

吡啶类衍生物及其应用

本申请要求申请日为 2020 年 5 月 22 日的中国专利申请 CN202010444113.6 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

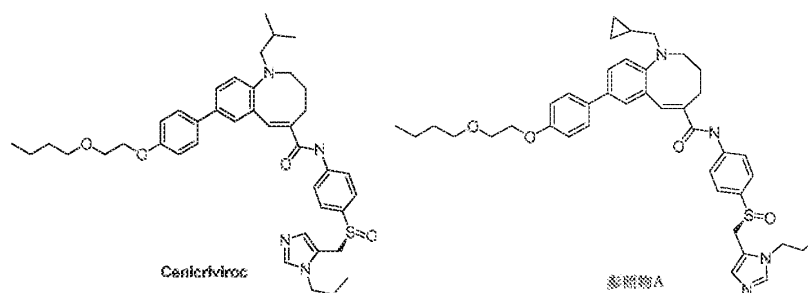
本发明涉及一系列带有吡啶结构的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，及其在制备治疗相关疾病的药物中的应用，具体涉及式(1)所示化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

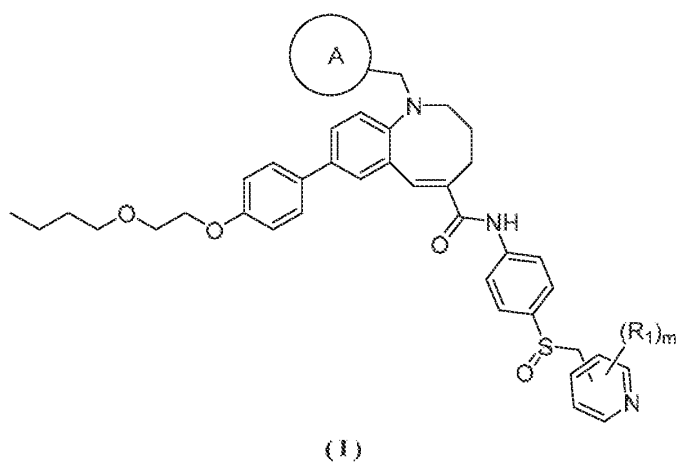
化学诱导剂细胞因子(即趋化因子)是相对小的蛋白质(8-10kD)，其刺激细胞的迁移。基于第一和第二高度保守的半胱氨酸之间的氨基酸残基的数目，将趋化因子家族分成四个亚家族。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是 CC 趋化因子亚家族(其中 CC 代表具有相邻的第一和第二半胱氨酸的亚家族)的成员并且结合细胞表面趋化因子受体 2(CCR2)。MCP-1 是有效的趋化因子，其在结合 CCR2 后介导单核细胞和淋巴细胞向炎症位点的迁移(即趋化性)。MCP-1 也由心肌细胞，血管内皮细胞，成纤维细胞，软骨细胞，平滑肌细胞，肾小球系膜细胞，肺泡细胞，T 淋巴细胞，食管癌等表达。单核细胞进入炎症组织后，分化成表达 CCR5 的巨噬细胞，提供几种促炎调节剂的次级来源，包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)，白细胞介素-1(IL-1)，IL-8 CXC 趋化因子亚家族，其中 CXC 代表第一和第二半胱氨酸之间的一个氨基酸残基)，IL-12，花生四烯酸代谢物(例如 PGE 2 和 LTB 4)，氧衍生的自由基，基质金属蛋白酶和补体成分。

CCR2 和 CCR5 的互补细胞分布和差异细胞功能提供了两个受体的双重靶向可能比靶向单独受体具有更大功效的理论基础。在单核细胞/巨噬细胞生物学中，CCR2 在介导从骨髓到血液和从血液到组织的单核细胞的迁移中起重要作用，其中 CCR5 主要调节巨噬细胞在发炎组织中的活化，存活和可能的保留。此外，CCR5 阻断可以通过除了对单核细胞/巨噬细胞的影响之外抑制 T 细胞应答来改善双重拮抗剂的治疗潜力。CCR2/5 双重拮抗剂具有较好的成药潜力。

WO2003014105A1 报道了化合物 Cenicriviroc(CVC)、参照物 A，其结构如下所示。

**发明内容**

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,

各 R_1 独立地选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 F 取代;

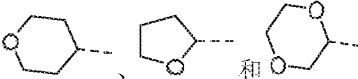
m 选自 0、1 和 2;

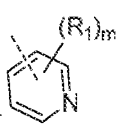
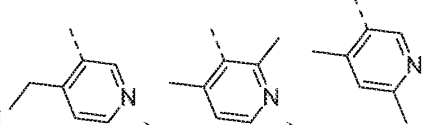
环 A 选自 5-6 元杂环烷基;

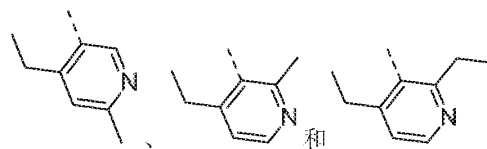
所述杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立地选自 -O-、-NH-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 独立地选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_1 独立地选自甲基、乙基和正丙基, 其他变量如本发明所定义。

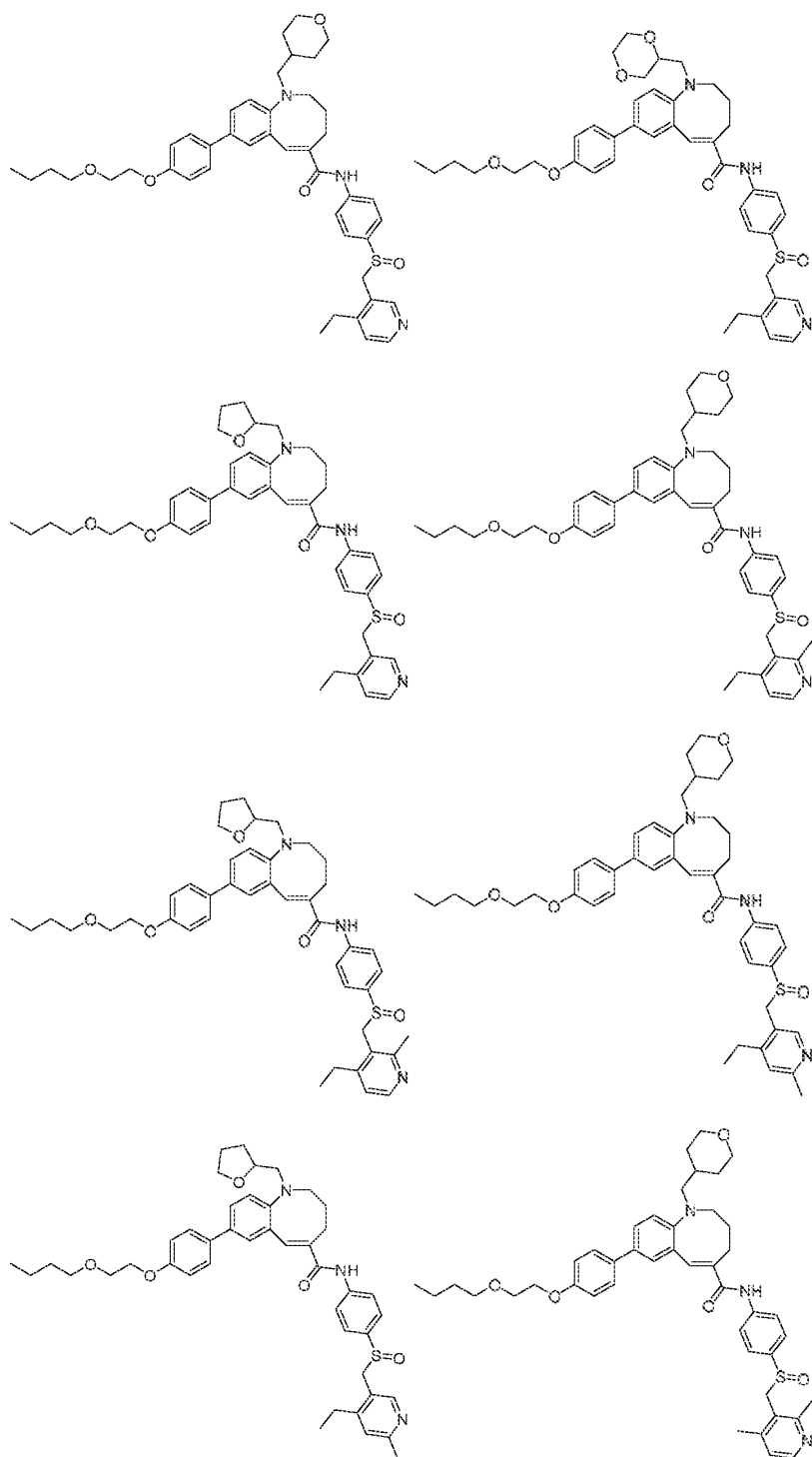
在本发明的一些方案中, 上述环 A 选自 , 其他变量如本发明所定义。

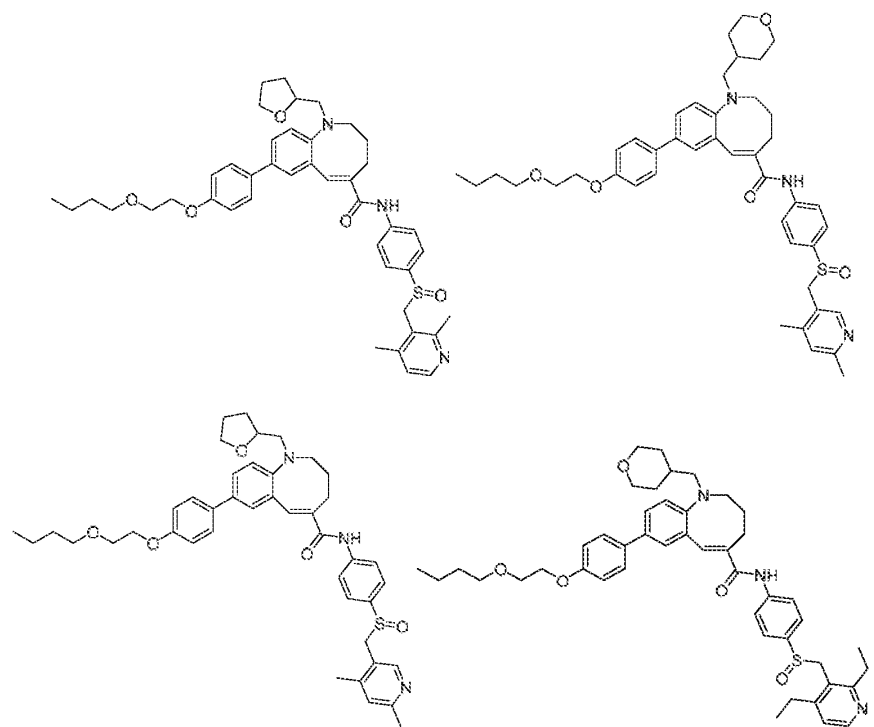
在本发明的一些方案中, 上述结构片段  选自 ,

 和 , 其他变量如本发明所定义。

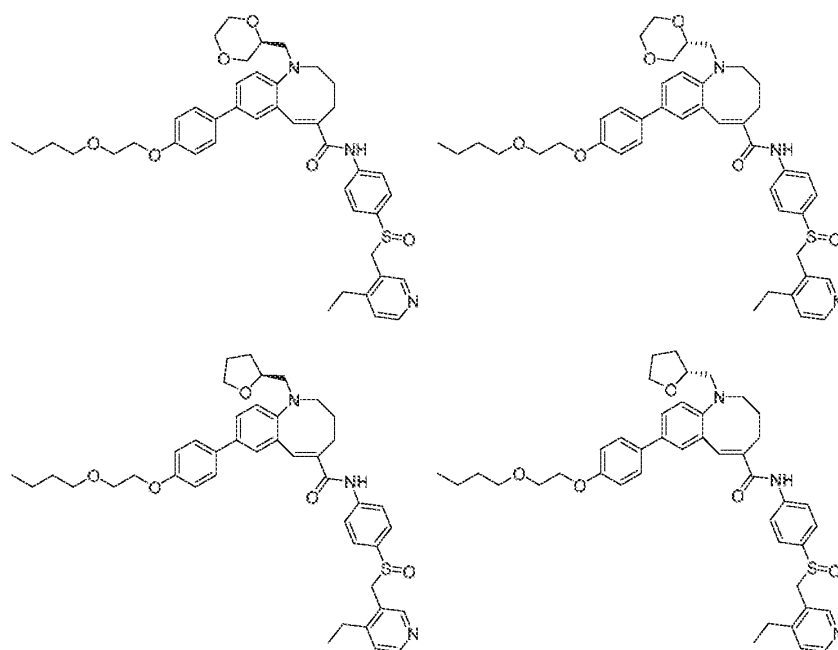
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

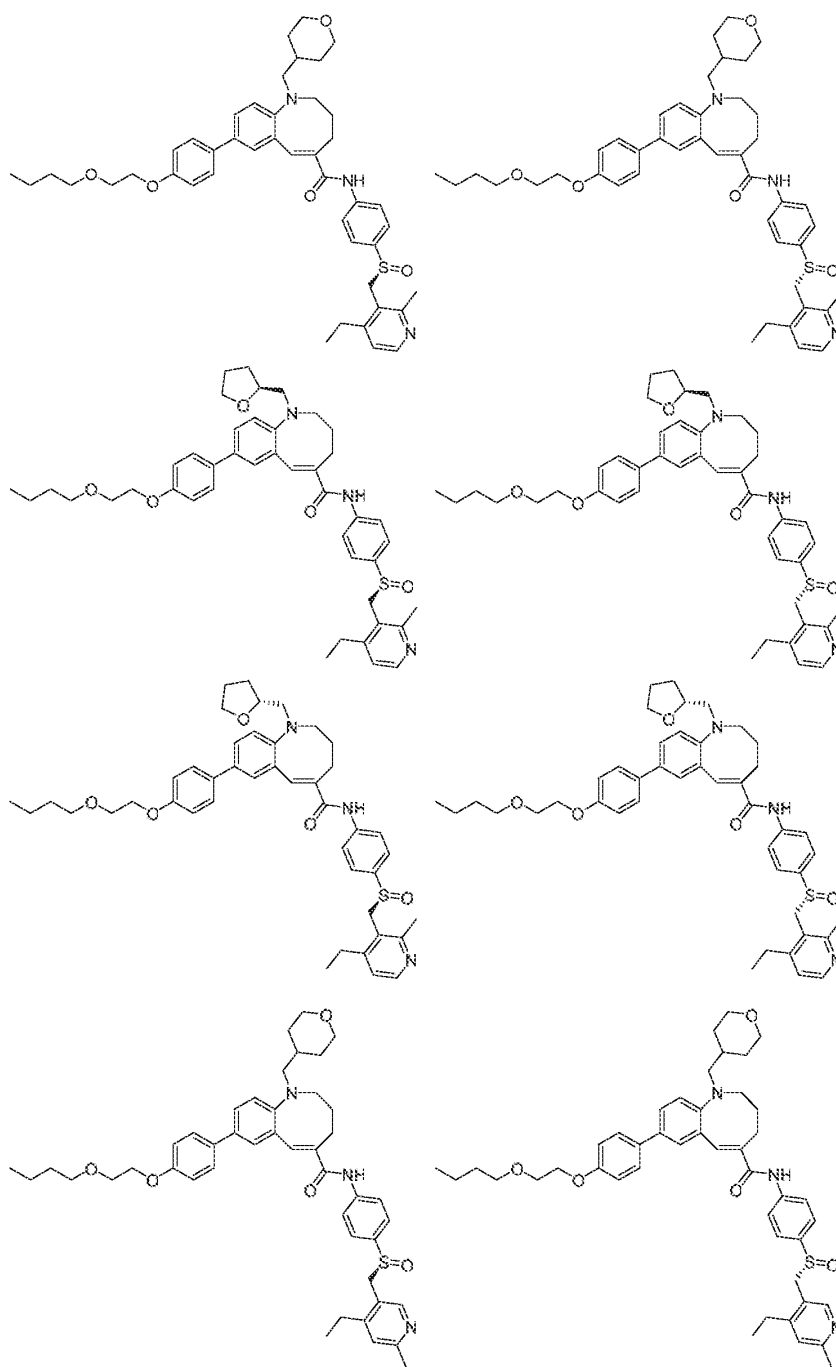
本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐:

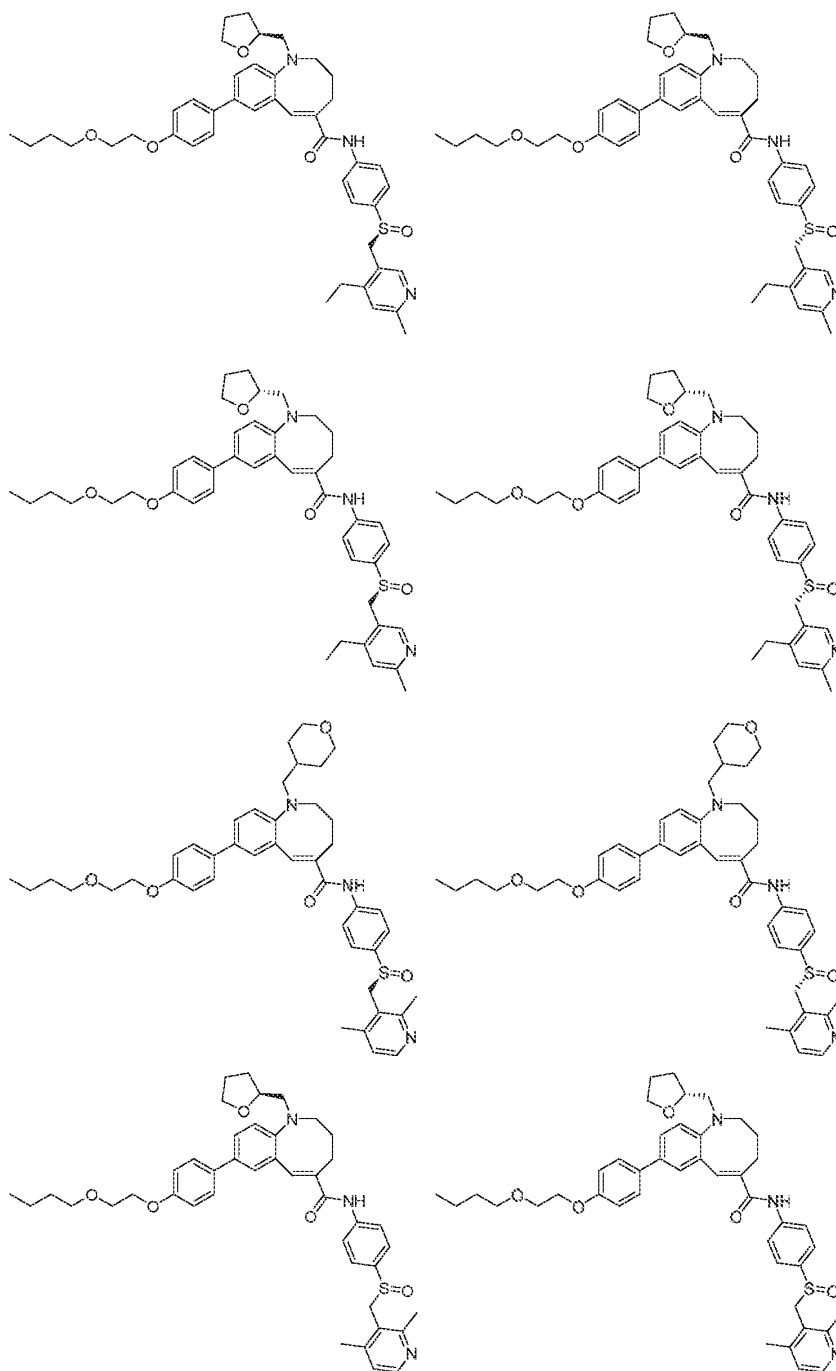


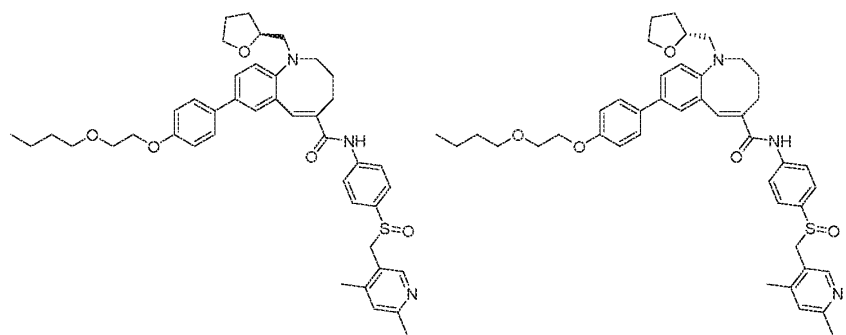


在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自









本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与 CCR2/CCR5 双重受体拮抗剂相关疾病的药物中的应用。

技术效果

本发明化合物对CCR2和CCR5受体的拮抗作用显著。本发明化合物对人肝微粒体细胞色素P450同工酶(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)活性不存在抑制风险，而参比化合物对CYP3A4有较强抑制作用。

定义和说明

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

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

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

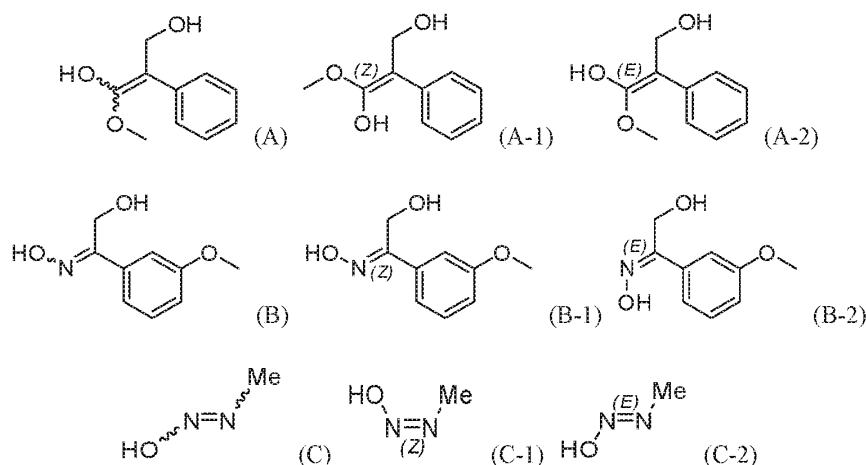
除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

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

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

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

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时(包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基)，如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用波浪线()连接，则表示该化合物的 (Z) 型异构体、(E) 型异构体或两种异构体的混合物。例如下式 (A) 表示该化合物以式 (A-1) 或式 (A-2) 的单一异构体形式存在或以式 (A-1) 和式 (A-2) 两种异构体的混合物形式存在；下式 (B) 表示该化合物以式 (B-1) 或式 (B-2) 的单一异构体形式存在或以式 (B-1) 和式 (B-2) 两种异构体的混合物形式存在。下式 (C) 表示该化合物以式 (C-1) 或式 (C-2) 的单一异构体形式存在或以式 (C-1) 和式 (C-2) 两种异构体的混合物形式存在。



除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学

平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

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

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。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(cc 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(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

“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。

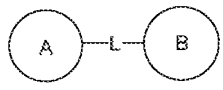
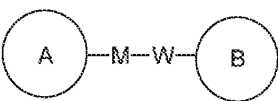
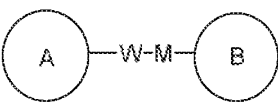
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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。

当一个连接基团的数量为 0 时, 比如 $-(CRR)_0-$, 表示该连接基团为单键。

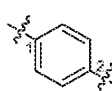
当其中一个变量选自单键时, 表示其连接的两个基团直接相连, 比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

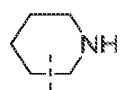
当一个取代基为空缺时, 表示该取代基是不存在的, 比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时, 这种取代基可以通过其任何原子相键合, 例如, 吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

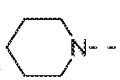
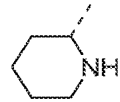
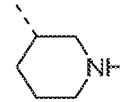
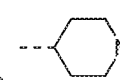
当所列举的连接基团没有指明其连接方向, 其连接方向是任意的, 例如,  中连接基团 L 为 -M-W-, 此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 , 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

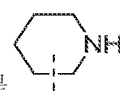
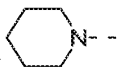
除非另有规定, 当某一基团具有一个或多个可连接位点时, 该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的, 且可连接位点存在 H 原子时, 则连接化学键时, 该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键()、直形虚线键()、或波浪线()表示。例如-

OCH_3 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;  中的直形虚线键表示通过

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

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

团相连, 至少包括 , , ,  这 4 种连接方式, 即使 -N- 上画

出了 H 原子, 但是  仍包括  这种连接方式的基团, 只是在连接 1 个化学键时, 该

位点的H会对应减少1个变成相应的一价哌啶基。

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

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

除非另有规定，“5-6元环”表示由5至6个环原子组成的环烷基、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、并环和桥环等双环体系。除非另有规定，该环任选地包含1、2或3个独立选自O、S和N的杂原子。所述5-6元环包括5元、6元环等。“5-6元环”包括例如苯基、吡啶基和哌啶基等；另一方面，术语“5-6元杂环烷基”包括哌啶基等，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，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

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

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

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

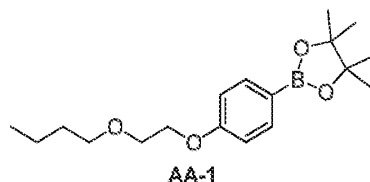
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq代表水；EDC代表N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；eq代表当量、等量；DMF代表N,N-二甲基甲酰胺；DCM代表二氯甲烷；DMSO代表二甲亚砜；EtOH代表乙醇；MeOH代表甲醇；Boc₂O代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA代表三氟乙酸；DMP代表戴斯-马丁氧化剂。

化合物经手动或者使用ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

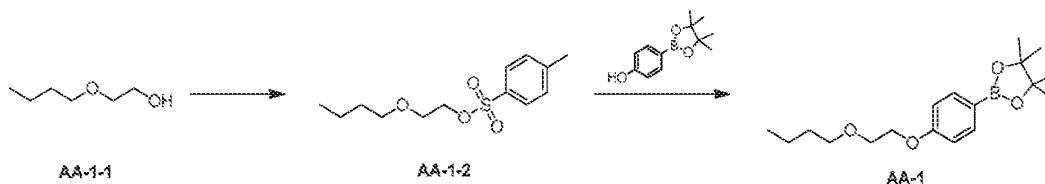
具体实施方式

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：化合物 **AA-1-2** 的合成

将化合物 **AA-1-1** (100 g)，对甲苯磺酰氯(146.67 g)，三乙胺 (233.54 g)溶于二氯甲烷中(0.5L)，在室温下搅拌 12 小时。冷却至室温，减压除去溶剂，加入水(400 mL)溶解残留物，水相用乙酸乙酯萃取三次(1.5 L)，合并后有机相用饱和食盐水洗涤两次(400 mL)，无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后减压去除溶剂得到 **AA-1-2**。

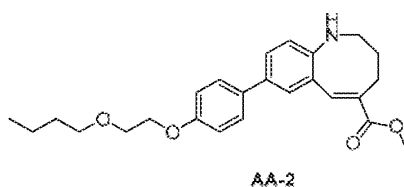
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73 (d, $J=8.00\text{ Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.00\text{ Hz}$, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.30 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.16-1.27 (m, 2H), 0.81 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H).

步骤 2：化合物 **AA-1** 的合成。

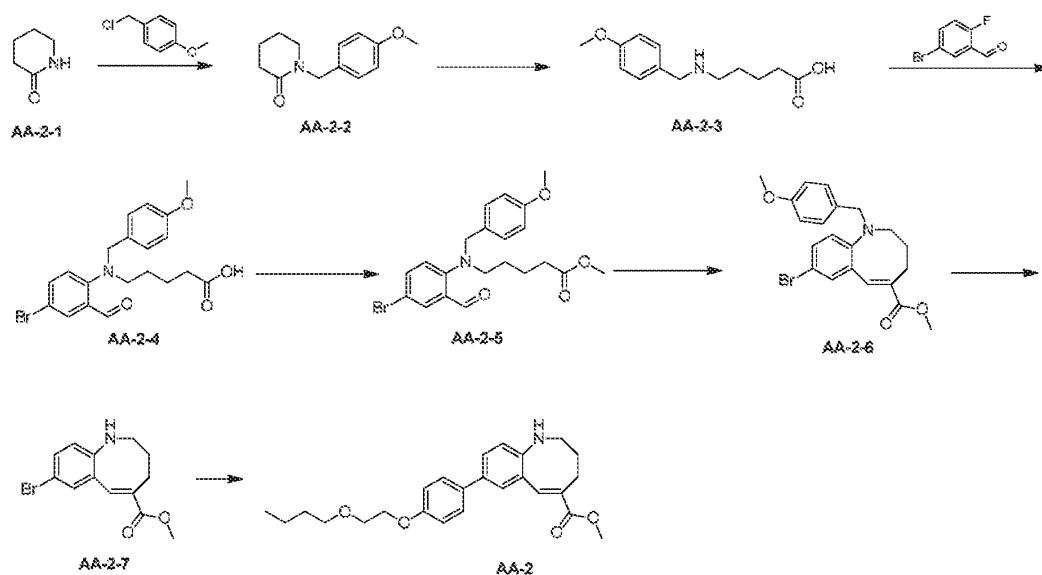
将化合物 **AA-1-2** (170.10 g)，对羟基苯硼酸频那醇酯(137.44 g)溶于乙腈(1.6L)中，在室温下加入碳酸钾(86.32 g)和碘化钾(10.37 g)。所得溶液在 60°C 氮气保护下搅拌反应 12 小时。冷却至室温后，减压去除溶剂，加入水(500 mL)溶解残留物，水相用乙酸乙酯萃取三次(2 L $\times$ 3)，合并后减压去除溶剂，通过柱层析法得到化合物 **AA-1**。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78-7.71 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.54 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 12H), 0.93 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。

参考例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 AA-2-2 的合成

将四丁基溴化铵(86.58 g)和氢氧化钾(339.6 g)悬浮于甲苯(5000 mL), 该混合液回流 16 小时, 向其中加入哌啶-2-酮(500.00 g)和对甲氧基苄氯(1.03 kg)。该混合液保持 100°C 搅拌 24 小时。反应液冷却至室温, 用水洗涤三次(2000 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。浓缩液经层析柱分离得到化合物 AA-2-2。

步骤 2: 化合物 AA-2-4 的合成

将化合物 AA-2-2(40 g)和氢氧化钠(7.29 g)水(200 mL)溶液在 80°C 下搅拌 24 小时。在 0°C 下使用浓盐酸(7.38 mL)中和混合物得到 AA-2-3 的混合溶液。在室温下向该混合物中加入碳酸钠(63.66 g)和二甲基亚砜(600 mL)。然后在 100°C 下向混合物中滴加 5-溴-2-氟-苯甲醛(46.11 g)。然后将反应混合物在 100°C 下回流 48 小时。冰浴冷却下用氯化铵(1 mol/L)水溶液将反应调节至 pH=7, 并用乙酸乙酯(1 L×3)萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=200:1 至 1:1)纯化残余物。得到化合物 AA-2-4。

步骤 3: 化合物 AA-2-5 的合成

向化合物 AA-2-4(10 g)和碳酸钠(12.61 g)的乙腈(100 mL)混合物中加入碘甲烷(22 g)的乙腈(50 mL)溶液。在氮气保护下, 反应混合物在 15-30°C 下搅拌 24 小时。将反应混合物用水(300 mL)淬灭, 并

用乙酸乙酯(400 mL×2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩。硅胶柱层析纯化粗品(石油醚/乙酸乙酯= 50: 1 至 20: 1 至 10: 1),得到化合物 **AA-2-5**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.31 (s, 1H), 7.89 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=9.02$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 4H)。

步骤 4: 化合物 **AA-2-6** 的合成

向化合物 **AA-2-5** (11 g) 在碳酸二甲酯 (42.8 g) 的溶液中加入甲醇钠 (6.84 g)。将其加热至 60°C 并在 60°C 下搅拌 35 小时。用氯化铵 (1 mol/L) 水溶液调节 pH (7~8), 过滤反应混合物。将滤饼减压浓缩, 得到化合物 **AA-2-6**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 3H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 3.48 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J=5.6$ Hz, 2H)。

步骤 5: 化合物 **AA-2-7** 的合成

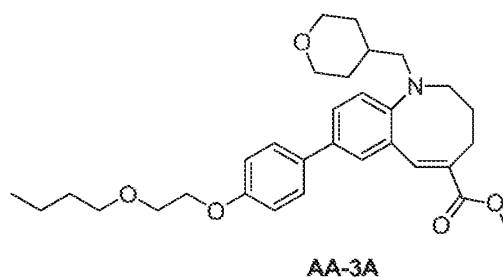
向化合物 **AA-2-6** (10 g) 的甲苯 (50 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (100 mL)。将反应混合物加热至 60°C 并且在 60°C 下搅拌 8 小时。在冰浴冷却下使用饱和碳酸氢钠中和反应混合物至 pH = 7, 并用乙酸乙酯 (250 mL×2) 萃取混合物。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过硅胶柱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯= 50: 1 至 5: 1), 得到化合物 **AA-2-7**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.39-7.05 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H)。

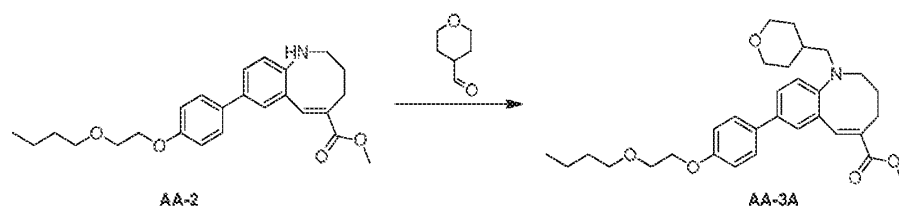
步骤 6: 化合物 **AA-2** 的合成

在 25°C 下, 将 **AA-2-7** (7.5 g, 25.32 mmol, 1 eq) 和 **AA-1** (8.92 g, 27.86 mmol, 1.1 eq) 溶解在二甲基亚砜 (62.5 mL) 和水 (12.5 mL) 中, 然后向其中加入 Pd(dppf)Cl_2 (926.50 mg, 1.27 mmol, 0.05 eq) 和碳酸钾 (10.50 g, 75.97 mmol, 3 eq), 然后在 80°C, 氮气保护下反应 18 小时。先将溶液进行过滤, 然后向滤液中加入水 100 mL, 然后用乙酸乙酯萃取三次 (100 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗一次, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤后进行减压浓缩, 得到黑色油状产物。将油状物进行柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=20: 1 至 8: 1) 得到化合物 **AA-2**。MS-ESI (m/z): 410.0 [$M+1$] $^+$ 。

参考例 3



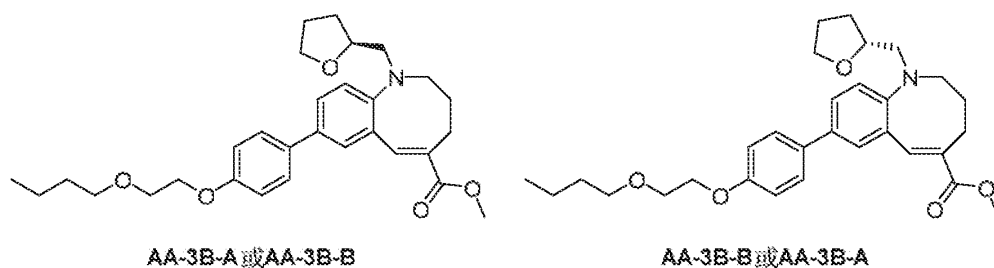
合成路线:



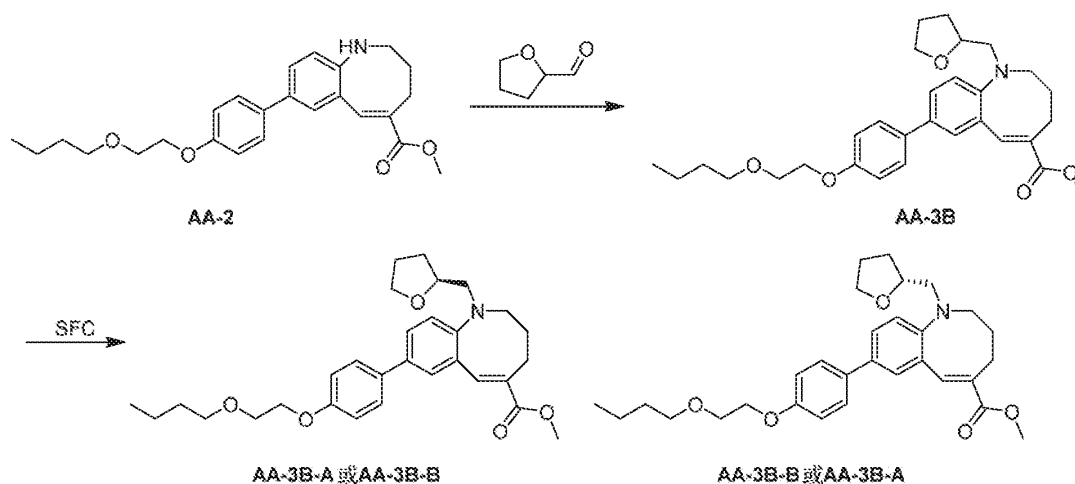
步骤 1: 化合物 **AA-3A** 的合成

在 25°C 下, 在溶解了 **AA-2** (69 g) 和四氢吡喃-4-甲醛(38.46 g)的二氯甲烷(1500 mL)溶液中加入氯化锌(22.97 g)和三乙酰氧基硼氢化钠(107g)氮气搅拌 18 小时。先向反应液中加入水 500mL, 然后在用二氯甲烷萃取三次(500 mL×3), 合并有机相再用饱和食盐水洗一次(500 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩后进行硅胶柱分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1 至 9:1)得到 **AA-3A**。

参考例 4



合成路线:



步骤 1: 化合物 **AA-3B** 的合成

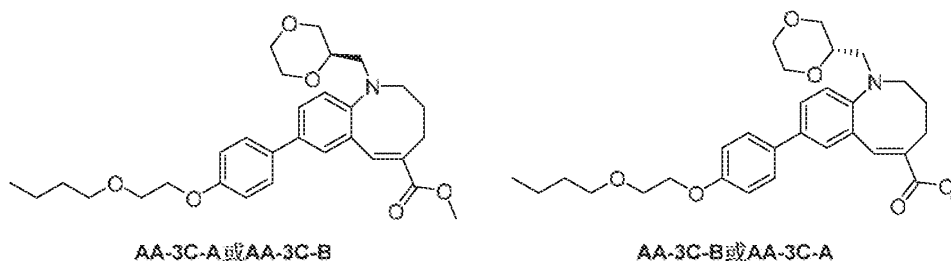
在室温下将 **AA-2** (327.24 mg) 和四氢呋喃-2-甲醛(0.1 g)溶在二氯甲烷(5 mL)中, 搅拌 10 分钟, 然

后加入三乙酰氧基硼氢化钠(635.09 mg),然后在 25°C 氮气保护下反应 14 小时。向溶液中加入水 5mL,然后用二氯甲烷萃取三次(10 mL×3),合并的有机相用饱和食盐水洗一次,然后用无水硫酸钠干燥,过滤后进行减压浓缩,得到黄色油状。将产物进行 HPLC 分离。(柱型: Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m; 流动相: [水(0.075%TFA)-ACN];ACN%: 80%-100%,8min)得到 **AA-3B**。

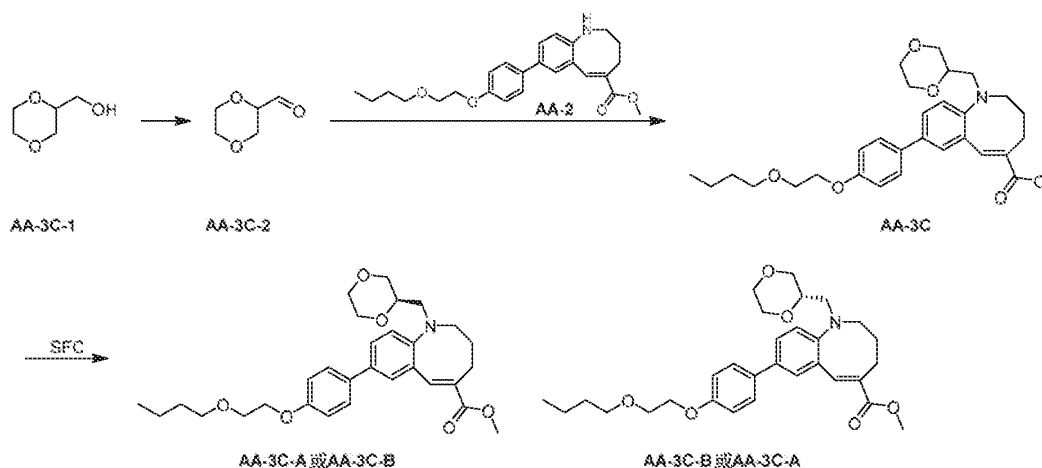
步骤 2: 化合物 **AA-3B-A** 和 **AA-3B-B** 的合成

将 **AA-3B**(700 mg)样品进行 SFC 分离(柱型: Cellulose 2 150×4.6mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05%DEA); 梯度: 40%B; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1500psi。。得到化合物 **AA-3B-A**(保留时间为 5.053min)和 **AA-3B-B**(保留时间为 5.514min)

参考例 5



合成路线:



步骤 1: 化合物 **AA-3C-2** 的合成

在 0°C 下,在溶解了 **AA-3C-1**(5 g)的二氯甲烷 (120 mL)中加入 DMP (21.54 g),然后整个混合物在 25°C 下搅拌 3 小时。将反应液进行硅藻土过滤,滤液直接进行拌硅胶粉。将上述滤液拌样后进行硅胶柱分离(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1 至 5: 1)得到 **AA-3C-2**。

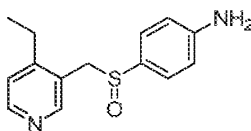
步骤 2: 化合物 **AA-3C** 的合成

在 25°C 下, 溶解了 **AA-2** (3.17 g) 和 **AA-3C-2** (0.9 g) 的二氯甲烷 (30 mL) 的溶液搅拌 0.5 小时, 然后向上混合物中加入三乙氧基硼氢化钠 (3.29 g), 然后整个混合物在 25°C 下搅拌 16 小时。将反应液加水后 (100 mL), 然后用二氯甲烷进行萃取三次 (50 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗一次 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到黄色油状物。将黄色油状物进行硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1 至 1: 1) 得到 **AA-3C**。

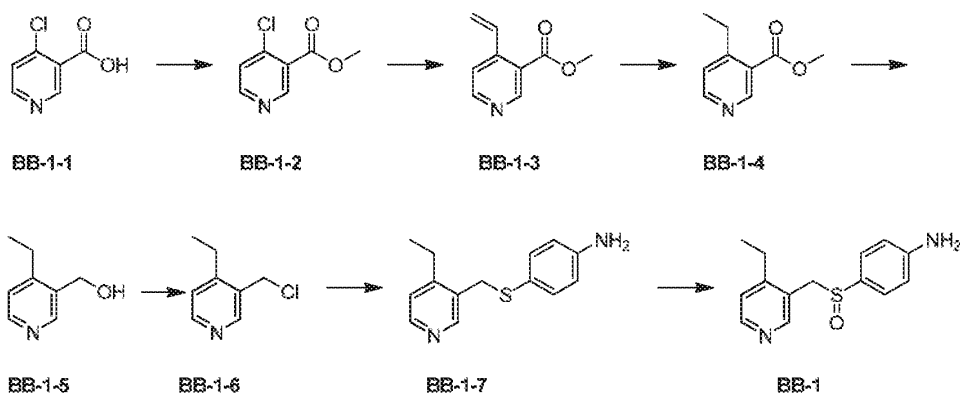
步骤 3: 化合物 **AA-3C-A** 和 **AA-3C-B** 的合成

将 **AA-3C** (0.75 g) SFC 拆分得到 **AA-3C-A** (保留时间为 5.053 min) 和 **AA-3C-B** (保留时间为 5.514 min)。SFC (柱型: Cellulose 2 150×4.6mm I.D., 5 μ m 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05% DEA) 梯度: 40% B, 流速: 2.5mL/min 柱温: 35°C 压力: 1500psi)。MS-ESI (m/z): 510.0[M+1]⁺。

参考例 6

**BB-1**

合成路线:

步骤 1: 化合物 **BB-1-2** 的合成

25 °C 下, 向 **BB-1-1** (5.0 g) 和 DMF (1.07 g) 的二氯甲烷 (50.00 mL) 溶液中滴加草酰氯 (10.07 g) 搅拌 3 小时加入甲醇 (10 mL) 搅拌 1 小时, 反应液浓缩得到 **BB-1-2**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.32 (s, 1H), 9.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

步骤 2: 化合物 **BB-1-3** 的合成

氮气氛围 100°C 下, 将 **BB-1-2** (5.0 g) 和乙烯基三氯硼酸钾 (3.9 g) 加入到二氧六环 (45 mL) 和水 (15 mL)

的混合溶剂中加入Pd(dppf)Cl₂ (213 mg)和碳酸钾 (8.06 g)搅拌12小时, 浓缩除去二氧六环, 向剩余物中加入水(10 mL)后用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物柱析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到**BB-1-3**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 5.78 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

步骤3: 化合物 **BB-1-4** 的合成

25 °C 氢气(15 psi), **BB-1-3** (1.00 g)四氢呋喃 (10.00 mL)溶液中加入Pd/C (1.80 g, 10%纯度)搅拌3小时, 过滤浓缩得到粗品**BB-1-4** (880 mg)直接用于下一步。

步骤4: 化合物 **BB-1-5** 的合成

25 °C下, 向**BB-1-4** (880 mg)的四氢呋喃(10.00 mL)溶液中加入四氢铝锂(303 mg)搅拌1小时, 向反应液中加入十水合硫酸钠(10 g)后再加入水(10 mL), 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品**BB-1-5**(470 mg)直接用于下一步。

步骤5: 化合物 **BB-1-6** 的盐酸盐的合成

25°C 下, 向**BB-1-5** (470 mg)的二氯甲烷(5.00 mL)溶液中加入二氯亚砷 (2.04 g)搅拌2 小时, 反应液直接浓缩得到**BB-1-6** (670 mg, 盐酸盐)直接用于下一步。

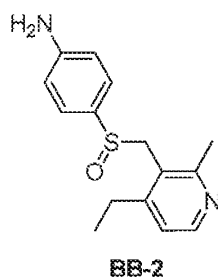
步骤6: 化合物 **BB-1-7** 的合成

25°C下, 向**BB-1-6** (670 mg, 盐酸盐)和4-氨基苯硫酚(1.31 g)的二氯甲烷(5.00 mL)悬浊液中加入三乙胺(1.06 g)搅拌4小时, 反应液浓缩后直接柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1至 0/1)得到**BB-1-7**。MS-ESI *m/z*: 245.0 [M+H]⁺。

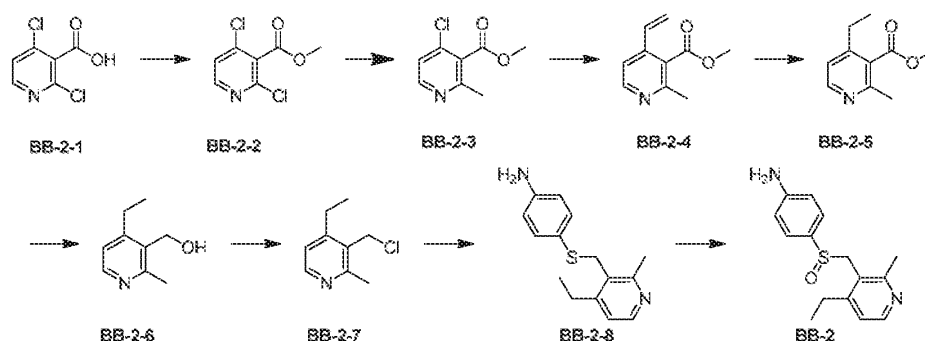
步骤7: 化合物 **BB-1** 的合成

40°C下, 向**BB-1-7** (630 mg)的二氯甲烷 (10.00 mL)溶液中加入30%过氧化氢(2.92 g)搅拌18 小时, 加入亚硫酸钠(10 g)搅拌30分钟, 过滤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物柱层析纯化得到**BB-1**。MS-ESI *m/z*: 261.1 [M+H]⁺。

参考例 7



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-2-2** 的合成

0°C时, 将 2M 的三甲基硅基重氮甲烷(239.06 mL)缓慢滴加到 **BB-2-1** (10 g)的二氯甲烷(100 mL)溶液中反应 1 小时。向反应液中缓慢滴加醋酸至不再有气泡生成, 再加入饱和碳酸氢钠溶液(300 mL), 用二氯甲烷(300mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(500 mL)洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品采用过柱分离纯化处理(石油醚/乙酸乙酯=20/1)得到化合物 **BB-2-2**。MS-ESI (m/z):205.9[M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 **BB-2-3** 的合成

80°C氮气氛围下, 将 **BB-2-2** (11 g)加入到 50%三甲基环三硼氧烷(40.21 g)的水(30 mL)和二甲基亚砜(150 mL)溶液中, 然后加入碳酸钾(22.14 g)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.36 g)反应 12 小时, 向反应液中加入水(500mL),用乙酸乙酯(200mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(1L)无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品采用过柱分离纯化处理(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到化合物 **BB-2-3**。MS-ESI (m/z):185.9[M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **BB-2-4** 的合成

25°C下, 将 **BB-2-3** (4.4 g)加入到乙烯基三氟硼酸钾 (9.53 g)的水(10 mL)和二甲基亚砜 (50 mL)的溶液中, 然后加入碳酸钾(9.83 g)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.94 g), 之后反应液 80°C反应 12 小时。向反应液中加入水(100mL),用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(100 mL)无水硫酸钠干燥。旋转蒸发浓缩有机相, 粗品采用过柱分离纯化处理(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到化合物 **BB-2-4**。MS-ESI (m/z):178.0[M+1]⁺。

步骤 4: 化合物 **BB-2-5** 的合成

25°C时, 将氢化瓶洗净吹干, 氩气氛围下加入 Pd/C (200 mg, 10%纯度), 之后将 **BB-2-4** (1 g) 的甲醇(20 mL)溶液倒入氢化瓶, 之后反应在氢气 (20 psi)氛围下反应 12 hr。将反应液经过硅藻土过滤, 滤液旋转蒸发浓缩得到粗品 **BB-2-5**。

步骤 5: 化合物 **BB-2-6** 的合成

0°C时, 将 **BB-2-5** (1.1 g) 的四氢呋喃(10 mL)溶液滴加入四氢铝锂(500 mg)的四氢呋喃(20 mL)溶液之后 25°C反应 1 小时。向反应液中缓慢加水(0.5 mL), 15% NaOH (0.5 mL), 水(1.5 mL), 搅拌 1 小时后, 过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发浓缩滤液得到粗品 **BB-2-6**。MS-ESI (m/z):151.9[M+1]⁺。

步骤 6: 化合物 **BB-2-7** 的合成

0°C时,将二氯亚砷(2.20 g)滴加入 **BB-2-6** (930 mg)的二氯甲烷(20 mL)溶液中,之后 25°C反应 40 分钟。将反应液直接旋转蒸发,得到粗品产物 **BB-2-7**。MS-ESI (m/z):170.0[M+1]⁺。

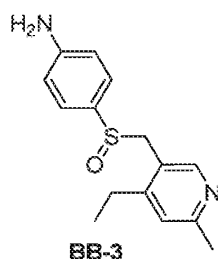
步骤 7: 化合物 **BB-2-8** 的合成

25°C时,将 **BB-2-7** (1 g)加入到 4-氨基苯硫酚(1.03 g)和三乙胺(1.79 g)的异丙醇(15 mL)溶液中反应 12 小时,将反应液旋转蒸发浓缩,粗品采用柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1 至 20/1)得到 **BB-2-8**。MS-ESI (m/z):259.0[M+1]⁺。

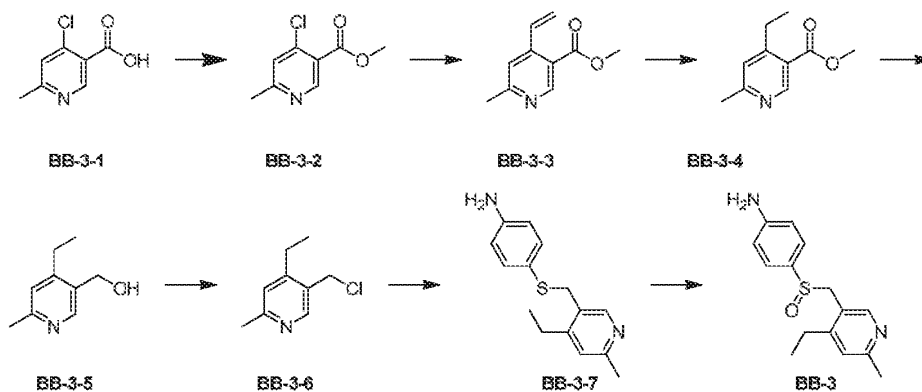
步骤 8: 化合物 **BB-2** 的合成

在 **BB-2-8** (0.9 g)的乙腈(25 mL)和水(25 mL)的溶液中加入过硫酸氢钾(1.07 g),反应液在 0°C下搅拌 40 分钟。先往反应液中滴加饱和亚硫酸钠溶液至淀粉 KI 试纸不变蓝为止,将反应液直接旋转蒸发浓缩除去 CH₃CN 和水。粗品采用过柱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1 至 20/1)得到 **BB-2**。MS-ESI (m/z): 275.0[M+1]⁺。

参考例 8



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-3-2** 的合成

0°C时,将 2M 的三甲基硅基重氮甲烷(8.74 mL)缓慢滴加到 **BB-3-1**(2.00 g)的二氯甲烷 (20 mL)溶液中反应 1 小时,向反应液中缓慢滴加醋酸至不再有气泡生成,再加入饱和碳酸氢钠溶液 30 mL,用二氯甲烷(30mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(50mL)洗,无水 Na₂SO₄ 干燥。旋转蒸发浓缩有机相,粗品采用过柱分离纯化处理(石油醚/乙酸乙酯=20/1)得到 **BB-3-2**。MS-ESI (m/z):185.9[M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 **BB-3-3** 的合成

25°C时, 将 **BB-3-2** (3.25 g)的乙烯基三氟硼酸钾(3.25 g)的水(8 mL)和二甲基亚砜(40 mL)的溶液中, 然后加入碳酸钾(3.35 g)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(660 mg)之后反应液 80°C反应 12 小时, 向反应液中加入水(100mL)用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发浓缩反应液, 粗品采用过柱分离纯化处理(石油醚/乙酸乙酯=100/1 至 10/1)得到 **BB-3-3**。MS-ESI (m/z): 178.0[M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **BB-3-4** 的合成

25°C时, 将氢化瓶洗净吹干, 氩气氛围下加入 Pd/C(200 mg, 10%纯度)之后将 **BB-3-3** (710 mg)的甲醇(20 mL)溶液倒入氢化瓶, 之后反应在氢气(15 psi)氛围下反应 12 小时, 反应液经过硅藻土过滤, 滤液旋转蒸发浓缩得到粗品 **BB-3-4**。MS-ESI (m/z): 180.0[M+1]⁺。

步骤 4: 化合物 **BB-3-5** 的合成

0°C时, 将四氢铝锂(305 mg)加入到 **BB-3-4** (720 mg)的四氢呋喃(20 mL)溶液之后 25°C反应 1 小时, 向反应液中加入水 (0.3 mL), 15% NaOH (0.3 mL), 水(0.9 mL), 搅拌 20 分钟后过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品 **BB-3-5**。MS-ESI (m/z): 152.0[M+1]⁺。

步骤 5: 化合物 **BB-3-6** 的合成

0°C时, 将二氯亚砷(1.94 g)滴加入 **BB-3-5**(820 mg)的二氯甲烷(20 mL)溶液中, 之后 25°C反应 40 分钟, 将反应液直接旋转蒸发, 得到粗品 **BB-3-6**。MS-ESI (m/z): 169.8[M+1]⁺。

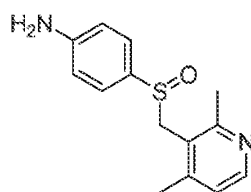
步骤 6: 化合物 **BB-3-7** 的合成

25°C时, 将 **BB-3-6** (920 mg)加入到 4-氨基苯硫酚(950 mg)和三乙胺(1.65 g)的异丙醇(15 mL)溶液中反应 12 小时, 将反应液旋转蒸发浓缩, 旋转蒸发浓缩有机相, 粗品采用过柱子分离纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1 至 20/1)得到 **BB-3-7**。MS-ESI (m/z): 259.1[M+1]⁺。

步骤 7: 化合物 **BB-3** 的合成

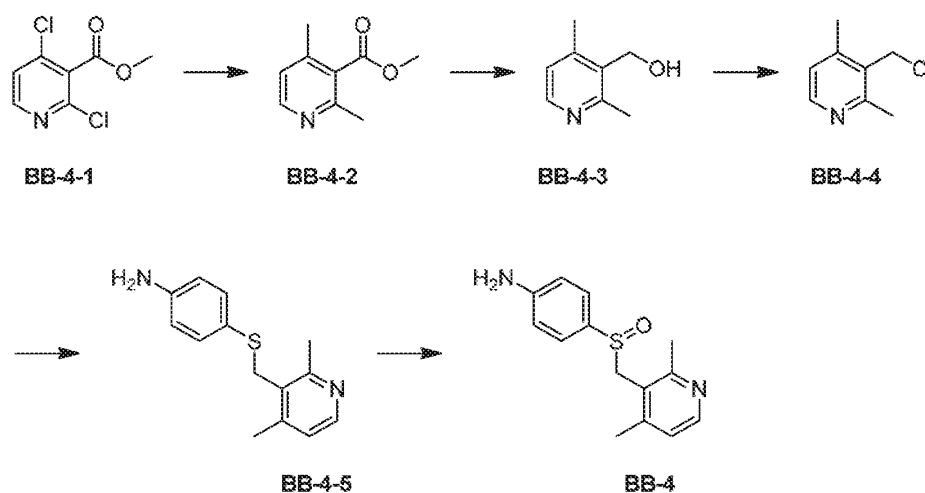
在 **BB-3-7**(290 mg)的乙腈 CH₃CN(15 mL)和水(15 mL)的溶液中加入过硫酸氢钾(310.50 mg), 反应液在 0°C下搅拌 40 分钟。先往反应液中滴加饱和亚硫酸钠溶液至淀粉 KI 试纸不变蓝为止, 将反应液直接旋转蒸发浓缩除去乙腈和水。粗品采用过柱分离纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1 至 20/1)得到 **BB-3**。MS-ESI (m/z): 275.0[M+1]⁺。

参考例 9



BB-4

合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-4-2** 的合成

在 25°C 和氮气保护下, 在溶解了 **BB-4-1** (5 g) 和碳酸铯 (15.81 g) 的二氧六环 (150 mL) 和水 (15 mL) 中加入三甲基环三硼氧烷 (30.47 g, 50% 纯度) 后再加入 Pd(dppf)Cl_2 (888 mg), 然后反应液在 100°C 和氮气保护下搅拌 17 小时, 将反应液加入到水中 (200 mL), 然后用乙酸乙酯萃取三次 (150 mL $\times$ 3), 合并的有机相用水洗一次 (100 mL), 饱和食盐水洗三次 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到黄色油状物。将黄色油状物进行硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1 至 4: 1) 得到 **BB-4-2**。MS-ESI (m/z): 166.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **BB-4-3** 的合成

在 0°C 下, 在溶解了 **BB-4-2** (3.1 g) 的四氢呋喃 (30 mL) 中加入四氢铝锂 (712 mg), 然后整个混合物在 0°C 下搅拌 3 小时, 向反应液依次加入水, 15% 氢氧化钠水溶液, 水 (0.7 mL, 2.1 mL, 0.7 mL), 中间间隔十分钟的搅拌, 然后将混合物进行硅藻土过滤, 滤液进行减压浓缩得到粗品 **BB-4-3**。MS-ESI (m/z): $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **BB-4-4** 的合成

在 0°C 下, 在溶解了 **BB-4-3** (2.6 g) 的二氯甲烷 (25 mL) 中加入二氯亚砷 (4.51 g), 然后整个混合物在 45°C 下搅拌 2 小时, 将反应液直接进行减压浓缩得到粗品 **BB-4-4**。MS-ESI (m/z): 155.8 $[\text{M}+1]^+$ 。

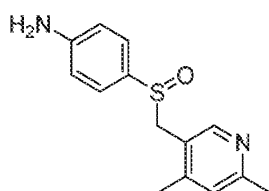
步骤 4: 化合物 **BB-4-5** 的合成

在 0°C 下, 在溶解了 **BB-4-4** (3.64 g) 的异丙醇 (30 mL) 中加入三乙胺 (5.75 g), 然后搅拌十分钟, 再向上述混合物中加入 4-氨基苯硫酚 (2.61 g), 然后整个混合物在 25°C 和氮气保护下搅拌 20 小时。将反应液直接进行减压浓缩得到固体残渣。将固体残渣进行硅胶柱分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 100: 1 至 15: 1) 得到 **BB-4-5**。MS-ESI (m/z): 244.9[M+1]⁺。

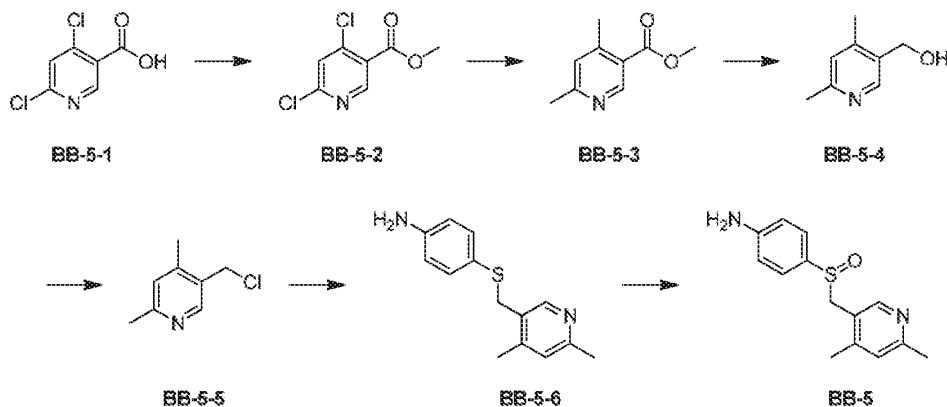
步骤 5: 化合物 **BB-4** 的合成

在 0°C 下, 在 **BB-4-5** (2 g) 的乙腈 (10 mL) 和水 (10 mL) 的溶液中加入过硫酸氢钾 (2.52 g), 反应液在 0°C 下搅拌 0.5 小时。将反应液加入饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL) 进行淬灭, 淬灭后将反应也直接进行减压浓缩出去乙腈和水, 然后向上混合物中加入二氯甲烷: 甲醇 (10: 1) 的混合溶液 (150 mL), 搅拌 1 小时, 然后进行硅藻土过滤, 滤液进行减压浓缩得到淡黄色固体, 然后再向上混合物中加入二氯甲烷 (20 mL), 搅拌 1 小时, 然后进行硅藻土过滤, 滤液进行减压浓缩得到淡黄色固体。将淡黄色固体进行硅胶柱分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 100: 1 至 20: 1) 得到 **BB-4**。MS-ESI (m/z): 260.9[M+1]⁺。

参考例 10

**BB-5**

合成路线:

步骤 1: 化合物 **BB-5-2** 的合成

在 0°C 时, 将三甲基硅基重氮甲烷 (2 M, 19.53 mL) 缓慢滴加到 **BB-5-1** (5 g) 的二氯甲烷 (50 mL) 和

甲醇(5 mL)的溶液中, 0°C反应 1 小时, 先向反应液中滴加醋酸至不产生气泡为止, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(50mL)洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品 **BB-5-2**。MS-ESI (m/z): 205.8[M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 **BB-5-3** 的合成

在 25°C和氮气保护下, 在溶解了 **BB-5-2**(5.4 g)和碳酸铯(17.08 g)的二氧六环(150 mL)和水 (15 mL)中加入化合物 50%三甲基环三硼氧烷(26.94 g, 50%纯度), 然后上述混合物再加入 Pd(dppf)Cl₂ (575 mg), 然后整个反应液在 100°C和氮气保护下搅拌 15 小时。将反应液加入到水中(200 mL), 然后用乙酸乙酯萃取三次(150 mL×3), 合并的有机相用水洗一次(100 mL), 饱和食盐水洗三次(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩后进行硅胶柱分离(石油醚: 乙酸乙酯=20: 1 至 4: 1)得到 **BB-5-3**。MS-ESI (m/z): 166.0[M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **BB-5-4** 的合成

在 0°C下, 在溶解了 **BB-5-3**(0.05 g)的四氢呋喃(30 mL)中加入四氢铝锂(12 mg), 然后整个混合物在 0°C下搅拌 1 小时。向反应液加入十水硫酸钠, 搅拌 20 分钟, 然后将混合物进行硅藻土过滤, 滤液进行减压浓缩得到粗品 **BB-5-4**。

步骤 4: 化合物 **BB-5-5** 的合成

在 0°C下, 在溶解了 **BB-5-4**(0.04 g)的二氯甲烷(10 mL)中加入二氯亚砷(69 mg), 然后整个混合物在 45°C下搅拌 3 小时, 将反应液直接进行减压浓缩得到粗品 **BB-5-5**。MS-ESI (m/z): 155.8[M+1]⁺。

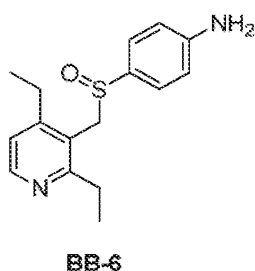
步骤 5: 化合物 **BB-5-6** 的合成

在 0°C下, 在溶解了 **BB-5-5**(0.056 g)的异丙醇(20 mL)中加入三乙胺(109 mg), 然后搅拌十分钟, 再向上混合物中加入 4-氨基苯硫酚(68 mg), 然后整个混合物在 25°C和氮气保护下搅拌 12 小时, 将反应液直接进行减压浓缩后进行硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇 = 100: 1 至 15: 1)得到 **BB-5-6**。MS-ESI (m/z): 244.9[M+1]⁺。

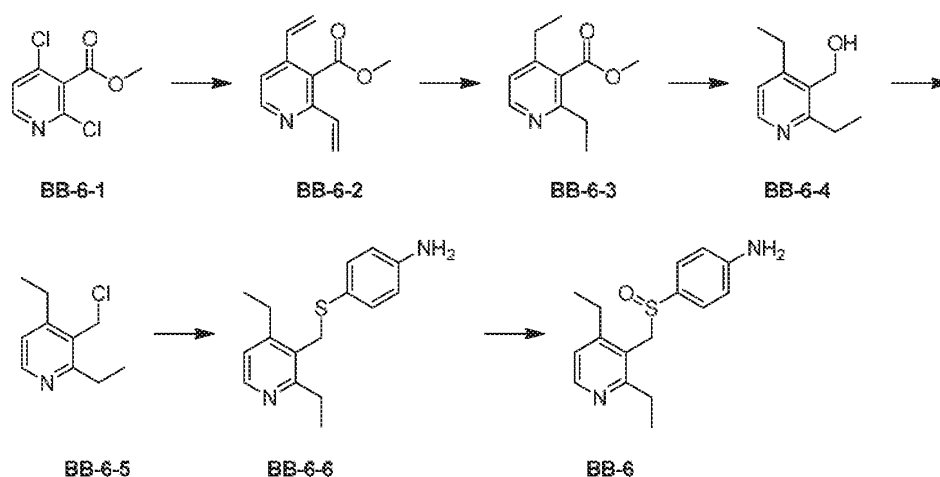
步骤 6: 化合物 **BB-5** 的合成

在 0°C下, 在 **BB-5-6** (0.07 g)的乙腈(10 mL)和水(10 mL)的溶液中加入过硫酸氢钾(88.06 mg)反应 1 小时。将反应液加入饱和亚硫酸钠水溶液(30 mL)进行淬灭, 淬灭后将反应也直接进行减压浓缩出去乙腈和水, 然后向上混合物中加入二氯甲烷: 甲醇(10: 1)的混合溶液(150 mL), 搅拌 1 小时, 然后进行硅藻土过滤, 滤液进行减压浓缩得到淡黄色固体, 然后再向上混合物中加入二氯甲烷(20 mL), 搅拌 1 小时, 然后进行硅藻土过滤, 滤液进行减压浓缩后进行硅胶板分离(二氯甲烷: 甲醇 = 100: 1 至 15: 1)得到 **BB-5**。MS-ESI (m/z): 260.9[M+1]⁺。

参考例 11



合成路线:

步骤 1: 化合物 **BB-6-2** 的合成

25°C时, 将 **BB-6-1** (5 g) 加入到乙烯基三氟硼酸钾(13.00 g)的二氧六环(100 mL)和水(10 mL)的溶液中, 然后加入碳酸钾(6.71 g)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (991 mg), 之后反应液 100°C 反应 12 小时向反应液中加入水(300 mL), 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(300 mL)无水硫酸钠干燥。旋转蒸发浓缩有机相, 粗品采用过柱分离纯化处理(石油醚/乙酸乙酯=100/1~10/1)得到 **BB-6-2**。MS-ESI (m/z): 190.0[M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 **BB-6-3** 的合成

25°C时, 将氢化瓶洗净吹干, 氩气氛围下加入 Pd/C (150 mg, 10%纯度), 之后将 **BB-6-2** (280 mg) 的 MeOH (15 mL) 溶液倒入氢化瓶, 之后在氢气(40 psi)氛围下 40°C 反应 12 小时, 将反应液经过硅藻土过滤, 取滤液旋转蒸发浓缩得到粗品 **BB-6-3**。MS-ESI (m/z): 194.0[M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **BB-6-4** 的合成

将 **BB-6-3**(0.33 g)溶解到四氢呋喃(3 mL)中,然后在冰浴下搅拌 10 分钟,然后加入四氢铝锂(71 mg)反应 2 小时,用水: 15%NaOH: 水=1: 1: 3 淬灭,然后用过滤,再浓缩得到粗品 **BB-6-4**。MS-ESI (m/z):166.0[M+1]⁺。

步骤 4: 化合物 **BB-6-5** 的合成

25°C下,将 **BB-6-4**(0.37 g)溶解到二氯甲烷(3 mL)中,然后在冰浴下加入二氯亚砷(799 mg),然后在 40°C下搅拌 1 小时。将溶液直接浓缩得到粗品 **BB-6-5**。MS-ESI (m/z):183.9[M+1]⁺。

步骤 5: 化合物 **BB-6-6** 的合成

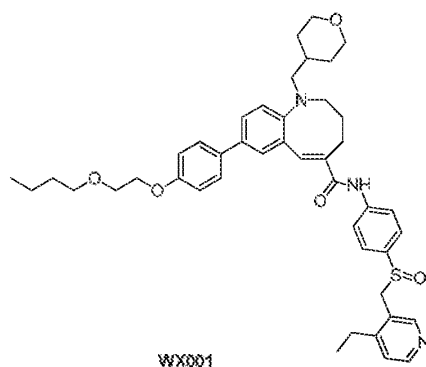
25°C下,将 **BB-6-5** (0.411 g)和 4-氨基苯磺酰(364 mg)溶解到异丙醇(10 mL)中,然后加入三乙胺(679 mg),在 25°C氮气保护下反应 12 小时,将溶液浓缩进行柱层析进行纯化(二氯甲烷: 甲醇=100: 1 至 15: 1)得到 **BB-6-6**。MS-ESI (m/z):273.1[M+1]⁺。

步骤 6: 化合物 **BB-6** 的合成

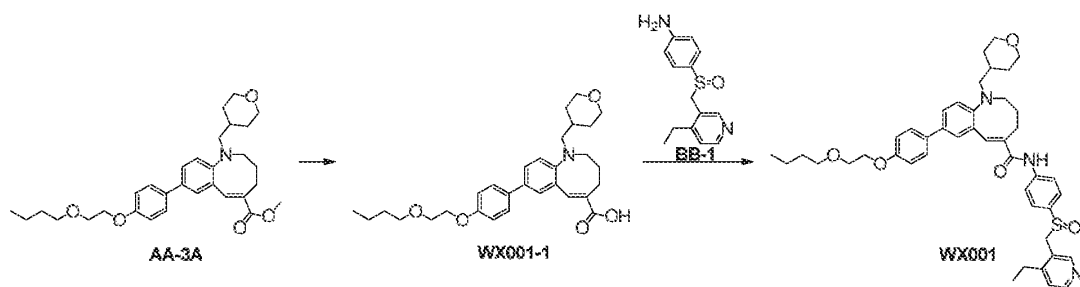
25°C下,将 **BB-6-6**(0.56 g)溶解到水(3 mL)和乙腈(3 mL)的混合溶剂中,然后加入过硫酸氢钾(505 mg),在 25°C下搅拌 1 小时,先加入 50 mL 的饱和亚硫酸钠溶液进行淬灭,然后用乙酸乙酯萃取三次(50 mL×3),合并的有机相用饱和食盐水洗一次,然后用无水硫酸钠干燥,过滤后进行浓缩。进行柱层析纯化,(二氯甲烷: 甲醇=100: 1 至 15: 1)得到 **BB-6**。MS-ESI (m/z):289.1[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ=8.39 ppm (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 4.38 (d, *J*=12.80 Hz, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 3 H), 2.68 (br d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.55 (br dd, *J*=7.6, 4.4 Hz, 2 H), 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 1.17 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H)。

实施例 1



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX001-1 的合成

25°C下将化合物 AA-3A (0.603 g)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)中加入氢氧化钠(521 mg), 反应液加热至 50°C搅拌 43 小时。反应液用 2M 稀盐酸溶液调节至 pH=3, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 1 次(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩蒸除溶剂得 WX001-1。MS-ESI (m/z): 494.20[M+1]⁺。

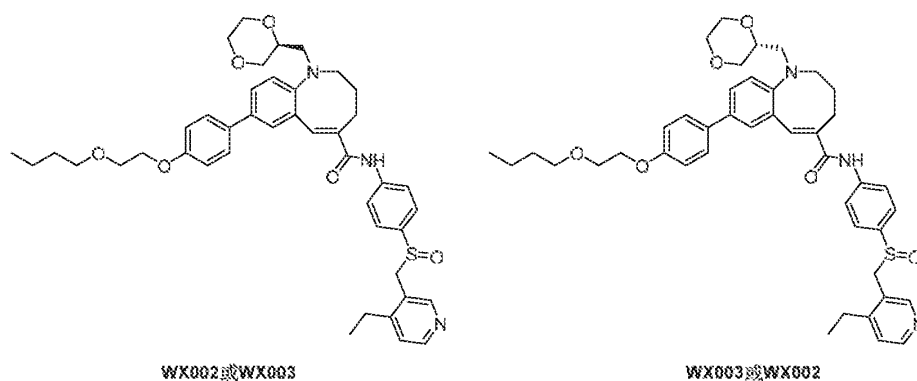
步骤 2: 化合物 WX001 的合成

在 25°C下, 在溶解了 WX001-1(95 mg)和 BB-1(0.05 g, 192.05 μmol, 1 eq)的吡啶(3 mL)中加入 EDCI(74 mg), 然后整个混合物在 60°C和氮气保护下搅拌 4 小时。向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩。直接制备板分离(二氯甲烷:甲醇 = 12:1)得到 WX001。

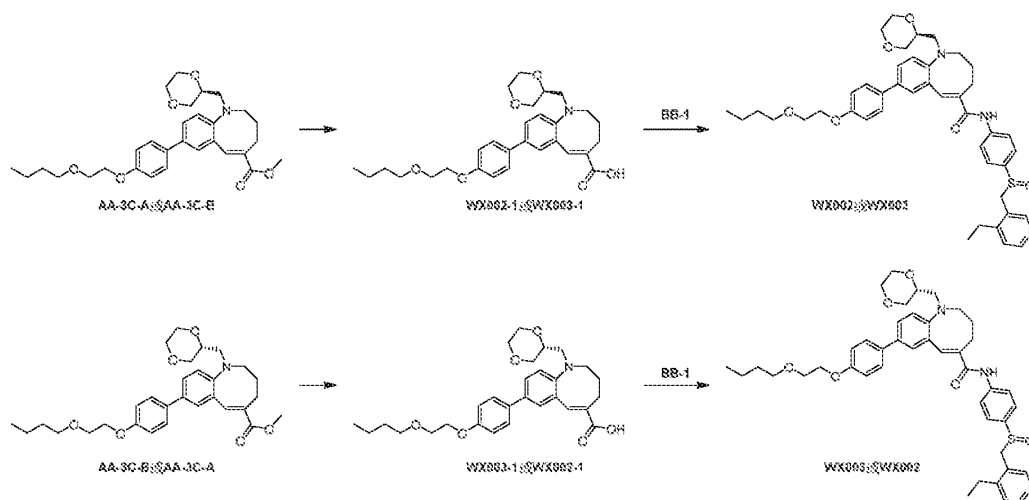
MS-ESI (m/z): 736.5[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3H), 1.25 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.33 - 1.49 (m, 4 H), 1.57 - 1.64 (m, 4 H), 1.68 - 1.75 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.61 (br s, 2 H), 2.69 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.17 (br d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.39 (br t, *J*=11.4 Hz, 2 H), 3.49 - 3.59 (m, 4 H), 3.74 - 3.85 (t, *J*=4.8 Hz 2 H), 4.02 (br dd, *J*=11.4, 7.8 Hz, 2 H), 4.06 - 4.13 (d, *J*=12.8 Hz 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 3 H), 6.85 (br d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 3 H), 7.40 - 7.50 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.79 - 7.90 (m, 2 H), 8.43 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H)。

实施例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX002-1 的合成

在 25°C 下, 在溶解了 AA-3C-B (0.9 g) 的甲醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入氢氧化钠 (353 mg), 然后整个混合物在 60°C 下搅拌 18.5 小时。将混合物先进行减压浓缩旋去甲醇, 然后将浓缩好的油状物用 2M 的稀盐酸调 pH=3, 然后将上混合物用乙酸乙酯萃取三次 (50 mL×3), 合并好的有机相用饱和食盐水洗一次 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 WX002-1。MS-ESI (m/z): 496.3 [M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 WX002 的合成

在 25°C 下, 在溶解了 WX002-1 (95 mg) 和 BB-1 (50 mg) 的吡啶 (3 mL) 中加入 EDCI (74 mg), 然后整个混合物在 60°C 和氮气保护下搅拌 4 小时。向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩成黄色油状物。将黄色油状物直接进行 prep-TLC 分离 (SiO₂, DCM: MeOH = 12:1) 得到 WX002。MS-ESI (m/z): 738.6 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.50 - 1.67 (m, 6 H), 2.58 (br s, 2 H), 2.68 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.19 - 3.36 (m, 2 H), 3.37 - 3.53 (m, 2 H), 3.56 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.61 - 3.72 (m, 2 H), 3.72 - 3.78 (m, 2 H), 3.78 - 3.85 (m, 3 H), 3.88 (dd, J=11.6, 2.0 Hz, 1 H), 3.94 - 4.03 (m, 1 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 3 H), 6.88-6.98 (m, 2 H), 7.16 (d, J=5.2 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 7.40 - 7.48 (m, 3 H), 7.52 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.91 (br s, 1 H), 8.43 (d, J=5.2 Hz, 1 H)。

步骤 3: 化合物 WX003-1 的合成

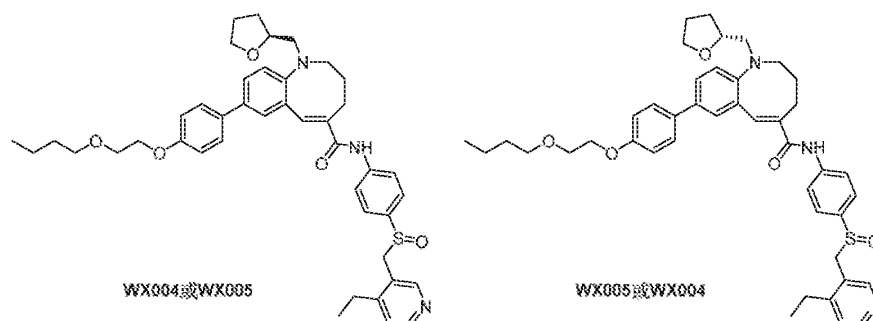
在 25°C 下, 在溶解了 AA-3C-A (0.9 g) 的甲醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 中加入氢氧化钠 (353 mg), 然后整个混合物在 60°C 下搅拌 18.5 小时, 将混合物先进行减压浓缩旋去甲醇, 然后将浓缩好的油状物用 2M 的稀盐酸调 pH=3, 然后将上混合物用乙酸乙酯萃取三次 (50 mL×3), 合并好的有机相用饱和食盐水洗一次 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 WX003-1。MS-ESI (m/z): 496.2 [M+1]⁺。

步骤 4: 化合物 **WX003** 的合成

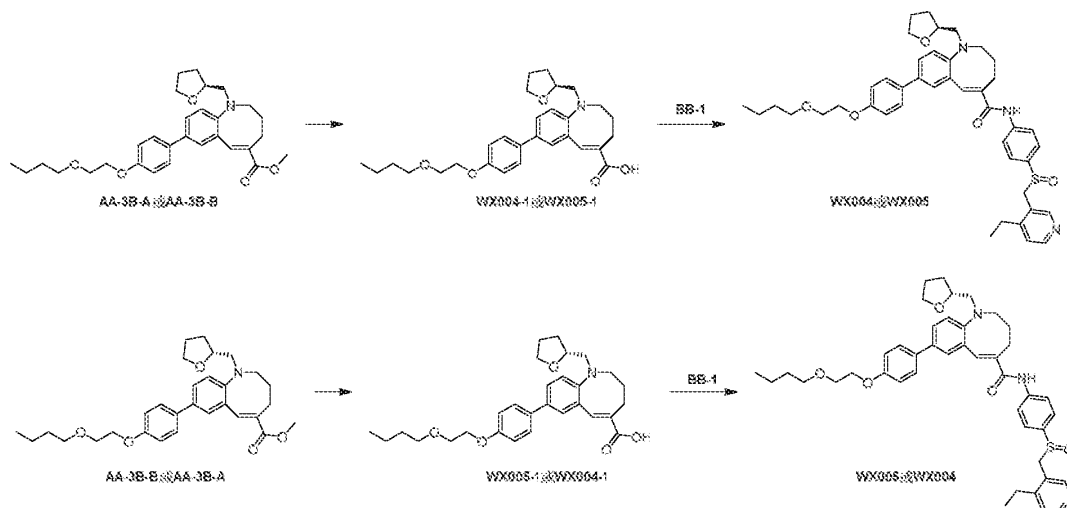
在 25°C 下, 在溶解了 **WX003-1** (95 mg) 和 **BB-1** (50 mg) 的吡啶 (3 mL) 中加入 EDCI (74 mg), 然后整个混合物在 60°C 和氮气保护下搅拌 4 小时向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后进行 prep-TLC 分离 (SiO₂, DCM: MeOH = 12:1) 得到 **WX003**。MS-ESI (m/z): 738.6 [M+1]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.33 - 1.46 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 4 H), 2.59 (br s, 2 H), 2.69 (q, *J*=7.8 Hz, 2 H), 3.21 - 3.35 (m, 2 H), 3.37 - 3.53 (m, 2 H), 3.56 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 3.61 - 3.78 (m, 4 H), 3.78 - 3.85 (m, 3 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 3.98 (br s, 1 H), 4.07 - 4.20 (m, 4 H), 6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.18 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.40 - 7.49 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.81 - 7.89 (m, 2 H), 8.43 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H)。

实施例 3



合成路线:

步骤 1: 化合物 **WX004-1** 的合成

25°C 下, 将 **AA-3B-A** (470 mg) 溶解在甲醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 然后加入氢氧化钠 (114 mg), 在 50°C 下搅拌 14 小时。将溶液进行减压浓缩, 然后用稀盐酸溶液调至 pH=5-6, 然后用乙

酸乙酯萃取三次(20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗一次, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤后进行减压浓缩, 得到化合物 **WX004-1**。MS-ESI (m/z): 480.2 [M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 **WX004** 的合成

在 25°C下, 在溶解了**WX004-1**(92 mg)和**BB-1** (50 mg)的吡啶(3 mL)中加入EDCI (74 mg), 然后整个混合物在60°C和氮气保护下搅拌4小时向反应液中加入50 mL乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后进行prep-TLC分离(SiO₂, DCM: MeOH = 12:1)得到**WX004**。MS-ESI (m/z): 722.4(M+1)⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.24 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.53 - 1.65 (m, 6 H), 1.85 - 2.03 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 2.60 (br s, 2 H), 2.63 - 2.73 (m, 2 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.56 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 3 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 4.04 - 4.11 (m, 1 H), 4.14 - 4.18 (m, 3 H), 4.19 - 4.28 (m, 1 H), 6.86 - 7.04 (m, 3 H), 7.16 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.29 - 7.49 (m, 6 H), 7.53 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 8.43 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H)。

步骤 3: 化合物 **WX005-1** 的合成

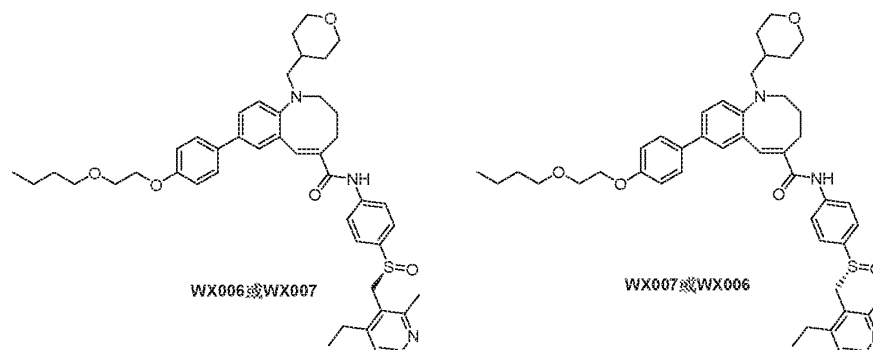
25°C下, 将**AA-3B-B** (450 mg)溶解在水(2 mL)和甲醇(10 mL)的混合溶液中, 然后再加入氢氧化钠 (109 mg), 在 50°C下搅拌 14 小时。将溶液进行减压浓缩, 然后用稀盐酸溶液调至 pH=5-6, 然后用乙酸乙酯萃取三次(20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水洗一次, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤后进行减压浓缩, 得到化合物 **WX005-1**, 直接用于下一步。MS-ESI (m/z): 480.2 [M+1]⁺。

步骤 4: 化合物 **WX005** 的合成

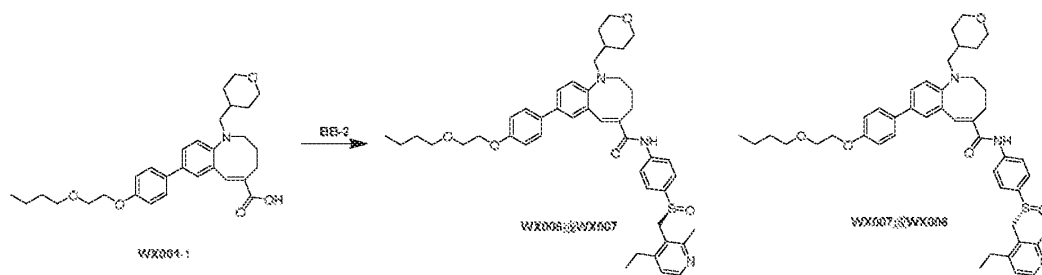
在 25°C下, 在溶解了**WX005-1** (92 mg)和**BB-1**(50 mg)的吡啶(3 mL)中加入EDCI (74 mg), 然后整个混合物在60°C和氮气保护下搅拌3小时。向反应液中加入50mL乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后进行prep-TLC分离(SiO₂, DCM: MeOH = 12:1)得到化合物**WX005**。MS-ESI (m/z): 722.4(M+1)⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.24 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.50 - 1.65 (m, 6 H), 1.85 - 2.04 (m, 2 H), 2.11 (br dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 2 H), 2.67 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H), 3.30 - 3.48 (m, 2 H), 3.56 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 3.70 (m, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 3 H), 3.89 - 3.98 (m, 3 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 3 H), 4.24 (br s, 1 H), 6.88 - 7.03 (m, 3 H), 7.16 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.48 (m, 6 H), 7.53 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.93 (br s, 1 H), 8.43 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H)。

实施例 4



合成路线:



60°C下, 将 **WX001-1** (90 mg)溶解到吡啶(3 mL)中加入 **BB-2** (50 mg)和 EDCI (70 mg)反应 4 小时, 反应液浓缩除去吡啶后加入水(20 mL), 用 DCM/MeOH = 20/1 萃取(20 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 剩余物 pre-TLC(DCM/MeOH = 15/1)纯化后再用 SFC 拆分得到化合物 **WX006**(保留时间: 9.742 min)和 **WX007**(保留时间: 11.790 min)。

SFC拆分条件: 柱型: ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B:IPA (0.05% DEA); 梯度: 40% B; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 40°C; 柱压: 100 bar。

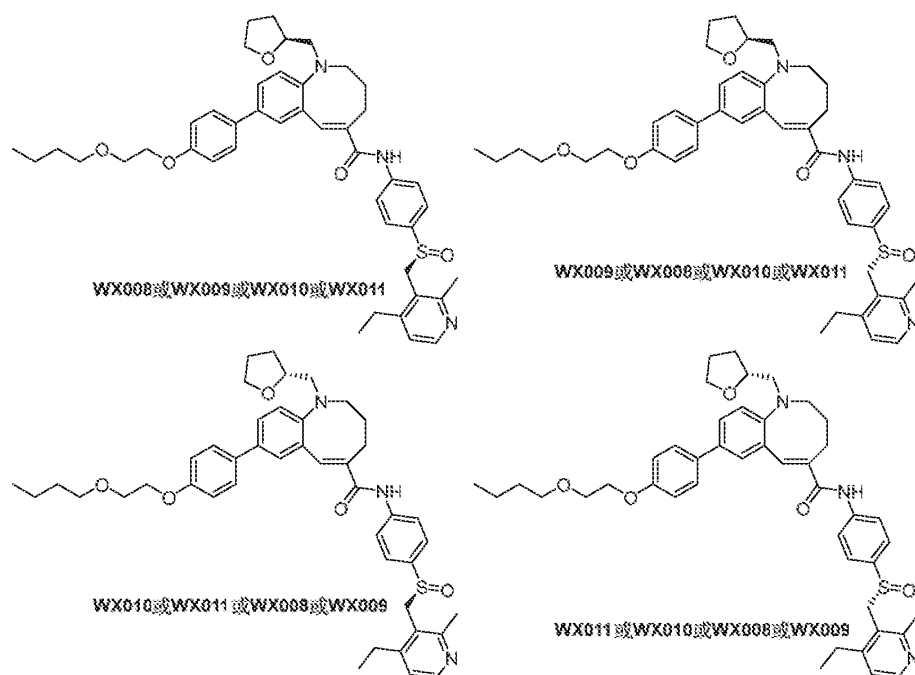
WX006 MS-ESI (m/z): 750.2(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 6H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.06-4.00 (m, 3H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.39 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

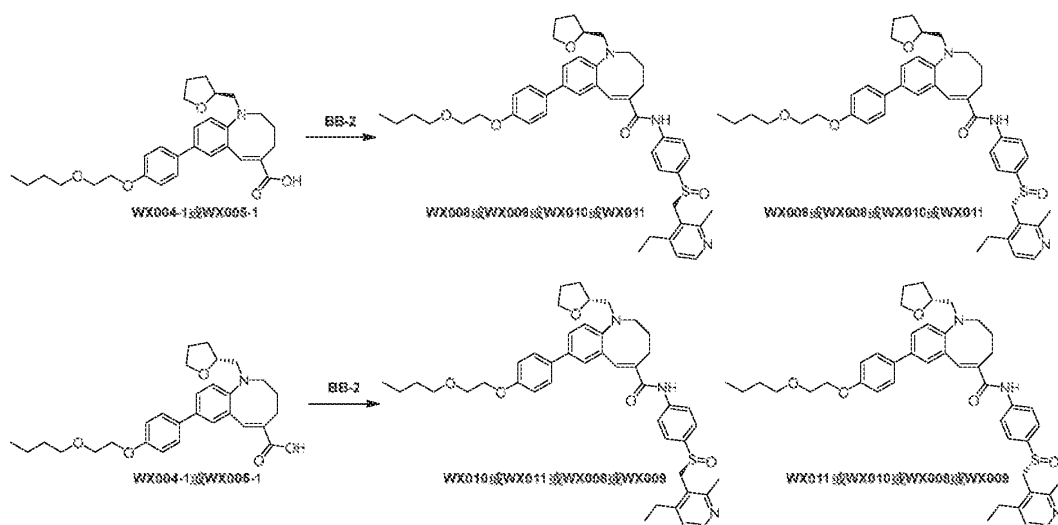
WX007 MS-ESI (m/z): 750.4(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 6H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.05-3.99 (m, 3H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.56-3.49 (m, 4H), 3.38 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 6H), 1.44-1.36 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 5



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX008** 和 **WX009** 的合成

60°C下, 将 **WX004-1** (70 mg)溶解到吡啶(3 mL)中加入 EDCI (56 mg)和 **BB-2**(48 mg)反应 4 小时, 反应液浓缩除去吡啶后加入水(20 mL), 用 DCM/MeOH = 20/1 萃取(20 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 剩余物 pre.TLC(DCM/MeOH = 15/1)纯化后用 SFC 拆分得到 **WX008** (保留时间: 2.258 min)和 **WX009**(保留时间: 3.404min)。SFC 分离条件: 柱型: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% DEA); 梯度: 40%B; 流速: 4mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1500psi。

WX008 MS-ESI (m/z): 736.4(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 6H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.9 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.15 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 5H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

WX009 MS-ESI (m/z): 736.4(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 6H), 7.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.15 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步骤2: 化合物 **WX010** 和 **WX011** 的合成

60°C下, 将 **WX005-1** (70 mg)溶解到吡啶(3 mL)中加入 EDCI (56 mg)和 BB-2(48 mg)反应 1 小时, 浓缩除去吡啶后加入水(20 mL), 用 DCM/MeOH = 20/1 萃取(20 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 剩余物 pre.TLC(DCM/MeOH = 15/1)纯化后再经化合物 SFC 拆分得到化合物 **WX010**(保留时间: 3.214 min)和 **WX011**(保留时间: 5.999 min)。

SFC 拆分方法: 柱型: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 异丙醇 (0.05% DEA); 梯度: 40% B; 流速: 4mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1500psi。

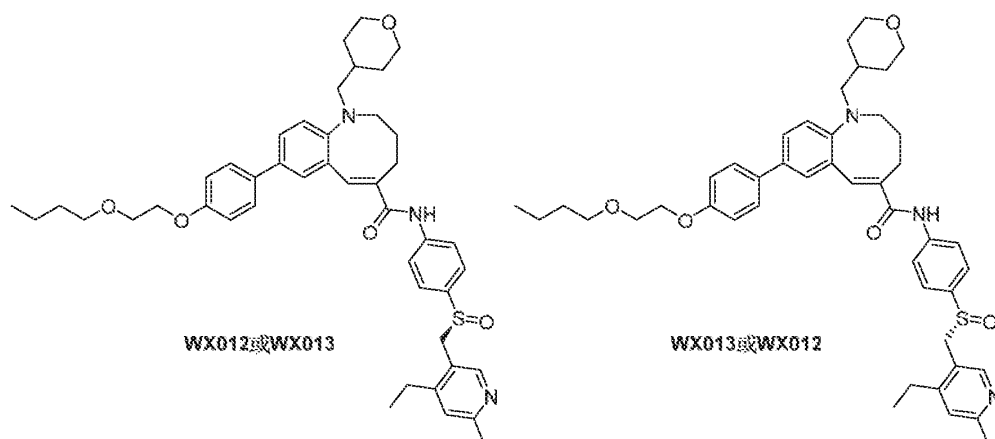
WX010 MS-ESI (m/z): 736.4(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 6H), 7.02-6.93 (m, 4H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.60-3.54 (m, 3H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 5H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

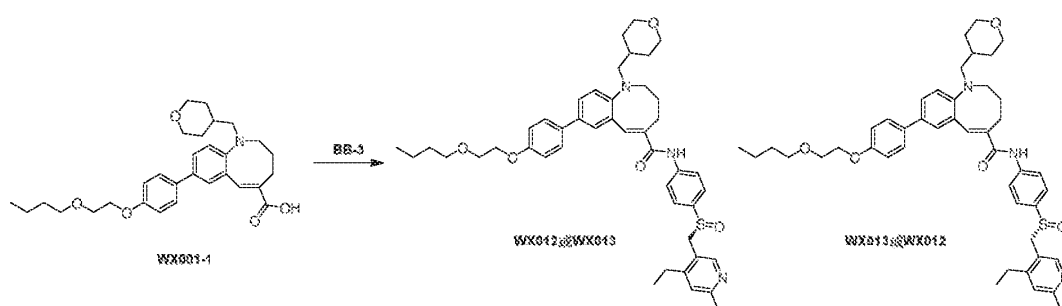
WX011 MS-ESI (m/z): 736.5(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.32 (m, 6H), 7.02-6.93 (m, 4H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.60-3.54 (m, 3H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 5H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 6



合成路线:



25°C时将 EDCI (70 mg)加入到 **BB-3**(50 mg)和 **WX001-1** (90 mg)的吡啶(2 mL)溶液中, 60°C反应 2 小时, 向反应液中加入水(5mL),用乙酸乙酯(5mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(10mL)无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发浓缩有机相, 粗品采用 prep-TLC 分离纯化(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)后再进行手性拆分得到化合物 **WX012**(保留时间: 7.475min)和 **WX013**(保留时间: 9.823 min)。

SFC拆分方法: 柱型: (S,S)Whelk-01 100×4.6mm I.D., 5μm; 流动相: A: CO₂B:(20%乙腈/80%甲醇)(0.05% 二乙胺); 梯度: 50% B; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 40°C。

WX012: MS-ESI (m/z): 750.2(M+1)⁺

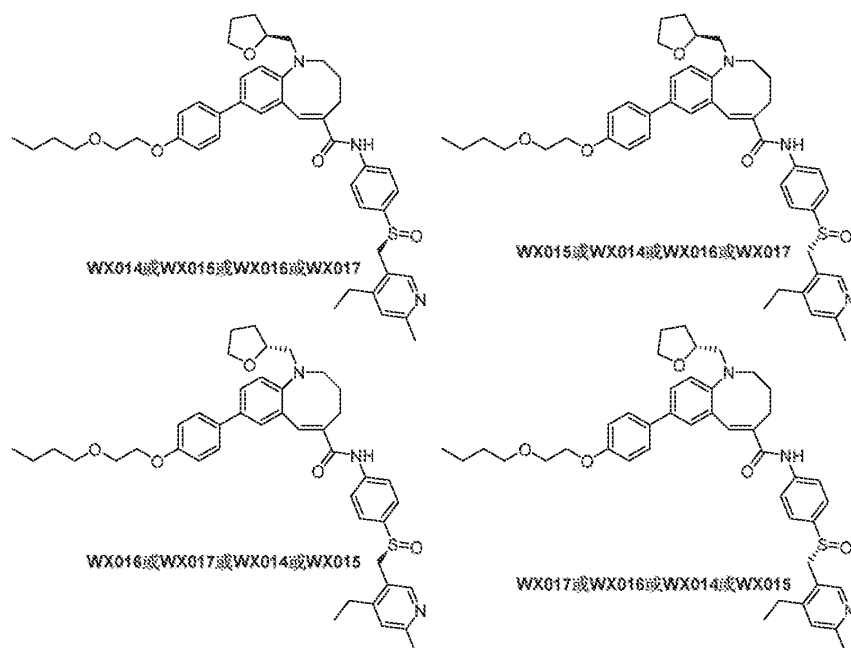
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 ppm (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=8.40 Hz, 2 H), 7.45 - 7.41 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 3 H), 7.05 - 6.96 (m, 3 H), 6.84 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 4.15 (dd, *J*=9.16, 4.14 Hz, 3 H), 4.09 - 3.98 (m, 3 H), 3.84 - 3.71 (m, 2 H), 3.60 - 3.50 (m, 4 H), 3.40 (br t, *J*=11.00 Hz, 2 H), 3.17 (br d, *J*= 6.80 Hz, 2 H), 2.64 (dt, *J*=7.80 Hz, 4 H), 2.52 (s, 3 H), 2.10 (br s, 1 H), 1.73 (br s, 2 H), 1.63 - 1.57 (m, 4 H), 1.50 - 1.37 (m, 4 H), 1.23 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H), 0.94 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H);

WX013: MS-ESI (m/z): 750.4(M+1)⁺

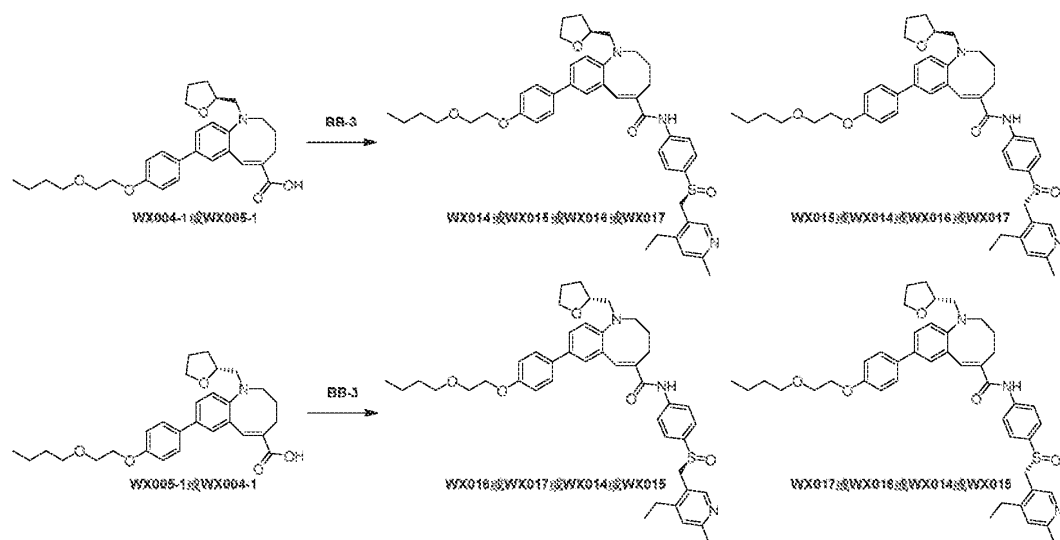
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 ppm (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.49 - 7.45 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.98 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.19 - 4.12 (m, 3 H), 4.08 - 3.98 (m, 3 H), 3.84 - 3.79 (m, 2 H), 3.58 - 3.51 (m, 4 H), 3.40 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.63 (m, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 2.16 - 2.04 (m, 1 H), 1.74 - 1.68 (m, 4 H), 1.61 (m, 2 H),

1.49 - 1.36 (m, 4 H), 1.23 (t, $J=7.8$ Hz, 3 H), 0.94 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H)。

实施例 7



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX014** 和 **WX015** 的合成

25°C时, 将EDCI (70 mg)加入到 **BB-3** (50 mg)和 **WX004-1** (87 mg)的吡啶(2 mL)溶液中, 60°C反应 2 小时, 向反应液中加入水(5 mL),用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发浓缩有机相, 粗品采用 prep-TLC 分离纯化(SiO_2 , DCM: MeOH = 20:1)后再

进行手性拆分得到化合物 **WX014**(保留时间: 7.236 min)和 **WX015**(保留时间: 9.585 min)。

SFC拆分方法: 柱型: (S,S)Whelk-01 100×4.6mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B:(20%乙腈/80%甲醇)(0.05%二乙胺); 梯度: 50% B; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 40°C; 柱压: 100 bar。

WX014: MS-ESI (m/z): 736.3(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.98 ppm (s, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.47 - 7.32 (m, 6 H), 7.02 (s, 1 H), 7.00 - 6.90 (m, 3 H), 4.27 - 4.13 (m, 4 H), 4.07 - 3.91 (m, 2 H), 3.84 - 3.67 (m, 5 H), 3.60 - 3.52 (m, 3 H), 3.52 - 3.32 (m, 2 H), 2.66 - 2.56 (m, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.15 - 2.07 (m, 1 H), 2.06 - 1.88 (m, 2 H), 1.66 - 1.55 (m, 5 H), 1.40 (m, 2 H), 1.22 (t, J =7.4 Hz, 3 H), 0.94 (t, J =7.4 Hz, 3 H);

WX015: MS-ESI (m/z): 736.4(M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 ppm (br s, 1 H), 7.74 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.49 - 7.32 (m, 6 H), 7.07 - 6.92 (m, 4 H), 4.24 (br s, 1 H), 4.20 - 4.12 (m, 3 H), 4.11 - 3.99 (m, 1 H), 3.99 - 3.86 (m, 1 H), 3.87 - 3.77 (m, 3 H), 3.76 - 3.67 (m, 1 H), 3.64 - 3.49 (m, 3 H), 3.48 - 3.33 (m, 2 H), 2.72 - 2.56 (m, 4 H), 2.56 - 2.48 (m, 3 H), 2.12 (br s, 1 H), 2.04 - 1.89 (m, 2 H), 1.62 (m, 5 H), 1.46 - 1.36 (m, 2 H), 1.22 (m, J =7.4 Hz, 3 H), 0.94 (m, J =7.4 Hz, 3 H)。

步骤 2: 化合物 **WX016** 和 **WX017** 的合成

25°C时, 将 EDCI (70 mg)加入到 **BB-3** (50 mg)和 **WX005-1** (87 mg)的吡啶(2 mL)溶液中, 60°C反应 2 小时, 向反应液中加入水(5mL),用乙酸乙酯(5mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗(10mL), 无水硫酸钠干燥。旋转蒸发浓缩有机相, 粗品采用 prep-TLC 分离纯化(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)后再进行手性拆分得到 **WX016**(保留时间: 6.733 min)和 **WX017** (保留时间: 8.815 min)。

SFC拆分方法: 柱型: (S,S)Whelk-01 100×4.6mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: CO₂ B:(20%乙腈/80%甲醇)(0.05%二乙胺)梯度: 50% B; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 40°C; 柱压: 100 bar。

WX016: MS-ESI (m/z): 736.3(M+1)⁺

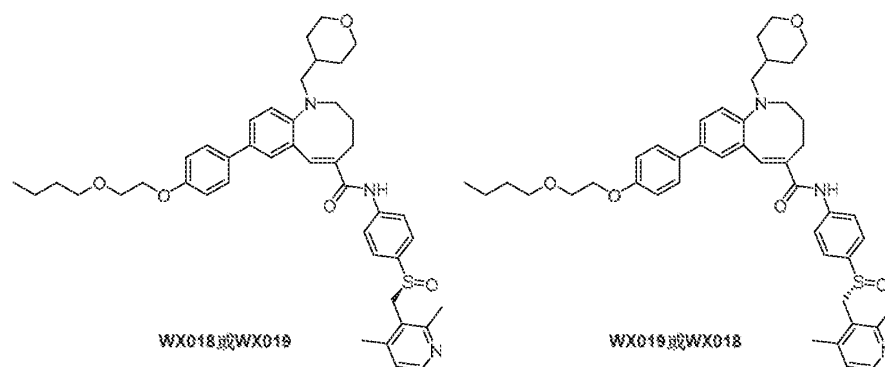
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.93 ppm (br s, 1 H), 7.78 - 7.69 (m, 3 H), 7.55 (s, 1 H), 7.48 - 7.33 (m, 6 H), 7.04 (s, 1 H), 7.00 - 6.92 (m, 3 H), 4.24 (br s, 1 H), 4.19 - 4.12 (m, 3 H), 4.11 - 4.02 (m, 1 H), 4.02 - 3.89 (m, 1 H), 3.84 - 3.68 (m, 4 H), 3.56 (m, 3 H), 3.52 - 3.33 (m, 2 H), 2.68 - 2.57 (m, 4 H), 2.53 (s, 3 H), 2.16 - 2.08 (m, 1 H), 2.05 - 1.88 (m, 2 H), 1.65 - 1.57 (m, 5 H), 1.40 (m, 2 H), 1.23 (t, J =7.4 Hz, 3 H), 0.94 (t, J =7.40 Hz, 3 H);

WX017: MS-ESI (m/z): 736.3(M+1)⁺

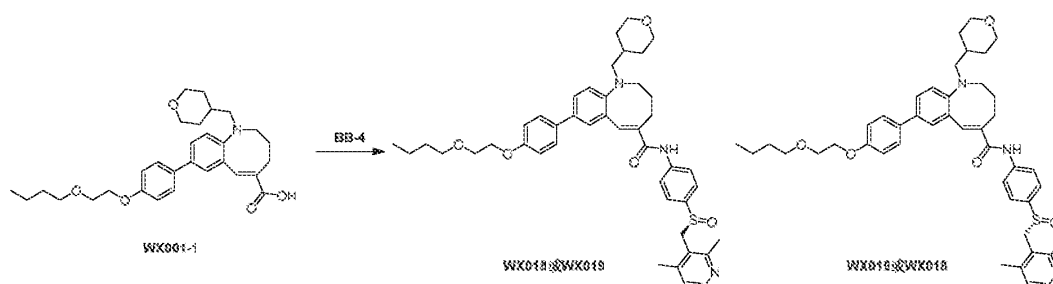
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.00 ppm (s, 1 H), 7.77 - 7.70 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.47 - 7.32 (m, 6 H), 7.03 - 6.91 (m, 4 H), 4.28 - 4.19 (m, 1 H), 4.18 - 4.12 (m, 3 H), 4.08 - 3.99 (m, 1 H), 3.99 - 3.89 (m, 1 H), 3.84 - 3.67 (m, 4 H), 3.60 - 3.52 (m, 3 H), 3.46 - 3.32 (m, 2 H), 2.66 - 2.56 (m, 4 H), 2.51 (s, 3 H),

2.16 - 2.05 (m, 1 H), 2.04 - 1.88 (m, 2 H), 1.66 - 1.56 (m, 5 H), 1.40 (m, 2 H), 1.22 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 0.94 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H)。

实施例 8



合成路线:



在 25°C下, 在溶解了 **WX001-1**(57 mg)和 **BB-4**(30 mg)的吡啶(3 mL)中加入 EDCI (44 mg), 然后整个混合物在 60°C下搅拌 4 小时, 向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后进行 prep-TLC 分离(SiO_2 , DCM: MeOH = 12:1)后再 SFC 拆分得到 **WX018**(保留时间: 9.606min)和 **WX019**(保留时间: 11.154 min)。

SFC 拆分方法: 柱型: ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B:IPA (0.05% DEA); 梯度: 40% B; 流速: 2.5mL/min; 柱温: 40°C; 柱压: 100 bar。

WX018: MS-ESI (m/z): 736.5($M+1$)⁺

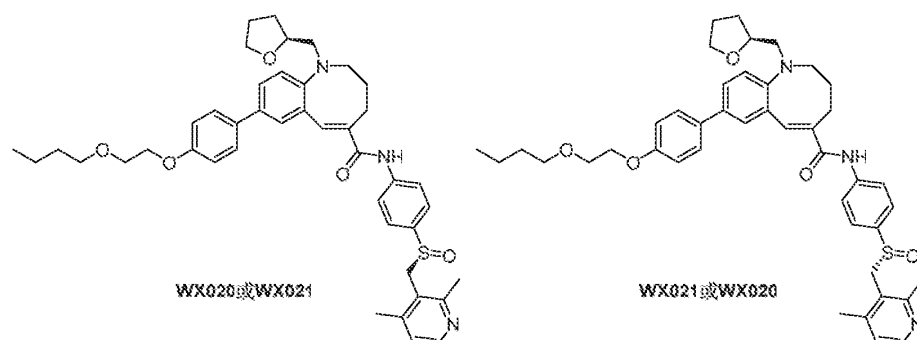
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.34 - 1.46 (m, 4 H), 1.59 - 1.66 (m, 4 H), 1.71 (br d, $J=12.0$ Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 3.17 (br d, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.40 (br t, $J=11.0$ Hz, 2 H), 3.47 - 3.61 (m, 4 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 3.99 - 4.11 (m, 3 H), 4.16 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 6.90 - 7.02 (m, 3 H), 7.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 5 H), 7.53 (s, 1 H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H)。

WX019: MS-ESI (m/z): 736.5($M+1$)⁺

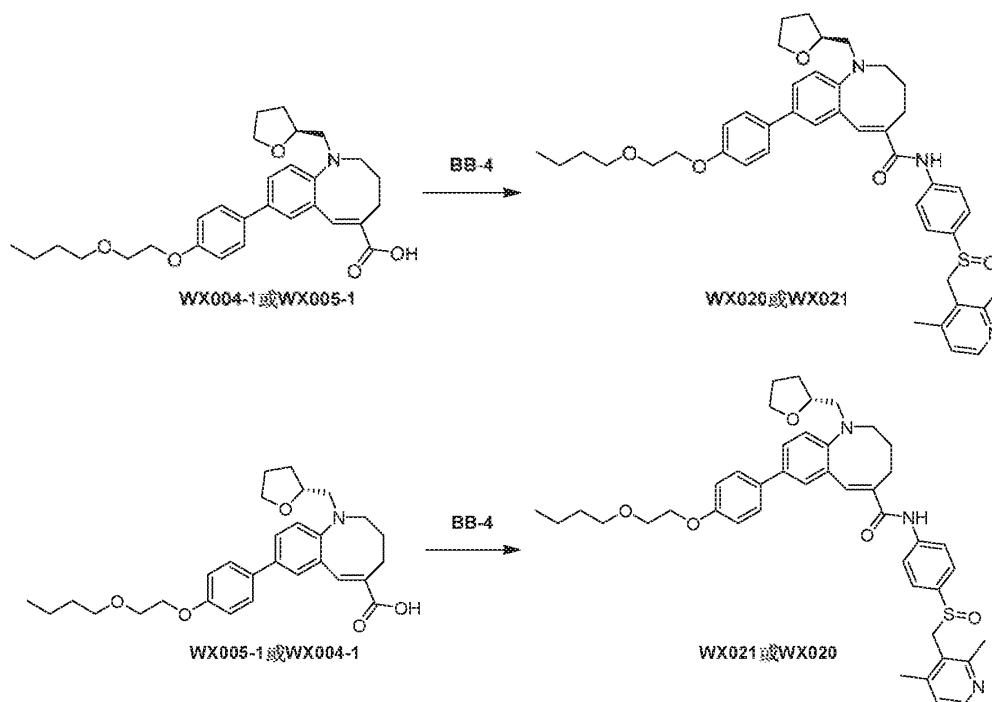
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 4 H), 1.59 - 1.66 (m, 4 H), 1.71

(br d, $J=13.2$ Hz, 2 H), 2.10 (br s, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.54 - 2.64 (m, 2 H), 3.17 (br d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 3.40 (br t, $J=11.0$ Hz, 2 H), 3.48 - 3.61 (m, 4 H), 3.78 - 3.86 (m, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 3 H), 4.16 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.91 - 7.01 (m, 3 H), 7.34 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 5 H), 7.53 (s, 1 H), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H).

实施例 9



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX020** 的合成

25°C下, 在溶解了 **WX004-1**(55 mg)和 **BB-4** (30 mg)的吡啶(3 mL)中加入 EDCI(44 mg), 然后整个混合物在 60°C下搅拌 4 小时, 向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后直接进行 prep-HPLC 分离(碱性)得到 **WX020**。MS-ESI (m/z): 722.5($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.32 - 1.47 (m, 2 H), 1.55 - 1.66 (m, 6 H), 1.92 -

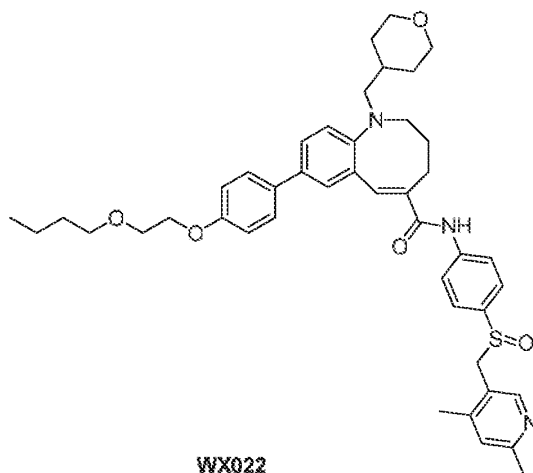
1.99 (m, 2 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.60 (br s, 2 H), 3.29 - 3.48 (m, 2 H), 3.56 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 4 H), 3.94 (q, $J=7.5$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 4.16 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.39 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 6.90 - 7.00 (m, 4 H), 7.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.49 (m, 5 H), 7.54 (s, 1 H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H).

步骤 2: 化合物 **WX021** 的合成

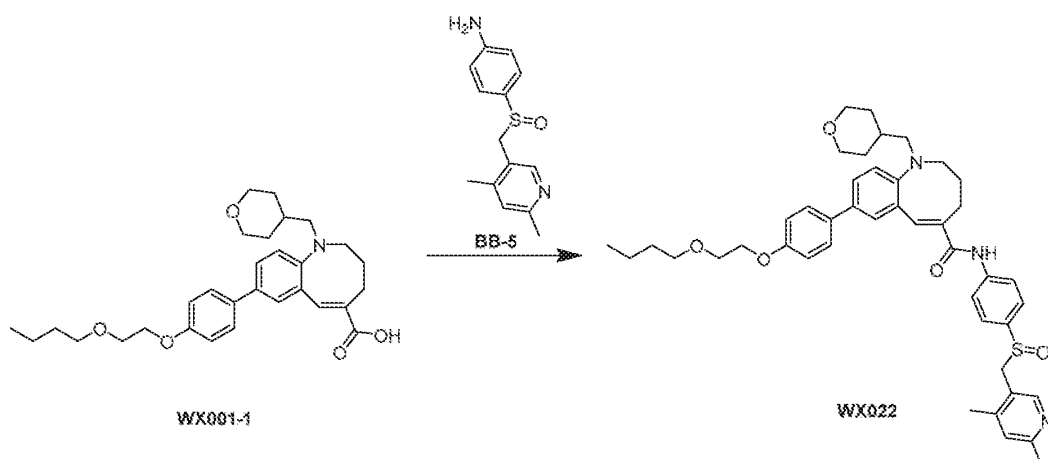
25°C下, 在溶解了 **WX005-1** (55 mg) 和 **BB-4** (30 mg) 的吡啶 (3 mL) 中加入 EDCI (44 mg), 然后整个混合物在 60°C 下搅拌 4 小时, 向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后再进行 prep-HPLC 分离(碱性)得到 **WX021**。MS-ESI (m/z): 722.5($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.40 (m, 2 H), 1.53 - 1.72 (m, 6 H), 1.88 - 2.02 (m, 2 H), 2.07 - 2.16 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.53 - 2.64 (m, 2 H), 3.31 - 3.46 (m, 2 H), 3.56 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.66 - 3.84 (m, 4 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 4.06 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 4.12 - 4.19 (m, 2 H), 4.19 - 4.28 (m, 1 H), 4.38 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 6.88 - 7.00 (m, 4 H), 7.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 5 H), 7.53 (s, 1 H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.91 (br s, 1 H), 8.30 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H).

实施例 10



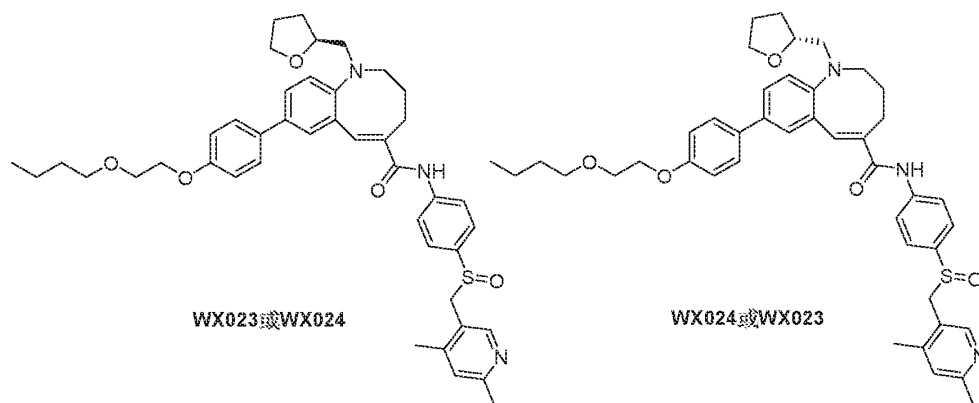
合成路线:



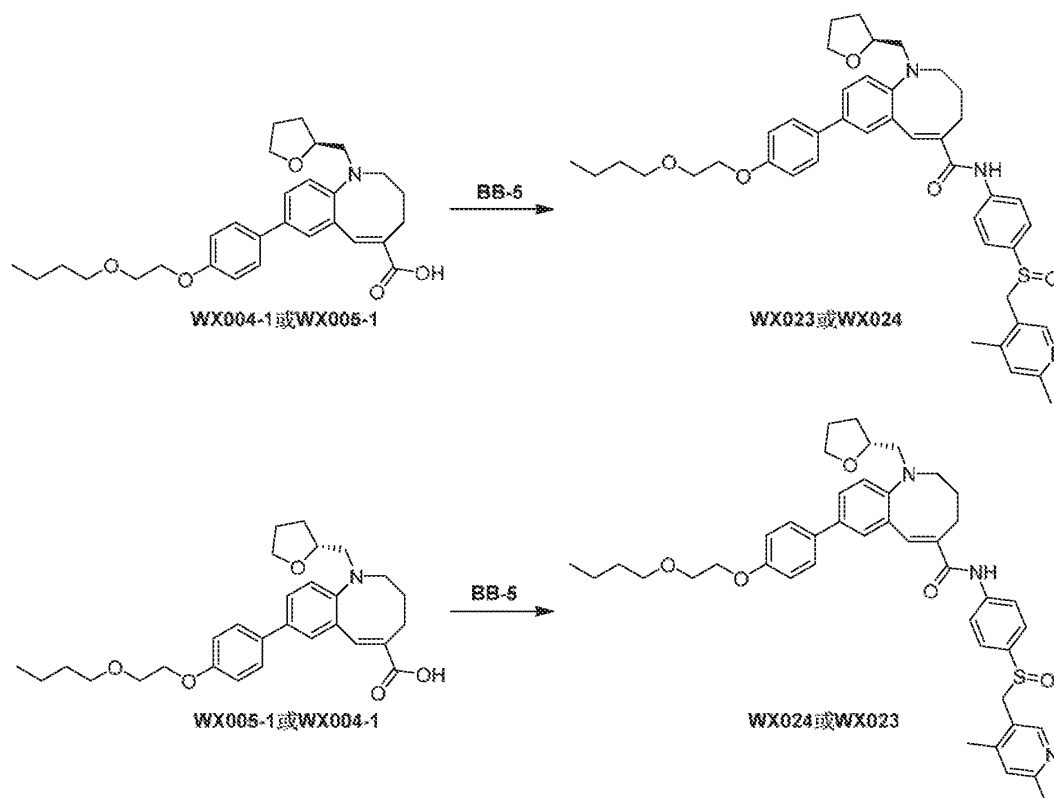
25°C下，在溶解了 **WX001-1** (76 mg)和 **BB-5** (40 mg)的吡啶(3 mL)中加入 EDCI (59 mg)，然后整个混合物在 60°C和氮气保护下搅拌 4 小时，向反应液中加入 50mL 乙酸乙酯，然后进行减压浓缩后进行 prep-TLC 分离(SiO₂, DCM: MeOH = 12:1)得到 **WX022**。MS-ESI (m/z): 736.5(M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.35 - 1.51 (m, 4 H), 1.55 - 1.65 (m, 4 H), 1.71 (br d, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.10 (br s, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 3.17 (br d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 3.40 (br t, *J*=11.2 Hz, 2 H), 3.51 - 3.59 (m, 4 H), 3.76 - 3.84 (m, 2 H), 3.97 - 4.06 (m, 2 H), 4.06 - 4.13 (m, 2 H), 4.13 - 4.19 (m, 2 H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J*=8.8 Hz, 3 H), 7.33 - 7.49 (m, 6 H), 7.54 (s, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H)。

实施例 11



合成路线：



步骤 1: 化合物 **WX023** 的合成

25°C下, 在溶解了 **WX004-1** (37 mg)和 **BB-5**(20 mg)的吡啶(3 mL)中加入 EDCI(29 mg), 然后整个混合物在 60°C和氮气保护下搅拌 3 小时, 向反应液中加入 50mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后进行 prep-TLC 分离(SiO₂, DCM: MeOH = 12:1)得到 **WX023**。MS-ESI (m/z): 722.5(M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.36 - 1.45 (m, 2 H), 1.60 - 1.67 (m, 4 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 3.33 - 3.47 (m, 2 H), 3.52 - 3.63 (m, 3 H), 3.67 - 3.84 (m, 5 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 4.16 (t, *J*=4.89 Hz, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 1 H), 6.92 - 7.03 (m, 4 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 3 H), 7.82 - 7.90 (m, 1 H)。

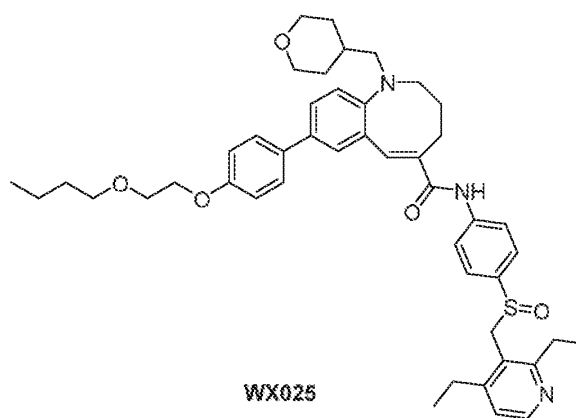
步骤 2: 化合物 **WX024** 的合成

25°C下, 在溶解了 **WX005-1**(37 mg)和 **BB-5**(20 mg)的吡啶(3 mL)中加入 EDCI(29 mg), 然后整个混合物在 60°C和氮气保护下搅拌 4 小时, 向反应液中加入 50mL 乙酸乙酯, 然后进行减压浓缩后进行 prep-TLC 分离(SiO₂, DCM: MeOH = 12:1)得到 **WX024**。MS-ESI (m/z): 722.5(M+1)⁺。

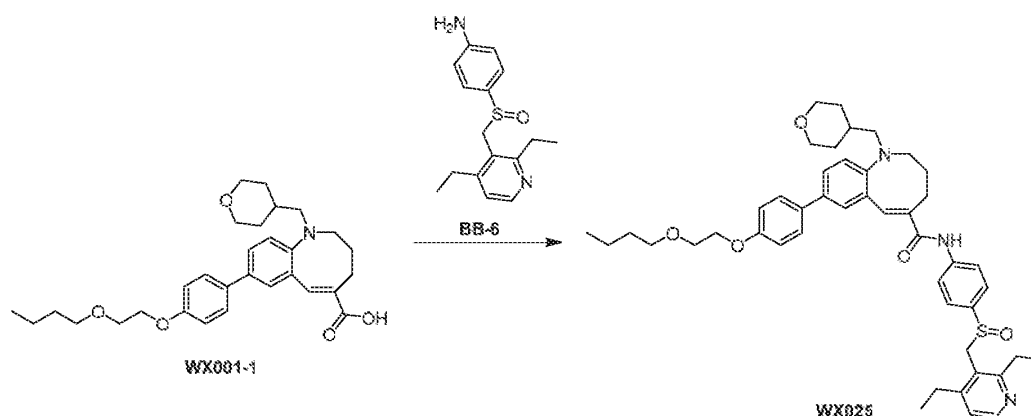
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.32 - 1.46 (m, 2 H), 1.55 - 1.60 (m, 3 H), 1.87 - 2.02 (m, 3 H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.61 (br s, 2 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.51 - 3.63 (m, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 4 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 4.09 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 4.12 - 4.18 (m, 2 H), 4.20 - 4.28 (m, 1 H), 6.90 - 7.01 (m, 4 H), 7.32 - 7.43 (m, 4 H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.54

(s, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H).

实施例 12



合成路线:



25°C下, 将 **WX001-1** (150 mg)和 **BB-6** (88 mg)溶解到吡啶(3 mL)中, 然后加入 EDCI(117 mg), 然后在 60°C下搅拌 3 小时, 将溶液直接浓缩, 然后送 prep-HPLC 分离。得到 **WX025**。MS-ESI (m/z):764.6(M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=8.42 ppm (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 5 H), 7.35 (d, *J*=2 Hz, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 3 H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.16 (t, *J*=4.8 Hz, 2 H), 3.99 - 4.10 (m, 3 H), 3.78 - 3.84 (m, 2 H), 3.49 - 3.59 (m, 4 H), 3.40 (br t, *J*=10.8 Hz, 2 H), 3.17 (br d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.70 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 2.02 - 2.16 (m, 1 H), 1.70 (br d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 6 H), 1.35 - 1.47 (m, 4H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.18 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 0.94 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

生物数据

实验例1: CCR2/CCR5体外测试

实验目的:

通过 FLIPR Calcium assay 检测细胞内钙信号变化, 以化合物的 IC₅₀ 值为指标, 来评价化合物对 CCR2 和 CCR5 受体的抑制作用。

实验材料:

1、细胞系: 将细胞接种并在37°C, 5%CO₂培养箱中温育过夜

CCR2/CCR5密度: 1 M (20k/well)

Target	Clone#	Passage#	Host
CCR2	C7	P6	HEK293
CCR5	C13	P4	HEK293

2、试剂: Fluo-4 Direct, (Invitrogen, Cat# F10471)

3、装置设备:

多聚赖氨酸包的384细胞板(Greiner #781946)

384孔化合物板 (Greiner #781280)

FLIPR, 分子装置

ECHO, Labcyte

4、化合物:

将化合物溶解于DMSO制备成10mM溶液, 并将化合物溶液放置在氮气箱中。

化合物 ID	纯度	化合物数量 毫克
Cenicriviroc	97.00	1.15

激动剂参考化合物:

MCP-1	Sigma	SRP3109	储备液: 10 μ m 水溶液
RANTES	Sigma	SRP3269	储备液: 10 μ m 水溶液

实验步骤和方法:

在 FLIPR 测定缓冲液中制备丙磺舒: 向 77 mg 丙磺舒中加入 1 mL FLIPR 测定缓冲液, 制成 250mM 溶液。 每天新鲜制备。

2X(8 μ M)Fluo-4 Direct™ 上样缓冲液(每 10 mL)

解冻一瓶 Fluo-4 Direct™ 晶体(F10471)

向样品瓶中加入 10 mL FLIPR 测定缓冲液。

向每 10mL 的 Fluo-Direct 中加入 0.2mL 的丙磺舒。最终测定浓度为 2.5 mM

旋转, 放置> 5 分钟(避光)

每天新鲜制备

实验步骤:

a) 激动剂化合物制备:

将 MCP-1 在 FLIPR 测定缓冲液 1:2 中稀释 10 个点, 从 0.5 μ M(最终 100nM)开始。将 RANTES 在 FLIPR 测定缓冲液 1:3 中稀释 10 个点, 从 0.5 μ M(最终 100nM)开始。将 20 μ L 连续稀释的化合物缓冲液加入 DRC 板的每个孔中。

b) 拮抗剂化合物制备: 拮抗剂参考化合物

将标准化合物在 DMSO 1:3 中稀释 11 个点, 从 1mM 开始。将受试化合物在 DMSO 1:3 中稀释 11 个点, 从 2mM 开始。使用 Echo 将 250nL 化合物溶液转移至细胞板(Greiner # 781946)

c) 从培养箱中取出细胞板, 并使用移液器轻轻地分配 20 μ L 2X Fluo-4 Direct 无洗涤上样缓冲液到 384 孔细胞培养板。最终细胞板中为体积 40 μ Ld) 在 37°C 5%CO₂ 下孵育 50 分钟, 室温 10 分钟

e) 从培养箱中取出细胞板, 并将其放入 FLIPR。将复合板和吸头盒放入 FLIPR

f) 对于 DRC 板:

1) 在 FLIPRTETRA 上运行方案

2) 读取荧光信号

3) 将 10 μ L 的化合物从 DRC 板转移到细胞板

4) 读取荧光信号

5) 计算从 Read 90 到最大允许的“最大 - 最小”。使用 FLIPR 计算每个细胞株的 EC80 值

6) 准备激动剂参考化合物的 5 倍 EC80 浓度

g) 对于复合板(1-添加):

1) 在 FLIPRTETRA 上运行方案

2) 转移 10 微升的 5 倍 EC80 浓度的激动剂参考化合物从复合板到细胞板。

3) 读取荧光信号。

4) 计算从 Read 90 到最大允许的“最大 - 最小”

h) 使用 Prism 分析数据, 计算化合物的 IC₅₀ 值。

实验结果见表 1:

表1 FLIPR检测IC₅₀(nM)测试结果

化合物编号	CCR2	CCR5	化合物编号	CCR2	CCR5
WX001	17.64	4.36	WX014	1.39	12.13
WX002	19.54	7.47	WX015	21.36	-
WX003	16.46	11.65	WX016	1.75	16.42
WX004	19.37	6.47	WX017	34.00	-
WX005	20.88	8.90	WX018	-	15.25
WX006	15.92	-	WX019	-	3.90
WX007	1.96	5.74	WX020	-	5.61

WX008	15.18	-	WX021	-	5.89
WX009	1.84	4.64	WX022	-	13.56
WX010	13.70	-	WX023	-	9.71
WX011	1.15	3.79	WX024	-	11.28
WX012	1.50	8.40	WX025	2.26	4.26
WX013	19.93	-			

“-”代表未检测

结论：本发明化合物对CCR2和CCR5受体的拮抗作用显著。

实验例2 人肝微粒体细胞色素P450同工酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)活性的抑制作用

将CYP的5种同工酶的一共5个特异性探针底物非那西丁(Phenacetin, CYP1A2)、双氯芬酸(Diclofenac, CYP2C9)、(S)-美芬妥英((S)-Mephenytoin, CYP2C19)、右美沙芬(Dextromethorphan, CYP2D6)、咪达唑仑(Midazolam, CYP3A4)分别与人肝微粒体以及测试化合物共同孵育,加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)启动反应,在反应结束后对样品处理并采用液相色谱串联质谱联用(LC-MS/MS)法定量检测特异性底物产生的5种代谢产物对乙酰氨基酚(Acetaminophen)、4'-羟基双氯芬酸(4'-Hydroxydiclofenac)、4'-羟基美芬妥英(4'-Hydroxymephenytoin)、右啡烷(Dextrorphan)、1'-羟基咪达唑仑(1'-Hydroxymidazolam)的浓度,以计算相应的半抑制浓度(IC₅₀)。

表2

化合物编号	IC ₅₀ (μM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
参比化合物(Cenicriviroc)	>50	>50	>50	>50	0.75
参照物A	>50	>50	>50	>50	0.786
WX007	>50	>50	>50	>50	>50
WX009	>50	>50	>50	>50	4.6
WX012	>50	22.6	10.1	>50	>50

实验结论：WX007, WX009, WX012 对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4)活性不存在抑制风险,而参比化合物和参照物 A 对 CYP3A4 有较强抑制作用。

实验例3 小鼠药代动力学对比试验

本研究选用C57BL/6雄性小鼠受试动物,应用LC/MS/MS法定量测定了小鼠分别静脉注射或口服给予测试化合物WX009和参比化合物不同时间点的血浆中的药物浓度,以评价这两个受试药物在小鼠体内的药代动力学特征。

将试验化合物的澄清溶液经尾静脉注射到C57BL/6小鼠体内(过夜禁食, 7-10周龄), 将试验化合物灌胃给予到C57BL/6小鼠(过夜禁食, 7-10周龄)。动物均于给药后0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8和24小时从颈静脉或尾静脉采血约30 μ L置于添加了EDTA-K2的抗凝管中, 4°C, 3000g 离心15min取血浆。采用LC-MS/MS法测定血药浓度, 使用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。

表3:测试化合物WX009和参比化合物在小鼠中的药代动力学参数

小鼠药代参数	静脉注射(2 mg/kg)		口服(10 mg/kg)			
	血浆清除率 (mL/min/kg)	半衰期 (h)	达峰浓度 (nM)	达峰时间 (h)	药时曲线下面积 (0-inf, nM.h)	生物利用度
参比化合物 (Cenicriviroc)	2.28	3.55	1533	1.0	6401	6.02
WX009	0.46	4.4	5076	2.0	37356	8%

结论: WX009 的血浆清除率较参比化合物慢; 口服血浆系统暴露量(AUC_{0-inf})约为参比化合物的6倍。在啮齿动物小鼠中, WX009 的药代动力学显著优于参比化合物。