



(21) 申請案號：110112436

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 06 日

(51) Int. Cl. :

*C07D487/04 (2006.01)**C07D491/04 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/04/22

中國大陸

202010323035.4

2020/09/11

中國大陸

202010953203.8

2020/12/29

中國大陸

202011593642.9

2021/03/11

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/080278

(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) ; 孫繼奎 SUN, JIKUI

(CN) ; 徐洋洋 XU, YANGYANG (CN) ; 陳 曙輝 CHEN, SHUHUI (US)

(74) 代理人：洪蘭心

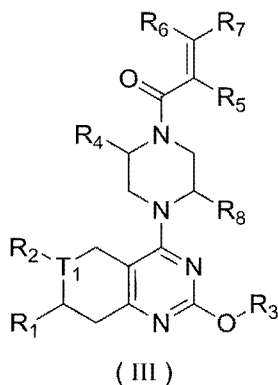
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：2 共 139 頁

(54) 名稱

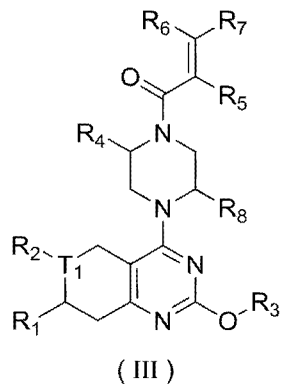
嘧啶并雜環類化合物及其應用

(57) 摘要

本發明揭露了一類嘧啶並雜環類化合物，具體揭露了式 (III) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽。



The present invention discloses a class of pyrimido heterocyclic compounds, and specifically discloses compounds represented by a formula (III) or pharmaceutically acceptable salts thereof.



指定代表圖：

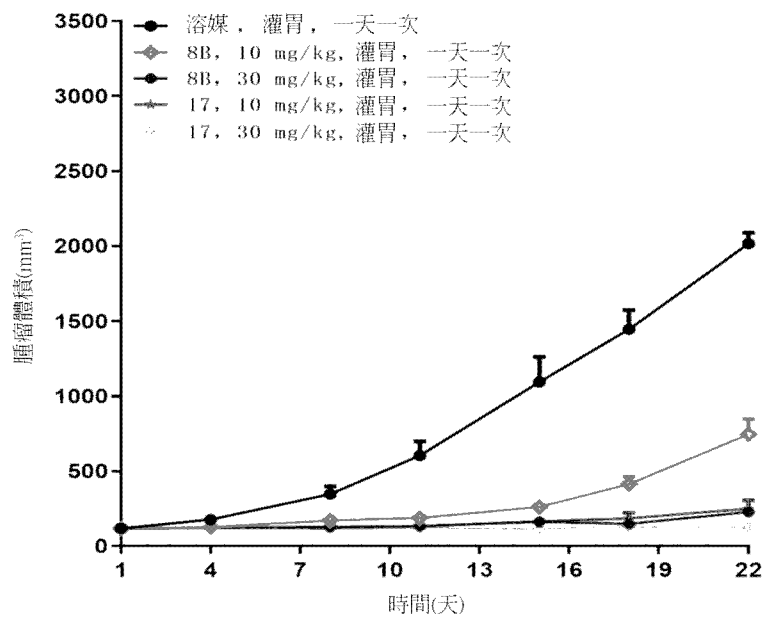
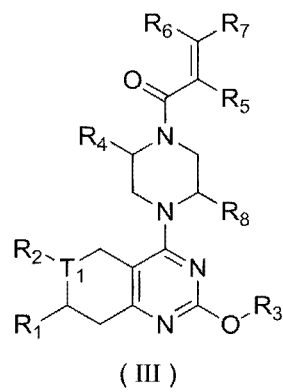


圖 1

特徵化學式：





202140490

【發明摘要】

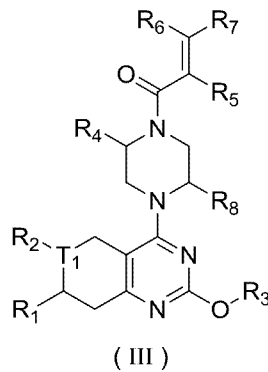
【中文發明名稱】 嘧啶并雜環類化合物及其應用

【英文發明名稱】 PYRIMIDO HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND

APPLICATION THEREOF

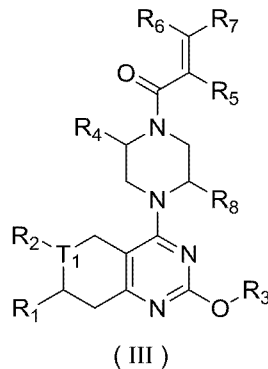
【中文】

本發明揭露了一類嘧啶並雜環類化合物，具體揭露了式 (III) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽。



【英文】

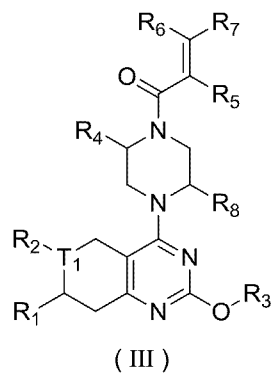
The present invention discloses a class of pyrimido heterocyclic compounds, and specifically discloses compounds represented by a fomula (III) or pharmaceutically acceptable salts thereof.



【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 嘧啶并雜環類化合物及其應用

【英文發明名稱】 PYRIMIDO HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND
APPLICATION THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明主張如下優先權：

CN202010323035.4，申請日2020年04月22日；

CN202010953203.8，申請日2020年09月11日；

CN202011593642.9，申請日2020年12月29日；

PCT/CN2021/080278，申請日2021年03月11日。

【0002】 本發明關於一類嘧啶並雜環類化合物，具體關於式 (III) 所示化合物或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基因的全名是Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog(Kristen 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物)。KRAS在細胞生長的訊息調控中起著一個樞紐的作用，上游的EGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3和

第 1 頁，共 125 頁(發明說明書)

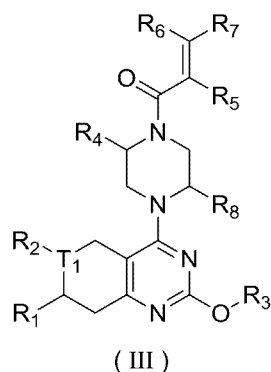
ErbB4等細胞表面受體，在接受了外界訊息之後，會通過RAS蛋白，把訊息傳遞到下游。KRAS蛋白沒有被活化的時候，與GDP（鳥嘌呤核苷酸二磷酸）緊密結合。在被SOS1等鳥嘌呤核苷酸交換因子活化後，與GTP（鳥嘌呤核苷酸三磷酸）結合，變成激酶活性的狀態。KRAS基因突變後，可以不依賴於上游生長因子受體訊息，獨立向下游通路傳輸生長和增殖的訊息，造成不受控制的細胞生長和腫瘤進展，同時KRAS基因是否有突變，也是腫瘤預後的一個重要指標。

【0005】儘管KRAS是第一個被發現的癌基因，但長期以來被認為是不可成藥靶點。直到2019年，Amgen和Mirati Therapeutics先後公佈了的KRAS小分子抑制劑AMG510和MRTX849的臨床研究結果，首次在臨床上證實了KRAS抑制劑在臨床上治療腫瘤的有效性。AMG 510和MRTX849都屬不可逆小分抑制劑，通過與KRAS G12C突變蛋白的半胱胺酸殘基形成不可逆共價鍵，從而抑制KRAS活性。

【0006】統計結果顯示，肺腺癌有12-36%病人KRAS突變驅動的；27-56%結腸癌病人由KRAS驅動，此外90%的胰腺癌、21%的子宮內膜癌和12-36%的肺腺癌等都是由KRAS驅動的，病人群體巨大；在KRAS的基因突變中，97%是發生在第12位或者第13位的胺基酸殘基發生了突變，其中G12D，G12V和G13D這三種突變，但是這三種突變的成藥性較差，KRAS(G12C)突變：12位的甘胺酸被半胱胺酸替換後為共價抑制劑的開發提供了一個很好的方向。

【發明內容】

【0007】本發明提供了式（III）所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

T₁選自O和N；

R₁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_a取代；

當T₁選自O時，R₂不存在；

當T₁選自N時，R₂選自H、C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_b取代；

R₃選自C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_c取代；

R₄選自H和C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_d取代；

R₅、R₆和R₇分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個F取代；

R₈選自H和CH₃；

R_a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炔基和C₂₋₃烯基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₃炔基和C₂₋₃烯基任選被1、2或3個F取代；

R_b分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH和NH₂；

R_c分別獨立地選自4-8元雜環烷基，所述4-8元雜環烷基任選被1、2或3個R_c取代；

R_d分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、NH₂和CN；

R分別獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和-C₁₋₃烷基-O-CO-C₁₋₃烷基胺基；

條件是，當R₁選自萘基時，所述萘基任選被F、Cl、Br、OH、NH₂、CF₃、CH₂CH₃和-C≡CH取代，且R₅、R₆和R₇分別獨立地選自H。

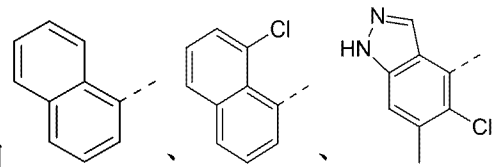
【0008】在本發明的一些方案中，上述各R_a分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂和-C≡CH，所述CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂和-C≡CH任選被1、2或3個F取代，其他變量如本發明所定義。

【0009】在本發明的一些方案中，上述各R_a分別獨立地選自F、OH、NH₂、CH₃、CF₃、CH₂CH₃和-C≡CH，其他變量如本發明所定義。

【0010】在本發明的一些方案中，上述R₁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或3個R_a取代，其他變量如本發明所定義。

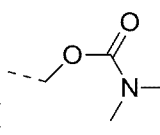
【0011】在本發明的一些方案中，上述R₁選自

和 ，其他變量如本發明所定義。

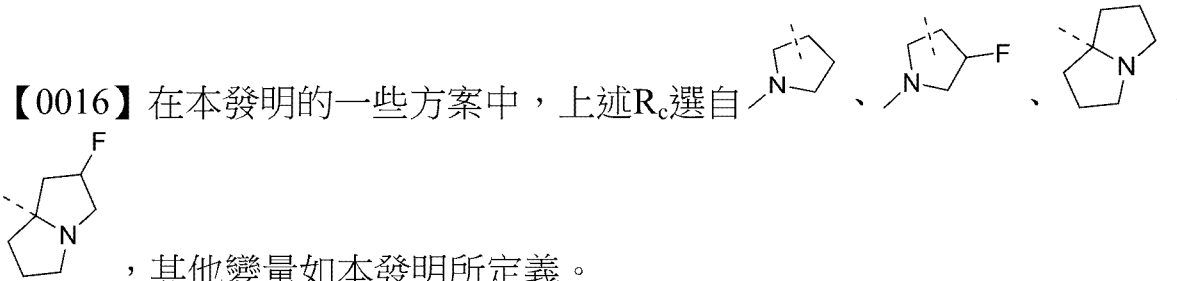


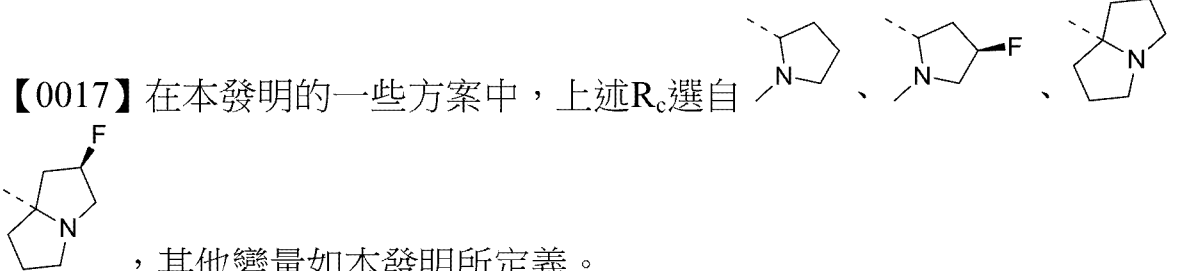
【0012】在本發明的一些方案中，上述R₂選自H、CH₃、CH₂CH₃和CH(CH₃)₂，所述CH₃、CH₂CH₃和CH(CH₃)₂選任被1、2或3個R_b取代，其他變量如本發明所定義。

【0013】在本發明的一些方案中，上述R₂選自H和CH₃，其他變量如本發明所定義。

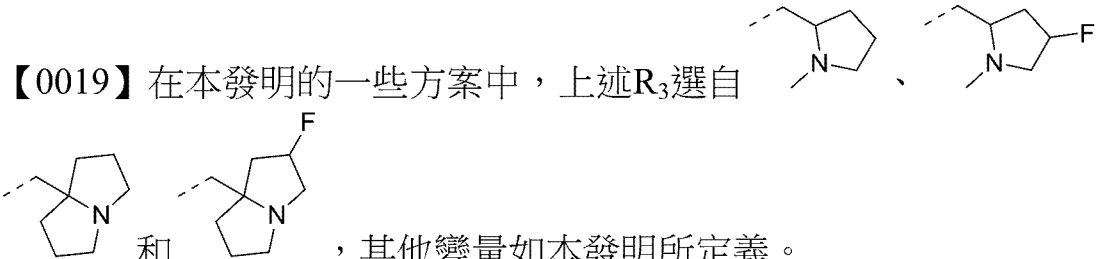
【0014】在本發明的一些方案中，上述各R分別獨立地選自H、F、Cl、Br、OH、CN、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、OCH₃、OCF₃和 ，其他變量如本發明所定義。

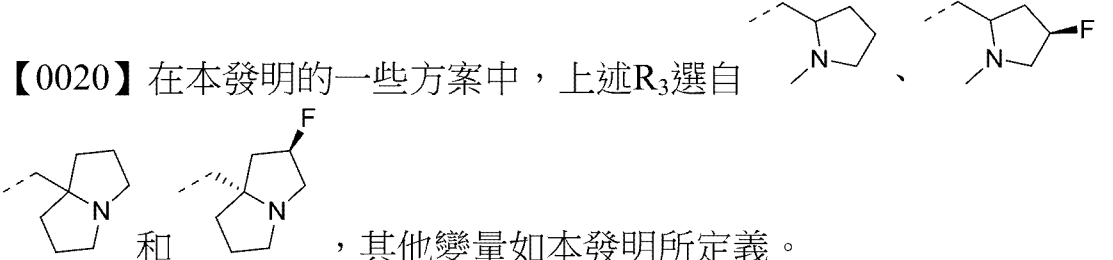
【0015】在本發明的一些方案中，上述R_c選自四氫吡咯基和六氫-1H-吡咯里嗪基，所述四氫吡咯基和六氫-1H-吡咯里嗪基任選被1、2或3個R取代，其他變量如本發明所定義。

【0016】在本發明的一些方案中，上述R_c選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0017】在本發明的一些方案中，上述R_c選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0018】在本發明的一些方案中，上述R₃選自CH₃，所述CH₃任選被1、2或3個R_c取代，其他變量如本發明所定義。

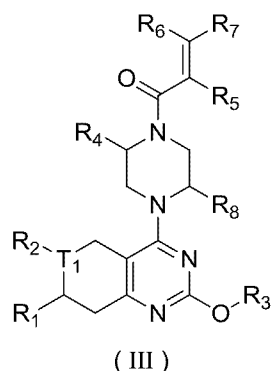
【0019】在本發明的一些方案中，上述R₃選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0020】在本發明的一些方案中，上述R₃選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0021】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自H和 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_d 取代，其他變量如本發明所定義。

【0022】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自H、 CH_3 和 CH_2CN ，其他變量如本發明所定義。

【0023】本發明提供了式(III)所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

T_1 選自O和N；

R_1 選自苯基、萘基和呋唑基，所述苯基、萘基和呋唑基任選被1、2、3、4或5個 R_a 取代；

當 T_1 選自O時， R_2 不存在；

當 T_1 選自N時， R_2 選自H、 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基任選被1、2或3個 R_b 取代；

R_3 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_c 取代；

R_4 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_d 取代；

R_5 、 R_6 和 R_7 分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、OH和 NH_2 ；

R_8 選自H和 CH_3 ；

R_a 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ；

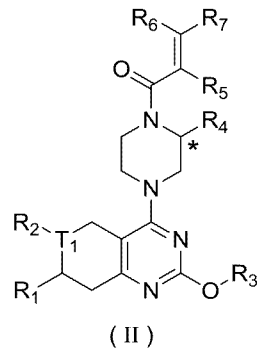
R_b 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH和 NH_2 ；

R_c 分別獨立地選自四氫吡咯基和六氫-1H-吡咯里嗪基，所述四氫吡咯基和六氫-1H-吡咯里嗪基被1、2或3個R取代；

R_d 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和CN；

R分別獨立地選自H、F、Cl、Br和 CH_3 。

【0024】在本發明的一些方案中，上述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，



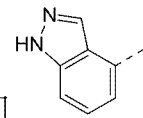
其中，

R_4 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_d 取代；

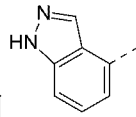
T_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_d 如本發明所定義；

帶“*”碳原子為手性碳原子，以(R)或(S)單一對映體形式或富含一種對映體形式存在。

【0025】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自苯基、萘基和



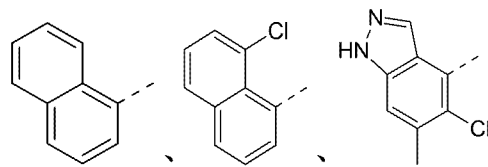
所述苯基、萘基和



任選被1、2或3個 R_a 取代，其他變量如本發明所定

義。

【0026】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自

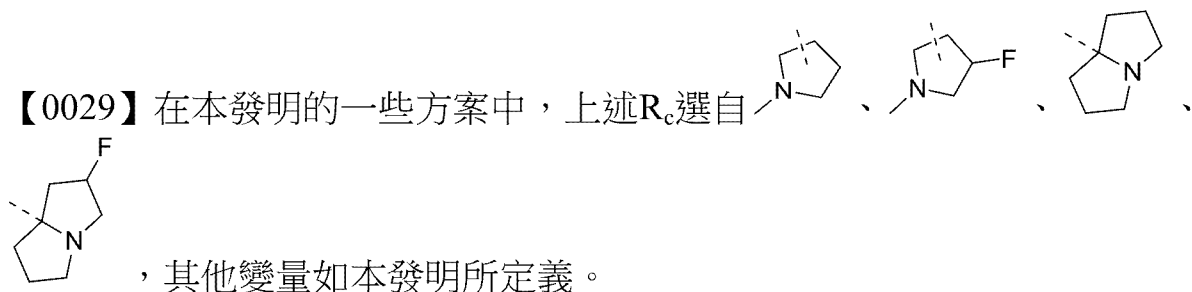


和 ，其他變量如本發明所定義。

【0027】在本發明的一些方案中，上述 R_2 選自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 選任被1、2或3個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

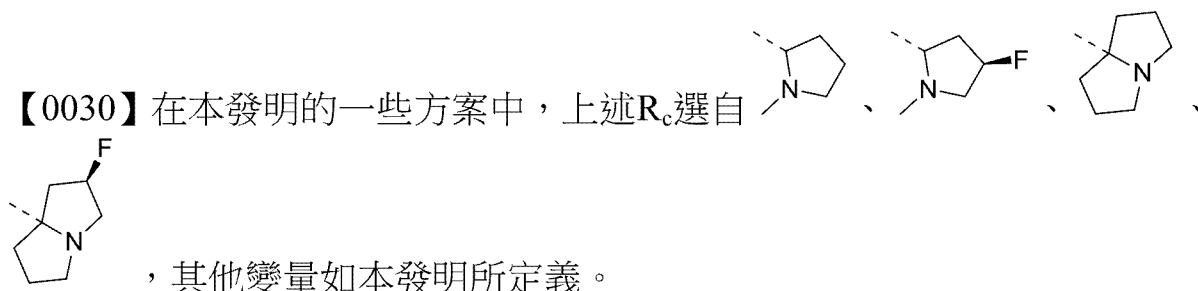
【0028】在本發明的一些方案中，上述 R_2 選自H和 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。

【0029】在本發明的一些方案中，上述 R_c 選自



，其他變量如本發明所定義。

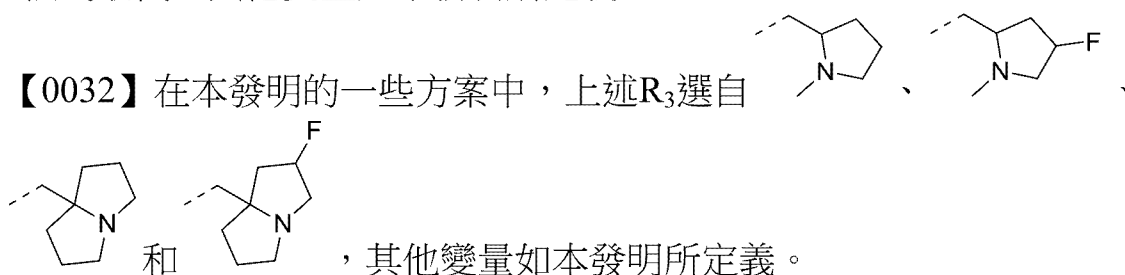
【0030】在本發明的一些方案中，上述 R_c 選自



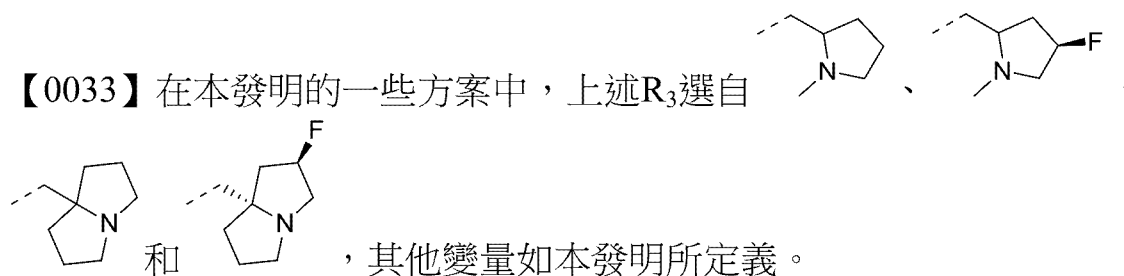
，其他變量如本發明所定義。

【0031】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

【0032】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自



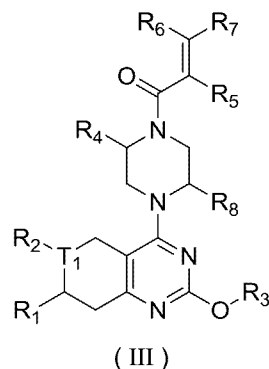
和 ，其他變量如本發明所定義。



【0034】在本發明的一些方案中，上述R₄選自H、CH₃，所述CH₃任選被1、2或3個R_d取代，其他變量如本發明所定義。

【0035】在本發明的一些方案中，上述R₄選自H、CH₃和CH₂CN，其他變量如本發明所定義。

【0036】本發明提供了式(III)所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

T₁選自O和N；

R₁選自苯基、萘基和吡啶基，所述苯基、萘基和吡啶基任選被1、2、3、4或5個R_a取代；

當T₁選自O時，R₂不存在；

當T₁選自N時，R₂選自H、C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_b取代；

R₃選自C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_c取代；

R₄選自H和C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_d取代；

R₅、R₆和R₇分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、OH和NH₂；

R_8 選自H和 CH_3 ；

R_a 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ；

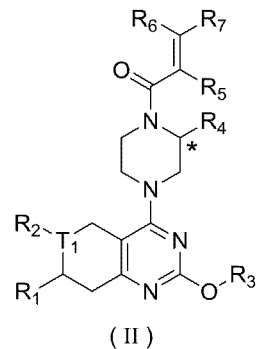
R_b 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ；

R_c 分別獨立地選自四氫吡咯基，所述四氫吡咯基被1、2或3個R取代；

R_d 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和CN；

R分別獨立地選自F、Cl、Br和 CH_3 。

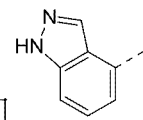
【0037】在本發明的一些方案中，上述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，



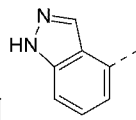
其中， T_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 如本發明所定義；

帶“*”碳原子為手性碳原子，以(R)或(S)單一對映體形式或富含一種對映體形式存在。

【0038】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自苯基、萘基和

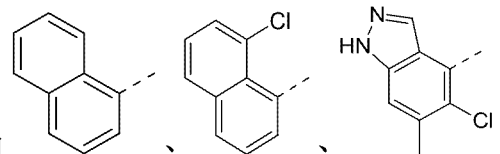


所述苯基、萘基和

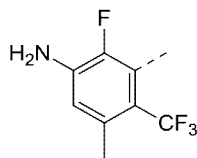


任選被1、2或3個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0039】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自



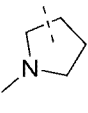
和



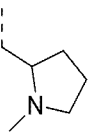
，其他變量如本發明所定義。

【0040】在本發明的一些方案中，上述 R_2 選自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 選任被1、2或3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，上述 R_2 選自H和 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。

【0042】在本發明的一些方案中，上述 R_c 選自，其他變量如本發明所定義。

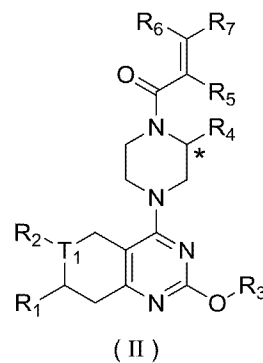
【0043】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

【0044】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自，其他變量如本發明所定義。

【0045】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_d 取代，其他變量如本發明所定義。

【0046】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自 CH_2CN ，其他變量如本發明所定義。

【0047】本發明提供了式（II）所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

T_1 選自O和N；

R_1 選自苯基和萘基，所述苯基和萘基任選被1、2或3個 R_a 取代；

當 T_1 選自O時， R_2 不存在；

當 T_1 選自N時， R_2 選自 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基任選被1、2或3個 R_b 取代；

R_3 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_c 取代；

R_4 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_d 取代；

R_5 、 R_6 和 R_7 分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、OH和 NH_2 ；

R_a 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 和 OCH_3 ；

R_b 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ；

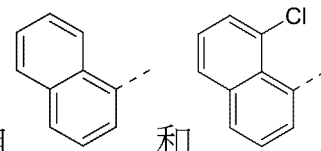
R_c 分別獨立地選自四氫吡咯基，所述四氫吡咯基被1、2或3個R取代；

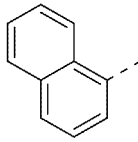
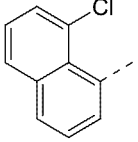
R_d 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和CN；

R分別獨立地選自F、Cl、Br和 CH_3 ；

帶“*”碳原子為手性碳原子，以(R)或(S)單一對映體形式或富含一種對映體形式存在。


【0048】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自萘基，所述萘基任選被1、2或3個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。



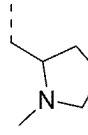
【0049】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自  和 ，其他變量如本發明所定義。

【0050】在本發明的一些方案中，上述 R_2 選自 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 選任被1、2或3個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

【0051】在本發明的一些方案中，上述 R_2 選自 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。

【0052】在本發明的一些方案中，上述 R_c 選自 ，其他變量如本發明所定義。

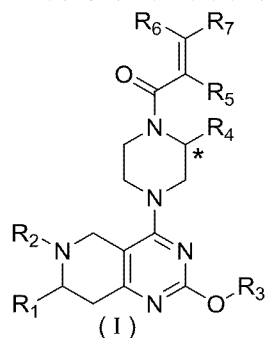
【0053】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

【0054】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0055】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_d 取代，其他變量如本發明所定義。

【0056】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自 CH_2CN ，其他變量如本發明所定義。

【0057】本發明提供了式 (I) 所示化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

R_1 選自苯基和萘基，所述苯基和萘基任選被1、2或3個 R_a 取代；

R_2 選自 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基任選被1、2或3個 R_b 取代；

R_3 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_c 取代；

R_4 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_d 取代；

R_5 、 R_6 和 R_7 分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、OH和 NH_2 ；

R_a 和 R_b 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ；

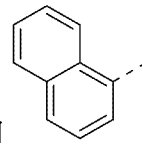
R_c 分別獨立地選自四氫吡咯基，所述四氫吡咯基被1、2或3個R取代；

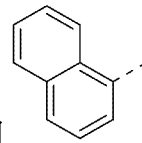
R_d 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和CN；

R分別獨立地選自F、Cl、Br和 CH_3 ；

帶“*”碳原子為手性碳原子，以(R)或(S)單一對映體形式或富含一種對映體形式存在。

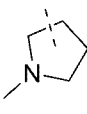
【0058】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自萘基，其他變量如本發明所定義。



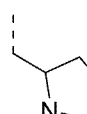
【0059】在本發明的一些方案中，上述 R_1 選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0060】在本發明的一些方案中，上述 R_2 選自 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 選任被1、2或3個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

【0061】在本發明的一些方案中，上述 R_2 選自 CH_3 ，其他變量如本發明所定義。

【0062】在本發明的一些方案中，上述 R_c 選自 ，其他變量如本發明所定義。

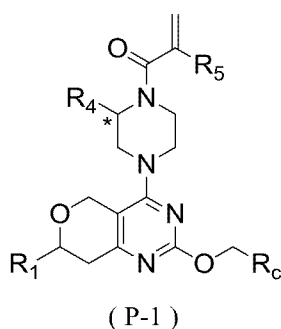
【0063】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

【0064】在本發明的一些方案中，上述 R_3 選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0065】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_d 取代，其他變量如本發明所定義。

【0066】在本發明的一些方案中，上述 R_4 選自 CH_2CN ，其他變量如本發明所定義。

【0067】在本發明的一些方案中，上述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，



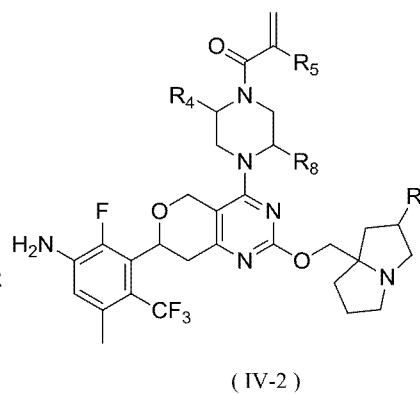
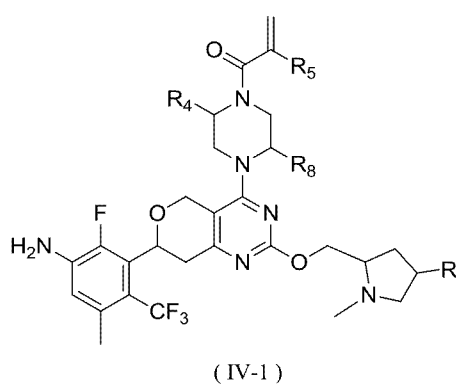
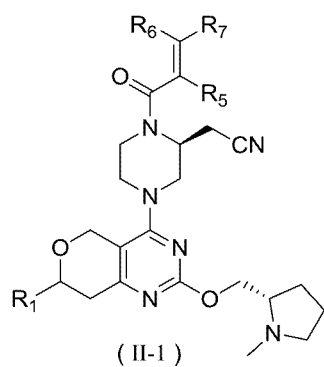
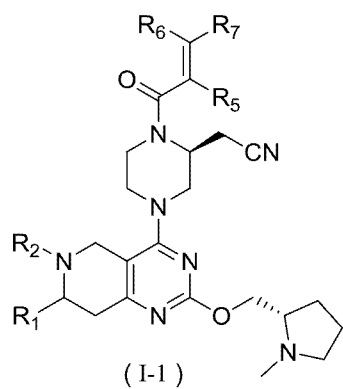
其中， R_1 、 R_5 、 R_c 如本發明所定義；

R_4 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_d 取代；

R_d 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和CN；

帶“*”碳原子為手性碳原子，以(R)或(S)單一對映體形式或富含一種對映體形式存在。

【0068】在本發明的一些方案中，上述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，

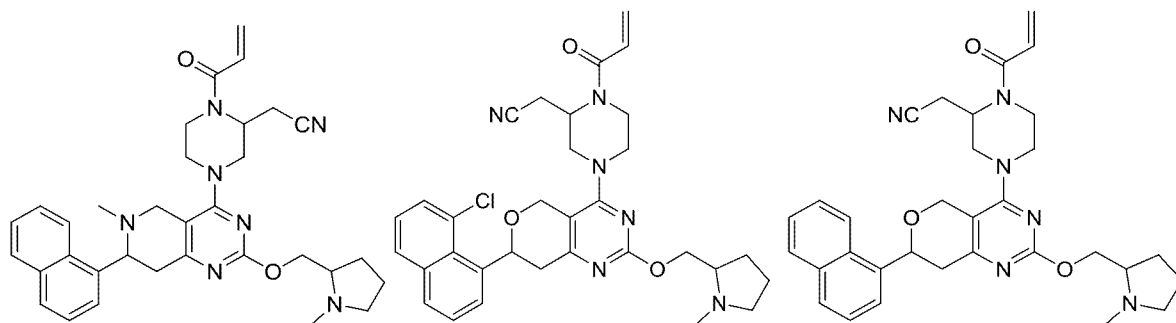


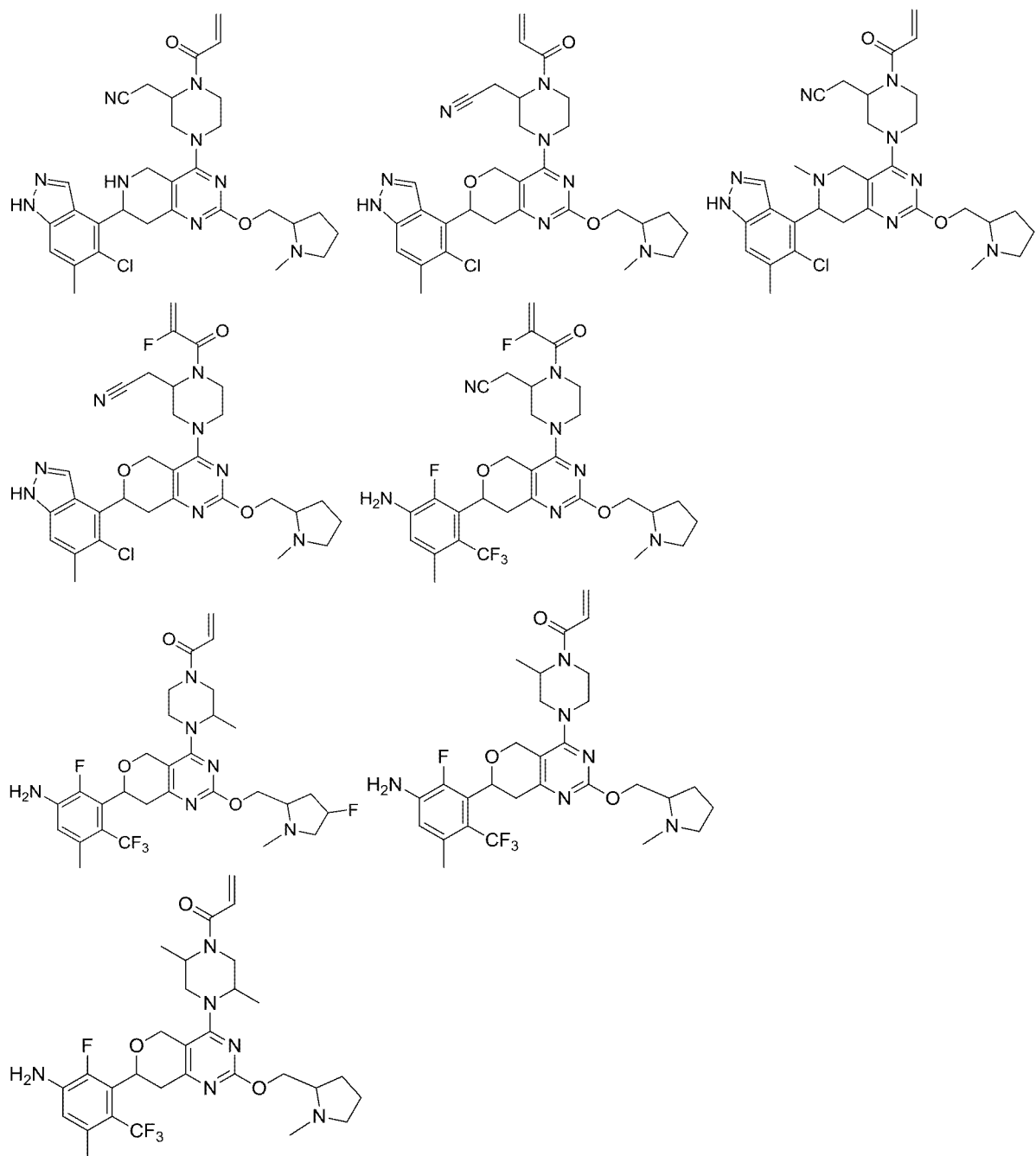
其中，

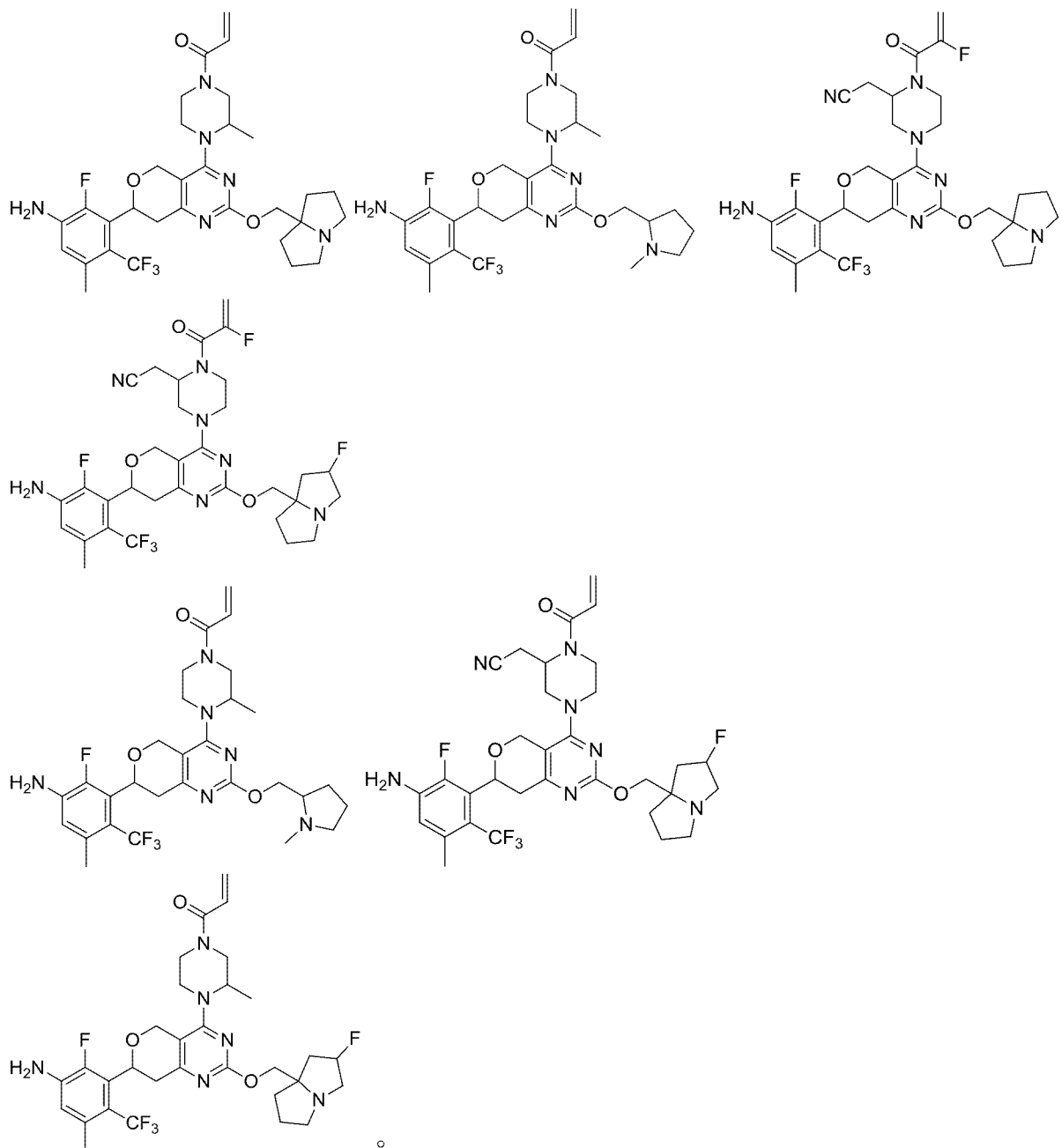
R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和R如本發明所定義。

【0069】本發明還有一些方案是由上述變量任意組合而來。

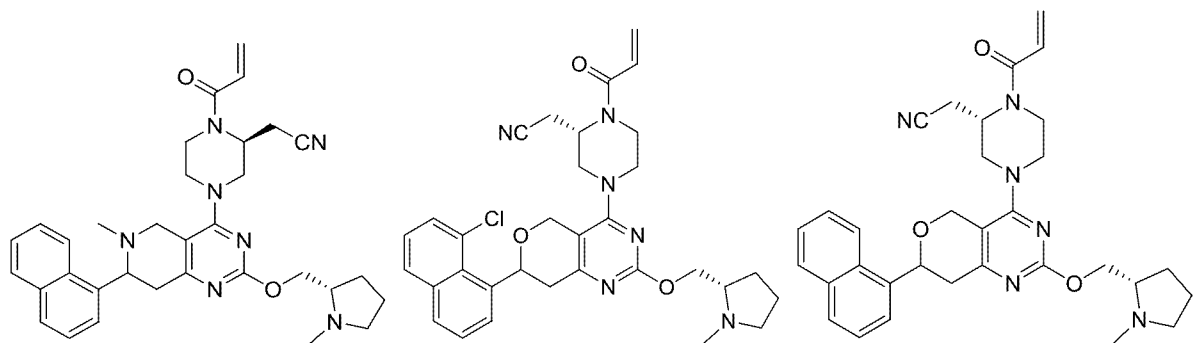
【0070】本發明提供了下式化合物或其藥學上可接受的鹽，

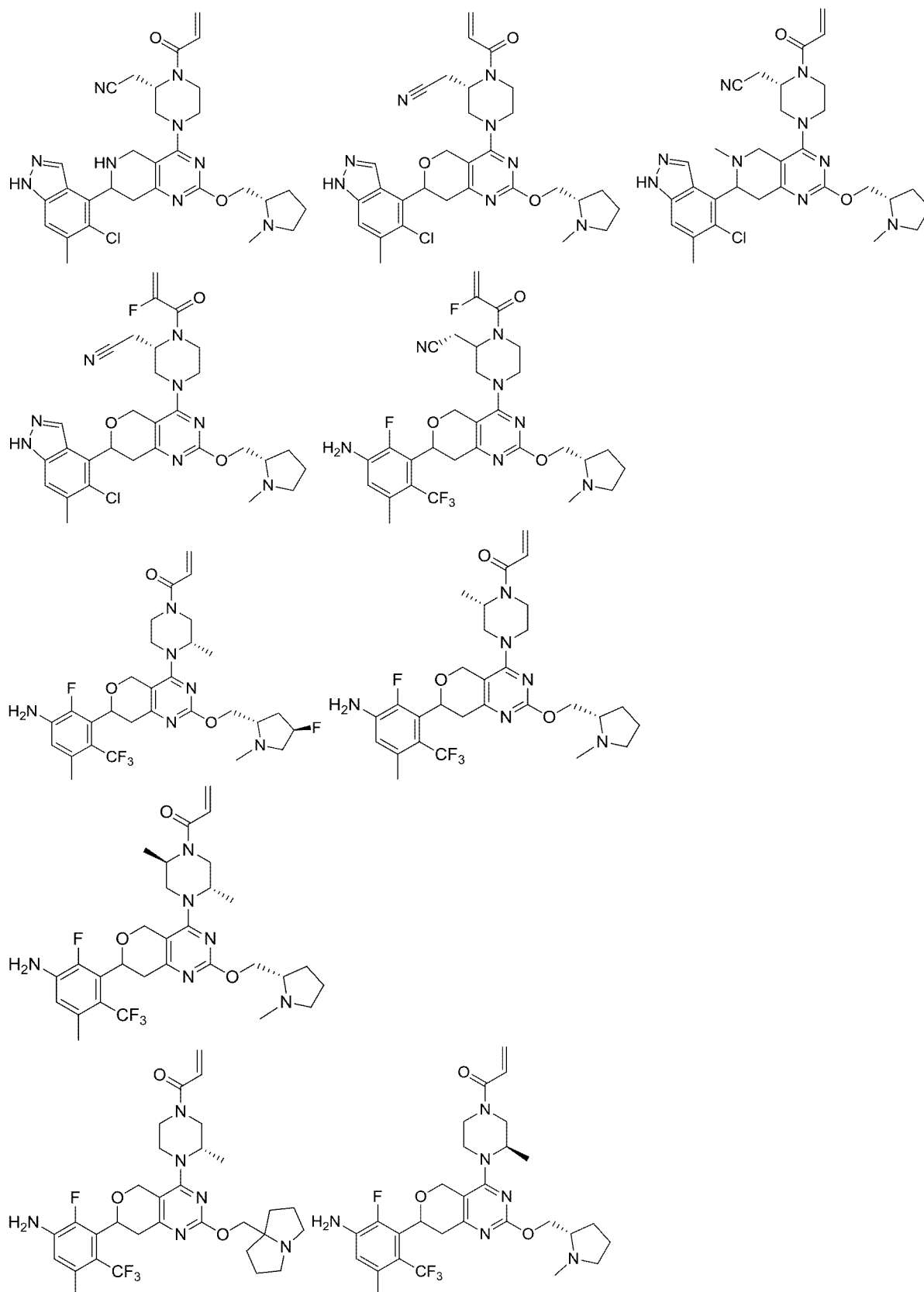


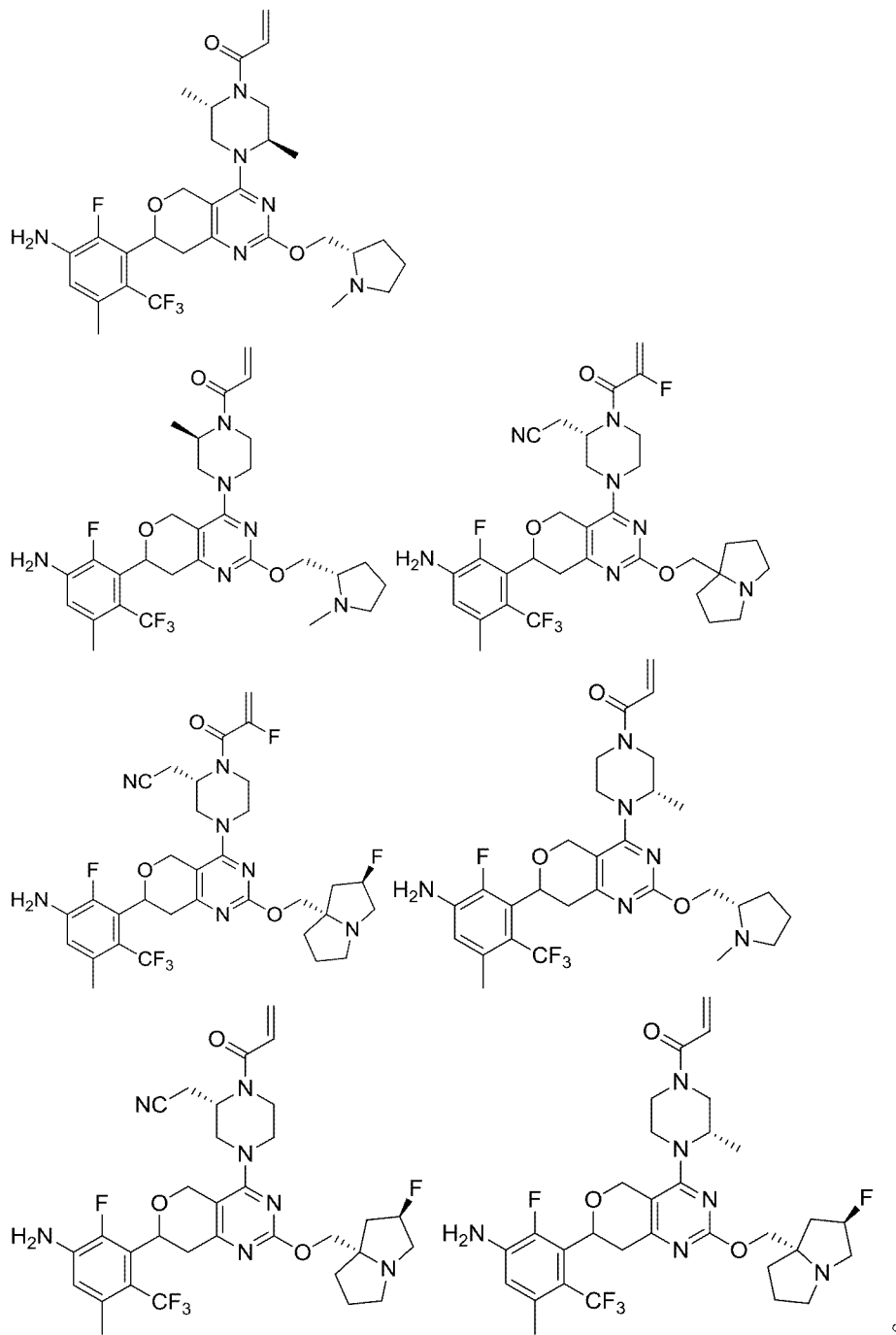




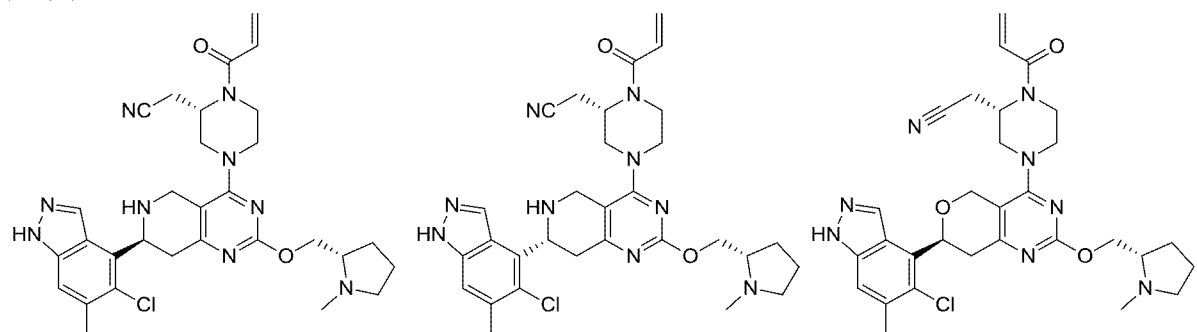
【0071】 在本發明的一些方案中，上述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，

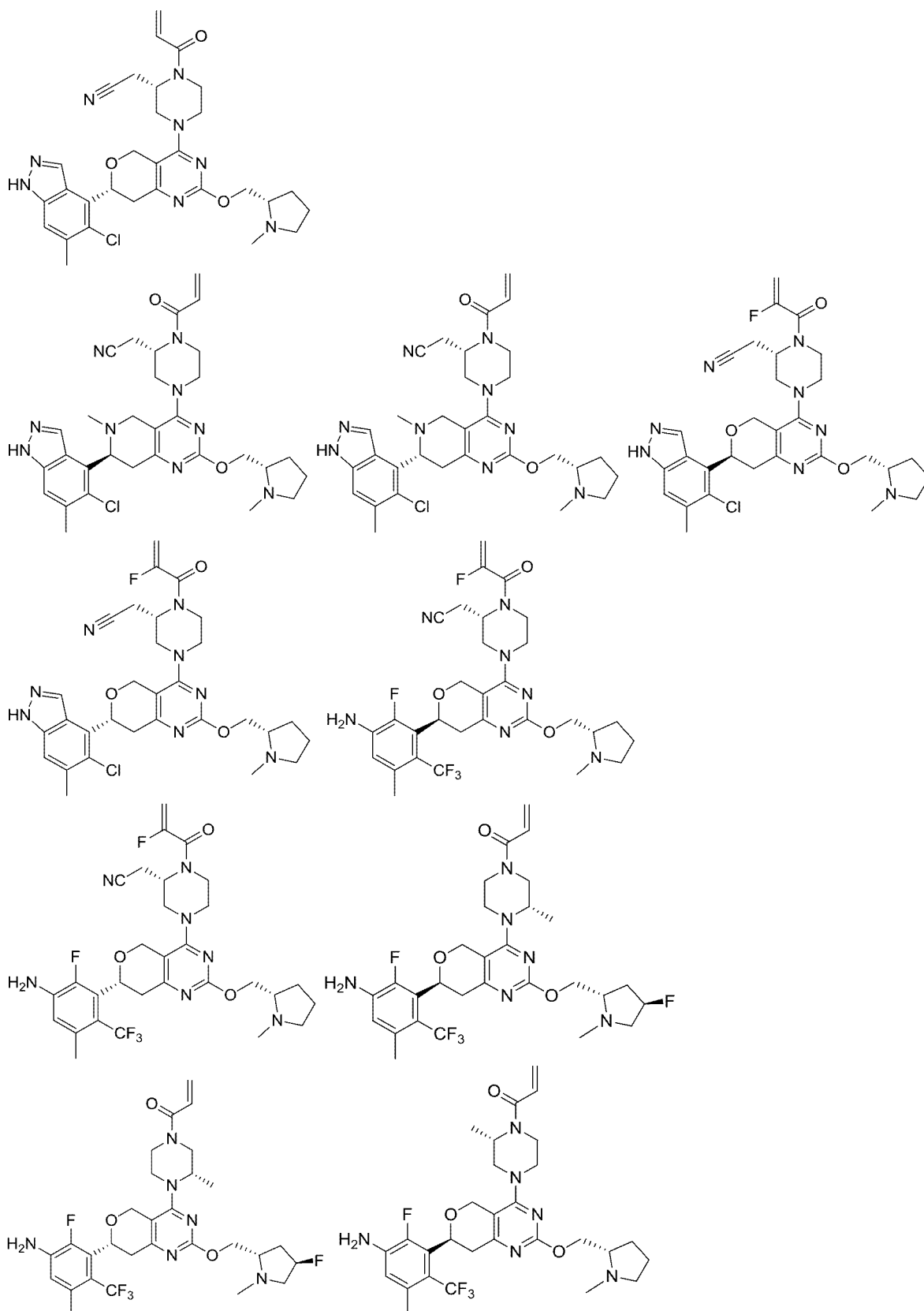


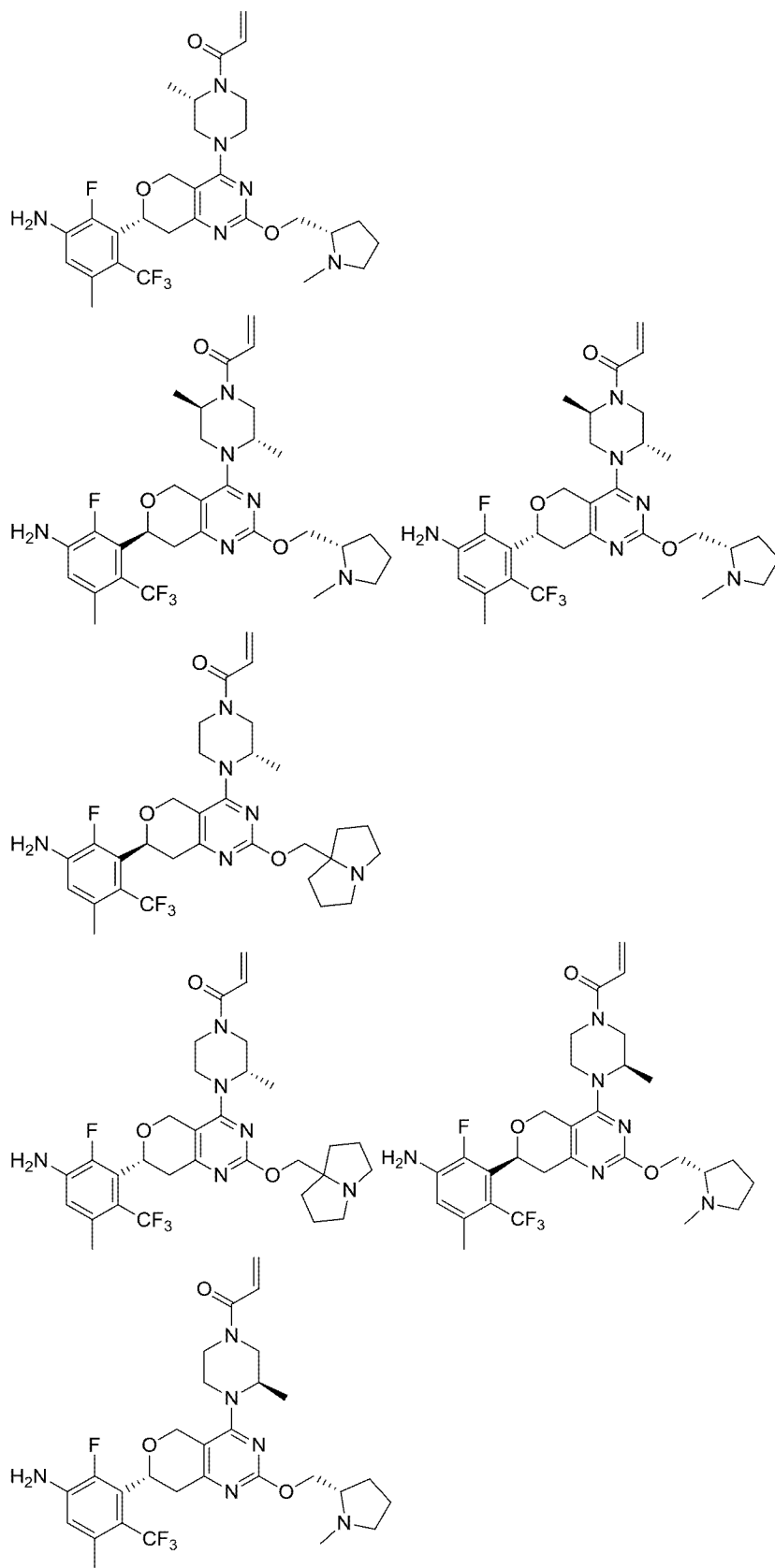


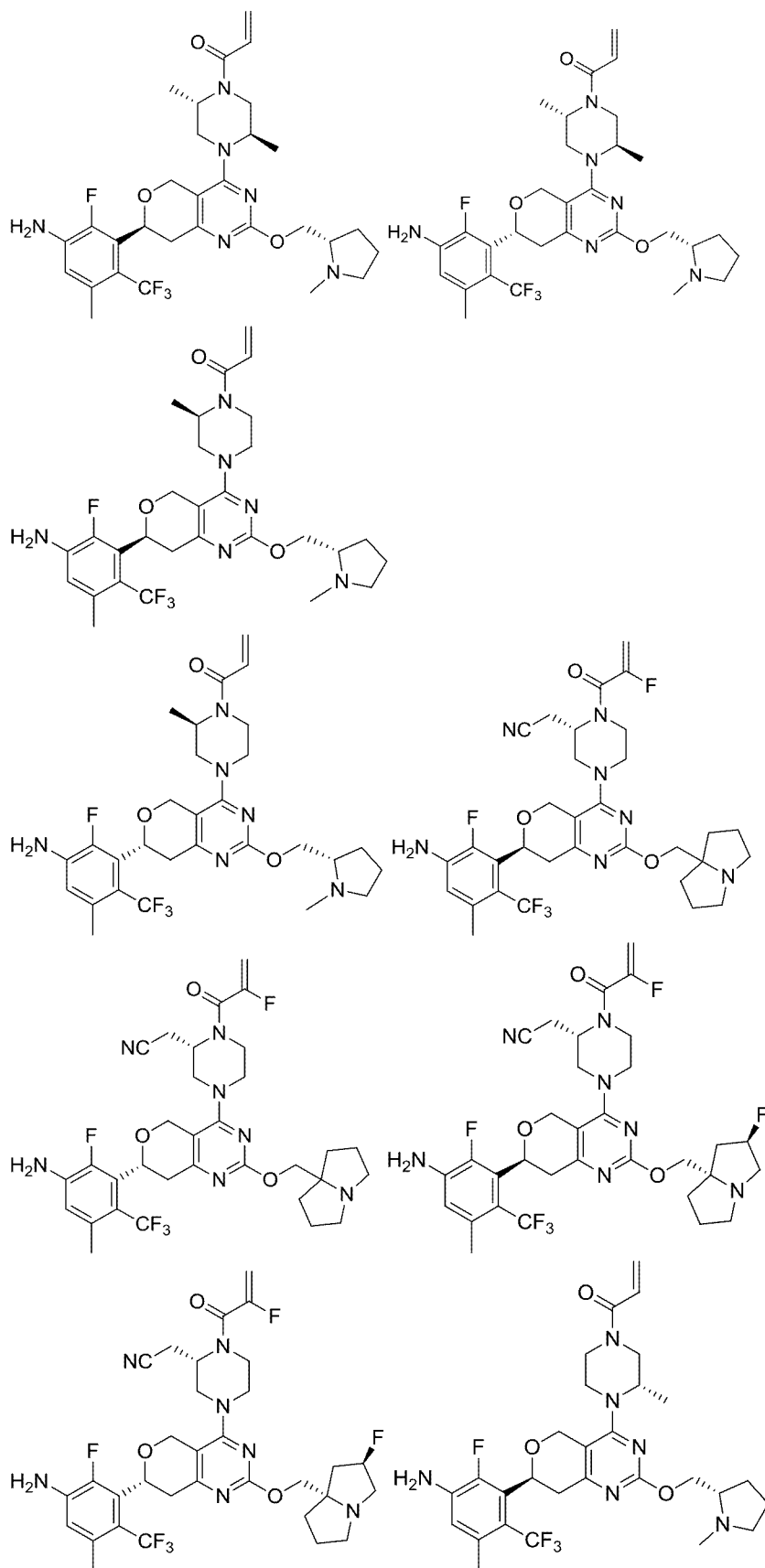


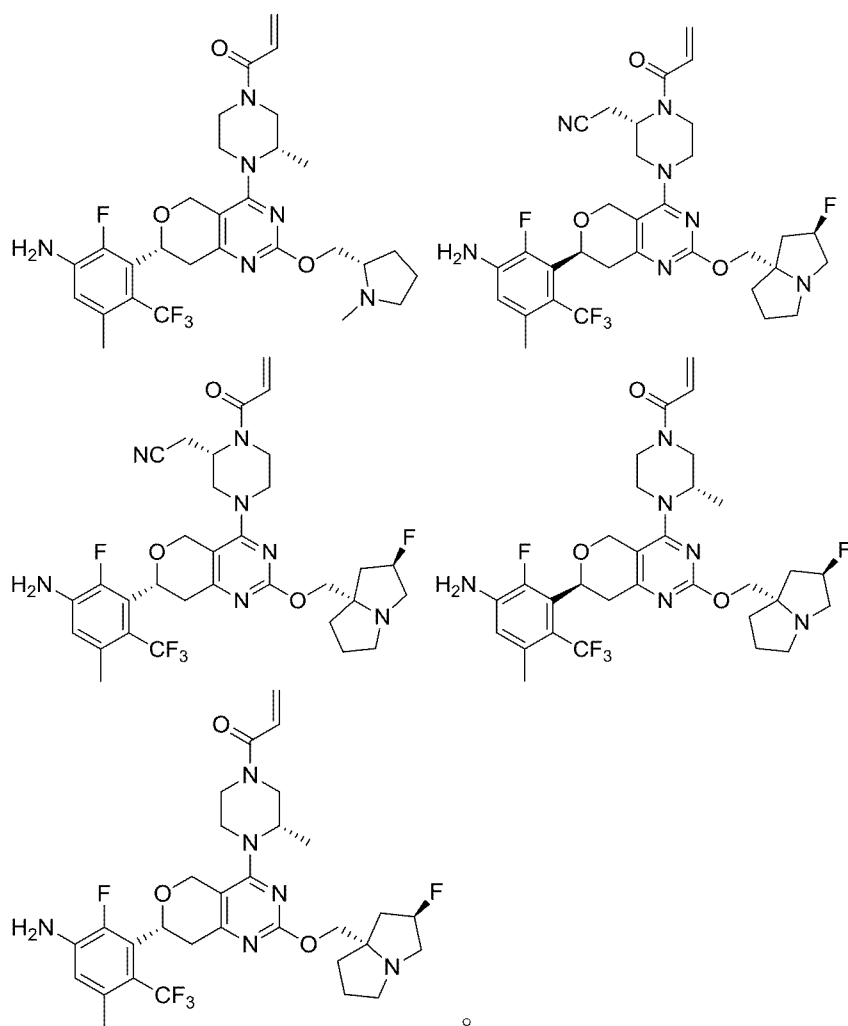
【0072】在本發明的一些方案中，上述化合物或其藥學上可接受的鹽，其選自，











【0073】本發明還提供了上述的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備治療與KRASG12C突變蛋白相關疾病的藥物中的應用。

【0074】技術效果

本發明化合物對KRASG12C突變的MIA-PA-CA-2細胞株、NCI-H358細胞具有良好的細胞增殖抑制活性。有良好的肝微粒體、肝細胞、血漿、全血穩定性，有良好的PK性質，並且有顯著的抑瘤作用。

【0075】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。

【0076】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。

【0077】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官能基時，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、苦杏仁酸、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。

【0078】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。

【0079】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。

【0080】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。

【0081】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。

【0082】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氘的變體，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。

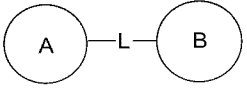
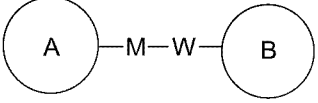
【0083】當任何變量（例如R）在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被0-2個

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。

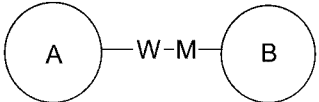
【0084】當一個連接基團的數量為0時，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示該連接基團為單鍵。


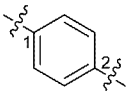
【0085】當其中一個變量選自單鍵時，表示其連接的兩個基團直接相連，比如A-L-Z中L代表單鍵時表示該結構實際上是A-Z。

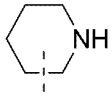
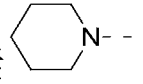
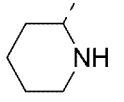
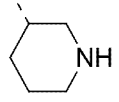
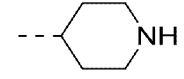
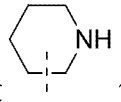
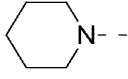
【0086】當所列舉的連接基團沒有指明其連接方向，其連接方向是任意的，











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

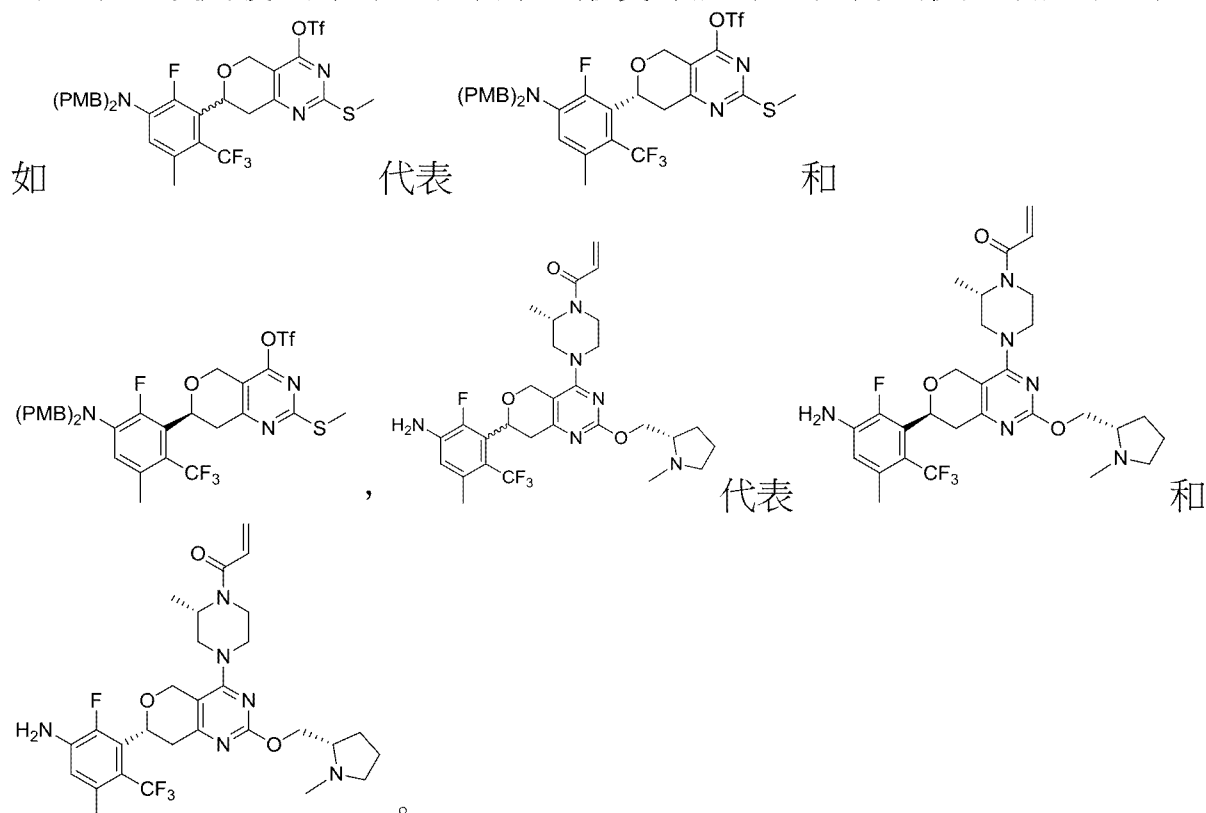
按照與從左往右的讀取順序相反的方向連接環A和環B構成

。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。

【0087】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（ \diagdash ）、或波浪線（ \sim ）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。

【0088】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（），



【0089】除非另有說明，術語“富含一種異構體”、“異構體富集”、“富含一種對映體”或者“對映體富集”指其中一種異構體或對映體的含量小於100%，並且，該異構體或對映體的含量大於等於60%，或者大於等於70%，

或者大於等於80%，或者大於等於90%，或者大於等於95%，或者大於等於96%，或者大於等於97%，或者大於等於98%，或者大於等於99%，或者大於等於99.5%，或者大於等於99.6%，或者大於等於99.7%，或者大於等於99.8%，或者大於等於99.9%。

【0090】 除非另有說明，術語“異構體過量”或“對映體過量”指兩種異構體或兩種對映體相對百分數之間的差值。例如，其中一種異構體或對映體的含量為90%，另一種異構體或對映體的含量為10%，則異構體或對映體過量（ee值）為80%。

【0091】 可以通過的手性合成或手性試劑或者其他常規技術製備光學活性的(*R*)-和(*S*)-異構體以及*D*和*L*異構體。如果想得到本發明某化合物的一種對映體，可以通過不對稱合成或者具有手性助劑的衍生作用來製備，其中將所得非對映體混合物分離，並且輔助基團裂開以提供純的所需對映異構體。或者，當分子中含有鹼性官能團（如胺基）或酸性官能團（如羧基）時，與適當的光學活性的酸或鹼形成非對映異構體的鹽，然後通過本領域所習知的常規方法進行非對映異構體拆分，然後回收得到純的對映體。此外，對映異構體和非對映異構體的分離通常是通過使用層析法完成的，所述層析法採用手性固定相，並任選地與化學衍生法相結合（例如由胺生成胺基甲酸鹽）。

【0092】 除非另有規定，術語“C₁₋₆烷基”用於表示直鏈或支鏈的由1至6個碳原子組成的飽和碳氫基團。所述C₁₋₆烷基包括C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆和C₅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）。C₁₋₆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)、丁基 (包括*n*-丁基，異丁基，*s*-丁基和*t*-丁基)、戊基 (包括*n*-戊基，異戊基和新戊基)、己基等。

【0093】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。

【0094】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。

【0095】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。

【0096】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。

【0097】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。

【0098】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)。

【0099】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季銨化，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(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、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)、苯並噻唑基(包括5-苯並噻唑基等)、嘌呤基、苯並咪唑基(包括2-苯並咪唑基等)、苯並噁唑基、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)。

【0100】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季銨化，

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、並環和橋環。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)、嗎福林基 (包括3-嗎福林基和4-嗎福林基等)、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、高哌嗪基、高哌啶基或二氧雜環庚烷基等。

【0101】 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。

【0102】 術語“離去基團”是指可以被另一種官能團或原子通過取代反應 (例如親核取代反應) 所取代的官能團或原子。例如, 代表性的離去基團包括三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、對溴苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯等; 醯氧基, 如乙醯氧基、三氟乙醯氧基等等。

【0103】術語“保護基”包括但不限於“胺基保護基”、“羥基保護基”或“巰基保護基”。術語“胺基保護基”是指適合用於阻止胺基氮位上副反應的保護基團。代表性的胺基保護基包括但不限於：甲醯基；醯基，例如鏈烷醯基（如乙醯基、三氯乙醯基或三氟乙醯基）；烷氧基羰基，如三級丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和9-芴甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基(TMS)和三級丁基二甲基甲矽烷基(TBS)等等。術語“羥基保護基”是指適合用於阻止羥基副反應的保護基。代表性羥基保護基包括但不限於：烷基，如甲基、乙基和三級丁基；醯基，例如鏈烷醯基（如乙醯基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，對甲氧基苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基(TMS)和三級丁基二甲基甲矽烷基(TBS)等等。

【0104】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，較佳的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0105】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，如果本發明關於化合物的絕對構型，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射線繞射法(SXRD)，把培養出的單晶用Bruker D8 venture繞射儀收集繞射強度數據，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。

【0106】本發明所使用的溶劑可經市售獲得。

【0107】 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】

【0108】

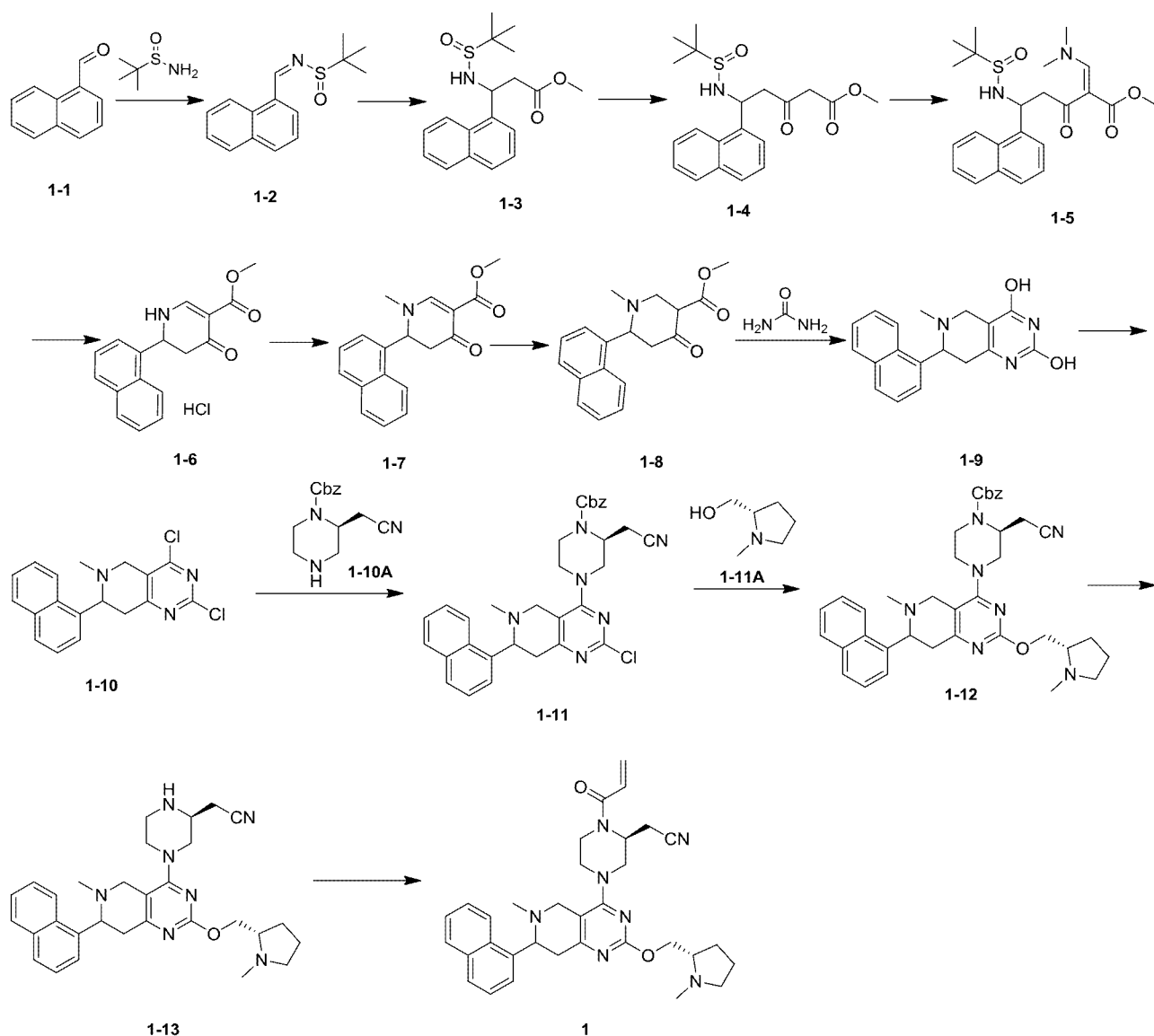
圖1. 不同給藥量隨著時間延長的腫瘤體積變化。

圖2. 不同給藥量隨著時間延長的動物體重變化。

【實施方式】

【0109】 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，其中也揭露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明具體實施方式進行各種變化和改進將是顯而易見的。

【0110】 實施例 1



步驟1：化合物1-2的合成

將化合物1-1 (10 g, 64.03 mmol, 8.70 mL, 1 eq)，三級丁基亞磺醯胺 (7.76 g, 64.03mmol, 1 eq) 溶於四氫呋喃 (100 mL) 中，然後加入鈦酸四乙酯 (29.21 g, 128.06 mmol, 26.56 mL, 2 eq)，25°C 下攪10hr。反應完成後，冰水浴下，加入10g 冰，有大量固體析出。再加入四氫呋喃 (100 mL)，過濾，收集濾液，濃縮後得到化合物1-2，直接用於下一步反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.17 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.9, 10.8 Hz, 2H), 7.94 (d, *J*

= 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); LCMS $m/z = 260.1$ $[M+1]^+$ 。

【0111】 步驟2：化合物1-3的合成

將乙酸甲酯 (4.28 g, 57.83 mmol, 4.60 mL, 1.5 eq) 溶於四氫呋喃 (100 mL) 中，氮氣保護下降溫至 -78°C ，將六甲基二矽基胺基鋰(1 M, 59.76 mL, 1.55 eq) 緩慢滴加到反應液中。 -78°C 下攪拌1hr後，再將化合物1-2 (10 g, 38.56 mmol, 1 eq) 緩慢滴加到反應液中，在此溫度下繼續攪拌1hr。反應結束後，將反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (80 mL) 中，乙酸乙酯 (50mL \times 3) 萃取。合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，收集濾液濃縮。粗品經管柱層析純化 (石油醚/乙酸乙酯=50/1~1/1) 得到化合物1-3。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.17$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.25 - 1.22 (s, 9H); LCMS $m/z = 334.1$ $[M+1]^+$ 。

【0112】 步驟3：化合物1-4的合成

將化合物乙酸甲酯 (5.55 g, 74.98 mmol, 5.96 mL, 5 eq) 溶於四氫呋喃(50 mL) 中，氮氣保護下降溫至 -78°C ，將六甲基二矽基胺基鈉 (1 M, 74.98 mL, 5 eq) 加入到反應液中。在 -78°C 下攪拌1hr後，再將化合物1-3 (5 g, 15.00 mmol, 1 eq) 緩慢滴加到反應液中，在此溫度下繼續攪拌1hr。反應完成後，將反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 中，乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 萃取。合併有機相，飽和食鹽水洗滌 (50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，收集濾液濃縮，得到化合物1-4，直接用於下一步反應。LCMS $m/z = 376.1$ $[M+1]^+$ 。

【0113】 步驟4：化合物1-5的合成

將化合物1-4 (5 g, 13.32 mmol, 11.92 mL, 1 eq) 溶於甲苯 (50 mL) 中，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (15.87 g, 133.16 mmol, 17.69 mL, 10 eq)，在 19°C 下攪拌反應 10hr。反應完成後，將反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (80 mL) 中，乙酸乙酯 (50mL ×3) 萃取。合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，收集濾液濃縮。粗品經管柱層析 (二氯甲烷/甲醇 =100/1~10/1) 分離純化得到化合物1-5。LCMS $m/z = 431.1 [M+1]^+$ 。

【0114】 步驟5：化合物1-6的合成：

將化合物1-5 (2.4 g, 5.57 mmol, 1 eq) 溶於鹽酸二氧六環(4 M, 60.00 mL) 中，在 18°C 下攪拌 10hr。反應完成後，反應液直接濃縮，得到化合物1-6的鹽酸鹽，直接用於下一步反應。LCMS $m/z = 282.1 [M+1]^+$ 。

【0115】 步驟6：化合物1-7的合成

將化合物1-6 鹽酸鹽(2 g, 6.29 mmol, 1 eq) 溶於N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL)，然後依次加入碳酸鉀(6.15 g, 18.88 mmol, 3 eq)，碘甲烷 (1.79 g, 12.59 mmol, 783.65 μ L, 2 eq)，在 18°C 下攪拌 10hr。反應完成後，反應液倒入水中

(30mL)，用乙酸乙酯 (30mL ×2) 萃取。合併後的有機相用飽和食鹽水洗滌(50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品。粗品經管柱層析 (二氯甲烷/甲醇=50/1~10/1) 分離純化得到化合物1-7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.47$ (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19(s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H)。

【0116】 步驟7：化合物1-8的合成

將化合物1-7(20 mg, 67.72 μ mol, 1 eq) 溶於乙醇 (0.2 mL)，1,4-二氧六環 (1 mL) 中。然後加入六水合氯化鎳 (19.32 mg, 81.26 μ mol, 1.2 eq)。降溫至 5~10°C 後，再加入硼氫化鈉(1.28 mg, 33.86 μ mol, 0.5 eq)，並在 10°C 下反應

0.5hr。反應完成後，倒入飽和氯化銨水溶液(5mL)中，用乙酸乙酯(10mL × 2)萃取。合併後的有機相用飽和食鹽水洗滌(5 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品。粗品經過薄層層析製備板分離純化(展開液：石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到化合物1-8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.99 - 11.85 (m, 1H), 8.67 - 8.49 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.68 - 2.47 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

【0117】 步驟8：化合物1-9的合成

將化合物1-8 (240 mg, 807.14 μmol, 1 eq)，尿素 (242.36 mg, 4.04mmol, 216.40 μL, 5 eq) 溶於乙醇 (5 mL) 中，再加入甲醇鈉(130.80 mg, 2.42 mmol, 3 eq)。85°C下反應10hr後，將反應液緩慢倒入水中，再加入乙酸乙酯(5 mL)，有固體析出。過濾，收集固體得到化合物1-9。LCMS $m/z = 308.1 [M+1]^+$ 。

【0118】 步驟9：化合物1-10的合成

將化合物1-9 (400 mg, 1.30 mmol, 1 eq) 溶於三氯氧磷 (132.00 g, 860.89 mmol, 80 mL)。升溫至105°C下反應10hr後，減壓濃縮除去多餘三氯氧磷。剩餘物用乙酸乙酯(50 mL)溶解，再加入到飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中。水相用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合併後的有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品。粗品用薄層層析管柱(溶析液：石油醚/乙酸乙酯=20/1~0/1)分離純化得到化合物1-10。LCMS $m/z = 344.0 [M+1]^+$ 。

【0119】 步驟10：化合物1-11的合成

將化合物1-10 (250 mg, 726.24 μmol, 1 eq)，中間體1-10A鹽酸鹽(279.24 mg, 944.12 μmol, 1.3 eq) 溶於異丙醇 (2 mL)，再加入N,N-二異丙基乙胺 (375.44 mg, 2.90 mmol, 505.98 μL, 4 eq)。110°C下反應12hr後，反應液直接濃縮。

剩餘物經管柱層析分離純化（溶析液：石油醚/乙酸乙酯=10/1~1/1）得到化合物1-11。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.60 - 8.48 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.58 - 7.34 (m, 9H), 5.21 (m, 2H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 3H), 3.30 - 3.00 (m, 4H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.26 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H)；LCMS *m/z* = 567.3 [M+1]⁺。

【0120】 步驟11：化合物1-12的合成

將化合物1-11 (100 mg, 176.34 μmol, 1 eq)，1-11A (60.93 mg, 529.03 μmol, 62.81 μL, 3 eq) 溶於1,4-二氧六環 (1.5 mL) 中，再加入碳酸銨 (172.37 mg, 529.03 μmol, 3 eq)，2-二環己基磷-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯 (16.46 mg, 35.27 μmol, 0.2 eq) 和三(二亞苄基丙酮)二鈦 (32.30 mg, 35.27 μmol, 0.2 eq)。氮氣保護下，90°C 反應24hr。反應完成後，直接濃縮。剩餘物經管柱層析分離純化（溶析液：二氯甲烷/甲醇=100/1~10/1）得到化合物1-12。LCMS *m/z* = 646.4 [M+1]⁺。

【0121】 步驟12：化合物1-13的合成

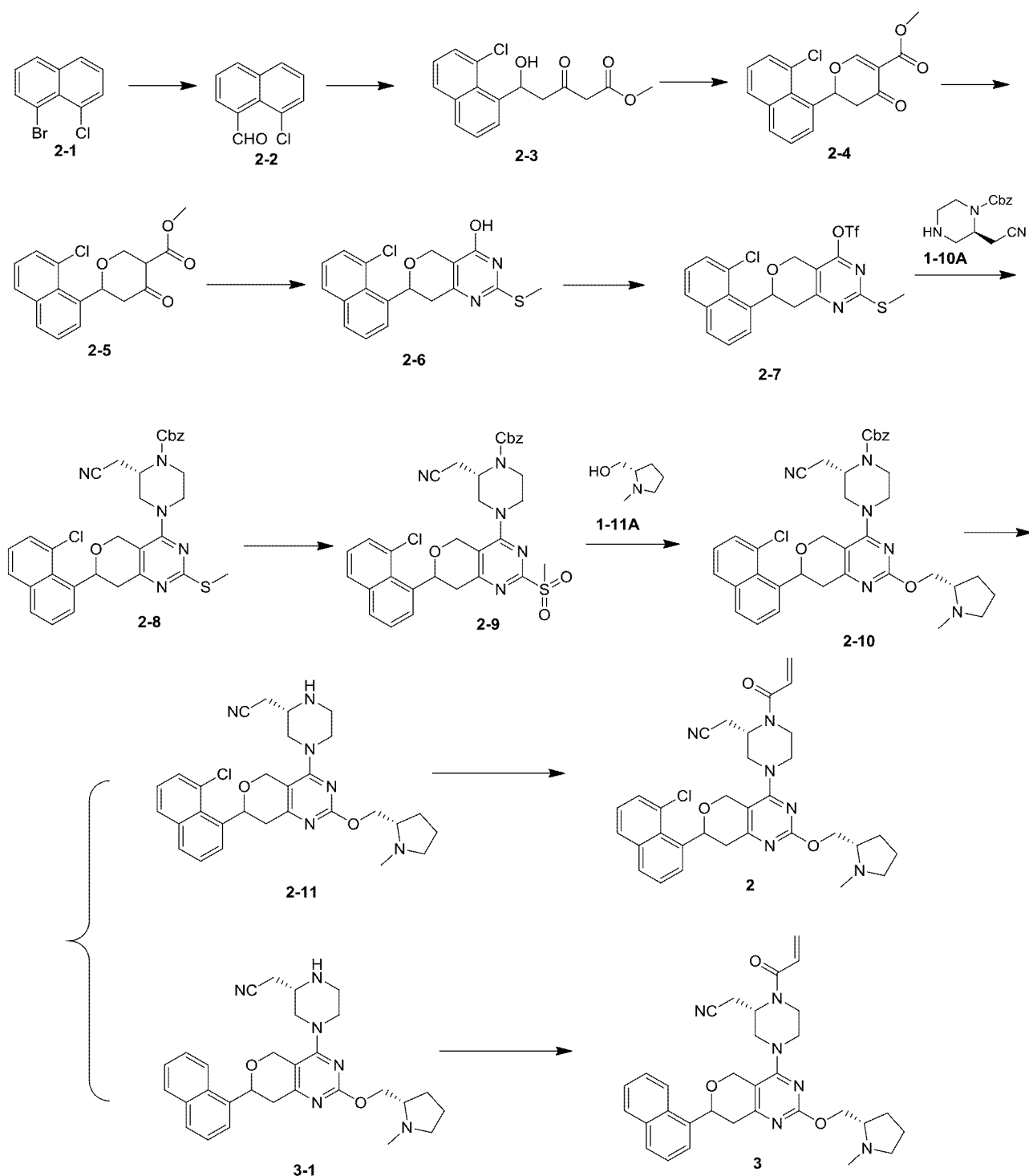
將化合物1-12 (50 mg, 77.42 μmol, 1 eq) 溶於四氫呋喃 (50 mL) 中，加入Pd/C (77.4 mg, 10%純度)，反應體系用H₂置換三次。在15psi，20°C下，攪拌反應10hr。反應完成後，過濾，得到化合物1-13的四氫呋喃溶液 (70 mL)，直接用於下一步。LCMS *m/z* = 512.3 [M+1]⁺。

【0122】 步驟13：化合物1的合成

往上一個反應所得到的化合物1-13四氫呋喃溶液 (70 mL) 中加入N,N-二異丙基乙胺 (17.18 mg, 132.90 μmol, 23.15 μL, 2 eq)，然後降溫至-20~-30°C，加入丙烯醯氯 (6.01 mg, 66.45 μmol, 5.42 μL, 1 eq)。在此溫度下，反應30min後，反應液倒入水中 (10 mL)。再用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品。粗品使用高效液相層析管柱分離

純化（管柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m; 流動相: [10mM NH₄HCO₃水溶液-乙腈]; 乙腈%: 30%-60%, 7min）得到化合物1，化合物1經SFC鑑定由兩個非對映異構體組成（Chiralcel OD-3管柱，P1 Rt=1.93 min，P2 Rt=2.08 min，P1:P2=50.6:49.4）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.66 - 8.53 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 4H), 6.70 - 6.50 (m, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 5.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 4.05 - 3.78 (m, 4H), 3.60 - 3.35 (m, 3H), 3.23 - 3.01 (m, 4H), 2.84 - 2.60 (m, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.66 (m, 4H). LCMS m/z = 566.4 [M+1]⁺。

【0123】實施例 2和3



步驟1：化合物2-2的合成

將化合物2-1 (2.2 g, 9.11 mmol, 1 eq) 溶解於無水四氫呋喃(15 mL)中，並在氮氣保護下冷卻到-78°C。然後向其中滴加n-BuLi (2.5 M, 3.64 mL, 1 eq)，-78°C下攪拌反應1hr。加入N,N-二甲基甲醯胺 (3.33 g, 45.55 mmol, 3.50 mL, 5 eq)，-78°C下繼續攪拌0.5hr。加入飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應，再

加入水(10 mL)，分出有機相，水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。合併後的有機相用無水硫酸鈉乾燥、過濾除去乾燥劑、減壓除去溶劑得到粗品。粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~15%)得到化合物2-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.32 (s, 1H), 8.04 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H)。

【0124】步驟2：化合物2-3的合成

將鈉氫(248.01 mg, 6.20 mmol, 60% 純度, 1.2 eq) 懸浮於無水四氫呋喃(5 mL)中，氮氣保護下冷卻到0°C，然後向其中滴加乙醯乙酸甲酯(600 mg, 5.17 mmol, 555.56 μL, 1 eq)。攪拌10min後，滴加正丁基鋰(2.5 M, 2.27 mL, 1.1 eq)，0°C繼續攪拌反應20min。再用乾冰丙酮浴將反應體系冷卻到-78°C，向其中滴加化合物2-2(1.08 g, 5.68 mmol, 1.1 eq)的四氫呋喃(6 mL)溶液。攪拌反應30min，緩慢升至室溫攪拌30min。加水(30 mL)淬滅反應，水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合併後的有機相用硫酸鈉乾燥、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=0~20%)得到化合物2-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.92 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.37 (dd, J=1.6, 18.1 Hz, 1H), 3.24 (d, J=1.2 Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H)。

【0125】步驟3：化合物2-4的合成

將化合物2-3(520 mg, 1.70 mmol, 1 eq)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，然後加入N,N-二甲基甲醯胺縮二甲醇(202.01 mg, 1.70 mmol, 225.20 μL, 1 eq)。所得反應液25°C攪拌反應1hr，然後加入三氟化硼乙醚錯合物(240.60 mg, 1.70 mmol, 209.22 μL, 1 eq)，反應液25°C攪拌反應18hr。反應液真空濃縮，殘留

物中用2M鹽酸調節pH~3-4, 然後用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併後的有機相真空下濃縮得到粗品。粗品經過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~35%)得到化合物2-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.56 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.85 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H). LCMS $m/z = 317.0$ [M+H]⁺。

【0126】 步驟4：化合物2-5的合成

將化合物2-4 (780 mg, 2.46 mmol, 1 eq) 溶解於四氫呋喃 (3 mL)，在氮氣保護下冷卻到-78°C。然後向其中滴加三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 2.46 mL, 1 eq)，-78°C 攪拌反應1hr。用飽和氯化銨(5 mL)淬滅反應，然後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機相，真空濃縮得到粗品。粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~15%)得到化合物2-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.81 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=2.8, 10.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 1H)。

【0127】 步驟5：化合物2-6的合成

將化合物2-5 (497 mg, 1.56 mmol, 1 eq) 溶解於甲醇(2 mL)中，然後加入2-甲基硫脲硫酸鹽 (528.27 mg, 2.81 mmol, 1.8 eq) 和甲醇鈉 (421.14 mg, 7.80 mmol, 5 eq)，所得反應液氮氣保護下在25°C 攪拌反應18hr。減壓除去甲醇，殘留物中加入水(1 mL)，然後用2M鹽酸調節pH~5-6，有大量白色固體析出來，過濾收集固體，真空乾燥得到化合物2-6。粗品直接用於下一步反應。LCMS $m/z = 359.1$ [M+H]⁺。

【0128】 步驟6：化合物2-7的合成

將化合物2-6 (440.00 mg, 1.23 mmol, 1 eq) 和N,N-二異丙基乙胺 (316.95 mg, 2.45 mmol, 427.15 μ L, 2 eq) 加入到無水二氯甲烷(5 mL) 中，並冷卻到0 $^{\circ}$ C，然後向其中加入三氟甲磺酸酐(449.74 mg, 1.59 mmol, 263.00 μ L, 1.3 eq)。加完後，0 $^{\circ}$ C攪拌反應60min。反應液真空下濃縮得到粗品，粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~6%) 得到化合物2-7。 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 6.46 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 3.63 (dd, J=2.0, 18.0 Hz, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.57 (s, 3H). LCMS m/z = 491.0 [M+H]⁺。

【0129】 步驟7：化合物2-8的合成

將化合物2-7 (121 mg, 246.48 μ mol, 1 eq)和N,N-二異丙基乙胺 (95.57 mg, 739.45 μ mol, 128.80 μ L, 3 eq)加入到N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，然後加入化合物1-10A鹽酸鹽(70.31 mg, 237.71 μ mol, 1.1 eq)，所得反應液氮氣置換後置於100 $^{\circ}$ C油浴中攪拌反應1hr。反應液真空下濃縮得到粗品，粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~30%)得到化合物2-8。LCMS m/z = 600.2 [M+H]⁺。

【0130】 步驟8：化合物2-9的合成

將化合物2-8 (125 mg, 208.29 μ mol, 1 eq) 溶解於二氯甲烷(1 mL) 中，然後加入間氯過氧苯甲酸(84.57 mg, 416.58 μ mol, 85%純度, 2 eq)，所得反應液20 $^{\circ}$ C攪拌反應8hr。將反應液過濾除去不溶物，濾液真空濃縮得到粗品，粗品過柱純化(乙酸乙酯/石油醚=0~60%) 得到化合物2-9。LCMS m/z = 632.3 [M+H]⁺。

【0131】 步驟9：化合物2-10的合成

將化合物2-9 (101 mg, 159.78 μ mol, 1 eq) 和 1-11A (55.21 mg, 479.34 μ mol, 56.91 μ L, 3 eq) 溶解於甲苯 (0.8 mL) 中。所得溶液冷卻到-5 $^{\circ}$ C，然後加入

t-BuONa (30.71 mg, 319.56 μmol , 2 eq), 所得反應液在 $-5\sim 0^\circ\text{C}$ 攪拌反應1hr。將反應液用3 mL乙酸乙酯稀釋，然後用水(1 mL)和飽和食鹽水(1 mL)洗滌。有機相真空下濃縮得到粗品，粗品過柱純化(甲醇/二氯甲烷=0~8%)得到化合物2-10。LCMS $m/z = 667.3 [M+H]^+$ 。

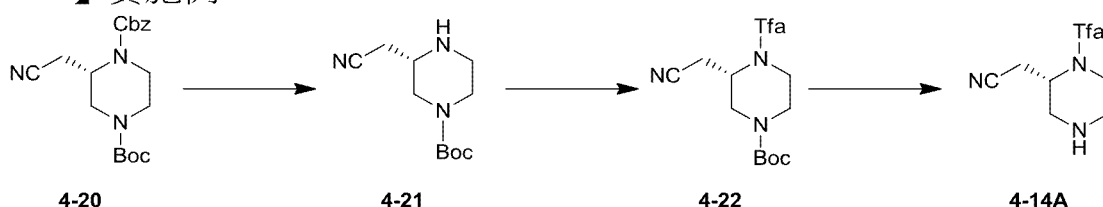
【0132】 步驟10：化合物2-11和3-1混合物的合成

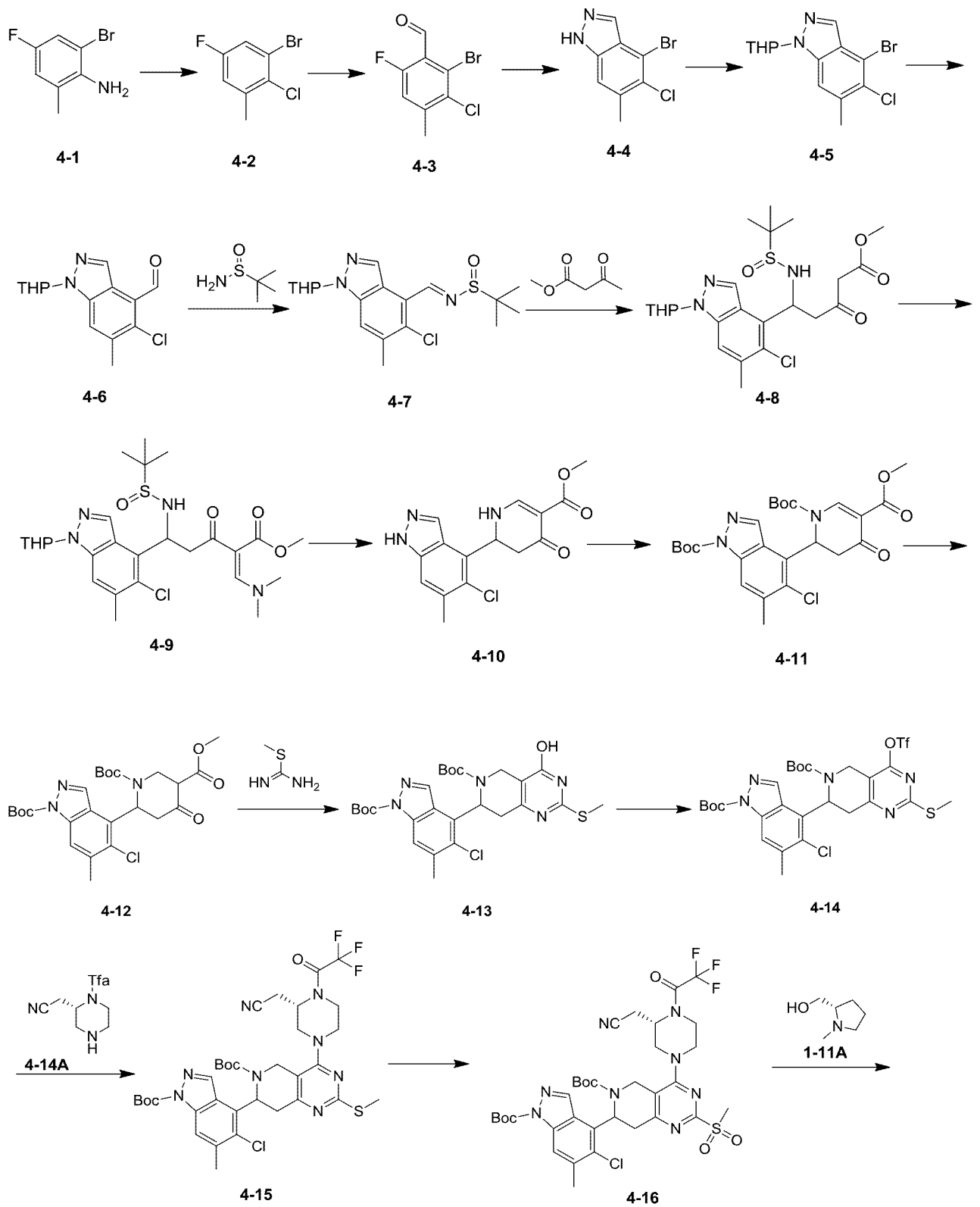
將化合物2-10 (101 mg, 151.38 μmol , 1 eq) 溶解於二氯甲烷 (1 mL) 中，然後加入醋酸鈣 (6.80 mg, 30.28 μmol , 0.2 eq) 和三乙基矽烷 (88.01 mg, 756.90 μmol , 120.90 μL , 5 eq)，所得反應液室溫下攪拌反應1hr。將反應液真空濃縮得到化合物2-11和3-1的混合物，該混合物不經純化直接用於下一步反應。化合物2-11：LCMS $m/z = 555.3 [M+Na]^+$ ；化合物3-1：LCMS $m/z = 521.3 [M+Na]^+$ 。

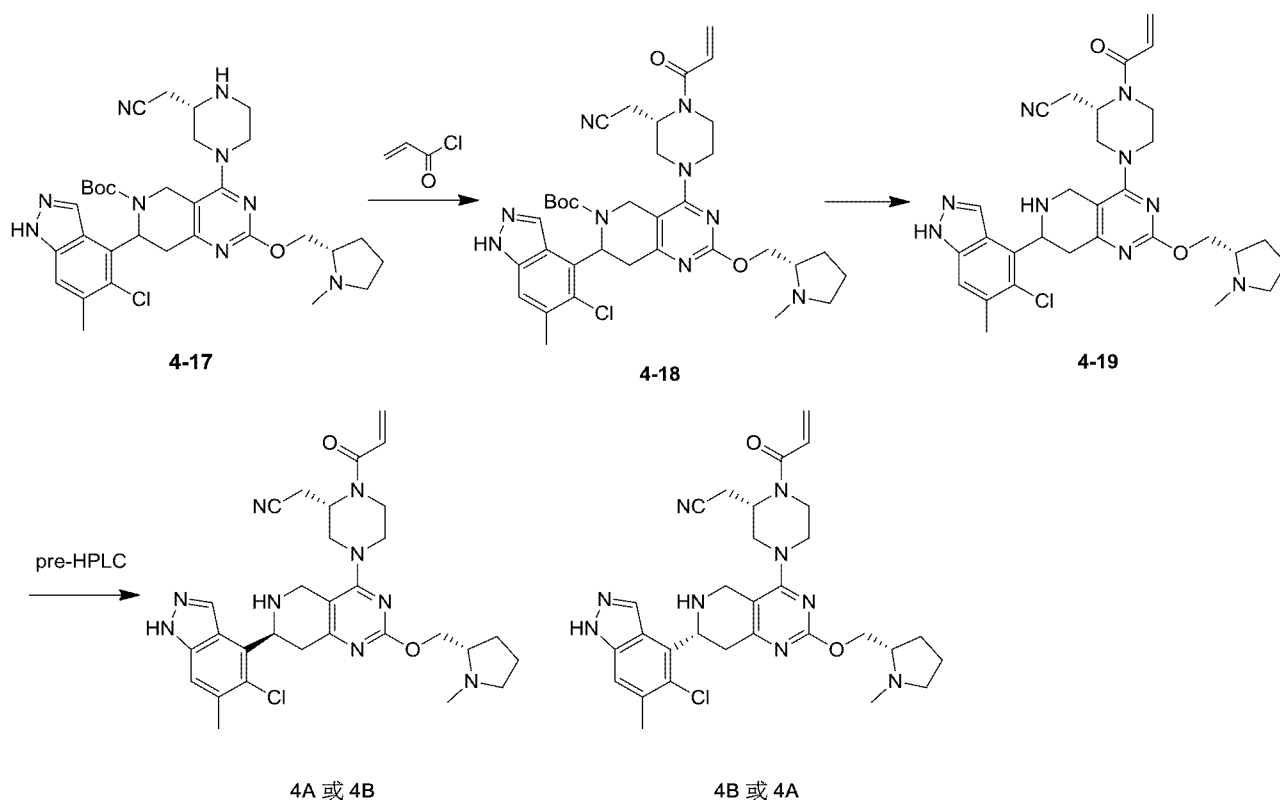
【0133】 步驟11：化合物2和3的合成

將化合物2-11和3-1的混合物溶於二氯甲烷 (1 mL) 中，然後加入三乙胺 (45.95 mg, 454.14 μmol , 63.21 μL , 3 eq)。所得反應液冷卻至 0°C ，然後加入烯丙基醯氯 (20.55 mg, 227.07 μmol , 18.52 μL , 1.5 eq)，攪拌反應30min。將反應液真空濃縮得到粗品，粗品用高效液相層析製備分離(分離條件：層析管柱: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; 流動相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 15%-55%, 8min) 得到化合物2和3。化合物2和3分別為一對非對映異構體。化合物2：LCMS $m/z = 587.3 [M+H]^+$ ；化合物3：LCMS $m/z = 553.3 [M+H]^+$ 。

【0134】 實施例 4







中間體4-14A的合成

步驟1：化合物4-21的合成

將化合物4-20 (3 g, 8.35 mmol, 1 eq) 溶於四氫呋喃 (30 mL) 中，加入濕鈀碳 (1.2 g, 10% 質量含量)，氫氣(562.02 μg , 278.23 μmol , 1 eq) 置換三次，室溫 25°C，15Psi反應2 hr。反應液過濾，收集母液，濃縮得到產品。得到化合物4-21。LCMS $m/z = 170.1[M-55+H]^+$ 。

【0135】 步驟2：化合物4-22的合成

將化合物4-21 (0.2 g, 887.76 μmol , 1 eq) 溶於四氫呋喃 (5 mL) 中，加入三乙胺 (269.50 mg, 2.66 mmol, 370.70 μL , 3 eq)，氮氣保護，降溫至0°C，加入三氟乙酸酐(205.10 mg, 976.53 μmol , 135.83 μL , 1.1 eq)，在0°C反應0.5 hr。倒入飽和氯化銨水溶液 (10 mL)，加入乙酸乙酯 (5 mL * 2)，飽和食鹽水 (5 mL) 洗滌，管柱層析純化，(石油醚/乙酸乙酯=10/1~1/1,TLC:石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到化合物4-22。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.86$ (s, 1H), 4.51

- 4.06 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 4.0$, 14.2 Hz, 1H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.50 (s, 9H); LCMS: MS $m/z = 222.0$ $[M-100+H]^+$ 。

【0136】 步驟3：化合物4-14A的合成

將化合物4-22(150 mg, 466.86 μmol , 1 eq)溶於鹽酸二氧六環(5 M, 8 mL, 85.68 eq), 氮氣保護, 18°C 反應1 hr。直接旋乾, 得到化合物4-14A的鹽酸鹽。LCMS: MS $m/z = 222.0$ $[M+H]^+$ 。

【0137】 實施例4的合成

步驟1：化合物4-2的合成

將水 (210 mL), 鹽酸 (210 mL, 36~38% 質量含量) 混合後, 將化合物4-1 (36.00 g, 176.44 mmol, 1 eq) 加入其中, 將溫度升至65°C, 反應1 hr。然後將溫度降至0~5°C 後, 然後將亞硝酸鈉 (14.61 g, 211.72 mmol, 1.2 eq) 溶於水(70 mL)中後滴加到其中, 攪拌15 min。將氯化亞銅(26.20 g, 264.65 mmol, 6.33 mL, 1.5 eq) 溶於鹽酸 (350 mL, 36~38% 質量含量) 後, 降溫至0~5°C, 將上述溶液滴加到其中後, 繼續反應6 hr。向反應體系中加入750 mL 二氯甲烷後攪拌20 min後, 分液, 有機相加入350 mL飽和食鹽水洗滌一次, 加入30.00 g無水硫酸鈉乾燥後, 過濾, 濾液在45°C 下進行減壓旋蒸, 得到化合物4-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.24 - 7.21$ (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.8$, 8.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0138】 步驟2：化合物4-3的合成

將四氫呋喃 (395 mL), 化合物4-2 (39.50 g, 176.76 mmol, 1 eq) 加入預先準備好的乾淨反應瓶中, 開始攪拌, 將溫度降至-70~-65°C 後, 將二異丙基胺基鋰 (2 M, 106.05 mL, 1.2 eq) 滴加到其中, 反應1hr。然後將N,N-二甲基甲醯胺 (18.76 g, 256.70 mmol, 19.75 mL, 1.45 eq) 加入其中, 繼續反應1

hr。向反應體系中加入500 mL飽和氯化銨溶液後，分液，有機相用300 mL飽和食鹽水洗滌一次後加入20 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。得到化合物4-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.28 (s, 1H), 7.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); LCMS *m/z* = 245.0[M+H]⁺, 247.0[M+3H]⁺。

【0139】 步驟3：化合物4-4的合成

將二甲亞砷（300 mL），化合物4-3（20.00 g, 79.53 mmol, 1 eq）加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌，然後將水合肼（48.75 g, 954.35 mmol, 47.33 mL, 98% 質量含量, 12 eq）加入其中，將溫度升至130°C，反應3 hr。與小試反應液合併後，將反應液倒入700 mL水中後，過濾，濾餅用水（100 mLx 3次）洗滌；得到的濾餅用300 mL乙酸乙酯溶解後分液，有機相加入50.00 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸，得到化合物4-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.38 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); LCMS *m/z* = 245.1[M+H]⁺, 247.1[M+3H]⁺。

【0140】 步驟4：化合物4-5的合成

將二氯甲烷（200 mL），化合物4-4（20.00 g, 81.47 mmol, 1 eq）加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌；然後依次將對甲苯磺酸吡啶鹽（2.05 g, 8.15 mmol, 0.1 eq），2-甲羥基-3,4-二氫吡喃（20.56 g, 244.40 mmol, 22.35 mL, 3 eq）加入其中，室溫20°C，反應12 hr。向反應體系中加入200 mL水後，反應液直接分液，有機相加入20.00 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸，得到粗品化合物。粗品經管柱層析純化（石油醚/乙酸乙酯= 100/0~70/30，TLC：石油醚/乙酸乙酯= 5/1），得到化合物4-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.67 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H),

4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 3H); LCMS $m/z = 329.0[M+H]^+$, $331.0[M+3H]^+$ 。

【0141】 步驟5：化合物4-6的合成

將四氫呋喃（160 mL），化合物4-5（16 g, 48.54 mmol, 1 eq）加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌。將溫度降至-70~-65°C後，將正丁基鋰（2.5 M, 21.36 mL, 1.1 eq）緩慢滴加到其中，反應1hr；然後將N,N-二甲基甲醯胺（35.48 g, 485.41 mmol, 37.35 mL, 10 eq）加入其中，繼續反應0.5hr。向反應體系中加入250 mL飽和氯化銨溶液後，分液，有機相用150 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸的有狀物。油狀物與7 mL乙酸乙酯混合打漿20 min後，過濾，濾餅在45°C下進行減壓旋蒸。得到化合物4-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 10.72$ (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.70 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 3H); LCMS $m/z = 279.1[M+H]^+$ 。

【0142】 步驟6：化合物7的合成

將四氫呋喃（54 mL），化合物4-6（5.4 g, 19.37 mmol, 1 eq）加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌；然後依次將三級丁基亞磺醯胺（2.58 g, 21.31 mmol, 232.15 μ L, 1.1 eq），鈦酸四異丙酯（8.84 g, 38.75 mmol, 8.04 mL, 2 eq）加入其中，20°C反應12 hr。向反應體系中加入50 mL飽和氯化銨溶液後，分液，有機相加入3.00 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化（石油醚/乙酸乙酯= 100/0~50/50，TLC：石油醚/乙酸乙酯= 10/1），得到化合物4-7。LCMS $m/z = 382.2[M+H]^+$ 。

【0143】 步驟7：化合物4-8的合成

將四氫呋喃 (35 mL)，鈉氫 (829.50 mg, 20.74 mmol, 60%質量含量, 1.2 eq) 加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌，然後將溫度降至0~5°C後，將乙醯乙酸甲酯 (2.41 g, 20.74 mmol, 2.23 mL, 1.2 eq) 滴加到其中，反應20 min。然後將正丁基鋰 (2.5 M, 7.60 mL, 1.1 eq) 滴加到其中，繼續反應20 min，然後將溫度降至-70~-65°C後，將化合物4-7 (6.60 g, 17.28 mmol, 1 eq) 溶於四氫呋喃 (35 mL) 後，滴加到其中，繼續反應20 min，將溫度緩慢升至室溫20°C，繼續反應0.5 hr。將反應液倒入100 mL飽和氯化銨溶液後，與1g批次合併後，分液，有機相加入3.00 g 無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化 (石油醚/乙酸乙酯=100/0~20/80，TLC:PE/EtOAc=0:1)，得到化合物4-8。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.20 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.72 - 5.64 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.20 - 1.18 (m, 9H); LCMS *m/z* = 498.2[M+H]⁺。

【0144】步驟8：化合物4-9的合成

將甲苯 (66 mL)，化合物4-8 (6.60 g, 13.25 mmol, 1 eq) 加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌；然後將N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛 (4.74 g, 39.76 mmol, 5.28 mL, 3 eq) 加入其中，室溫20°C反應12hr。向反應體系中加入60 mL水，以及60 mL乙酸乙酯後，攪拌5 min；分液，有機相加入60 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入5.00 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在50°C下進行減壓旋蒸，得到化合物4-9，直接用於下一步。

【0145】步驟9：化合物4-10的合成

將化合物 4-9 (50 mg, 90.40 μmol , 1 eq) 溶於鹽酸乙酸乙酯(3 mL)中，加入到反應中，18 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌20 min。直接濃縮得到粗品。得到化合物 4-10的鹽酸鹽。LCMS $m/z = 320.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0146】 步驟10：化合物4-11的合成

將化合物4-10 (5.00 g, 14.04 mmol, 1 eq, HCl)溶於二氯甲烷 (50 mL) 中，三乙胺 (5.97 g, 58.96 mmol, 8.21 mL, 4.2 eq)，二碳酸三級丁酯 (12.25 g, 56.15 mmol, 12.90 mL, 4 eq)，4-二甲胺基吡啶(1.71 g, 14.04 mmol, 1 eq) 加入到反應中，18 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌10 hr。與0.5g批次合併處理，飽和氯化銨水溶液淬滅 (100 mL)，二氯甲烷 (30 mL*2次) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥濃縮，得到粗品。粗品管柱層析 (石油醚/乙酸乙酯=50/1~0/1, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=1/1)，得到化合物4-11。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.02$ (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.16 (dd, $J = 5.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 8.4, 16.0$ Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.18 (s, 9H)。LCMS $m/z = 520.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0147】 步驟11：化合物4-12的合成

將化合物4-11 (3.00 g, 5.77 mmol, 1 eq) 溶於四氫呋喃 (30 mL) 中，降溫至 -78 $^{\circ}\text{C}$ ，氮氣保護，將三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 5.77 mL, 1 eq) 滴加到反應液中，攪拌0.5 hr。飽和氯化銨水溶液淬滅 (30mL)，乙酸乙酯 (20 mL x 2 次) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥濃縮，得到粗品得到化合物4-12。LCMS $m/z = 522.2[\text{M}+\text{H}]^+, 466.1[\text{M}-56+\text{H}]^+$ 。

【0148】 步驟12：化合物4-13的合成

將化合物4-12 (2.30 g, 4.41 mmol, 1 eq)，2-甲基-2-硫代異尿素硫酸氫鹽 (1.66 g, 8.81 mmol, 2 eq, H_2SO_4) 溶於甲醇 (430 mL)中，加入甲醇鈉 (476.05 mg, 8.81 mmol, 2 eq)，18 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌1.5 hr，再將甲醇鈉 (357.04 mg, 6.61 mmol, 1.5 eq)

加入到反應液中，18°C在攪拌10 hr。旋乾，加入水（50 mL），1M稀鹽酸調節pH=2~3，白色固體析出，過濾收集固體。粗品管柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=10/1~0/1，TLC:石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到化合物4-13。LCMS $m/z = 562.1[M+H]^+$ 。

【0149】 步驟13：化合物4-14的合成

將化合物4-13 (0.328 g, 583.55 μmol , 1 eq)，N,N-二異丙基乙胺 (377.09 mg, 2.92 mmol, 508.21 μL , 5 eq) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，0°C加入三氟甲磺酸酐 (246.96 mg, 875.32 μmol , 144.42 μL , 1.5 eq)，0°C攪拌1 hr。與0.56 g批次合併處理，合併倒入飽和氯化銨水溶液（50 mL）中，加入乙酸乙酯（20 mL x 3次）萃取，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品。粗品管柱層析（石油醚/乙酸乙酯 = 20/1~5/1）TLC(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)，得到化合物4-14。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.21 - 8.11$ (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 5.86 - 5.69 (m, 1H), 5.25 - 5.09 (m, 1H), 4.68 - 4.46 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.66 - 2.41 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 9H), 1.21 - 1.07 (m, 9H); LCMS $m/z = 637.9[M-56+H]^+, 639.8[M-56+3H]^+$ 。

【0150】 步驟14：化合物4-15的合成

將化合物4-14(630 mg, 907.60 μmol , 1 eq)，化合物4-14A(420.90 mg, 1.63 mmol, 1.8 eq, HCl) 溶於N,N-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中，加入N,N-二異丙基乙胺 (469.19mg, 3.63 mmol, 632.33 μL , 4 eq)，20°C攪拌2 hr。倒入水中（30 mL），乙酸乙酯萃取（20 mL x 3），飽和食鹽水（10 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品。管柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=50/1~1/1)，TLC: 石油醚/乙酸乙酯=0/1得到化合物 4-15。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.18 - 8.05$ (m, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 5.75 - 5.45 (m, 1H), 5.06 - 4.89 (m, 1H), 4.66 - 4.35 (m, 1H), 4.19 - 3.84 (m, 3H), 3.82 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.12 (m, 2H),

第 53 頁，共 125 頁(發明說明書)

3.06 - 2.75 (m, 6H), 2.61 - 2.38 (m, 5H), 1.79 - 1.60 (m, 9H), 1.14 - 0.85 (s, 9H) ;
LCMS $m/z = 765.0[M+H]^+$ 。

【0151】 步驟15：化合物4-16的合成

將化合物4-15(400.00 mg, 522.71 μmol , 1 eq) ，溶於二氯甲烷 (8 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (200.00 mg, 985.11 μmol , 85% 質量含量, 1.88 eq) ，20°C 攪拌2 hr。與200mg批次合併處理，反應液用亞硫酸鈉水溶液 (20mL, 10%) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗品。粗品管柱層析 (SiO₂ 100 目，石油醚/乙酸乙酯=50/1~1/1, TLC: 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 4-16。LCMS $m/z = 697.1[M-100+H]^+$ 。

【0152】 步驟16：化合物4-17的合成

將化合物1-11A (57.79 mg, 501.73 μmol , 59.57 μL , 4 eq) 溶於甲苯(1 mL)中，0°C加入三級丁醇鈉 (42.19 mg, 439.01 μmol , 3.5 eq) ，攪拌 15min，再將化合物4-16 (100.00 mg, 125.43 μmol , 1 eq) 溶於0.1mL甲苯中，緩慢加入到反應液中，0°C反應30min。水 (5mL) 淬滅，乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取，合併有機相。得到化合物4-17。LCMS $m/z = 636.1[M+H]^+$ 。

【0153】 步驟17：化合物4-18的合成

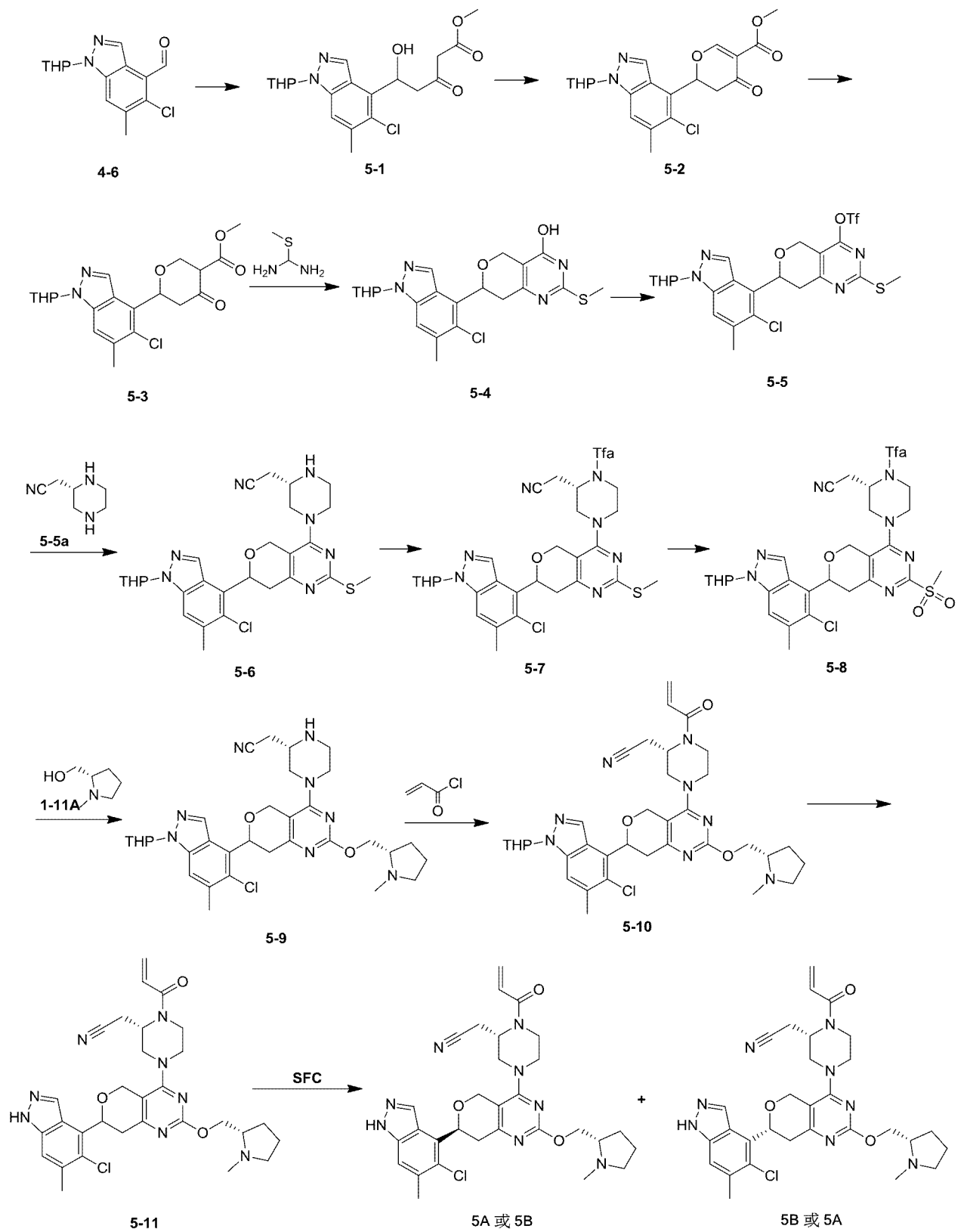
將化合物 4-17 (79.80 mg, 125.44 μmol , 1 eq)溶於二氯甲烷 (2 mL) 中,18°C加入N，N-二異丙基乙胺 (81.06 mg, 627.18 μmol , 109.24 μL , 5 eq) ，降溫至 -78°C, 再將丙烯醯氯 (4.54 mg, 50.17 μmol , 4.09 μL , 0.4 eq) ，緩慢加入到反應液中，-78°C反應0.5hr。補加 8.00 mg 丙烯醯氯反應1hr，飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅，二氯甲烷 (5 mL * 2) 萃取，合併有機相。粗品在碳酸鉀(1.7M, 1 mL)/甲醇(1 mL)中，18°C攪拌1hr，檢測產品 (time=0.943) 得到化合物4-18。LCMS $m/z = 690.3[M+H]^+$ 。

【0154】 步驟18：化合物4A和4B的合成

第 54 頁，共 125 頁(發明說明書)

將化合物4-18 (100 mg, 144.88 μmol , 1 *eq*) 溶於二氯甲烷 (2 mL)、三氟乙酸 (3.08 g, 27.01 mmol, 2.00 mL, 186.45 *eq*)，18°C 反應1 hr。濃縮得到化合物 4-19。化合物4-19使用高效液相層析管柱分離純化：層析管柱: Phenomenex luna C18 100*40mm*5 μm ;流動相: [H₂O(0.1%TFA)-乙腈];乙腈%: 5%-30%,8min，樣品在加入0.05mL稀鹽酸0.2 mL，真空下濃縮，得到化合物4A的鹽酸鹽（出峰時間：2.417min）。LCMS m/z = 590.1[M+H]⁺,295.9[M/2+H]⁺;和化合物4B的鹽酸鹽(出峰時間：2.388min)。LCMS m/z = 590.1[M+H]⁺,295.9[M/2+H]⁺。

【0155】 實施例 5



步驟1：化合物5-1的合成

將四氫呋喃 (27 mL)，氫化鈉 (789.28 mg, 19.73 mmol, 60% 質量含量, 2 eq) 加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌，然後將溫度降至0~5°C後，將乙醯乙酸甲酯 (2.29 g, 19.73 mmol, 2.12 mL, 2 eq) 滴加到其中，反應30min。然後將正丁基鋰 (2.5 M, 7.50 mL, 1.9 eq) 滴加到其中，繼續反應30min後，將溫度降至-70~-65°C，然後將化合物4-6 (2.75 g, 9.87 mmol, 1 eq) 溶於四氫呋喃 (27 mL) 後滴加到其中，繼續反應0.5hr。將反應液倒入50 mL飽和氯化銨溶液淬滅後，有機相加入1.50 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化 (石油醚/乙酸乙酯= 100/0~70/30，TLC: 石油醚/乙酸乙酯= 1/1)，得到物化合物5-1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.95 - 5.91 (m, 1H), 5.69 - 5.64 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.56 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H)。LCMS: MS *m/z* = 395.0[M+H]⁺。

【0156】步驟2：化合物5-2的合成

將二氯甲烷 (25 mL)，化合物5-1 (1.6 g, 4.05 mmol, 1 eq) 加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌；然後將N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛 (724.30 mg, 6.08 mmol, 807.47 μL, 1.5 eq) 加入其中，室溫20°C反應12hr。然後將溫度降至0~5°C後，將三氟化硼乙醚 (575.13 mg, 4.05 mmol, 500.11 μL, 1 eq) 加入其中，室溫20°C繼續反應1hr。反應液30°C進行減壓旋蒸，得到化合物5-2直接用於下一步。

【0157】步驟3：化合物5-3的合成

將四氫呋喃 (58 mL)，化合物5-2 (3.9 g, 8.40 mmol, 87.233% 質量含量, 1 eq) 加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌；將溫度降至-70~-65°C後，將三二級丁基硼氫化鋰 (1 M, 9.24 mL, 1.1 eq) 滴加到其中，反應0.5hr。將

反應液倒入50 mL飽和氯化銨溶液中後，有機相加入2.00 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化（石油醚/乙酸乙酯= 100/0~70/30，TLC：石油醚/乙酸乙酯= 5/1），得到化合物5-3。LCMS: MS $m/z = 407.0[M+H]^+$ 。

【0158】 步驟4：化合物5-4的合成

將甲醇（4 mL），化合物5-3（0.65 g, 1.60 mmol, 1 eq），甲基異硫脲硫酸鹽（1.22 g, 6.39 mmol, 4 eq, H₂SO₄）加入預先準備好的反應瓶中，開始攪拌。然後將甲醇鈉（172.61 mg, 3.20 mmol, 2 eq）加入其中，室溫25°C反應1hr，補加甲醇鈉（172.62 mg, 3.20 mmol, 2 eq）後，繼續反應15hr。反應液在45°C下進行減壓旋蒸，得到的白色固體加入10 mL水以及10 mL乙酸乙酯萃取分液，有機相用10 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入0.50 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化（石油醚/乙酸乙酯= 100/0~40/60，TLC：石油醚/乙酸乙酯= 1/1），得到化合物5-4。LCMS: MS $m/z = 447.0[M+H]^+$ 。

【0159】 步驟5：化合物5-5的合成

將二氯甲烷（20 mL），化合物5-4（610 mg, 1.36 mmol, 1 eq）加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌。將溫度降至0~5°C後，依次將N,N-二異丙基乙胺（617.36 mg, 4.78 mmol, 832.02 μ L, 3.5 eq），三氟甲磺酸酐（770.13 mg, 2.73 mmol, 450.37 μ L, 2 eq）加入其中，反應0.5hr。將反應液倒入20 mL飽和氯化銨溶液中後，分液，有機相加入10 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化（石油醚/乙酸乙酯= 100/0~70/30，TLC：石油醚/乙酸乙酯= 5/1），得到化合物5-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.26$ (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.73 - 5.67 (m, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 3.2, 15.6$

第 58 頁，共 125 頁(發明說明書)

Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 7H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 3H)。

【0160】 步驟6：化合物5-6的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL)，化合物5-5 (0.33 g, 569.94 μmol , 1 *eq*) 加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌，然後依次將N,N-二異丙基乙胺 (368.29 mg, 2.85 mmol, 496.35 μL , 5 *eq*)，化合物5-5a (143 mg, 1.14 mmol, 2.00 *eq*, 2HCl) 加入其中，將溫度升至100°C，反應1hr。將反應液倒入20 mL飽和氯化銨溶液中後，加入10 mL乙酸乙酯溶液中，分液，有機相加入無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇= 100/0~85/15，TLC：二氯甲烷/甲醇= 15/1)，得到化合物5-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.22 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 5.57 - 5.53 (m, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.05 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.32 (m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.39 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.57 - 2.56 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 7H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 3H)。LCMS: MS $m/z = 554.0$ [M+H]⁺。

【0161】 步驟7：化合物5-7的合成

將化合物5-6(190 mg, 342.90 μmol , 1 *eq*)溶於四氫呋喃(2 mL)後，開始攪拌。然後將溫度降至0~5°C後，將三氟乙酸酐(108.03 mg, 514.34 μmol , 71.54 μL , 1.5 *eq*)，三乙胺(121.44 mg, 1.20 mmol, 167.04 μL , 3.5 *eq*)加入其中，反應0.5hr。將反應液倒入10 mL飽和氯化銨溶液中後，加入10 mL二氯甲烷萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌一次後，加入無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸，得到化合物5-7。LCMS: MS $m/z = 650.2$ [M+H]⁺。

第 59 頁，共 125 頁(發明說明書)

【0162】 步驟8：化合物5-8的合成

將二氯甲烷（5 mL），化合物5-7（0.2 g, 290.04 μmol , 94.281% 質量含量, 1 eq）加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌。然後將間氯過氧苯甲酸（143.96 mg, 667.37 μmol , 80% 質量含量, 2.30 eq）加入其中，室溫25°C反應0.5hr。將反應液倒入20 mL的硫代硫酸鈉溶液（10%）中後，加入15 mL二氯甲烷萃取，有機相加入無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化（二氯甲烷/甲醇= 100/0~85/15，TLC：二氯甲烷/甲醇= 15/1），得到化合物5-8。LCMS: MS $m/z = 682.0[M+H]^+$ 。

【0163】 步驟9：化合物5-9的合成

將甲苯（5 mL），化合物1-11A（148.59 mg, 1.29 mmol, 153.18 μL , 4 eq）加入預先準備好的乾淨反應瓶中，開始攪拌。然後將溫度降至0~5°C後，將三級丁醇鈉（123.98 mg, 1.29 mmol, 4 eq）加入其中，反應15 min，然後將化合物5-8（0.22 g, 322.53 μmol , 1 eq）溶於0.2 mL 甲苯後，快速加入其中，反應0.5hr。將反應液倒入10 mL飽和氯化銨溶液中後，加入10 mL二氯甲烷萃取，有機相用10 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入0.50 g無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸，得到化合物5-9。LCMS: MS $m/z = 621.4[M+H]^+$ 。

【0164】 步驟10：化合物5-10的合成

將二氯甲烷（5 mL），化合物5-9（98.26 mg, 125.80 μmol , 79.529% 質量含量, 1 eq）加入預先準備好的反應瓶中，開始攪拌。然後將溫度降至-60°C，然後將N,N-二異丙基乙胺（162.59 mg, 1.26 mmol, 219.12 μL , 10 eq）加入其中，將丙烯醯氯（17.08 mg, 188.70 μmol , 15.39 μL , 1.5 eq）溶於0.3 mL二氯甲烷後，滴加到其中，反應10 min。將反應液倒入5 mL飽和氯化銨溶液中後，分液，有機相加入5 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入無水硫酸鈉乾燥

後，過濾，濾液在35°C下進行減壓旋蒸。得到化合物5-10，直接用於下一步。LCMS: MS $m/z = 675.1[M+H]^+$ 。

【0165】 步驟11：化合物5A和5B的合成

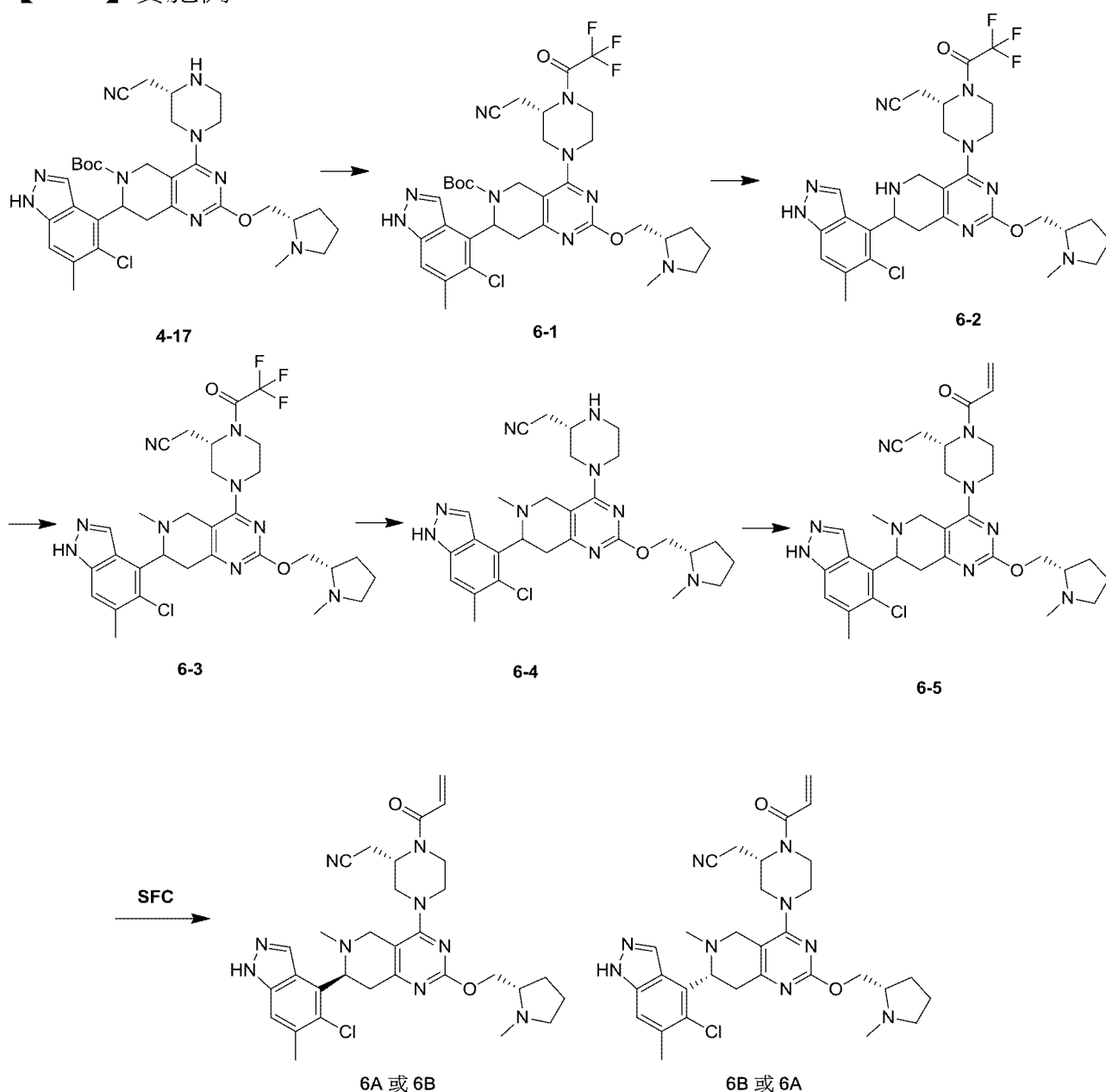
將二氯甲烷/三氟乙酸（4 mL，5/3），化合物5-10（0.1 g, 148.10 μmol , 1 *eq*）加入反應瓶中，室溫25°C反應0.5hr。將反應液緩慢滴加到15 mL飽和碳酸氫鈉溶液中後，然後加入10 mL二氯甲烷萃取，有機相用10 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在30°C下進行減壓旋蒸，粗品使用高效液相層析管柱分離純化，方法層析管柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μm ;流動相: [H₂O(0.1%TFA)-乙腈];乙腈%: 20%-50%,9min，得到化合物5-11。化合物5-11送SFC拆分，方法為層析管柱: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm,10 μm);流動相: [0.1%NH₃H₂O EtOH];乙醇: 50%-50%,15min。

【0166】得到5A(手性管柱出峰時間:1.516)。SFC分析方法(管柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm,I.D.,3 μm ；流動相: A (CO₂) 和 B (異丙醇，含0.05%二乙醇胺)；梯度: B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波長: 220nm；壓力: 1800psi。光學純度: 91.04%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.26$ (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 4.0, 11.2$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 6H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 3H)。LCMS: MS $m/z = 591.2[M+H]^+$ 。

【0167】得到5B(手性管柱出峰時間:1.800)。SFC分析方法(管柱: Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm,I.D.,3 μm ；流動相: A (CO₂) 和 B (異丙醇，含0.05%二乙醇胺)；梯度: B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波長: 220nm；壓力:

1800psi。光學純度：99.74%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.31 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 6.42 - 6.37 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.55 - 4.80 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.28 - 3.05 (m, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 6H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)。LCMS: MS *m/z* = 591.2[M+H]⁺。

【0168】實施例 6



步驟1：化合物6-1的合成

將化合物 4-17 (190 mg, 298.65 μmol , 1 eq) ，N,N-二異丙基乙胺 (192.99 mg, 1.49 mmol, 260.10 μL , 5 eq) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，0 $^{\circ}\text{C}$ 加入三氟乙酸酐 (94.09 mg, 447.98 μmol , 62.31 μL , 1.5eq) ，0 $^{\circ}\text{C}$ 反應0.5hr。飽和氯化銨水溶液 (5mL) 淬滅，二氯甲烷 (5mL * 2) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到化合物6-1。LCMS: MS $m/z = 732.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0169】步驟2：化合物6-2的合成

將化合物6-1 (200 mg, 273.15 μmol , 1eq) 溶於二氯甲烷(4 mL) 中，0 $^{\circ}\text{C}$ 加入三氟乙酸(3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 98.89 eq) ，18 $^{\circ}\text{C}$ 反應0.5hr。直接旋乾，得到粗品，使用高效液相層析管柱分離純化 層析管柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μm ;流動相: $[\text{H}_2\text{O}(0.1\%\text{TFA})-\text{乙腈}]$;乙腈%: 30%-60%,9min，得到化合物6-2。LCMS: MS $m/z = 632.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0170】步驟3：化合物6-3的合成

將化合物6-2 (110 mg, 174.03 μmol , 1 eq) ，多聚甲醛 (88.91 mg, 1.74 mmol, 10 eq) 溶於1,2-二氯乙烷 (1 mL) ，甲醇 (1 mL) 中，加入冰乙酸 (1.05 mg, 17.40 μmol , 9.95e-1 μL ,0.1 eq) ，攪拌30min，在加入氰基硼氫化鈉 (21.87 mg, 348.06 μmol , 2 eq) ，25 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌10 hr。倒入飽和氯化銨水溶液 (10 mL) ，加入二氯甲烷(5 mL x 3),無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到6-3。LCMS: MS $m/z = 646.1[\text{M}+\text{H}]^+$ ， 647.7 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 。

【0171】步驟4：化合物6-4的合成

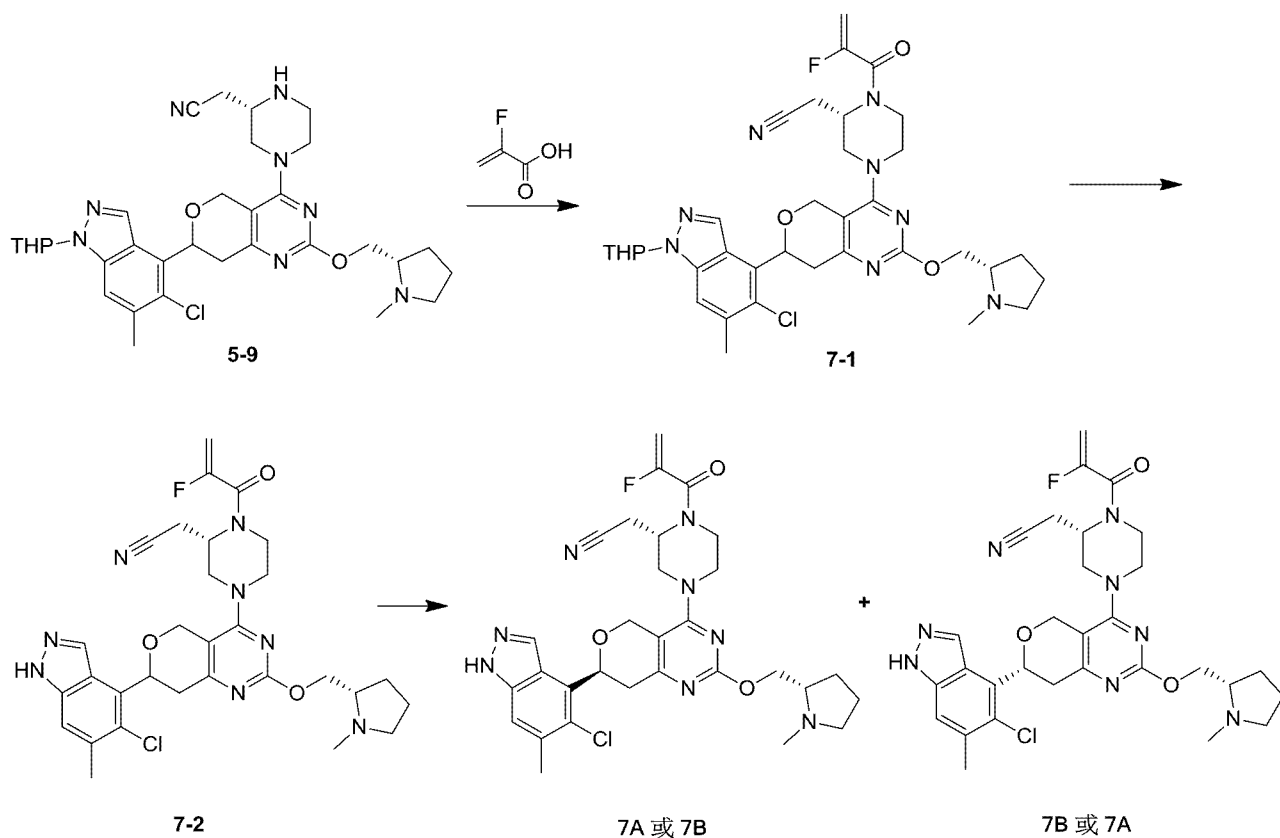
將化合物6-3(90 mg, 139.30 μmol , 1 eq) 溶於甲醇 (3 mL) 中，加入碳酸鉀 (1.7 M, 2.70 mL, 32.95 eq) ，18 $^{\circ}\text{C}$ 反應1 hr。飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅，乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾

燥，過濾，濃縮得到化合物6-4。LCMS: MS $m/z = 550.2[M+H]^+$ ，
551.8 $[M+2H]^+$ 。

【0172】 步驟5：化合物6A和6B的合成

將化合物6-4 (76 mg, 138.16 μmol , 1 eq) 溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，加入N,N-二異丙基乙胺(267.83 mg, 2.07 mmol, 360.96 μL , 15 eq)，-60°C加入丙烯醯氯 (12.50 mg, 138.16 μmol , 11.27 μL , 1 eq)，-60°C反應0.5 hr。飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅，乙酸乙酯 (5 mL x 2) 萃取，合併有機相，濃縮得到化合物6-5，使用高效液相層析管柱分離純化：層析管柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ;流動相: $[\text{H}_2\text{O}(0.04\%\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3)\text{-ACN}]$;乙腈%: 25%-55%,6min，得到化合物6-5，進行SFC:層析管柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ;流動相: $[\text{H}_2\text{O}(0.04\%\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3)\text{-ACN}]$;乙腈%: 25%-55%,6min，得到化合物6A (手性管柱出峰時間=1.435min)，SFC分析方法(管柱：Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm,I.D.,3 μm ；流動相：A (CO₂) 和 B (異丙醇，含0.05%二乙醇胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波長: 220nm；壓力: 1800psi。光學純度：87.38%。LCMS: MS $m/z = 604.1[M+H]^+$ ，和化合物6B (手性管柱出峰時間=1.643)，SFC分析方法(管柱：Chiralpak AD-3, 50×4.6 mm,I.D.,3 μm ；流動相：A (CO₂) 和 B (異丙醇，含0.05%二乙醇胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波長: 220nm；壓力: 1800psi。光學純度：100%。LCMS: MS $m/z = 604.1[M+H]^+$ 。

【0173】 實施例 7



步驟1：化合物7-1的合成

將N,N-二甲基甲醯胺（6 mL），化合物5-9（150 mg, 193.18 μmol , 80% 質量含量, 1 *eq*）加入預先準備好的反應瓶中，開始攪拌，然後將溫度降至0~5 $^{\circ}\text{C}$ ，然後依次將2-氟丙烯酸（26.10 mg, 289.78 μmol , 3.08 μL , 1.5 *eq*），2-（7-偶氮苯並三氮唑）-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯（110.18 mg, 289.78 μmol , 1.5 *eq*），N,N-二異丙基乙胺（74.90 mg, 579.55 μmol , 100.94 μL , 3 *eq*）加入其中，反應0.5hr。將反應液倒入15 mL飽和氯化銨溶液中後，加入20 mL乙酸乙酯萃取，水相用15 mL乙酸乙酯洗滌一次，合併有機相，用15 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液在45 $^{\circ}\text{C}$ 下進行減壓旋蒸。粗品經管柱層析純化（二氯甲烷/甲醇= 50/1,30/1,20/1,15/1,10/1，TLC：二氯甲烷/甲醇= 10/1），得到化合物7-1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.24 - 8.21 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 5.71 - 5.65 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m,

1H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 4.97- 4.84 (m, 2H), 4.60- 4.56 (m, 2H), 4.06- 4.00 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 5H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 4H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 3H) 。 LCMS: MS $m/z = 693.2[M+H]^+$ 。

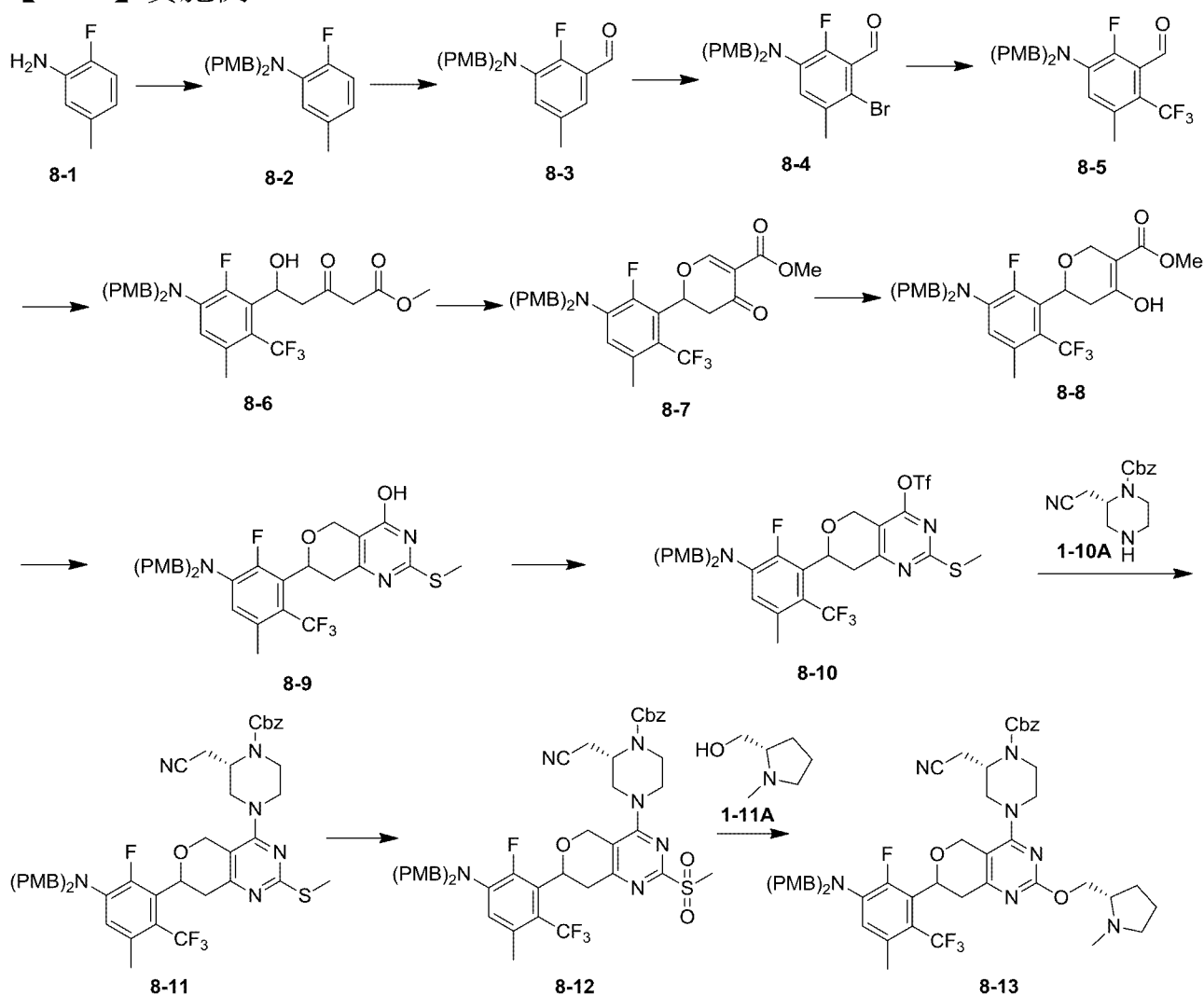
【0174】 步驟2：化合物7A和7B的合成

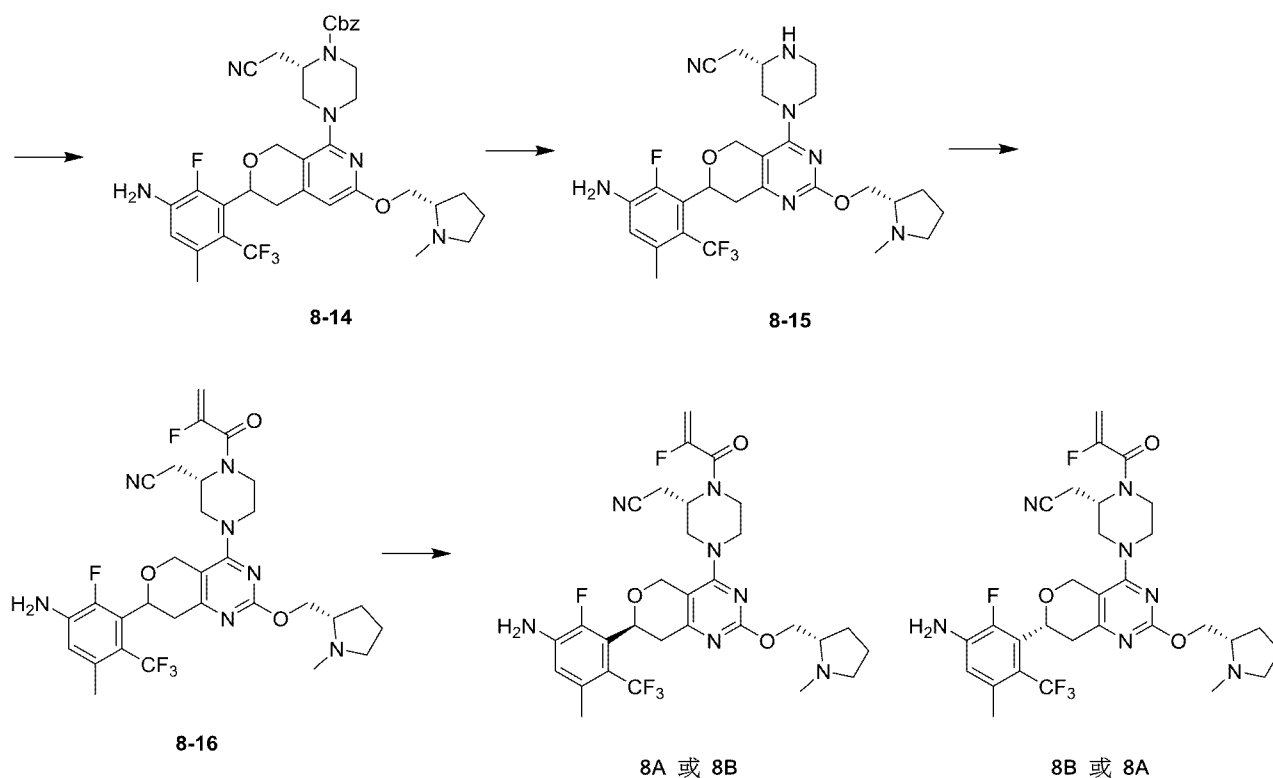
將二氯甲烷/三氟乙酸（7 mL，5/3），化合物7-1 (70 mg, 100.98 μmol , 1 *eq*) 加入反應瓶中，室溫25°C反應3hr。將反應液緩慢滴加到15 mL飽和碳酸氫鈉溶液中後，與小試反應液混合，然後加入10 mL二氯甲烷萃取，有機相用10 mL飽和食鹽水洗滌一次後，加入無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在30°C下進行減壓旋蒸得到粗品，使用高效液相層析管柱分離純化，方法為層析管柱: Phenomenex Luna C18 100*40mm*5 μm ;流動相: [H₂O(0.1%TFA)-乙腈];乙腈%: 10%-35%,8min.得到化合物7-2，進行 SFC拆分純化，方法為層析管柱: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10 μm);流動相: [0.1%NH₃H₂O EtOH];EtOH%: 40%-40%,15min 。

【0175】 得到化合物7A（手性管柱出峰時間：1.263 min）。SFC分析方法(管柱：Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ；流動相：A (CO₂) 和 B (乙醇，含0.05%二異丙胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波長: 220nm；壓力: 1800psi。光學純度：91.94%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta =$ 8.29 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.61 - 5.57 (m, 1H), 5.48 - 5.32 (m, 1H), 5.28 - 5.24 (m, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 3H), 4.44 - 4.43 (m, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 3H), 2.52 - 2.50 (m, 7H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H) 。 LCMS: MS $m/z = 609.2[M+H]^+$ 。

【0176】得到化合物7B (手性管柱出峰時間: 1.393 min)。SFC分析方法(管柱: Chiralcel OJ-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流動相: A (CO₂) 和 B (乙醇, 含 0.05%二異丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波長: 220nm; 壓力: 1800psi。光學純度: 82.48%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.59 - 5.55 (m, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.29 - 5.24 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.42 - 4.40 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.24 - 2.98 (m, 8H), 2.90 - 2.71 (m, 3H), 2.53 - 2.48 (m, 7H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 2H)。LCMS: MS m/z = 609.1[M+H]⁺。

【0177】實施例8





步驟1：化合物8-2的合成

在乾燥的2 L三口瓶中(無水無氧環境)，將氫化鈉 (39.12 g, 978.08 mmol, 60% 質量含量, 2.4 eq) 加入到N,N-二甲基甲醯胺 (510 mL) 中，反應體系呈非均相灰色，降溫至0°C，氮氣保護下滴加化合物8-1 (51 g, 407.53 mmol, 1 eq) 的N,N-二甲基甲醯胺(200 mL) 溶液，0°C反應0.5hr，加入對甲氧基氯苄 (140.41 g, 896.57 mmol, 122.10 mL, 2.2 eq)，緩慢升溫至20°C，反應體系呈土紅色，氮氣保護下反應7.5 hr。將反應液緩慢加入到200 mL飽和氯化銨中，利用 (200 mL x 2) 的甲基三級丁基醚萃取，合併有機相，200 mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮得到粗品。粗品通過自動過柱機 COMBI-FLASH分離 (梯度溶析：石油醚:乙酸乙酯= 10:0-10:1，石油醚：乙酸乙酯=10:1)，純化得到化合物8-2。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)。LCMS: MS m/z = 366.1 [M+H]⁺。

【0178】 步驟2：化合物8-3的合成

將2,2,6,6-四甲基哌啶(31.31 g, 221.65 mmol, 37.63 mL, 3 eq)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, 3.2 eq)，-5~0°C反應15 min，降溫至-60°C，加入化合物8-2(27 g, 73.88 mmol, 1 eq)的四氫呋喃(60 mL)溶液，-60°C反應0.5hr，快速加入N,N-二甲基甲醯胺(108.00 g, 1.48 mol, 113.69 mL, 20 eq)，-60°C反應10 min。向反應液中加入400 mL飽和氯化銨，利用200 mLx 2的甲基三級丁基醚萃取，合併有機相，200 mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮得到產物粗品，粗品經石油醚：甲基三級丁基醚=5:1的混合溶劑70 mL打漿0.5 hr，過濾，濾餅旋乾，濾液拌樣後經過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=100:0-10:1)，得到的化合物8-3。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)。LCMS:MS *m/z* = 394.2[M+H]⁺。

【0179】步驟3：化合物8-4的合成

將化合物8-3(17.8 g, 45.24 mmol, 1 eq)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, 1 eq)，20°C反應20 min，將反應液加入到300 mL的水中，利用150 mL x 2的甲基三級丁基醚萃取，合併有機相，100 mL x 2的飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品利用乙酸乙酯：甲基三級丁基醚=1:1的混合溶劑打漿0.5 hr，過濾，將濾餅旋乾，得到化合物8-4。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)。LCMS:MS *m/z* = 472.1[M+H]⁺, 474.1[M+3H]⁺。

【0180】步驟4：化合物8-5的合成

將化合物8-4(19.3 g, 40.86 mmol, 1 eq)加入到N,N-二甲基甲醯胺(190 mL)中，氮氣下加入碘化亞銅(15.56 g, 81.72 mmol, 2 eq)和氟磺醯基二氟乙酸甲

酯(39.25 g, 204.30 mmol, 25.99 mL, 5 eq), 100°C 氮氣下反應1hr, 將反應液墊矽藻土過濾, 濾液加入到300 mL的水中, 利用150 mL x 2的甲基三級丁基醚萃取, 合併有機相, 飽和食鹽水洗滌(200 mL x 2), 無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮, 粗品利用過柱純化(石油醚: 乙酸乙酯=100:0-10:1, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物8-5。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)。LCMS: MS *m/z* = 484.0[M+Na]⁺。

【0181】步驟5: 化合物8-6的合成

將無水四氫呋喃 (50 mL)和鈉氫(1.17 g, 29.26 mmol, 60% 質量含量, 3 eq)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, 3 eq), 0°C 氮氣下反應0.5 hr, 滴加正丁基鋰(2.5 M, 11.70 mL, 3 eq), 0°C 反應0.5 hr, 降溫至-60°C, 滴加化合物8-5(4.5 g, 9.75 mmol, 1 eq)的四氫呋喃 (20 mL)溶液, -60°C 反應0.5 hr, 向反應液中加入100 mL飽和氯化銨溶液, 利用30 mL的乙酸乙酯萃取, 80 mL飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮得到產物粗品, 合併純化, 粗品利用過柱純化(石油醚: 乙酸乙酯=100:0-3:1, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到黃色油狀的化合物8-6。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)。LCMS: MS *m/z* = 578.1[M+H]⁺。

【0182】步驟6: 化合物8-7的合成

將化合物8-6 (3 g, 5.19 mmol, 1 eq)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 μL, 1.2 eq), 20°C 反應16 hr, 加入三氟化硼乙醚 (884.66 mg, 6.23 mmol, 769.27 μL, 1.2

eq), 20°C 反應 1 hr。將反應液加入到 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液中, 分液, 水相繼續利用 20 mL 的二氯甲烷萃取, 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮, 粗品利用過柱純化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0-3:1, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到化合物 8-7。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)。LCMS: MS *m/z* = 588.2[M+H]⁺。

【0183】步驟 7: 化合物 8-8 的合成

將化合物 8-7 (2.1 g, 3.57 mmol, 1 eq) 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, 1.2 eq), -60°C 反應 0.5 hr。將反應液加入到 30 mL 的飽和氯化銨中, 分液萃取, 有機相利用 20 mL 飽和食鹽水洗滌無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮得到產物粗品, 粗品利用過柱純化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0=3:1, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到化合物 8-8。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)。LCMS: MS *m/z* = 600.1[M+H]⁺。

【0184】步驟 8: 化合物 8-9 的合成

將化合物 8-8 (1.27 g, 2.15 mmol, 1 eq) 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, 20 eq) 和甲基異硫脲硫酸鹽 (4.05 g, 21.54 mmol, 10 eq), 50°C 反應 4 hr。將反應液加入到 40 mL 水中, 利用 20 mL x 2 的乙酸乙酯萃取, 合併有機相, 利用 20 mL x 2 的飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮, 粗品利用過柱純化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:0-1:1, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 8-9。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)。

LCMS:MS $m/z = 630.2[M+H]^+$ 。

【0185】 步驟9：化合物8-10的合成

將化合物8-9 (0.57 g, 905.25 μmol , 1 *eq*)加入到無水二氯甲烷 (6 mL)中， 0°C 加入N,N-二異丙基乙胺 (409.48 mg, 3.17 mmol, 551.86 μL , 3.5 *eq*)和三氟甲磺酸酐 (510.81 mg, 1.81 mmol, 298.72 μL , 2 *eq*)， $0\sim 5^\circ\text{C}$ 反應0.5 hr。將反應液加入到20 mL飽和氯化銨中，利用10 mL的二氯甲烷萃取，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品利用過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=100:0-5:1，石油醚：乙酸乙酯=3:1)得到化合物8-10。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 7.21 - 7.11$ (m, 4H), 6.90 - 6.80 (m, 4H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 3H)。 $\text{LCMS:MS } m/z = 762.2[M+H]^+$ 。

【0186】 步驟10：化合物8-11的合成

將化合物8-10 (0.45 g, 590.76 μmol , 1 *eq*)加入到N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，依次加入N,N-二異丙基乙胺(229.05 mg, 1.77 mmol, 308.69 μL , 3 *eq*)和化合物1-10A (306.37 mg, 1.18 mmol, 2 *eq*, HCl)， 50°C 反應2 hr。將反應液倒入到20 mL水中，過濾，將濾餅溶於20 mL甲基三級丁基醚中，利用20 mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮得到化合物8-11。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44 - 7.32$ (m, 5H), 7.16-7.13 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 4H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 3H), 4.39 - 4.22 (m, 4H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.29 (m, 2H),

第 72 頁，共 125 頁(發明說明書)

3.25 - 3.08 (m, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 3H) 。 LCMS: MS m/z =871.4[M+H]⁺ 。

【0187】 步驟11：化合物8-12的合成

將化合物8-11(580.00 mg, 665.94 μ mol, 1 *eq*)加入到無水二氯甲烷 (6 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (359.13 mg, 1.66 mmol, 80% 質量含量, 2.5 *eq*)，25°C 反應0.5 hr，將反應液倒入20 mL的硫代硫酸鈉溶液(10%)中後，加入10 mL 二氯甲烷萃取，有機相加入無水硫酸鈉乾燥後，過濾，濾液在45°C下進行減壓旋蒸，粗品利用過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=100:0-1:1，石油醚：乙酸乙酯=1:1)，得到化合物8-12。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.40-7.37 (m, 5H), 7.17-7.12 (m, 4H), 6.86-6.82 (m, 4H), 6.67-6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.86 - 4.79 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 4H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 3.25 - 3.11 (m, 3H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 3H) 。 LCMS: MS m/z =903.3[M+H]⁺ 。

【0188】 步驟12：化合物8-13的合成

將1-11A(117.35 mg, 1.02 mmol, 120.98 μ L, 4 *eq*)加入到二氧六環(5 mL)中，降溫至0-5°C，加入三級丁醇鈉 (97.91 mg, 1.02 mmol, 4 *eq*)，反應10 min，加入化合物8-12(230.00 mg, 254.72 μ mol, 1 *eq*)的甲苯(1 mL) 溶液，反應0.5 hr，將反應液加入到20 mL飽和氯化銨中，利用10 mL x 2的乙酸乙酯萃取，合併有機相，20 mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，粗品利用過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=1:1-0:1，二氯甲烷：甲醇=100:0-10:1，二氯甲烷：甲醇=10:1)，得到化合物8-13。LCMS: MS m/z =938.2[M+H]⁺ 。

【0189】 步驟13：化合物8-14的合成

將化合物8-13 (0.15 g, 159.91 μmol , 1 *eq*)加入到無水二氯甲烷 (5 mL)中，加入三氟乙酸 (0.5 mL)，25°C反應2.5 hr，將反應液加入到10 mL飽和碳酸氫鈉溶液中，利用5 mL x 2的二氯甲烷萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮，得到化合物8-14。LCMS: MS $m/z = 698.2[M+H]^+$ 。

【0190】 步驟14：化合物8-15的合成

將化合物8-14(0.17 g, 243.65 μmol , 1 *eq*)加入到無水甲醇(2 mL)和無水四氫呋喃 (2 mL)中，加入鈀碳 (0.15 g, 10% 質量含量)，在氫氣 (15 psi) 25°C反應0.5 hr。反應液直接過濾，回收催化劑，濾液濃縮得到黃色固體狀的化合物8-15。LCMS: MS $m/z = 564.2[M+H]^+$ 。

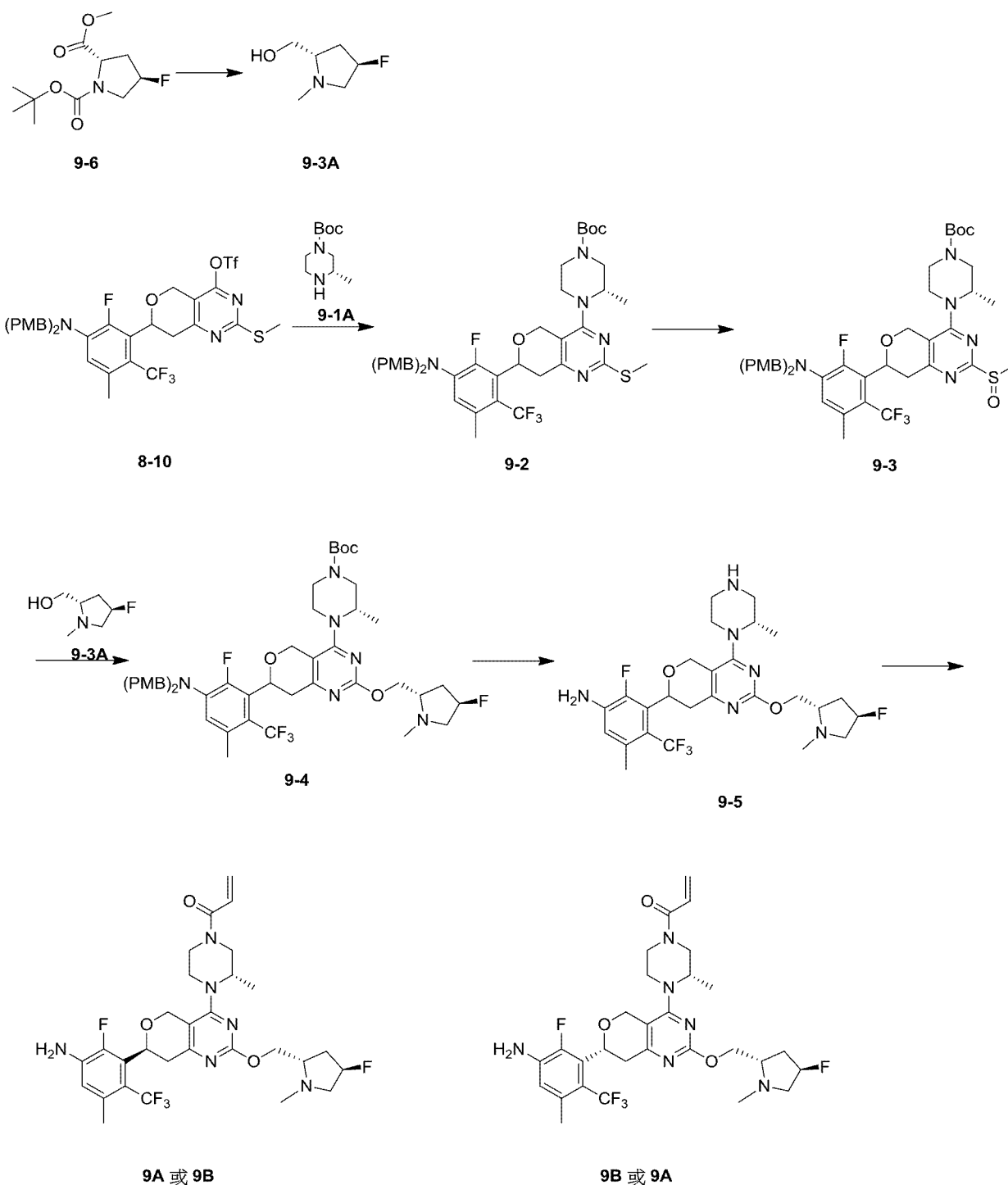
【0191】 步驟15：化合物8A和8B的合成

將化合物8-15 (60 mg, 106.46 μmol , 1 *eq*) 和2-氟丙烯酸 (11.50 mg, 127.75 μmol , 1.2 *eq*) 和2-(7-氮雜苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (60.72 mg, 159.69 μmol , 1.5 *eq*) 加入到N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中，加入N,N-二異丙基乙胺 (41.28 mg, 319.38 μmol , 55.63 μL , 3 *eq*)，25°C反應0.5 hr，將反應液加入到10 mL飽和氯化銨中，利用5 mL x 2的乙酸乙酯萃取，合併有機相，利用5 mL x 2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8-16，使用高效液相層析管柱分離純化（層析管柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μm ;流動相: [H₂O(0.1%TFA)-ACN];乙腈%: 20%-50%,9min)，真空下濃縮後，加入5mL去離子水和0.5mL乙腈，加入2滴1M的鹽酸溶液，真空下濃縮得到化合物8A的鹽酸鹽(出峰時間：1.379 min)。SFC分析方法(管柱：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ；流動相：A (CO₂) 和 B (甲醇，含0.05%二異丙胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波長: 220nm；壓力: 1800psi。光學純度：80.82%。LCMS:MS $m/z = 636.4[M+H]^+$ ；得到化合物8B的鹽酸鹽（出峰時間：1.789 min）。SFC

第 74 頁，共 125 頁(發明說明書)

分析方法(管柱：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m；流動相：A (CO₂) 和 B (甲醇，含0.05%二異丙胺胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速：3.4 mL/min；波長：220nm；壓力：1800psi。光學純度：75.56%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 - 5.33 (m, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 3.10 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.79 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (q, J = 4.0 Hz, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.66 (m, 6H)。LCMS: MS m/z = 636.4[M+H]⁺。

【0192】實施例9



步驟1：化合物9-3A的合成

將無水四氫吡喃 (30 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物9-6 (1.5 g, 6.07 mmol, 1 eq)，反應體系降溫至10 °C，分批次加入氫化鋰鋁 (690.66 mg, 18.20 mmol, 3 eq)，反應體系在15°C的條件下反應16小時。向反應液中加入十水硫酸鈉 (4 g)，攪拌1小時，過濾，濾餅加入到四氫吡喃 (20 mL x 2) 中，

第 76 頁，共 125 頁(發明說明書)

攪拌0.5小時後，分別過濾，合併濾液進行減壓濃縮，未純化直接用於下一步。得到化合物9-3A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.25 - 4.98 (m, 1 H) 3.75 - 3.65 (m, 1 H) 3.61 - 3.43 (m, 2 H) 2.83 - 2.74 (m, 1 H) 2.71 - 2.56 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.14 - 2.03 (m, 2 H)。LCMS m/z = 134.2[M+H]⁺。

【0193】步驟2：化合物9-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (6 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物8-10 (0.55 g, 722.04 μmol, 1 eq)，N,N-二異丙基乙胺 (279.95 mg, 2.17 mmol, 377.29 μL, 3 eq) 和化合物9-1A (289.22 mg, 1.44 mmol, 2 eq)，反應體系在50 °C和氮氣保護的條件下反應50分鐘，補加化合物9-1A (50 mg) 繼續反應0.5小時，TLC (石油醚：乙酸乙酯=3:1) 表明原料消失，出現新點。反應體系降溫至室溫後 (15 °C)，將反應液加入到飽和氯化銨溶液 (30 mL) 中，用甲基三級丁基醚 (10 mL x 2) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL x 2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化，直接用於下一步。得到化合物9-2。LCMS m/z = 812.4[M+H]⁺。

【0194】步驟3：化合物9-3的合成

將二氯甲烷 (10 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物9-2 (0.65 g, 800.57 μmol, 1 eq) 和間氯過氧苯甲酸 (207.23 mg, 960.68 μmol, 80% 純度, 1.2 eq)，反應體系在15 °C的條件下反應0.5小時。將反應液倒入到水 (20 mL) 中，加入硫代硫酸鈉溶液 (20 mL, 10%) 後，用澱粉-KI 試紙檢測成陰性後，加入二氯甲烷 (20 mL) 萃取，有機相加入無水硫酸鈉乾燥後過濾，濾液在40 °C下進行減壓濃縮得到粗品，粗品根據TLC (石油醚：乙酸乙酯=0:1，RF=0.53) 過柱純化 (石油醚：乙酸乙酯=3:1到0:1)，得到化合物9-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 (d, J = 7.60 Hz, 4 H) 6.84 (d, J = 8.40 Hz, 4 H) 6.66 (s, 1 H) 5.26 (d, J = 10.42 Hz, 1 H), 4.85 - 4.68 (m, 2 H) 4.39 - 4.20 (m, 4 H) 4.09

第 77 頁，共 125 頁(發明說明書)

- 3.90 (m, 2 H) 3.89 - 3.67 (m, 7 H) 3.66 - 3.42 (m, 2 H) 3.40 - 3.16 (m, 2 H) 3.14 - 2.75 (m, 4 H) 2.34 (d, J = 4.00 Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.43 - 1.37 (m, 2 H) 1.19 (m, 2 H), LCMS $m/z = 828.2[M+H]^+$ 。

【0195】 步驟4：化合物9-4的合成

將甲苯 (6 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物9-3A (289.51 mg, 2.17 mmol, 28.68 μL , 4 eq)，反應體系降溫至 0°C ，加入三級丁醇鈉 (208.93 mg, 2.17 mmol, 4 eq)，反應體系在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 的條件下反應10分鐘，加入含有化合物9-3 (0.45 g, 543.53 μmol , 1 eq) 的甲苯 (2 mL) 溶液，反應體系在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 的條件下反應0.5小時。反應液用的飽和氯化銨 (20 mL x 2) 洗滌，再用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步，得到化合物9-4。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.15 (d, J = 7.60 Hz, 4 H) 6.84 (d, J = 8.40 Hz, 4 H) 6.62 (d, J = 7.20 Hz, 1 H) 5.29 - 5.04 (m, 3 H) 4.29 (d, J = 14.80 Hz, 4 H) 3.80 (s, 6 H) 3.44 - 3.34 (m, 2 H) 3.30 - 3.21 (m, 1 H) 3.06 - 2.79 (m, 2 H) 2.68 - 2.52 (m, 5 H) 2.47 (s, 3 H) 2.42 - 2.27 (m, 5 H) 2.25 - 2.08 (m, 5 H) 1.49 (s, 9 H) 1.38 (d, J = 6.40 Hz, 2 H) 1.14 (d, J = 6.80 Hz, 1 H)。LCMS $m/z = 897.3[M+H]^+$ 。

【0196】 步驟5：化合物9-5的合成

將二氯甲烷 (15 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物9-4 (0.6g, 668.91 μmol , 1 eq) 和三氟乙酸 (3 mL)，反應體系在 15°C 的條件下反應2.5小時，補加三氟乙酸 (0.5 mL)，繼續反應1小時，繼續補加三氟乙酸 (0.5 mL)，反應1小時。將反應液緩慢加入到飽和碳酸氫鈉溶液 (80 mL) 中，用二氯甲烷 (30 mL x 2) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮得到粗品，粗品根據TLC(二氯甲烷：甲醇=5:1) 過柱純化 (二氯甲烷：甲醇=100:0-1:1)，得到化合物9-5。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.59 (d, J = 8.40 Hz, 1 H)

5.29 - 5.07 (m, 2 H) 4.75 - 4.67 (m, 1 H) 4.52 - 4.38 (m, 1 H) 4.32 - 4.16 (m, 1 H)
 4.08 - 3.87 (m, 3 H) 3.66 - 3.26 (m, 4 H) 3.25 - 2.8 (m, 6 H) 2.72 - 2.59 (m, 1 H)
 2.54 (d, J = 2.00 Hz, 3 H) 2.44 - 2.26 (m, 3H) 2.11 - 1.86 (m, 1 H) 1.52 (d, J = 6.80
 Hz, 1 H) 1.26 (d, J = 6.80 Hz, 2 H) 。 LCMS m/z =557.3[M+H]⁺ 。

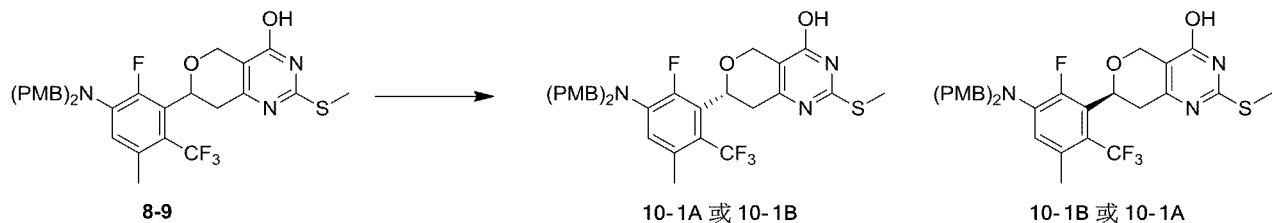
【0197】 步驟6：化合物9A和9B的合成

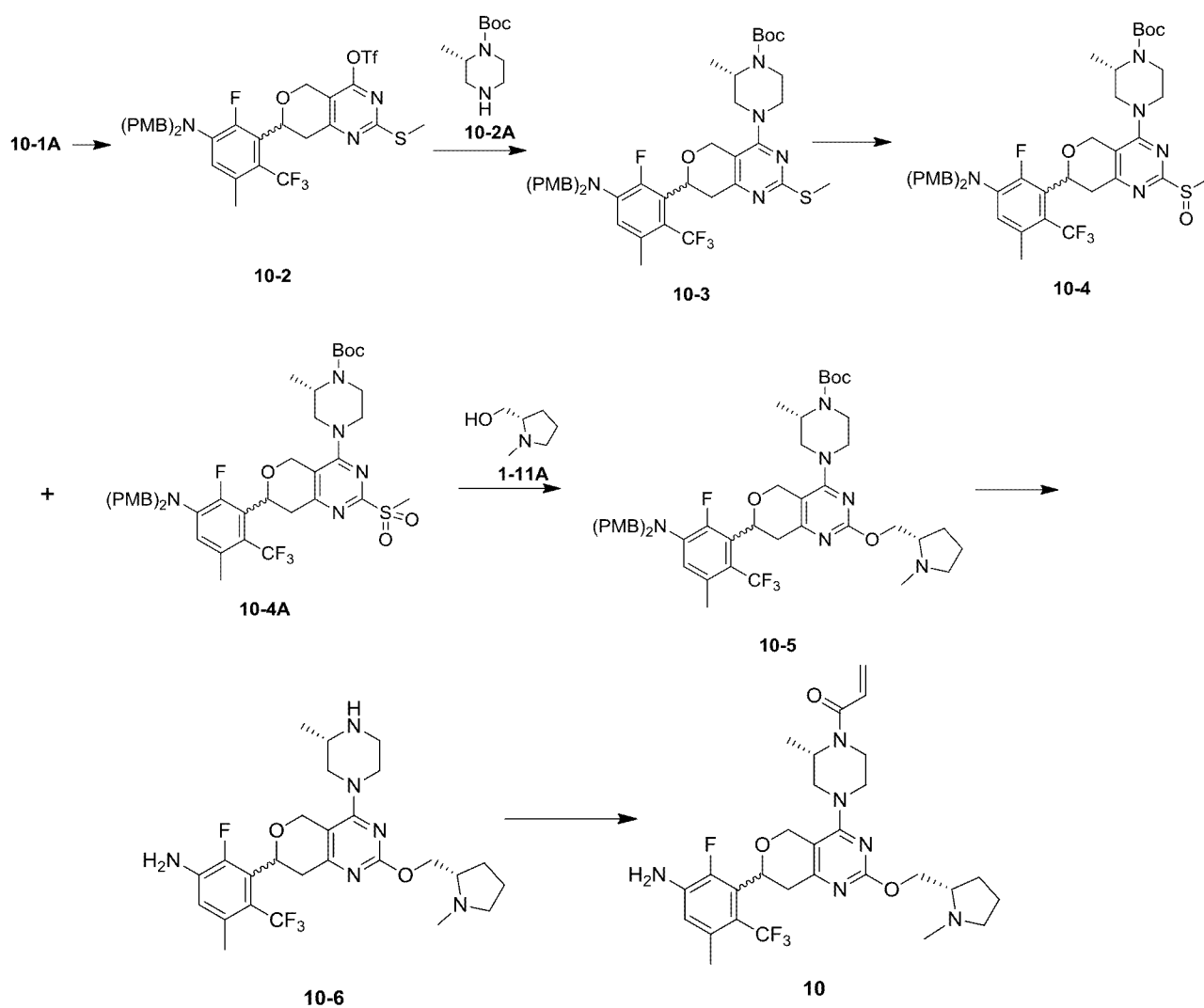
將二氯甲烷 (5 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入丙烯酸 (21.75 mg, 301.85
 μmol , 20.72 μL , 1.2 eq) 和N,N-二異丙基乙胺 (97.53 mg, 754.62 μmol , 131.44
 μL , 3 eq) 。反應體系降溫至-60°C，加入O-(7-氮雜苯並三氮唑
 -1-YL)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (114.77 mg, 301.85 μmol , 1.2 eq)，反應
 體系在-60°C的條件下反應10分鐘，再加入化合物9-5 (0.14 g, 251.54 μmol , 1
 eq)，繼續反應1小時。將反應液用二氯甲烷(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨(10
 mL x 2)溶液洗滌，用無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮。使用高效液相層析
 管柱分離純化方法為{ (層析管柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; 流
 動相: [H₂O(0.04% HCl)-ACN]; 乙腈%: 20%-32%, 7min] }，凍乾後根據SFC進
 行手性分離方法為{ (層析管柱: DAICEL CHIRALCEL
 OD(250mm*30mm, 10 μm); 流動相: [0.1% NH₃H₂O MEOH]; MeOH%:
 60%-60%, 9min) }。得到化合物9A (手性管柱出峰時間: 1.594 min) SFC
 分析方法(管柱: Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ; 流動相: A (CO₂) 和
 B (甲醇, 含0.05%二異丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min;
 波長: 220nm; 壓力: 1800psi。光學純度: 100%。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
 δ ppm 6.71 - 6.49 (m, 2 H) 6.42 - 6.28 (m, 1 H) 5.77 (d, J = 10.80 Hz, 1 H) 5.50 -
 5.04 (m, 3 H) 4.71 (s, 3 H) 4.49 - 4.22 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 3.78 (d, J = 9.20 Hz,
 1 H) 3.64 (s, 1 H) 3.51 - 3.17 (m, 4 H) 3.14 - 3.00 (m, 4 H) 2.64 - 2.48 (m, 1 H)

2.40 (d, J = 4.00 Hz, 4 H) 1.16 (d, J = 10.40 Hz, 3 H) ◦ LCMS m/z = 611.3[M+H]⁺ ◦

【0198】化合物9B(手性出峰時間: 1.903 min) SFC分析方法(管柱: Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3μm; 流動相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含0.05%二異丙胺胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波長: 220nm; 壓力: 1800psi ◦ 光學純度: 100% ◦ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.69 - 6.54 (m, 2 H) 6.42 - 6.30 (m, 1 H) 5.77 (d, J = 10.80 Hz, 1 H) 5.47 - 5.01 (m, 3 H) 4.71 (s, 3 H) 4.49 - 4.23 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 3.94 - 3.72 (m, 1 H) 3.64 (s, 1 H) 3.53 - 3.22 (m, 4 H) 3.14 - 3.01 (m, 4 H) 2.62 - 2.49 (m, 1 H) 2.40 (d, J = 4.00 Hz, 4 H) 1.16 (d, J = 10.40 Hz, 3 H) ◦ LCMS m/z = 611.3[M+H]⁺ ◦

【0199】實施例10





步驟1：化合物10-1A和10-1B的合成

將化合物8-9(9 g, 15.27 mmol, 1 eq) 溶於乙醇 (100 mL) 水(20 mL) ，然後加入2-甲基-2-硫代異尿素硫酸鹽 (42.49 g, 152.65 mmol, 10 eq) ，碳酸氫鈉 (25.65 g, 305.31 mmol, 11.87 mL, 20 eq) ，30°C攪拌4 hr 。向反應液中加入100 mL飽和氯化銨溶液，利用乙酸乙酯 (100mL x 2) 萃取，80 mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮得到產物粗品，根據 TLC(石油醚：乙酸乙酯 = 0:1)過柱純化石油醚：乙酸乙酯 = 10%-20%-30% 。然後SFC拆分層析管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*50mm,10 μ m);流動相: [0.1%NH₃·H₂O EtOH];EtOH%: 45%-45%,6.3min 。得化合物10-1A (出峰時間:1.665) ，化合物10-1B (出峰時間:2.446) 。

【0200】 步驟2：化合物10-2的合成

將化合物10-1A (2 g, 3.18 mmol, 1 eq) 溶於二氯甲烷(20 mL) 中，加入N,N-二異丙基乙胺 (1.23 g, 9.53 mmol, 1.66 mL, 3 eq)，降溫至0~10°C，將三氟甲磺酸酐 (1.34 g, 4.76 mmol, 786.11 μ L, 1.5 eq)緩慢加入到體系中，在此溫度下反應15min。倒入飽和氯化銨水溶液 (15 mL)，分液，水相用二氯甲烷 (15 mL x 2)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品。粗品根據TLC(PE/EtOAc=10/1)管柱層析 (PE/ETOAC=100/1~0/1) 得到化合物10-2。LCMS $m/z = 762.2[M+H]^+$ 。

【0201】 步驟3：化合物10-3的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物10-2 (0.16 g, 210.05 μ mol, 1 eq)，N,N-二異丙基乙胺 (81.44 mg, 630.15 μ mol, 109.76 μ L, 3 eq) 和化合物10-2A (50.48 mg, 252.06 μ mol, 1.2 eq)，反應體系在50°C和氮氣保護的條件下反應1小時。TLC (石油醚：乙酸乙酯=3:1)表明原料消失，出現新點。向反應液中加入甲基三級丁基醚 (10 mL)，用飽和氯化銨溶液 (20 mL x 2)洗滌後，再用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步，得到化合物10-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.12 (d, J = 8.80 Hz, 4 H) 6.81 (d, J = 8.80 Hz, 4 H) 6.60 (d, J = 8.80 Hz, 1 H) 5.19 (d, J = 8.00 Hz, 1 H) 4.72 (s, 2 H) 4.37 - 4.22 (m, 4 H) 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 1 H) 3.77 (s, 6 H) 3.71 - 3.56 (dd, J = 12.80, 13.20 Hz, 2 H) 3.40 (dd, J = 12.40, 12.40 Hz, 1 H) 3.31 (m, 2 H) 3.20 (s, 1 H) 3.03 - 2.91 (m, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 2.35 - 2.25 (m, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.13 (d, J = 6.80 Hz, 3 H)。

【0202】 步驟4：化合物10-4的合成

將二氯甲烷 (5 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物10-3 (0.21 g, 258.64 μ mol, 1 eq)和間氯過氧苯甲酸 (66.95 mg, 310.37 μ mol, 80%純度, 1.2

eq)，反應體系在15°C的條件下反應0.5小時。向反應液中加入硫代硫酸鈉(15 mL,10%)溶液，澱粉-KI試紙檢測為陰性後，用二氯甲烷(15 mL)萃取，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮得到粗品，粗品根據TLC(石油醚：乙酸乙酯=0:1)過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1到0:1)得到化合物10-4和10-4A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.20 (s, 4 H), 6.84 (d, J = 8.80 Hz, 4 H), 6.79~6.62(s,1 H), 5.24 (d, J = 10.80 Hz, 1 H), 4.87 - 4.74 (m, 2 H), 4.36 (s, 4 H), 3.99 - 3.83 (m, 3 H), 3.83 - 3.71 (m, 7 H), 3.62 - 3.43 (m, 2 H), 3.40 - 3.27 (m, 3 H), 3.22 - 3.06 (m, 2 H), 2.92 (d, J = 5.20 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.16 (d, J = 6.80 Hz, 3 H)。LCMS m/z =828.2[M+H]⁺。

【0203】步驟3：化合物10-5的合成

將甲苯(1 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物1-11A(38.95 mg, 338.19 μmol, 4 eq)，反應體系降溫至0°C加入三級丁醇鈉(32.50 mg, 338.19 μmol, 4 eq)，反應10分鐘後，加入含有化合物10-4(0.07 g, 84.55 μmol, 1 eq)和10-4A(71.35 mg, 84.55 μmol, 1 eq)混合物的甲苯混合溶液(1 mL)，反應0.5小時。向反應液中加入10mL乙酸乙酯，然後分別用10mL的飽和氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步。得到化合物10-5。LCMS m/z =879.3[M+H]⁺。

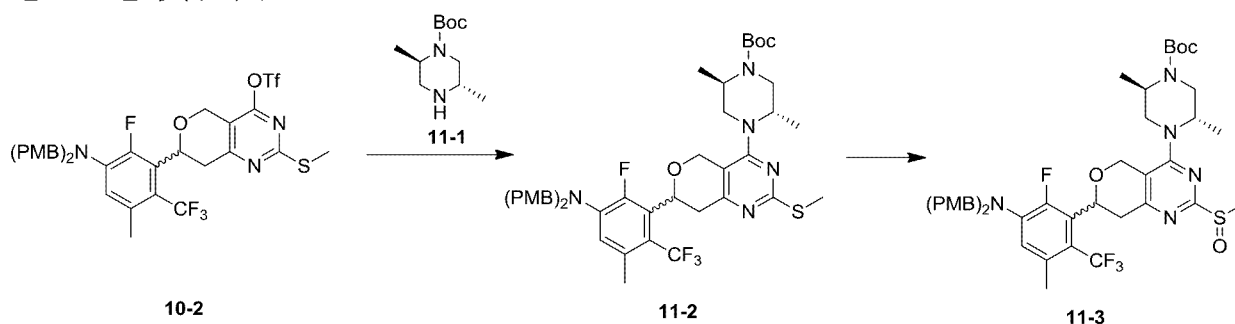
【0204】步驟4：化合物10-6的合成

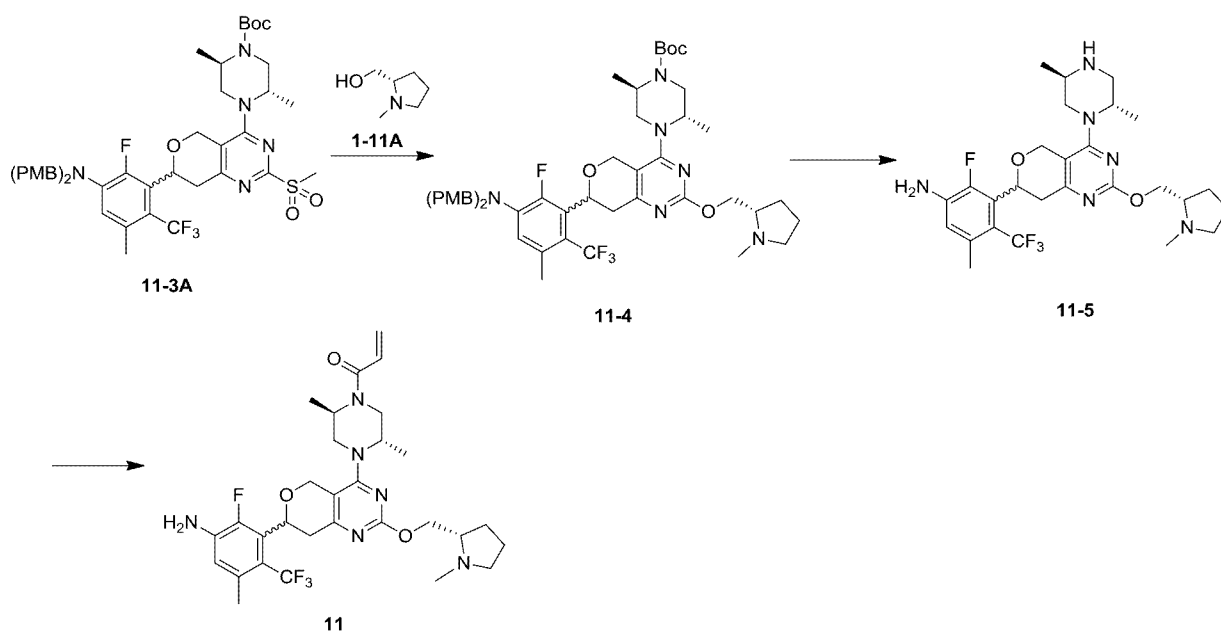
將二氯甲烷(5 mL)加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物10-5(0.16 g,182.03 μmol, 1 eq)和三氟乙酸(1.25 mL)，反應體系在18°C的條件下攪拌1.5小時。補加三氟乙酸(0.25 mL)，繼續反應1.5小時，向反應液中加入水(5 mL)，收集水相，用飽和碳酸氫鈉溶液調節pH為8，用二氯甲烷(20 mL x 2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化，直接用於下一步。得到化合物10-6。LCMS m/z =539.2[M+H]⁺。

【0205】步驟5：化合物10的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物丙烯酸 (5.54 mg, 76.87 μmol , 5.28 μL , 2 eq)，化合物10-6 (23 mg, 38.43 μmol , 90% 純度, 1 eq) 和N,N-二異丙基乙胺 (14.90 mg, 115.30 μmol , 20.08 μL , 3 eq)，反應體系降溫至 -60°C ，再加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (17.54 mg, 46.12 μmol , 1.2 eq)，然後攪拌0.5小時。該反應與化合物10-6 (19.49 mg) 批次合併處理，向反應液中加入水 (5 ml)，分液，有機相減壓濃縮，高效液相層析管柱分離，純化方法為{層析管柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; ; [H₂O(0.04% HCl)-ACN]; ; 乙腈%: 20%-40%, 7min} 得到化合物10。LCMS $m/z = 593.4[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0206】實施例11





步驟1：化合物11-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物 10-2 (0.16 g, 210.05 μmol , 1 eq)，N,N-二異丙基乙胺 (81.44 mg, 630.15 μmol , 109.76 μL , 3 eq) 和化合物 11-1 (54.02 mg, 252.06 μmol , 1.2 eq)，反應體系在 50 °C 和氮氣保護的條件下反應 1 小時。與化合物 10-2 (50 mg) 批次合併處理，向反應液中加入甲基三級丁基醚 (10 mL)，用飽和氯化銨溶液 (10 mL x 2) 洗滌，再用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌後，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步，得到化合物 11-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H), 6.84 (d, $J = 8.40$ Hz, 4 H), 6.62 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 5.19 (br d, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.37 - 4.22 (m, 5 H), 3.80 (s, 7 H), 3.58 - 3.35 (m, 3 H), 3.22 (s, 2 H), 3.04 - 2.93 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.38 - 2.30 (m, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.34 (dd, $J = 6.80, 6.40$ Hz, 6 H)。

【0207】步驟2：化合物11-3的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物 11-2 (0.20 g, 242.14 μmol , 1 eq) 和間氯過氧苯甲酸 (62.68 mg, 290.57 μmol , 80% 純度, 1.2

eq), 反應體系在15 °C的條件下反應0.5小時, 與化合物11-2 (50 mg) 批次合併處理。向反應液中加入硫代硫酸鈉 (15 mL, 10%) 溶液, 澱粉-KI 試紙檢測為陰性後, 用二氯甲烷 (10 mL) 萃取, 無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮粗品, 粗品根據TLC (石油醚: 乙酸乙酯=0:1) 過柱純化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1到0:1) 得到化合物11-3和化合物11-3A的混合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.17 (d, J = 6.40 Hz, 4 H) 6.84 (d, J = 8.40 Hz, 4 H) 6.67 (s, 1 H) 5.23 (d, J = 11.20 Hz, 1 H) 4.90 - 4.74 (m, 2 H) 4.32 (d, J = 12.00 Hz, 4 H) 3.84 - 3.75 (m, 9 H) 3.68 - 3.39 (m, 3 H) 3.31 - 3.10 (m, 3 H) 2.89 (d, J=10.40 Hz, 2 H) 2.34 (d, J=3.60 Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.42 - 1.29 (m, 6 H)。LCMS m/z =842.2[M+H]⁺。

【0208】步驟3: 化合物11-4的合成

將甲苯 (1 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中, 再加入化合物1-11A (46.51 mg, 403.82 μmol, 4 eq), 反應體系降溫至0°C加入三級丁醇鈉 (38.81 mg, 403.82 μmol, 4 eq), 反應10分鐘後, 加入含有化合物11-3 (0.085 g, 100.96 μmol, 1 eq) 和11-3A (86.62 mg, 100.96 μmol, 1 eq) 混合物的甲苯混合溶液 (1 mL), 反應體系攪拌0.5小時。與化合物11-3 (10 mg) 批次合併處理。向反應液中加入10mL乙酸乙酯, 然後分別用10mL的飽和氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮, 未純化直接用於下一步, 得到化合物11-4。LCMS m/z =893.4[M+H]⁺。

【0209】步驟4: 化合物11-5的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中, 再加入化合物11-4 (0.13 g, 145.57 μmol, 1 eq) 和三氟乙酸 (1.25 mL) 中, 反應體系在18°C的條件下反應1.5小時, 補加三氟乙酸 (0.25 mL), 繼續反應1.5小時, 與11-4 (15mg) 批次合併處理, 向反應液中加入水 (5 mL), 收集水相, 用飽和碳酸氫鈉溶液

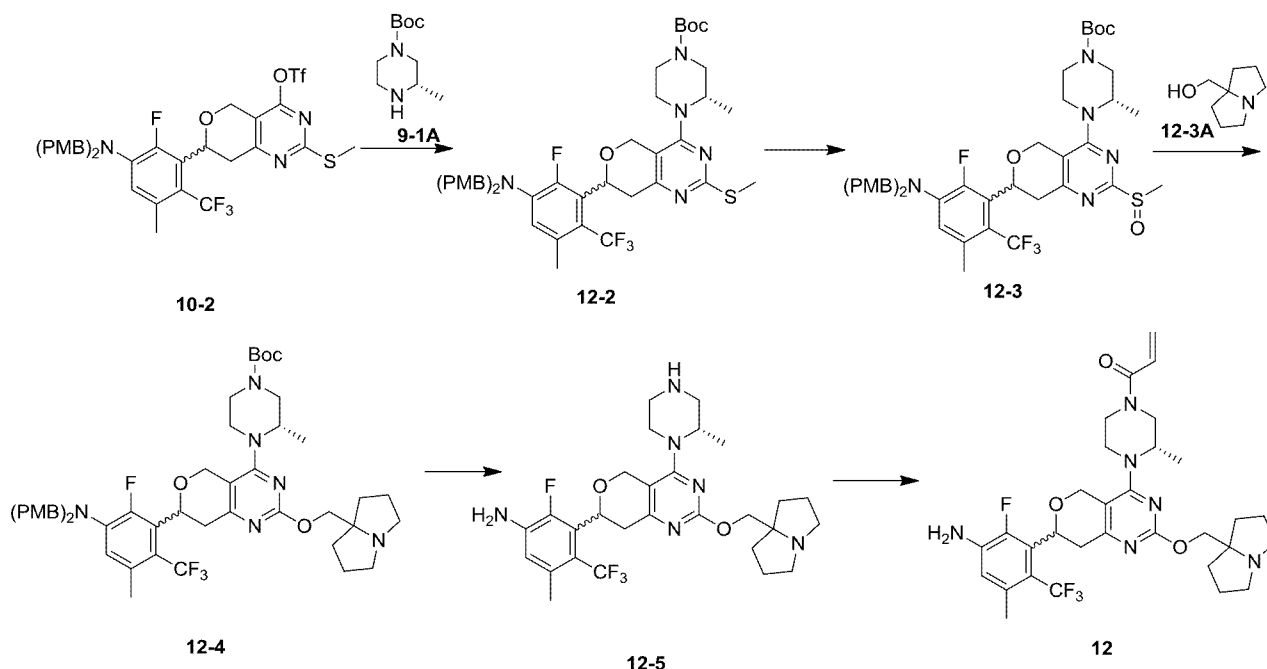
調節pH為8，再用的二氯甲烷 (20 mL x 2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步，得到化合物11-5。LCMS $m/z = 553.2[M+H]^+$ 。

【0210】步驟5：化合物11的合成

將二氯甲烷 (5 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物丙烯酸 (14.08 mg, 195.44 μmol , 13.41 μL , 2 eq)，化合物11-5 (60.00 mg, 97.72 μmol , 90% 純度, 1 eq)和N,N-二異丙基乙胺 (37.89 mg, 293.16 μmol , 51.06 μL , 3 eq)，反應體系降溫至-60°C。加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-YL)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (44.59 mg, 117.26 μmol , 1.2 eq)，然後攪拌0.5小時。該反應與化合物11-5 (20 mg) 批次合併處理，向反應液中加入水 (5 ml)，分液，有機相減壓濃縮，高效液相層析管柱分離純化方法為{層析管柱:

Phenomenex luna C18 80*40mm *3 μm ;流動相: [H₂O (0.04%HCl)-ACN];乙腈 %: 15%-40%,7min}得化合物11。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 6.92 - 6.75$ (m, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 2H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 5H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 1.99 (m, 3H), 1.49 - 1.29 (m, 6H)。LCMS $m/z = 607.5[M+H]^+$ 。

【0211】實施例12



步驟1：化合物12-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物10-2 (0.2 g, 262.56 μmol , 1 eq), N,N-二異丙基乙胺 (101.80 mg, 787.69 μmol , 137.20 μL , 3 eq) 和化合物9-1A (63.10 mg, 315.07 μmol , 1.2 eq)，反應體系在50°C和氮氣保護的條件下反應30分鐘，補加化合物9-1A (30mg, 0.6eq)，繼續反應30分鐘。向反應液中加入飽和氯化銨 (10 mL) 溶液，用甲基三級丁基醚 (5 mL) 萃取，有機相溶液先後用飽和氯化銨溶液 (10 mL) 和飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步。得到化合物12-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 4 H) 6.84 (d, $J = 8.40$ Hz, 4 H) 6.62 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 5.21 (d, $J = 7.20$ Hz, 1 H) 4.78 - 4.63 (m, 2 H) 4.38 - 4.15 (m, 4 H) 4.00 - 3.82 (m, 2 H) 3.80 (s, 6 H) 3.73 - 3.60 (m, 1 H) 3.48 - 3.33 (m, 1 H) 3.22 (s, 2 H) 3.16 - 2.80 (m, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.38 - 2.30 (m, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.38 (d, $J = 6.80$ Hz, 3 H)。LCMS $m/z = 812.3[M+H]^+$ 。

【0212】步驟2：化合物12-3的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物12-2 (0.18 g, 221.70 μmol , 1 eq) 和間氯過氧苯甲酸 (57.39 mg, 266.03 μmol , 80% 純度, 1.2 eq)，反應體系在15°C的條件下反應0.5小時。與化合物12-2 (30 mg) 批次合併處理。向反應液中加入硫代硫酸鈉 (10 mL, 10%) 溶液，澱粉-KI試紙檢測為陰性後，用二氯甲烷 (3 mL) 萃取，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮得到粗品，粗品根據TLC (石油醚：乙酸乙酯=0:1)，過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1到0:1) 得到化合物12-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.17 (br s, 4 H) 6.84 (br d, $J = 8.40$ Hz, 4 H) 6.67 (br s, 1 H) 5.25 (br d, $J = 9.60$ Hz, 1 H) 4.89 - 4.64 (m, 2 H) 4.32 (br d, $J = 10.40$ Hz, 4 H) 4.09 - 3.86 (m, 3 H) 3.84 - 3.68 (m, 7 H) 3.64 - 3.51 (m, 1 H) 3.37 - 2.97 (m, 4 H) 2.95 - 2.81 (m, 3 H) 2.34 (br d, $J = 3.60$ Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.41 (br s, 3 H)。LCMS $m/z = 828.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0213】步驟3：化合物12-4的合成

將甲苯 (1 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物12-3A (66.52 mg, 471.06 μmol , 3 eq)，反應體系降溫至0°C，再加入加入三級丁醇鈉 (45.27 mg, 471.06 μmol , 3 eq)，攪拌10分鐘後，加入含有化合物12-3 (0.13 g, 157.02 μmol , 1 eq) 的甲苯溶液 (0.5 mL)，攪拌0.5小時。與化合物12-3 (20 mg) 批次合併處理，向反應液中加入10mL乙酸乙酯，然後分別用10mL的飽和氯化銨溶液和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步，得到化合物12-4。LCMS $m/z = 905.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0214】步驟4：化合物12-5的合成

將二氯甲烷 (6 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物12-4 (0.18 g, 198.89 μmol , 1 eq) 和三氟乙酸 (1.5 mL)，反應體系在18°C的條件下攪拌3.5小時。向反應液中加入水 (5 mL)，收集水相，用飽和碳酸氫鈉溶液調節反應液的pH為8，用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾

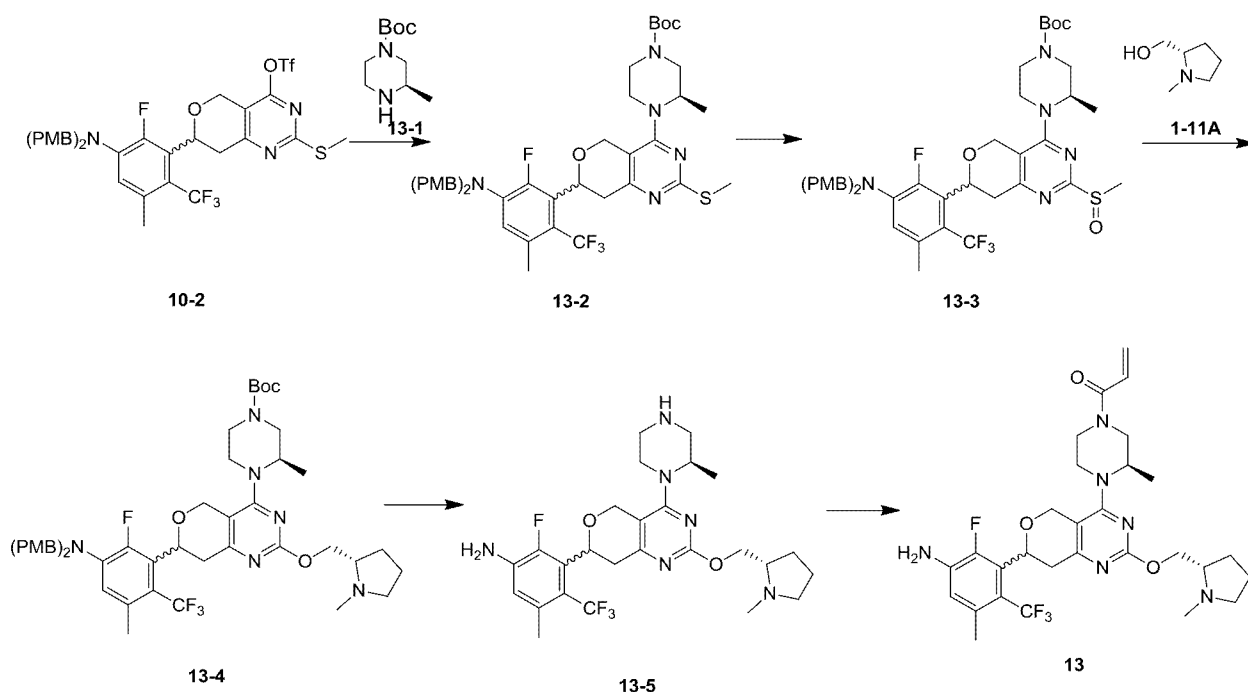
燥過濾後減壓濃縮，未純化直接用於下一步，得到化合物12-5。LCMS $m/z = 565.2[M+H]^+$ 。

【0215】步驟5：化合物12的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到乾燥的反應瓶中開始攪拌，再加入化合物丙烯酸 (11.49 mg, 159.40 μmol , 10.94 μL , 2 eq)，化合物12-5 (50 mg, 79.70 μmol , 90% 純度, 1 eq) 和 N,N-二異丙基乙胺 (30.90 mg, 239.10 μmol , 41.65 μL , 3 eq)，反應體系降溫至 -60°C ，加入 O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (36.37 mg, 95.64 μmol , 1.2 eq)，然後攪拌 0.5 小時。該反應與化合物 12-5 (20 mg) 批次合併處理。向反應液中加入水 (5 ml)，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品高效液相層析管柱分離純化 {層析管柱: Phenomenex luna C18 80*40mm *3 μm ; 流動相:

[H_2O (0.04% HCl)-ACN]; 乙腈%: 15%-40%, 7min}，得化合物 12 (出峰時間: 1.509)。SFC 分析方法(管柱: Chiralcel OD-3, 50 \times 4.6mm I.D., 3 μm ; 流動相: A (CO_2) 和 B (甲醇, 含 0.05% 二異丙胺胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波長: 220nm; 壓力: 1800psi。光學純度: 99.4%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 6.89 - 6.71$ (m, 1H), 6.71 - 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.32 - 6.19 (m, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.32 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 3H)。LCMS $m/z = 619.3[M+H]^+$ 。

【0216】實施例 13



步驟1：化合物13-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物 10-2 (220 mg, 288.82 μmol , 1 eq) 和化合物 13-1 (115.69 mg, 577.64 μmol , 2 eq) 開始攪拌，然後加入N,N-二異丙基乙胺 (111.98 mg, 866.45 μmol , 150.92 μL , 3 eq)，反應體系升溫至50°C攪拌1小時。向反應液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，用飽和氯化銨 (15 mL) 溶液和飽和食鹽水 (15 mL) 各洗滌一次，用無水硫酸鈉乾燥過濾後濾液減壓濃縮得到產物粗品，粗品未純化直接用於下一步，得到化合物13-2。LCMS $m/z = 812.2[M+H]^+$ 。

【0217】步驟2：化合物13-3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 13-2 (200.00 mg, 246.33 μmol , 1eq) 開始攪拌，然後加入間氯過氧苯甲酸 (60.01 mg, 295.59 μmol , 85% 純度, 1.2 eq)，反應體系在25°C的條件下攪拌1小時。將反應液用二氯甲烷 (20 mL) 稀釋，然後5%硫代硫酸鈉 (10 mL) 溶液和飽和食鹽水 (10 mL) 各洗滌一次，用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品

TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1), 過柱純化(石油醚: 乙酸乙酯 =90:10到50:50) 得到產物, 得化合物13-3。LCMS $m/z = 828.3[M+H]^+$ 。

【0218】 步驟3: 化合物13-4的合成

將甲苯 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中, 再加入化合物1-11A (112.68 mg, 978.35 μmol , 4.5 eq) 開始攪拌, 然後加入三級丁醇鈉 (94.02 mg, 978.35 μmol , 4.5 eq), 反應體系降溫至 0°C 攪拌10分鐘, 然後加入化合物13-3 (180 mg, 217.41 μmol , 1 eq), 反應體系在 0°C 的條件下攪拌1小時。該反應與化合物 13-3 (60 mg) 批次合併處理。向反應液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有機相溶液用飽和氯化銨 (10 mL) 溶液和飽和食鹽水 (10 mL) 各洗滌一次, 用無水硫酸鈉乾燥過濾, 濾液減壓濃縮得到粗品, 粗品未純化直接用於下一步, 得化合物13-4。LCMS $m/z = 879.3[M+H]^+$ 。

【0219】 步驟4: 化合物13-5的合成

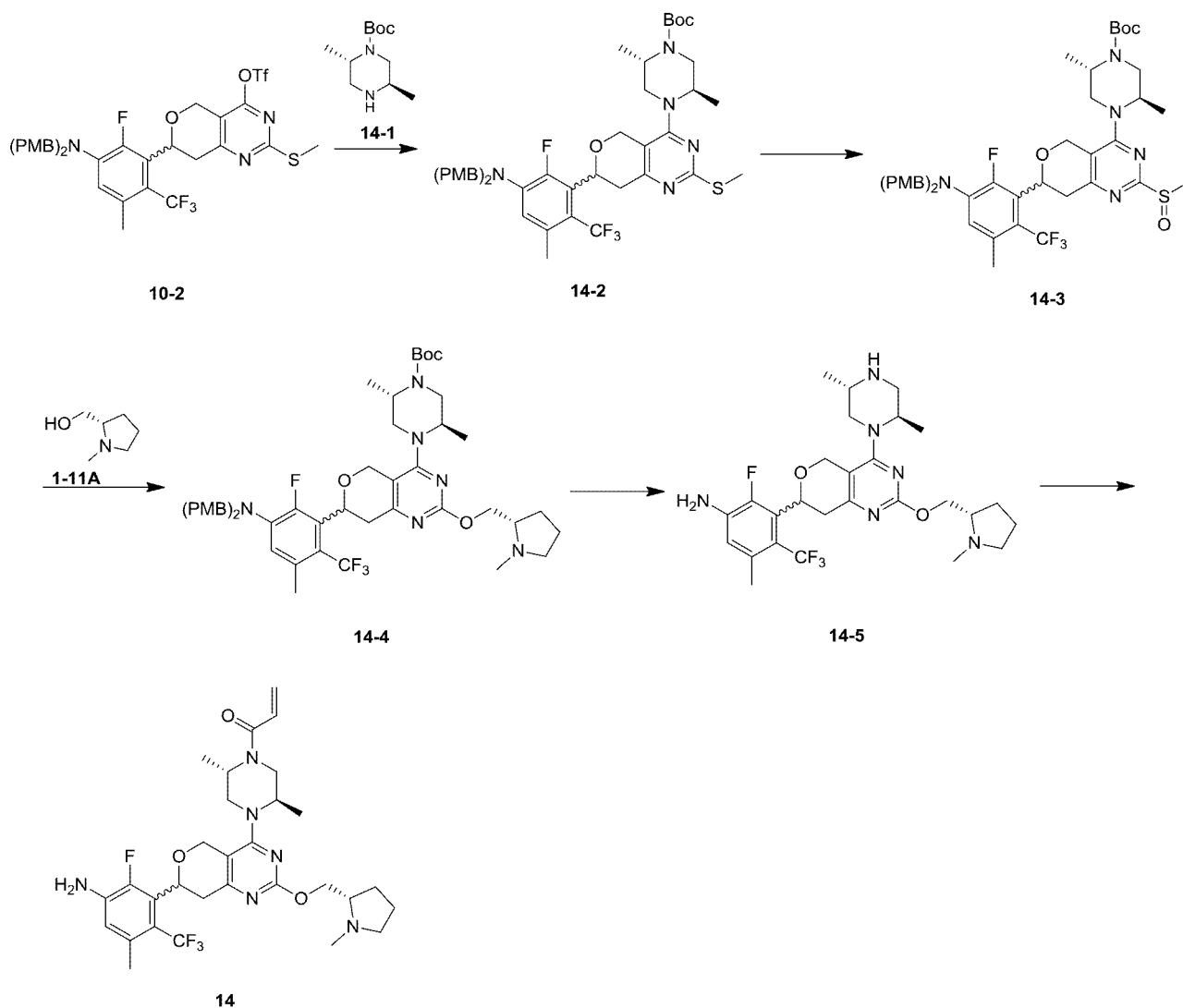
將二氯甲烷 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中, 再加入化合物13-4 (260 mg, 295.79 μmol , 1 eq) 開始攪拌, 然後加入乙酸鉀 (2.82 g, 24.70 mmol, 1.83 mL, 83.50 eq), 反應體系在 20°C 的條件下攪拌2小時。向反應液中加入水 (30 mL) 分液, 水相用飽和碳酸氫鈉調節 $\text{pH} = 9$, 然後用乙酸乙酯 (15 mL x 2) 萃取, 合併有機相, 用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥過濾, 濾液減壓濃縮得到粗品, 粗品未純化直接用於下一步, 得到化合物13-5。LCMS $m/z = 539.2[M+H]^+$ 。

【0220】 步驟5: 化合物13的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中, 再加入化合丙烯酸 (10.84 mg, 150.40 μmol , 10.32 μL , 1 eq), 化合物13-5 (90 mg, 150.40 μmol , 90% 純度, 1 eq) 和 N,N -二異丙基乙胺 (58.31 mg, 451.19 μmol , 78.59 μL , 3 eq) 開始攪拌, 反應體系降溫至 -60°C , 加入 O -(7-氮雜苯並三氮唑-1- YL)- N,N,N,N -四

甲基脲六氟磷鹽(68.62 mg, 180.47 μmol , 1.2 eq), 然後攪拌0.5小時。該反應與化合物13-5 (30 mg) 批次合併處理, 向反應液中加入水 (5 mL) 分液, 有機相溶液直接減壓濃縮得到粗品, 粗品高效液相層析管柱分離純化{層析管柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3 μm ; 流動相: [H₂O(0.05% HCl)-ACN]; 乙腈%: 15%-45%, 8min} 得化合物13 (出峰時間: 1.683)。SFC分析方法(管柱: Chiralcel OD-3, 50 \times 4.6mm I.D., 3 μm ; 流動相: A (CO₂) 和 B (甲醇, 含 0.05% 二異丙胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波長: 220nm; 壓力: 1800psi, 光學純度: 95.48%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.87 - 6.73 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 3.8, 16.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.74 - 4.61 (m, 2H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.32 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.17 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 4H), 2.22 - 1.95 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), LCMS m/z = 593.3[M+H]⁺。

【0221】實施例14



步驟1：化合物14-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物 10-2 (220 mg, 288.82 μmol , 1 eq)，化合物14-1 (123.79 mg, 577.64 μmol , 2 eq) 和N,N-二異丙基乙胺 (111.98 mg, 866.45 μmol , 150.92 μL , 3 eq) 開始攪拌，反應體系在50°C的條件下攪拌1小時。向反應液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，收集有機相溶液用飽和氯化銨 (15 mL) 溶液和飽和食鹽水 (15 mL) 各洗滌一次，用無水硫酸鈉乾燥過濾後濾液減壓濃縮得到產物粗品，粗品未純化直接用於下一步，得化合物14-2。LCMS $m/z = 826.3[M+H]^+$ 。

【0222】 步驟2：化合物14-3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14-2 (350.18 mg, 423.97 μmol , 1 eq)，開始攪拌，然後加入間氯過氧苯甲酸 (109.75 mg, 508.77 μmol , 80% 純度, 1.2 eq)，反應體系在25°C的條件下攪拌1小時。檢測到一個極性變大的主點形成。將反應液用二氯甲烷 (10 mL) 稀釋，然後5% 硫代硫酸鈉 (10 mL) 溶液和飽和食鹽水 (10 mL) 各洗滌一次，用無水硫酸鈉乾燥過濾後濾液減壓濃縮得到粗品。粗品TLC (石油醚: 乙酸乙酯= 0:1)，過柱純化(石油醚: 乙酸乙酯 = 90:10到50:50) 得到化合物14-3。LCMS m/z =842.3[M+H]⁺。

【0223】步驟3：化合物14-4的合成

將甲苯 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物1-11A (98.73 mg, 857.24 μmol , 4.5 eq)，開始攪拌，然後加入三級丁醇鈉 (82.38 mg, 857.24 μmol , 4.5 eq)，反應體系降溫至0°C攪拌10分鐘，然後加入含有化合物14-3 (160.39 mg, 190.50 μmol , 1 eq) 的甲苯(2 mL) 溶液，反應體系在0°C的條件下攪拌1小時。該反應與化合物14-3 (50 mg) 批次合併處理。向反應液中加入乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，收集有機相溶液用飽和氯化銨(10 mL) 溶液和飽和食鹽水 (10 mL) 各洗滌一次，用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化直接用於下一步，得化合物14-4。LCMS m/z =893.4[M+H]⁺。

【0224】步驟4：化合物14-5的合成

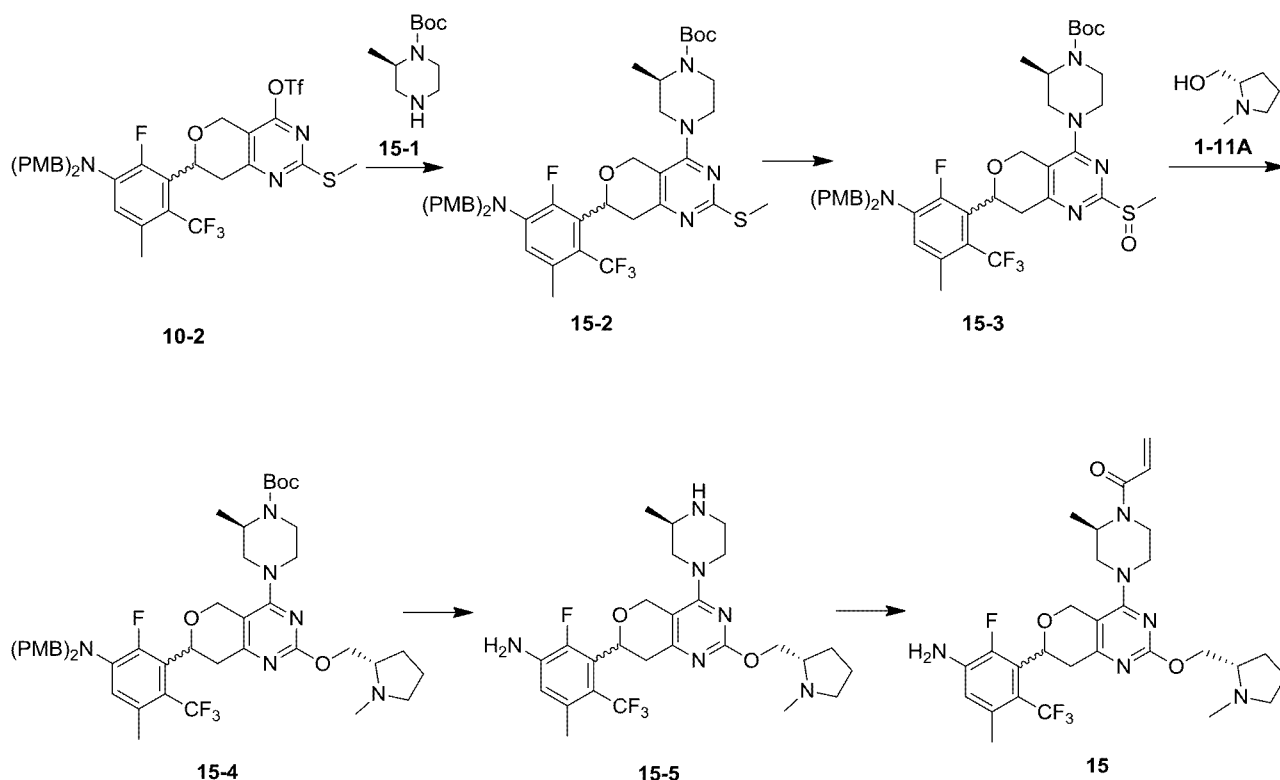
將二氯甲烷 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物14-4 (260 mg, 291.15 μmol , 1 eq) 開始攪拌，然後加入三氟乙酸 (2.77 g, 24.31 mmol, 1.8 mL, 83.50 eq)，反應體系在20°C的條件下攪拌2小時。向反應液中加入二氯甲烷 (20 mL) 溶液稀釋反應液，然後加入水 (20 mL) 分液，水相用飽和碳酸氫鈉調節pH=8，然後用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 溶液萃取，合併有機相，用飽

和食鹽水 (10 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化直接用於下一步，得化合物14-5。LCMS $m/z = 553.2[M+H]^+$ 。

【0225】 步驟5：化合物14的合成

將二氯甲烷 (5 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物丙烯酸 (10.56 mg, 146.58 μmol , 10.06 μL , 1 *eq*)，化合物14-5 (90 mg, 146.58 μmol , 90%純度, 1 *eq*)和N,N-二異丙基乙胺 (56.83 mg, 439.73 μmol , 76.59 μL , 3 *eq*)開始攪拌，反應體系降溫至 -60°C ，加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽(66.88 mg, 175.89 μmol , 1.2 *eq*)，然後攪拌0.5小時。向反應液中加入水 (5 mL)淬滅反應後分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。粗品進行高效液相層析管柱分離純化方法為{層析管柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3 μm ;流動相: $[\text{H}_2\text{O}(0.05\%\text{HCl})-\text{ACN}]$;乙腈%: 15%-45%, 8min}，得化合物14。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 5.91 - 5.76 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 2H), 4.62 - 4.30 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 3H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 4H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), LCMS $m/z = 607.4[M+H]^+$ 。

【0226】 實施例15



步驟1：化合物15-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，再加入化合物 10-2 (200 mg, 262.56 μmol , 1 eq) 開始攪拌，再加入N,N-二異丙基乙胺 (101.80 mg, 787.69 μmol , 137.20 μL , 3 eq) 和化合物15-1 (78.88 mg, 393.84 μmol , 1.5 eq)，反應體系在50°C的條件下反應30分鐘。與化合物10-2 (10 mg) 批次合併處理，將反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 中，用乙酸乙酯 (5 mL x 3) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，未純化直接用於下一步。得到化合物15-2。LCMS $m/z = 812.2[M+H]^+$ 。

【0227】 步驟2：化合物15-3的合成

將二氯甲烷 (3 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物15-2 (0.24 g, 295.59 μmol , 1 eq) 開始攪拌，再加入間氯過氧苯甲酸 (66.95 mg, 310.37 μmol , 80% 純度 1.05 eq)，反應體系在25°C的條件下反應30分鐘。向反應液中加入

亞硫酸鈉水溶液 (5 mL 5%) 淬滅，反應液分液後，水相用二氯甲烷 (5 mL x 2) 萃取，合併有機相，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。水相用澱粉碘化鉀試紙檢測，無氧化性後，水相遺棄。粗品根據TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1，產品Rf=0.51) 經管柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=50:1到0:1) 得到產物。得到化合物15-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 - 7.06 (m, 4H), 6.83 - 6.72 (m, 4H), 6.71 - 6.60 (m, 1H), 5.24 - 5.10 (m, 1H), 4.87 - 4.64 (m, 2H), 4.44 - 4.17 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 6H), 3.67 - 3.43 (m, 2H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 9H), 1.32 - 1.23 (m, 3H)。LCMS m/z = 828.3 [M+H]⁺。

【0228】 步驟3：化合物15-4的合成

將甲苯 (1 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物15-3 (180 mg, 217.41 μmol, 1 eq) 開始攪拌，反應體系降溫至0-5°C，加入三級丁醇鈉 (2.68 mg, 652.23 μmol, 3 eq)，攪拌10分鐘，將含有化合物1-11A (75.12 mg, 652.23 μmol, 77.44 μL, 3 eq) 的甲苯 (0.3 mL) 加入到上述反應液中，反應體系在0-5°C的條件下反應30分鐘。將反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 中，用乙酸乙酯 (5 mL x 3) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (5 mL) 洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化直接用於下一步。得到化合物15-4。LCMS m/z = 879.4 [M+H]⁺。

【0229】 步驟4：化合物15-5的合成

將二氯甲烷 (4 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物15-4 (160 mg, 182.03 μmol, 1 eq) 開始攪拌，反應體系降溫至0-5°C，加入三氟乙酸 (1.23 g, 10.81 mmol, 800.00 μL, 59.36 eq)，攪拌4小時。反應液加入到飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 中，分液，用二氯甲烷 (5 mL x 2) 萃取，合併有機相，加

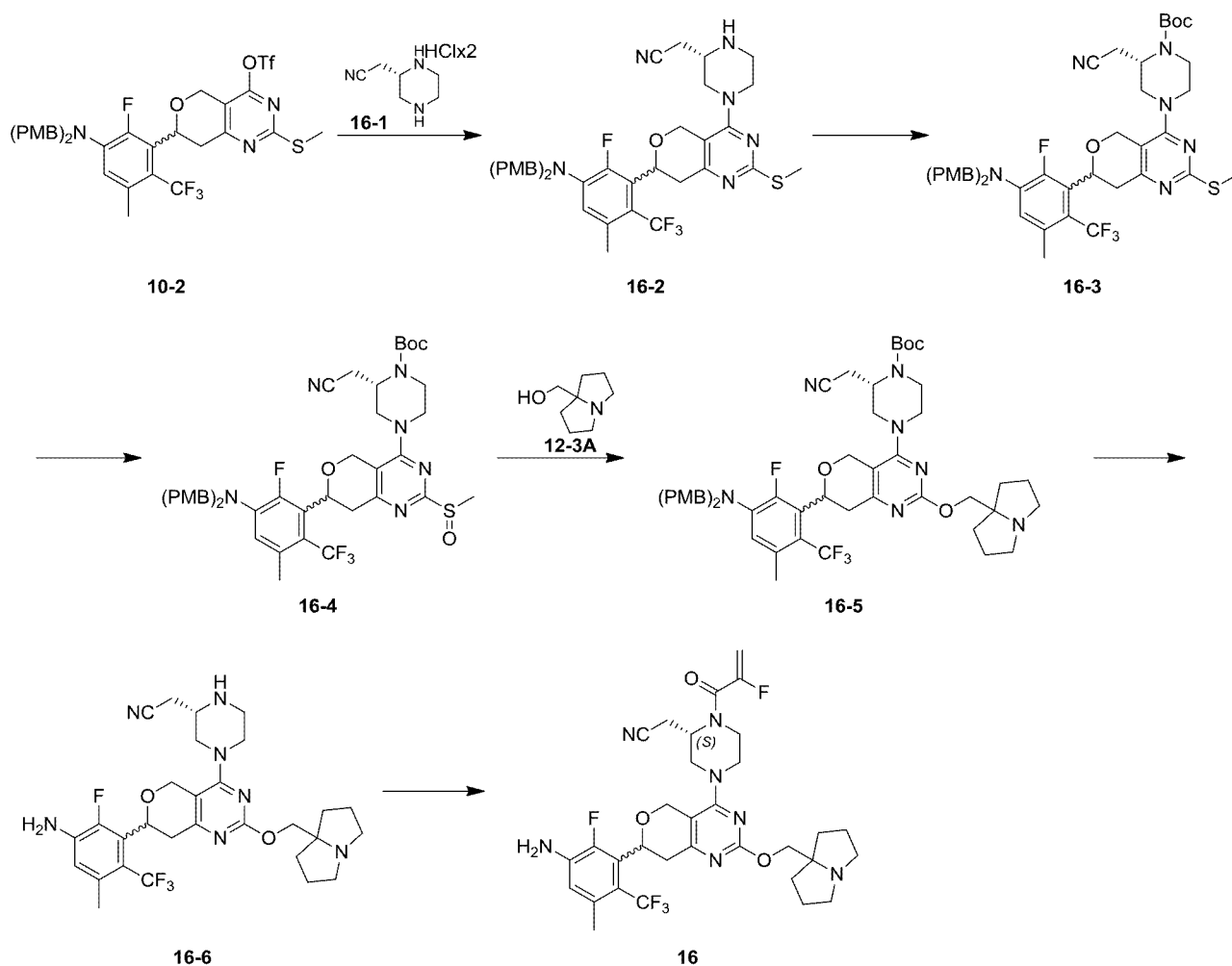
入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化直接用於下一步，得到化合物15-5。LCMS $m/z = 539.2[M+H]^+$ 。

【0230】 步驟5：化合物15的合成

將二氯甲烷 (10 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物15-5 (0.06 g, 111.40 μmol , 1 eq) 和化合物丙烯酸 (16.06 mg, 222.81 μmol , 15.29 μL , 2 eq) 開始攪拌，再加入N,N-二異丙基乙胺 (28.80 mg, 222.81 μmol , 38.81 μL , 2 eq)，反應體系降溫至 -60°C ，加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-YL)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (63.54 mg, 167.11 μmol , 1.5 eq)，反應體系在 -60°C 的條件下反應0.5小時。與化合物15-5 (20mg) 批次合併處理，向反應液中加入二氯甲烷 (5 mL)，用飽和氯化銨溶液 (5 mL x 2) 洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。進行高效液相層析管柱分離純化，方法為{層析管柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; 流動相:

[H_2O (0.04% HCl)-ACN]; 乙腈%: 1%-50%, 8min}，機分液中加入1滴氨水，溶液顯示為鹼性，濃縮除去有機溶劑後凍乾，得到化合物15。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7.24 - 7.07$ (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 10.8, 16.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 13.8$ Hz, 3H), 4.57 (dd, $J = 7.2, 12.5$ Hz, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.17 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 1.95 (m, 3H), 1.41 (s, 3H)。
LCMS $m/z = 593.2[M+H]^+$ 。

【0231】 實施例16



步驟1：化合物16-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物10-2 (200 mg, 262.56 μmol , 1 eq) 開始攪拌，再加入N,N-二異丙基乙胺 (101.80 mg, 787.69 μmol , 137.20 μL , 3 eq) 和化合物16-1 (78.02 mg, 393.84 μmol , 1.5 eq, 2HCl)，反應體系在50°C的條件下反應30分鐘。合併處理，將反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (15 mL) 中，用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化直接用於下一步，得到化合物16-2。LCMS m/z = 737.2[M+H]⁺。

【0232】步驟2：化合物16-3的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物16-2(230 mg, 312.15 μmol , 1 eq)開始攪拌，再加入N,N-二異丙基乙胺 (121.03 mg, 936.46 μmol , 163.11 μL , 3 eq)和二三級丁基二碳酸酯(74.94 mg, 343.37 μmol , 78.88 μL , 1.1 eq)，反應體系在20°C的條件下反應10小時。反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (15 mL)中，用乙酸乙酯 (10 mL x 2)萃取，合併有機相，用飽和食鹽水(5 mL)洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。粗品根據TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1)經管柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=100:1-0:1)得到化合物16-3。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 4H), 4.04 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.71 (s, 1H), 3.50 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。LCMS m/z = 837.2[M+H] $^+$ 。

【0233】步驟3：化合物16-4的合成

將二氯甲烷 (0.3 mL)加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物16-3(230 mg, 274.81 μmol , 1 eq)開始攪拌，再加入間氯過氧苯甲酸 (61.37 mg, 302.29 μmol , 85% 純度, 1.1 eq)，反應體系在20°C的條件下反應1小時。將反應液倒入5%亞硫酸鈉水溶液 (5 mL)中，分液，水相用二氯甲烷 (5 mL x 2)萃取，合併有機相，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，水相用澱粉碘化鉀試紙檢測，沒有氧化性後遺棄水相。粗品根據TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1)經管柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=100:1-0:1)得到化合物16-4。LCMS m/z = 853.2[M+H] $^+$ 。

【0234】步驟4：化合物16-5的合成

將甲苯 (2 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物16-4 (158 mg, 185.24 μmol , 1 eq) 開始攪拌，反應體系降溫至0°C，再加入三級丁醇鈉 (35.60 mg, 370.49 μmol , 2 eq)，攪拌15分鐘，加入化合物12-3A (65.40 mg, 463.11 μmol , 2.5 eq)，反應體系在0°C的條件下反應30分鐘。反應液倒入飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 中，用乙酸乙酯 (5 mL x 3) 萃取，合併有機相，用飽和食鹽水 (3 mL) 洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，未純化直接用於下一步，得到化合物16-5。LCMS $m/z = 930.4[M+H]^+$ 。

【0235】 步驟5：化合物16-6的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到一個乾燥的反應瓶中，加入化合物16-5 (0.18 g, 193.54 μmol , 1 eq) 開始攪拌，再加入三氟乙酸 (1 mL)，反應體系在18°C的條件下反應3小時。向反應液中加入水 (10 mL) 萃取分液，收集水相，用飽和碳酸氫鈉溶液調節pH為8，用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取，合併有機相，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化直接用於下一步，得到化合物16-6。LCMS $m/z = 590.2[M+H]^+$ 。

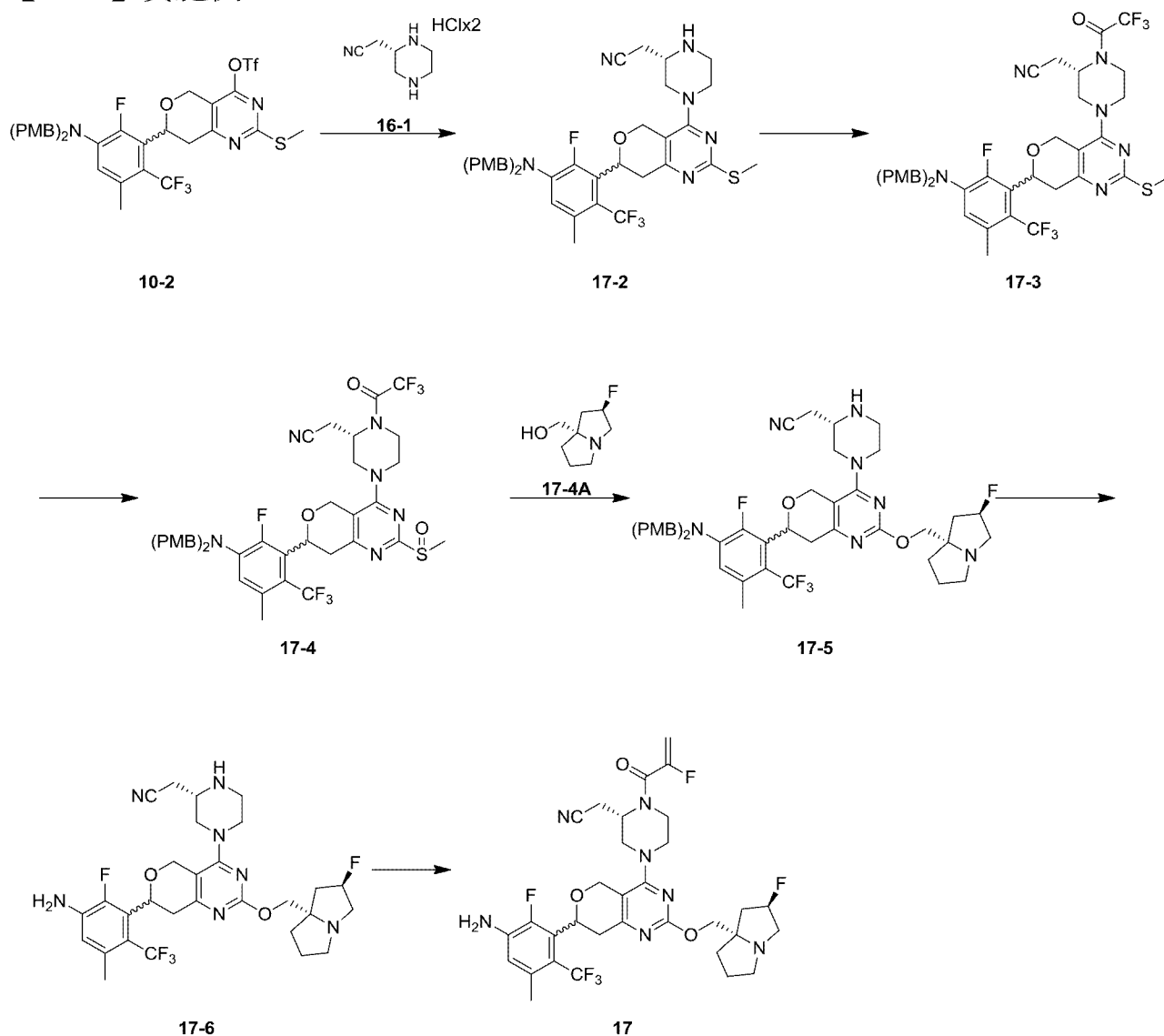
【0236】 步驟6：化合物16的合成

將化合物16-6 (62.77 mg, 106.46 μmol , 1 eq)，2-氟丙烯酸 (19.17 mg, 212.92 μmol , 2 eq)，N,N-二異丙基乙胺 (41.28 mg, 319.38 μmol , 55.63 μL , 3 eq)，溶於DCM (5 mL)，降溫至-60°C。加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-YL)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (48.58 mg, 127.75 μmol , 1.2 eq)，然後攪拌0.5hr。與化合物16-6 (20.92 mg) 批次合併處理。向反應液中加入5mL水，分液，有機相濃縮，高效液相層析管柱分離純機分純化，純化方法 {層析管柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; 流動相: $[\text{H}_2\text{O}(0.04\%\text{HCl})-\text{ACN}]$; 乙腈%:

20%-40%, 7min} 得化合物16。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) $\delta = 6.73$ (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 3H), 4.87 - 4.80 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.19 (br d, $J=13.7$

Hz, 1H), 3.98 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 2.44 - 2.03 (m, 12H) 。 LCMS m/z =662.4[M+H]⁺ 。

【0237】實施例17



步驟1：化合物17-2的合成

將N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL)加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物10-2 (2.8 g, 3.68 mmol, 1 eq)開始攪拌，再加入N,N-二異丙基乙胺(1.43 g, 11.03 mmol, 1.92 mL, 3 eq)和化合物16-1 (873.80 mg, 4.41 mmol, 1.2 eq, 2HCl)，反

應體系在50°C和氮氣保護的條件下反應1小時。與化合物10-2 (0.2 g) 批次合併處理，向反應液中加入甲基三級丁基醚 (30 mL)，用飽和氯化銨溶液 (30 mL x 2)和飽和食鹽水 (30 mL x 2)各洗滌兩次，加入無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化，直接用於下一步，得到化合物17-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, *J* = 8.80 Hz, 4 H), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.63 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 5.22 (dd, *J* = 11.20, 4.00 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.36 - 4.20 (m, 4 H), 4.06 (d, *J* = 12.80 Hz, 1 H), 3.80 (s, 6 H), 3.61 - 3.50 (m, 2 H), 3.43 (dd, *J* = 18.80, 11.60 Hz, 2 H), 3.27 - 3.15 (m, 2 H), 3.12 - 2.98 (m, 2 H), 2.85 - 2.66 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.38 - 2.31 (m, 3 H), LCMS *m/z* = 737.2[M+H]⁺。

【0238】步驟2：化合物17-3的合成

將二氯甲烷 (25 mL)加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物17-2 (2.3 g, 3.12 mmol, 1 eq)開始攪拌，反應體系降溫至0 °C，加入三乙胺 (789.67 mg, 7.80 mmol, 1.09 mL, 2.5 eq)和三氟乙酸酐 (983.42 mg, 4.68 mmol, 651.27 μL, 1.5 eq)，反應體系在0-5°C的條件下反應0.5小時。與化合物17-2 (0.3g) 批次合併處理，向反應液中加入的飽和氯化銨溶液 (20 mL x 2)洗滌後，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化，直接用於下一步。得到化合物17-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.65 (br d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 5.29 - 5.20 (m, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.38 - 4.24 (m, 4 H), 4.05 - 3.88 (m, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 3.78 - 3.60 (m, 2 H), 3.59 - 3.37 (m, 2 H), 3.14 - 2.99 (m, 2 H), 2.98 - 2.93 (m, 1 H), 2.91 - 2.86 (m, 1 H), 2.78 (t, *J* = 6.80 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.39 - 2.30 (m, 3 H), LCMS *m/z* = 833.1[M+H]⁺。

【0239】步驟3：化合物17-4的合成

第 104 頁，共 125 頁(發明說明書)

將二氯甲烷 (30 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物17-3 (2.6 g, 3.12 mmol, 1 eq) 開始攪拌，再加入間氯過氧苯甲酸 (697.20 mg, 3.43 mmol, 85% 純度, 1.1 eq)，反應體系在18°C的條件下反應0.5小時。與化合物17-3 (0.2 g) 批次合併處理，向反應液中加入硫代硫酸鈉溶液 (20 mL 10%)，用澱粉-KI 試紙檢測為陰性後，用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取，加入無水硫酸鈉乾燥過濾後，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品根據TLC (石油醚：乙酸乙酯=0:1) 過柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1-0:1)，得到化合物17-4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 4 H), 6.66 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J* = 9.20 Hz, 1 H), 4.93 - 4.982 (m, 2 H), 4.38 - 4.24 (m, 4 H), 4.10 - 3.99 (m, 2 H), 3.98 - 3.88 (m, 1 H), 3.87 - 3.68 (m, 8 H), 3.67 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 2.98 (m, 3 H), 2.93 - 2.79 (m, 4 H), 2.78 - 2.65 (m, 1 H), 2.35 (d, *J* = 3.60 Hz, 3 H), LCMS *m/z* = 849.1[M+H]⁺。

【0240】步驟4：化合物17-5的合成

將甲苯 (1 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物17-4A (78.77 mg, 494.80 μmol, 3 eq) 開始攪拌，反應體系降溫至0°C，加入三級丁醇鈉 (47.55 mg, 494.80 μmol, 3 eq)，攪拌10分鐘後，加入含有化合物17-4 (0.14 g, 164.93 μmol, 1 eq) 的甲苯溶液 (0.5 mL)，繼續反應0.5小時。與化合物17-4 (20 mg) 批次合併處理，向反應液加入乙酸乙酯 (5 mL) 稀釋，依次用飽和氯化銨 (10 mL x 2) 溶液和飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥過濾後，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化，直接用於下一步，得到化合物17-5。LCMS *m/z* = 848.3[M+H]⁺。

【0241】步驟5：化合物17-6的合成

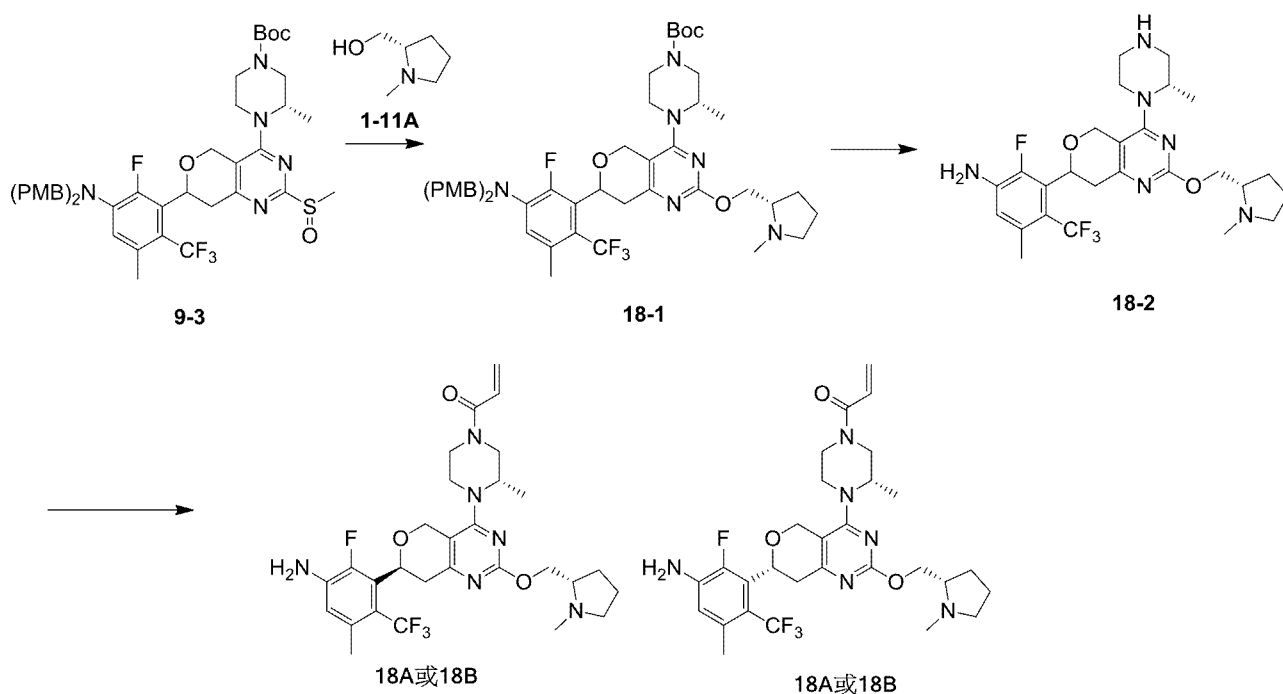
將二氯甲烷 (12 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物17-5 (160.00 mg, 188.70 μmol, 1 eq) 開始攪拌，再加入三氟乙酸 (2 mL)，反應體系在18°C的

條件下反應2小時。與化合物17-5 (20 mg) 批次合併處理，向反應液中加入水 (10 mL)，分液萃取，水相用飽和碳酸氫鈉溶液至pH=8，用的二氯甲烷 (10 mL x 2) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品未純化，直接用於下一步，得到化合物17-6。LCMS m/z =608.3[M+H]⁺。

【0242】步驟6：化合物17的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物17-6 (50 mg, 82.29 μ mol, 1 eq) 和2-氟丙烯酸 (14.82 mg, 164.58 μ mol, 2 eq) 以及N,N-二異丙基乙胺 (31.90 mg, 246.87 μ mol, 43.00 μ L, 3 eq) 開始攪拌，反應體系降溫至 -60°C，再加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-YL)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (37.55 mg, 98.75 μ mol, 1.2 eq)，然後攪拌0.5小時。合併處理，向反應液中加入水 (5 mL) 淬滅反應，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品高效液相層析管柱分離純化 {層析管柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3 μ m; 流動相:[H₂O(0.05%HCl) -ACN]; 乙腈%: 20%-50%, 8min}，得到化合物17。SFC分析方法(管柱：Chiralcel OD-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m；流動相：A (CO₂) 和 B (甲醇，含0.05%二異丙基胺)；梯度：B%=5~50%，3 min；流速: 3.4 mL/min；波長: 220nm；壓力: 1800psi，光學純度：99.21%，出峰時間：1.840。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.80 - 6.68 (m, 1H), 5.73 - 5.51 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 3H), 5.05 - 4.90 (m, 3H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 3H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 5H), 2.29 - 2.18 (m, 1H)。

【0243】實施例18



步驟1：化合物18-1的合成

將1-11A (194.75 mg, 1.69 mmol, 200.78 μ L, 4 eq)加入到無水甲苯 (16 mL) 中，降溫至0 $^{\circ}$ C，加入三級丁醇鈉(162.50 mg, 1.69 mmol, 4 eq)，0-5 $^{\circ}$ C反應10分鐘，加入化合物9-3 (0.35 g, 422.74 μ mol, 1 eq)的甲苯溶液(5 mL)，0-5 $^{\circ}$ C應0.5小時，與化合物9-3(50mg)批次合併處理，將反應液利用20 mL x 2的飽和氯化銨洗滌，20 mL飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮得到化合物18-1。MS $m/z = 879.2[M+H]^+$ 。

【0244】步驟2：化合物18-2的合成

將化合物18-1(0.4 g, 455.07 μ mol, 1 eq)加入到無水二氯甲烷 (12 mL)中，加入三氟乙酸 (2.4 mL)，25 $^{\circ}$ C反應1.5小時，與化合物18-1(50 mg)批次合併處理，向反應液緩慢加入飽和碳酸氫鈉至pH為7-8，利用20 mL的二氯甲烷萃取，無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮旋乾得到化合物18-2。LCMS $m/z = 539.1[M+H]^+$ 。

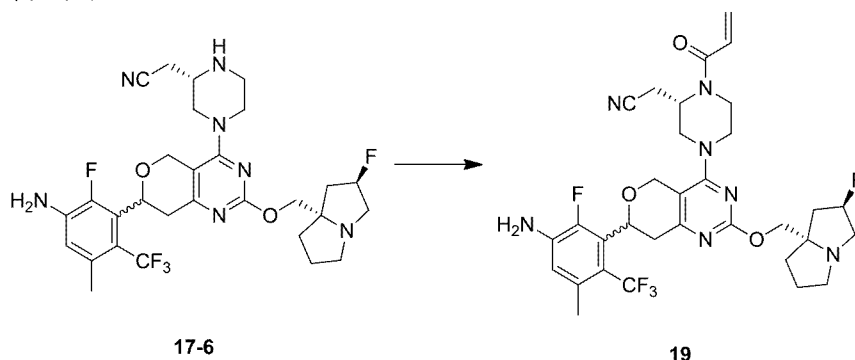
【0245】步驟5：化合物18A和18B的合成

將化合物18-2 (36.80 mg, 510.60 μmol , 35.04 μL , 1.1 eq), 丙烯酸(36.80 mg, 510.60 μmol , 35.04 μL , 1.1 eq)和N,N-二異丙基乙胺 (179.97 mg, 1.39 mmol, 242.55 μL , 3 eq)加入到無水二氯甲烷(5 mL)中, 降溫至 -60°C , 加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-YL)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽(176.50 mg, 464.18 μmol , 1 eq), -60°C 反應30分鐘, 將反應液利用10 mL二氯甲烷稀釋, 用10 mL x 2的飽和氯化銨洗滌, 無水硫酸鈉乾燥過濾後濃縮, 進行高效液相層析管柱分離純化(管柱: Phenomenex luna C18 100*40mm*5 μm ; 流動相: $[\text{H}_2\text{O}$ (0.1%TFA)-ACN]; 乙腈%: 10%-40%, 8min) 後凍乾, SFC進行手性分離(管柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm, 10 μm); 流動相: $[\text{0.1\%NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; 乙醇%: 50%-50%, 15min), 得到化合物18A(手性出峰時間: 1.479)。SFC分析方法(管柱: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流動相: A (CO_2) 和 B (甲醇, 含0.05%二異丙胺胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波長: 220nm; 壓力: 1800psi, 光學純度100%。MS m/z =593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 6.66 - 6.50 (m, 2H), 6.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 - 3.23 (m, 6H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 1.53 (m, 8H), 1.23 - 1.04 (m, 3H)。

【0246】得到化合物18B(手性出峰時間: 1.642) SFC分析方法(管柱: Chiralcel OD-3, 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流動相: A (CO_2) 和 B (甲醇, 含0.05%二異丙胺胺); 梯度: B%=5~50%, 3 min; 流速: 3.4 mL/min; 波長: 220nm; 壓力: 1800psi, 光學純度97.8%。LCMS m/z =593.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 6.72 - 6.48 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.57 (m, 3H), 4.18 - 3.99 (m,

3H), 3.94 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.20 (m, 2H), 3.11 - 2.75 (m, 6H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 1.80 (m, 8H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

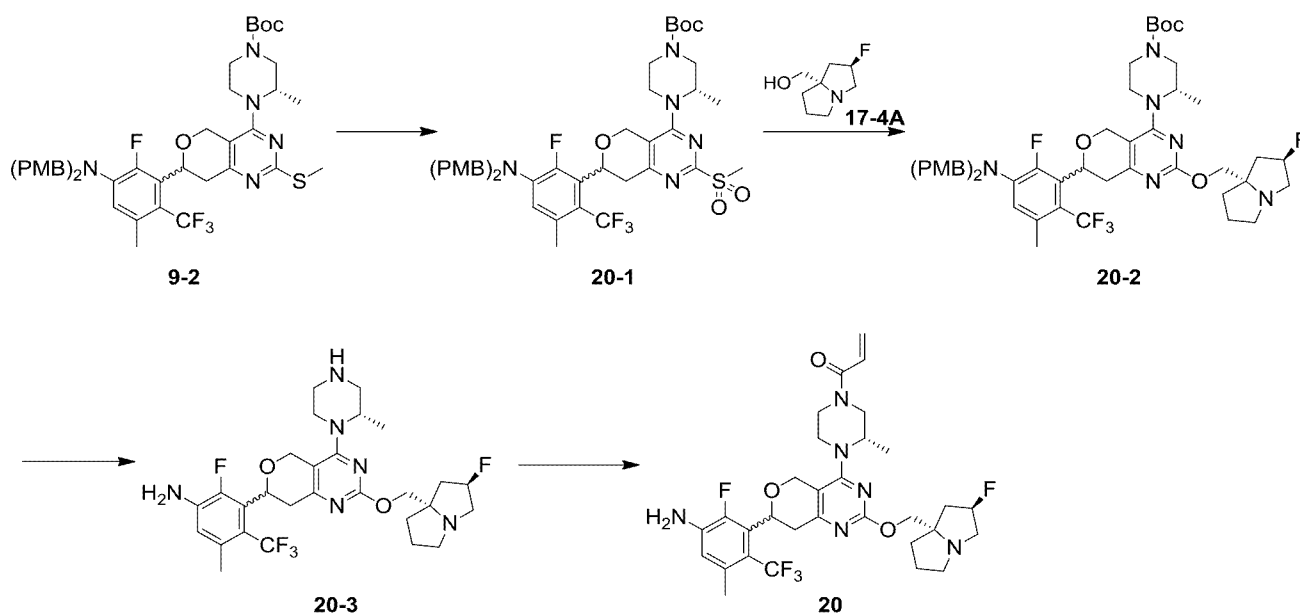
【0247】實施例19



步驟1：化合物19的合成

將二氯甲烷 (5 mL) 加入到乾燥的反應瓶中，再加入化合物17-6 (25 mg, 42.40 μmol , 1 eq) 和丙烯酸 (6.11 mg, 84.80 μmol , 5.82 μL , 2 eq) 以及N,N-二異丙基乙胺 (16.44 mg, 127.20 μmol , 22.16 μL , 3 eq) 開始攪拌，反應體系降溫至 0°C，再加入O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (19.35 mg, 50.88 μmol , 1.2 eq)，然後20°C攪拌3小時。向反應液中加入水 (5 mL) 淬滅反應，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品高效液相層析管柱分離純化 {層析管柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; 流動相: [H₂O(0.04% HCl)-ACN]; B%: 18%-34%, 7min; 得到化合物19。LCMS m/z = 622.2[M+H]⁺。

【0248】實施例20



步驟1: 中間體20-1的製備

將化合物9-2 (90 mg, 110.85 μmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL) 中，加入間氯過氧苯甲酸 (45.01 mg, 221.70 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=20:1) 分離純化，得到化合物20-1。MS m/z =844.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0249】步驟2: 中間體20-2的製備

20°C條件下，將化合物17-4A (12.26 mg, 77.02 μmol) 溶於無水四氫呋喃 (2 mL) 中，加入三級丁醇鈉 (7.40 mg, 77.02 μmol)，反應液繼續攪拌30分鐘，加入化合物20-1 (50 mg, 59.25 μmol) 的四氫呋喃 (0.5 mL) 溶液，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20-2。MS m/z =923.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0250】步驟3: 化合物20-3的製備

將化合物20-2 (45 mg, 48.75 μmol) 溶於無水二氯甲烷 (2 mL) 中，加入三氟乙酸 (1.5 mL)，反應液在20°C下繼續攪拌2小時。減壓除去溶劑，所得

粗產物溶於20 mL二氯甲烷中，加入固體碳酸氫鈉3g，室溫下繼續攪拌1小時，過濾，減壓除去有機溶劑，得到粗產物20-3，該化合物不經進一步純化直接用於下一步反應。

【0251】步驟5: 化合物20的製備

20°C條件下，將化合物20-3 (20 mg, 34.33 μmol) 溶於無水二氯甲烷 (2 mL) 中，加入二異丙基乙胺 (13.31 mg, 102.99 μmol , 17.94 μL) 和烯丙醯氯 (4.66 mg, 51.49 μmol , 4.20 μL)，反應液在該溫度下繼續攪拌16小時。減壓除去有機溶劑，所得粗產物通過高效液相層析法 (管柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流動相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈: 22%-52%, 8分鐘) 分離純化，得到化合物20的三氟乙酸鹽。MS $m/z = 637.4 [M+H]^+$ 。

【0252】生物測試數據：

實驗例1：化合物對KRAS^{G12C}突變的MIA-PA-CA-2細胞增殖抑制作用的測試

1.1 實驗目的

測試化合物對KRAS^{G12C}突變的MIA-PA-CA-2細胞增殖抑制的IC₅₀。

【0253】1.2 試劑

本研究使用的主要試劑包括CellTiter-Glo (Promega, 貨號: G7573)。

【0254】1.3 儀器

本研究所使用主要儀器為PerkinElmer EnVision多功能微量盤分光光譜儀。

【0255】1.4 實驗方法

- 1) 貼壁細胞經胰酶消化處理成細胞懸液，並對細胞懸液進行計數備用。
- 2) 取適量細胞至離心管並用細胞培養液補足至需要體積，鋪至96孔盤，終密度為2000 細胞/孔，100 μL 培養液。

3)培養24hr後，將化合物用DMSO配置成10 mM，並用DPBS（杜比可磷酸緩衝液）以3倍梯度稀釋9個點，每孔加入10 μ L，兩複孔。實驗對照孔（Con）每孔加入10 μ L DPBS。

4)同天，取一塊未加藥處理的細胞培養盤，加入50 μ L CellTiter Glo，利用EnVision進行螢光讀值，標記為Day0讀值。

5)加藥處理後的細胞培養72 h後，去除培養盤，向細胞盤中加入50 μ L CellTiter Glo，利用EnVision進行螢光讀值。

6) 數據分析：按下列公式計算各孔對細胞的抑制率：

$$\text{抑制率}\% = \left(1 - \frac{F_{\text{Cpd}}}{F_{\text{Con}} - F_{\text{Day0}}}\right) * 100\%$$

* F_{Day0} 為未加藥處理的原始細胞數目測試孔的讀值；

F_{Con} 為培養72hr後，Con組的螢光讀值。

F_{Cpd} 為培養72hr後，各化合物孔的螢光讀值。

7)使用GraphPad Prism軟體對化合物的抑制率數據（抑制率%）進行log(agonist) vs. response -- Variable slope非線性擬合分析，得到化合物的 IC_{50} 值，擬合公式為：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

。

【0256】 1.5 實驗結果

表1. 本發明化合物對KRASG12C突變的MIA-PA-CA-2細胞增殖抑制的測試結果

化合物編號	IC_{50} (nM)
1	5.21
8B 的鹽酸鹽	2.7
9B	6.98

12	1.30
16	2.22
17	0.44
18B	3.29

實驗結果顯示本發明化合物對KRASG12C突變的MIA-PA-CA-2細胞株具有良好的細胞增殖抑制活性。

【0257】實驗例2：H358細胞實驗

2.1實驗目的

測試化合物對KRAS^{G12C}突變的H358細胞增殖抑制的IC₅₀。

【0258】2.2試劑

本研究使用的主要試劑包括RPMI-1640培養基，盤尼西林/鏈黴素抗生素購自維森特，胎牛血清購自Biosera。CellTiter-Glo（細胞活率化學發光檢測試劑）試劑購自Promega。NCI-H358細胞株購自中國科學院細胞庫。

【0259】2.3儀器

本研究所使用主要儀器為Nivo多標記分析儀(PerkinElmer)。

【0260】2.4實驗方法：

1)將NCI-H358細胞種於白色96孔盤中，80μL細胞懸液每孔，其中包含4000個NCI-H358細胞。細胞盤置於二氧化碳培養箱中過夜培養。

2)將待測化合物用微量吸管進行5倍稀釋至第9個濃度，即從2 mM稀釋至5.12nM，設置雙複孔實驗。向中間盤中加入78 μL培養基，再按照對應位置，轉移2 μL每孔的梯度稀釋化合物至中間盤，混勻後轉移20μL每孔到細胞盤中。轉移到細胞盤中的化合物濃度範圍是10μM至0.0256nM。細胞盤置於二氧化碳培養箱中培養5天。另準備一塊細胞盤，在加藥當天讀取訊號值作為最大值（下面方程式中Max值）參與數據分析。向此細胞盤每孔加入25 μL

細胞活率化學發光檢測試劑，室溫孵育10分鐘使發光訊號穩定。採用多標記分析儀讀數。

3)向細胞盤中加入每孔25 μL 的細胞活率化學發光檢測試劑，室溫孵育10分鐘使發光訊號穩定。採用多標記分析儀讀數。

【0261】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， IC_{50} 的值即可通過四參數進行曲線擬合得出(GraphPad Prism中" $\log(\text{inhibitor})$ vs. response -- Variable slope" 模式得出)。表2提供了本發明的化合物對NCI-H358細胞增殖的抑制活性。

【0262】表2. 本發明化合物對KRASG12C突變的H358細胞增殖抑制的測試結果

化合物	NCI-H358 IC_{50} (nM)
1	68.2
2	19.0
4B 的鹽酸鹽	27.0
5B	12.9
6A	<4.6
8B 的鹽酸鹽	<4.6
9B	5.5
10	70
11	6.7
12	2.5
13	32.6
15	9.2
16	1.7
17	0.6

18B	4.7
-----	-----

結論：本發明部分化合物對NCI-H358細胞增殖展現出較好的抑制活性。

【0263】實驗例3：肝細胞代謝穩定性

實驗目的：評定受試化合物分別在CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴、人肝細胞中的代謝穩定性。

【0264】實驗操作：準備若干96孔樣品沉澱盤，分別命名為T0、T15、T30、T60、T90、T120、T0-MC、T120-MC和空白基質。提前取出復甦培養液和孵育培養液，放置在37°C水浴鍋中預熱。從液氮罐中取出凍存的肝細胞，立即浸沒到37°C水浴中（約90秒）。待凍存部分溶化鬆動後，分別倒入含有40 mL復甦培養液的離心管中，輕柔的顛倒讓細胞在復甦培養液中重懸。室溫條件下，100 ×g離心5分鐘，移除上清液，用適當體積的孵育培養液重懸肝細胞，用台盼藍染色法計算細胞活率。將198 μL的肝細胞混懸液(0.51×10⁶ cells/mL)加入到已預熱的孵育盤中，培養液對照組加入198 μL不含肝細胞的孵育培養液至T0-MC和T120-MC孵育盤中，所有孵育盤在37°C培養箱中預孵育10分鐘。然後加入2 μL供試品和對照化合物工作液，混勻，立即將孵育盤放入培養箱內的搖盤機中，啟動計時器開始反應。每個化合物的每個時間點準備2個重複樣本。孵育條件為37°C、飽和濕度、含5%CO₂。測試體系中，供試品的終濃度為1 μM，對照品的終濃度為3 μM，肝細胞的終濃度為0.5×10⁶ cells /mL，總有機溶劑的終濃度為0.96%，其中DMSO的終濃度為0.1%。相應時間點孵育結束時，取出孵育盤，取出25 μL化合物和對照化合物與細胞的混合液加入到含有125 μL終止液（含有200 ng/mL甲苯磺丁脲和拉貝諾爾的乙腈溶液）的樣品盤中。對於Blank樣品盤，直接加入25 μL不含肝細胞的孵育培養液。所有樣品盤封膜後在搖盤機上以600 rpm

搖10分鐘後，3220×g離心20分鐘。供試品和對照品上清液用超純水以1:3的比例稀釋。所有樣品混勻後用LC/MS/MS的方法進行分析。

實驗結果如表3所示。

【0265】表3. 受試化合物CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴、人肝細胞中的代謝穩定性

化合物	種屬	T _{1/2} (min)	CL _{int(hep)}	CL _{int(liver)}
			(μL/min/10 ⁶)	(mL/min/kg)
8B	CD-1 小鼠	18.2	76.3	906.0
	SD 大鼠	185.2	7.5	35.0
	石蟹獼猴	136.1	10.2	36.7
	米格魯犬	>216.8	<6.4	<44
	人	199.5	6.9	19.3
17	CD-1 小鼠	9.5	146.3	1738.1
	SD 大鼠	20.6	67.4	315.2
	石蟹獼猴	27.0	51.3	184.7
	米格魯犬	182.2	7.6	52.3
	人	99.5	13.9	38.7

實驗結論：多種屬肝細胞代謝實驗顯示本發明化合物具有良好的代謝穩定性。

【0266】實驗例4: 體外肝微粒體穩定性研究

實驗目的：評定受試化合物分別在CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴、人肝微粒體中的代謝穩定性。

【0267】實驗操作：準備2塊96孔孵育盤，分別命名為T60孵育盤和NCF60孵育盤。在T60孵育盤和NCF60孵育盤上分別加入445μL微粒體工作液（肝

微粒體蛋白濃度為0.56mg/mL)，然後將上述孵育盤放置於37°C水浴鍋中預孵育大約10分鐘。

【0268】預孵育結束後，在T60孵育盤和NCF60孵育盤上分別加入5 μ L供試品或對照化合物工作液，混勻。在NCF60孵育盤上每孔添加50 μ L磷酸鉀鹽緩衝液啟動反應；在T0終止盤中加入180 μ L的終止液（含200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL拉貝洛爾的乙腈溶液）和6 uL的NADPH再生體系工作液，從T60孵育盤中取出54 μ L樣品至T0終止盤（T0樣品產生）。在T60孵育盤上每孔添加44 μ L NADPH再生體系工作液啟動反應。在Blank盤中只添加54 μ L微粒體工作液、6 uL的NADPH再生體系工作液和180 μ L的終止液。因此，在供試品或對照化合物的樣品中，化合物、羰固酮、雙氯芬酸和普羅帕酮的反應終濃度為1 μ M，肝微粒體的濃度為0.5mg/mL，DMSO和乙腈在反應體系中的終濃度分別為0.01%（v/v）和0.99%（v/v）。

【0269】孵育適當時間（如5、15、30、45和60分鐘）後，分別在每個終止盤的樣品孔中加入180 μ L的終止液（含200ng/mL 甲苯磺丁脲和200ng/mL拉貝洛爾的乙腈溶液），之後從T60孵育盤中取出60 μ L樣品以終止反應。所有樣品盤搖勻並在3220 \times g離心20分鐘，然後每孔取80 μ L上清液稀釋到240 μ L純水中用於液相層析串聯質譜分析，液相層析串聯質譜分析所有樣品進樣分析。

【0270】表4. 受試化合物CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴、人肝微粒體的代謝穩定性

化合物	種屬	T _{1/2} (min)	CL _{int(hep)}	CL _{int(liver)}
			(μ L/min/10 ⁶)	(mL/min/kg)
8B	CD-1 小鼠	12.6	110.1	436.1
	SD 大鼠	>145	<9.6	<17.3

	石蟹獼猴	23.3	59.5	80.3
	米格魯犬	>145	<9.6	<13.8
	人	60.3	23.0	20.7
17	CD-1 小鼠	4.9	284.6	1126.8
	SD 大鼠	23.0	60.2	108.3
	石蟹獼猴	6.2	224.6	303.2
	米格魯犬	>145	<9.6	<13.8
	人	20.4	67.9	61.1

實驗結論：肝微粒體代謝穩定性研究顯示本發明化合物具有良好的代謝穩定性。

【0271】 實驗例5: 血漿穩定研究

實驗目的：評定受試化合物分別在CD-1小鼠、人的血漿穩定性。

【0272】 實驗操作：將凍存的血漿解凍10~20分鐘，待血漿完全解凍後，將其置於離心機中以3220×g離心5分鐘，去除其中存在的懸浮物和沉澱物。準備96孔孵育盤，分別命名為T0、T10、T30、T60、T120。將孵育盤中對應地加入98 μL的小鼠、大鼠、犬、猴和人空白血漿，然後加入2 μL化合物或對照化合物的工作液加入到對應的孵育盤中，每個樣品準備兩個平行孔。所有的樣品在37°C水浴鍋中進行孵育。化合物和對照化合物比沙可啶、馬來酸依那普利、普魯卡因和普魯本辛的最終孵育濃度為2 μM，最終有機相含量為2.0%。每一個孵育時間點結束時，取出相應的孵育盤，向每個對應的樣品孔中加入400 μL含有200 ng/mL甲苯磺丁脲和拉貝諾爾的乙腈溶液沉澱蛋白。所有樣品盤封膜並搖勻後，3220×g離心20分鐘。取50 μL上清液加入100 μL超純水稀釋，所有樣品混勻後用LC/MS/MS的方法分析。

【0273】 表5. 受試化合物CD-1小鼠、人的血漿穩定性

化合物	種屬	120min 下受試化合物含量檢測
8B	CD-1 小鼠	110%
	人	114%
17	CD-1 小鼠	94%
	人	93%

實驗結論：本發明化合物在人和小鼠血漿中的穩定性良好。

【0274】 實驗例6: 全血穩定研究

實驗目的：評定受試化合物分別在評定受試化合物分別在CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴的全血穩定性。

【0275】 實驗操作：在實驗當天或實驗的前一天，採用抗凝劑EDTA-K2採集新鮮的CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴全血。在實驗開始前，將全血與PBS進行1：1 (v：v) 混合，放置於37°C水浴鍋中預熱10~20分鐘。準備96孔孵育盤，分別命名為T0、T30、T60、T240。在對應的孵育盤中，包括T0、T30、T60和T240孵育盤，將2 μL化合物或對照化合物的工作液與98 μL的小鼠、大鼠、犬、猴和人空白全血混合，每個樣品準備兩個平行孔。所有的樣品在37°C水浴鍋中進行孵育。化合物的最終孵育濃度為5 μM，對照化合物的最終孵育濃度為2 μM。每一個時間點孵育結束時，取出相應的孵育盤，立即向對應的樣品孔中加入100 μL超純水，混勻，然後加入800 μL含有200 ng/mL甲苯磺丁脲和拉貝諾爾的乙腈溶液沉澱蛋白。樣品盤封膜並搖勻後，3220×g離心20分鐘。取150 μL上清液用LC/MS/MS的方法分析。

【0276】 表6. 受試化合物CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴的全血穩定性

化合物	種屬	240min 下受試化合物含量檢測
-----	----	-------------------

8B	CD-1 小鼠	100%
	SD 大鼠	104%
	石蟹獼猴	58%
	米格魯犬	96%
17	CD-1 小鼠	117%
	SD 大鼠	115%
	石蟹獼猴	77%
	米格魯犬	102%

實驗結論：多種屬犬血穩定性研究顯示本發明化合物在全血中的穩定性良好。

【0277】 實驗例7: 蛋白結合率研究

實驗目的：採用平衡透析法測定受試化合物在CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴和人血漿中的蛋白結合率。

【0278】 實驗操作：採用上述五個物種的血漿分別配製化合物濃度為2 μ M的血漿樣品，置於96孔平衡透析裝置中，在37 \pm 1 $^{\circ}$ C下用磷酸鹽緩衝溶液透析4 h。本實驗採用華法林作為對照化合物。血漿和透析緩衝液中待測物的濃度用LC-MS/MS法進行測定。

【0279】 表7. 受試化合物CD-1小鼠、SD大鼠、米格魯犬、石蟹獼猴、人的蛋白結合率

化合物	種屬	蛋白未結合率
8B	CD-1 小鼠	12.0
	SD 大鼠	9.8

	石蟹獼猴	23.9
	米格魯犬	6.0
	人	10.6
17	CD-1 小鼠	1.5
	SD 大鼠	4.8
	石蟹獼猴	7.8
	米格魯犬	3.3
	人	4.8

實驗結論：多種屬血漿結合率研究顯示本發明化合物在血漿中具有更高的蛋白未結合率。

【0280】實驗例8: 體內藥物動力學研究

1) SD大鼠口服及靜脈注射受試化合物的藥物動力學研究

受試化合物與5%二甲基亞砷/95% (10%羥丙基-β-環糊精) 溶液混合，渦旋並超聲，製備得到1 mg/mL澄清溶液，微孔濾膜過濾後備用。選取7至10週齡的雄性SD大鼠，靜脈注射、口服給予候選化合物溶液。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)計算藥動參數。實驗結果如表8所示：

【0281】表8. 受試化合物的藥物動力學結果

給藥途徑	藥物動力學參數	化合物 8B	化合物 17
	血漿蛋白未結合率 PPB(Unbond%)	9.8	4.8
靜脈注射給藥	劑量 Dose(mg/kg)	2.0	2.0
	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	2.8	1.9
	清除率 CL (ml/min/kg)	85.2	71.5
	表觀分佈容積 $V_{d_{ss}}/V_{d_{ss,u}}$ (L/kg)	17.9/203	10.6/221
	血漿濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-last}/AUC_u (nM.h)	544/53.3	653/31.3
口服給藥	劑量 Dose(mg/kg)	9.7	9.8

	達峰時間 T_{max} (h)	1.5	1.5
	達峰濃度 $C_{max}/C_{max,u}$ (nM)	218/21.3	220/10.6
	血漿濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-last}/AUC_u (nM.h)	1211/119	995/47.8
	生物利用度 F (%)	44.5%	30.5%

註： $Vd_{ss,u}$ 為血漿蛋白未結合下的表觀容積分佈

($Vd_{ss,u}=Vd_{ss}/PPB(Unbond\%)$)； $C_{max,u}$ 、 $AUC_{0-last,u}$ 都是血漿蛋白未結合下的相應數值 ($C_{max,u}=C_{max} \times PPB(Unbond\%)$)； $AUC_{0-last,u}=AUC_{0-last} \times PPB(Unbond\%)$)

實驗結論：PK研究顯示，本發明化合物在大鼠中具有較高的非結合血漿暴露量和良好的口服生物利用度。

【0282】 2) CD小鼠口服及靜脈注射受試化合物的藥物動力學研究

受試化合物與5%二甲基亞砷/95% (10%羥丙基- β -環糊精) 溶液混合，渦旋並超聲，製備得到1 mg/mL澄清溶液，微孔濾膜過濾後備用。選取7至10週齡的雄性CD小鼠，靜脈注射、口服給予候選化合物溶液。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)計算藥動參數。實驗結果如表9所示：

【0283】 表9. 受試化合物的藥物動力學結果

給藥途徑	藥物動力學參數	化合物 8B	化合物 17
	血漿蛋白未結合率 PPB(Unbond%)	1.54	12.0
靜脈注射給藥	劑量 Dose(mg/kg)	2.39	2.0
	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	1.0	1.7
	清除率 CL (ml/min/kg)	37.3	40.6
	表觀分佈容積 $Vd_{ss}/Vd_{ss,u}$ (L/kg)	2.6/168.8	3.9/32.3
	血漿濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-last}/AUC_u (nM.h)	1311/20.2	1297/155.6
口服給藥	劑量 Dose(mg/kg)	14.7	10.3
	達峰時間 T_{max} (h)	0.25	1.0

	達峰濃度 $C_{max}/C_{max,u}$ (nM)	1460/22.5	431/51.7
	血漿濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-last}/AUC_u (nM.h)	2403/37.0	1422/170.6
	生物利用度 F (%)	24.4%	21.9%

註： $Vd_{ss,u}$ 為血漿蛋白未結合下的表觀容積分佈

($Vd_{ss,u}=Vd_{ss}/PPB(Unbond\%)$)； $C_{max,u}$ 、 $AUC_{0-last,u}$ 都是血漿蛋白未結合下的相應數值 ($C_{max,u}=C_{max} \times PPB(Unbond\%)$)； $AUC_{0-last,u}=AUC_{0-last} \times PPB(Unbond\%)$)

實驗結論：PK研究顯示，本發明化合物在小鼠中具有較高的非結合血漿暴露量和良好的口服生物利用度。

【0284】實驗例9：體內藥效學研究

人胰腺癌Mia PaCa-2細胞裸小鼠皮下移植腫瘤Balb/c Nude小鼠模型的體內藥效學研究。

【0285】1.細胞培養和腫瘤組織準備

細胞培養：人胰腺癌Mia PaCa-2細胞 (ATCC-CRL-1420) 體外單層培養，培養條件為DMEM培養基中加10%胎牛血清，2.5%馬血清，37°C 5%二氧化碳孵箱培養。一週兩次用胰酶-EDTA進行常規消化處理繼代。當細胞飽和度為80%-90%，數量到達要求時，收取細胞，計數，重懸於適量PBS中，1:1加入基質膠，獲取細胞密度為 25×10^6 cells/mL的細胞懸液。

【0286】細胞接種：將0.2 mL (5×10^6 cells/mouse個) Mia PaCa-2細胞 (加基質膠，體積比為1:1) 皮下接種於每隻小鼠的右後背，腫瘤平均體積達到190 mm³時，根據腫瘤體積進行隨機分組，按照表10中的方案開始給藥。

【0287】表10. 實驗動物分組及給藥方案

組別	動物數	化合物	劑量 (mg/kg)	給藥體積 (μ L/g)	給藥途徑	給藥 頻次
----	-----	-----	---------------	----------------------	------	----------

1	6	溶媒	--	10	PO	QD x22
2	6	8B	10	10	PO	QD x22
3	6	8B	30	10	PO	QD x22
4	6	17	10	10	PO	QD x22
5	6	17	30	10	PO	QD x22

註：PO代表口服；QD代表每日一次。

【0288】2.腫瘤測量和實驗指標

每週兩次用游標卡尺測量腫瘤直徑。腫瘤體積的計算公式為： $V = 0.5a \times b^2$ ，a和b分別表示腫瘤的長徑和短徑。

【0289】化合物的抑瘤療效用TGI(%)或相對腫瘤增殖率T/C(%)評價。相對腫瘤增殖率 $T/C(\%) = TRTV / CRTV \times 100\%$ (TRTV：治療組RTV；CRTV：陰性對照組RTV)。根據腫瘤測量的結果計算出相對腫瘤體積(relative tumor volume, RTV)，計算公式為 $RTV = V_t / V_0$ ，其中V0是分組給藥時(即D0)測量所得平均腫瘤體積，Vt為某一次測量時的平均腫瘤體積，TRTV與CRTV取同一天數據。

【0290】TGI(%)，反映腫瘤生長抑制率。 $TGI(\%) = [1 - (某處理組給藥結束時平均瘤體積 - 該處理組開始給藥時平均瘤體積) / (溶劑對照組治療結束時平均瘤體積 - 溶劑對照組開始治療時平均瘤體積)] \times 100\%$ 。

【0291】3.實驗結果

實驗結果如圖1、2所示。

給藥22天時結果如表11所示。

【0292】表11. 給藥第22天下的T/C及TGI

化合物	給藥量	腫瘤體積均值	T/C	TGI
溶媒	N/A	2016.29 mm ³	N/A	N/A
8B	10 mg/kg	745.84 mm ³	36.99%	66.89%

8B	30 mg/kg	227.15 mm ³	11.28%	94.23%
17	10 mg/kg	249.87 mm ³	12.39%	93.06%
17	30 mg/kg	124.14 mm ³	6.16%	99.64%

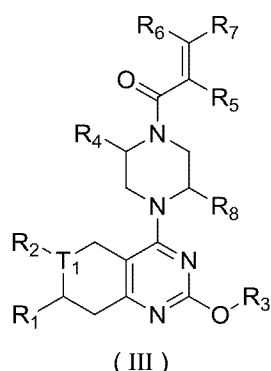
實驗結論：本發明化合物具有顯著的抑瘤作，且小鼠各個劑量組的體重平穩，無明顯不耐受現象。

【符號說明】

【0293】 無。

【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，



其中，

T₁選自O和N；

R₁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_a取代；

當T₁選自O時，R₂不存在；

當T₁選自N時，R₂選自H、C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基、-C(=O)-C₁₋₃烷基和-S(=O)₂-C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_b取代；

R₃選自C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_c取代；

R₄選自H和C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個R_d取代；

R₅、R₆和R₇分別獨立地選自H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任選被1、2或3個F取代；

R₈選自H和CH₃；

R_a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炔基和C₂₋₃烯基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₃炔基和C₂₋₃烯基任選被1、2或3個F取代；

R_6 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH和 NH_2 ；

R_c 分別獨立地選自4-8元雜環烷基，所述4-8元雜環烷基任選被1、2或3個R取代；

R_d 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和CN；

R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-C(=O)- C_{1-3} 烷基胺基；

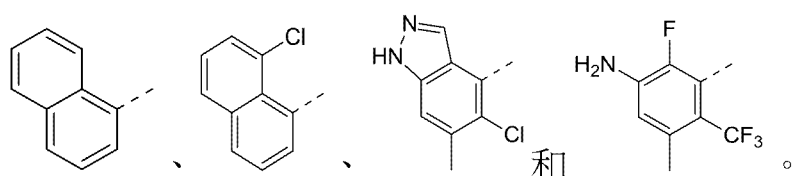
條件是，當 R_1 選自萘基時，所述萘基任選被F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 和- $C\equiv CH$ 取代，且 R_5 、 R_6 和 R_7 分別獨立地選自H。

【請求項2】 根據請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中各 R_a 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F取代。

【請求項3】 根據請求項2所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中各 R_a 分別獨立地選自F、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 和- $C\equiv CH$ 。

【請求項4】 根據請求項1~3任意一項所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_1 選自苯基、萘基、吡啶基和吡唑基，所述苯基、萘基、吡啶基和吡唑基任選被1、2或3個 R_a 取代。

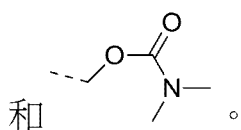
【請求項5】 根據請求項4所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_1 選自



【請求項6】 根據請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_2 選自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ 選任被1、2或3個 R_b 取代。

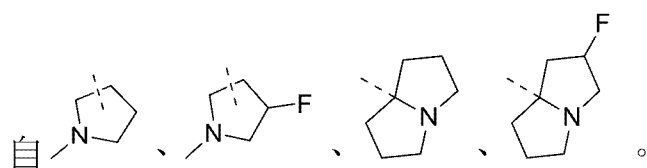
【請求項7】 根據請求項6所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_2 選自H和 CH_3 。

【請求項8】 根據請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，各R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

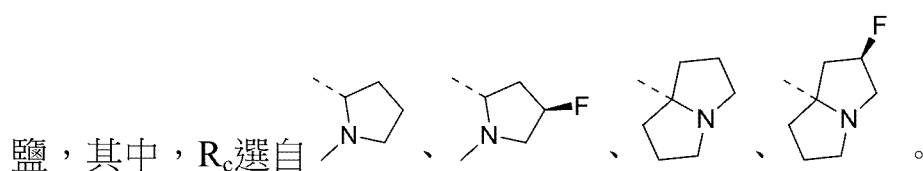


【請求項9】 根據請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_c 選自四氫吡咯基和六氫-1H-吡咯里嗪基，所述四氫吡咯基和六氫-1H-吡咯里嗪基任選被1、2或3個R取代。

【請求項10】 根據請求項9所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_c 選

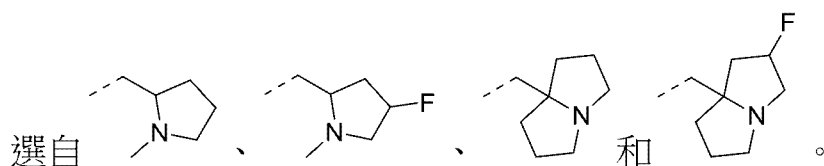


【請求項11】 根據請求項1、9或10任意一項所述化合物或其藥學上可接受的

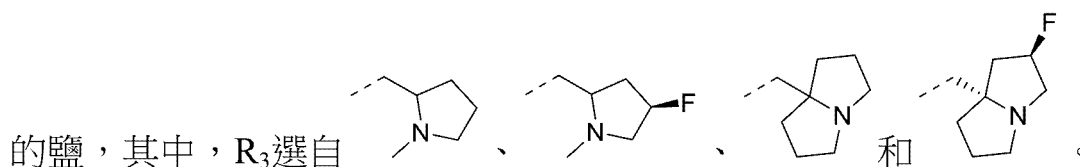


【請求項12】 根據請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_3 選自 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_c 取代。

【請求項13】 根據請求項12所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_3



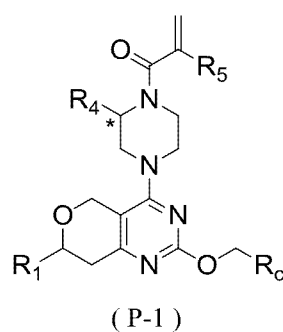
【請求項14】 根據請求項1、12或13任意一項所述化合物或其藥學上可接受



【請求項15】 根據請求項1所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_4 選自H和 CH_3 ，所述 CH_3 任選被1、2或3個 R_d 取代。

【請求項16】 根據請求項15所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_4 選自H、 CH_3 和 CH_2CN 。

【請求項17】 根據請求項1~16任意一項所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中其選自，



其中，

R_1 如請求項1~5任意一項所定義；

R_4 選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被1、2或3個 R_d 取代；

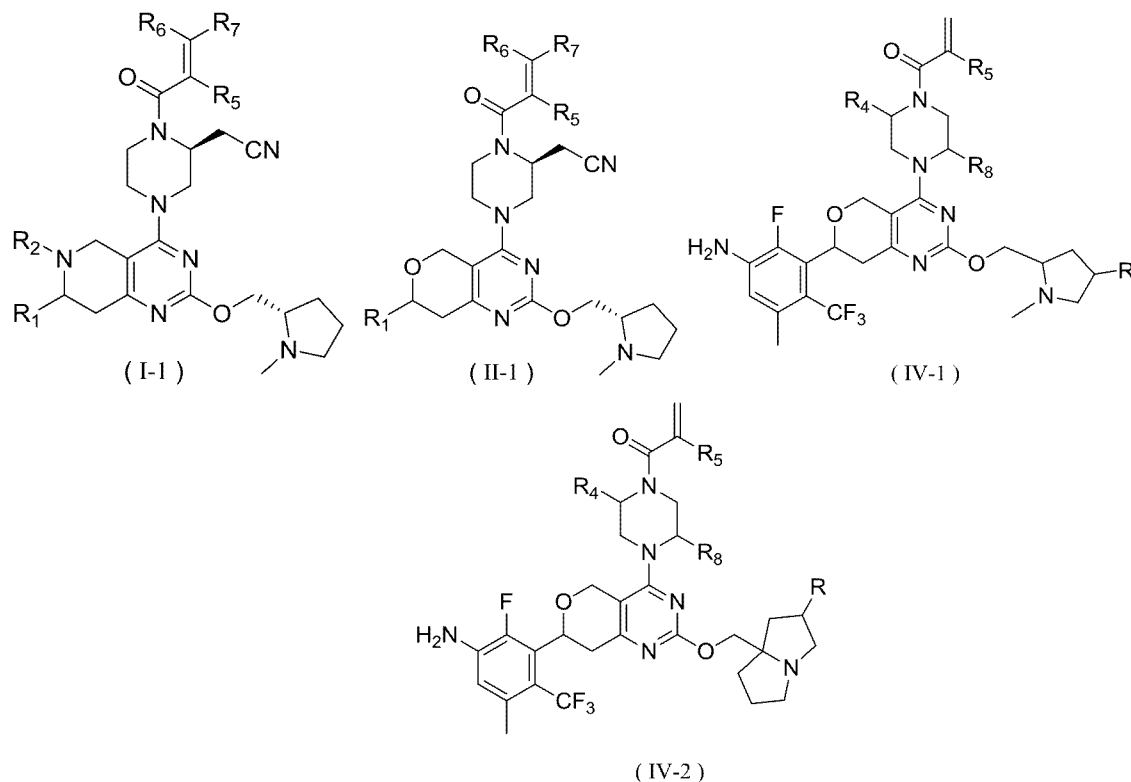
R_d 分別獨立地選自F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和CN；

R_5 如請求項1所定義；

R_6 如請求項1或8~11任意一項所定義；

帶“*”碳原子為手性碳原子，以（R）或（S）單一對映體形式或富含一種對映體形式存在。

【請求項18】 根據請求項1~16任意一項所述化合物或其藥學上可接受的鹽，其中其選自，



其中，

R₁如請求項1~5任意一項所定義；

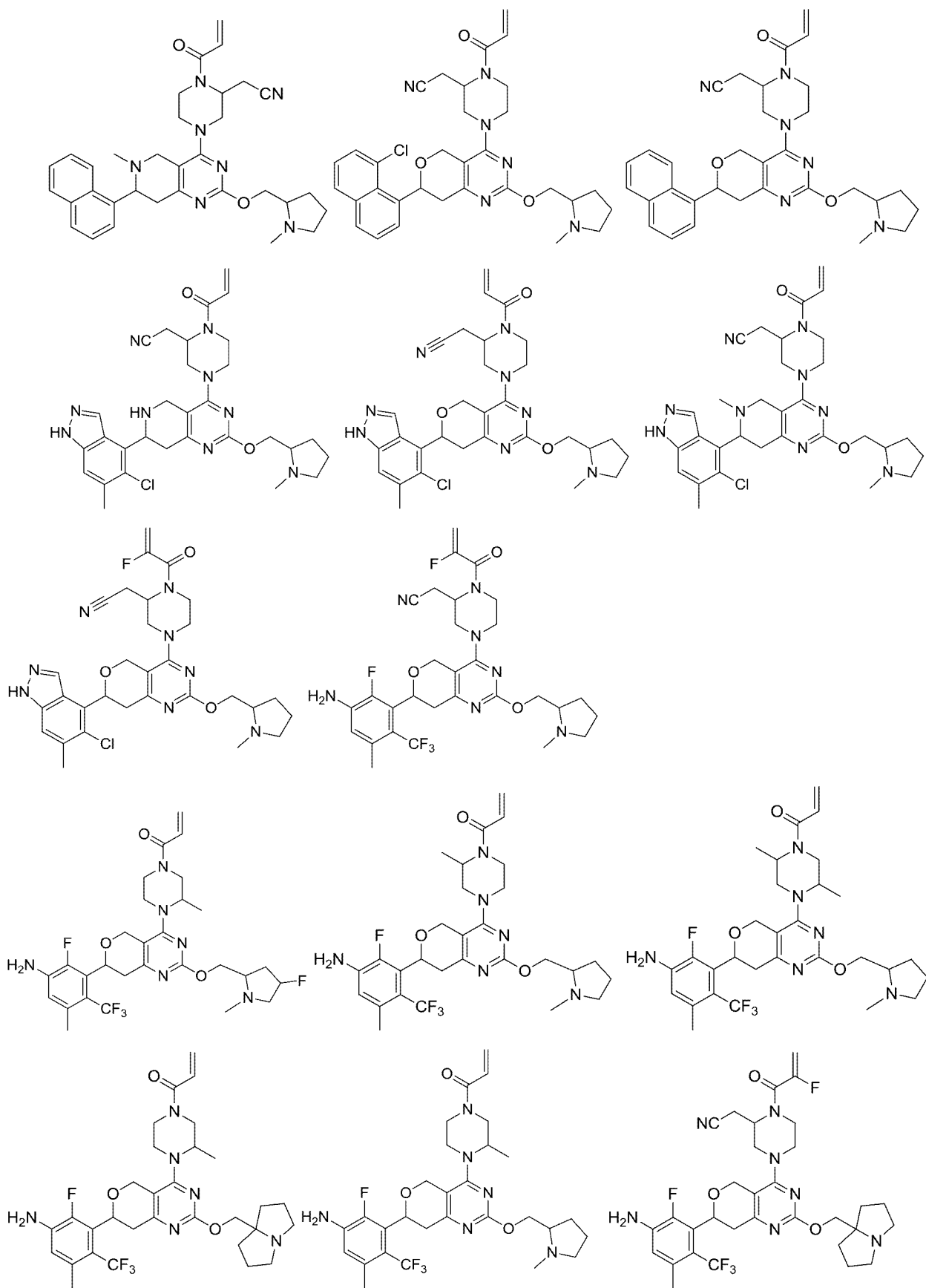
R₂如請求項1、6或7任意一項所定義；

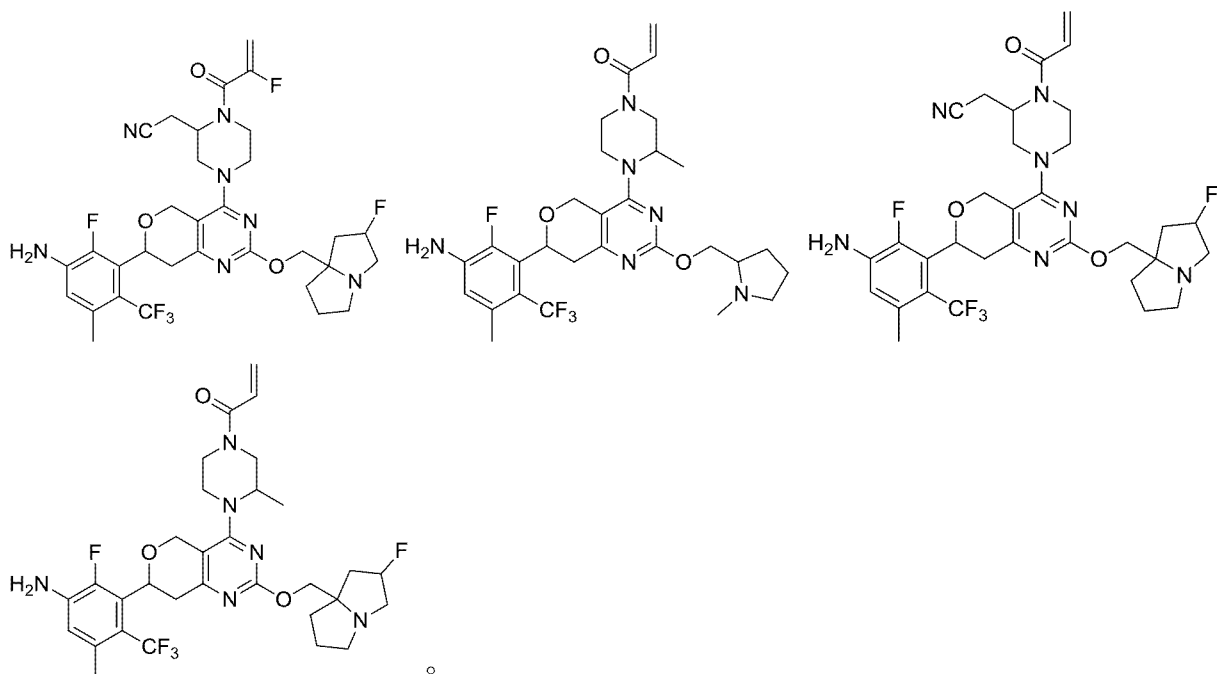
R₄如請求項1、15或16任意一項所定義；

R₅、R₆、R₇和R₈如請求項1所定義；

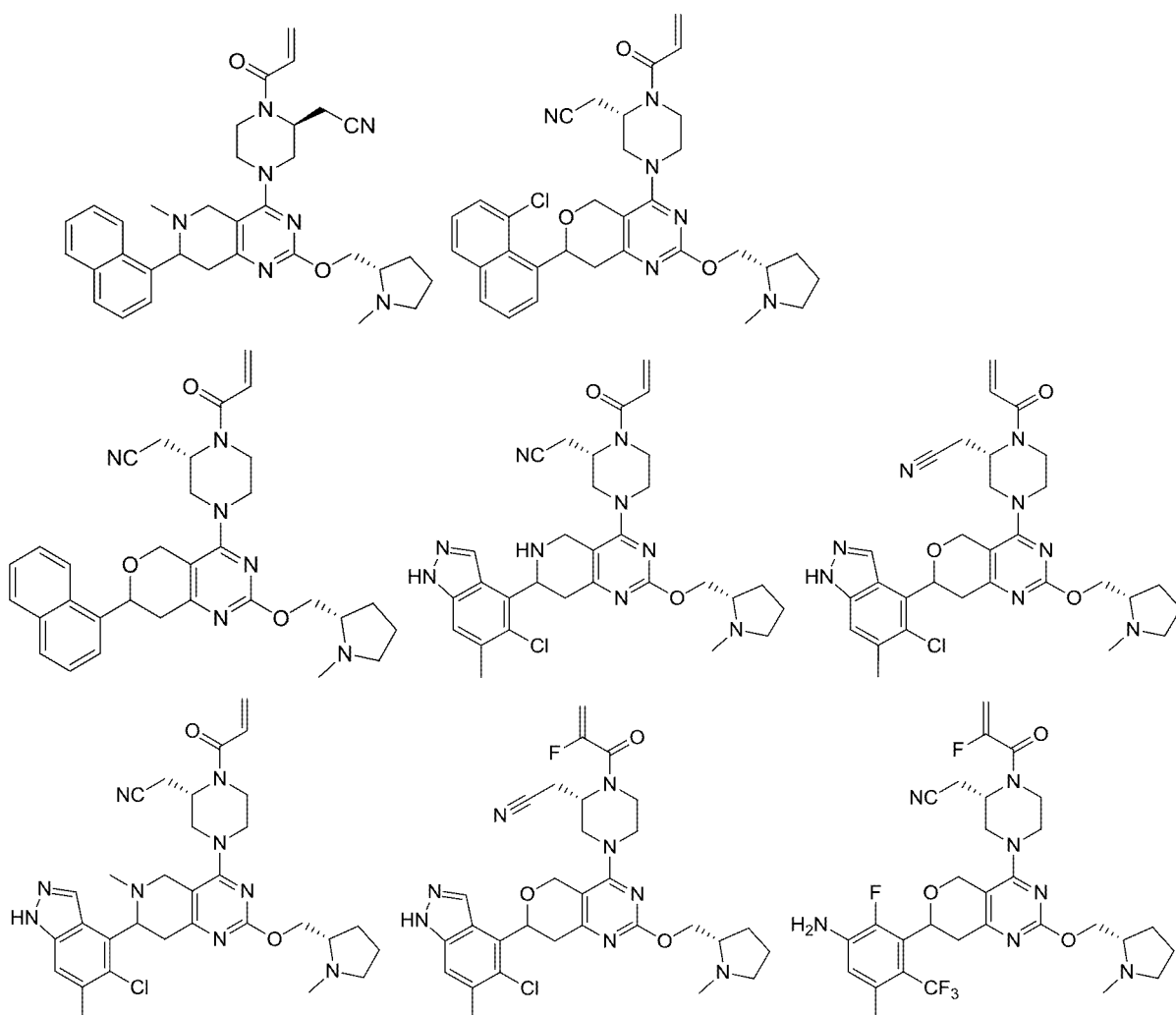
R如請求項1或8所定義。

【請求項19】 一種下式所示化合物或其藥學上可接受的鹽，

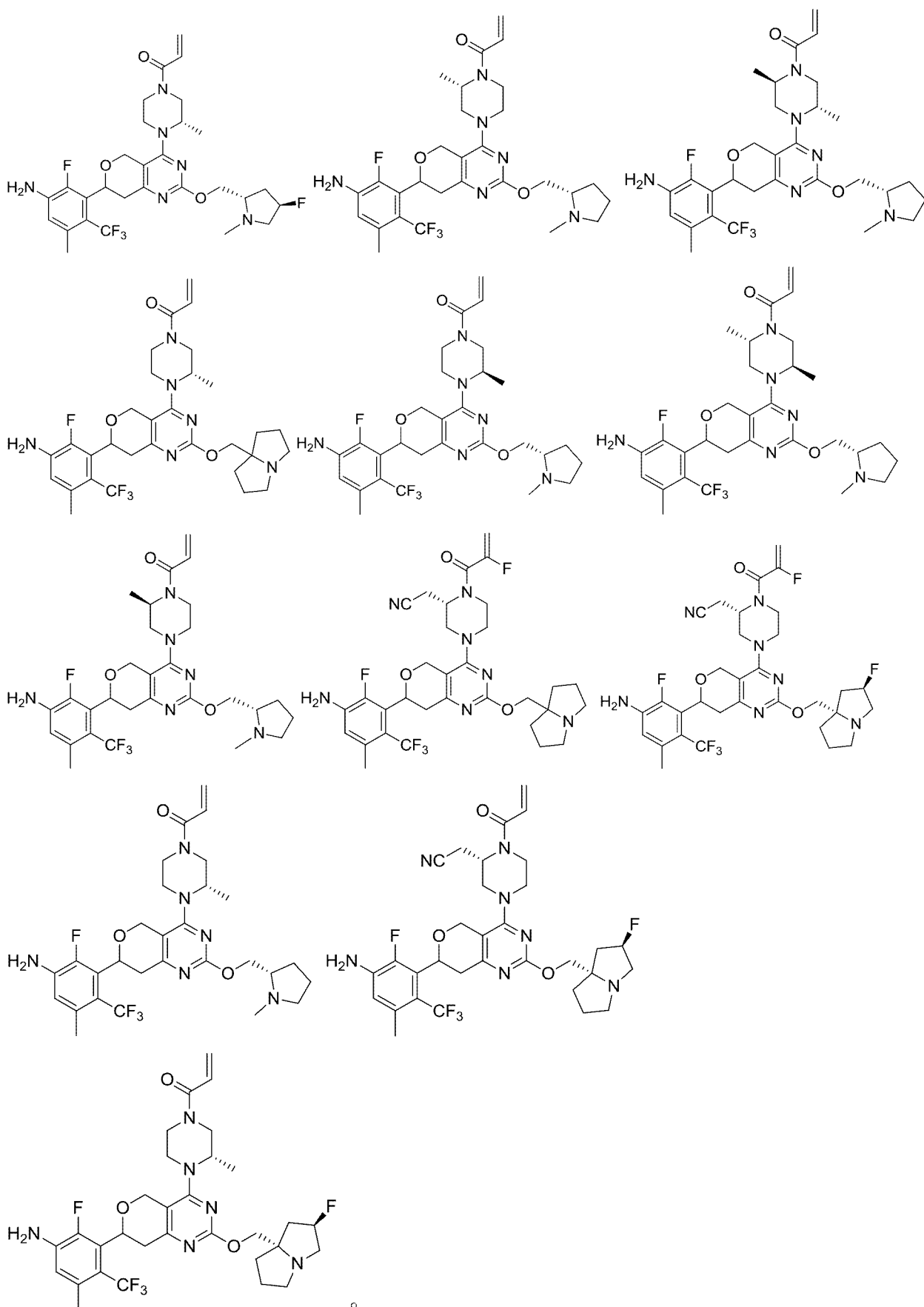




【請求項20】 根據請求項19所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中其選自，

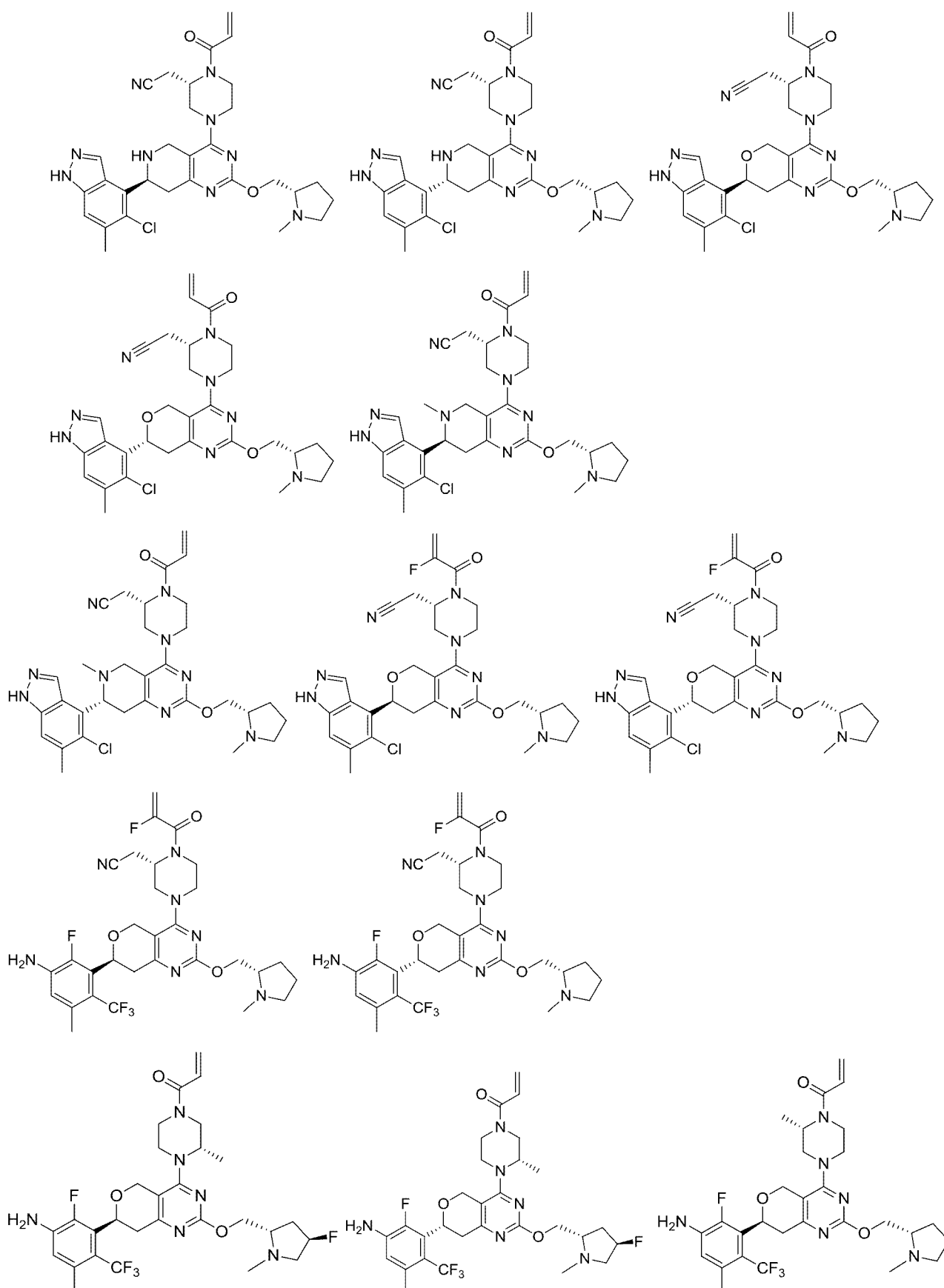


第 7 頁，共 11 頁(發明申請專利範圍)

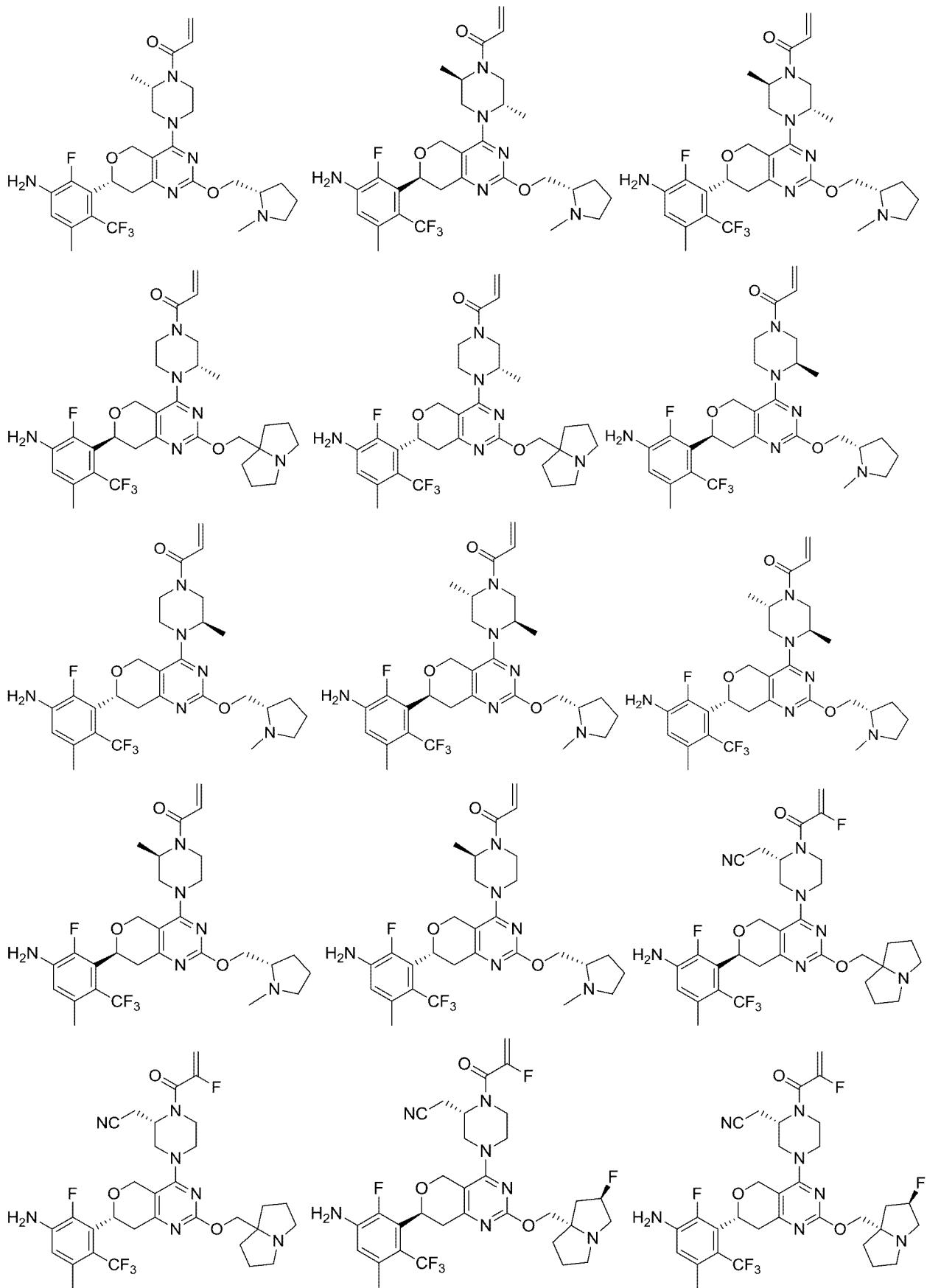


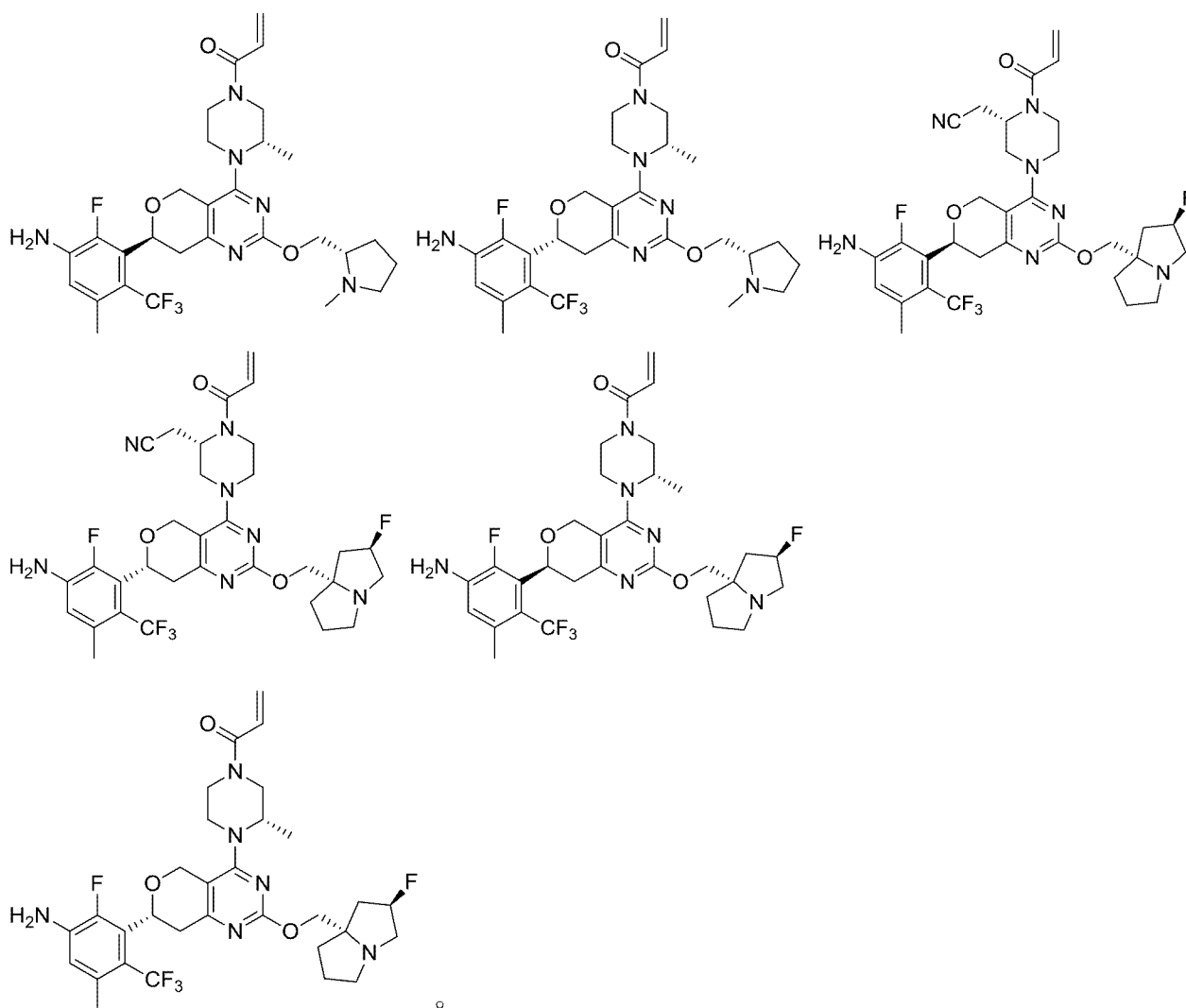
【請求項21】 根據請求項20所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中其選

自，



第 9 頁，共 11 頁(發明申請專利範圍)





【請求項22】 一種根據請求項1~21任意一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備治療與KRAS相關疾病的藥物中的應用。

【發明圖式】

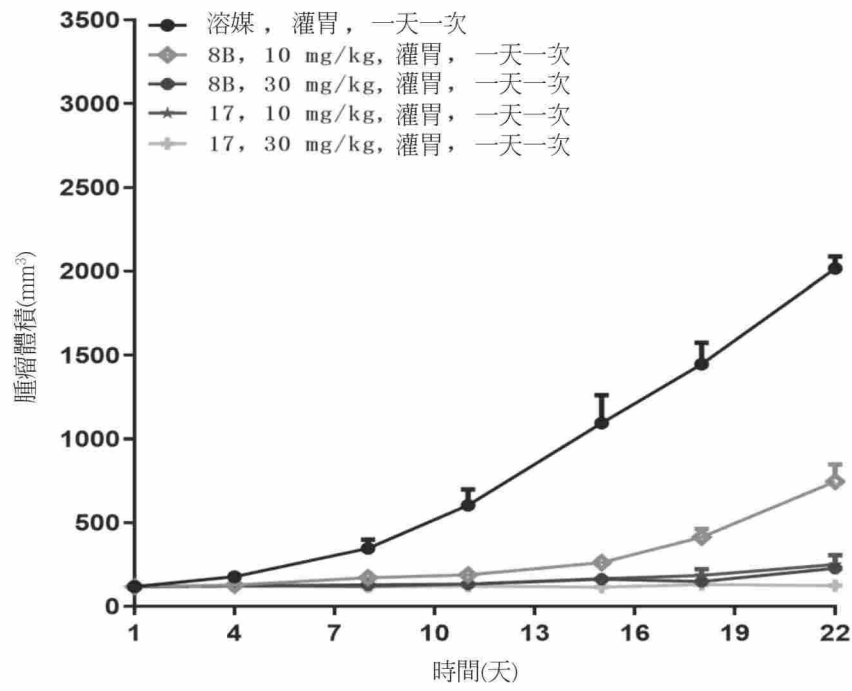


圖 1

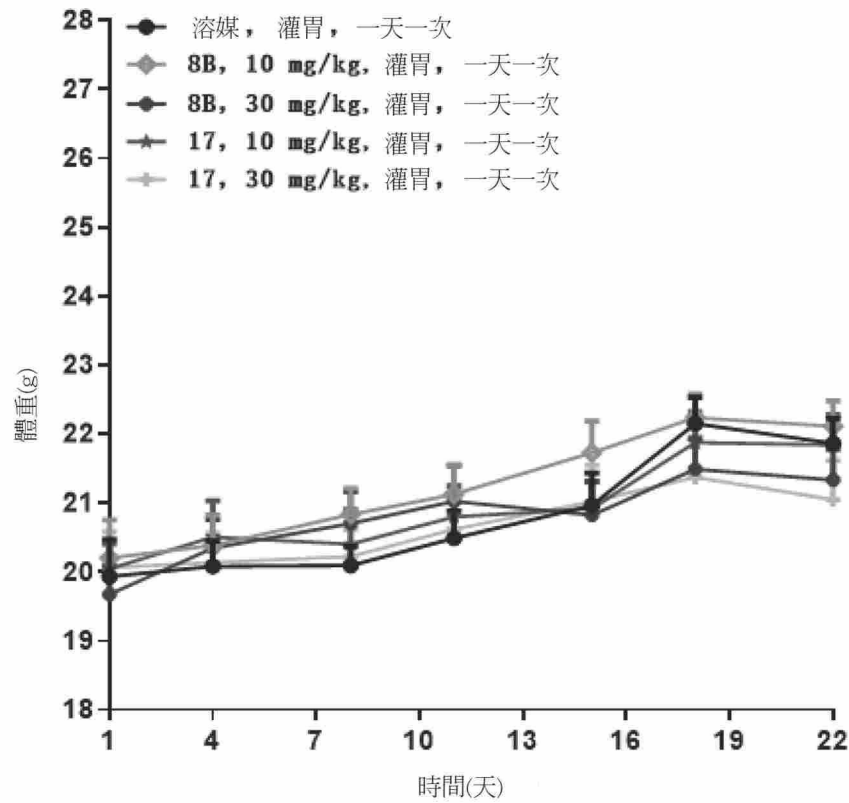


圖 2