (100 毫升) 中, 依次加入还原铁粉 (4.25 克, 76.07 毫摩尔)、氯化铵 (4.07 克, 76.07 毫摩尔) 和水 (10 毫升)。反应混合物在 60 摄氏度下搅拌 3 小时。自然冷却至室温后, 加入碳酸钠水溶液 (100 毫升) 淬灭, 再用 300 毫升乙酸乙酯萃取三次 (100 毫升/次)。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩, 得到**中间体 C**, 直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.01-5.97 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 1.3, 17.1 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 1.1, 10.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.20 – 3.38 (m, 2H)。LC-MS (ESI) m/z : 217.2 [M+H]⁺。

中间体 D



步骤 A: 将化合物 **D-1** (25 克, 130.13 毫摩尔) 加入到浓硫酸 (40 毫升) 中, 随后在 0 摄氏度下滴加发烟硝酸 (19.87 克, 315.33 毫摩尔)。加完后, 反应混合物自然升温至 20 摄氏度后, 继续搅拌 2 小时, 然后缓慢倒入冰水 (200 毫升) 中, 再用二氯甲烷萃取 (100 毫升/次, 萃取 3 次)。将萃取的有机相合并后, 用 1 摩尔/升的氢氧化钠水溶液 (100 毫升) 洗涤一次, 然后, 水相再用二氯甲烷萃取 (50 毫升/次, 萃取 2 次)。所有的有机相合并后, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **D-2**, 直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.43 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H)。

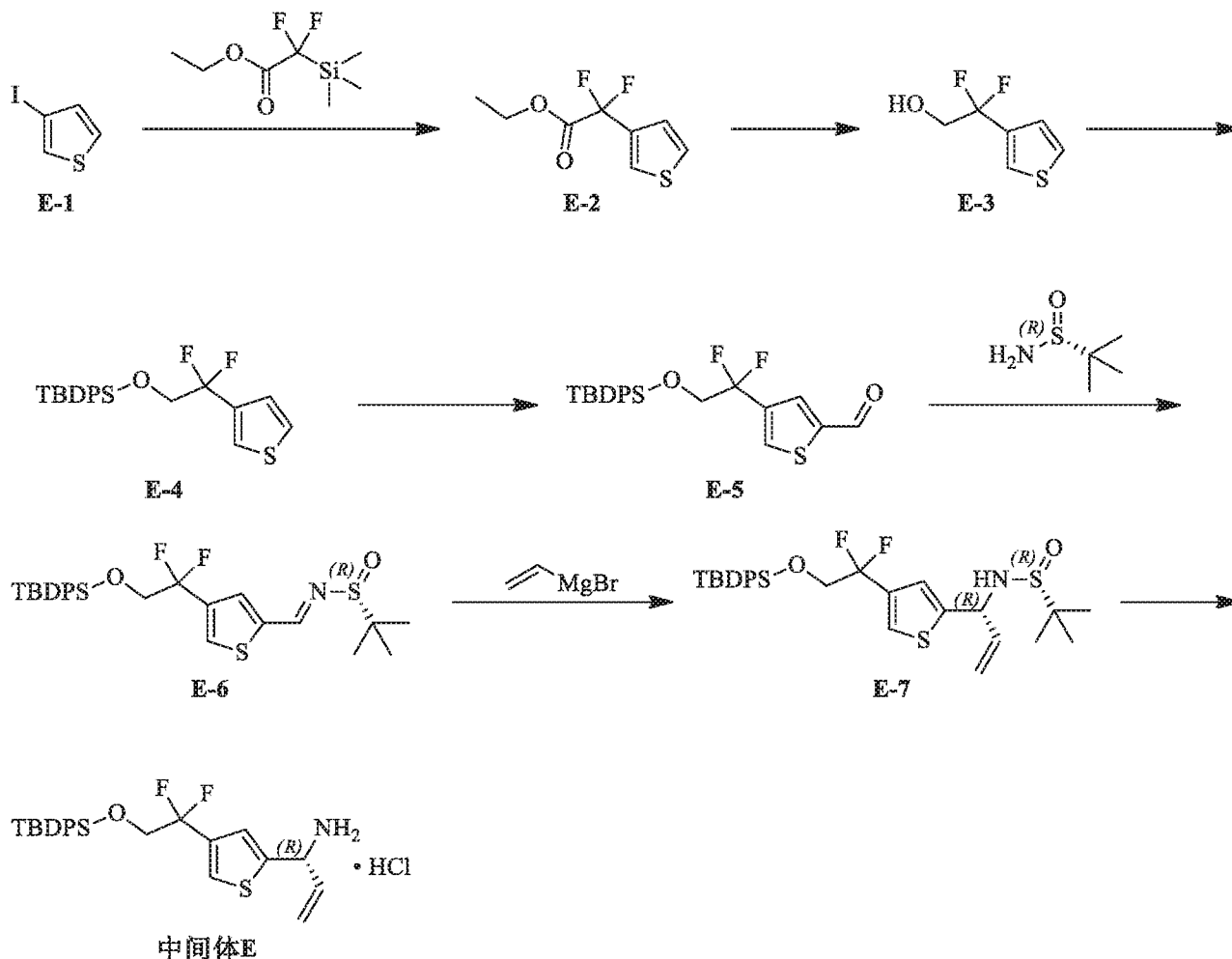
步骤 B: 将 **D-2** (26 克, 109.65 毫摩尔) 加入到四氢呋喃 (200 毫升) 中, 随后加入 (*R*)-叔丁基亚磺酰胺 (13.29 克, 109.65 毫摩尔) 和碳酸铯 (35.73 克, 109.65 毫摩尔)。反应混合物在 2 摄氏度下搅拌 30 分钟。加入水 (300 毫升) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (300 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 用饱和食盐水洗涤 (300 毫升/次, 洗涤 1 次), 然后用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~5/1) 纯化, 得到 **D-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.08 (dd, J = 2.8, 5.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。

步骤 C: 在 20 摄氏度, 氮气保护下, 将乙烯基溴化镁溶液 (1 摩尔/升, 88.16 毫升) 缓慢加入到二甲基锌溶液 (1 摩尔/升, 101.38 毫升) 中, 加完后搅拌 3 小时。随后, 降温至零下 78 摄氏度, 缓慢滴加 **D-3** (15 克, 44.08 毫摩尔) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液。加完后, 反应混合物在零下 78 摄氏度下搅拌 30 分钟。用饱和氯化铵水溶液 (200 毫升) 淬灭反应, 再用乙酸乙酯萃取 (300 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 用饱和食盐水洗涤 (300 毫升/次, 洗涤 1 次), 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: V/V, 乙酸乙酯/石油醚 = 5/1~3/1) 纯化, 得到 **D-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.53 (ddd, J = 2.8, 5.6, 18.0 Hz, 2H), 5.98 (ddd, J = 6.8, 10.0, 17.0 Hz, 1H), 5.50–5.30 (m, 3H), 3.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。LC-MS (ESI) m/z : 369.1 [M+H]⁺。

步骤 D: 向 **D-4** (2.5 克, 6.79 毫摩尔) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 3.4 毫升)。反应混合物在 20 摄氏度下搅拌 1 小时。加入石油醚 (80 毫升) 稀释后, 过滤后收集滤饼, 得到 **D-5**, 直接用于下一步反应。

步骤 E: 将 **D-5** (2 克, 7.57 毫摩尔) 加入到乙醇 (50 毫升) 和水 (10 毫升) 的混合溶剂中, 随后加入还原铁粉 (2.11 克, 37.85 毫摩尔) 和氯化铵 (2.02 克, 37.85 毫摩尔)。反应体系用氮气置换 3 次后, 在 60 摄氏度搅拌 3 小时。冷却后, 反应混合物过滤。滤液用饱和碳酸钠水溶液 (30 毫升) 中和, 再用乙酸乙酯萃取 (30 毫升/次, 萃取 2 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 **中间体 D**。

中间体 E



步骤 A: 将 **E-1** (6.42 克, 30.57 毫摩尔) 加入到二甲基亚砜 (50 毫升) 中, 随后加入氟化钾 (3.55 克, 61.14 毫摩尔) 和碘化亚铜 (11.64 克, 61.14 毫摩尔), 最后加入 (三甲基硅基) 二氟乙酸乙酯 (12 克, 61.14 毫摩尔)。反应混合物在氮气保护下, 与 60 摄氏度搅拌 15 小时。自然冷却后, 加入叔丁基甲醚 (200 毫升) 和水 (300 毫升) 稀释反应液, 并继续搅拌 10 分钟, 然后过滤。滤饼用叔丁基甲醚洗涤 (30 毫升/次, 洗涤 3 次)。滤液合并, 分离得到有机相, 依次用水 (300 毫升) 和饱和食盐水 (300 毫升) 各洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚) 分离纯化, 得到 **E-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.75–7.65 (m, 1H), 7.44–7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 B: 将 **E-2** (3.8 克, 18.43 毫摩尔) 加入到四氢呋喃 (30 毫升) 和乙醇 (5 毫升) 的混合溶剂中, 冷却至 0 摄氏度后, 加入硼氢化钠 (1.40 克, 36.86 毫摩尔)。加完后, 反应混合物在 15~20 摄氏度下搅拌 2 小时。用饱和氯化铵水溶液 (50 毫升) 淬灭反应, 随后加入水 (50 毫升) 稀释反应液, 再

用叔丁基甲醚萃取(50 毫升/次, 萃取 2 次)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(50 毫升/次, 洗涤 2 次), 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析(洗脱剂: V/V 石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化, 得到 **E-3**。

步骤 C: 将 **E-3** (2.37 克, 14.44 毫摩尔) 加入到无水二氯甲烷(30 毫升)中, 随后依次加入咪唑
5 (1.08 克, 15.88 毫摩尔) 和 4-二甲氨基吡啶(176.36 毫克, 1.44 毫摩尔)。搅拌下, 缓慢滴加叔丁基二
苯基氯硅烷(4.17 克, 15.16 毫摩尔)。加完后, 反应混合物在 10~15 摄氏度下搅拌 16 小时。加入水
(100 毫升) 稀释反应液。有机相用饱和食盐水(100 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后,
滤液减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析(洗脱剂: V/V, 石油醚/乙酸乙酯=25/1) 分离纯化, 得到 **E-4**。¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 – 7.55 (m, 5H), 7.45 – 7.36 (m, 7H), 7.18 (dd, J = 1.2, 5.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J
10 = 12.0 Hz, 2H), 1.02 (s, 9H)。

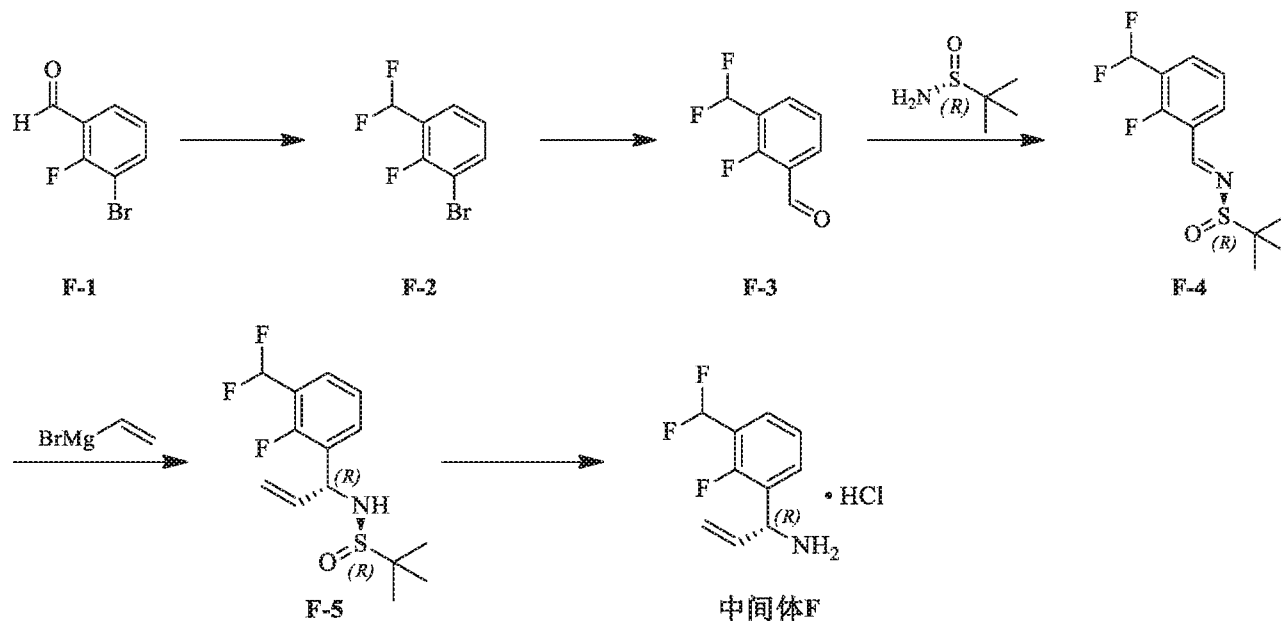
步骤 D: 氮气保护下, 将 **E-4** (1.5 克, 3.73 毫摩尔) 加入到无水四氢呋喃(20 毫升)中。冷却至
零下 65 摄氏度后, 缓慢滴加二异丙基氨基锂溶液(1 摩尔/升, 6.71 毫升)。加完后, 反应混合物在零下
65 摄氏度下搅拌 1 小时。随后加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.63 克, 22.36 毫摩尔), 然后在零下 65 摄氏度
下继续搅拌 30 分钟。加入水(40 毫升) 稀释反应液, 用叔丁基甲醚萃取(30 毫升/次, 萃取 2 次)。合
15 并的有机相用饱和食盐水(50 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 **E-**
5 粗品, 直接用于下一步反应。

步骤 E: 将 **E-5** (1.6 克, 3.72 毫摩尔) 加入到四氢呋喃(20 毫升)中, 随后依次加入 (*R*)-叔丁
基亚磺酰胺(495.41 毫克, 4.09 毫摩尔) 和碳酸铯(1.33 克, 4.09 毫摩尔)。反应混合物在 10~15 摄氏
度下搅拌 16 小时。用水(40 毫升) 稀释反应液, 再用叔丁基甲醚萃取(30 毫升/次, 萃取 2 次)。合并
20 的有机相用饱和食盐水(40 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经
薄层色谱法(展开剂: V/V, 石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化, 得到 **E-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
 δ = 8.62 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (td, J = 1.4, 8.0 Hz, 4H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m,
2H), 7.40 – 7.36 (m, 4H), 3.99 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.02 (s, 9H)。LC-MS (ESI) m/z : 534.2 [M+H]⁺。

步骤 F: 在氮气保护下, 将 **E-6** (2.6 克, 4.87 毫摩尔) 加入到无水四氢呋喃(50 毫升)中。冷却
25 至零下 60 至零下 65 摄氏度间, 缓慢滴加乙烯基溴化镁溶液(1 摩尔/升, 9.74 毫升)。加完后, 反应混
合物在零下 65 摄氏度下搅拌 10 分钟后, 自然升至 0 摄氏度, 继续搅拌 50 分钟。用饱和氯化铵水溶液
(50 毫升) 缓慢淬灭反应, 然后加入水(60 毫升) 稀释, 再用叔丁基甲醚萃取(60 毫升/次, 萃取 2 次)。
合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经薄层色谱法(展开剂: V/V, 石油
醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化, 得到 **E-7**。

步骤 G: 将 **E-7** (930 毫克, 1.66 毫摩尔) 加入到四氢呋喃(5 毫升)中, 随后加入氯化氢的 1,4-二
氧六环溶液(4 摩尔/升, 1.24 毫升)。反应混合物在 10~15 摄氏度下搅拌 2 小时。随后加入石油醚(40
毫升) 稀释, 并在 10~15 摄氏度下继续搅拌 30 分钟。过滤后, 滤饼减压干燥, 得到**中间体 E**。¹H NMR
(400 MHz, CD₃OD) δ = 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 7.52 – 7.31 (m, 8H), 6.17 (ddd, J = 6.8, 10.4,
17.2 Hz, 1H), 5.58 – 5.49 (m, 2H), 5.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H)。

35 **中间体 F**



步骤 A: 0 摄氏度下, 向 **F-1** (10.00 克, 49.26 毫摩尔) 的二氯甲烷 (100 毫升) 溶液中滴加二乙胺基三氟化硫 (15.88 克, 98.52 毫摩尔)。反应混合物于 0 摄氏度搅拌 1 小时, 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液至 pH=8, 再用二氯甲烷萃取 (50 毫升/次, 萃取三次), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得 **F-2** 粗品, 直接用于下一步反应。

步骤 B: 在零下 78 摄氏度、氮气保护下, 向 **F-2** (5.00 克, 22.22 毫摩尔) 的四氢呋喃 (50 毫升) 溶液中滴加正丁基锂 (2.5 摩尔/升, 13.33 毫升, 33.33 毫摩尔)。加完后, 反应混合物在零下 78 摄氏度搅拌 1 小时, 然后加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3.25 克, 44.44 毫摩尔), 再于零下 78 摄氏度继续搅拌 1 小时。反应混合物倒入稀盐酸 (1 摩尔/升, 100 毫升) 中, 然后用乙酸乙酯萃取 (30 毫升/次, 萃取三次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得 **F-3** 粗品, 直接用于下一步反应。

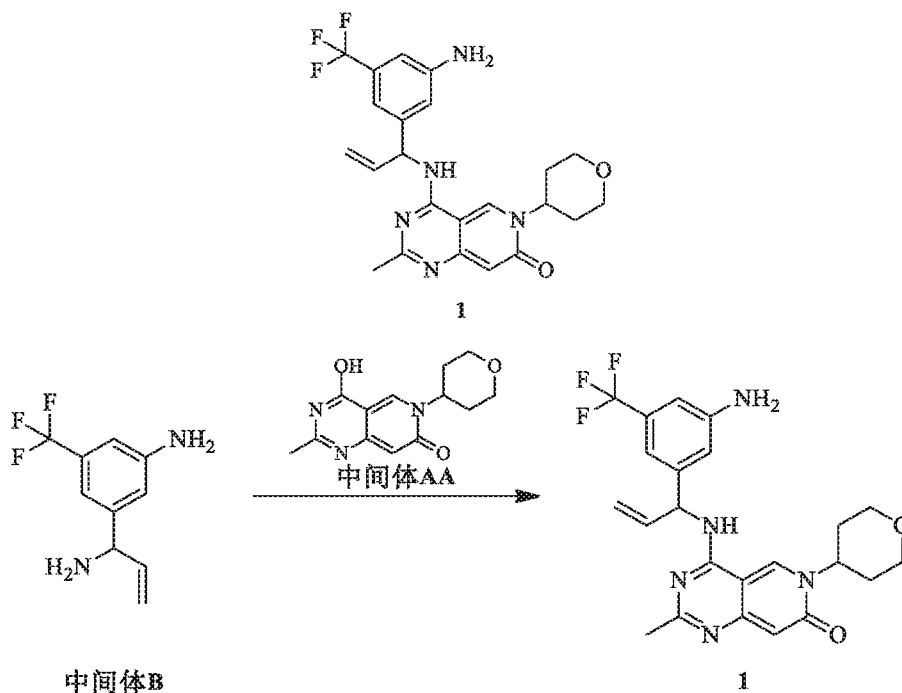
步骤 C: 向 **F-3** (3.20 克, 18.38 毫摩尔) 的四氢呋喃 (60 毫升) 溶液中加入碳酸铯 (5.99 克, 18.38 毫摩尔) 和 (*R*)-叔丁基亚磺酰胺 (2.23 克, 18.38 毫摩尔)。反应混合物在 0 摄氏度下搅拌 1 小时, 然后加入水 (200 毫升) 稀释, 再用乙酸乙酯萃取 (100 毫升/次, 萃取 2 次)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250×50mm×10 μm; 流动相: A 相: 0.225% 甲酸水溶液; B 相: 乙腈, 40-70%; 18 分钟) 得到 **F-4**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.72 (s, 1H), 8.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.14 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

步骤 D: 在 20 摄氏度、氮气保护下, 向二甲基锌甲苯溶液 (1 摩尔/升, 4.15 毫摩尔) 中滴加乙烯基溴化镁溶液 (1 摩尔/升, 3.61 毫摩尔)。加完后, 反应混合物在 20 摄氏度搅拌 4 小时, 然后冷却至 -78 摄氏度, 随后, 缓慢滴加 **F-4** (0.50 克, 1.80 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液。完成后, 继续在零下 78 摄氏度搅拌 0.5 小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液 (200 毫升) 淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取 (300 毫升/次, 萃取两次)。合并的有机相, 用饱和氯化钠 (300 毫升/次) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经柱硅胶层析 (洗脱剂: V/V, 石油醚/乙酸乙酯=5/1~3/1) 纯

化, 得到 **F-5**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.70 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.07 (m, 2H), 6.04 – 5.95 (m, 1H), 5.35 – 5.08 (m, 3H), 1.13 (s, 9H)。

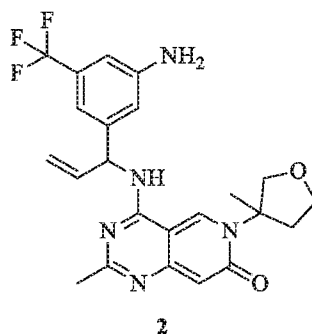
步骤 E: 向 **F-5** (0.40 克, 1.31 毫摩尔) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 0.98 毫升)。混合液在 15~20 摄氏度下搅拌 2 小时后, 加入石油醚 (40 毫升), 继续搅拌 30 分钟。过滤后, 收集的滤饼。减压干燥后, 得到**中间体 F**。

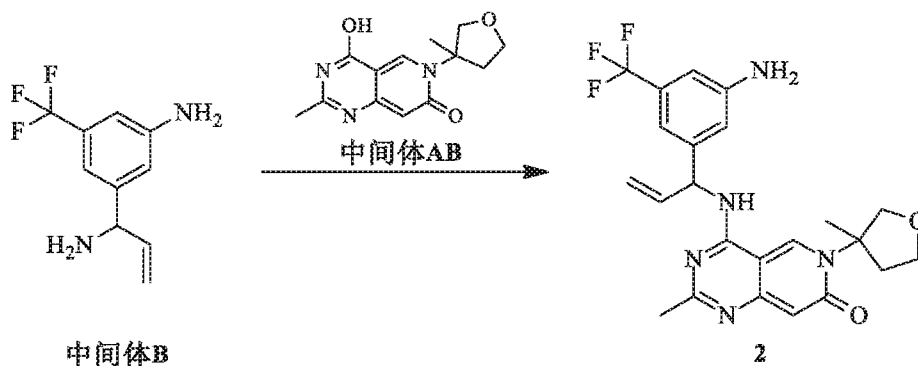
化合物 1



将中间体 AA (20 毫克, 76.55 微摩尔), 六氯三聚磷腈 (29.27 毫克, 84.20 微摩尔) 和磷酸钾 (40.62 毫克, 191.37 微摩尔) 加入到乙腈 (2 毫升) 中, 在 20~25 摄氏度下搅拌 1 小时, 然后加入中间体 B (16.55 毫克, 76.55 微摩尔), 继续搅拌 1 小时。减压浓缩除去溶剂后, 剩余物经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm , 流动相: A 相: 0.225% 三氟乙酸水溶液; B 相: 乙腈, 20%~40%, 10 分钟) 得到**化合物 1**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.09 (s, 1H), 6.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.24 – 6.12 (m, 2H), 5.44 – 5.22 (m, 3H), 4.12 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。LC-MS (ESI) m/z : 460.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 2

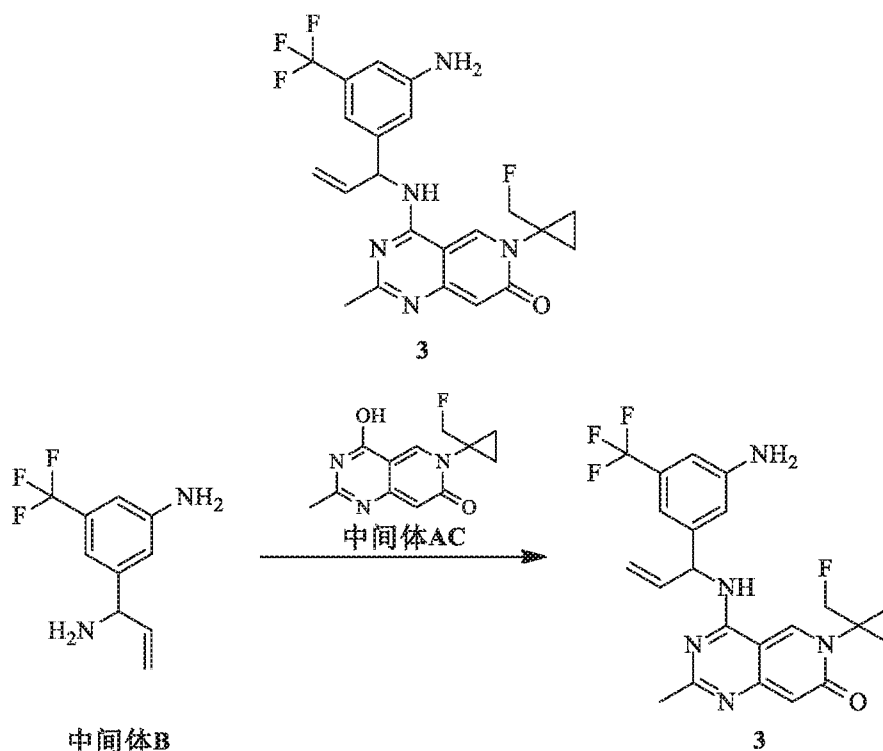




化合物 2 的制备参考**实施例 1**的制备流程，将**中间体 AA** 替换成**中间体 AB**。

化合物 2 由制备 HPLC 分离纯化（分离条件：柱子：Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm；流动相：A 相：0.225% 甲酸水溶液；B 相：乙腈，18%~38%，10 分钟）得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.00 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 3H), 6.22 – 6.07 (m, 3H), 5.63 (br s, 2H), 5.36 – 5.26 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 460.3 [M+H]⁺。

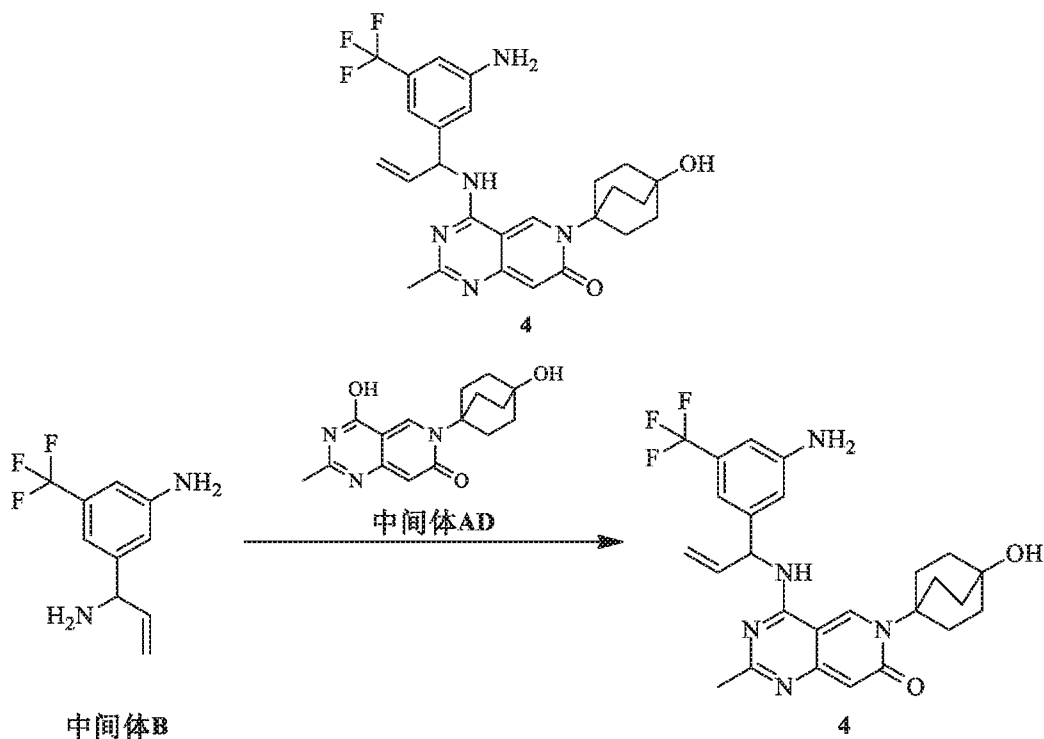
化合物 3



化合物 3 的制备参考**实施例 1**的制备流程，将**中间体 AA** 替换成**中间体 AC**。

化合物 3 由制备 HPLC 分离纯化（分离条件：柱子：Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm；流动相：A 相：0.225% 甲酸水溶液；B 相：乙腈，12%~42%，10 分钟）得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.21 (s, 2H), 6.90 – 6.64 (m, 3H), 6.29 – 6.02 (m, 3H), 5.90 – 5.52 (m, 2H), 5.42 – 5.22 (m, 2H), 4.92 – 4.37 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (br s, 4H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 448.1 [M+H]⁺。

化合物 4

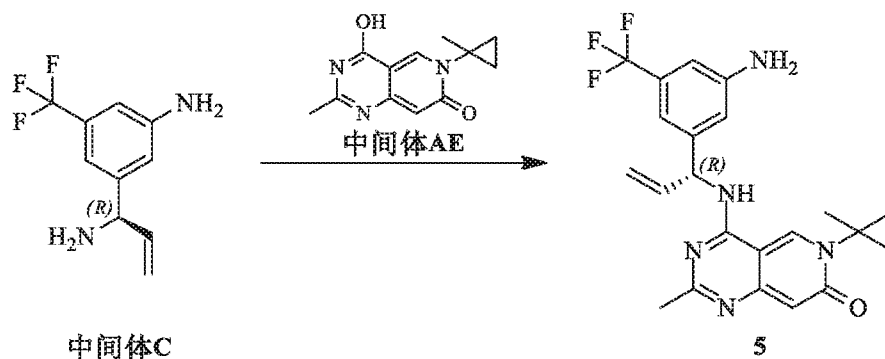
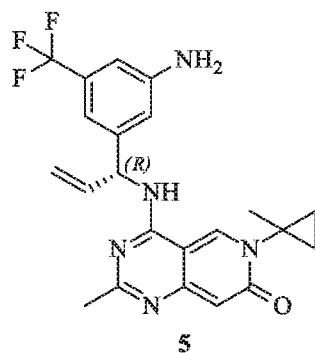


化合物 4 的制备参考**实施例 1**的制备流程，将**中间体 AA** 替换成**中间体 AD**。

化合物 4 由制备 HPLC 分离纯化（分离条件：柱子：Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm；

- 5 流动相：A 相：0.225%甲酸水溶液；B 相：乙腈，12%~42%，10 分钟）得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.95 – 9.07 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 3H), 6.20 – 6.10 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.63 (br s, 2H), 5.35 – 5.24 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.42-2.35 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.75 – 1.68 (m, 6H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 500.1 [M+H]⁺。

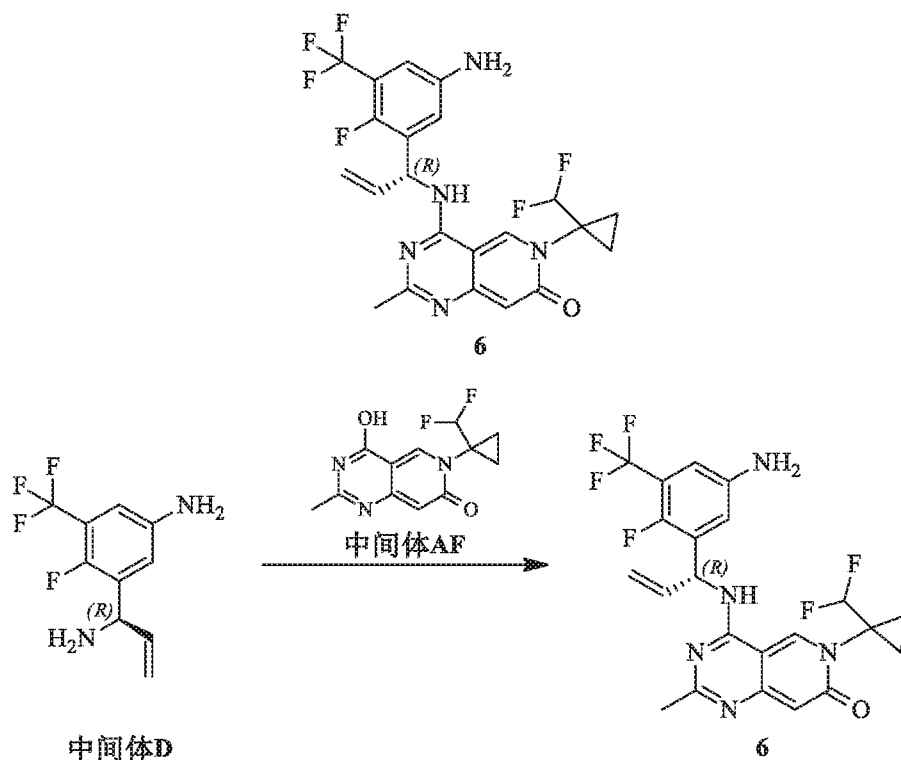
化合物 5



化合物 5 的制备参考**实施例 1**的制备流程，将**中间体 AA** 替换成**中间体 AE**，将**中间体 B** 替换成**中间体 C**。

化合物 5 由制备 HPLC 分离纯化（分离条件：柱子：Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 mm × 3 μm；流动相：A 相：0.225% 甲酸水溶液；B 相：乙腈，18%~38%，10 分钟）得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.32 (s, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.39 – 6.14 (m, 3H), 5.42 – 5.27 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 2H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 430.2 [M+H]⁺。

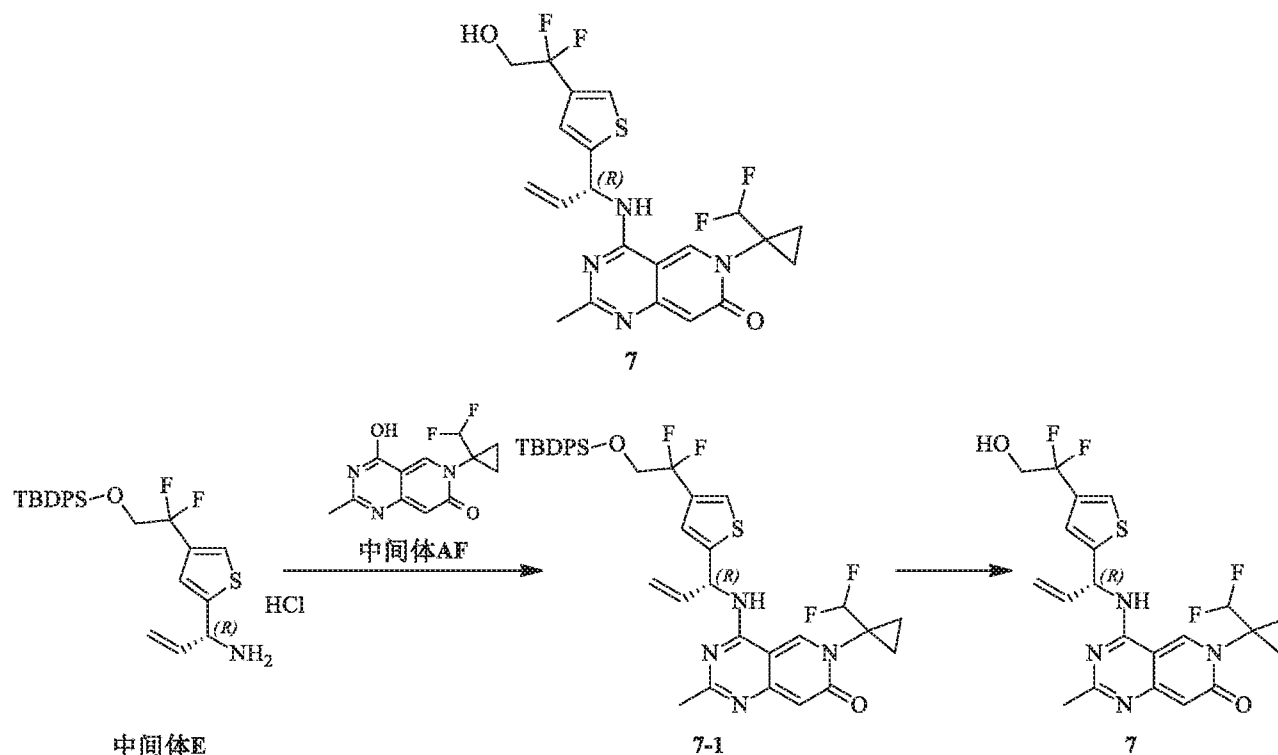
化合物 6



- 10 将**中间体 AF** (60 毫克, 224.52 微摩尔) 加入到乙腈 (5 毫升) 中, 随后加入磷酸钾 (119.15 毫克, 561.31 微摩尔) 和六氯三聚磷腈 (78.06 毫克, 224.52 微摩尔)。反应混合物在 15 摄氏度下搅拌 1 小时。随后加入**中间体 D** (52.58 毫克, 224.52 微摩尔), 并继续搅拌 1 小时。然后加入氨水 (25%, 1 毫升), 搅拌 1 小时; 再加入饱和碳酸钾水溶液 (30 毫升) 搅拌 16 小时。用乙酸乙酯萃取 (20 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 减压浓缩。剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50mm×3μm;
- 15 流动相: A 相: 0.225% 甲酸水溶液; B 相: 乙腈, 13%-43%; 10 分钟) 分离纯化, 得到**化合物 6**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.35 – 9.06 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 2.6, 5.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 2.8, 5.4 Hz, 1H), 6.51 – 6.10 (m, 4H), 5.64 – 5.37 (m, 2H), 5.36 – 5.18 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.56 – 1.27 (m, 4H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 484.2 [M+H]⁺。

20

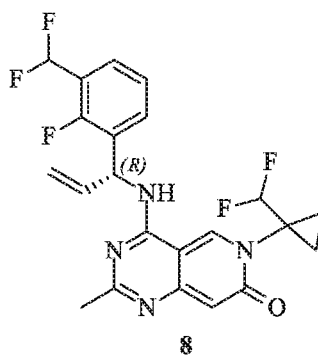
化合物 7

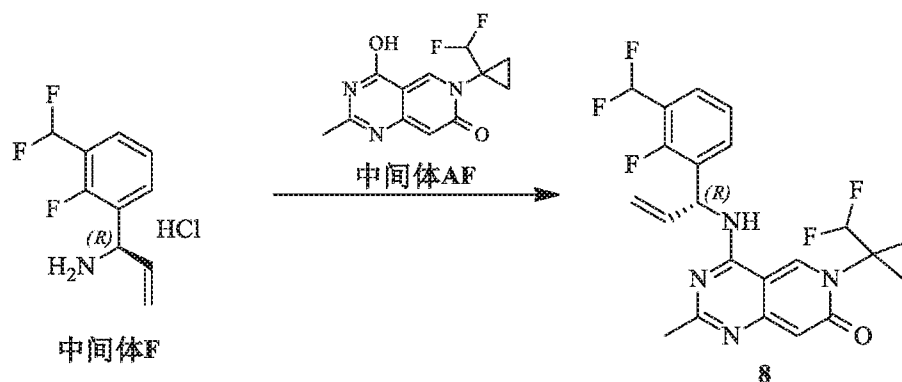


步骤 A: 将**中间体 AF** (200 毫克, 748.42 微摩尔) 加入到乙腈 (10 毫升) 中, 随后加入磷酸钾 (397.16 毫克, 1.87 毫摩尔) 和六氯三聚磷腈 (260.19 毫克, 748.42 微摩尔)。反应混合物在 15 摄氏度下搅拌 1 小时。随后加入**中间体 E** (369.80 毫克, 448.42 微摩尔), 并继续搅拌 1 小时。然后加入氨水 (25%, 1 毫升), 搅拌 1 小时; 再加入饱和碳酸钾水溶液 (30 毫升) 搅拌 16 小时。用乙酸乙酯萃取 (30 毫升/次, 萃取 2 次)。有机相合并后, 减压浓缩。剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250×70×10 μ m; 流动相: A 相: 正己烷; B 相: 0.1% 氨乙醇溶液, 1%-35%; 20 分钟) 分离纯化, 得到 **7-1**。

步骤 B: 将 **7-1** (360 毫克, 509.28 微摩尔) 加入到甲醇 (10 毫升) 中, 随后加入氟化铵 (188.63 毫克, 5.09 毫摩尔)。反应混合物在 70 摄氏度下搅拌 2 小时。减压浓缩后, 剩余物经制备 HPLC (层析柱: Waters Xbridge 150×25mm×5 μ m; 流动相: A 相: 氨水; B 相: 乙腈; 22%-52%; 9 分钟) 分离纯化, 得到**化合物 7**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.12 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 1.0, 6.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.33 – 6.05 (m, 2H), 5.48 – 5.34 (m, 2H), 3.90 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.66 – 1.27 (m, 4H)。LC-MS (ESI) m/z : 469.1 [M+H]⁺。

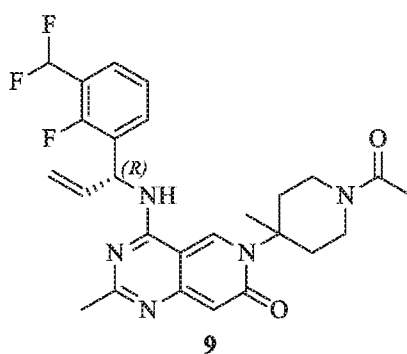
化合物 8



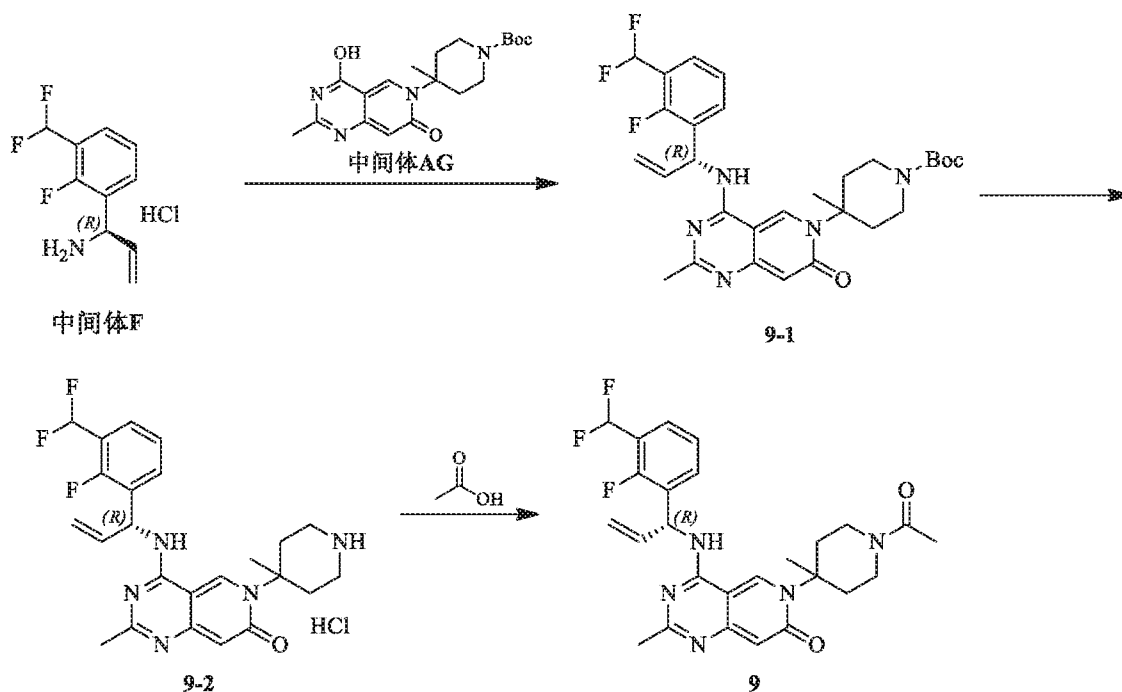


将**中间体 AF** (700 毫克, 2.62 毫摩尔), 六氯三聚磷腈 (867.31 毫克, 2.50 毫摩尔) 和磷酸钾 (1.32 克, 6.24 毫摩尔) 加入到乙腈 (20 毫升) 中, 在 155 摄氏度下搅拌 1 小时, 然后加入**中间体 F** (593 毫克, 2.50 毫摩尔), 继续搅拌 1 小时。减压浓缩除去溶剂后, 剩余物经制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 250×50mm×10μm; 流动相: A 相: 氨水; B 相: 乙腈, 35%-65%; 20 分钟) 得到**化合物 8**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.21 (s, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 1H), 7.20 – 6.84 (m, 1H), 6.56 – 5.95 (m, 4H), 5.42 – 5.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.69 – 1.31 (m, 4H)。LC-MS (ESI) m/z : 451.2 [M+H]⁺。

化合物 9



10

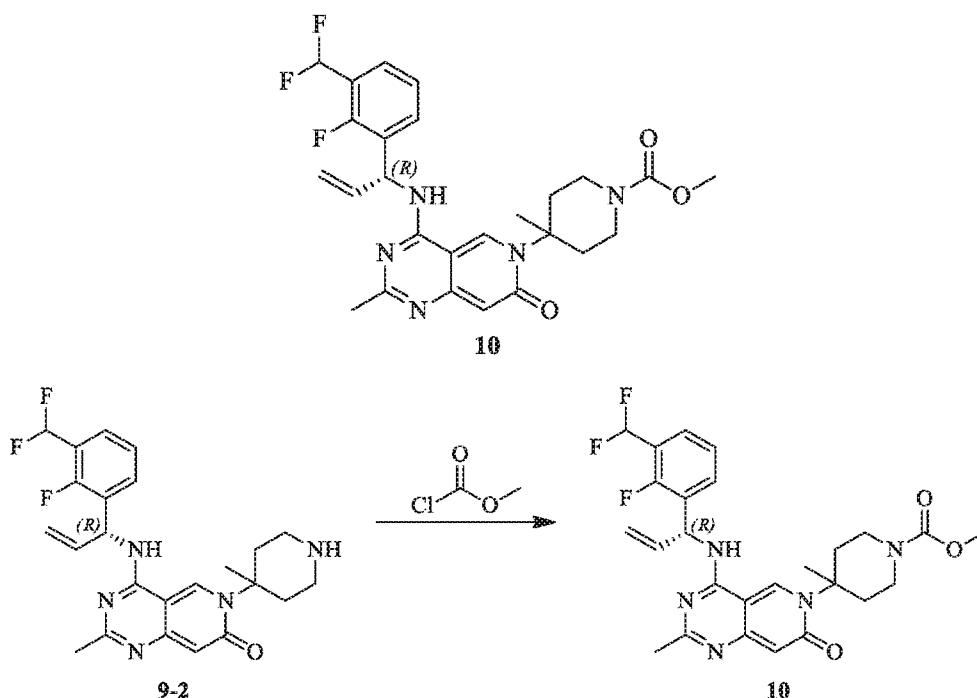


步骤 A: 将**中间体 AG** (270 毫克, 1.14 毫摩尔), 六氯环三磷腈 (394.99 毫克, 1.14 毫摩尔) 和磷酸钾 (602.92 毫克, 2.84 毫摩尔) 加入到乙腈 (10 毫升) 中。反应混合物在 20 摄氏度搅拌 1 小时, 随后加入**中间体 F** (446.67 毫克, 1.19 毫摩尔), 继续在 20 摄氏度下搅拌 2 小时。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Welch Ultimate XB-SiOH, 250mm×70mm×3μm; 流动相: A 相: 正己烷; B 相: 0.1% 的氨水乙醇溶液, 1%~35%; 20 分钟) 纯化, 得到**9-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.02 – 8.91 (m, 1H), 7.76 – 7.51 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 – 6.84 (m, 1H), 6.55 – 6.43 (m, 1H), 6.36 – 6.30 (m, 1H), 5.47 – 5.23 (m, 2H), 4.61 (br s, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 – 2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 9H), 1.20 (s, 3H)。

步骤 B: 将**9-1** (156 毫克, 279.77 微摩尔) 溶于 1,4-二氧六环 (3 毫升) 中, 随后加入盐酸二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 1 毫升)。反应混合物在 40 摄氏度下搅拌 2 小时后, 减压浓缩得到**9-2**。LC-MS (ESI) m/z : 458.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 将醋酸 (7.29 毫克, 121.47 微摩尔), N,N-二异丙基乙胺 (52.33 毫克, 404.90 微摩尔) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯 (46.19 毫克, 121.47 微摩尔) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (4 毫升) 中。反应混合物在 20 摄氏度搅拌 15 分钟后, 再加入**9-2** (40 毫克, 80.98 微摩尔)。反应混合物在 20 摄氏度继续搅拌 1 小时。减压浓缩后, 剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18, 150mm×25 mm×10μm; 流动相: A 相: 0.225% 甲酸水溶液; B 相: 10%~10% 乙腈; 10 分钟) 纯化, 得到**化合物 9**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.22 – 9.06 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.39 – 7.09 (m, 2H), 6.44 – 6.32 (m, 1H), 6.23 (ddd, J = 6.1, 10.4, 16.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.36 – 5.13 (m, 2H), 4.06 – 3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 6.6, 13.6 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 3H), 2.19 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.79 – 1.68 (m, 3H)。LC-MS (ESI) m/z : 500.2 [M+H]⁺。

化合物 10

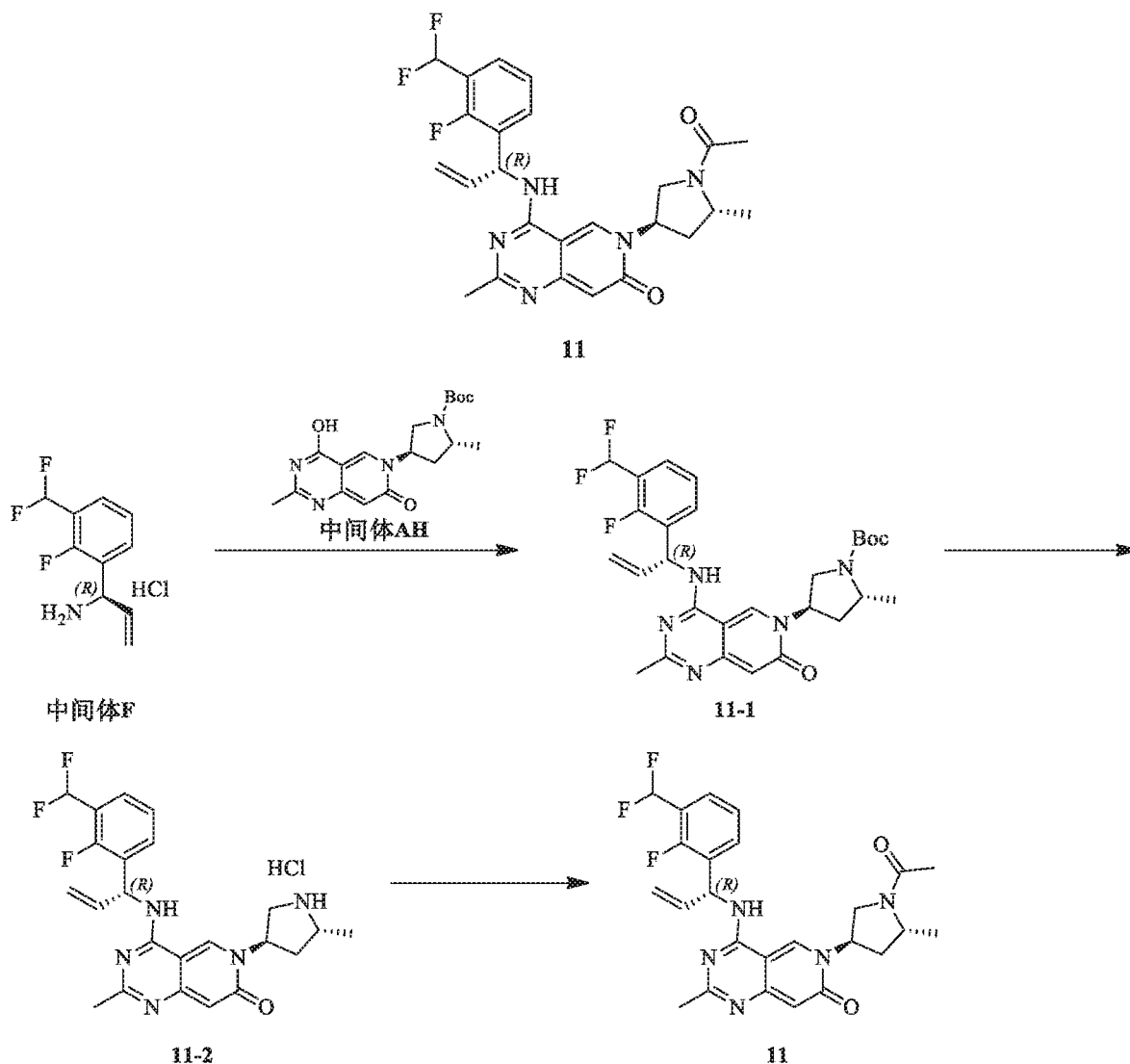


将**9-2** (75 毫克, 151.84 微摩尔) 和 2,6-二甲基吡啶 (56.94 毫克, 531.43 微摩尔) 加入到二氯甲烷

(1 毫升) 中, 混合物冷却至 0 摄氏度, 随后加入氯甲酸甲酯 (12.91 毫克, 136.65 微摩尔)。加完后, 反应混合物在 20 摄氏度搅拌反应 1 小时。再次冷却至 0 摄氏度后, 加入水 (20 毫升) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取 (20 毫升/次, 萃取两次)。合并的有机相用水 (20 毫升) 洗一次, 饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Unisil 3-100 C18 Ultra, 150mm×50 mm×3μm; 流动相: A 相: 0.225% 甲酸水溶液; B 相: 13%~43% 乙腈; 15 分钟) 纯化, 得到**化合物 10**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ=9.23–8.96 (m, 1H), 8.87–8.77 (m, 1H), 7.74–7.51 (m, 2H), 7.40–7.08 (m, 2H), 6.46–6.35 (m, 1H), 6.30–6.16 (m, 1H), 6.11–6.03 (m, 1H), 5.38–5.12 (m, 2H), 3.77–3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.28 (br s, 2H), 2.46–2.37 (m, 2H), 2.31–2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 516.2 [M+H]⁺。

10

化合物 11



步骤 A: 将**中间体 AH** (200 毫克, 554.93 微摩尔), 磷酸钾 (294.48 毫克, 1.39 毫摩尔) 和六氯环三磷腈 (192.93 毫克, 554.93 微摩尔) 加入到乙腈 (3 毫升) 中, 反应混合物在 20~30 摄氏度搅拌 1 小时后, 加入**中间体 F** (145.07 毫克, 610.42 微摩尔), 然后继续搅拌 12 小时。再加入氨水 (质量分数: 25%, 0.5 毫升) 搅拌 1 小时, 随后加入碳酸钾水溶液 (质量分数: 20%, 20 毫升) 继续搅拌 1 小时。用二氯甲烷 (50 毫升) 萃取一次。有机相用饱和食盐水 (10 毫升) 洗涤一次, 再用无水硫酸钠干

干燥。过滤后，滤液减压浓缩。剩余物经薄层色谱法（展开剂：V/V 二氯甲烷/甲醇=10/1）分离纯化后，得到 **11-1**。LC-MS (ESI) m/z : 544.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 将 **11-1** (110 毫克, 202.36 微摩尔) 加入到 1,4-二氧六环 (3 毫升) 中，随后加入盐酸二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 1 毫升)。反应混合物在 30 摄氏度下搅拌 2 小时。减压浓缩后，得到 **11-2**。

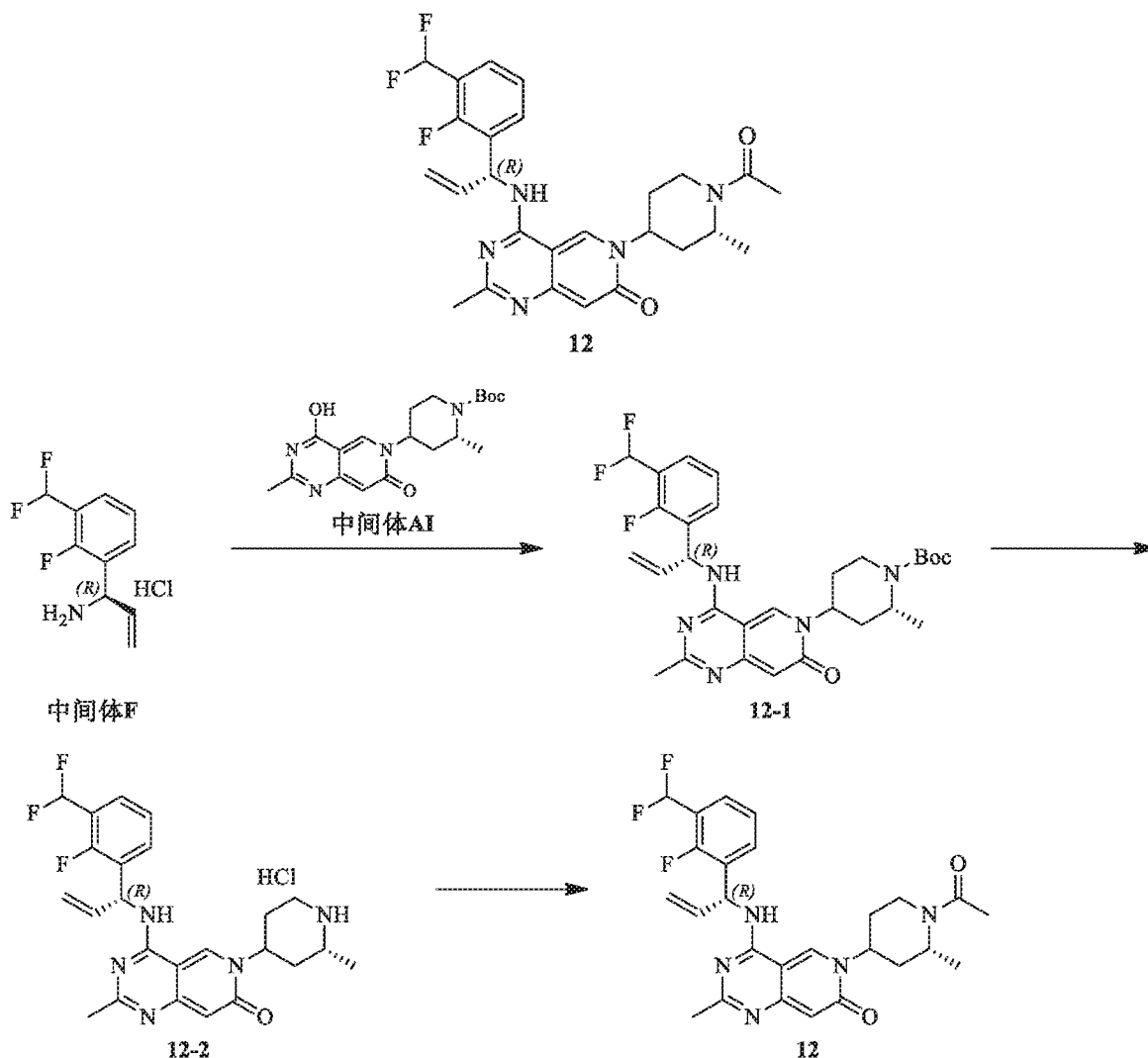
5 LC-MS (ESI) m/z : 444.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 将醋酸 (18.77 毫克, 312.55 微摩尔)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (118.84 毫克, 312.55 微摩尔) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (107.72 毫克, 833.46 微摩尔) 加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 毫升) 中，反应混合物在 20~30 摄氏度搅拌 15 分钟。再加入 **11-2** (100 毫克, 208.37 微摩尔)，继续在 20~30 摄氏度搅拌 0.5 小时。减压浓缩后，剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex

10 Synergi C18, 150mm×25 mm×10 μ m; 流动相: A 相: 0.225% 甲酸水溶液; B 相: 13%~46% 乙腈; 11 分钟) 纯化，得到 **11**。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.24 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 1H), 7.21 – 6.86 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.41 – 6.23 (m, 2H), 5.86 – 5.67 (m, 1H), 5.44 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.56 – 4.41 (m, 1H), 4.28 – 3.99 (m, 1H), 3.77 – 3.59 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.47 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 3H).

15 LC-MS (ESI) m/z : 486.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 12

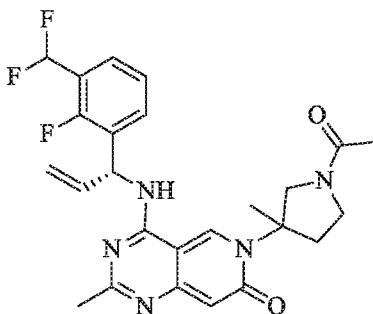


步骤 A: 将**中间体 AI** (200 毫克, 534.14 微摩尔), 磷酸钾 (283.46 毫克, 1.34 毫摩尔) 和六氯环三磷腈 (185.70 毫克, 554.93 微摩尔) 加入到乙腈 (7 毫升) 中, 反应混合物在 20~30 摄氏度搅拌 1 小时。再加入**中间体 F** (139.63 毫克, 587.55 微摩尔), 继续搅拌 12 小时。随后加入氨水 (质量分数: 25%, 0.5 毫升) 搅拌 1 小时, 在加入碳酸钾水溶液 (质量分数: 20%, 20 毫升) 继续搅拌 1 小时。用二氯甲烷 (50 毫升) 萃取一次后, 有机相用饱和食盐水 (10 毫升) 洗涤依次, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经薄层色谱法 (展开剂: V/V 二氯甲烷/甲醇=10/1) 分离纯化后, 得到**12-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.61 – 8.42 (m, 1H), 7.44 (td, J = 6.6, 12.9 Hz, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 6.98 – 6.64 (m, 1H), 6.49 – 6.38 (m, 1H), 6.37 – 6.23 (m, 1H), 6.16 – 5.99 (m, 1H), 5.29 – 5.07 (m, 2H), 5.01 – 4.82 (m, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 3.28 (ddd, J = 6.0, 8.6, 14.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 3H), 2.24 – 2.08 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 9H), 1.18 – 1.10 (m, 3H)。LC-MS (ESI) m/z : 558.3 [M+H]⁺。

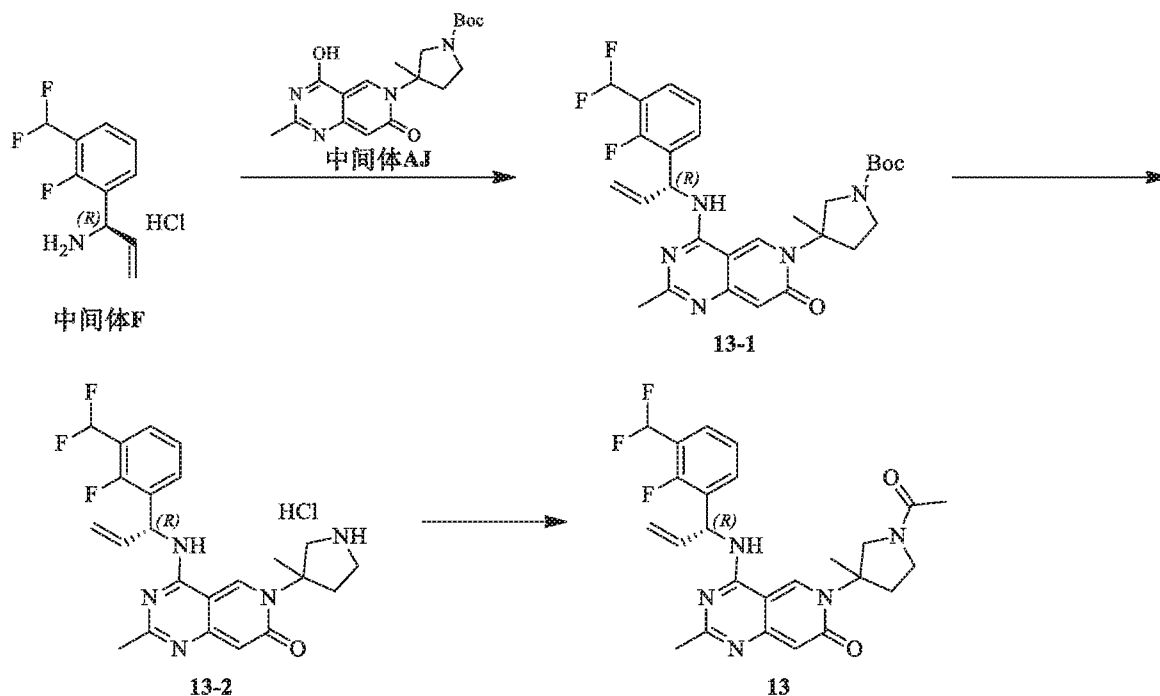
步骤 B: 将**12-1** (200 毫克, 358.68 微摩尔) 加入到 1,4-二氧六环 (3 毫升) 中, 随后加入盐酸二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 1 毫升)。反应混合物在 30 摄氏度下搅拌 2 小时。液减压浓缩后, 得到**12-2**。LC-MS (ESI) m/z : 458.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 将醋酸 (32.28 毫克, 537.50 微摩尔), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (204.37 毫克, 537.50 微摩尔) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (185.24 毫克, 1.43 毫摩尔) 加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 毫升) 中, 反应混合物在 20~30 摄氏度搅拌 15 分钟。再加入**12-2** (177 毫克, 358.33 微摩尔), 继续搅拌 0.5 小时。减压浓缩后, 剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18, 150mm×25 mm×10 μ m; 流动相: A 相: 0.225%甲酸水溶液; B 相: 15%~54%乙腈; 13 分钟) 纯化, 得到**化合物 12**。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.33 – 9.20 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.18 – 6.87 (m, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 6.39 – 6.24 (m, 2H), 5.51 – 5.41 (m, 1H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 3H), 4.44 – 4.28 (m, 1H), 2.54 – 2.44 (s, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 4H), 2.09 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.50 – 1.29 (m, 3H)。LC-MS (ESI) m/z : 500.3 [M+H]⁺。

化合物 13



13

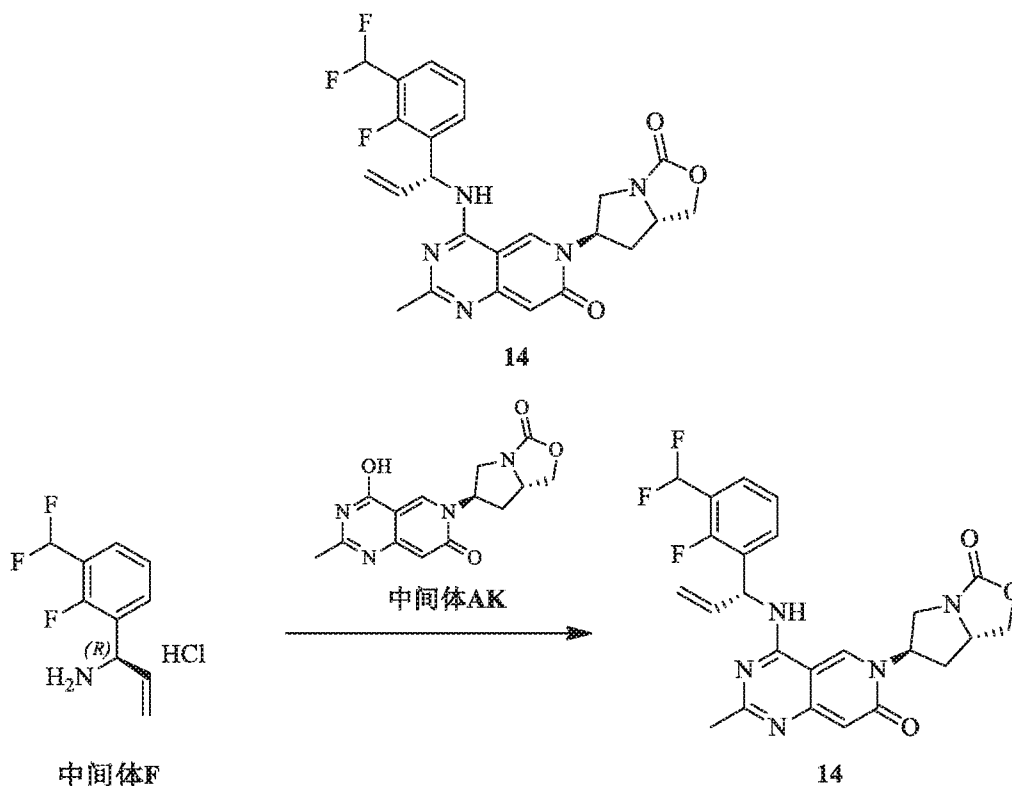


步骤 A: 将**中间体 AJ** (146 毫克, 405.10 微摩尔) 溶于乙腈 (4 毫升) 中, 加入六氯环三磷腈 (140.84 毫克, 405.10 微摩尔) 和磷酸钾 (257.97 毫克, 1.22 毫摩尔)。反应混合物在 25 摄氏度搅拌 1 小时, 然后加入**中间体 F** (81.50 毫克, 405.10 微摩尔), 继续在 25 摄氏度搅拌 1 小时。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Welch Ultimate XB-SiOH, 250mm×50 mm×10μm; 流动相: A 相: 正己烷; B 相: 0.1% 的氨水乙醇, 15%~55%; 15 分钟) 纯化, 得到 **13-1**。LC-MS (ESI) m/z : 544.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 将 **13-1** (50 毫克, 91.98 微摩尔) 溶于 1,4-二氧六环 (4 毫升) 中, 然后加入盐酸二氧六环溶液 (4 摩尔/升, 1 毫升)。反应混合物在 40 摄氏度搅拌 1 小时。减压浓缩后, 得到 **13-2**。LC-MS (ESI) m/z : 444.2 $[M+H]^+$ 。

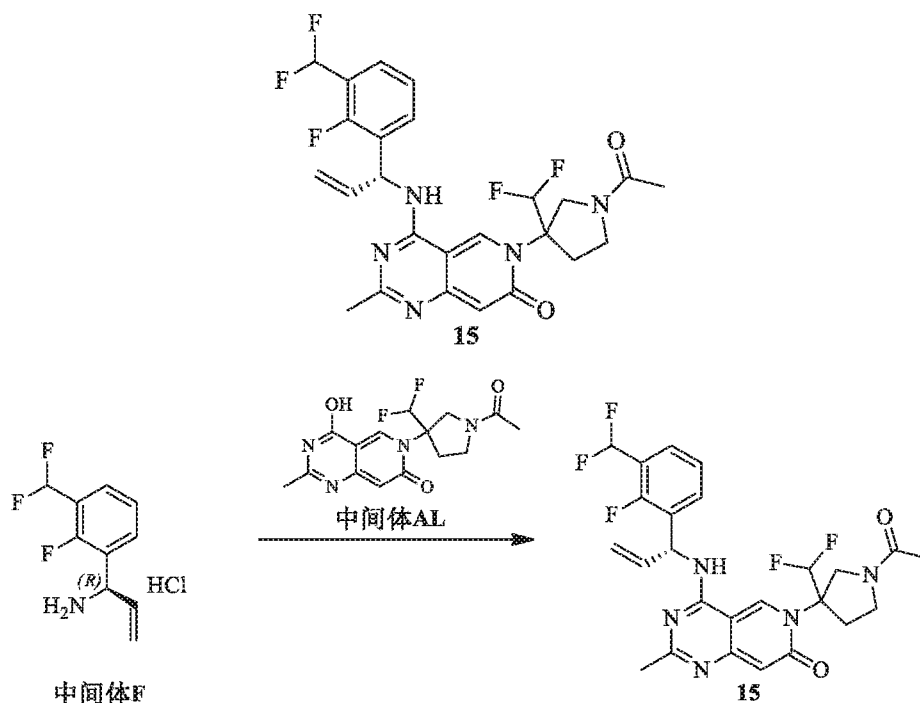
步骤 C: 将醋酸 (8.26 毫克, 137.52 微摩尔), N,N -二异丙基乙胺 (47.4 毫克, 366.72 微摩尔) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N,N -四甲基脒六氟磷酸酯 (52.29 毫克, 137.52 微摩尔) 加入到 N,N -二甲基甲酰胺 (2 毫升) 中。反应混合物在 25 摄氏度搅拌 15 分钟, 然后加入 **13-2** (44 毫克, 91.68 微摩尔), 加完后, 在 25 摄氏度继续搅拌 1 小时。减压浓缩后, 剩余物经制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18, 150mm×50 mm×3μm; 流动相: A 相: 0.225% 甲酸水溶液; B 相: 8%~38% 乙腈; 15 分钟) 纯化, 得到**化合物 13**。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 9.19 – 9.02 (m, 1H), 8.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.54 (m, 2H), 7.40 – 7.10 (m, 2H), 6.46 – 6.34 (m, 1H), 6.31 – 6.16 (m, 1H), 6.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 10.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 17.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 3.73 – 3.50 (m, 4H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 3H), 1.63 – 1.52 (m, 3H)。LC-MS (ESI) m/z : 486.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 14



将**中间体AK** (50 毫克, 165.41 微摩尔) 溶于乙腈 (5 毫升) 中, 加入六氯环三磷腈 (60.38 毫克, 173.68 微摩尔) 和磷酸钾 (140.44 毫克, 661.63 微摩尔)。反应混合物在 30 摄氏度搅拌 3 小时, 然后加入**中间体F** (39.31 毫克, 165.41 微摩尔), 继续在 30 摄氏度搅拌 12 小时。过滤后, 滤液减压浓缩。剩余物经薄层色谱法 (展开剂: 乙酸乙酯) 纯化, 得到**化合物 14**。LC-MS (ESI) m/z : 486.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 15



将**中间体AL** (50 毫克, 147.79 微摩尔) 溶于乙腈 (5 毫升) 中, 加入六氯环三磷腈 (51.38 毫克, 147.79 微摩尔) 和磷酸钾 (94.11 毫克, 443.37 微摩尔)。反应混合物在 30 摄氏度搅拌 3 小时, 然后加入**中间体F** (35.10 毫克, 147.79 微摩尔), 继续在 30 摄氏度搅拌 12 小时。过滤后, 滤液减压浓缩。

剩余物经薄层色谱法（展开剂：乙酸乙酯）纯化，得到**化合物 15**。LC-MS (ESI) m/z: 522.2 [M+H]⁺。

生物学测试：

实验例 1. KRAS (G12C) 和 SOS1 结合实验

1、实验材料：

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

2、1×缓冲液 (1×buffer) 配制：

本实验缓冲液采用现配现用。

- 10 配制方法：4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (Hepes)：5 mM；氯化钠 (NaCl)：150 mM；乙二胺四乙酸 (EDTA)：10 mM；CO-630 (Igepal)：0.0025%；氟化钾 (KF)：100 mM；二硫苏糖醇 (DTT)：1 mM；牛血清白蛋白 (BSA)：0.05%。

3、实验方法：

- 1) 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 μM。
- 15 2) 用 1×buffer 将待测化合物各梯度稀释成 DMSO 为 2% 的工作液，5 μL/孔加到对应孔中，对应浓度梯度为 20 μM 至 0.00128 nM，设置双复孔实验。1000 转，离心 1 分钟。
- 3) 用 1×buffer 配制 KRAS (G12C) (200 nM) 和 Mab Anti GST-Eu cryptate (1 ng/μL) 的混和工作液，将该混合工作液放置 25℃ 中孵育 5 分钟，2.5 μL/孔加入到对应孔。
- 4) 用 1×buffer 配制 SOS1 (80nM) 和 Mab Anti 6HIS-XL665 (8 g/μL) 的混和工作液，2.5 μL/孔加入到
- 20 对应孔中，空白孔 (Blank) 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) (500 nM)，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 度反应 60 分钟。反应结束后采用多标记分析仪读取 HTRF。

4、数据分析：

- 25 利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min}) / (\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 Log (inhibitor) vs. response -- Variable slope 模式得出)。表 1 提供了本发明的化合物对 KRAS (G12C) 和 SOS1 结合的抑制活性。

表 1 发明的化合物对 KRAS (G12C) 和 SOS1 结合的抑制活性

样品	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	32
化合物 2	26
化合物 3	25
化合物 4	21
化合物 7	13

化合物 8	13
-------	----

结论：本发明的化合物有理想的 KRAS（G12C）-SOS1 结合抑制活性。

实验例 2. HTRF 检测 DLD-1 细胞中 pERK 的表达水平实验

通过均相时间分辨荧光法（HTRF）检测 KRAS G13D 突变的 DLD-1 细胞 ERK 蛋白磷酸化程度，以化合物的 IC₅₀ 和 IC₉₀ 值为指标，来评价化合物对 RAS 信号通路中的 ERK 磷酸化程度的抑制活性。

1、实验步骤和方法：

- 1) 种 DLD-1（50000 细胞/孔）细胞到 96 孔板，每孔 90 微升 RPMI-1640 培养基（10%胎牛血清），放入 37 °C，5%二氧化碳培养箱培养过夜。
- 2) 取 10 微升的 10×化合物工作液按表 2 所示加入到细胞培养板中。在溶媒对照和阳性对照中加入 10 微升 DMSO-细胞培养液混合液。DMSO 终浓度为 0.25%。将 96 孔细胞板放回培养箱中培养 1.5 小时。

表 2 400×本发明化合物存储板（μM）

	Stock Solution (储备液)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
溶媒对照	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
浓度（μM）	10000	4000	1333.3333	444.4444	148.1481	49.3827	16.4609	5.4870	1.8289	0.6096	0.2032
体积（μL）		20	20	20	20	20	20	20	20	20	30
稀释比例		1:2.5	1:3	1:3	1:3	1:3	1:3	1:3	1:3	1:3	1:3
体积 1（μL）	12 →	18	20	20	20	20	20	20	20	20	20
体积 2（μL）		↓ 10	↓ 10	↓ 10	↓ 10	↓ 10	↓ 10	↓ 10	↓ 10	↓ 10	↓ 10

- 3) 去掉细胞上清液，立刻加入 50 微升 1×裂解液，室温震荡孵育 30 分钟。
- 4) 使用移液枪吹打混匀，从 96 孔板中转移 16 微升细胞裂解液至 HTRF 384 孔检测板。
- 5) 加入 4 微升预先混合的抗体溶液，封板，于 4 摄氏度孵育。用 HTRF 读板器检测 665 纳米和 620 纳米下的荧光发射强度。

2、数据分析：

- 1) 设置 Envision 仪器的荧光波长：665nm 和 620nm，进行荧光定量；
- 2) 计算每孔受体和供体发射信号：Ratio=Signal 665 nM / Signal 620 nM；
- 3) 将原始数据去除背景数值后，与 DMSO 处理组进行比较，计算得出相对的 pERK 水平；
- 4) 利用 GraphPad 8.0 软件，根据 Log[inhibitor] vs Response – variance slope 进行 IC₅₀ 的计算。表 3 提供了本发明的化合物对 pERK 的抑制活性。

表 3 本发明化合物在 DLD-1 细胞中对 p-ERK 的抑制活性

样品	IC ₅₀ (nM)
化合物 6	23
化合物 8	37
化合物 9	36
化合物 10	87
化合物 13	26
化合物 15	25

结论：本发明化合物在 DLD-1 细胞中对 ERK 激酶的磷酸化水平有显著抑制活性。

实验例 3. A427 细胞 (KRAS G12D) 体外抗增殖实验

1、实验材料：

5 EMEM 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。A427 细胞系购自南京科佰生物科技有限公司。Envision 多标记分析仪 (PerkinElmer)。

2、实验方法：

- 1) 将 A427 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 4×10⁴ 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。
- 15 2) 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。
- 20
- 25

3、数据分析：

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 "log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出)。表 4 提

供了本发明的化合物对 A427 细胞增殖的抑制活性。其中，“A”表示 IC₅₀ 数值小于或等于 100 nM；“B”表示 IC₅₀ 数值大于 100 nM，同时小于或等于 500 nM；“C”表示 IC₅₀ 数值大于 500 nM。

表 4 本发明化合物在 A427 细胞中的抑制细胞增殖活性

样品	IC ₅₀ (nM)
化合物 8	A
化合物 13	A
化合物 15	A

结论：本发明化合物在在 A427 细胞中表现出显著的抑制细胞增殖活性。

实验例 4. 小鼠药代动力学研究

本实验旨在评价化合物在小鼠体内单次静脉注射或灌胃给药后的药代动力学行为。静脉注射给药，化合物配制成 0.2 mg/mL 的澄清溶液，溶媒：5% DMSO/95%（10%羟丙基-β-环糊精）水溶液；灌胃给药，化合物配制成 0.3 mg/mL 的混悬液，溶媒：5% DMSO/95%（10%羟丙基-β-环糊精）水溶液。

化合物在血浆中的浓度由高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）进行测定。化合物和内标（双氯芬酸）的保留时间、色谱图采集和色谱图的积分采用软件 Analyst（Applied Biosystems）进行处理，数据的统计采用软件 Watson LIMS（Thermo Fisher Scientific）或 Analyst（Applied Biosystems）进行处理。样品中分析物浓度单位为 ng/mL，保留 3 位有效数字，所有以百分数表示的数值（如：%偏差和%变异系数等）均保留到小数点后一位。每条校正曲线至少包含 6 个浓度水平。校正标样的配制需采用和质控样品不同来源的储备液。校正标样算得的浓度与标示值的偏差超出±15.0%（定量下限超出±20.0%）回归分析中应拒绝该标样。被拒绝的校正标样应小于 25%，且每条校正曲线至少包含 6 个符合接受标准的校正标样。如定量下限和定量上限校正标样需要拒绝时，该分析批的定量上限和下限将相应的提高和降低。

采用 WinNonlin™ Version 6.3（Pharsight, Mountain View, CA）药动学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法方法计算药动学参数。需计算的药动学参数包含但不限于（数据允许）IV 组的 T_{1/2}、V_{dss}、CL、AUC_{0-24h}；PO 组的 C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24h}、口服生物利用度（F%）。

本发明实施例在静脉注射给药剂量 1 mg/Kg 和口服灌胃给药剂量 3 mg/Kg 下的小鼠体内的药代动力学相关参数如下表 5 所示。

表 5 本发明化合物在小鼠中经静脉注射和口服灌胃给药后的药代动力学参数

受试 化合物	静脉注射				口服灌胃			
	T _{1/2} (h)	V _{dss} (L/Kg)	CL (mL/min/Kg)	AUC _{0-24h} (nM·h)	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (nM·h)	F%
化合物 8	0.67	1.84	30.5	1771	1385	1.00	4110	109%

结论：本发明的化合物在小鼠 PK 研究中表现良好的药代动力学性质。

实验例 5. 评价受试化合物在人源胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞株皮下异种移植 BALB/c 裸小鼠动物模型中的抗肿瘤作用

人源胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞为 KRAS G12C 突变依赖细胞株, KRAS 蛋白 G12C 突变导致 KRAS 持续活化从而激活下游 ERK、AKT 等信号通路, 促进肿瘤细胞的生长增殖。使 KRAS 蛋白维持在与 GDP 结合形式的失活状态, 从而抑制肿瘤的生长。

BALB/c 裸小鼠皮下接种 MIA PaCa-2 细胞, 建立人源胰腺癌皮下移植肿瘤模型。试验分为各受试化合物组和溶媒对照组, 每组 6 只动物, 灌胃给药, 溶媒对照组为每天给药 1 次, 各受试化合物组为每天 2 次给药, 间隔 12 小时, 共给药 18 天。根据相对肿瘤抑制率 (TGI) 进行疗效评价, 根据动物体重变化和死亡情况进行安全性评价。

实验动物为 BALB/c 裸鼠, 雌性, 肿瘤细胞接种时的小鼠周龄为 6~7 周, 购于上海必凯实验动物有限公司。实验动物均饲养于恒温恒湿的独立通风盒内, 饲养室温度 21~24°C, 湿度 40~60%, 10~20 次/小时换气, 昼夜明暗交替时间 12 小时/12 小时; 持续供给钴 60 放射灭菌的鼠全价颗粒饲料, 不限量自由摄取, 饮用自来水 (高压蒸汽灭菌后使用), 饮水瓶不间断供水, 自由摄取。饲养鼠盒为聚砜鼠盒, 高压灭菌后使用, 规格为 325 mm×210 mm×180 mm; 垫料是高压灭菌玉米芯, 每盒 5 只动物, 笼卡上标明 IACUC 批准号、实验编号、实验开始时间、课题负责人、实验人员、动物来源、组别和动物号等; 实验动物打耳号进行标记。

MIA PaCa-2 细胞培养在含 10%胎牛血清和 2.5% HS 的 DEME 培养液中。收集指数生长期的 MIA PaCa-2 细胞, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 重悬至适合浓度并与基质 (Matrigel) 1:1 混合后用于小鼠皮下肿瘤接种。小鼠右侧皮下接种 5×10^6 MIA PaCa-2 细胞。

待肿瘤体积生长到 70~80mm³ 左右 (接种细胞后第 13 天), 开始给药。当单只小鼠体重下降大于 20%, 按照动物福利对其实施安乐死。

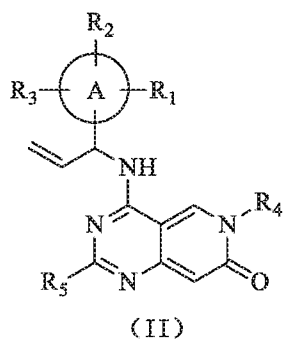
肿瘤接种后, 常规监测包括了肿瘤生长及治疗对动物正常行为的影响, 具体内容有实验动物的活动性, 摄食和饮水情况, 体重增加或降低 (体重每周测量 2 次) 情况, 眼睛、被毛及其它异常情况。实验过程中观察到的临床症状均记录在原始数据中。肿瘤体积计算公式: 肿瘤体积 (mm³) = $1/2 \times (a \times b^2)$

(其中 a 表示长径, b 表示短径)。实验中使用 StudyDirector™ 软件收集数据, 包括肿瘤的长短径的测量和动物体重的称量。原始数据由天平 and 游标卡尺测量后直接导入软件, 数据的任何变动都将被记录在此软件中。

肿瘤的生长曲线如图 1 所示, 受试动物的体重变化曲线如图 2 所示。从实验结果可知, 本发明的化合物单药在人源胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞株皮下异种移植 BALB/c 裸小鼠动物模型中有显著的抑制肿瘤增殖作用, 未发现受试动物体重降低, 表明本发明的化合物给药后有良好的安全性。

权利要求

1. 式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

5 环 A 选自苯基和 5 元杂芳基;

R₁ 选自 H 和 NH₂;

R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_a 取代;

R₃ 选自 H 和 F;

10 R₄ 选自 C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基, 所述 C₃₋₈ 环烷基和 3-8 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代;

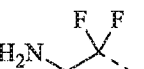
R₅ 选自 H、Cl 和 CH₃;

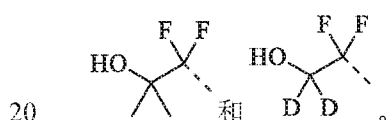
R_a 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-COOH、-COOCH₃ 和环丙基;

15 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、C₁₋₃ 烷氧基、-COOH、-COO-C₁₋₃ 烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基和环丙基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和环丙基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

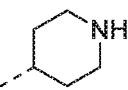
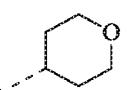
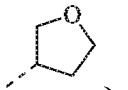
R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、-OCH₃ 和 -COOH。

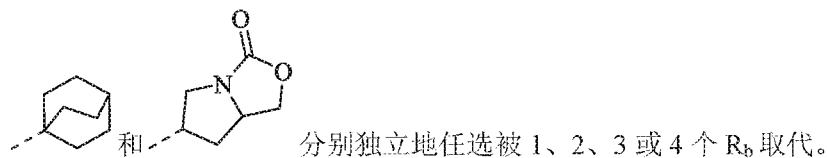
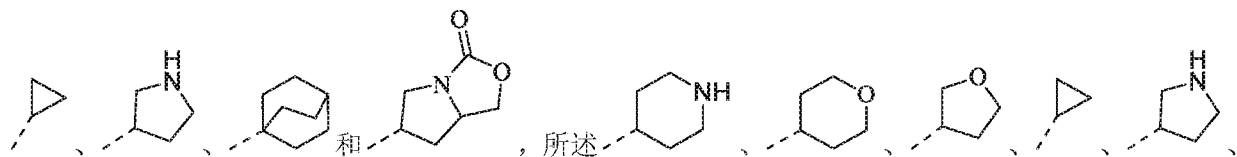
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中, R₁ 选自 NH₂。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中, R₂ 选自 CF₃、CHF₂、、.

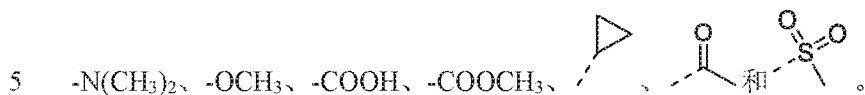


4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中, R₄ 选自环丙基、双环[2.2.2]辛烷、5-6 元杂环烷基和 8 元杂环烷基, 所述环丙基、双环[2.2.2]辛烷、5-6 元杂环烷基和 8 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代。

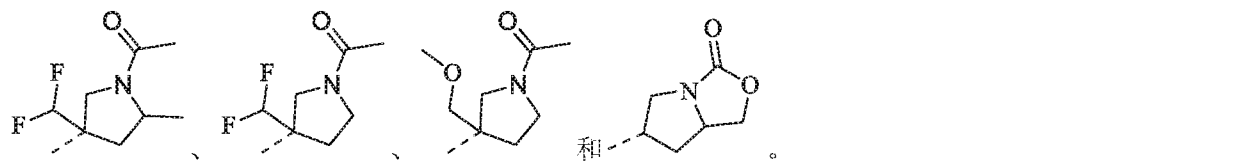
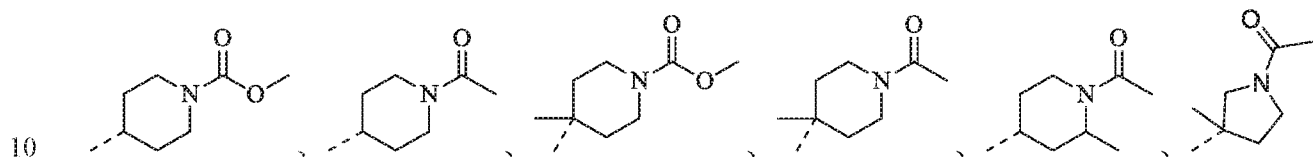
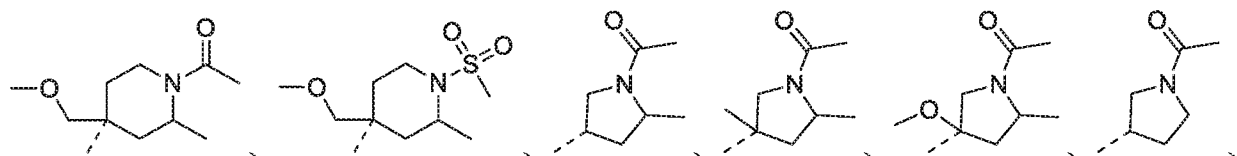
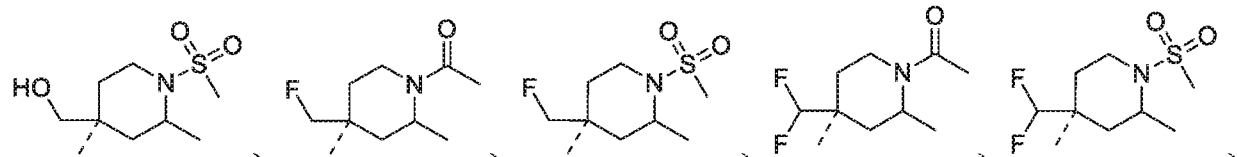
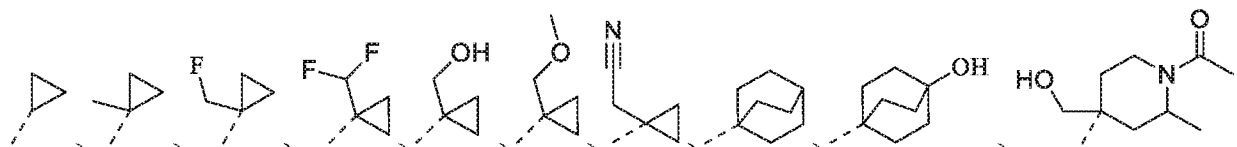
5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中, R₄ 选自 、、.



6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中, R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 CH_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、

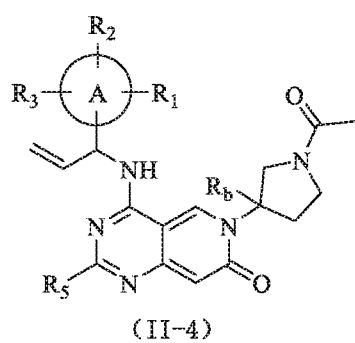
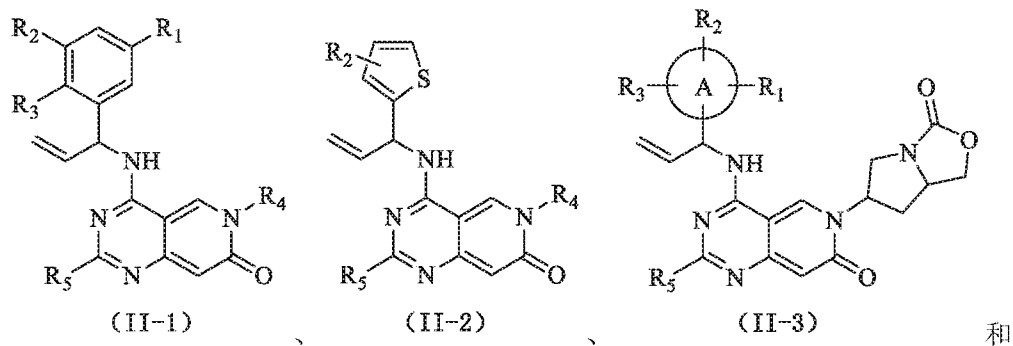


7. 根据权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中, R_4 选自 



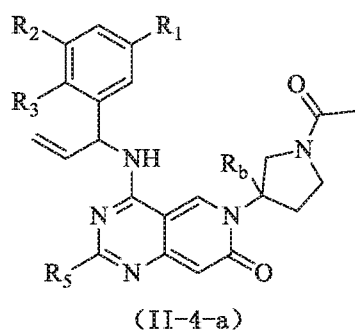
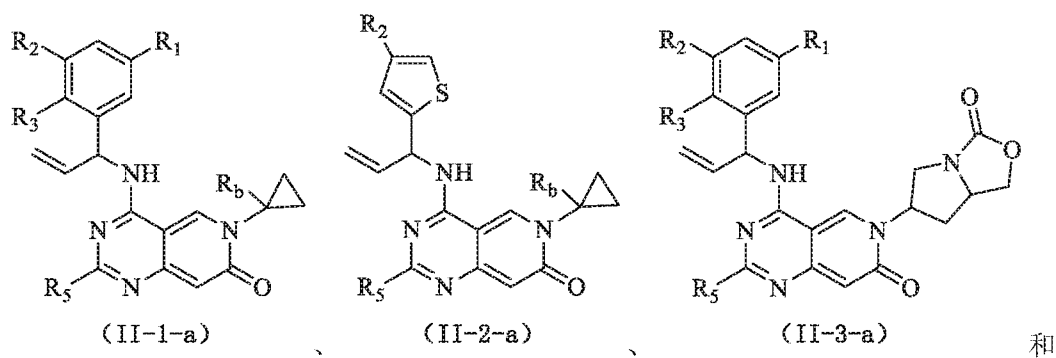
8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中, 环A选自苯基与噻吩基。

9. 根据权利要求 1~7 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自



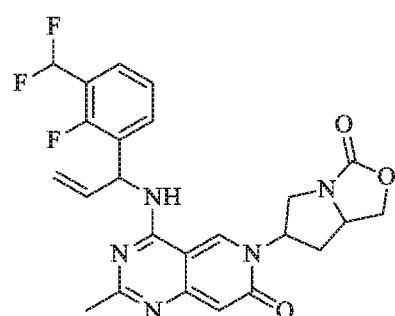
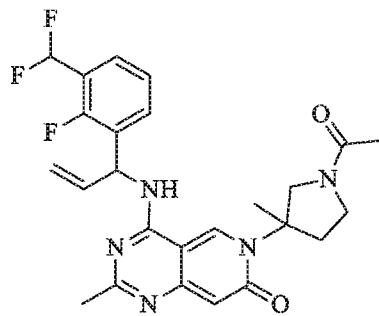
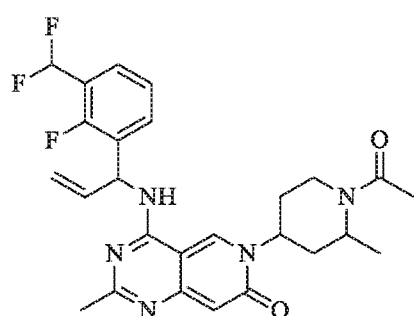
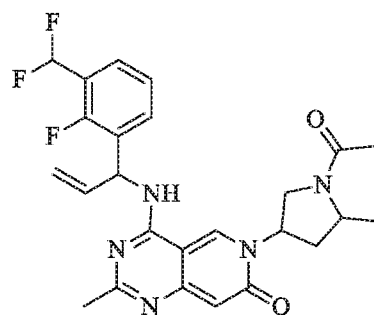
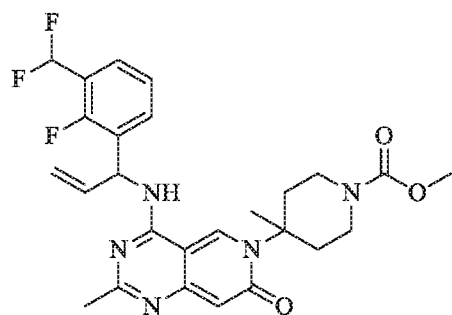
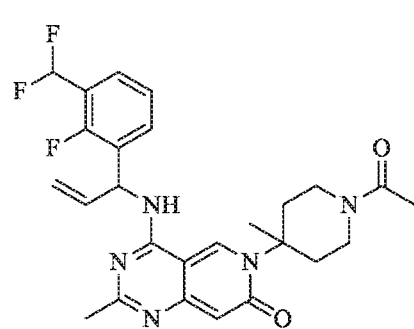
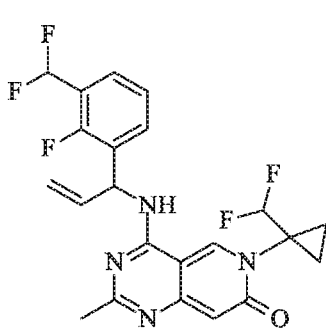
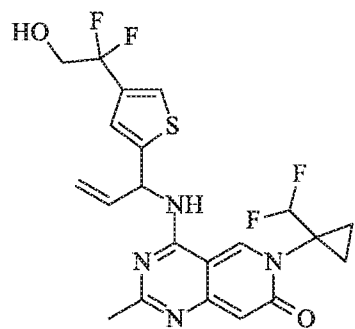
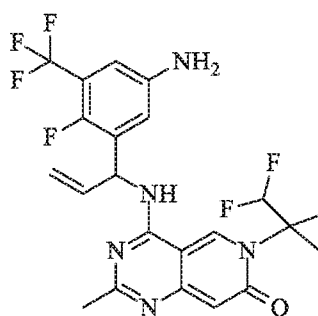
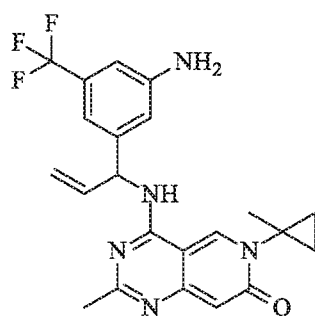
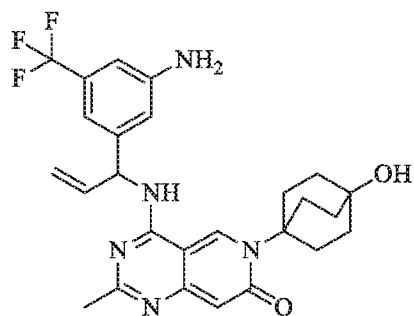
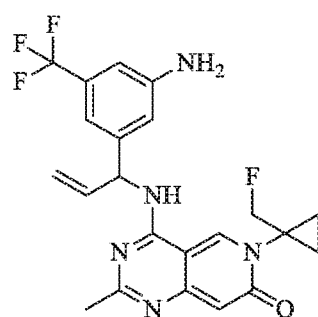
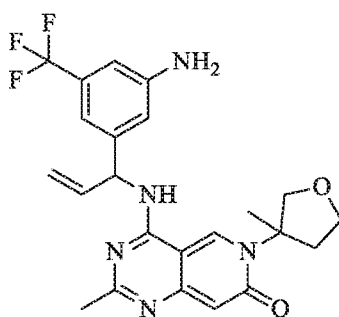
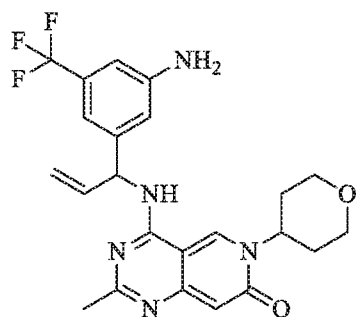
，其中，环 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 如权利要求 1~8 任意一项所定义。

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，化合物选自



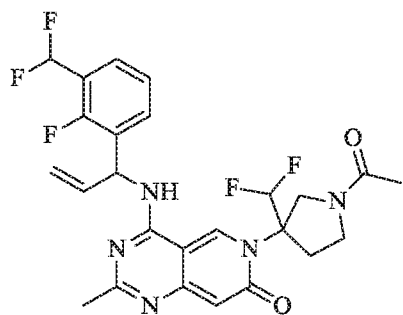
，其中，R₁、R₂、R₃、R₆ 和 R₅ 如权利要求 9 所定义。

11. 化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

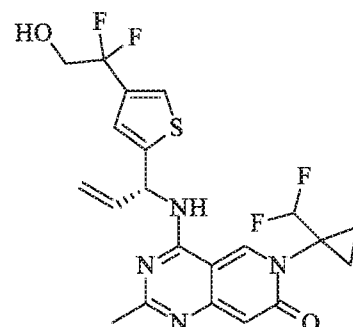
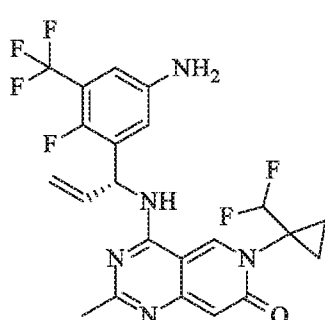
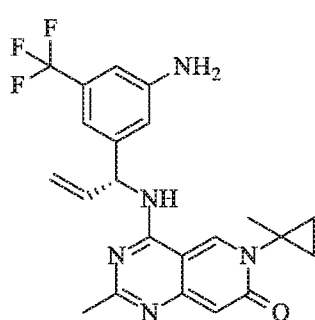


5

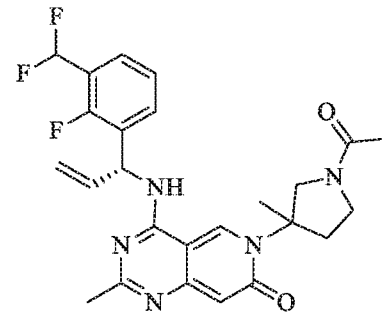
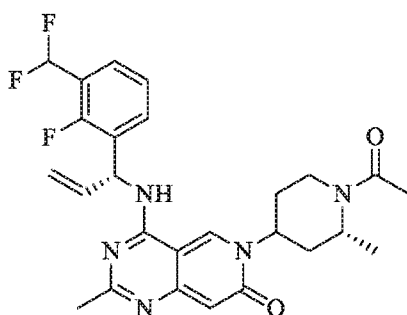
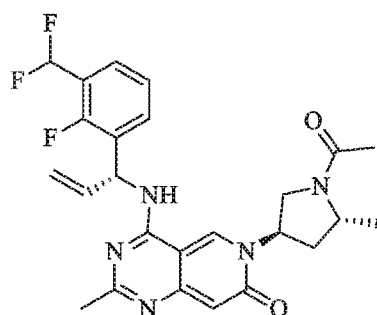
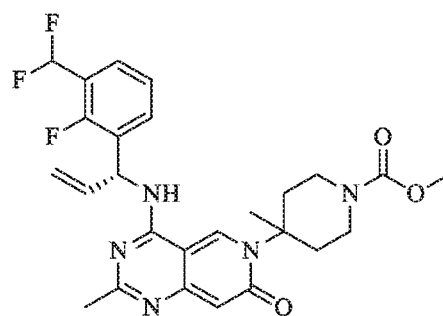
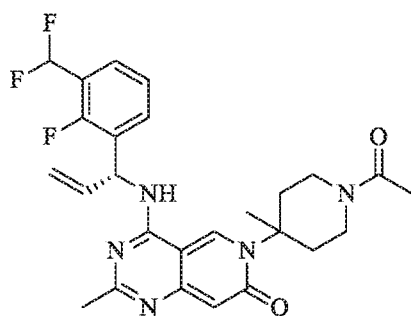
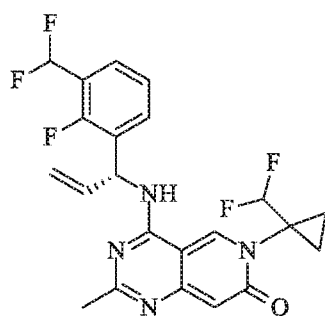
和



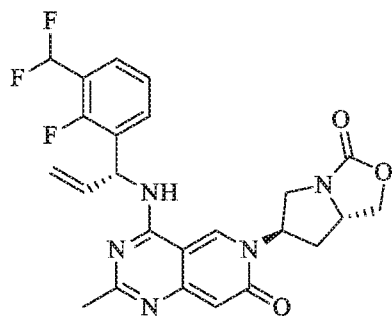
12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自



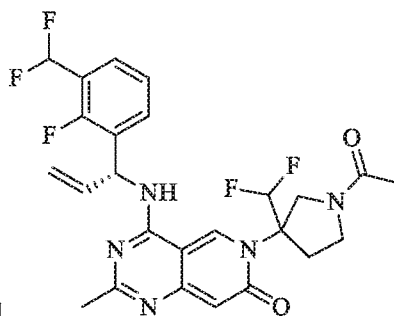
和



5



和



13. 根据权利要求 1~12 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗肺癌、胰腺癌和/或直肠癌药物中的应用。

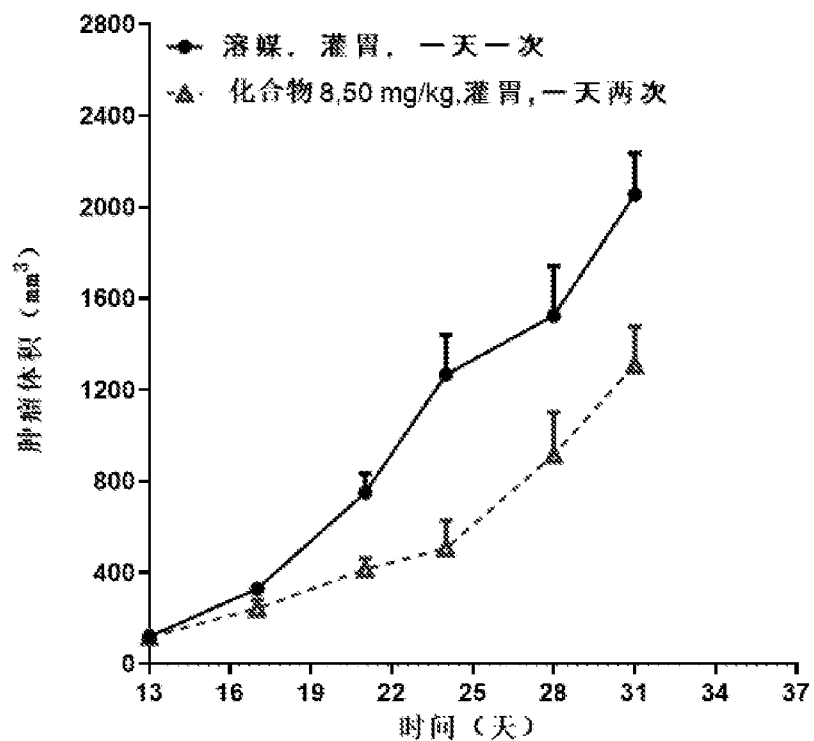


图 1

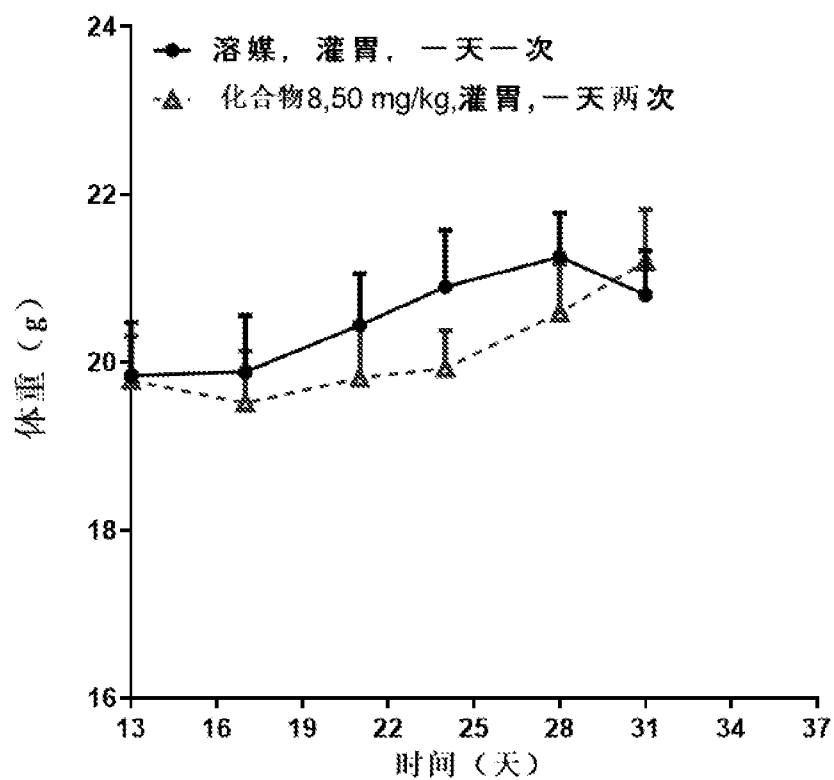


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/108256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 453/02(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(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 471/- C07D 453/- C07D 519/- A61K 31/- A61P 35/-

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)

CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI, ISI Web of Knowledge, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN): 南京明德新药研发有限公司, 吴立方, 孙飞, 丁照中, 陈曙辉, 喹唑啉, 嘧啶, 吡啶酮, 癌, quinazolin+, pyrimid+, pyridinone, cancer, tumor, SOS1, RAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111372932 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 03 July 2020 (2020-07-03) description paragraphs [0173], [0307], [1109]-[1127], [1133]-[1134], [1140]-[1144], [1150]-[1155], [1161]-[1165], [1167]	1-13
A	CN 110167928 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 23 August 2019 (2019-08-23) description paragraphs [0022]-[0056], [0407], [1007]-[1259]	1-13
A	WO 2018172250 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 27 September 2018 (2018-09-27) description page 5 last paragraph to page 11 paragraph 2 from the bottom, pages 119-404, page 406 paragraph 3	1-13



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 October 2021

Date of mailing of the international search report

28 October 2021

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/CN2021/108256

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111372932	A	03 July 2020	TW	201938557	A	01 October 2019
				EP	3728254	A1	28 October 2020
				SG	11202005881	Y A	29 July 2020
				IL	275379	D0	30 July 2020
				PE	20210163	A1	26 January 2021
				JO	P20200154	A1	21 June 2019
				KR	20200111163	A	28 September 2020
				AU	2018390927	A1	28 May 2020
				US	10829487	B2	10 November 2020
				AR	114164	A1	29 July 2020
				BR	112020010123	A2	10 November 2020
				WO	2019122129	A1	27 June 2019
				US	2021009588	A1	14 January 2021
				CL	2020001501	A1	13 November 2020
				US	2019194192	A1	27 June 2019
				CA	3085835	A1	27 June 2019
				CR	20200312	A	11 September 2020
				CO	2020007218	A2	19 June 2020
				EC	SP20040257	A	31 August 2020
				EA	202091491	A1	13 November 2020
				JP	2021506864	A	22 February 2021
CN	110167928	A	23 August 2019	EP	3558979	B1	17 February 2021
				WO	2018115380	A1	28 June 2018
				US	10898487	B2	26 January 2021
				EP	3558979	A1	30 October 2019
				JP	2020504742	A	13 February 2020
				US	2019358230	A1	28 November 2019
WO	2018172250	A1	27 September 2018	CA	3056970	A1	27 September 2018
				EP	3601267	A1	05 February 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/108256

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 453/02(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(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 471/- C07D 453/- C07D 519/- A61K 31/- A61P 35/-

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))

CNPAT, WPI, EPDOC, CNKI, ISI Web of Knowledge, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN): 南京明德新药研发有限公司, 吴立方, 孙飞, 丁照中, 陈曙辉, 啉啉啉, 啉啉, 吡啶酮, 癌, quiazolin+, pyrimid+, pyridinone, cancer, tumor, SOS1, RAS

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
A	CN 111372932 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2020年 7月 3日 (2020 - 07 - 03) 说明书第[0173]、[0307]、[1109]-[1127]、[1133]-[1134]、[1140]-[1144]、 [1150]-[1155]、[1161]-[1165]、[1167]段	1-13
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) 说明书第[0022]-[0056]、[0407]、[1007]-[1259]段	1-13
A	WO 2018172250 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年 9月 27日 (2018 - 09 - 27) 说明书第5页最后一段至第11页倒数第二段, 第119-404页, 第406页第3段	1-13

☐ 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

2021年 10月 9日

国际检索报告邮寄日期

2021年 10月 28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

授权官员

马晓婧

电话号码 86-(10)-53962166

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/108256

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	111372932	A	2020年 7月 3日	TW	201938557	A	2019年 10月 1日
				EP	3728254	A1	2020年 10月 28日
				SG	11202005881Y	A	2020年 7月 29日
				IL	275379	D0	2020年 7月 30日
				PE	20210163	A1	2021年 1月 26日
				JO	P20200154	A1	2019年 6月 21日
				KR	20200111163	A	2020年 9月 28日
				AU	2018390927	A1	2020年 5月 28日
				US	10829487	B2	2020年 11月 10日
				AR	114164	A1	2020年 7月 29日
				BR	112020010123	A2	2020年 11月 10日
				WO	2019122129	A1	2019年 6月 27日
				US	2021009588	A1	2021年 1月 14日
				CL	2020001501	A1	2020年 11月 13日
				US	2019194192	A1	2019年 6月 27日
				CA	3085835	A1	2019年 6月 27日
				CR	20200312	A	2020年 9月 11日
				CO	2020007218	A2	2020年 6月 19日
				EC	SP20040257	A	2020年 8月 31日
				EA	202091491	A1	2020年 11月 13日
				JP	2021506864	A	2021年 2月 22日
CN	110167928	A	2019年 8月 23日	EP	3558979	B1	2021年 2月 17日
				WO	2018115380	A1	2018年 6月 28日
				US	10898487	B2	2021年 1月 26日
				EP	3558979	A1	2019年 10月 30日
				JP	2020504742	A	2020年 2月 13日
WO	2018172250	A1	2018年 9月 27日	US	2019358230	A1	2019年 11月 28日
				CA	3056970	A1	2018年 9月 27日
				EP	3601267	A1	2020年 2月 5日