



(21) 申請案號：111103778

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 27 日

(51) Int. Cl.:

C07D491/052(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/02/01 中國大陸 202110139674.X
 2021/03/09 中國大陸 202110258547.1
 2021/06/24 中國大陸 202110706033.8
 2022/01/20 中國大陸 202210070174.X

(71) 申請人：大陸商南京明德新藥研發有限公司 (中國大陸) MEDSHINE DISCOVERY INC.
 (CN)

中國大陸

(72) 發明人：張楊 ZHANG, YANG (CN)；伍文韜 WU, WENTAO (CN)；李志祥 LI, ZHIXIANG (CN)；朱文元 ZHU, WENYUAN (CN)；楊平 YANG, PING (CN)；李秋 LI, QIU (CN)；黎健 LI, JIAN (US)；陳曙輝 CHEN, SHUHUI (US)

(74) 代理人：洪蘭心

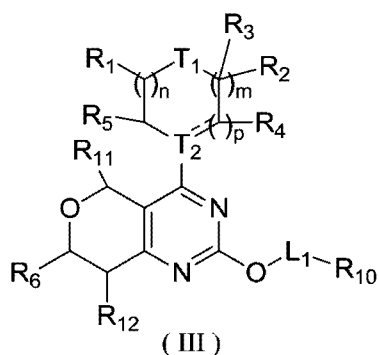
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 150 頁

(54) 名稱

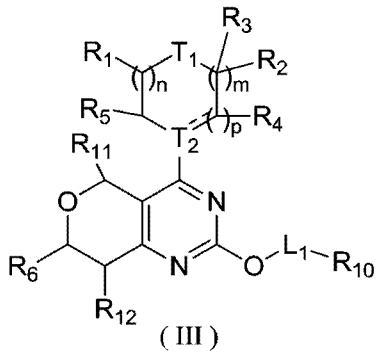
嘧啶並吡喃化合物

(57) 摘要

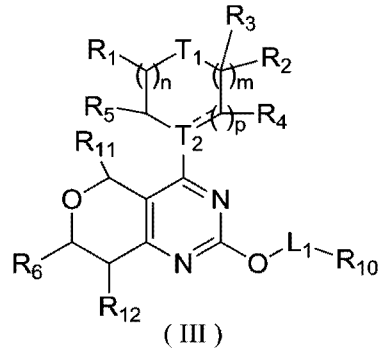
本發明公開了一類嘧啶並吡喃類化合物，具體公開了式 (III) 所示化合物及其藥學上可接受的鹽。



The invention discloses a kind of pyrimidopyran compounds, and specifically discloses a compound represented by formula (III) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.



特徵化學式：



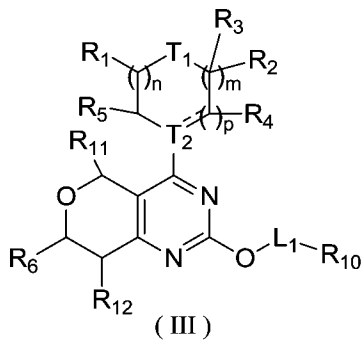
【發明摘要】

【中文發明名稱】 嘧啶並吡喃化合物

【英文發明名稱】 Pyrimidinopyrane Compounds

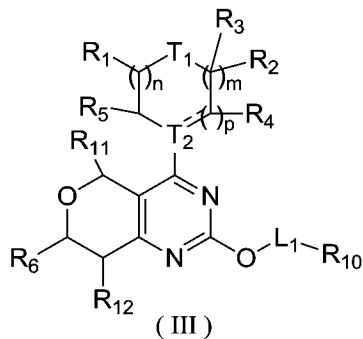
【中文】

本發明公開了一類嘧啶並吡喃類化合物，具體公開了式 (III) 所示化合物及其藥學上可接受的鹽。



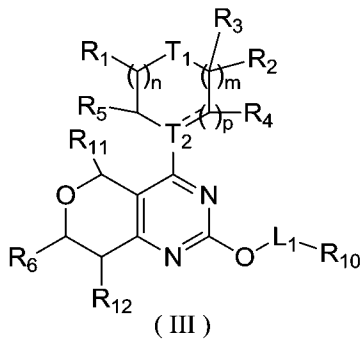
【英文】

The invention discloses a kind of pyrimidinopyrane compounds, and specifically discloses a compound represented by formula (III) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.



【指定代表圖】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 嘧啶並吡喃化合物

【英文發明名稱】 Pyrimidinopyrane Compounds

【技術領域】

【0001】 本發明主張如下優先權：

CN202110139674.X，申請日：2021年02月01日；

CN202110258547.1，申請日：2021年03月09日；

CN202110706033.8，申請日：2021年06月24日；

CN202210070174.X，申請日：2022年01月20日。

【0002】 本發明關於一類嘧啶並吡喃類化合物，具體關於式（III）所示化合物及其藥學上可接受的鹽。

【先前技術】

【0003】 RAS癌基因突變是人類癌症中最常見的活化突變，發生在30%的人類腫瘤中。RAS基因家族包括三個亞型（KRAS、HRAS和NRAS），其中85%的RAS驅動的癌症是由KRAS亞型突變引起的。KRAS突變常見於實體腫瘤中，如：肺腺癌、胰腺導管癌和結直腸癌等。在KRAS突變腫瘤中，80%的致癌突變發生在密碼子12上，最常見的突變包括：p.G12D（41%）、p.G12V（28%）和p.G12C（14%）。

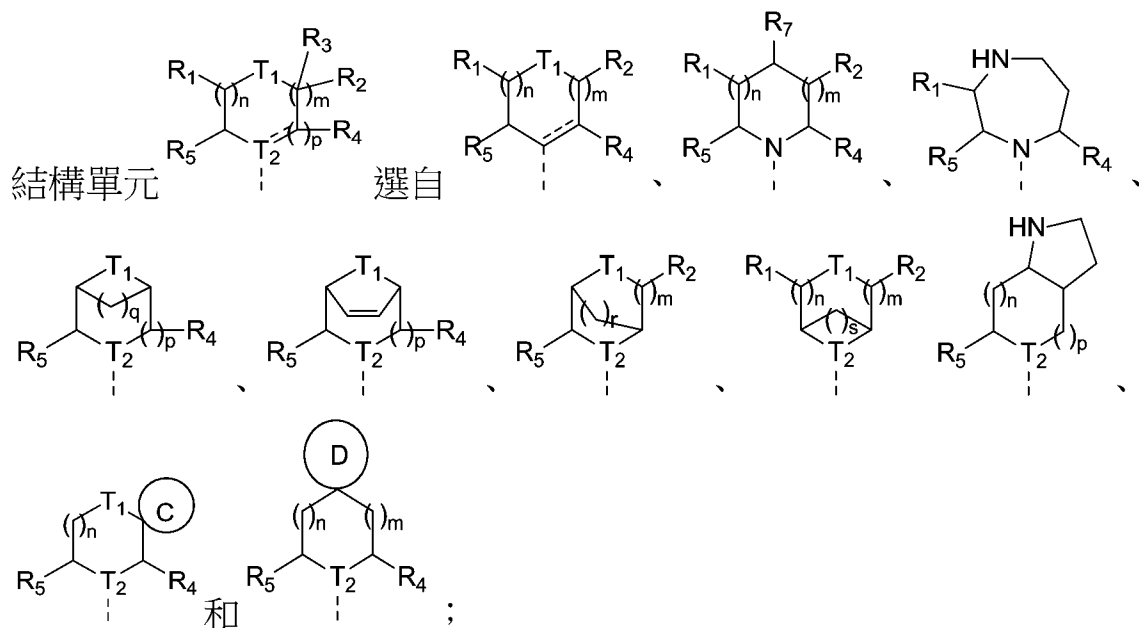
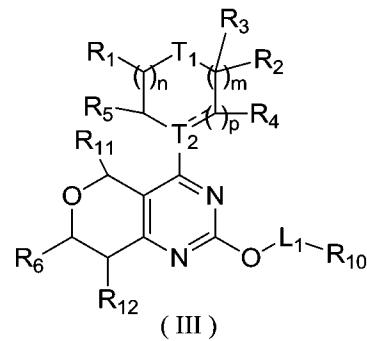
【0004】 KRAS是一種鼠類肉瘤病毒癌基因，是RAS蛋白中的重要一員。KRAS好像分子開關，當正常時能控制調控細胞生長的路徑；KRAS基因突變後，可以不依賴於上游生長因子受體信號，獨立向下游通路傳輸生長和

增殖信號，造成不受控制的細胞生長和腫瘤進展。同時KRAS基因是否有突變，也是腫瘤預後的一個重要指標。

【0005】目前，直接靶向KRAS突變的小分子主要集中在KRAS^{G12C}領域。其中，Amgen公司的AMG510和Mirati Therapeutics的MRTX849在臨床研究中，對KRAS^{G12C}突變的腫瘤患者都展現出了良好的治療效果。但至今還沒有KRAS^{G12D}小分子進入臨床研究階段，KRAS^{G12D}突變的腫瘤患者也還沒有從精準醫療中獲益。

【發明內容】

【0006】本發明提供了式（III）所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



選自單鍵或雙鍵；

T₁ 選自 CR₇R₈、NR₉ 和 O；

T₂ 選自 CH 和 N；

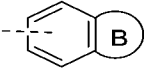
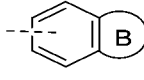
L₁ 選自 -CH₂- 和 鍵；

R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分別獨立地選自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代；


R₆ 選自 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元雜芳基，所述 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元雜芳基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代；


R₇ 和 R₈ 分別獨立地選自 H、CH₃ 和 NH₂；

R₉ 選自 H 和 CH₃；

R₁₀ 選自 4-8 元雜環烷基和 ，所述 4-8 元雜環烷基和  任選被 1、2 或 3 個 R_c 取代；

R₁₁ 和 R₁₂ 分別獨立地選自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基任選被 1、2 或 3 個鹵素取代；

結構單元  選自 5-6 元雜環烯基；

結構單元  選自 C₃₋₅ 環烷基；

結構單元  選自 4-5 元雜環烷基；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2；

p 選自 1 或 2；

q 選自 1、2 或 3；

r 選自 1 或 2；

s 選自 1、2 或 3；

各 R_a 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I；

各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基、 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基和 C_{3-5} 環烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基、 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基和 C_{3-5} 環烷基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R 取代；

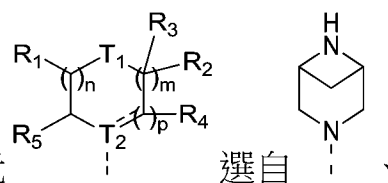
各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C_{1-3}$ 烷基-O-C(=O)- C_{1-3} 烷基胺基；

各 R 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I。

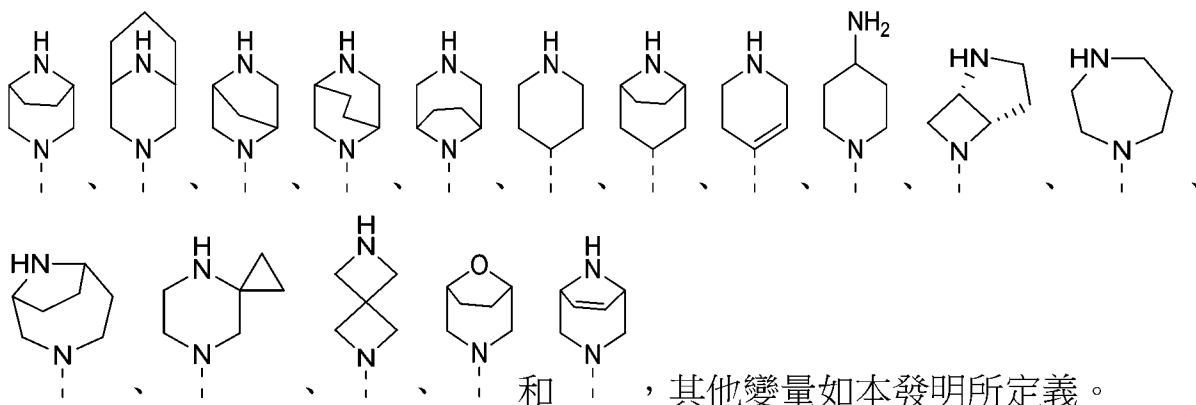
【0007】 在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0008】 在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H 和 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。

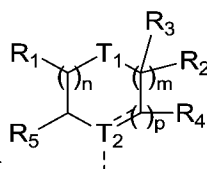
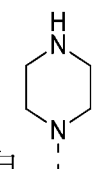
【0009】 在本發明的一些方案中，所述結構單元

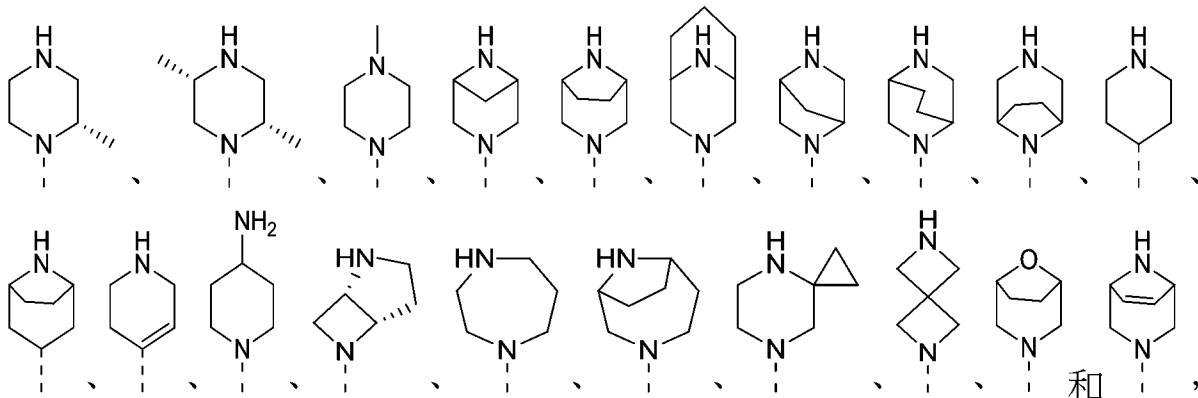


選自



，其他變量如本發明所定義。

【0010】在本發明的一些方案中，所述結構單元  選自 、



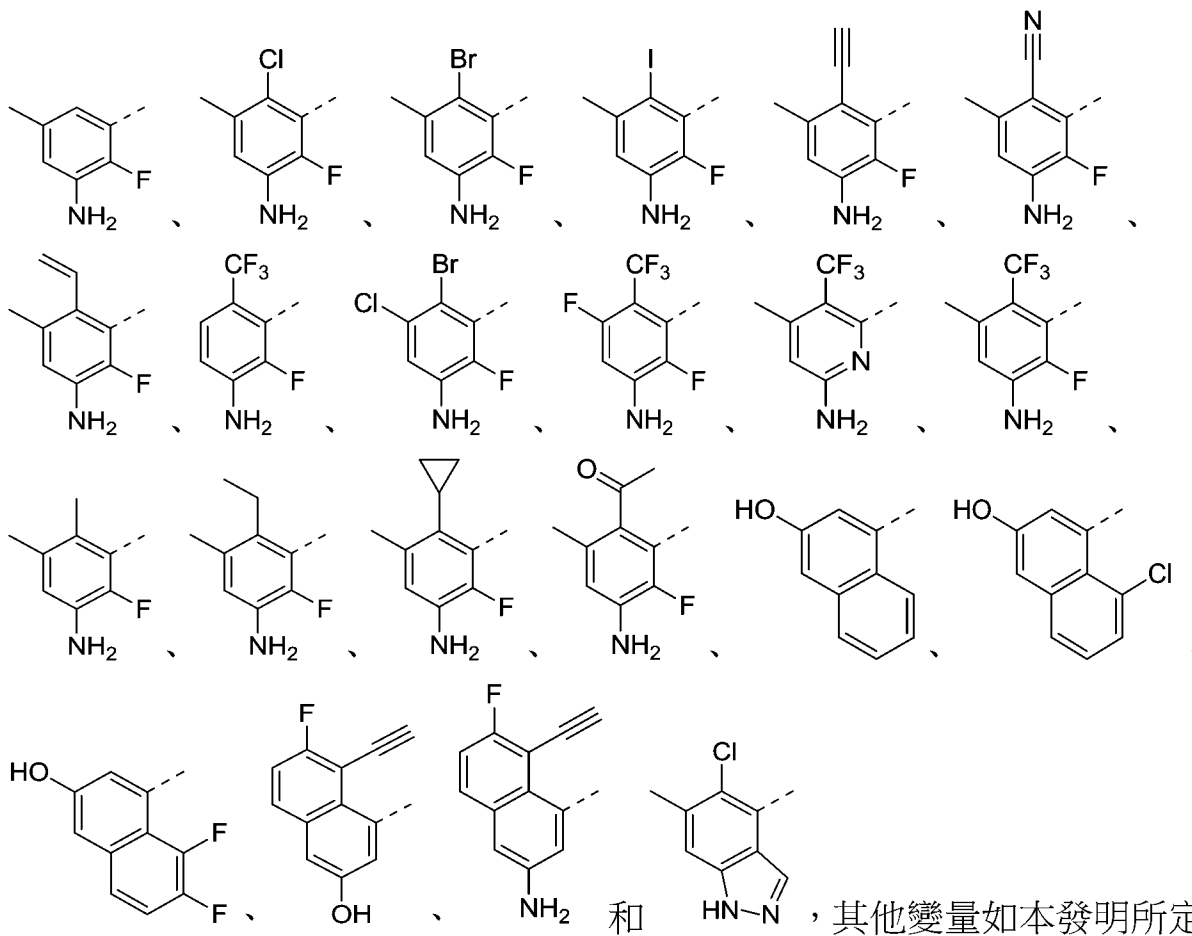
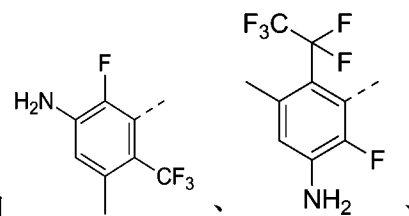
其他變量如本發明所定義。

【0011】在本發明的一些方案中，所述各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和環丙基，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和環丙基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R 取代，其他變量如本發明所定義。

【0012】在本發明的一些方案中，所述各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和環丙基，其他變量如本發明所定義。

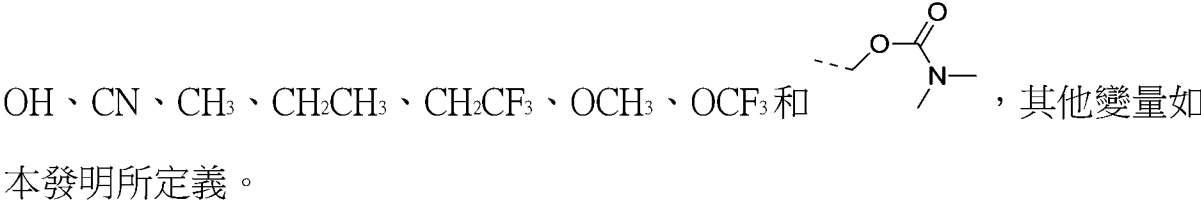
【0013】在本發明的一些方案中，所述 R_6 選自苯基、吡啶基、萘基、吲哚基和吲唑基，所述苯基、吡啶基、萘基、吲哚基和吲唑基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

【0014】在本發明的一些方案中，所述 R₆ 選自

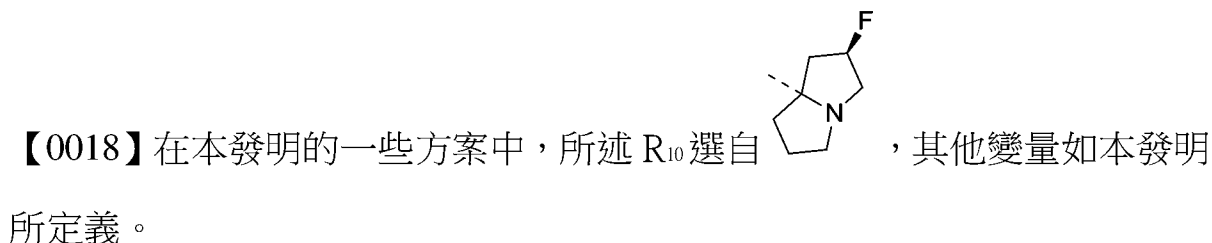
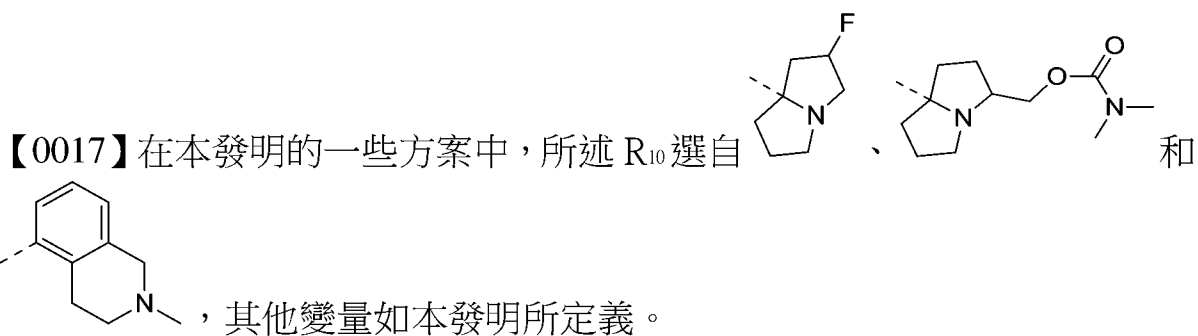


義。

【0015】在本發明的一些方案中，所述各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、

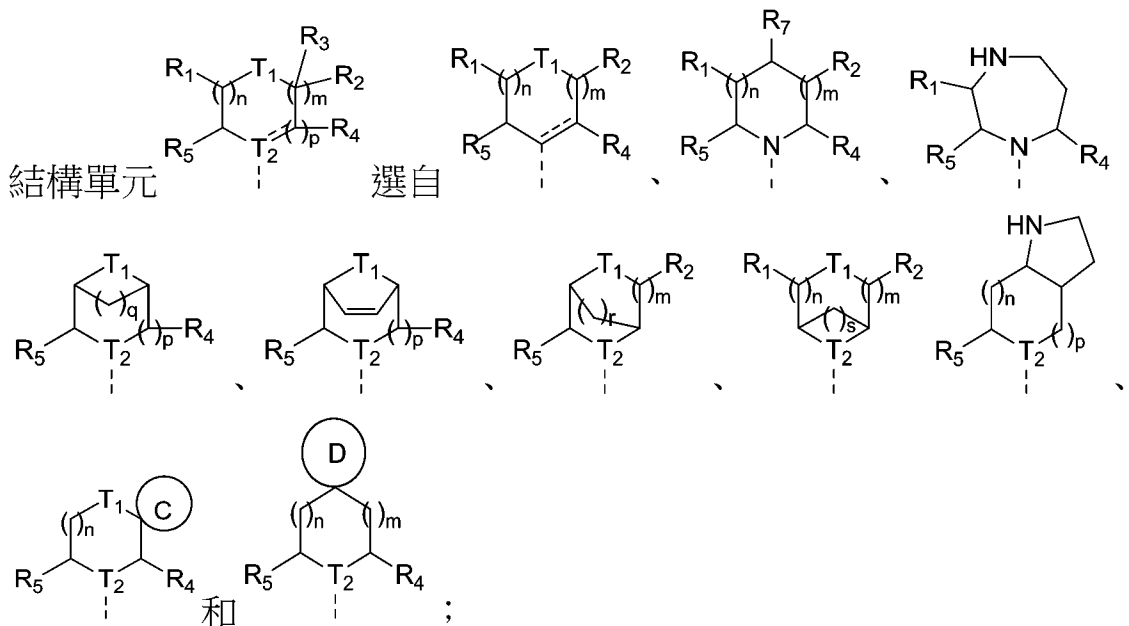
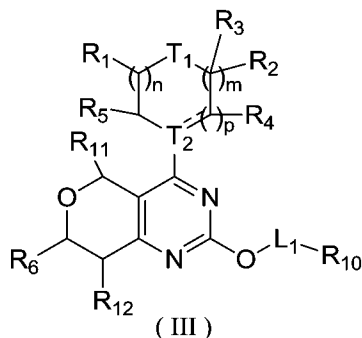


【0016】在本發明的一些方案中，所述 R₁₀ 選自四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基，所述四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基任選被 1、2 或 3 個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。



【0019】在本發明的一些方案中，所述 R₁₁ 和 R₁₂ 分別獨立地選自 H 和 CH₃，其他變量如本發明所定義。

【0020】本發明提供了式 (III) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



選自單鍵或雙鍵；

T_1 選自 CR_7R_8 、 NR_9 和 O；

T_2 選自 CH 和 N；

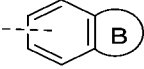
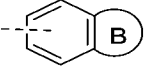
L_1 選自 $-CH_2-$ 和 鍵；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代；


R_6 選自 C_{6-10} 芳基和 5-10 元雜芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元雜芳基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代；


R_7 和 R_8 分別獨立地選自 H、 CH_3 和 NH_2 ；

R_9 選自 H 和 CH_3 ；

R_{10} 選自 4-8 元雜環烷基和 ，所述 4-8 元雜環烷基和  任選被 1、2 或 3 個 R_c 取代；

R_{11} 和 R_{12} 分別獨立地選自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 環烷基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 環烷基任選被 1、2 或 3 個鹵素取代；

結構單元  選自 5-6 元雜環烯基；

結構單元  選自 C_{3-5} 環烷基；

結構單元  選自 4-5 元雜環烷基；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2；

p 選自 1 或 2；

q 選自 1、2 或 3；

r 選自 1 或 2；

s 選自 1、2 或 3；

各 R_a 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I；

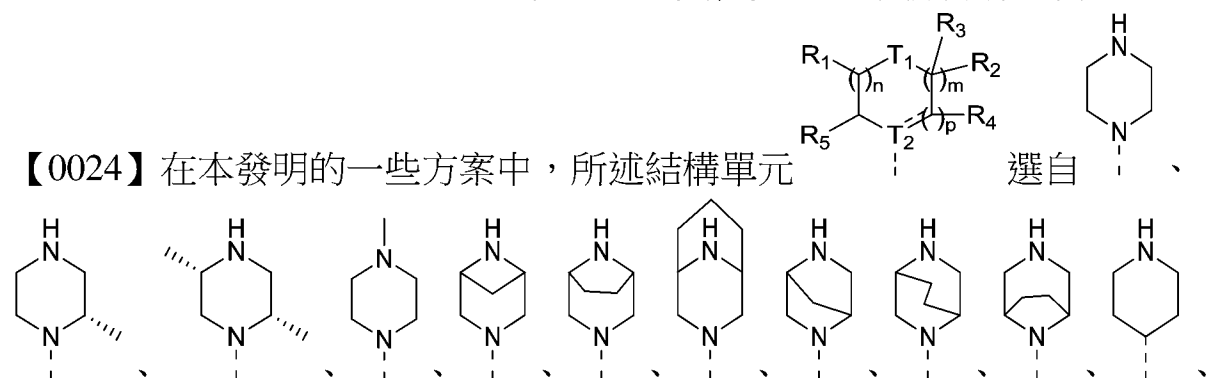
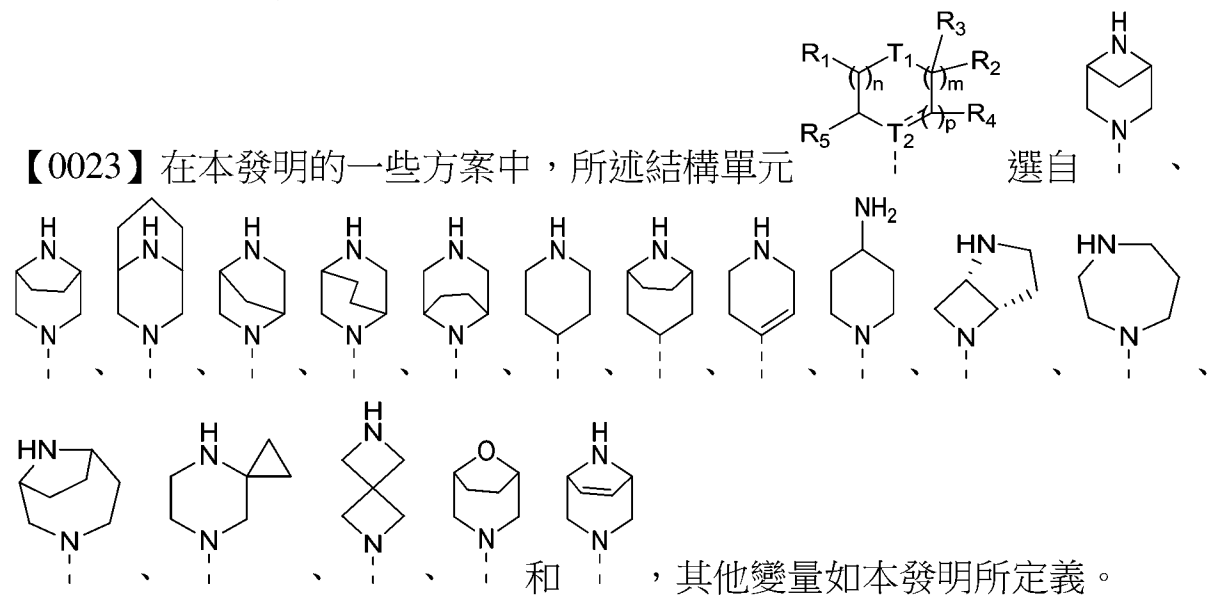
各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基和 C_{3-5} 環烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基和 C_{3-5} 環烷基任選被 1、2 或 3 個 R 取代；

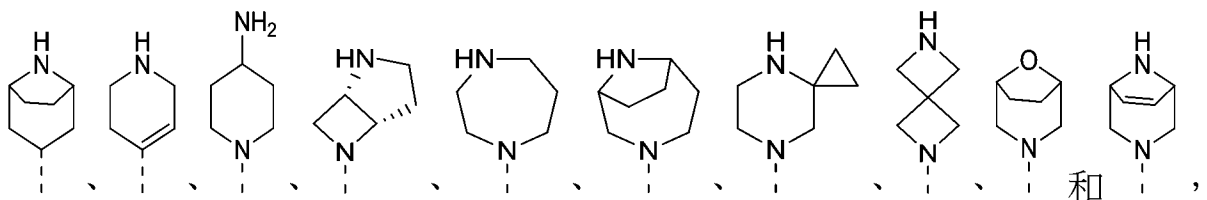
各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C_{1-3}$ 烷基-O-CO- C_{1-3} 烷基胺基；

各 R 分別獨立地選自 F、Cl 和 Br；

【0021】在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0022】在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H 和 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。





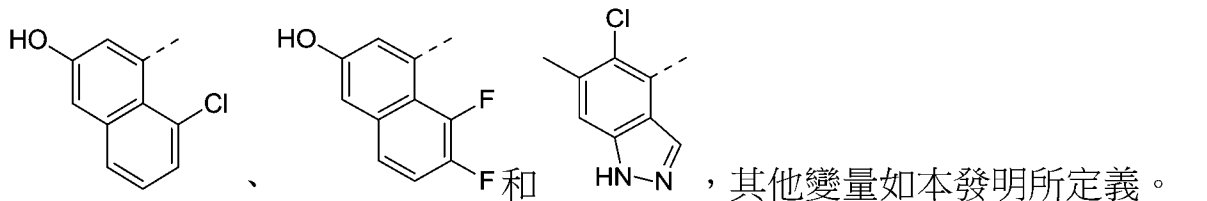
其他變量如本發明所定義。

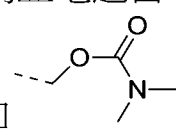
【0025】在本發明的一些方案中，所述各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 和 $-C\equiv CH$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 和 $-C\equiv CH$ 任選被 1、2 或 3 個 R 取代，其他變量如本發明所定義。

【0026】在本發明的一些方案中，所述各 R_b 分別獨立地選自 F、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 和 $-C\equiv CH$ ，其他變量如本發明所定義。

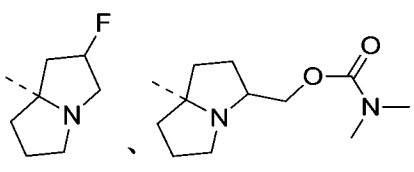
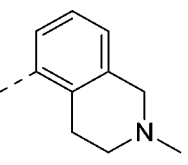
【0027】在本發明的一些方案中，所述 R_6 選自苯基、萘基、吡啶基和吡嗪基，所述苯基、萘基、吡啶基和吡嗪基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

【0028】在本發明的一些方案中，所述 R_6 選自



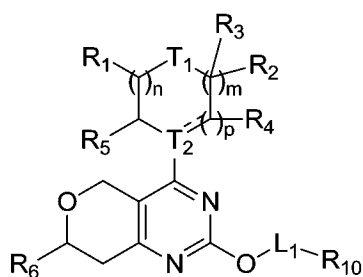
【0029】在本發明的一些方案中，所述各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 和 ，其他變量如本發明所定義。

【0030】在本發明的一些方案中，所述 R_{10} 選自四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基，所述四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基任選被 1、2 或 3 個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

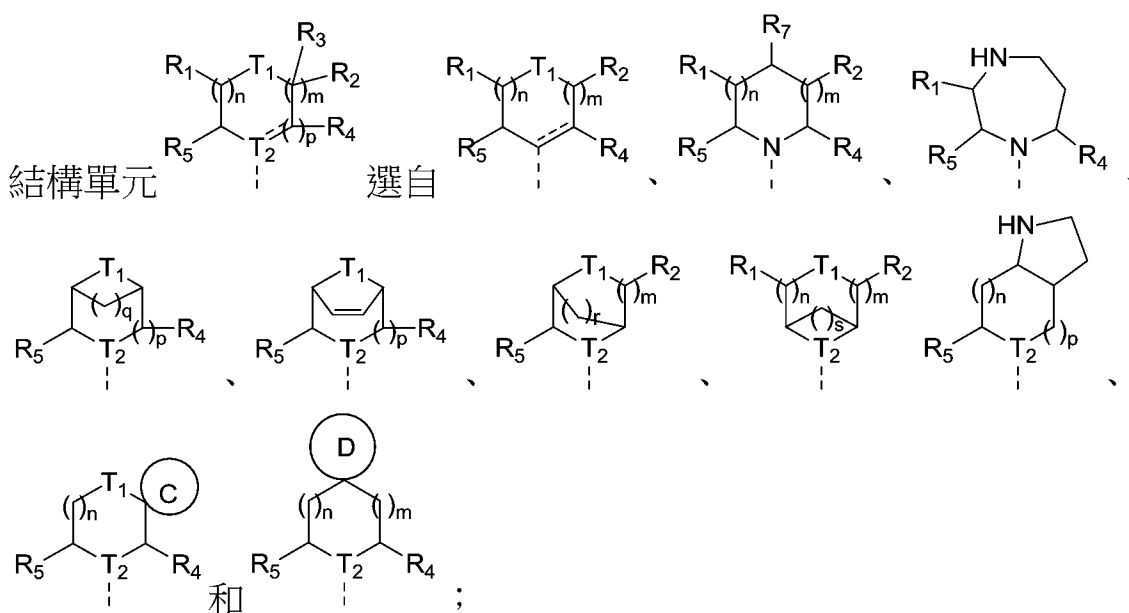
【0031】在本發明的一些方案中，所述 R₁₀ 選自  和 ，其他變量如本發明所定義。

【0032】在本發明的一些方案中，所述 R₁₁ 和 R₁₂ 分別獨立地選自 H 和 CH₃，其他變量如本發明所定義。

【0033】本發明提供了式 (II) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



(II)



選自單鍵或雙鍵；

T₁ 選自 CR₇R₈、NR₉ 和 O；

T₂ 選自 CH 和 N；

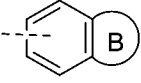
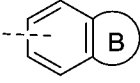
L₁ 選自 -CH₂- 和 鍵；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代；


R_6 選自 C_{6-10} 芳基和 5-10 元雜芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元雜芳基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代；

R_7 和 R_8 分別獨立地選自 H、 CH_3 和 NH_2 ；


R_9 選自 H 和 CH_3 ；

R_{10} 選自 4-8 元雜環烷基和 ，所述 4-8 元雜環烷基和  任選

被 1、2 或 3 個 R_c 取代；

結構單元  選自 5-6 元雜環烯基；

結構單元  選自 C_{3-5} 元環烷基；

結構單元  選自 4-5 元雜環烷基；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2；

p 選自 1 或 2；

q 選自 1、2 或 3；

r 選自 1 或 2；

s 選自 1、2 或 3；

各 R_a 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I；

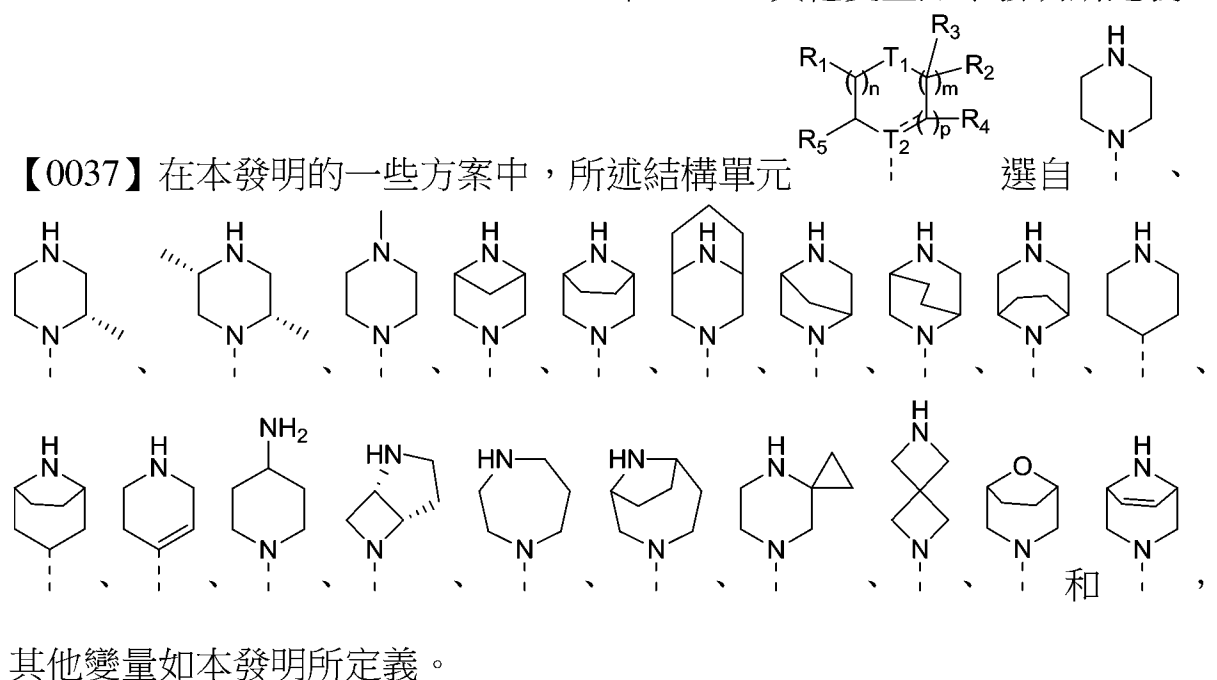
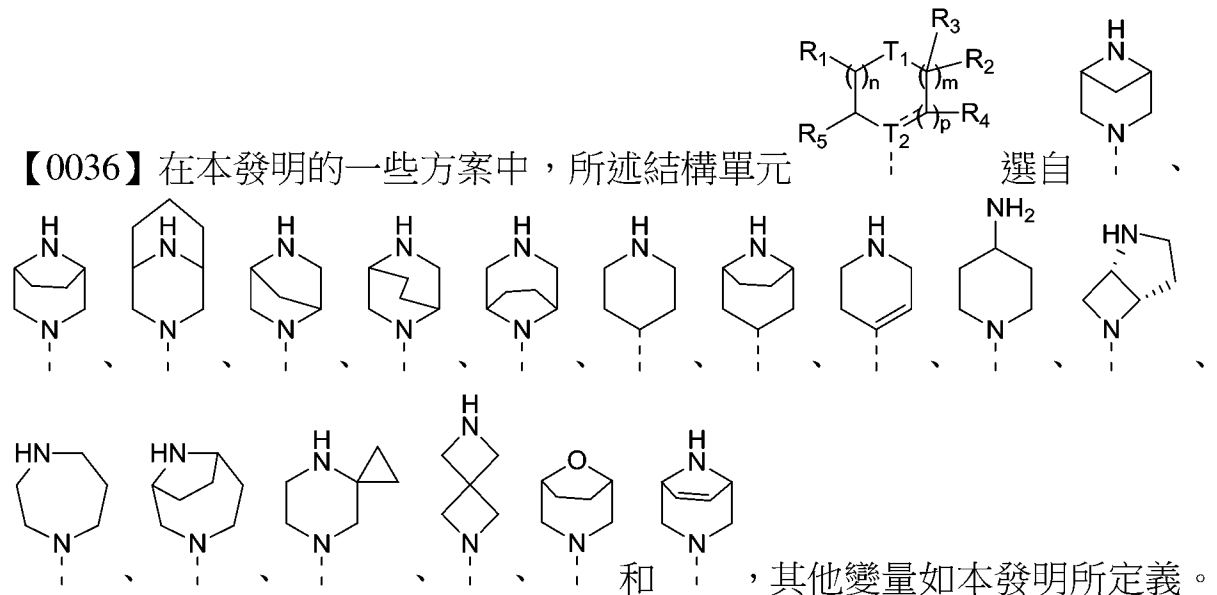
各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基和 C_{3-5} 環烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 烯基和 C_{3-5} 環烷基任選被 1、2 或 3 個 R 取代；

各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 $-C_{1-3}$ 烷基-O-CO- C_{1-3} 烷胺基；

各 R 分別獨立地選自 F、Cl 和 Br。

【0034】在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0035】在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H 和 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。

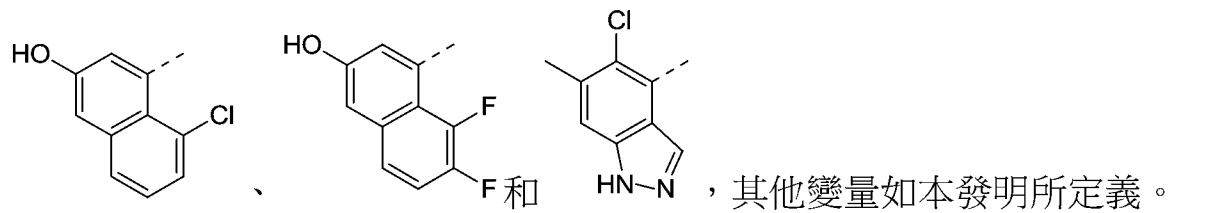


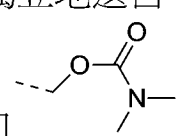
【0038】在本發明的一些方案中，所述各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 和 $-C\equiv CH$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 和 $-C\equiv CH$ 任選被 1、2 或 3 個 R 取代，其他變量如本發明所定義。

【0039】在本發明的一些方案中，所述各 R_b 分別獨立地選自 F、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 和 $-C\equiv CH$ ，其他變量如本發明所定義。

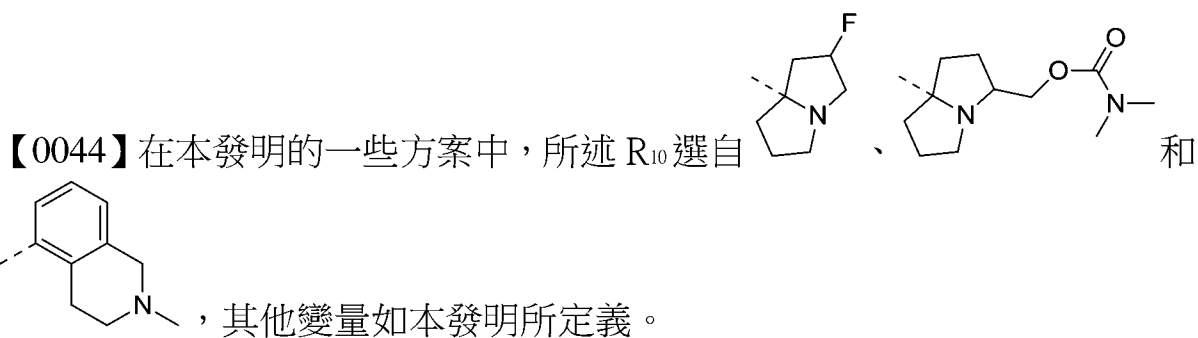
【0040】在本發明的一些方案中，所述 R_6 選自苯基、萘基、吡啶基和吡嗪基，所述苯基、萘基、吡啶基和吡嗪基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

【0041】在本發明的一些方案中，所述 R_6 選自

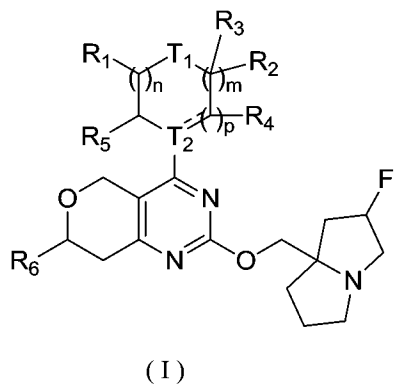


【0042】在本發明的一些方案中，所述各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 和 ，其他變量如本發明所定義。

【0043】在本發明的一些方案中，所述 R_{10} 選自四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基，所述四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基任選被 1、2 或 3 個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。



【0045】本發明提供了式 (I) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



選自單鍵或雙鍵；

T₁ 選自 CR₇R₈ 和 NR₉；

當選自單鍵，T₂ 選自 CH 和 N；

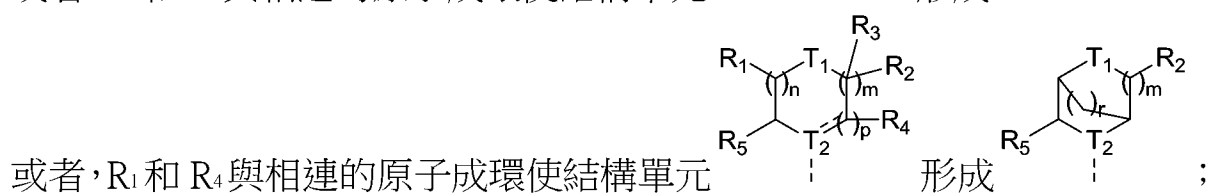
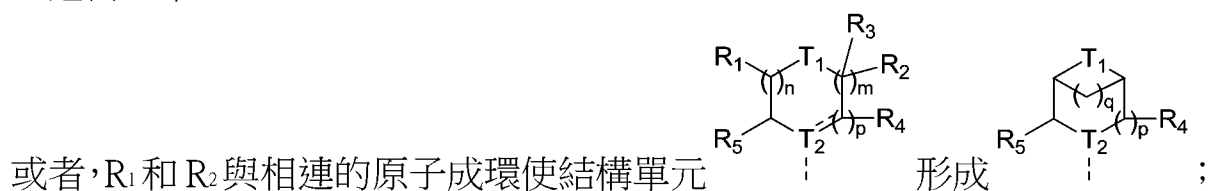
當選自雙鍵，T₂ 選自 C；

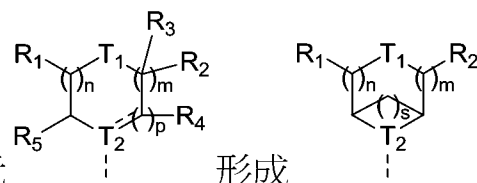
R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分別獨立地選自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代；

R₆ 選自苯基和萘基，所述苯基和萘基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代；

R₇ 和 R₈ 分別獨立地選自 H、CH₃ 和 NH₂；

R₉ 選自 H 和 CH₃；





或者， R_4 和 R_5 與相連的原子成環使結構單元 形成 ；

或者， R_2 和 R_7 與相連的原子形成四氫吡咯烷基；

或者， R_2 和 R_3 與相連的原子形成 C_{3-5} 元環烷基；

或者， R_7 和 R_8 與相連的原子形成 4-5 元雜環烷基；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2；

p 選自 1 或 2；

q 選自 1、2 或 3；

r 選自 1 或 2；

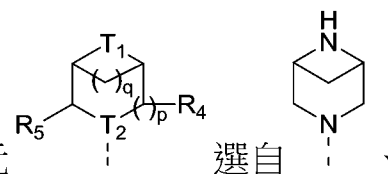
s 選自 1、2 或 3；

各 R_a 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I；

各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 。

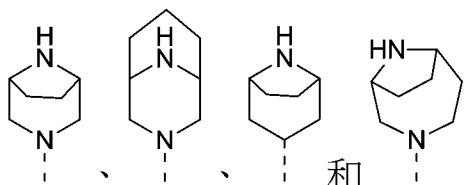
【0046】 在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0047】 在本發明的一些方案中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自 H 和 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。



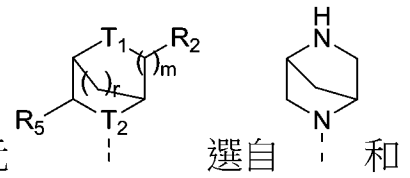
【0048】 在本發明的一些方案中，所述結構單元

選自



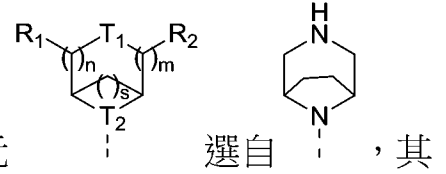
和 ，其他變量如本發明所定義。

【0049】在本發明的一些方案中，所述結構單元



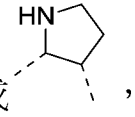
，其他變量如本發明所定義。

【0050】在本發明的一些方案中，所述結構單元



其他變量如本發明所定義。

【0051】在本發明的一些方案中，所述 R₂ 和 R₇ 與相連的原子形成



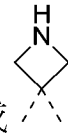
其他變量如本發明所定義。

【0052】在本發明的一些方案中，所述 R₂ 和 R₃ 與相連的原子形成



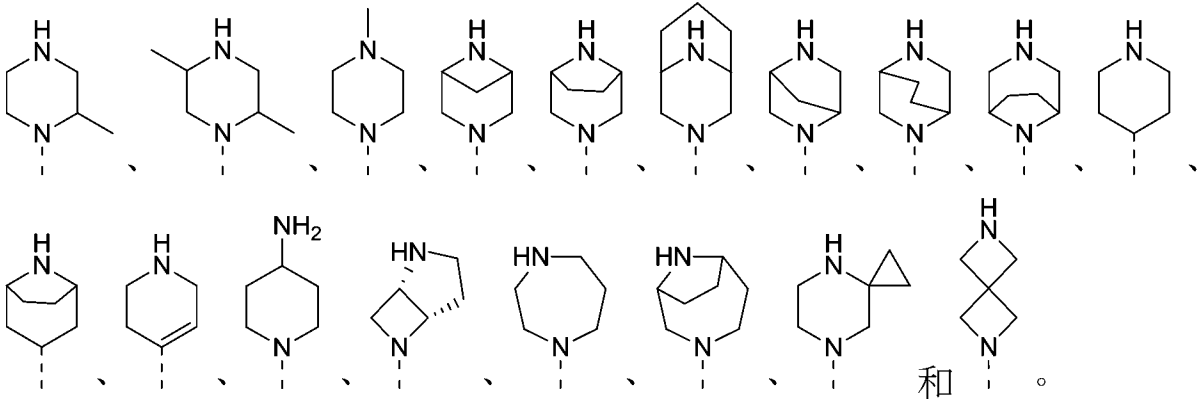
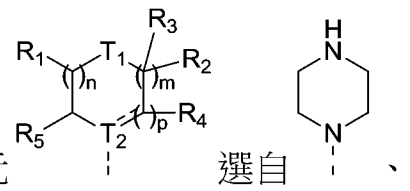
其他變量如本發明所定義。

【0053】在本發明的一些方案中，所述 R₇ 和 R₈ 與相連的原子形成

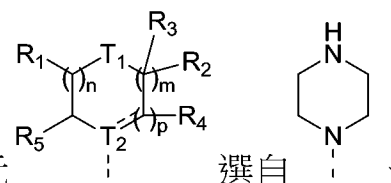


其他變量如本發明所定義。

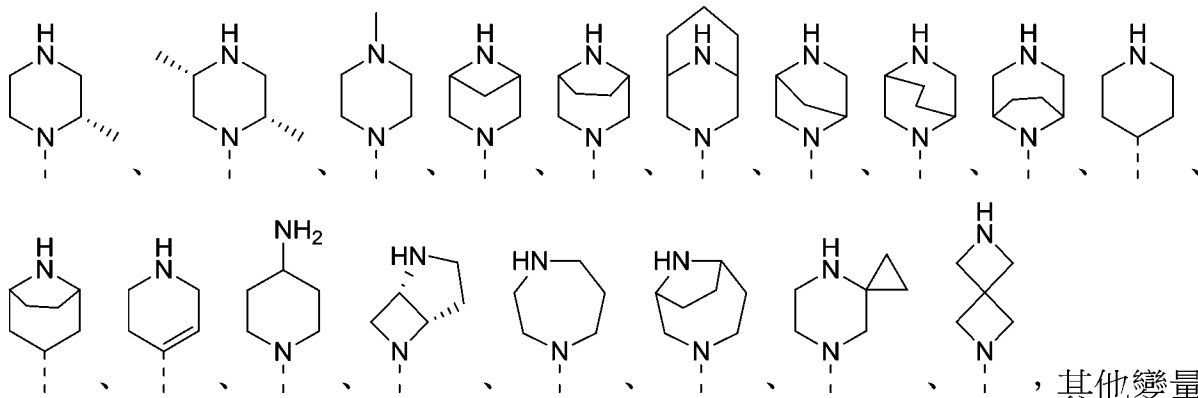
【0054】在本發明的一些方案中，所述結構單元



【0055】在本發明的一些方案中，所述結構單元



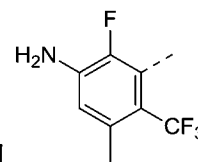
選自



，其他變量

如本發明所定義。

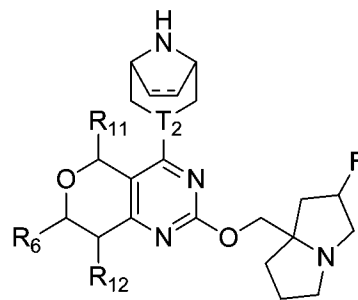
【0056】在本發明的一些方案中，所述 R₆ 選自



，其他變量如本

發明所定義。

【0057】在本發明的一些方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其化合物選自，



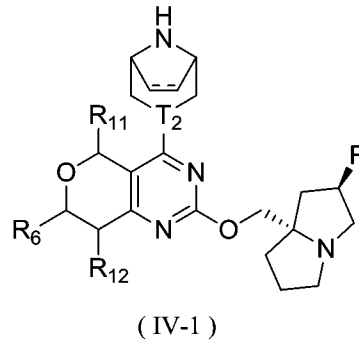
(IV)

其中，

選自單鍵和雙鍵；

T₂、R₆、R₁₁ 和 R₁₂ 如本發明所定義。

【0058】在本發明的一些方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其化合物選自，

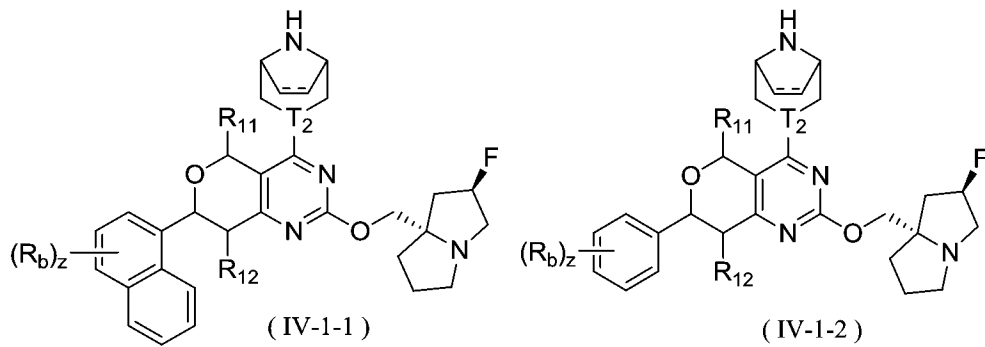


其中，

⧸ 選自單鍵和雙鍵；

T_2 、 R_6 、 R_{11} 和 R_{12} 如本發明所定義。

【0059】 在本發明的一些方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其化合物選自，



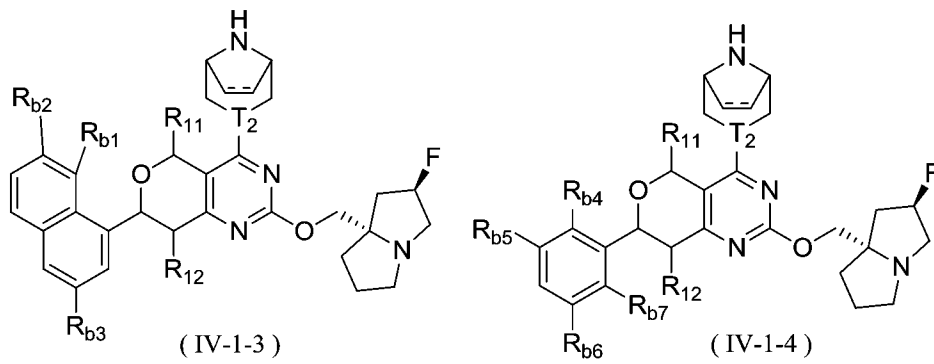
其中，

⧸ 選自單鍵和雙鍵；

z 選自 0、1、2、3、4 和 5；

T_2 、 R_b 、 R_{11} 和 R_{12} 如本發明所定義。

【0060】 在本發明的一些方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其化合物選自，



其中，

選自單鍵和雙鍵；

R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和 R_{b7} 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R 取代；

各 R 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I；

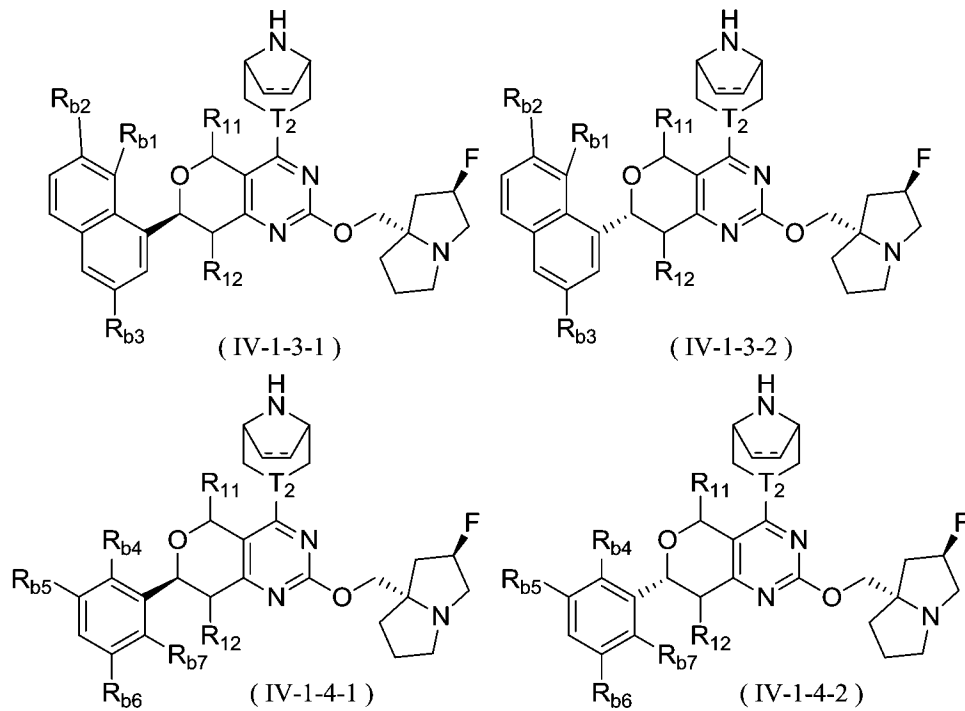
T₂、R₁₁和 R₁₂如本發明所定義。

【0061】在本發明的一些方案中，所述 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和 R_{b7} 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-C≡CH、-C(=O)CH₃和環丙基，所述 CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-C≡CH、-C(=O)CH₃和環丙基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R 取代，其他變量如本發明所定義。

【0062】在本發明的一些方案中，所述 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和 R_{b7} 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CHF₂、CH₂F、CF₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、CF₂CF₃、OCH₃、OCF₃、-CH=CH₂、-C≡CH、-C(=O)CH₃、-C(=O)CF₃、和環丙基，其他變量如本發明所定義。

【0063】在本發明的一些方案中，所述 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和 R_{b7} 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 和環丙基，其他變量如本發明所定義。

【0064】在本發明的一些方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其化合物選自，



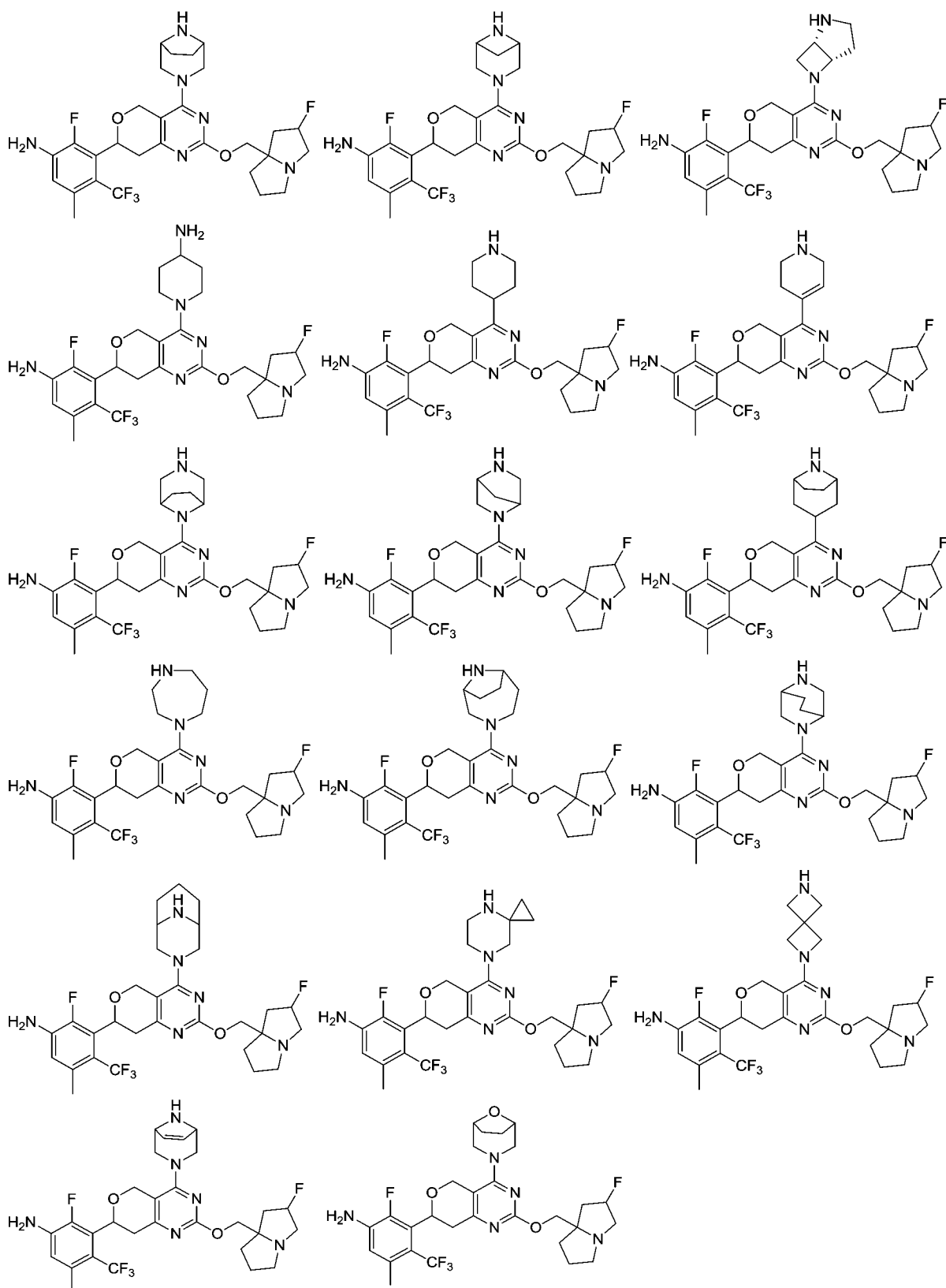
其中，

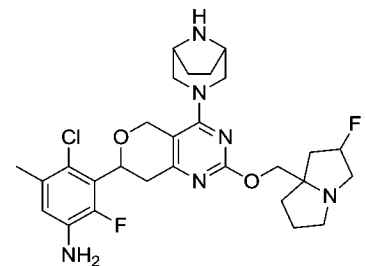
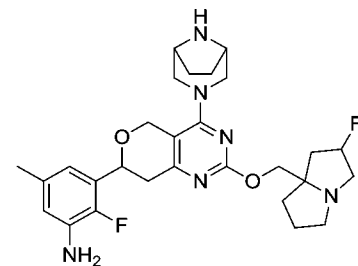
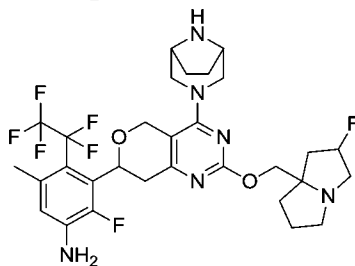
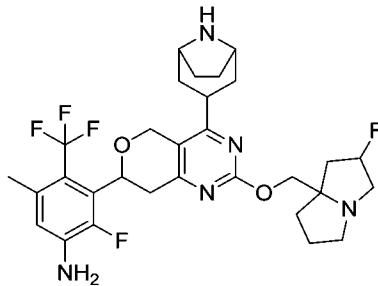
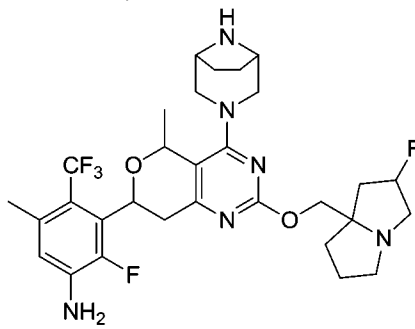
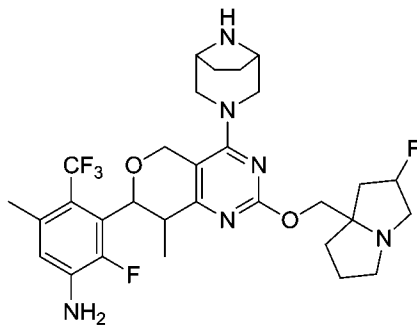
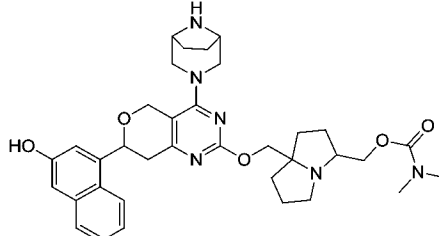
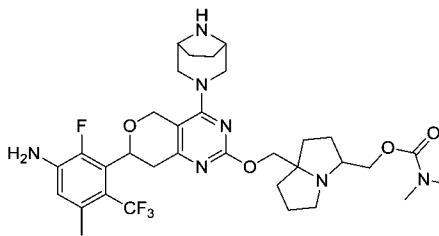
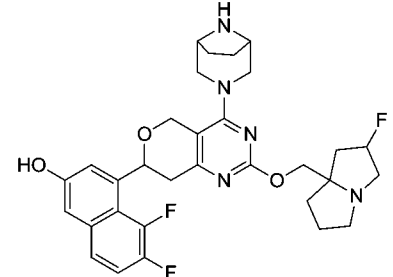
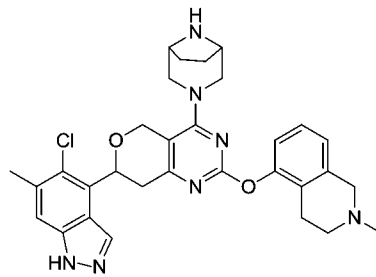
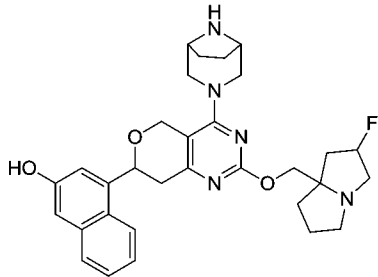
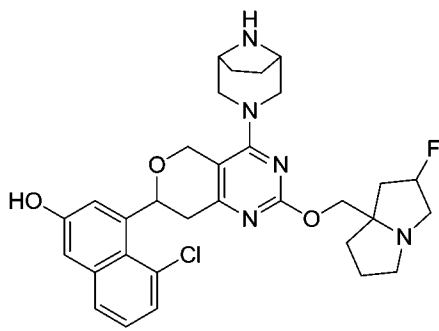
⧸選自單鍵和雙鍵；

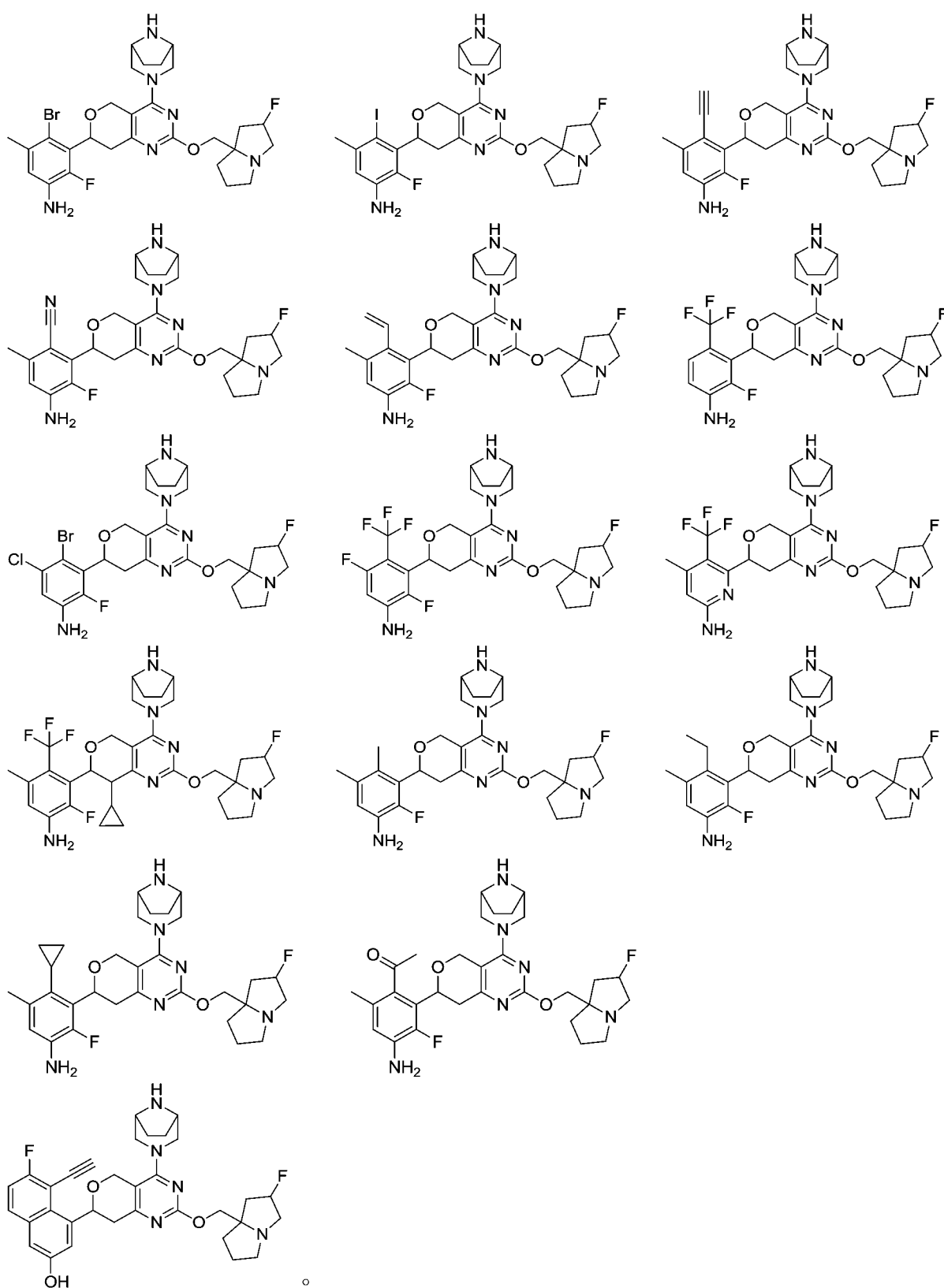
T_2 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 、 R_{b7} 、 R_{11} 和 R_{12} 如本發明所定義。

【0065】本發明還有一些方案是由上述變量任意組合而來。

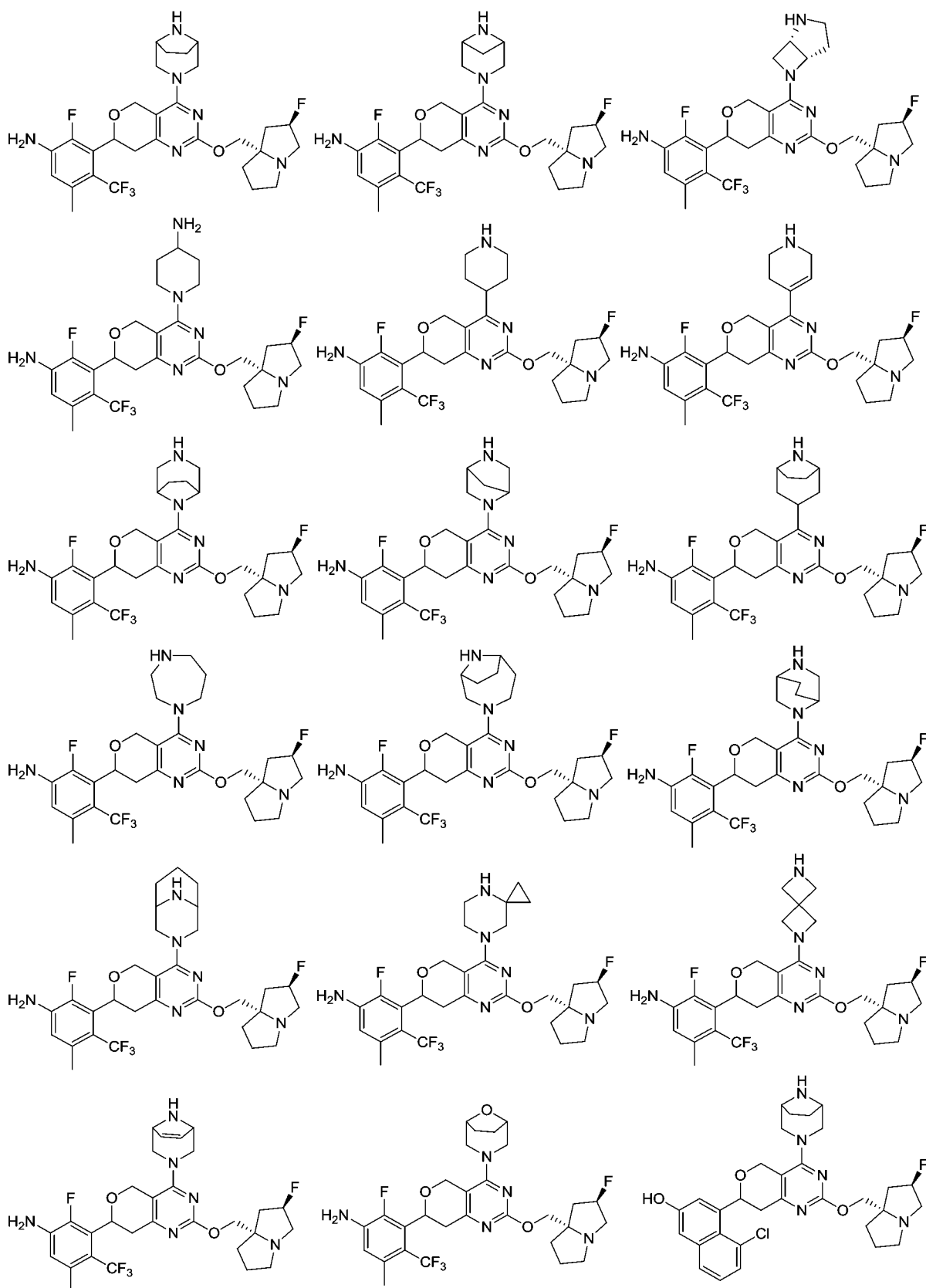
【0066】本發明還提供了下式所示化合物或其藥學上可接受的鹽，

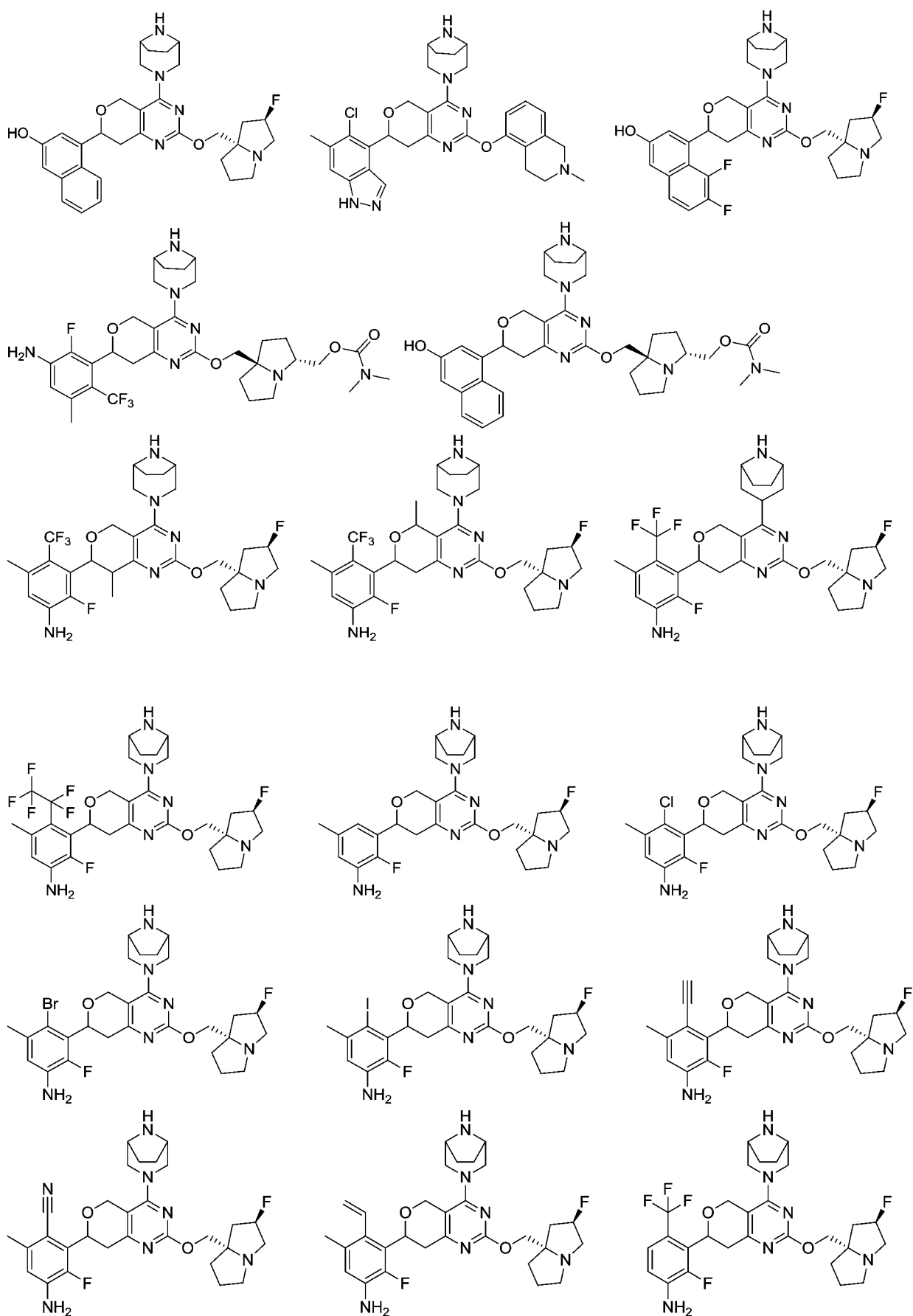


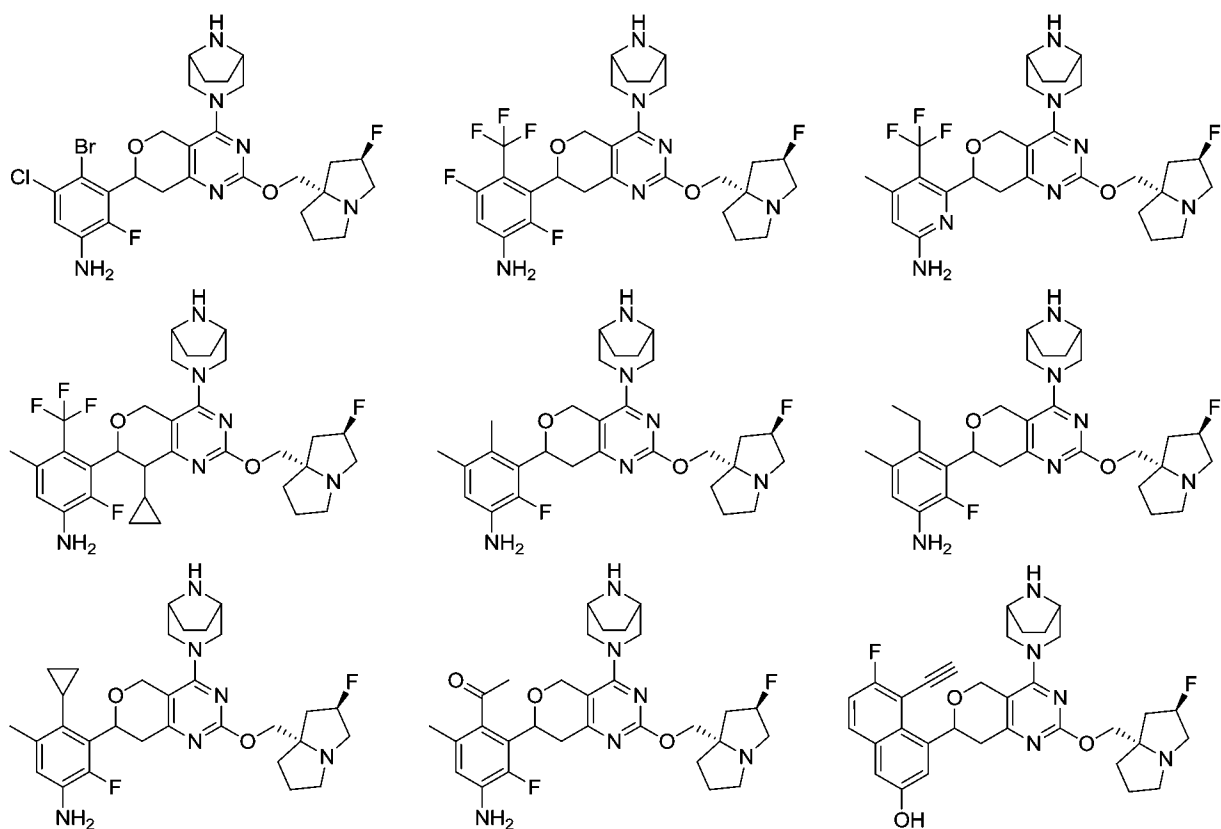




【0067】在本發明的一些方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，

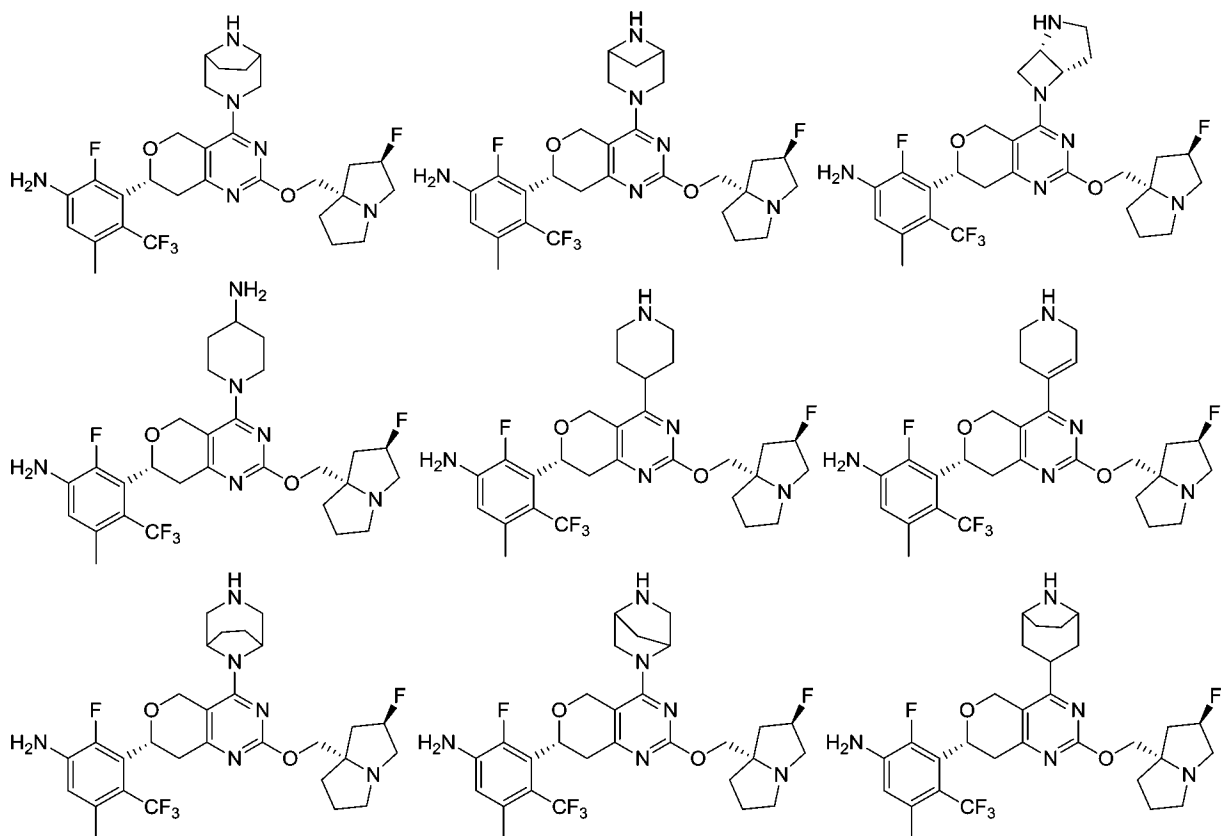


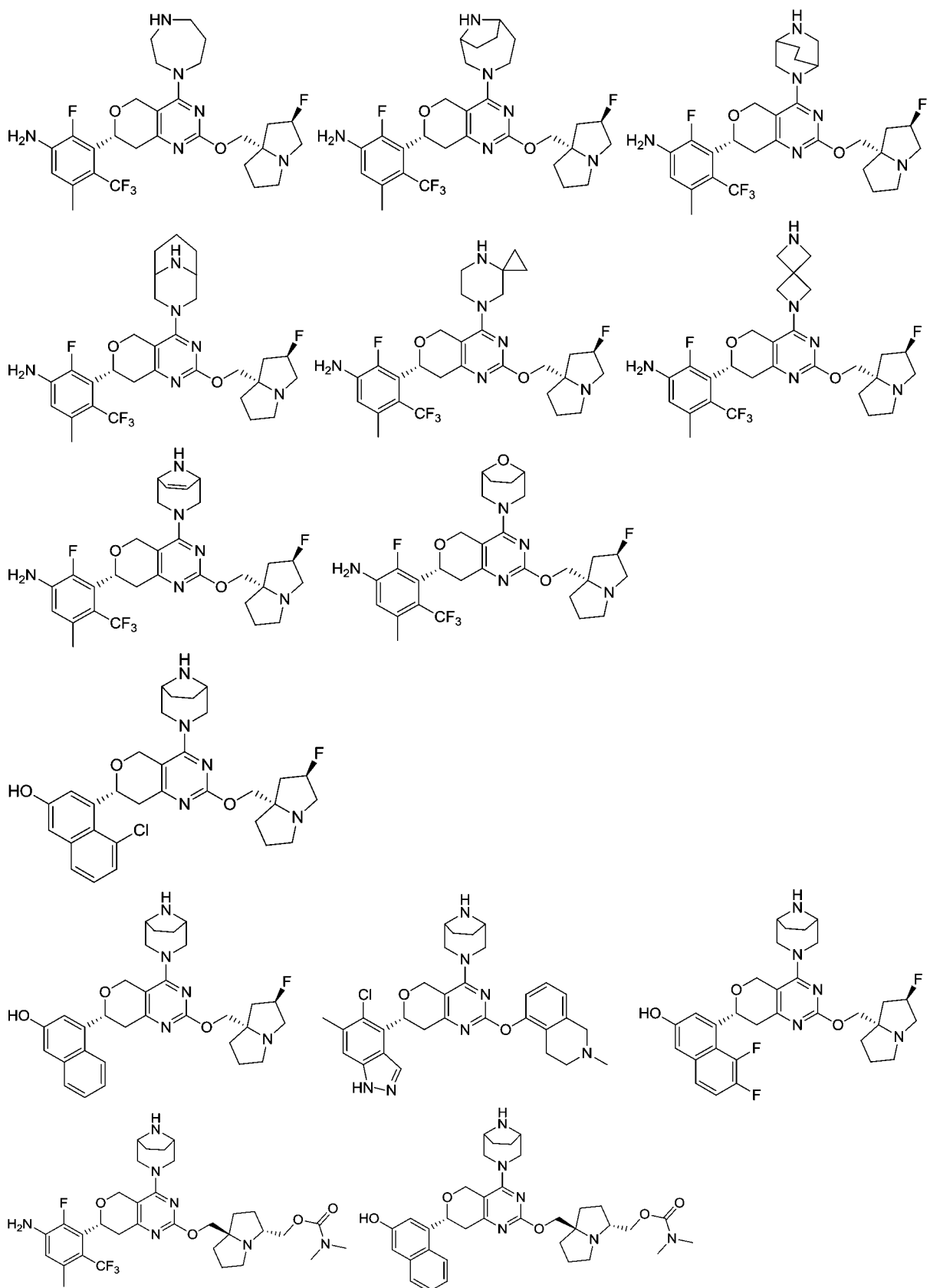


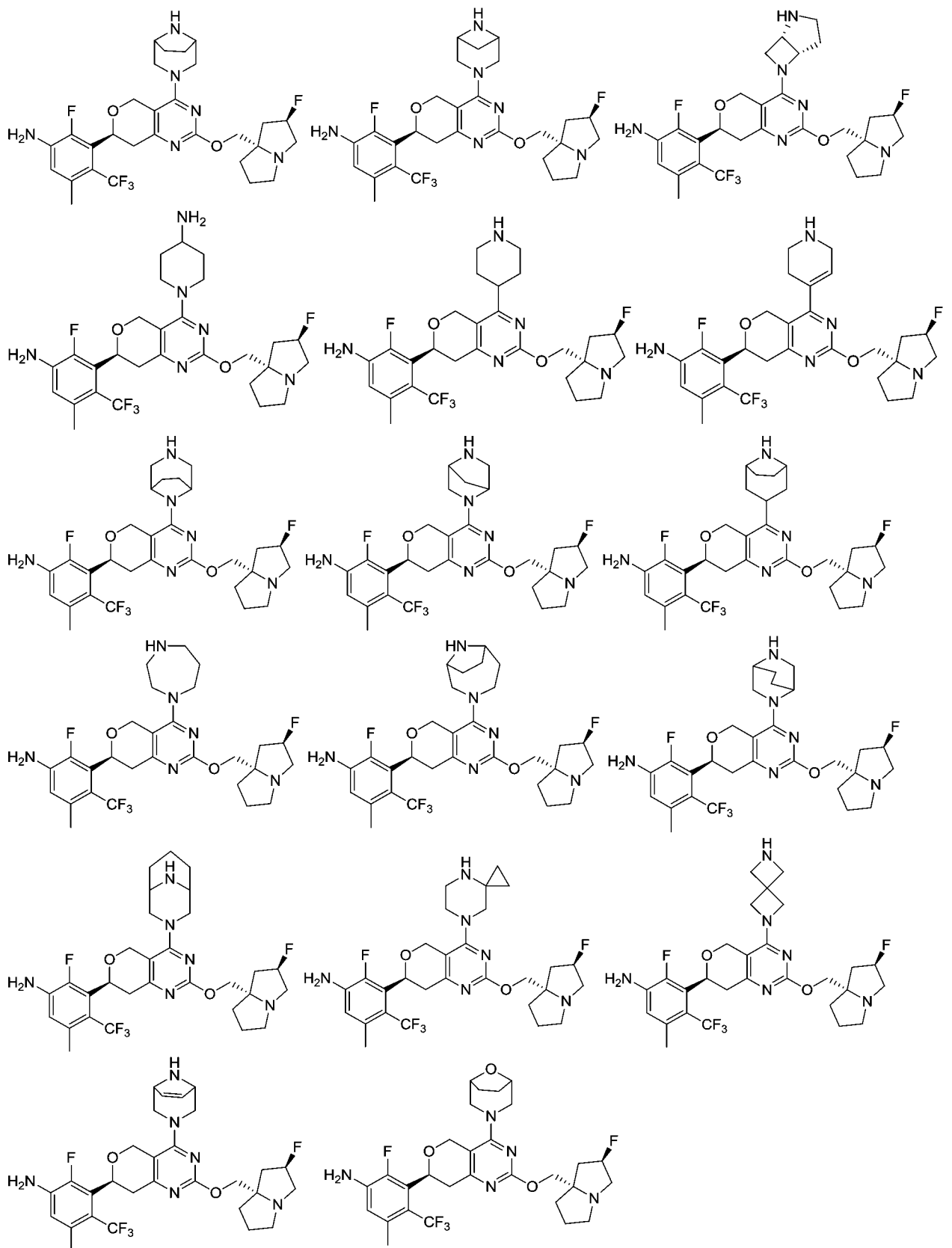


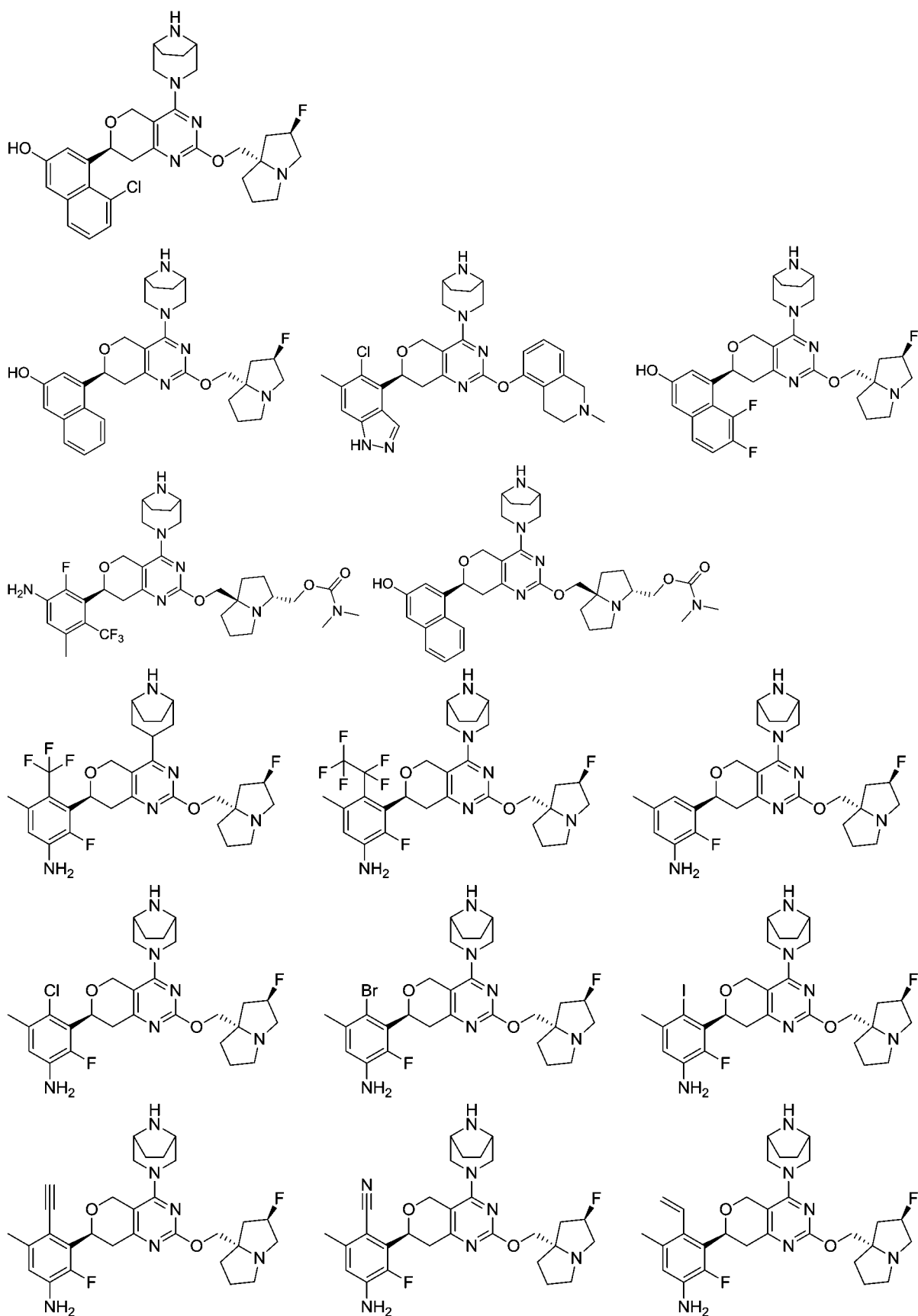
o

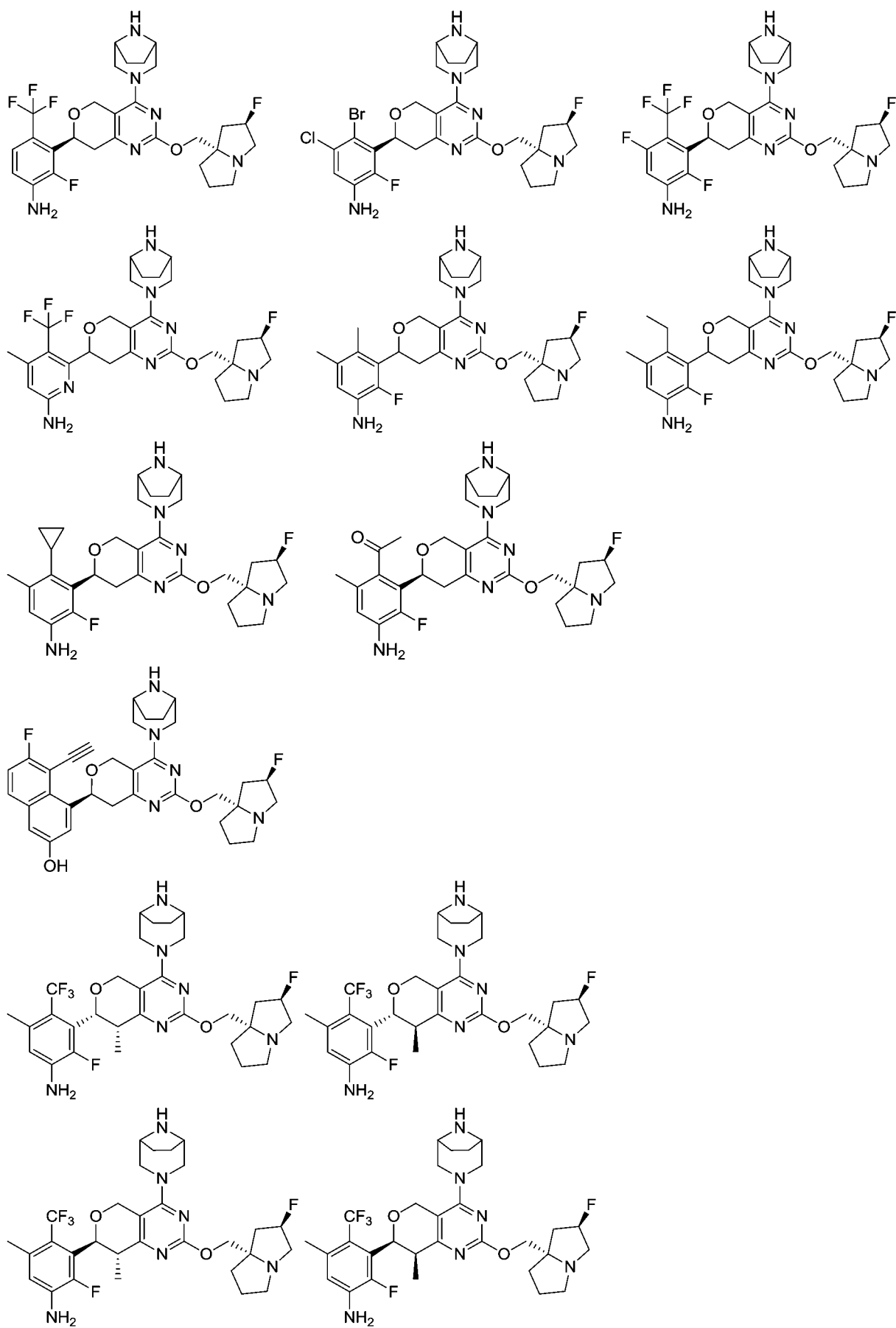
【0068】在本發明的一些方案中，所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，

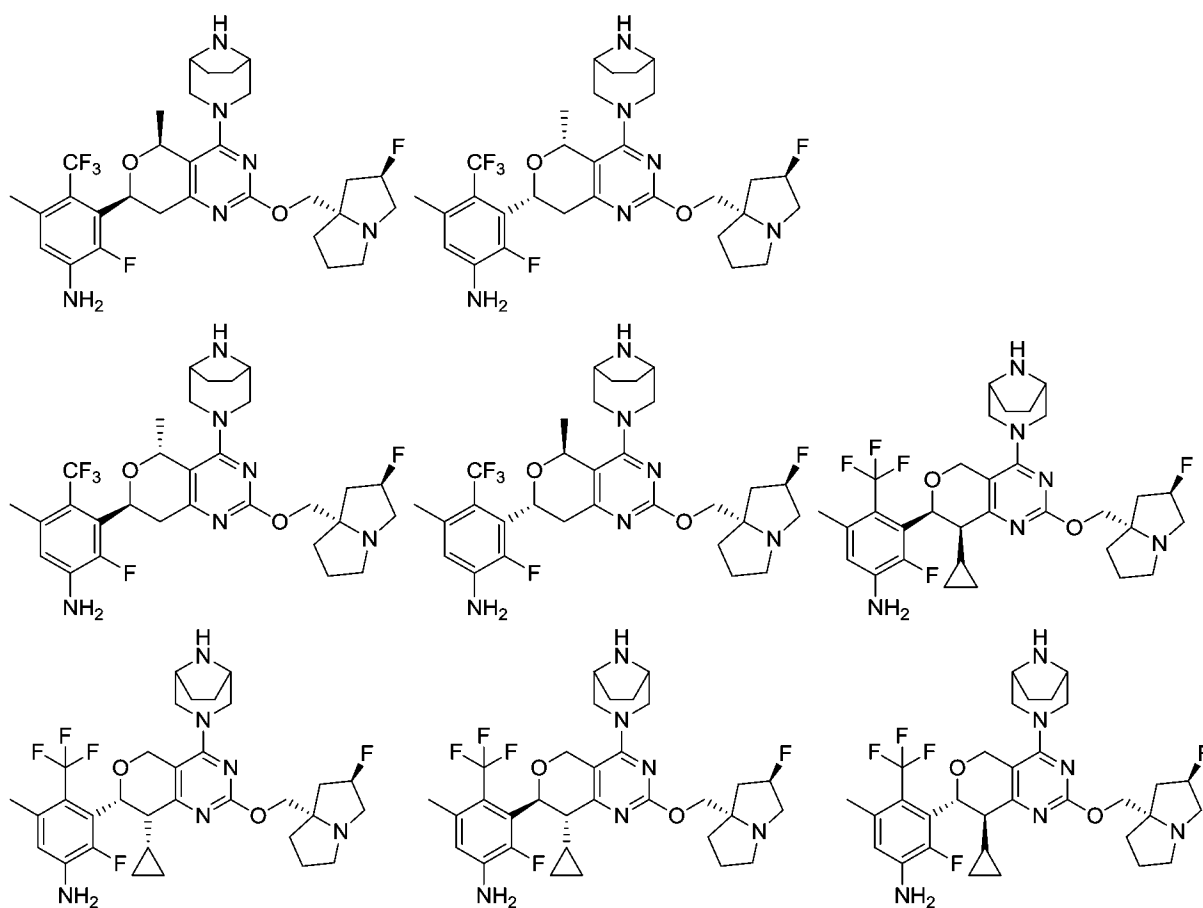












。

【0069】本發明還提供了上述化合物或其藥學上可接受的鹽在製備治療與 KRAS^{G12D} 突變相關疾病的藥物中的應用。

【0070】本發明還提供了上述化合物或其藥學上可接受的鹽在製備治療與腫瘤相關疾病的藥物中的應用。

【0071】技術效果

本發明化合物對 KRAS^{G12D} 突變的酶有良好的抑制作用，可有效抑制 p-ERK，對 KRAS^{G12D} 突變的細胞具有良好的細胞增殖抑制活性，可有效抑制體內腫瘤生長，且耐藥性佳。本發明化合物具有中等到高程度的血漿結合率，有較好的藥代動力學性質。

【0072】相關定義

除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在具有下列含義。一個特定的術語或短語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。

【0073】 這裡所採用的術語「藥學上可接受的」，是針對那些化合物、材料、組合物和/或劑型而言，它們在可靠的醫學判斷的範圍之內，適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其它問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0074】 術語「藥學上可接受的鹽」是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物接觸的方式獲得鹼加成鹽。藥學上可接受的鹼加成鹽包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物接觸的方式獲得酸加成鹽。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括無機酸鹽，所述無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氫根，磷酸、磷酸一氫根、磷酸二氫根、硫酸、硫酸氫根、氫碘酸、亞磷酸等；以及有機酸鹽，所述有機酸包括如乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸和甲磺酸等類似的酸；還包括胺基酸（如精胺酸等）的鹽，以及如葡萄糖醛酸等有機酸的鹽。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。

【0075】本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。

【0076】本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(R)-和(S)-對映體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。烷基等取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物，均包括在本發明的範圍之內。

【0077】本發明的化合物可以在一個或多個構成該化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素標記化合物，比如氚(^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氫取代氫形成氘代藥物，氘與碳構成的鍵比普通氫與碳構成的鍵更堅固，相比於未氘化藥物，氘代藥物有降低毒副作用、增加藥物穩定性、增強療效、延長藥物生物半衰期等優勢。本發明的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本發明的範圍之內。

【0078】術語「任選」或「任選地」指的是隨後描述的事件或狀況可能但不是必需出現的，並且該描述包括其中所述事件或狀況發生的情況以及所述事件或狀況不發生的情況。

【0079】術語「被取代的」是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，取代基可以包括重氫和氫的變體，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。當取代基為氧（即=O）時，意味著兩個氫原子被取代。氧取代不會發生在芳香基上。術語「任選被取代的」是指

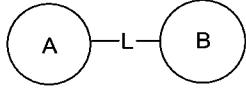
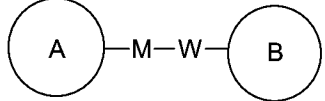
可以被取代，也可以不被取代，除非另有規定，取代基的種類和數目在化學上可以實現的基礎上可以是任意的。

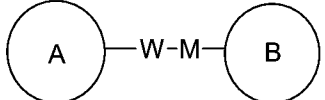
【0080】當任何變量（例如 R）在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被 0-2 個 R 所取代，則所述基團可以任選地至多被兩個 R 所取代，並且每種情況下的 R 都有獨立的選項。此外，取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0081】當一個連接基團的數量為 0 時，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示該連接基團為單鍵。


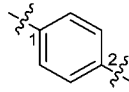
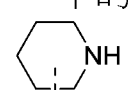
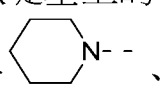
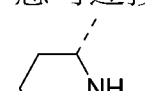
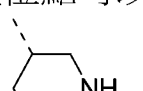
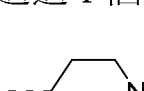
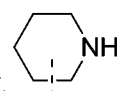
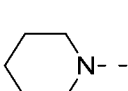
【0082】當其中一個變量選自單鍵時，表示其連接的兩個基團直接相連，比如 A-L-Z 中 L 代表單鍵時表示該結構實際上是 A-Z。

【0083】當所列舉的連接基團沒有指明其連接方向，其連接方向是任意的，

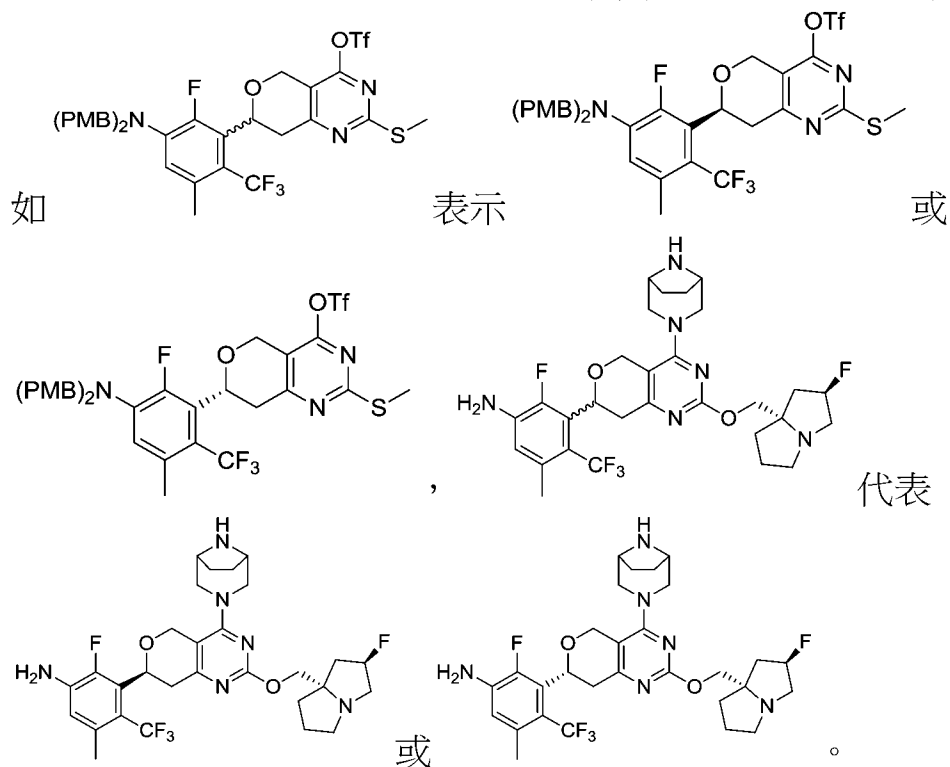
例如， 中連接基團 L 為 -M-W-，此時 -M-W- 既可以按與從左往右的讀取順序相同的方向連接環 A 和環 B 構成 ，也可以按照與從左往右的讀取順序相反的方向連接環 A 和環 B 構成

。所述連接基團、取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0084】除非另有規定，當某一基團具有一個或多個可連接位點時，該基團的任意一個或多個位點可以通過化學鍵與其他基團相連。當該化學鍵的連接方式是不定位的，且可連接位點存在 H 原子時，則連接化學鍵時，該位點的 H 原子的個數會隨所連接化學鍵的個數而對應減少變成相應價數的基團。所述位點與其他基團連接的化學鍵可以用直形實線鍵（ \diagup ）、直形

虛線鍵 (---) 、或波浪線 (~~~~) 表示。例如-OCH₃中的直形實線鍵表示通過該基團中的氧原子與其他基團相連； 中的直形虛線鍵表示通過該基團中的氮原子的兩端與其他基團相連； 中的波浪線表示通過該苯基基團中的 1 和 2 位碳原子與其他基團相連； 表示該哌啶基上的任意可連接位點可以通過 1 個化學鍵與其他基團相連，至少包括  、 、 、 這 4 種連接方式，即使-N-上畫出了 H 原子，但是  仍包括  這種連接方式的基團，只是在連接 1 個化學鍵時，該位點的 H 會對應減少 1 個變成相應的一價哌啶基。

【0085】除非另有說明，用楔形實線鍵 (▲) 和楔形虛線鍵 (▼) 表示一個立體中心的絕對構型，用直形實線鍵 (—) 和直形虛線鍵 (---) 表示立體中心的相對構型，用波浪線 (~~~~) 表示楔形實線鍵 (▲) 或楔形虛線鍵 (▼) ，或用波浪線 (~~~~) 表示直形實線鍵 (—) 或直形虛線鍵 (---) ，



【0086】除非另有規定，術語「C₁₋₃烷基」用於表示直鏈或支鏈的由 1 至 3 個碳原子組成的飽和碳氫基團。所述 C₁₋₃烷基包括 C₁₋₂和 C₂₋₃烷基等；其可以是一價（如甲基）、二價（如亞甲基）或者多價（如次甲基）。C₁₋₃烷基的實例包括但不限於甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和異丙基) 等。

【0087】除非另有規定，術語「C₁₋₃烷氧基」表示通過一個氧原子連接到分子的其餘部分的那些包含 1 至 3 個碳原子的烷基基團。所述 C₁₋₃烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃和 C₂烷氧基等。C₁₋₃烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和異丙氧基) 等。

【0088】除非另有規定，術語「C₁₋₃烷基胺基」表示通過胺基連接到分子的其餘部分的那些包含 1 至 3 個碳原子的烷基基團。所述 C₁₋₃烷基胺基包括 C₁₋₂、C₃和 C₂烷基胺基等。C₁₋₃烷基胺基的實例包括但不限於-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂ 等。

【0089】除非另有規定，「C₂₋₃烯基」用於表示直鏈或支鏈的包含至少一個碳-碳雙鍵的由 2 至 3 個碳原子組成的碳氫基團，碳-碳雙鍵可以位於該基團的任何位置上。所述 C₂₋₃烯基包括 C₃和 C₂烯基；所述 C₂₋₃烯基可以是一價、二價或者多價。C₂₋₃烯基的實例包括但不限於乙烯基、丙烯基等。

【0090】除非另有規定，「C₂₋₃炔基」用於表示直鏈或支鏈的包含至少一個碳-碳三鍵的由 2 至 3 個碳原子組成的碳氫基團，碳-碳三鍵可以位於該基團的任何位置上。其可以是一價、二價或者多價。所述 C₂₋₃炔基包括 C₃和 C₂炔基。C₂₋₃炔基的實例包括但不限於乙炔基、丙炔基等。

【0091】除非另有規定，術語「4-5 元雜環烷基」本身或者與其他術語聯合分別表示由 4 至 5 個環原子組成的飽和單環基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被四級胺化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。此外，

就該「4-5 元雜環烷基」而言，雜原子可以佔據雜環烷基與分子其餘部分的連接位置。所述 4-5 元雜環烷基包括 4 元和 5 元雜環烷基。4-5 元雜環烷基的實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氫噻吩基 (包括四氫噻吩-2-基和四氫噻吩-3-基等) 或四氫呋喃基 (包括四氫呋喃-2-基等) 等。

【0092】 除非另有規定，「C₃₋₅ 環烷基」表示由 3 至 5 個碳原子組成的飽和環狀碳氫基團，其為單環體系，所述 C₃₋₅ 環烷基包括 C₃₋₄ 和 C₄₋₅ 環烷基等；其可以是一價、二價或者多價。C₃₋₅ 環烷基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基等。

【0093】 除非另有規定，本發明術語「C₆₋₁₀ 芳環」和「C₆₋₁₀ 芳基」可以互換使用，術語「C₆₋₁₀ 芳環」或「C₆₋₁₀ 芳基」表示由 6 至 10 個碳原子組成的具有共軛 π 電子體系的環狀碳氫基團，它可以是單環、稠合雙環或稠合三環體系，其中各個環均為芳香性的。其可以是一價、二價或者多價，C₆₋₁₀ 芳基包括 C₆₋₉、C₉、C₁₀ 和 C₆ 芳基等。C₆₋₁₀ 芳基的實例包括但不限於苯基、萘基 (包括 1-萘基和 2-萘基等)。

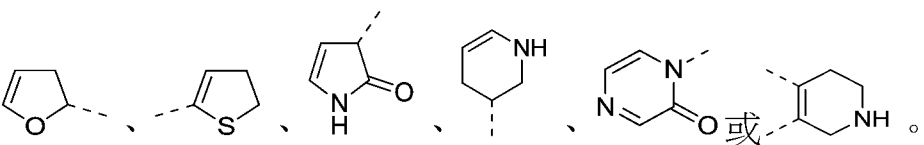
【0094】 除非另有規定，本發明術語「5-10 元雜芳環」和「5-10 元雜芳基」可以互換使用，術語「5-10 元雜芳基」是表示由 5 至 10 個環原子組成的具有共軛 π 電子體系的環狀基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子。其可以是單環、稠合雙環或稠合三環體系，其中各個環均為芳香性的。其中氮原子任選地被四級銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-10 元雜芳基可通過雜原子或碳原子連接到分子的其餘部分。所述 5-10 元雜芳基包括 10 元、9 元、9-10 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元雜芳基等。所述 5-10 元雜芳基的實例包括但不限於吡咯基 (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、異噁唑基 (3-異噁唑基、4-異噁唑基和 5-異噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吡啶基 (包括 5-吡啶基等)、異喹啉基 (包括 1-異喹啉基和 5-異喹啉基等)、喹啉基 (包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等)或喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)。

【0095】 除非另有規定，術語「4-8 元雜環烷基」本身或者與其他術語聯合分別表示由 4 至 8 個環原子組成的飽和環狀基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被四級胺化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括單環和雙環體系，其中雙環體系包括螺環、并環和橋環。此外，就該「4-8 元雜環烷基」而言，雜原子可以佔據雜環烷基與分子其餘部分的連接位置。所述 4-8 元雜環烷基包括 4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元雜環烷基等。4-8 元雜環烷基的實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氫噻吩基 (包括四氫噻吩-2-基和四氫噻吩-3-基等)、四氫呋喃基 (包括四氫呋喃-2-基等)、四氫吡喃基、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)、嗎啉基 (包括 3-嗎啉基和 4-嗎啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、異噁唑

烷基、異噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氫噻嗪基、高呋嗪基、高哌啶基或二氧雜環庚烷基等。

【0096】除非另有規定，術語「5-6 元雜環烯基」本身或者與其他術語聯合分別表示包含至少一個碳-碳雙鍵的由 5 至 6 個環原子組成的部分不飽和的環狀基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被四級銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括單環和雙環體系，其中雙環體系包括螺環、并環和橋環，此體系的任意環都是非芳香性的。此外，就該「5-6 元雜環烯基」而言，雜原子可以佔據雜環烯基與分子其餘部分的連接位置。所述 5-6 元雜環烯基包括 5 元和 6 元雜環烯基等。5-6 元雜環烯基的實例包

括但不限於  。

【0097】除非另有規定，C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 個碳的任何一種具體情況，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 中的任何一個範圍，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 元表示環上原子數為 n 至 n+m 個，例如 3-12 元環包括 3 元環、4 元環、5 元環、6 元環、7 元環、8 元環、9 元環、10 元環、11 元環、和 12 元環，也包括 n 至 n+m 中的任何一個範圍，例如 3-12 元環包括 3-6 元環、3-9 元環、5-6 元環、5-7 元環、6-7 元環、6-8 元環、和 6-10 元環等。

【0098】本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0099】 本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的常規方法來確認結構，如果本發明涉及化合物的絕對構型，則該絕對構型可以通過本領域常規技術手段予以確證。例如單晶X射線衍射法（SXRD），把培養出的單晶用Bruker D8 venture衍射儀收集衍射強度數據，光源為CuK α 輻射，掃描方式： φ / ω 掃描，收集相關數據後，進一步採用直接法(Shelxs97)解析晶體結構，便可以確證絕對構型。

【0100】 本發明所使用的溶劑可經市售獲得。本發明採用下述縮略詞：hr代表小時；LDA代表二異丙基胺基鋰；B₂Pin₂代表聯硼酸酐酯；Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂代表[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物；DIPEA代表N,N-二異丙基乙胺；NBS代表N-溴代丁二醯亞胺；NIS代表N-碘代丁二醯亞胺；PdCl₂(PPh₃)₂代表雙三苯基磷二氯化鈣；CuI代表碘化亞銅；Et₃N代表三乙胺；K₄FeCN₆代表亞鐵氰化鉀；n-BuLi代表正丁基鋰；PhNTf₂代表N-苯基雙(三氟甲烷磺醯)亞胺；Pd(dppf)Cl₂代表[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣。

【0101】 化合物依據本領域常規命名原則或者使用ChemDraw®軟體命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

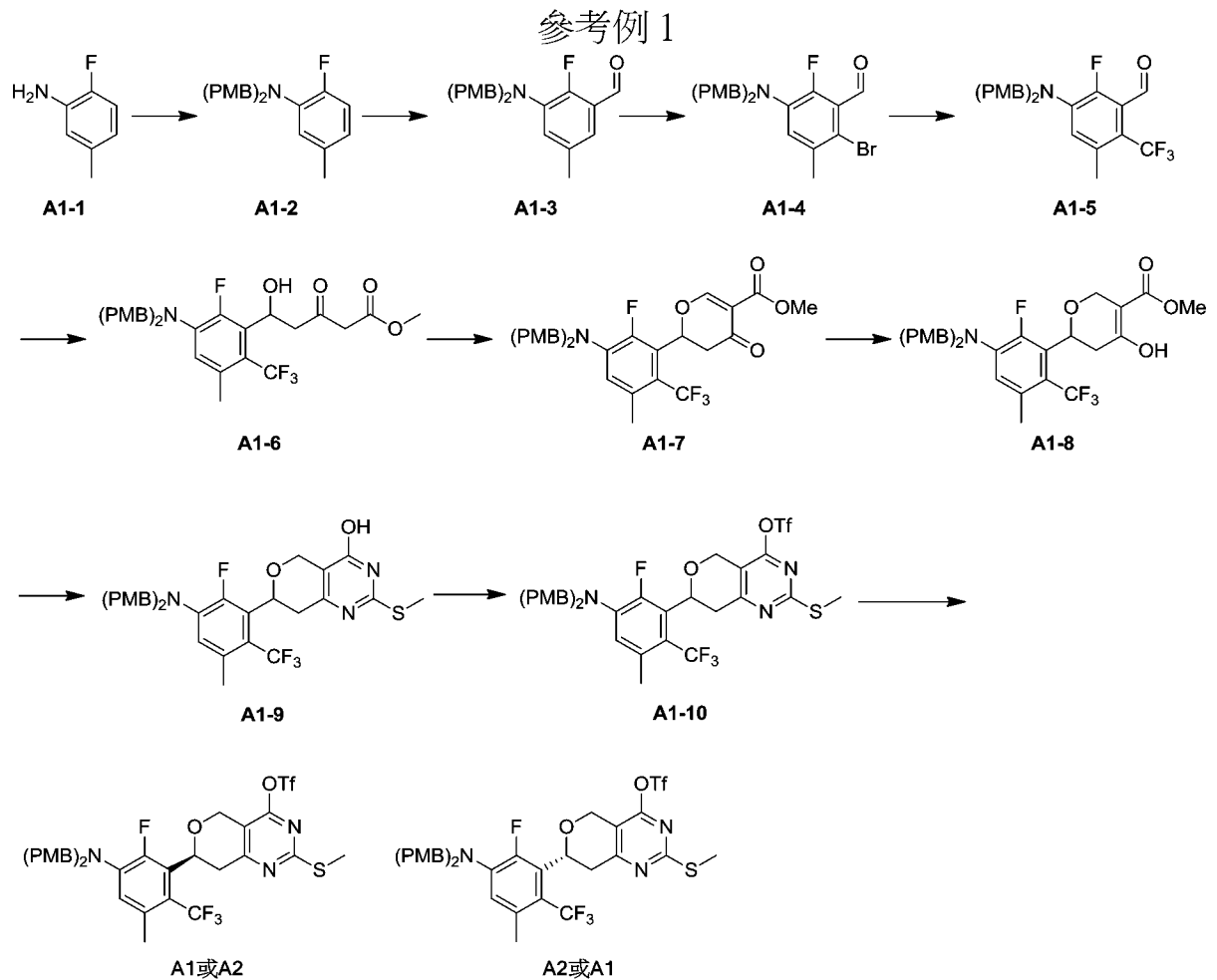
【圖式簡單說明】

【0102】 無

【實施方式】

【0103】 下面通過實施例對本發明進行詳細描述，但並不意味著對本發明任何不利限制。本文已經詳細地描述了本發明，其中也公開了其具體實施

例方式，對本領域的技術人員而言，在不脫離本發明精神和範圍的情況下針對本發明具體實施方式進行各種變化和改進將是顯而易見的。



【0104】步驟 1：化合物 A1-2 的合成

在乾燥的 2 L 三口瓶中，將氫化鈉 (39.12 g, 978.08 mmol, 60%) 加入到 N,N-二甲基甲醯胺 (510 mL) 中，反應體系為非均相灰色，降溫至 0°C，氮氣保護下滴加化合物 A1-1 (51 g, 407.53 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (200 mL) 溶液，繼續在 0°C 反應 0.5 小時，加入對甲氧苄氯 (140.41 g, 896.57 mmol, 122.10 mL)，緩慢升溫至 20°C，並在氮氣保護下繼續攪拌 7.5 小時。將反應液緩慢加入到 200 mL 飽和氯化銨中，用甲基三級丁基醚 (200 mL * 2) 萃取，合併後的有機相用 200 mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，

減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析（洗脫劑：石油醚:乙酸乙酯=100:0~10:1）分離純化，得到化合物 A1-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.23 - 7.18 (m, 4H), 6.91 - 6.87(m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 4H), 6.65 -6.59 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.19 (s, 3H)。MS *m/z*: 366.1 [M+H]⁺。

【0105】步驟 2：化合物 A1-3 的合成

將 2,2,6,6-四甲基哌啶（31.31 g, 221.65 mmol, 37.63 mL）加入到無水四氫呋喃（300 mL）中，降溫至-5°C，滴加正丁基鋰（2.5 M, 94.57 mL），-5~0°C 反應 15 分鐘，降溫至-60°C，加入化合物 A1-2（27 g, 73.88 mmol）的四氫呋喃（60 mL）溶液，-60°C 反應 0.5 小時，快速加入 N,N-二甲基甲醯胺（108.00 g, 1.48 mol, 113.69 mL），反應液在-60°C 繼續攪拌 10 分鐘。向反應液中加入 400 mL 飽和氯化銨，用甲基三級丁基醚（200 mL * 2）萃取，合併後的有機相用 200 mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經混合溶劑（石油醚：甲基三級丁基醚=5:1，70 mL）打漿 0.5 小時，過濾，濾餅乾燥，濾液濃縮後經矽膠柱層析（洗脫劑：石油醚：乙酸乙酯=100:0~10:1）分離純化，合併濾餅和柱層析得到化合物 A1-3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 10.43 - 10.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 5H), 6.92 - 6.81 (m, 5H), 4.25 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.23 (s, 3H)。MS *m/z*: 394.2[M+H]⁺。

【0106】步驟 3：化合物 A1-4 的合成

將化合物 A1-3（17.8 g, 45.24 mmol）加入到 N,N-二甲基甲醯胺（170 mL）中，加入溴代丁二醯亞胺（8.05 g, 45.24 mmol），反應液在 20°C 下繼續攪拌 20 分鐘。將反應液加入到 300 mL 的水中，用甲基三級丁基醚（150 mL * 2）萃取，合併後的有機相用飽和食鹽水（100 mL * 2）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經混合溶劑（乙酸乙酯：甲基三級丁基醚=1:1，50 mL）打漿 0.5 小時，過濾，將濾餅乾燥，得到化

物 A1-4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 10.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J*= 8.8 Hz, 4H), 6.89 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。MS *m/z*: 472.1[M+H]⁺, 474.1[M+3H]⁺。

【0107】 步驟 4：化合物 A1-5 的合成

將化合物 A1-4 (19.3 g, 40.86 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲醯胺 (190 mL) 中，反應液在氮氣下加入碘化亞銅 (15.56 g, 81.72 mmol) 和氟磺醯基二氟乙酸甲酯 (39.25 g, 204.30 mmol, 25.99 mL)，反應液升溫至 100°C 繼續攪拌 1 小時。冷卻，反應液經矽藻土過濾，濾液加入到 300 mL 的水中，用甲基三級丁基醚 (150 mL * 2) 萃取，合併後的有機相用飽和食鹽水 (200 mL * 2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：石油醚：乙酸乙酯=100:0-10:1) 分離純化，得到化合物 A1-5。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 10.37 (q, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 4H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 6.73 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.37 - 2.29 (m, 3H)。MS *m/z*: 484.0[M+Na]⁺。

【0108】 步驟 5：化合物 A1-6 的合成

將無水四氫呋喃 (50 mL) 和氫化鈉 (1.17 g, 29.26 mmol, 60%) 加入到乾燥的三口燒瓶中，降溫至 0°C，氮氣保護下滴加乙醯乙酸甲酯 (3.40 g, 29.26 mmol, 3.15 mL)，反應液在 0°C 下繼續攪拌 0.5 小時，滴加正丁基鋰 (2.5 M, 11.70 mL)，反應液在該條件下繼續攪拌 0.5 小時，降溫至 -60°C，滴加化合物 A1-5 (4.5 g, 9.75 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL) 溶液，反應液在 -60°C 繼續攪拌 0.5 小時。向反應液中加入 100 mL 飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯 30 mL 的萃取，有機相用 80 mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑：石油醚：乙酸乙酯 =100:0-3:1) 分離純化，得到化合物 A1-6。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.18

- 7.15 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.61 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.81(s, 6H), 3.76(s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H)。MS m/z : 578.1[M+H]⁺。

【0109】 步驟 6：化合物 A1-7 的合成

將化合物 A1-6 (3 g, 5.19 mmol) 加入到無水二氯甲烷 (30 mL) 中，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (742.74 mg, 6.23 mmol, 828.02 μ L)，反應液在 20°C 攪拌 16 小時。加入三氟化硼乙醚 (884.66 mg, 6.23 mmol, 769.27 μ L)，在 20°C 下繼續攪拌 1 小時。將反應液加入到 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液中，分液，水相用 20 mL 二氯甲烷萃取，合併後的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑：石油醚：乙酸乙酯=100:0-3:1) 分離純化，得到化合物 A1-7。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (d, $J= 0.8$ Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 6.91 - 6.81 (m, 4H), 6.70 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J= 3.2, 14.8$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.8(s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 2.68 (dd, $J= 3.6, 16.8$ Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 3H)。MS m/z : 588.2[M+H]⁺。

【0110】 步驟 7：化合物 A1-8 的合成

將化合物 A1-7 (2.1 g, 3.57 mmol) 加入到無水四氫呋喃 (21 mL) 中，降溫至 -60°C，氮氣保護下，加入三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 4.29 mL)，反應液在 -60°C 繼續攪拌 0.5 小時。將反應液加入到 30 mL 的飽和氯化銨中，分液，乙酸乙酯 (30 mL *2) 萃取，合併後的有機相用 20 mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑：石油醚：乙酸乙酯=100:0=3:1) 分離純化，得到化合物 A1-8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.167 - 7.14(m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.63 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 5H), 3.85 -

3.73 (m, 10H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 3H)。MS m/z : 590.1[M+H]⁺。

【0111】 步驟 8：化合物 A1-9 的合成

將化合物 A1-8 (1.27 g, 2.15 mmol) 加入到乙醇 (15 mL) 和水 (3 mL) 中，加入碳酸氫鈉 (3.62 g, 43.08 mmol, 1.68 mL) 和甲基異硫脲硫酸鹽 (4.05 g, 21.54 mmol)，反應液在 50°C 條件下繼續攪拌 4 小時。將反應液加入到 40 mL 水中，用乙酸乙酯 (20 mL * 2) 萃取，合併後的有機相用飽和食鹽水 (20 mL * 2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑：石油醚：乙酸乙酯=100：0-1:1) 分離純化，得到化合物 A1-9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.22 - 7.14 (m, 4H), 6.91 - 6.82 (m, 4H), 6.65 (dd, J = 8.4 Hz 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 4H), 3.88 - 3.74 (m, 6H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 3H)。MS m/z : 630.2[M+H]⁺。

【0112】 步驟 9：化合物 A1 和 A2 的合成

將化合物 A1-9 (51 g, 81.00 mmol) 溶於二氯甲烷 (500 mL) 中，加入 N,N 二異丙基乙胺 (31.40 g, 242.99 mmol, 42.32 mL)，降溫至 0~10°C，將三氟甲磺酸酐 (34.28 g, 121.49 mmol, 20.05 mL) 緩慢加入到反應液中，在此溫度下反應 15 分鐘。反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (400 mL)，分液，水相用二氯甲烷 (50 mL * 2) 萃取，合併後的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗品經混合溶劑 (石油醚：甲基三級丁基醚=20:1, 100 mL) 打漿，過濾，濾餅乾燥，得到 A1-10。取 20 g A1-10 經超臨界液相色譜 (SFC) 分離純化 (柱子: DAICEL CHIRALPAK IG(250mm*50mm,10 μ m); 流動相: A (CO₂) 和 B (0.1%NH₃H₂O EtOH); 梯度: EtOH%: 11%-11%, 8min)。得到 A1 (柱子: Chiralpak IG-3, 3 μ m, 0.46 cm id \times 5cm L; 流動相: A (CO₂) 和

54.88 μL)，反應液升溫至 100°C 下繼續攪拌 1 小時。冷卻，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：石油醚：乙酸乙酯=2:1) 分離純化，得到化合物 1-1。MS $m/z = 824.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0115】 步驟 2: 中間體 1-2 的製備

將化合物 1-1 (70 mg, 84.96 μmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (34.50 mg, 169.92 μmol , 85% 含量)，反應液在 20°C 下繼續攪拌 3 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：二氯甲烷：甲醇=10:1) 分離純化，得到化合物 1-2。MS $m/z = 856.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0116】 步驟 3: 中間體 1-3 的製備

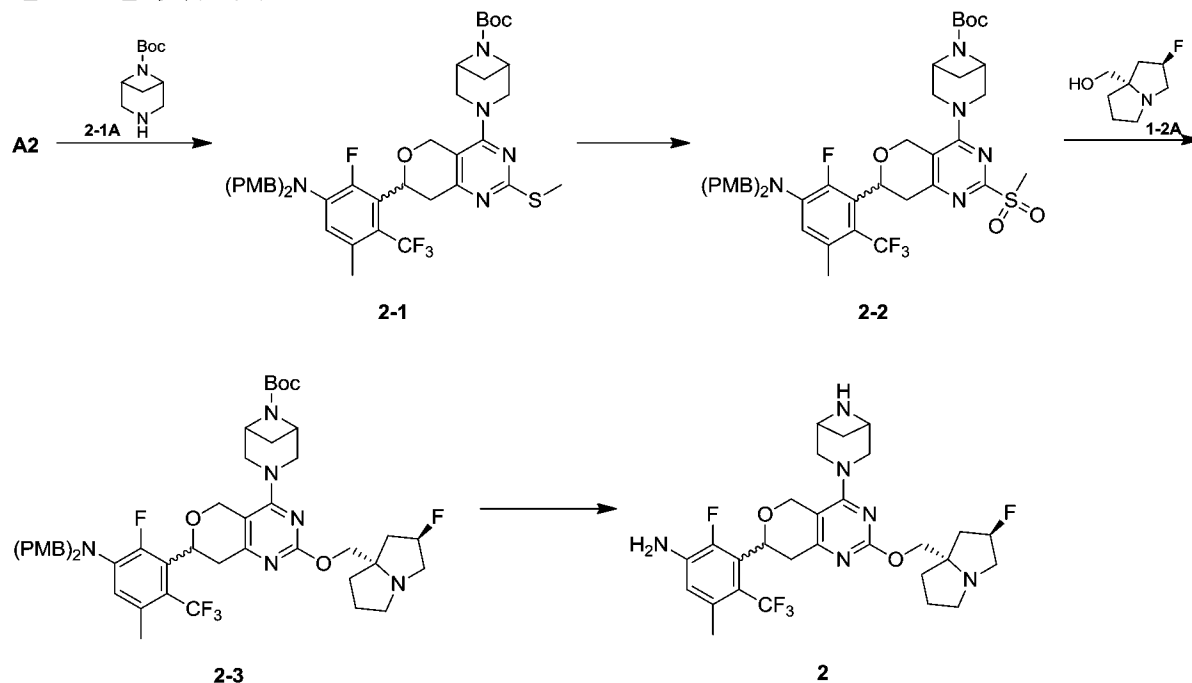
冰水浴條件下，將化合物 1-2A (12.09 mg, 75.94 μmol) 溶於無水甲苯 (1 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (7.30 mg, 75.94 μmol)，反應液繼續攪拌 30 分鐘，加入化合物 1-2 (50 mg, 58.42 μmol) 的甲苯 (1 mL) 溶液，反應液在冰水浴下繼續攪拌 2 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：二氯甲烷：甲醇=10:1) 分離純化，得到化合物 1-3。MS $m/z = 935.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0117】 步驟 4: 化合物 1 的鹽酸鹽製備

將化合物 1-3 (40 mg, 42.78 μmol) 溶於無水二氯甲烷 (2 mL) 中，加入三氟乙酸 (1 mL)，反應液在 20°C 下繼續攪拌 2 小時。減壓除去溶劑，所得粗產物通過高效液相色譜法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 15%-45%, 9 分鐘) 分離純化，得到化合物 1 的鹽酸鹽。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 6.86 - 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.66 - 5.53 (m, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.12 - 3.82 (m, 5H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.51 -

3.38 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.80 - 2.47 (m, 7H), 2.44 - 1.98 (m, 10H). MS
 $m/z = 595.6 [M+H]^+$.

【0118】 實施例 2



【0119】 步驟 1: 中間體 2-1 的製備

將化合物 A2(80 mg, 105.02 μmol)和化合物 2-A1(27.07 mg, 136.53 μmol)
 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.2 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (33.93 mg, 262.56
 μmol , 45.73 μL)，反應液升溫至 100°C 下繼續攪拌 1 小時。冷卻，減壓除去
 有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：石油醚：乙酸乙酯=3:1)
 分離純化，得到化合物 2-1。MS $m/z = 810.1 [M+H]^+$ 。

【0120】 步驟 2: 中間體 2-2 的製備

將化合物 2-1 (73 mg, 90.13 μmol) 溶於二氯甲烷 (1 mL) 中，加入間
 氯過氧苯甲酸 (36.60 mg, 180.27 μmol , 85% 含量)，反應液在 20°C 下繼續攪
 拌 15 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：
 石油醚：乙酸乙酯=1:1) 分離純化，得到化合物 2-2。MS $m/z = 842.0 [M+H]^+$ 。

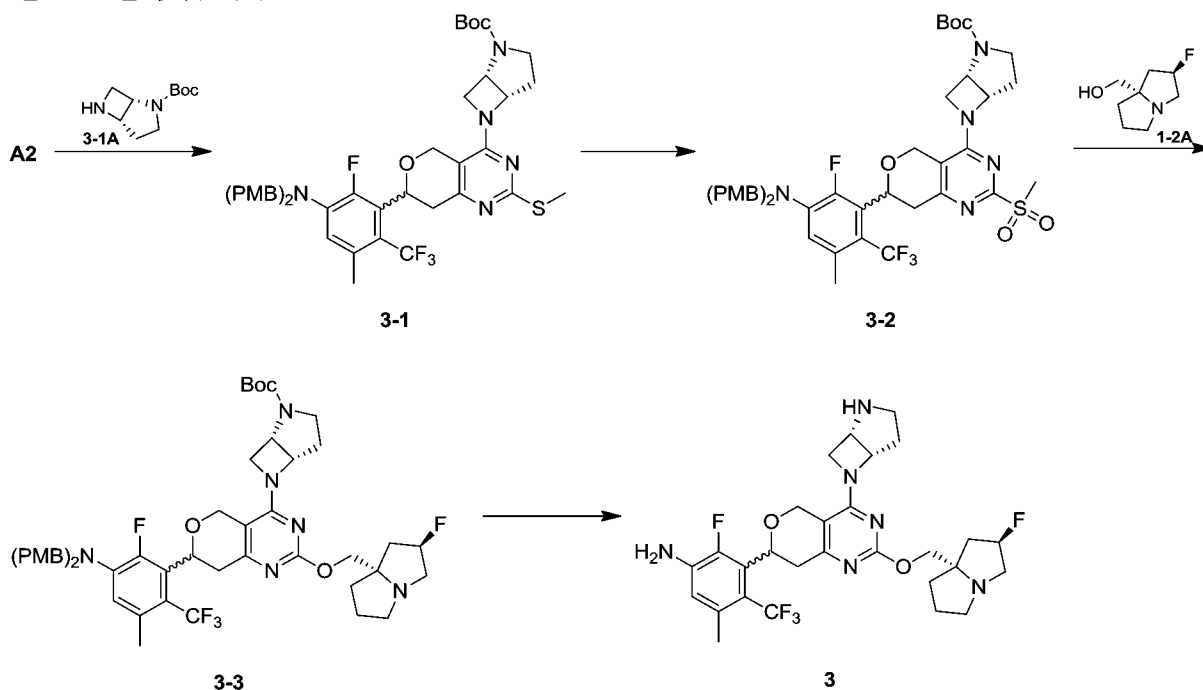
【0121】 步驟 3: 中間體 2-3 的製備

15°C 條件下，將化合物 1-2A (20.80 mg, 130.66 μmol) 溶於無水四氫呋喃 (1 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (12.56 mg, 130.66 μmol)，反應液繼續攪拌 30 分鐘，加入化合物 2-2 (55 mg, 65.33 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：二氯甲烷：甲醇=10:1) 分離純化，得到化合物 2-3。MS $m/z = 921.4 [M+H]^+$ 。

【0122】步驟 4: 化合物 2 的鹽酸鹽製備

將化合物 2-3 (42 mg, 45.60 μmol) 溶於無水二氯甲烷 (0.5 mL) 中，加入三氟乙酸 (0.25 mL)，反應液在 15°C 下繼續攪拌 2 小時。減壓除去溶劑，所得粗產物通過高效液相色譜法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 12%-42%, 9 分鐘) 分離純化，得到化合物 2 的鹽酸鹽。MS $m/z = 581.6 [M+H]^+$ 。

【0123】實施例 3



【0124】步驟 1: 中間體 3-1 的製備

將化合物 A2(80 mg, 105.02 μmol)和化合物 3-1A(24.99 mg, 126.03 μmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.2 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μL)，反應液升溫至 100°C 下繼續攪拌 1 小時。冷卻，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：石油醚：乙酸乙酯=2:1) 分離純化，得到化合物 3-1。MS m/z =810.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0125】 步驟 2: 中間體 3-2 的製備

將化合物 3-1 (67 mg, 82.73 μmol) 溶於二氯甲烷 (1 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (33.59 mg, 165.45 μmol , 85% 含量)，反應液在 20°C 下繼續攪拌 5 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：石油醚：乙酸乙酯=1:1) 分離純化，得到化合物 3-2。MS m/z =842.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

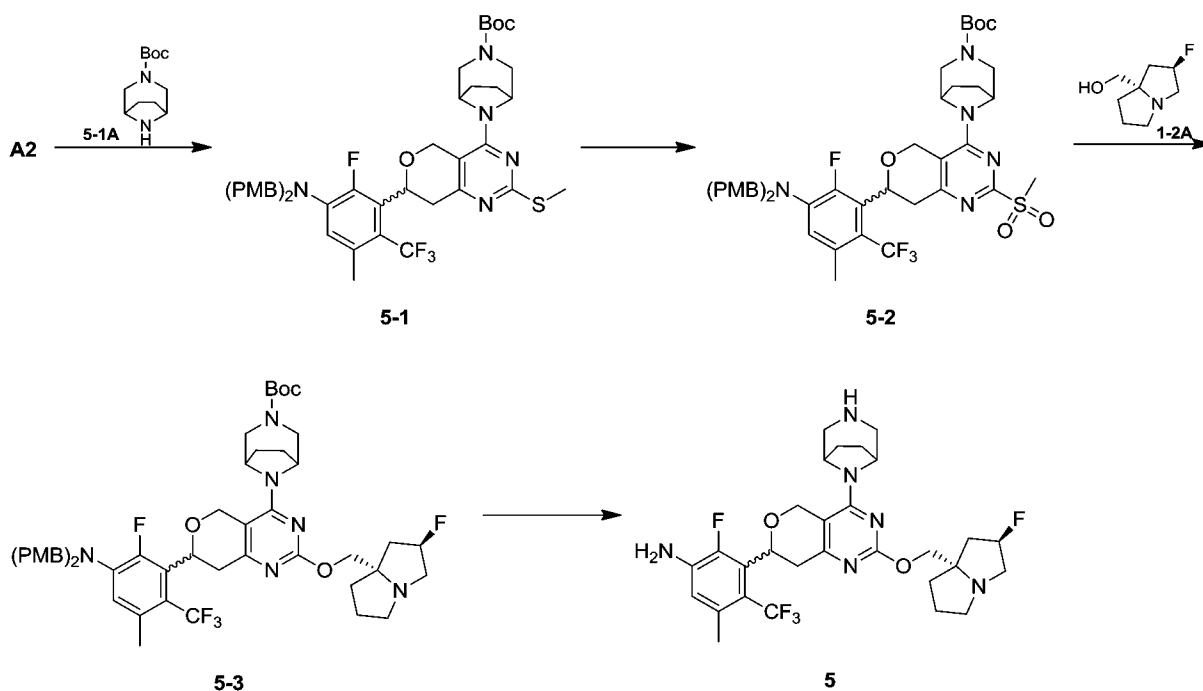
【0126】 步驟 3: 中間體 3-3 的製備

15°C 條件下，將化合物 1-2A (15.13 mg, 95.02 μmol) 溶於無水四氫呋喃 (1 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (9.13 mg, 95.02 μmol)，反應液繼續攪拌 30 分鐘，加入化合物 3-2 (40 mg, 47.51 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：二氯甲烷：甲醇=10:1) 分離純化，得到化合物 3-3。MS m/z =921.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0127】 步驟 4: 化合物 3 的鹽酸鹽製備

將化合物 3-3 (20 mg, 21.72 μmol) 溶於無水二氯甲烷 (0.5 mL) 中，加入三氟乙酸 (0.25 mL)，反應液在 15°C 下繼續攪拌 2 小時。減壓除去溶劑，所得粗產物通過高效液相色譜法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 12%-42%, 9 分鐘) 分離純化，得到化合物 3 的鹽酸鹽。MS m/z =581.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0128】 實施例 5



【0129】 步驟 1: 中間體 5-1 的製備

將化合物 A2(80 mg, 105.02 μmol)和化合物 5-1A(22.30 mg, 105.02 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中,加入二異丙基乙胺(40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μL),反應液升溫至 100°C 下繼續攪拌 1 小時。冷卻,減壓除去有機溶劑,所得粗產物經薄層層析製備板(展開劑:石油醚:乙酸乙酯=5:1)分離純化,得到化合物 5-1。MS m/z =824.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0130】 步驟 2: 中間體 5-2 的製備

將化合物 5-1(60 mg, 72.82 μmol)溶於二氯甲烷(2 mL)中,加入間氯過氧苯甲酸(29.57 mg, 145.64 μmol , 85% 含量),反應液在 20°C 下繼續攪拌 16 小時。減壓除去有機溶劑,所得粗產物經薄層層析製備板(展開劑:石油醚:乙酸乙酯=1:1)分離純化,得到化合物 5-2。MS m/z =856.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0131】 步驟 3: 中間體 5-3 的製備

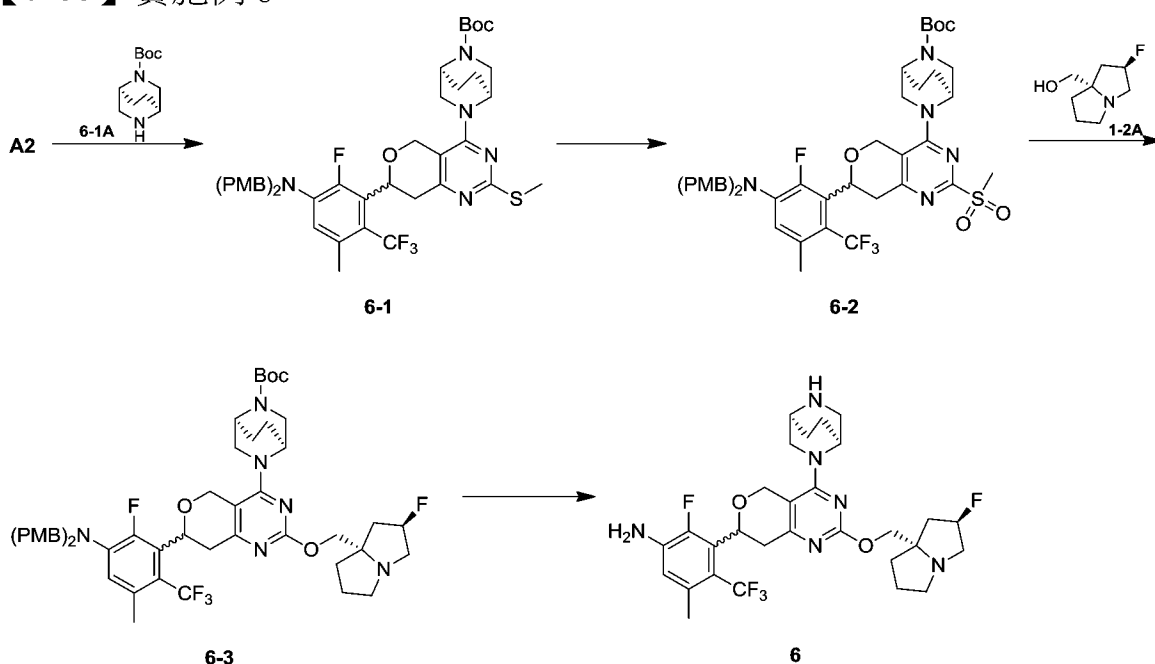
將化合物 1-2A(12.09 mg, 75.94 μmol)溶於無水四氫呋喃(1 mL)中,加入三級丁醇鈉(7.30 mg, 75.94 μmol),反應液在 20°C 繼續攪拌 30 分鐘,

加入化合物 5-2 (50 mg, 58.42 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑：二氯甲烷：甲醇=10:1) 分離純化，得到化合物 5-3。MS $m/z = 935.3 [M+H]^+$ 。

【0132】步驟 4: 化合物 5 的鹽酸鹽製備

將化合物 5-3 (22 mg, 23.53 μmol) 溶於無水二氯甲烷 (1.4 mL) 中，加入三氟乙酸 (0.7 mL)，反應液在 20°C 下繼續攪拌 1 小時。減壓除去溶劑，所得粗產物通過高效液相色譜法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 20%-50%, 9 分鐘) 分離純化，得到化合物 5 的鹽酸鹽。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 6.86 - 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 4H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 5H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 10H). MS m/z : 595.1 $[M+H]^+$ 。

【0133】實施例 6



【0134】步驟 1: 中間體 6-1 的製備

將化合物 A2(80 mg, 105.02 μmol)和化合物 6-1A(22.30 mg, 105.02 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中,加入二異丙基乙胺(40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μL),反應液升溫至 100°C 下繼續攪拌 1 小時。冷卻,減壓除去有機溶劑,所得粗產物經薄層層析製備板(展開劑:石油醚:乙酸乙酯=5:1)分離純化,得到化合物 6-1。MS m/z =824.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0135】 步驟 2: 中間體 6-2 的製備

將化合物 6-1(70 mg, 84.96 μmol)溶於二氯甲烷(1.5 mL)中,加入間氯過氧苯甲酸(34.50 mg, 169.92 μmol , 85% 含量),反應液在 15°C 下繼續攪拌 6 小時。減壓除去有機溶劑,所得粗產物經薄層層析製備板(展開劑:石油醚:乙酸乙酯=1:1)分離純化,得到化合物 6-2。MS m/z =856.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

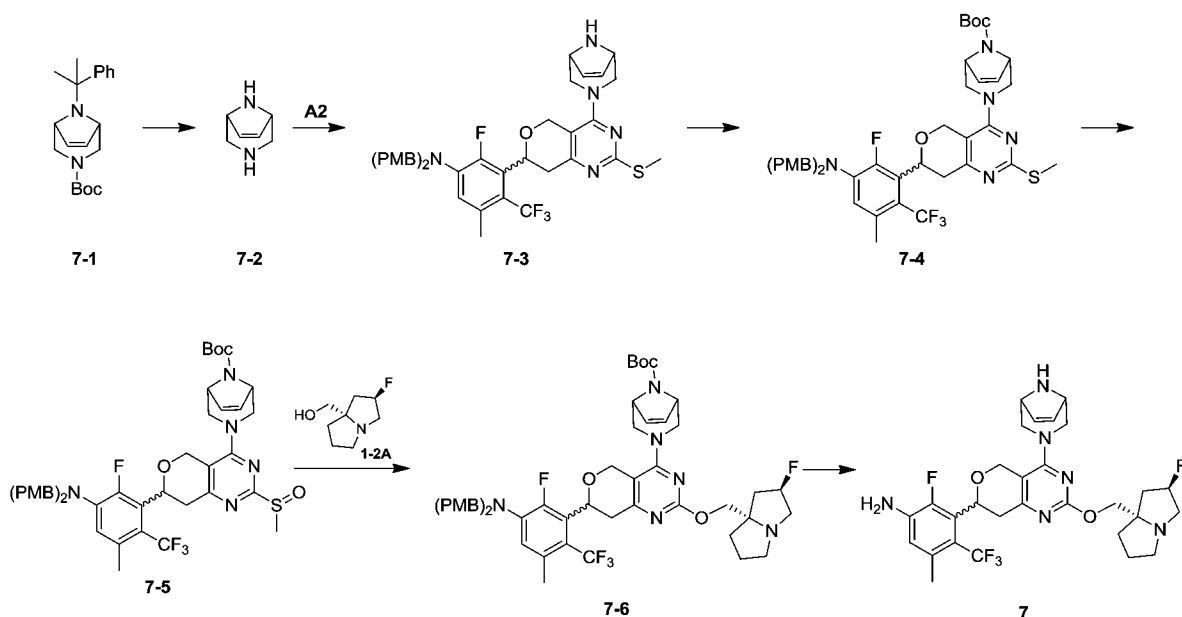
【0136】 步驟 3: 中間體 6-3 的製備

將化合物 1-2A(12.09 mg, 75.94 μmol)溶於無水四氫呋喃(1 mL)中,加入三級丁醇鈉(7.30 mg, 75.94 μmol),反應液在 15°C 繼續攪拌 30 分鐘,加入化合物 6-2(50 mg, 58.42 μmol)的無水四氫呋喃(0.2 mL)溶液,反應液在該溫度下繼續攪拌 1.5 小時。減壓除去有機溶劑,所得粗產物經薄層層析製備板(展開劑:石油醚:乙酸乙酯=1:1)分離純化,得到化合物 6-3。MS m/z =935.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0137】 步驟 4: 化合物 6 的鹽酸鹽製備

將化合物 6-3(36 mg, 38.50 μmol)溶於無水二氯甲烷(1.0 mL)中,加入三氟乙酸(0.5 mL),反應液在 15°C 下繼續攪拌 2 小時。減壓除去溶劑,所得粗產物通過高效液相色譜法(柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 15%-45%, 9 分鐘)分離純化,得到化合物 6 的鹽酸鹽。MS m/z : 595.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0138】 實施例 7



【0139】步驟 1: 中間體 7-2 的製備

在 20°C 下，將化合物 7-1 (160 mg, 487.14 μmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL) 中，加入三氟乙酸 (2 mL)，反應液在該溫度下繼續攪拌 18 小時。減壓除去有機溶劑，得到粗產物 7-2，該化合物不經進一步純化直接用於下一步反應。

【0140】步驟 2: 中間體 7-3 的製備

將化合物 A2 (350.00 mg, 459.48 μmol) 和化合物 7-2 (50.62 mg, 459.48 μmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (178.15 mg, 1.38 mmol, 240.10 μL)，反應液升溫至 100°C 繼續攪拌 1 小時。冷卻，得到化合物 7-3 的溶液，該溶液不經進一步純化直接用於下一步反應。MS m/z: 722.1 [M+H]⁺。

【0141】步驟 3: 中間體 7-4 的製備

在 20°C 下，將步驟 2 所得中間體 7-3 溶液溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (177.26 mg, 1.37 mmol, 238.90 μL) 和二碳酸二三級丁酯 (149.67 mg, 685.78 μmol , 157.55 μL)，反應液在該溫度下繼續攪拌 18 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚

=0~15%) 分離純化，得到化合物 7-4。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.17 - 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 6.86 - 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 4H), 6.64 - 6.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 2H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 4H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.81 (s, 6H), 3.35 - 2.81 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). MS m/z: 822.3 [M+H]⁺。

【0142】步驟 4: 中間體 7-5 的製備

在 20°C 下，將化合物 7-4 (50.06 mg, 60.91 μ mol) 溶於甲醇 (5 mL) 中，加入單過氧硫酸氫鉀 (37.44 mg, 60.91 μ mol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 分離純化，得到化合物 7-5。MS m/z: 838.3 [M+H]⁺。

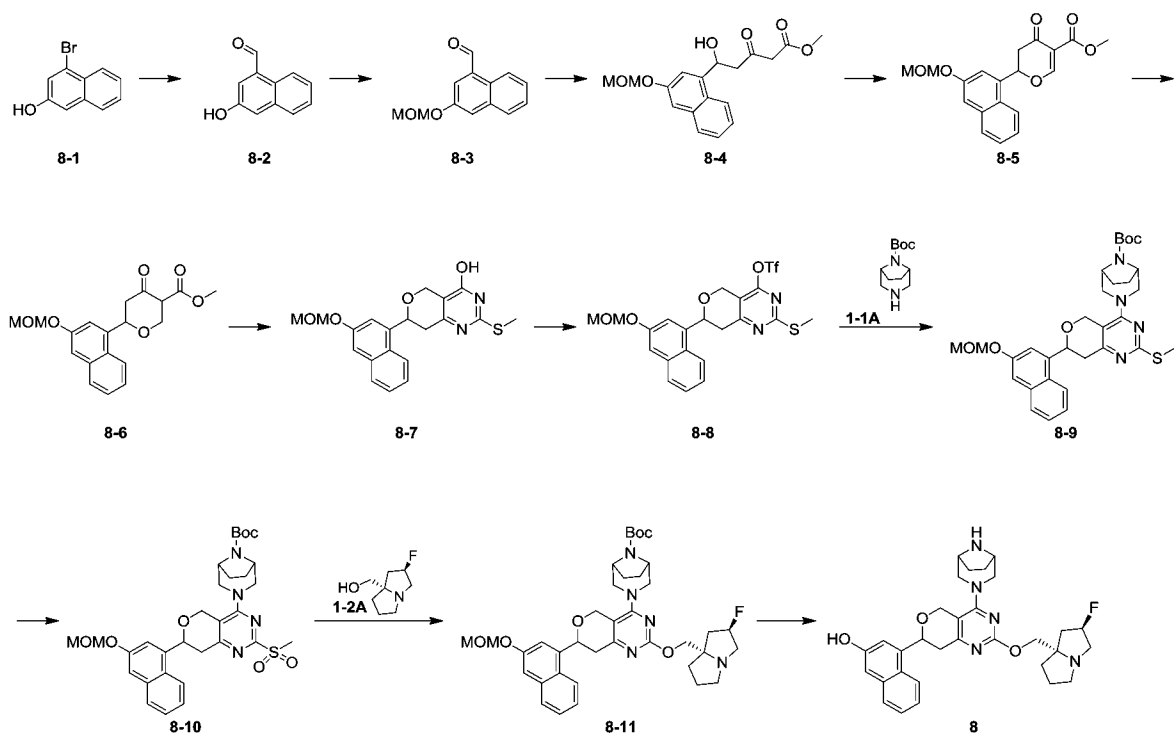
【0143】步驟 5: 中間體 7-6 的製備

在 20°C 下，將化合物 1-2A (7.42 mg, 46.60 μ mol) 溶於無水四氫呋喃 (1 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (4.48 mg, 46.60 μ mol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 30 分鐘，加入化合物 7-5 (30.04 mg, 35.85 μ mol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經薄層層析製備板 (展開劑: 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 分離純化，得到化合物 7-6。MS m/z =933.5 [M+H]⁺。

【0144】步驟 6: 化合物 7 的鹽酸鹽製備

在 20°C 下，將化合物 7-6 (25 mg, 26.79 μ mol) 溶於無水二氯甲烷 (1.0 mL) 中，加入三氟乙酸 (1 mL)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去溶劑，所得粗產物通過高效液相色譜法 (柱子: Xtimate C18 150*40mm*5 μ m; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%, 10 分鐘) 分離純化，得到化合物 7 的鹽酸鹽。MS m/z: 593.5 [M+H]⁺。

【0145】實施例 8



【0146】步驟 1: 中間體 8-2 的製備

冰水浴條件下，將氫化鈉（2.33 g, 58.28 mmol, 60%含量）懸浮於無水四氫呋喃（120 mL）中，加入化合物 8-1（10 g, 44.83 mmol），反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時，然後冷卻到 -78°C ，滴加正丁基鋰（2.5 M, 30.48 mL），反應液攪拌 1 小時，最後加入 N,N-二甲基甲醯胺（16.38 g, 224.15 mmol, 17.25 mL），所得反應液攪拌 0.5 小時。用 2 M 鹽酸水溶液（10 mL）淬滅，然後用乙酸乙酯（50 mL*3）萃取，合併有機相，減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析（洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~30%）分離純化，得到化合物 8-2。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 10.42 (s, 1H), 9.10 - 9.06 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.45 (m, 1H), 5.64 (brs, 1H)。

【0147】步驟 2: 中間體 8-3 的製備

冰水浴條件下，將化合物 8-2（3.0 g, 17.42 mmol）溶於無水二氯甲烷（50 mL）中，加入二異丙基乙胺（6.76 g, 52.27 mmol, 9.10 mL）和氯甲醚（2.10 g,

26.14 mmol, 1.99 mL), 所得反應液繼續攪拌 2 小時。減壓除去有機溶劑, 殘留物溶於乙酸乙酯 (100 mL) 中, 用水 (10 mL*3) 和飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌, 減壓除去有機溶劑, 所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑: 乙酸乙酯/石油醚=0~10%) 分離純化, 得到化合物 8-3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.40 (s, 1H), 9.14 - 9.11 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.55 (s, 3H)。

【0148】步驟 3: 中間體 8-4 的製備

氮氣保護下, 將氫化鈉 (414.37 mg, 10.36 mmol, 60% 含量) 懸浮於無水四氫呋喃 (8 mL) 中, 混合液冷卻到 0°C, 滴加乙醯乙酸甲酯 (1.20 g, 10.36 mmol, 1.11 mL), 反應液繼續攪拌 30 分鐘, 滴加正丁基鋰 (2.5 M, 4.14 mL), 繼續攪拌反應 30 分鐘, 將反應液冷卻到 -78°C, 滴加化合物 8-3 (1.12 g, 5.18 mmol) 的無水四氫呋喃 (2 mL) 溶液, 反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。將反應液用水 (20 mL) 淬滅, 用乙酸乙酯 (80 mL *3) 萃取, 合併後的有機相用無水硫酸鈉乾燥, 減壓除去有機溶劑, 所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑: 乙酸乙酯/石油醚=0~75%) 分離純化, 得到化合物 8-4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 5.98 - 5.95 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 3H)。MS m/z: 350.2 [M+H₂O]⁺。

【0149】步驟 4: 中間體 8-5 的製備

在 18°C 下, 將化合物 8-4 (2.43 g, 7.31 mmol) 溶於二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛 (871.27 mg, 7.31 mmol, 971.31 μL), 反應液在該溫度下繼續攪拌 2 小時。然後將反應液冷卻到 0°C, 加入三氟化硼乙醚 (1.04 g, 7.31 mmol, 902.37 μL), 反應液繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑, 所得粗品加入乙酸乙酯 (100 mL), 用水 (20 mL), 飽和碳酸

氫鈉水溶液 (20 mL) 和飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 分離純化，得到化合物 8-5。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.54 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H). MS m/z: 343.2 [M+H]⁺。

【0150】 步驟 5: 中間體 8-6 的製備

氮氣保護下，將化合物 8-5 (1.42 g, 4.15 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (15 mL) 中，反應液冷卻到 -78°C，滴加三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 4.15 mL)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。將反應液用水 (1 mL) 淬滅，用乙酸乙酯 (80 mL) 稀釋，有機相用水 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~15%) 分離純化，得到化合物 8-6。MS m/z: 367.1 [M+Na]⁺。

【0151】 步驟 6: 中間體 8-7 的製備

氮氣保護下，將化合物 8-6 (1.14 g, 3.31 mmol) 和 2-甲基硫脲 (1.87 g, 9.93 mmol) 加入到乙醇 (20 mL) 中，加入碳酸鈉 (1.05 g, 9.93 mmol)，反應液升溫至 60°C 繼續攪拌 15 小時。減壓除去有機溶劑，殘留物中加入水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL)，用 6M 鹽酸水溶液調節 pH 至 5-6，分液，有機相用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，減壓除去有機溶劑，得到粗品化合物 8-7，該化合物不經進一步純化直接用於下一步反應。MS m/z: 385.1 [M+H]⁺。

【0152】 步驟 7: 中間體 8-8 的製備

在 16°C 下，將化合物 8-7 (1.34 g, 3.49 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中，加入 N,N-二異丙基乙胺 (1.35 g, 10.47 mmol, 1.82 μL) 和 N-苯基雙三氟甲烷磺酸亞胺 (1.87 g, 5.24 mmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 3 小時。反應液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，用水 (20 mL *2) 和飽和食

鹽水 (20 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~10%) 分離純化，得到化合物 8-8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). MS m/z: 517.0 [M+H]⁺。

【0153】 步驟 8: 中間體 8-9 的製備

將化合物 8-8 (300 mg, 580.82 μ mol) 和化合物 1-1A (160.29 mg, 755.07 μ mol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (225.20 mg, 1.74 mmol, 303.51 μ L)，反應液升溫至 100°C 繼續攪拌 1 小時。冷卻，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 分離純化，得到化合物 8-9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.78 - 4.75 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.97 - 3.78 (m, 1H), 3.58 - 3.30 (m, 6H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.78 - 1.46 (m, 13H). MS m/z: 579.8 [M+H]⁺。

【0154】 步驟 9: 中間體 8-10 的製備

在 15°C 下，將化合物 8-9 (270 mg, 466.55 μ mol) 溶於二氯甲烷 (2.5 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (189.44 mg, 933.09 μ mol, 85% 含量)，反應液在該溫度下繼續攪拌 18 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~60%) 分離純化，得到化合物 8-10。MS m/z =611.2 [M+H]⁺。

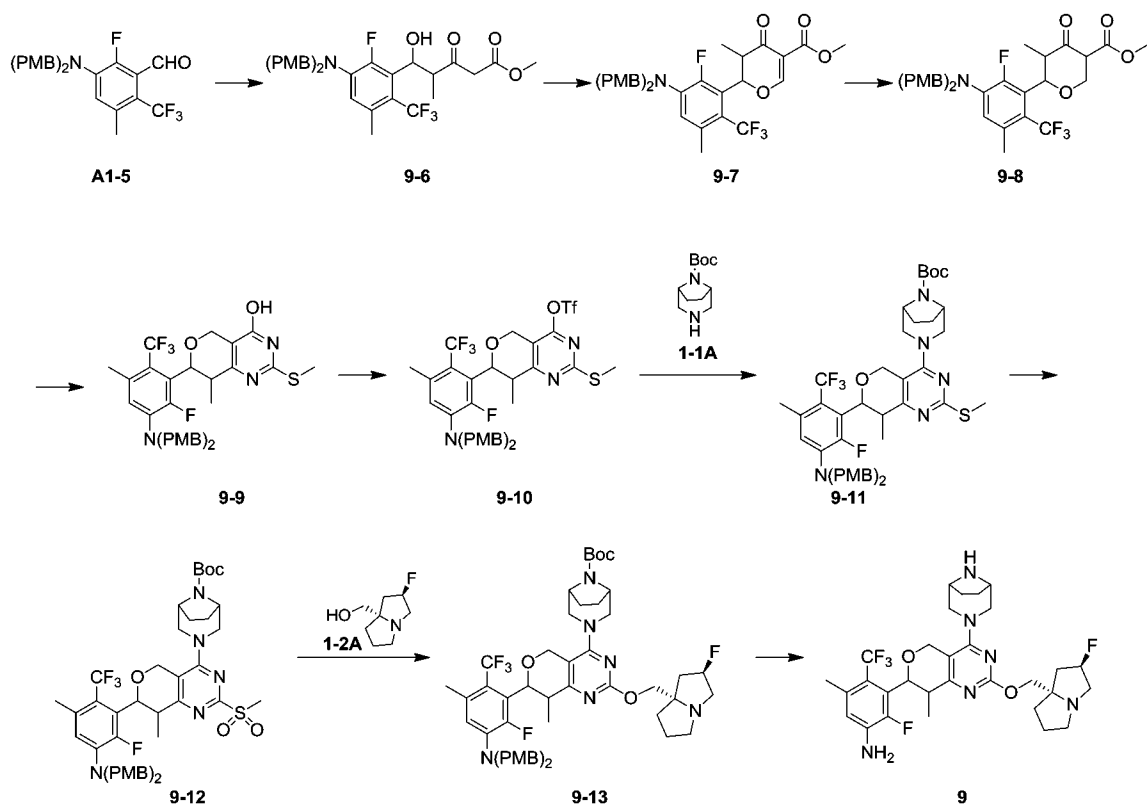
【0155】 步驟 10: 中間體 8-11 的製備

在 15°C 下，將化合物 1-2A (125.13 mg, 785.96 μmol) 溶於無水四氫呋喃 (2 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (75.53 mg, 785.96 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時，加入化合物 8-10 (240 mg, 392.98 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 0.5 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑: 甲醇/二氯甲烷=0~4%) 分離純化，得到化合物 8-11。MS m/z =690.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0156】 步驟 11: 化合物 8 的鹽酸鹽製備

在 18°C 下，將化合物 8-11 (53 mg, 76.83 μmol) 溶於氯化氫的二氧六環溶液中 (2 mL, 4 M)，反應液在該溫度下繼續攪拌 30 分鐘。減壓除去溶劑，所得粗產物通過高效液相色譜法 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 9%-39%, 9 分鐘) 分離純化，得到化合物 8 的鹽酸鹽。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ : 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 5.95 - 5.47 (m, 2H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 4H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.87 - 3.68 (m, 6H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 2.60 - 2.37 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 4H), 1.88 - 1.85 (m, 1H). MS m/z =546.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0157】 實施例 9



【0158】步驟 1: 中間體 9-6 的製備

氮氣保護下，將氫化鈉（346.70 mg, 8.67 mmol, 60%含量）懸浮於無水四氫呋喃（10 mL）中，混合液冷卻到 0°C，滴加丙醯乙酸甲酯（1.13 g, 8.67 mmol, 1.07 mL），反應液繼續攪拌 30 分鐘，滴加正丁基鋰（2.5 M, 3.47 mL），繼續攪拌反應 30 分鐘，將反應液冷卻到 -78°C，滴加化合物 A1-5（2.0 g, 4.33 mmol）的無水四氫呋喃（10 mL）溶液，反應液在該溫度下繼續攪拌 1.5 小時。將反應液用 0.5 M 鹽酸水溶液（20 mL）淬滅，分液，水相用乙酸乙酯（50 mL * 2）萃取，合併後的有機相用飽和食鹽水（20 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析（洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~35%）分離純化，得到化合物 9-6。MS m/z: 614.5 [M+Na]⁺。

【0159】步驟 2: 中間體 9-7 的製備

在 20°C 下，將化合物 9-6（2.0 g, 3.38 mmol）溶於二氯甲烷（10 mL）中，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛（1.21 g, 10.14 mmol, 1.35 mL），反應液在該溫度下繼續攪拌 18 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層

析(洗脫劑:乙酸乙酯/石油醚=0~35%)分離純化,得到化合物 9-7。MS m/z: 602.2 [M+H]⁺。

【0160】 步驟 3: 中間體 9-8 的製備

氮氣保護下,將化合物 9-7 (750 mg, 1.25 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (20 mL) 中,反應液冷卻到 -78°C,滴加三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 1.25 mL),反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。將反應液用 0.5 M 鹽酸水溶液 (5 mL) 淬滅,用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取,有機相用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌,無水硫酸鈉乾燥,減壓除去有機溶劑,所得粗產物經矽膠柱層析(洗脫劑:乙酸乙酯/石油醚=0~20%)分離純化,得到化合物 9-8。MS m/z: 604.2 [M+H]⁺。

【0161】 步驟 4: 中間體 9-9 的製備

氮氣保護下,將化合物 9-8 (750 mg, 1.24 mmol) 和 2-甲基硫脲 (701.63 mg, 3.73 mmol) 加入到乙醇 (10 mL) 中,加入碳酸鈉 (263.39 mg, 2.49 mmol),反應液升溫至 60°C 繼續攪拌 15 小時。減壓除去有機溶劑,殘留物中加入水 (10 mL),用 2M 鹽酸水溶液調節 pH 至 5-6,乙酸乙酯萃取 (30 mL*3),合併後的有機相用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌,減壓除去有機溶劑,得到粗品化合物 9-9,該化合物不經進一步純化直接用於下一步反應。MS m/z: 666.4 [M+Na]⁺。

【0162】 步驟 5: 中間體 9-10 的製備

在 20°C 下,將化合物 9-9 (855 mg, 1.33 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中,加入 N,N 二異丙基乙胺 (515.68 mg, 3.99 mmol, 694.99 μL) 和 N-苯基雙三氟甲烷磺酸亞胺 (570.17 mg, 1.60 mmol),反應液在該溫度下繼續攪拌 3 小時。反應液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋,用水 (15mL *4) 洗滌,無水硫酸鈉乾燥,過濾,減壓除去有機溶劑,所得粗品經矽膠柱層析(洗

脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~15%)分離純化，得到化合物 9-10。MS m/z: 776.1 [M+H]⁺。

【0163】 步驟 6: 中間體 9-11 的製備

將化合物 9-10 (240 mg, 309.38 μmol) 和化合物 1-1A (78.81 mg, 371.25 μmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (119.95 mg, 928.13 μmol , 161.66 μL)，反應液升溫至 100°C 繼續攪拌 1 小時。冷卻，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 分離純化，得到化合物 9-11。MS m/z: 838.5 [M+H]⁺。

【0164】 步驟 7: 中間體 9-12 的製備

在 20°C 下，將化合物 9-11 (260 mg, 310.28 μmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (3 125.98 mg, 620.55 μmol , 85% 含量)，反應液在該溫度下繼續攪拌 15 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 分離純化得到化合物 9-12。MS m/z =870.3 [M+H]⁺。

【0165】 步驟 8: 中間體 9-13 的製備

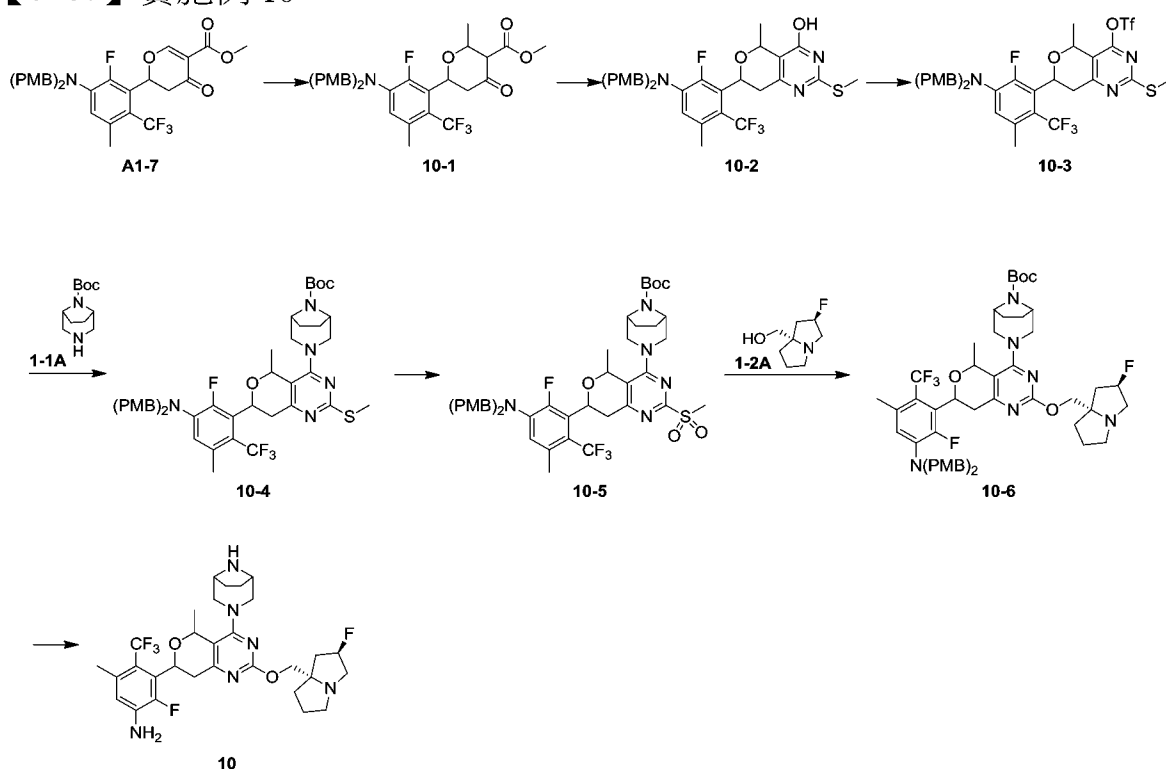
在 20°C 下，將化合物 1-2A (101.56 mg, 637.96 μmol) 溶於無水四氫呋喃 (2 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (40.87 mg, 425.31 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時，加入化合物 9-12 (185 mg, 212.65 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~65%) 分離純化，得到化合物 9-13。MS m/z =949.3 [M+H]⁺。

【0166】 步驟 9: 化合物 9 的製備

在 20°C 下，將化合物 9-13 (151 mg, 159.11 μmol) 溶於三氟乙酸 (1.2 mL)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去溶劑，所得粗產物通

過高效液相色譜法（柱子: Phenomenex C18 80*40mm*3 μ m;流動相: [水(0.5% 氨水)-乙腈];(乙腈)%: 47%-77%, 8 分鐘) 分離純化, 得到化合物 9。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 6.74 - 6.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 6H), 3.26 - 3.03 (m, 5H), 2.40 - 2.37 (m, 3H), 2.28 - 1.68 (m, 11H), 1.21 - 1.17 (m, 3H). MS $m/z = 609.3$ [M+H]⁺。

【0167】實施例 10



【0168】步驟 1: 中間體 10-1 的製備

氮氣保護下, 將化合物 A1-7 (518 mg, 881.62 μ mol) 溶於無水四氫呋喃 (2 mL) 中, 反應液冷卻到 -78 $^{\circ}$ C, 滴加二甲基銅鋰 (0.5 M, 5.29 mL), 反應液在該溫度下繼續攪拌 0.5 小時。將反應液加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 過濾, 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合併有機相, 減壓除去有機溶劑, 所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑: 乙酸乙酯/石油醚 = 0~20%) 分離純化, 得到化合物 10-1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.17 - 7.14

(m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.63 - 6.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 5H), 3.80 - 3.73 (m, 9H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 4H), 1.48 - 1.37 (m, 3H)。MS m/z : 604.2 $[M+H]^+$ 。

【0169】 步驟 2: 中間體 10-2 的製備

氮氣保護下，將化合物 10-1 (488 mg, 808.48 μmol) 和 2-甲基硫脲 (456.53 mg, 2.43 mmol) 加入到乙醇 (5 mL) 中，加入碳酸鈉 (171.38 mg, 1.62 mmol)，反應液升溫至 60°C 繼續攪拌 32 小時。減壓除去有機溶劑，殘留物中加入水 (20 mL)，用 2M 鹽酸水溶液調節 pH 至 5-6，乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取，合併後的有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓除去有機溶劑，得到粗品化合物 10-2，該化合物不經進一步純化直接用於下一步反應。MS m/z : 644.3 $[M+H]^+$ 。

【0170】 步驟 3: 中間體 10-3 的製備

在 20°C 下，將化合物 10-2 (502 mg, 779.88 μmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，加入 N,N-二異丙基乙胺 (302.38 mg, 2.34 mmol, 407.52 μL) 和 N-苯基雙三氟甲烷磺酸亞胺 (417.92 mg, 1.17 mmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 2 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗品經矽膠柱層析 (洗脫劑: 乙酸乙酯/石油醚=0~20%) 分離純化，得到化合物 10-3。MS m/z : 776.1 $[M+H]^+$ 。

【0171】 步驟 4: 中間體 10-4 的製備

將化合物 10-3 (185 mg, 238.48 μmol) 和化合物 1-1A (65.81 mg, 310.02 μmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (92.46 mg, 715.43 μmol , 124.62 μL)，反應液升溫至 100°C 繼續攪拌 1 小時。冷卻，減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑: 乙酸乙酯/石油醚=0~30%) 分離純化，得到化合物 10-4。MS m/z : 838.8 $[M+H]^+$ 。

【0172】 步驟 5: 中間體 10-5 的製備

在 20°C 下，將化合物 10-4 (105.00 mg, 125.30 μmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (50.88 mg, 250.61 μmol , 85% 含量)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1.5 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 分離純化，得到化合物 10-5。MS m/z =870.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

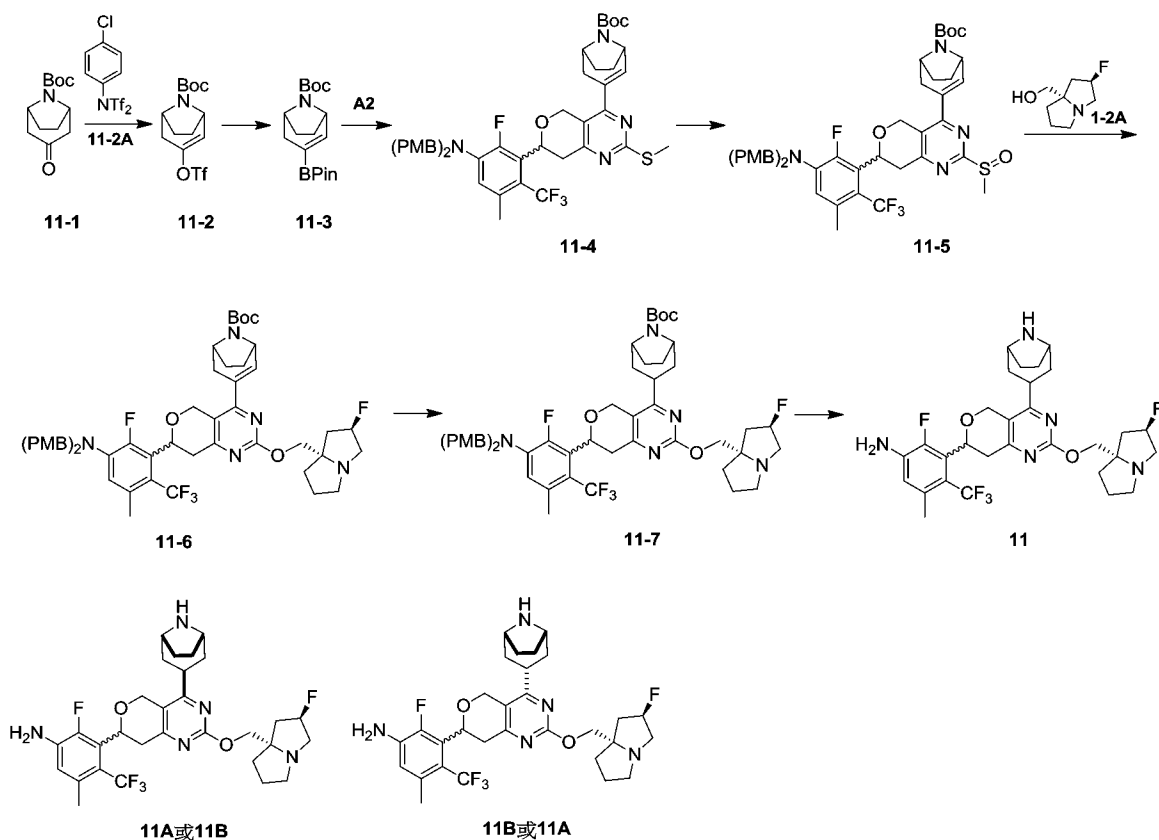
【0173】步驟 6: 中間體 10-6 的製備

在 20°C 下，將化合物 1-2A (47.21 mg, 296.56 μmol) 溶於無水四氫呋喃 (1 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (19.00 mg, 197.71 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時，加入化合物 10-5 (86.00 mg, 98.85 μmol)，反應液在該溫度下繼續攪拌 1 小時。減壓除去有機溶劑，所得粗品加入飽和食鹽水 (1 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL)，分液，減壓除去有機溶劑，粗產物經矽膠柱層析 (洗脫劑：甲醇/二氯甲烷=0~4%) 分離純化，得到化合物 10-6。MS m/z =949.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0174】步驟 7: 化合物 10 的甲酸鹽製備

在 20°C 下，將化合物 10-6 (75.00 mg, 79.03 μmol) 溶於三氟乙酸 (1.5 mL) 中，反應液在該溫度下繼續攪拌 30 分鐘。減壓除去溶劑，所得粗產物通過高效液相色譜法 (柱子: Phenomenex C18 150*40mm*5 μm ; 流動相: [水(0.025% 甲酸)-乙腈]; (乙腈)%: 5%-35%, 10 分鐘) 分離純化，得到化合物 10 的甲酸鹽。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.51 (s, 1H), 6.72 - 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 3H), 4.36 - 4.19 (m, 4H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.71 - 3.40 (m, 4H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.51 - 1.98 (m, 15H), 1.51 - 1.47 (m, 3H)。MS m/z =609.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0175】實施例 11



【0176】 步驟 1: 中間體 11-2 的製備

將 11-1 (10 g, 44.39 mmol, 1 eq) 溶於 THF (100 mL) 中， -78°C 下滴加 LDA (2 M, 24.41 mL, 1.1 eq)，滴畢繼續攪拌 0.5 hr，接著滴加 11-2A (18.30 g, 46.61 mmol, 1.05 eq) 的 THF (50 mL) 溶液，攪拌 0.5 hr，室溫下攪拌 0.5 hr。加入飽和氯化銨溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取 (500mL*2)，合併萃取後的有機相，用 1L 飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。通過柱層析 (洗脫劑：10% 乙酸乙酯/石油醚) 分離得到 11-2。

【0177】 步驟 2: 中間體 11-3 的製備

將 11-2 (15.2 g, 42.54 mmol, 1 eq)， B_2Pin_2 (12.96 g, 51.04 mmol, 1.2 eq)， $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.47 g, 4.25 mmol, 0.1 eq) 和 KOAc (12.52 g, 127.61 mmol, 3 eq) 溶於 1,4-二氧六環 (130 mL) 中，氮氣保護下在 90°C 反應 16 hr。冷至室溫，過矽藻土，通過柱層析分離 (洗脫劑：10% 乙酸乙酯/石油醚) 得到 11-3。

【0178】 步驟 3: 中間體 11-4 的製備

向A2 (3.3 g, 4.33 mmol) 和11-3(2.18 g, 6.50 mmol) 的1,4-二氧六環 (30mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中加入碳酸鈉 (1.38 g, 13.00 mmol) 和1,1-雙(二苯基磷)二茂鐵氯化鈮 (530.68 mg, 649.84 μ mol) , 用氮氣置換三次, 體系在90°C下攪拌加熱12小時。過濾, 將濾液旋乾, 通過柱層析 (洗脫劑: 10~20 % 乙酸乙酯/石油醚) 分離得到11-4。MS m/z: 821.4[M+H]⁺。

【0179】 步驟 4: 中間體 11-5 的製備

向11-4 (530 mg, 645.61 μ mol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入間氯過氧苯甲酸 (131.07 mg, 645.61 μ mol) , 體系在20°C下攪拌0.5小時。反應液依次用30mL飽和碳酸氫鈉溶液和30mL飽和食鹽水洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 旋乾。通過柱層析 (洗脫劑: 20~60%乙酸乙酯/石油醚) 分離得到11-5。MS m/z: 859.3 [M+Na]⁺。

【0180】 步驟 5: 中間體 11-6 的製備

20°C下, 向1-2A (164.35 mg, 1.03 mmol) 的四氫呋喃 (15 mL) , 溶液中加入三級丁醇鈉(99.21 mg, 1.03 mmol) , 體系在該溫度下攪拌0.5小時, 接著加入11-5(720.00 mg, 860.29 μ mol) , 繼續攪拌0.5小時。將反應液用80 mL乙酸乙酯稀釋, 用30 mL飽和食鹽水洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 旋乾通過柱層析 (洗脫劑: 0~5% 甲醇/二氯甲烷) 分離得到11-6。MS m/z: 932.4 [M+H]⁺。

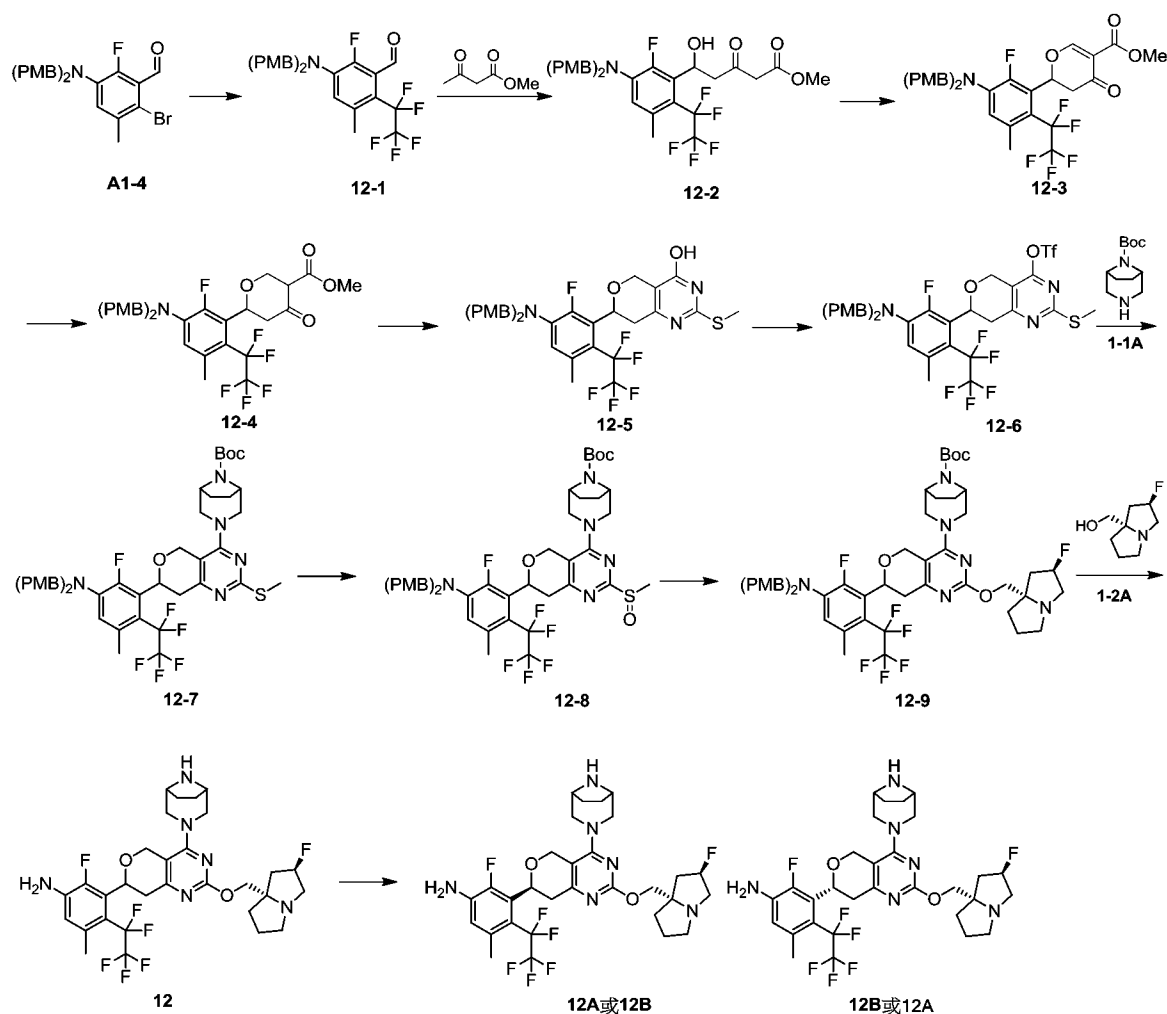
【0181】 步驟 6: 中間體 11-7 的製備

將化合物11-6 ((620 mg, 665.22 μ mol) 的乙醇 (40 mL) 溶液中加入氫氧化鈮 (467.12 mg, 3.33 mmol) , 體系在50°C下氮氣壓力為50 psi下反應 15小時, 過濾, 將濾液旋乾得到11-7。MS m/z: 934.4 [M+H]⁺。

【0182】 步驟 7: 化合物 11A 的鹽酸鹽和化合物 11B 的鹽酸鹽的製備

向 11-7 (500 mg, 535.31 μmol , 1 eq) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5 mL), 體系在 20°C 下攪拌 1 小時, 將反應液旋乾, 通過製備 HPLC (色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 10%-30%, 10min) 分離得到化合物 11A 的鹽酸鹽和化合物 11B 的鹽酸鹽, MS $m/z = 594.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。其中 11A 的鹽酸鹽: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) $\delta = 7.02$ (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.71 - 5.52 (m, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 3H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.38 (m, 8H), 2.36 - 2.17 (m, 5H), 2.04 - 1.86 (m, 2H)。11B 的鹽酸鹽: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) $\delta = 6.95$ (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 1H), 5.31 - 5.17 (m, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 2H), 4.23 - 3.85 (m, 5H), 3.59 - 3.35 (m, 3H), 3.05 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.35 (m, 10H), 2.33 - 1.91 (m, 6H)。

【0183】實施例 12



【0184】 步驟 1: 中間體 12-1 的製備

氮氣保護下，向 100 毫升閃罐中加入原料 A1-4 (5 g, 10.59 mmol)和銅粉 (3.36 g, 52.93 mmol)，隨後加入 DMSO(40 mL)和五氟碘乙烷(5.21 g, 21.17 mmol)，密封完畢後加熱到 120°C 攪拌 12 小時。向反應液中加入 50 毫升飽和食鹽水和 200 毫升甲基三級丁基醚，攪拌 10 分鐘，過濾，靜置分液除去水相，有機相減壓濃縮殘餘物經過過柱機（洗脫劑：5%乙酸乙酯/石油醚），純化得到化合物 12-1。MS $m/z = 512.1[M+H]^+$ 。

【0185】 步驟 2: 中間體 12-2 的製備

冰水浴 0°C 氮氣保護下，向四氫呋喃(50 mL)中加入氫化鈉(1.56 g, 39.10 mmol, 60%含量)，攪拌 15 分鐘後滴加乙醯乙酸乙酯(4.54 g, 39.10 mmol)，繼續攪拌 15 分鐘後滴加正丁基鋰(2.5 M, 15.64 mL)，攪拌 30 分鐘，滴加原料

12-1(4 g, 7.82 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液，得到的混合物自然升至室溫 25°C 攪拌 1 小時。反應液中緩慢加入 50 毫升飽和氯化銨水溶液中淬滅，加 100 毫升甲基三級丁基醚攪拌 5 分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮，殘餘物經過過柱機純化（洗脫劑：10-20%乙酸乙酯/石油醚），得到化合物 12-2。MS $m/z = 628.2[M+H]^+$ 。

【0186】 步驟 3: 中間體 12-3 的製備

室溫 25°C 氮氣保護下，向原料 12-2(1.6 g, 2.55 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中滴加 DMF-DMA(486.09 mg, 4.08 mmol)，攪拌 1 小時，隨後反應瓶置於冰水浴中降溫至 0°C，加入三氟化硼乙醚(542.77 mg, 3.82 mmol)，攪拌 1 小時。向反應液中加入 20 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液和 30 毫升二氯甲烷攪拌 5 分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮殘餘物經過過柱機純化（洗脫劑：10-30%乙酸乙酯/石油醚），得到化合物 12-3。MS $m/z = 638.1[M+H]^+$ 。

【0187】 步驟 4: 中間體 12-4 的製備

乾冰-乙酸乙酯浴-60°C 氮氣保護下，向原料 12-3 的四氫呋喃(15 mL)溶液中滴加三二級丁基硼氫化鋰(1 M, 1.73 mL)，得到的混合物攪拌 60 分鐘。向反應液中加入 2 毫升 0.5M HCl 水溶液，20 毫升飽和食鹽水和 50 毫升乙酸乙酯攪拌 10 分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮，殘餘物經過過柱機純化（洗脫劑：30%乙酸乙酯/石油醚），得到化合物 12-4。MS $m/z = 640.2[M+H]^+$ 。

【0188】 步驟 5: 中間體 12-5 的製備

向原料 12-4(1 g, 1.56 mmol)和 S-甲基異硫脲硫酸鹽 (1.31 g, 4.69 mmol)的乙醇(15 mL)溶液中加入碳酸鈉(331.43 mg, 3.13 mmol)，得到的混合物加熱到 45°C 攪拌 12 小時。反應液減壓濃縮除去大部分乙醇，向殘餘物中加入 10 毫升 0.5M 稀鹽酸和 30 毫升 2-甲基四氫呋喃攪拌 10 分鐘，除去水相，有機

相減壓濃縮殘餘物經過過柱機純化（洗脫劑：10-30%乙酸乙酯/石油醚），得到化合物 12-5。MS $m/z = 680.1[M+H]^+$ 。

【0189】 步驟 6: 中間體 12-6 的製備

冰水浴 0°C 氮氣保護下，向原料 12-5(0.6 g, 882.78 μmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 DIPEA (228.19 mg, 1.77 mmol)，隨後滴加三氟甲磺酸酐 (373.60 mg, 1.32 mmol, 218.48 μL)，攪拌 1 小時。向反應液中加入 20 毫升二氯甲烷稀釋，隨後加入 20 毫升飽和氯化銨水溶液攪拌 10 分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮，得到化合物 12-6。MS $m/z = 812.0[M+H]^+$ 。

【0190】 步驟 7: 中間體 12-7 的製備

室溫 25°C 氮氣保護下，向原料 12-6(0.75 g, 923.95 μmol)的 DMF (10 mL) 溶液中加入 DIPEA (358.24 mg, 2.77 mmol)和 1-1A (235.37 mg, 1.11 mmol)，加熱到 50°C 攪拌 30 分鐘。向反應液中加入 20 毫升水和 30 毫升乙酸乙酯攪拌 10 分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮，殘餘物經過過柱機純化（洗脫劑：10-20%乙酸乙酯/石油醚），得到化合物 12-7。MS $m/z = 874.2[M+H]^+$ 。

【0191】 步驟 8: 中間體 12-8 的製備

冰水浴 0°C 氮氣保護下，向原料 12-7(0.32 g, 366.16 μmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(81.77 mg, 402.77 μmol , 85% 含量)攪拌 2 小時。向反應液中加入 20 毫升二氯甲烷稀釋，隨後加入 10 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液和 10 毫升飽和 Na_2SO_3 溶液攪拌 10 分鐘（經澱粉碘化鉀試紙檢測），除去水相，有機相減壓濃縮。殘餘物經過過柱機純化（洗脫劑：10-30%乙酸乙酯/石油醚），得到化合物 12-8。MS $m/z = 890.2[M+H]^+$ 。

【0192】 步驟 9: 中間體 12-9 的製備

冰水浴 0°C 氮氣保護下，向原料 1-2A(85.87 mg, 539.36 μmol)的四氫呋喃 (5 mL)溶液中加入三級丁醇鈉(69.11 mg, 719.15 μmol)，攪拌 30 分鐘後加入原

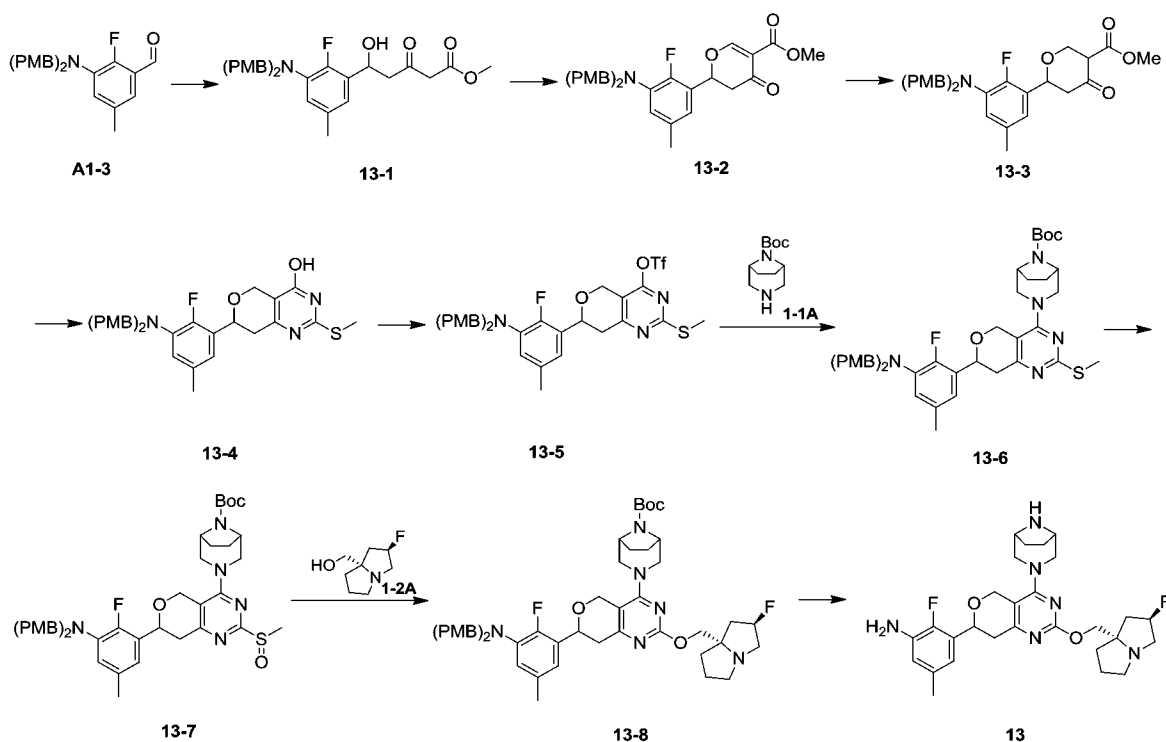
料 12-8(0.32 g, 359.57 μmol)，得到的混合物攪拌 1 小時。向反應液中加入 10 毫升飽和氯化銨水溶液和 20 毫升乙酸乙酯攪拌 10 分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮。殘餘物經過過柱機純化（洗脫劑：10%甲醇/二氯甲烷），得到化合物 12-9。MS $m/z = 985.3[M+H]^+$ 。

【0193】 步驟 10: 化合物 12 的的甲酸鹽、化合物 12A 和化合物 12B 的製備
室溫 25°C 下，向原料 12-9(0.1 g, 101.52 μmol)的二氯甲烷(1.5 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.5 mL)，攪拌 4 小時，反應液直接減壓濃縮，殘餘物經過製備 HPLC 純化（色譜柱: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μm ;流動相: [水(0.025%甲酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-35%,8min) 分離得到 12 的甲酸鹽。再進行手性分離（色譜柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μm);流動相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; (甲醇) %: 40%-40%,10min)，得化合物 12A ($R_t=3.473$ min) 和化合物 12B ($R_t=4.102$ min)。

【0194】 化合物 12A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.74$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.76 - 4.54 (m, 3H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.84 (br dd, $J = 3.2, 17.7$ Hz, 1H), 2.36 (br dd, $J = 2.7, 6.9$ Hz, 5H), 2.16 - 1.68 (m, 8H)。MS $m/z = 645.3[M+H]^+$ 。

【0195】 化合物 12B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.74$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.10 (br dd, $J = 3.9, 10.8$ Hz, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 3H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 4H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.83 (br dd, $J = 3.1, 16.9$ Hz, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 5H), 2.14 - 1.63 (m, 9H)。MS $m/z = 645.3[M+H]^+$ 。

【0196】 實施例 13



【0197】步驟 1: 中間體 13-1 的製備

-5°C 下，將鈉氫 (10.17 g, 254.16 mmol, 60% 含量) 慢慢分批加入到四氫呋喃 (500 mL) 中，用氮氣置換三次，加完後，然後慢慢加入乙醯乙酸甲酯 (29.51 g, 254.16 mmol)，體系在該溫度下反應 10min，接著滴加正丁基鋰 (2.5 M, 101.66 mL)，滴完後繼續攪拌 10min，冷卻到 -10°C，繼續滴加 A1-3 (50 g, 127.08 mmol) 的四氫呋喃 (100 mL) 溶液，滴完後繼續反應 10min。加入 400mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取 (500mL*2)，合併萃取後的有機相，用 1L 飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。通過柱層析 (洗脫劑：15-40 % 乙酸乙酯/石油醚) 分離得到 13-1。

【0198】步驟 2: 中間體 13-2 的製備

向 13-1 (58.5 g, 114.80 mmol) 的二氯甲烷 (350 mL) 溶液中加入二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (21.89 g, 183.69 mmol)，體系在 25°C 下反應 1 小時，冷卻到 0°C，慢慢滴入三氟化硼乙醚 (24.44 g, 172.21 mmol)，繼續反應 15min，向體系中加入 350 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用二氯甲烷 (300mL*2) 萃取，合併

萃取後的有機相，用 500mL 飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，通過柱層析（洗脫劑：15~40 % 乙酸乙酯/石油醚）分離得到 13-2。MS m/z: 520.3 [M+H]⁺。

【0199】 步驟 3: 中間體 13-3 的製備

-60°C 下，向 13-2(42.5 g, 81.80 mmol) 的四氫呋喃 (500 mL) 溶液中滴入三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 89.98 mL)，體系在該溫度下反應 10min。將反應液倒入 1L 1N 的鹽酸溶液中，用乙酸乙酯 (1L*2) 萃取，合併萃取後的有機相，用飽和食鹽水洗滌 (1.5L) 用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾通過柱層析（洗脫劑：0~10% 乙酸乙酯/石油醚）分離得到 13-3。MS m/z: 522.3 [M+H]⁺。

【0200】 步驟 4: 中間體 13-4 的製備

向 13-3 (28.5 g, 54.64 mmol) 和甲基異硫脲硫酸鹽 (45.63 g, 163.93 mmol) 的乙醇(400 mL) 溶液中加入碳酸鈉 (11.58 g, 109.28 mmol, 2 eq)，體系在 50°C 下攪拌加熱 18 小時。減壓濃縮除去大部分乙醇，向體系中加入 400mL 水和 400 mL 乙酸乙酯，用 1N 的鹽酸調節至 pH = 4，分離出有機相，水相用乙酸乙酯 (400mL) 萃取，合併萃取後的有機相。用 500mL 飽和食鹽水洗滌，有機相中有很多不溶固體，將固體濾出，抽乾得 13-4。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 6.88 - 6.80 (m, 5H), 6.73 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J*=4.0, 10.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.41 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。MS m/z: 562.2 [M+H]⁺。

【0201】 步驟 5: 中間體 13-5 的製備

向 13-4(24.5 g, 43.62 mmol, 1 eq) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (300 mL) 溶液中加入二異丙基乙胺 (16.91 g, 130.86 mmol)，接著加入 N-苯基三氟甲基磺醯胺 (18.70 g, 52.34 mmol)，體系在 20°C 下攪拌 0.5 小時，將反應液用 1.5L 乙酸

乙酯稀釋，依次用水（800mL*2）和飽和食鹽水（1L）洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。通過柱層析（洗脫劑：0~10% 乙酸乙酯/石油醚）分離得到 13-5。MS m/z: 694.1 [M+H]⁺。

【0202】 步驟 6: 中間體 13-6 的製備

向 13-5 (21.5 g, 30.99 mmol) 的 N'-N-二甲基甲醯胺 (150 mL) 溶液中加入 1-1A (7.24 g, 34.09 mmol)，體系在 90°C 下加熱 1 小時，將反應液旋乾，通過柱層析（洗脫劑：5~20% 乙酸乙酯/石油醚）分離得到 13-6。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.88 - 6.79 (m, 5H), 6.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=4.0, 10.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.18 - 2.92 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。MS m/z: 756.4 [M+H]⁺。

【0203】 步驟 7: 中間體 13-7 的製備

秤取 13-6 (1 g, 1.32 mmol, 1 eq)，加入 DCM (30 mL) 和 m-CPBA (268.57 mg, 1.32 mmol, 85% 含量, 1 eq)，在 25°C 反應 1hr。加入碳酸氫鈉淬滅，DCM 萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾得到 13-7，直接投下一步。

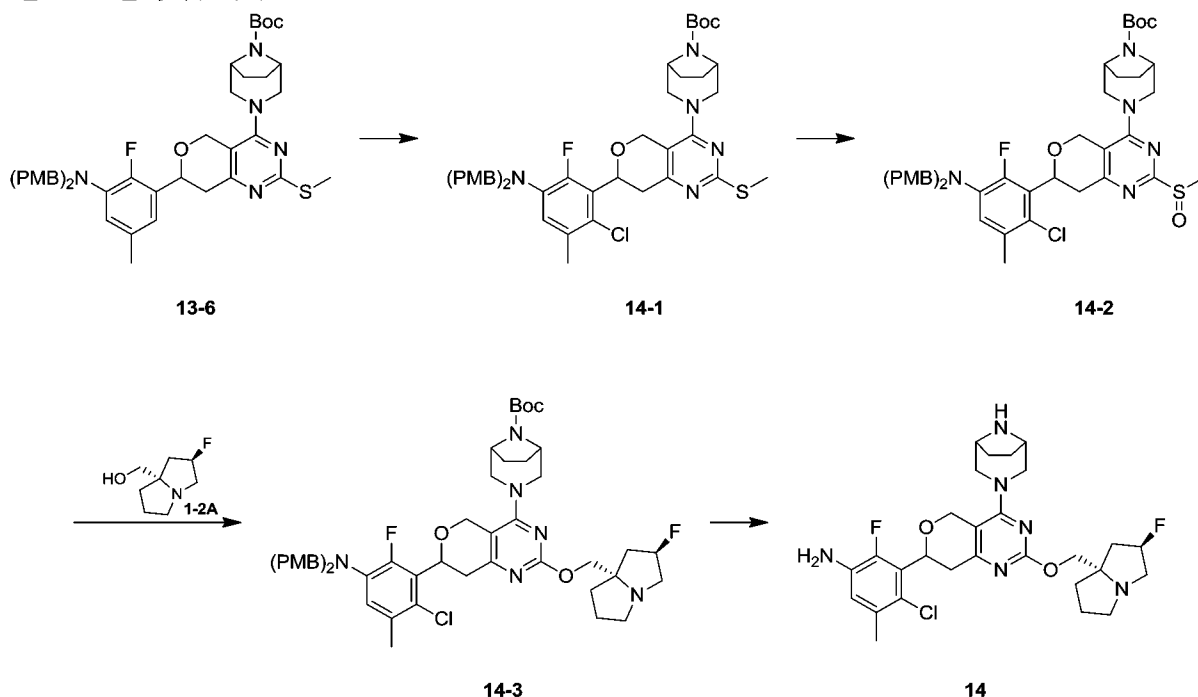
【0204】 步驟 8: 中間體 13-8 的製備

20°C 下，向 1-2A (404.09 mg, 2.54 mmol, 2 eq) 的甲苯 (50 mL) 溶液中加入三級丁醇鈉 (10 mg, 0.103 mmol)，接著加入 13-7 (979.69 mg, 1.27 mmol, 1 eq)，在 120°C 反應 15hr。降到室溫，加水淬滅，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾。通過柱層析（洗脫劑：0~5% 甲醇/二氯甲烷）分離得到 13-8。MS m/z: 867.3 [M+H]⁺。

【0205】 步驟 9: 化合物 13 的鹽酸鹽製備

向13-8 (0.6 g, 692.02 μmol , 1 *eq*)中加入三氟乙酸 (5 mL), 體系在55°C下攪拌5小時, 將反應液旋乾, 通過製備HPLC分離 (色譜柱: Phenomenex C18 150*40mm*5 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 1%-30%, 10min), 得到化合物13的鹽酸鹽。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 - 7.50 (m, 1 H), 7.40 - 7.30 (m, 1 H), 5.74 - 5.55 (m, 1 H), 5.33 - 5.23 (m, 1 H), 5.21 - 5.11 (m, 1 H), 4.84 - 4.76 (m, 2 H), 4.34 - 4.22 (m, 2 H), 4.17 - 3.83 (m, 5 H), 3.71 - 3.61 (m, 1 H), 3.53 - 3.42 (m, 1 H), 3.36 - 3.22 (m, 3 H), 3.17 - 3.04 (m, 1 H), 2.85 - 2.47 (m, 3 H), 2.01 - 2.43 (m, 10H)。MS *m/z*: 527.2 [M+H]⁺。

【0206】實施例 14



【0207】步驟 1：中間體 14-1 的合成

將化合物 13-6 (200 mg, 264.57 μmol , 1 *eq*) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中, 然後加入 N-氯代丁二醯亞胺 (45.93 mg, 343.94 μmol , 1.3 *eq*), 所得反應液 25°C 攪拌反應 15 小時。反應液直接用高效液相色譜分離, 分離條件: (色譜柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流動相: [水(0.025%三氟

乙酸)-乙腈];乙腈% :50%-80%,8min) , 得到化合物 14-1 的三氟乙酸鹽。MS $m/z = 790.4 [M+H]^+$ 。

【0208】步驟 2：中間體 14-2 的合成

將化合物 14-1 的三氟乙酸鹽 (123mg) 溶解於無水二氯甲烷 (2 mL) 中，然後加入間氯過氧苯甲酸 (31.59mg) ，所得反應液 15°C 攪拌反應 15 小時。將反應液旋乾得到粗品，粗品過柱純化 (甲醇/二氯甲烷=0~3%) 得到 14-2。MS $m/z = 806.2[M+H]^+$ 。

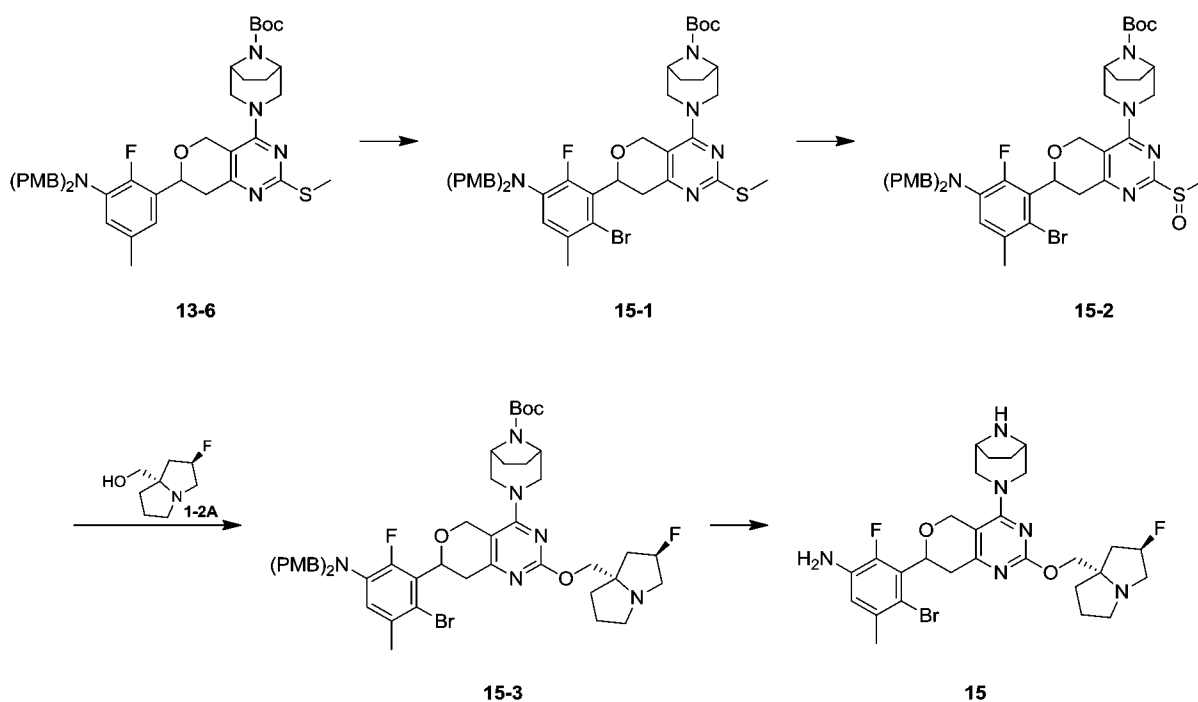
【0209】步驟 3：中間體 14-3 的合成

將化合物 1-2A (37.96 mg, 238.47 μmol , 3eq) ，三級丁醇鈉 (15.28 mg, 158.98 μmol , 2eq) 和化合物 14-2 (64.1mg, 79.49 μmol , 1eq) 加入到甲苯 (2 mL) 中，於 15°C 攪拌反應 4 小時，將反應液用 30mL 乙酸乙酯稀釋，然後用水 5 mL 和飽和食鹽水 5 mL 洗滌，有機相旋乾得到粗品，粗品過柱純化 (甲醇/二氯甲烷=0~5%) 得到化合物 14-3。MS $m/z=901.3[M+H]^+$ 。

【0210】步驟 4：化合物 14 的鹽酸鹽合成

將化合物 14-3 (67 mg, 74.32 μmol , 1eq) 加入到三氟乙酸(2 mL)中，25°C 攪拌反應 4 小時。將反應液旋乾，殘留物中加入碳酸鈉 300mg 和乙酸乙酯 5 mL 攪拌 20 分鐘，過濾，濾液減壓除去溶劑得到粗品。粗品高效液相色譜製備分離 (分離條件：色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%,10min) 得到化合物 14 的鹽酸鹽，MS $m/z=561.2[M+H]^+$ 。

【0211】實施例 15



【0212】步驟 1: 中間體 15-1 的製備

秤取 13-6 (2.00 g, 2.64 mmol, 1 eq), 加入 DMF (50 mL) 和 NBS (940.54 mg, 5.28 mmol, 2 eq), 加畢於 25°C 反應 4hr。加入碳酸氫鈉淬滅, 乙酸乙酯萃取, 無水硫酸鈉乾燥, 旋乾。通過柱層析 (洗脫劑: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚) 分離得到 15-1。MS m/z: 834.2 [M+H]⁺。

【0213】步驟 2: 中間體 15-2 的製備

秤取 15-1 (1 g, 1.32 mmol, 1 eq), 加入 DCM (30 mL) 和 m-CPBA (268.57 mg, 1.32 mmol, 85% 含量, 1 eq), 於 25°C 反應 1hr。加入碳酸氫鈉淬滅, DCM 萃取, 無水硫酸鈉乾燥, 旋乾得到 15-2, 直接投下一步。

【0214】步驟 3: 中間體 15-3 的製備

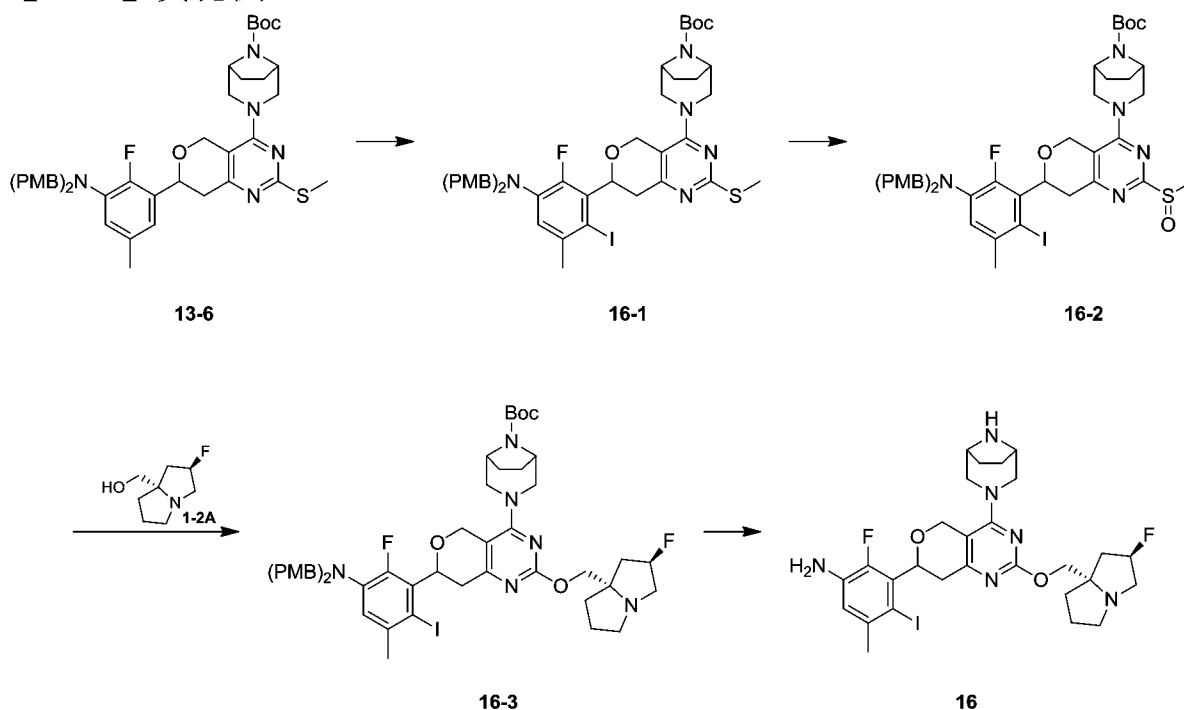
20°C 下, 向 1-2A (16 mg, 0.103 mmol) 的四氫呋喃 (15 mL), 溶液中加入三級丁醇鈉 (10 mg, 0.103 mmol), 體系在該溫度下攪拌 0.5 小時, 接著加入 15-2 (73 mg, 86 μmol), 繼續攪拌 0.5 小時。將反應液用 10 mL 乙酸乙酯稀

釋，用10 mL飽和食鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾通過柱層析（洗脫劑：0~5% 甲醇/二氯甲烷）分離得到15-3。MS m/z: 946.8 [M+H]⁺。

【0215】 步驟 4: 化合物 15 的鹽酸鹽製備

向 15-3 (40mg, 1 eq) 中加入三氟乙酸 (1 mL)，體系在 55°C 下攪拌 2 小時，將反應液旋乾，通過製備 HPLC (色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5μm; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)% : 1%-30%,10min)，得到化合物 15 的鹽酸鹽。MS m/z: 605.0 [M+H]⁺。

【0216】 實施例 16



【0217】 步驟 1: 中間體 16-1 的製備

秤取 13-6 (1 g, 1.32 mmol, 1 eq)，加入 DMF (25 mL)，NIS (892.85 mg, 3.97 mmol, 3 eq)。25°C 反應 5hr。加水淬滅，乙酸乙酯萃取，水洗，乾燥。通過柱層析(洗脫劑：5~20% 乙酸乙酯/石油醚)分離得到 16-1。MS m/z: 882.2 [M+H]⁺。

【0218】 步驟 2: 中間體 16-2 的製備

秤取 16-1 (0.6 g, 680.40 μmol , 1 *eq*)，加入 DCM (30 mL)和 m-CPBA (138.14 mg, 680.40 μmol , 85%含量, 1 *eq*)，於 25°C 反應 1hr。加入碳酸氫鈉淬滅，DCM 萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾得到 16-2，直接投下一步。

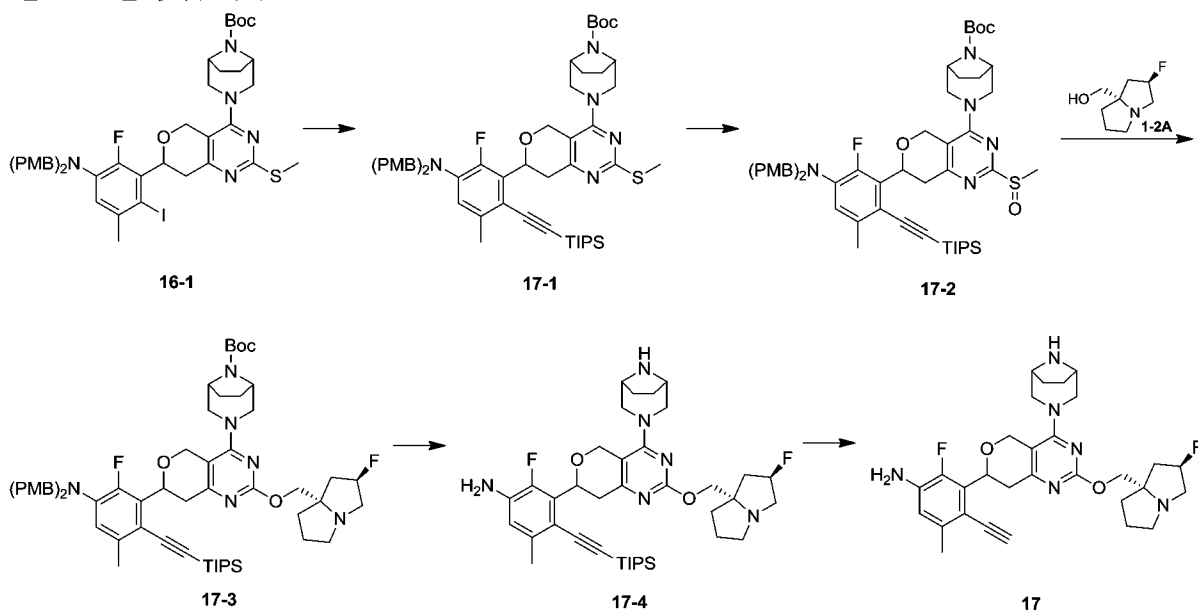
【0219】 步驟 3: 中間體 16-3 的製備

20°C 下，向 1-2A (132.99 mg, 835.34 μmol , 1.5 *eq*) 的四氫呋喃 (50 mL) 溶液中加入三級丁醇鈉 (80.28 mg, 835.34 μmol , 1.5 *eq*)，接著加入 16-2 (0.5 g, 556.90 μmol , 1 *eq*)，加畢於 25°C 反應 15hr。加水淬滅，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾。通過柱層析 (洗脫劑: 0~5% 甲醇/二氯甲烷) 分離得到 16-3。MS m/z : 993.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0220】 步驟 4: 化合物 16 的鹽酸鹽製備

向 16-3 (0.3 g, 302.14 μmol , 1 *eq*) 中加入三氟乙酸 (5 mL)，體系在 55°C 下攪拌 5 小時，將反應液旋乾，通過製備 HPLC (色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 1%-30%, 10min) 分離，得到化合物 16 的鹽酸鹽。MS m/z : 653.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0221】 實施例 17



【0222】 步驟 1: 中間體 17-1 的製備

秤取 16-1 (0.8 g, 907.20 μmol , 1 *eq*), 加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (127.35 mg, 181.44 μmol , 0.2 *eq*), CuI (51.83 mg, 272.16 μmol , 0.3 *eq*), EtOH (20 mL), Et_3N (229.50 mg, 2.27 mmol, 315.68 μL , 2.5 *eq*), 三甲基矽基乙炔 (330.91 mg, 1.81 mmol, 407.07 μL , 2 *eq*)。抽換氮氣 3 次, 80°C 反應 5hr。過矽藻土, 旋乾, 通過柱層析 (洗脫劑: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚) 分離得到 17-1。MS *m/z*: 936.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0223】 步驟 2: 中間體 17-2 的製備

秤取 17-1 (0.4 g, 427.21 μmol , 1 *eq*), 加入 DCM (10 mL) 和 *m*-CPBA (86.73 mg, 427.21 μmol , 85% 含量, 1 *eq*), 加畢於 25°C 反應 1hr。加入碳酸氫鈉淬滅, DCM 萃取, 無水硫酸鈉乾燥, 旋乾得到 17-2, 直接投下一步。MS *m/z*: 952.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0224】 步驟 3: 中間體 17-3 的製備

20°C 下, 向 1-2A (100.31 mg, 630.05 μmol , 1.5 *eq*) 的四氫呋喃 (5 mL) 溶液中加入三級丁醇鈉 (60.55 mg, 630.05 μmol , 1.5 *eq*), 接著加入 17-2 (0.4 g, 420.04 μmol , 1 *eq*), 加畢 25°C 反應 15hr。加水淬滅, 乙酸乙酯萃取, 無水硫酸鈉乾燥, 旋乾。得到 17-3。MS *m/z*: 1047.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0225】 步驟 4: 中間體 17-4 的甲酸鹽製備

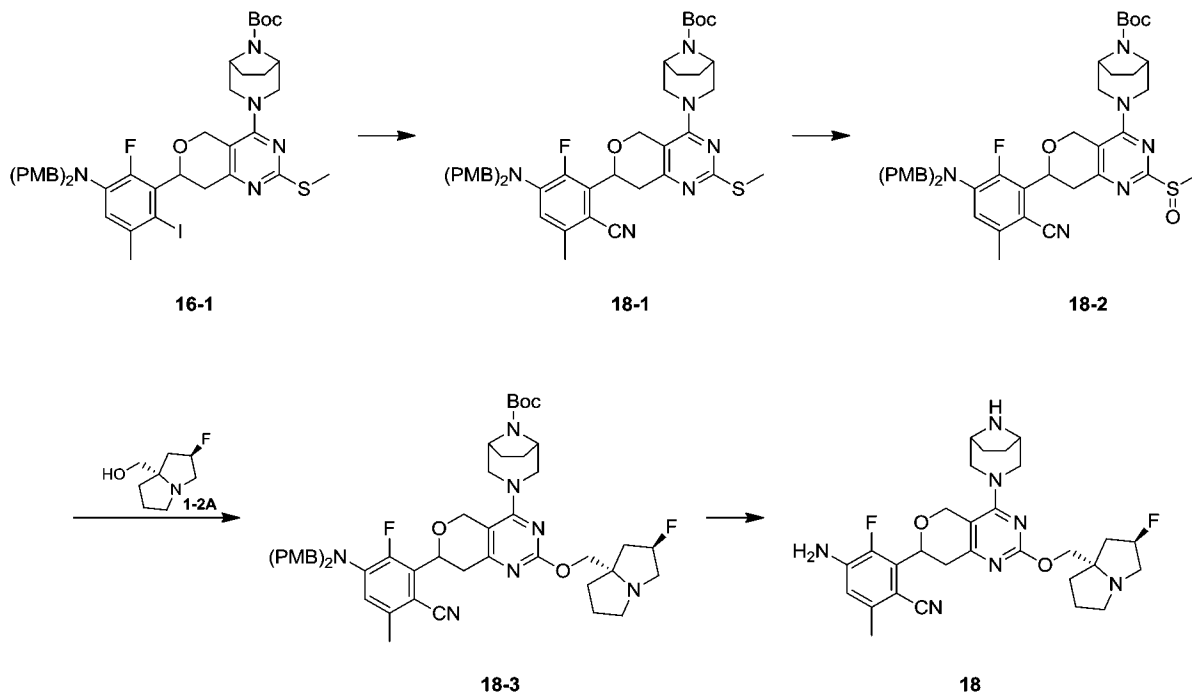
向 17-3 (0.3 g, 302.14 μmol , 1 *eq*) 中加入三氟乙酸 (6 mL), 體系在 25°C 下攪拌 5 小時, 將反應液旋乾, 通過製備 HPLC 色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ; 流動相: [水(0.025% 甲酸)-乙腈]; (乙腈)%: 17%-57%, 8min) 分離, 得到化合物 17-4 的甲酸鹽。MS *m/z*: 707.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0226】 步驟 5: 化合物 17 的製備

秤取 17-4 的甲酸鹽 (30 mg), 加入 THF (2 mL), 四甲基氟化銨 (11.86 mg, 127.30 μmol , 3 *eq*), 60°C 反應 4hr。直接旋乾, 通過 HPLC 分離 (色譜柱:

Phenomenex C18 80*40mm*3 μ m;流動相: [水 (0.5%氨水)-乙腈]; (乙腈) %: 43%-73%,8min) , 得化合物 17。MS m/z: 551.2 [M+H]⁺。

【0227】實施例 18



【0228】步驟 1: 中間體 18-1 的製備

秤取 16-1 (0.4 g, 453.60 μ mol, 1 *eq*), 加入 K_4FeCN_6 (36.76 mg, 99.79 μ mol, 0.22 *eq*), Na_2CO_3 (48.08 mg, 453.60 μ mol, 1 *eq*), $Pd(OAc)_2$ (20.37 mg, 90.72 μ mol, 0.2 *eq*), DMAc (5 mL)。抽換氮氣 3 次, 120°C 反應 15hr。加水淬滅, 乙酸乙酯萃取, 乾燥, 旋乾。通過柱層析 (洗脫劑: 5~20% 乙酸乙酯/石油醚) 分離得到 18-1。MS m/z: 781.2 [M+H]⁺。

【0229】步驟 2: 中間體 18-2 的製備

秤取 18-1 (100 mg, 128.05 μ mol, 1 *eq*), 加入 DCM (10 mL) 和 m-CPBA (26.00 mg, 128.05 μ mol, 85% 含量, 1 *eq*), 加畢於 25°C 反應 1hr。加入碳酸氫鈉淬滅, DCM 萃取, 無水硫酸鈉乾燥, 旋乾得到 18-2, 直接投下一步。MS m/z: 797.2 [M+H]⁺。

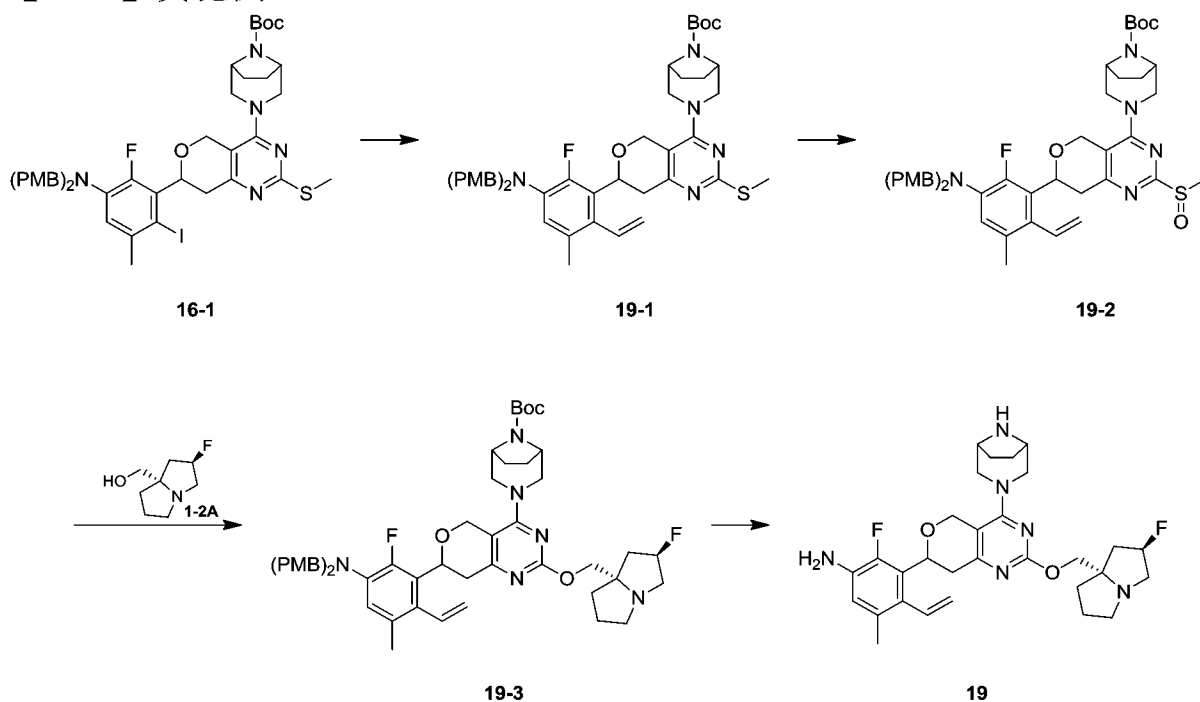
【0230】步驟 3: 中間體 18-3 的製備

20°C下，向1-2A (27.97 mg, 175.67 μmol , 2 *eq*)的甲苯(5 mL)溶液中加入三級丁醇鈉(10.97 mg, 114.19 μmol , 1.3 *eq*)，接著加入18-2(70 mg, 87.84 μmol , 1 *eq*)，加畢於120°C反應5hr。加水淬滅，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾，得到18-3。MS m/z: 892.4 [M+H]⁺。

【0231】步驟 4: 化合物 18 的製備

向 18-3(60 mg, 108.77 μmol , 1 *eq*)中加入三氟乙酸 (5 mL)，體系在 50 °C 下攪拌 2 小時，將反應液旋乾，先酸性 HPLC 分離 (色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%,10min) ，再鹼性分離 (色譜柱: Phenomenex C18 80*40mm*3 μm ;流動相: [水 (0.5%氨水)-乙腈];(乙腈)%: 40%-70%,8min) 得到化合物 18。MS m/z: 552.3 [M+H]⁺。

【0232】實施例 19



【0233】步驟 1: 中間體 19-1 的製備

秤取 16-1 (0.1 g, 113.40 μmol , 1 *eq*)，加入 Pd(dppf)Cl₂ (16.60 mg, 22.68 μmol , 0.2 *eq*)，1,4-二氧六環 (5 mL)，H₂O (1 mL)，乙烯基硼酸酯((26.20 mg, 170.10 μmol , 28.85 μL , 1.5 *eq*)，K₂CO₃ (23.51 mg, 170.10 μmol , 1.5 *eq*)。抽換

氮氣 3 次，95°C 反應 15hr。直接旋乾。通過柱層析（洗脫劑：5~20% 乙酸乙酯/石油醚）分離得到 19-1。MS m/z: 782.3 [M+H]⁺。

【0234】 步驟 2: 中間體 19-2 的製備

秤取 19-1 (0.07 g, 89.52 μmol, 1 eq)，加入 DCM (10 mL)，加入 m-CPBA (18.17 mg, 89.52 μmol, 85% 含量, 1 eq)，加畢於 25°C 反應 1hr。加入碳酸氫鈉淬滅，DCM 萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾得到 19-2，直接投下一步。

MS m/z: 798.3 [M+H]⁺。

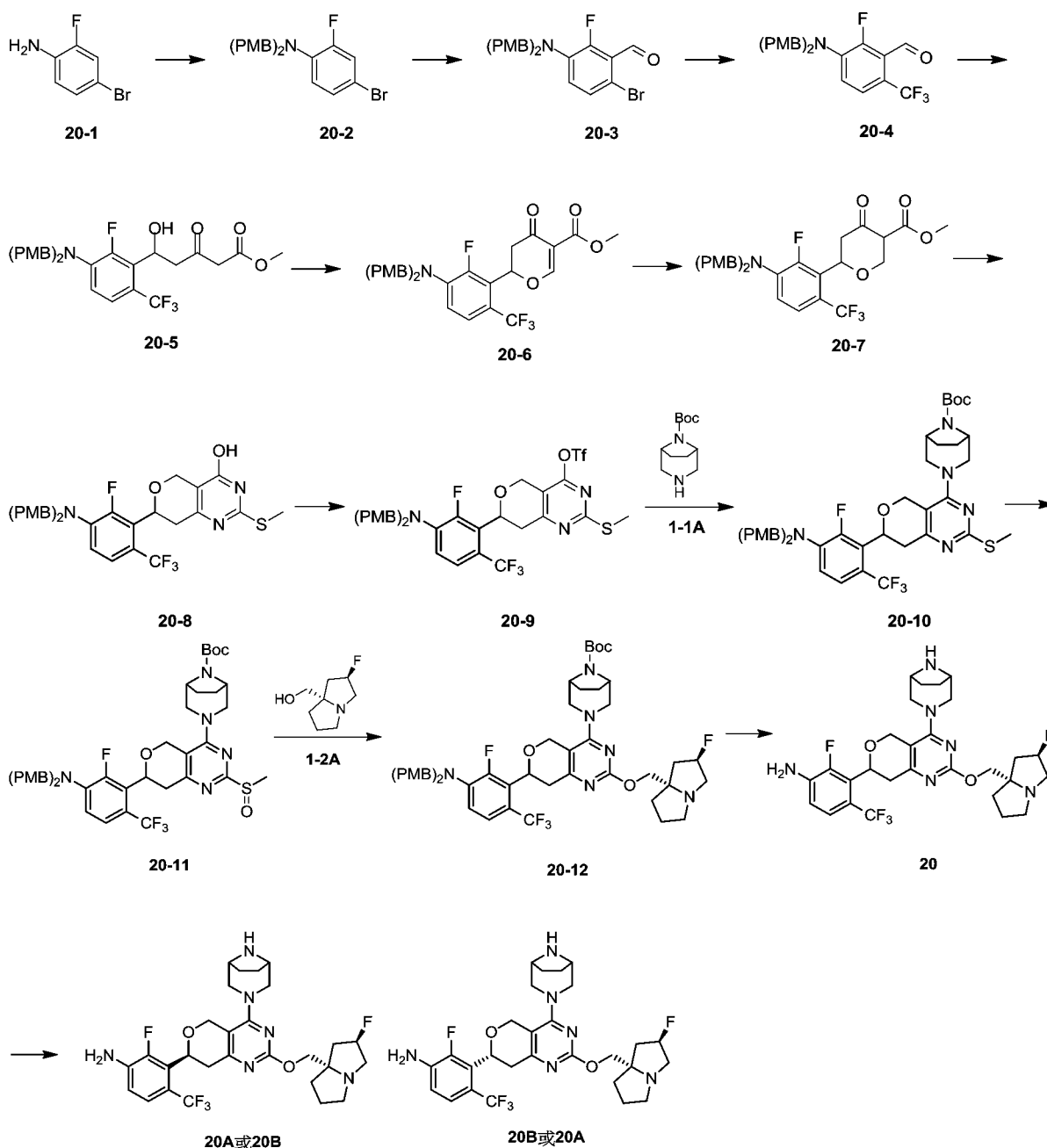
【0235】 步驟 3: 中間體 19-3 的製備

20°C 下，向 1-2A (19.95 mg, 125.32 μmol, 2 eq) 的甲苯 (5 mL) 溶液中加入三級丁醇鈉 (9.03 mg, 93.99 μmol, 1.5 eq)，接著加入 19-2 (0.05 g, 62.66 μmol, 1 eq)，加畢於 120°C 反應 5hr。加水淬滅，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾，得到 19-3。MS m/z: 893.3 [M+H]⁺。

【0236】 步驟 4: 化合物 19 的鹽酸鹽製備

向 19-3 (50 mg, 55.99 μmol, 1 eq) 中加入三氟乙酸 (3 mL)，體系在 55 °C 下攪拌 5 小時，將反應液旋乾，酸性 HPLC 分離（色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5μm; 流動相: [水(0.05% 鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 1%-30%, 10min），得到化合物 19 的鹽酸鹽。MS m/z: 553.3 [M+H]⁺。

【0237】 實施例 20



【0238】步驟 1：中間體 20-2 的合成

將化合物20-1 (85 g, 447.34 mmol, 1 eq)、碳酸鉀 (154.57 g, 1.12 mol, 2.5 eq) 和碘化鉀 (74.26 g, 447.34 mmol, 1 eq) 加入到N-甲基吡咯烷酮 (850 mL) 中，緩慢滴加入對甲氧苄氯 (143.62 g, 917.04 mmol, 124.89 mL, 2.05 eq)，體系緩慢放熱至30°C，明顯產氣，反應1小時。將反應液倒入1 L水中，再加入500 mL甲基三級丁基醚攪拌，分液後收集有機相，水相用甲基三級丁基醚萃取(500 mL * 2)。合併有機相，飽和食鹽水洗滌(1 L x 2)，無水硫酸鈉

乾燥，減壓濃縮。向粗品中加入400 mL石油醚，打漿2小時，過濾，將濾餅利用石油醚（100 mL*2）淋洗後，旋乾得到化合物20-2。MS m/z =430.0[M+H]⁺。

【0239】 步驟 2：中間體 20-3 的合成

將2,2,6,6-四甲基哌啶(39.39 g, 278.87 mmol, 47.34 mL, 3 eq)加入到無水四氫呋喃(400 mL)中，降溫至-10°C，氮氣置換三次，氮氣保護下滴加正丁基鋰(2.5 M, 111.55 mL, 3 eq)，-10°C反應10分鐘後，降溫至-60°C，滴加入化合物20-2(40 g, 92.96 mmol, 1 eq)的無水四氫呋喃(100mL)溶液，反應0.5小時後，快速加入N,N-二甲基甲醯胺(67.94 g, 929.56 mmol, 71.52 mL, 10 eq)，反應10分鐘。將反應液加入到500 mL的飽和氯化銨中，用乙酸乙酯(200 mL * 2)萃取，合併有機相，500 mL的飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品混合溶劑（石油醚：甲基三級丁基醚=5:1）100 mL打漿16小時，過濾，將濾餅淋洗（石油醚：甲基三級丁基醚=5:1，50 mL * 2）後，旋乾，得到化合物20-3，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.35 (s, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 6.90 - 6.77 (m, 5H), 4.24 (s, 4H), 3.79 (s, 6H)。MS m/z =458.0[M+H]⁺。

【0240】 步驟 3：中間體 20-4 的合成

將化合物20-3(42 g, 91.64 mmol, 1 eq)加入到N,N-二甲基甲醯胺(210 mL)中，氮氣置換三次，氮氣保護下加入碘化亞銅(3.49 g, 18.33 mmol, 0.2 eq)，升溫至80°C，滴加入氟磺醯二氟乙酸甲酯(52.82 g, 274.92 mmol, 34.98 mL, 3 eq)，升溫至100°C，反應1小時。將反應液墊矽藻土過濾，濾餅用甲基三級丁基醚（300 mL * 4）淋洗後，用1 L的水洗滌，1 L的飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，得到化合物20-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =

10.44 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 6.97 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 4.39 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), MS $m/z = 448.0[M+H]^+$ 。

【0241】 步驟 4：中間體 20-5 的合成

將鈉氫(1.27 g, 31.85 mmol, 60% 含量, 2.5 eq)溶於四氫呋喃 (60 mL)，氮氣置換兩次，然後降溫至 0°C ，加入乙醯乙酸甲酯(3.70 g, 31.85 mmol, 3.42 mL, 2.5 eq)，攪拌10min，然後加入正丁基鋰 (2.5 M, 12.74 mL, 2.5 eq)，繼續攪拌10min。降溫 -15°C ，加入化合物20-4(5.7 g, 12.74 mmol, 1 eq)的四氫呋喃 (5 mL)，繼續攪拌30min。向反應液中加入100 mL 飽和氯化銨，乙酸乙酯萃取 (100mL*2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，柱純化 (石油醚：乙酸乙酯=10：1) 得化合物20-5。MS $m/z = 586.2[M+Na]^+$ 。

【0242】 步驟 5：中間體 20-6 的合成

將化合物20-5(6 g, 10.39 mmol, 1 eq)溶於二氯甲烷 (60 mL)，然後加入N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (2.48 g, 20.78 mmol, 2.76 mL, 2 eq)， 25°C 攪拌12hr，然後降溫至 0°C ，加入三氟化硼乙醚複合物(2.65 g, 18.70 mmol, 2.31 mL, 1.8 eq)， 25°C 攪拌1hr。將濾液緩慢倒入50mL飽和氯化銨溶液中，用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取，有機相用飽和食鹽水 (30mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。過柱純化 (石油醚：乙酸乙酯=10：1) 得化合物20-6。MS $m/z = 596.1[M+Na]^+$ 。

【0243】 步驟 6：中間體 20-7 的合成

將化合物20-6(4.2 g, 7.32 mmol, 1 eq)溶於四氫呋喃 (40 mL)，降溫至 -65°C ，然後加入三二級丁基硼氫化理 (1 M, 8.79 mL, 1.2 eq)，繼續攪拌0.5hr。加水淬滅，將反應體系緩慢倒入10mL飽和氯化銨溶液中，用乙酸乙酯 (10mL*2) 萃取，有機相用飽和食鹽水 (20mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得化合物20-7。MS $m/z = 576.2[M+H]^+$ 。

【0244】 步驟 7：中間體 20-8 的合成

將化合物20-7 (2 g, 3.47 mmol, 1 eq), *S*-甲基異硫脲硫酸鹽(4.84 g, 17.37 mmol, 5 eq)溶於乙醇 (40 mL), 水 (5 mL), 然後加入碳酸鈉 (1.29 g, 12.16 mmol, 3.5 eq), 50°C繼續攪拌16hr。向反應液中加入50 mL 水, 用乙酸乙酯 (40mL*2) 萃取, 有機相用飽和食鹽水 (20mL) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮。得化合物20-8。MS $m/z = 616.1[M+H]^+$ 。

【0245】 步驟 8：中間體 20-9 的合成

將化合物20-8(2.25 g, 3.65 mmol, 1 eq), *N,N*-二異丙基乙胺(2.83 g, 21.93 mmol, 3.82 mL, 6 eq)溶於二氯甲烷 (20 mL), 降溫至0°C, 然後加入三氟甲磺酸酐(4.64 g, 16.45 mmol, 2.71 mL, 4.5 eq), 0°C繼續攪拌0.5hr。將反應液用飽和氯化銨 (20mL) 洗, 飽和食鹽水 (20mL) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾濾液減壓濃縮。過柱純化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 化合物20-9。MS $m/z = 748.1[M+H]^+$ 。

【0246】 步驟 9：中間體 20-10 的合成

將化合物20-9(0.35 g, 468.10 μmol , 1 eq)、*N,N*-二異丙基乙胺(302.50 mg, 2.34 mmol, 407.68 μL , 5 eq)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL), 然後加入 1-1A(248.43 mg, 1.17 mmol, 2.5 eq), 50°C繼續攪拌0.5hr。向反應液中加入 25mL乙酸乙酯, 飽和氯化銨 (25mL) 洗, 飽和食鹽水洗 (25mL*2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾濃縮。過柱純化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得化合物20-10。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.27 (m, 1H), 7.14 -7.17(m, 4H), 6.81-6.84 (m, 5H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 6H), 3.89-3.79 (m, 8H), 3.46-3.39 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 3H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。MS $m/z = 810.3[M+H]^+$ 。

【0247】 步驟 10：中間體 20-11 的合成

第 90 頁, 共 135 頁(發明說明書)

將化合物20-10(300 mg, 370.41 μmol , 1 eq)溶於二氯甲烷 (3 mL)，然後加入間氯過氧苯甲酸 (97.76 mg, 481.54 μmol , 85%含量, 1.3 eq)，15°C繼續攪拌0.5hr。將反應液用20mL 二氯甲烷稀釋，5%硫代硫酸鈉洗 (10mL)，飽和碳酸氫鈉洗 (10mL)，飽和食鹽水 (10mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。過柱純化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得化合物20-11。MS $m/z = 826.3[M+H]^+$ 。

【0248】 步驟 11：中間體 20-12 的合成

將1-2A(77.10 mg, 484.31 μmol , 2.5 eq)溶於四氫呋喃(3 mL)，降溫至-15°C，然後加入三級丁醇鈉 (37.24 mg, 387.45 μmol , 2 eq)，-15°C繼續攪拌0.5hr，然後加入化合物20-11(160 mg, 193.73 μmol , 1 eq)的四氫呋喃 (1 mL) 溶液，繼續攪拌1 hr。將濾液緩慢倒入20 mL飽和氯化銨溶液中，用乙酸乙酯 (15 mL*2) 萃取，有機相用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。過柱純化 (二氯甲烷: 甲醇=50:1)，得化合物20-12。MS $m/z = 921.4[M+H]^+$ 。

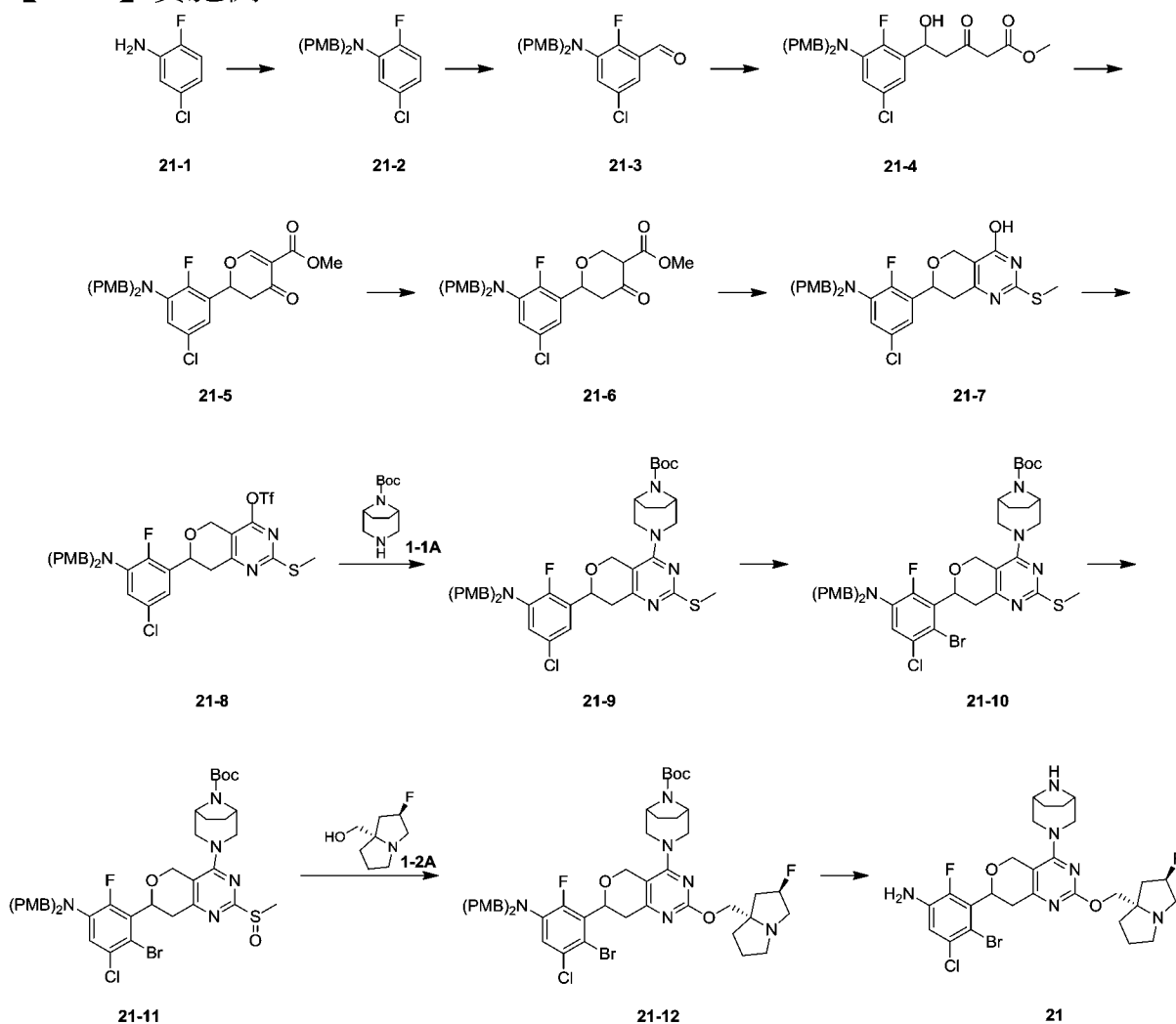
【0249】 步驟 12：化合物 20 的鹽酸鹽、化合物 20A 和化合物 20B 的合成

將化合物20-12 (0.11 g, 119.43 μmol , 1 eq)溶於二氯甲烷 (4 mL)，然後加入三氟乙酸(1.36 g, 11.94 mmol, 884.31 μL , 100 eq)，15°C攪拌5hr，將濾液緩慢倒入10mL水中，分液，水相用飽和碳酸氫鈉調pH = 9，乙酸乙酯萃取 (15mL*2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。進行pre-HPLC分離(色譜柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μm ;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 5%-25%,8min)，得化合物20的鹽酸鹽。再進行手性分離 (色譜柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10 μm);流動相: [0.1%氨水 乙醇];(乙醇)%: 40%-40%,12min)，得化合物20A (Rt = 3.920) 和化合物20B (Rt = 4.275)。

【0250】 化合物20A：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.29 (m, 2H), 6.75-6.79(m, 1H), 5.12-5.33 (m, 2H), 4.75-4.79 (m, 2H), 3.88-4.10 (m, 5H), 2.96-3.58 (m, 12H), 2.15-2.28 (m, 3H), 1.87-1.96(m, 5H) 。 MS m/z =581.2[M+H]⁺ 。

【0251】 化合物20B：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.77 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.34 - 5.17 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 - 3.08 (m, 6H), 3.06 - 2.89 (m, 3H), 2.31- 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.65 (m, 7H) , MS m/z =581.2[M+H]⁺ 。

【0252】 實施例 21



【0253】 步驟 1：中間體 21-2 的合成

向預先乾燥的反應瓶中加入化合物 21-1 (20 g, 137.40 mmol, 1 eq) , N,N-二甲基甲醯胺(200 mL) , 碘化鉀(22.81 g, 137.40mmol, 1 eq) , 無水碳酸鉀 (47.47 g, 343.50 mmol, 2.5 eq) , 攪拌下加入對甲氧苄氯(44.11 g, 281.67 mmol, 38.36 mL, 2.05 eq) , 然後升溫至 65°C 攪拌 4hr , 反應液降溫至室溫 , 然後墊矽藻土過濾 , 200 mL 甲基三級丁基醚淋洗濾餅 , 然後濾液加入 200 mL 水 , 萃取 , 水相用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取 , 然後合併有機相 , 飽和食鹽水 (200 mL*3) 洗滌 , 無水硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 濃縮 , 得到粗品 , 粗品用 50 mL 石油醚打漿 48 hr , 過濾 , 收集濾餅 , 乾燥得到產品 , 得到化合物 21-2 , 直接用於下一步 , $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.18 - 7.17$ (m, 5H), 6.85 - 6.82 (m, 6H), 4.24 (s, 4H), 3.74 - 3.71 (m, 6H) 。 MS $m/z = 386.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0254】 步驟 2：中間體 21-3 的合成

將2,2,6,6-四甲基哌啶(43.93 g, 311.00 mmol, 52.80 mL, 4 eq)溶於四氫呋喃 (300 mL) , 然後降溫至-5°C , 加入正丁基鋰 (2.5 M, 124.40 mL, 4 eq) , 攪拌0.5 hr , 然後降溫至-60°C , 加入化合物21-2(30 g, 77.75 mmol, 1 eq)的四氫呋喃 (30 mL) , 攪拌0.5 hr , 然後加入N,N-二甲基甲醯胺 (113.66 g, 1.55 mol, 119.64 mL, 20 eq) , 繼續攪拌0.5 hr 。 向反應液加入200mL飽和氯化銨。乙酸乙酯萃取 (200mL) , 分液 , 飽和食鹽水洗100 mL , 無水硫酸鈉乾燥過濾濃縮。過柱純化 (石油醚：乙酸乙酯=10：1) , 得化合物21-3 。

【0255】 步驟 3：中間體 21-4 的合成

將鈉氫(6.38 g, 159.47 mmol, 60%含量, 2.2 eq) 溶於四氫呋喃(300 mL) , N_2 置換兩次 , 然後降溫至0°C , 加入乙醯乙酸甲酯(18.52 g, 159.47 mmol, 17.15 mL, 2.2 eq) , 攪拌10min , 然後加入正丁基鋰(2.5 M, 63.79 mL, 2.2 eq) , 繼續攪拌10min , 降溫-15°C , 加入化合物21-3 (30 g, 72.49 mmol, 1 eq)的四

氫呋喃 (50 mL)，繼續攪拌30min。向反應液中加入100 mL 飽和氯化銨，乙酸乙酯萃取 (100mL*2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮。過柱純化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得化合物21-4。MS $m/z = 530.2[M+H]^+$ 。

【0256】 步驟 4：中間體 21-5 的合成

將化合物21-4 (20 g, 37.74 mmol, 1 eq)溶於無水二氯(50 mL)中，氮氣保護下加入N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (5.40 g, 45.28 mmol, 6.02 mL, 1.2 eq)，25°C反應16hr，加入三氟化硼乙醚 (6.43 g, 45.28 mmol, 5.59 mL, 1.2 eq)，20°C反應1hr，將反應液加入50 mL飽和碳酸氫鈉溶液中，用二氯甲烷 (20 mL*2) 萃取分液，合併有機相，用30 mL飽和食鹽水洗滌後，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮。粗品過柱純化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-1:1)得到化合物21-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.45$ (s, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.00 - 6.69 (m, 6H), 5.80 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 5H), 3.79 (m, 1H), 3.94 - 3.66 (m, 8H), 2.98 - 2.73 (m, 1H)。MS $m/z = 540.2[M+H]^+$ 。

【0257】 步驟 5：中間體 21-6 的合成

將化合物 21-5(12 g, 22.22 mmol, 1 eq) 加入無水四氫呋喃 (30 mL) 中，在氮氣保護下加入三二級丁基硼氫化鋰 (11.83 g, 62.22 mmol, 13.60 mL, 2.8 eq)，-60°C 反應 1 hr，將反應液加入 40mL 水中，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，合併有機相，再用 20 mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品過柱純化 (石油醚:乙酸乙酯=100:0=3:1)，得到化合物 21-6。MS $m/z = 542.2[M+H]^+$ 。

【0258】 步驟 6：中間體 21-7 的合成

將化合物21-6 (5.5 g, 10.15 mmol, 1 eq)加入到乙醇 (15 mL)和水 (3 mL)中，加入碳酸氫鈉 (2.15 g, 20.30 mmol, 2 eq)和甲基異硫脲硫酸鹽 (2.74 g, 30.44 mmol, 3 eq)，45-50°C反應16 hr，反應液用水 (20 mL) 和乙酸乙酯

(20 mL*2) 萃取，合併有機相用飽和食鹽水 (20 mL*2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品直接投試下一步，得到化合物21-7。MS m/z =582.2[M+H]⁺。

【0259】 步驟 7：中間體 21-8 的合成

將化合物 21-7 (6 g, 8.04 mmol, 1 eq) 加入到無水二氯甲烷 (20 mL) 中，0°C 加入 N,N-二異丙基乙胺 (3.12 g, 24.12 mmol, 4.20 mL, 3 eq)，降溫到 0-10°C，將三氟甲磺酸酐 (4.08 g, 14.47 mmol, 2.39 mL, 1.8 eq) 緩慢滴加，0°C 反應 0.5hr，將反應液加入到 20 mL 飽和氯化銨中，用無水二氯甲烷 (10 mL*2) 萃取，合併有機相，用 20mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品過柱純化 (石油醚：乙酸乙酯=1:0-0:1) 得到化合物 21-8。MS m/z =714.1[M+H]⁺。

【0260】 步驟 8：中間體 21-9 的鹽酸鹽合成

將化合物21-8 (0.8 g, 1.12 mmol, 1 eq)，化合物1-1A(475.62 mg, 2.24 mmol, 2 eq)，DIPEA (434.33 mg, 3.36 mmol, 585.35 μ L, 3 eq) 加入到N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，50°C反應1hr。將反應液加入飽和氯化銨 (20mL) 中，用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取，合併有機相，再用20mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品利用過柱純化 (石油醚:乙酸乙酯=3:1)，再進行製備HPLC(色譜柱: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μ m;流動相:[水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)% : 65%-95%,10min)進行分離，得到化合物21-9 的鹽酸鹽。MS m/z =776.3[M+H]⁺。

【0261】 步驟 9：中間體 21-10 的合成

將化合物21-9的鹽酸鹽 (1.2 g) 溶於N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL)，降溫至 0°C，然後加入N-溴代丁二醯亞胺 (330.13 mg, 1.85 mmol, 1.2 eq)，20°C攪拌1hr。向反應液中加入30mL水，乙酸乙酯萃取(30 mL*2)，合併有機相，

飽和食鹽水洗(20 mL*2)，無水硫酸鈉乾燥過濾濃縮。過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=3:1-1:1)得化合物21-10。MS $m/z = 856.1[M+H]^+$ 。

【0262】 步驟 10：中間體 21-11 的合成

將二氯甲烷(10 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物21-10(0.3 g, 350.8 μmol , 1 eq)開始攪拌，然後加入間氯過氧苯甲酸(213.6 mg, 1052.3 μmol , 85%含量, 3 eq)，反應體系在25 °C的條件下攪拌1小時。反應液用10mL二氯甲烷稀釋，利用5mL 5%硫代硫酸鈉溶液和10mL飽和食鹽水洗滌兩次，用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，進行製備HPLC(色譜柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μm ;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 50%-80%,8min)分離，得到化合物21-11。MS $m/z = 872.1[M+H]^+$ 。

【0263】 步驟 11：中間體 21-12 的鹽酸鹽合成

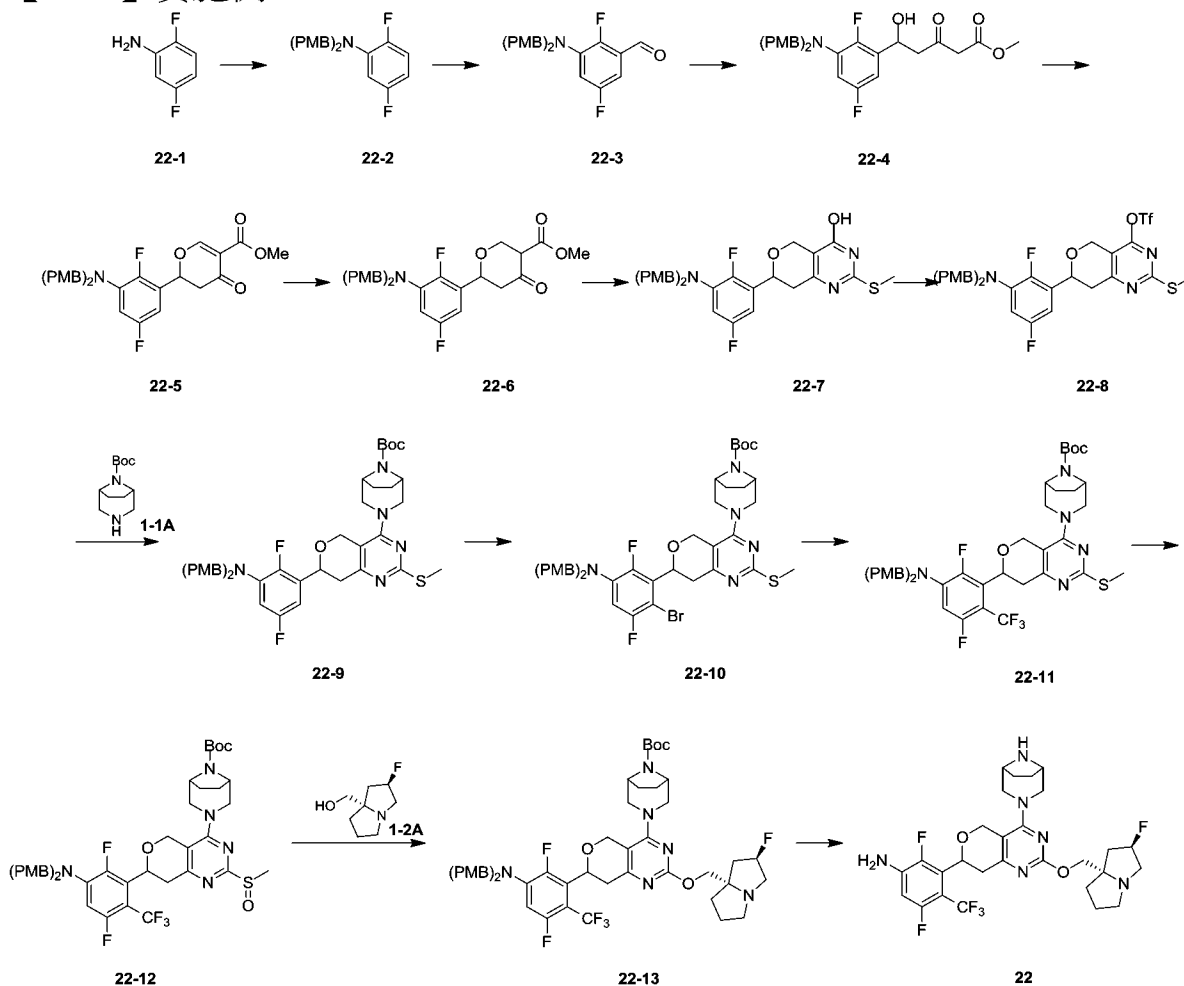
將化合物1-2A(274.09 mg, 1.72 mmol, 5 eq)加入無水四氫呋喃(10 mL)中，加入三級丁醇鈉(148.91 mg, 1.55 mmol, 4.5 eq)，-15°C反應30 min，加入化合物21-11(0.3 g, 344.33 μmol , 1 eq)，於-15°C反應1 hr。向反應液加入5 mL飽和氯化銨溶液，加入乙酸乙酯(5 mL*2)萃取，合併有機相，用飽和食鹽水(5 mL*2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，進行製備HPLC分離(色譜柱: Phenomenex Luna C18 80*40mm*3 μm ;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 46%-66%,7min)，得到化合物21-12的鹽酸鹽。MS $m/z = 967.3[M+H]^+$ 。

【0264】 步驟 12：化合物 21 的鹽酸鹽合成

將化合物21-12的鹽酸鹽(90.00 mg)加入三氟乙酸(2.12 g, 18.63 mmol, 1.38 mL, 200 eq)的無水二氯(7 mL)中，於-10-0°C反應1hr。將產物倒入10 mL水中，用乙酸乙酯(5 mL*2)萃取，合併有機相，再用飽和食鹽水(5 mL*2)

洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮。進行製備HPLC分離(色譜柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 15%-35%,8min)，得到化合物21的鹽酸鹽。MS m/z =627.1[M+H]⁺。

【0265】實施例 22



【0266】步驟 1：中間體 22-2 的合成

將化合物 22-1 (50 g, 387.28 mmol, 1 eq)、碘化鉀(64.29 g, 387.28 mmol, 1 eq)和無水碳酸鉀 (133.81 g, 968.19 mmol, 2.5 eq) 加入到 N,N-二甲基甲醯胺 (500 mL) 中，在攪拌下滴加對甲氧苄氯 (121.30 g, 774.55 mmol, 105.48 mL, 2 eq)，60°C 反應 5hr。將反應液加入 300mL 水中，加入乙酸乙酯(200mL*2) 進行萃取，合併有機相，用 100mL 飽和食鹽水洗滌，再利用無水硫酸鈉乾

燥後過濾濃縮，粗品過柱純化（石油醚：乙酸乙酯=1：0-0：1），得到化合物 22-2。MS $m/z = 370.0[M+H]^+$ 。

【0267】 步驟 2：中間體 22-3 的合成

將 2,2,6,6-四甲基哌啶 (81.22 g, 574.98 mmol, 97.62 mL, 4 eq) 加入到無水四氫呋喃 (500 mL) 中，降溫至 -5°C ，滴加正丁基鋰 (2.5 M, 229.99 mL, 4 eq)，於 $-5-0^{\circ}\text{C}$ 反應 15 分鐘，降溫至 -60°C ，加入化合物 22-2 (59 g, 143.75 mmol, 1 eq) 的四氫呋喃 (50 mL) 溶液， -60°C 反應 0.5 小時，快速加入 N,N-二甲基甲醯胺 (210.13 g, 2.87 mol, 221.19 mL, 20 eq)，於 -60°C 反應 10min，反應液倒入 300mL 飽和氯化銨中，用甲基三級丁醚 (100mL*2) 萃取，合併有機相，再用 100mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品過柱純化（石油醚：乙酸乙酯=10：1）得到化合物 22-3。MS $m/z = 398.1[M+H]^+$ 。

【0268】 步驟 3：中間體 22-4 的合成

將 NaH (5.31 g, 132.86 mmol, 60% 含量, 2.2 eq) 和無水四氫呋喃 (150 mL) 在氮氣保護下 0°C 反應 0.5 hr，滴加乙醯乙酸甲酯 (15.43 g, 132.86 mmol, 14.28 mL, 2.2 eq)，於 0°C 反應 0.5 hr，滴加 n-BuLi (2.5 M, 53.14 mL, 2.2 eq)，於 0°C 反應 0.5hr，降溫至 -50°C ，滴加化合物 22-3 (24 g, 60.39 mmol, 1 eq) 的無水四氫呋喃溶液 (50mL)，於 -50°C 反應 0.5hr。向反應液中加入 80mL 的飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取，合併有機相後再用 100mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥後濃縮，粗品過柱純化（石油醚：乙酸乙酯=1：0-3：1）得到化合物 22-4。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.18 - 7.16$ (m, 4H), 6.84 - 6.82 (m, 4H), 6.76 (m, 1H), 6.48 (m 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.88 - 3.67 (m, 9H), 3.53 (s, 2H), 3.30 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 2H)。MS $m/z = 514.2[M+H]^+$ 。

【0269】 步驟 4：中間體 22-5 的合成

第 98 頁，共 135 頁(發明說明書)

將化合物22-4 (12 g, 23.37 mmol, 1 eq)溶於無水二氯(50 mL)中，氮氣保護下加入N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(4.18 g, 35.05 mmol, 4.66 mL, 1.5 eq)，25°C反應16hr，加入三氟化硼乙醚(6.63 g, 46.74 mmol, 5.77 mL, 2 eq)，20°C反應1hr，將反應液加入到20 mL飽和碳酸氫鈉溶液中，分液，水相繼續用20 mL二氯甲烷萃取，合併有機相，用20 mL飽和食鹽水洗滌後，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮。粗品過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=1:0-3:1)得到化合物22-5。MS $m/z = 524.2[M+H]^+$ 。

【0270】 步驟 5：中間體 22-6 的合成

將化合物 22-5(10.5 g, 20.06 mmol, 1 eq) 加入無水四氫呋喃 (30 mL) 中，在氮氣保護下加入三二級丁基硼氫化鋰(1 M, 22.06 mL, 1.1 eq)，於-60°C 反應 1hr。將反應物加入 30 mL 稀鹽酸中，用乙酸乙酯 (10mL*2) 分液萃取，合併有機相，用 20mL 飽和食鹽水洗滌後用無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=1：0-3：1)得到化合物 22-6。MS $m/z = 526.2[M+H]^+$ 。

【0271】 步驟 6：中間體 22-7 的合成

將化合物22-6(4 g, 7.61 mmol, 1 eq)加入到乙醇 (16 mL)和水 (4 mL)中，加入碳酸氫鈉(1.61 g, 15.22 mmol, 2 eq)和甲基異硫脲硫酸鹽 (2.06 g, 22.83 mmol, 3 eq)，於45-50°C反應16 hr，將反應物加入到10mL水中，用乙酸乙酯 (10 mL*2) 萃取，合併有機相，再用飽和食鹽水 (10 mL*2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品直接投下一步，得到化合物22-7。MS $m/z = 566.2[M+H]^+$ 。

【0272】 步驟 7：中間體 22-8 的合成

將化合物 22-7 (4.8 g, 4.67 mmol, 1 eq)加入到無水二氯甲烷 (20 mL)中，加入三氟甲磺酸酐 (1.98 g, 7.00 mmol, 1.16 mL, 1.5 eq)，降溫到 0-10°C，將

N,N-二異丙基乙胺 (1.81 g, 14.00 mmol, 2.44 mL, 3 eq) 緩慢滴加，0°C 反應 0.5hr。加入到 20mL 飽和氯化銨中，分液，有機相用飽和食鹽水 (5mL*2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品過柱純化 (石油醚：乙酸乙酯 =1:0-5：1) 得到化合物 22-8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 - 7.15 (m, 4H), 6.86 - 6.83 (m, 4H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 5H), 3.82 - 3.80 (m, 7H), 2.56 (s, 3H)。MS m/z =698.1[M+H]⁺。

【0273】 步驟 8：中間體 22-9 的合成

將化合物 22-8 (3.7 g, 5.30 mmol, 1 eq)，化合物 1-1A(2.25 g, 10.61 mmol, 2 eq)，N,N-二異丙基乙胺(2.06 g, 15.91 mmol, 2.77 mL, 3 eq)加入到 N,N-二甲基甲醯胺(20mL) 中，50°C 反應 1hr。將反應液加入 20mL 飽和氯化銨中，用乙酸乙酯(20mL*2)萃取，合併有機相，利用 20mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品利用過柱純化 (石油醚:乙酸乙酯=3：1)，得到化合物 22-9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17-7.15 (m, 4H), 6.85-6.83 (m, 4H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.43 - 2.84 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.69 - 1.66 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。MS m/z =760.3[M+H]⁺。

【0274】 步驟 9：中間體 22-10 的合成

將化合物22-9(0.6 g, 789.58 μmol, 1 eq)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)，加入N-溴代丁二醯亞胺(98.37 mg, 552.70 μmol, 0.7 eq)，0-10°C反應 1hr，與將反應液中加入20mL水，用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取，合併有機相，再用飽和食鹽水 (10mL*2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥濃縮。用製備板石油醚：乙酸乙酯=1：1)分離得到產物化合物22-10。MS m/z =838.2[M+H]⁺。

【0275】 步驟 10：中間體 22-11 的合成

將化合物22-10(0.3 g, 357.65 μmol , 1 eq)、氟磺醯基二氟乙酸甲酯(343.55 mg, 1.79 mmol, 227.52 μL , 5 eq)、碘化亞銅(136.23 mg, 715.31 μmol , 2 eq) 溶於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)，氮氣置換三次，氮氣保護下100°C反應2hr。反應液倒入10mL水中，用甲基三級丁醚(10mL*2)萃取，合併有機相，再用10mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮。進行製備HPLC(色譜柱: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 15 μm); 流動相: [水(0.05% 鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 50%-98%, 20min)分離，分離後溶液用飽和碳酸氫鈉溶液調pH=7-8，再用乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，得到化合物22-11。MS $m/z = 828.3[M+H]^+$ 。

【0276】步驟 11：中間體 22-12 的合成

將二氯甲烷(10 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物22-11(130 mg, 157.02 μmol , 1 eq)，開始攪拌，然後加入間氯過氧苯甲酸(22.32 mg, 109.92 μmol , 85% 含量, 0.7 eq)，反應體系在25 °C的條件下攪拌1小時。反應液用10mL二氯甲烷稀釋，利用5mL 5%硫代硫酸鈉溶液和10mL飽和食鹽水洗滌兩次，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，用製備板(二氯甲烷：甲醇=10：1)分離得到化合物22-12。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.17 - 7.10$ (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.58-6.53 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.87 - 4.75(m, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)，MS $m/z = 844.3[M+H]^+$ 。

【0277】步驟 12：中間體 22-13 的合成

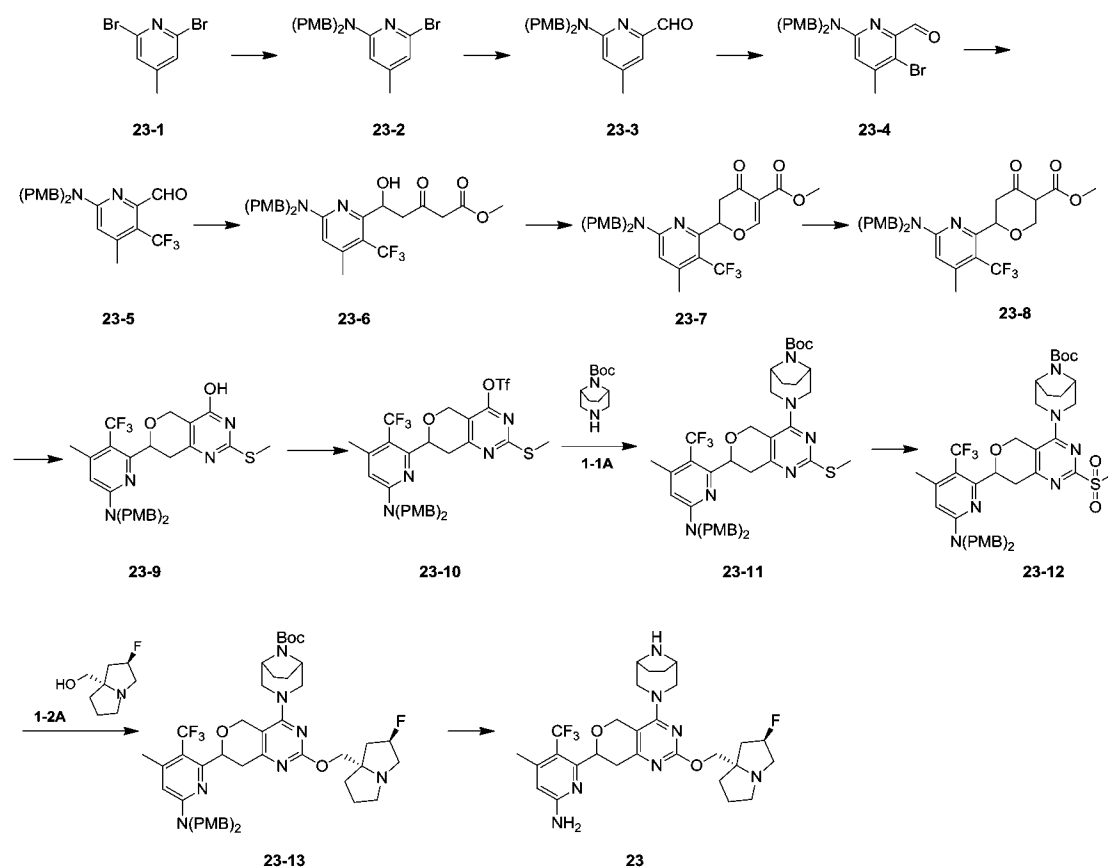
將化合物1-2A (226.38 mg, 1.42 mmol, 20 eq) 加入無水四氫呋喃(10 mL)中，加入三級丁醇鈉(109.32 mg, 1.14 mmol, 16 eq)，-15°C反應15min，加入化合物22-12 (60 mg, 71.10 μmol , 1 eq)，-15°C反應1hr。反應液加入5mL

飽和氯化銨，合併反應液後，用乙酸乙酯（10mL*3）萃取，合併有機相，再用飽和食鹽水（20mL*2）洗滌後，用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，經過製備板（二氯甲烷：甲醇=10：1）分離得到化合物22-13。MS m/z =939.5[M+H]⁺。

【0278】 步驟 13：化合物 22 的鹽酸鹽合成

將化合物 22-13 (60.00 mg, 63.90 μmol, 1 eq) 加入三氟乙酸 (1.46 g, 12.78 mmol, 946.19 μL, 200 eq) 無水二氯(5mL)中，-10-0°C 反應 1hr。將產物倒入 10 mL 水中，水相用乙酸乙酯（5 mL*2）萃取，合併有機相，再用飽和食鹽水(5 mL*2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮。製備 HPLC 分離（色譜柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈%): 1%-30%,7min), 得到化合物 22 的鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.65-6.60 (m, 1H), 6.74 - 6.53 (m, 1H), 5.66 - 5.53 (m, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 3H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 5H), 3.55 - 3.38 (m, 3H), 3.08 - 2.73 (m, 1H), 2.67 - 1.87 (m, 11H)。MS m/z =599.2[M+H]⁺。

【0279】 實施例 23



【0280】步驟 1：中間體 23-2 的合成

將化合物 23-1 (1.2g, 4.78mmol, 1eq)和雙-(4-甲氧基苄基)-胺 (2.46g, 9.56mmol, 2eq)加入到 N-甲基吡咯烷酮(30mL)中，微波 200°C 反應 1 小時。將反應液用 250mL 乙酸乙酯稀釋，然後用水(20mL×3)和飽和食鹽水 20 mL 洗滌，有機相乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓除去溶劑得到粗品。粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~35%)得到化合物 23-2。MS $m/z=428.6$ [M+H]⁺。

【0281】步驟 2：中間體 23-3 的合成

將化合物 23-2 (4g, 9.36mmol, 1eq) 溶解於無水四氫呋喃(20mL)中，氮氣保護下冷卻到-78°C，然後向其中滴加正丁基鋰 (2.5M, 6.74mL, 1.1eq)，滴畢，攪拌反應 1 小時，然後向其中滴加 N,N-二甲基甲醯胺(2.05 g, 28.08 mmol, 3eq)，滴畢攪拌反應 0.5 小時向其中加入 10mL 飽和氯化銨和 20mL 水淬滅反應，然後用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取，合併有機相，旋乾得到粗品。粗

品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~15%)得到化合物 23-3。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 9.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8Hz, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.8Hz, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.77 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。

【0282】 步驟 3：中間體 23-4 的合成

將化合物 23-3 (2.09 g, 2.66 mmol, 1 *eq*) 溶解於 DMF (20 mL) 中，然後加入 NBS (988.15 mg, 5.55 mmol, 1 *eq*)，所得反應液氮氣保護下，室溫 20°C 攪拌反應 2 小時。將反應液用 60mL 乙酸乙酯稀釋，然後用水 (20 mL×3) 和飽和食鹽水 20 mL 洗滌，有機相旋乾得到粗品，粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 23-4。

【0283】 步驟 4：中間體 23-5 的合成

將化合物 23-4 (1.98 g, 4.34 mmol, 1 *eq*) 和氟磺醯基二氟乙酸甲酯 (4.17g, 2.17 mmol, 5 *eq*) 加入到 DMF (20 mL) 中，然後加入 CuI (205 mg, 1.08mol, 1 *eq*)，所得反應液氮氣置換後置於 100°C 油浴中攪拌反應 8 小時。反應液旋乾得到粗品。粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 23-5。MS *m/z*=445.1[M+H]⁺。

【0284】 步驟 5：中間體 23-6 的合成

將鈉氫(899.91 mg, 22.50 mmol, 60% 含量, 2 *eq*)懸浮於無水四氫呋喃 (50 mL) 中，氮氣保護下冷卻到 0°C，然後緩慢向其中滴加乙醯乙酸甲酯(2.61 g, 22.50 mmol, 2.42 mL, 2.0 *eq*)，滴畢攪拌 30 分鐘，然後向其中滴加正丁基鋰 (2.5 M, 9.0 mL, 2*eq*)，滴畢攪拌 30 分鐘。撤去冰浴，冷卻到-78°C，最後向其中滴加化合物 23-5 (5 g, 11.25 mmol, 1 *eq*)的無水四氫呋喃 (10 mL) 溶液，滴畢，攪拌反應 1 小時。向反應液中加入 20mL 水淬滅反應，然後用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取，合併有機相，旋乾得到粗品。粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 得到化合物 23-6。MS *m/z*=561.2 [M+H]⁺。

【0285】 步驟 6：中間體 23-7 的合成

將化合物 23-6 (2.9 g, 5.17 mmol, 1 eq)和 N,N-二甲基甲醯胺縮二甲醇 (1.85 g, 15.52 mmol, 2.06 mL, 3 eq)加入到無水二氯甲烷 (20 mL) 中，室溫 20°C 攪拌反應 24 小時，然後冷卻到 0°C，最後向其中加入三氟化硼乙醚 (734.25 mg, 5.17 mmol, 636.26 μ L, 1 eq)，加畢，20°C 攪拌反應 1 小時。將反應液旋乾得到粗品。粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~40%) 得到化合物 23-7。MS $m/z=593.1$ $[M+Na]^+$ 。

【0286】 步驟 7：中間體 23-8 的合成

將化合物 23-7(635 mg, 1.11 mmol, 1eq) 溶解於無水四氫呋喃 (5 mL) 中，氮氣保護下冷卻到-78°C，然後向其中滴加三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 1.11 mL, 1eq)，滴比攪拌反應 1 小時，用 1M 鹽酸 1mL 淬滅反應，然後加入 20mL 飽和食鹽水和 50 mL 乙酸乙酯攪拌 5 分鐘，分出有機相，旋乾得到粗品，粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 23-8。MS $m/z=573.2$ $[M+H]^+$ 。

【0287】 步驟 8：中間體 23-9 的合成

將化合物 23-8 (630 mg, 1.1 mmol, 1eq) 和 2-甲基硫脲單硫酸鹽 (621.31 mg, 3.30mmol, 3eq) 加入到無水乙醇(10 mL) 中，然後加入碳酸鈉(233.24 mg, 2.2mmol, 2eq)，所得反應液置於 60°C 油浴中攪拌反應 18 小時。將反應液旋乾，殘留物中加入水 5mL 和乙酸乙酯 50 mL，並用 2M 鹽酸調節 pH~6-7，分出有機相，水相用 30 mL 乙酸乙酯萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓除去溶劑得到化合物 23-9。MS $m/z=613.2$ $[M+H]^+$ 。

【0288】 步驟 9：中間體 23-10 的合成

將化合物 23-9 (541 mg, 883.63 mmol, 1eq) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中，然後加入 PhNTf₂ (473.19 mg, 1.32 mmol, 1.5eq) 和 N,N-二異丙基乙基胺 (342.38 mg, 2.65 mmol, 461.43 μL, 3eq)。所得反應液在室溫 20°C 下攪拌反應 1.5 小時。將反應液用 100 mL 乙酸乙酯稀釋，然後用水 (10 mL×3) 和飽和食鹽水 10 mL 洗滌，有機相旋乾得到粗品，粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~10%) 得到化合物 23-10。MS m/z=745.3 [M+H]⁺。

【0289】 步驟 10：中間體 23-11 的合成

將化合物 23-10 (240mg, 322.27 μmol, 1eq) 和化合物 1-1A (82.1 mg, 386.72 μmol, 1.3eq) 加入到 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中，然後加入 N,N-二異丙基乙基胺 (124.95 mg, 966.80 μmol, 168.40 μL, 3 eq)，所得反應液置於 100°C 油浴中攪拌反應 1 小時。將反應液旋乾得到粗品，粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~35%) 得到化合物 23-11。MS m/z=807.4[M+H]⁺。

【0290】 步驟 11：中間體 23-12 的合成

將化合物 23-11 (210 mg, 260.27 μmol, 1eq) 溶解於無水二氯甲烷 (2 mL) 中，然後加入間氯過氧苯甲酸 (105.67 mg, 520.49 μmol, 85% 含量, 2eq)，所得反應液 20°C 攪拌反應 2 小時。將反應液旋乾得到粗品，粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 得到化合物 23-12。MS m/z=839.3[M+H]⁺。

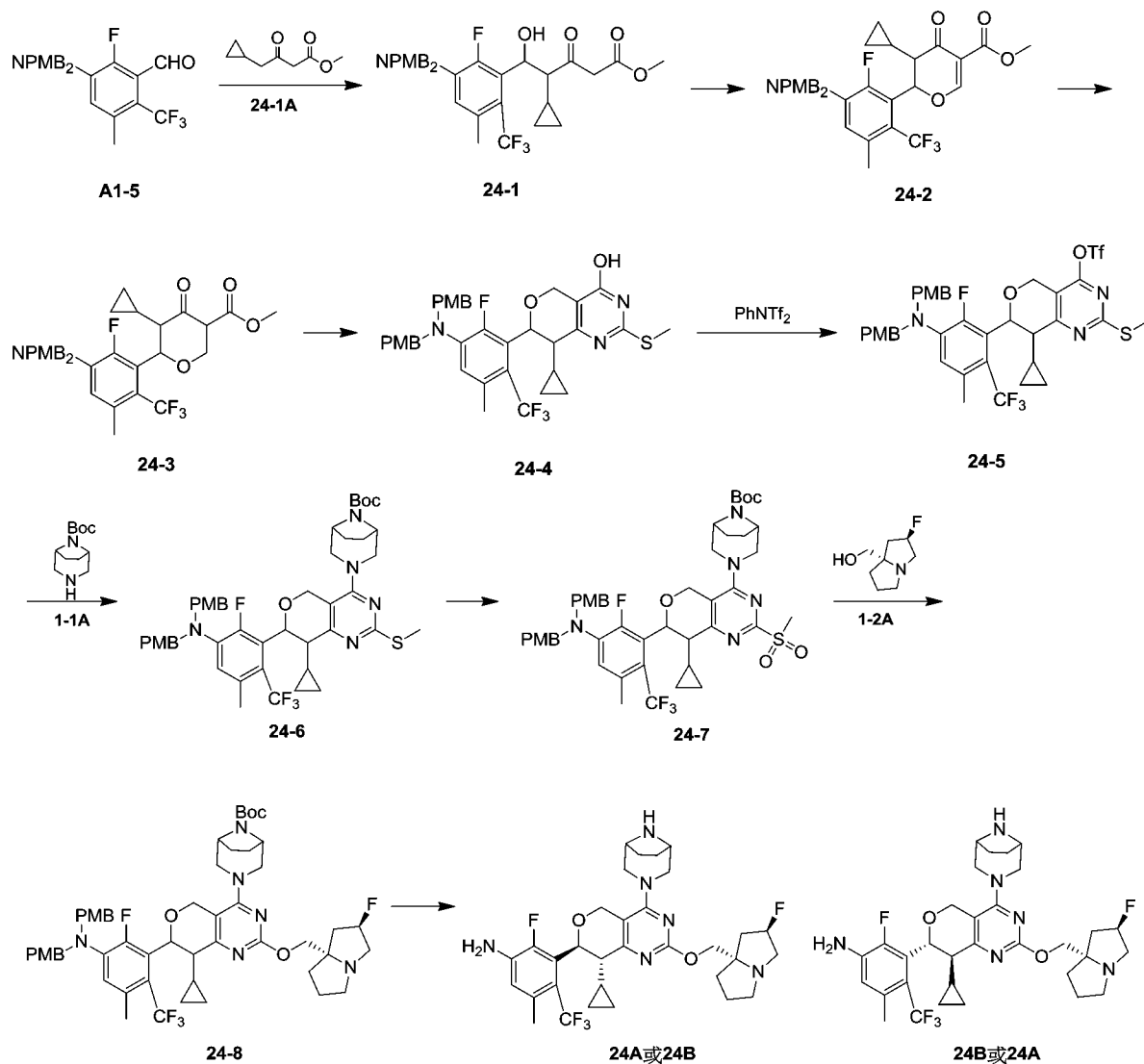
【0291】 步驟 12：中間體 23-13 的合成

將化合物 1-2A (121.83 mg, 765.26 μmol, 3eq) 和三級丁醇鈉 (49.03 mg, 510.17 μmol, 2eq) 加入到四氫呋喃 (2 mL) 中攪拌反應 1 小時，然後加入化合物 23-12 (214 mg, 255.09 μmol, 1eq) 的四氫呋喃 (1 mL) 溶液，反應液在 20°C 下攪拌反應 1 小時。將反應液旋乾，殘留物中加入 30 mL 乙酸乙酯和 5 mL 飽和食鹽水攪拌至澄清，分出有機相，旋乾得到粗品，粗品過柱純化 (甲醇/二氯甲烷=0~10%) 得到化合物 23-13。MS m/z=918.2[M+H]⁺。

【0292】 步驟 13：化合物 23 的甲酸鹽合成

將化合物 23-13 (194 mg, 221.32 μ mol, 1eq) 加入到三氟乙酸(2 mL)中，55 $^{\circ}$ C 攪拌反應 15 小時。將反應液旋乾，殘留物中加入碳酸鈉 300mg 和乙酸乙酯 5 mL 攪拌 20 分鐘，過濾，濾液減壓除去溶劑得到粗品。粗品高效液相色譜製備分離：（分離條件：色譜柱：Phenomenex C18 150*40mm*5 μ m;mobile 流動相：[水(0.025% 甲酸)-乙腈];(乙腈)%：1%-30%,10min），得到化合物 23 的甲酸鹽。MS $m/z=578.4[M+H]^+$ 。

【0293】 實施例 24



【0294】 步驟 1：中間體 24-1 的合成

將鈉氫 (866.75 mg, 21.67 mmol, 60% 含量, 2eq)懸浮於無水四氫呋喃 (50 mL)中, 氮氣保護下冷卻到 0°C, 然後緩慢向其中滴加化合物 24-1A (3.38 g, 21.67 mmol, 2eq), 滴畢攪拌 30 分鐘, 然後向其中滴加正丁基鋰 (2.5 M, 8.67 mL, 2eq), 滴畢攪拌 30 分鐘。撤去冰浴, 冷卻到-78°C, 最後向其中滴加化合物 A1-5 (5 g, 10.84 mmol, 1eq)的無水四氫呋喃 (10 mL) 溶液, 滴畢, 攪拌反應 1 小時。向反應液中加入 30mL 水淬滅反應, 然後用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合併有機相, 旋乾得到粗品。粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 得到化合物 24-1。MS $m/z=640.1 [M+Na]^+$ 。

【0295】 步驟 2：中間體 24-2 的合成

將化合物 24-1 (6.50 g, 10.52 mmol, 1eq) 和 N,N-二甲基甲醯胺縮二甲醇 (3.76 g, 31.57 mmol, 4.19 mL, 3eq) 加入到無水二氯甲烷 (20 mL) 中, 室溫 20°C 攪拌反應 24 小時, 然後冷卻到 0°C, 最後向其中加入三氟化硼乙醚 (1.49 g, 10.52 mmol, 1.30 mL, 1 eq), 加畢, 20°C 攪拌反應 4 小時。向反應液中加入 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應, 然後用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合併有機相, 用無水硫酸乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮得到粗品。粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~45%) 得到化合物 24-2。MS $m/z=628.2 [M+H]^+$ 。

【0296】 步驟 3：中間體 24-3 的合成

將化合物 24-2 (5.0 g, 7.97 mmol, 1eq) 溶解於無水四氫呋喃 (30 mL) 中, 氮氣保護下冷卻到-78°C, 然後向其中滴加三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 7.97 mL, 1eq), 滴畢, 攪拌反應 1 小時, 用 1M 鹽酸 10mL 淬滅反應, 然後用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合併有機相, 濃縮得到粗品, 粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 24-3。MS $m/z=630.2 [M+H]^+$ 。

【0297】 步驟 4：中間體 24-4 的合成

第 108 頁, 共 135 頁(發明說明書)

將化合物 24-3 (2.93 g, 4.65 mmol, 1eq) 和 2-甲基硫脲單硫酸鹽 (2.63 g, 13.96 mmol, 3eq) 加入到無水乙醇(10 mL) 中, 然後加入碳酸鈉(986.43 mg, 9.31 mmol, 2eq) , 所得反應液置於 60°C 油浴中攪拌反應 18 小時。將反應液旋乾, 殘留物中加入水 15mL 和乙酸乙酯 80 mL, 並用 2M 鹽酸調節 pH~6-7, 分出有機相, 水相用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾除去乾燥劑, 濾液濃縮得到化合物 24-4 粗品。MS $m/z=670.2 [M+H]^+$ 。

【0298】 步驟 5：中間體 24-5 的合成

將化合物 24-4 (3.15 g, 4.70 mmol, 1eq) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中, 然後加入化合物 PhNTf₂ (2.52 g, 7.06 mmol, 1.5eq) 和 N,N-二異丙基乙基胺 (1.82 g, 14.11 mmol, 2.46 mL, 3eq)。所得最終反應液室溫 20°C 攪拌反應 2 小時。將反應液旋乾得到粗品, 粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚 =0~15%) 得到化合物 24-5。MS $m/z=802.2 [M+H]^+$ 。

【0299】 步驟 6：中間體 24-6 的合成

將化合物 24-5 (3.15 g, 4.70 mmol, 1eq) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中, 然後加入化合物 1-1A (2.52 g, 7.06 mmol, 1.5eq) 和 N,N-二異丙基乙基胺 (1.82 g, 14.11 mmol, 2.46 mL, 3eq)。所得最終反應液室溫 20°C 攪拌反應 2 小時。將反應液旋乾得到粗品, 粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚 =0~15%) 得到化合物 24-6。MS $m/z=864.3[M+H]^+$ 。

【0300】 步驟 7：中間體 24-7 的合成

將化合物 24-6 (160 mg, 185.19 μ mol, 1eq) 溶解於無水二氯甲烷 (2 mL) 中, 然後加入間氯過氧苯甲酸 (75.19 mg, 370.37 μ mol, 85% 含量, 2eq) , 所得反應液 20°C 攪拌反應 15 小時。將反應液旋乾得到粗品, 粗品過柱純化 (乙酸乙酯/石油醚=0~25%) 得到化合物 24-7。MS $m/z=896.3[M+H]^+$ 。

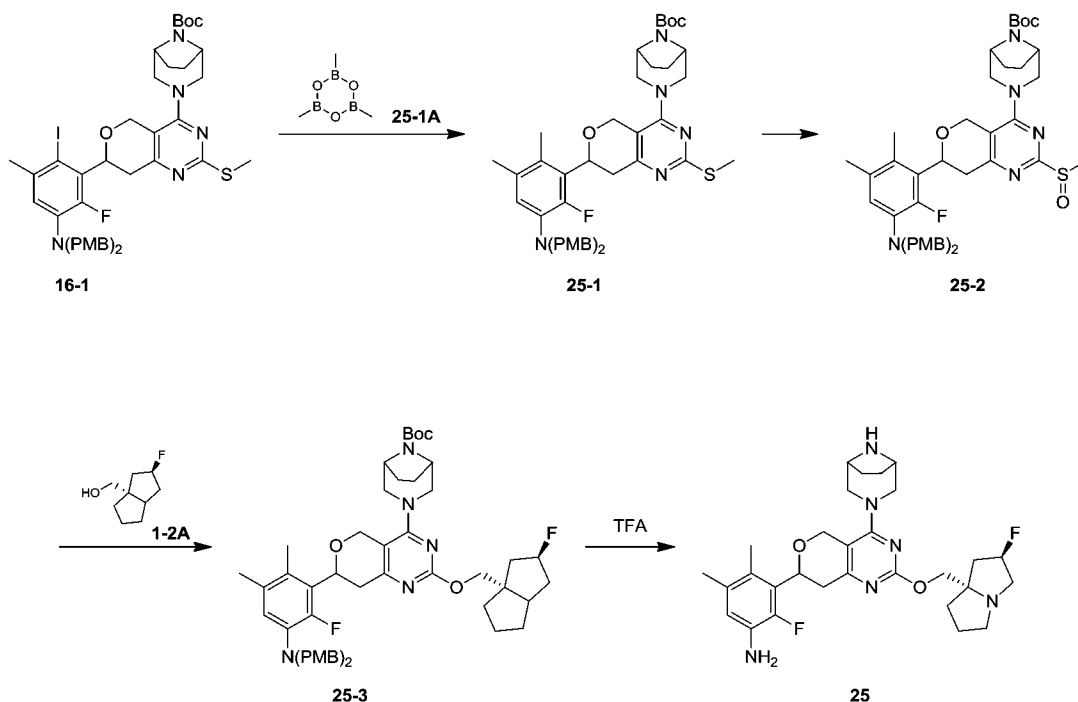
【0301】 步驟 8：中間體 24-8 的合成

將化合物 1-2A (35.89 mg, 225.45 μmol , 2eq) 和三級丁醇鈉 (21.67 mg, 225.45 μmol , 2eq) 加入到四氫呋喃 (1 mL) 中攪拌反應 1 小時，然後加入化合物 24-7 (101 mg, 112.72 μmol , 1eq) 的四氫呋喃 (1 mL) 溶液，最終反應液在 25°C 下攪拌反應 1 小時。將反應液濃縮得到粗品，粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~65%) 得到化合物 24-8。MS $m/z=975.4[M+H]^+$ 。

【0302】 步驟 9：化合物 24A 的鹽酸鹽和化合物 24B 的合成

將化合物 24-8 (94 mg, 96.40 μmol , 1eq) 加入到三氟乙酸(2 mL)中，25°C 攪拌反應 1 小時。濃縮得到粗品，粗品高效液相色譜製備分離：(分離條件：Phenomenex C18 150*40mm*5 μm ; 流動相 [水(0.025%甲酸)-乙腈];(乙腈)%: 5%-35%,10min)，再進行手性分離，分離條件(色譜柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10 μm);流動相: [0.1%氨水 乙醇];(乙醇)%: 45%-45%)保留時間 $R_t=2.034\text{min}$ ，得到化合物 24B。MS $m/z=635.9[M+H]^+$ 。另外異構體(保留時間 $R_t=2.469\text{min}$)繼續用高效液相色譜製備分離，分離條件(色譜柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流動相: [水(0.025%甲酸)-乙腈];(乙腈)%: 10%-40%,8min)，加 0.5mL HCl/1,4-二氧六環，得到化合物 24A 的鹽酸鹽。MS $m/z=635.8[M+H]^+$ 。

【0303】 實施例 25



【0304】步驟 1：中間體 25-1 的合成

將化合物 16-1(00 mg, 113.40 μmol , 1 eq)，化合物 25-1A (42.71mg, 170.10 μmol , 47.56 μL , 50% THF 溶液, 1.5 eq) 和碳酸鉀(31.35 mg, 226.80 μmol , 2 eq) 加入到混合溶劑二氧六環 (2 mL)/水 (0.4 mL)中，然後加入 Pd(dppf)Cl₂ (16.60 mg, 22.68 μmol , 0.2 eq)，所得反應液氮氣置換後，加熱到 95°C 攪拌反應 15 小時。將反應液濃縮得到粗品，粗品過柱純化（乙酸乙酯/石油醚=0~30%）得到化合物 25-1。

【0305】步驟 2：中間體 25-2 的合成

將化合物 25-1 (72mg, 93.51 μmol , 1eq) 溶解於無水二氯甲烷 (1 mL) 中，然後加入間氯過氧苯甲酸 (18.98mg, 93.51 μmol , 85%含量, 1eq)，所得反應液 15°C 攪拌反應 1 小時。將反應液濃縮得到化合物 25-2。MS $m/z=786.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0306】步驟 3：中間體 25-3 的合成

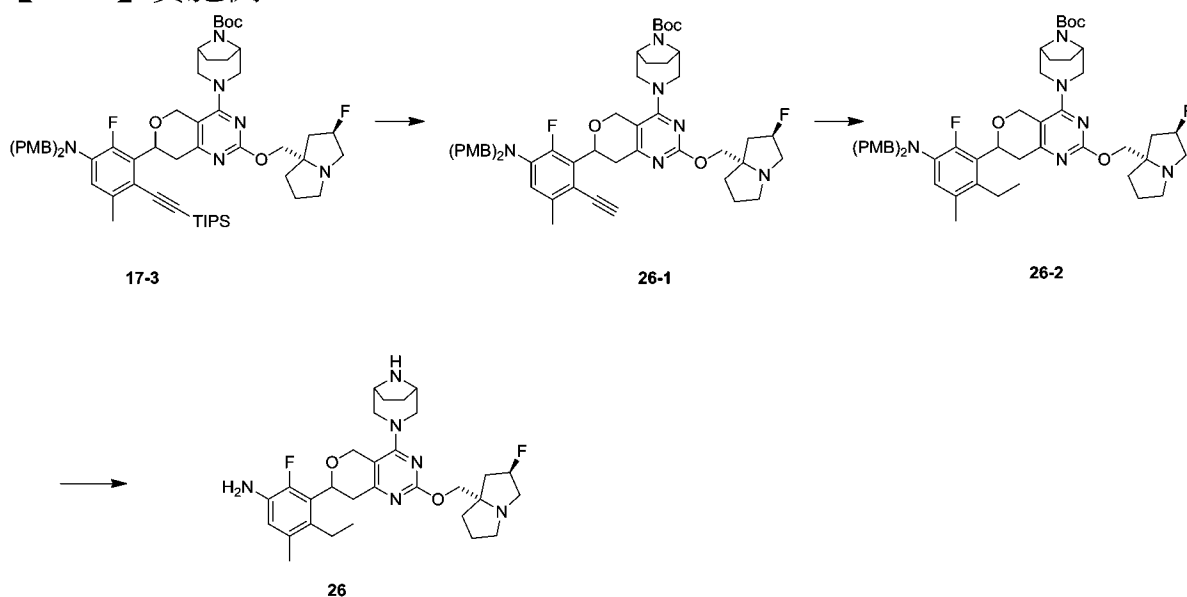
將化合物 1-2A (45.57 mg, 286.27 μmol , 3eq)，三級丁醇鈉 (18.34 mg, 190.85 μmol , 2eq) 和化合物 25-2 (75mg, 95.42 μmol , 1eq) 加入到甲苯 (2

mL) 中在 15°C 下攪拌反應 2 小時，將反應液用 30mL 乙酸乙酯稀釋，然後用水 5 mL 和飽和食鹽水 5 mL 洗滌，有機相濃縮得到粗品，粗品過柱純化（甲醇/二氯甲烷=0~5%）得到化合物 25-3。MS $m/z=881.9[M+H]^+$ 。

【0307】步驟 4：中間體 25 的鹽酸鹽合成

將化合物 25-3 (71 mg, 80.58 μmol , 1eq) 加入到三氟乙酸(2 mL)中，50°C 攪拌反應 5 小時。將反應液濃縮得到粗品，粗品高效液相色譜製備分離（分離條件：色譜柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μm ;流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%,10min)，得到化合物 25 的鹽酸鹽，MS $m/z=541.3[M+H]^+$ 。

【0308】實施例 26



【0309】步驟 1: 中間體 26-1 的製備

向 17-3 (420 mg, 0.40 mmol) 的四氫呋喃溶液 (10mL) 中加入四甲基氟化銨 (150 mg, 1.61 mmol) 體系在 60°C 下加熱 16 小時，然後用 50 mL 乙酸乙酯稀釋，再用 30 mL 飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到 26-1。MS $m/z: 891.6 [M+1]^+$ 。

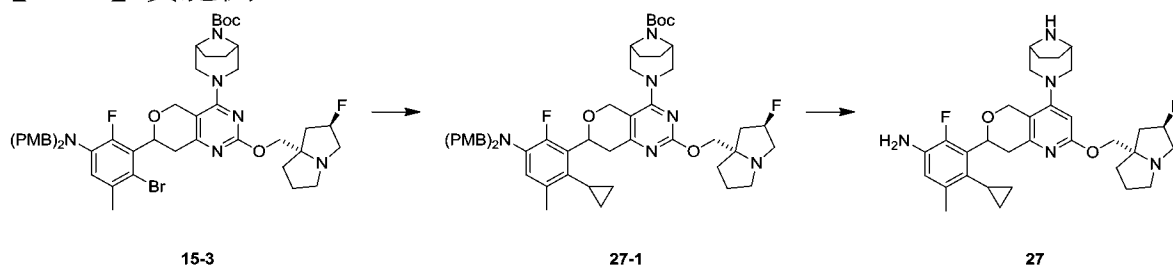
【0310】步驟 2: 中間體 26-2 的製備

向 26-1 (250 mg, 280.57 μmol , 1 eq) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入鈹/碳 (20 mg, 10%含量)，體系在 20°C 下，氬氣壓力為 15psi 下攪拌 1 小時。過濾，將濾液濃縮得到 26-2。MS m/z: 895.6 [M+1]⁺。

【0311】 步驟 3: 化合物 26 的鹽酸鹽製備

向 26-2 (220 mg, 245.79 μmol , 1 eq) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3 mL)，體系在 45°C 下攪拌 20 小時。將反應液旋乾。通過製備 HPLC (色譜柱: Phenomenex C18 150*40mm*5 μm ; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈]; (乙腈)%: 1%-30%, 10min) 分離得到化合物 26 的鹽酸鹽。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.19 (m, 2H), 4.74 - 4.59 (m, 3H), 4.31 - 4.14 (m, 3H), 3.97 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.06 (m, 3H), 2.92 - 2.63 (m, 3H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.84 (m, 8H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS m/z: 555.2 [M+1]⁺。

【0312】 實施例 27



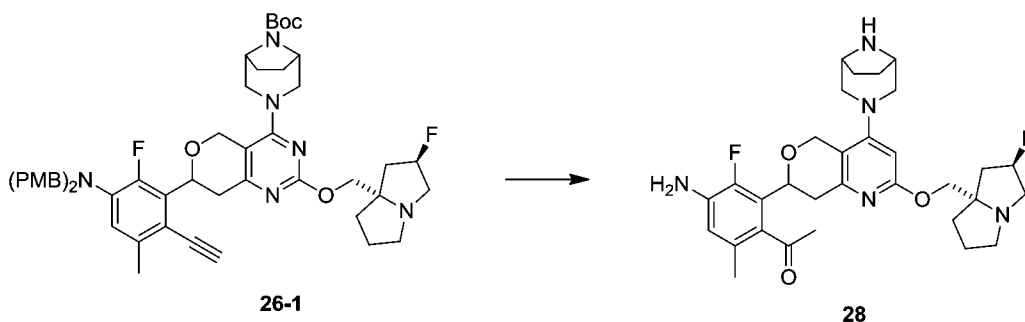
【0313】 步驟 1: 中間體 27-1 的製備

將 15-3 (200 mg, 0.212 mmol) 和環丙基硼酸 (92 mg, 1.059 mmol) 加入 1,4-二氧六環 (10mL) 和水 (1mL) 的混合溶液，再加入二苯基磷二茂鐵二氯化鈹 (20 mg) 和碳酸鈉 (45 mg, 0.425 mmol)，用氬氣置換三次，體系在 90°C 下反應 15 小時，過濾，將濾液旋乾，通過製備薄層色譜 (展開劑: 二氯甲烷/甲醇 = 10:1) 分離得到 27-1。MS m/z: 907.6 [M+H]⁺。

【0314】 步驟 2: 化合物 27 的鹽酸鹽製備

向 27-1 (60 mg, 0.066 mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)，體系在 20°C 下攪拌 1 小時，濃縮，通過製備 HPLC (色譜柱: Phenomenex C18 150*40mm*5 μ m; 流動相: [水(0.05%鹽酸)-乙腈];(乙腈)%: 1%-30%,10min) 分離得到化合物 27 的鹽酸鹽。MS m/z: 565.5 [M+H]⁺。

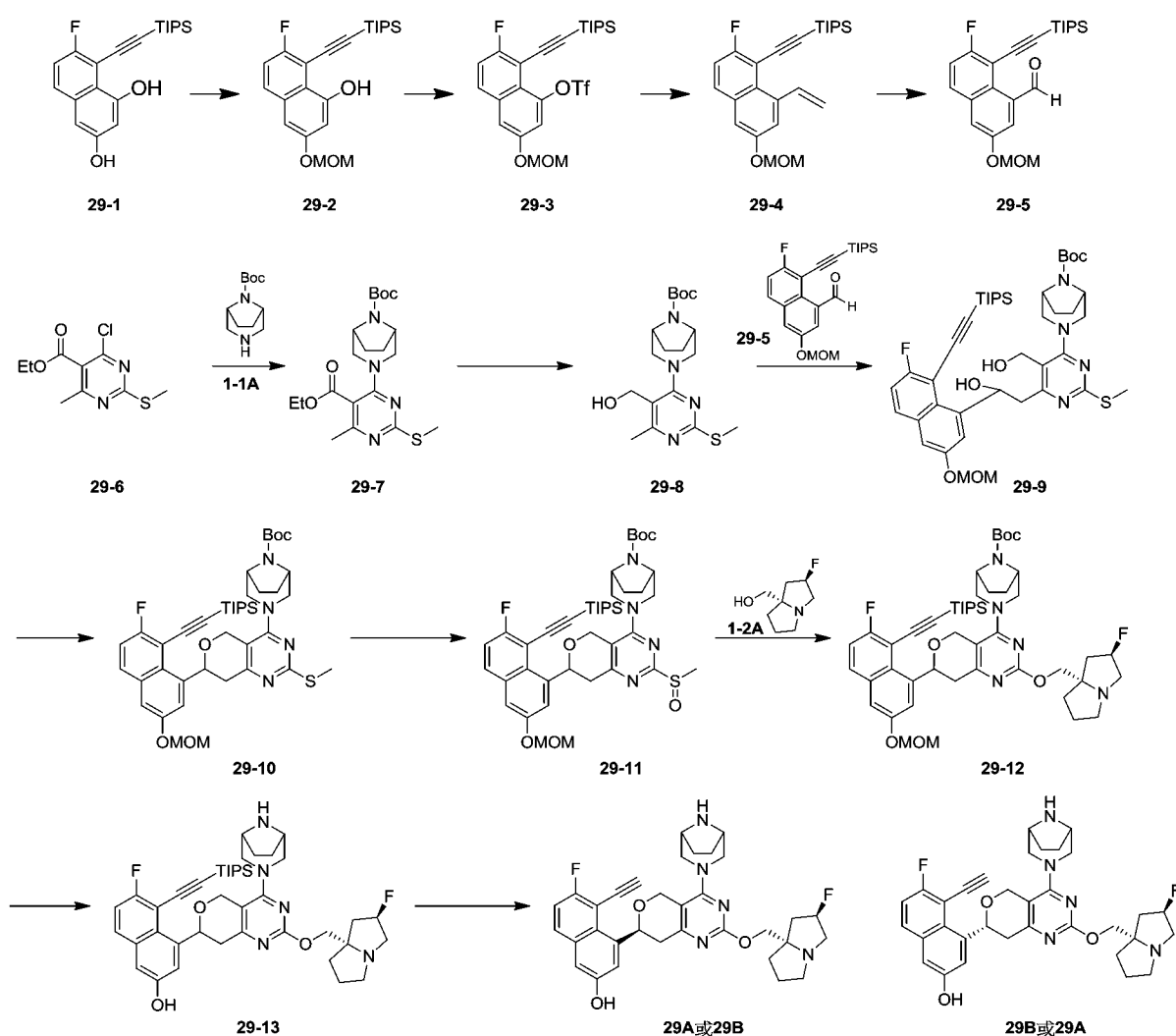
【0315】實施例 28



【0316】步驟 1: 化合物 28 的三氟乙酸鹽製備

向 26-1 (50 mg, 56.11 μ mol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL)，體系在 20°C 下攪拌 2 小時，將反應液濃縮，通過製備 HPLC (色譜柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μ m; 流動相: [水(0.025%三氟乙酸)-乙腈];(乙腈)%: 0%-30%,8min) 分離得到化合物 28 的三氟乙酸鹽。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.15 (m, 2H), 4.75- 4.71 (m, 2H), 4.60 - 4.36 (m, 4H), 4.22 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.65 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.20 - 1.96 (m, 7H)。

【0317】實施例 29



【0318】步驟 1：中間體 29-2 的合成

將化合物29-1 (50 g, 139.46 mmol, 1 eq)加入到無水二氯甲烷 (500 mL) 中，加入N,N-二異丙基乙二胺(54.07 g, 418.39 mmol, 72.87 mL, 3 eq)，降溫至0°C，緩慢滴加入氯甲基甲醚 (15.59 g, 193.64 mmol, 14.71 mL, 1.39 eq)，緩慢升溫至18°C反應1小時。將反應液加入到500 mL的冰水中，用DCM(100 mL*2) 萃取，合併有機相，再用500 mL的飽和碳酸鈉，500 mL的飽和氯化銨和500 mL的半飽和食鹽水分別洗滌洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品經柱層析 (乙酸乙酯/石油醚=0~50%) 純化得到化合物29-2。MS m/z =403.2[M+H]⁺。

【0319】步驟 2：中間體 29-3 的合成

將化合物29-2 (36 g, 89.42 mmol, 1 eq)和N,N-二異丙基乙二胺 (34.67 g, 268.27 mmol, 46.73 mL, 3 eq) 加入到無水二氯甲烷 (360 mL)中，降溫至 -40°C ，滴加入三氟甲磺酸酐(37.85 g, 134.14 mmol, 22.13 mL, 1.5 eq)，反應1小時。將反應液加入到300 mL的冰水中，分液萃取，有機相用200 mL的飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，再用200 mL的飽和氯化銨洗滌，200 mL的食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮。粗品用柱層析（乙酸乙酯/石油醚=0~30%）純化得到化合物29-3。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 21H)。

【0320】 步驟 3：中間體 29-4 的合成

將化合物29-3 (34 g, 63.59 mmol, 1 eq)加入到N,N-二甲基甲醯胺 (340 mL)中，加入乙烯基三丁基錫(42.03 g, 132.55 mmol, 38.56 mL, 2.08 eq)和氯化鋰 (10.78 g, 254.38 mmol, 5.21 mL, 4 eq)，氮氣置換三次，氮氣保護下加入三苯膦二氯化鈾 (4.46 g, 6.36 mmol, 0.1 eq)， 30°C 反應20小時。向反應液中加入300 mL的20%的KF水溶液和300 mL甲基三級丁基醚攪拌20分鐘，墊矽藻土過濾，濾餅用甲基三級丁基醚 (50 mL*4) 淋洗，除去水相，有機相用500 mL的飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮。粗品經過柱（乙酸乙酯/石油醚=20%）純化得到化合物29-4。MS m/z =413.3[M+H] $^+$ 。

【0321】 步驟 4：中間體 29-5 的合成

將化合物29-4(20 g, 48.47 mmol, 1 eq)加入到無水四氫呋喃 (200 mL)和水 (50 mL)中，降溫至 0°C ，加入高碘酸鈉 (31.10 g, 145.42 mmol, 8.06 mL, 3 eq)和四氧化鐵(1.5 g, 5.90 mmol, 306.12 μL , 1.22e-1 eq)，緩慢升溫至 18°C ，反應1小時。將反應液加入到300 mL10%硫代硫酸鈉溶液中，用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取，500 mL的飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃

縮。粗品經過柱（乙酸乙酯/石油醚=20%）純化得到化合物29-5。MS m/z =415.3[M+H]⁺。

【0322】 步驟 5：中間體 29-7 的合成

向化合物29-6（1 g, 4.05 mmol）和1-1A（1.03 g, 4.86 mmol）的二氯甲烷溶液中加入N,N-二異丙基乙胺（1.05 g, 8.11 mmol），得到的混合物室溫25°C攪拌小時。向反應液中加入水（20 mL）和二氯甲烷（50 mL），攪拌5分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮，殘餘物經過過柱機純化（乙酸乙酯/石油醚=20%）得到的化合物29-7。MS m/z =423.1[M+H]⁺。

【0323】 步驟 6：中間體 29-8 的合成

冰水浴0°C氮氣保護下，向化合物29-7（0.6 g, 1.42 mmol）的四氫呋喃（5 mL）溶液中分批加入四氫鋁鋰（0.1 g, 2.84 mmol），得到的混合物自然升至25°C攪拌2小時，向反應液中依次滴加水（0.1 g）、15%氫氧化鈉水溶液（0.1 g）和水（0.3 g）攪拌30分鐘，過濾，四氫呋喃（10 mL），濾液減壓濃縮，得到化合物29-8。MS m/z =381.1[M+H]⁺。

【0324】 步驟 7：中間體 29-9 的合成

乾冰-乙酸乙酯浴-65°C氮氣保護下，向化合物29-8(0.5 g, 1.33 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液中滴加二異丙基胺基鋰（1.51 mL, 3.02 mmol, 2M），攪拌30分鐘後滴加化合物29-5（0.5 g, 1.51 mmol）的四氫呋喃（5 mL）溶液，得到的混合物自然升至25°C，向反應液中加入0.1M稀鹽酸水溶液（15 mL）和乙酸乙酯（20 mL），攪拌10分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮，殘餘物經過過柱機純化（乙酸乙酯/石油醚=20%），得到化合物29-9。MS m/z =795.4[M+H]⁺。

【0325】 步驟 8：中間體 29-10 的合成

乾冰-乙酸乙酯浴-65°C氮氣保護下，向化合物29-9(0.51 g, 641.44 μmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液中滴加正丁基鋰(2.5 M, 564.47 μL)，攪拌30分鐘後，滴加對甲苯磺醯氯(183.43 mg, 962.16 μmol)的四氫呋喃(3 mL)，得到的混合物自然升至25°C攪拌2小時，向反應液中加入50毫升飽和氯化銨水溶液淬滅反應，再加入50毫升乙酸乙酯萃取，除去水相，有機相減壓濃縮。殘餘物經過過柱機純化(乙酸乙酯/石油醚=30%)，得到化合物29-10。MS m/z =777.4[M+H]⁺。

【0326】 步驟 9：中間體 29-11 的合成

向化合物29-10(45 mg, 57.91 μmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(14.11 mg, 69.49 μmol , 85% 含量)，得到的混合物室溫25°C攪拌2小時。向反應液中加入2毫升飽和碳酸氫鈉水溶液和2毫升飽和亞硫酸鈉水溶液和5毫升二氯甲烷攪拌5分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮。殘餘物經過製備TLC純化(石油醚/乙酸乙酯=20%)，得化合物29-11。MS m/z =793.4[M+H]⁺。

【0327】 步驟 10：中間體 29-12 的合成

冰水浴0°C氮氣保護下，向化合物1-2A(32.12 mg, 201.76 μmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液中加入三級丁醇鈉(19.39 mg, 201.76 μmol)，攪拌30分鐘後加入化合物29-11(40 mg, 50.44 μmol)，得到的混合物自然升至25°C攪拌2小時。向反應液中加入0.5M稀鹽酸調節pH值約為6，加入5毫升乙酸乙酯和2毫升飽和食鹽水攪拌5分鐘，除去水相，有機相減壓濃縮，得到化合物29-12。MS m/z =888.5[M+H]⁺。

【0328】 步驟 11：中間體 29-13 的合成

向化合物29-12(45 mg, 50.67 μmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入鹽酸-乙酸乙酯(4 M, 126.67 μL)，得到的混合物室溫25°C攪拌2小時，反應液直接減壓濃縮得化合物29-13的三氟乙酸鹽。MS $m/z = 744.4[M+H]^+$ 。

【0329】 步驟 12：化合物 29A 和化合物 29B 的合成

向化合物 29-13(40 mg, 三氟乙酸鹽)的 DMF(1 mL)溶液中加入氟化銫(40.83 mg, 268.82 μmol)和碳酸鉀(22.29 mg, 161.29 μmol)，得到的混合物室溫 25°C 攪拌 2 小時，反應液過濾，加入 5 毫升甲醇洗滌，濾液減壓濃縮，殘餘物經過製備 HPLC 純化(色譜柱: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μm ; 流動相: [水(0.025%甲酸)-乙腈];乙腈%: 10%-40%,8min)，再進行手性分離(色譜柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10 μm);流動相: [0.1%氨水 甲醇];甲醇%: 40%-40%,12min)，得化合物 29A (Rt=1.386 min) 和化合物 29B (Rt=2.079 min)。MS $m/z = 588.3[M+H]^+$ 。

【0330】 生物測試數據：

實驗例 1. KRAS^{G12D} 抑制活性測試

【0331】 1. 目的

通過 TR-FRET 的方法，篩選出能有效抑制 KRAS 與 GTP 結合的化合物。

【0332】 2. 耗材和儀器

表 1. 耗材和儀器

名稱	供應商	貨號
HEPES (4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸) pH 7.3	賽默飛	BP299-500
氯化鈉	普洛麥格	V4221
EDTA(乙二胺四乙酸)	EMD Millipore	324506

吐溫 20	伯樂	1706531
氯化鎂	MP 生物醫學	191421
Bodipy GDP (鳥苷 5'-二磷酸, BODIPY™ FL 2'- (或 -3') -O- (N- (2-胺基乙基) 尿烷), 二 (三乙基銨) 鹽)	英傑	G22360
GTP (鳥嘌呤-5'-三磷酸)	西格瑪	G8877
Tb-SA (鈹標記鏈黴親和素)	英傑	PV3576
SOS (son of sevenless) 蛋白		
KRAS ^{G12D} (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) 蛋白		
化合物板	Labcyte	LP-0200
實驗板	柏金埃爾默	6008269
15 毫升離心管	康寧	430791
1.5 毫升離心管	愛思進	MCT-150-C
Dragonfly 自動加樣儀	TTP	
Bravo	安捷倫	
Echo 550	Labcyte	
Envision	柏金埃爾默	

【0333】3. 試劑準備

a. 儲存試劑：

1) KRAS 核苷酸交換緩衝液

取 20mL 1000mM HEPES，20mL 500mM EDTA，10mL 5M 氯化鈉，100% 0.1mL 吐溫 20，949.9 mL 水，配製成 1L 溶液，用過濾法消毒，4°C 條件下儲存。

2) KRAS 實驗緩衝液

取 20mL 1000mM HEPES，10mL 1000mM 氯化鎂，30mL 5M 氯化鈉，100% 0.05mL 吐溫 20，939.95mL 水，配製成 1L 溶液，用過濾法消毒，4°C 條件下儲存。

3) KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA 混合液

取 9.5 μ L 95 μ M KRAS^{G12D} 蛋白，440.5 μ L KRAS 核苷酸交換緩衝液混合，室溫下孵育 1 小時後，與 8.4 μ L 17.9 μ M Tb-SA，1.8 μ L 5mM Bodipy GDP，9539.8 μ L KRAS 實驗緩衝液，配製成 1L 溶液，混合後室溫下靜置 6 小時，儲存至 -80°C 條件下。

b. 實驗試劑：

1) KRAS 酶溶液

取 73.3 μ L KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA 混合液，2126.7 μ L KRAS 實驗緩衝液，配製成 2200 μ L 溶液。

2) SOS/GTP 混合液

取 1.59 μ L 166 μ M SOS 蛋白，198 μ L 100mM GTP，2000.41 μ L KRAS 實驗緩衝液，配製成 2200 μ L 溶液。

【0334】4. 實驗流程

1) 對照化合物母液濃度為 1mM，待測化合物母液濃度為 10mM。轉移 9 μ L 對照化合物和待測化合物至 384-LDV 板內；

2) 使用 Bravo 將 LDV 板上的化合物進行 10 點 3 倍稀釋；

3) 使用 ECHO 將 LDV 板上的化合物轉移 9nL 至實驗板；

- 4) 使用 Dragonfly 自動加樣儀依次向實驗板每孔中加入 3 μ L 3nM Kras /0.5nM TB-SA/30nM BodipyGDP 混合液和 3 μ L Ras buffer，以 1000rpm/min，將實驗板離心 1 分鐘；
- 5) 實驗板在室溫中孵育 1 小時；
- 6) 使用 Dragonfly 自動加樣儀在實驗板每孔加入 3 μ L 120nM SOS/9mM GTP 混合液，以 1000rpm/min，將實驗板離心 1 分鐘；
- 7) 實驗板在室溫中孵育 1 小時；
- 8) 使用 Envision 讀板並記錄數據；
- 9) 使用 Excel 和 Xlfit 進行數據分析，計算待測化合物 IC₅₀。

【0335】5 實驗結果

結果見表 2。

表 2 化合物對 KRAS^{G12D} 酶抑制的 IC₅₀ 值

化合物編號	KRAS ^{G12D} IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的鹽酸鹽	2.5
化合物 2 的鹽酸鹽	23
化合物 3 的鹽酸鹽	425
化合物 5 的鹽酸鹽	12.7
化合物 6 的鹽酸鹽	30
化合物 7 的鹽酸鹽	0.1
化合物 8 的鹽酸鹽	78.3
化合物 9	1.1
化合物 10 的甲酸鹽	3.3

【0336】實驗結論：本發明化合物具有顯著的 KRAS^{G12D} 酶抑制作用。

【0337】實驗例 2. AGS 細胞 p-ERK 抑制測試**【0338】1. 目的**

通過 HTRF 的方法，篩選出能有效抑制 AGS 細胞 p-ERK 的化合物。

【0339】2. 實驗流程

- 1). AGS 細胞種於透明 96 孔細胞培養板中，80 μL 細胞懸液每孔，每孔包含 10000 個細胞，細胞板放入二氧化碳培養箱，37 度過夜孵育；
- 2). 結束孵育後，棄掉細胞上清，加入 80 μL 每孔的培養基，培養基含 0.02% 血清，細胞板放入二氧化碳培養箱，37 度過夜孵育；
- 3). 取 2 μL 化合物加入 78 μL 細胞培養基，混勻後，取 20 μL 化合物溶液加入到對應細胞板孔中，細胞板放回二氧化碳培養箱繼續孵育 3 小時；
- 4). 結束孵育後，棄掉細胞上清加入 50 μL 1X 細胞裂解液每孔，室溫搖晃孵育 30 分鐘；
- 5). 使用 detection buffer 將 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀釋 20 倍；
- 6). 取 16 μL 細胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中，再加入 2 μL Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀釋液和 2 μL Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀釋液，常溫孵育至少 4 小時；
- 7). 孵育結束後使用多標記分析儀讀取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm，665nm；
- 8). 計算待測化合物 IC_{50} 。

【0340】3 實驗結果

結果見表 3。

表 3 化合物對 AGS 細胞 p-ERK 抑制的 IC_{50} 值

第 123 頁，共 135 頁(發明說明書)

化合物編號	AGS p-ERK IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的鹽酸鹽	45

【0341】實驗結論：本發明化合物具有顯著的 AGS 細胞 p-ERK 抑制作用。

【0342】實驗例 3. GP2D 細胞 p-ERK 抑制測試

【0343】1. 目的

通過 HTRF 的方法，篩選出能有效抑制 GP2D 細胞 p-ERK 的化合物。

【0344】2. 實驗流程

- 1). GP2D 細胞種於透明 96 孔細胞培養板中，80 μ L 細胞懸液每孔，每孔包含 8000 個細胞，細胞板放入二氧化碳培養箱，37 度過夜孵育；
- 2). 取 2 μ L 化合物加入 78 μ L 細胞培養基，混勻後，取 20 μ L 化合物溶液加入到對應細胞板孔中，細胞板放回二氧化碳培養箱繼續孵育 1 小時；
- 3). 結束孵育後，棄掉細胞上清加入 50 μ L 1X 細胞裂解液每孔，室溫搖晃孵育 30 分鐘；
- 4). 使用 detection buffer 將 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀釋 20 倍；
- 5). 取 16 μ L 細胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中，再加入 2 μ L Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀釋液和 2 μ L Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀釋液，常溫孵育至少 4 小時；
- 6). 孵育結束後使用多標記分析儀讀取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm，665nm；
- 7). 計算待測化合物 IC₅₀。

【0345】3 實驗結果

結果見表 4。

表 4 化合物對 GP2D 細胞 p-ERK 抑制的 IC₅₀ 值

化合物編號	GP2D p-ERK IC ₅₀ (nM)
化合物 1 的鹽酸鹽	0.8
化合物 7 的鹽酸鹽	1.1
化合物 8 的鹽酸鹽	78
化合物 11A 的鹽酸鹽	3.4
化合物 11B 的鹽酸鹽	75.9
化合物 12 的甲酸鹽	20.9
化合物 14 的鹽酸鹽	5.2
化合物 15 的鹽酸鹽	8.4
化合物 16 的鹽酸鹽	2.9
化合物 17	27.1
化合物 18	66.4
化合物 19 的鹽酸鹽	17.5
化合物 20B	1.3
化合物 21 的鹽酸鹽	2.6
化合物 22 的鹽酸鹽	2.7
化合物 23 的甲酸鹽	23.4
化合物 25 的鹽酸鹽	96.4
化合物 26 的鹽酸鹽	18.8
化合物 27 的鹽酸鹽	118.3

【0346】實驗結論：本發明化合物具有顯著的 GP2D 細胞 p-ERK 抑制作用。

【0347】實驗例 4. PANC0403 細胞 p-ERK 抑制測試

【0348】1.實驗材料：

PANC0403 細胞購自南京科佰；RPMI-1640 培養基購自 Biological Industries；胎牛血清購自 Biosera；Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 購自 Cisbio。

Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT 成分見表 5。

表 5

成分名稱	儲存溫度
Advanced PhosphoERK1/2 Eu Cryptate antibody	≤-16°C
Advanced PhosphoERK1/2 d2 antibody	≤-16°C
Blocking reagent (stock solution 100X)	≤-16°C
Lysis buffer # 1 (stock solution 4X)	≤-16°C
Detection buffer (ready-to-use)	≤-16°C

【0349】2.實驗方法：

1) PANC0403 細胞種於透明 96 孔細胞培養板中，80 μL 細胞懸液每孔，每孔包含 10000 個 PANC0403 細胞，細胞板放入二氧化碳培養箱，37 度過夜孵育；

2) 將待測化合物用 100%DMSO 稀釋到 2 mM 作為第一個濃度，然後再用移液器進行 5 倍稀釋至第 8 個濃度，即從 2 mM 稀釋至 25.6 nM。取 2 μL 化合物加入 78 μL 細胞饑餓培養基，混勻後，取 20 μL 化合物溶液加入到對應細胞板孔中，細胞板放回二氧化碳培養箱繼續孵育 3 小時，此時化合物濃度為 10 μM 至 0.128 nM，DMSO 濃度為 0.5%；

3) 結束孵育後，棄掉細胞上清加入 50 μL 細胞裂解液每孔，室溫搖晃

孵育 30 分鐘；

4) 使用 Detection buffer 將 Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 和 Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀釋 20 倍；

5) 取 16 μ L 細胞裂解物上清每孔到新的 384 白色微孔板中，再加入 2 μ L Phospho-ERK1/2 Eu Cryptate antibody 稀釋液和 2 μ L Phospho-ERK1/2 d2 antibody 稀釋液，常溫孵育過夜；

6) 孵育結束後使用多標記分析儀讀取 HTRF excitation:320nm, emission:615nm，665nm。

【0350】3.數據分析：

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) * 100\%$ 將原始數據換算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通過四參數進行曲線擬合得出（GraphPad Prism 中 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope 模式得出）。

Max 孔：陽性對照孔讀值為 1X 裂解液

Min 孔：陰性對照孔讀值為 0.5%DMSO 細胞孔細胞裂解液

【0351】4.實驗結果

結果見表 6。

表 6 化合物對 PANC0403 細胞 p-ERK 抑制的 IC₅₀ 值

化合物編號	PANC0403 p-ERK IC ₅₀ (nM)
化合物 29B	574.2

【0352】實驗結論：本發明化合物具有顯著的 PANC0403 細胞 p-ERK 抑制作用。

【0353】實驗例 5. 化合物在腫瘤細胞系 AsPC-1 和 GP2D 中的抗細胞增殖作用

【0354】研究目的

本實驗通過檢測化合物在腫瘤細胞系 AsPC-1 和 GP2D 中對體外細胞活性的影響而研究化合物抑制細胞增殖的作用。

【0355】實驗材料

細胞系	腫瘤類型	生長特點	培養方法
AsPC-1	胰腺癌	貼壁生長	RPMI 1640 + 10% FBS
GP2D	結腸癌	貼壁生長	DMEM + 10% FBS+ 2 mM L-glutamine

表 7. 實驗材料

Ultra Low Cluster-96 孔板 (Corning-7007)

Greiner CELLSTAR 96-孔板 (# 655090)

Promega CellTiter-Glo 3D 發光法細胞活性檢測試劑盒 (Promega-G9683)

2104-10 EnVision 讀板器, PerkinElmer

RPMI 1640, DMEM, PBS (磷酸鹽緩衝溶液), FBS (胎牛血清),

Antibiotic-antimycotic (抗生素-抗真菌藥), L-glutamine (L-穀氨醯胺),

DMSO (二甲基亞砷)

【0356】實驗方法及步驟**細胞培養**

將腫瘤細胞系按培養方法所示的培養條件在 37°C, 5% CO₂ 的培養箱中進行培養。定期傳代, 取處於對數生長期的細胞用於鋪板。

細胞鋪板

用台盼藍進行細胞染色並計數活細胞。

將細胞濃度調整至合適濃度。

表 8. 細胞密度

細胞系	密度（每孔）
AsPC-1	7000 個細胞
GP2D	8000 個細胞

在 ULA 培養板中每孔加入 135 μL 細胞懸液，在空白對照空中加入同樣體積且不含細胞的培養液。

鋪板後，立刻在室溫條件下將 ULA 培養板離心 10 分鐘，離心條件 1000rpm。注意：在離心後，務必小心處理後續操作，不要造成不必要的震盪。

將培養板在 37°C, 5% CO_2 , 及 100% 相對濕度的培養箱中培養過夜。

【0357】10X 化合物工作液的配製及化合物處理細胞（第一天）

配製好 10X 化合物工作液（DMSO 10X 工作液）後，分別向 ULA 培養板內加入 15 μL 的 10X 化合物工作液，在溶媒對照和空白對照中加入 15 μL DMSO-細胞培養液混合液。

將 96 孔細胞板放回培養箱中培養 120 小時。

每天觀察細胞成球情況直至實驗終點。

【0358】CellTiter-Glo 發光法細胞活性檢測（第五天）

以下步驟按照 Promega CellTiter-Glo 3D 發光法細胞活性檢測試劑盒（Promega # G9683）的說明書來進行。

在每孔中加入 150 μL （等於每孔中細胞培養液體積）的 CellTiter-Glo 3D 試劑。用鋁箔紙包裹細胞板以避光。

將培養板在軌道搖床上振搖 5 分鐘。

小心的用移液管上下吹打 10 次，混勻空內混合物。在繼續下一步之前需確保細胞球體充分被分離。

然後將 ULA 培養板內的溶液轉移至黑底培養板 (#655090) 中，在室溫放置 25 分鐘以穩定發光信號。

在 2104 EnVision 讀板器上檢測發光信號。

【0359】數據分析

用下列公式來計算檢測化合物的抑制率 (Inhibition rate, IR) : $IR (\%) = (1 - (RLU \text{ 化合物} - RLU \text{ 空白對照}) / (RLU \text{ 溶媒對照} - RLU \text{ 空白對照})) * 100\%$ 。在 Excel 中計算不同濃度化合物的抑制率，然後用 GraphPad Prism 軟體作抑制曲線和計算相關參數，包括最小抑制率，最大抑制率及 IC_{50} 。

【0360】實驗結果

結果見表 9。

表 9 化合物對 KRAS^{G12D} 細胞抑制的 IC_{50} 值

化合物編號	KRAS ^{G12D} AsPC-1 IC_{50} (nM)	KRAS ^{G12D} GP2D IC_{50} (nM)
化合物 1 的鹽酸鹽	315	37
化合物 2 的鹽酸鹽	1865	332

【0361】實驗結論：本發明化合物具有 KRAS^{G12D} 細胞突變抑制作用。

【0362】實驗例 6. 血漿蛋白結合實驗(PPB)實驗

【0363】實驗目的

採用平衡透析法測定化合物在 CD-1 小鼠、Sprague-Dawley 大鼠、米格魯犬、食蟹猴和人血漿中的蛋白結合率。

【0364】實驗方法

採用上述五個物種的血漿分別配製化合物濃度為 2 μM 的血漿樣品，置於 96 孔快速平衡透析裝置中，在 $37\pm 1^\circ\text{C}$ 下用磷酸鹽緩衝溶液透析 4 h。本實驗採用殺鼠靈作為對照化合物。血漿和透析緩衝液中待測物的濃度用 LC-MS/MS 法進行測定。

【0365】實驗結果

在 2 μM 測試濃度下，化合物 1 的鹽酸鹽的未結合率 (%) 如下表 10 所示。

表10 PPB測試結果

化合物編號	Unbound PPB H/C/D/R/M
化合物 1 的鹽酸鹽	7.0/6.3/5.2/3.0/2.7

化合物 1 在透析裝置中的回收率 (%) 為 82.4~109.5，滿足本實驗對回收率和穩定性的要求。

【0366】實驗結論

在 2 μM 的測試濃度下，本發明化合物在上述五個物種的血漿中表現出較好的游離態濃度。

【0367】實驗例 7. CD-1 小鼠口服及靜脈注射受試化合物的藥代動力學研究

【0368】實驗目的

測試 CD-1 小鼠口服及靜脈注射化合物的體內藥代動力學。

【0369】實驗步驟

受試化合物與 5%DMSO+95%(10%HP- β -CD)水溶液混合，渦旋並超聲，製備得到 0.5 mg/mL 澄清溶液（靜脈）或 3 mg/mL 澄清溶液（口服），微孔濾膜過濾後備用。選取 7 至 10 週齡的雄性 SD 小鼠，靜脈注射給予候選化合物溶液，劑量約為 2mg/kg。口服給予候選化合物溶液，劑量約為 30 mg/kg。收集一定時間的全血，製備得到血漿，以 LC-MS/MS 方法分析藥物濃度，並用 Phoenix WinNonlin 軟體(美國 Pharsight 公司)計算藥代參數。

【0370】實驗結果

結果見表 11 和 12。

表11 靜脈(IV) PK數據

供試品	化合物1的鹽 酸鹽	化合物11A的鹽 酸鹽	化合物20B
給藥劑量 (mg/kg)	1.82	2.14	2.04
C ₀ (nM)	1400	1593	449
T _{1/2} (h)	23.1	15.6	11.2
V _d (L/kg)	148	56.2	97.2
Cl (mL/Kg/min)	106	62.8	138
AUC _{0-last} (nM.h)	353	690	371

表12 口服(PO) PK數據

供試品	化合物1的	化合物11A的鹽	化合物20B
-----	-------	----------	--------

	鹽酸鹽	酸鹽	
給藥劑量 (mg/kg)	29.3	30.3	30.3
C _{max} (nM)	228	617	2095
T _{max}	4.5	2	1.5
T _{1/2} (h)	ND	8	14.4
AUC _{0-inf} (nM.h)	1350	2403	4710
F	25.5%	23.2%	85%

【0371】實驗結論

本發明化合物具有良好的口服生物利用度。

【0372】實驗例 8. 體內藥效學研究

【0373】實驗方法：

建立人結腸癌GP2D細胞皮下異種移植腫瘤Balb/c nude小鼠模型，將0.2 mL (2×10⁶個) GP2D細胞（加基質膠，體積比為1:1）皮下接種於每只小鼠的右後背，當腫瘤平均體積達到149 mm³時開始分組給藥，每組6只。實驗當天動物按組別給予相對應的藥物。第一組G1設陰性對照組，單獨灌胃給予5%DMSO+95%(10%HP-β-CD)，第二組G2-第四組G4給予給化合物1的鹽酸鹽，給藥劑量和方案如表13所示。

表13 受試物對人彌漫大B淋巴瘤TMD8小鼠移植瘤的藥效研究

組別	動物	受試物	劑量	給藥濃度	給藥體積	給藥途徑和
----	----	-----	----	------	------	-------

	數量		(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)	給藥頻率
G1	6	陰性對照物	(N/A)	(N/A)	(N/A)	PO,BID*20
G2	6	化合物 1 的鹽酸鹽	3	0.3	10	PO,BID*20
G3	6	化合物 1 的鹽酸鹽	10	1	10	PO,BID*20
G4	6	化合物 1 的鹽酸鹽	30	3.0	10	PO,BID*20

注：PO表示口服，QD表示每日一次，BID表示每日一次。

實驗期間每週測定2次動物的體重和腫瘤的大小，同時每天觀察並記錄動物的臨床症狀，每次給藥均參考最近一次秤量的動物體重。

腫瘤的測量用數顯遊標卡尺來測定長(a)和寬(b)，腫瘤體積(Tumor volume, TV)的計算公式為： $TV=ab^2/2$ 。

【0374】實驗結果：

化合物 1 的鹽酸鹽對人結腸癌 GP2D 小鼠異種移植瘤有顯著的抑制作用，給藥 20 天后，第二組 G2 (3 mg/kg, PO, BID) 在第 20 天時，腫瘤體積抑制率 TGI (%) 為 19.4%；第三組 G3 (10 mg/kg, PO, BID) 和第四組 G4 (30 mg/kg, PO, BID) 在第 20 天時，腫瘤體積抑制率 TGI (%) 分別為 53.9% 和 83.7%；詳細結果如表 14 所示。

表 14 受試物在人結腸癌 GP2D 小鼠異種移植瘤模型中對動物腫瘤大小的影響

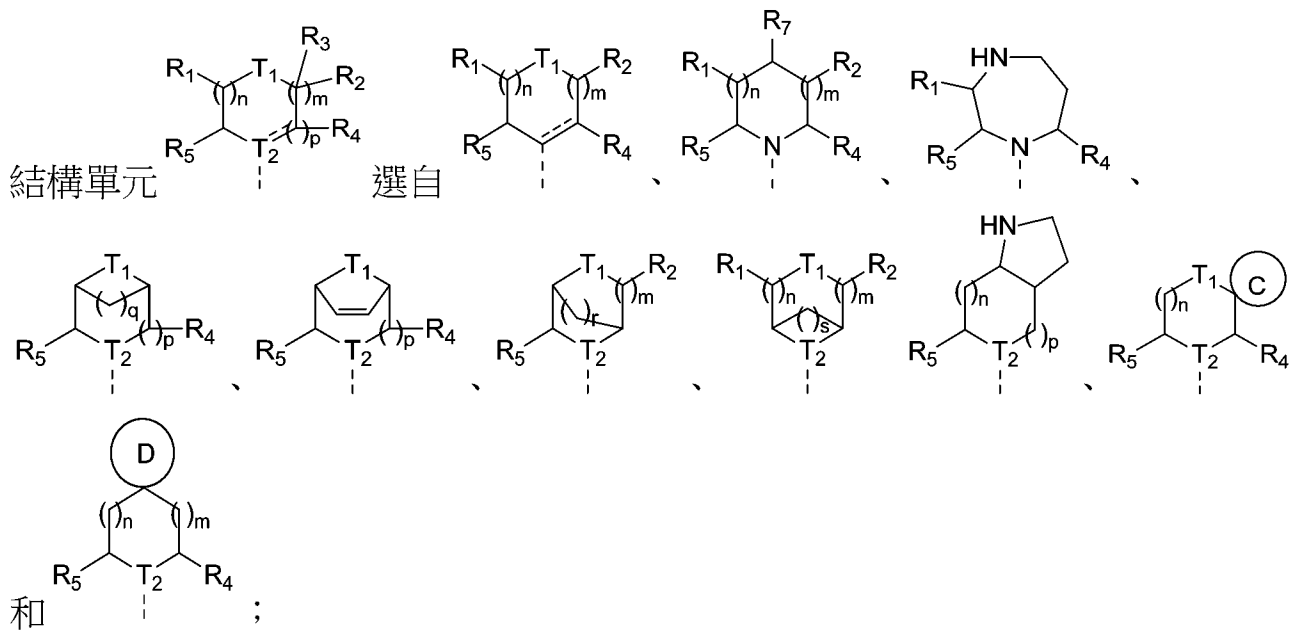
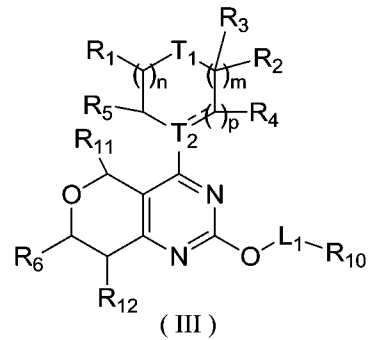
組別	動物數	受試物	給藥頻率	劑量 mg/kg	腫瘤體積抑制率 TGI (%)
G1	6	陰性對	PO,BID*	NA	N/A
G2	6	化合物	PO,BID*	3	19.4
G3	6	化合物	PO,BID*	10	53.9
G4	6	化合物	PO,BID*	30	83.7

注：N/A 表示未檢測。

【0375】 實驗結論：在體內藥效方面，本發明化合物在GP2D細胞系中表現出良好的抑制腫瘤作用，存在明顯的劑量相關性。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 (III) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



選自單鍵或雙鍵；

T₁ 選自 CR₇R₈、NR₉ 和 O；

T₂ 選自 CH 和 N；

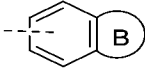
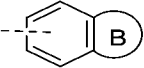
L₁ 選自 -CH₂- 和鍵；

R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分別獨立地選自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任選被 1、2 或 3 個 R_a 取代；


R₆ 選自 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元雜芳基，所述 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元雜芳基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R_b 取代；


R₇ 和 R₈ 分別獨立地選自 H、CH₃ 和 NH₂；

R₉ 選自 H 和 CH₃；

R₁₀ 選自 4-8 元雜環烷基和 ，所述 4-8 元雜環烷基和  任選被 1、2 或 3 個 R_c 取代；

R₁₁ 和 R₁₂ 分別獨立地選自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基任選被 1、2 或 3 個鹵素取代；

結構單元  選自 5-6 元雜環烯基；

結構單元  選自 C₃₋₅ 環烷基；

結構單元  選自 4-5 元雜環烷基；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2；

p 選自 0、1 或 2；

q 選自 1、2 或 3；

r 選自 1 或 2；

s 選自 1、2 或 3；

各 R_a 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I；

各 R_b 分別獨立地選自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₃ 炔基、C₂₋₃ 烯基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 環烷基任選被 1、2、3、4 或 5 個 R 取代；

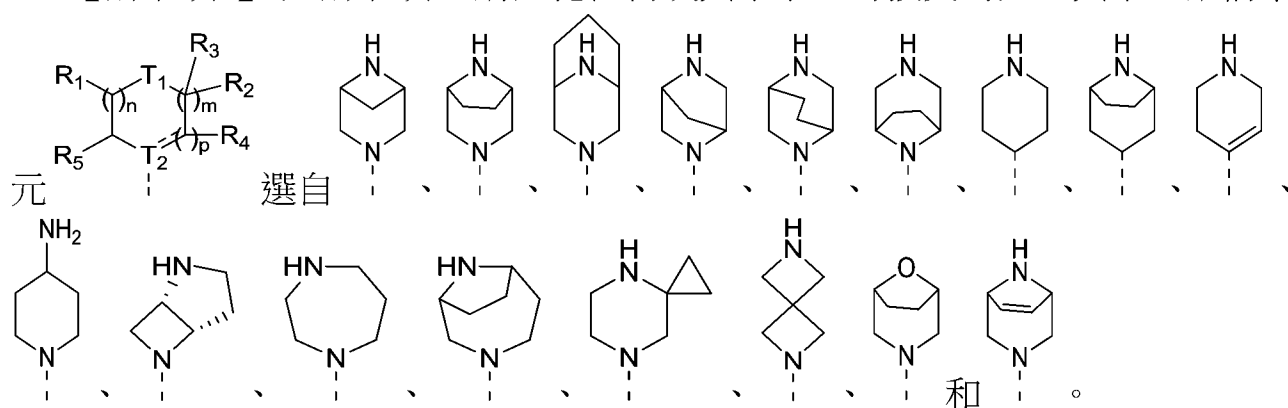
各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 -C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)-C₁₋₃ 胺基；

各 R 分別獨立地選自 F、Cl、Br 和 I。

【請求項2】如請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 任選被1、2或3個 R_a 取代。

【請求項3】如請求項1或2所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分別獨立地選自H和 CH_3 。

【請求項4】如請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，結構單

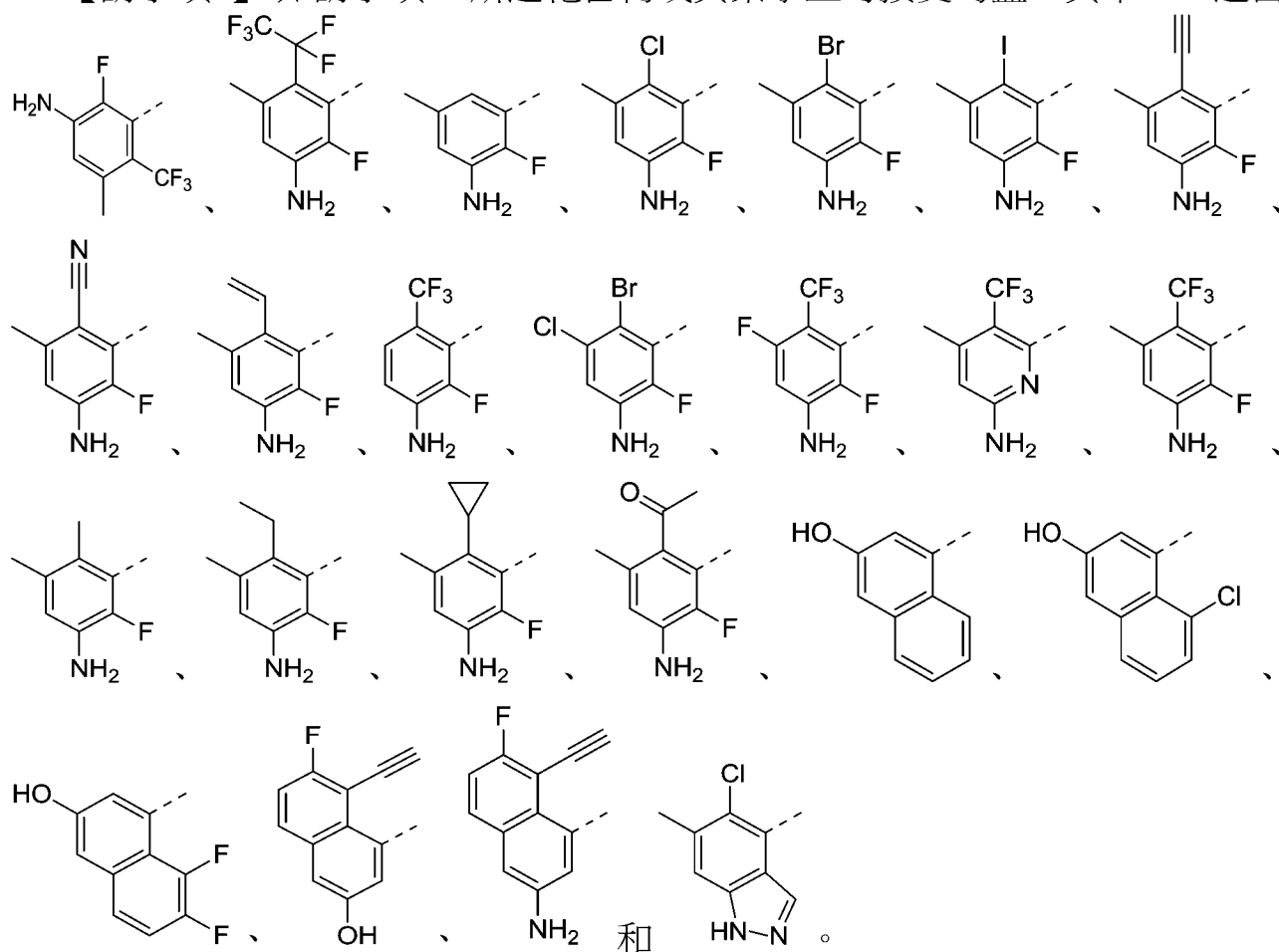


【請求項5】如請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，各 R_b 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 和環丙基，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 和環丙基任選被1、2、3、4或5個R取代。

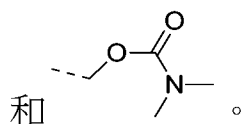
【請求項6】如請求項5所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，各 R_b 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 和環丙基。

【請求項7】如請求項1、5或6任意一項所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_6 選自苯基、吡啶基、萘基、吡啶基和吡啶基，所述苯基、吡啶基、萘基、吡啶基和吡啶基任選被1、2、3、4或5個 R_b 取代。

【請求項8】如請求項 7 所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，R₆ 選自

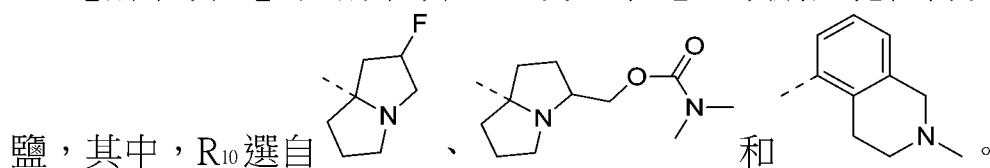


【請求項9】如請求項 1 所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，各 R_c 分別獨立地選自 H、F、Cl、Br、OH、CN、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、OCH₃、OCF₃



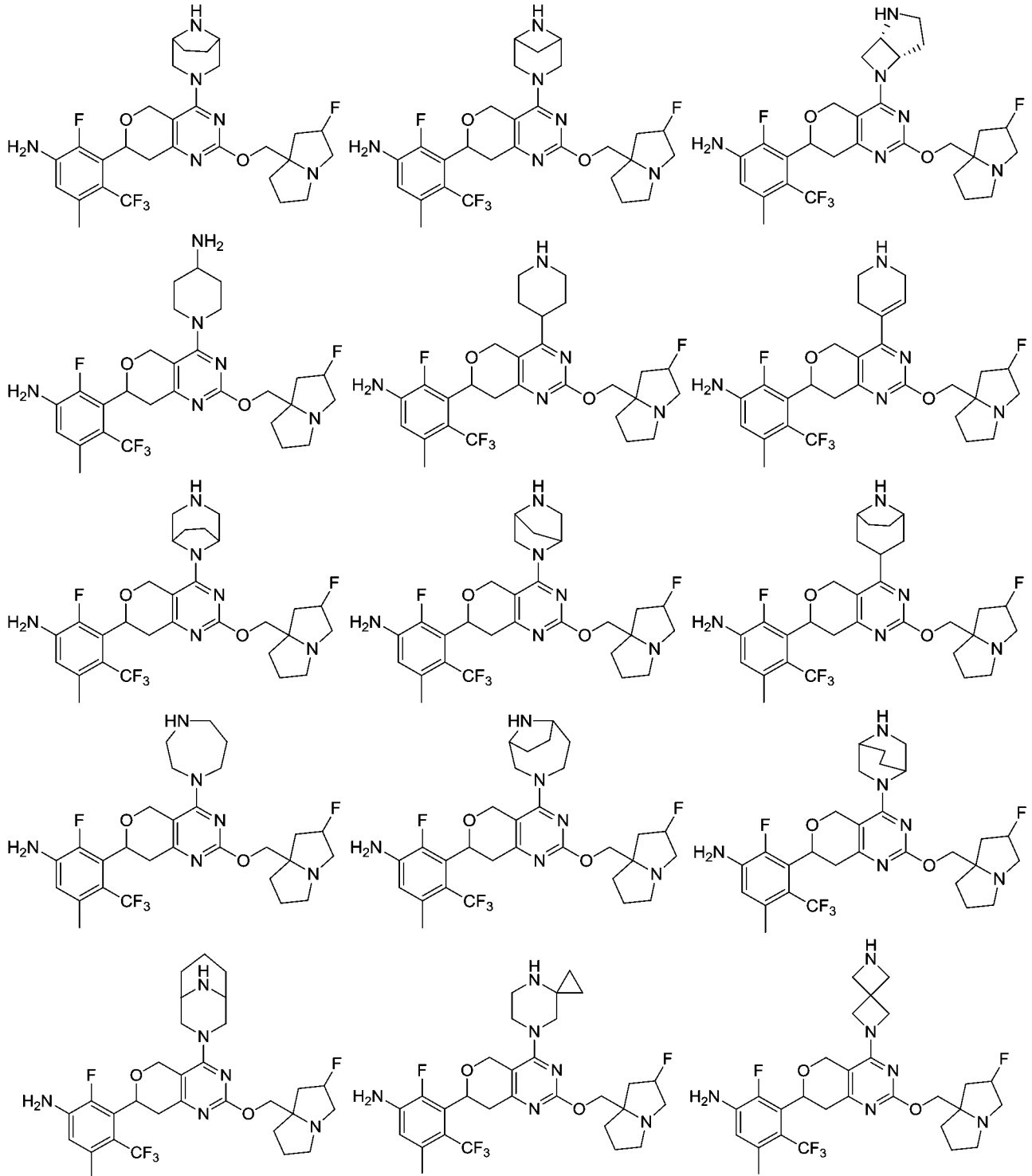
【請求項10】如請求項 1 所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，R₁₀ 選自四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基，所述四氫吡咯基、六氫-1H-吡咯里嗪基和 1,2,3,4-四氫異喹啉基任選被 1、2 或 3 個 R_c 取代。

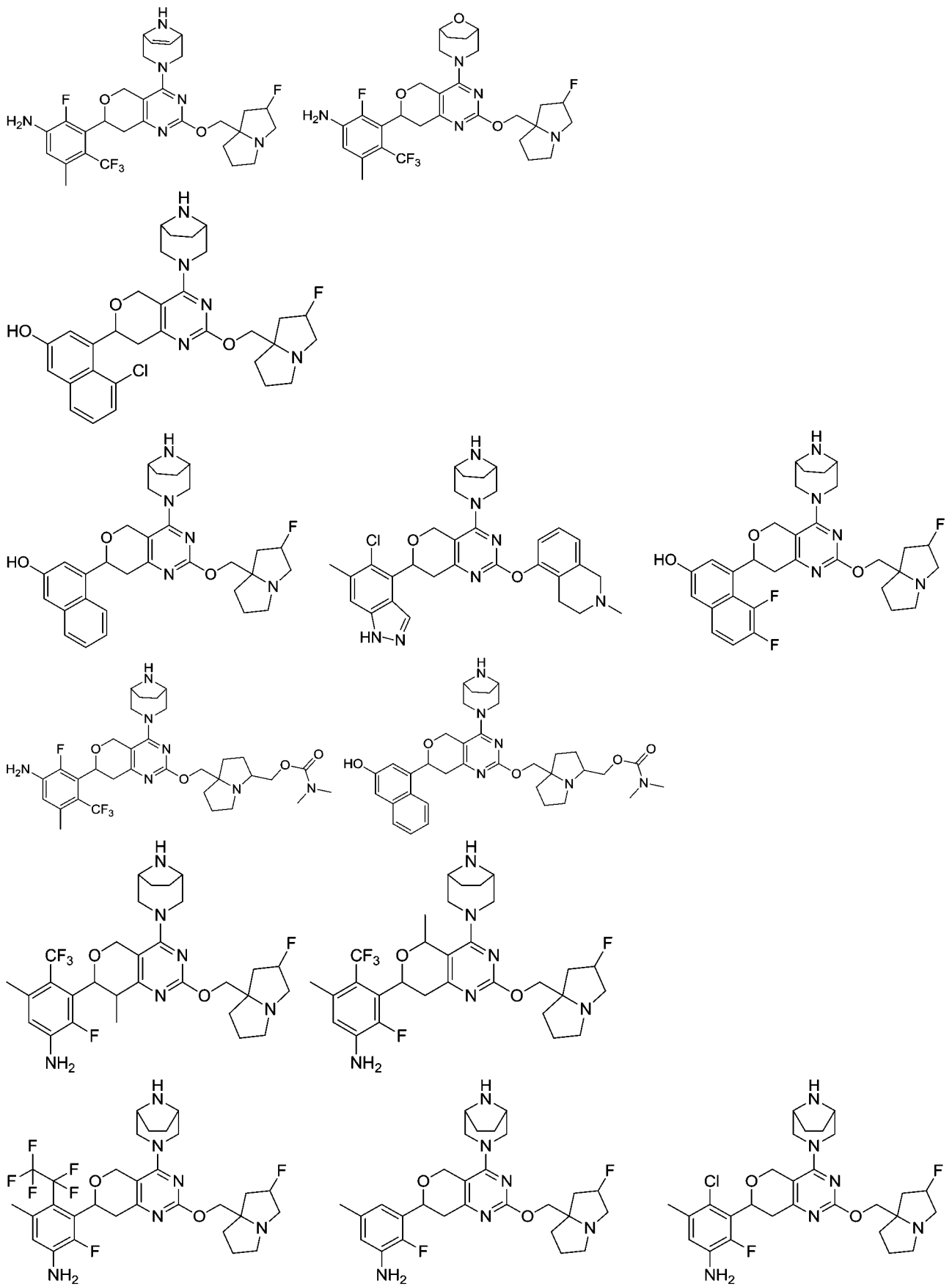
【請求項11】如請求項 1、9 或 10 任意一項所述化合物或其藥學上可接受的

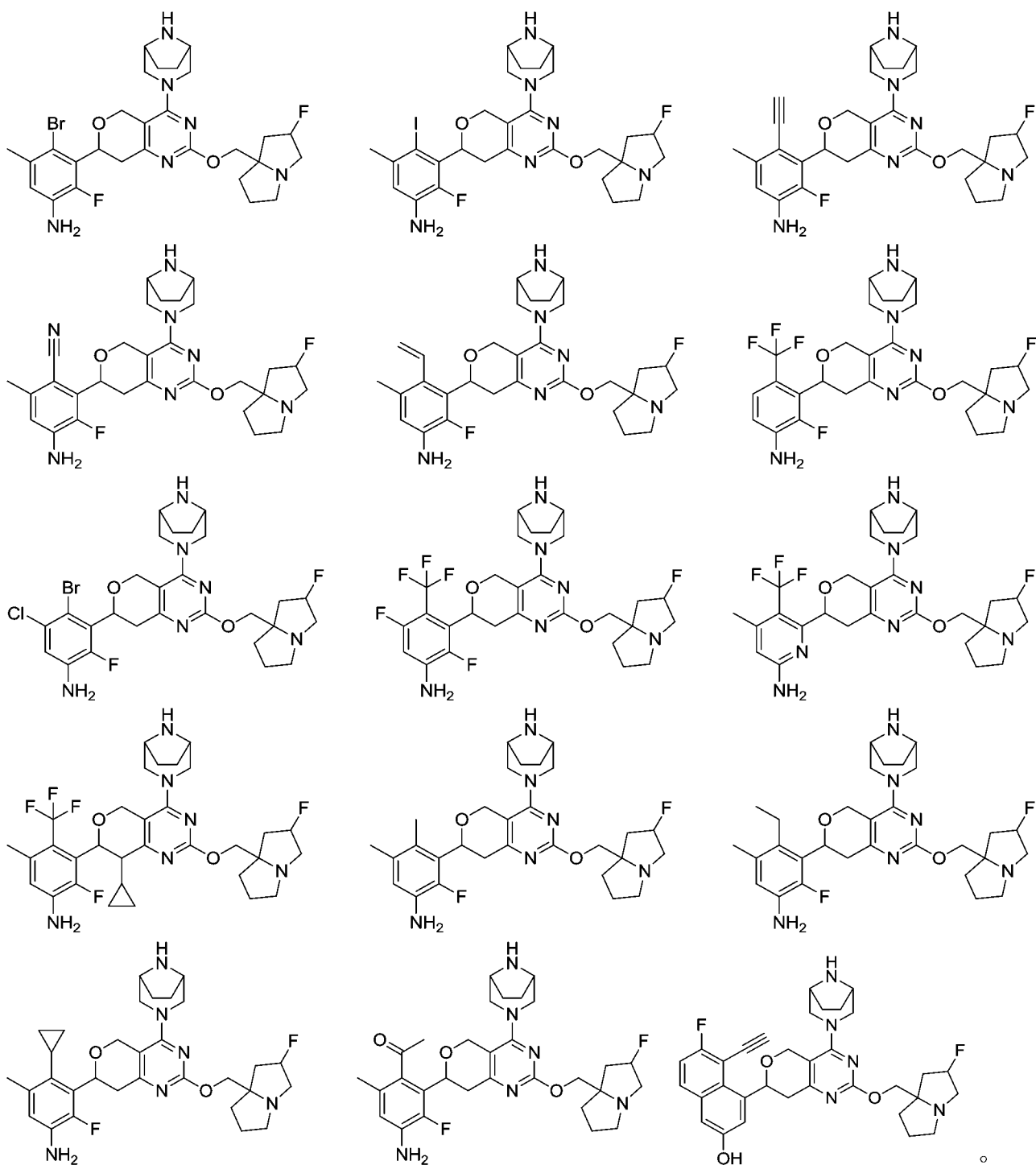


【請求項12】 如請求項 1 所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{11} 和 R_{12} 分別獨立地選自 H 和 CH_3 。

【請求項13】 一種下式所示化合物或其藥學上可接受的鹽，







【請求項14】 如請求項 13 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，

