

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年3月16日 (16.03.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/036175 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 47/64 (2017.01)
C07D 401/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/117524

(22) 国际申请日: 2022年9月7日 (07.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202111050400.X 2021年9月8日 (08.09.2021) CN
202111342997.5 2021年11月12日 (12.11.2021) CN
202111350840.7 2021年11月15日 (15.11.2021) CN
202111395625.9 2021年11月23日 (23.11.2021) CN
202111545015.2 2021年12月16日 (16.12.2021) CN
202111602536.7 2021年12月24日 (24.12.2021) CN
202211034817.1 2022年8月26日 (26.08.2022) CN

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

(72) 发明人: 雷茂义(LEI, Maoyi); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。王绍辉(WANG, Shaohui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。徐雨(XU, Yu); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。罗云富(LUO, Yunfu); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

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

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

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

根据细则4.17的声明:

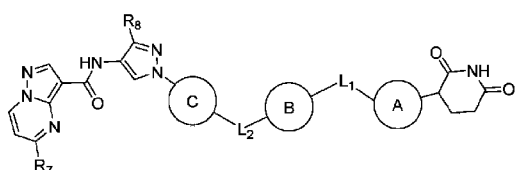
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: GLUTARIMIDE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 戊二酰亚胺类化合物与其应用



(VII-0)

(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a glutarimide compound, and the use thereof. Specifically disclosed are a compound as represented by formula (VII-0) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一种戊二酰亚胺类化合物与其应用。具体公开了式(VII-0)所示化合物及其药学上可接受的盐。



WO 2023/036175 A1

戊二酰亚胺类化合物与其应用

本发明主张如下的优先权：

CN202111050400X，申请日：2021年9月8日；

CN2021113429975，申请日：2021年11月12日；

CN2021113508407，申请日：2021年11月15日；

CN2021113956259，申请日：2021年11月23日；

CN2021115450152，申请日：2021年12月16日；

CN2021116025367，申请日：2021年12月24日；

CN2022110348171，申请日：2022年8月26日。

技术领域

本发明涉及一类戊二酰亚胺类化合物与其应用。具体涉及式（VII）所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

白细胞介素-1受体相关激酶4 (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4, IRAK4) 是细胞内丝氨酸/苏氨酸激酶 IRAK 家族的成员之一，在蛋白质磷酸化以及细胞信号传导中发挥了重要作用。IRAK4 是由 Toll 样受体 (Toll-Like Receptor, TLR) 和白细胞介素-1受体 (IL-1 Receptor, IL-1R) 激活介导的炎症和免疫反应过程中的关键蛋白。IRAK4 作为 TLR 与 IL-1R 的信号传导通路下游的关键蛋白，接收上游信号从而激活其下游的 NF- κ B 和 JNK 信号通路。因此，IRAK4 被认为在炎症反应和免疫调节中发挥着重要作用，成为了一类重要治疗靶点，吸引了广泛的研发兴趣。

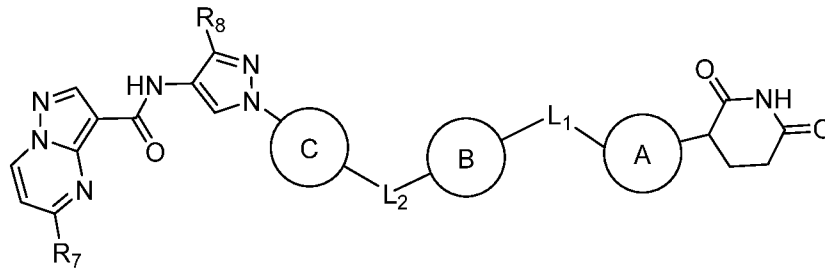
IRAK4 蛋白折叠后形成了一个“口袋状”结构，可以与 ATP 结合，从而实现其蛋白质磷酸化的功能。当前的 IRAK4 小分子抑制剂大多是对该“口袋”区域进行竞争性结合，从而抑制其磷酸化功能进行药物开发。然而，IRAK4 的功能不仅仅是对蛋白质的磷酸化，也可以和髓样分化因子 (MyD88) 形成复合物从而发挥功能。IRAK4 对于 JNK 信号通路的激活需要其磷酸化功能，但对于 NF- κ B 信号通路的激活则不需要其磷酸化功能，说明 IRAK4 不但具有激酶的功能，也具备支架蛋白功能在信号通路中发挥着作用。因此，传统的靶向 IRAK4 的小分子激酶抑制剂无法完全阻断 IRAK4 的所有生物学功能。

全新的研究方法是降解 IRAK4，更彻底地阻断 IRAK4 的所有生物学功能。蛋白降解靶向嵌合体 (Proteolysis Targeting Chimera, PROTAC) 是一种应用泛素-蛋白酶体系统靶向特定蛋白质并诱导其在细胞内降解的技术。泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径，其正常生理功能主要负责清除细胞内变性、突变或有害蛋白质，细胞内 80%以上蛋白质的降解都依赖于泛素-蛋白酶体系统。PROTAC 利用细

胞自身的蛋白质破坏机制，清除细胞中的特异性靶向蛋白。迄今为止，PROTAC 技术已日趋成熟，可用于靶向多种蛋白质，包括支架蛋白、转录因子、酶和调节蛋白等。因此，开发靶向 IRAK4 的 PROTAC 分子，通过降解 IRAK4，去除 IRAK4，更彻底地阻断 IRAK4 的所有功能，进而从根本上对 IRAK4 信号通路进行全面抑制，从而更好地发挥抗炎、免疫调节效果。

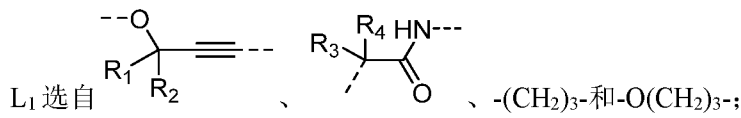
发明内容

本发明还提供式 (VII-0) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(VII-0)

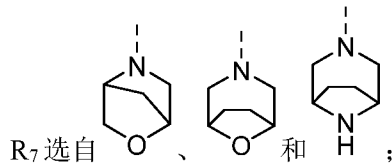
其中，



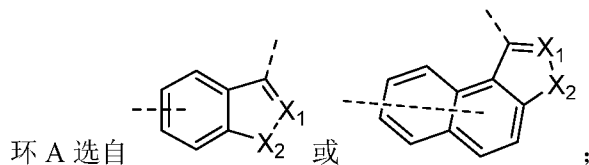
L_2 选自 $-CR_5R_6-$ 和 O;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 分别独立地选自 H 和卤素;

或者， R_1 与 R_2 、 R_3 与 R_4 、 R_5 与 R_6 任选与它们相连的碳原子成环丙基;



R_8 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、环丙基和卤代环丙基;



X_1 选自 CH 和 N;

X_2 选自 NH、O、S 和 Se;

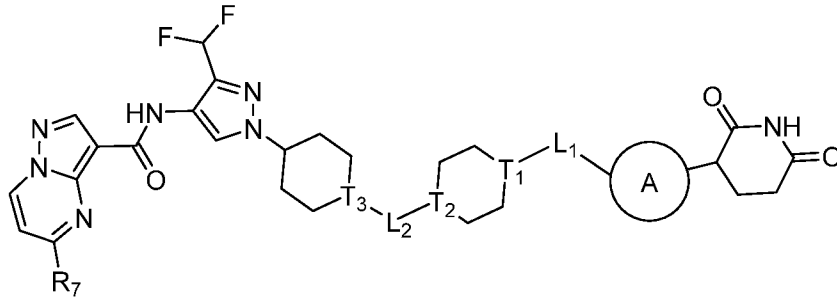
环 B 选自 C_{5-8} 环烷基和 5-8 元杂环烷基，所述 C_{5-8} 环烷基和 5-8 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R_a 选自卤素、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基;

环 C 选自 C_{5-8} 环烷基和 5-8 元杂环烷基，所述 C_{5-8} 环烷基和 5-8 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b 取代;

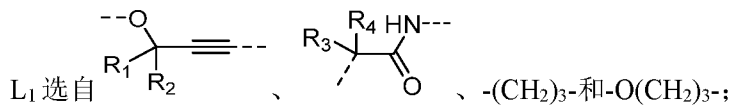
R₆选自卤素、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。

本发明还提供式 (VII) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(VII)

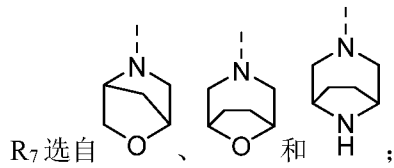
其中，



L₂ 选自 -CR₅R₆- 和 O;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H 和卤素;

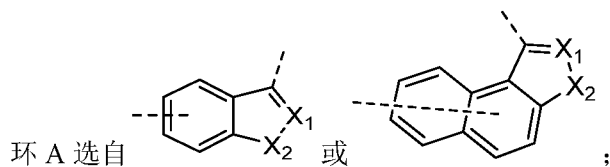
或者 R₁ 与 R₂、R₃ 与 R₄、R₅ 与 R₆ 任选与它们相连的碳原子成环丙基;



T₁ 选自 CH 和 N;

T₂ 选自 CH 和 N;

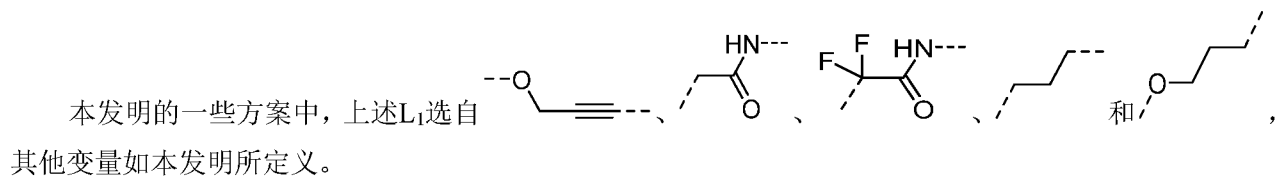
T₃ 选自 CH 和 N;



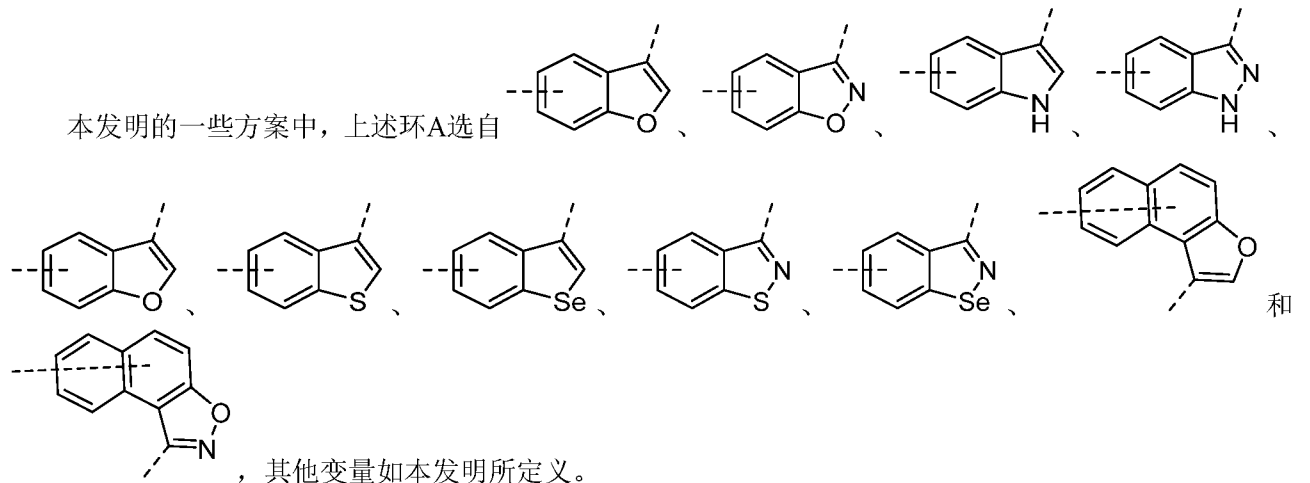
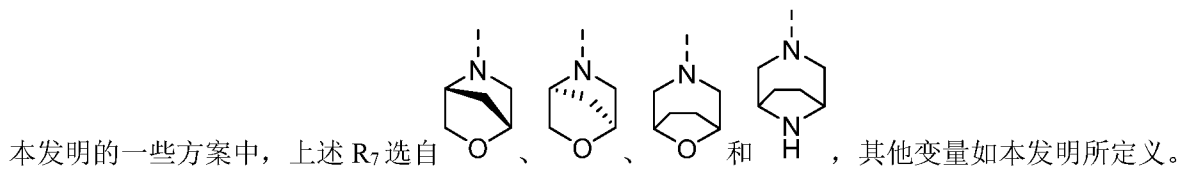
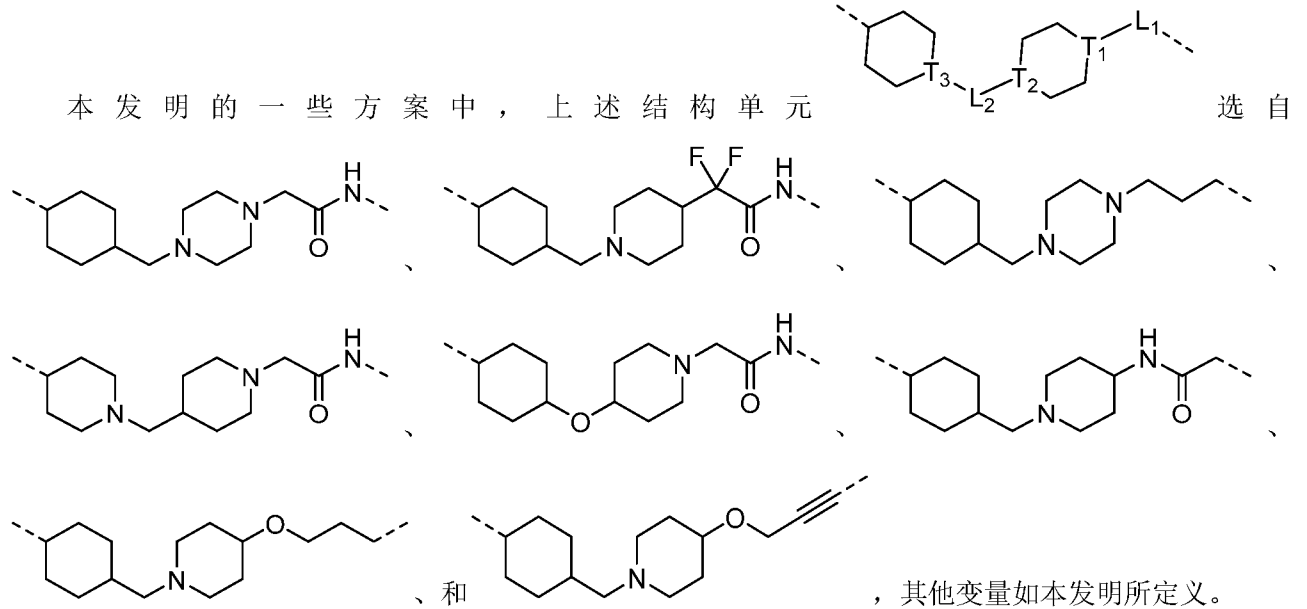
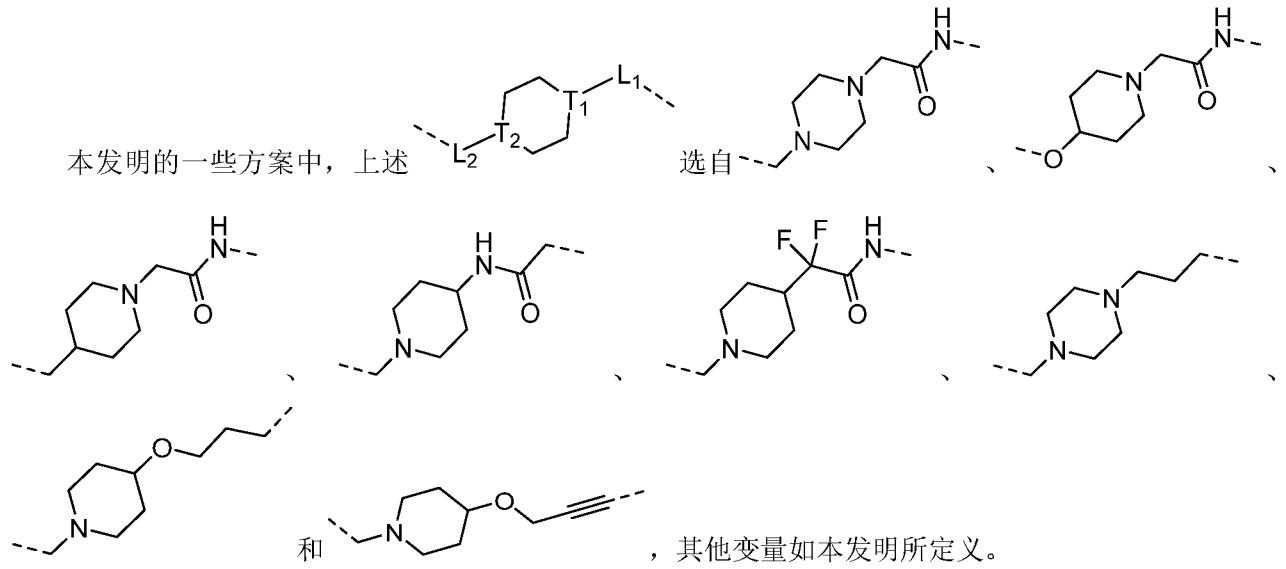
X₁ 选自 CH 和 N;

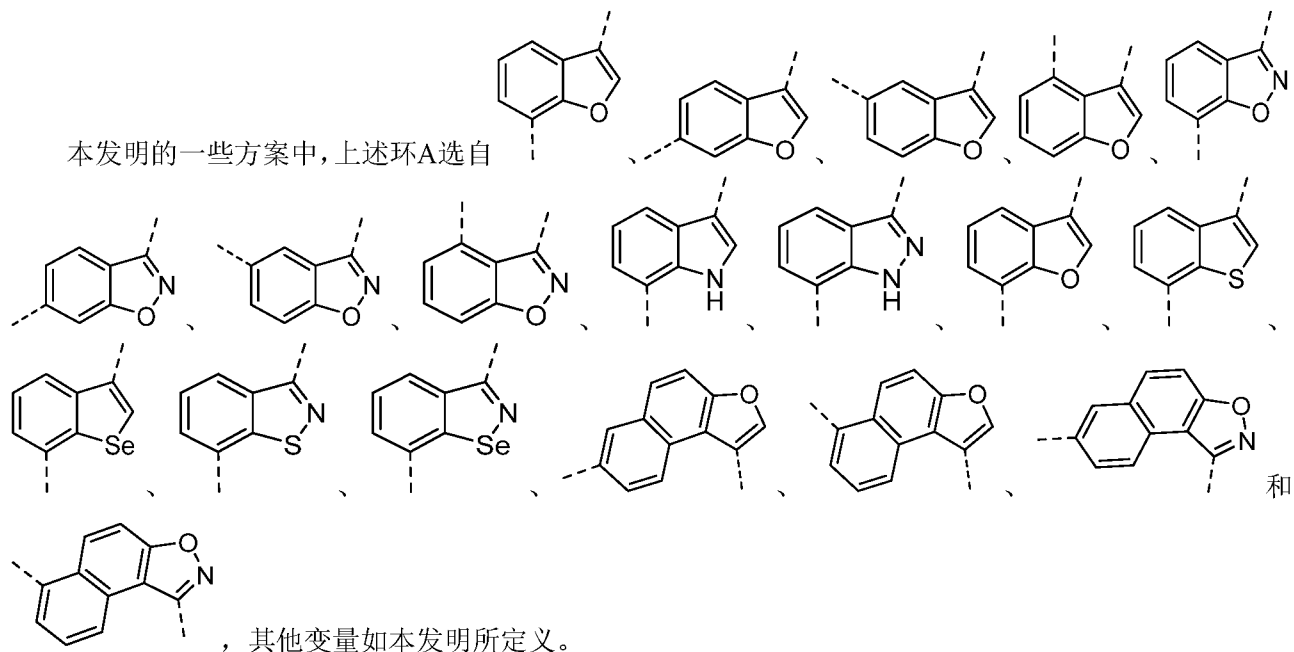
X₂ 选自 NH、O、S 和 Se。

本发明的一些方案中，上述R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆分别独立地选自H和F，其他变量如本发明所定义。

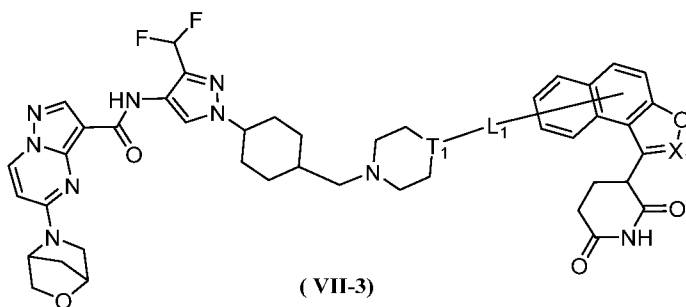
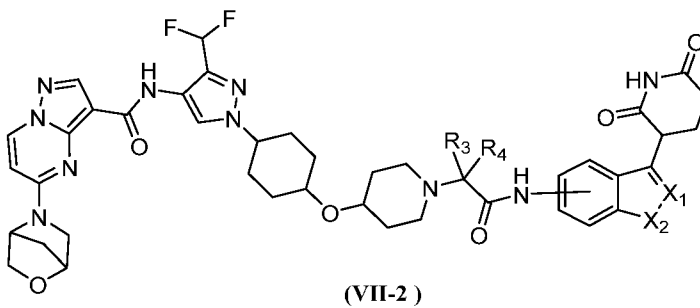
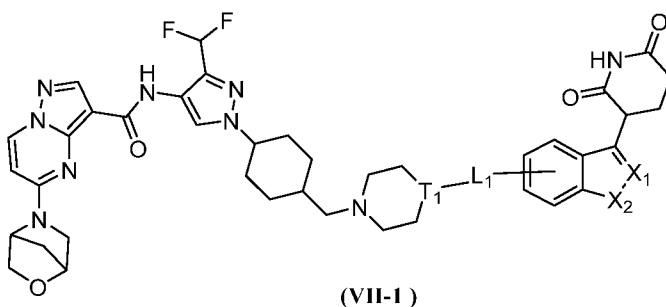


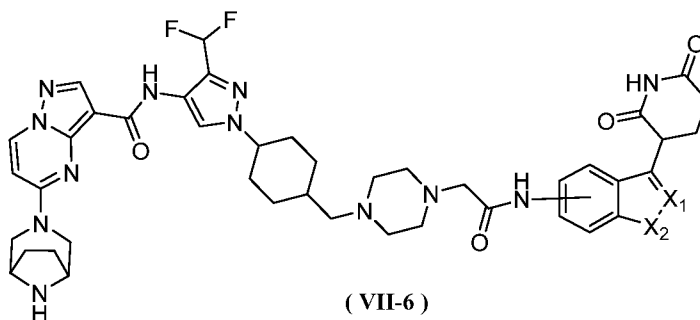
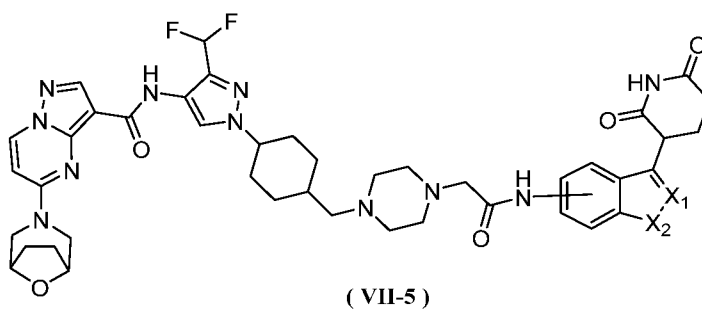
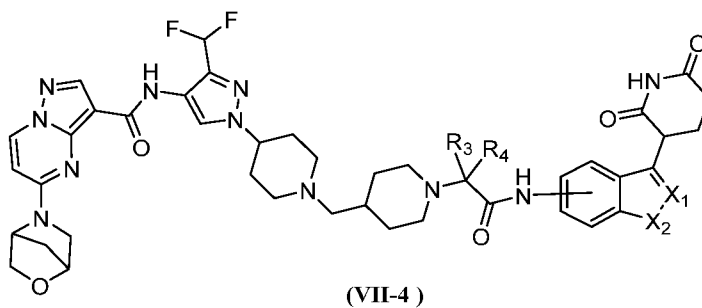
本发明的一些方案中，上述L₂选自-CH₂-和O，其他变量如本发明所定义。





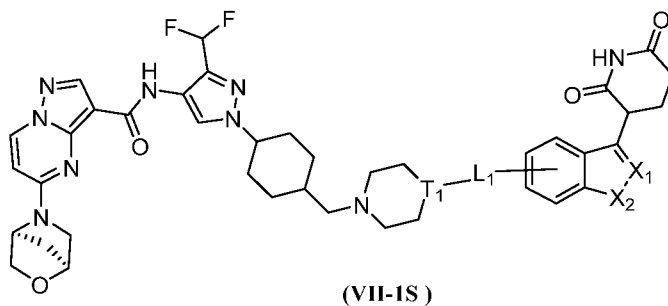
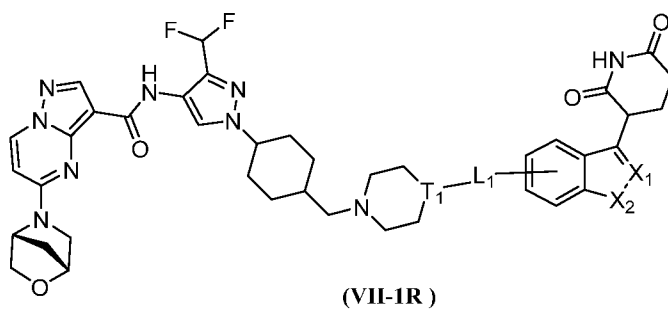
本发明还提供了式 (VII-1)、(VII-2)、(VII-3)、(VII-4)、(VII-5) 和 (VII-6) 所示化合物或其药学上可接受的盐,

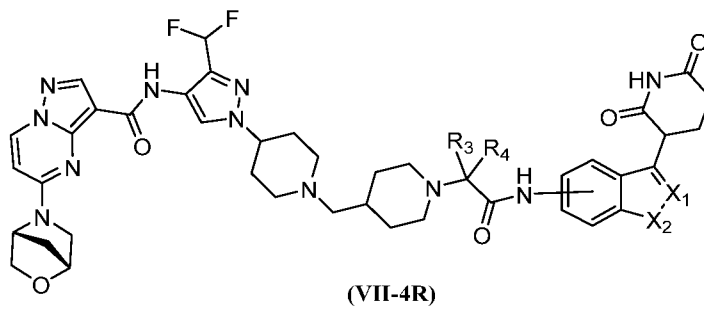
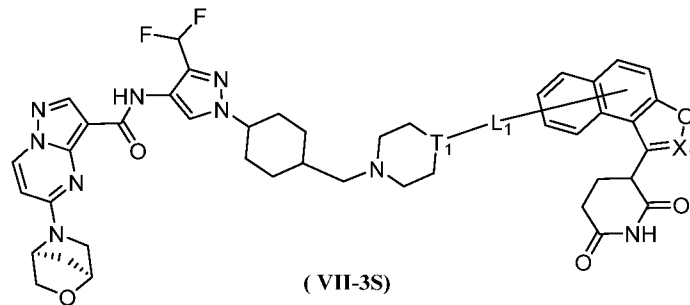
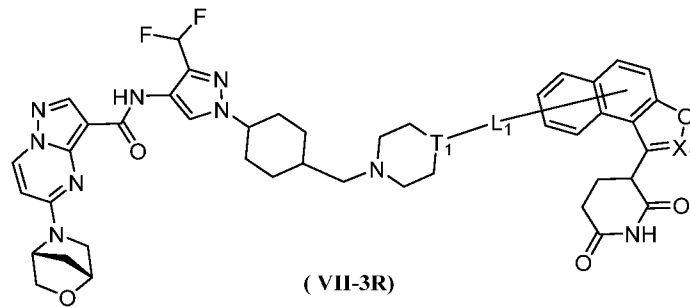
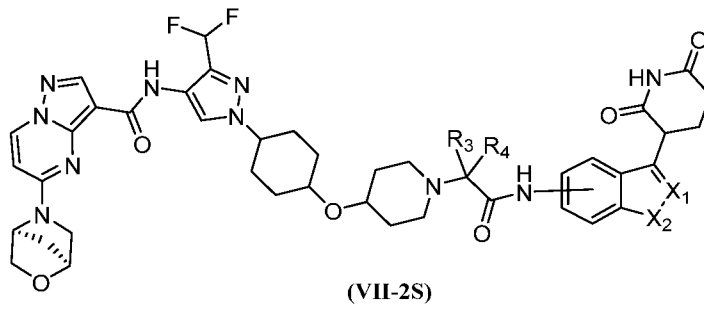
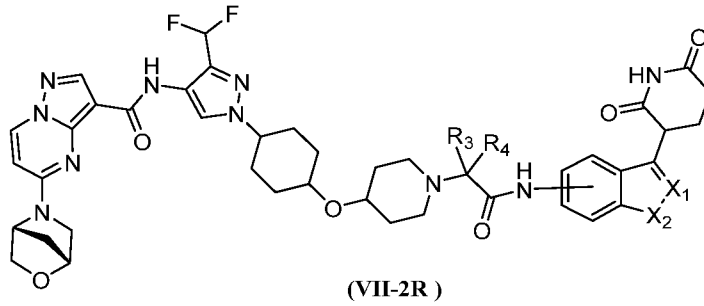


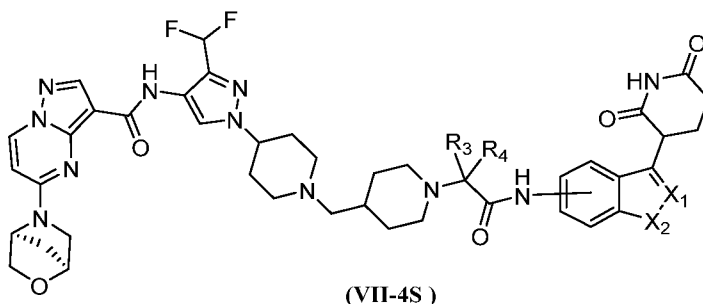


其中，X₁、X₂、R₃、R₄、T₁和L₁如本发明所定义。

本发明还提供了式 (VII-1R)、(VII-1S)、(VII-2R)、(VII-2S)、(VII-3R)、(VII-3S)、(VII-4R) 和 (VII-4S) 所示化合物或其药学上可接受的盐，

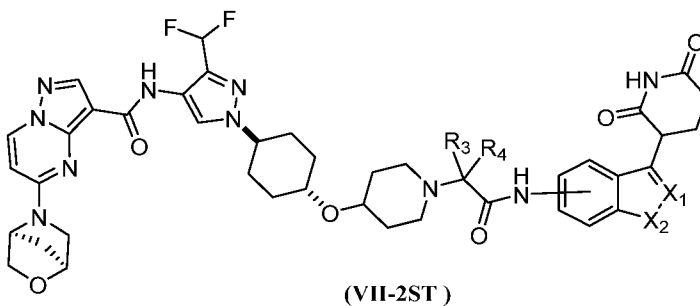
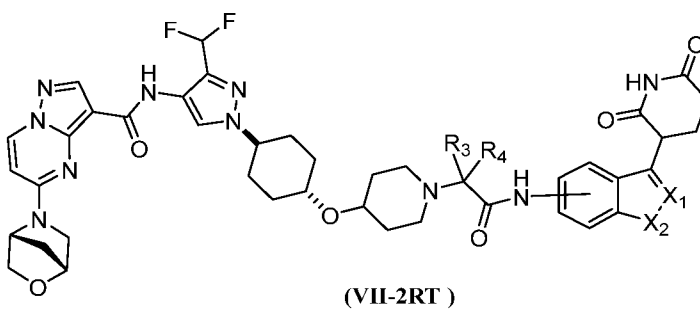
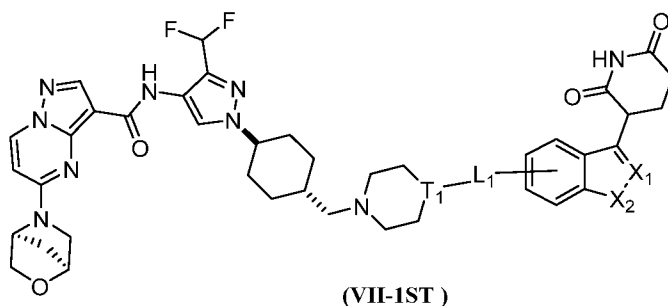
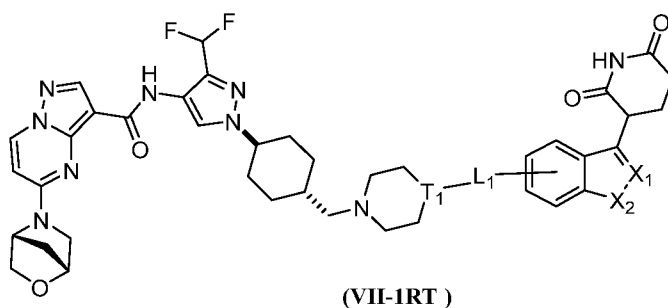


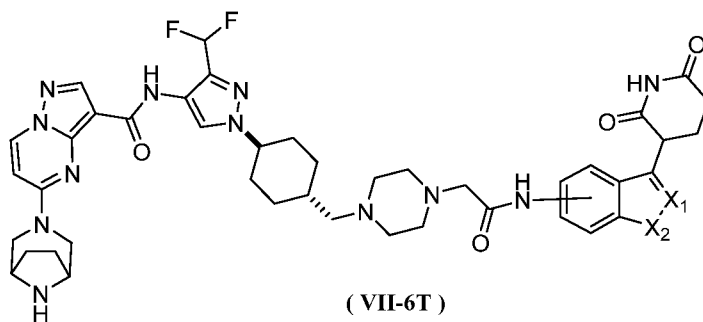
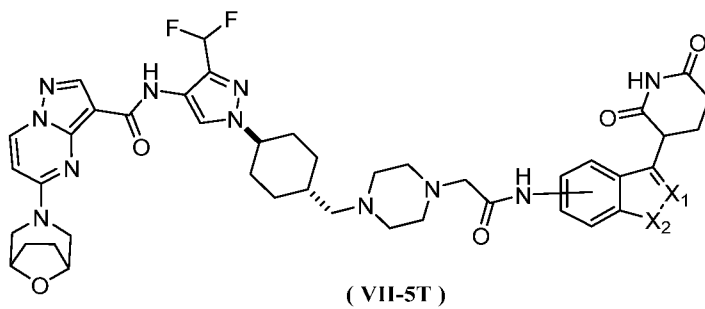
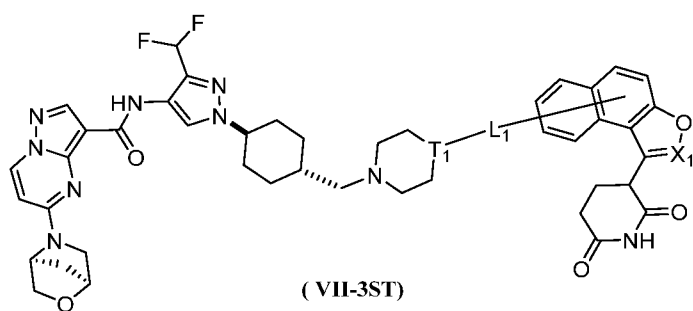
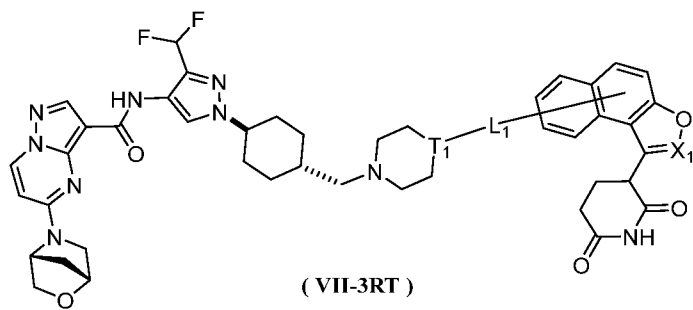




其中， X_1 、 X_2 、 R_3 、 R_4 、 T_1 和 L_1 如本发明所定义。

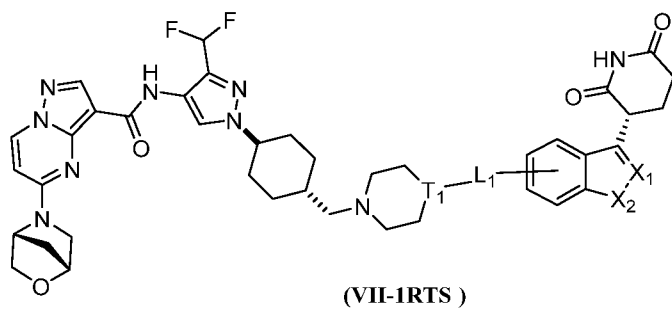
本发明还提供了式 (VII-1RT)、(VII-1ST)、(VII-2RT)、(VII-2ST)、(VII-3RT)、(VII-3ST)、(VII-5T) 和 (VII-6T) 所示化合物或其药学上可接受的盐，

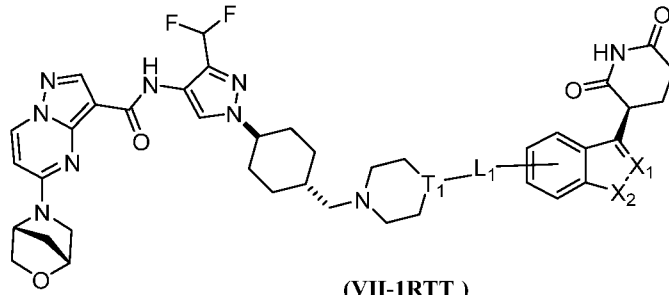




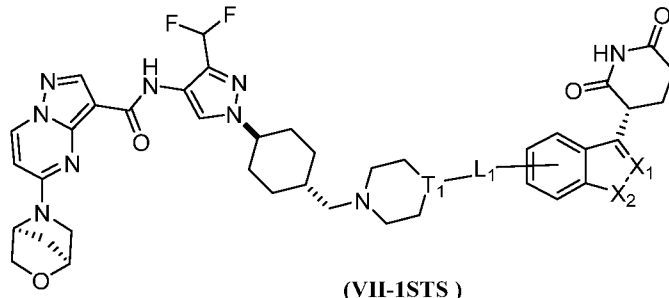
其中, X₁、X₂、R₃、R₄、T₁ 和 L₁ 如本发明所定义。

本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐,

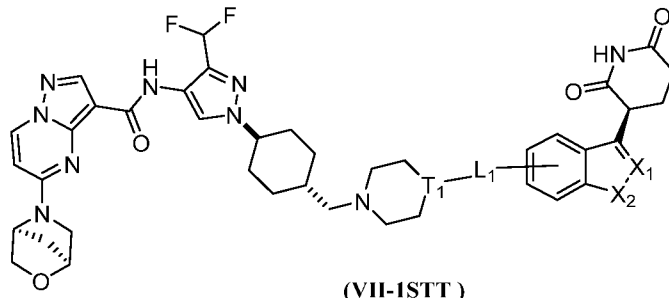




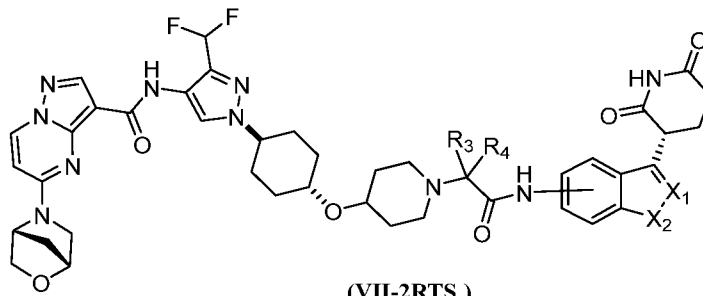
(VII-1RTT)



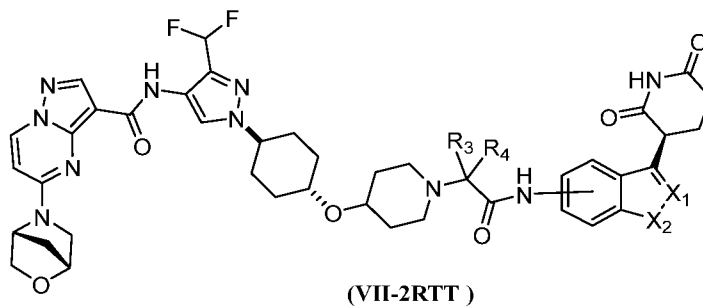
(VII-1STS)



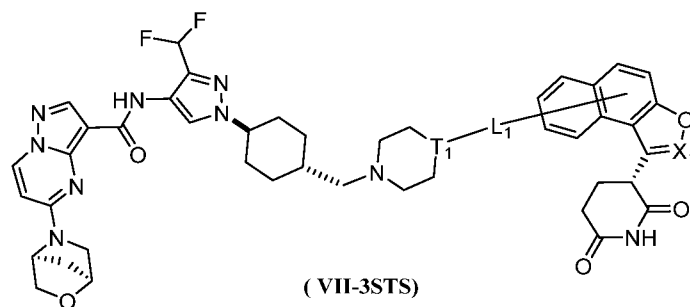
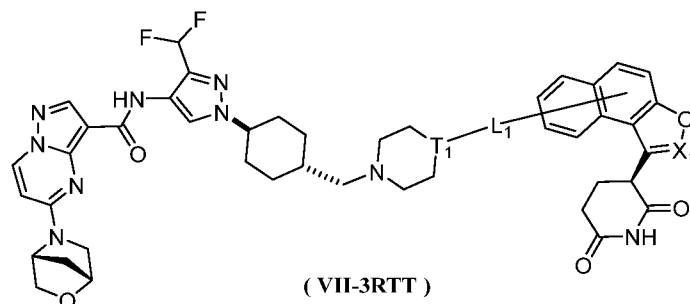
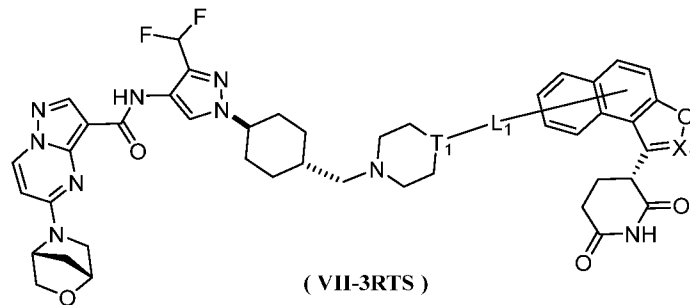
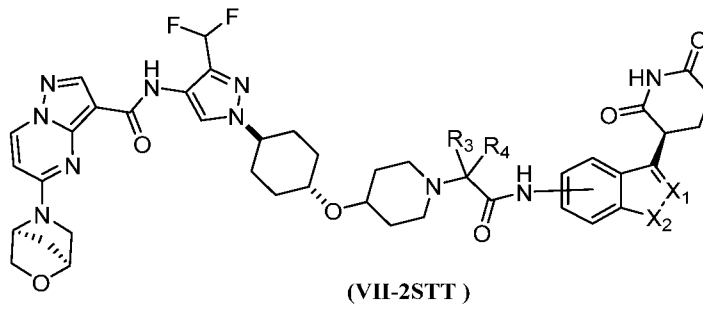
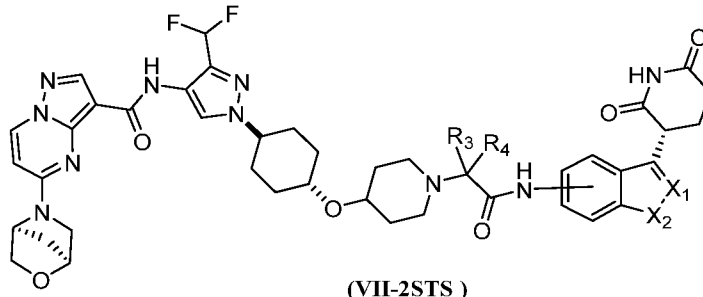
(VII-1STT)

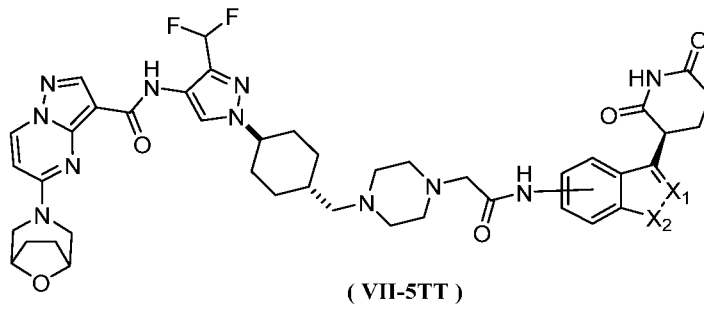
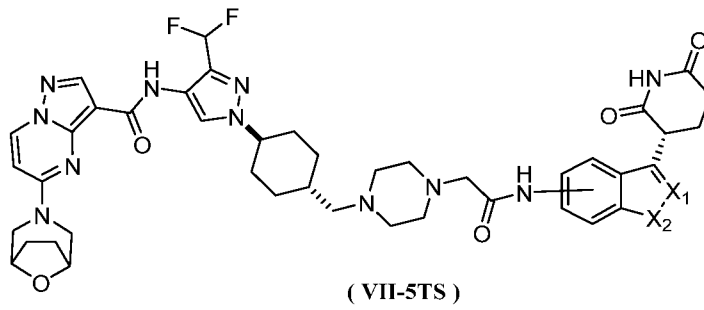
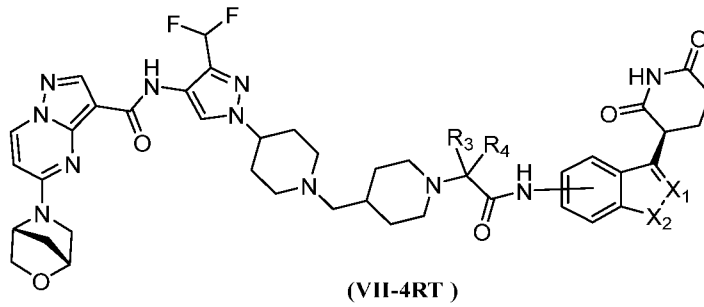
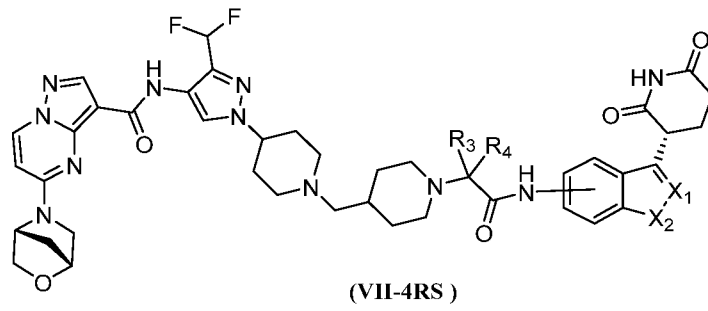
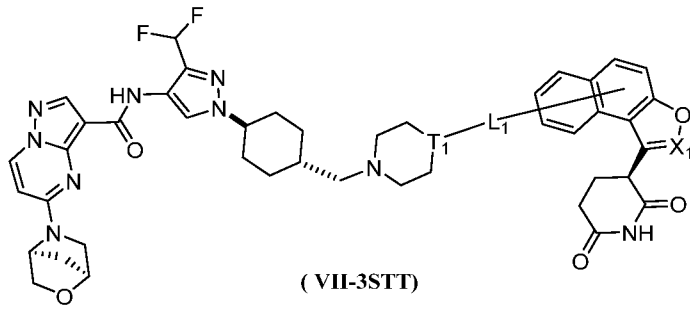


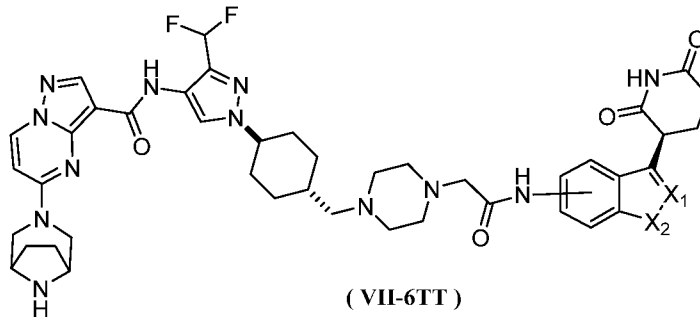
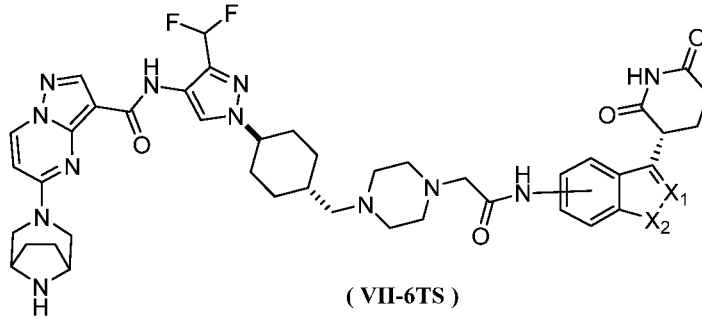
(VII-2RTS)



(VII-2RTT)

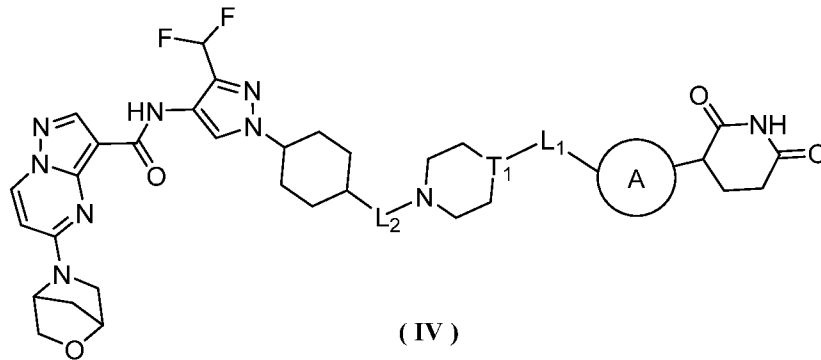




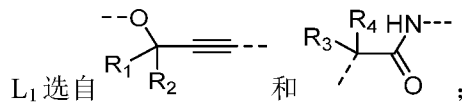


其中, X₁、X₂、R₃、R₄、T₁ 和 L₁ 如本发明所定义。

本发明还提供了式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

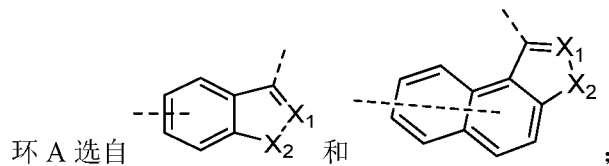


L₂ 选自 -CR₅R₆-;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H 和卤素;

或者 R₁ 与 R₂、R₃ 与 R₄、R₅ 与 R₆ 任选与它们相连的碳原子成环丙基;

T₁ 选自 CH 和 N;

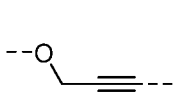
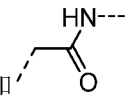


X₁ 选自 CH 和 N;

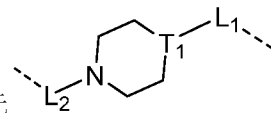
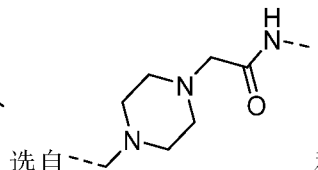
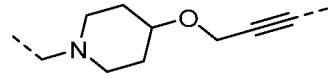
X₂ 选自 NH、O、S 和 Se。

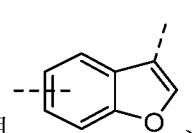
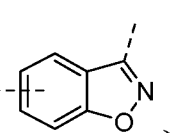
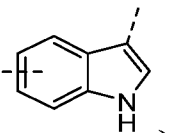
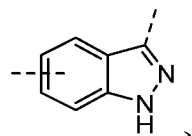
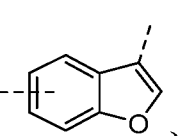
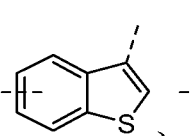
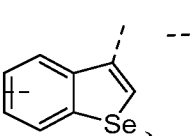
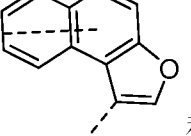
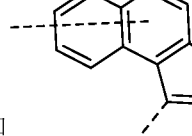
在本发明的一些方案中, 式 (IV) 中所述 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H 和 F, 其他变

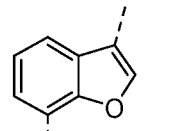
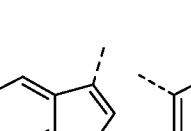
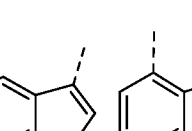
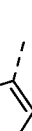
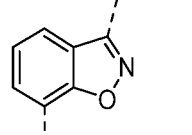
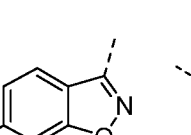
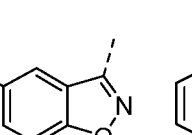
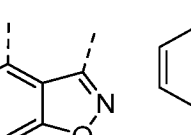
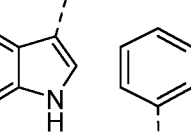
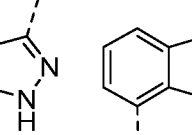

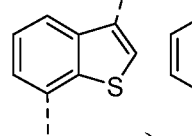
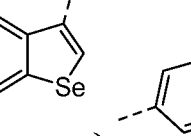
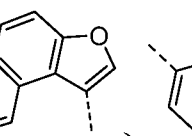
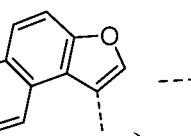
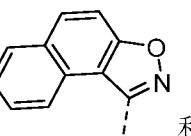
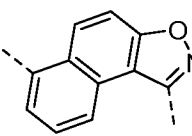
量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式 (IV) 中所述 L₁ 选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

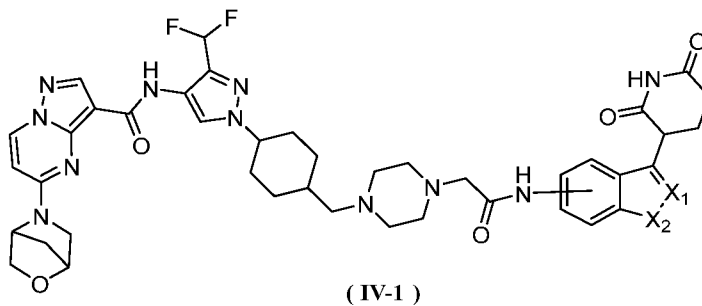
在本发明的一些方案中，式 (IV) 中所述 L₂ 选自 -CH₂-，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式 (IV) 中所述结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式 (IV) 中所述环 A 选自 、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式 (IV) 中所述环 A 选自 、、、、、、、、、、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明还提供 (IV-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐，

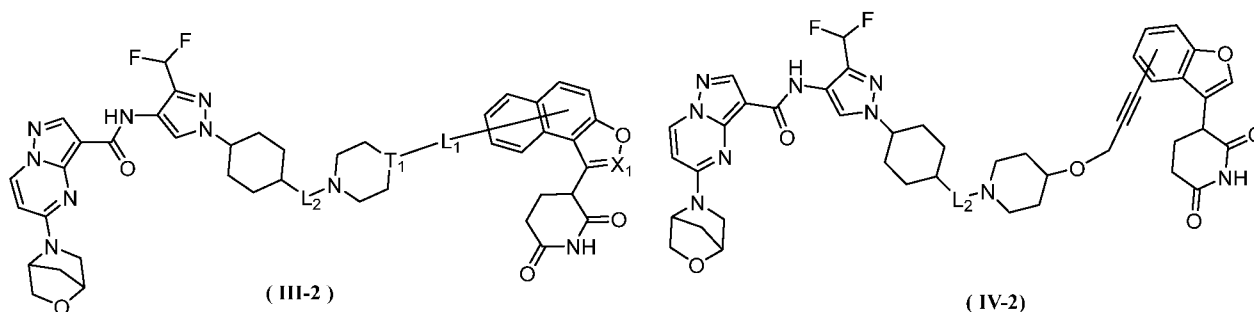


其中,

X₁选自CH和N;

X₂选自NH、O、S和Se。

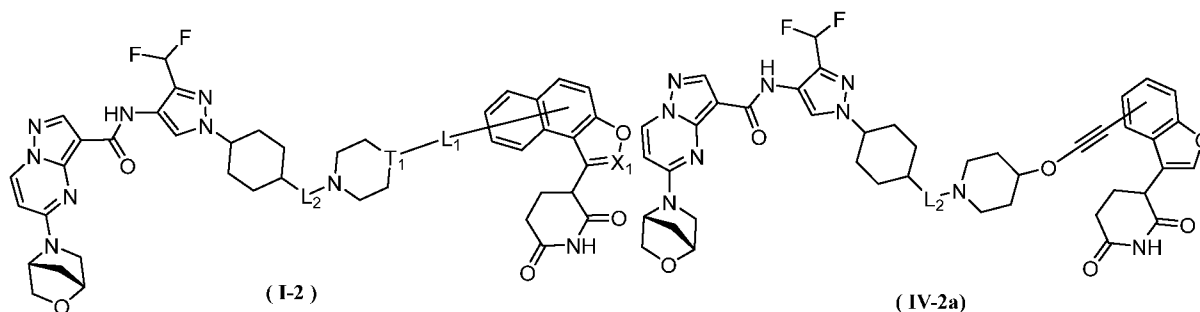
本发明还提供式(III-2)和(IV-2)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中, X₁选自CH和N;

L₁、L₂和T₁如本发明所定义。

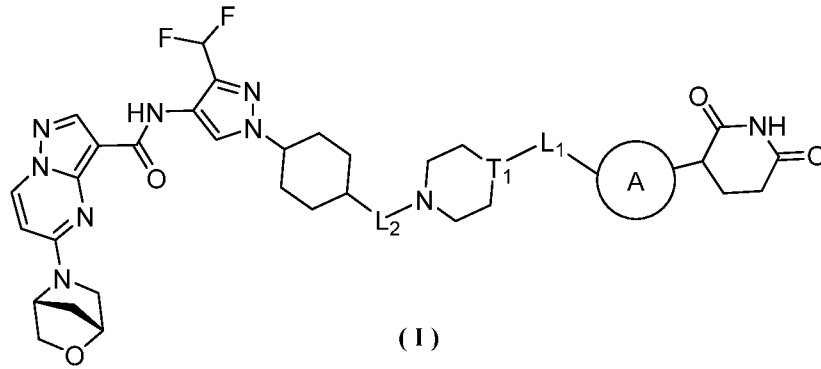
本发明还提供式(I-2)或(IV-2a)所示化合物或其药学上可接受的盐,



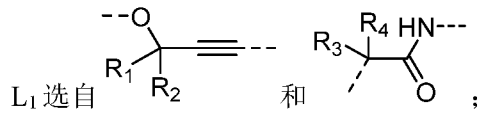
其中, T₂选自CH和N;

L₁、L₂和T₁如本发明所定义。

本发明提供了式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中，

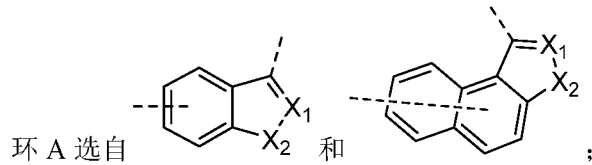


L₂ 选自 -CR₅R₆-；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H 和卤素；

或者 R₁ 与 R₂、R₃ 与 R₄、R₅ 与 R₆ 任选与它们相连的碳原子成环丙基；

T₁ 选自 CH 和 N；



X₁ 选自 CH 和 N；

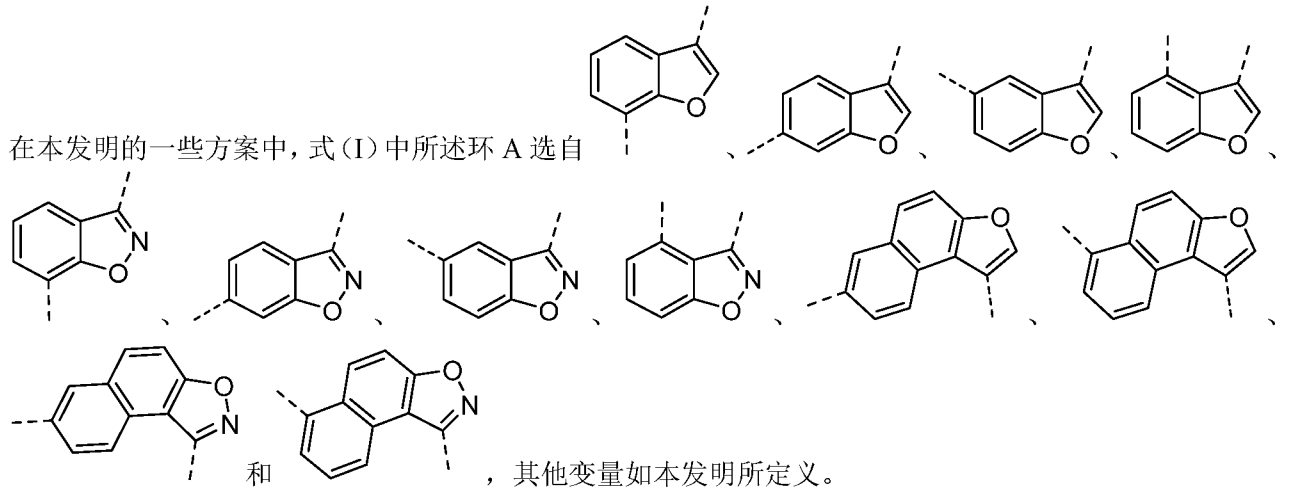
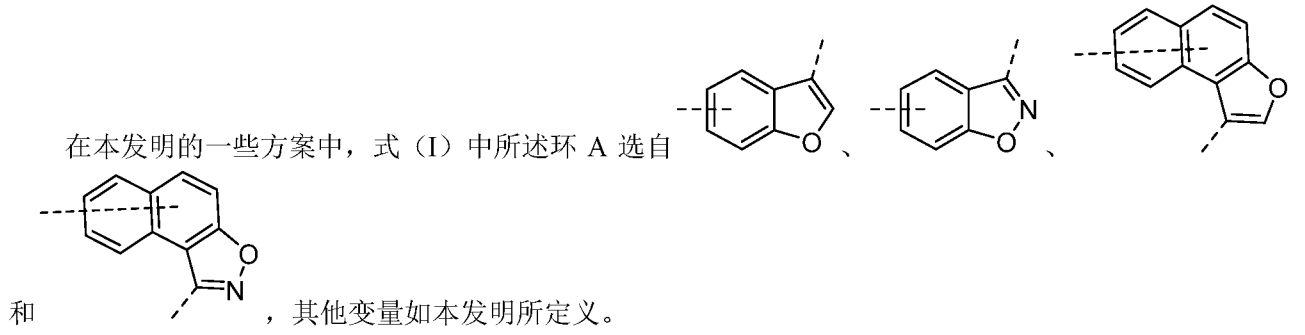
X₂ 选自 CH₂、NH、O、S 和 Se。

在本发明的一些方案中，式 (I) 中所述 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

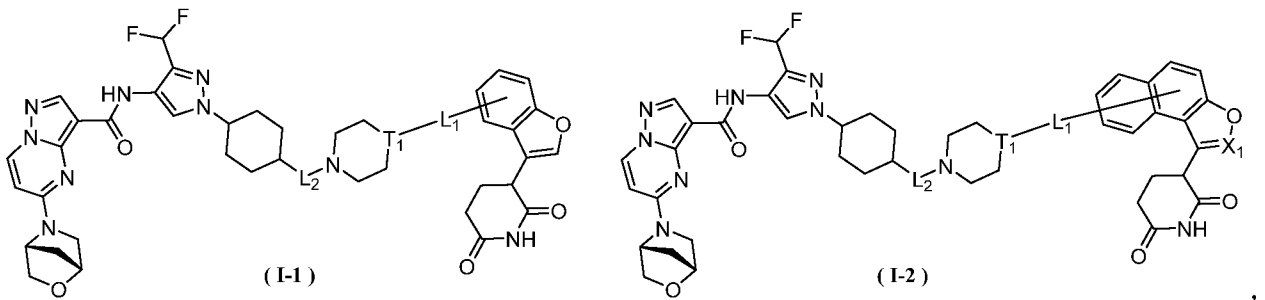
在本发明的一些方案中，式 (I) 中所述 L₁ 选自 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式 (I) 中所述 L₂ 选自 -CH₂-，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式 (I) 中所述结构单元 选自 和 ，其他变量如本发明所定义。



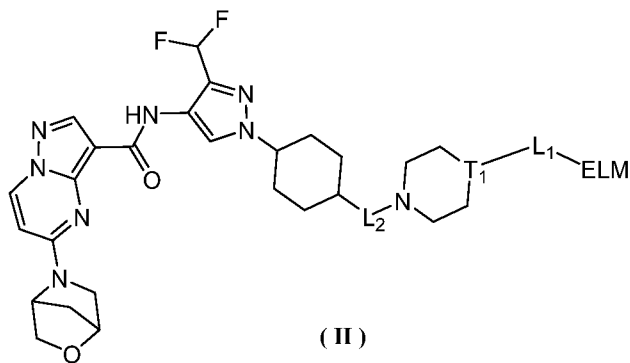
本发明还提供了式 (I-1) 和 (I-2) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



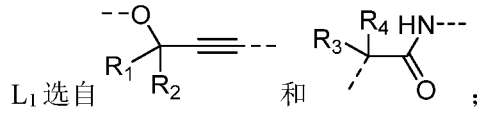
其中，X₁ 选自 CH 和 N；

L₁、L₂ 和 T₁ 如本发明所定义。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

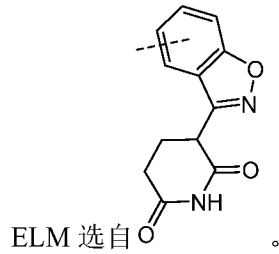


L₂选自 -CR₅R₆-;

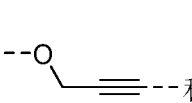
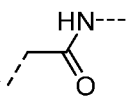
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆分别独立地选自H和卤素;

或者R₁与R₂、R₃与R₄、R₅与R₆任选与它们相连的碳原子成环丙基;

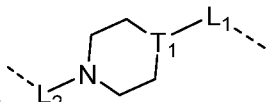
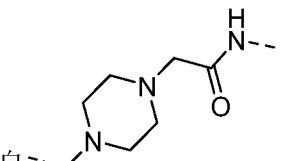
T₁选自CH和N;



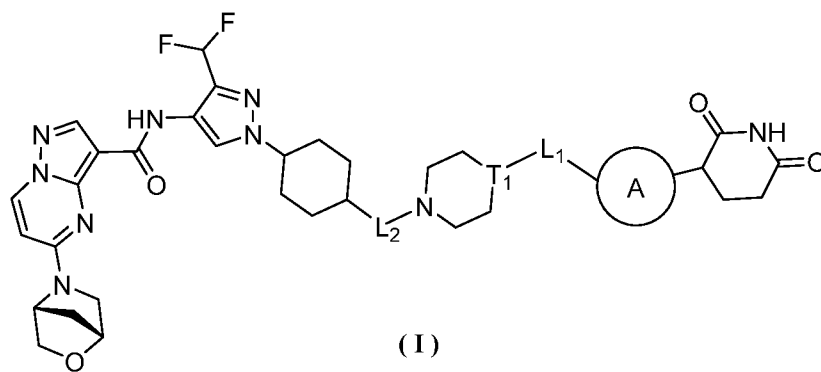
在本发明的一些方案中，式(II)中所述R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆分别独立地选自H和F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式(II)中所述L₁选自  和  ，其他变量如本发明所定义。

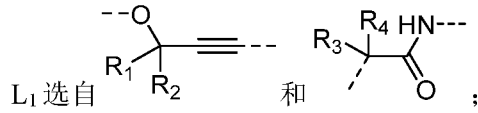
在本发明的一些方案中，式(II)中所述L₂选自 -CH₂-，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，式(II)中所述结构单元  选自  ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

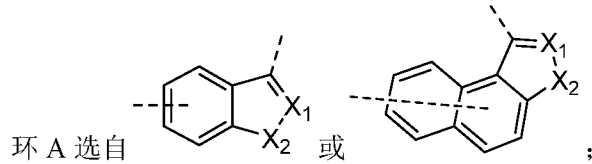


L₂选自 -CR₅R₆-;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆分别独立地选自H或卤素;

或者R₁与R₂、R₃与R₄、R₅与R₆任选与它们相连的碳原子成环丙基;

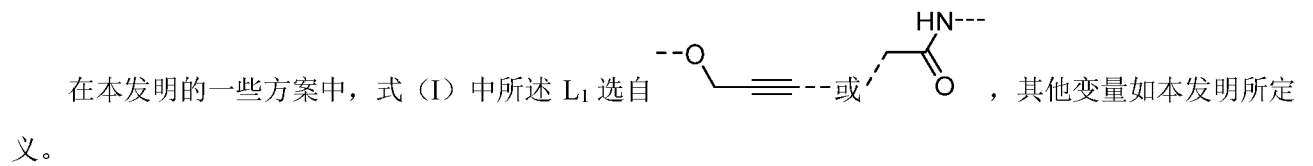
T₁选自CH和N;



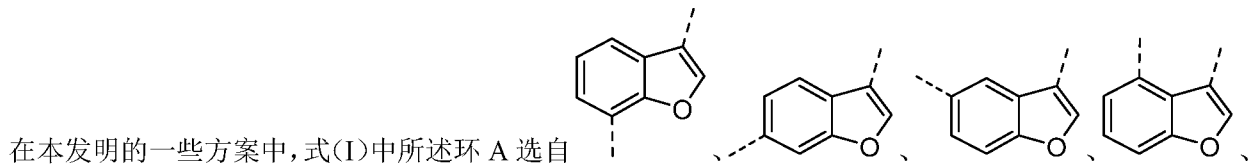
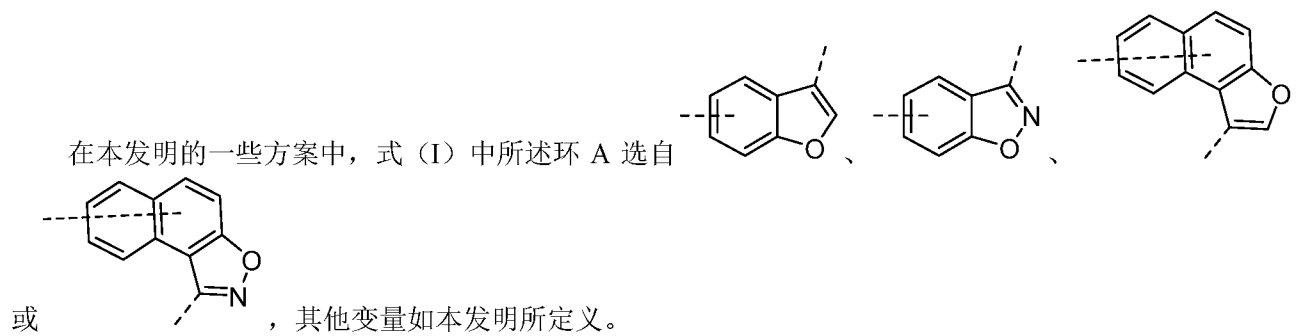
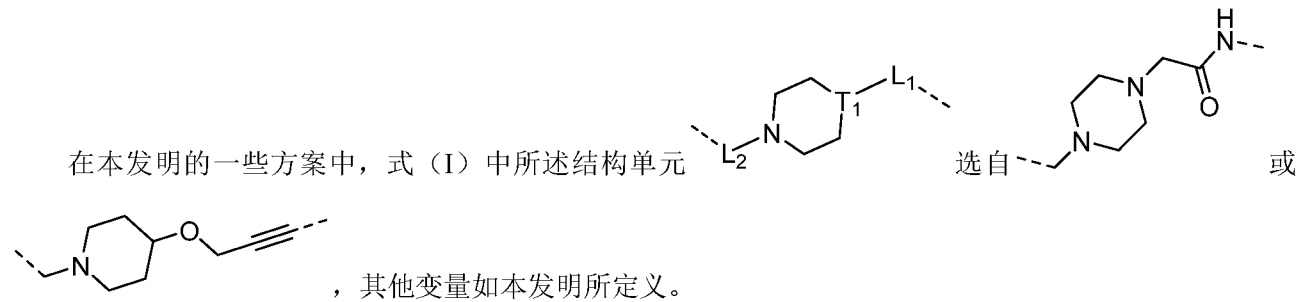
X₁选自CH或N;

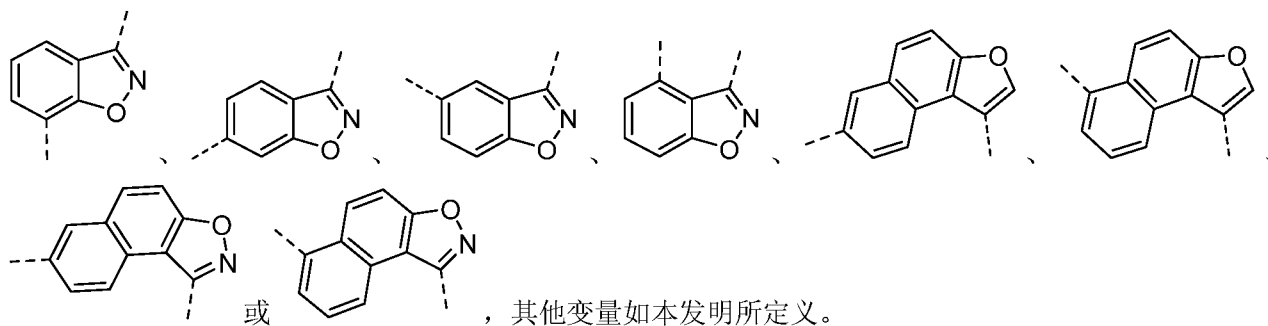
X₂选自CH₂、NH、O、S或Se。

在本发明的一些方案中，式(I)中所述R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆分别独立地选自H和F，其他变量如本发明所定义。

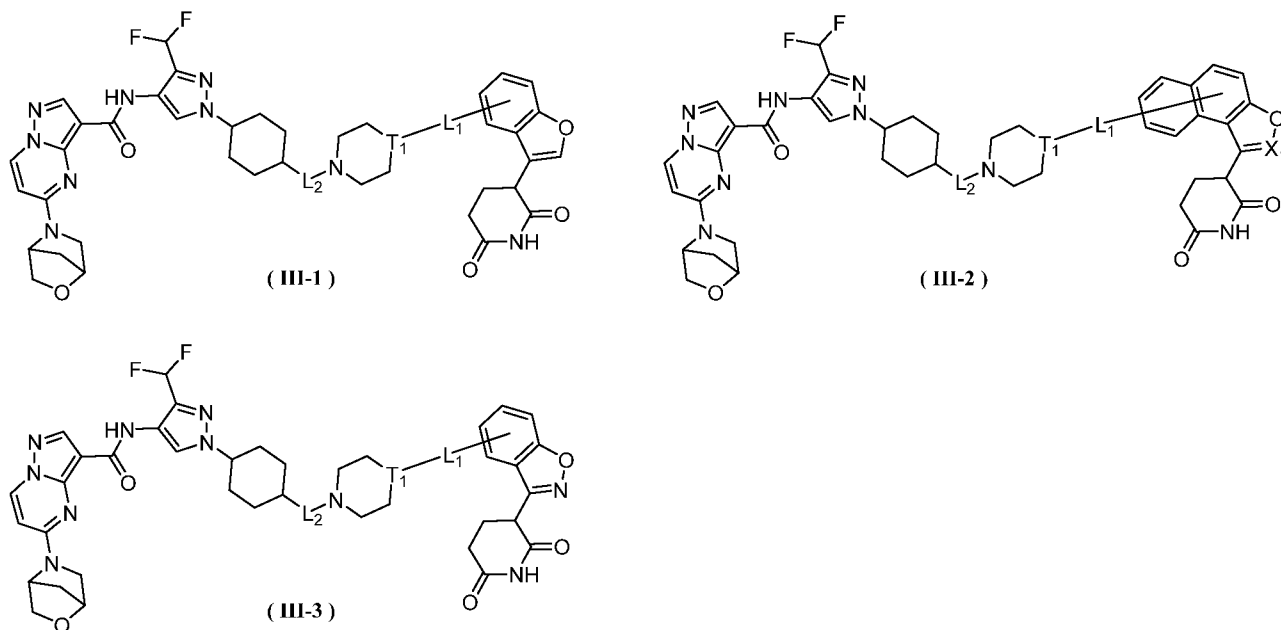


在本发明的一些方案中，式(I)中所述L₂选自 -CH₂-, 其他变量如本发明所定义。





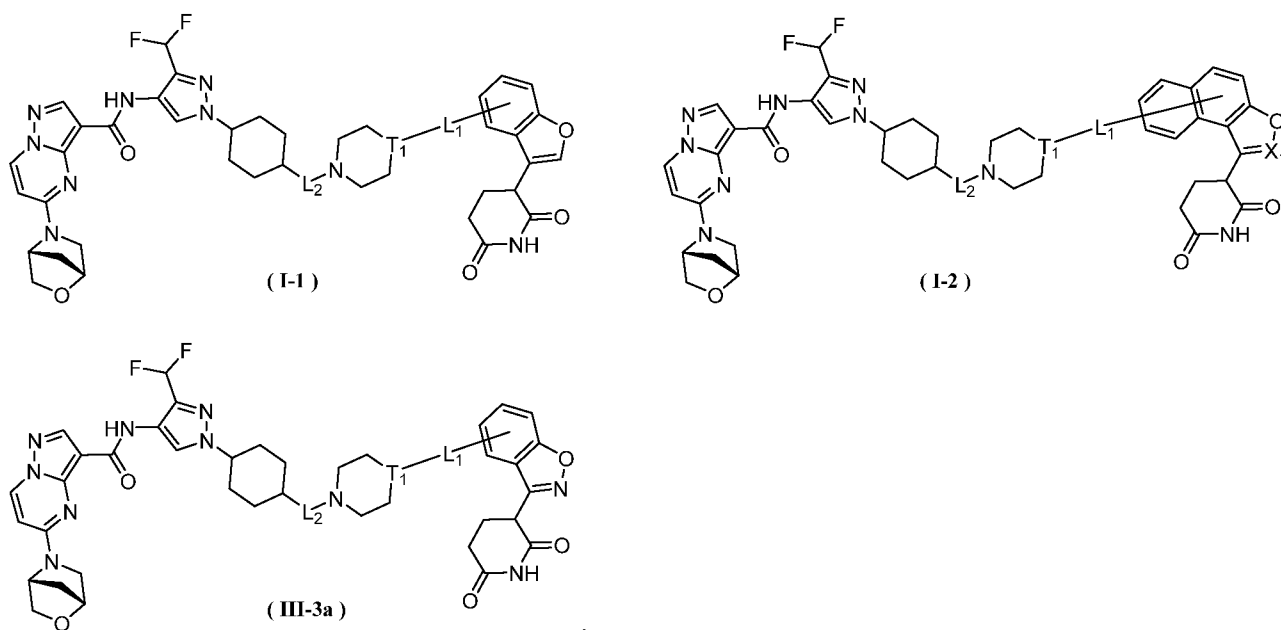
本发明还提供了式 (III-1)、(III-2) 或 (III-3) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中， X_1 选自 CH 和 N；

L_1 、 L_2 和 T_1 如本发明所定义。

本发明还提供了式 (I-1)、(I-2) 或 (III-3a) 所示化合物或其药学上可接受的盐，

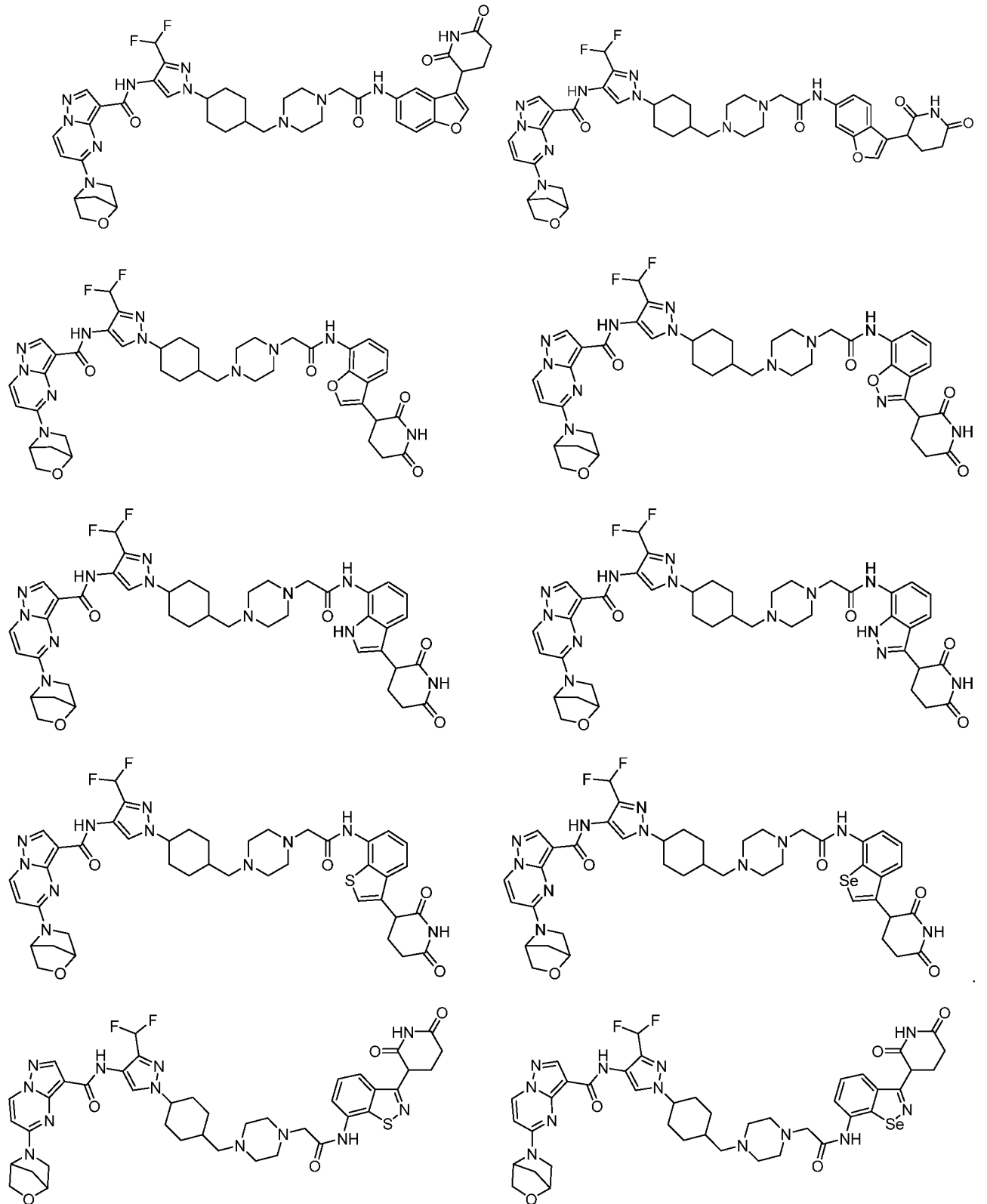


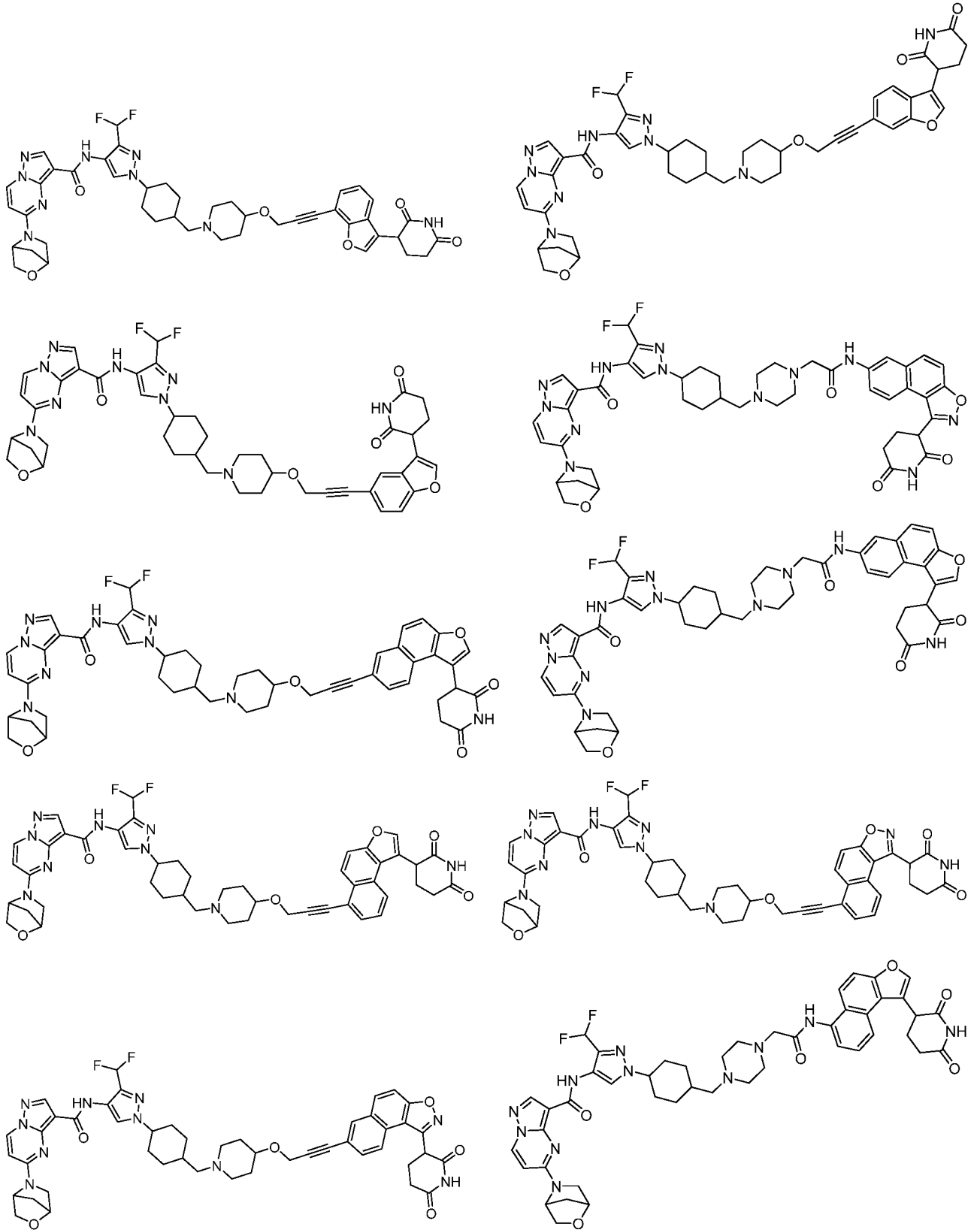
其中, X₁选自 CH 和 N;

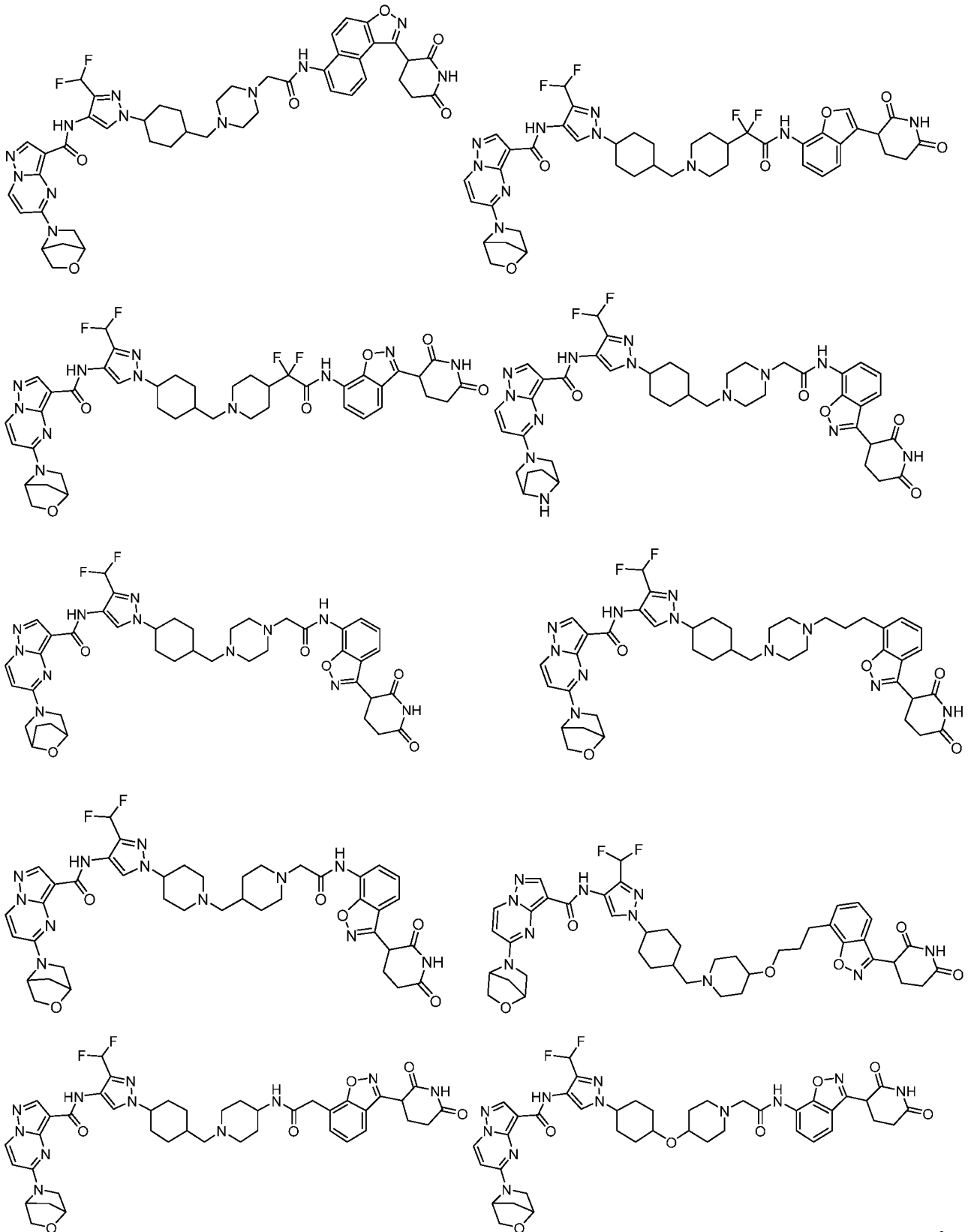
L₁、L₂和 T₁如本发明所定义。

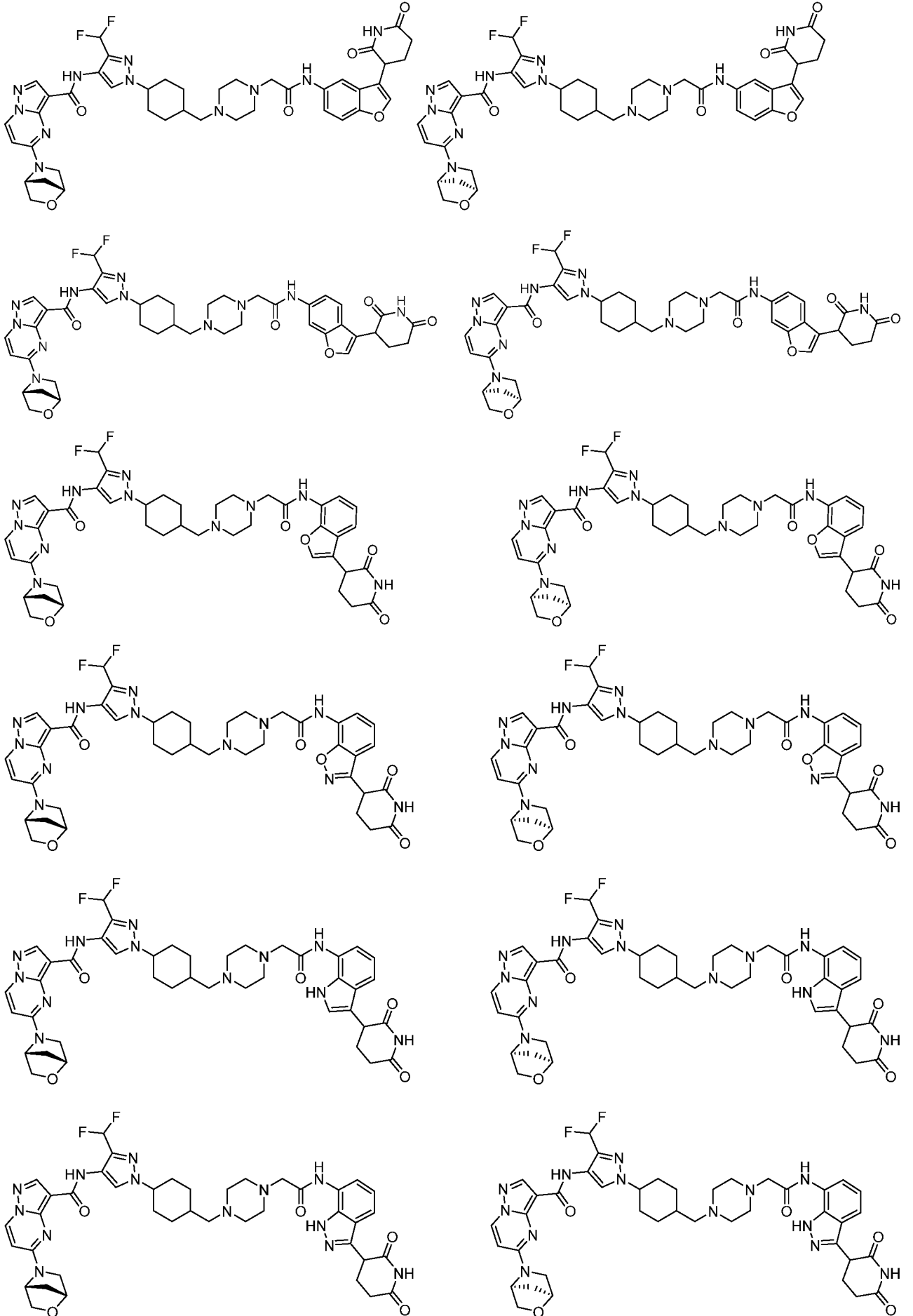
本发明还有一些方案由上述各变量任意组合而来。

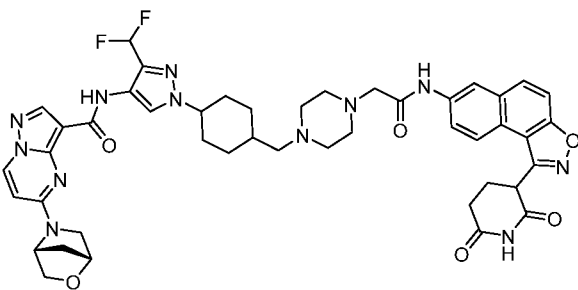
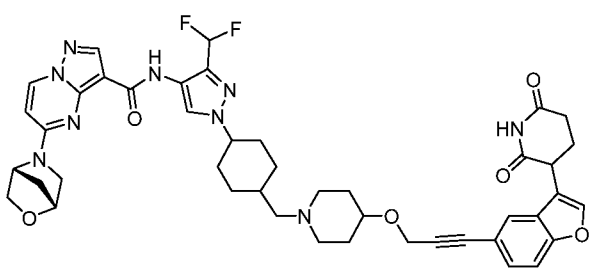
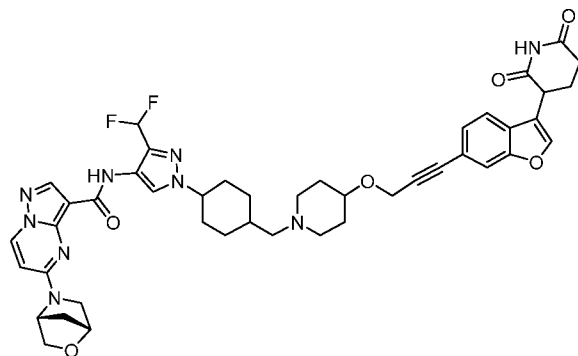
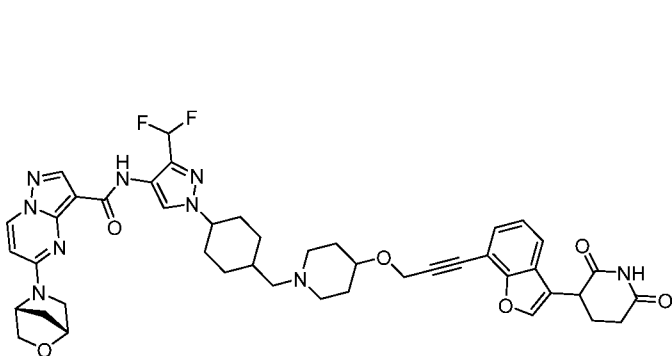
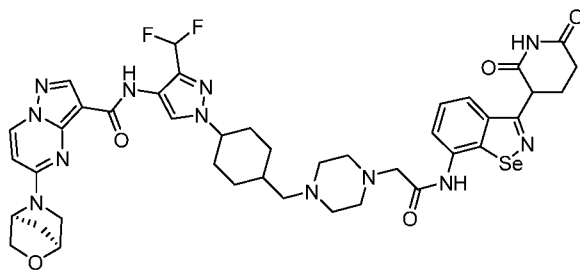
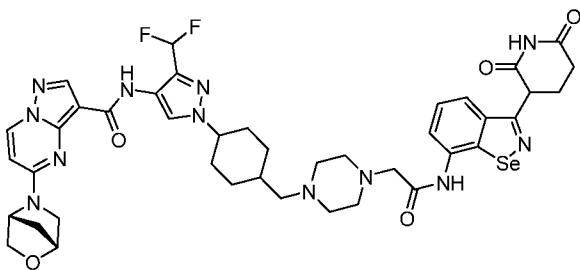
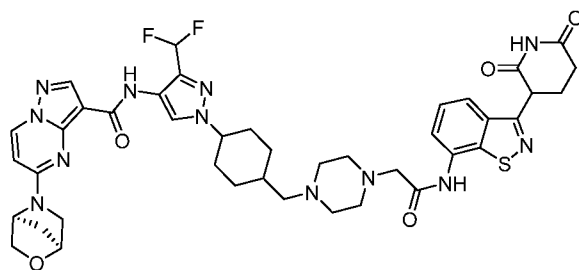
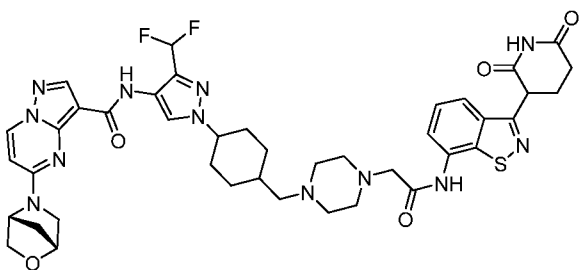
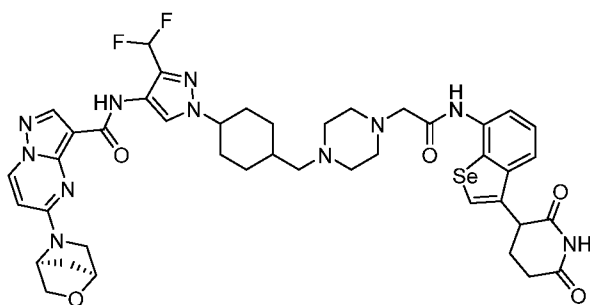
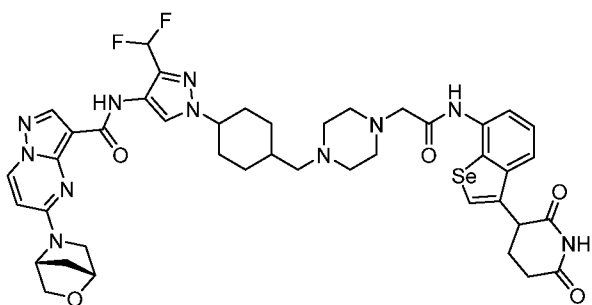
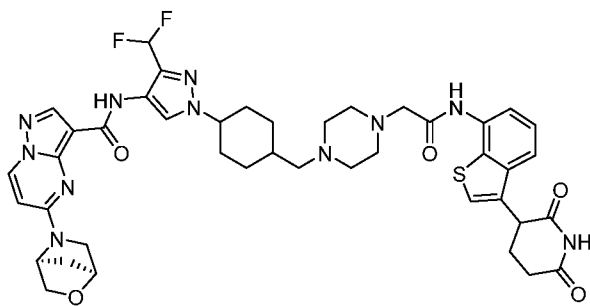
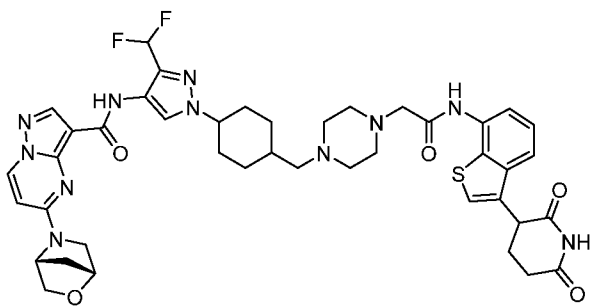
本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐:

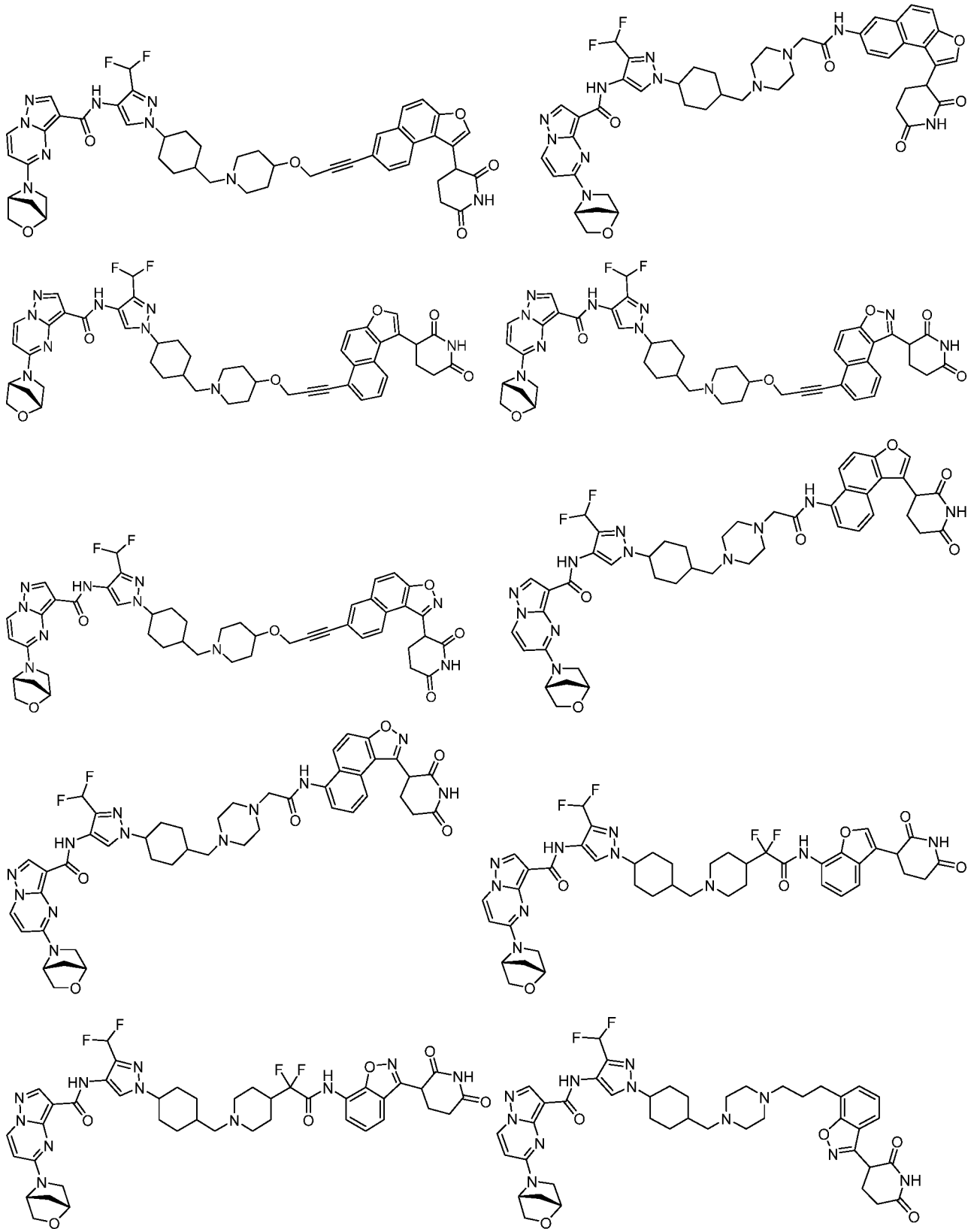


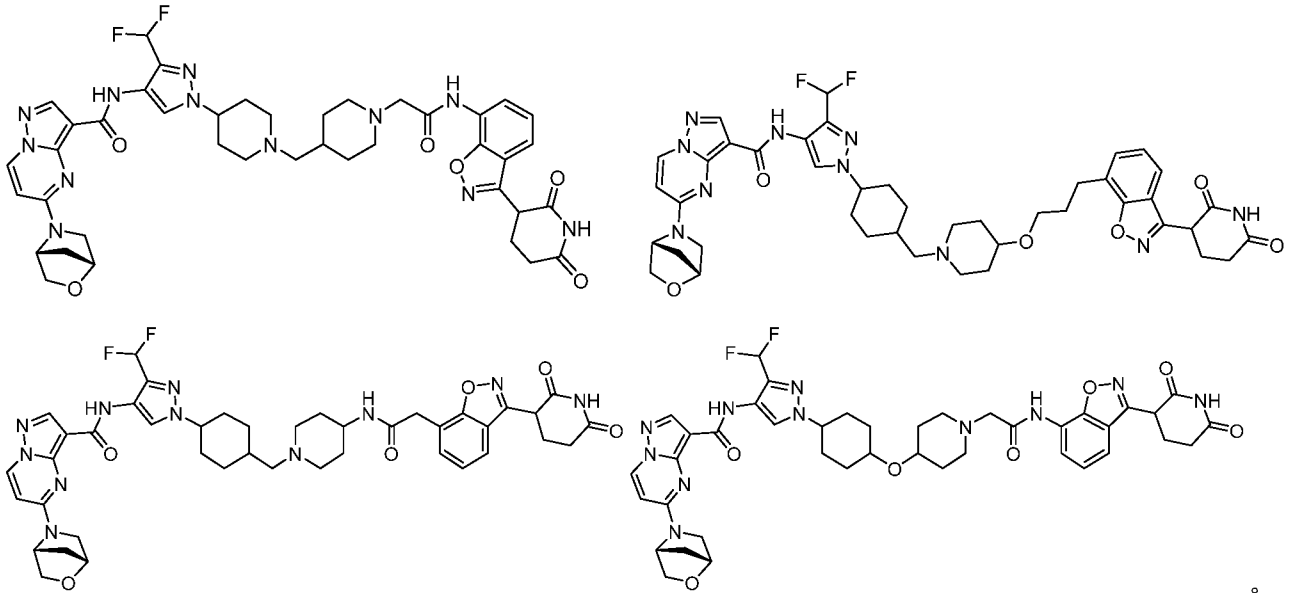




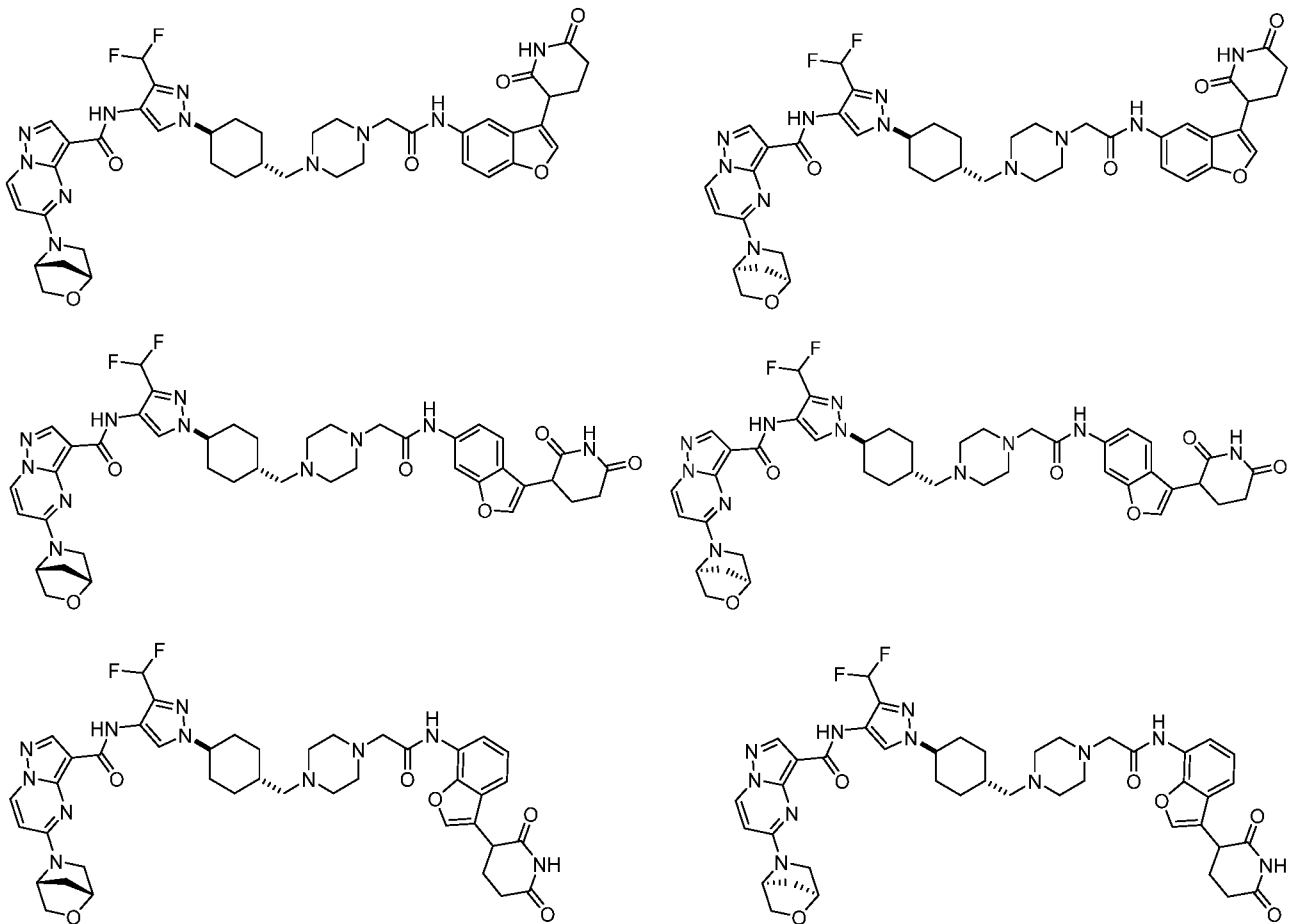


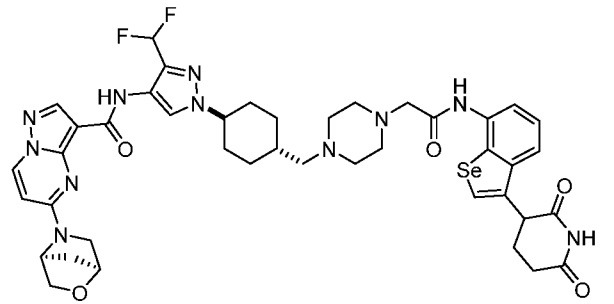
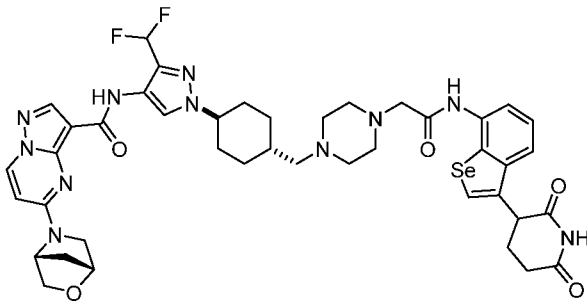
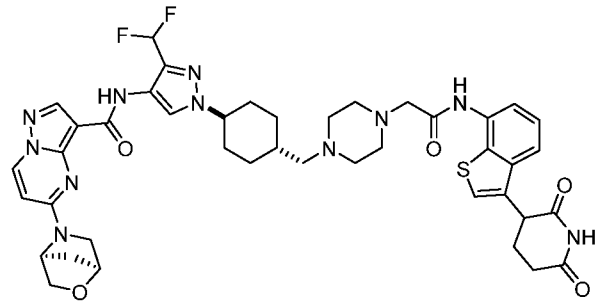
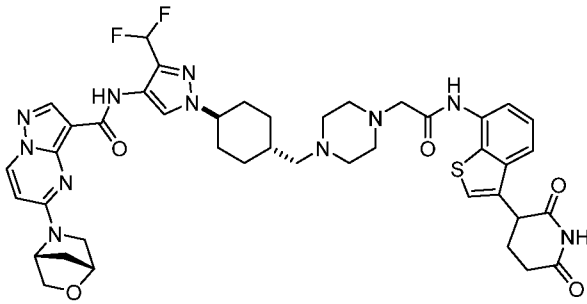
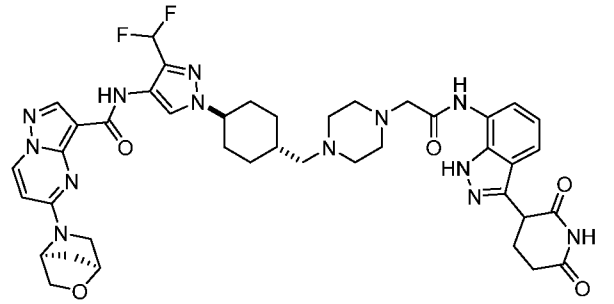
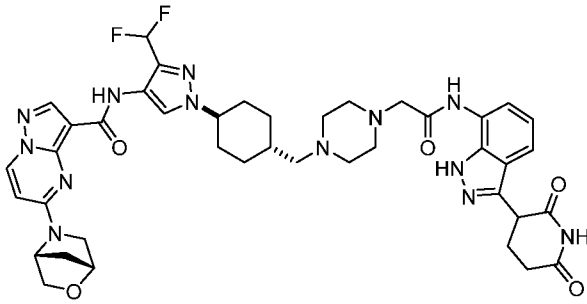
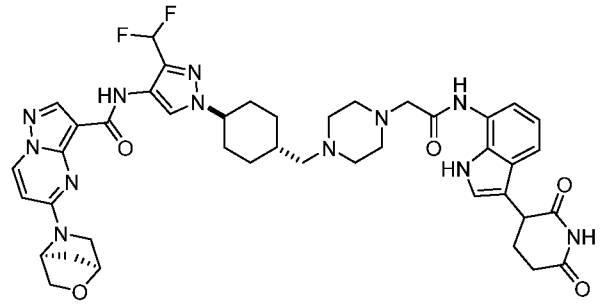
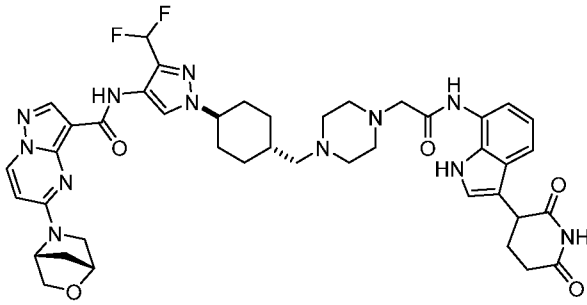
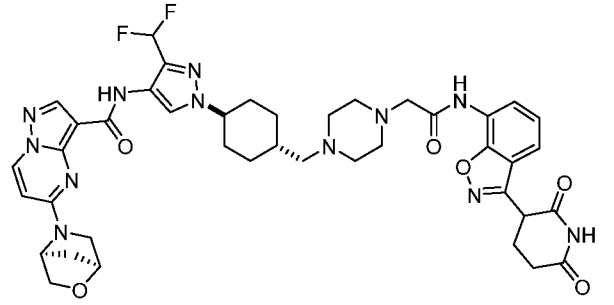
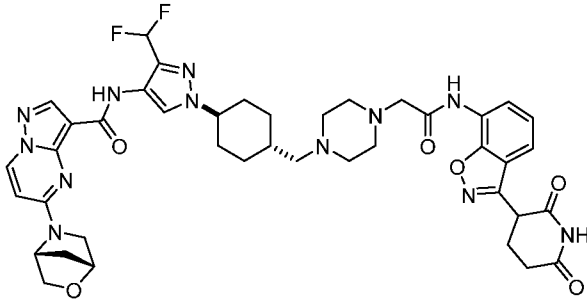


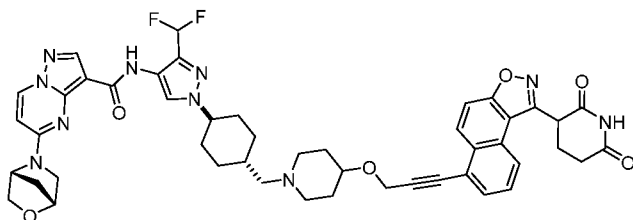
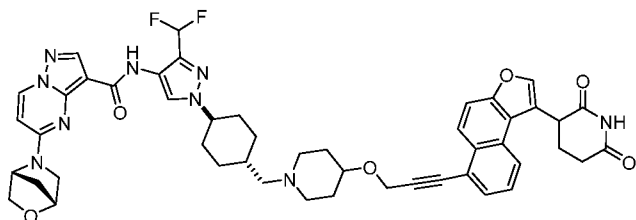
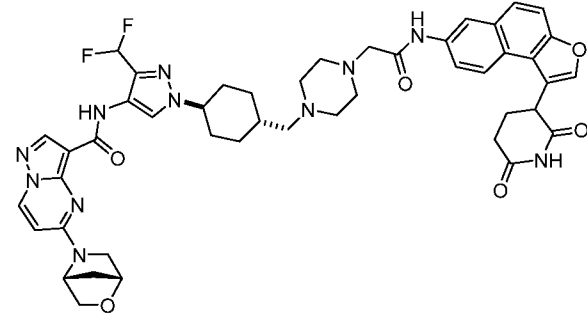
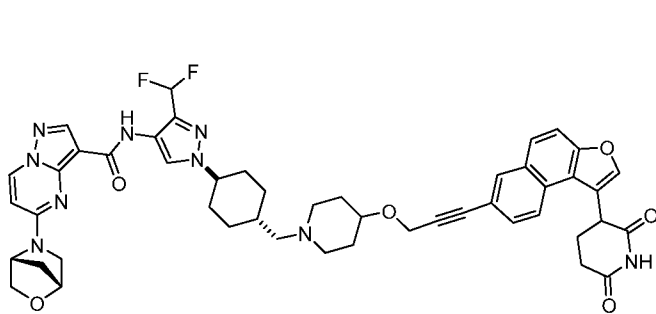
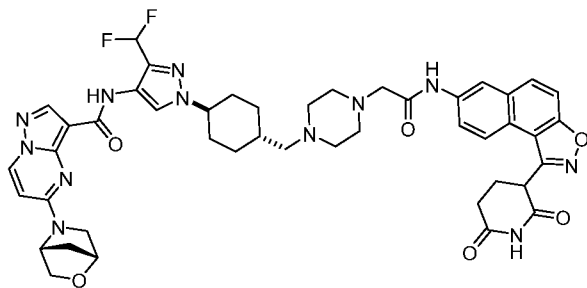
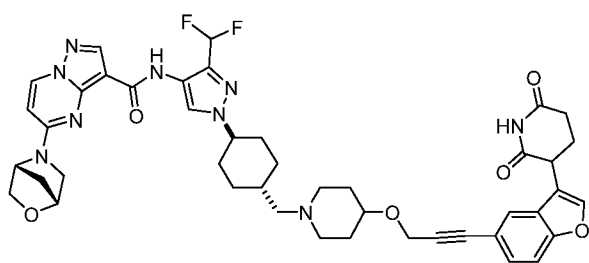
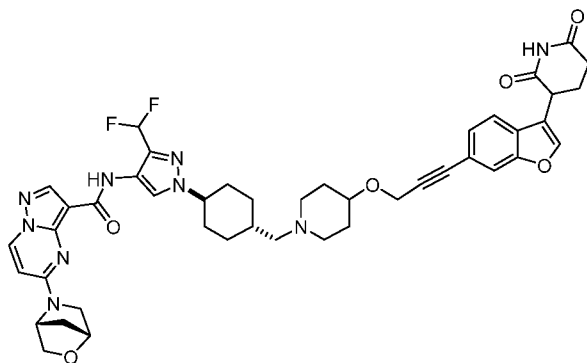
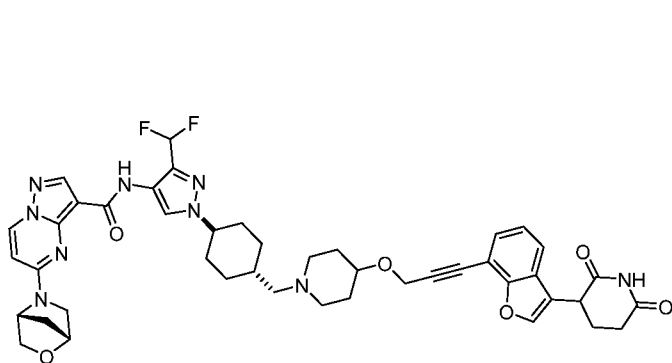
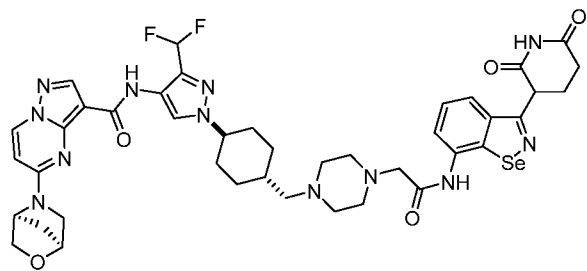
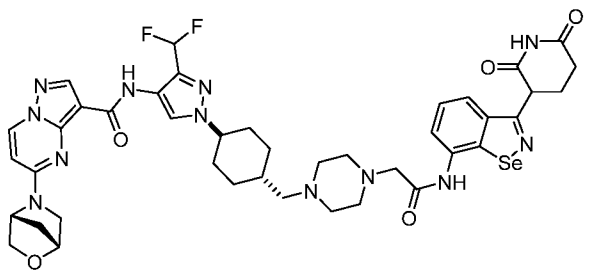
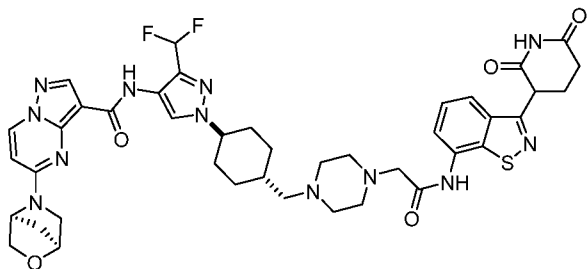
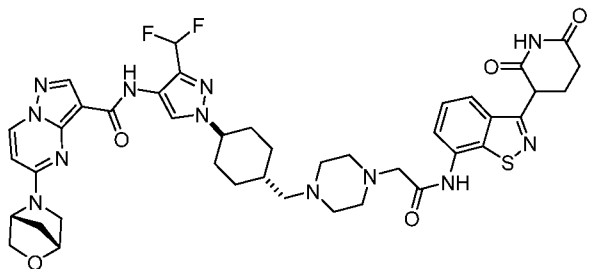


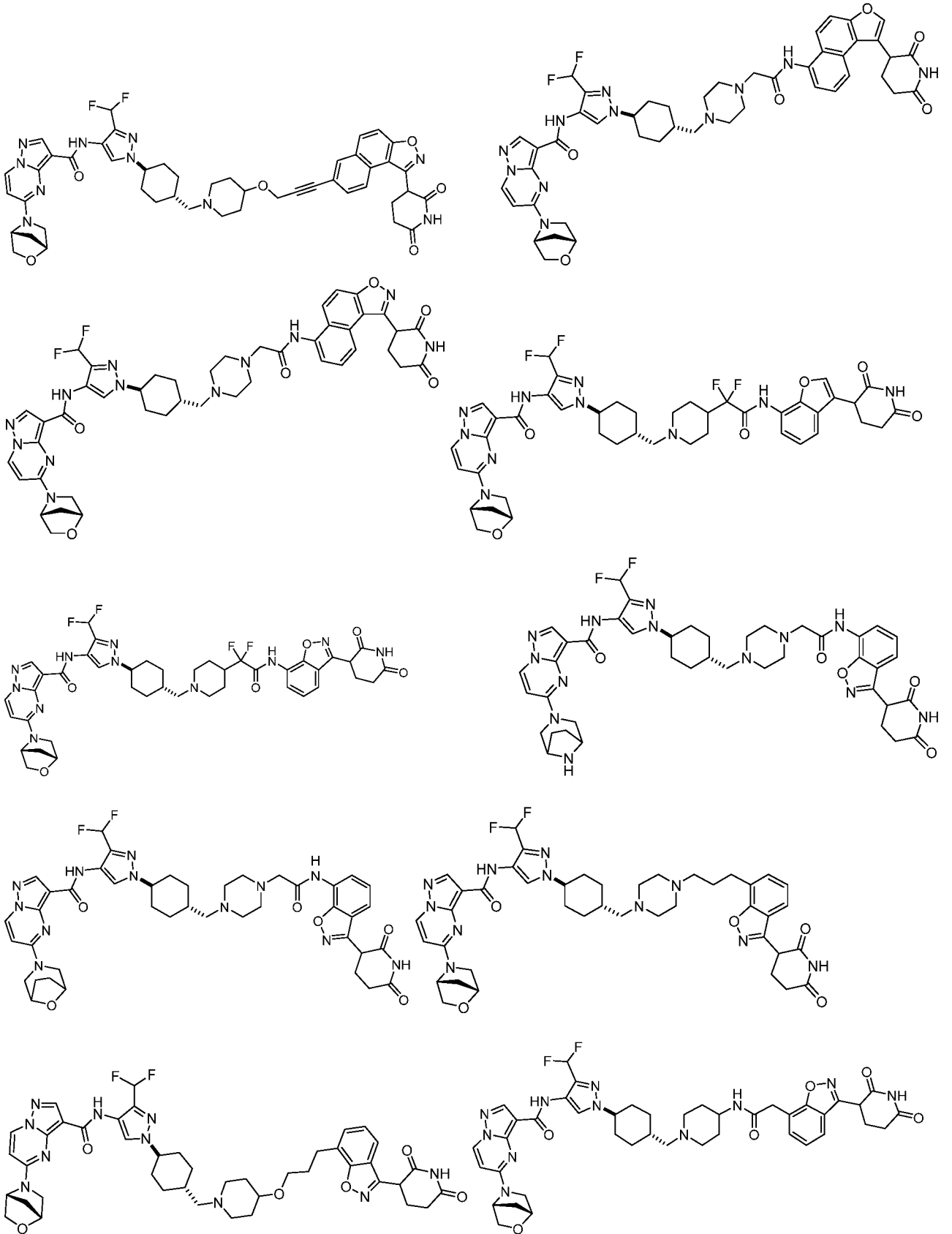


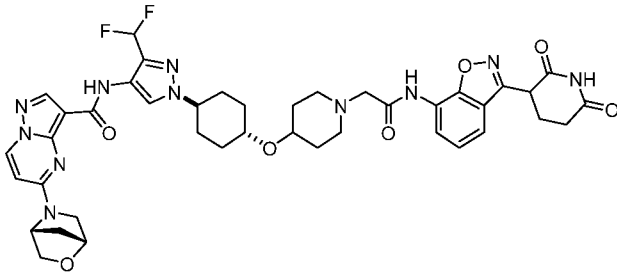
本发明的一些方案中，上述化合物选自：



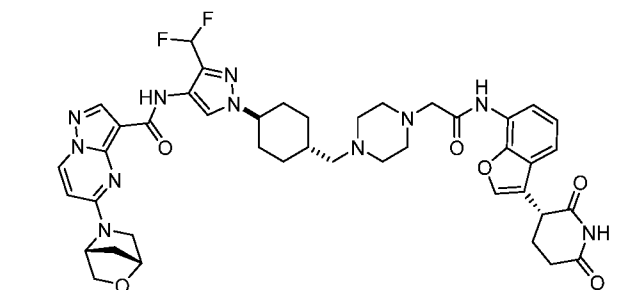
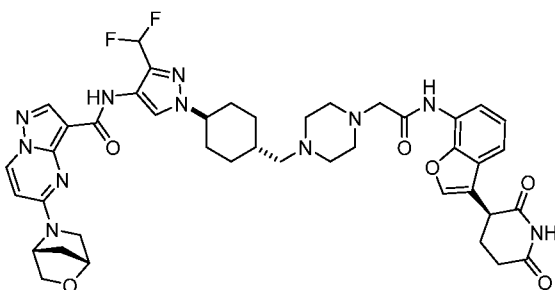
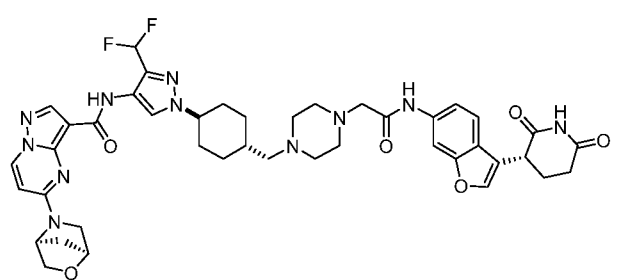
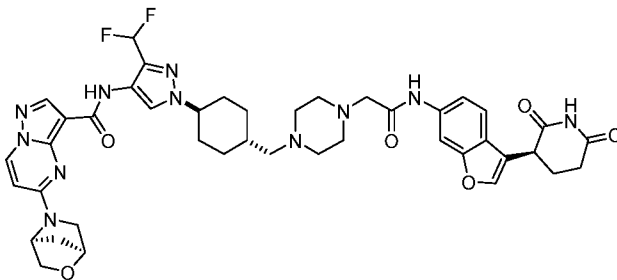
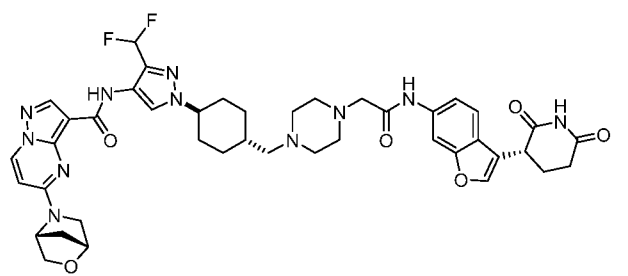
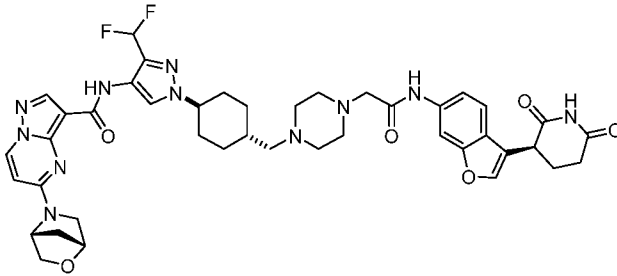
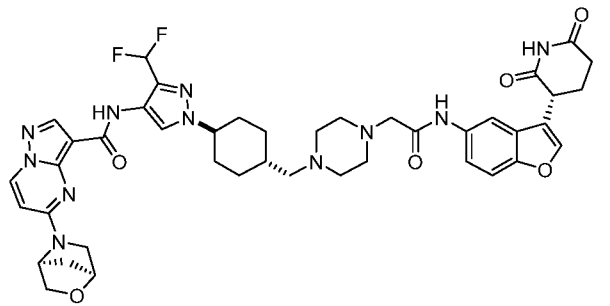
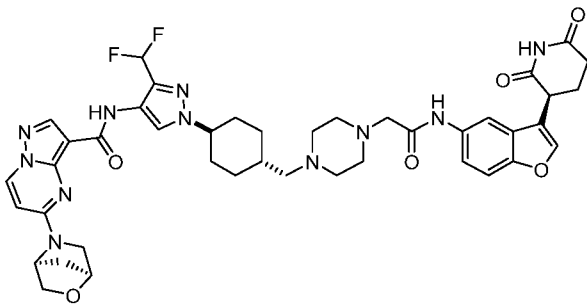
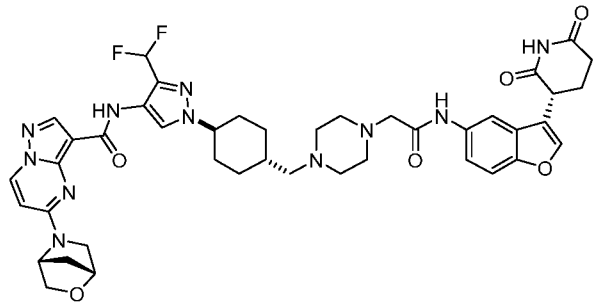
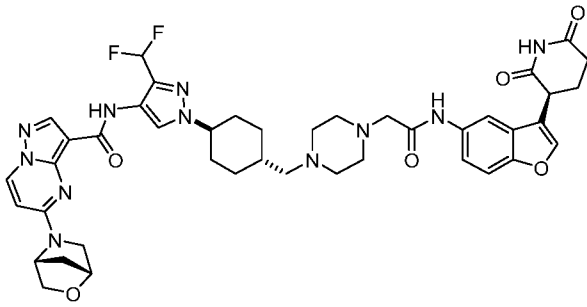


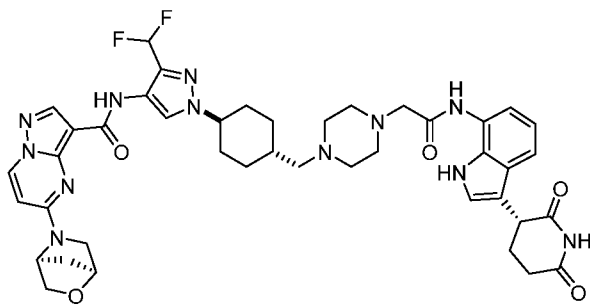
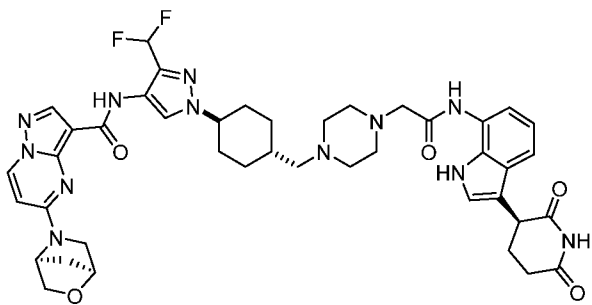
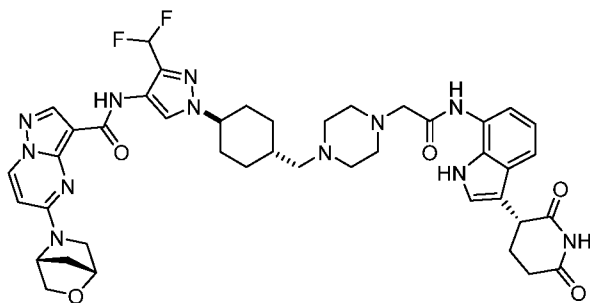
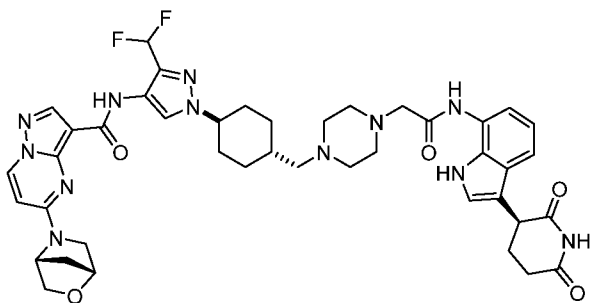
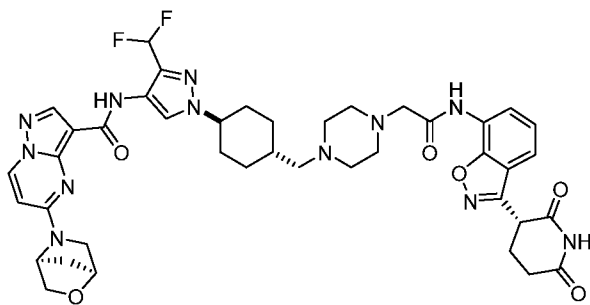
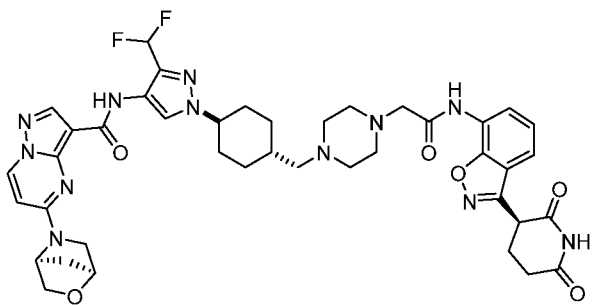
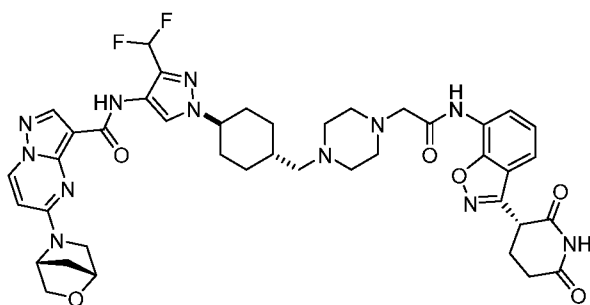
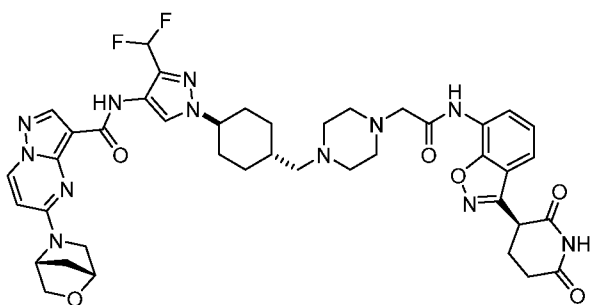
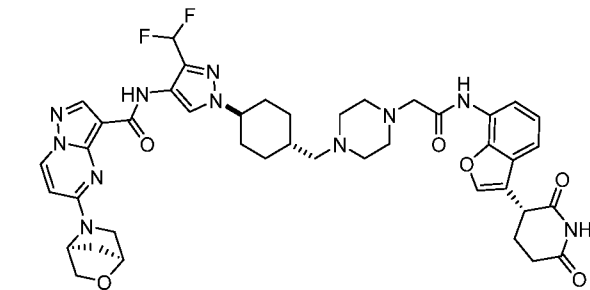
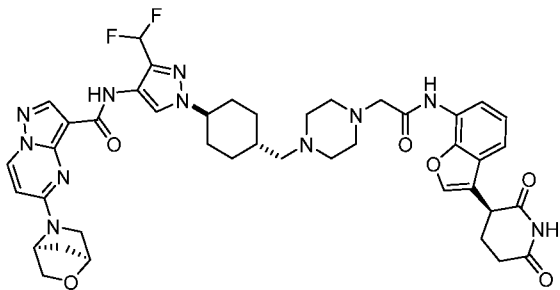


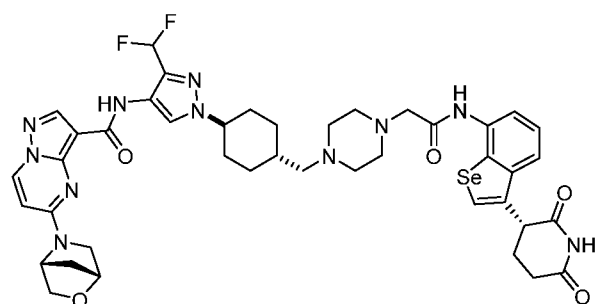
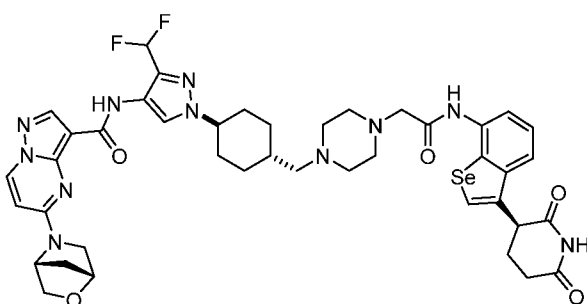
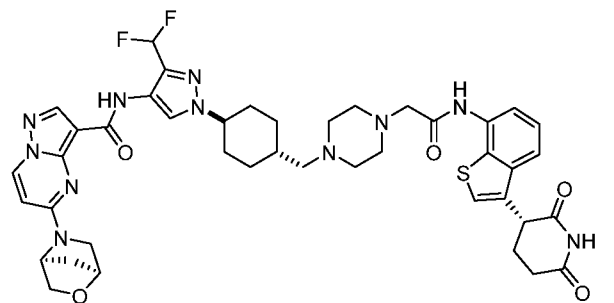
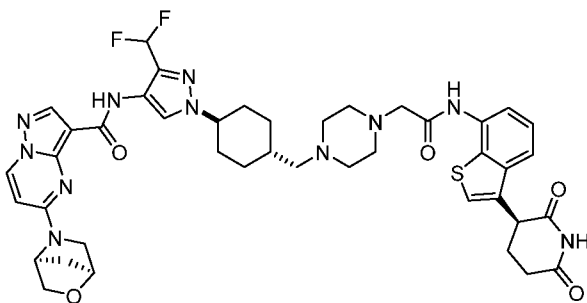
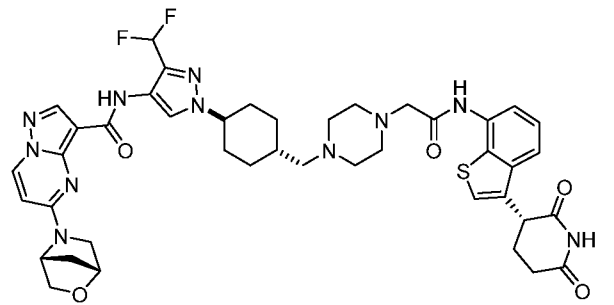
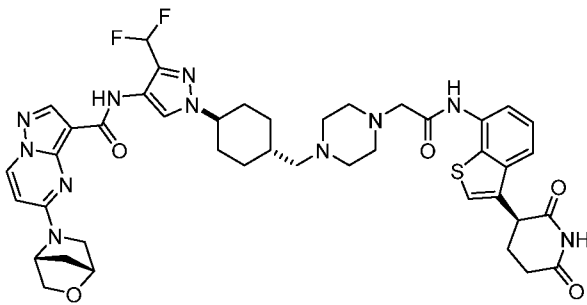
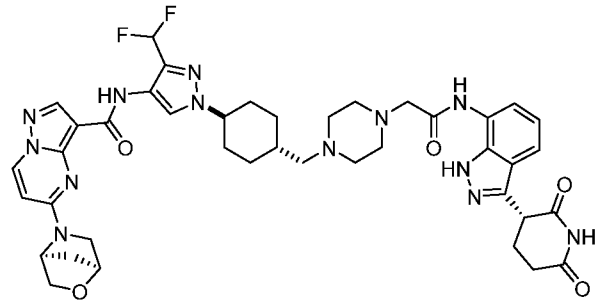
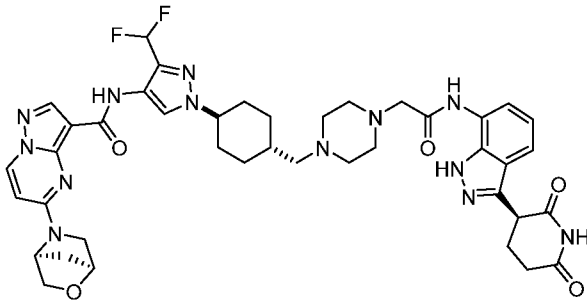
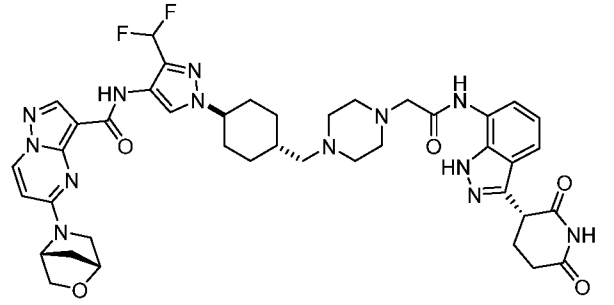
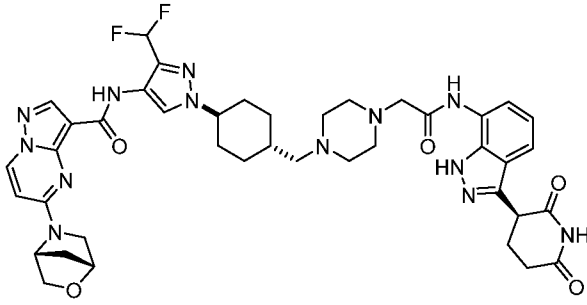


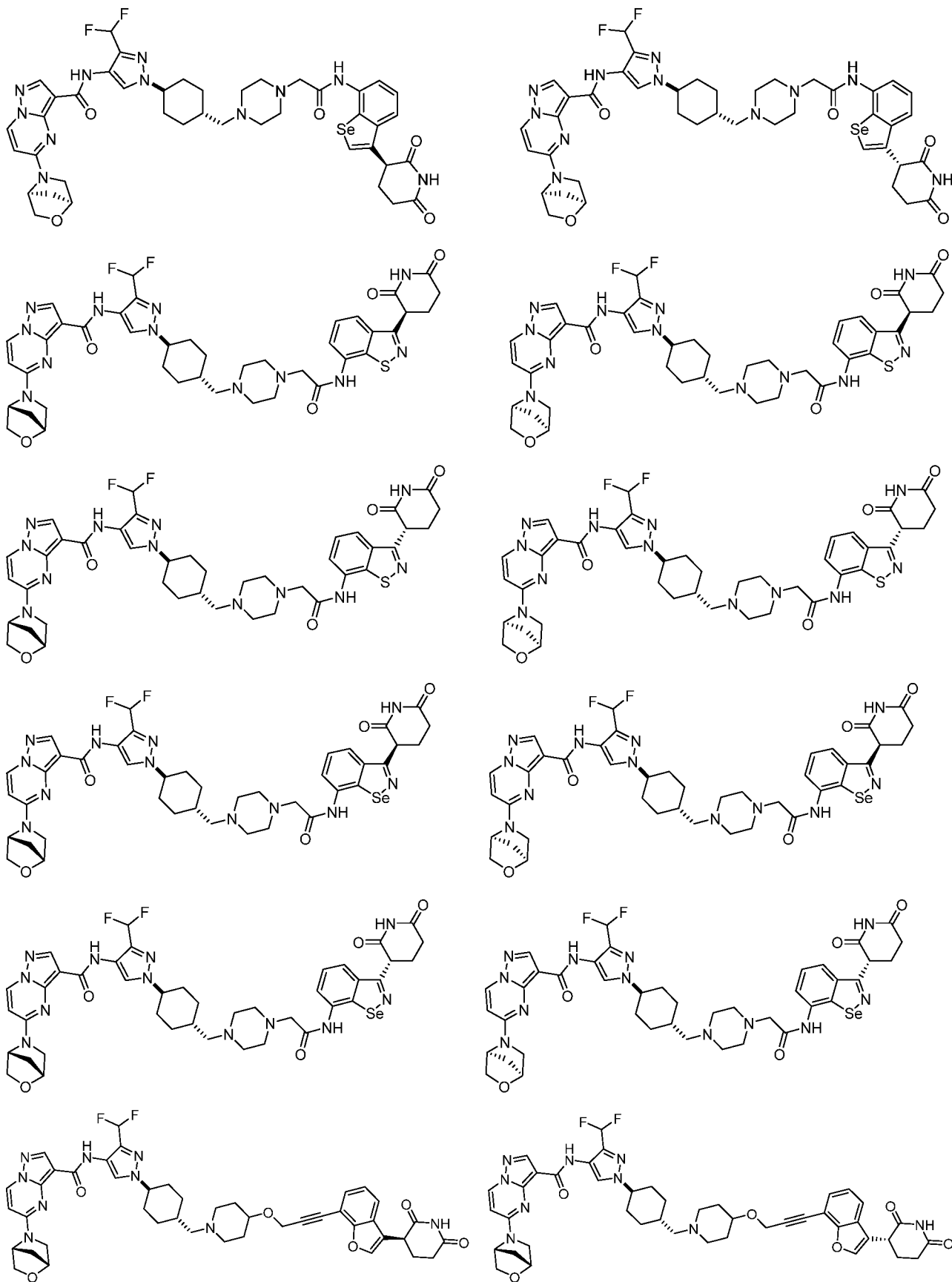


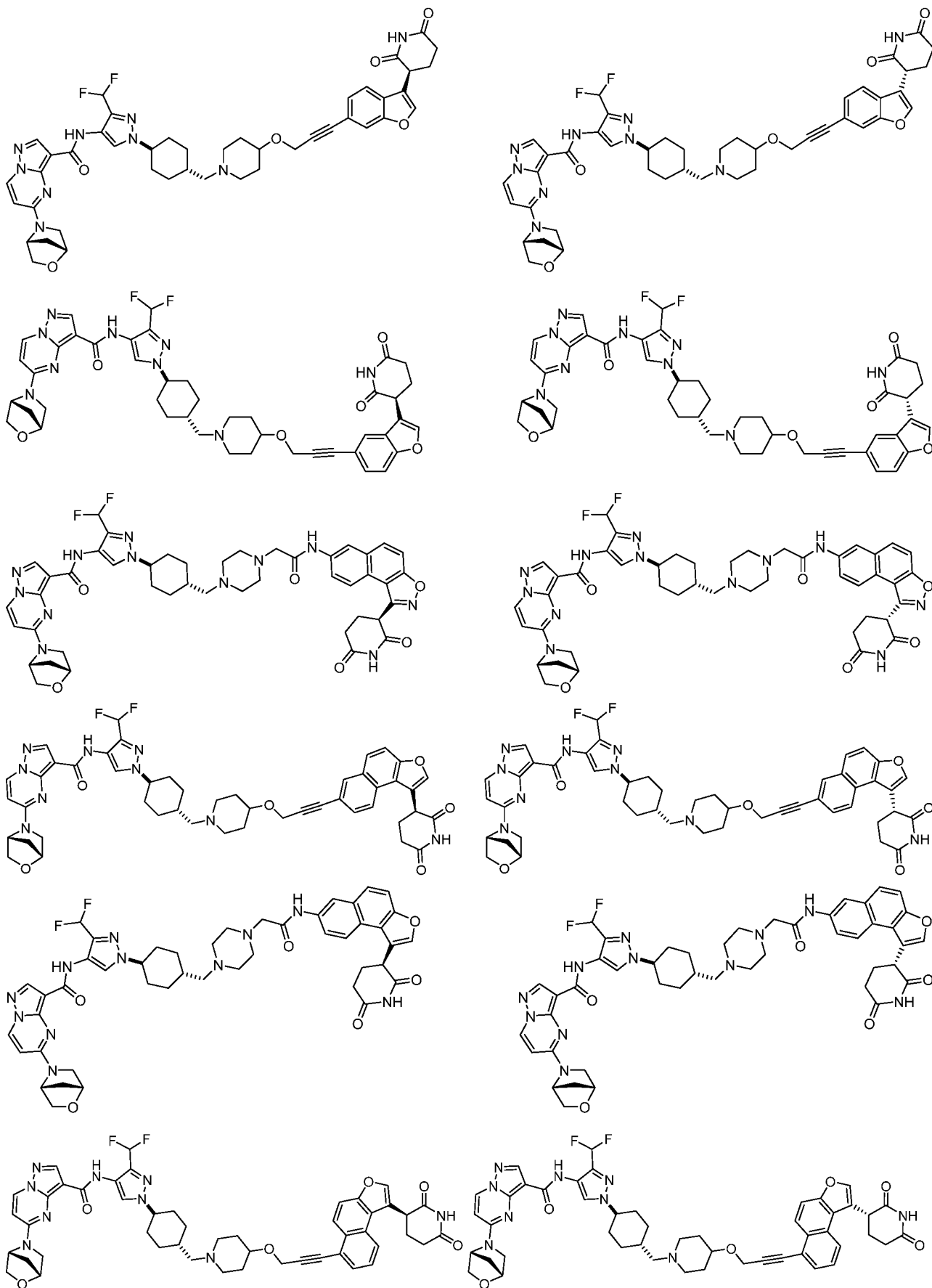
本发明的一些方案中，上述化合物选自：

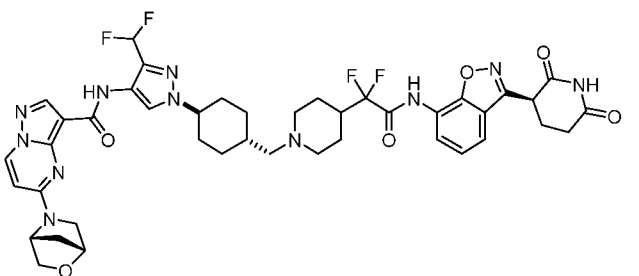
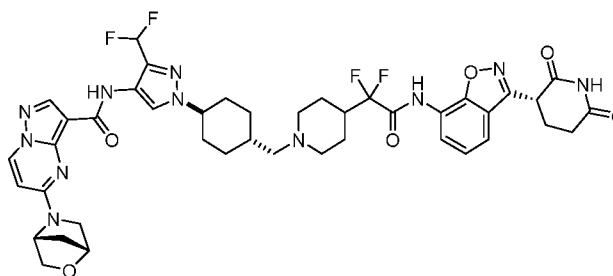
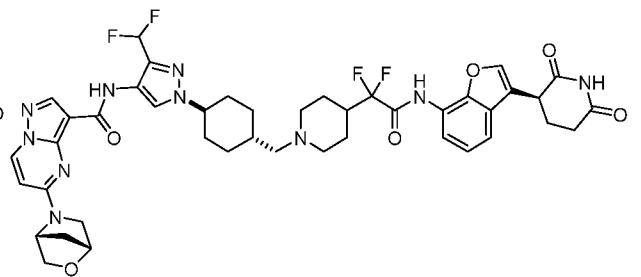
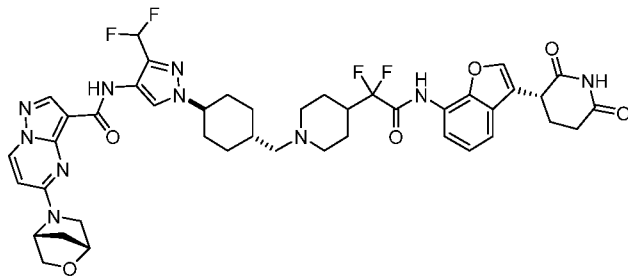
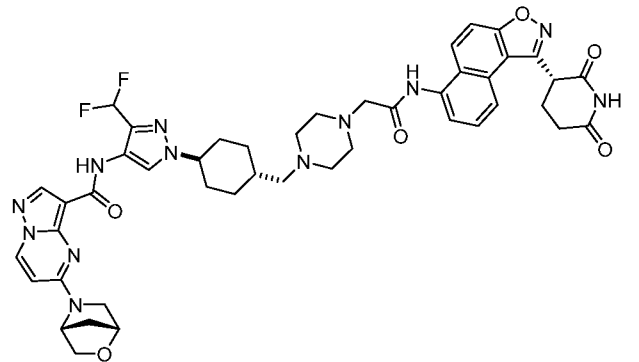
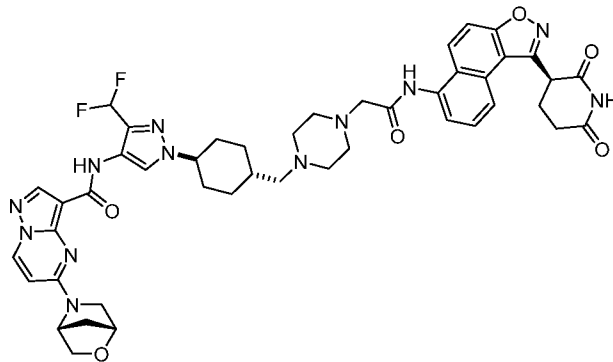
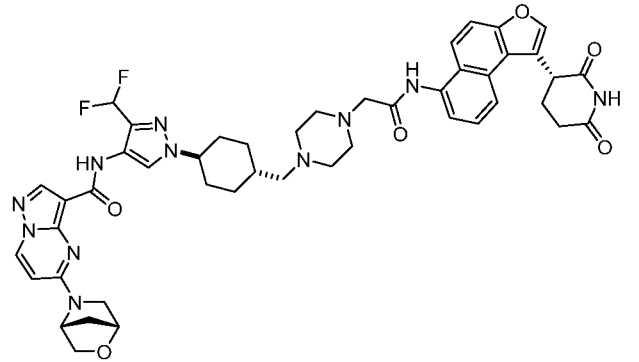
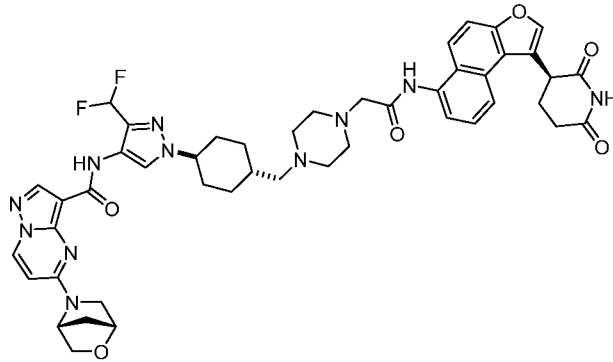
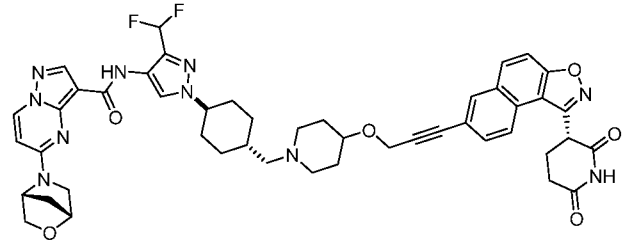
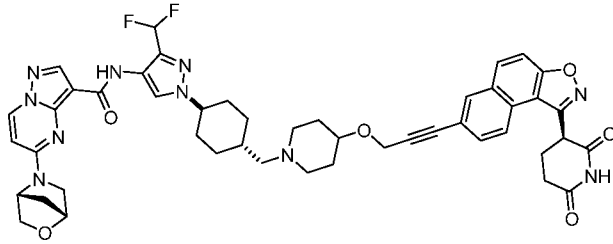
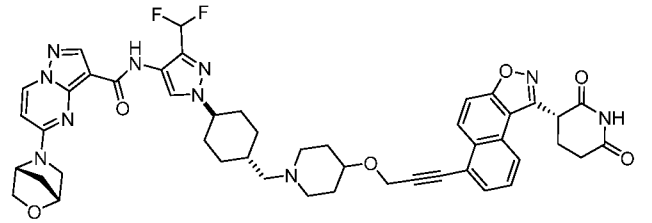
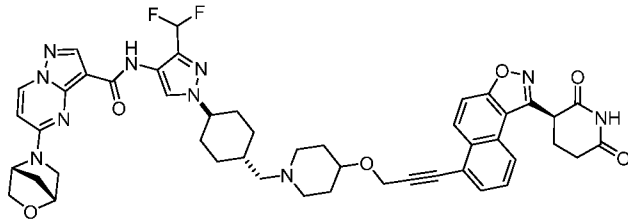


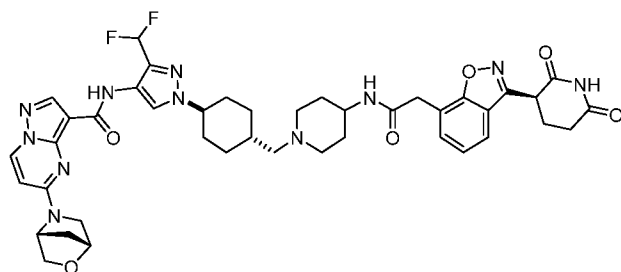
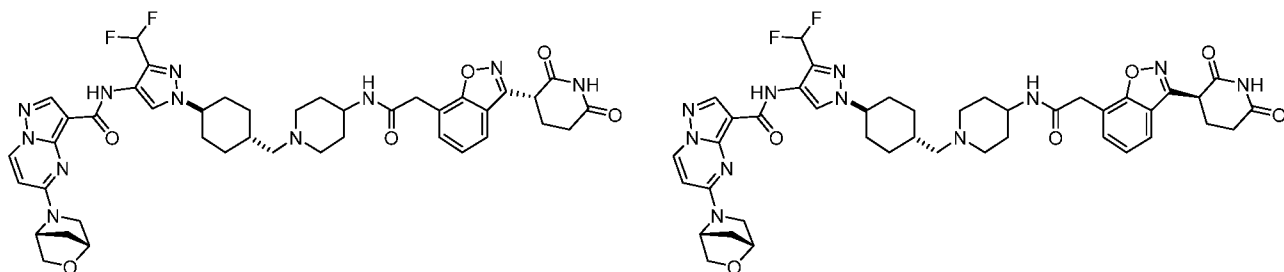
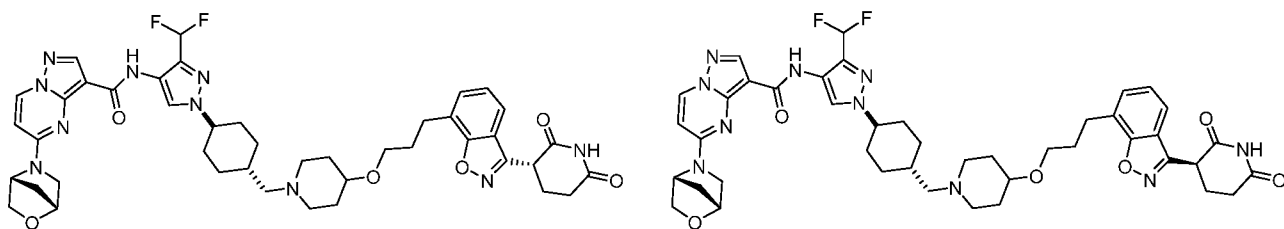
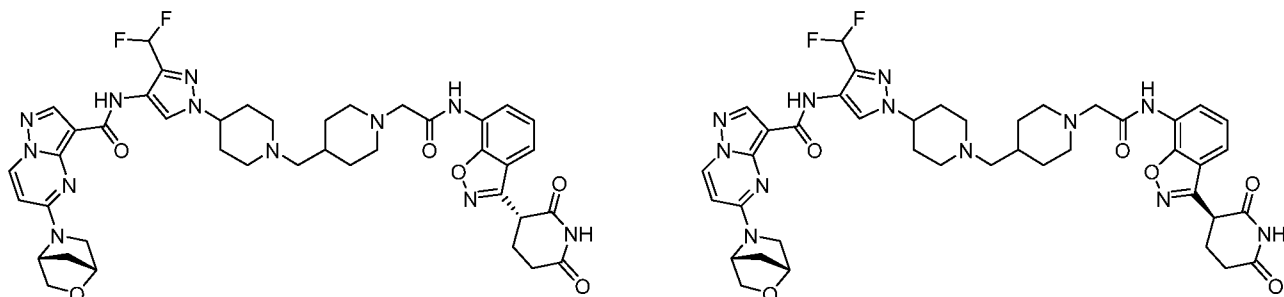
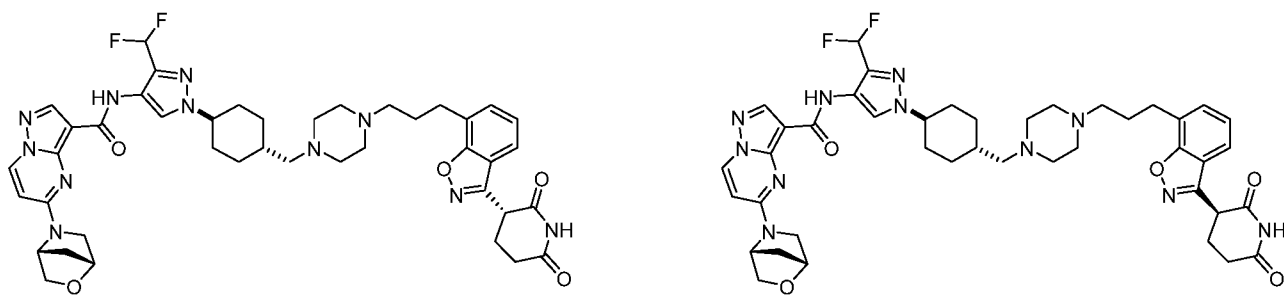
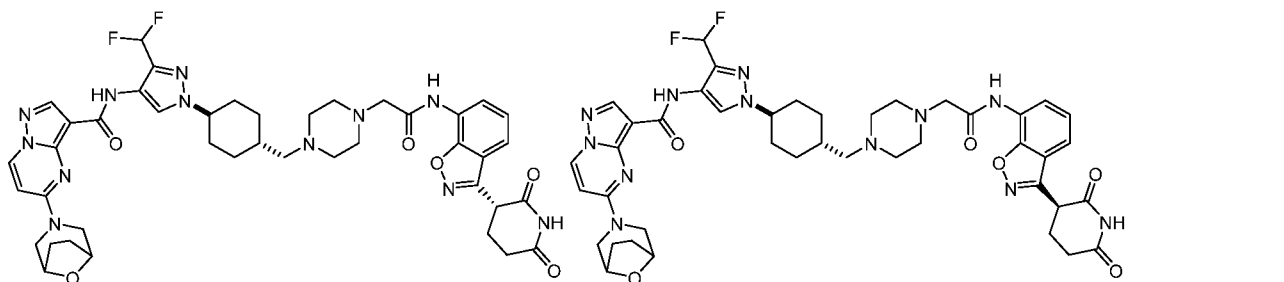
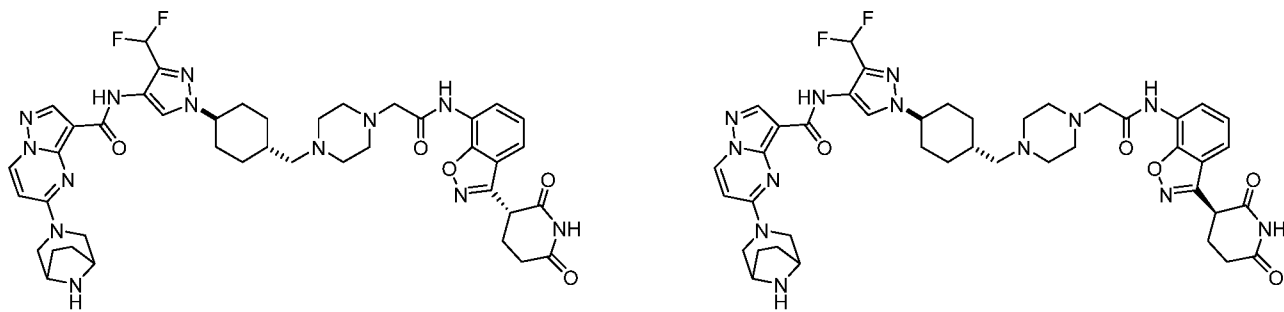


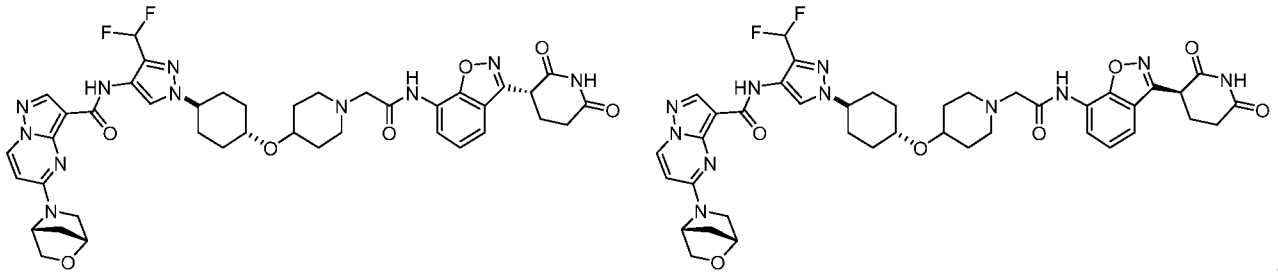










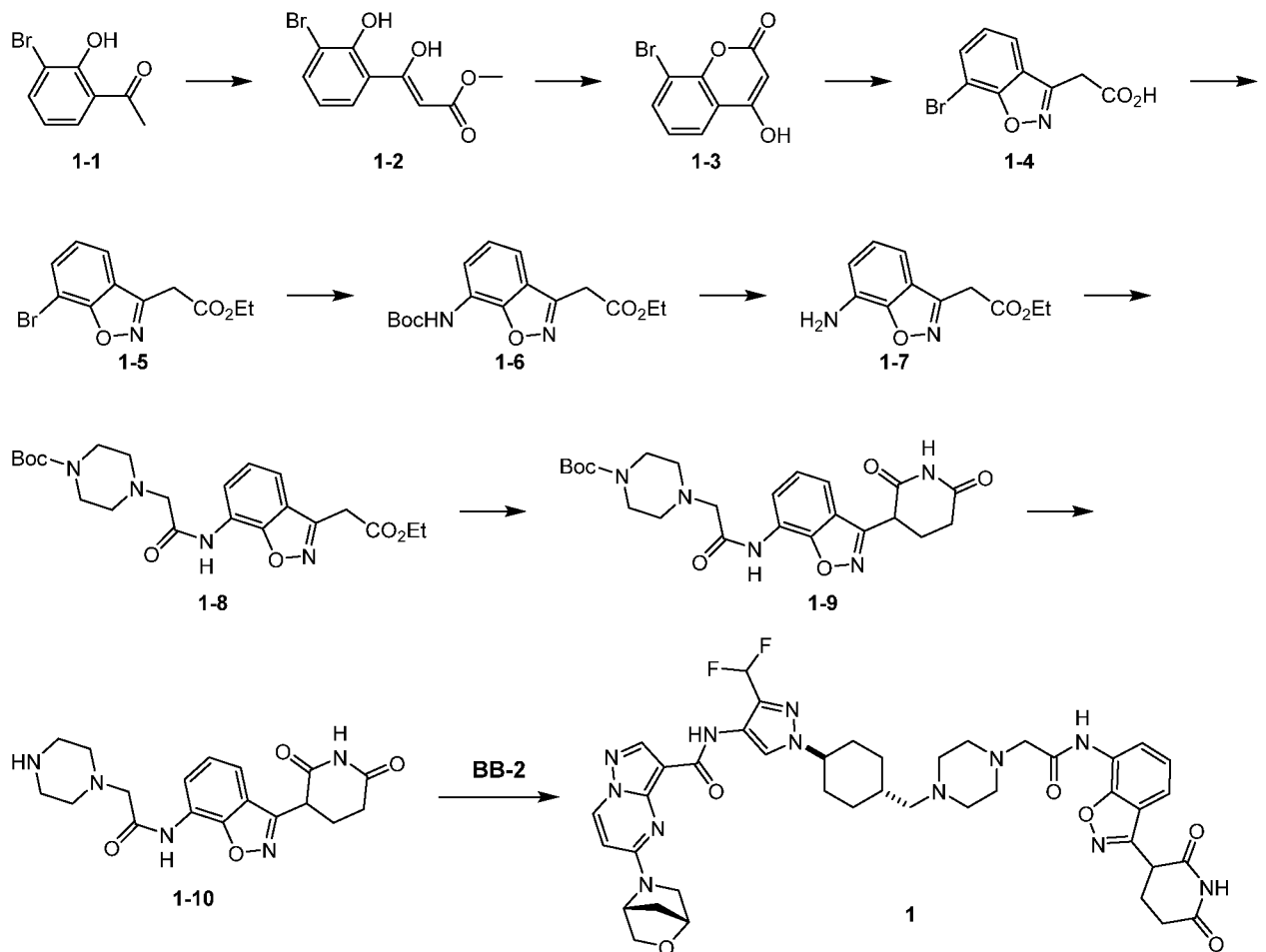


本发明还提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与白细胞介素-1受体相关激酶4蛋白降解靶向嵌合体相关疾病的药物中的应用。

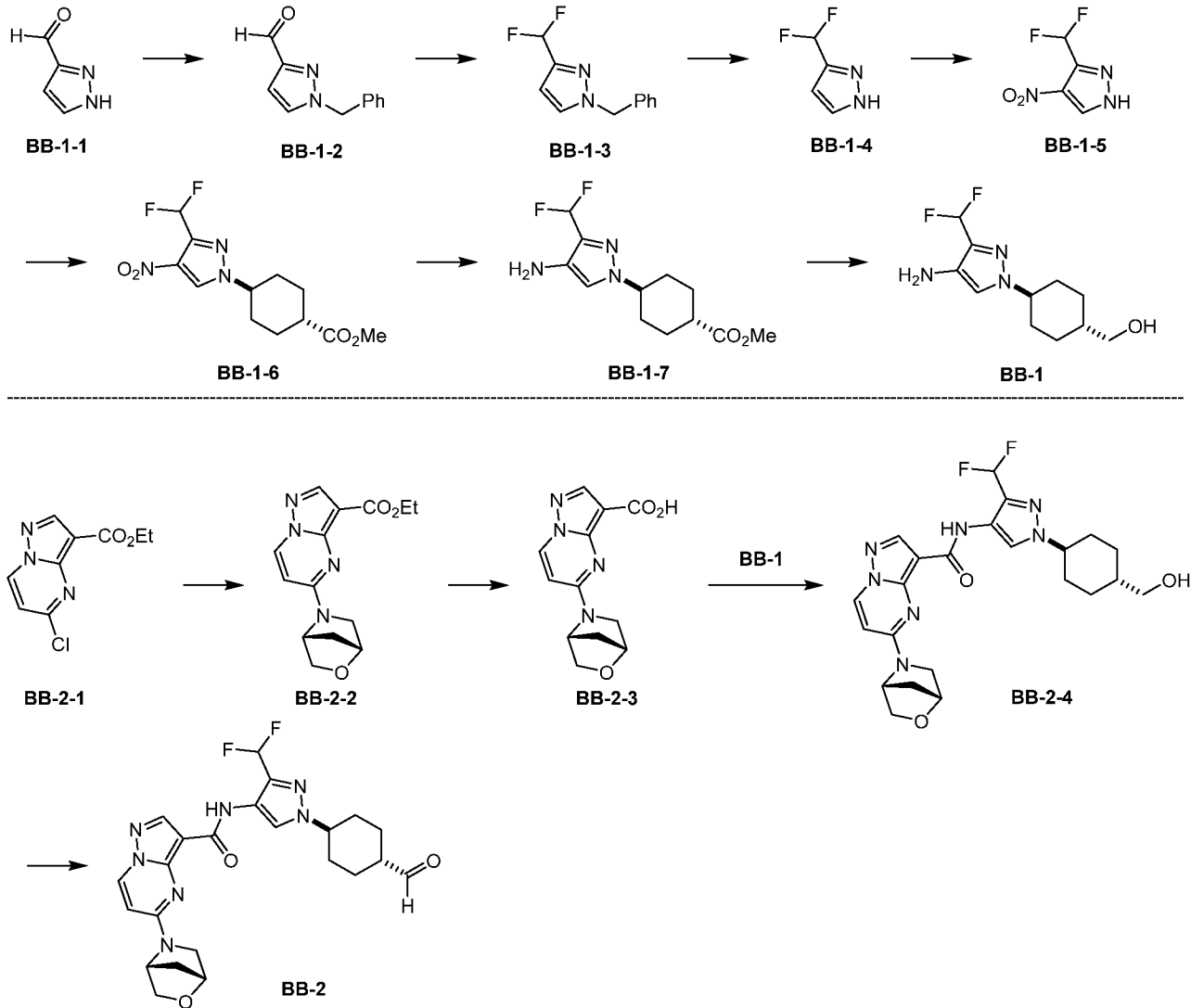
本发明还提供治疗与白细胞介素-1受体相关激酶4蛋白降解靶向嵌合体相关疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物（优选人类）给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的一些方案中，上述与白细胞介素-1受体相关激酶4蛋白降解靶向嵌合体相关疾病选自炎症或免疫类疾病。

本发明还提供如下的合成路线：



39



技术效果

本发明化合物在细胞 K562 IRAK4-HiBiT 中展现出优异的靶蛋白降解作用。本发明化合物的口服血浆系统暴露量较高。在啮齿动物小鼠和非啮齿类动物比格犬、食蟹猴中，本发明化合物的药代动力学性质较优。本发明化合物对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎的后足足容积、后足关节炎指数评分和后足承重差均具有治疗效果，且呈剂量依赖。本发明化合物对咪喹莫特致小鼠银屑病模型病理评分、耳厚度增加和脾脏重量均有改善作用，对病灶处皮肤中的炎症因子也有抑制作用，表明其对该银屑病模型动物具有治疗效果，且高剂量（300 mpk）的治疗效果优于中低剂量（100 mpk、30 mpk）。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠

的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

术语“泛素连接酶”指促进泛素至特定底物蛋白质的转移的蛋白质家族，靶向底物蛋白质用于降解。例如，IAP，E3 泛素连接酶蛋白，其单独或与 E2 泛素缀合酶组合引起泛素与靶蛋白上的赖氨酸的附着，并且随后靶向特定蛋白质底物用于被蛋白酶体降解。因此，单独或与 E2 泛素缀合酶复合的 E3 泛素连接酶负责泛素至靶蛋白的转移。一般而言，泛素连接酶涉及多泛素化，使得第二泛素附着于第一泛素；第三泛素附着于第二泛素，如此等等。多泛素化将蛋白质标记用于被蛋白酶体降解。然而，存在一些泛素化事件，其限于单泛素化，其中仅单个泛素通过泛素连接酶加入底物分子。单泛素化蛋白质不被靶向蛋白酶体用于降解，而是可以在其细胞位置或功能中改变，例如，经由结合具有能够结合泛素的结构域的其他蛋白质。更复杂的是，泛素的不同赖氨酸可被 E3 靶向以制备链。最常见的赖氨酸是泛素链上的 Lys48。这是用于制备被蛋白酶体识别的聚泛素的赖氨酸。

术语“靶向嵌合体”表示包含两种小分子配体的双官能分子，一种具有针对目的靶蛋白的高亲和力，以及第二种用于募集 E3 连接酶，所述 E3 连接酶使蛋白质泛素化并靶向蛋白质以通过 26S 蛋白酶体进行蛋白水解。

本发明化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本发明化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。

术语“治疗”意为将本发明所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i)治疗特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本发明化合物的用量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式

以及待治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

除非本发明中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

除非另有说明，术语“异构体”意在包括几何异构体、顺反异构体、立体异构体、对映异构体、旋光异构体、非对映异构体和互变异构体。





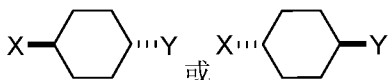
本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

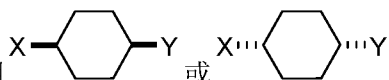
除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

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

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

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示相对构型，例如，用  表示反式 1、4-二取代的环己烷，

用  表示顺式 1、4-二取代的环己烷。

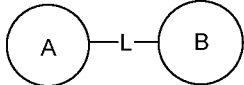
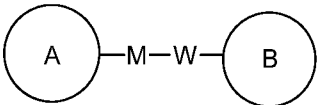
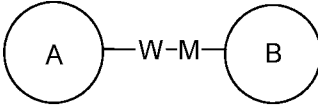
除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，




或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。


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

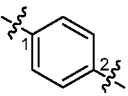
可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

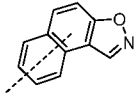
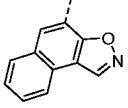
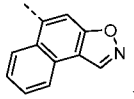
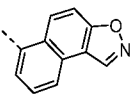
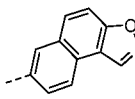
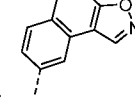
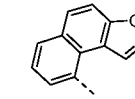
本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 ，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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

 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

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

表示萘环上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、、、、、这 6 种连接方式。

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

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

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

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

除非另有规定，术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。

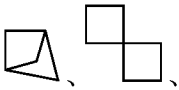
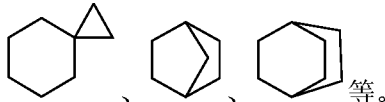
除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“卤代烷基”表示烷基基团的一个或多个氢被卤素取代，确切地包括单卤代烷基、双卤代烷基和多卤代烷基。例如“C₁₋₃ 卤代烷基”表示包含 1 至 3 个碳原子的单卤代烷基和多卤代烷基。所述 C₁₋₃ 卤代烷基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃、C₂ 和 C₁ 卤代烷基等。C₁₋₃ 卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基等。

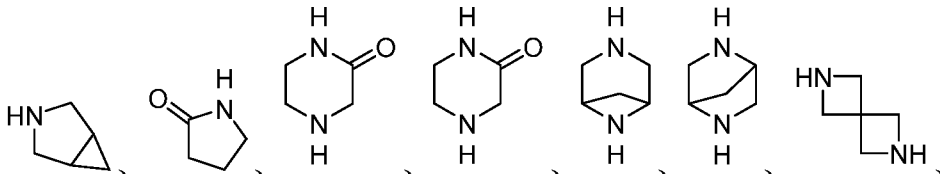
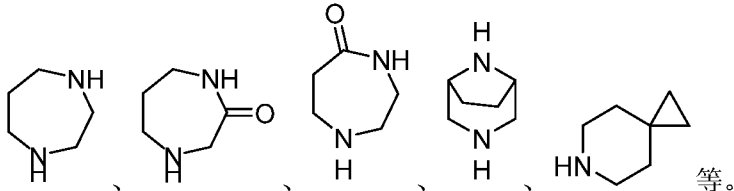
除非另有规定，术语“卤代烷基”表示烷氧基基团的一个或多个氢被卤素取代，确切地包括单卤代烷氧基、双卤代烷氧基和多卤代烷氧基。例如“ C_{1-3} 卤代烷氧基”表示包含 1 至 3 个碳原子的单卤代烷氧基和多卤代烷氧基。所述 C_{1-3} 卤代烷氧基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 、 C_2 和 C_1 卤代烷氧基等。 C_{1-3} 卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、3-溴丙氧基等。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所述的环包括单环，也包括螺环、并环和桥环等双环或多环体系。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定，该环任选地包含1~3个杂原子。因此，“5~7元环”包括例如苯基、吡啶基和哌啶基；另一方面，术语“5~7元杂环烷基”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，“ C_{5-8} 环烷基”表示由 5 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{5-8} 环烷基包括 C_{5-6} 、 C_{5-7} 、 C_{6-7} 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 环烷基等；

其可以是一价、二价或者多价。 C_{5-7} 环烷基的实例包括，但不限于，环戊基、环己基、环庚基、、等。

除非另有规定，术语“5-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 8 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、N、Si 或 Se 的杂原子，其余为碳原子，其中碳原子可以被氧代（即 C(O)），氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-8 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。5-8 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、

1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、、等。

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

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

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

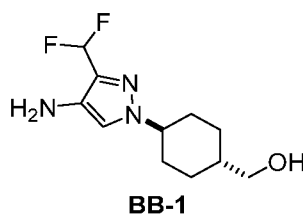
本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明采用下述缩略词：Ph 代表苯基；Me 代表甲基；Et 代表乙基；M 表示摩尔每升；Boc 代表叔丁氧羰基，是一种氨基保护基；室温代表 20~25 $^{\circ}$ C。

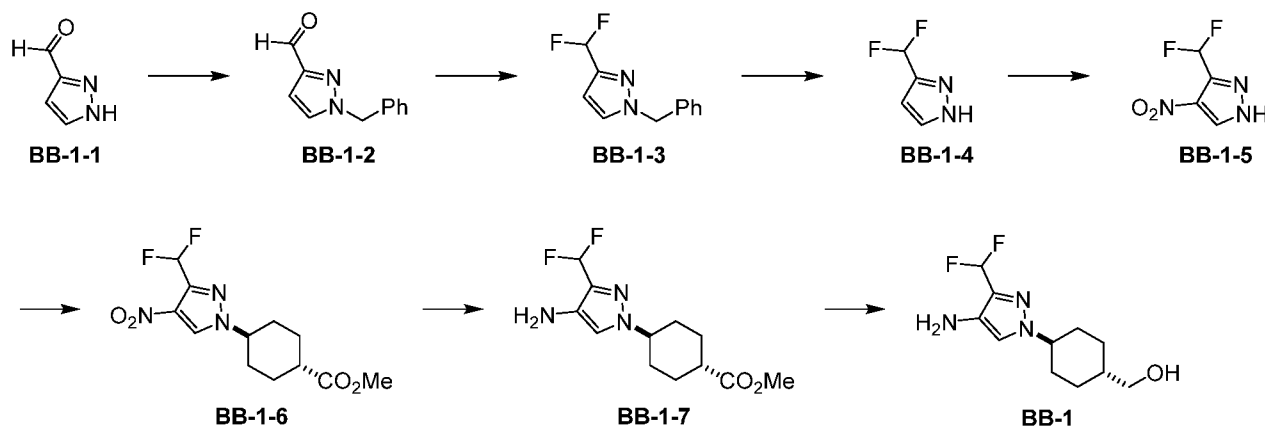
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

参考例 1



合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-1-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **BB-1-1** (40 g, 416.29 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (400 mL) 中, 随后依次加入苄溴 (74.76 g, 437.10 mmol, 51.92 mL) 和碳酸铯 (339.09 g, 1.04 mol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (1500 mL), 用乙酸乙酯 (5×1000 mL) 萃取。合并有机相, 用 10%食盐水 (1000 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-20/1, 体积比), 得到中间体 **BB-1-2**。MS-ESI m/z : 187.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 **BB-1-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-1-2** (58 g, 311.48 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL) 中, 随后冷却至 0°C, 再加入二乙氨基三氟化硫 (150.62 g, 934.43 mmol), 反应混合物缓慢升温至室温, 并在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至 0°C, 向反应液缓慢滴加甲醇 (200 mL), 然后加入水 (1000 mL), 用乙酸乙酯 (1000 mL×3) 萃取。合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠溶液 (1000 mL) 和饱和食盐水 (1000 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-20/1, 体积比), 得到粗品。向所得粗品中加入石油醚 (20 mL), 室温下搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼用石油醚 (10 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-1-3**。MS-ESI m/z : 209.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.32 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H)。

步骤 3: 中间体 **BB-1-4** 的合成

室温下, 将中间体 **BB-1-3** (26.5 g, 127.28 mmol) 溶于甲醇 (300 mL) 中, 随后依次加入氢氧化钡/碳 (5 g, 纯度: 20%) 和盐酸 (2 M, 25 mL), 反应混合物加热至 60°C, 并在氢气 (50 psi) 氛围下搅拌反应 30 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤除去不溶物, 滤饼用甲醇 (800 mL) 淋洗, 滤液减压出去溶剂, 得到中间体 **BB-1-4**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.41 (br s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.51 ($J = 1.2$ Hz, 1H)。

步骤 4: 中间体 **BB-1-5** 的合成

0°C下, 将中间体 **BB-1-4** (30 g, 254.06 mmol) 溶于浓硫酸 (300 mL, 纯度: 98%) 中, 然后滴加浓硝酸 (68.950 g, 711.24 mmol, 49.25 mL, 纯度: 65~68%), 反应混合物在 0°C下搅拌反应 10 分钟, 然后加热至 115°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液缓慢倒入到冰水 (1000 mL) 中, 用乙酸乙酯 (500 mL×3) 萃取。合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠溶液 (500 mL) 和饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体 **BB-1-5**。MS-ESI m/z : 164.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.39 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 53.0$ Hz, 1H)。

步骤 5: 中间体 **BB-1-6** 的合成

室温和氮气保护下, 将顺式 4-羟基环己烷甲酸甲酯 (35 g, 221.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (350 mL) 中, 随后加入三乙胺 (22.39 g, 221.25 mmol, 30.79 mL), 冷却至 0°C, 再缓慢滴加甲烷磺酰氯 (31.99 g, 279.26

mmol, 21.61 mL), 滴加完毕后, 反应混合物在 0°C 下搅拌反应 0.5 小时。反应完毕后, 缓慢加入水 (300 mL), 用二氯甲烷 (300 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到粗品, 直接用于下一步。

室温下, 将上述得到的粗品和中间体 **BB-1-5** (13.5 g, 82.78 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中, 随后加入碳酸钾 (24 g, 173.65 mmol), 反应混合物加热至 80°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/3, 体积比), 得到中间体 **BB-1-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1H), 7.12 (t, *J*=53.6 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H)。

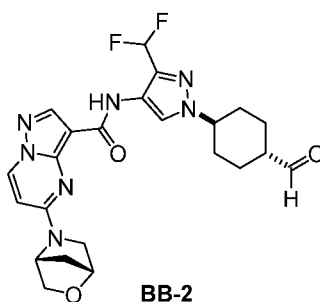
步骤 6: 中间体 **BB-1-7** 的合成

室温下, 将湿钨碳 (1.5 g, 纯度: 10%) 加入到四氢呋喃 (200 mL) 中, 随后加入中间体 **BB-1-6** (7.5 g, 24.73 mmol), 反应混合物在室温和氢气 (15 psi) 氛围下搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 过滤除去不溶物, 滤饼用二氯甲烷 (50 mL×2) 淋洗, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/2, 体积比), 得到中间体 **BB-1-7**。MS-ESI *m/z*: 274.1 [M+H]⁺。

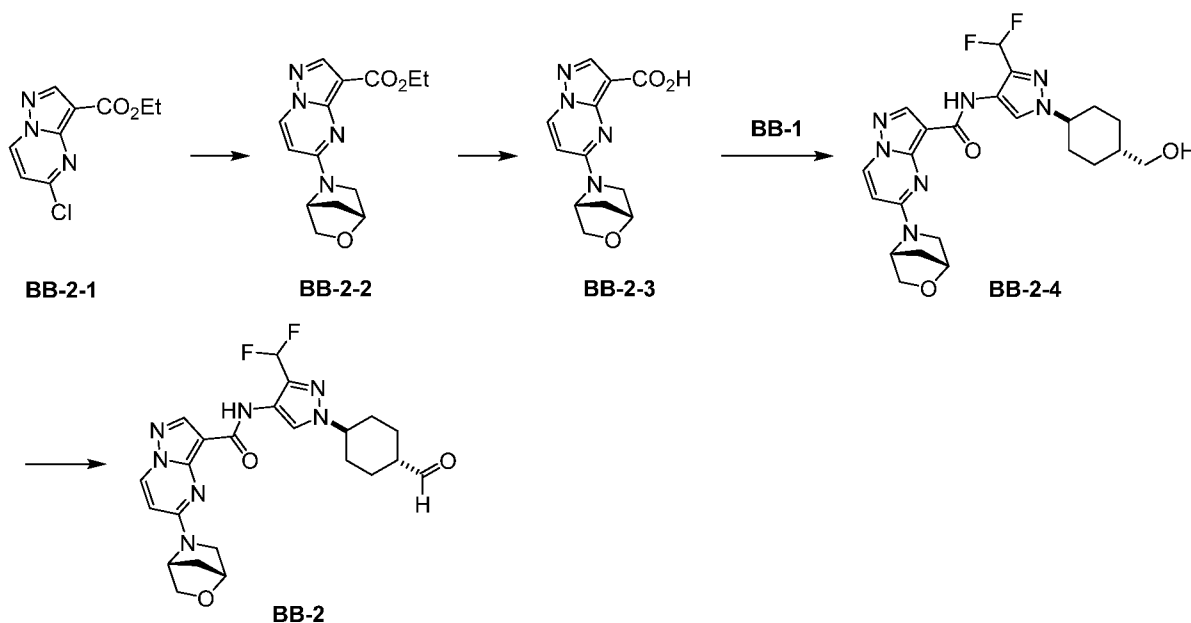
步骤 7: 中间体 **BB-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-1-7** (4 g, 14.64 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 和甲醇 (5 mL) 的混合溶剂中, 随后缓慢滴加硼氢化锂的四氢呋喃溶液 (2 M, 14.64 mL), 滴加完毕后, 反应混合物加热至 60°C 并搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 缓慢加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL×5) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体 **BB-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.03 (s, 1H), 6.69 (t, *J*=54.8 Hz, 1H), 3.95 (tt, *J*=4.0 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.51 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H)。

参考例 2



合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-2-2** 的合成

室温下, 将中间体 **BB-2-1** (5.5 g, 24.38 mmol) 和 (1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐 (4.96 g, 36.56 mmol) 溶于乙腈 (60 mL) 中, 随后加入 N,N-二异丙基乙胺 (9.45 g, 73.13 mmol, 12.74 mL), 反应混合物加热至 60°C 并搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 先采用二氯甲烷, 然后采用乙酸乙酯), 得到中间体 **BB-2-2**。MS-ESI m/z : 289.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 **BB-2-3** 的合成

室温下, 将中间体 **BB-2-2** (7 g, 24.28 mmol) 和一水合氢氧化锂 (5.09 g, 121.40 mmol) 溶于甲醇 (70 mL) 和水 (14 mL) 混合溶剂中, 反应混合物加热至 60°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 直接减压浓缩除去溶剂, 向所得残余物中加入水 (150 mL), 用 1 M 稀盐酸调节 pH 至 5~6, 再用乙酸乙酯 (150 mL×6) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体 **BB-2-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.62 (s, 1H), 8.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.85-6.30(m, 1H), 5.09 (d, $J=75.2$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.76 (d, $J=42.4$ Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H)。

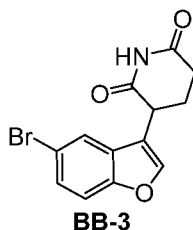
步骤 3: 中间体 **BB-2-4** 的合成

室温下, 将中间体 **BB-2-3** (3.5 g, 11.80 mmol) 溶于乙腈 (40 mL) 中, 随后依次加入 N-甲基咪唑 (3.39 g, 41.29 mmol) 和四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (3.97 g, 14.16 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时, 再加入中间体 **BB-1** (3.47 g, 14.16 mmol), 反应混合物继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼用乙腈 (3 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-2-4**。MS-ESI m/z : 488.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.61 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J=54.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.07 (td, $J=4.0$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 2H)。

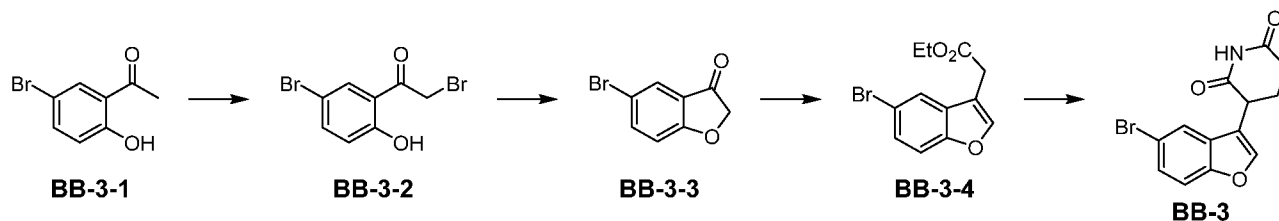
步骤 4: 中间体 **BB-2** 的合成

室温 and 氮气保护下, 将中间体 **BB-2-4** (160 mg, 328.20 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 随后加入戴斯-马丁氧化剂 (167.05 mg, 393.85 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷 (2 ml) 淋洗, 滤液用氮气流吹干, 得到中间体 **BB-2**, 直接用于下一步。MS-ESI m/z : 486.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考例 3



合成路线:

步骤 1: 中间体 **BB-3-2** 的合成

室温 and 氮气保护下, 将化合物 **BB-3-1** (200 g, 930.04 mmol) 溶于氯仿 (1000 mL) 和乙酸乙酯 (1000 mL) 中, 随后加入溴化铜 (415.45 g, 1.86 mol), 反应混合物加热至 90°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (1.5 L) 淋洗, 得到中间体 **BB-3-2** 的溶液, 直接用于下一步。

步骤 2: 中间体 **BB-3-3** 的合成

将上述得到的中间体 **BB-3-2** 的溶液 (3.5 L) 降温至 0°C, 随后缓慢滴加三乙胺 (141.17 g, 1.40 mol, 194.18 mL), 滴加完毕后, 反应混合物缓慢升温至室温并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (2 L), 分液, 水相用二氯甲烷 (500 mL) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (1 L \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体 **BB-3-3**。

步骤 3: 中间体 **BB-3-4** 的合成

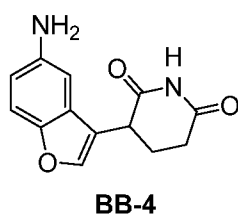
室温 and 氮气保护下, 将中间体 **BB-3-3** (198.1 g, 929.93 mmol) 溶于甲苯 (1.5 L) 中, 随后加入乙氧甲基亚甲基三苯基膦 (388.76 g, 1.12 mol), 反应混合物加热至 130°C 并搅拌反应 36 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 向所得残余物中加入甲基叔丁基醚 (700 mL \times 3), 室温下搅拌 20 分钟, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (100 mL) 淋洗, 收集滤液。滤液减压除去溶剂, 所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-70/1, 体积比), 得到中间体 **BB-3-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J=0.8$

Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

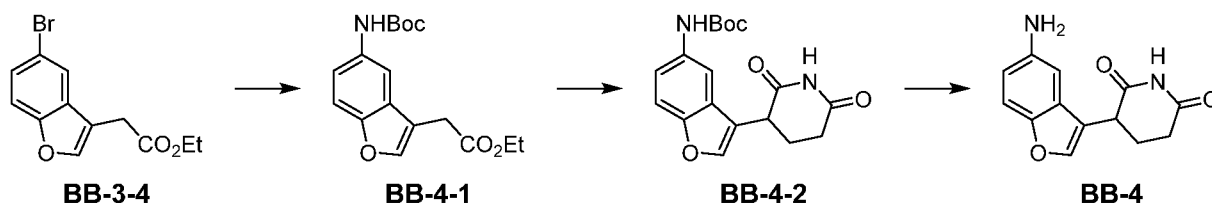
步骤 4: 中间体 **BB-3** 的合成

室温下, 将中间体 **BB-3-4** (5 g, 17.66 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 随后依次加入丙烯酰胺 (1.51 g, 21.19 mmol) 和叔丁醇钾 (2.97 g, 26.49 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 1 M 稀盐酸 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL \times 2) 萃取。合并有机相, 用 10% 食盐水 (150 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。向所得残余物中加入乙酸乙酯 (30 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-3**。MS-ESI m/z : 308.0 $[M+H]^+$, 310.1 $[M+H+2]^+$ 。

参考例 4



合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-4-1** 的合成

室温和氮气保护下, 向甲苯 (100 mL) 和水 (20 mL) 混合溶剂中依次加入中间体 **BB-3-4** (5 g, 17.66 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (2.48 g, 21.19 mmol)、磷酸钾 (11.25 g, 52.98 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨 (323.44 mg, 353.21 μ mol) 和 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (299.98 mg, 706.42 μ mol), 反应混合物加热至 110 $^{\circ}$ C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (100 mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 淋洗, 合并滤液, 静置分液, 收集有机相。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/5, 体积比), 得到中间体 **BB-4-1**。 1 H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.67 (q, $J=1.2$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步骤 2: 中间体 **BB-4-2** 的合成

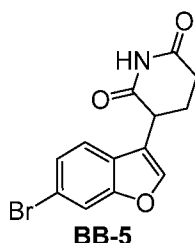
室温下, 将中间体 **BB-4-1** (5.6 g, 17.54 mmol) 和丙烯酰胺 (1.50 g, 21.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 随后加入叔丁醇钾 (1.8 g, 16.04 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时, 再补加叔丁醇钾 (0.6 g, 5.35 mmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 0.5 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 1 M 稀盐酸 (300 mL) 中, 搅拌 10 分钟, 过滤, 用水 (100 mL) 淋洗滤饼, 收集滤饼。所得滤饼经过柱层析分

离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/1, 体积比), 得到中间体 **BB-4-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 3.97 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。

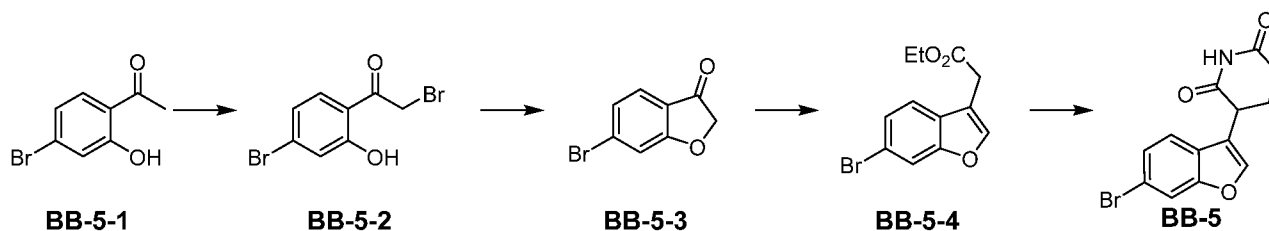
步骤 3: 中间体 **BB-4** 的盐酸盐合成

室温下, 将中间体 **BB-4-2** (2.3 g, 6.68 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 40 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-4** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ: 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J*=5.2 Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H)。

参考例 5



合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-5-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **BB-5-1** (200 g, 930.04 mmol) 溶于氯仿 (1 L) 和乙酸乙酯 (1 L) 中, 随后加入溴化铜 (415.45 g, 1.86 mol), 反应混合物加热至 90°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (300 mL×2) 淋洗, 收集滤液, 得到中间体 **BB-5-2** 的溶液, 直接用于下一步。

步骤 2: 中间体 **BB-5-3** 的合成

将上述得到的中间体 **BB-5-2** (273 g, 928.76 mmol) 的溶液冷却至 0°C, 随后缓慢滴加三乙胺 (140.97 g, 1.39 mol, 193.91 mL), 滴加完毕后, 反应混合物缓慢升温至室温, 搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 加入水 (600 mL), 萃取分液, 有机相用饱和食盐水 (1 L) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去一半溶剂, 加入甲苯 (500 mL), 继续减压浓缩除去残留的低沸点溶剂, 得到中间体 **BB-5-3** 的甲苯溶液。

步骤 3: 中间体 **BB-5-4** 的合成

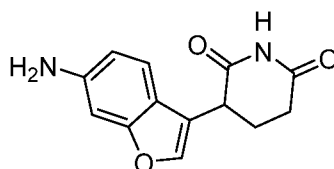
室温和氮气保护下, 向二分之一的上述中间体 **BB-5-3** 的甲苯溶液中加入甲苯 (2 L), 随后加入乙氧甲

酰基亚甲基三苯基膦 (161.90 g, 464.73 mmol), 反应混合物加热至 130°C 并搅拌反应 20 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 两批次合并处理。减压浓缩除去溶剂, 向所得残余物中加入甲基叔丁基醚 (800 mL), 室温下搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (100 mL×2) 淋洗, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100/1-10/1, 体积比), 得到中间体 **BB-5-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

步骤 4: 中间体 **BB-5** 的合成

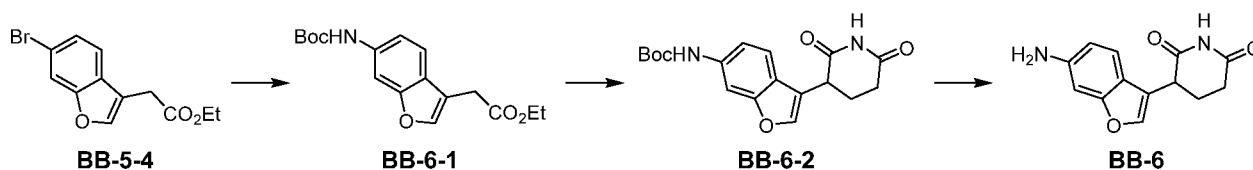
室温下, 将中间体 **BB-5-4** (5.00 g, 17.66 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 随后依次加入丙烯酰胺 (1.51 g, 21.19 mmol) 和叔丁醇钾 (2.97 g, 26.49 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 倒入 1 M 稀盐酸 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并有机相, 用 10% 食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/1, 体积比), 得到中间体 **BB-5**。MS-ESI *m/z*: 308.0 [M+H]⁺, 310.0 [M+H+2]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.91 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 4.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.58 (dt, *J* = 4.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H).

参考例 6



BB-6

合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-6-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-5-4** (10 g, 35.32 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (4.97 g, 42.39 mmol)、磷酸钾 (22.49 g, 105.96 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (646.88 mg, 706.42 μmol) 和 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (599.95 mg, 1.41 mmol) 溶于甲苯 (100 mL) 和水 (20 mL) 中, 反应混合物加热至 110°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (70 mL×3) 萃取。合并有机相,

用饱和食盐水 (70 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。残余物中加入正庚烷 (70 mL), 室温搅拌 10 分钟, 过滤, 收集滤饼。向滤饼中再次加入正庚烷 (50 mL), 室温搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼用正庚烷 (10 mL×3) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-6-1**。MS-ESI m/z : 264.2 [M-55]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=1.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.19 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

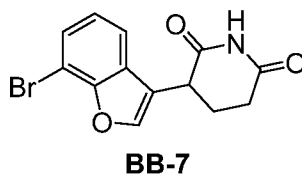
步骤 2: 中间体 **BB-6-2** 的合成

室温下, 将中间体 **BB-6-1** (9.8 g, 30.69 mmol) 和丙烯酰胺 (2.62 g, 36.83 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 随后加入叔丁醇钾 (6.20 g, 55.24 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 0.5 M 盐酸 (120 mL) 中, 然后加入水 (300 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。向所得残余物中加入甲基叔丁基醚 (70 mL), 室温搅拌 0.5 小时, 过滤, 用甲基叔丁基醚 (10 mL×3) 淋洗滤饼, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-6-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.88 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=1.4$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=4.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3: 中间体 **BB-6** 的盐酸盐的合成

室温下, 将中间体 **BB-6-2** (6.6 g, 19.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 150 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 减压除去溶剂, 得到中间体 **BB-6** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.92 (s, 1H), 10.06 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=1.8$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=4.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H)。

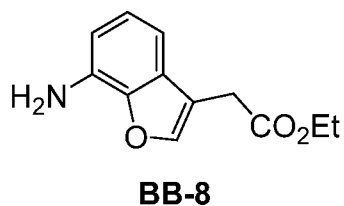
参考例 7



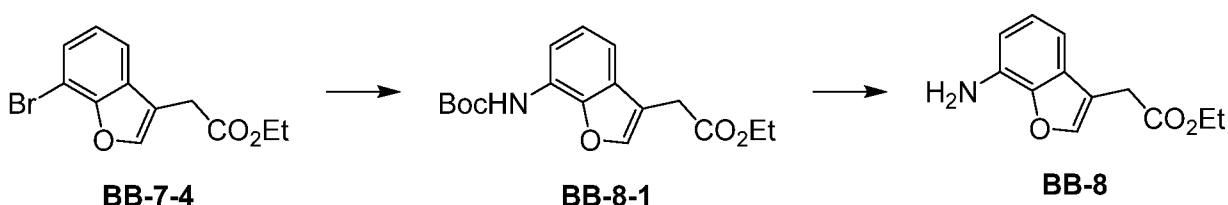
合成路线:

(dd, $J=4.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H).

参考例 8



合成路线:



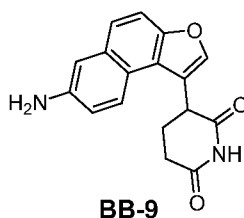
步骤 1: 中间体 **BB-8-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-7-4** (2 g, 7.06 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 和水 (5 mL) 中, 随后依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (647 mg, 706.42 μ mol)、2-二-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (450 mg, 1.06 mmol)、磷酸钾 (6 g, 28.26 mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (1.66 g, 14.13 mmol), 反应混合物加热至 100°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/0-10/1, 体积比), 得到中间体 **BB-8-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.93 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.20 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

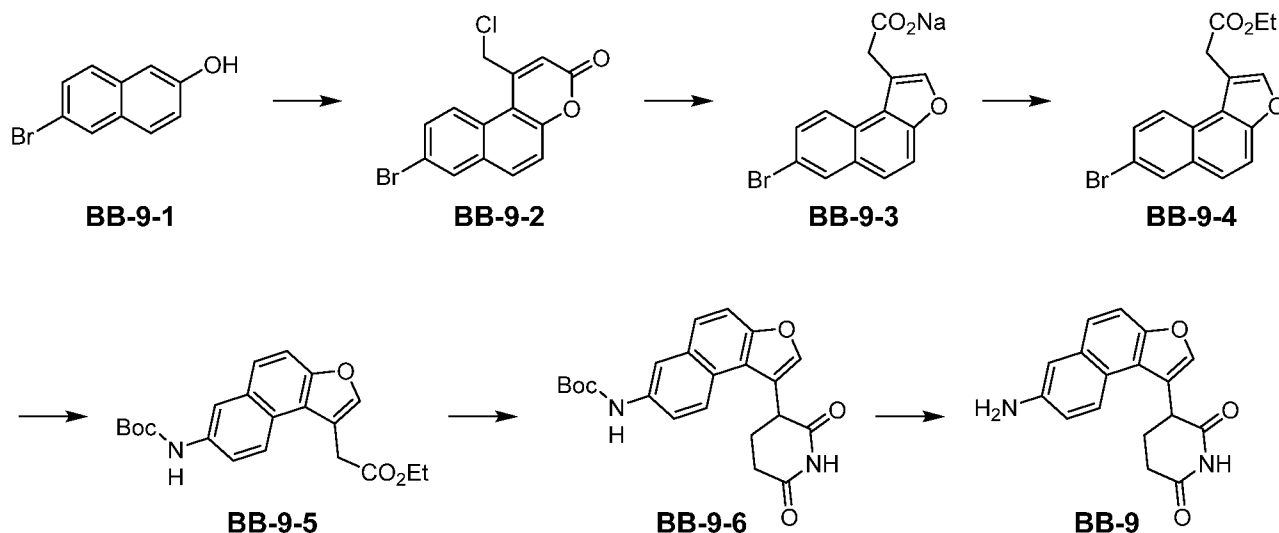
步骤 2: 中间体 **BB-8** 的盐酸盐的合成

室温下, 将化合物 **BB-8-1** (1.32 g, 4.13 mmol) 溶于乙酸乙酯 (3 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 15 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 直接减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **BB-8** 的盐酸盐。

参考例 9



合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-9-2** 的合成

0°C下, 将浓硫酸 (103.08 g, 1.03 mol, 56.02 mL, 纯度: 98%) 缓慢滴加到化合物**BB-9-1** (25 g, 112.07mmol) 和4-氯乙酰乙酸乙酯 (18.45 g, 112.07 mmol) 的混合物中, 控制内温在0-5°C。滴加完毕后, 反应混合物升温至室温, 搅拌反应12小时。4个批次合并处理。反应完毕后, 在搅拌下将反应液缓慢倒入冰水 (3 L) 中, 室温搅拌10分钟, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-9-2**。MS-ESI m/z : 323.0 $[M+H]^+$, 325.0 $[M+H+2]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **BB-9-3** 的合成

室温下, 将氢氧化钠 (17.65 g, 441.36 mmol) 溶于水 (700 mL) 中, 随后加入中间体**BB-9-2** (54.40 g, 110.34 mmol, 纯度: 65.63%), 反应混合物升温至80°C并搅拌反应12小时。3个批次合并处理。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用水 (500 mL) 洗涤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-9-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.50 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H)。

步骤 3: 中间体 **BB-9-4** 的合成

室温下, 将中间体 **BB-9-3** (33.16 g, 101.37 mmol) 溶于乙醇 (300 mL) 中, 然后缓慢滴加浓硫酸 (27.19 g, 271.68 mmol, 14.78 mL, 纯度: 98%), 反应混合物升温至 80°C, 搅拌反应 12 小时。2 个批次合并处理。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。向所得残余物中加入水 (600 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL \times 2) 萃取。合并有机相, 依次用氢氧化钠水溶液 (2 M, 300 mL) 和饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体 **BB-9-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.13-8.06 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步骤 4: 中间体 **BB-9-5** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-9-4** (1 g, 3.00 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (275 mg, 300.14 μ mol), 2-二-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (191.18 mg, 450.21 μ mol), 磷酸钾 (2.55 g, 12.01 mmol) 和氨基甲酸

叔丁酯 (527.41 mg, 4.50 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂中, 反应混合物加热至 100°C, 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/0-10/1, 体积比), 得到中间体 **BB-9-5**。MS-ESI m/z : 392.2 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=2.2$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 4.22 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

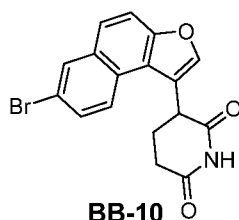
步骤 5: 中间体 **BB-9-6** 的合成

0°C和氮气保护下, 将中间体 **BB-9-5** (1.13 g, 2.74 mmol, 纯度: 89.57%) 和丙烯酰胺 (234 mg, 3.29 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再加入叔丁醇钾 (368.93 mg, 3.29 mmol), 反应混合物在 0°C下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 反应液慢慢倒入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物中加入甲醇 (10 mL), 室温下搅拌 0.5 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-9-6**。MS-ESI m/z : 417.0 [M+Na-100]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.13 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 4.47 (dd, $J=5.4$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).

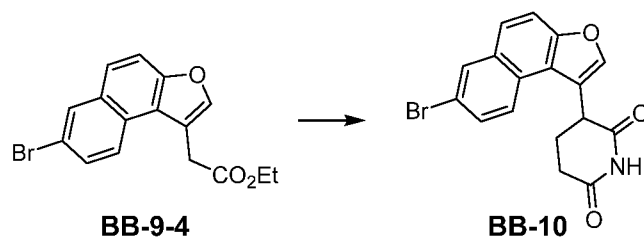
步骤 6: 中间体 **BB-9** 的盐酸盐的合成

室温下, 将中间体 **BB-9-6** (421 mg, 1.07 mmol) 溶于盐酸/二氧六环溶液 (4 M, 20 mL) 中, 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液冷却后, 倒入饱和氯化铵溶液 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤旋干。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1, 体积比), 得到中间体 **BB-9** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 294.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.95 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 1H), 4.66 (dd, $J=4.4$ Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H).

参考例 10



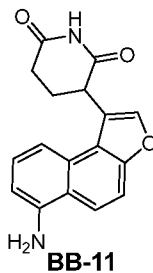
合成路线:



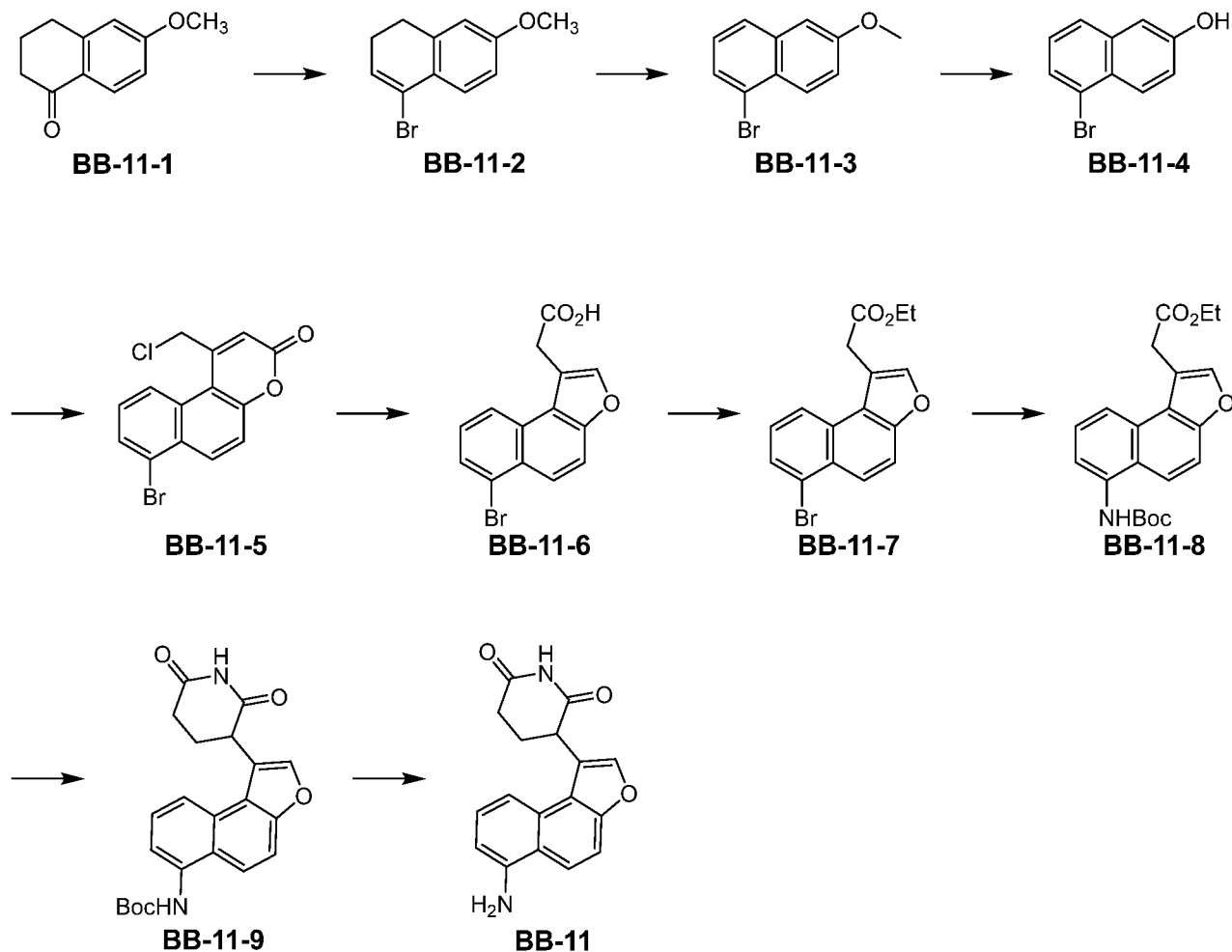
中间体 **BB-10** 的合成

室温 and 氮气保护下, 将中间体 **BB-9-4** (1 g, 3.00 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再依次加入丙烯酰胺 (256 mg, 3.60 mmol) 和叔丁醇钾 (404.15 mg, 3.60 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 反应液慢慢倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 室温下搅拌 1 小时, 过滤, 收集滤饼。所得滤饼中加入甲醇 (20 mL), 室温下搅拌 0.5 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-10**。MS-ESI m/z : 357.7 $[M+H]^+$, 359.7 $[M+H+2]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 4H), 4.47 (dd, $J=5.2$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.58-2.41 (m, 2H).

参考例 11



合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-11-2** 的合成

室温和氮气保护下，将亚磷酸三苯酯 (149.14 g, 480.67 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.3 L) 中，降温至-70°C，逐滴滴加液溴 (83.80 g, 524.37 mmol, 27.03 mL)，滴加完毕后，再依次滴加三乙胺 (57.48 g, 568.07 mmol, 79.07 mL) 和化合物**BB-11-1** (77 g, 436.98 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液，滴加完毕后，反应混合物缓慢升温至室温，搅拌反应15小时。反应完毕后，反应液缓慢倒入饱和亚硫酸钠水溶液 (1.5 L) 中，搅拌10分钟，用二氯甲烷 (1L) 萃取。有机相用饱和食盐水 (1L) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚)，得到中间体**BB-11-2**。

步骤 2: 中间体 **BB-11-3** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体**BB-11-2** (87 g, 363.85 mmol) 溶于甲苯 (1 L) 中，降温至0°C，分批缓慢加入2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌 (90.86 g, 400.24 mmol)，反应混合物缓慢升温至室温，搅拌反应15小时。反应完毕后，滴加饱和亚硫酸钠水溶液 (2 L)，搅拌10分钟，再加入1 N氢氧化钠水溶液 (1 L)，用乙酸乙酯 (500 mL×3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (1L) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂。所得残余物加入石油醚 (500 ml)，搅拌10分钟，过滤，滤饼用石油醚 (50 mL×2) 淋洗，收集滤液，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚)，得到中间体**BB-11-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=2.4

Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

步骤 3: 中间体 **BB-11-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体**BB-11-3** (21.4 g, 90.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (250 mL) 中, 降温至0°C, 缓慢滴加三溴化硼 (27.13 g, 108.31 mmol, 10.44 mL), 滴加完毕后, 反应混合物升温至室温, 搅拌反应3小时。反应完毕后, 反应液倒入冰水 (500 mL) 中, 用二氯甲烷 (200 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体**BB-11-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.15 (d, $J=98.8$ Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.25 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=2.4$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H).

步骤 4: 中间体 **BB-11-5** 的合成

室温下, 将中间体**BB-11-4** (20 g, 89.66 mmol) 溶于甲烷磺酸 (200 mL) 中, 逐滴滴加4-氯乙酰乙酸乙酯 (22.14 g, 134.49 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应15小时。反应完毕后, 反应液倒入冰水 (1 L) 中, 室温下搅拌10分钟, 过滤, 滤饼用水 (200 mL \times 3) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-11-5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.41 (s, 2H).

步骤 5: 中间体 **BB-11-6** 的合成

室温下, 将中间体**BB-11-5** (29 g, 89.63 mmol) 加入到氢氧化钠 (2 M, 300 mL) 的水溶液中, 反应混合物加热至80°C, 搅拌反应3小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (200 mL), 用6 M盐酸调节pH至4, 用乙酸乙酯 (300 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物中加入甲基叔丁基醚 (50 mL), 室温下搅拌10分钟, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (10 mL \times 2) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-11-6**。MS-ESI m/z : 305.0 [M+H]⁺, 306.9 [M+H+2]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.68 (br s, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H).

步骤 6: 中间体 **BB-11-7** 的合成

室温下, 将中间体**BB-11-6** (18 g, 58.99 mmol) 溶于乙醇 (180 mL) 中, 加入浓硫酸 (5.31 g, 53.09 mmol, 2.89 mL, 纯度: 98%), 反应混合物升温到80°C, 搅拌反应15小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 残余物中加入乙酸乙酯 (300 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (500 mL), 萃取分液。有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。残余物中加入石油醚 (50 mL), 室温搅拌10分钟, 过滤, 滤饼用石油醚 (20 mL \times 2) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-11-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.75 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=7.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.23 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

步骤 7: 中间体 **BB-11-8** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体**BB-11-7** (5 g, 15.01 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (961.96 mg, 1.05 mmol), 2-二-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (892.16 mg, 2.10 mmol), 磷酸钾 (12.74 g, 60.03 mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (2.64 g, 22.51 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, 反应混合物加热至100°C, 搅拌反应15小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL×3) 淋洗, 滤液用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。残余物中加入甲基叔丁基醚 (50 mL), 室温搅拌10分钟, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (10 mL×2) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-11-8**。

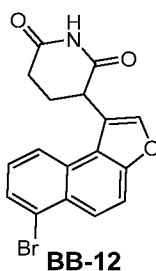
步骤 8: 中间体 **BB-11-9** 的合成

室温 and 氮气保护下, 将中间体**BB-11-8** (4.2 g, 11.37 mmol) 和丙烯酰胺 (888.93 mg, 12.51 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 降温至0°C, 滴加用 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶解的叔丁醇钾 (2.55 g, 22.74 mmol), 反应混合物升温至室温, 搅拌反应2小时。反应完毕后, 反应液倒入0.2 M 盐酸 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物中加入二氯甲烷 (20 mL), 室温下搅拌10分钟, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (10 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-11-9**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.94 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 3H), 7.79 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 4.68 (dd, *J*=4.4 Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

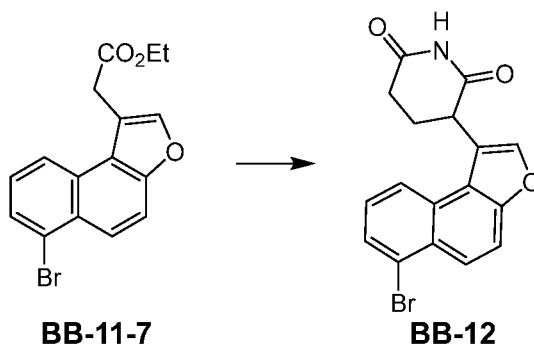
步骤 9: 中间体 **BB-11** 的盐酸盐的合成

室温下, 将中间体 **BB-11-9** (1.3 g, 3.30 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 50 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 减压浓缩除掉溶剂, 得到中间体 **BB-11** 的盐酸盐。

参考例 12



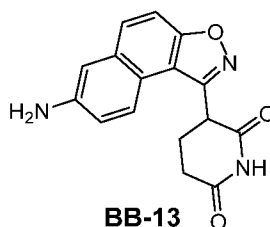
合成路线:



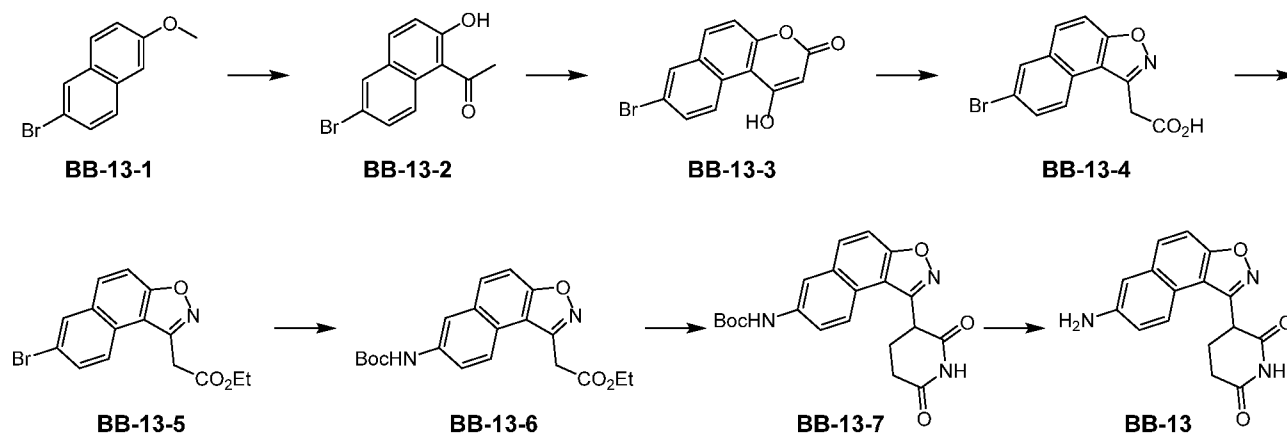
中间体 **BB-12** 的合成

室温和氮气保护下，将丙烯酰胺 (234.67 mg, 3.30 mmol) 和中间体 **BB-11-7** (1 g, 3.00 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中，随后加入叔丁醇钾 (370.47 mg, 3.30 mmol)，反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应完毕后，反应液倒入 0.1 M 盐酸 (10 mL) 中，用二氯甲烷 (5 mL×2) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂。所得残余物中加入二氯甲烷 (5 mL)，室温下搅拌 1 小时，过滤，滤饼用二氯甲烷 (1 mL) 淋洗。收集滤饼，真空干燥，得到中间体 **BB-12**。MS-ESI m/z : 358.1 $[M+H]^+$, 360.1 $[M+H+2]^+$ 。

参考例 13



合成路线:



步骤 1: 中间体 **BB-13-2** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **BB-13-1** (150 g, 632.67 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 L) 中，随后加入乙酰氯 (49.66 g, 632.67 mmol, 45.15 mL)，反应混合物冷却至 5~15°C，分批加入三氯化铝 (177.16 g, 1.33 mol)，反

应混合物升温至室温，搅拌反应4小时。补加三氯化铝 (29.53 g, 221.43 mmol)，室温下继续搅拌反应12小时。反应完毕后，反应液缓慢倒入冰水 (3 L) 中，萃取分液，水相再次用二氯甲烷 (2 L×2) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (6 L×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，得到中间体 **BB-13-2**。MS-ESI m/z : 265.1 [M+H]⁺, 267.1 [M+H+2]⁺。

步骤 2: 中间体 **BB-13-3** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **BB-13-2** (200 g, 754.43 mmol) 和碳酸二甲酯 (271.83 g, 3.02 mol, 254.04 mL) 溶于四氢呋喃 (2 L) 中，降温至0°C，缓慢加入叔丁醇钾 (507.93 g, 4.53 mol)，反应混合物升温至70°C，搅拌反应12小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去溶剂，残余物中加入冰水 (4 L)，用6M盐酸调节pH=2~3，有大量固体析出，过滤，滤饼依次用水 (1 L) 和甲基叔丁基醚 (1 L) 淋洗，收集滤饼，真空干燥，得到中间体 **BB-13-3**。MS-ESI m/z : 291.0 [M+H]⁺, 293.0 [M+H+2]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H)。

步骤 3: 中间体 **BB-13-4** 的合成

室温下，将中间体 **BB-13-3** (200 g, 687.06 mmol)，乙酸钠 (309.99 g, 3.78 mol) 和盐酸羟胺 (262.59 g, 3.78 mol) 溶于乙醇 (2 L) 中，反应混合物升温至80°C，搅拌反应12小时。反应完毕后，冷却至室温，倒入水 (2 L) 中，减压浓缩除去溶剂，用2 M盐酸调节pH=2~3，用乙酸乙酯/四氢呋喃=1/1 (2 L×3，体积比) 萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂。残余物中加入甲基叔丁基醚 (600 mL)，室温搅拌1小时，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到中间体 **BB-13-4**。MS-ESI m/z : 306.0 [M+H]⁺, 308.0 [M+H+2]⁺。

步骤 4: 中间体 **BB-13-5** 的合成

室温下，将浓硫酸 (33.38 g, 333.49 mmol, 18.14 mL，纯度: 98%) 溶于乙醇 (1.3 L) 中，加入中间体 **BB-13-4** (135 g, 373.32 mmol，纯度: 84.65%)，反应混合物升温至75°C，搅拌反应16小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去溶剂。残余物中加入乙醇 (600 mL)，室温下搅拌5分钟，过滤，滤饼用乙醇 (100 mL×2) 淋洗，收集滤饼，真空干燥，得到中间体 **BB-13-5**。MS-ESI m/z : 334.1 [M+H]⁺, 336.0 [M+H+2]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.47 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步骤 5: 中间体 **BB-13-6** 的合成

室温和氮气保护下，向甲苯 (150 mL) 和水 (30 mL) 混合溶剂中依次加入中间体 **BB-13-5** (15 g, 44.89 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.44 g, 1.57 mmol)，2-二-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (1.33 g, 3.14 mmol)，磷酸钾 (38.11 g, 179.55 mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (7.89 g, 67.33 mmol)，反应混合物加热至100°C，搅拌反应12小时。反应完毕后，冷却至室温，加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (150 mL)，萃取分液，水相再次用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (200 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液

减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20/1-1/1, 体积比), 得到中间体**BB-13-6**。MS-ESI m/z : 371.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (br s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

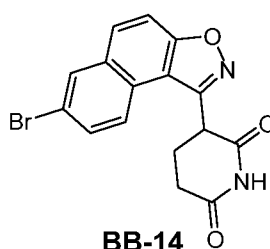
步骤 6: 中间体 **BB-13-7** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体**BB-13-6** (7.3 g, 19.71 mmol) 和丙烯酰胺 (1.54 g, 21.68 mmol) 溶于四氢呋喃 (70 mL) 中, 冷却至 $0^\circ C$, 加入叔丁醇钾 (2.43 g, 21.68 mmol), 反应混合物升温至室温, 搅拌反应1小时。反应完毕后, 反应液倒入0.1 M盐酸 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (80 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物中加入二氯甲烷 (5 mL), 室温下搅拌5分钟, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (3 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-13-7**。MS-ESI m/z : 396.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11.12 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, $J=4.8$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

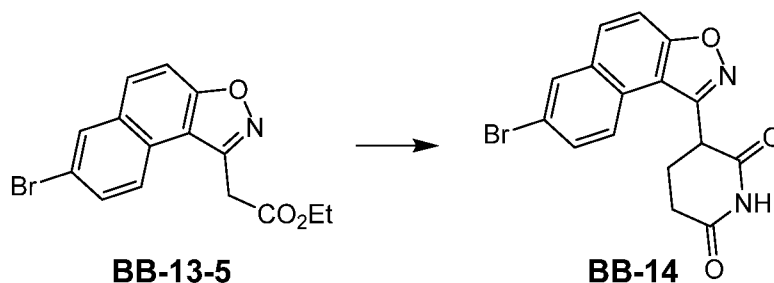
步骤 7: 中间体 **BB-13** 的盐酸盐的合成

室温下, 将中间体 **BB-13-7** (1 g, 2.53 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 20 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (3 mL \times 3) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **BB-13** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 295.9 $[M+H]^+$.

参考例 14



合成路线:

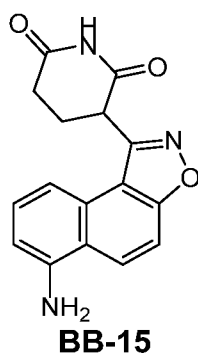


中间体 **BB-14** 的合成

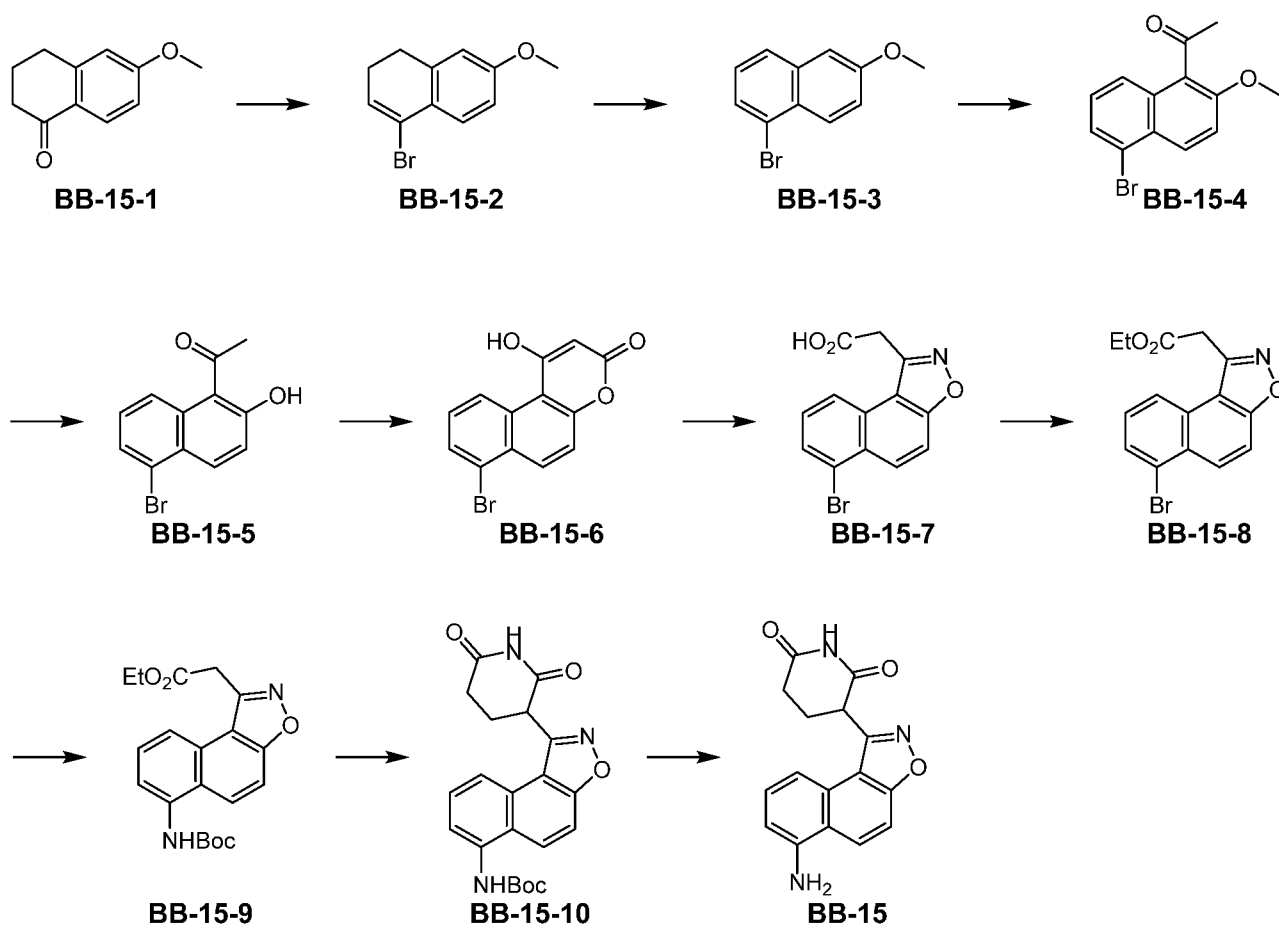
室温和氮气保护下, 将中间体**BB-13-5** (3 g, 8.98 mmol) 和丙烯酰胺 (701.92 mg, 9.88 mmol) 溶于四氢

呋喃 (70 mL) 中, 冷却至0°C, 分批加入叔丁醇钾 (1.21 g, 10.77 mmol), 反应混合物升温至室温, 搅拌反应1小时。反应完毕后, 反应液倒入1 M盐酸 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物中加入甲基叔丁基醚 (20 mL), 室温下搅拌10分钟, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (5 mL×2) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-14**。MS-ESI m/z : 359.0 $[M+H]^+$, 361.0 $[M+H+2]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.14 (s, 1H), 8.47 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 8.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=4.8$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H).

参考例 15



合成路线:



步骤 1: 中间体 BB-15-2 的合成

室温和氮气保护下, 将亚磷酸三苯酯 (193.69 g, 624.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 冷却至-70°C, 逐滴滴加液溴 (108.83 g, 681.00 mmol, 35.11 mL), 滴加完毕后, 再依次滴加三乙胺 (74.65 g, 737.75 mmol, 102.69 mL) 和用二氯甲烷 (500 mL) 溶解的化合物BB-15-1 (100 g, 567.50 mmol), 滴加完毕后, 反应混合物缓慢升温至室温, 搅拌反应15小时。反应完毕后, 倒入饱和亚硫酸钠水溶液 (700 mL) 中, 搅拌10分钟, 用二氯甲烷 (800 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (800 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20/1-7/1, 体积比), 得到中间体BB-15-2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.33 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.76 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H).

步骤 2: 中间体 BB-15-3 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体BB-15-2 (39.5 g, 165.20 mmol) 溶于甲苯 (500 mL) 中, 冷却至0°C, 分批加入2, 3-二氯-5, 6-二氰基苯醌 (41.25 g, 181.72 mmol), 反应混合物缓慢升温至室温, 搅拌反应12小时。反应完毕后, 冷却至0~10°C, 滴加饱和亚硫酸钠水溶液 (1 L) 和1 M氢氧化钠水溶液 (1 L), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (300 mL×3) 淋洗, 滤饼丢弃, 滤液用乙酸乙酯 (500 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚), 得到中间体BB-15-3。MS-ESI *m/z*: 237.1 [M+H]⁺, 239.1 [M+H+2]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

步骤 3: 中间体 BB-15-4 的合成

室温和氮气保护下, 将乙酸酐 (21.53 g, 210.89 mmol, 19.75 mL) 置于二氯甲烷 (400 mL) 中, 冷却至-60°C, 滴加三氟化硼乙醚溶液 (63.68 g, 210.89 mmol, 55.38 mL, 纯度: 47%), -60°C下搅拌10分钟, 滴加二氯甲烷 (250 mL) 溶解的中间体BB-15-3 (25 g, 105.44 mmol) 溶液, 反应混合物缓慢升温至室温, 搅拌反应12小时。反应完成后, 加入冰水 (200 mL), 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100/1-20/1), 得到中间体BB-15-4。MS-ESI *m/z*: 279.0 [M+H]⁺, 281.0 [M+H+2]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=0.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=7.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

步骤 4: 中间体 BB-15-5 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体BB-15-4 (18.8 g, 67.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中, 冷却至0°C, 滴加三溴化硼 (20.25 g, 80.82 mmol, 7.79 mL), 0°C下搅拌反应1小时。反应完成后, 反应液倒入冰水 (300 mL) 中, 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体BB-15-5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 13.05 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=9.2

Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=0.8$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=7.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

步骤 5: 中间体 **BB-15-6** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体**BB-15-5** (13 g, 49.04 mmol) 和碳酸二甲酯 (17.67 g, 196.15 mmol, 16.51 mL)溶于四氢呋喃 (130 mL) 中, 冷却至0~10°C, 分批加入叔丁醇钾 (33.02 g, 294.23 mmol), 反应混合物升温至70°C, 搅拌反应12小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 残余物中加入冰水 (200 mL), 用甲基叔丁基醚 (70 mL×2) 萃取。水相用6 M盐酸调节pH=2, 有大量固体析出, 过滤, 滤饼用水 (30 mL×2) 洗涤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-15-6**。MS-ESI m/z : 291.0 [M+H]⁺, 293.0 [M+H+2]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.28 (br s, 1H), 9.38 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J=6.8$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.96 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 5.92-5.87 (m, 1H).

步骤 6: 中间体 **BB-15-7** 的合成

室温下, 将中间体**BB-15-6** (22 g, 75.58 mmol), 乙酸钠 (43.40 g, 529.03 mmol) 和盐酸羟胺 (36.76 g, 529.03 mmol) 溶于乙醇 (400 mL) 中, 反应混合物升温至80°C, 搅拌反应12小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。残余物中加入水 (100 mL) 和甲基叔丁基醚 (50 mL), 室温搅拌0.5小时, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (20 mL×3) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-15-7**。MS-ESI m/z : 306.0 [M+H]⁺, 308.0 [M+H+2]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.40 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H).

步骤 7: 中间体 **BB-15-8** 的合成

室温下, 将中间体**BB-15-7** (15 g, 49.00 mmol) 溶于乙醇 (300 mL) 中, 加入浓硫酸 (1.29 g, 12.87 mmol, 0.7 mL, 纯度: 98%), 反应混合物升温至80°C, 搅拌反应12小时。冷却至室温, 补加浓硫酸 (4 mL, 纯度: 98%), 反应混合物升温至80°C, 搅拌反应3小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。残余物中加入0~10°C饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL), 用乙酸乙酯 (70 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (70 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到中间体**BB-15-8**。MS-ESI m/z : 334.0 [M+H]⁺, 336.0 [M+H+2]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.50 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=0.8$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

步骤 8: 中间体 **BB-15-9** 的合成

室温和氮气保护下, 向甲苯 (90 mL) 和水 (30 mL) 混合溶剂中依次加入中间体**BB-15-8** (9.5 g, 28.43 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.30 g, 1.42 mmol), 2,2-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (1.21 g, 2.84 mmol), 磷酸钾 (24.14 g, 113.72 mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (3.66 g, 31.27 mmol), 反应混合物加热至100°C, 搅拌反应12小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取。合并有机相, 用

饱和食盐水 (200 mL×2)) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=6/1-2/1, 体积比), 得到中间体**BB-15-9**。MS-ESI m/z : 371.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

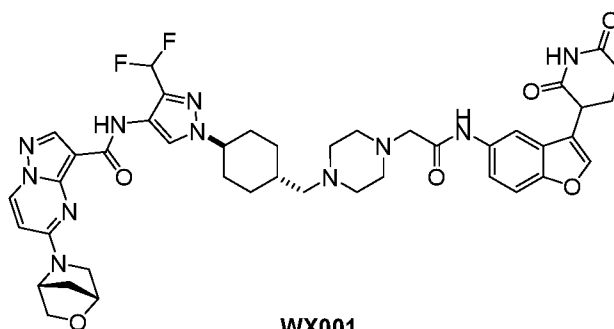
步骤 9: 中间体 **BB-15-10** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体**BB-15-9** (2.5 g, 6.75 mmol) 溶于四氢呋喃 (35 mL) 中, 随后加入丙烯酰胺 (575.69 mg, 8.10 mmol) 和叔丁醇钾 (1.14 g, 10.12 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应1小时。反应完毕后, 反应液倒入1 M盐酸 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (45 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-1/1, 体积比), 得到中间体**BB-15-10**。MS-ESI m/z : 396.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.14 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.29 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.04 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 5.07 (dd, $J=4.8$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

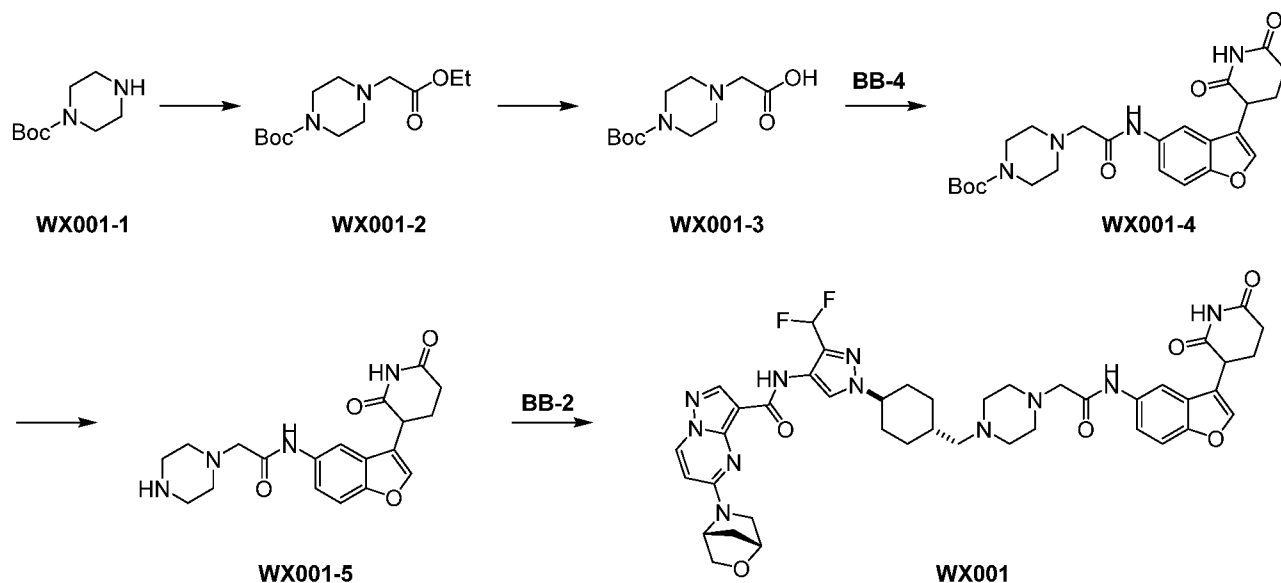
步骤 10: 中间体 **BB-15** 的盐酸盐的合成

室温下, 将中间体**BB-15-10** (1.5 g, 3.79 mmol) 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 15 mL) 中, 反应混合物在室温下搅拌反应12小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体**BB-15**的盐酸盐。MS-ESI m/z : 296.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.14 (s, 1H), 8.34 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=4.8$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 1H).

实施例 1



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX001-2** 的合成

室温下, 将化合物 **WX001-1** (6 g, 32.21 mmol) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中, 随后依次加入溴乙酸乙酯 (6.46 g, 38.66 mmol, 4.28 mL) 和三乙胺 (3.91 g, 38.66 mmol, 5.38 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 向反应液中加水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。向所得残余物中加入石油醚 (50 mL), 室温下搅拌 5 分钟, 过滤, 滤饼用石油醚 (30 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX001-2**。

步骤 2: 化合物 **WX001-3** 的盐酸盐合成

室温下, 将化合物 **WX001-2** (5.5 g, 20.20 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 随后依次加入水 (20 mL) 和一水合氢氧化锂 (1.69 g, 40.39 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 直接减压除去溶剂, 用 1 M 稀盐酸调节 pH 至 5~6, 再减压除去溶剂。所得残余物经反相柱分离 (色谱柱: 800 g Agela C18; 流动相: 水(0.04%盐酸)-甲醇; 甲醇 B%: 10%-40%, 15 min), 得到化合物 **WX001-3** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 245.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **WX001-4** 的合成

室温下, 将化合物 **WX001-3** 的盐酸盐 (612.43 mg, 1.85 mmol, 纯度: 84.92%) 和三乙胺 (720.96 mg, 7.12 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 随后加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (880.46 mg, 2.32 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时, 加入化合物 **BB-4** 的盐酸盐 (0.5 g, 1.78 mmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 加入甲基叔丁基醚 (20 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (5 mL) 淋洗。合并滤液, 加入水 (50 mL) 和二氯甲烷 (100 mL), 分液。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 真空干燥, 得到化合物 **WX001-4** 的粗品, 未进一步纯化, 直接用于下一步。MS-ESI m/z : 471.3 $[M+H]^+$ 。

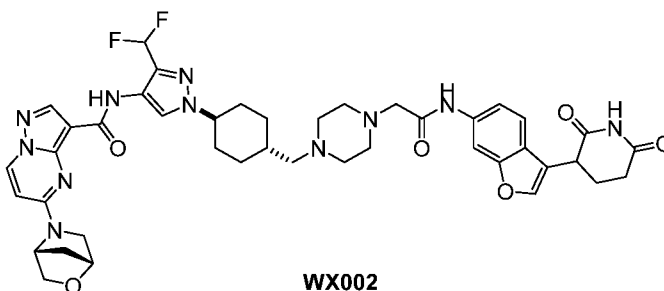
步骤 4: 化合物 **WX001-5** 的盐酸盐的合成

室温下，将化合物 **WX001-4** 的粗品 (0.8 g, 1.70 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 20 mL)，反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，将反应液过滤，滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 淋洗，收集滤饼，真空干燥，得到化合物 **WX001-5** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, $J=5.2$ Hz, 12.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.62-3.50 (m, 8H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H).

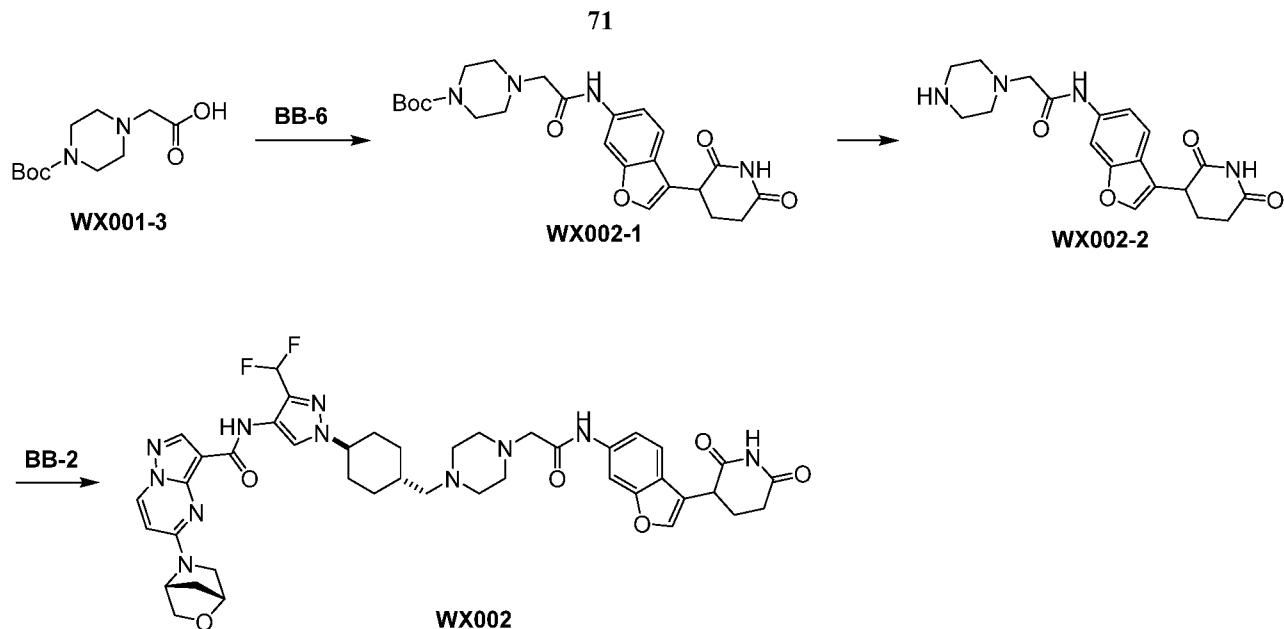
步骤 5: 化合物 **WX001** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **BB-2** (75 mg, 154.48 μ mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中，随后依次加入化合物 **WX001-5** 的盐酸盐 (62.85 mg, 154.48 μ mol)、乙酸钾 (45.48 mg, 463.45 μ mol) 和醋酸 (0.1 mL)，反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时，然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (130.97 mg, 617.94 μ mol)，反应混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后，向反应液中加入水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL)，分液，水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL \times 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 80 \times 40 mm \times 3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 20%-38%, 7 min) 分离，得到目标化合物 **WX001** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 840.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.94 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 9.51 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.50-8.37 (m, 1H), 8.26 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28-6.95 (m, 1H), 6.90-6.42 (m, 1H), 5.18 (d, $J=79.2$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=20.0$ Hz, 1H), 4.34-4.09 (m, 6H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 4H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.17-1.65 (m, 12H), 1.27-1.13 (m, 2H).

实施例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX002-1 的合成

室温下, 将化合物 WX001-3 的盐酸盐 (0.5 g, 1.78 mmol) 和三乙胺 (632.58 mg, 6.25 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (812.61 mg, 2.14 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时, 然后加入中间体 BB-6 的盐酸盐 (522.08 mg, 1.33 mmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼用 N, N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 淋洗, 再用甲基叔丁基醚 (20 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 WX002-1。MS-ESI m/z : 471.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.88 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=1.2$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=4.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 WX002-2 的盐酸盐的合成

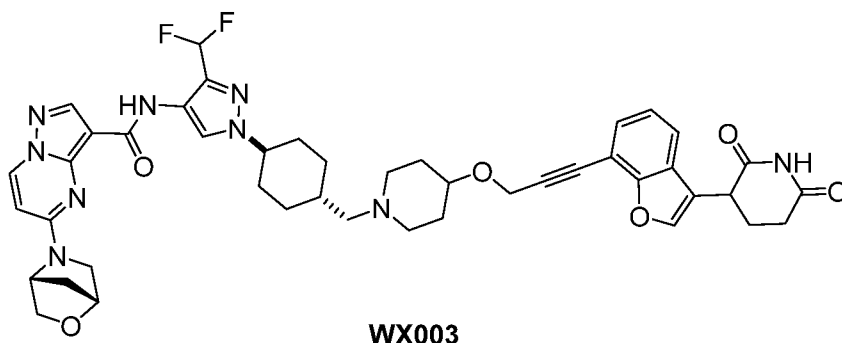
室温下, 将化合物 WX002-1 (0.8 g, 1.70 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 40 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 WX002-2 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 371.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 7.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=1.2$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 4H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H).

步骤 3: 化合物 WX002 的盐酸盐的合成

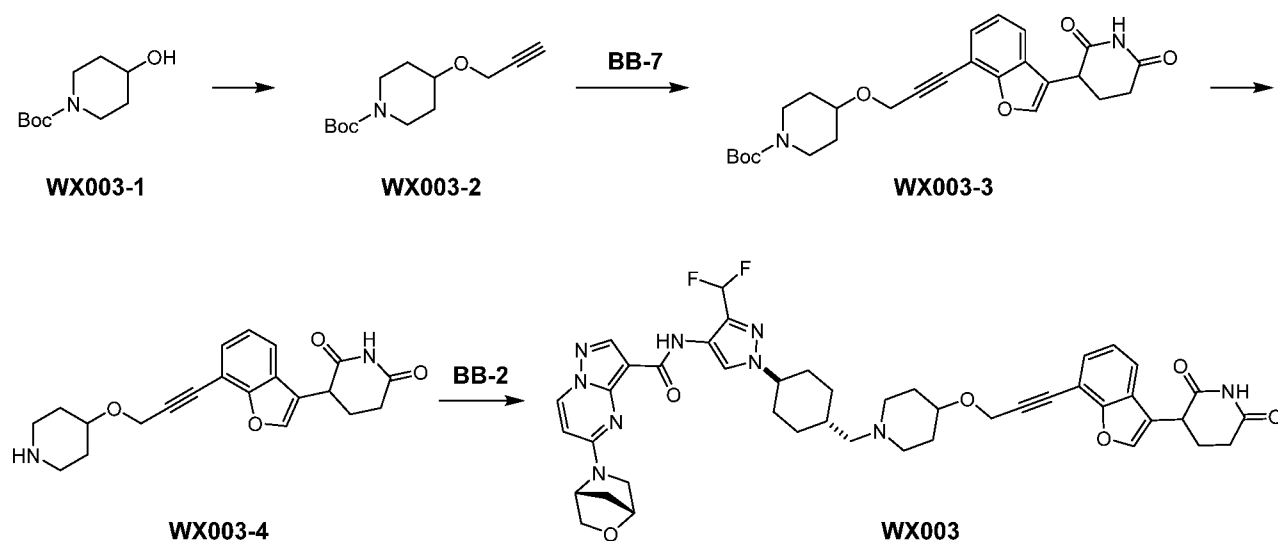
室温和氮气保护下, 将中间体 BB-2 (75 mg, 154.48 μ mol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 随后依次加入化合物 WX002-2 的盐酸盐 (62.85 mg, 154.48 μ mol)、乙酸钾 (45.48 mg, 463.45 μ mol) 和醋酸 (0.1 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时, 然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (172.88 mg, 815.68 μ mol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL), 分液, 水相加入乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干

燥，过滤，滤液减压除去溶剂，所得残余物经制备 HPLC 分离（色谱柱：Phenomenex luna C18 80*40 mm*3 μm ；流动相：水(0.04%盐酸)-乙腈；乙腈%：15%-35%，7 min），得到目标化合物 **WX002** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 840.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.96 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.51 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.50–8.37 (m, 1H), 8.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28–6.95 (m, 1H), 6.90–6.41 (m, 1H), 5.18 (d, $J=78.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=19.6$ Hz, 1H), 4.28–4.09 (m, 6H), 3.48–3.32 (m, 4H), 3.28–3.00 (m, 3H), 2.82–2.65 (m, 3H), 2.63–2.57 (m, 2H), 2.38–2.25 (m, 2H), 2.20–1.65 (m, 12H), 1.28–1.11 (m, 2H).

实施例 3



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX003-2** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX003-1** (9 g, 44.72 mmol) 溶于四氢呋喃 (90 mL) 中，冷却至 0°C，缓慢加入氢氧化钠 (2.15 g, 53.66 mmol, 纯度: 60%)，反应混合物在 0°C 下搅拌反应 30 分钟，再加入溴丙炔 (5.32 g, 44.72 mmol)，反应混合物缓慢升温至室温，搅拌反应 16 小时。反应完毕后，将反应液缓慢倒入冰水 (100 mL) 中，用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (100 mL \times 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离（洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚=0/1–1/1，体积比），得

到化合物 **WX003-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.20 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.42 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 **WX003-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-7** (1 g, 3.25 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 随后依次加入化合物 **WX003-2** (1.16 g, 4.87 mmol)、碳酸铯 (3.17 g, 9.74 mmol)、碘化亚铜 (124 mg, 694 μmol) 和二氯双(三苯基膦)钯 (456 mg, 649 μmol), 反应混合物加热至 80°C, 搅拌反应 5 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 倒入 1 M 盐酸 (80 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX003-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=0.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.88-2.69 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 **WX003-4** 的盐酸盐的合成

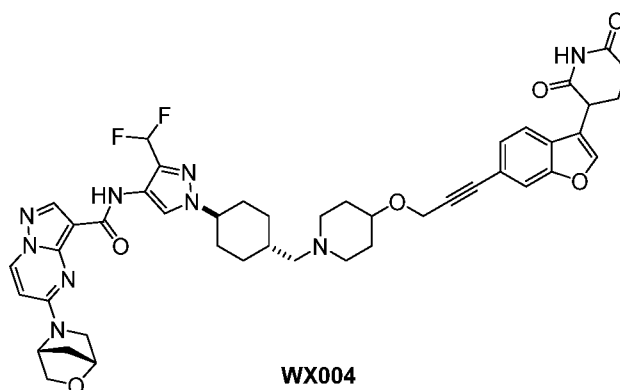
室温下, 将化合物 **WX003-3** (990 mg, 2.12 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 再加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 33 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液减压浓缩至体积剩余 1-2 mL, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (12 mL×2) 洗涤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX003-4** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.92 (s, 1H), 8.89-8.80 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (dd, *J*=0.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (dd, *J*=4.8 Hz, 12.4 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H).

步骤 4: 化合物 **WX003** 的盐酸盐的合成

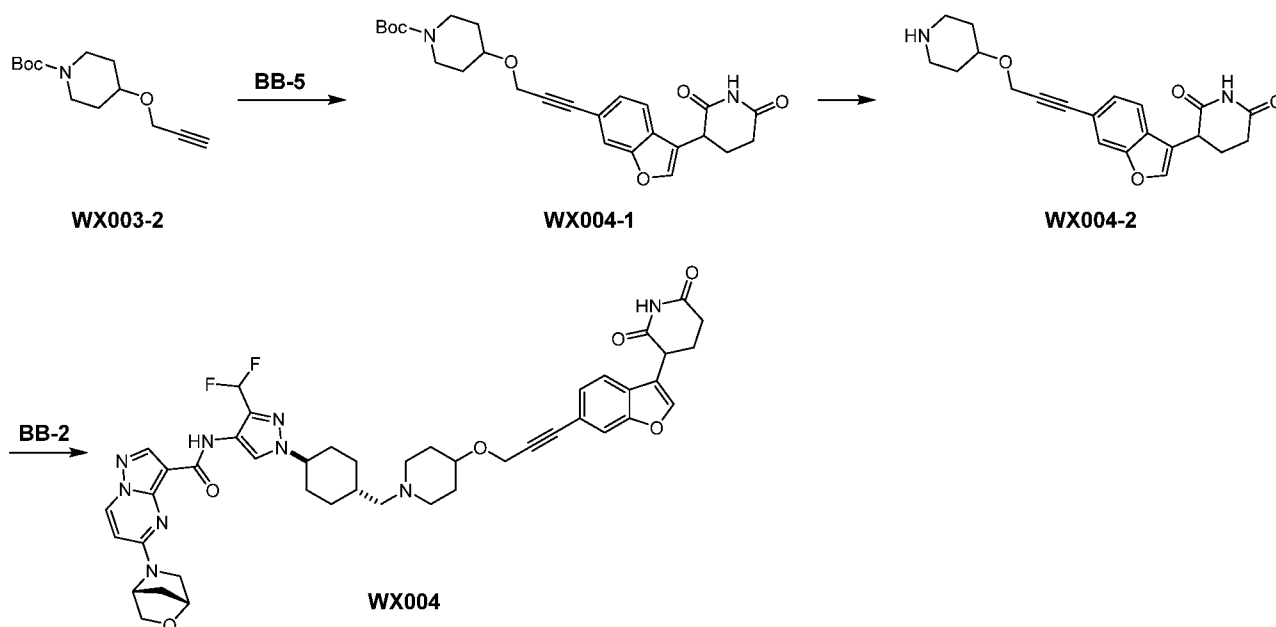
室温下, 向四氢呋喃 (5 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 混合溶剂中依次加入中间体 **BB-2** (149 mg, 307 μmol), 化合物 **WX003-4** 的盐酸盐 (123.6 mg, 307 μmol) 和醋酸钾 (60 mg, 614 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时, 然后再加入三乙氧基硼氢化钠 (130 mg, 614 μmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 加入水 (1 mL), 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30 mm*5 μm; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 22%-42%, 10 min), 得到目标化合物 **WX003** 的盐酸盐。MS-ESI *m/z*: 836.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.93 (s, 1H), 9.61-9.45 (m, 2H), 8.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=1.6 Hz, 5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.32-6.96 (m, 2H), 6.92-6.43 (m, 1H), 5.18 (d, *J*=78.4 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=20.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 3.86-3.71 (m, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 4H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.26-2.18

(m, 1H), 2.17-1.75 (m, 13H), 1.26-1.15 (m, 2H).

实施例 4



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX004-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-5** (0.85 g, 2.76 mmol)、化合物 **WX003-2** (990.24 mg, 4.14 mmol)、碘化亚铜 (105.08 mg, 551.72 μmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (387.25 mg, 551.72 μmol) 和碳酸铯 (3.60 g, 11.03 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 反应混合物加热至 80°C 并搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1, 体积比), 得到化合物 **WX004-1**。MS-ESI m/z : 367.2 [M+H-100]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=1.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (dd, $J=6.8$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.87-3.70 (m, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.87-2.68 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

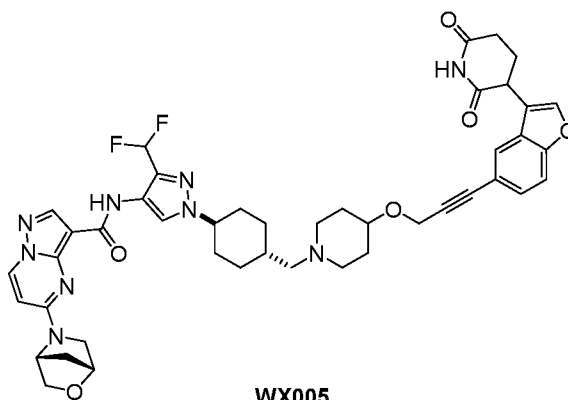
步骤 2: 化合物 WX004-2 的三氟乙酸盐的合成

室温下, 将化合物 **WX004-1** (0.47 g, 1.01 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 随后缓慢滴加三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 直接减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 100*40 mm*5 μ m; 流动相: 水(0.05%三氟乙酸)-乙腈; 乙腈%: 1%-45%, 8 min), 得到化合物 **WX004-2** 的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.91 (s, 1H), 8.76-8.44 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=1.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.16 (dd, *J*=4.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.58 (dt, *J*=3.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H).

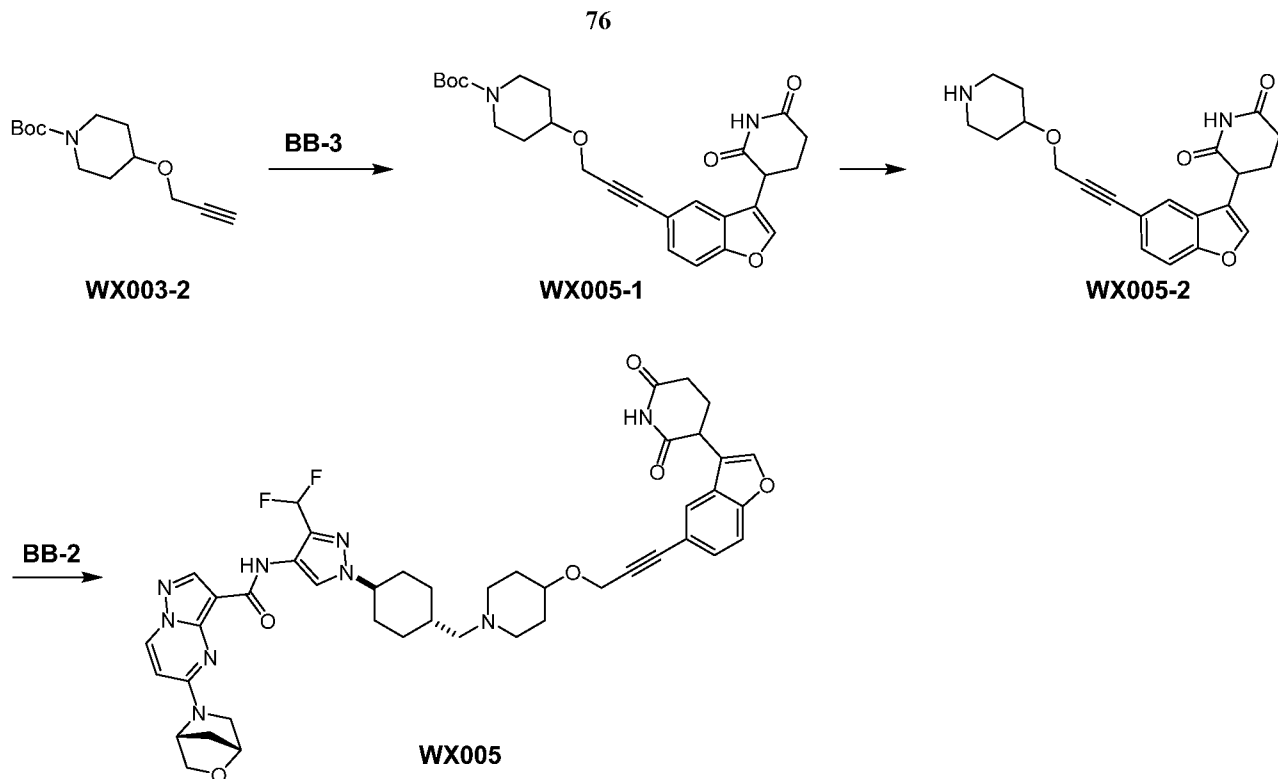
步骤 3: 化合物 WX004 的盐酸盐的合成

室温下, 将中间体 **BB-2** (70 mg, 144.19 μ mol) 和化合物 **WX004-2** 的三氟乙酸盐 (76.20 mg, 158.60 μ mol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 的混合溶剂中, 随后加入乙酸钾 (42.45 mg, 432.56 μ mol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时后, 再加入三乙酰基硼氢化钠 (91.68 mg, 432.56 μ mol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 反应液过滤, 滤液直接经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna C18 80*40 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 28%-48%, 7 min), 得到目标化合物 **WX004** 的盐酸盐。MS-ESI *m/z*: 836.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.92 (s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.40 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.91-6.43 (m, 1H), 5.18 (d, *J*=78.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 3H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 4H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.22-1.76 (m, 13H), 1.26-1.12 (m, 2H).

实施例 5



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX005-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-3** (1 g, 2.23 mmol)、化合物 **WX003-2** (799.42 mg, 3.34 mmol)、碘化亚铜 (84.83 mg, 445.40 μmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (312.63 mg, 445.40 μmol) 和碳酸铯 (2.90 g, 8.91 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 反应混合物加热至 80°C 并搅拌反应 5 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL \times 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1, 体积比), 得到化合物 **WX005-1**。MS-ESI m/z : 367.2 [M+H-100]⁺。

步骤 2: 化合物 **WX005-2** 的三氟乙酸盐的合成

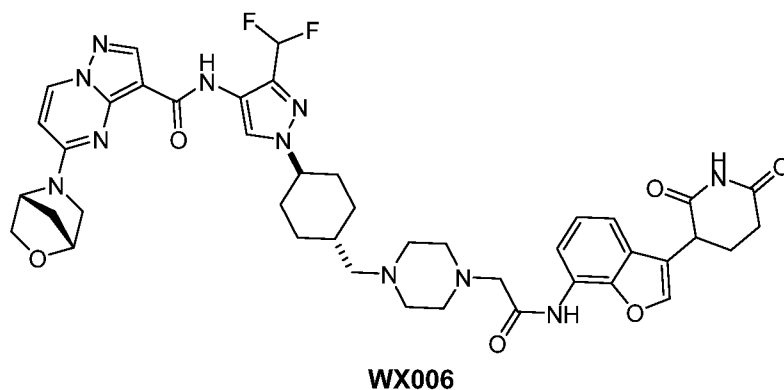
室温下, 将化合物 **WX005-1** (360.00 mg, 771.66 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 随后滴加三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna C18 100*40 mm*5 μm ; 流动相: 水(0.05%三氟乙酸)-乙腈; 乙腈%: 1%-45%, 8 min), 得到化合物 **WX005-2** 的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.90 (s, 1H), 8.59-8.20 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J =1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J =1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (dd, J =4.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H)。

步骤 3: 化合物 **WX005** 的盐酸盐的合成

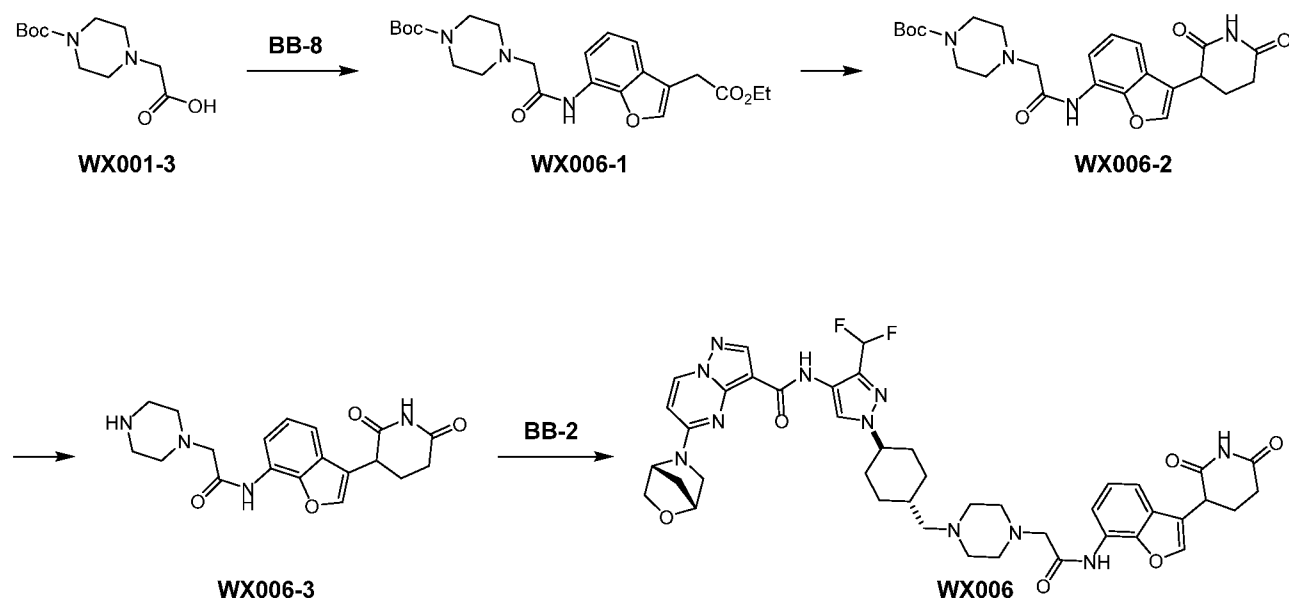
室温下, 将中间体 **BB-2** (70 mg, 144.19 μmol) 和化合物 **WX005-2** 的三氟乙酸盐 (76.20 mg, 158.60 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 的混合溶剂中, 随后加入乙酸钾 (42.45 mg, 432.56 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时后, 再加入三乙酰基硼氢化钠 (91.68 mg, 432.56 μmol),

反应混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后,直接减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 20%-35%, 8 min), 得到目标化合物 **WX005** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 836.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.90 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=1.6$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.90-6.43 (m, 1H), 5.17 (d, $J=79.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=20.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.98-3.71 (m, 3H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.16-2.92 (m, 4H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.22-1.65 (m, 15H), 1.26-1.10 (m, 2H).

实施例 6



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX006-1** 的合成

室温下, 将化合物 **WX001-3** 的盐酸盐 (1.3 g, 5.31 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 随后

依次加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.62 g, 4.25 mmol)、N, N-二异丙基乙胺 (1.37 g, 10.63 mmol) 和中间体 **BB-8** 的盐酸盐 (906 mg, 3.54 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水 (150 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-7/3, 体积比), 得到化合物 **WX006-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.20 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.71 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 **WX006-2** 合成

0°C和氮气保护下, 将化合物 **WX006-1** (1.53 g, 3.43 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 再依次加入叔丁醇钾 (462 mg, 4.12 mmol) 和丙烯酰胺 (293 mg, 4.12 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液慢慢倒入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX006-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.74 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 4.02 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

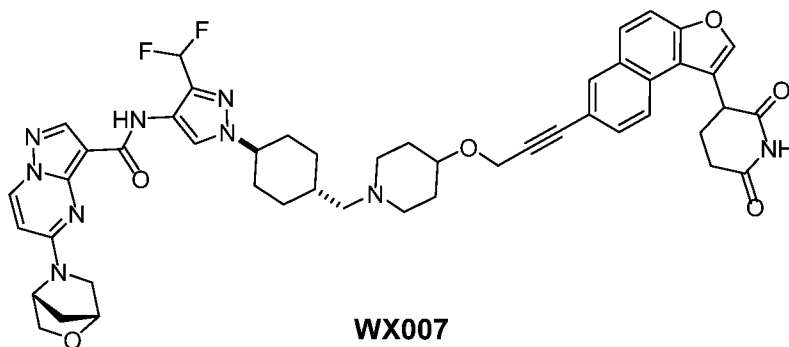
步骤 3: 化合物 **WX006-3** 的盐酸盐的合成

室温下, 将化合物 **WX006-2** (150 mg, 2.12 mmol) 溶于乙酸乙酯 (3 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 15 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 直接减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX006-3** 的盐酸盐, 未进一步纯化, 直接用于下一步。

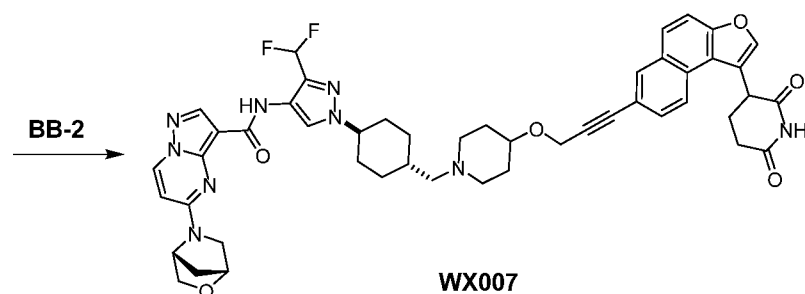
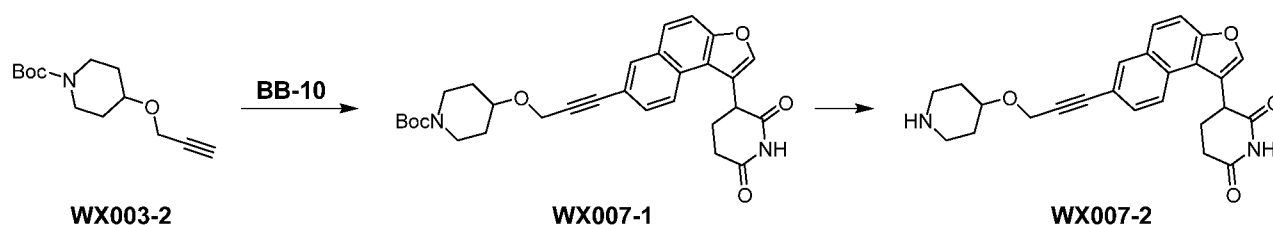
步骤 4: 化合物 **WX006** 的盐酸盐的合成

室温下, 将中间体 **BB-2** (149 mg, 307 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 混合溶剂中, 随后依次加入化合物 **WX006-3** 的盐酸盐 (125 mg, 307 μmol) 和醋酸钾 (60 mg, 614 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时, 然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (130 mg, 614 μmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 加入水 (1 mL) 淬灭, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30 mm*5 μm; 流动相: 水(0.04% 盐酸)-乙腈; 乙腈%: 15%-35%, 10 min), 得到目标化合物 **WX006** 的盐酸盐。MS-ESI *m/z*: 840.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.93 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.32-6.96 (m, 3H), 6.90-6.44 (m, 1H), 5.17 (d, *J*=81.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=20.4 Hz, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 5H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.17-1.74 (m, 12H), 1.30-1.13 (m, 3H)。

实施例 7



合成路线:

步骤 1: 化合物 **WX007-1** 的合成

室温 and 氮气保护下, 将中间体 **BB-10** (300 mg, 838 μmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后依次加入化合物 **WX003-2** (301 mg, 1.26 mmol), 碳酸铯 (819 mg, 2.51 mmol), 碘化亚铜 (32 mg, 168 μmol) 和二氯双(三苯基膦)钯 (118 mg, 168 μmol), 反应混合物升温至 80°C, 搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 倒入饱和氯化铵溶液 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX007-1**。MS-ESI m/z : 539.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.61 (dd, $J=1.6$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 3H), 3.88-3.77 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.60-2.42 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

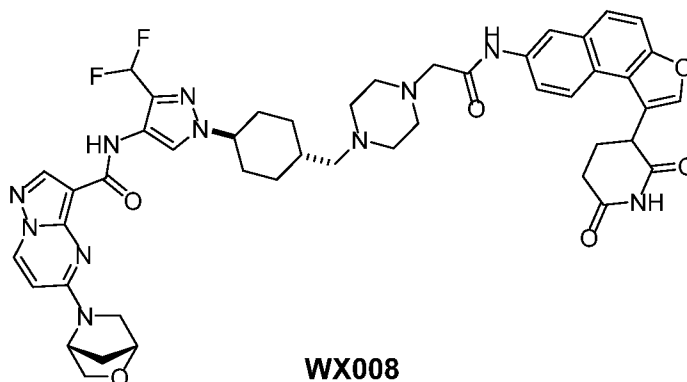
步骤 2: 化合物 **WX007-2** 的盐酸盐的合成

室温下，将化合物 **WX007-1** (180 mg, 348 μmol) 溶解在乙酸乙酯 (10 mL) 中，再加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 10 mL)，反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，减压浓缩除掉溶剂，所得残余物加入乙酸乙酯 (10 mL)，再次浓缩至剩余 4-5 mL，过滤，滤饼用乙酸乙酯 (5 mL \times 2) 淋洗，收集滤饼，真空干燥，得到化合物 **WX007-2** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 417.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **WX007** 的盐酸盐的合成

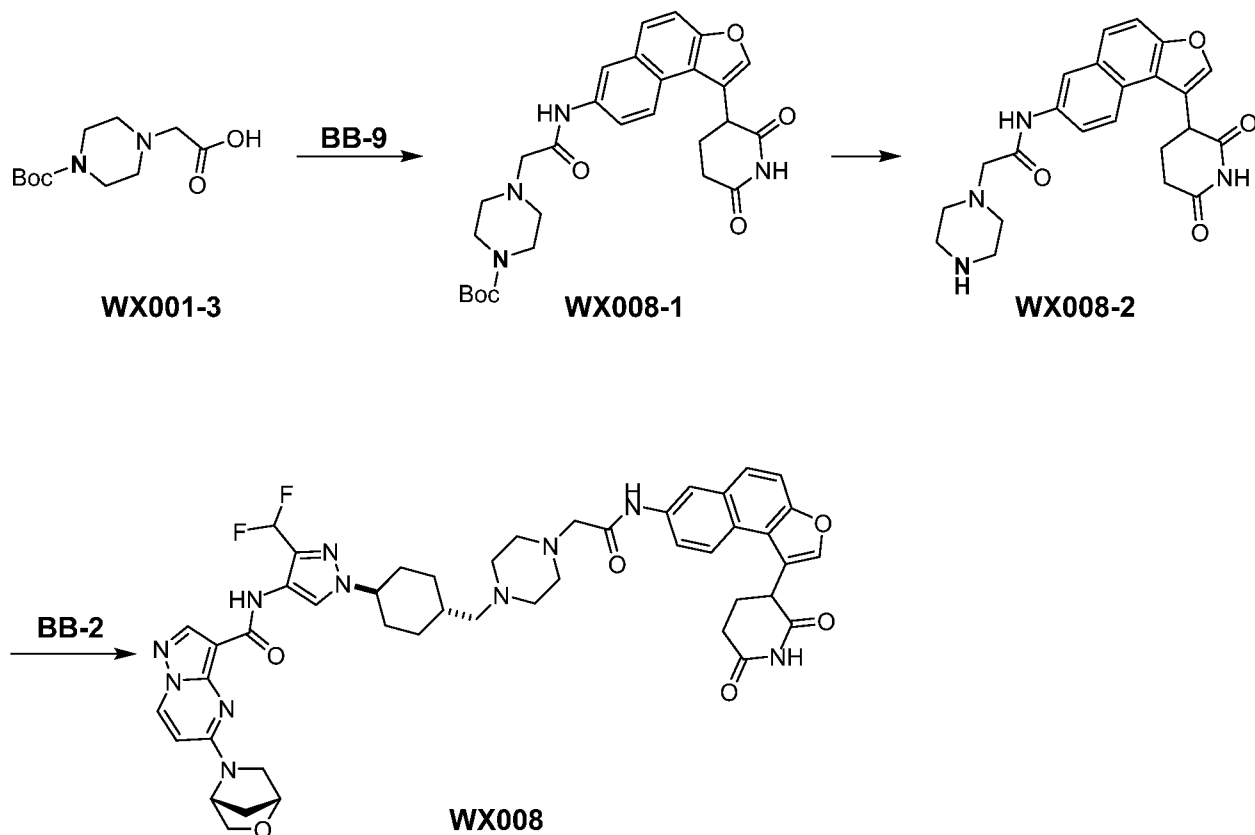
室温和氮气保护下，将中间体 **BB-2** (149 mg, 307 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中，随后加入化合物 **WX007-2** 的盐酸盐 (139 mg, 307 μmol) 和醋酸钾 (90 mg, 921 μmol)，反应混合物室温下搅拌反应 0.5 小时。再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (130 mg, 614 μmol)，反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后，加入水 (1 mL)，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Boston Green ODS 150 \times 30 mm \times 5 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 27%-42%, 10 min)，得到目标化合物 **WX007** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 886.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.95 (s, 1H), 9.51 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.46 (m, 2H), 5.18 (d, $J=79.2$ Hz, 1H), 4.83 - 4.64 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (br s, 1H), 4.00-3.72 (m, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.13 - 2.80 (m, 6H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.72 (m, 14H), 1.26-1.15 (m, 2H)。

实施例 8



合成路线:

81



步骤 1: 化合物 **WX008-1** 的合成

室温 and 氮气保护下, 将化合物 **WX001-3** 的盐酸盐 (387.74 mg, 1.59 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后依次加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (482.81 mg, 1.27 mmol), N, N-二异丙基乙胺 (410.27 mg, 3.17 mmol) 和中间体 **BB-9** 的盐酸盐 (350 mg, 1.06 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX008-1**。MS-ESI m/z : 521.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.56-2.46 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 **WX008-2** 的盐酸盐的合成

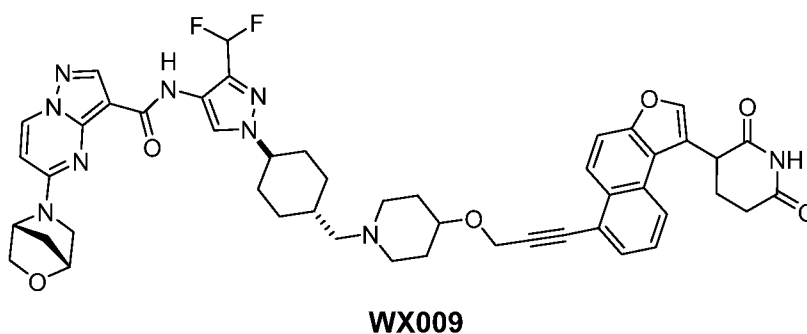
室温下, 将化合物 **WX008-1** (160 mg, 288 μ mol) 溶于盐酸的 1, 4-二氧六环溶液 (4 M, 12 mL) 中, 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 减压除去溶剂, 残余物中加入乙酸乙酯 (20 mL), 再次减压除去溶剂, 得到化合物 **WX008-2** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 421.1 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX008** 的盐酸盐的合成

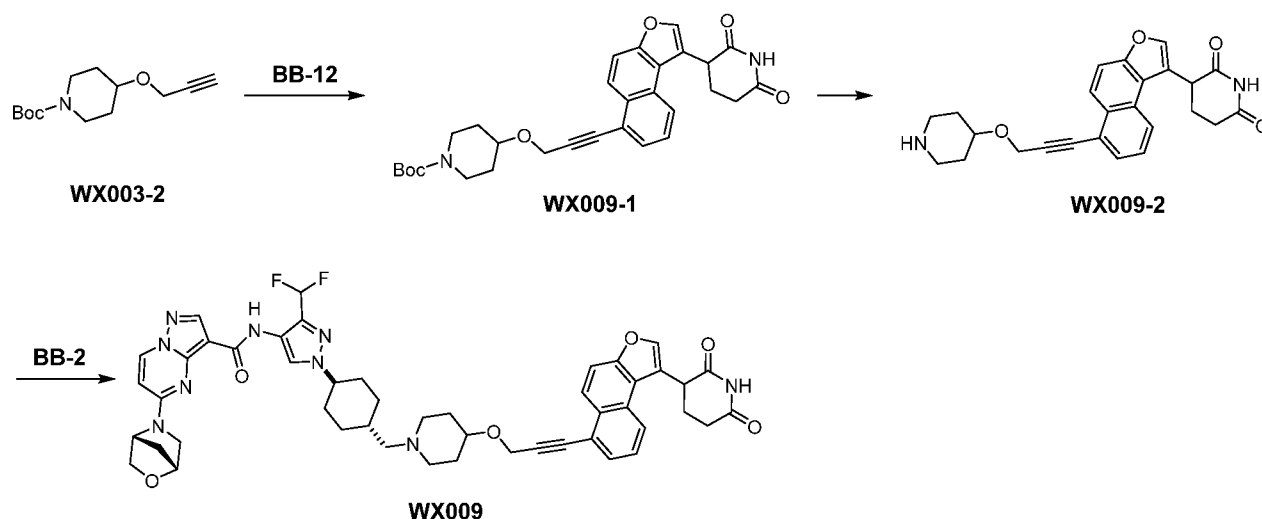
室温 and 氮气保护下, 将中间体 **BB-2** (140 mg, 288.37 μ mol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 随后加入化合物 **WX008-2** 的盐酸盐 (124.03 mg, 271.44 μ mol), 醋酸钾 (84.90 mg, 865.11

μmol) 和醋酸 (8.66 mg, 144.19 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时。再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (183 mg, 865 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL \times 3) 萃取, 析出固体, 舍弃水相和有机相, 用 N, N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 将固体溶解, 所得溶液经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Boston Green ODS 150 \times 30 mm \times 5 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 28%-48%, 10 min), 得到目标化合物 **WX008** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 890.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.95 (s, 1H), 10.68 (br s, 1H), 9.51 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.34-6.95 (m, 1H), 6.90-6.42 (m, 1H), 5.17 (d, $J=81.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J=4.0$ Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.43-2.21 (m, 4H), 2.12-1.72 (m, 11H), 1.25-1.16 (m, 3H).

实施例 9



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX009-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX003-2** (400.87 mg, 1.68 mmol), 中间体 **BB-12** (0.3 g, 837.55 μmol), 碘化亚铜 (31.90 mg, 167.51 μmol), 双三苯基膦二氯化钯 (117.58 mg, 167.51 μmol) 和 N, N-二异丙基乙胺

(216.50 mg, 1.68 mmol) 加入二甲基亚砜 (4 mL) 中, 反应混合物升温至 85°C, 搅拌反应 2.5 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (2 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过薄层层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷=1/1/1, 体积比), 得到化合物 **WX009-1**。MS-ESI m/z : 417.1 [M+H-100]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=7.2$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (dd, $J=5.2$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

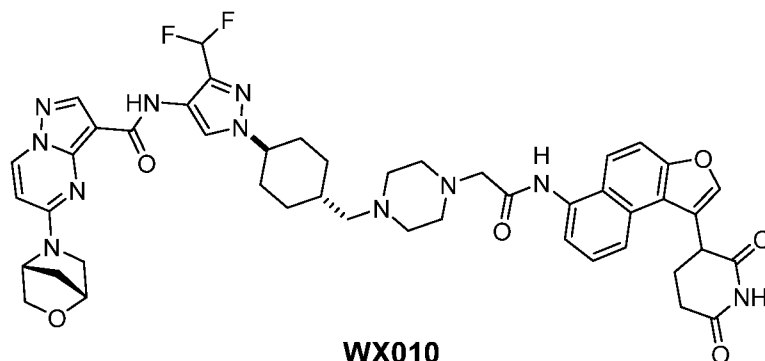
步骤 2: 化合物 **WX009-2** 的三氟乙酸盐的合成

室温下, 将化合物 **WX009-1** (0.1 g, 193.58 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (617.19 mg, 5.41 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX009-2** 的三氟乙酸盐。MS-ESI m/z : 417.1 [M+H]⁺.

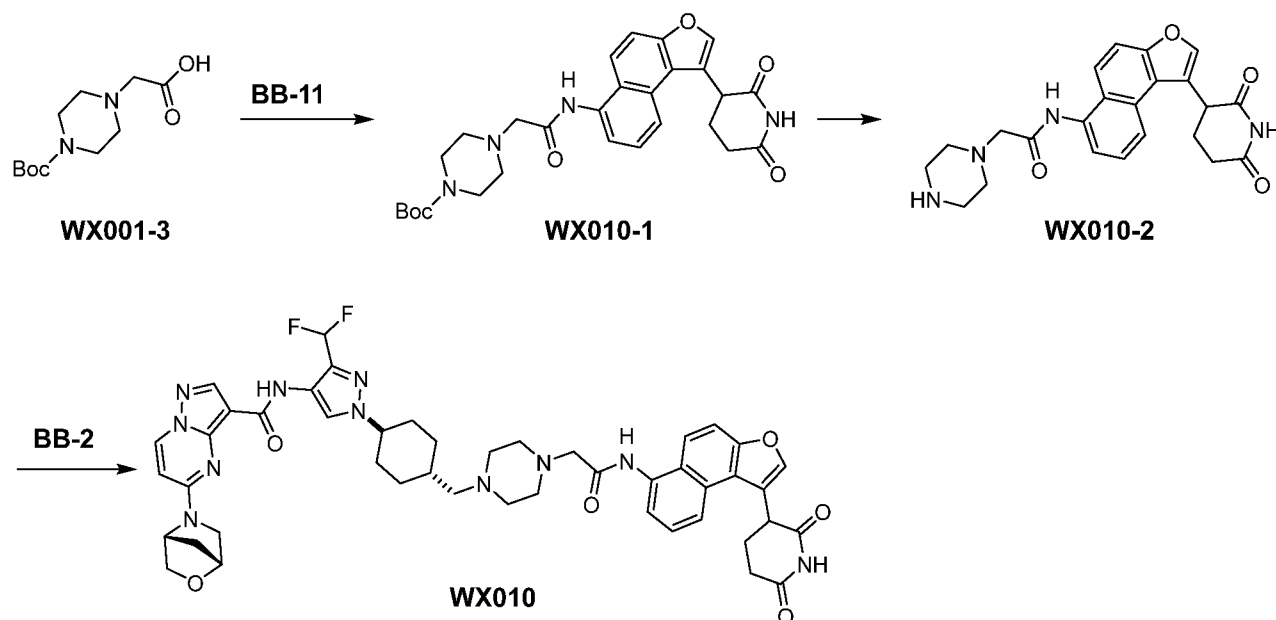
步骤 3: 化合物 **WX009** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 向冰乙酸 (0.1 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 的混合溶剂中加入中间体 **BB-2** (90 mg, 185.38 μ mol), 化合物 **WX009-2** 的三氟乙酸盐 (98.34 mg, 185.38 μ mol) 和乙酸钾 (54.58 mg, 556.14 μ mol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时, 再加入三乙酰基硼氢化钠 (117.87 mg, 556.14 μ mol), 反应混合物室温下搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 加入饱和氯化铵 (10 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL×2) 萃取, 有大量不溶物, 将有机相和不溶物减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 25%-45%, 8 min), 得到目标化合物 **WX009** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 886.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.54-8.48 (m, 1H), 8.38-8.27 (m, 3H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.04-6.71 (m, 2H), 6.46-6.41 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.83-4.76 (m, 4H), 4.69-4.62 (m, 3H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.96-2.4 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 4H), 2.13-1.87 (m, 9H), 1.40-1.25 (m, 2H)

实施例 10



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX010-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX001-3** 的盐酸盐 (186.73 mg, 665.12 μmol) 溶于 N,N 二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (390.73 mg, 3.02 mmol) 和 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐 (344.86 mg, 906.99 μmol), 反应混合物室温下搅拌反应 0.5 小时, 加入中间体 **BB-11** 的盐酸盐 (0.2 g, 604.66 μmol), 反应混合物室温下搅拌反应 1.5 小时。反应完毕后, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用 10% 食盐水 (30 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/2-0/1), 得到化合物 **WX010-1**。MS-ESI m/z : 521.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **WX010-2** 的盐酸盐的合成

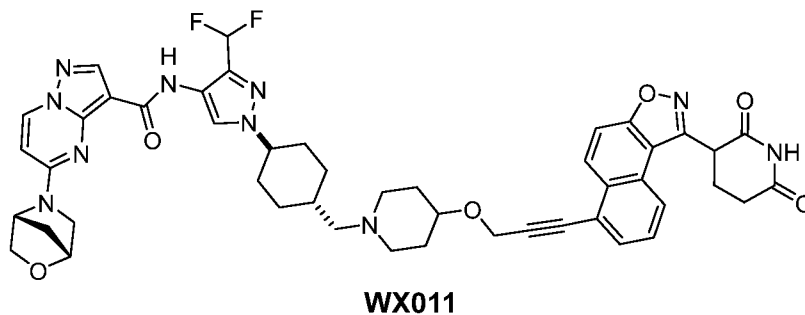
室温下, 将化合物 **WX010-1** (290 mg, 557.08 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 5 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX010-2** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.96 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.85 (s, 2H), 8.16-8.03 (m, 3H), 7.86 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.67-7.57 (m,

2H), 4.71 (dd, $J=3.6$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.70-3.55 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 4H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H).

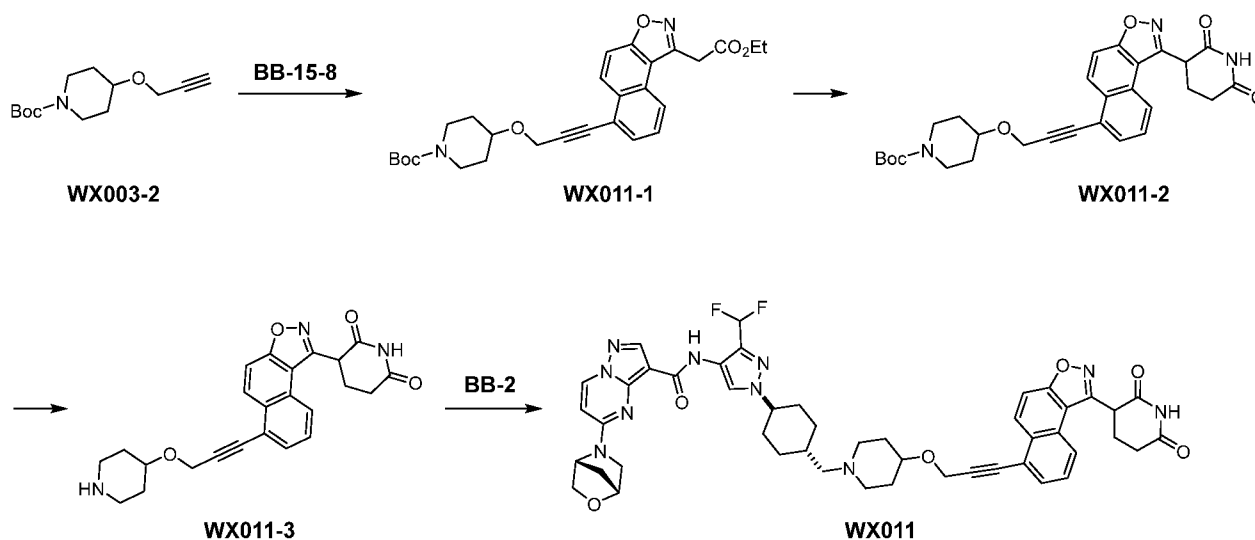
步骤 3: 化合物 **WX010** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2** (190 mg, 391.36 μ mol) 和化合物 **WX010-2** 的盐酸盐 (187.76 mg, 410.93 μ mol) 溶于 N,N 二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入醋酸钾 (115.22 mg, 1.17 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (331.78 mg, 1.57 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 40 分钟。反应完毕后, 加入 1 M 盐酸 (4 mL), 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 10%-30%, 8 min), 得到目标化合物 **WX010** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 890.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.96 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.51 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.87 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.26-6.96 (m, 1H), 6.90-6.40 (m, 1H), 5.18 (d, $J=80.0$ Hz, 1H), 4.82-4.65 (m, 2H), 4.34-4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.75-3.59 (m, 8H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.13-1.69 (m, 10H), 1.28-1.12 (m, 2H).

实施例 11



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX011-1 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-15-8** (0.5 g, 1.50 mmol) 和化合物 **WX003-2** (716.14 mg, 2.99 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 依次加入双三苯基膦二氯化钯 (210.05 mg, 299.25 μmol), 碘化亚铜 (56.99 mg, 299.25 μmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (386.76 mg, 2.99 mmol), 反应混合物升温至 85°C, 搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用 10%食盐水 (30 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-6/1), 得到化合物 **WX011-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.53 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.89-3.76 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

步骤 2: 化合物 WX011-2 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX011-1** (0.3 g, 609.06 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却至 0°C, 随后加入丙烯酰胺 (47.62 mg, 669.97 μmol) 和叔丁醇钾 (82.01 mg, 730.87 μmol), 反应混合物升温至室温, 搅拌反应 1.5 小时。反应完毕后, 倒入 1 M 盐酸调节 pH=3-4, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX011-2**。MS-ESI m/z : 418.2 [M+H-100]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=0.8$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J=4.8$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.90-3.76 (m, 3H), 3.23-3.11 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 WX011-3 的三氟乙酸盐的合成

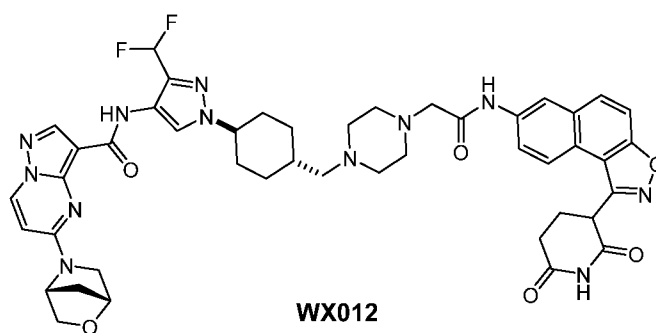
室温下, 将化合物 **WX011-2** (0.1 g, 193.21 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (61.72 mg, 541.29 μmol , 40.08 μL), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX011-3** 的三氟乙酸盐。

步骤 4: 化合物 WX011 的盐酸盐的合成

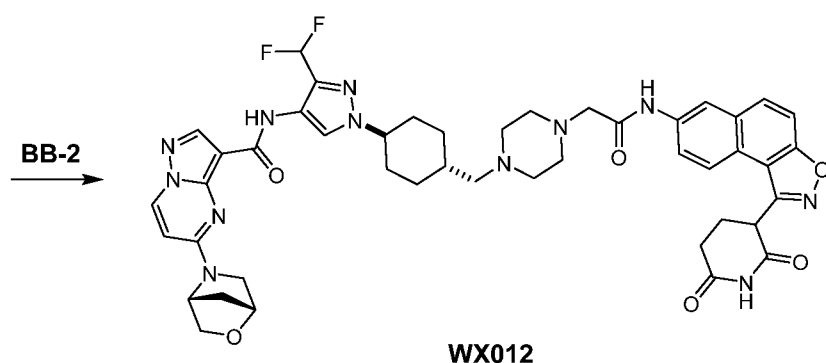
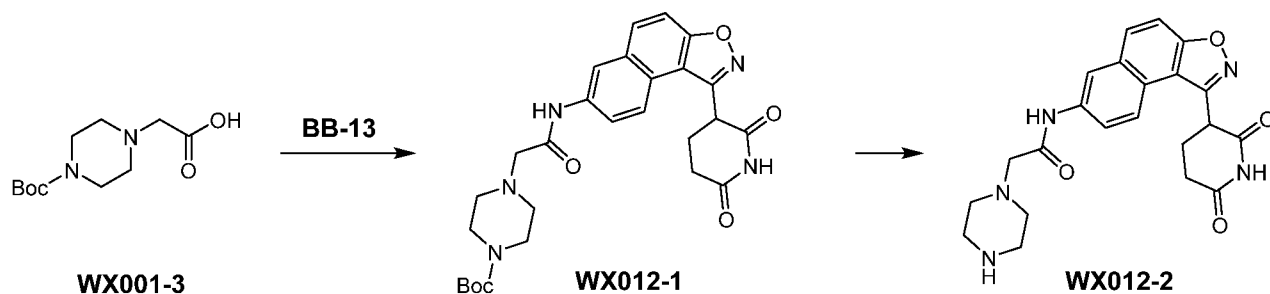
室温和氮气保护下, 向冰乙酸 (0.1 mL) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 的混合溶剂中依次加入中间体 **BB-2** (90 mg, 185.38 μmol), 化合物 **WX011-3** 的三氟乙酸盐 (98.53 mg, 185.38 μmol) 和乙酸钾 (54.58 mg, 556.14 μmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时, 再加入三乙酰基硼氢化钠 (117.87 mg, 556.14 μmol), 反应混合物室温下搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 加入饱和氯化铵 (10 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL \times 2) 萃取, 有大量不溶物, 将有机相和不溶物减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱:

Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 25%-45%, 8 min), 得到目标化合物 **WX011** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 887.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : 8.59 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.33-8.26 (m, 2H), 7.91 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.06-6.72 (m, 1H), 6.44 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.01 (d, $J=4.8$ Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.24-3.06 (m, 3H), 2.95-2.66 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.47-1.87 (m, 13H), 1.42-1.28 (m, 2H).

实施例 12



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX012-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX001-3** 的盐酸盐 (93.09 mg, 331.57 μmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 随后依次加入 N, N-二异丙基乙胺 (194.78 mg, 1.51 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-

四甲基脲六氟磷酸酯 (171.92 mg, 452.14 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时, 然后再加入中间体 **BB-13** 的盐酸盐 (0.1 g, 301.43 μmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用 10%食盐水 (30 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到化合物 **WX012-1**。MS-ESI m/z : 522.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

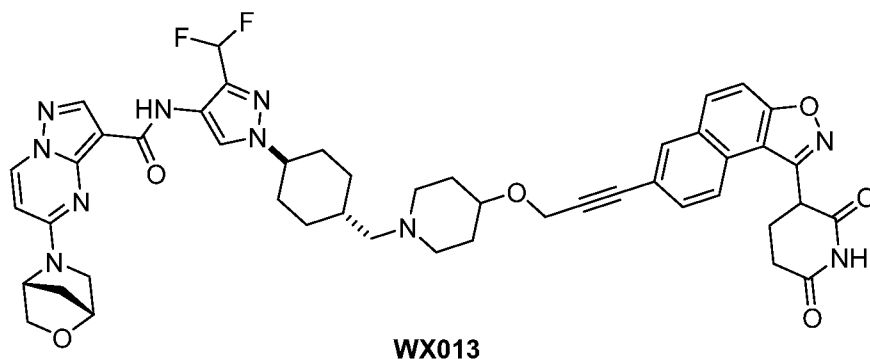
步骤 2: 化合物 **WX012-2** 的盐酸盐的合成

室温下, 将化合物 **WX012-1** (150 mg, 287.60 μmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 随后加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX012-2** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.25 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.85 (s, 2H), 8.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 5.05 (dd, $J=4.4$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.45 (s, 4H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H)。

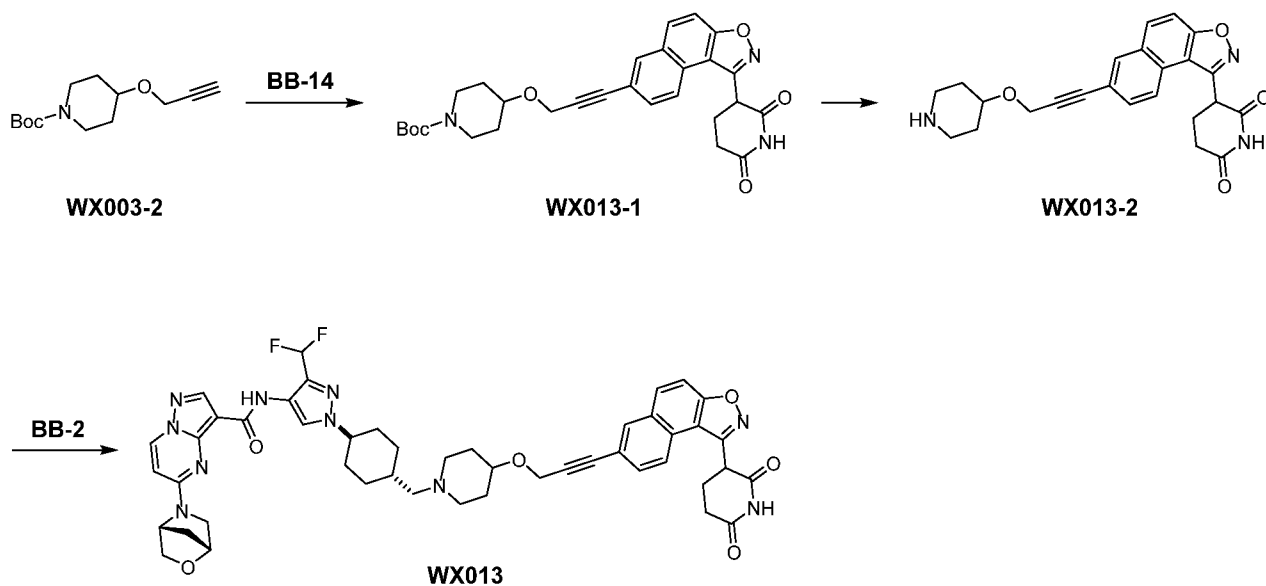
步骤 3: 化合物 **WX012** 的盐酸盐合成

室温下, 将中间体 **BB-2** (95 mg, 195.68 μmol) 和化合物 **WX012-2** 的盐酸盐 (98.56 mg, 215.25 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 随后依次加入醋酸钾 (57.61 mg, 587.04 μmol) 和醋酸 (5.88 mg, 97.84 μmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时, 然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (165.89 mg, 782.72 μmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 10 小时。反应完毕后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20 mL), 有固体析出, 过滤, 收集滤饼。所得滤饼经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80 \times 40 mm \times 3 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 18%-38%, 7 min), 得到目标化合物 **WX012** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 891.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.14 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.51 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.27-6.96 (m, 1H), 6.90-6.43 (m, 1H), 5.34-4.98 (m, 2H), 4.76 (d, $J=20.0$ Hz, 1H), 4.36-4.08 (m, 4H), 3.83-3.71 (m, 5H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.14-1.72 (m, 10H), 1.30-1.10 (m, 2H)。

实施例 13



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX013-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX003-2** (399.77 mg, 1.67 mmol), 中间体 **BB-14** (0.3 g, 835.25 μmol), 碘化亚铜 (31.81 mg, 167.05 μmol), 双三苯基膦二氯化钯 (117.25 mg, 167.05 μmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (215.90 mg, 1.67 mmol) 加入二甲基亚砜 (4 mL) 中, 反应混合物升温至 85°C, 搅拌反应 2.5 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (2 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL \times 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经薄层层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷=1/1/1, 体积比), 得到化合物 **WX013-1**。MS-ESI m/z : 418.2 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (br s, 2H), 7.97 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J=8.8$ Hz, 15.2 Hz, 2H), 4.72 (dd, $J=4.8$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91-3.68 (m, 3H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

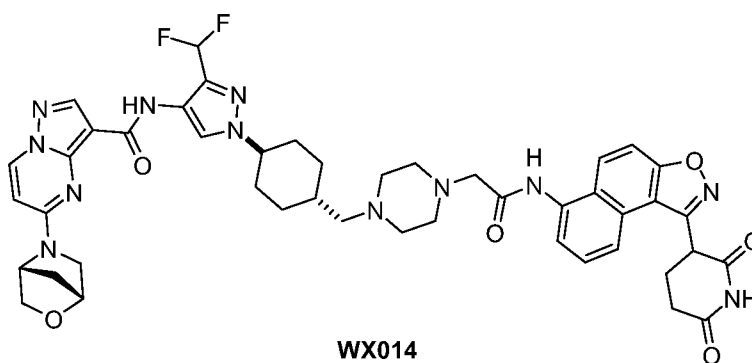
步骤 2: 化合物 **WX013-2** 的三氟乙酸盐的合成

室温下, 将化合物 **WX013-1** (0.1 g, 193.21 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (616.00 mg, 5.40 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX013-2** 的三氟乙酸盐。MS-ESI m/z : 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

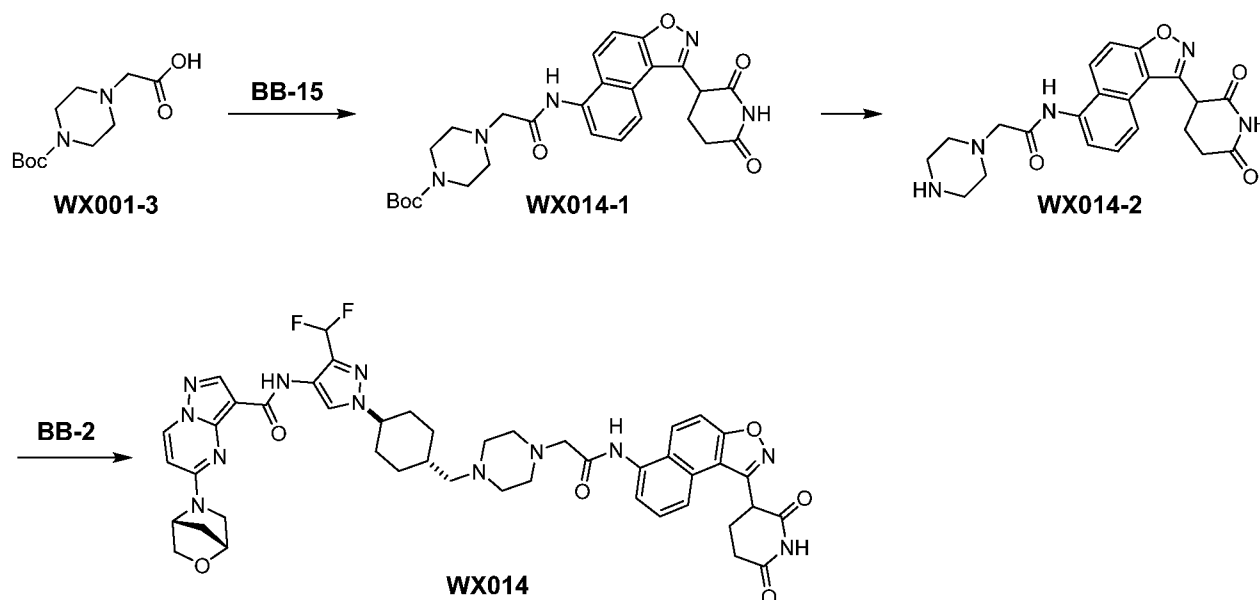
步骤 3: 化合物 **WX013** 的盐酸盐的合成

室温 and 氮气保护下, 向 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 的混合溶剂中加入中间体 **BB-2** (90 mg, 185.38 μmol), 化合物 **WX013-2** 的三氟乙酸盐 (98.53 mg, 185.38 μmol) 和乙酸钾 (54.58 mg, 556.14 μmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。再加入三乙酰基硼氢化钠 (117.87 mg, 556.14 μmol), 反应混合物室温下搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 加入 1 M 盐酸 (1 mL), 所得溶液经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 20%-40%, 8 min), 得到目标化合物 **WX013** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 887.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.74 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.04-6.72 (m, 1H), 6.44 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.96 (dd, $J=4.8$ Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.09 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.94-2.63 (m, 3H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 3H), 2.14-1.82 (m, 9H), 1.41-1.26 (m, 2H).

实施例 14



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX014-1 的合成

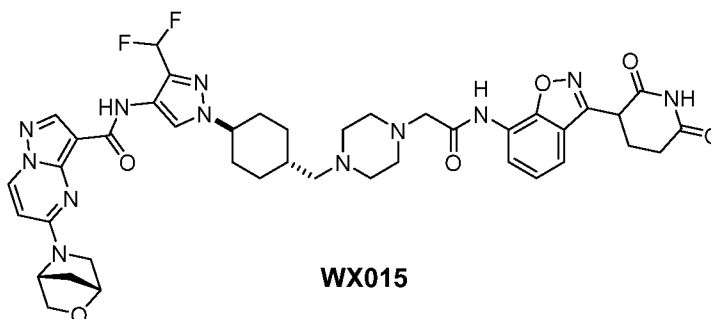
室温和氮气保护下, 将化合物 **WX001-3** 的盐酸盐 (465.44 mg, 1.66 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (973.92 mg, 7.54 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (859.59 mg, 2.26 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时, 然后再加入中间体 **BB-15** 的盐酸盐 (0.5 g, 1.51 mmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 11.5 小时。反应完毕后, 加入水 (80 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用 10%食盐水 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/2-0/1, 体积比), 得到化合物 **WX014-1**。MS-ESI m/z : 522.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 WX014-2 的盐酸盐的合成

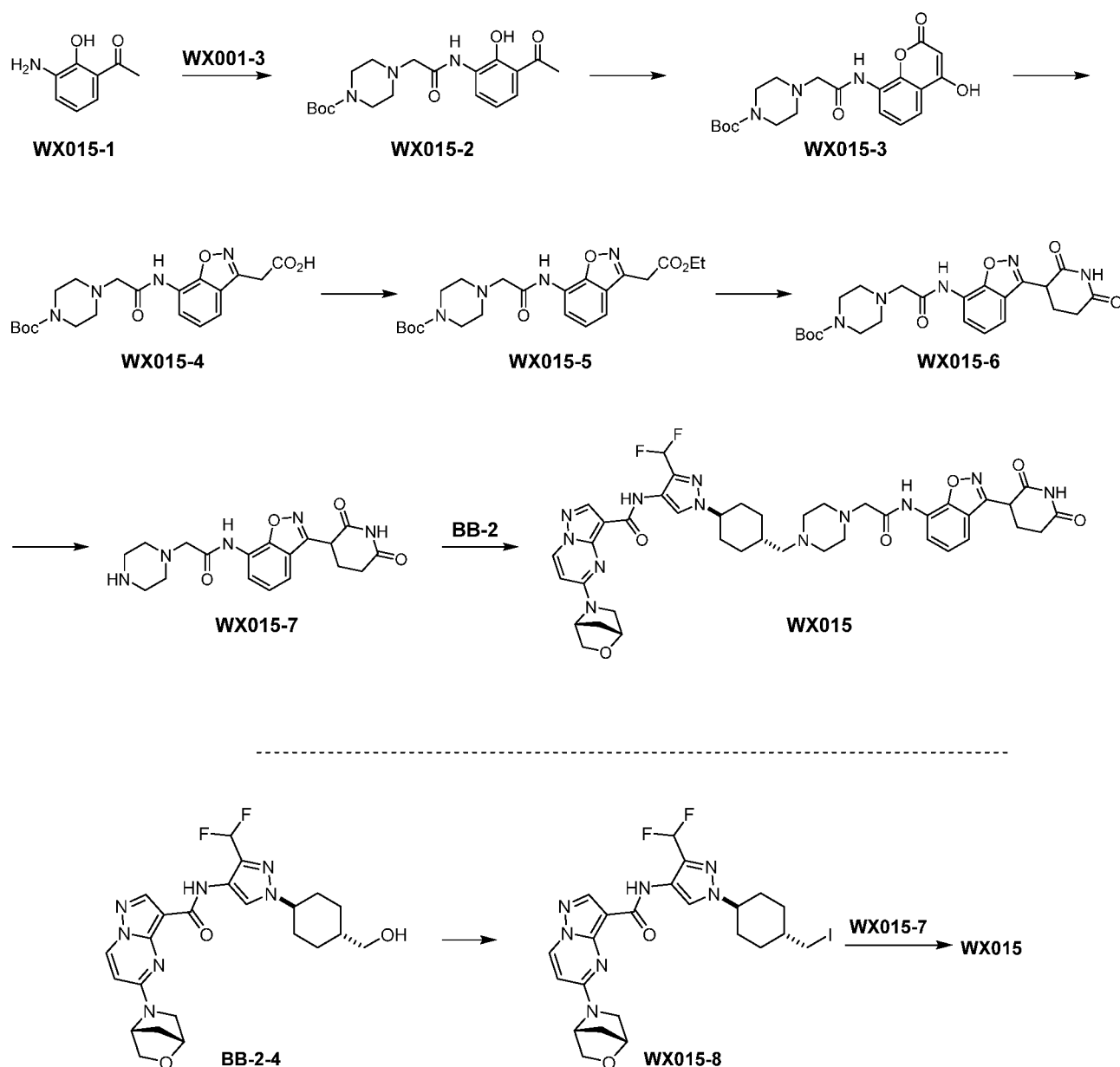
室温下, 将化合物 **WX014-1** (520 mg, 997.00 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 10 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (15 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX014-2** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 422.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 WX014 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2** (190 mg, 391.36 μmol) 和化合物 **WX014-2** 的盐酸盐 (179.21 mg, 391.36 μmol) 溶于 N,N 二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入醋酸钾 (115.22 mg, 1.17 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (331.78 mg, 1.57 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 40 分钟。反应完毕后, 加入 1 M 盐酸溶液 (4 mL), 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 10%-30%, 8 min), 得到目标化合物 **WX014** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 891.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.15 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.27-6.96 (m, 1H), 6.90-6.39 (m, 1H), 5.30-5.06 (m, 2H), 4.77 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 4.39-4.03 (m, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 8H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 3H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 5H), 1.99-1.73 (m, 5H), 1.29-1.13 (m, 2H)。

实施例 15

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX015-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX001-3** 的盐酸盐(9.7 g) 溶于 N, N 二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 随后依次加入 N, N-二异丙基乙胺 (8.55 g, 66.15 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (16.35 g, 43.00 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时, 然后再加入化合物 **WX015-1** (5 g, 33.08 mmol), 反应混合物在室温下继续搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1, 体积比), 得到化合物 **WX015-2**。MS-ESI m/z : 378.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **WX015-3** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX015-2** (4 g, 10.60 mmol) 和碳酸二甲酯 (3.82 g, 42.39 mmol, 3.57 mL) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中，加入叔丁醇钾 (7.14 g, 63.59 mmol)，反应混合物升温至 90°C，搅拌反应 4 小时。反应完毕后，减压浓缩除去溶剂，加入冰水 (50 mL) 溶解，用甲基叔丁基醚 (50 mL×2) 萃取，收集水相，用 6 M 盐酸调节 pH=7，水相减压浓缩得到化合物 **WX015-3**。MS-ESI m/z : 404.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 7.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.62-2.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 **WX015-4** 的合成

室温下，将化合物 **WX015-3** (4.2 g, 10.41 mmol) 溶于乙醇 (80 mL) 中，加入乙酸钠 (3.42 g, 41.64 mmol) 和盐酸羟胺 (2.53 g, 36.44 mmol)，反应混合物升温至 80°C，搅拌反应 5 小时。反应完毕后，反应液冷却至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷 (50 mL×2) 淋洗，滤液浓缩除去大部分溶剂，加入水 (100 mL)，用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 **WX015-4**。MS-ESI m/z : 419.1 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 **WX015-5** 的合成

30°C下，将化合物 **WX015-4** (2.5 g, 5.97 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中，加入 4-二甲氨基吡啶 (1.09 g, 8.96 mmol) 和碳酸二叔丁酯 (2 g, 9.16 mmol, 2.11 mL)，反应混合物在 30°C下搅拌反应 1.5 小时后，加入无水乙醇 (2.75 g, 59.75 mmol)，继续反应 1 小时。反应完毕后，倒入水 (50 mL) 中，分液，水相再次用二氯甲烷 (30 mL) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。所得粗品经柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/5) 分离纯化，得到化合物 **WX015-5**。MS-ESI m/z : 447.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.79 (s, 1H), 8.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.63-3.54 (m, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.69-2.58 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

步骤 5: 化合物 **WX015-6** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX015-5** (0.92 g, 2.06 mmol) 和丙烯酰胺 (175.75 mg, 2.47 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中，冷却至 0°C，滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 3.09 mL)，反应混合物在 0°C下搅拌反应 1.5 小时。反应完毕后，向反应液中加入 0.05 M 盐酸 (70 mL) 中，用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取，合并有机相。用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。所得粗品经柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-1/1)，得到化合物 **WX015-6**。MS-ESI m/z : 472.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.83 (s, 1H), 8.49 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=5.0$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 5H), 2.53-2.43 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

步骤 6: 化合物 **WX015-7** 的盐酸盐的合成

室温下，将化合物 **WX015-6** (530 mg, 1.12 mmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中，加入盐酸/乙酸乙酯溶液

(4 M, 30 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂得到化合物 **WX015-7** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 372.1 [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 **WX015** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2** (654.51 mg, 1.35 mmol) 和化合物 **WX015-7** 的盐酸盐 (599 mg) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (18 mL) 和四氢呋喃 (9 mL) 中, 加入醋酸钾 (291.08 mg, 2.97 mmol) 和醋酸 (0.5 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 1 小时。再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (857.19 mg, 4.04 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 1.5 小时。反应完毕后, 加入 1 M 盐酸溶液 (10 mL), 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*40 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 22%-37%, 7 min), 得到目标化合物 **WX015** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 841.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.50 (s, 1H), 11.12 (s, 2H), 9.50 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.90-6.41 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.76 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=4.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.50-4.15 (m, 3H), 3.90-3.69 (m, 8H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 2H)。

步骤 8: 化合物 **WX015-8** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2-4** (80 g, 164.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.6 L) 中, 加入三苯基膦 (51.65 g, 196.92 mmol) 和咪唑 (16.76 g, 246.15 mmol), 反应混合物冷却至 0°C, 加入单质碘 (54.15 g, 213.33 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 14 小时。反应完毕后, 将反应液倒入饱和亚硫酸钠水溶液 (600 mL) 中, 室温下搅拌至溶液呈无色, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (500 mL \times 3) 淋洗, 母液分液, 收集有机相。有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。向残余物中加入甲醇 (500 mL), 室温下搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用甲醇 (500 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX015-8**。MS-ESI m/z : 598.0 [M+H]⁺。

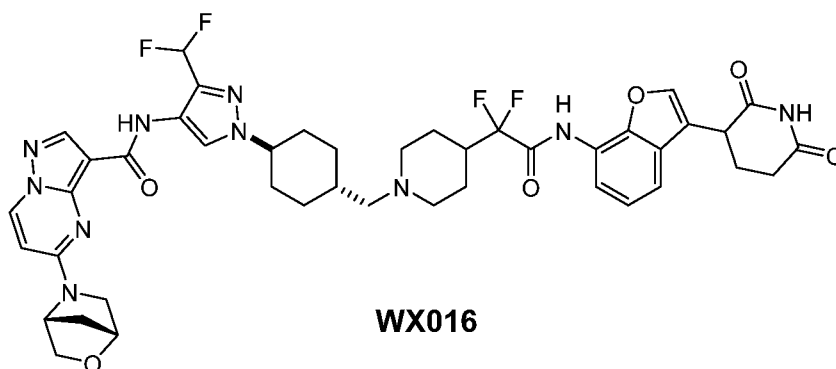
步骤 9: 化合物 **WX015** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX015-6** (3 g, 6.36 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入三氟乙酸 (9.24 g, 81.04 mmol, 6 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 4 小时。反应完成后, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX015-7** 的三氟乙酸盐。MS-ESI m/z : 372.0 [M+H]⁺。

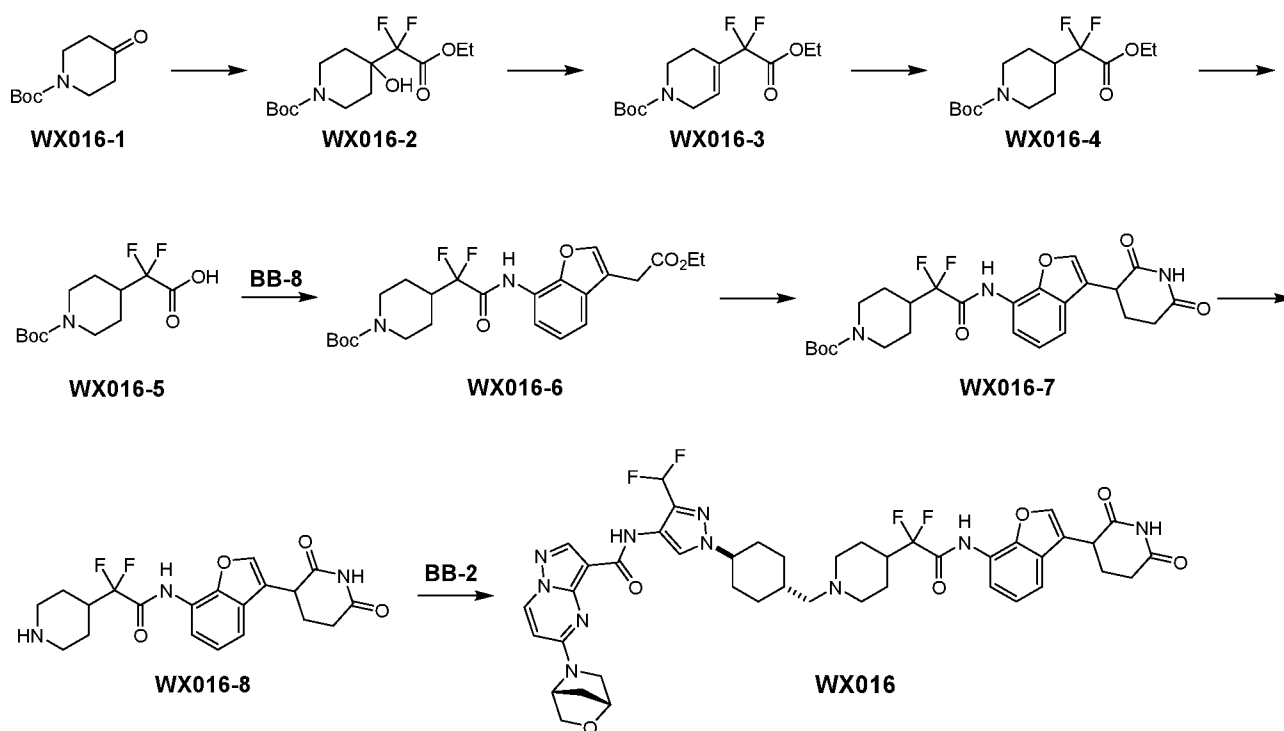
室温和氮气保护下, 将化合物 **WX015-7** 的三氟乙酸盐 (253.65 g, 310.81 mmol) 溶于乙腈 (3.4 L) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (281.19 g, 2.18 mol) 和化合物 **WX015-8** (168.8 g, 282.56 mmol), 反应混合物加热至 80°C 并搅拌反应 23 小时。反应结束后, 将反应液倒入丙酮 (4.3 L) 中, 室温搅拌 12 小时。过滤, 滤饼用丙酮 (400 mL \times 4) 淋洗, 收集滤饼。将滤饼溶于二氯甲烷 (1.5 L) 中, 减压浓缩除去溶剂, 重复溶解浓缩操作两次得到化合物 **WX015**。MS-ESI m/z : 841.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.12 (s, 1H),

10.02 (s, 1H), 9.50 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27-6.94 (m, 1H), 6.88-6.41 (m, 1H), 5.17 (d, $J=84.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J=4.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.66-3.40 (m, 2H), 3.36-3.20 (m, 6H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 5H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 3H), 2.09-1.85 (m, 6H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.13-0.97 (m, 2H).

实施例 16



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX016-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将二氯二茂钛 (1.30 g, 5.02 mmol) 和锌粉 (13.31 g, 203.55 mmol) 加入到干燥的反应瓶中, 加入四氢呋喃 (100 mL) 溶解, 滴加二氟溴乙酸乙酯 (20.37 g, 100.38 mmol, 12.90 mL) 的四氢

咪喃 (20 mL) 溶液 (先滴加 1/10 的溶液, 引发反应后 (明显升温) 再滴加剩余溶液)。滴加完毕后, 继续搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液加入到化合物 **WX016-1** (10 g, 50.19 mmol) 的四氢咪喃 (50 mL) 溶液中, 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 滴加 1 M 盐酸调节 pH=3, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 稀释, 分液, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=0/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX016-2**。MS-ESI m/z : 268.0 [M+H-56]⁺。

步骤 2: 化合物 **WX016-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX016-2** (1 g, 3.09 mmol), 氯化亚砷 (2.21 g, 18.56 mmol) 和吡啶 (1.47 g, 18.56 mmol) 加入二氧六环 (15 mL) 中, 反应混合物搅拌 1.5 小时, 然后加入 4-二甲氨基吡啶 (37.78 mg, 309.28 μ mol), 继续搅拌反应 12 小时。反应完成后, 向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20/1-9/1, 体积比), 得到化合物 **WX016-3**。MS-ESI m/z : 206.2 [M+H-100]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.18 (s, 1H), 4.34 (q, J =7.0 Hz, 2H), 4.02 (d, J =2.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J =5.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (t, J =7.2 Hz, 3H)。

步骤 3: 化合物 **WX016-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将湿氢氧化钡 (0.5 g, 712.07 μ mol, 纯度: 20%) 加入氢化瓶中, 然后加入甲醇 (20 mL) 和化合物 **WX016-3** (1.5 g, 4.91 mmol), 氢气置换三次, 反应混合物在 40 psi 下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 过滤, 用甲醇 (50 mL×4) 淋洗滤饼, 收集滤液, 滤液减压浓缩除去残余溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20/1-10/1, 体积比), 得到化合物 **WX016-4**。MS-ESI m/z : 252.2 [M+H-56]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.35 (q, J =7.0 Hz, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 2.68 (t, J =12.8 Hz, 2H), 2.32-2.14 (m, 1H), 1.73 (d, J =12.8 Hz, 2H), 1.49 (d, J =4.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (d, J =4.4 Hz, 1H), 1.37 (t, J =7.0 Hz, 3H)。

步骤 4: 化合物 **WX016-5** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX016-4** (0.26 g, 845.99 μ mol) 溶于乙醇 (5 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (71.00 mg, 1.69 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 减压浓缩, 残余物用 1 M 盐酸调节 pH=2-3, 有固体析出。过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX016-5**。MS-ESI m/z : 224.0 [M+H-56]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4.05-3.94 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 3H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.12 (m, 2H)。

步骤 5: 化合物 **WX016-6** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX016-5** (0.12 g, 429.68 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (272.29 mg, 716.13 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (277.66 mg, 2.15 mmol, 374.20 μL)，反应混合物搅拌反应 0.5 小时，然后加入化合物 **BB-8** 的盐酸盐 (91.56 mg)，继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后，向反应液中加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL \times 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去残余溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=5/1-2/1，体积比)，得到化合物 **WX016-6**。MS-ESI m/z : 425.2 [M+H-56]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, J =1.0, 7.8 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 3H), 3.71 (d, J =0.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J =12.2 Hz, 2H), 2.57-2.42 (m, 1H), 1.84 (d, J =12.8 Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (t, J =7.0 Hz, 3H).

步骤 6: 化合物 **WX016-7** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX016-6** (110 mg, 228.93 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入丙烯酰胺 (19.53 mg, 274.71 μmol)，反应混合物冰浴降温至 0 $^{\circ}\text{C}$ ，滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 503.64 μL)，滴加完毕后恢复室温搅拌 1 小时。反应完毕后，将反应液倒入 0.1 M 盐酸 (10 mL) 中，用乙酸乙酯 (20 mL \times 2) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。向残余物中加入乙酸乙酯 (2 mL)，室温下搅拌 5 分钟，过滤，滤饼用乙酸乙酯 (2 mL \times 2) 淋洗，收集滤饼，真空干燥得到化合物 **WX016-7**。MS-ESI m/z : 406.2 [M+H-100]⁺.

步骤 7: 化合物 **WX016-8** 的盐酸盐的合成

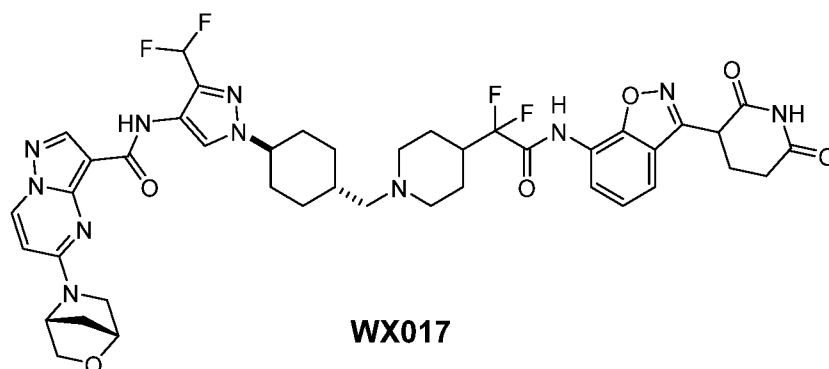
室温和氮气保护下，将化合物 **WX016-7** (70 mg, 138.47 μmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中，加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (3 mL, 4 M)，反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后，过滤，用乙酸乙酯 (3 mL \times 3) 淋洗滤饼，收集滤饼，真空干燥得到化合物 **WX016-8** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 406.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.92 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (dd, J =1.4, 7.0 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 4.17 (dd, J =5.0, 12.2 Hz, 1H), 3.38 (d, J =12.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J =12.0 Hz, 2H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 3H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H).

步骤 8: 化合物 **WX016** 的盐酸盐的合成

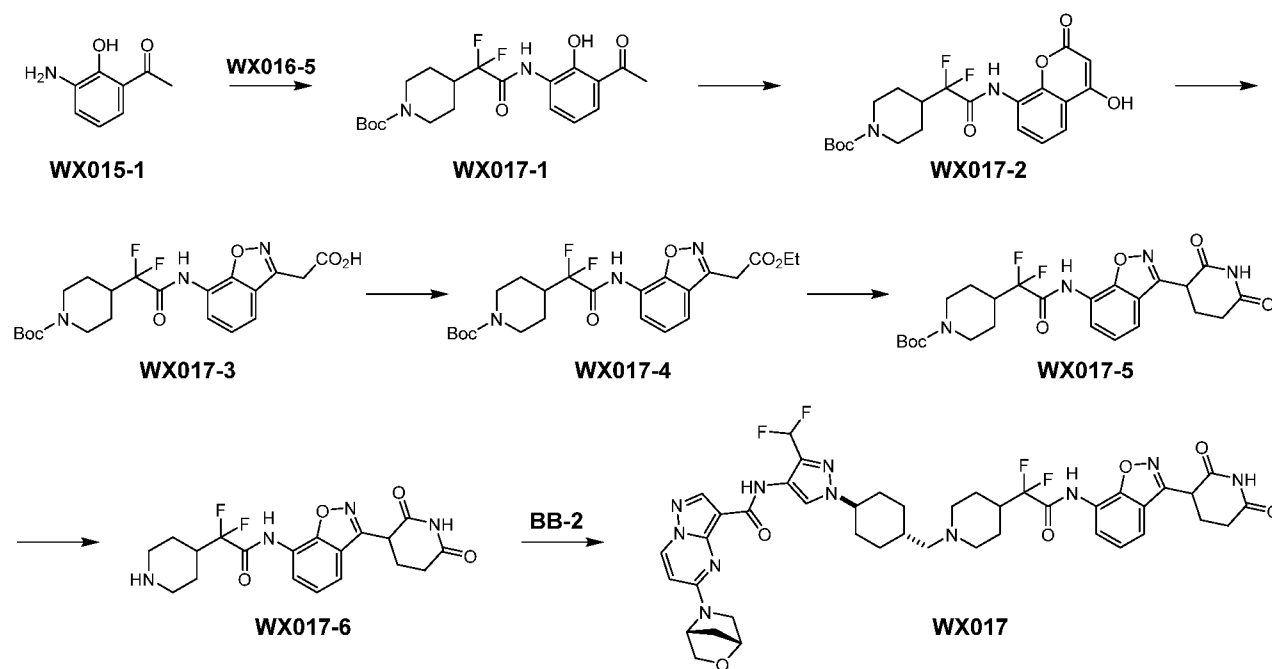
室温和氮气保护下，将化合物 **WX016-8** 的盐酸盐 (50 mg) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中，加入中间体 **BB-2** (54.94 mg, 113.16 μmol)，乙酸钾 (33.32 mg, 339.48 μmol) 和冰乙酸 (3.40 mg, 56.58 μmol , 3.24 μL)，反应混合物室温下搅拌 2 小时，然后加入三乙氧基硼氢化钠 (95.93 mg, 452.64 μmol)，继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后，向反应液中加入 1 M 盐酸 (2 mL) 并搅拌 5 分钟，减压浓缩除去溶剂。残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80 \times 30 mm \times 3 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 15%-40%, 8min)，得到目标化合物 **WX016** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 875.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ :

10.92 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.50 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.38-6.94 (m, 3H), 6.91-6.36 (m, 1H), 5.36-5.04 (m, 1H), 4.77 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.76-3.42 (m, 4H), 3.12-2.90 (m, 4H), 2.82-2.56 (m, 5H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.18-1.89 (m, 11H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.31-1.11 (m, 2H).

实施例 17



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX017-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX016-5** (0.7 g, 2.51 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.19 g, 3.13 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (809.85 mg, 6.27 mmol, 1.09 mL), 反应混合物室温下搅拌 0.5 小时, 然后加入化合物 **WX015-1** (315.73 mg, 2.09 mmol), 继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (60 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残

余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1-5/1, 体积比), 得到化合物 **WX017-1**。MS-ESI m/z : 313.1 [M+H-100]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 12.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (dd, $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=1.4, 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.81 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 **WX017-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX017-1** (0.67 g, 1.62 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入碳酸二甲酯 (585.34 mg, 6.50 mmol), 反应混合物冰浴降温至 0°C, 缓慢加入叔丁醇钾 (1.09 g, 9.75 mmol), 然后加热至 80°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂得到化合物 **WX017-2**。MS-ESI m/z : 339.2 [M+H-100]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX017-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX017-2** (0.72 g, 1.64 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入盐酸羟胺 (399.43 mg, 5.75 mmol), 反应混合物加热至 80°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤。滤液减压浓缩除去大部分乙醇, 加入水 (10 mL), 用碳酸氢钠水溶液调节 pH=6, 用二氯甲烷/乙醇=10/1 (30 mL \times 5) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX017-3**。MS-ESI m/z : 354.1 [M+H-100]⁺.

步骤 4: 化合物 **WX017-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX017-3** (0.78 g, 1.63 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入浓硫酸 (326.66 mg, 3.26 mmol), 反应混合物加热至 90°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去残余溶剂。将残余物溶于四氢呋喃 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入碳酸钠 (344.86 mg, 3.25 mmol) 和碳酸二叔丁酯 (355.06 mg, 1.63 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去残余溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1-2/1, 体积比), 得到化合物 **WX017-4**。MS-ESI m/z : 382.1 [M+H-100]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 1H), 1.83 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.59-1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

步骤 6: 化合物 **WX017-5** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX017-4** (450 mg, 934.60 μ mol) 和丙烯酰胺 (79.72 mg, 1.12 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 反应混合物冰浴降温至 0°C, 滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.87 mL), 反应混合物在 0°C 下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 0.3 M 盐酸 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20

mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX017-5**。MS-ESI m/z : 407.1 $[M+H-100]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.12 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.68-2.53 (m, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.81 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.38-1.32 (m, 2H)。

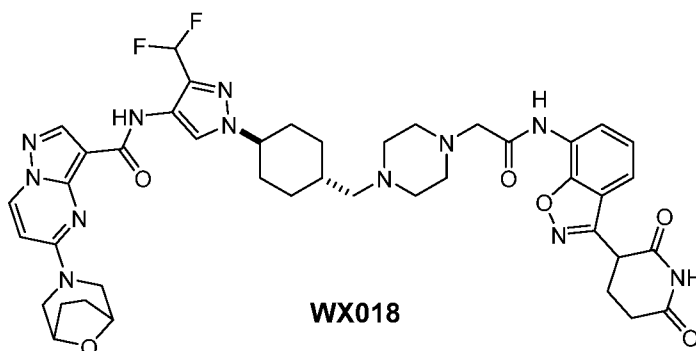
步骤 7: 化合物 **WX017-6** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX017-5** (290 mg, 572.56 μ mol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (3 mL, 4 M), 反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 过滤, 用乙酸乙酯 (3 mL×3) 淋洗滤饼, 收集滤饼, 真空干燥得到化合物 **WX017-6** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 407.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.13 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=12.6$ Hz, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.96 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 1.83-1.64 (m, 2H)。

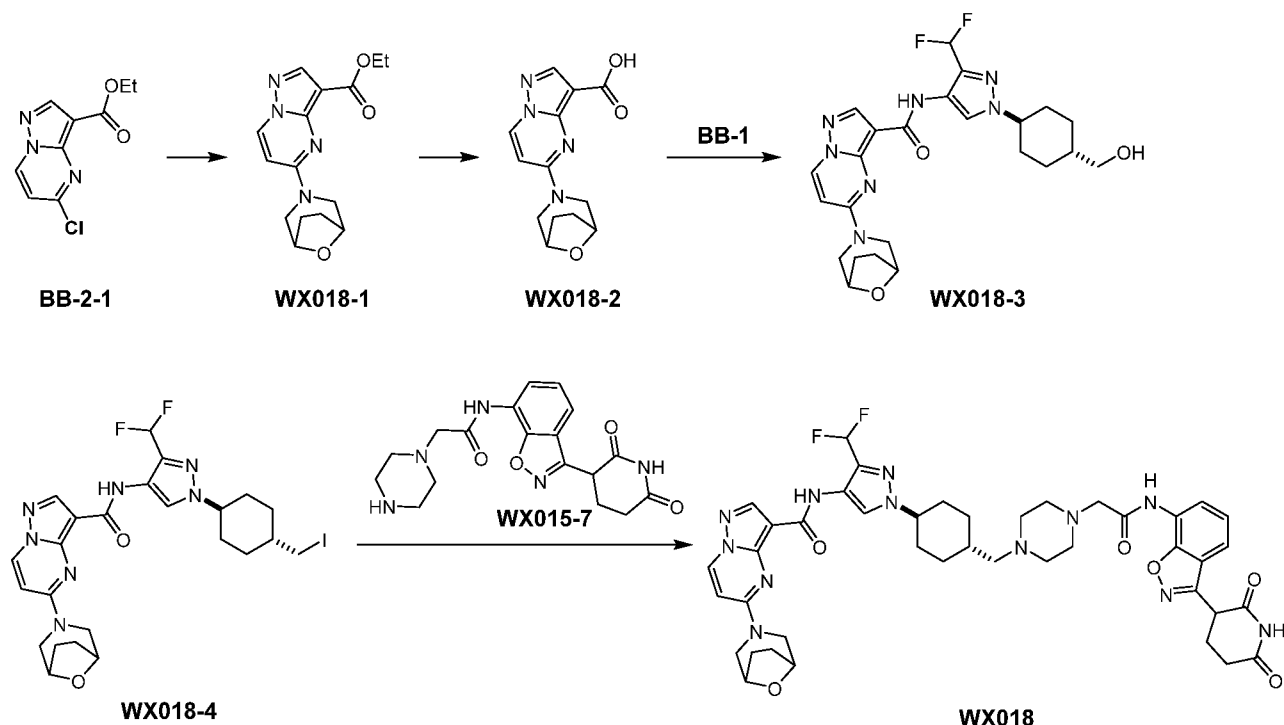
步骤 8: 化合物 **WX017** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX017-6** 的盐酸盐 (0.1 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入中间体 **BB-2** (101.29 mg, 208.64 μ mol), 乙酸钾 (61.43 mg, 625.91 μ mol) 和冰乙酸 (6.26 mg, 104.32 μ mol, 5.97 μ L), 反应混合物室温下搅拌 2 小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (176.87 mg, 834.54 μ mol), 继续搅拌 1 小时。反应完毕后, 加入 1 M 盐酸 (2 mL) 并搅拌 5 分钟, 减压浓缩除去溶剂。残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 12%-42%, 8 min), 得到目标化合物 **WX017** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 876.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.13 (s, 2H), 9.51 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.43-8.20 (m, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31-6.94 (m, 1H), 6.91-6.41 (m, 1H), 5.30-5.03 (m, 1H), 4.77 (d, $J=21.6$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=5.0, 12.2$ Hz, 1H), 4.32-4.16 (m, 2H), 3.85-3.57 (m, 6H), 3.14-2.94 (m, 4H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.14-1.89 (m, 10H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 2H)。

实施例 18



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX018-1 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2-1** (1.10 g, 4.88 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入 8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷 (0.95 g, 6.35 mmol, 盐酸盐) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.89 g, 14.65 mmol, 2.55 mL), 反应混合物加热至 60°C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 向所得残余物中加入水 (20 mL), 混合物室温下搅拌 1 小时, 有固体析出, 过滤, 滤饼用水 (20 mL×4) 洗涤, 收集滤饼, 真空干燥得到化合物 **WX018-1**。MS-ESI m/z : 303.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.35-8.25 (m, 2H), 6.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.35 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.23-3.71 (m, 1H), 3.35 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.00 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 WX018-2 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX018-1** (1.4 g, 4.63 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (388.61 mg, 9.26 mmol), 反应混合物加热至 60°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去甲醇, 加入 1M 盐酸调节 pH=3~4, 有大量白色固体析出, 过滤, 用水 (10 mL×2) 淋洗滤饼, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX018-2**。MS-ESI m/z : 275.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11.70 (s, 1H), 8.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 4.30-3.90 (m, 2H), 3.15 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H)。

步骤 3: 化合物 WX018-3 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX018-2** (0.2 g, 729.20 μ mol) 溶于乙腈 (4 mL) 中, 加入 *N,N,N,N*-四甲

基氯甲脒六氟磷酸盐 (245.52 mg, 875.04 μmol) 和 N-甲基咪唑 (209.54 mg, 2.55 mmol, 203.44 μL), 搅拌 0.5 小时, 加入化合物 **BB-1** (178.85 mg, 729.20 μmol), 反应混合物继续搅拌 2 小时。反应完毕后, 过滤, 用乙腈 (3 mL \times 3) 淋洗滤饼, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX018-3**。MS-ESI m/z : 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.41 (s, 1H), 8.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.25 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.52-1.35 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 2H)。

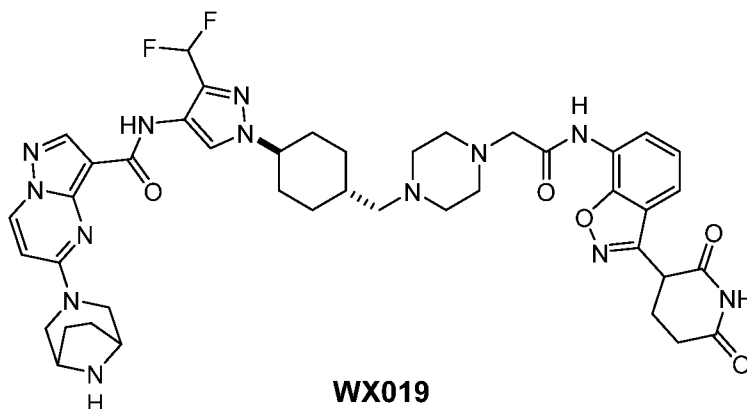
步骤 4: 化合物 **WX018-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX018-3** (320 mg, 638.05 μmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中, 加入三苯基膦 (200.82 mg, 765.66 μmol) 和咪唑 (65.16 mg, 957.08 μmol), 反应混合物冰浴降温至 0 $^\circ\text{C}$, 加入单质碘 (210.52 mg, 829.47 μmol), 然后恢复室温搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL) 中, 用二氯甲烷 (50 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1-0/1, 体积比), 得到化合物 **WX018-4**。MS-ESI m/z : 612.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.52 (s, 1H), 8.43 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 8.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J=54.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.17 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 4H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.31-1.16 (m, 3H)。

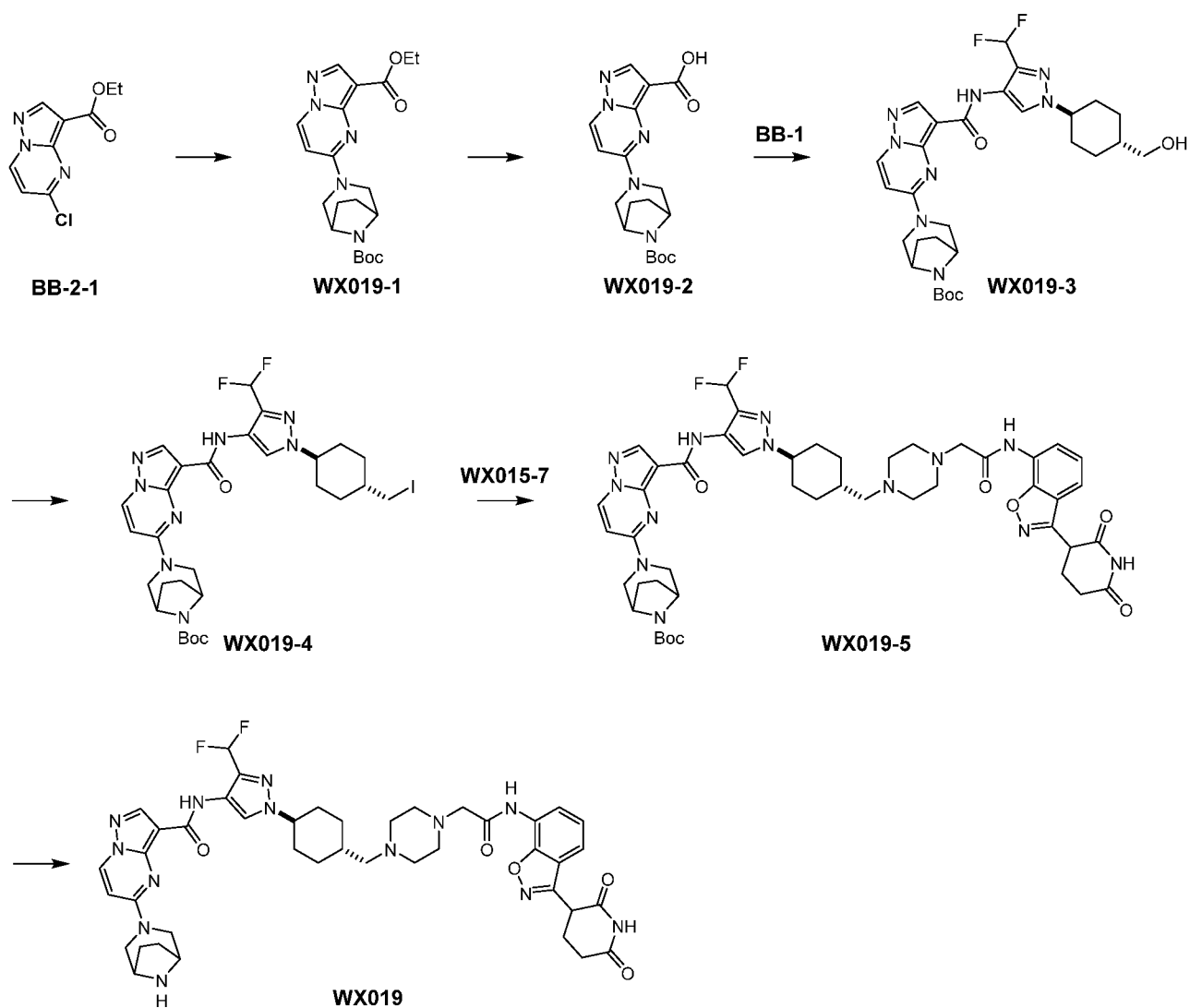
步骤 5: 化合物 **WX018** 的甲酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX015-7** 的三氟乙酸盐 (268.38 mg) 溶于乙腈 (4 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (340.32 mg, 2.63 mmol, 458.66 μL), 搅拌 5 分钟, 加入化合物 **WX018-4** (0.23 g, 376.17 μmol), 反应混合物加热至 90 $^\circ\text{C}$ 并搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 减压浓缩除去乙腈, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80 \times 30 mm \times 3 μm ; 流动相: 水(0.2%甲酸)-乙腈; 乙腈%: 15%-40%, 8 min), 得到目标化合物 **WX018** 的甲酸盐。MS-ESI m/z : 855.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.12 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=53.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=4.8, 11.6$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.45-3.28 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 7H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.16-0.93 (m, 2H)。

实施例 19



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX019-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2-1** (1.06 g, 4.71 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (1 g, 4.71 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (1.83 g, 14.13 mmol, 2.46 mL), 反应混

合物加热至 60°C 并搅拌反应 3 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去溶剂。向所得残余物中加入水 (20 mL)，室温下搅拌 1 小时，有固体析出，过滤，滤饼用水 (20 mL×4) 洗涤，收集滤饼，真空干燥，得到化合物 **WX019-1**。MS-ESI m/z : 402.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.35-8.25 (m, 2H), 6.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.55-4.30 (m, 5H), 3.46-3.19 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

步骤 2: 化合物 **WX019-2** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX019-1** (1.35 g, 3.36 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 中，加入一水合氢氧化锂 (282.23 mg, 6.73 mmol)，反应混合物加热至 60°C 并搅拌反应 2 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去甲醇，加入 1M 盐酸调节 pH=3~4，有大量白色固体析出，过滤，用水 (10 mL×2) 淋洗滤饼，收集滤饼，真空干燥，得到化合物 **WX019-2**。MS-ESI m/z : 374.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.72 (s, 1H), 8.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.41-3.25 (m, 3H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 **WX019-3** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX019-2** (0.4 g, 1.07 mmol) 溶于乙腈 (4 mL) 中，加入 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (360.67 mg, 1.29 mmol) 和 N-甲基咪唑 (307.83 mg, 3.75 mmol, 298.86 μ L)，搅拌 0.5 小时，加入化合物 **BB-1** (262.74 mg, 1.07 mmol)，继续搅拌反应 1 小时。反应完毕后，过滤，用乙腈 (3 mL×3) 淋洗滤饼，收集滤饼，真空干燥，得到化合物 **WX019-3**。MS-ESI m/z : 601.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.41 (s, 1H), 8.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.14 (t, $J=53.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.64-4.33 (m, 2H), 4.30-4.13 (m, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.53-2.96 (m, 5H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.18-1.02 (m, 2H).

步骤 4: 化合物 **WX019-4** 的合成

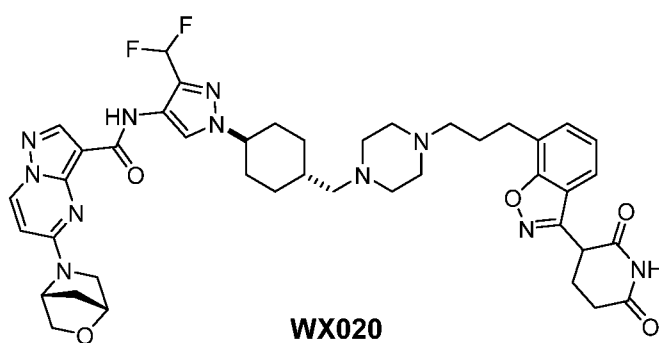
室温和氮气保护下，将化合物 **WX019-3** (590 mg, 982.26 μ mol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入三苯基膦 (309.16 mg, 1.18 mmol) 和咪唑 (100.31 mg, 1.47 mmol)，反应混合物冷却至 0°C，加入单质碘 (324.10 mg, 1.28 mmol)，反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后，将反应液倒入饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL) 中，用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1-0/1, 体积比)，得到化合物 **WX019-4**。MS-ESI m/z : 711.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J=54.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.53-4.36 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.45-3.23 (m, 2H), 3.17 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.31-1.16 (m, 3H).

步骤 5: 化合物 WX019-5 的合成

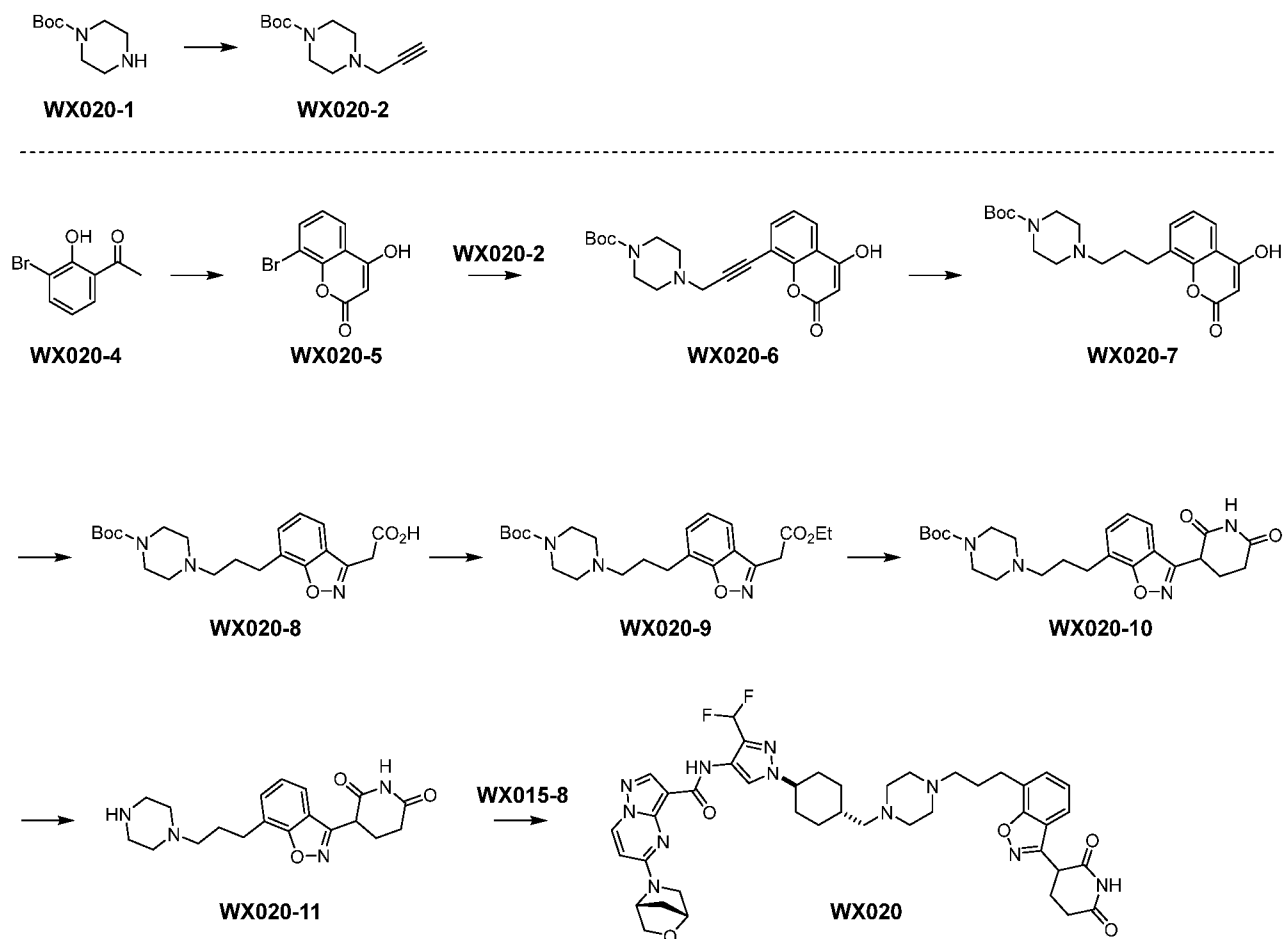
室温 and 氮气保护下, 将化合物 **WX015-7** 的三氟乙酸盐 (291.18 mg) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (369.24 mg, 2.86 mmol), 反应混合物搅拌 5 分钟, 加入化合物 **WX019-4** (290 mg, 408.13 μmol), 反应混合物加热至 90°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去乙腈, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL \times 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=5/1-1/1, 体积比), 得到化合物 **WX019-5**。MS-ESI m/z : 954.4 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 WX019 的盐酸盐的合成

室温 and 氮气保护下, 将化合物 **WX019-5** (0.3 g, 314.45 μmol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (8 mL, 4 M), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 过滤, 用乙酸乙酯 (3 mL \times 3) 淋洗滤饼, 收集滤饼。滤饼经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80 \times 30 mm \times 3 μm ; 流动相: 水(0.04% 盐酸)-乙腈; 乙腈%: 1%-30%, 8 min), 得到目标化合物 **WX019** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 854.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.12 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.83 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 3H), 3.49-3.19 (m, 8H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.13-1.73 (m, 11H), 1.32-1.09 (m, 2H)。

实施例 20

合成路线:



步骤 1: 化合物 WX020-2 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX020-1** (32.88 g, 176.53 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (43.46 g, 336.25 mmol) 溶于乙腈 (250 mL) 中, 滴加溴丙炔 (25 g, 168.12 mmol, 纯度: 80%), 反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液中加入饱和氯化铵 (500 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和氯化铵 (200 mL×2) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX020-2**。MS-ESI m/z : 225.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.47 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 3.32 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.26 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 WX020-5 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX020-4** (50 g, 232.51 mmol) 和碳酸二甲酯 (83.78 g, 930.04 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.5 L) 中, 加入叔丁醇钾 (156.54 g, 1.40 mol), 反应混合物加热至 70°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 加入冰水 (1000 mL), 用 6 M 盐酸调节 pH=2~3, 析出白色固体, 过滤, 滤饼用水 (100 mL×2) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物 **WX020-5**。MS-ESI m/z : 240.9 $[M+H]^+$, 243.7 $[M+H+2]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.80 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H).

步骤 3: 化合物 WX020-6 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX020-5** (15 g, 62.23 mmol)，化合物 **WX020-2** (27.92 g, 124.46 mmol)，碘化亚铜 (1.19 g, 6.22 mmol)，二氯双(三苯基膦)钯(II) (4.37 g, 6.22 mmol) 和三乙胺 (25.19 g, 248.92 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中，反应混合物加热至 80°C 并搅拌反应 3 小时。反应完毕后，冷却至 0-10°C，倒入冰水 (1.2 L) 中，用 1 M 盐酸调节 pH=5~6，用乙酸乙酯 (300 mL×3) 萃取，收集水相，水相减压浓缩得到化合物 **WX020-6**。MS-ESI m/z : 385.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 **WX020-7** 的合成

室温和氩气保护下，将氢氧化钡/碳 (7 g, 24.92 mmol, 纯度: 20%) 和钡/碳 (7 g, 13.01 mmol, 纯度: 10%) 悬浮于甲醇 (700 mL) 中，加入化合物 **WX020-6** (35 g, 91.05 mmol)，氢气置换三次，控制氢气压力 30 psi，反应混合物室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕后，过滤，用甲醇 (200 mL×5) 淋洗滤饼，滤液减压浓缩除去溶剂。向所得粗品中加入二氯甲烷 (50 mL) 和水 (300 mL)，析出固体，过滤，滤饼用水 (30 mL×3) 淋洗，收集滤饼，真空干燥，得到化合物 **WX020-7**。MS-ESI m/z : 389.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.21 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.10-3.65 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 6H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.82 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 5: 化合物 **WX020-8** 的合成

室温和氩气保护下，将化合物 **WX020-7** (4.40 g, 11.33 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中，加入盐酸羟胺 (2.75 g, 39.64 mmol) 和乙酸钠 (3.25 g, 39.64 mmol)，反应混合物加热至 80°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后，冷却至室温，加入水 (350 mL)，用甲基叔丁基醚 (100 mL×4) 萃取，收集水相；有机相，用 5% 碳酸氢钠水溶液 (50 mL×3) 洗涤，有机相丢弃，收集水相；合并两次水相，用 1 M 盐酸调节 pH=6~7，用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (体积比: 10:1, 100 mL×4) 萃取，有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到化合物 **WX020-8**。MS-ESI m/z : 404.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.91 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.42-2.26 (m, 6H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

步骤 6: 化合物 **WX020-9** 的合成

室温下，将化合物 **WX020-8** (1.3 g, 3.22 mmol) 溶于无水乙醇 (20 mL) 中，加入浓硫酸 (632.03 mg, 6.44 mmol)，反应混合物加热至 80°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去溶剂。将残余物溶于四氢呋喃 (17 mL) 和水 (8 mL) 中，分批加入碳酸氢钠 (1.08 g, 12.89 mmol)，再加入二碳酸二叔丁酯 (773.60 mg, 3.54 mmol)，反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，加入水 (70 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到残余物。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2/1-0/1, 体积比) 得到化合物 **WX020-9**。MS-ESI m/z : 432.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=6.8$ Hz,

1H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.51-3.35 (m, 4H), 2.99 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.52-2.30 (m, 6H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

步骤 7: 化合物 **WX020-10** 的合成

室温和氩气保护下, 将丙烯酰胺 (59.30 mg, 834.25 μmol) 和化合物 **WX020-9** (0.3 g, 695.21 μmol) 溶于无水四氢呋喃 (6 mL) 中, 冰浴降温至 0-5°C, 滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.04 mL), 滴加完毕后保温搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 0.1 M 盐酸 (10.43 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (3 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯/四氢呋喃=1/1/0-0/1/0-0/1/1, 体积比), 得到化合物 **WX020-10**。MS-ESI m/z : 457.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.34 (dd, $J=5.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 7H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

步骤 8: 化合物 **WX020-11** 的三氟乙酸盐的合成

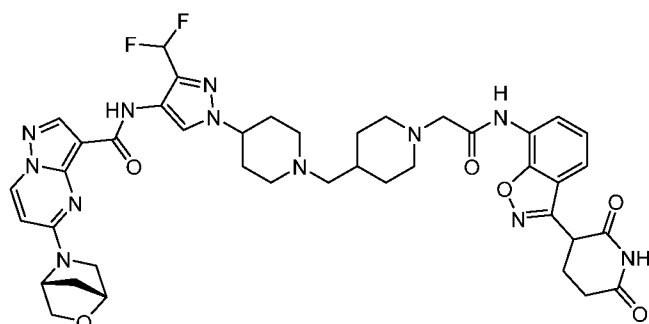
室温下, 将化合物 **WX020-10** (107 mg, 234.37 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (924.00 mg, 8.10 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX020-11** 的三氟乙酸盐。MS-ESI m/z : 357.1 [M+H]⁺.

步骤 9: 化合物 **WX020** 的盐酸盐的合成

室温下, 将化合物 **WX020-11** 的三氟乙酸盐 (143.24 mg) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (199.04 mg, 1.54 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入化合物 **WX015-8** (115 mg, 192.50 μmol), 反应混合物加热至 80°C 搅拌并反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 1%-35%, 8 min, 得到目标化合物 **WX020** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 826.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.24-11.82 (m, 1H), 11.76-11.36 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.27-6.94 (m, 1H), 6.91-6.40 (m, 1H), 5.17 (d, $J=78.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.43-4.05 (m, 6H), 3.91-3.40 (m, 8H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 3H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 3H), 2.13-1.87 (m, 6H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H).

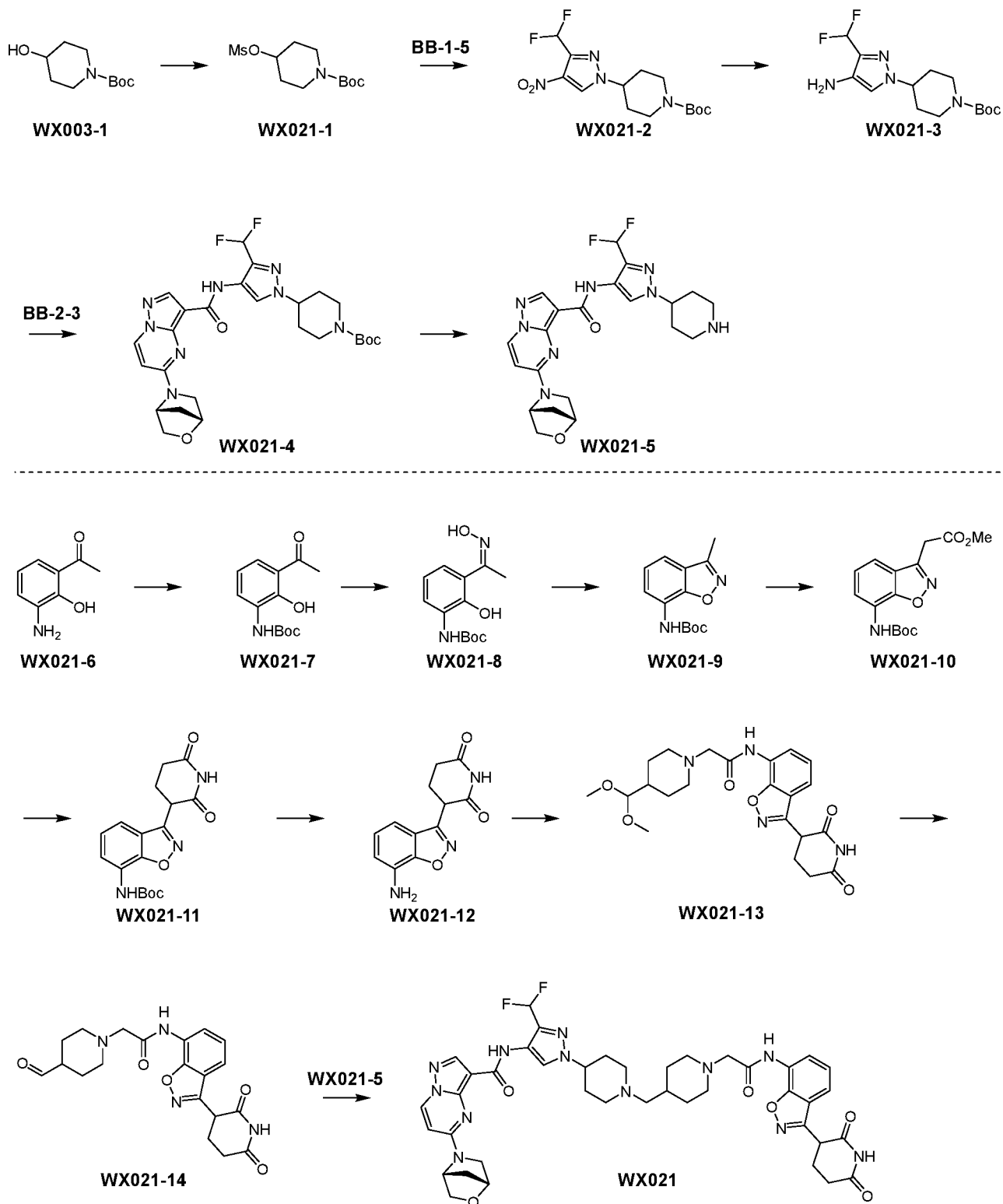
实施例 21

109



WX021

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX021-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX003-1** (10 g, 49.69 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入三乙胺 (10.06 g, 99.37 mmol, 13.83 mL), 冰浴冷却至 0°C, 滴加甲烷磺酰氯 (7.25 g, 63.29 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (100 mL), 用二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX021-1**。

步骤 2: 化合物 WX021-2 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **BB-1-5** (6.2 g, 38.02 mmol) 和碳酸钾 (10.51 g, 76.04 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (120 mL) 中, 加入将化合物 **WX021-1** (14.87 g, 53.22 mmol), 反应混合物加热至 80°C 并搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (700 mL), 用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/5-1/3, 体积比), 得到化合物 **WX021-2**。MS-ESI m/z : 247.1 [M+H-100]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.23 (s, 1H), 7.12 (t, $J=53.4$ Hz, 1H), 4.42-4.22 (m, 3H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 WX021-3 的合成

室温和氩气保护下, 将化合物 **WX021-2** (3.58 g, 10.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (90 mL) 中, 加入钯碳 (1 g, 纯度: 10%), 氢气置换三次, 维持压力 15 psi 搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用甲醇 (50 mL×4) 淋洗, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX021-3**。MS-ESI m/z : 261.0 [M+H-56]⁺。

步骤 4: 化合物 WX021-4 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2-3** (0.97 g, 3.73 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (1.25 g, 4.47 mmol) 和 N-甲基咪唑 (1.07 g, 13.05 mmol), 搅拌 10 分钟, 加入化合物 **WX021-3** (1.30 g, 4.10 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 加入饱和食盐水 (50 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1-0/1, 体积比), 得到化合物 **WX021-4**。MS-ESI m/z : 559.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.61 (s, 1H), 8.43 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J=54.4$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.33-4.17 (m, 3H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 2H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 5: 化合物 WX021-5 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX021-4** (0.51 g, 913.03 μ mol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 20.40 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 减压浓缩, 得到化合物 **WX021-5** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 459.1 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 WX021-7 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX021-6** (200 g, 1.32 mol) 溶于乙醇 (1.5 L) 中, 分批加入二碳酸二叔丁酯 (346.51 g, 1.59 mol), 反应混合物升温至 60°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。向残余物中加入异丙醇 (500 mL), 冷却至 0°C, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用异丙醇 (200 mL) 淋洗, 收集滤液。滤液减压浓缩, 得到化合物 **WX021-7**。MS-ESI m/z : 196.1 [M+H-56]⁺。¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

步骤 7: 化合物 **WX021-8** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物**WX021-7** (200 g, 795.93 mmol)、醋酸钠 (97.94 g, 1.19 mol) 和盐酸羟胺 (60.84 g, 875.53 mmol) 溶于甲醇 (1.2 L) 中, 反应混合物在室温下搅拌反应16小时。然后升温至50°C反应1小时, 补加盐酸羟胺 (11.06 g, 159.19 mmol), 继续搅拌反应1小时。反应完毕后, 将反应液冷却至室温, 加入水 (1.5 L) 和甲基叔丁基醚 (1.5 L), 搅拌5分钟, 分液, 水相用甲基叔丁基醚 (500 mL×2) 萃取。合并有机相, 用10%食盐水 (500 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX021-8**。MS-ESI *m/z*: 211.1 [M+H-56]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.27 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.86 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

步骤 8: 化合物 **WX021-9** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX021-8** (100 g, 375.53 mmol) 和三乙胺 (49.40 g, 488.19 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 L) 中, 缓慢加入 N,N'-羰基二咪唑 (66.98 g, 413.08 mmol), 反应混合物升温至 70°C并搅拌反应1小时。反应完毕后, 将反应液冷却至室温, 加入水 (1 L), 用甲基叔丁基醚和石油醚混合溶剂 (体积比 1/1, 500 mL×2) 萃取, 有机相用 10%食盐水 (500 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX021-9**。MS-ESI *m/z*: 249.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

步骤 9: 化合物 **WX021-10** 的合成

室温和氮气保护下, 将二异丙基氨基锂 (2 M, 741.11 mL) 的四氢呋喃溶液冷却至-68°C, 逐滴加入碳酸二甲酯 (36.72 g, 407.61 mmol, 34.31 mL) 和化合物 **WX021-9** (92 g, 370.55 mmol) 的四氢呋喃 (920 mL) 溶液, 约 30 分钟滴加完毕, 控制温度在-50°C~-68°C搅拌反应 30 分钟。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入饱和氯化铵 (1.5 L) 中, 用乙酸乙酯 (500 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX021-10**。MS-ESI *m/z*: 307.1 [M+H]⁺.

步骤 10: 化合物 **WX021-11** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物**WX021-10** (10 g, 32.65 mmol) 和丙烯酰胺 (2.78 g, 39.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 冰浴降温至0-5°C, 滴加叔丁醇钾四氢呋喃溶液 (1 M, 48.97 mL), 滴加完毕后, 保温搅拌2小时。反应完毕后, 将反应液倒入1 M盐酸 (150 mL) 中, 用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。向粗品中加入甲基叔丁基醚 (150 mL), 混合物室温下搅拌30分钟, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 (50 mL) 淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到化合物**WX021-11**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.10 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=7.6

Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=5.0, 11.8$ Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

步骤 11: 化合物 **WX021-12** 的盐酸盐的合成

室温下, 将化合物 **WX021-11** (9.4 g, 27.22 mmol) 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 150 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 淋洗, 收集滤饼, 得到化合物 **WX021-12** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.09 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 4.59 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H).

步骤 12: 化合物 **WX021-13** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX021-12** 的盐酸盐 (300 mg) 溶于无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 冰浴冷却至 0-5°C, 依次滴加三乙胺 (323.30 mg, 3.19 mmol) 和氯乙酰氯 (144.34 mg, 1.28 mmol), 保温搅拌 2 小时, 缓慢恢复至室温并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (7 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到残余物。所得残余物和 4-(二甲氧基甲基)哌啶 (185.60 mg, 1.17 mmol) 溶于乙腈 (6 mL) 中, 加入碘化钠 (139.78 mg, 932.50 μ mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (301.30 mg, 2.33 mmol), 反应混合物升温至 80°C 并搅拌 2 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇 = 1/0/0-0/20/1, 体积比), 得到化合物 **WX021-13**。MS-ESI m/z : 445.1 [M+H]⁺.

步骤 13: 化合物 **WX021-14** 的合成

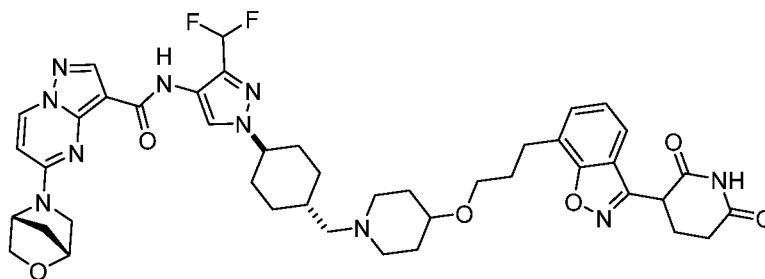
室温和氮气保护下, 将化合物 **WX021-13** (247 mg, 555.71 μ mol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 加入硫酸 (2 M, 1 mL), 反应混合物升温至 70°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (7 mL \times 2) 萃取, 有机相丢弃。水相用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7~8, 用乙酸乙酯 (15 mL \times 5) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX021-14**。MS-ESI m/z : 399.1 [M+H]⁺.

步骤 14: 化合物 **WX021** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX021-5** 的盐酸盐 (80 mg) 和化合物 **WX021-14** (64.40 mg, 161.64 μ mol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 和四氢呋喃 (1 mL) 的混合溶剂中, 加入乙酸钾 (47.59 mg, 484.92 μ mol) 和冰乙酸 (0.1 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时, 加入醋酸硼氢化钠 (102.77 mg, 484.92 μ mol), 继续搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 向反应液中加入 1 M 盐酸 (1 mL), 减压浓缩除去有机溶剂, 所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80 \times 30 mm \times 3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 1%-

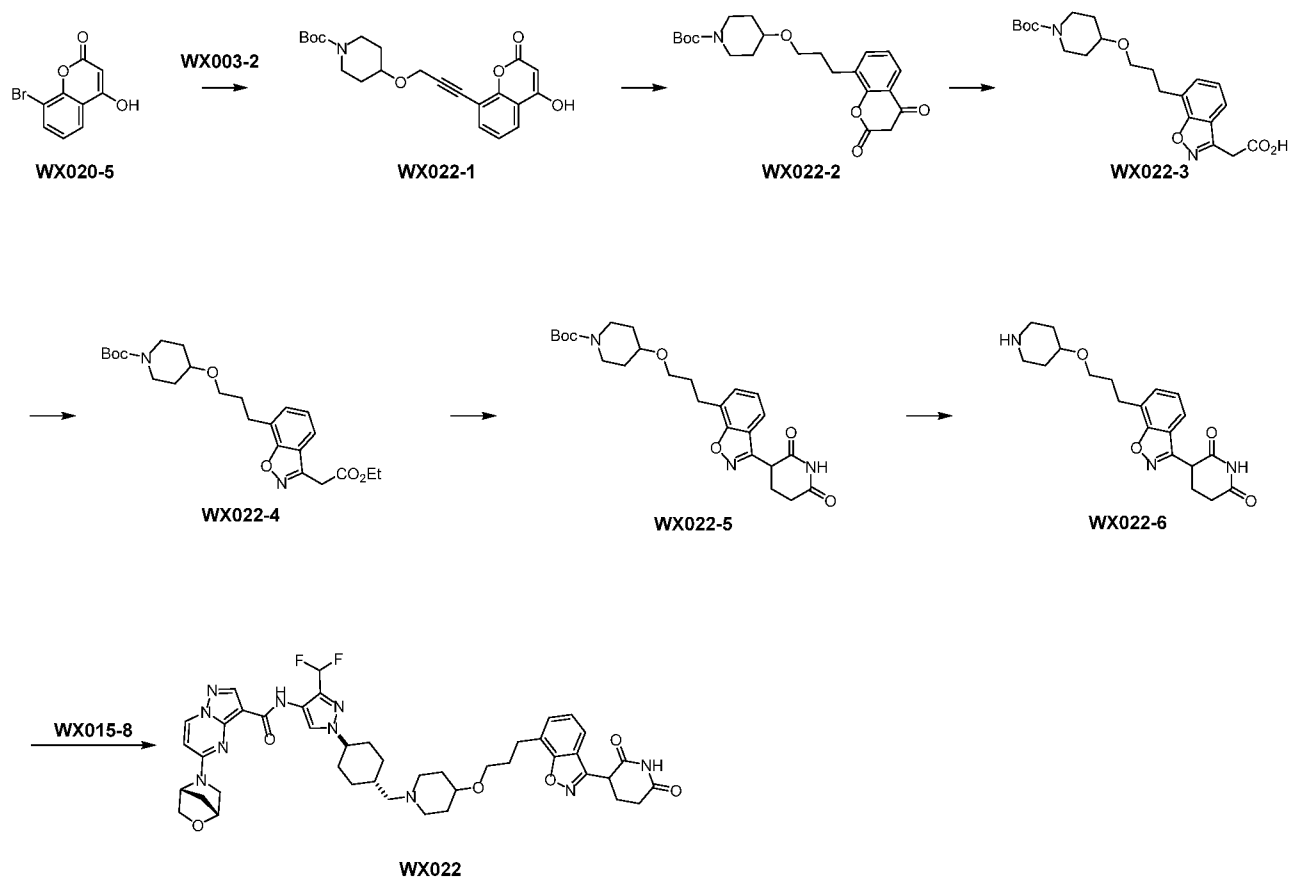
30%, 8 min), 得到目标化合物 **WX021** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 841.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.13 (s, 2H), 10.44 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.54 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.00 (m, 1H), 6.91-6.41 (m, 1H), 5.31-5.02 (m, 1H), 4.77 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=5.0, 12.2$ Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 4H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.29-2.98 (m, 6H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.31-1.77 (m, 7H), 1.70-1.54 (m, 2H).

实施例 22



WX022

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX022-1** 的合成

氮气保护下, 将化合物 **WX020-5** (15 g, 62.23 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (250 mL) 中, 加入碘化亚铜 (1.19 g, 6.22 mmol), 二氯双(三苯基膦)钯 (4.37 g, 6.22 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (32.17 g, 248.92 mmol), 反应混合物升温到 85°C, 滴加化合物 **WX003-2** (59.57 g, 248.92 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液, 滴加用时 2 小时, 滴加完成后继续搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 倒入水 (1000 mL) 中, 用乙酸乙酯 (300 mL×3) 萃取, 有机相丢弃。收集水相, 用 1 M 盐酸调节 pH=5~6, 用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX022-1**。MS-ESI m/z : 300.0 [M+H-100]⁺。

步骤 2: 化合物 **WX022-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将钯/碳 (5 g, 纯度: 10%) 和氢氧化钯/碳 (5 g, 纯度: 20%) 加入甲醇 (400 mL) 中, 加入化合物 **WX022-1** (30 g, 75.11 mmol), 氢气球置换三次, 反应混合物室温下搅拌反应 24 小时。将该反应体系过滤, 滤液中加入钯/碳 (5 g, 纯度: 10%) 和氢氧化钯/碳 (5 g, 纯度: 20%), 设置氢气压力 30 psi, 室温下继续搅拌反应 24 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用甲醇 (50 mL×3) 淋洗, 滤液减压浓缩。残余物经反相柱纯化 (色谱柱: DAC-150 luna, 流速: 650 mL/min, 流动相: 纯水), 馏分用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7~8, 减压浓缩除去大部分有机溶剂, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 丢弃有机相。水相用 1 M 盐酸调节 pH=5~6, 用二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX022-2**。MS-ESI m/z : 304.1 [M+H-100]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 11.06 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.47 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.94 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 11H)。

步骤 3: 化合物 **WX022-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX022-2** (1.90 g, 4.71 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中, 加入盐酸羟胺 (1.15 g, 16.48 mmol) 和乙酸钠 (1.35 g, 16.48 mmol), 反应混合物升温至 85°C 并搅拌反应 15 小时。补加盐酸羟胺 (0.383 g, 5.5 mmol) 和乙酸钠 (0.45 g, 5.5 mmol), 继续搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去大部分有机溶剂, 用碳酸氢钠水溶液调节 pH=7~8, 用甲基叔丁基醚 (50 mL×2) 萃取, 舍弃有机相。水相用 1 N 盐酸调节 pH=5~6, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX022-3**。MS-ESI m/z : 319.1 [M+H-100]⁺。

步骤 4: 化合物 **WX022-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX022-3** (0.87 g, 2.08 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 滴加浓硫酸 (407.80 mg, 4.16 mmol, 纯度: 98%), 反应混合物升温至 85°C 并搅拌反应 15 小时。反应完毕后, 减压浓缩得到粗品。室温下, 将粗品溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸氢钠 (523.89 mg, 6.24

mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (453.96 mg, 2.08 mmol), 搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1, 体积比), 得到化合物 **WX022-4**。MS-ESI m/z : 347.1 [M+H-100]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (dd, $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.50 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.15-2.98 (m, 4H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 11H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步骤 5: 化合物 **WX022-5** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX022-4** (310 mg, 694.23 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (6 mL) 中, 冰浴冷却至 0°C, 滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液 (2 M, 520.68 μ L), 保温搅拌 15 分钟, 滴加丙烯酰胺 (59.21 mg, 833.08 μ mol) 的无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 1 M 盐酸 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经薄层层析板分离 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/2, 体积比), 得到化合物 **WX022-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 4.34 (dd, $J=5.4, 8.6$ Hz, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.50 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.15-2.97 (m, 5H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 11H)。

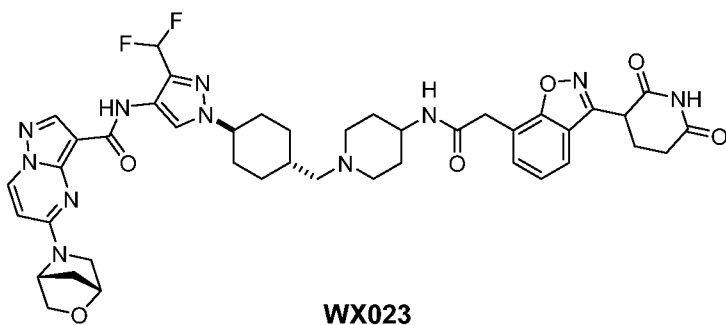
步骤 6: 化合物 **WX022-6** 的三氟乙酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX022-5** (92 mg, 195.10 μ mol) 溶于无水二氯甲烷中 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (616.00 mg, 5.40 mmol, 0.4 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 减压浓缩得到化合物 **WX022-6** 的三氟乙酸盐。MS-ESI m/z : 372.0 [M+H]⁺。

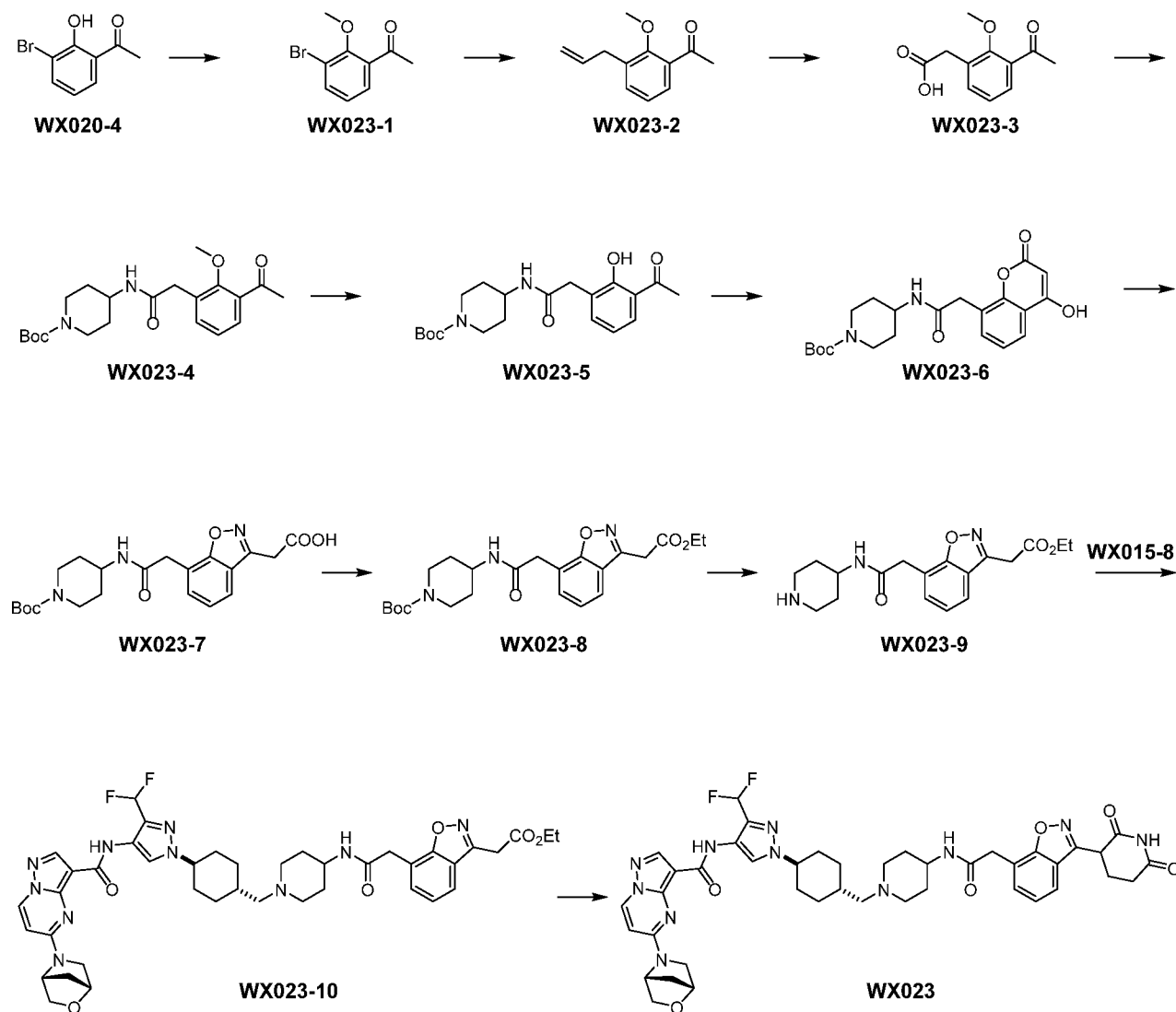
步骤 7: 化合物 **WX022** 的盐酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX022-6** 的三氟乙酸盐 (139.2 mg) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (201.72 mg, 1.56 mmol), 搅拌 10 分钟, 加入化合物 **WX015-8** (139.86 mg, 234.11 μ mol), 反应混合物升温至 80°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去乙腈。所得残余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 25%-55%, 8 min), 得到目标化合物 **WX022** 的盐酸盐。MS-ESI m/z : 841.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.10 (s, 1H), 9.51 (br d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.91-6.42 (m, 1H), 5.34-5.03 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.60 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.32-4.15 (m, 1H), 3.94-3.57 (m, 3H), 3.55-3.25 (m, 5H), 3.07-2.85 (m, 6H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.13-1.65 (m, 16H), 1.27-1.07 (m, 2H)。

实施例 23



合成路线:

步骤 1: 化合物 **WX023-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX020-4** (10 g, 46.50 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加入碳酸钾 (12.85 g, 93.00 mmol), 冰浴冷却至 0°C, 缓慢加入碘甲烷 (19.80 g, 139.50 mmol), 滴加完毕后, 缓慢恢复至室温并搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液冷却至 0°C, 缓慢加入氨水 (10 mL), 搅拌 15 分钟, 向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL)

洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到化合物 **WX023-1**。MS-ESI m/z : 229.1 $[M+H]^+$, 231.1 $[M+H+2]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.83 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

步骤 2: 化合物 **WX023-2** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX023-1** (10 g, 43.65 mmol) 和烯丙基硼酸嘧啶醇酯 (14.67 g, 87.31 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 和水 (10 mL) 中，加入碳酸钾 (12.07 g, 87.31 mmol) 和 [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷 (3.57 g, 4.37 mmol)，反应混合物升温至 100°C，搅拌反应 12 小时。反应完毕后，冷却至室温，向反应液中加入水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-0/1, 体积比)，得到化合物 **WX023-2**。MS-ESI m/z : 191.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.44 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.04-5.88 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).

步骤 3: 化合物 **WX023-3** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX023-2** (7.4 g, 38.90 mmol) 溶于乙酸乙酯 (150 mL)、乙腈 (150 mL) 和水 (225 mL) 的混合溶液中，冷却至 0°C，分批加入高碘酸钠 (54.08 g, 252.84 mmol) 和三氯化钨 (161.38 mg, 777.97 μ mol)，缓慢恢复至室温搅拌反应 12 小时。反应完毕后，冷却至 0°C，向反应液中缓慢加入饱和亚硫酸钠水溶液 (100 mL)，室温搅拌 20 分钟，用 2 M 盐酸调节溶液 pH=5~6，用乙酸乙酯 (500 mL \times 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 **WX023-3**。MS-ESI m/z : 207.1 $[M-H]^-$. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.04 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

步骤 4: 化合物 **WX023-4** 的合成

室温和氮气保护下，将化合物 **WX023-3** (4.8 g, 23.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中，加入 N,N-二异丙基乙胺 (8.94 g, 69.16 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (9.64 g, 25.36 mmol)，搅拌 15 分钟，加入 1-叔丁氧羰基-4-氨基哌啶 (4.62 g, 23.05 mmol)，反应混合物室温下搅拌反应 8 小时。反应结束后，将反应液倒入水 (50 mL) 中，用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 萃取。合并有机相，用 15% 食盐水 (100 mL) 洗涤，然后用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-0/1, 体积比)，得到化合物 **WX023-4**。MS-ESI m/z : 389.3 $[M-H]^-$. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.05-3.88 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 11H), 1.30-1.24 (m, 2H).

步骤 5: 化合物 WX023-5 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX023-4** (2.1 g, 5.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (42 mL) 中, 冷却至 0~5°C, 滴加三溴化硼 (1.62 g, 6.45 mmol), 反应混合物在 0~5°C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 向反应液中滴加饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7~8, 加入二碳酸二叔丁酯 (1.41 g, 6.47 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 用 1 M 盐酸调节 pH=7, 加入水 (70 mL) 和二氯甲烷 (20 mL), 萃取, 水相用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX023-5**。MS-ESI m/z : 321.2 [M+H-56]⁺。

步骤 6: 化合物 WX023-6 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX023-5** (2 g, 5.31 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 加入碳酸二甲酯 (1.91 g, 21.25 mmol) 和叔丁醇钾 (3.58 g, 31.88 mmol), 反应混合物升温至 75°C 并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩得到化合物 **WX023-6**。MS-ESI m/z : 303.3 [M+H-100]⁺。

步骤 7: 化合物化合物 WX023-7 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物化合物 **WX023-6** (2 g, 4.97 mmol) 溶于乙醇 (60 mL) 中, 用冰乙酸 (1.79 g, 29.82 mmol) 调节 pH=6~7, 加入盐酸羟胺 (2.59 g, 37.27 mmol), 反应混合物升温至 80°C 并搅拌反应 8 小时。反应完毕后, 将反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙醇 (10 mL×2) 淋洗, 向滤液中加入水 (15 mL), 滤液减压浓缩除去大部分溶剂, 然后用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX023-7**。MS-ESI m/z : 318.2 [M+H-100]⁺。

步骤 8: 化合物 WX023-8 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX023-7** (1.2 g, 2.87 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入浓硫酸 (563.87 mg, 5.75 mmol, 306.45 μ L), 反应混合物升温至 70°C 并搅拌反应 6 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 加入四氢呋喃 (5 mL), 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH=7, 然后加入二碳酸二叔丁酯 (750.68 mg, 3.44 mmol), 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 用 1 M 盐酸调节 pH=7, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-0/1, 体积比), 得到化合物 **WX023-8**。MS-ESI m/z : 346.2 [M+H-100]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J =6.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J =7.6 Hz, 1H), 5.64 (d, J =7.6 Hz, 1H), 4.23 (q, J =7.12 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.26 (m, 4H)。

步骤 9: 化合物 WX023-9 的三氟乙酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX023-8** (390 mg, 875.41 μ mol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2.46 g, 21.61 mmol, 1.6 mL), 反应混合物室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 减压浓缩得到化合物 **WX023-9** 的三氟乙酸盐。MS-ESI m/z : 346.2 [M+H]⁺。

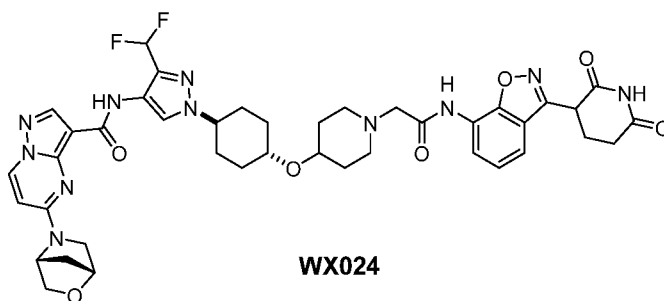
步骤 10: 化合物 **WX023-10** 的合成

室温和氮气保护下, 化合物 **WX023-9** 的三氟乙酸盐 (450 mg) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (619.39 mg, 4.79 mmol), 搅拌反应 10 分钟, 加入化合物 **WX015-8** (520.56 mg, 871.37 μmol), 反应混合物升温至 80°C 并继续反应 8 小时。反应完毕后, 将反应液冷却至室温, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 中, 用二氯甲烷和乙醇的混合溶剂 (体积比: 10:1, 10 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶板分离 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇=8/1, 体积比), 得到化合物 **WX023-10**。MS-ESI m/z : 815.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.88- 6.40 (m, 1H), 5.17 (d, $J=82.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.68-3.50 (m, 3H), 3.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 2.07-1.85 (m, 8H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.65-1.37 (m, 3H), 1.27-1.16 (m, 4H), 1.12-0.97 (m, 2H).

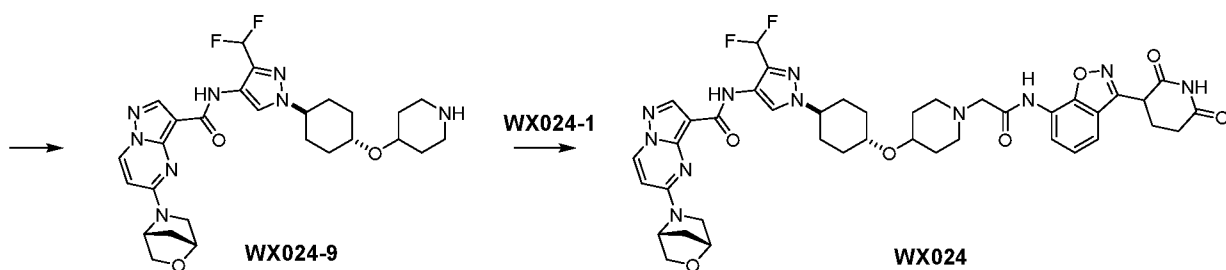
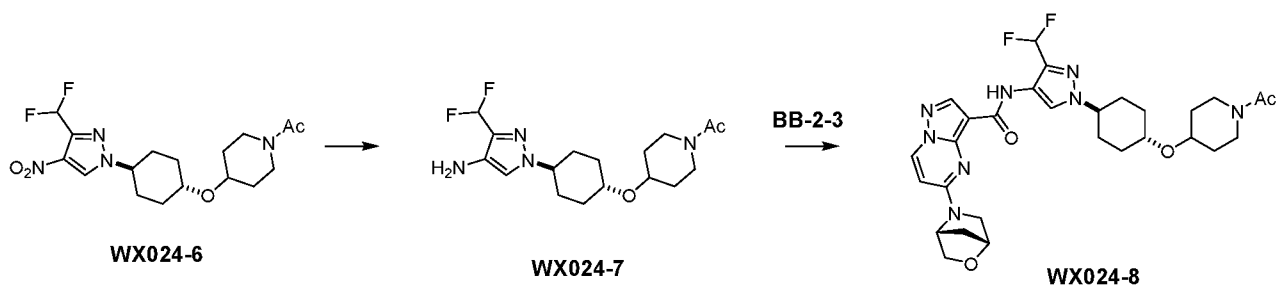
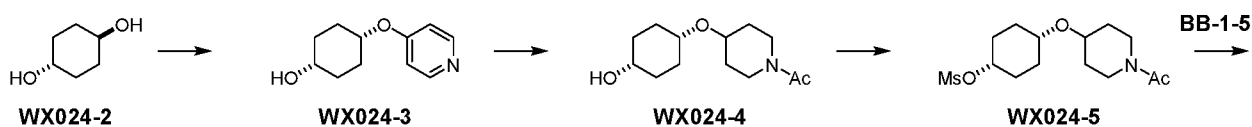
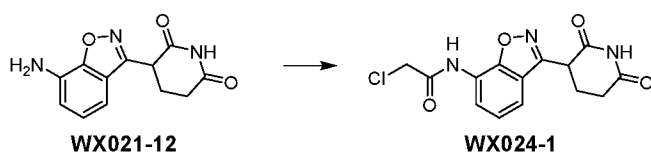
步骤 11: 化合物 **WX023** 的甲酸盐的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX023-10** (200 mg, 245.44 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却至 0°C, 依次加入丙烯酰胺 (19.19 mg, 269.98 μmol) 和叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 368.15 μL), 搅拌反应 4 小时, 然后恢复至室温搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 将反应液倒入甲酸水溶液 (0.1%, 5 mL) 中, 搅拌 2 分钟, 减压浓缩得到粗品。粗品先经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm ; 流动相: 水 (0.2%甲酸)-乙腈; 乙腈%: 1%-35%, 8 min), 再经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; 流动相: 水 (0.2%甲酸)-乙腈; 乙腈%: 10%-30%, 8 min), 得到目标化合物 **WX023** 的甲酸盐。MS-ESI m/z : 840.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.09 (s, 1H), 9.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.26-6.94 (m, 1H), 6.90-6.40 (m, 1H), 5.18 (d, $J=82.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=5.2, 12.0$ Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.11 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.10-0.97 (m, 2H).

实施例 24



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX024-1** 的合成

室温和氮气保护下,将化合物 **WX021-12** 的盐酸盐 (300 mg) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中,冷却至 0-5°C,依次滴加三乙胺 (323.30 mg, 3.19 mmol) 和氯乙酰氯 (144.34 mg, 1.28 mmol), 保温搅拌反应 2 小时, 然后缓慢恢复至室温搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (7 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX024-1**, 直接用于下一步。

步骤 2: 化合物 WX024-3 的合成

室温和氮气保护下, 将 4-羟基吡啶 (9 g, 94.64 mmol), 化合物 **WX024-2** (21.99 g, 189.28 mmol) 和三苯基膦 (24.82 g, 94.64 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (200 mL) 中, 冷却至 0-5°C, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (19.14 g, 94.64 mmol, 18.40 mL), 滴加完毕后, 反应混合物缓慢恢复至室温并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (500 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=50/1-30/1, 体积比), 得到化合物 **WX024-3**。MS-ESI m/z : 194.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.86-6.74 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.91-1.64 (m, 6H).

步骤 3: 化合物 WX024-4 的合成

室温和氮气保护下, 将二氧化铂 (660 mg, 2.91 mmol) 悬浮于冰乙酸 (33 mL) 中, 加入化合物 **WX024-3** (3.3 g, 17.08 mmol) 和乙酸酐 (5.45 g, 53.38 mmol), 氢气置换三次, 维持氢气压力 50 psi, 反应混合物升温至 50°C 并搅拌反应 96 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用甲醇 (200 mL×7) 淋洗, 收集母液, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100/1-30/1, 体积比), 得到化合物 **WX024-4**。MS-ESI m/z : 242.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.95-3.83 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 4H).

步骤 4: 化合物 WX024-5 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX024-4** (1.25 g, 5.18 mmol) 和三乙胺 (1.05 g, 10.36 mmol, 1.44 mL) 溶于二氯甲烷 (12.5 mL) 中, 冷却至 0-5°C, 滴加甲烷磺酰氯 (1.04 g, 9.08 mmol), 滴加完毕后, 保温搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (70 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **WX024-5**, 直接用于下一步。

步骤 5: 化合物 WX024-6 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **BB-1-5** (0.7 g, 4.29 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (14 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (1.19 g, 8.58 mmol) 和化合物 **WX024-5** (1.65 g, 5.15 mmol), 反应混合物升温至 80°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液冷却至室温, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1-0/1, 体积比), 得到化合物 **WX024-6**。MS-ESI m/z : 387.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1H), 7.10 (t, $J=53.6$ Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.72-3.63 (m,

2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.68-1.46 (m, 4H).

步骤 6: 化合物 **WX024-7** 的合成

室温和氮气保护下, 将钨/碳 (0.1 g, 纯度: 10%) 悬浮于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入化合物 **WX024-6** (478 mg, 1.24 mmol), 氢气球置换三次, 反应混合物室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用甲醇 (50 mL×5) 淋洗, 收集滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯/乙醇=1/1/0~0/1/0-0/10/1, 体积比), 得到化合物 **WX024-7**。MS-ESI m/z : 357.1 [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 **WX024-8** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **BB-2-3** (143.70 mg, 552.17 μmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸 (154.93 mg, 552.17 μmol) 和 N-甲基咪唑 (132.23 mg, 1.61 mmol), 搅拌 10 分钟, 加入化合物 **WX024-7** (164 mg, 460.14 μmol), 反应混合物继续搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液倒入冰水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经硅胶板分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1, 体积比), 得到化合物 **WX024-8**。MS-ESI m/z : 599.4 [M+H]⁺。

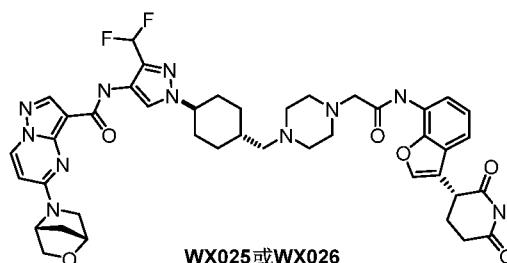
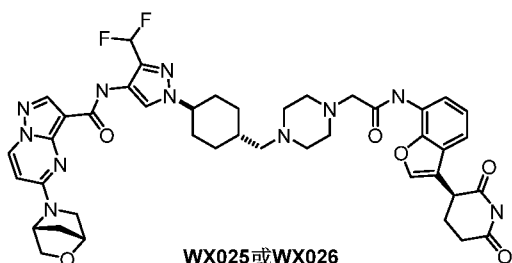
步骤 8: 化合物 **WX024-9** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX024-8** (181.5 mg, 303.19 μmol) 溶于乙醇 (7 mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (1 M, 7 mL), 反应混合物升温至 80°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 用 1 M 盐酸调节 pH=7, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX024-9**。MS-ESI m/z : 557.3 [M+H]⁺。

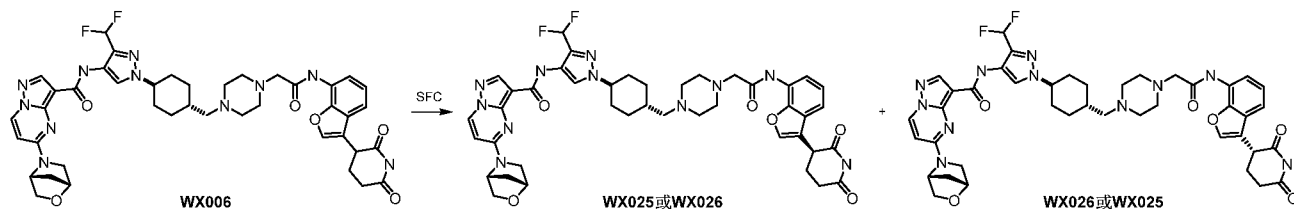
步骤 9: 化合物 **WX024** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX024-9** (168.76 mg, 303.19 μmol), 化合物 **WX024-1** (126.81 mg, 394.15 μmol) 和碘化钠 (59.08 mg, 394.15 μmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (156.74 mg, 1.21 mmol, 211.24 μL), 反应混合物升温至 80°C 并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物先经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40 mm*3 μm; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 25%-50%, 7 min), 再经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵)-乙腈; 乙腈%: 35%-55%, 8 min), 得到化合物 **WX024**。MS-ESI m/z : 842.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.12 (s, 1H), 11.08 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J*=2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.90-6.40 (m, 1H), 5.17 (d, *J*=78.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J*=21.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J*=5.0, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.41-4.18 (m, 3H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.76-3.49 (m, 6H), 3.36-3.11 (m, 2H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.14-1.67 (m, 12H), 1.49-1.27 (m, 2H)。

实施例25和实施例26



合成路线:



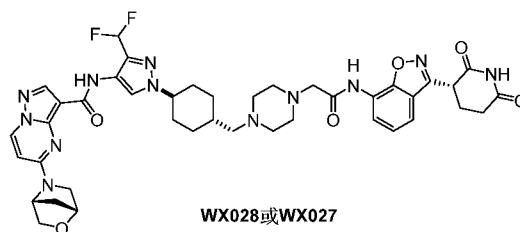
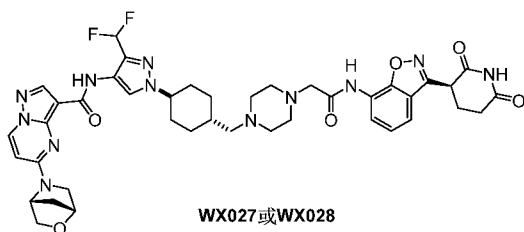
化合物WX025的盐酸盐和WX026的盐酸盐的合成

化合物WX006的盐酸盐(500 mg) 经过超临界流体色谱 (分离条件: 色谱柱: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250mm*25mm,10 μ m); 流动相: A:CO₂; B: EtOH/ACN; B%: 70%-70%, 25 min。分析方法: 色谱柱: (S,S)-WHELK-O1,50×4.6mm I.D., 3.5 μ m; 流动相: A: CO₂; B: EtOH:ACN=1:1 (0.1%IPAm, v/v), 4 min) 分离。收集保留时间为2.631 min的样品, 再经制备HPLC分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*40 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 5%-35%, 7 min), 得到化合物WX025的盐酸盐 (ee%: 99.10%)。收集保留时间为5.384 min的样品, 再经制备HPLC分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*40 mm*3 μ m; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 5%-35%, 7 min), 得到化合物WX026的盐酸盐 (ee%: 98.94%)。

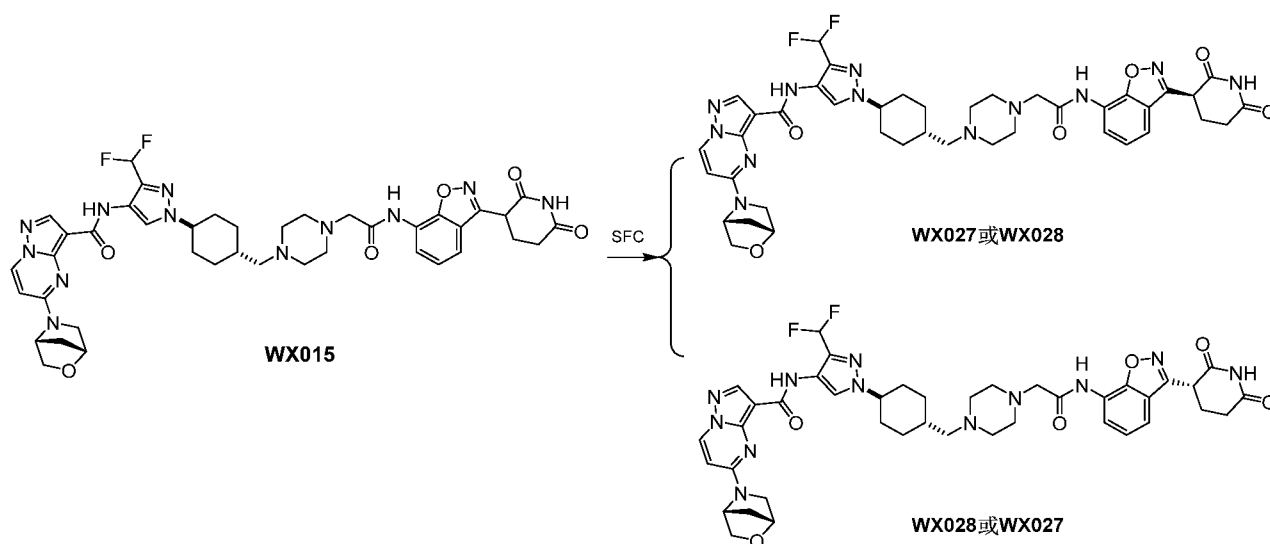
化合物WX025的盐酸盐: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.18 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.27-6.96 (m, 2H), 6.90-6.41 (m, 1H), 5.18 (d, *J*=79.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=18.8 Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 4.17 (dd, *J*=4.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.85-3.55 (m, 13H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.18-1.65 (m, 11H), 1.32-1.08 (m, 2H)。

化合物WX026的盐酸盐: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.92 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22-6.95 (m, 1H), 6.90-6.43 (m, 1H), 5.17 (d, *J*=79.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.17 (dd, *J*=4.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.85-3.54 (m, 13H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.19-1.65 (m, 11H), 1.28-1.11 (m, 2H)。

实施例 27 和实施例 28



合成路线:



化合物**WX027**的盐酸盐和**WX028**的盐酸盐的合成

化合物**WX015**的盐酸盐(500 mg) 经过超临界流体色谱 (分离条件: 色谱柱: REGIS(S,S)WHELK-O1(250mm*25mm,10 μm); 流动相: A:CO₂; B: EtOH/ACN(0.1%IPAm, v/v); B%: 65%-65%, 6 min。分析方法: 色谱柱: (S,S)-WHELK-O1,50×4.6mm I.D., 3.5 μm; 流动相: A: CO₂; B: EtOH:ACN=1:1 (0.1%IPAm, v/v),4 min) 分离。收集保留时间为1.678 min的样品, 再经制备HPLC分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 80*40 mm*3 μm; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 23%-43%, 7 min), 得到化合物**WX027**的盐酸盐 (ee%: 96.68%)。收集保留时间为2.265 min的样品, 再经制备HPLC分离 (色谱柱: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm; 流动相: 水(0.04%盐酸)-乙腈; 乙腈%: 1%-30%, 8 min), 得到化合物**WX028**的盐酸盐 (ee%: 95.18%)。

化合物 **WX027** 的盐酸盐: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.12 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.27-6.95 (m, 1H), 6.90-6.44 (m, 1H), 5.18 (d, *J*=78.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=20.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J*=4.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.85-3.58 (m, 14H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.12-1.73 (m, 8H), 1.28-1.11 (m, 2H).

化合物 **WX028** 的盐酸盐: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.12 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.28-6.95 (m, 1H), 6.90-6.43 (m, 1H), 5.18 (d, *J*=79.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*=20.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J*=4.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.87-3.41 (m, 14H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.84-

2.73 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.13-1.69 (m, 9H), 1.28-1.11 (m, 2H).

生物测试

实验例 1：在细胞 K562 IRAK4-HiBiT 中的靶蛋白降解作用评估

实验目的： 本实验通过检测受试化合物在细胞 K562 IRAK4-HiBiT 中对靶蛋白 IRAK4 的降解作用。

实验材料：

1. 细胞和培养基

细胞：K562 IRAK4-HiBiT cells

培养基：RPMI 1640+10% FBS+2mM GlutaMax+1mM sodium pyruvate+penicillin/streptomycin

阳性对照：1000 nM; 阴性对照: 0.1 % DMSO

2. 试剂与耗材

试剂与耗材	生产商	货号
RPMI 1640	Gibco	Cat # 31800
血清 (FBS)	Biosera	#FB-1058/500
P/S 双抗	Biosera	#LM-A4118
DPBS	Invitrogen	#14190
0.25% Trypsin-EDTA	Invitrogen	#25200
谷氨酰胺	Invitrogen	Cat# 35050061
丙酮酸钠	Invitrogen	Cat# 11360070
Nano-Glo® HiBiT 检测试剂盒	Promega	promega# N3040
384-well 白板, 平底	Corning	Cat# 3570
384_LDV 化合物板	Labcyte	Cat# LP-0200

3. 仪器

仪器名称	生产商	仪器型号
ECHO 移液器	Labcyte	Echo 550
Bravo 自动液体工作站	Agilent	16050-101
Envision 读板器	Perkin Elmer	2104
自动加样器	Thermofisher	Multidrop Combi
细胞计数器	Thermo	Countess II FL

实验方案：

第 1 天

1. 化合物的准备

- (1). 将待测化合物的粉末用 DMSO 溶解到 10 mM 作为储存浓度，用移液器手动吸取 9 μ L 10 mM 的待测化合物，至 LDV 板的第 1 列和第 13 列；
- (2). 用 multidrop Combi 加 6 μ L DMSO 至第 2-12 列以及 14-24 列；
- (3). 用 Bravo 将待测化合物进行 3 倍稀释化 (3 μ L+6 μ L)，从第 1-11 列及第 13-23 列；
- (4). 按照板布局，用 Echo 将 25 nL 化合物溶液 (LDV 板第 1-24 列) 转移到实验板；
- (5). 用 Echo 将 25 nL 的 1 mM 阳性对照的溶液转移到测定板中作为 100%降解对照 (即 LC, HPE), 25 nLDMSO 转移到测定板作为 0%对照 (即 HC, ZPE)。

2. 细胞铺板

- (1). 弃去细胞培养基，DPBS 清洗一次，胰酶消化细胞，细胞计数，制备细胞悬液 2×10^5 cells/mL；
- (2). 用 MultiDrop Combi 中速加入 25 μ L /孔的细胞悬液至含有待测化合物的实验板；
- (3). 将含有细胞的实验板放回培养箱中 37°C、5% CO₂ 培养 16~18 小时。

第 2 天

- (1). 用 MultiDrop Combi 高速往实验板中加入 25 μ L /孔检测试剂 (NanoGlo 裂解溶液+底物+LgBit 蛋白) 至测定板，震荡 10 min；
- (2). 离心 2000 rpm×1 min 除去气泡；
- (3). Envision, US Luminescence 检测方法读板。

3. 数据分析

用下列公式来计算检测化合物的抑制率 (Inhibition rate, IR): $IR (\%) = (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{化合物}}) / (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{阳性对照}}) * 100\%$, 溶媒对照即空白对照. 在 Excel 中计算不同浓度化合物的抑制率, 然后用 XLFit 软件作抑制曲线图和计算相关参数, 包括最小抑制率, 最大抑制率及 DC₅₀。

测试结果见表 1。

表 1 本发明化合物在细胞 K562 IRAK4-HiBiT 中的靶蛋白降解作用

化合物	DC ₅₀ (nM)	最大抑制率 (%)
WX002 的盐酸盐	24.27	56.72
WX003 的盐酸盐	25.48	100.06
WX006 的盐酸盐	12.86	97.11
WX010 的盐酸盐	6.54	74.90
WX014 的盐酸盐	4.29	85.62

WX015 的盐酸盐	4.12	106.70
WX016 的盐酸盐	34.23	112.11
WX017 的盐酸盐	7.02	115.78
WX018 的甲酸盐	9.11	97.79
WX020 的盐酸盐	5.43	100.80
WX021 的盐酸盐	2.59	102.77
WX022 的盐酸盐	7.14	103.04
WX023 的甲酸盐	2.55	103.01
WX024	1.37	109.35
WX027 的盐酸盐	8.86	107.58
WX028 的盐酸盐	10.46	106.67

结论:

本发明化合物在细胞 K562 IRAK4-HiBiT 中展现出优异的靶蛋白 IRAK4 降解作用。

实验例2: 化合物的小鼠药代动力学评价**实验目的:**

本研究受试动物选用 CD-1 或 C57BL/6N 雄性小鼠, 应用 LC/MS/MS 法定量测定小鼠静脉注射或灌胃给予测试化合物不同时间点的血浆中的药物浓度, 以评价受试药物在小鼠体内的药代动力学特征。

实验材料:

CD-1 小鼠 (雄性, 20-35g, 7~10 周龄, 北京维通利华) 或 C57BL/6N 小鼠 (雄性, 20-30g, 7~10 周龄, 北京维通利华)

实验操作A:

将测试化合物的澄清或悬浮溶液经尾静脉注射到 CD-1 小鼠体内 (过夜禁食) (溶媒: 10% DMSO/10% Solutol/80% H₂O), 灌胃给予到 CD-1 小鼠体内 (过夜禁食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h 从隐静脉采血, 置于 EDTA-K2 抗凝管中, 将混合物充分涡旋混合并在 4°C 下 3200 g 离心 10 分钟得血浆; 口服灌胃给药于给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h 从隐静脉采血, 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管 (江苏康健医疗用品有限公司) 中, 将混合物充分涡旋混合并在 4°C 下 3200g 离心 10 分钟得血浆。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 使用 Phoenix WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验操作B:

将测试化合物的澄清或悬浮溶液经尾静脉注射到 C57BL/6N 小鼠体内 (过夜禁食) (溶媒: 5% DMSO/10% solutol/85% H₂O), 或灌胃给予到 C57BL/6N 小鼠体内 (过夜禁食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给

药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从脸颊穿刺采血 50 μL , 置于添加了肝素钠的抗凝管中, 将混合物充分涡旋混合并在 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 下 6000 g 离心 3 分钟; 口服灌胃给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.083, 0.25, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从脸颊穿刺采血, 置于添加了肝素钠的抗凝管中, 将混合物充分涡旋混合并在 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 下 6000 g 离心 3 分钟。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 使用 Phoenix WinNonlin8.2.0 药动力学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

测试结果见表 2。

表2 本发明化合物在小鼠中的药代动力学参数

化合物编号	小鼠药代参数								
	实验操作	静脉注射				灌胃给药			
		血浆清除率 (mL/min/kg)	消除半衰期 (h)	表观分布容积 (L/kg)	药时曲线下面积(0-inf, $\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	达峰浓度 (μM)	达峰时间(h)	药时曲线下面积 (0-inf, $\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	生物利用度 F (%)
WX003 的盐酸盐 (IV_1mg/kg; PO_10mg/kg)	A	11.7	1.74	1.71	1.72	0.61	4.0	4.83	28.2
WX006的盐酸盐 (IV_1mg/kg; PO_10mg/kg)	A	16.8	1.03	1.47	1.18	1.73	1.0	7.73	65.6
WX015 的盐酸盐 (IV_2mg/kg; PO_10mg/kg)	B	27.6	4.25	4.82	1.45	0.4	1.33	2.51	34.6

结论: 本发明化合物的口服血浆系统暴露量 ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) 较高。在啮齿动物小鼠中, 其药代动力学性质较优。

实验例3: 化合物的比格犬药代动力学评价

实验目的:

本研究受试动物选用雄性比格犬, 应用 LC/MS/MS 法定量测定比格犬静脉注射或灌胃给予测试化合物不同时间点的血浆中的药物浓度, 以评价受试药物在比格犬体内的药代动力学特征。

实验材料:

比格犬 (雄性, 9-11kg, 江苏亚东实验动物研究院有限公司)。

实验操作:

将测试化合物的澄清或悬浮溶液经尾静脉注射到比格犬体内(给食)(溶媒: 5% DMSO/10% Solutol/85% H₂O)或灌胃给予到比格犬体内(给食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从前肢静脉采血 1mL, EDTA-2K 抗凝, 将混合物充分涡旋混合并在 2~8°C 下 6000g 离心 3 分钟; 口服灌胃给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从前肢静脉采血 1mL, EDTA-2K 抗凝, 将混合物充分涡旋混合并在 2~8°C 下 6000g 离心 3 分钟。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 使用 Phoenix WinNonlin8.2.0 药动力学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

测试结果见表 3。

表3 本发明化合物在比格犬中的药代动力学参数

化合物编号	比格犬药代参数							
	静脉注射 (0.5 mg/kg)				灌胃给药(3 mg/kg)			
	血浆清除率 (mL/min/kg)	消除 半衰 期(h)	表观分布 容积 (L/kg)	药时曲线下 面积(0-inf,μM.h)	达峰 浓度 (μM)	达峰 时间 (h)	药时曲线下 面积(0- inf,μM.h)	生物利 用度 F (%)
WX015 的盐酸盐	37.5	2.93	8.44	0.27	0.12	4.67	1.13	70.3

结论: 本发明化合物的口服血浆系统暴露量 (AUC_{0-inf}) 较高。在非啮齿类动物比格犬中, 其药代动力学性质较优。

实验例4: 化合物的食蟹猴药代动力学评价**实验目的:**

本研究受试动物选用雄性食蟹猴, 应用 LC/MS/MS 法定量测定食蟹猴静脉注射或灌胃给予测试化合物不同时间点的血浆中的药物浓度, 以评价受试药物在食蟹猴体内的药代动力学特征。

实验材料:

食蟹猴 (雄性, 2-5 kg, 海南金港生物技术股份有限公司)。

实验操作:

将测试化合物的澄清溶液经外周静脉缓慢注射到食蟹猴体内(给食)(溶媒: 5% DMSO/10% Solutol/85% H₂O), 或灌胃给予到食蟹猴体内(给食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从外周静脉采血 0.5 mL, 置于 EDTA-2K 抗凝管中, 在 2-8°C 下 3200 g 离心 10 分钟, 分离上清液; 口服灌胃给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从外周静脉采血 0.5 mL, 置于 EDTA-2K 抗凝管中, 在 2-8°C 下 3200 g 离心 10 分钟, 分离上清液。采用 LC-MS/MS 法测

定血浆药物浓度，使用 Phoenix WinNonlin 6.3 药动力学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

测试结果见表 4。

表4 本发明化合物在食蟹猴中的药代动力学参数

化合物编号	食蟹猴药代参数							
	静脉注射 (0.5 mg/kg)				灌胃给药(5 mg/kg)			
	血浆清除率 (mL/min/kg)	消除 半衰 期(h)	表观分布 容积 (L/kg)	药时曲线下 面积(0- inf,μM.h)	达峰浓度 (μM)	达峰 时间 (h)	药时曲线下 面积(0- inf,μM.h)	生物利 用度 F (%)
WX015 的盐酸盐	48.5	2.33	8.83	0.21	0.14	4.0	1.14	55.5

结论：本发明化合物的口服血浆系统暴露量（AUC_{0-inf}）较高。在非啮齿类动物食蟹猴中，其药代动力学性质较优。

实验例5：化合物对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎的防治作用研究

实验目的：

评价化合物对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎的防治作用。

实验材料：

动物：5 周龄雄性 SD 大鼠；来源：浙江维通利华实验动物技术有限公司。

实验试剂：

尿酸钠：Sigma；货号：BCCB4889；

DMSO：GENERAL-REAGENT，货号：P1908824；

灭菌注射用水：广东艾希德药业有限公司，货号：200913203；

Solutol：BASF SE；货号：35907288Q0；

溶媒：10%DMSO+10% Solutol+80%H₂O。

实验仪器：

足趾肿胀测定仪：YLS-7B，济南益延科技

双足平衡测痛仪：Incapacitance Testers，Linton

实验操作：

实验分组：适应 3 天后，所有动物测量基础后足足容积、关节炎指数评分和双后足痛阈，选择 50 只动物根据体重、后足足容积、关节炎指数和双后足痛阈平均分成 5 组，每组 10 只。

表 5 实验分组情况

组别	药物	动物数量	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药途径和周期
1	正常组	10	NA	10	NA	灌胃, 每天 2 次, 连续 6 天
2	模型组	10	NA	10	NA	灌胃, 每天 2 次, 连续 6 天
3	受试化合物	10	30	10	3	灌胃, 每天 2 次, 连续 6 天
4	受试化合物	10	100	10	10	灌胃, 每天 2 次, 连续 6 天
5	受试化合物	10	200	10	20	灌胃, 每天 2 次, 连续 6 天

开始给药当天记为 D-1, 每天 2 次, 连续 6 天经口灌胃给药 (D-1~D4)。在给药 1 天后的 D0, 第一次给药 1 小时后, 除空白对照组外, 其余大鼠用异氟烷麻醉, 于右踝关节外侧后方为穿刺点向关节腔注入 50 微升 (50 mg/mL) 的尿酸钠溶液造模。关节肿胀将于 8~12 小时达到高峰 (持续至 72 小时左右)。在致炎前和致炎后 2、5、8、11、24、48、72 和 96 小时测定动物的足容积并进行关节炎指数 (AI) 评分; 采用双足平衡测痛仪测量致炎前、致炎后 2、24、48、72 和 96 小时的痛阈情况。在关节肿胀高峰 (8~12 小时) 拍摄各组动物关键肿胀照片留存。

临床观察: 每天 1 次观察实验动物的临床症状, 有异常记录。

足容积测量: 测量前, 用记号笔在大鼠踝关节处画线标记位置, 仪器内加入干净清水后仪器数值清零准备测量。将大鼠后肢放入水中使踝关节处的标记线位于液体表面, 此时踩下脚踏读数, 为大鼠足容积。测量结束后再次踩下脚踏清零准备测量下一只。

关节炎指数 (AI): 测量足容积同时对造模足肿胀进行评分。关节炎指数 (Arthritis Index) 评分标准:

表 6 关节炎临床评分标准

分数	程度
0	无肿胀, 外观正常
1	踝关节轻度肿胀, 骨性标志可见
2	踝关节明显红肿, 骨性标志消失, 但肿胀局限于关节部位
3	踝关节以外足趾肿胀

数据统计:

实验数据以 Mean±SD 表示; 数据运用 IBM SPSS Statistics 21 进行统计分析, 两组间数据 $p < 0.05$ 认为是有显著性差异。

足容积、关节炎指数和后足承重差测试结果见表 7、表 8 和表 9。

表 7 受试物对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎后足足容积的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	足容积 (mL) / 时间 (h)
----	-------------------

	0	2	5	8	11	24	48	72	96
正常组	3.62 ±0.2	3.77 ±0.2**	3.79 ±0.2**	3.8±0.2***	3.82 ±0.2**	3.87±0.2	3.92±0.2	3.95±0.2	3.99±0.2
模型组	3.63 ±0.1	3.97 ±0.1	4.05 ±0.1	4.15±0.2	4.12 ±0.2	3.99±0.2	3.98±0.2	4.02±0.2	4.02±0.2
WX015 的盐酸 盐(30 mg/kg)	3.63 ±0.1	3.88 ±0.2	3.9 ±0.1*	3.9±0.1**	3.92 ±0.2*	3.9±0.2	3.91±0.2	3.94±0.1	3.96±0.2
WX015 的盐酸 盐(100 mg/kg)	3.63 ±0.1	3.85 ±0.2	3.88 ±0.2*	3.9±0.1**	3.91 ±0.2**	3.88±0.2	3.9±0.2	3.93±0.2	3.95±0.2
WX015 的盐酸 盐(200 mg/kg)	3.62 ±0.1	3.84 ±0.1*	3.88 ±0.1*	3.89±0.1**	3.88 ±0.1**	3.87±0.1	3.89±0.2	3.91±0.1	3.93±0.3

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 对比模型组

表 8 受试物对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎后足关节炎指数的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	关节炎指数 / 时间 (h)								
	0	2	5	8	11	24	48	72	96
正常组	0±0	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0**	0±0
模型组	0±0	1.1±0.3	1.3±0.5	2±0.8	1.7±0.7	1.1±0.3	0.8±0.4	0.5±0.5	0.2±0.4
WX015 的 盐酸盐 (30 mg/kg)	0±0	1±0	1±0	1±0**	1±0**	0.9±0.3	0.5±0.5	0.3±0.5	0.1±0.3
WX015 的 盐酸盐 (100 mg/kg)	0±0	1±0	1±0	1±0**	1±0**	0.6±0.5*	0.3±0.5*	0.2±0.4	0±0
WX015 的	0±0	1±0	1±0	1±0**	1±0**	0.5±0.5**	0.2±0.4**	0±0**	0±0

盐酸盐 (200 mg/kg)									
--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 对比模型组

表 9 受试物对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎后足承重差的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	后足承重差 (g) / 时间 (h)					
	0	2	24	48	72	96
正常组	0.22±0.7	0.49±0.3***	-0.61±0.9***	-0.2±0.6***	-0.36±0.7***	0.07±0.4***
模型组	0.13±0.9	28.12±0.7	20.32±1.1	11.99±0.6	5.12±0.3	2.64±0.1
WX015 的 盐酸盐 (30 mg/kg)	0.69±0.9	19.09±0.6***	13.22±0.8***	6.6±0.4***	4.3±0.3*	2.1±0.2*
WX015 的 盐酸盐 (100 mg/kg)	0.12±0.6	16.38±0.6***	12.2±1***	5.72±0.6***	3±0.2***	2.01±0.1**
WX015 的 盐酸盐 (200 mg/kg)	-0.23±1	14.81±1***	11.32±0.9***	3.91±0.5***	2.1±0.2***	1.94±0.1*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 对比模型组

实验结论:

本发明化合物对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎的后足足容积、后足关节炎指数评分和后足承重差均具有治疗效果,且呈剂量依赖。

实验例6: 化合物对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型的有效性评价

实验目的:

评价化合物在咪喹莫特诱导 BALB/c 小鼠银屑病模型中的有效性。

实验材料:

动物: BALB/c 小鼠, 雄性, 18-20 g; 来源: 浙江维通利华实验动物技术有限公司。

实验试剂:

咪喹莫特: 3M Health Care Limited, 药品注册证号: H20160079;

DMSO: Anergy Chemical, 货号: E081359;

Solutol: Sigma-Aldrich, 货号: 42966;

MC: Sigma-Aldrich, 货号: M0202;

吐温 20: Sigma-Aldrich, 货号: 9005-64-5;

溶媒: 10%DMSO+10% Solutol+80%H₂O。

实验仪器:

电子天平: Sartorius, 货号: QUINTIX124-1CN;

电子秤: 上海越平仪器, 货号: YP10001;

超声波清洗器: Kunshang, 货号: KQ3200E;

电子振荡器: Scientific Industries, 货号: SI-0256;

麻醉机: 玉研仪器, 货号: ABS-4。

实验操作:

实验分组和给药: 适应后, 50 只雄性 BALB/c 小鼠按体重随机分为 5 组 (n=6 或 9): 正常 (对照, G1) 组, 溶媒 (模型, G2) 组, 受试化合物低剂量 (30 mg/kg, BID, G3) 组、受试化合物中剂量 (100 mg/kg, BID, G4) 组和受试化合物高剂量 (300 mg/kg, BID, G5) 组。

模型诱导: 涂抹咪喹莫特前剃除实验动物背部皮肤毛发 (表面积=2×3 cm)。除正常组外, 将咪喹莫特乳膏以 62 mg/小鼠, 每天局部涂抹于剃毛的背部 (47 mg) 和左耳 (15 mg), 连续 8 天 (从第 0 天至第 7 天)。给药组 (G2-G5) 从第-1 天至第 6 天, 每天两次给药, 灌胃给予溶媒或受试化合物, 第 7 天仅给药一次。各组给药体积均为 10 mL/kg。(注: 规定首次涂抹咪喹莫特为第 0 天; 因提前一天给药, 因此首次给药为第-1 天)。

表 10 实验分组情况

组别	模型诱导	药物	动物数量	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	给药途径	给药途径和周期
1	--	正常组	6	--	--	--	--
2	咪喹莫特	模型组	9	--	10	灌胃	第-1 天至第 6 天, 每天 2 次; 第 7 天给药 1 次
3	咪喹莫特	受试化合物	9	30	10	灌胃	第-1 天至第 6 天, 每天 2 次; 第 7 天给药 1 次
4	咪喹莫特	受试化合物	9	100	10	灌胃	第-1 天至第 6 天, 每天 2 次; 第 7 天给药 1 次
5	咪喹莫特	受试化合物	9	300	10	灌胃	第-1 天至第 6 天, 每天 2 次; 第 7 天给药 1 次

数据采集和分析:

临床评分: 根据分级系统, 每天测量红斑、鳞屑和厚度的临床疾病评分, 并计算累积评分。

表 11 评分系统: 红斑、鳞屑、厚度

分数	临床症状
0	正常
1	轻微
2	轻度
3	中度
4	显著

耳厚度: 第 0、3、5、7 天测量左耳厚度, 共 4 次, 计算第 7 天相对第 0 天的耳厚度增加量。

脾脏重量: 第 7 天处死动物后称量脾脏重量。

炎症因子: 第 7 天处死动物后取病灶部位皮肤, 用荧光定量 PCR 的方法检测白介素 17、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的相对含量。

实验结果:

实验数据以 Mean \pm SEM 表示; 数据运用 Graphpad prism 软件 one-way ANOVA 方法进行统计分析, 两组间数据 $p < 0.05$ 认为是有显著性差异。

小鼠病理评分、耳厚度增加量、脾脏重量和炎症因子测试结果见表 12 和表 13。

表 12 受试物对咪喹莫特致小鼠银屑病模型病理评分、耳厚度增加、脾脏重量的影响 (n=6 或 9)

组别	正常组	模型组	WX015 (30 mg/kg)	WX015 (100 mg/kg)	WX015 (300 mg/kg)
病理评分	0 \pm 0***	22.2 \pm 0.38	20.2 \pm 0.89	20.5 \pm 1.18	19.0 \pm 0.55
耳厚度增加 (μ M)	4.3 \pm 1.02***	228.8 \pm 4.62	208.4 \pm 6.00*	217.1 \pm 5.67	185.1 \pm 2.68***
脾脏重量 (mg)	76.17 \pm 4.82***	188.89 \pm 13.83	175.78 \pm 13.01**	153.78 \pm 11.67**	132.78 \pm 3.94**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 对比模型组

表 13 受试物对咪喹莫特致小鼠银屑病模型皮肤炎症因子相对含量的影响 (n=3 或 9)

组别	正常组	模型组	WX015 (30 mg/kg)	WX015 (100 mg/kg)	WX015 (300 mg/kg)
----	-----	-----	---------------------	----------------------	----------------------

白介素 17	1.00±0.98*	142.4±55.7	102.4±36.9	113.1±49.4	97.3±35.3
白介素 6	1.00±0.52*	19.9±7.1	8.0±3.3*	13.8±2.3*	4.7±2.0*
肿瘤坏死因子 α	1.00±0.33***	6.7±0.6	5.2±0.7**	5.2±0.8**	3.7±0.6**

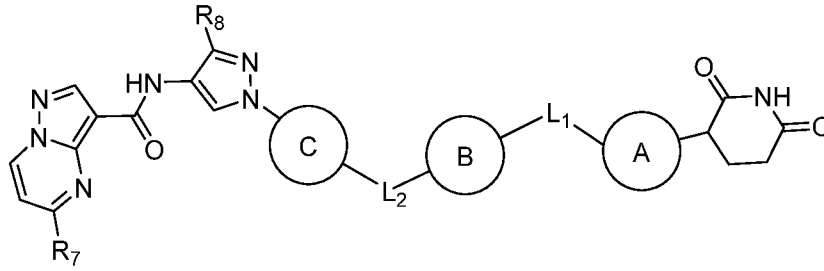
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 对比模型组

实验结论:

本发明化合物对咪喹莫特致小鼠银屑病模型病理评分、耳厚度增加和脾脏重量均有改善作用,对病灶处皮肤中的炎症因子也有抑制作用,表明其对该银屑病模型动物具有治疗效果,且高剂量(300 mpk)的治疗效果优于中低剂量(100 mpk、30 mpk)。

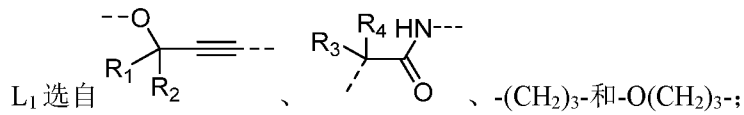
权利要求

1. 式 (VII-0) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(VII-0)

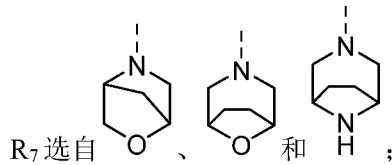
其中,



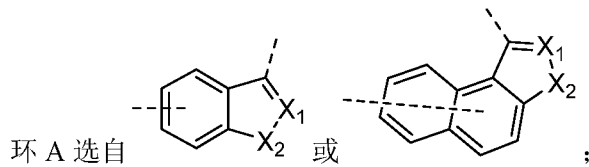
L₂ 选自 -CR₅R₆-和 O;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆分别独立地选自 H 和卤素;

或者, R₁与R₂、R₃与R₄、R₅与R₆任选与它们相连的碳原子成环丙基;



R₈ 选自 C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、环丙基和卤代环丙基;



X₁选自 CH 和 N;

X₂选自 NH、O、S 和 Se;

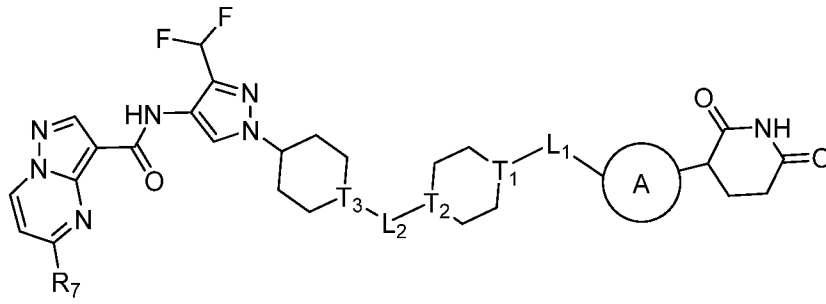
环 B 选自 C₅₋₈环烷基和 5-8 元杂环烷基, 所述 C₅₋₈环烷基和 5-8 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_a取代;

R_a选自卤素、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和 C₁₋₃卤代烷氧基;

环 C 选自 C₅₋₈环烷基和 5-8 元杂环烷基, 所述 C₅₋₈环烷基和 5-8 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2、3 或 4 个 R_b取代;

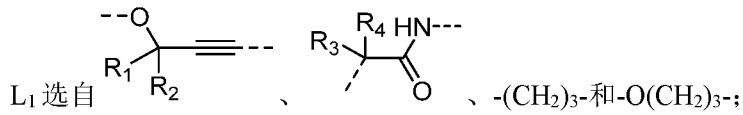
R_b选自卤素、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和 C₁₋₃卤代烷氧基。

2. 式 (VII) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(VII)

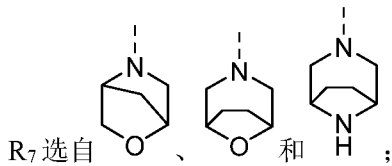
其中,



L₂ 选自 -CR₅R₆- 和 O;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H 和卤素;

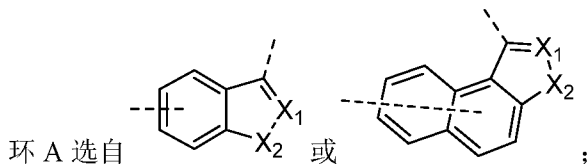
或者, R₁ 与 R₂、R₃ 与 R₄、R₅ 与 R₆ 任选与它们相连的碳原子成环丙基;



T₁ 选自 CH 和 N;

T₂ 选自 CH 和 N;

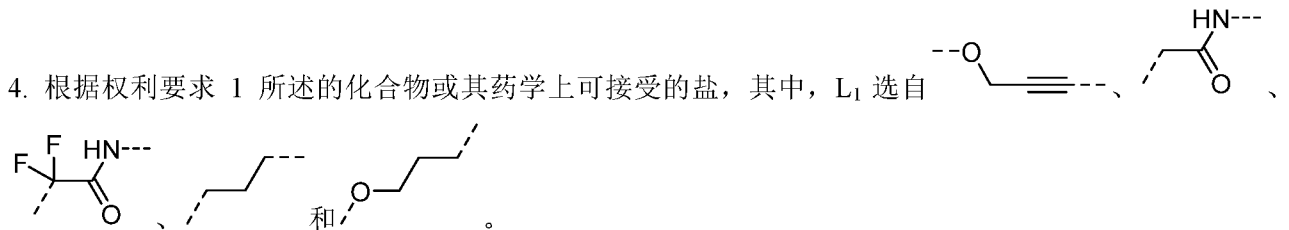
T₃ 选自 CH 和 N;



X₁ 选自 CH 和 N;

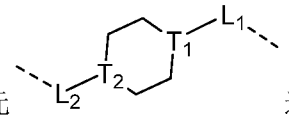
X₂ 选自 NH、O、S 和 Se。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H 和 F。

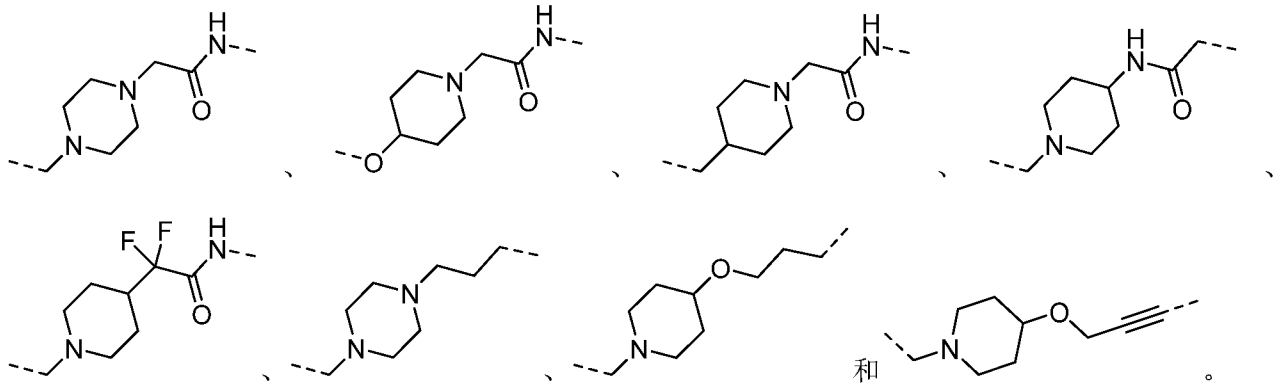


5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L₂ 选自 -CH₂- 和 O。

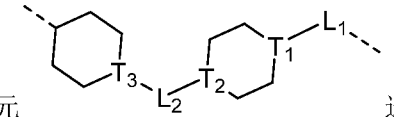
6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



选自

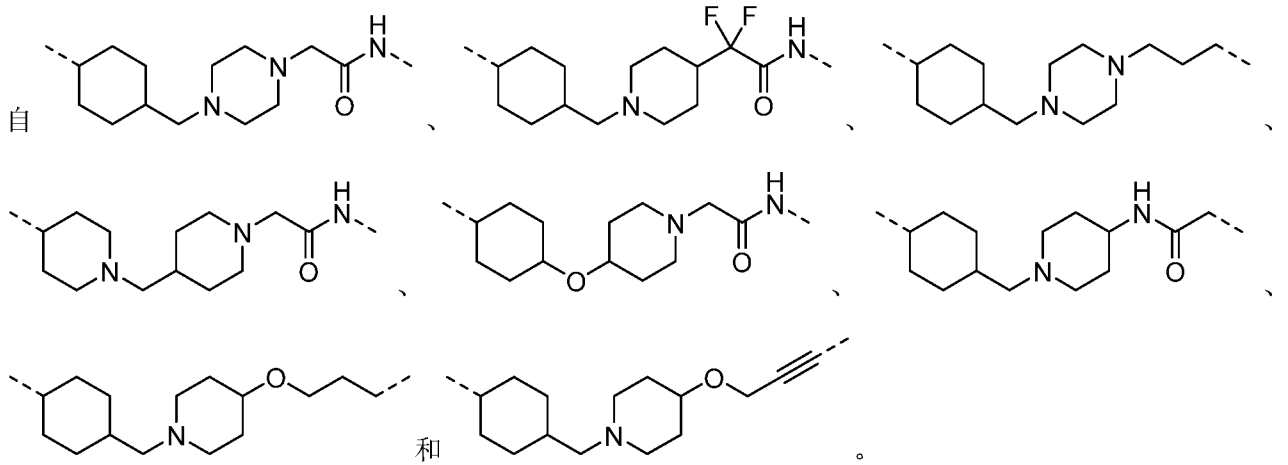


和

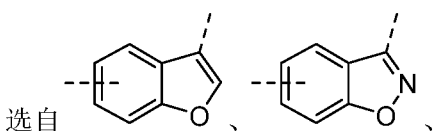


7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

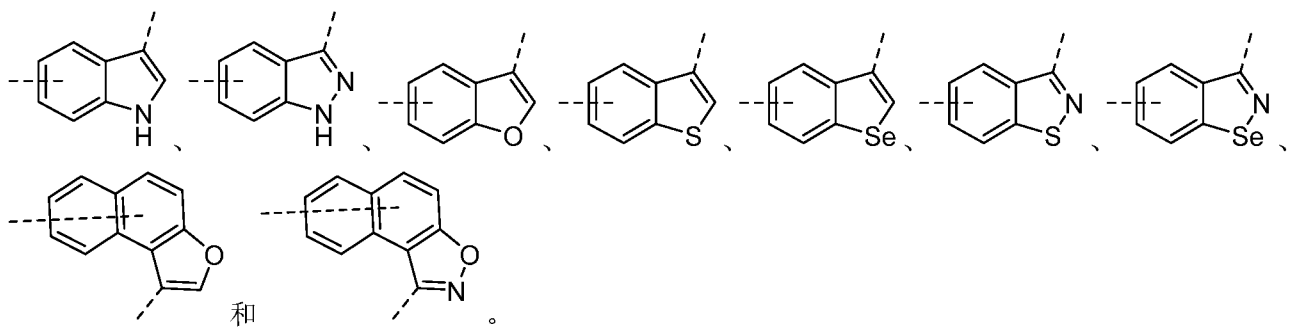
选



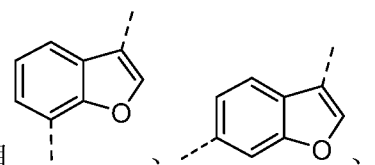
和



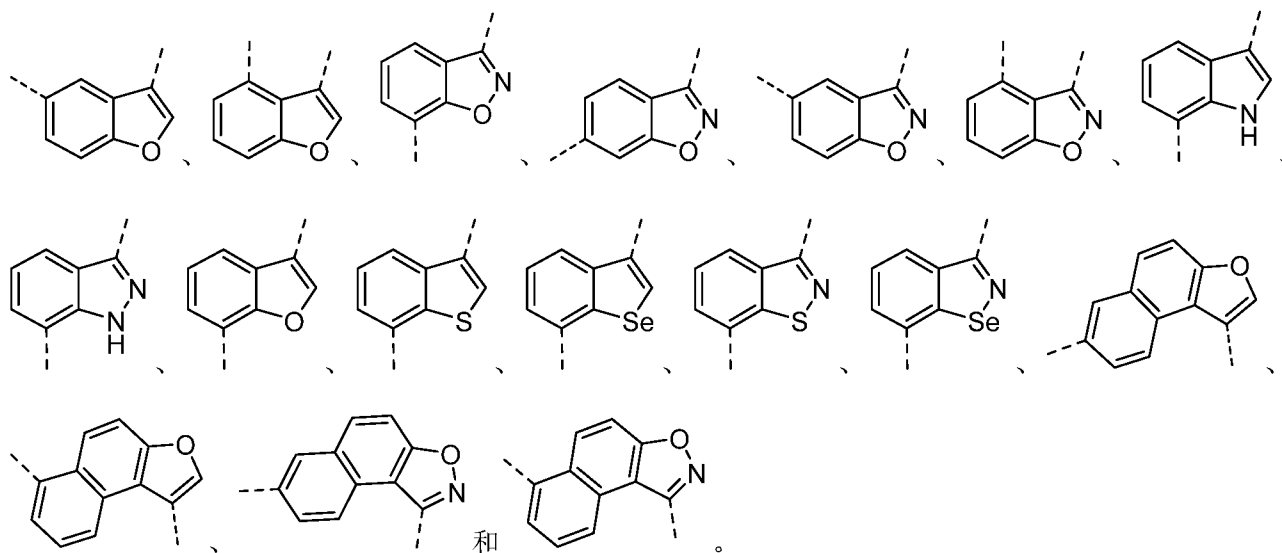
8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自



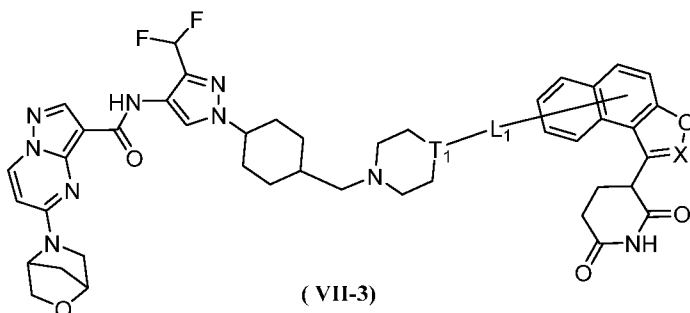
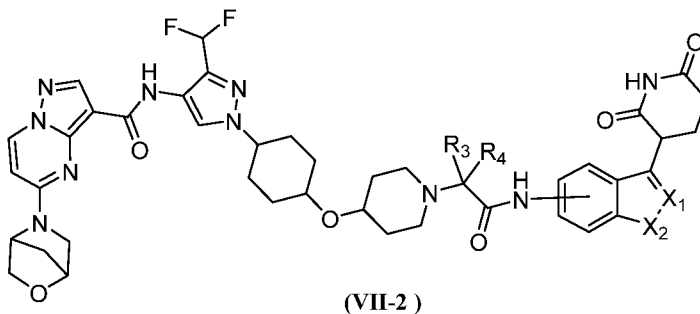
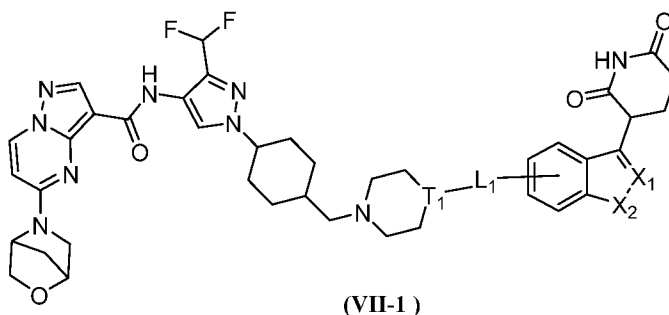
和

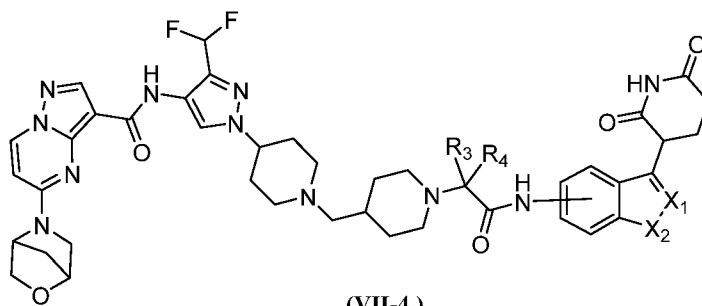


9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自

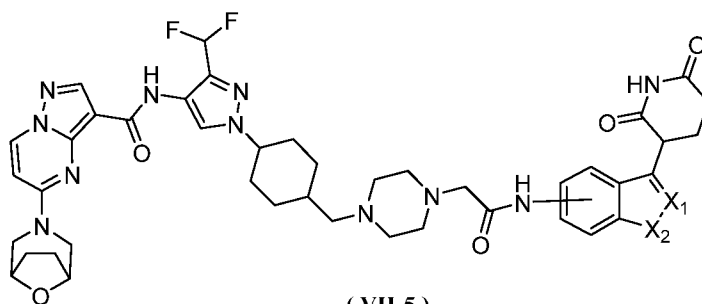


10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自式 (VII-1)、(VII-2)、(VII-3)、(VII-4)、(VII-5) 和 (VII-6) 所示的结构，

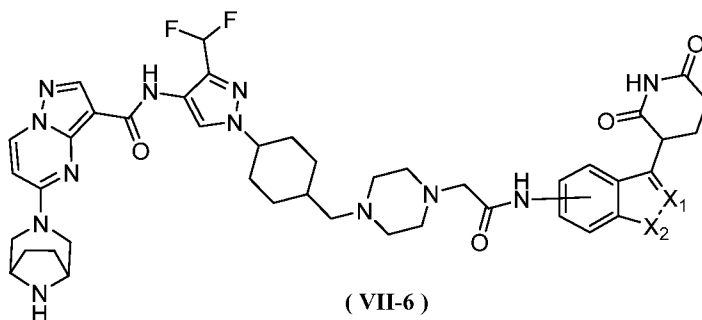




(VII-4)



(VII-5)

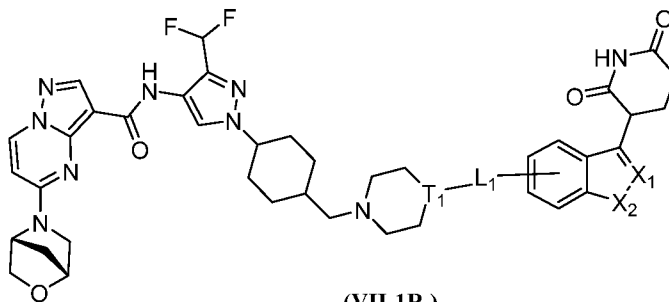


(VII-6)

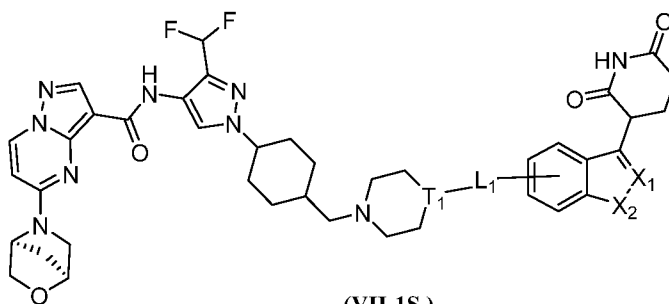
其中,

X₁、X₂、R₃、R₄、T₁和L₁如权利要求1所定义。

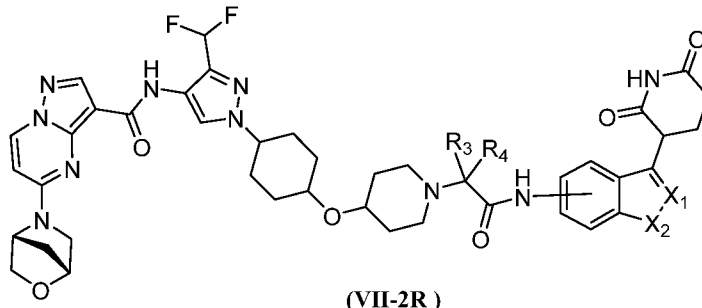
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其化合物选自式(VII-1R)、(VII-1S)、(VII-2R)、(VII-2S)、(VII-3R)、(VII-3S)、(VII-4R)和(VII-4S)所示的结构,



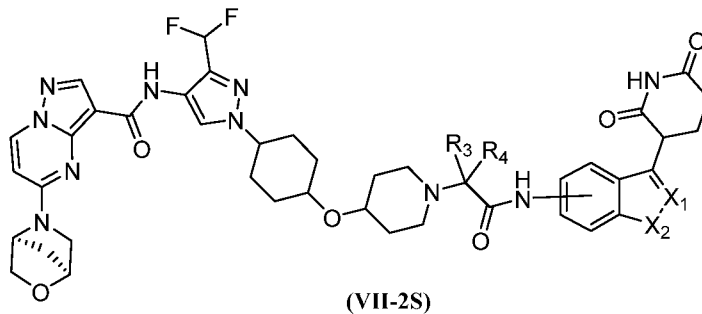
(VII-1R)



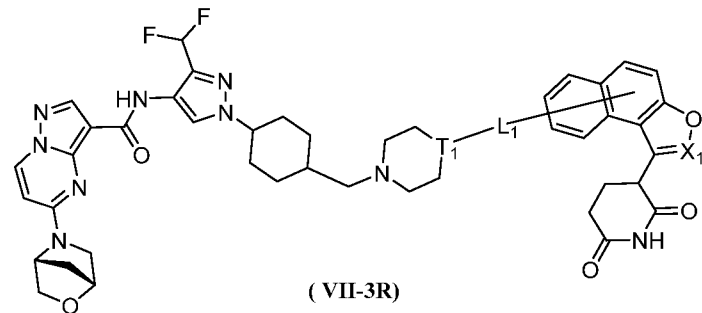
(VII-1S)



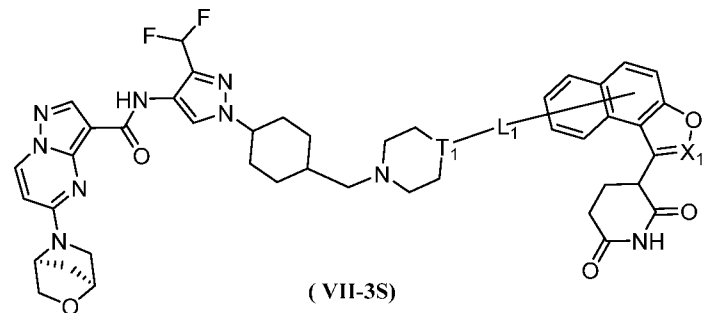
(VII-2R)



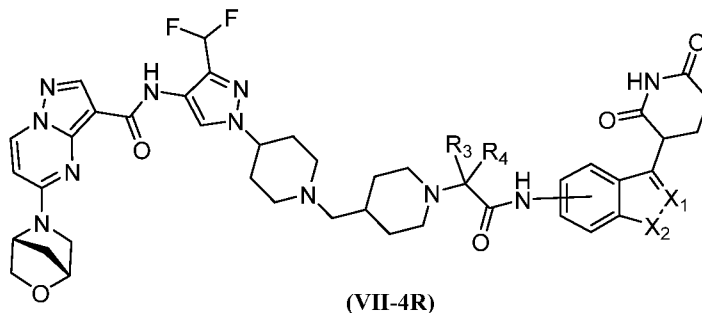
(VII-2S)



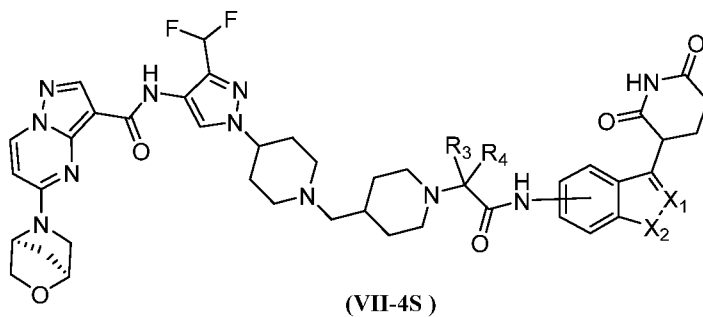
(VII-3R)



(VII-3S)



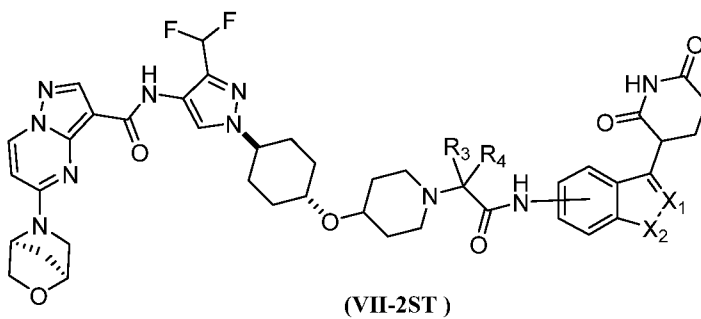
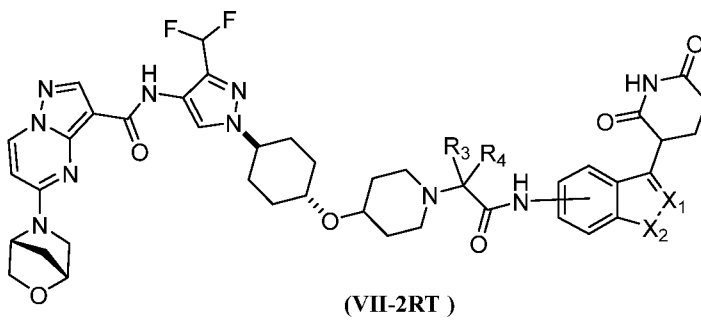
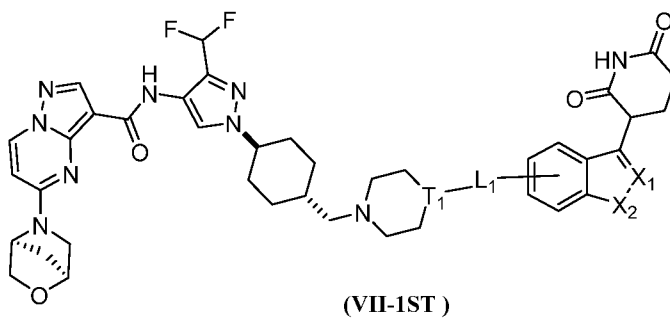
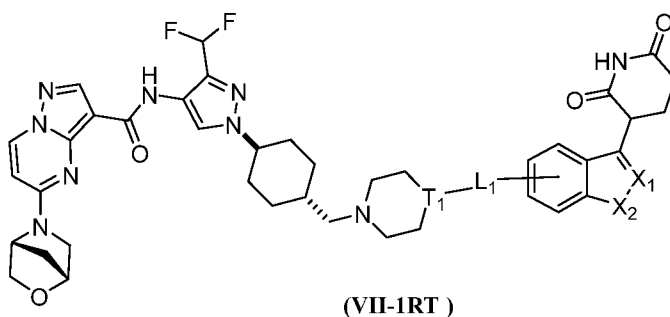
(VII-4R)

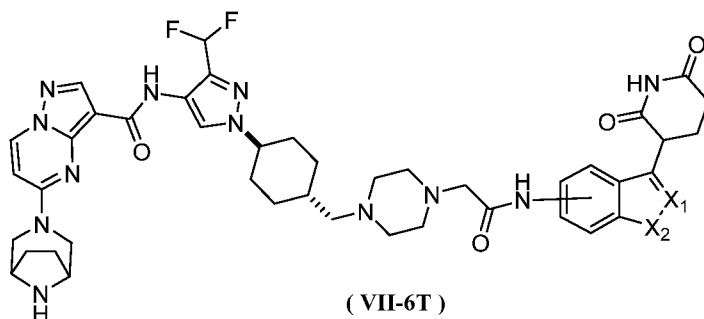
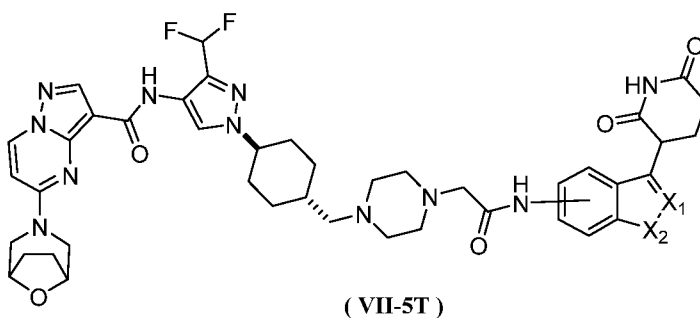
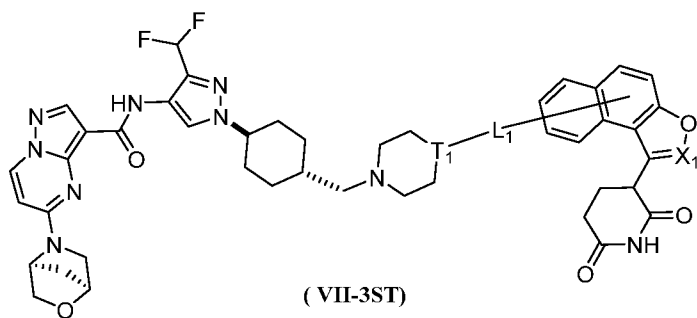
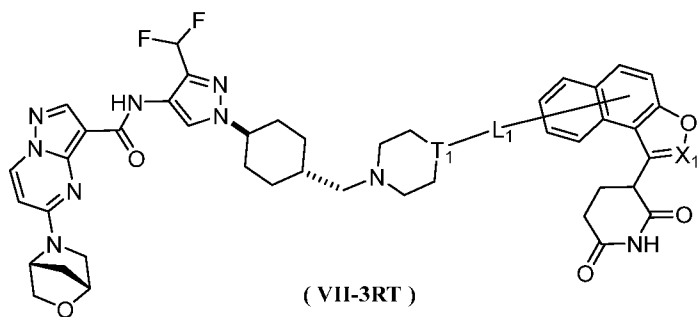


其中,

X₁、X₂、R₃、R₄、T₁和L₁如权利要求1所定义。

12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其化合物选自式(VII-1RT)、(VII-1ST)、(VII-2RT)、(VII-2ST)、(VII-3RT)、(VII-3ST)、(VII-5T)和(VII-6T)所示的结构,

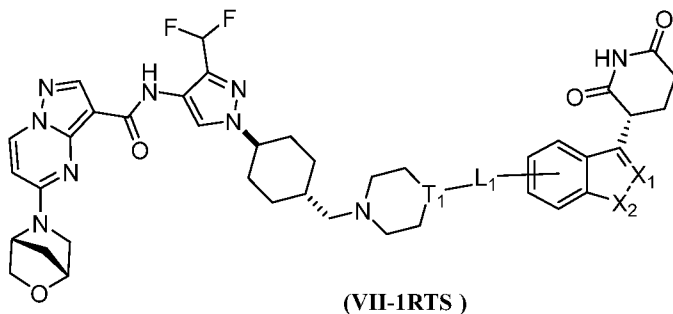


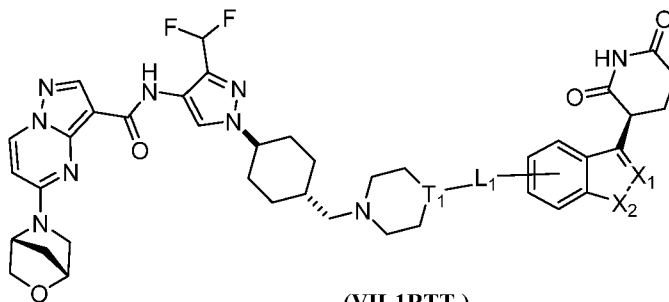


其中,

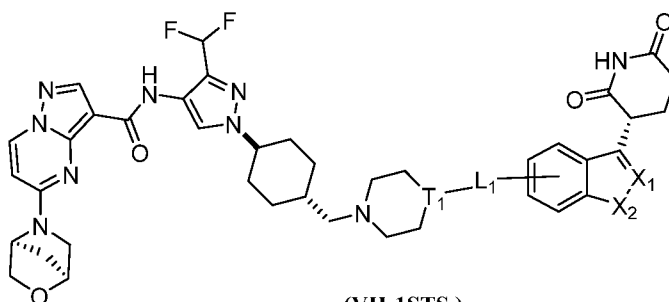
X₁、X₂、R₃、R₄、T₁和L₁如权利要求1所定义。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自下列所示的结构,

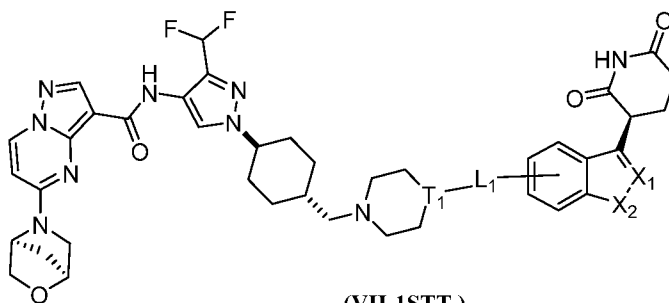




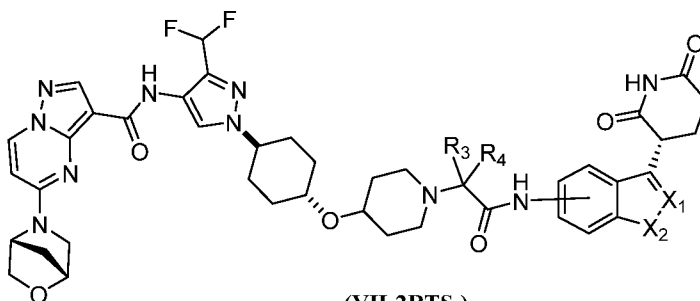
(VII-1RTT)



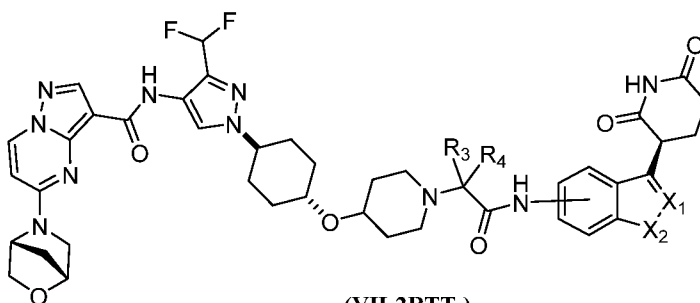
(VII-1STS)



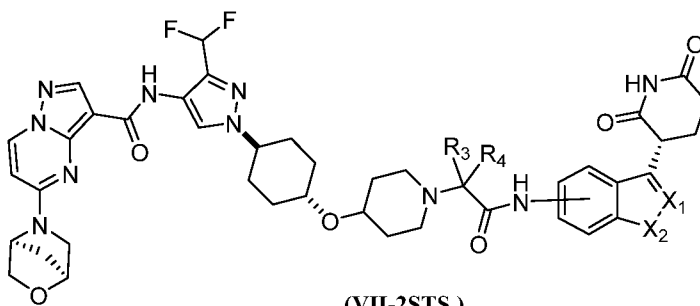
(VII-1STT)



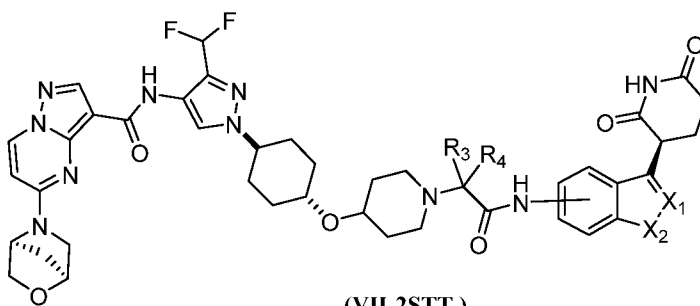
(VII-2RTS)



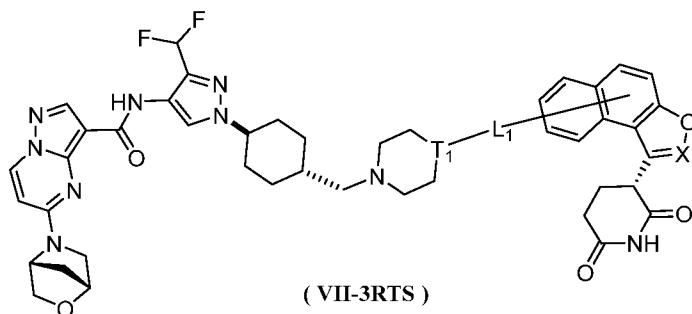
(VII-2RTT)



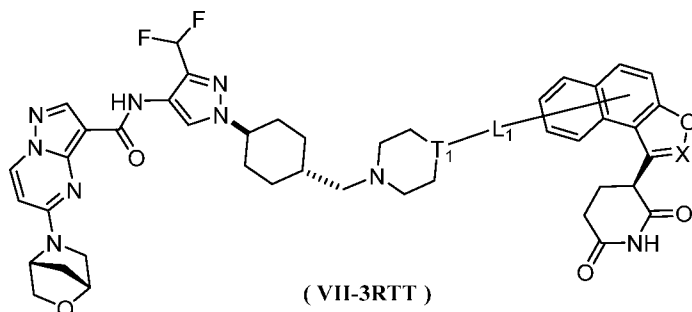
(VII-2STS)



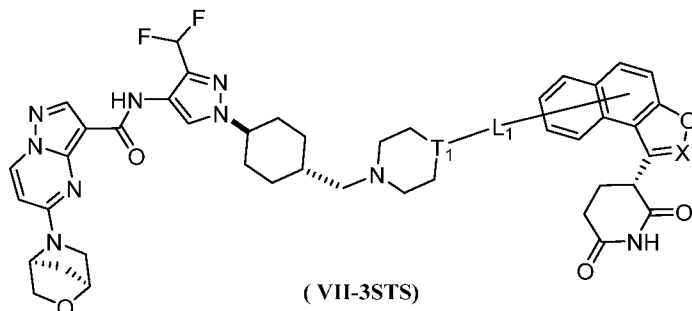
(VII-2STT)



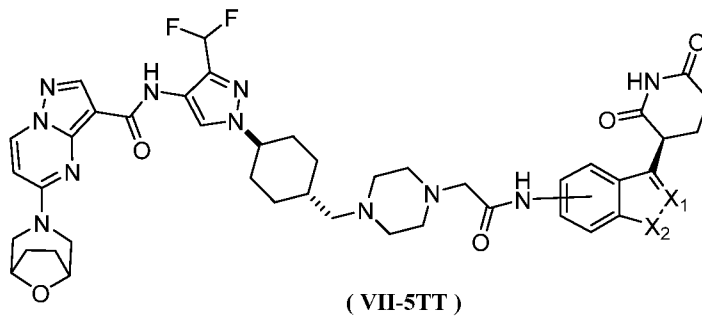
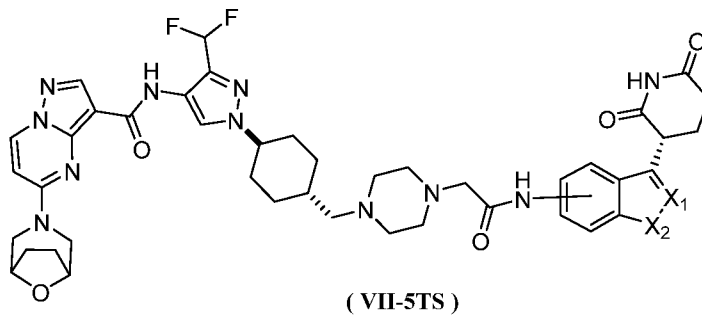
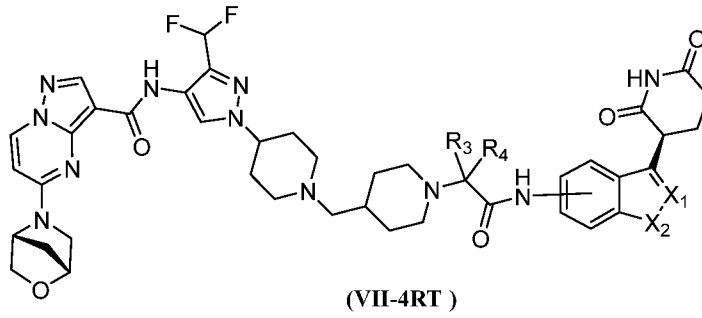
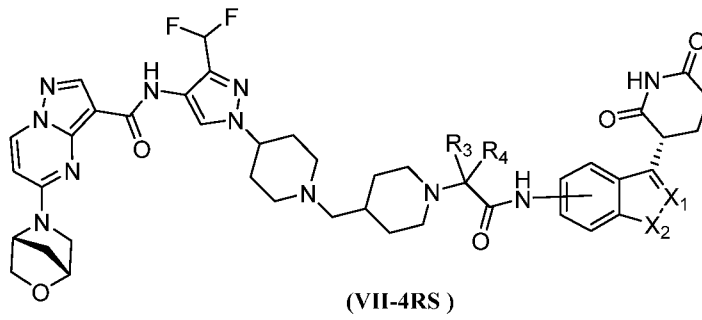
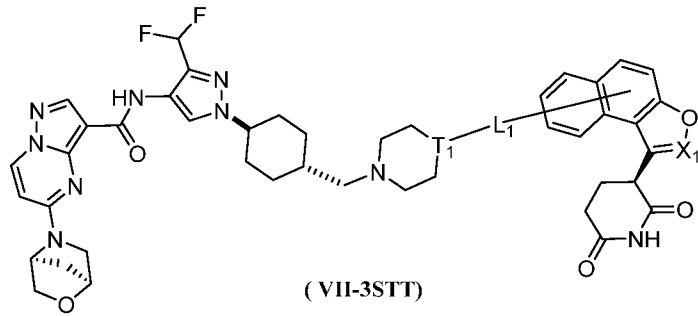
(VII-3RTS)

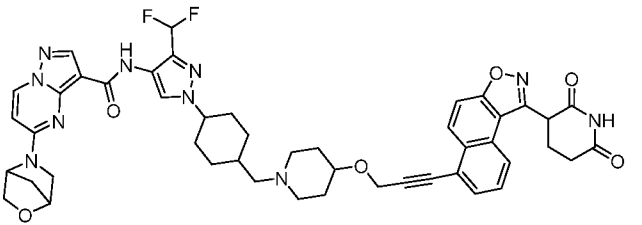
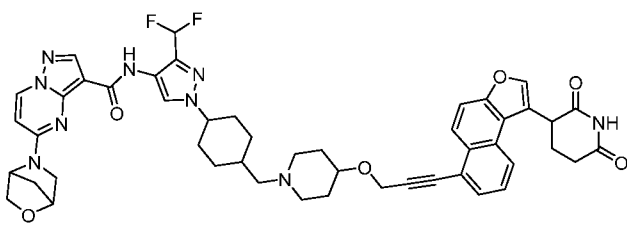
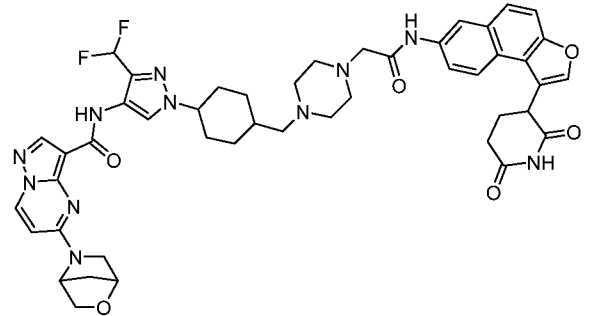
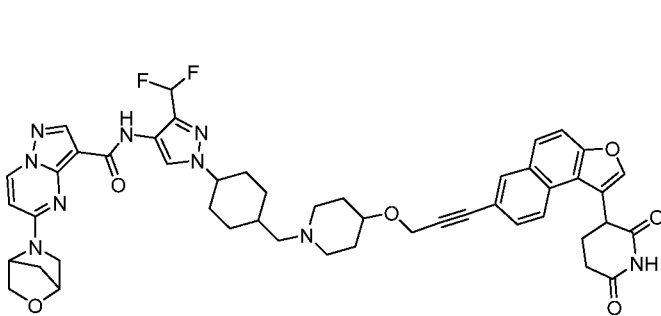
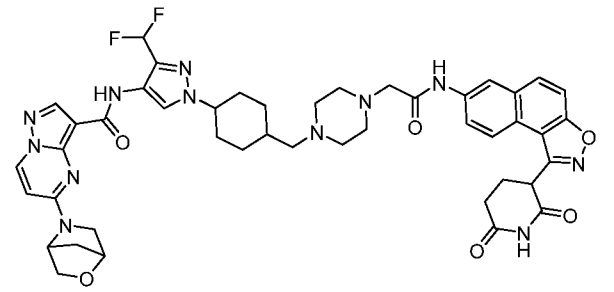
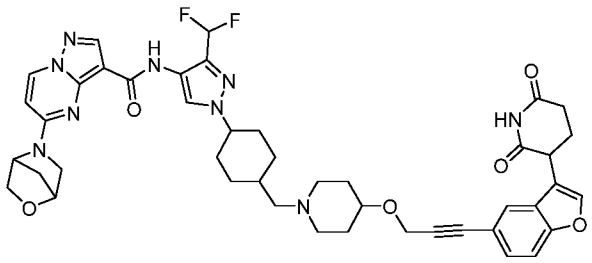
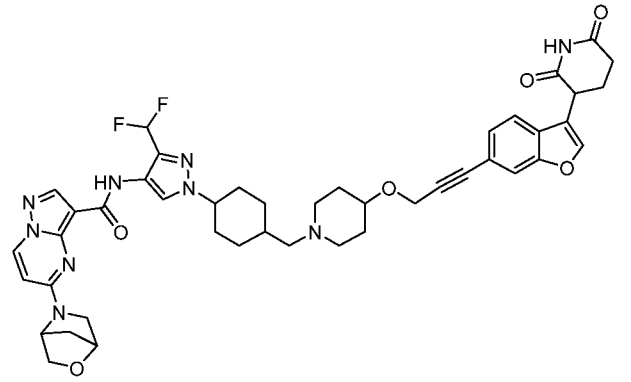
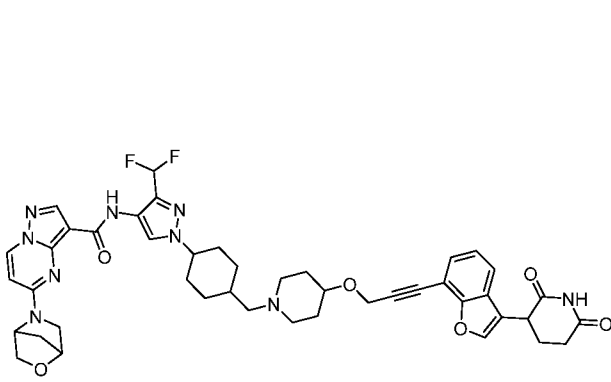
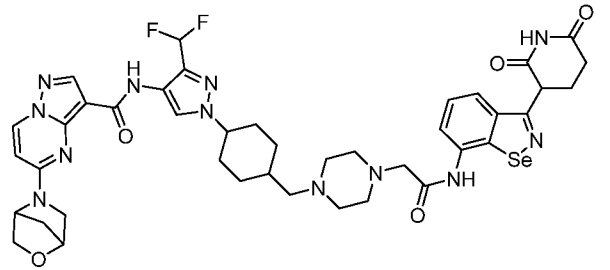
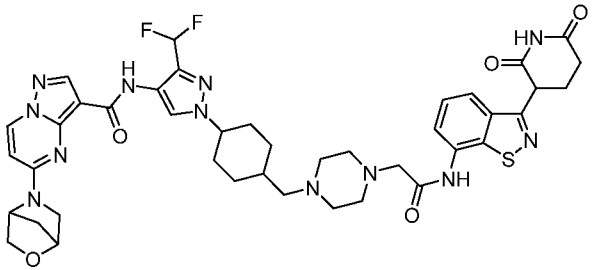
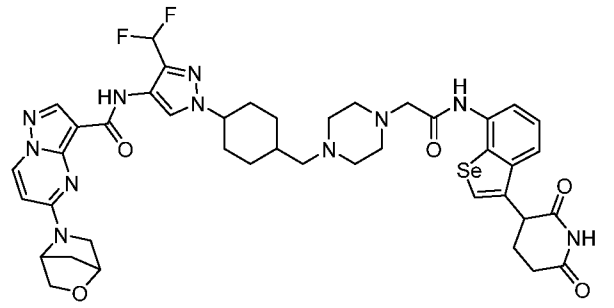
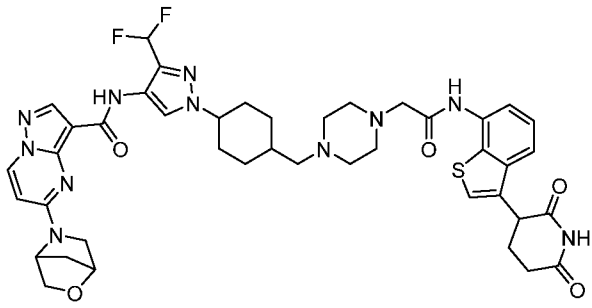


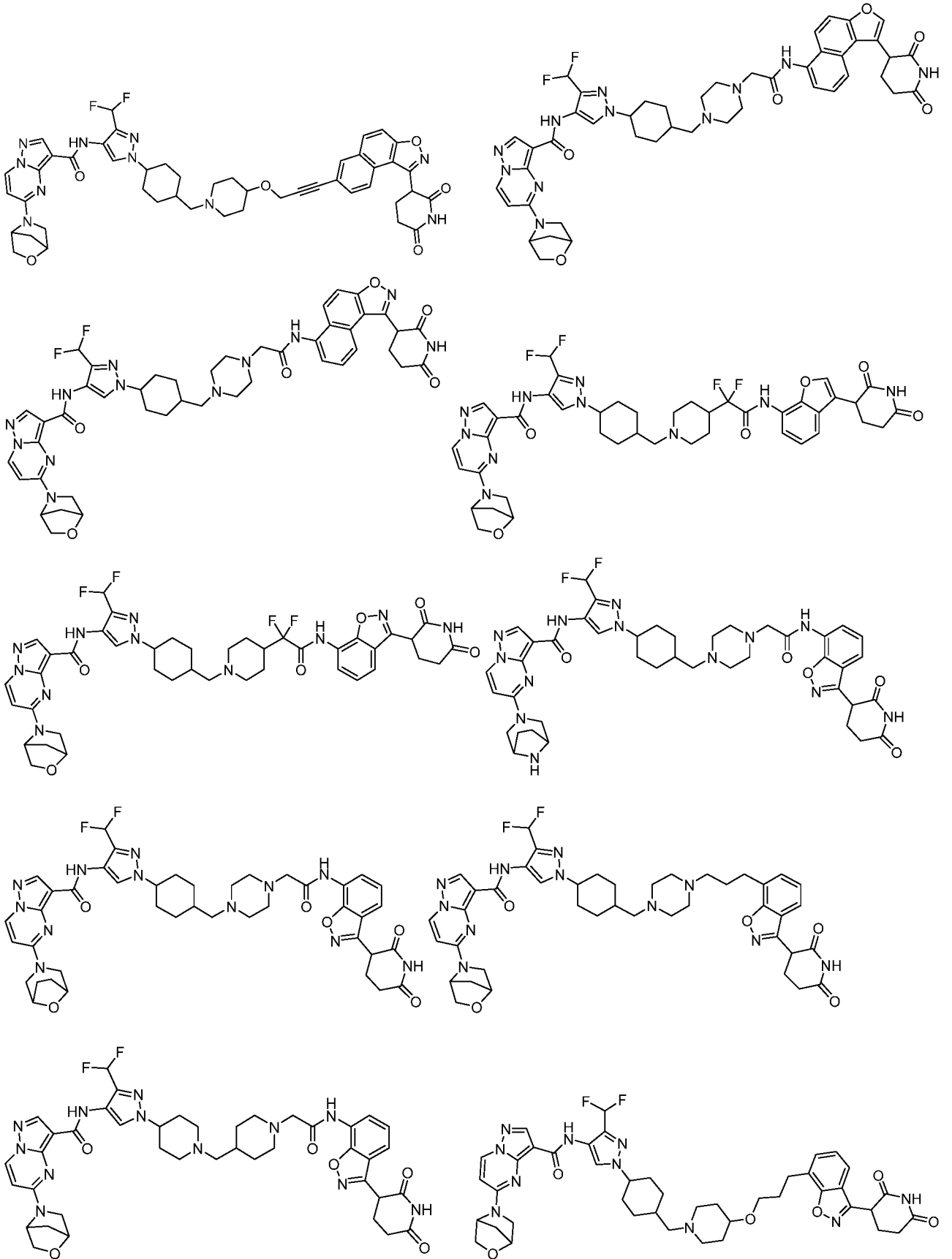
(VII-3RTT)

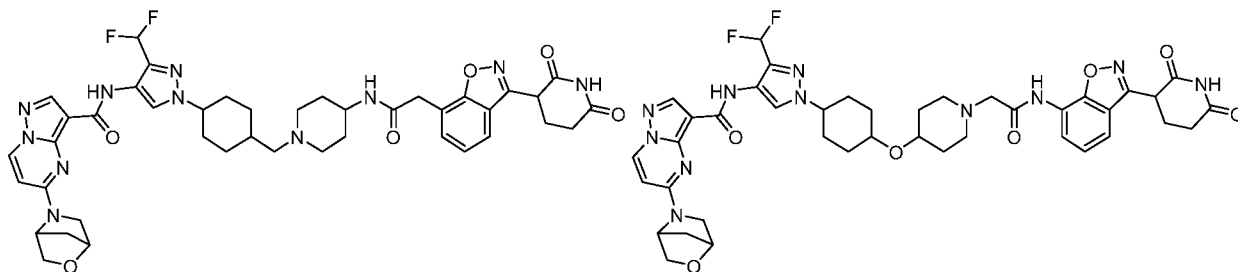


(VII-3STS)

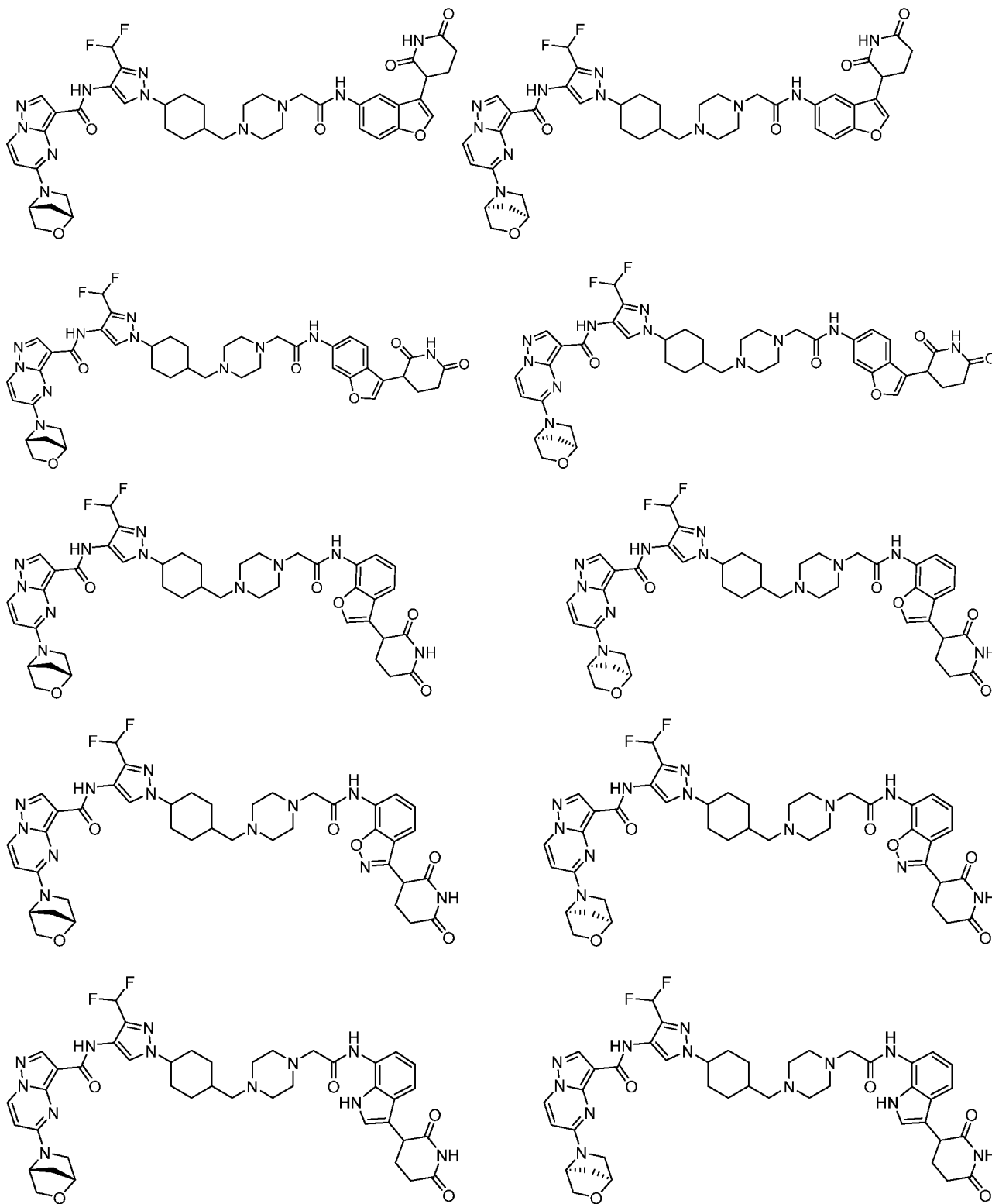


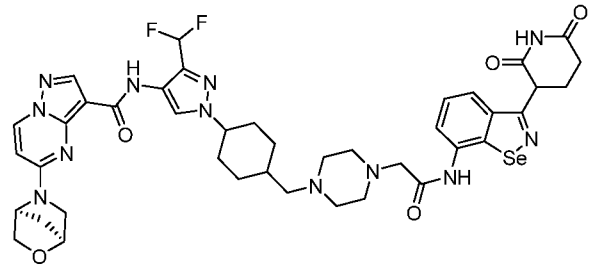
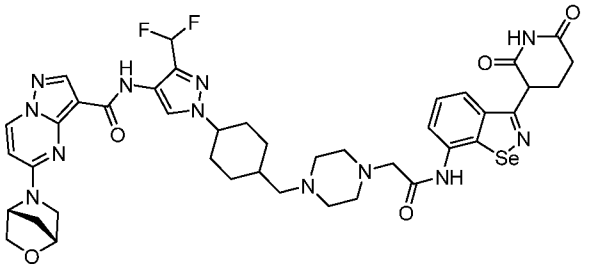
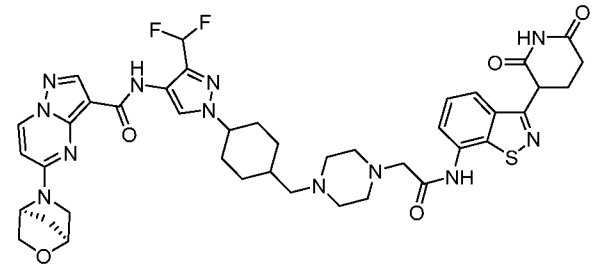
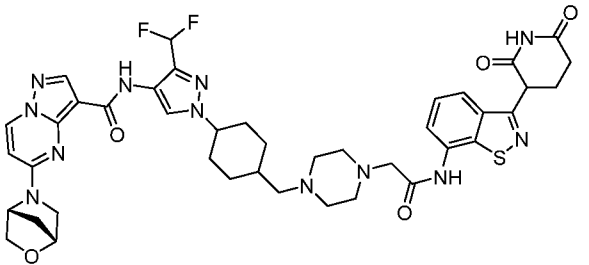
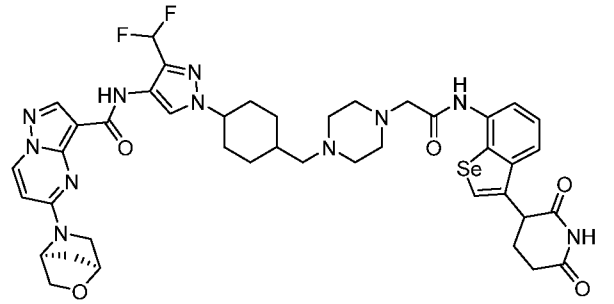
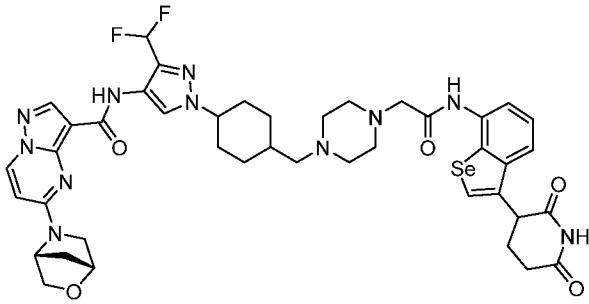
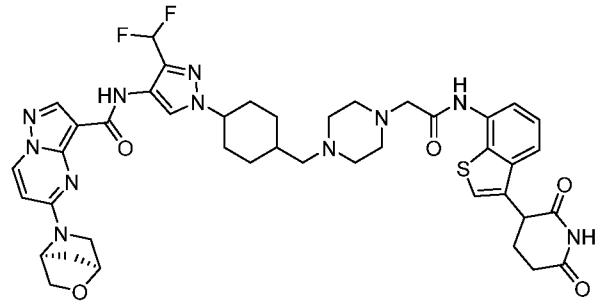
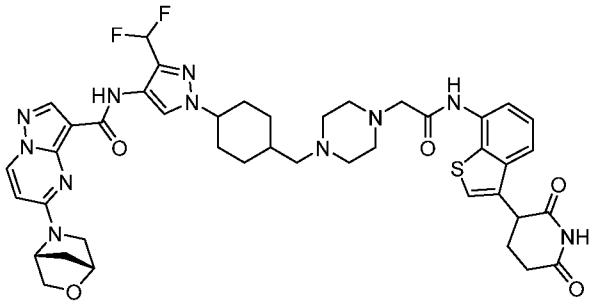
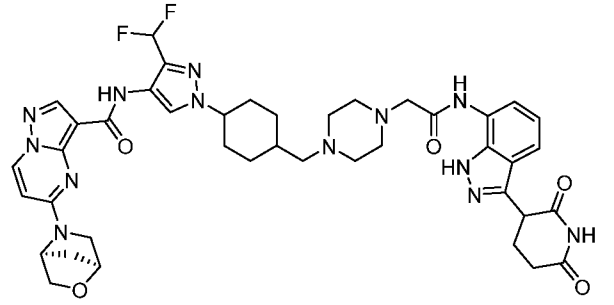
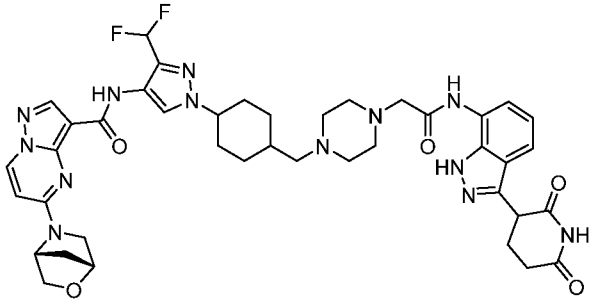


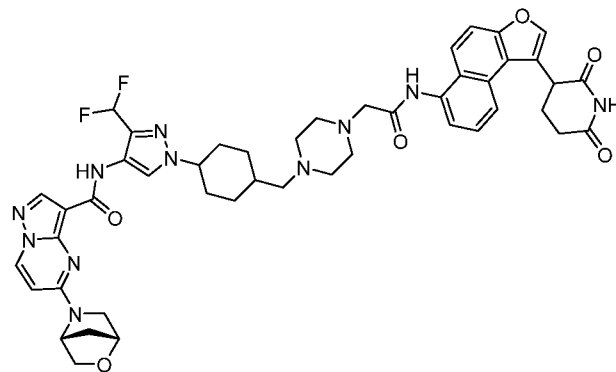
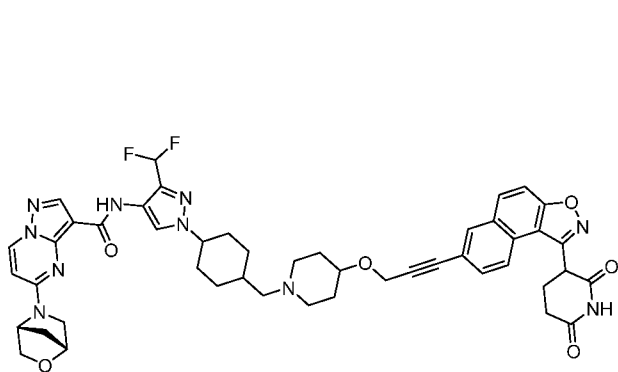
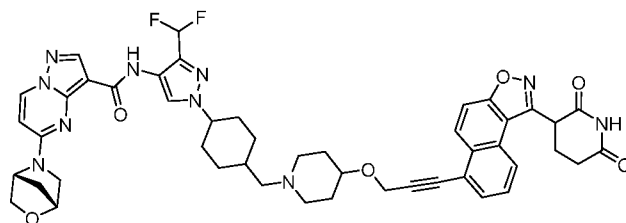
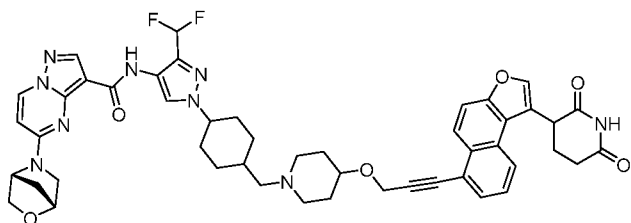
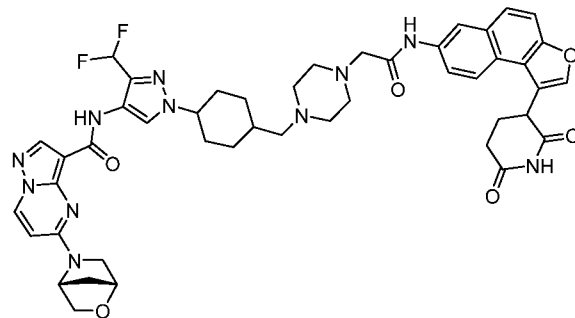
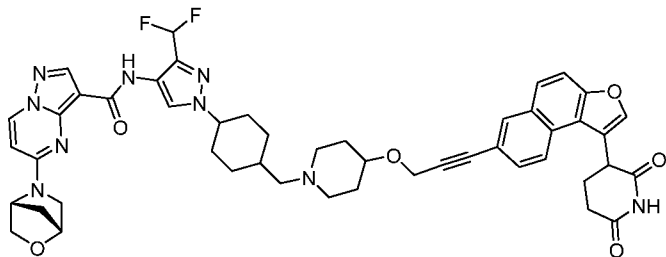
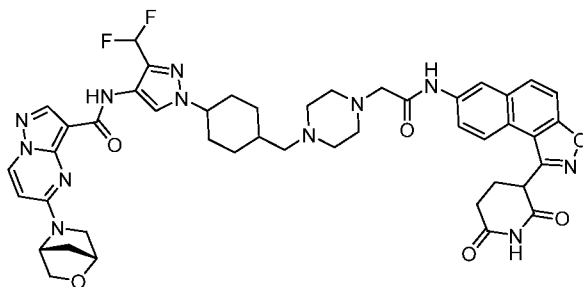
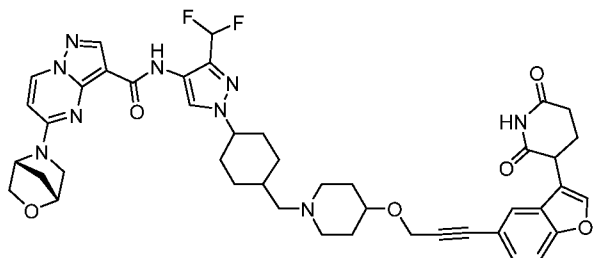
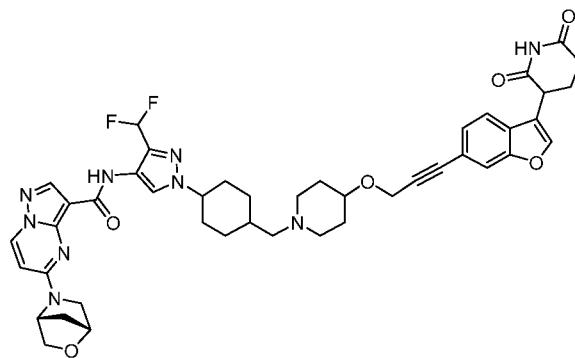
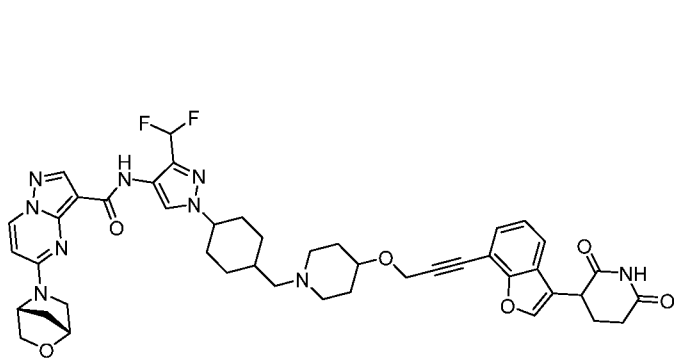


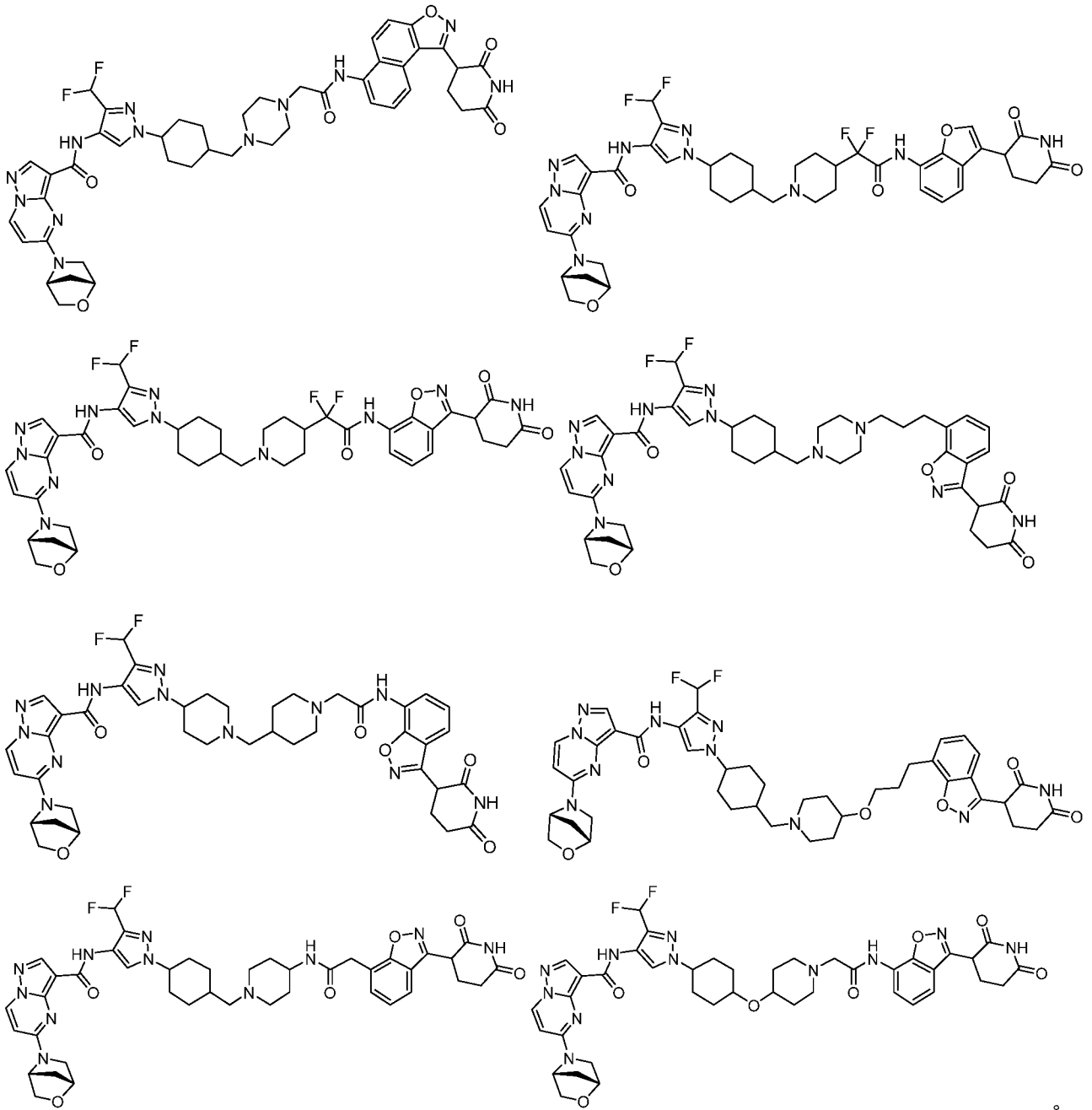


15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，

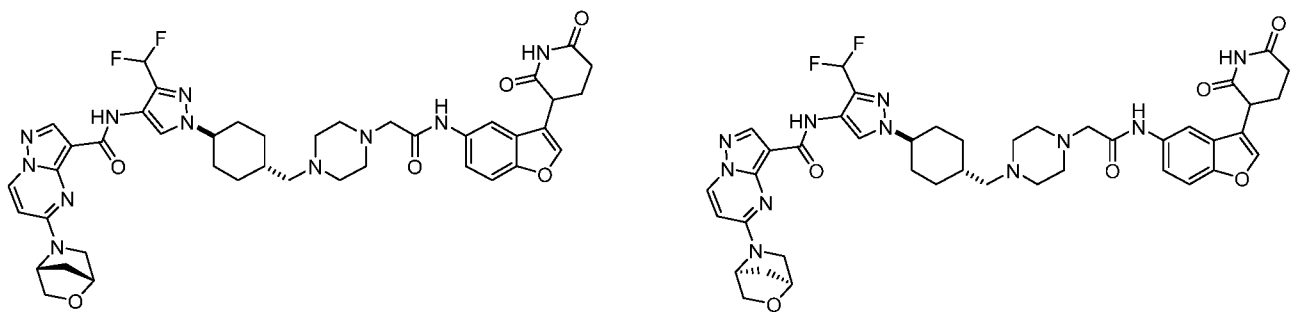


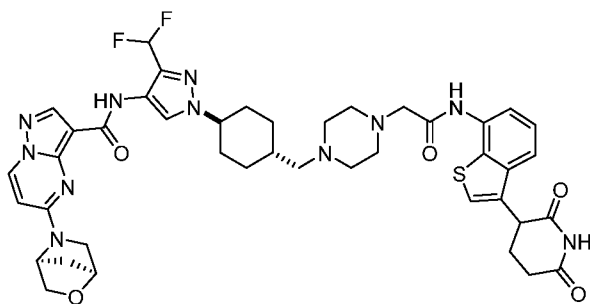
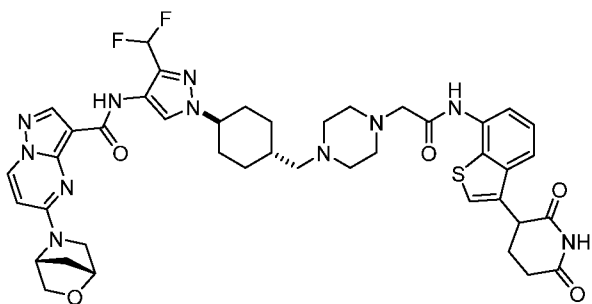
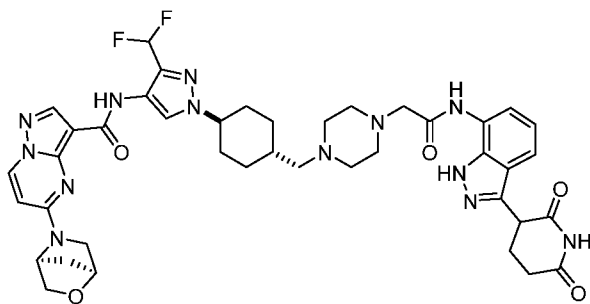
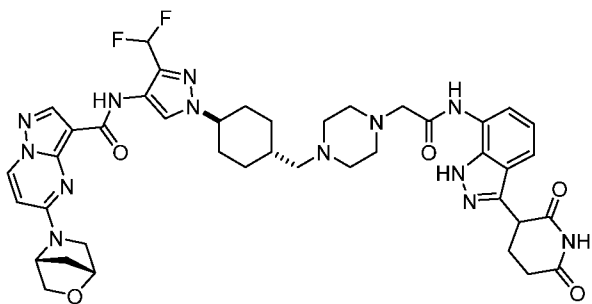
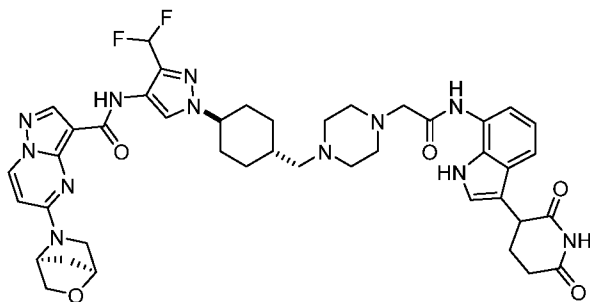
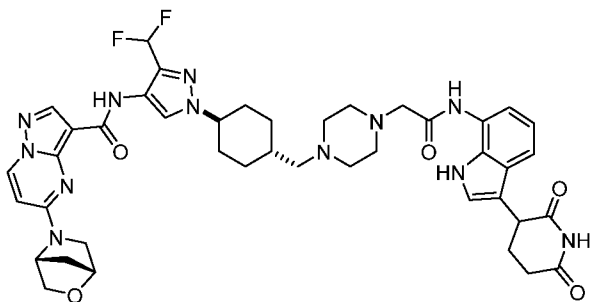
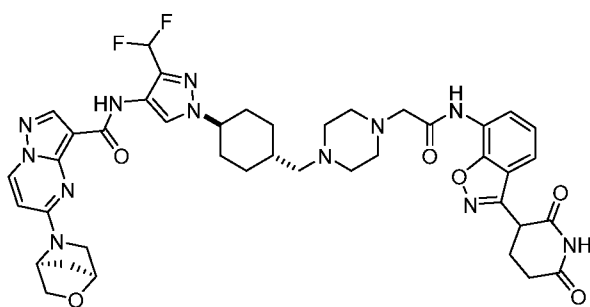
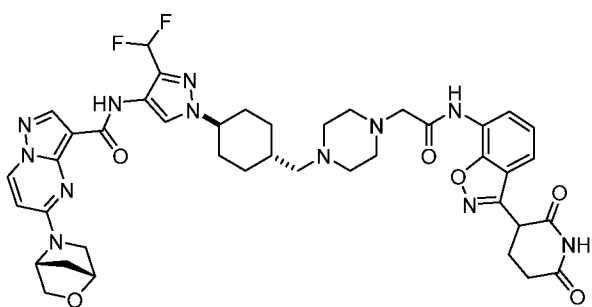
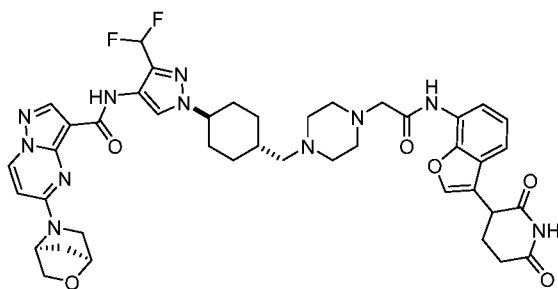
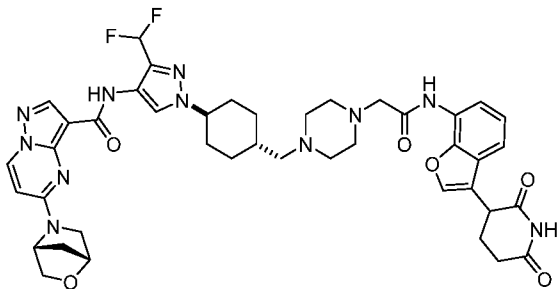
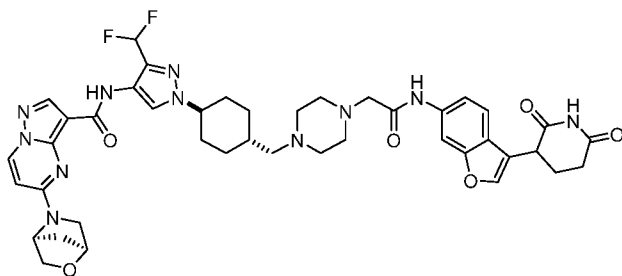
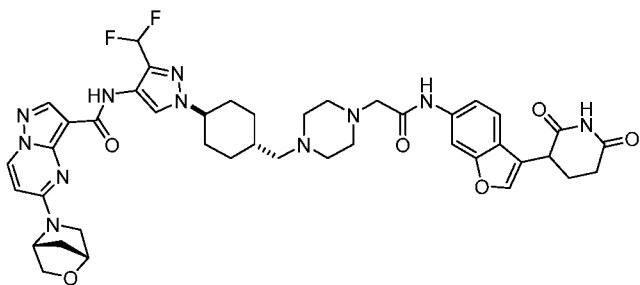


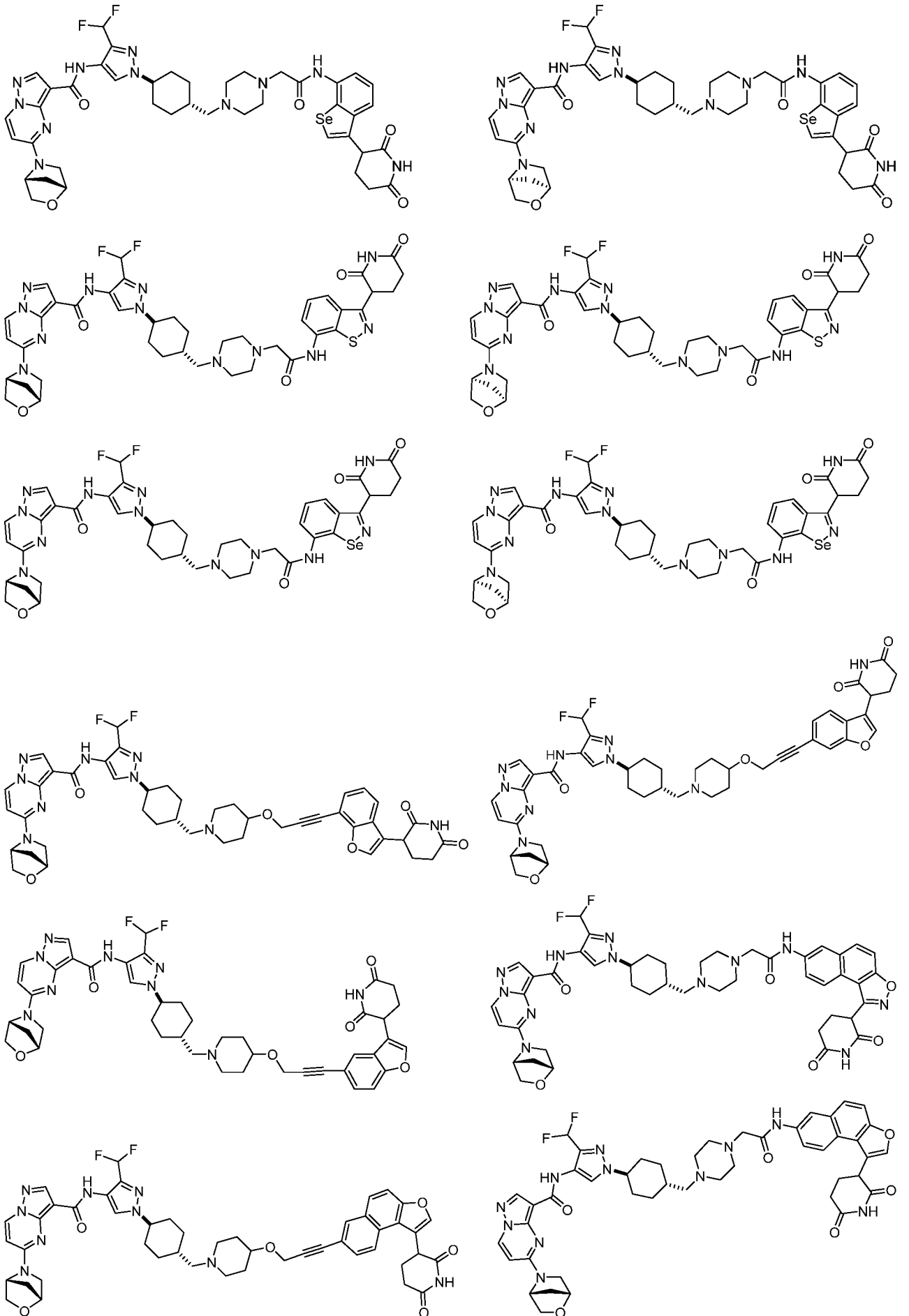


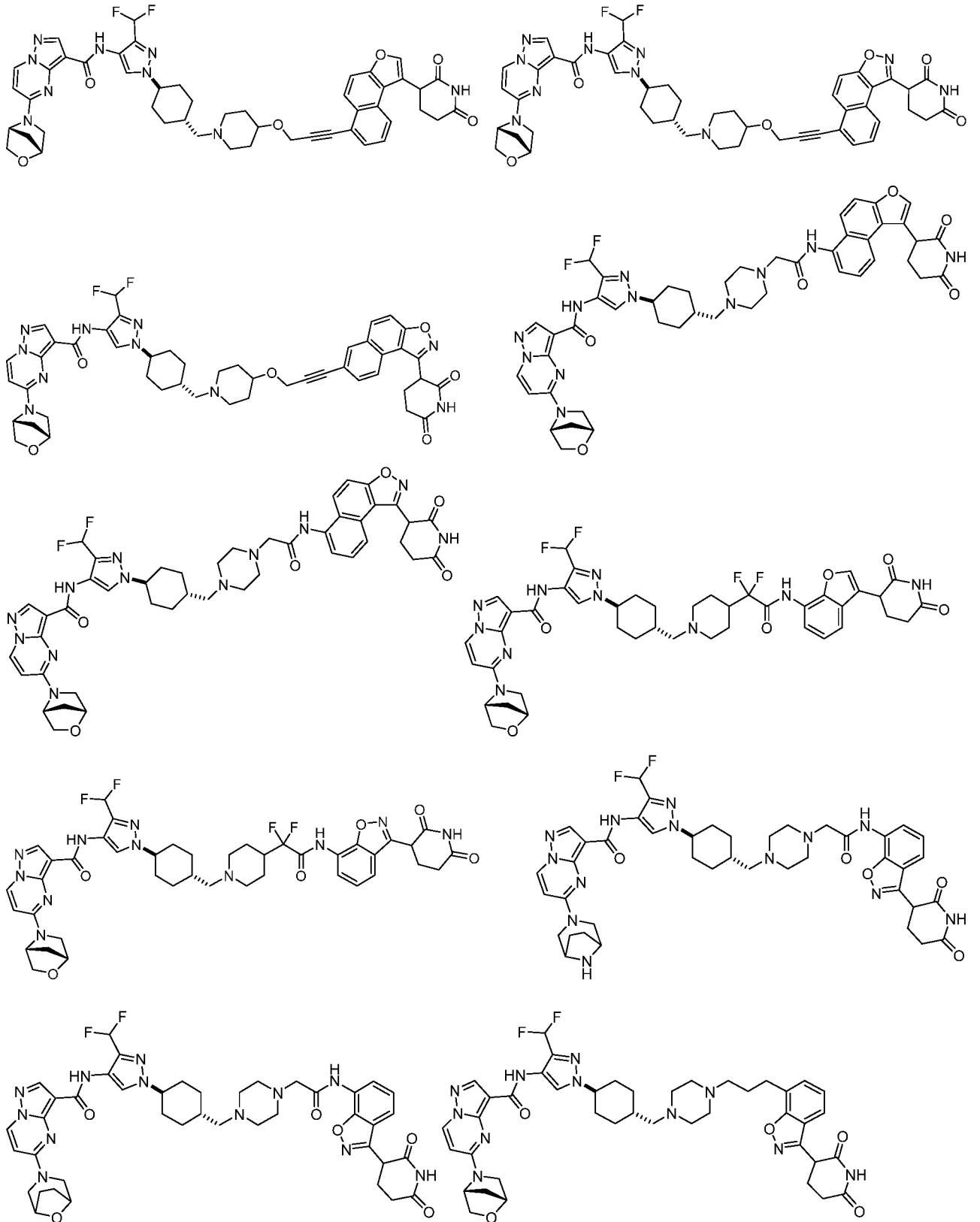


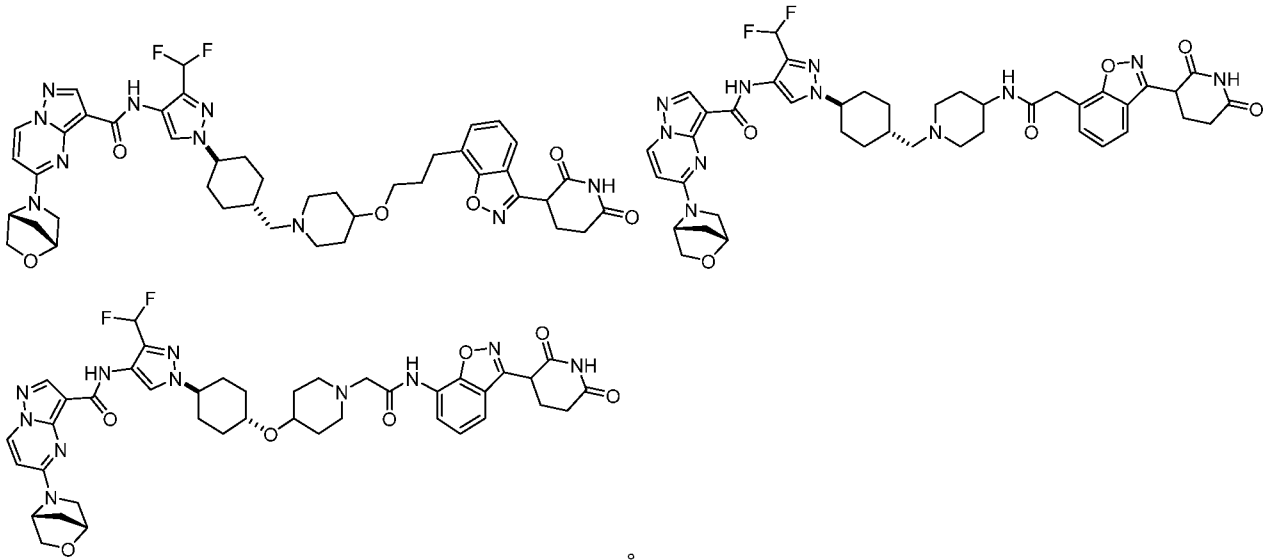
16. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：



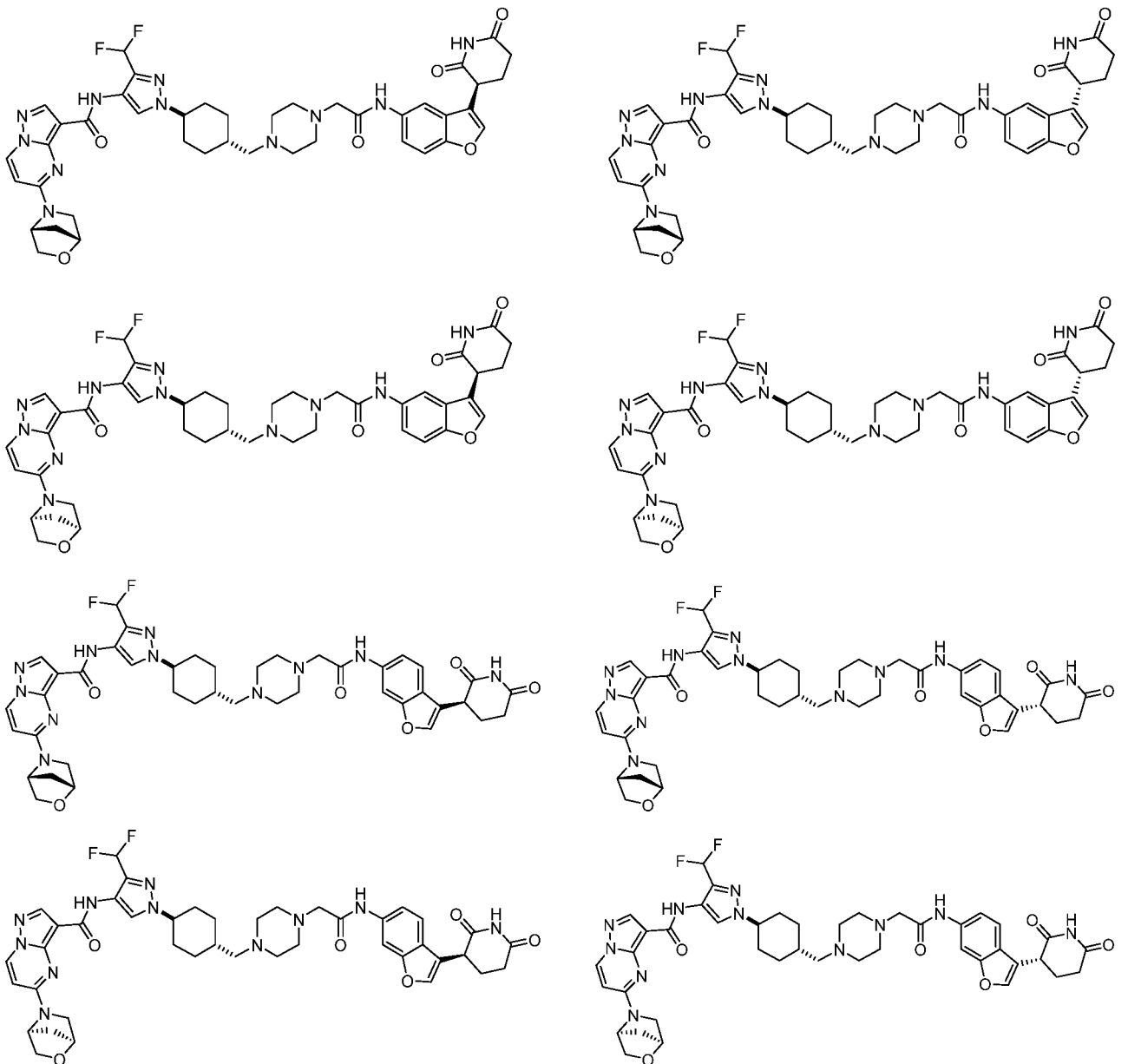


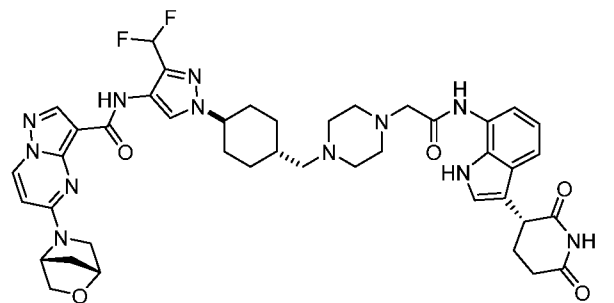
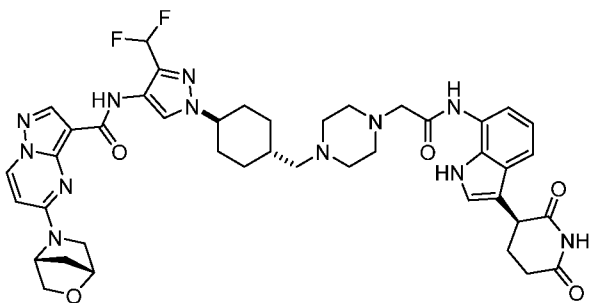
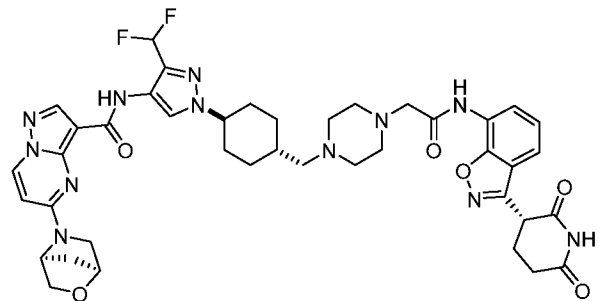
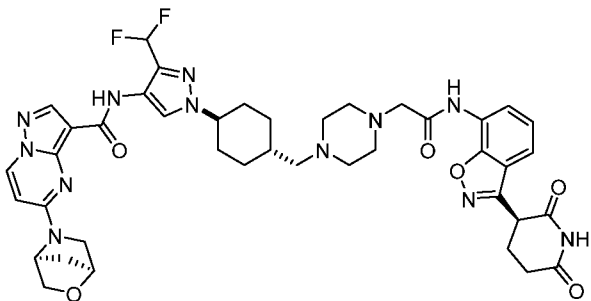
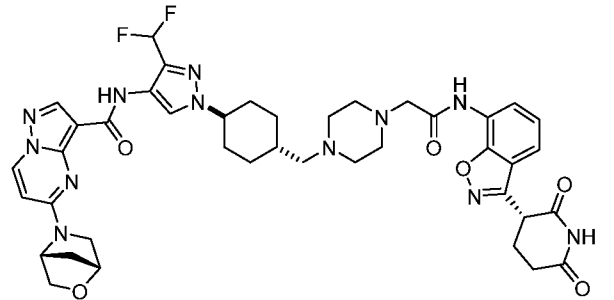
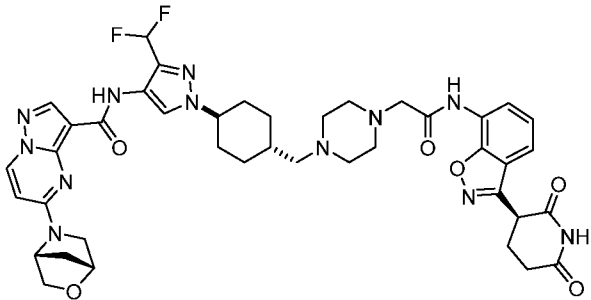
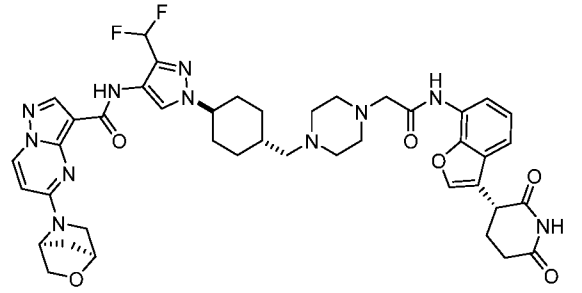
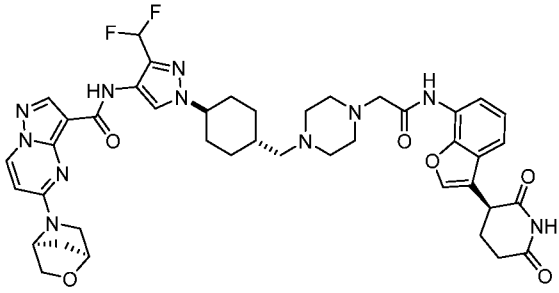
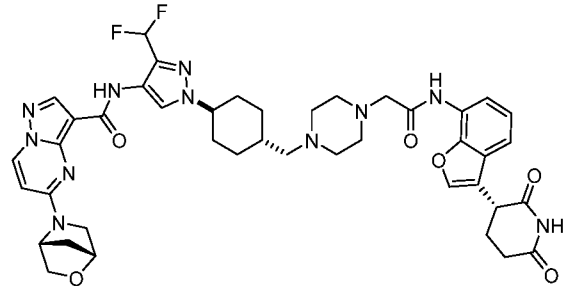
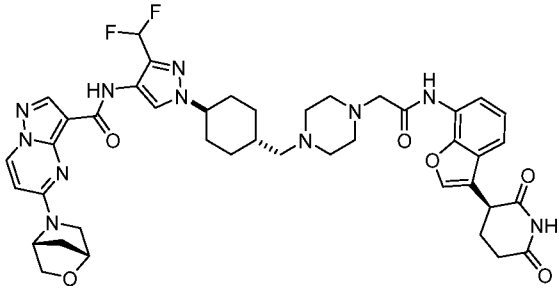


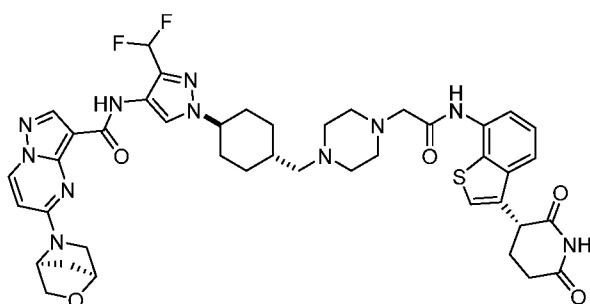
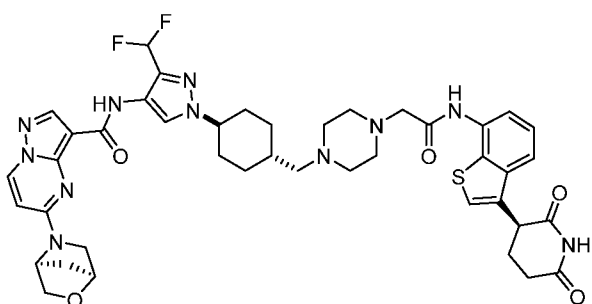
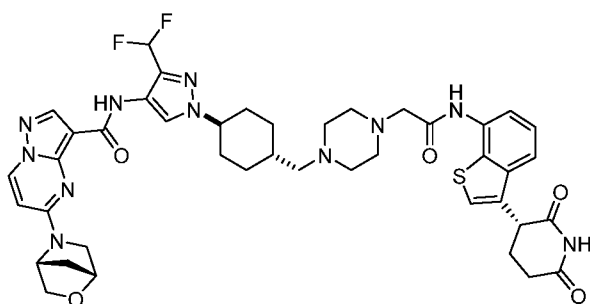
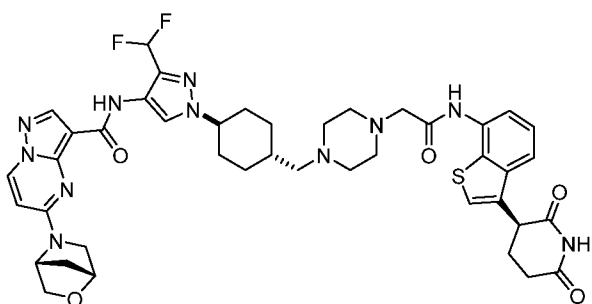
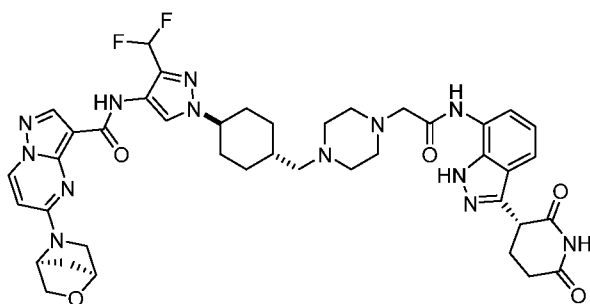
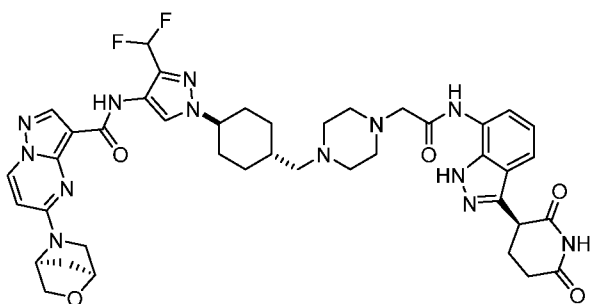
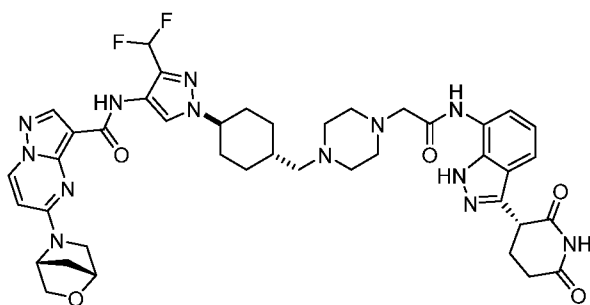
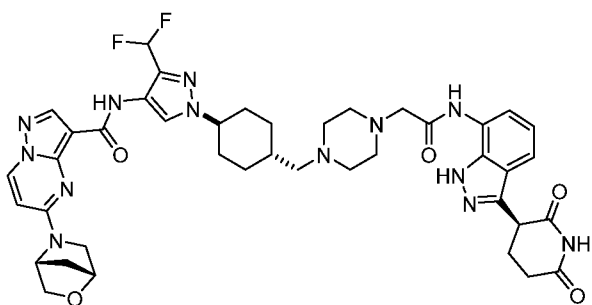
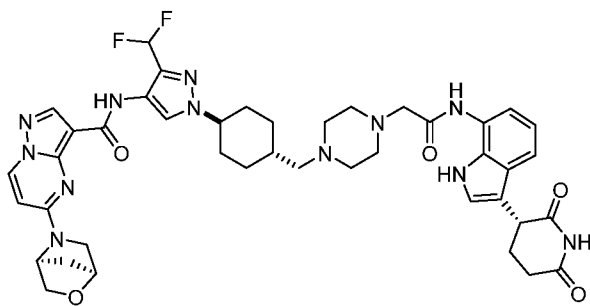
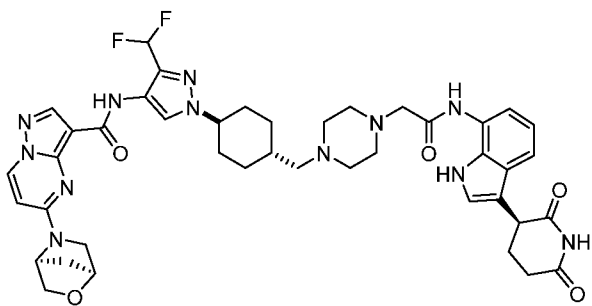


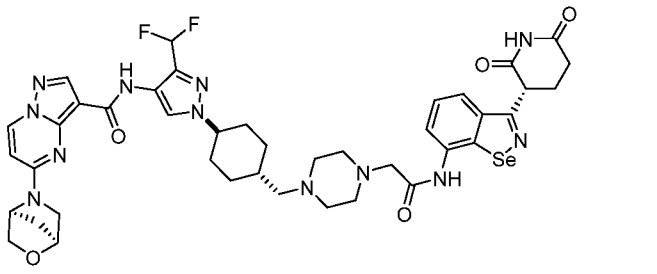
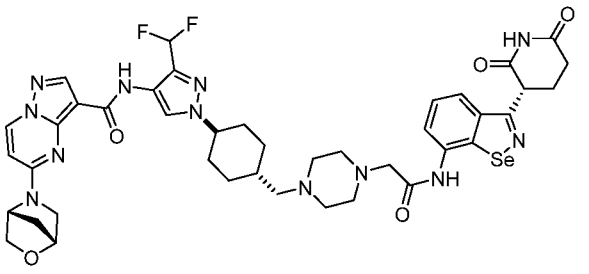
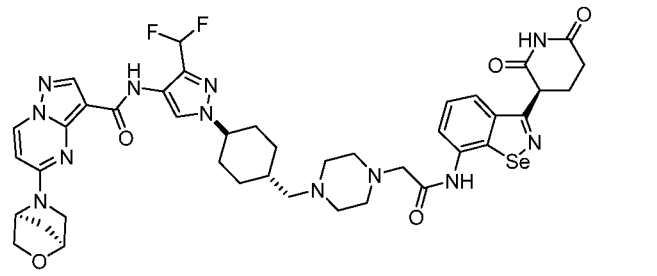
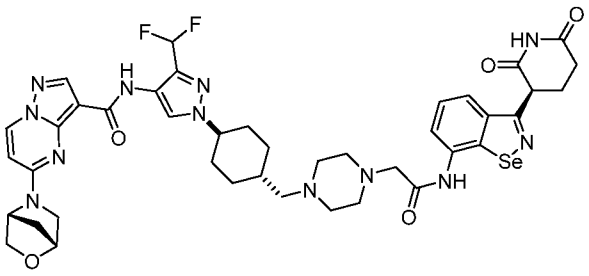
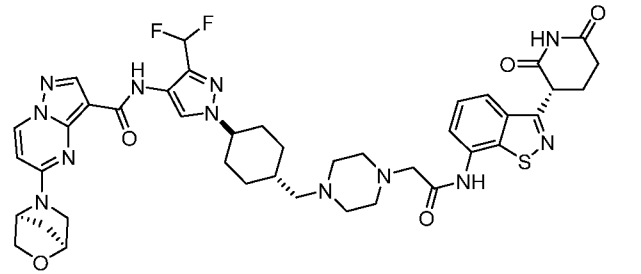
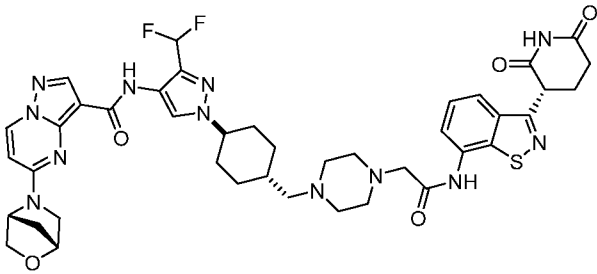
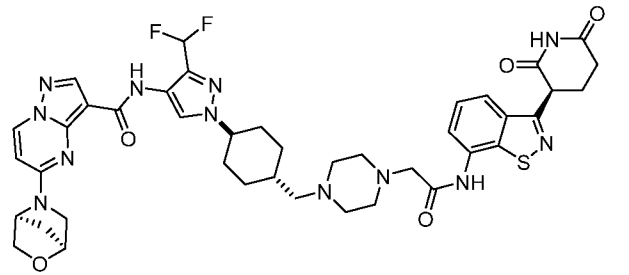
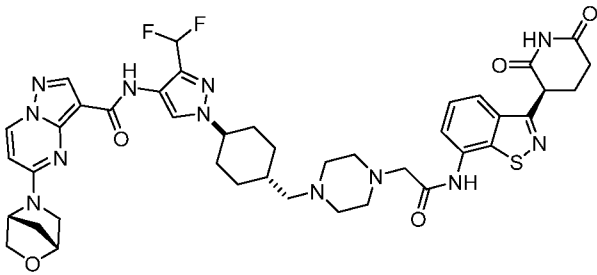
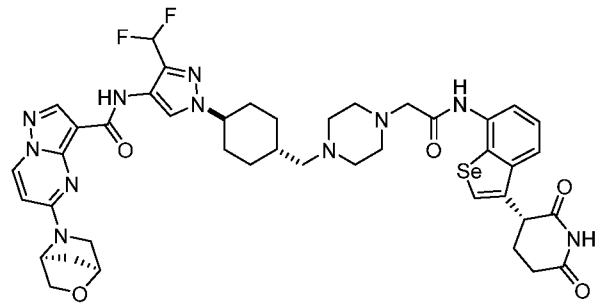
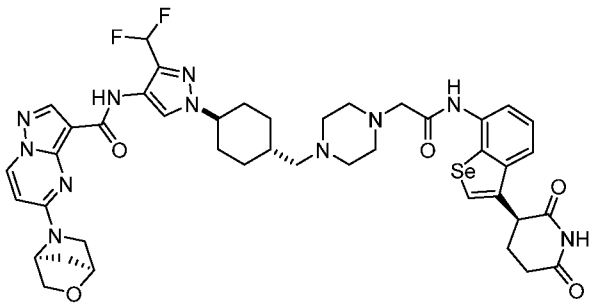
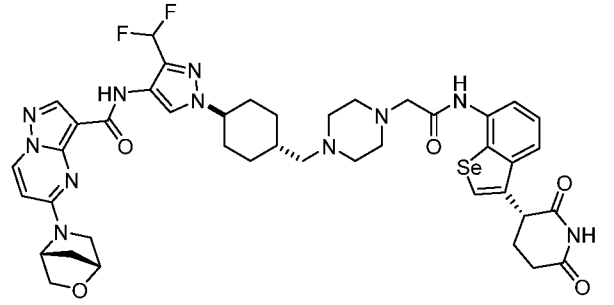
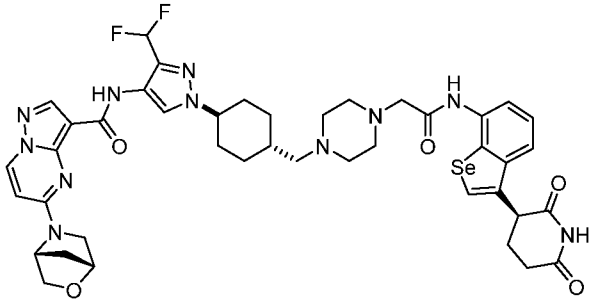


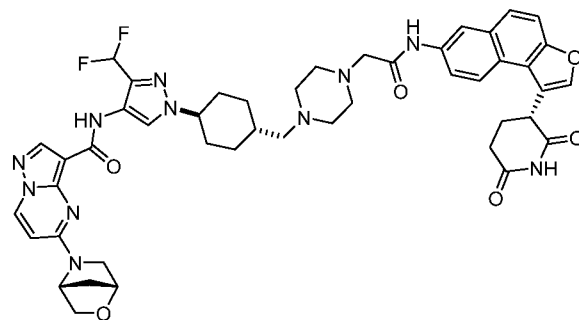
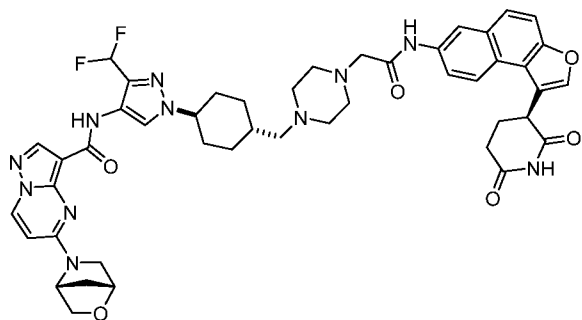
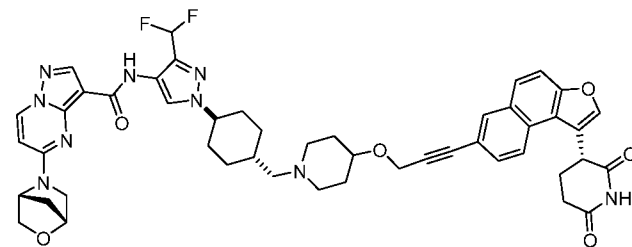
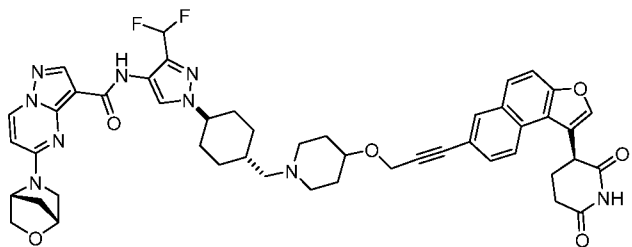
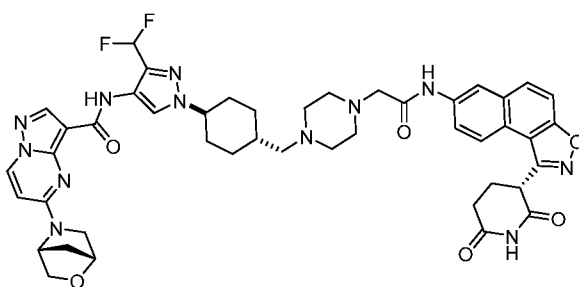
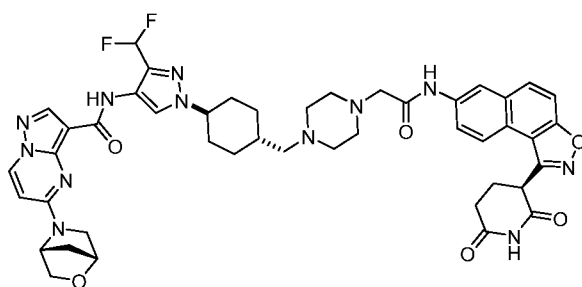
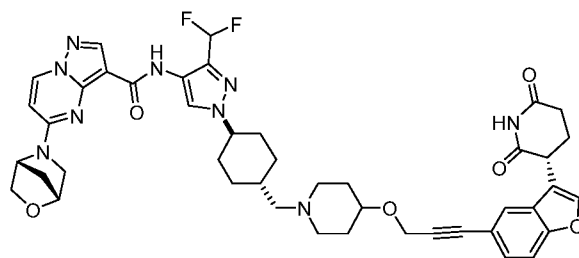
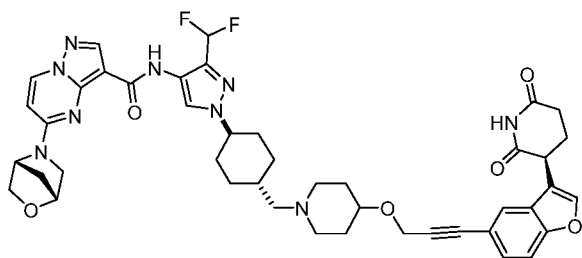
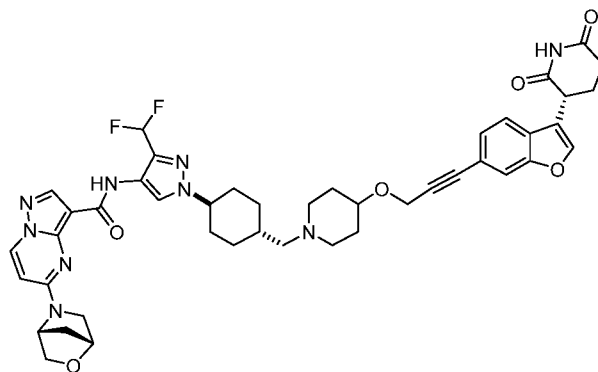
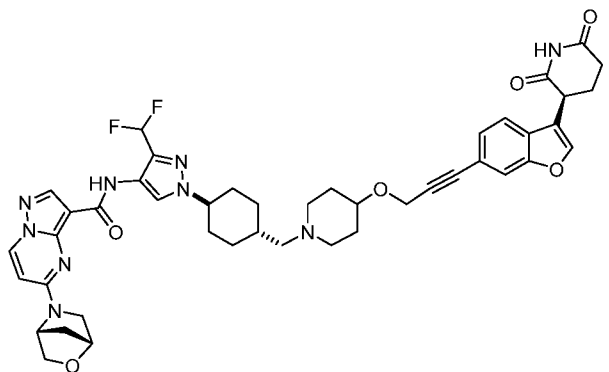
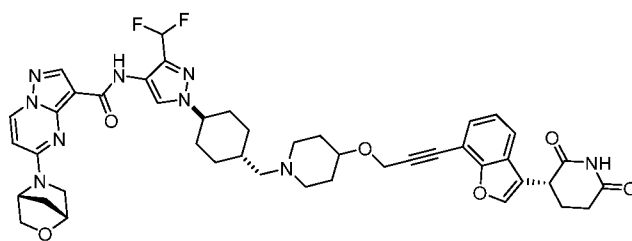
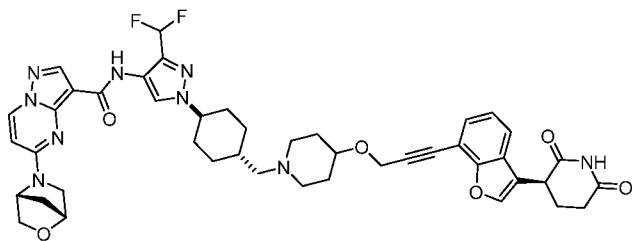
17. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：

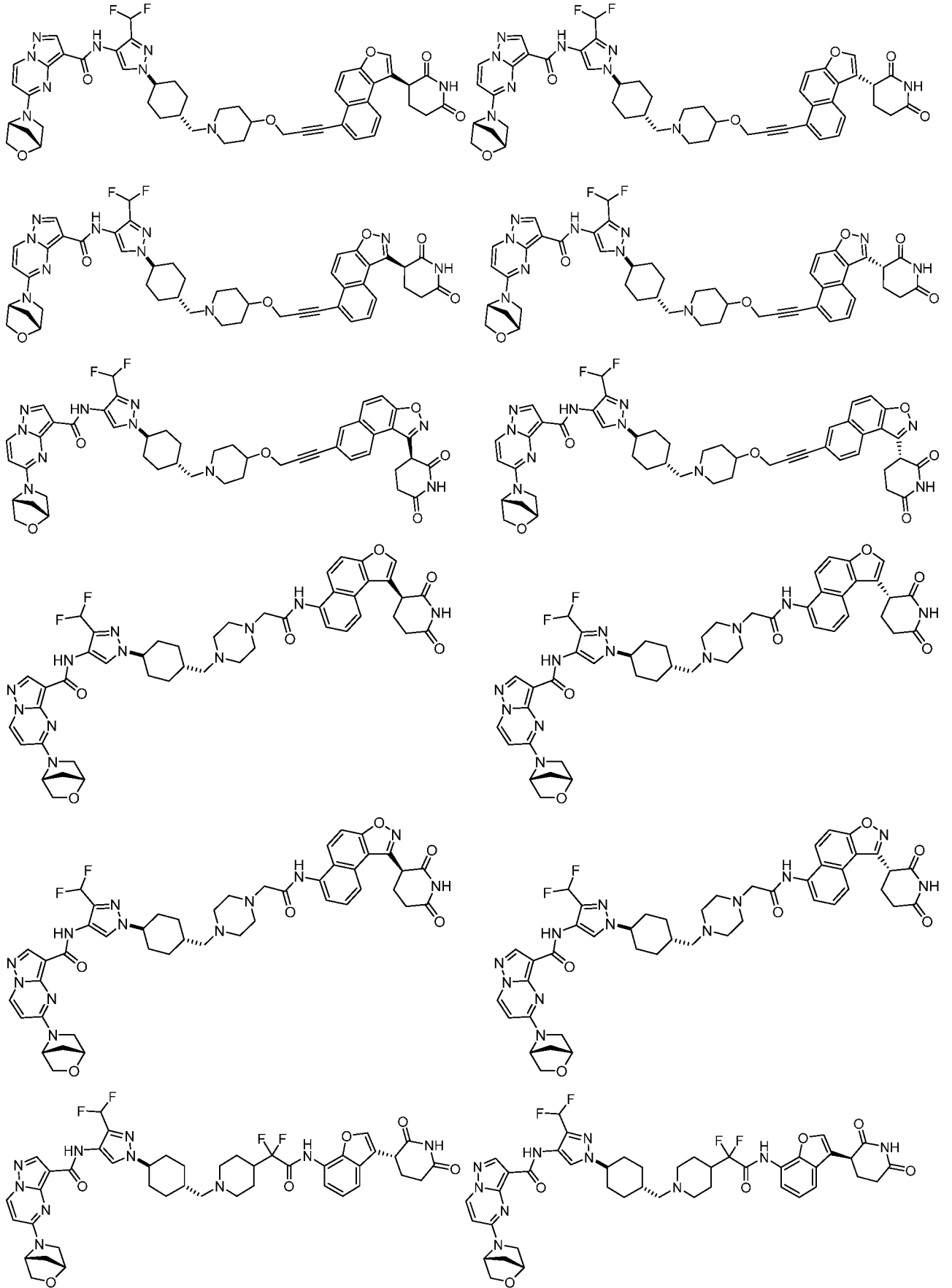


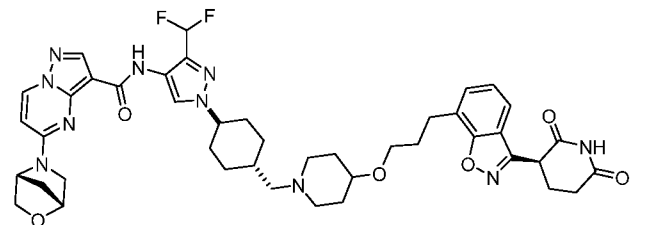
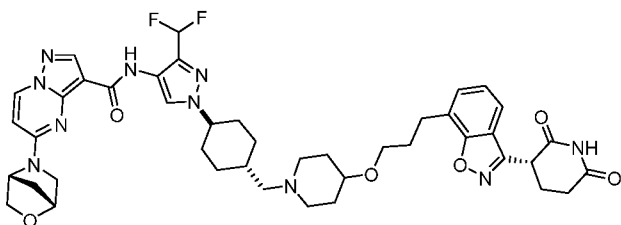
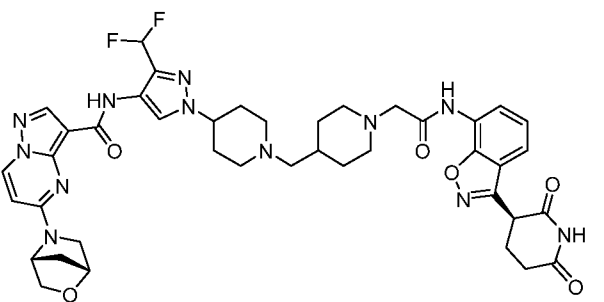
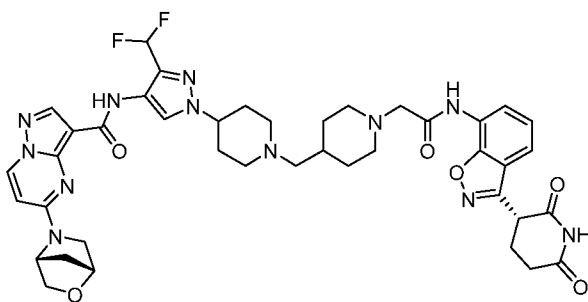
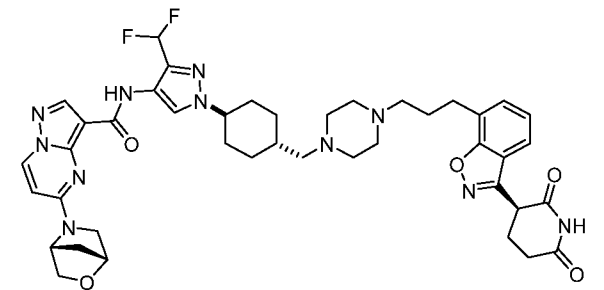
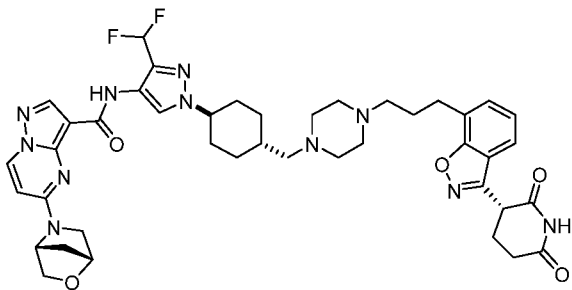
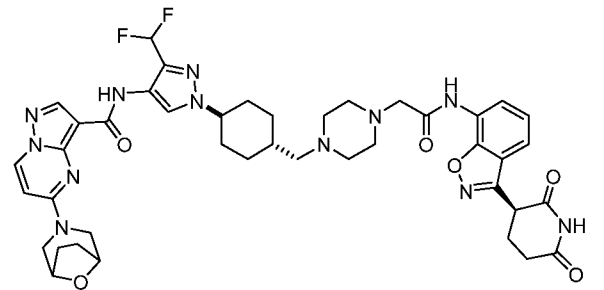
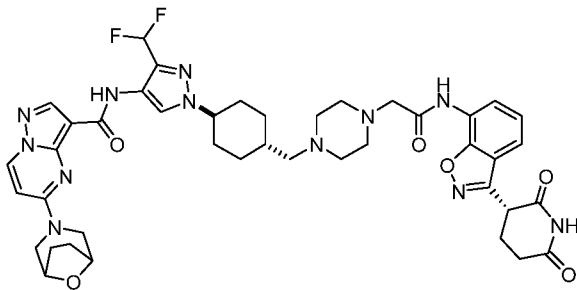
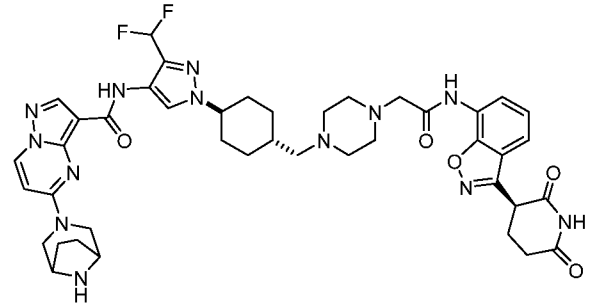
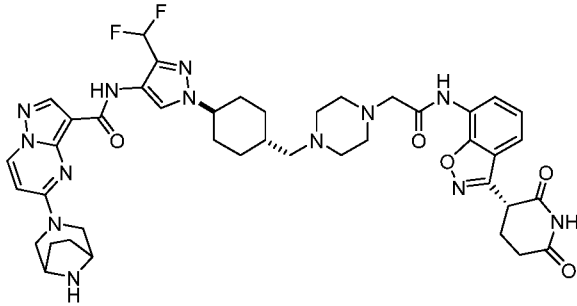
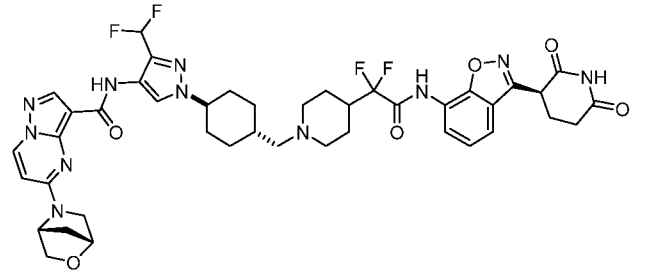
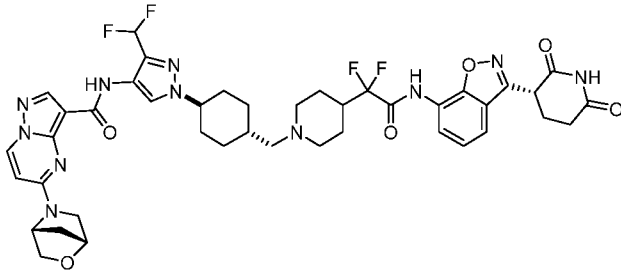


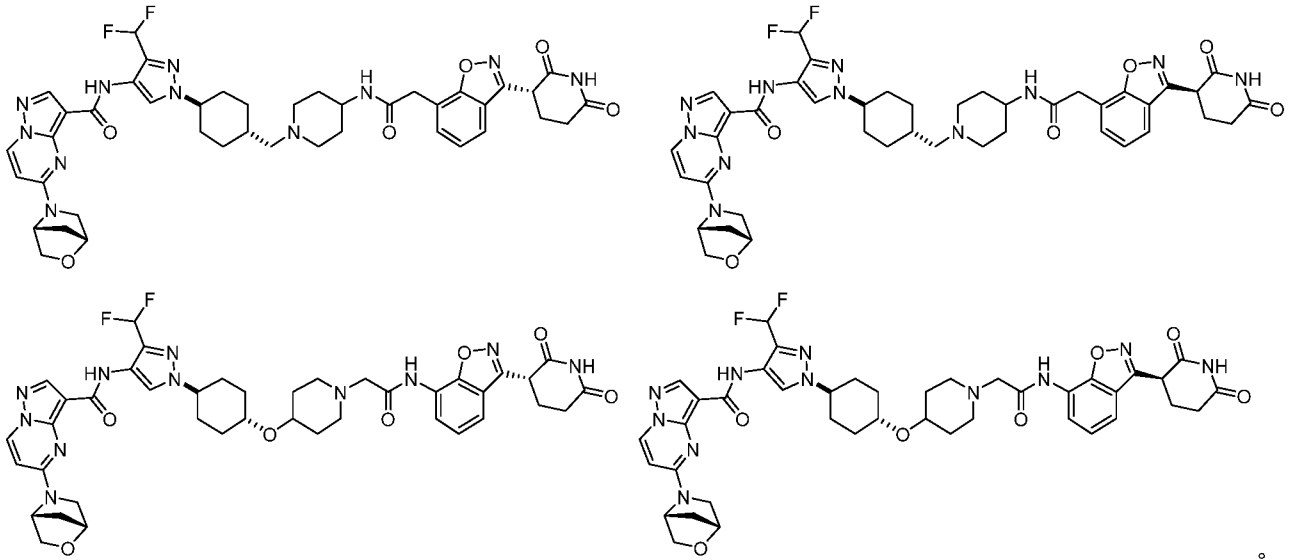












18. 根据权利要求 1~17 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与白细胞介素-1 受体相关激酶 4 蛋白降解靶向嵌合体相关疾病的药物中的应用。

19. 根据权利要求 18 所述的应用，所述与白细胞介素-1 受体相关激酶 4 蛋白降解靶向嵌合体相关疾病是炎症或免疫类疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/117524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/00(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 47/64(2017.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, VEN, CNKI, STN(Registry, Caplus, Marpat): 南京明德新药, 雷茂义, 白介素-1受体, 蛋白, 降解, 免疫性疾病, 炎症, IRAK4, protein, proteolysis, immune disease, 根据权利要求1表达式进行结构检索, structural formula search conducted according to expression formula of claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020113233 A1 (KYMERA THERAPEUTICS, INC.) 04 June 2020 (2020-06-04) claims 1-30, and description, paragraphs 0068 and 0564-0659, and table 1	1-19
X	WO 2021158634 A1 (KYMERA THERAPEUTICS, INC.) 12 August 2021 (2021-08-12) claims 1-17, and description, page 55, line 3, and table 1	1-19
A	WO 2021127278 A1 (KYMERA THERAPEUTICS, INC.) 24 June 2021 (2021-06-24) entire document	1-19
A	WO 2021170109 A1 (CULLGEN (SHANGHAI), INC.) 02 September 2021 (2021-09-02) entire document	1-19
A	WO 2021047627 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC. et al.) 18 March 2021 (2021-03-18) entire document	1-19
A	CN 112105385 A (KYMERA THERAPEUTICS, INC.) 18 December 2020 (2020-12-18) entire document	1-19
PX	WO 2022161414 A1 (INCRELAND) 04 August 2022 (2022-08-04) claims 1-21, and description, page 75, paragraph 2 from the bottom, and embodiments 1-208	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 October 2022		Date of mailing of the international search report 18 October 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/117524

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020113233	A1	04 June 2020	JP	2022516401	A	28 February 2022
				BR	112021010484	A2	24 August 2021
				CO	2021007068	A2	30 September 2021
				IL	283471	A	29 July 2021
				CA	3119773	A1	04 June 2020
				US	2021323952	A1	21 October 2021
				KR	20210111252	A	10 September 2021
				EP	3886904	A1	06 October 2021
				AU	2019389174	A1	01 July 2021
				US	11117889	B1	14 September 2021
				SG	11202105424 P	A	29 June 2021
				CN	113423427	A	21 September 2021
<hr/>							
WO	2021158634	A1	12 August 2021	None			
<hr/>							
WO	2021127278	A1	24 June 2021	None			
<hr/>							
WO	2021170109	A1	02 September 2021	None			
<hr/>							
WO	2021047627	A1	18 March 2021	CA	3150653	A1	18 March 2021
<hr/>							
CN	112105385	A	18 December 2020	AU	2018396142	A1	16 July 2020
				SG	11202005912 P	A	29 July 2020
				US	2019192668	A1	27 June 2019
				CA	3086763	A1	04 July 2019
				BR	112020012997	A2	01 December 2020
				JP	2021508703	A	11 March 2021
				EP	3731869	A1	04 November 2020
				IL	275649	A	31 August 2020
				WO	2019133531	A1	04 July 2019
				US	11318205	B1	03 May 2022
<hr/>							
WO	2022161414	A1	04 August 2022	None			
<hr/>							

A. 主题的分类 C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/00(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 47/64(2017.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNTXT, VEN, CNKI, STN(Registry, Caplus, Marpat): 南京明德新药, 雷茂义, 白介素-1受体, 蛋白, 降解, 免疫性疾病, 炎症, IRAK4, protein, proteolysis, immune disease, 根据权利要求1表达式进行结构检索		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020113233 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2020年6月4日 (2020 - 06 - 04) 权利要求1-30、说明书第0068、0564-0659段和表1	1-19
X	WO 2021158634 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2021年8月12日 (2021 - 08 - 12) 权利要求1-17、说明书第55页第3行和表1	1-19
A	WO 2021127278 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC) 2021年6月24日 (2021 - 06 - 24) 全文	1-19
A	WO 2021170109 A1 (CULLGEN SHANGHAI INC) 2021年9月2日 (2021 - 09 - 02) 全文	1-19
A	WO 2021047627 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC等) 2021年3月18日 (2021 - 03 - 18) 全文	1-19
A	CN 112105385 A (凯麦拉医疗公司) 2020年12月18日 (2020 - 12 - 18) 全文	1-19
PX	WO 2022161414 A1 (INCRELAND) 2022年8月4日 (2022 - 08 - 04) 权利要求1-21、说明书第75页倒数第2段和实施例1-208	1-19
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期	
2022年10月8日	2022年10月18日	
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员	
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	占跃晨 电话号码 010-62086307	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/117524

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020113233	A1	2020年6月4日	JP	2022516401	A	2022年2月28日
				BR	112021010484	A2	2021年8月24日
				CO	2021007068	A2	2021年9月30日
				IL	283471	A	2021年7月29日
				CA	3119773	A1	2020年6月4日
				US	2021323952	A1	2021年10月21日
				KR	20210111252	A	2021年9月10日
				EP	3886904	A1	2021年10月6日
				AU	2019389174	A1	2021年7月1日
				US	11117889	B1	2021年9月14日
				SG	11202105424P	A	2021年6月29日
				CN	113423427	A	2021年9月21日
WO	2021158634	A1	2021年8月12日	无			
WO	2021127278	A1	2021年6月24日	无			
WO	2021170109	A1	2021年9月2日	无			
WO	2021047627	A1	2021年3月18日	CA	3150653	A1	2021年3月18日
CN	112105385	A	2020年12月18日	AU	2018396142	A1	2020年7月16日
				SG	11202005912P	A	2020年7月29日
				US	2019192668	A1	2019年6月27日
				CA	3086763	A1	2019年7月4日
				BR	112020012997	A2	2020年12月1日
				JP	2021508703	A	2021年3月11日
				EP	3731869	A1	2020年11月4日
				IL	275649	A	2020年8月31日
				WO	2019133531	A1	2019年7月4日
				US	11318205	B1	2022年5月3日
WO	2022161414	A1	2022年8月4日	无			