

一种作用于 CRBN 蛋白的三并环类化合物

相关申请的引用

本申请要求于2018年09月07日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201811045941.1号中国发明专利申请，于2018年11月14日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201811354986.7号中国发明专利申请的权益和优先权，以及于2019年03月22日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第201910222597.7号中国发明专利申请的权益和优先权，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本发明涉及一系列带有三环并取代哌啶二酮类化合物，及其在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病药物中的应用，具体涉及式(I)所示衍生化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

沙利度胺，商品名为反应停，首先由德国格兰泰公司合成。20 世纪五十年代后半期到六十年代初期间，在 40 多个国家作为镇静剂销售，也作为孕妇止吐药而广泛应用，最终酿成上万例海豹肢畸形（形态形成障碍）婴儿的惨剧而撤出市场。

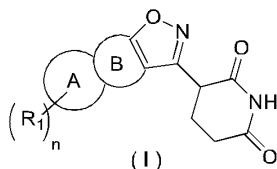
自“反应停”事件后，沙利度胺致畸的作用机制引起了广大科研工作者的浓厚兴趣。已经证实蛋白 Cereblon (CRBN) 是沙利度胺致畸作用的靶蛋白。沙利度胺通过与 CRBN、DNA 损伤结合蛋白 DDB1 (Damaged DNA Binding Protein 1)、CUL4A (CuLlin-4A) 和 CuLlins 1 调控子 (ROC1) 结合形成 E3 泛素连接酶复合物，将多种底物蛋白泛素化，形成泛素化链，从而使底物蛋白被蛋白酶体识别、水解。度胺类药物被称为免疫调节药物 (Immunomodulatory Drugs, IMiDs)，激活与 CRBN 形成的 E3 泛素连接酶复合物对转录因子 IKZF1 与 IKZF3 的泛素化，然后被蛋白酶体识别与降解，从而对多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma) 产生毒性作用。这两种转录因子的缺失会终止骨髓瘤的增长。现在度胺类药物如来那度胺、泊马度胺是治疗多发性骨髓瘤的一线用药。

CRBN 是从植物到人均保守的 442 个氨基酸的蛋白质，其位于人类 3 号染色体的 p26.3 短臂上，分子量为 51 kDa。在人类中，已将 CRBN 基因鉴别为常染色体隐性遗传非综合征轻型精神发育迟缓 (ARNSMR) 的候选基因。CRBN 广泛地表达在睾丸、脾、前列腺、肝脏、胰腺、胎盘、肾脏、肺、骨骼肌、卵巢、小肠、外周血白细胞、结肠、脑部以及视网膜中，而在脑组织（包括视网膜）以及睾丸中的表达显著高于其他组织。

CRBN 作为抗肿瘤和免疫调节剂药物的重要靶点，已被证实有多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病等多种血液性恶性肿瘤、麻风结节性红斑等皮肤病、和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病具有明确的疗效。度胺类药物都有较多副作用，尤其是周围神经病变。当前迫切需要开发无致畸作用、更少周围神经病变、更强免疫调节作用和更高抗肿瘤活性的 CRBN 调节剂药物，来提高临床治疗效果，降低临床副作用，利于患者的长期使用。

发明内容

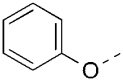
本发明提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，

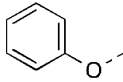


其中，

n 选自 0、1、2 和 3；

每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、

C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₆ 烯基、、-S(=O)₂NH₂、-NHS(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-N[S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基]₂、-N[C(=O)-C₁₋₆ 烷基]₂、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基和 -C(=O)NH₂，所述 OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷

氨基、C₂₋₆ 烯基、、-S(=O)₂NH₂、-NHS(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-N[S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基]₂、-N[C(=O)-C₁₋₆ 烷基]₂、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基和 -C(=O)NH₂ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基、C₄₋₆ 环烷基、4~7 元杂环烷基和 4~7 元杂环烯基；

环 B 选自 5~6 元杂芳基和苯基；

每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基氨基、-C(=O)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氨基、4~10 元杂环烷基、4~10 元杂环烷基氨基和被一个羰基取代的 4~10 元杂环烷基，所述 OH、NH₂、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基氨基、-C(=O)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₁₀ 烷基、-COOC₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氨基、4~10 元杂环烷基和 4~10 元杂环烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

每一个 R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₃₋₅ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基、-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基、和；

所述 5~6 元杂芳基、4~7 元杂环烷基、4~10 元杂环烷基、4~10 元杂环烷基氨基、4~7 元杂环烯基以及被一个羰基取代的 4~10 元杂环烷基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些实施方案中，本发明提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或药学上可接受的盐，

其中,

n 选自 0、1、2 和 3;

每一个 R_1 分别独立地选自 H、

F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 -C(=O)NH₂, 其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)NH₂ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基、C₄₋₆ 环烷基和 4~7 杂环烷基;

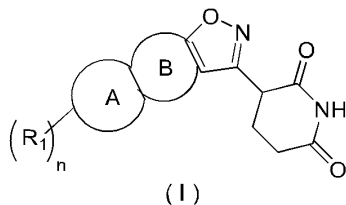
环 B 选自 5~6 元杂芳基和苯基;

每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₅ 烷基氨基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₅ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

每一个 R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基和 C₃₋₅ 环烷基;

所述 5~6 元杂芳基、4~7 元杂环烷基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些实施方案中, 本发明提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或药学上可接受的盐,



其中,

n 选自 0、1、2 和 3;

每一个 R_1 分别独立地选自卤素、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基、C₄₋₆ 环烷基和 4~7 杂环烷基;

环 B 选自苯基;

每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

所述 5~6 元杂芳基、4~7 元杂环烷基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中, 上述每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基氨基、-C(=O)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氨基、4~10 元杂环烷基、4~10 元杂环烷基氨基和被一个羰基取代的 4~10 元杂环烷基, 所述 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀

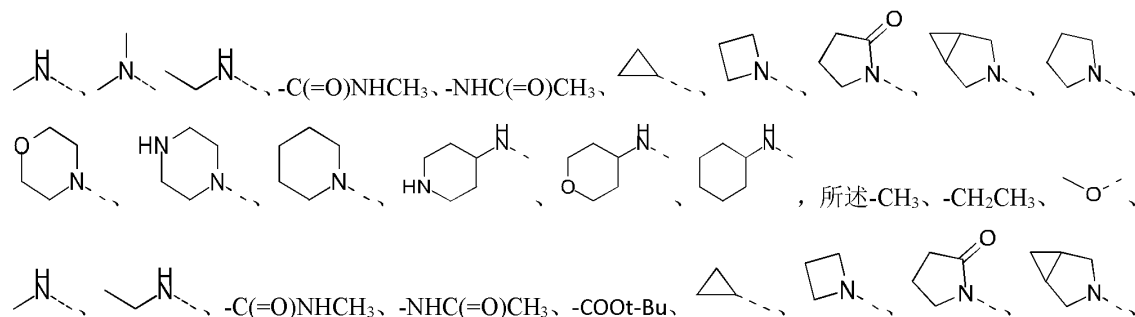
烷氨基、-C(=O)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₁₀ 烷基、-COOC₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氨基、4~10 元杂环烷基和 4~10 元杂环烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

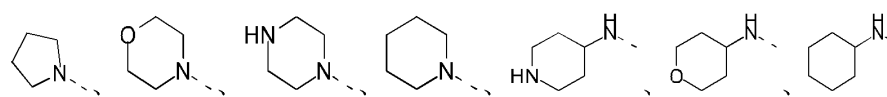
本发明的一些方案中，上述每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基氨基、4~6 元杂环烷基、4~6 元杂环烷基氨基和被一个羰基取代的 4~10 元杂环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基氨基、4~6 元杂环烷基和 4~6 元杂环烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 $-C(=O)NH-C_{1-3}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、环己烷氨基、N 杂环丁烷基、吡咯烷-2-酮基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基、N 杂环丁烷基氨基、四氢吡咯基氨基、四氢吡咯基、哌啶基氨基、哌嗪基氨基、吗啉基氨基、四氢吡喃基氨基和 3-氮杂双环[3,1,0]己烷基氨基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 $-C(=O)NH-C_{1-3}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 $-COOC_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、环己烷氨基、N 杂环丁烷基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基、N 杂环丁烷基氨基、四氢吡咯基氨基、哌啶基氨基、哌嗪基氨基、吗啉基氨基、四氢吡喃基氨基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 代，其它变量如本发明所定义。

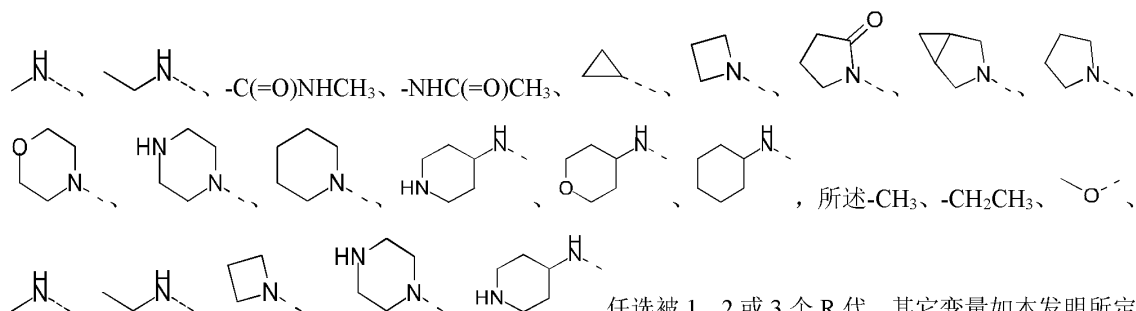
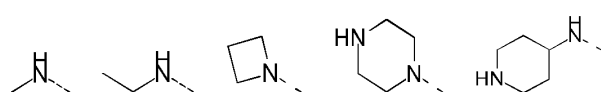
本发明的一些方案中，上述每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 $-C(=O)NH-C_{1-3}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、环己烷氨基、N 杂环丁烷基、吡咯烷-2-酮基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基、四氢吡咯基、哌啶基氨基和四氢吡喃基氨基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 $-C(=O)NH-C_{1-3}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、环己烷氨基、N 杂环丁烷基、吡咯烷-2-酮基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基、四氢吡咯基、哌啶基氨基和四氢吡喃基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述每一个 R_4 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-O-$ 、

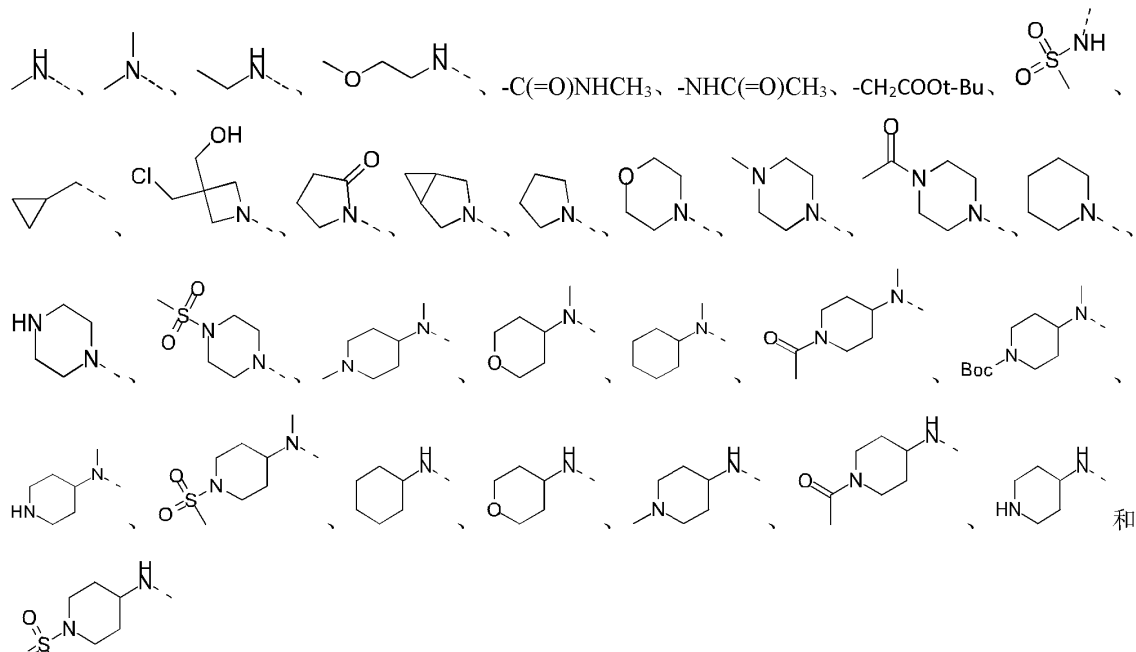



 任选被 1、2 或 3 个 R 代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、、


 , 所述 -CH₃、-CH₂CH₃、、

 任选被 1、2 或 3 个 R 代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、-CH₂-、-CH₂CH₂-、、、
 和 ，所述 -CH₂-、-CH₂CH₂-、、、 任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、Me、OH、NH₂、、、

 , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R 分别独立地选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅

环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{HO}-$ 和 $\text{Cl}-$ 。

本发明的一些方案中,上述每一个 R 分别独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{HO}-$ 和 $\text{Cl}-$, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述,每一个 R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述 n 选自 0、1 和 2。

本发明的一些方案中,上述 n 选自 0 和 1。

本发明的一些方案中,上述每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-6} 烷基、

C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}[\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}[\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

本发明的一些方案中,上述每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、

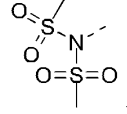
C_{3-5} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{N}[\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 烷

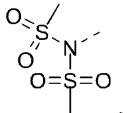
基,其中 C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{N}[\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述,每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 其中 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中,上述每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 $-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{N}[\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-3}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,

其中 Me、、、、、、、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、、、 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、Me、、、、、、、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、、、 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ，其中 Me、、、、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其它变量如本发明所定义。

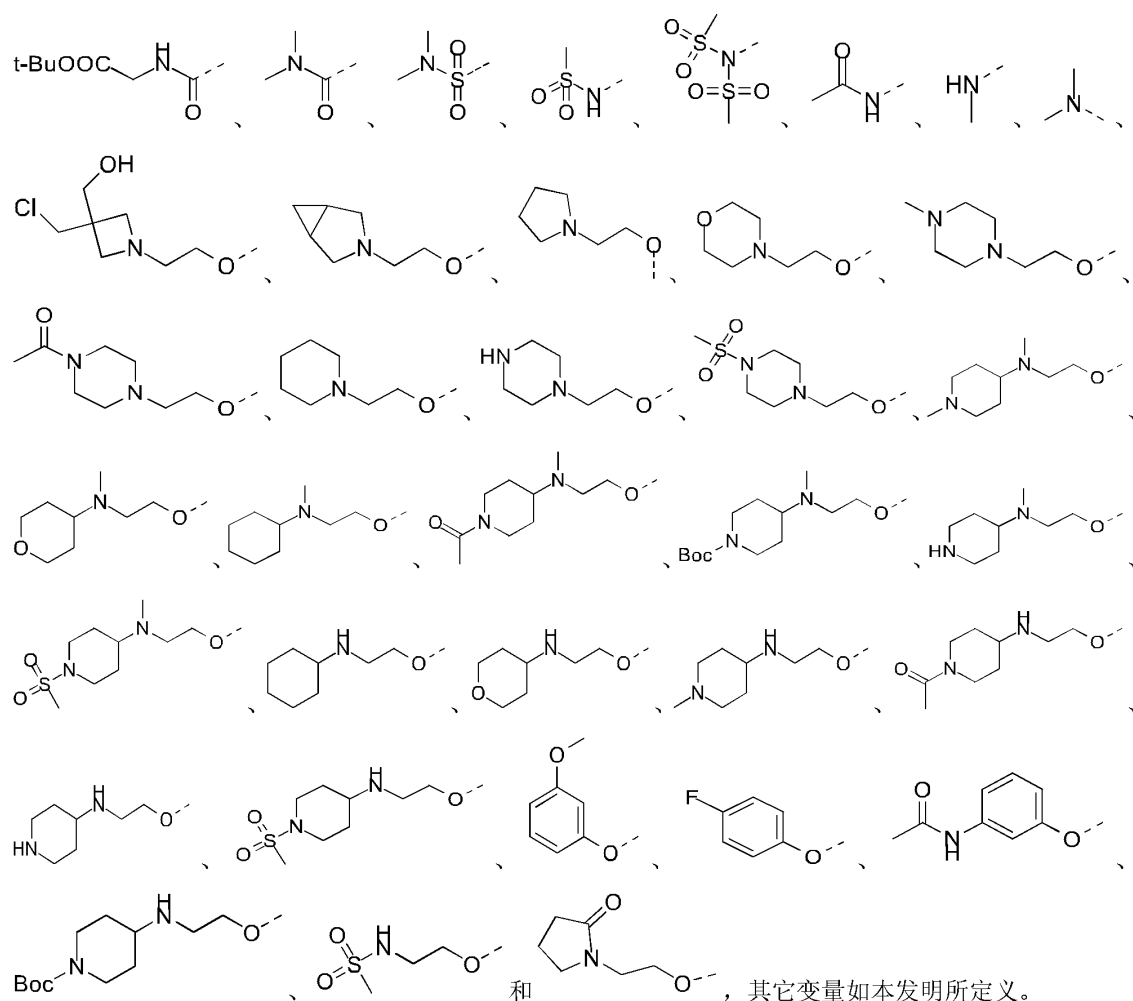
本发明的一些方案中，上述，每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、、、、、、，其中 Me、、、、、、 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述，每一个 R_1 分别独立地选自 H、Me、OH、、、、、、、、 和 ，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基，其中 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 Me，其中 Me 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述每一个 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、Me、OH、 NH_2 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、，其它变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，上述每一个 R_1 分别独立地选自 Mc ，其它变量如本发明所定义。

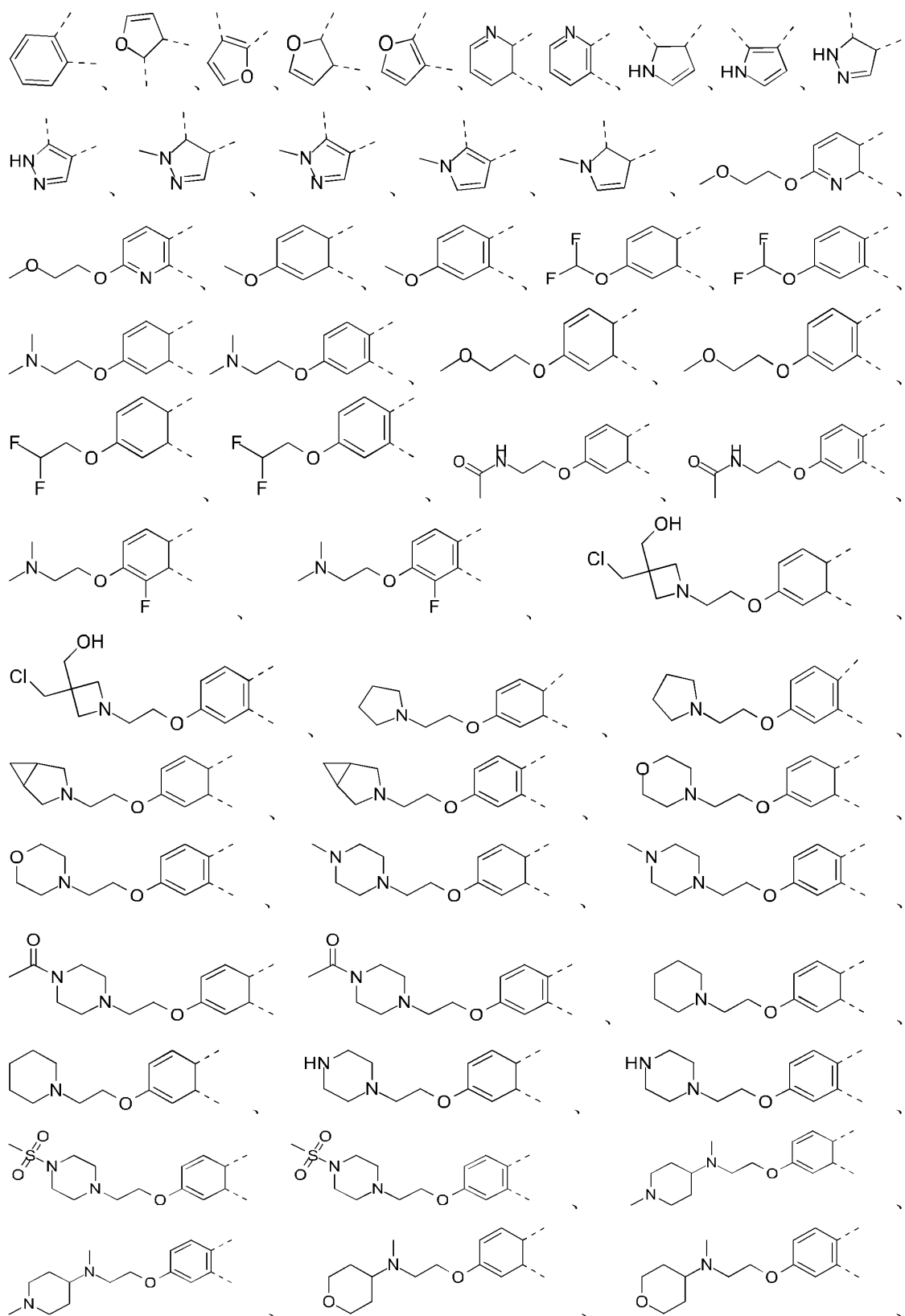
本发明的一些方案中，上述环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基、4~7 元杂环烷基和 4~7 元杂环烯基。

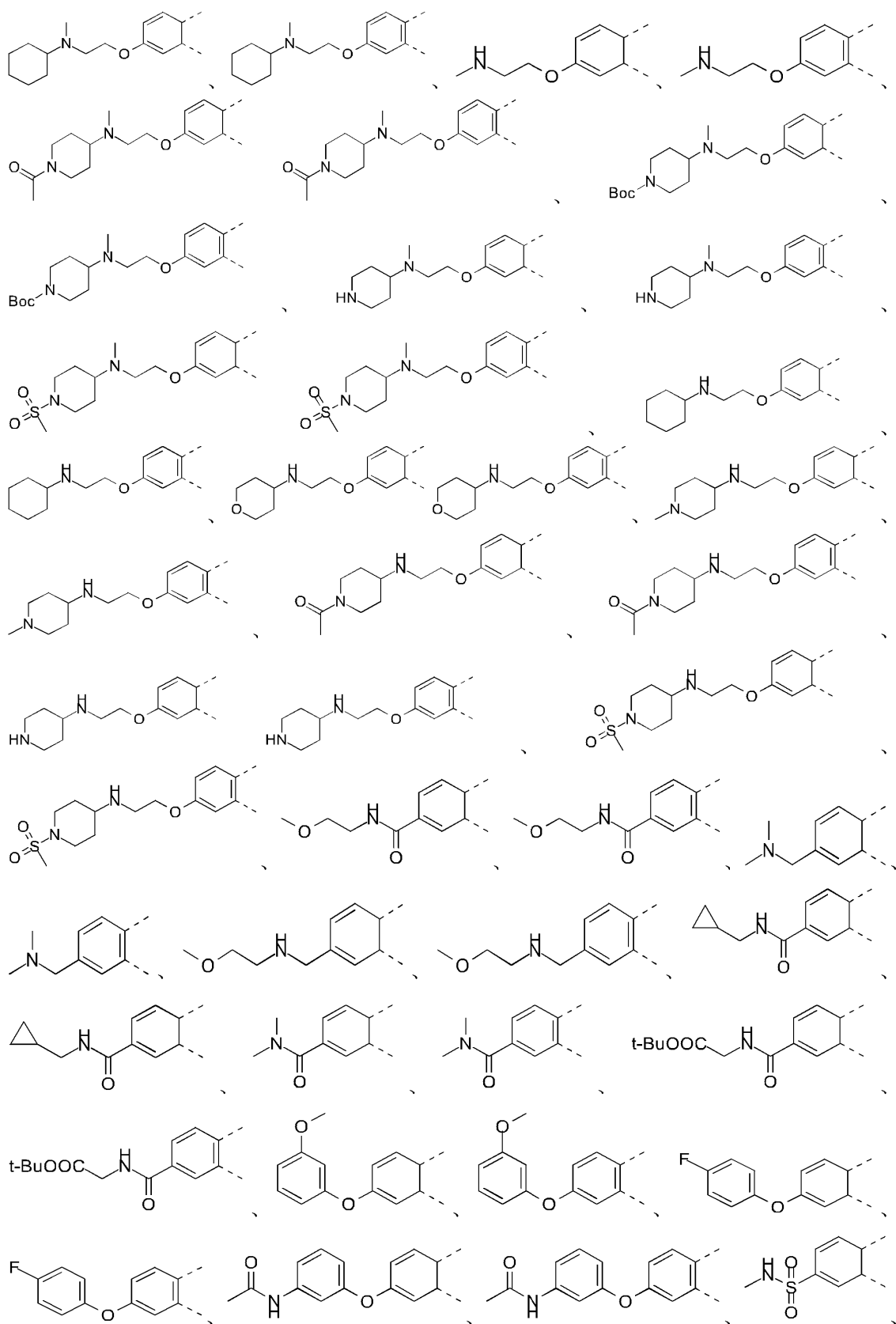
本发明的一些方案中，上述环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基和 4~7 元杂环烯基。

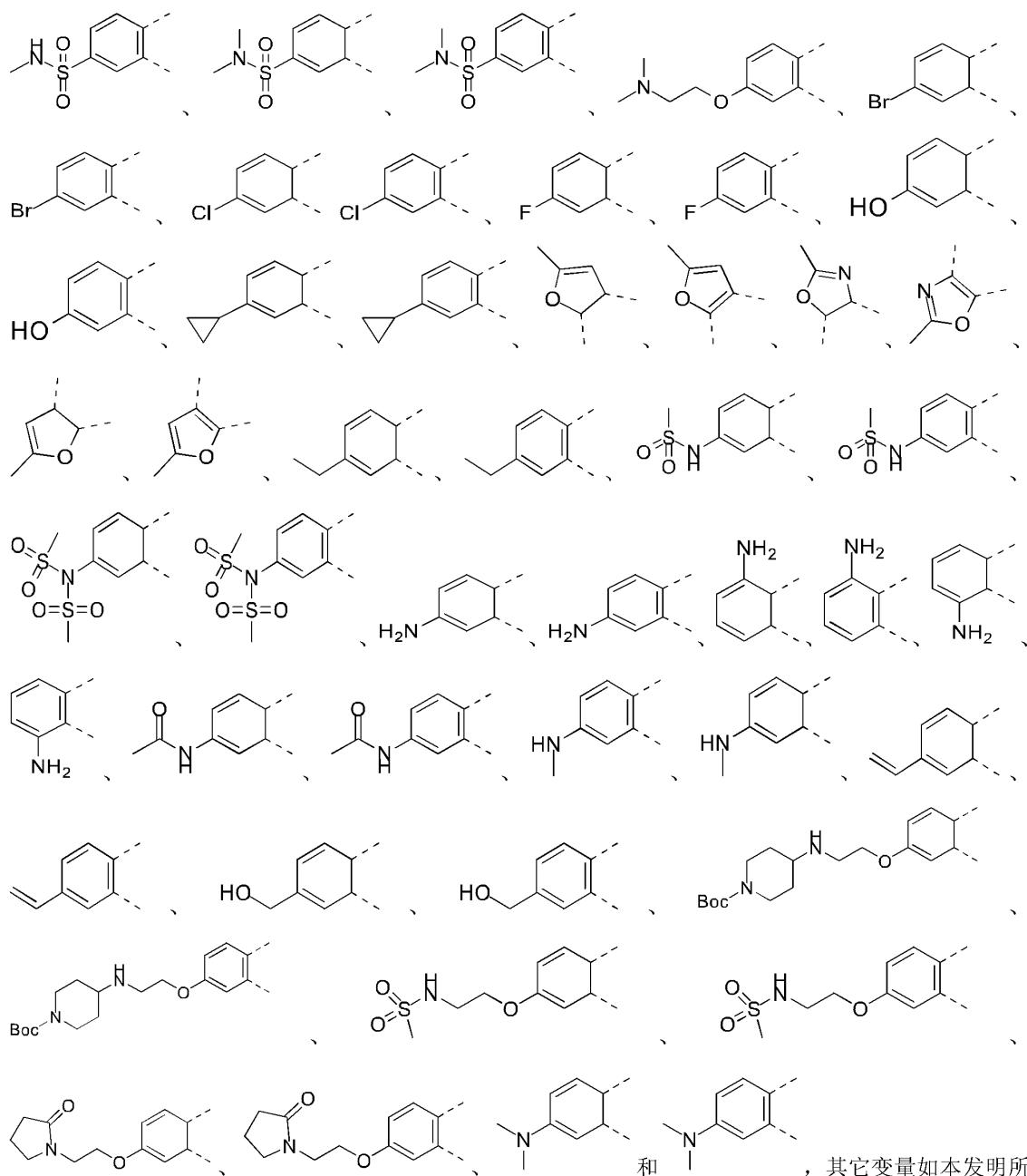
本发明的一些方案中，上述环 A 选自苯基、1,3-环己二烯、1,3-二氧环戊烷基、1,3-间二氧杂环戊烯基、吗啉基、恶唑基、环丁基、氧杂环庚基、噻唑基、四氢噻唑基、呋喃基、2,3-二氢呋喃基、1,4-氧氮杂环庚基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、吡唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、噁唑基、4,5-二氢噁唑基、吡咯基和 2,3-二氢-1H-吡咯基，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环 A 选自苯基、1,3-环己二烯、1,3-二氧环戊烷基、1,3-间二氧杂环戊烯基、呋喃基、2,3-二氢呋喃基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、吡唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、噁唑基、4,5-二氢噁唑基、吡咯基和 2,3-二氢-1H-吡咯基，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基、1,3-二氧环戊烷基、吗啉基、恶唑基、环丁基、氧杂环庚基、噻唑基、四氢噻唑基、呋喃基、1,4-氧杂氮杂环庚基、吡啶基和吡咯基, 其它变量如本发明所定义。

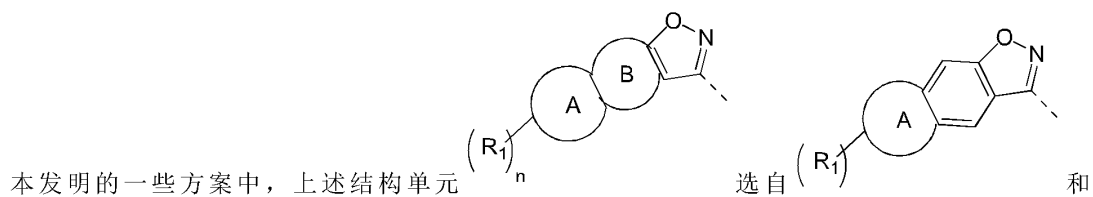


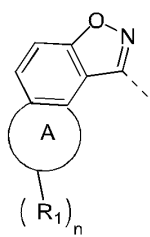




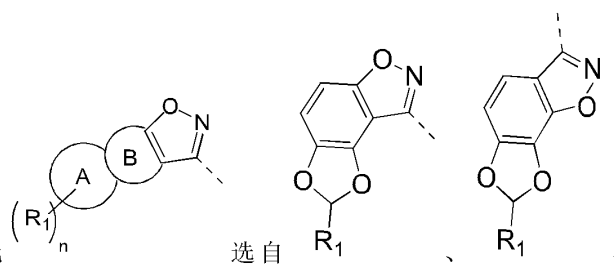
定义。

本发明的一些方案中，上述环 B 选自苯基。

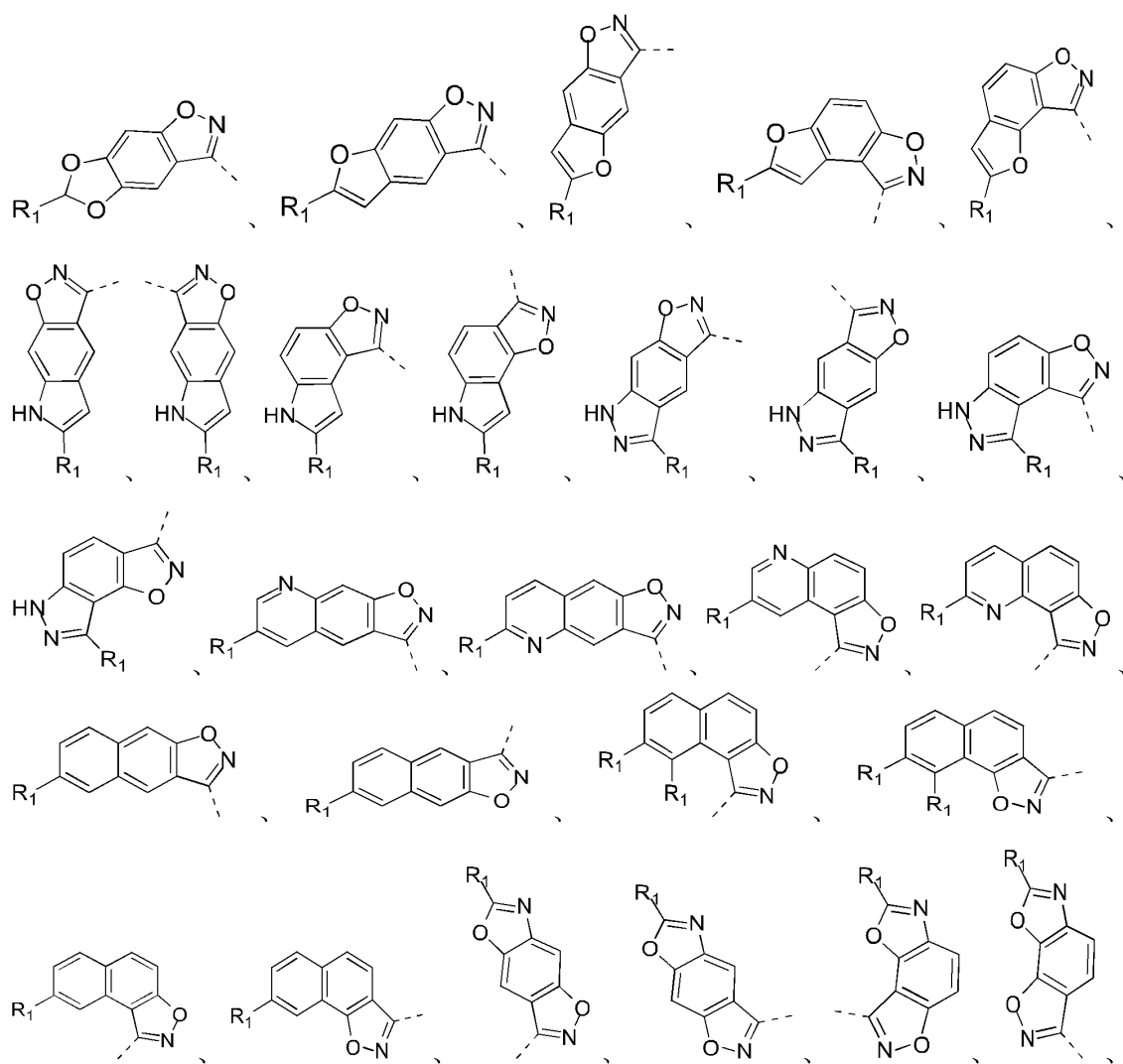


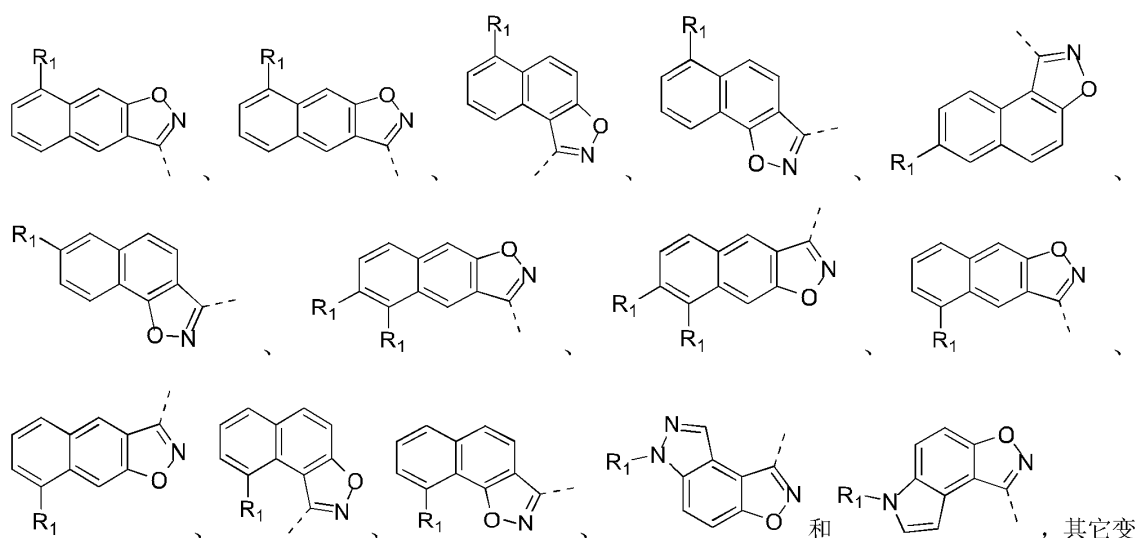


，其它变量如本发明所定义。

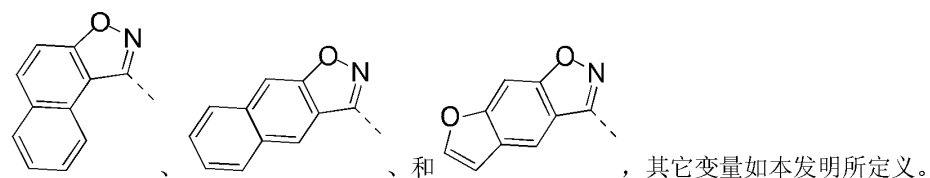
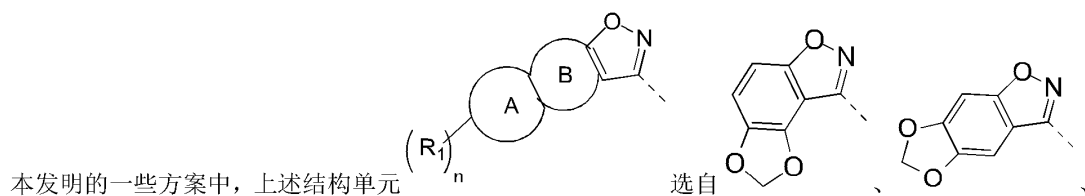
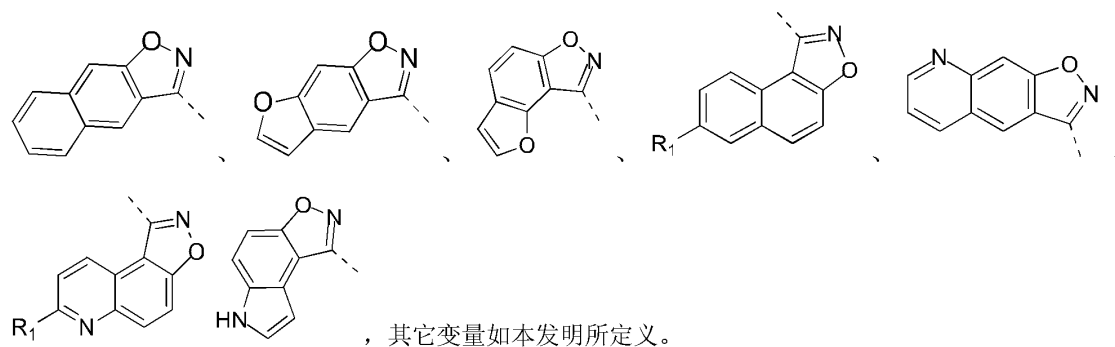
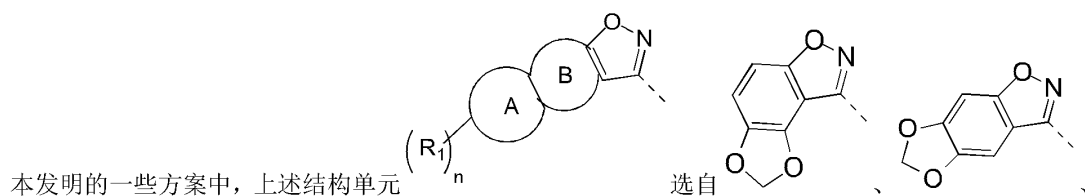


本发明的一些方案中，上述结构单元

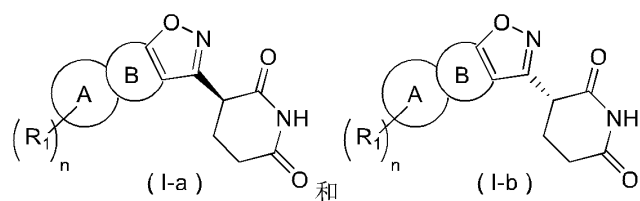


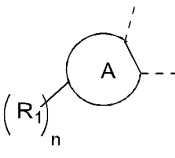
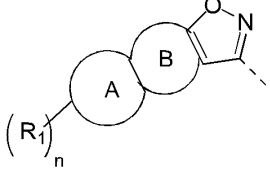


量如本发明所定义。

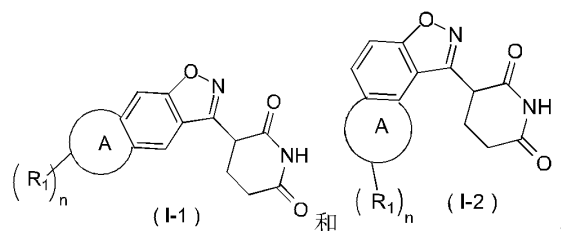


本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自



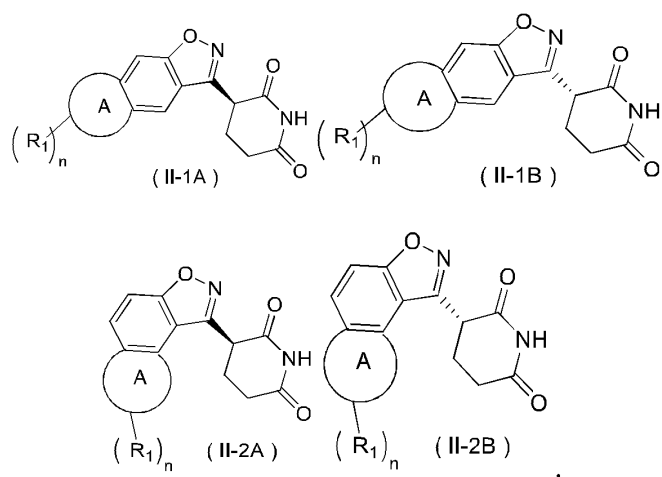
其中, n 、环 A、环 B 和 R_1 , 以及结构单元 、结构单元  如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自



其中, n 、环 A 和 R_1 如本发明所定义。

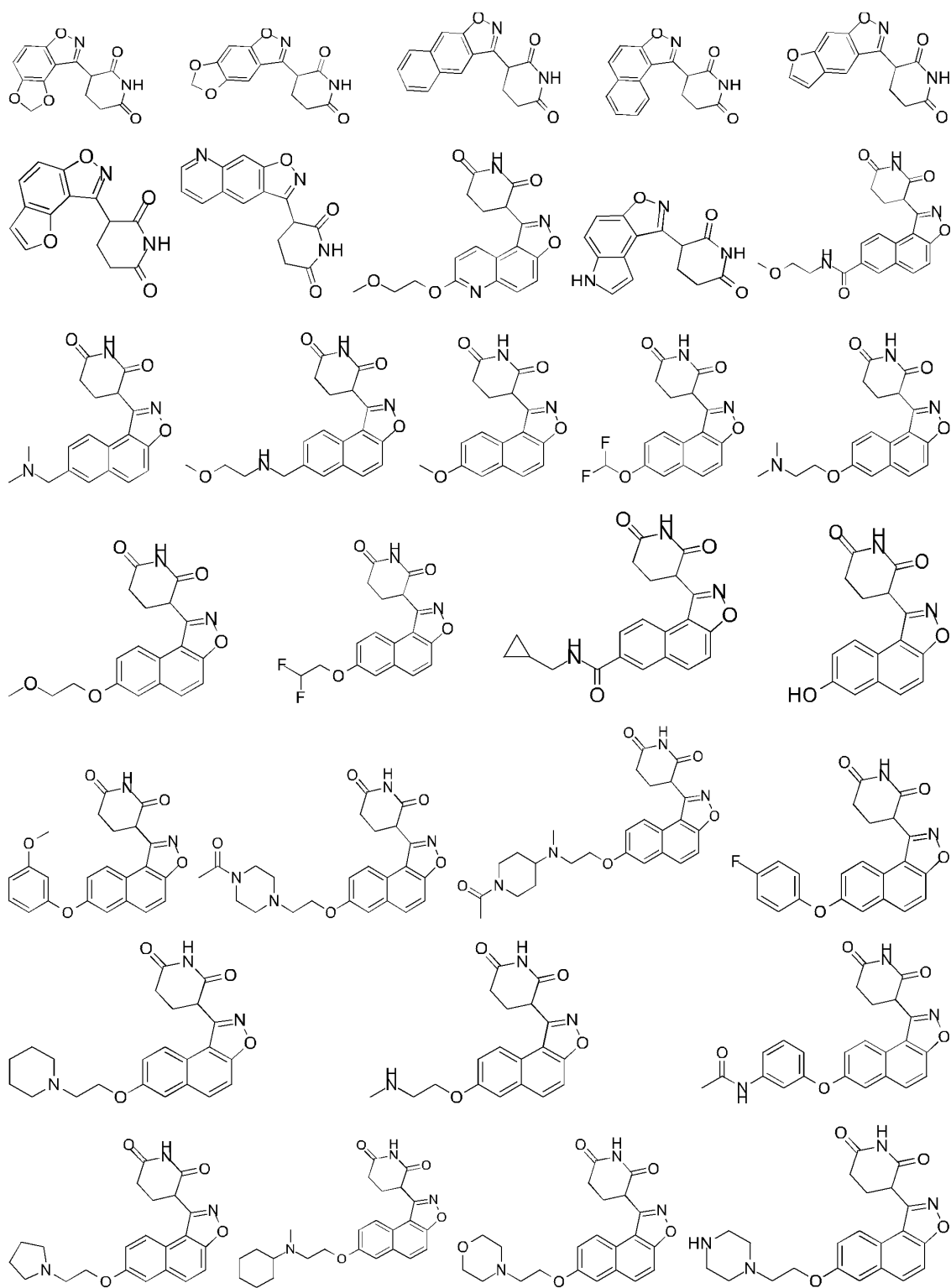
本发明的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自

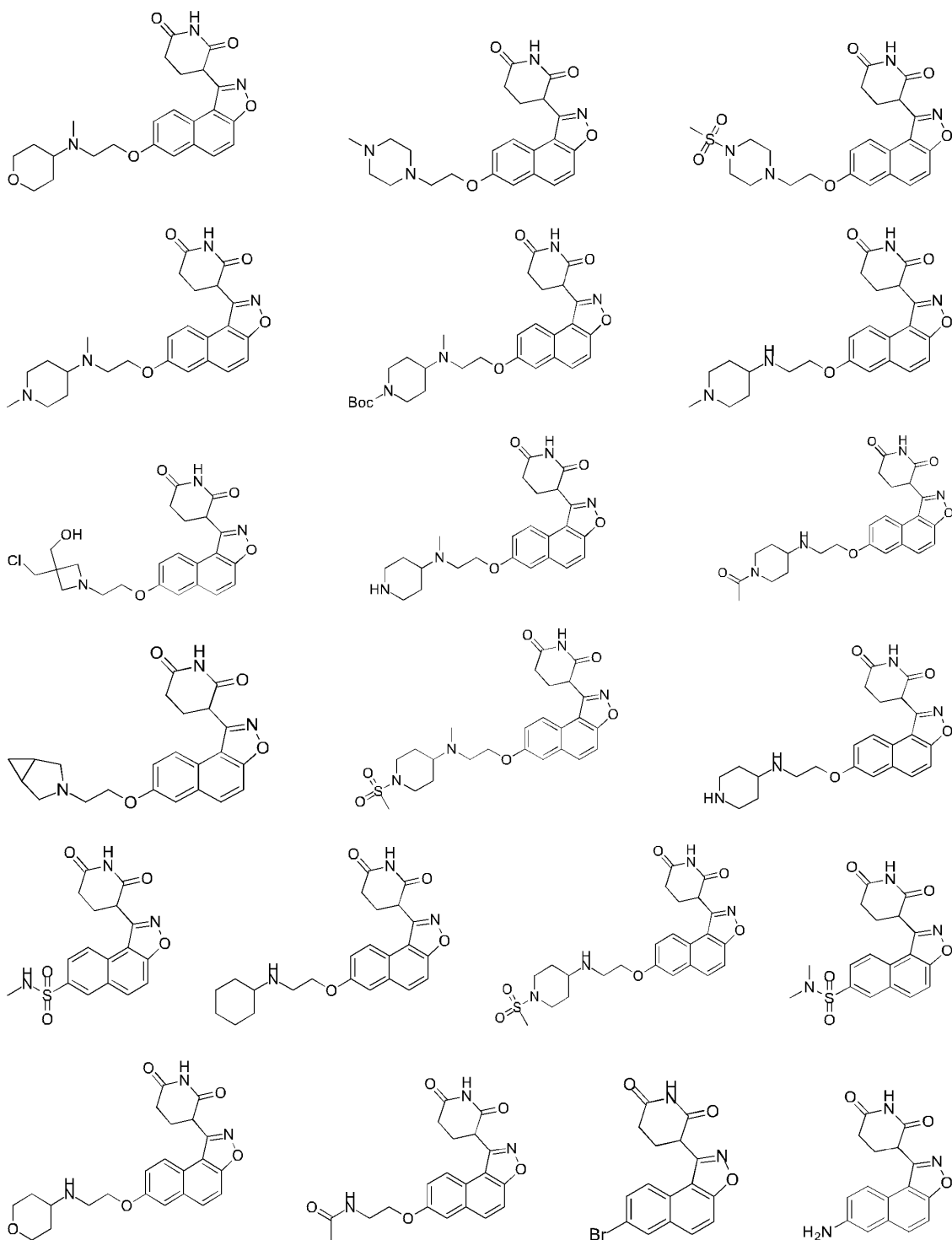


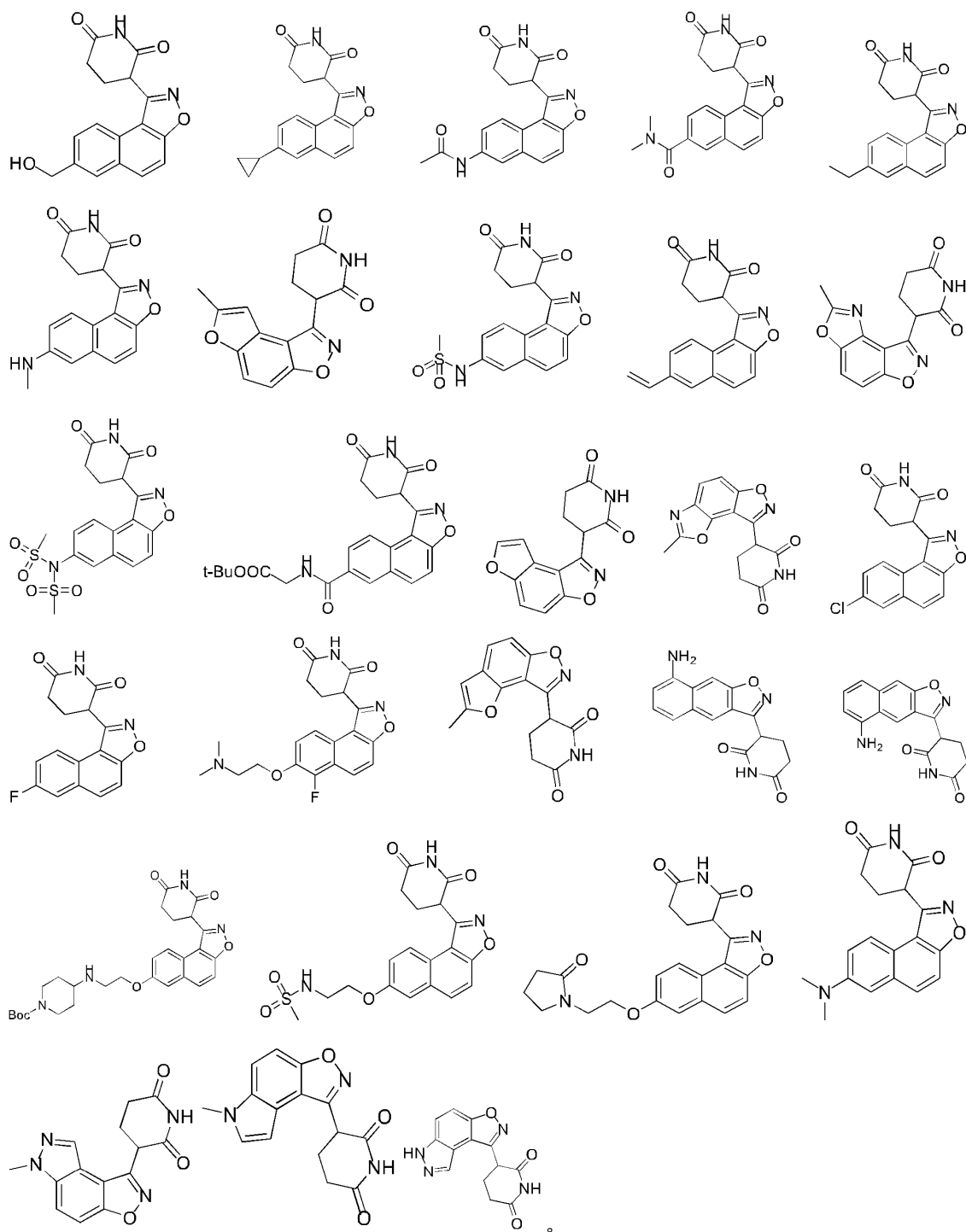
其中, n 、 R_1 、环 A 如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

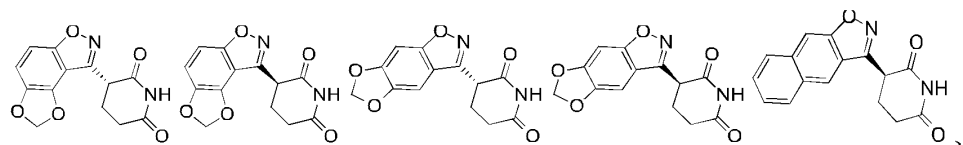
本发明还提供了下式化合物如本发明所定义其药学上可接受的盐, 其选自

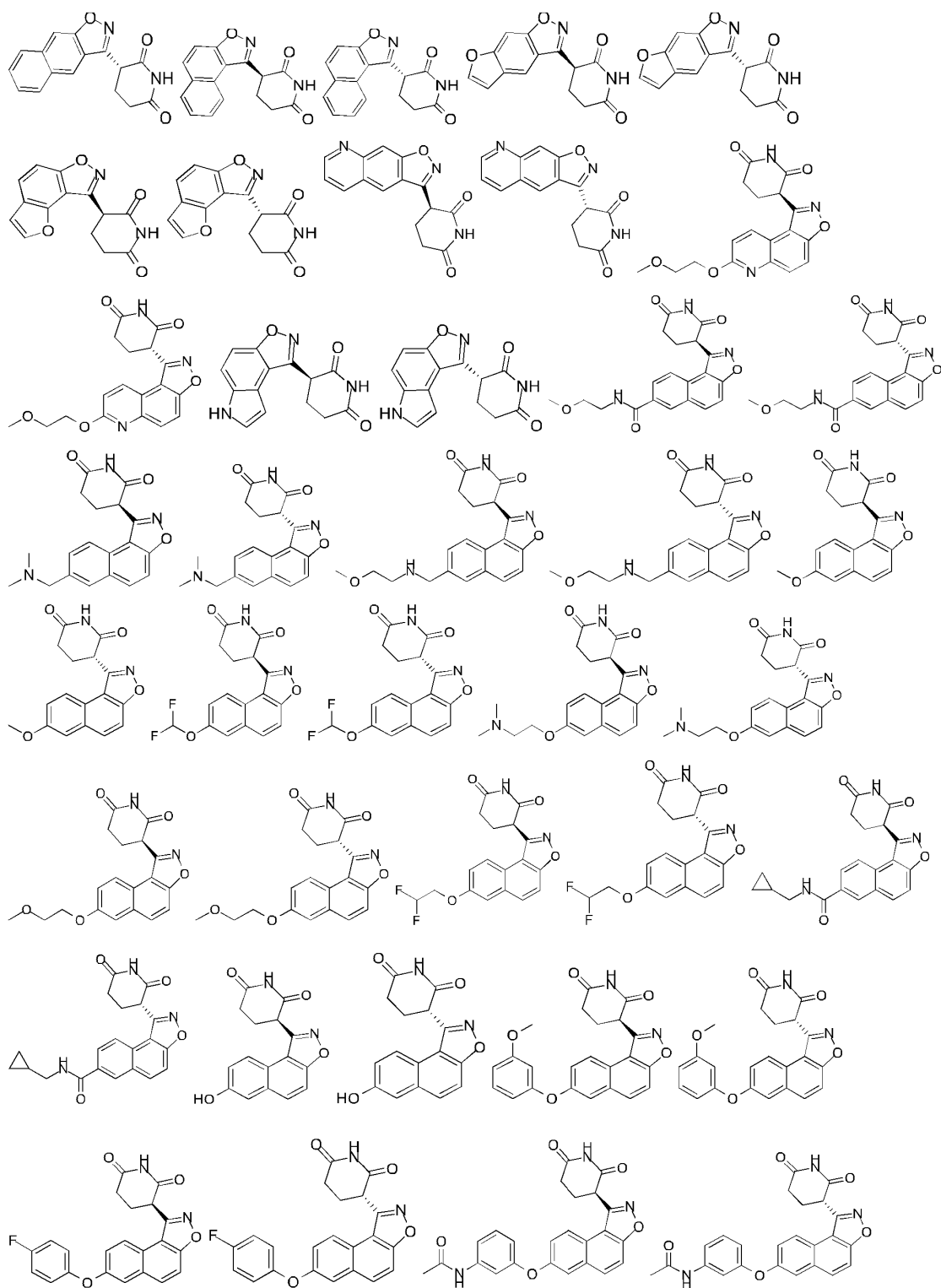


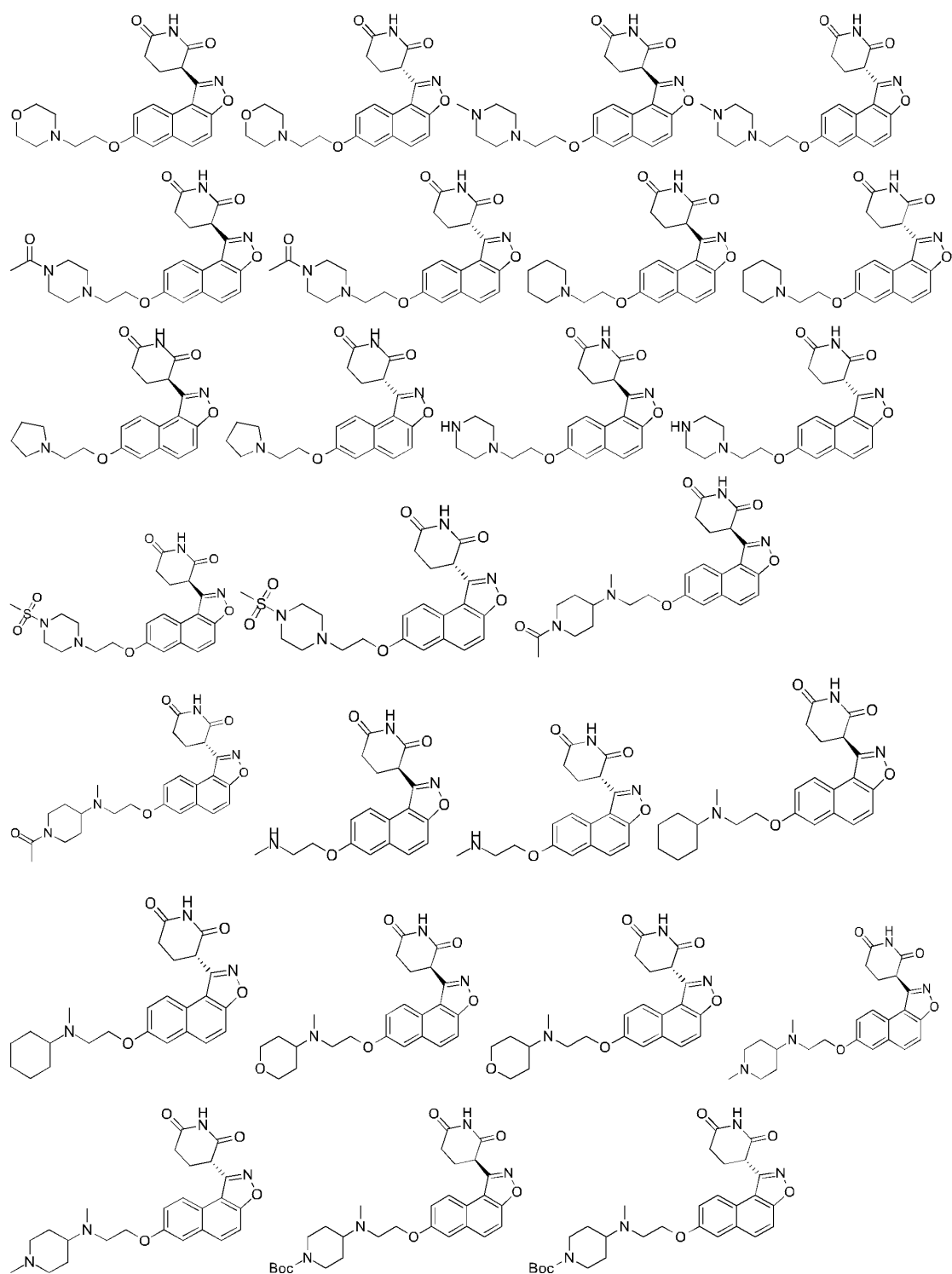


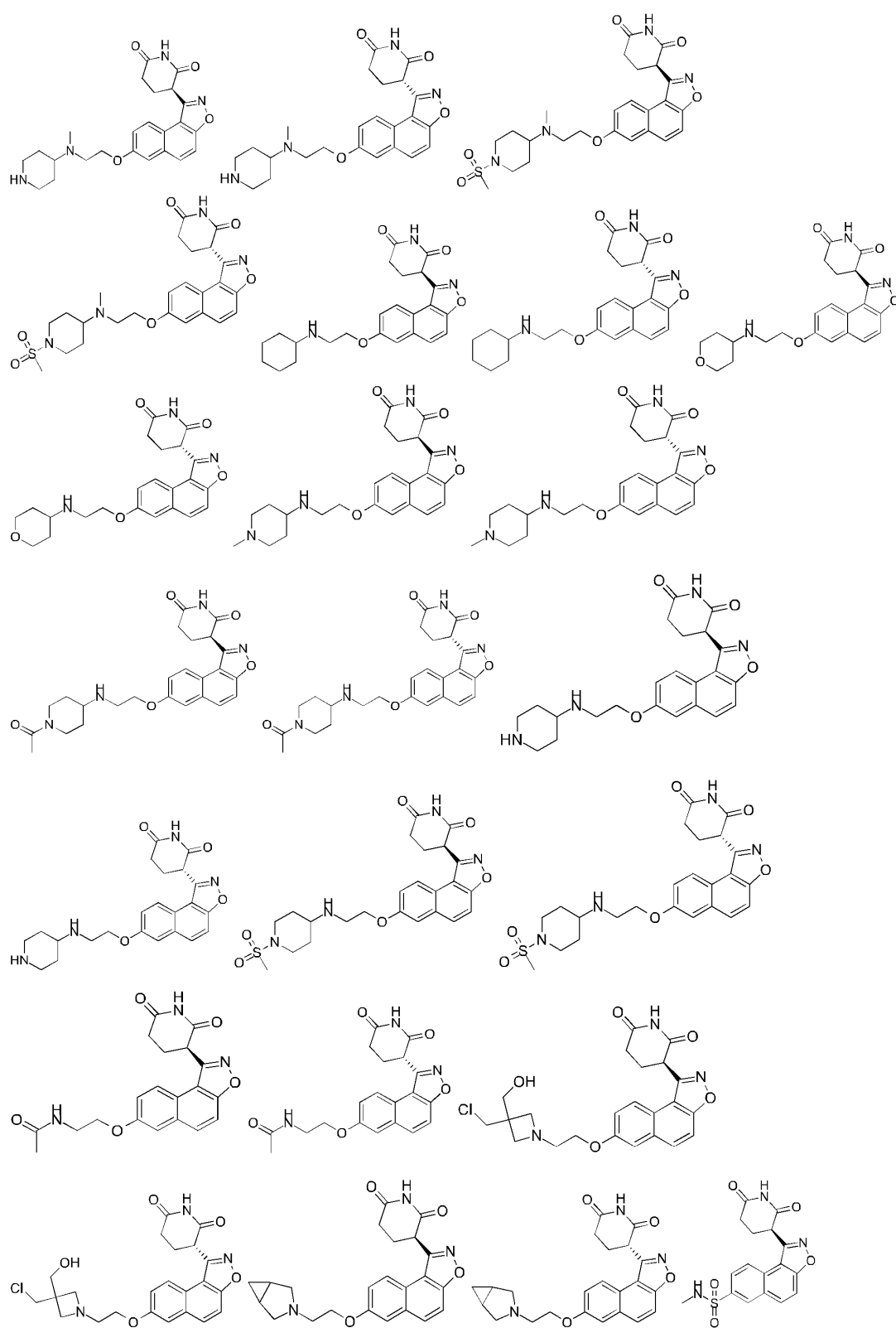


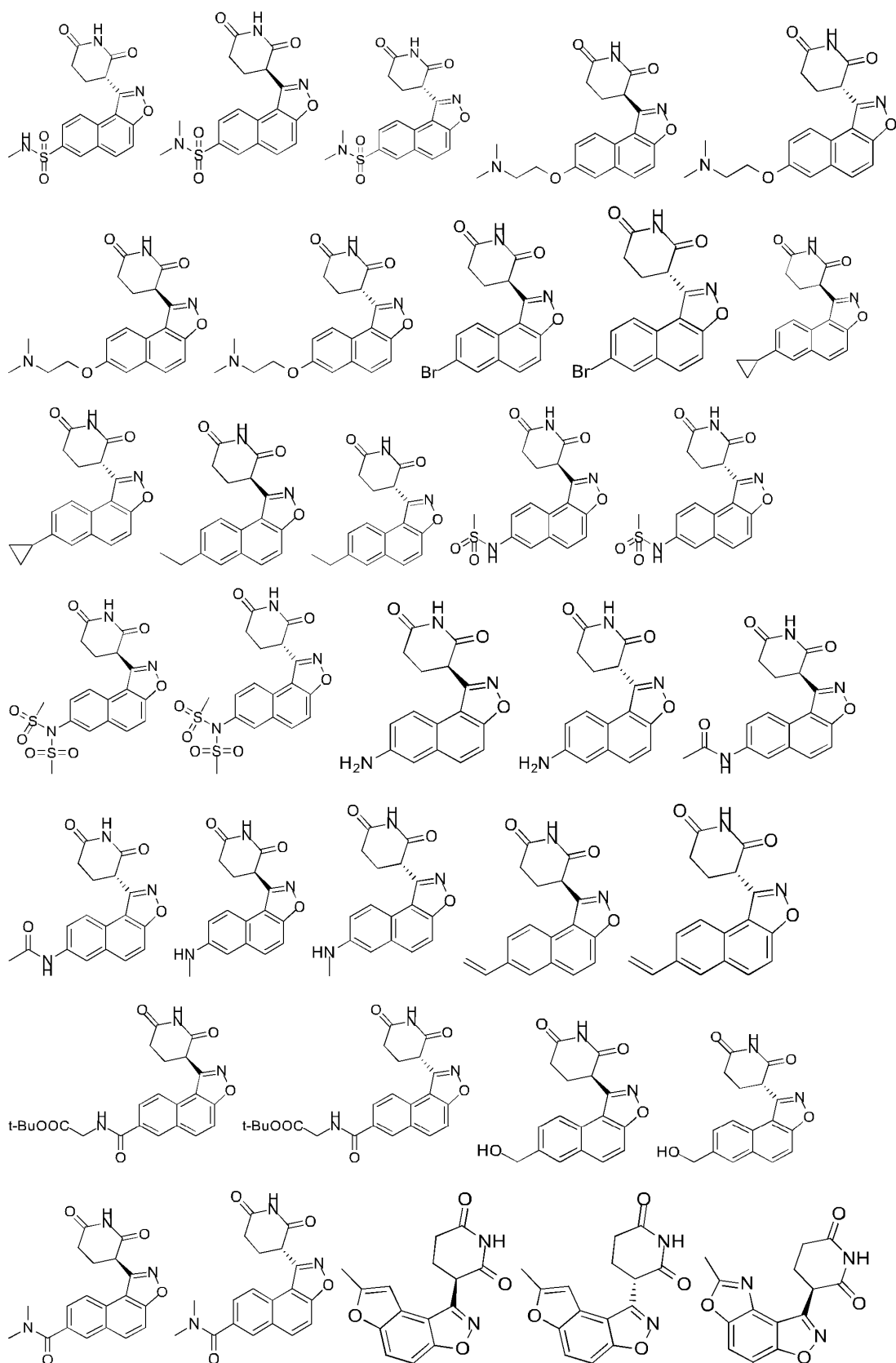
在本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自

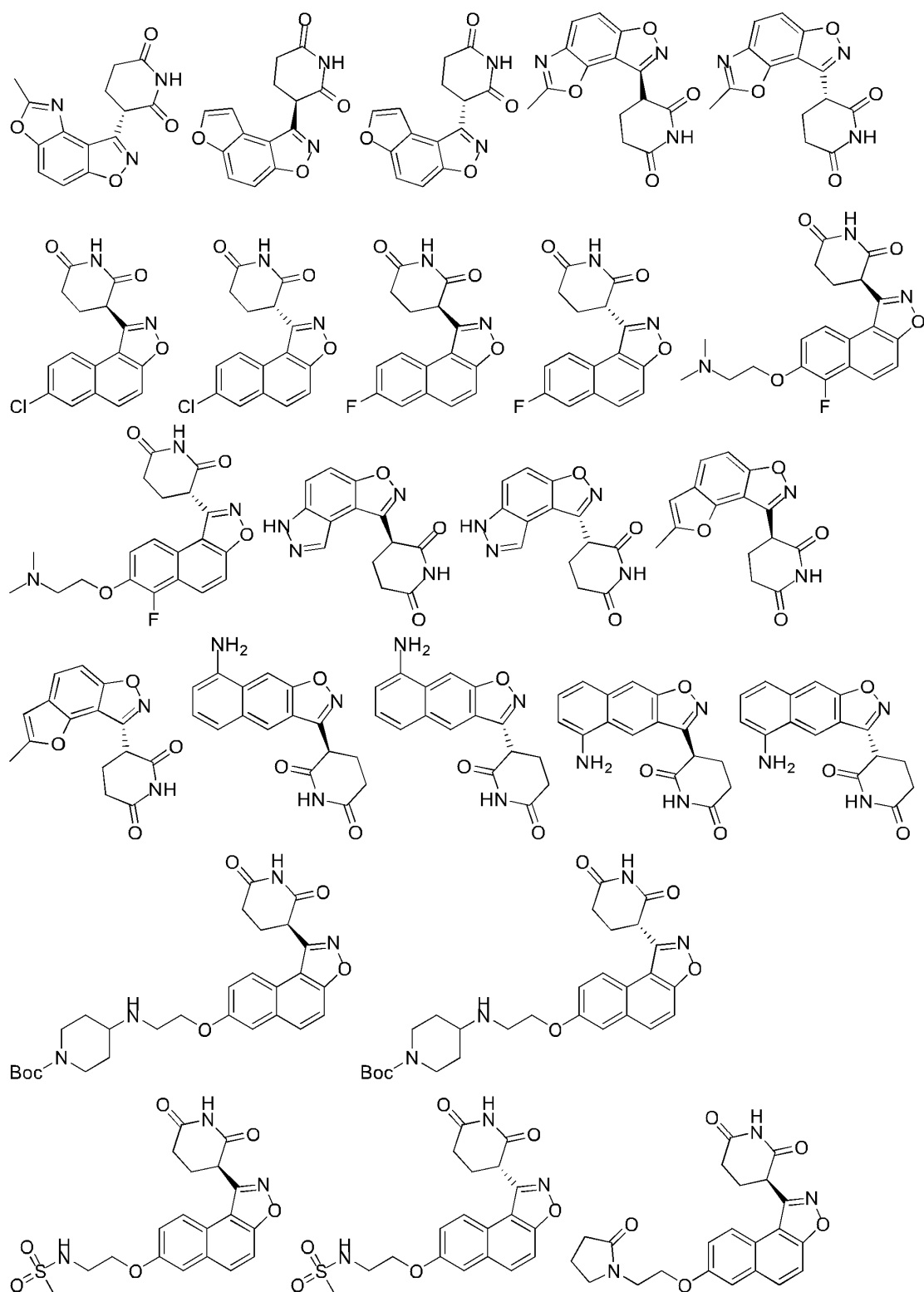


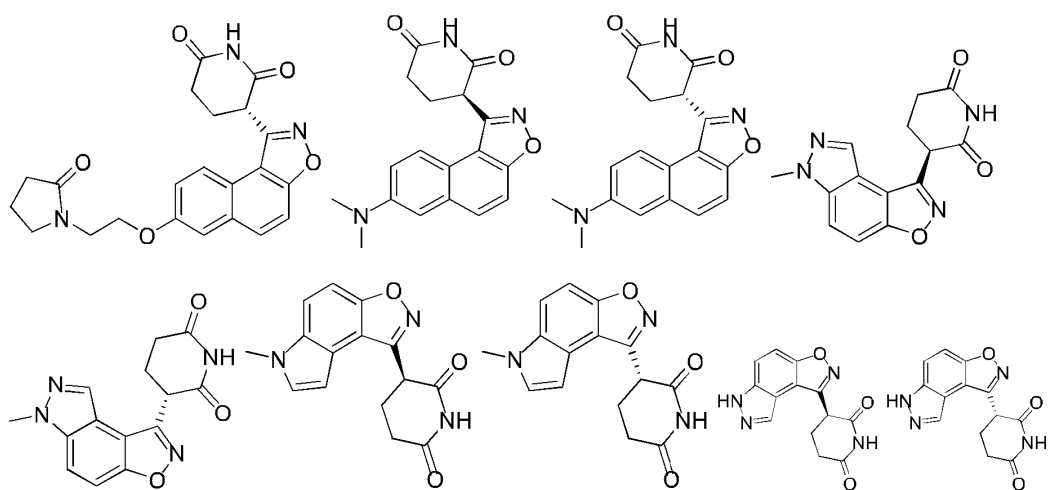












本发明还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐及上述药物组合物在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病药物中的应用。

本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐及上述药物组合物用于治疗 CRBN 蛋白相关疾病的用途。

本发明还提供用于治疗 CRBN 蛋白相关疾病的方法，包括给予治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐及上述药物组合物。

本发明还提供用于治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的上述化合物或其药学上可接受的盐及上述药物组合物。

本发明所述与 CRBN 蛋白相关疾病为多发性骨髓瘤。

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的中性形式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的中性形式接触的方式获得酸加成盐。

本发明的药理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“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 ()。

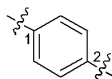
本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

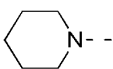
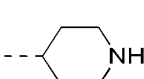
除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

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 (ee 值) 为 80%。

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

除非另有规定,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  
 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。

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(<sup>3</sup>H),碘-125(<sup>125</sup>I)或 C-14(<sup>14</sup>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,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)<sub>0</sub>，表示该连接基团为单键。

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。

除非另有规定，术语“C<sub>1-10</sub> 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 10 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C<sub>1-10</sub> 烷基包括 C<sub>1-10</sub>、C<sub>1-9</sub>、C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>6</sub> 和 C<sub>5</sub> 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）。C<sub>1-12</sub> 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）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基、庚基、辛基等。C<sub>1-6</sub> 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）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基等。C<sub>1-3</sub> 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，“C<sub>2-6</sub> 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C<sub>2-6</sub> 烯基包括 C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>3</sub> 和 C<sub>2</sub> 烯基等；其可以是一价、二价或者多价。C<sub>2-6</sub> 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。C<sub>2-4</sub> 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁间二烯基等。C<sub>2-3</sub> 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。

除非另有规定，术语“C<sub>1-10</sub> 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 6 个碳原子的烷基基团。所述 C<sub>1-10</sub> 烷氧基包括 C<sub>1-10</sub>、C<sub>1-9</sub>、C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>6</sub> 和 C<sub>5</sub> 烷氧基等。C<sub>1-10</sub> 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）、丁氧基（包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基）、戊氧基（包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基）、己氧基等。C<sub>1-6</sub> 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）、丁氧基（包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基）、戊氧基（包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基）、己氧基等。C<sub>1-3</sub> 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“C<sub>1-10</sub> 烷基氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 10 个碳原子的烷基基团。所述 C<sub>1-10</sub> 烷基氨基包括 C<sub>1-10</sub>、C<sub>1-9</sub>、C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>8</sub>、

C<sub>7</sub>、C<sub>6</sub> 和 C<sub>5</sub> 烷基等。C<sub>1-10</sub> 烷基的实例包括但不限于 -NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 等。C<sub>1-6</sub> 烷基的实例包括但不限于 -NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 等。C<sub>1-5</sub> 烷基的实例包括但不限于 -NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 等。C<sub>1-3</sub> 烷基的实例包括但不限于 -NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 等。

除非另有规定，“C<sub>3-10</sub> 环烷基”表示由 3 至 10 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C<sub>3-10</sub> 环烷基包括 C<sub>3-8</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>4-10</sub>、C<sub>4-8</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>、C<sub>5-8</sub> 或 C<sub>5-6</sub> 等；其可以是一价、二价或者多价。C<sub>3-10</sub> 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。C<sub>3-8</sub> 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。C<sub>3-5</sub> 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。C<sub>3-6</sub> 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

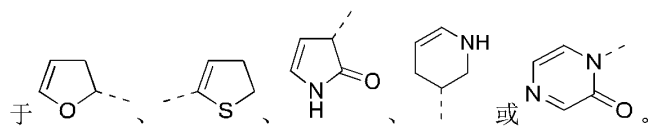
除非另有规定，术语“4-10 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 10 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)<sub>p</sub>，p 是 1 或 2）。其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-10 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-10 元杂环烷基包括 4-8 元、4-6 元、4-5 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-10 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢吡嗪基、高哌啶基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定，术语“4-7 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 7 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)<sub>p</sub>，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“4-7 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-7 元杂环烷基包括 4-6 元、4-5 元、4-7 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡

喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定, 本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭  $\pi$  电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)<sub>p</sub>, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基 (3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定, 术语“4-7 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 4 至 7 个环原子组成的部分不饱和的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)<sub>p</sub>, p 是 1 或 2)。其包括单环、双环和三环体系, 其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环, 此体系的任意环都是非芳香性的。此外, 就该“4-7 元杂环烯基”而言, 杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 4-7 元杂环烯基包括 5-7 元、5-6 元、4-5 元、4 元、5 元和 6 元杂环烯基等。4-8 元杂环烯基的实例包括但不限于



除非另有规定, C<sub>n-n+m</sub> 或 C<sub>n</sub>-C<sub>n+m</sub> 包括 *n* 至 *n+m* 个碳的任何一种具体情况, 例如 C<sub>1-12</sub> 包括 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、和 C<sub>12</sub>, 也包括 *n* 至 *n+m* 中的任何一个范围, 例如 C<sub>1-12</sub> 包括 C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-9</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-9</sub>、C<sub>3-12</sub>、C<sub>6-9</sub>、C<sub>6-12</sub>、和 C<sub>9-12</sub> 等; 同理, *n* 元至 *n+m* 元表示环上原子数为 *n* 至 *n+m* 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 *n* 至 *n+m* 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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。

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；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH<sub>3</sub> 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc<sub>2</sub>O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙胺；SOCl<sub>2</sub> 代表氯化亚砷；CS<sub>2</sub> 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；*n*-Bu<sub>4</sub>NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；M 代表 mol/L。

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。

### 技术效果

本发明化合物展现出对多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 内 IKZF3 蛋白水平明显下调作用；在多发性骨髓瘤细胞系 MM.1S 与 NCI-H929 中展现出优异细胞增殖的抑制作用。另外，本发明化合物的血浆清除率低，口服生物利用度高，展现出优异的药代动力学性质。本发明化合物还在人骨髓瘤 MM.1S 模型上展示了明显的缩瘤作用。

### 附图说明

图 1 本发明化合物 WX001-WX019 在 50 和 500 nM 浓度下处理多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 后，WB 检测细胞内 IKZF3 蛋白水平的变化图。

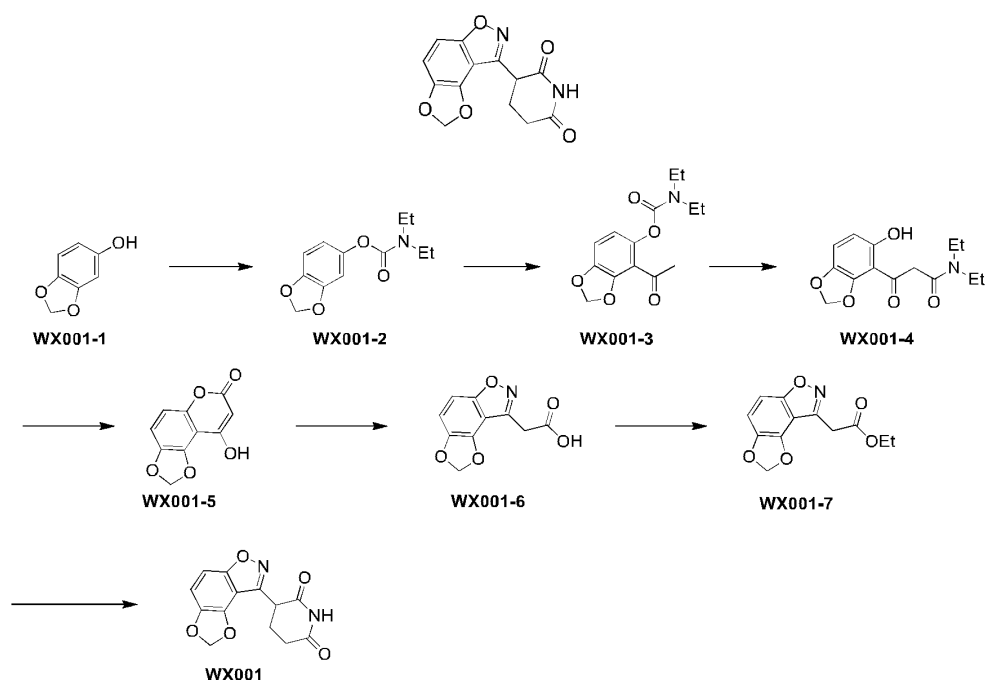
图 2 本发明化合物 WX020-WX038、WX042-WX046、WX054、WX056-WX058、WX063、WX065、WX069、WX071-WX073 在 50 和 500 nM 浓度下处理多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 后，WB 检测细胞内 IKZF3 蛋白水平的变化图。

图 3 本发明化合物 WX039-WX041、WX047-WX053、WX055、WX059-WX062、WX064、WX066-WX068、WX070、WX074-WX079 在 50 和 500 nM 浓度下处理多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 后，WB 检测细胞内 IKZF3 蛋白水平的变化图。

### 具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本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。

#### 实施例 1: WX001



#### 步骤 1: 中间体 **WX001-2** 的合成

室温下, 将 **WX001-1** (2.01 g, 14.55 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 随后加入 N,N-二乙基氯甲酰胺 (1.97 g, 14.55 mmol, 1.84 mL) 和碳酸钾 (4.02 g, 29.11 mmol)。反应混合物升温至 100℃ 并搅拌反应 14 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (60 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂得到目标中间体 **WX001-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.42–3.37 (m, 4H), 1.28–1.17 (m, 6H)。

#### 步骤 2: 中间体 **WX001-3** 的合成

–78℃ 下, 用反应瓶 1, 将中间体 **WX001-2** (2.43 g, 10.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 随后缓慢滴加叔丁基锂的四氢呋喃溶液 (1.3 M, 9.45 mL), 反应混合物在 –78℃ 下搅拌反应 1 小时后, 将氯化锌 (1.40 g, 10.24 mmol) 加入到四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 滴加到上述反应液中, 反应混合物在 –78℃ 下继续搅拌反应 2 小时。室温下, 在反应瓶 2 中, 将乙酰氯 (804.00 mg, 10.24 mmol, 730.91 μL) 和二氯双(三苯基膦)钯 (718.90 mg, 1.02 mmol) 加入到四氢呋喃 (20 mL) 中, 反应混合物冷却至 0℃ 后, 再逐滴滴加二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液 (1 M, 10.24 mL), 反应混合物在 0℃ 下搅拌反应 1 小时。最后在 0℃ 下, 将反应瓶 1 中的反应混合物滴加到反应瓶 2 中, 反应混合物升温至室温并继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 加入饱和氯化铵溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (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: 石油醚/乙酸乙酯=20/1–10/1, 体积比), 得到中间体 **WX001-3**。MS–ESI *m/z*: 280.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.85 (d, *J*=8.4 Hz,

1H), 6.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.48–3.40 (m, 2H), 3.38–3.32 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

步骤 3: 中间体 **WX001-4** 的合成

室温下, 将中间体 **WX001-3** (996 mg, 3.52 mmol, 纯度: 98.75 %) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 随后分批加入钠氢 (352.13 mg, 8.80 mmol, 纯度: 60 %), 反应混合物升温至 100°C 并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (60 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=5/1–3/1, 体积比), 得到目标中间体 **WX001-4**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.54 (s, 1H), 6.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.43 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.30 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.24–1.21 (m, 3H), 1.19–1.16 (m, 3H).

步骤 4: 中间体 **WX001-5** 的合成

室温下, 将中间体 **WX001-4** (762 mg, 2.73 mmol) 溶于甲苯 (8 mL) 中, 随后将三氟乙酸 (933.29 mg, 8.19 mmol, 606.03  $\mu$ L) 滴加到上述溶液中, 反应混合物升温至 100°C 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液过滤, 收集滤饼并减压干燥, 得到中间体 **WX001-5**。MS-ESI  $m/z$ : 207.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.44 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.50 (s, 1H).

步骤 5: 中间体 **WX001-6** 的合成

室温下, 将中间体 **WX001-5** (525 mg, 2.29 mmol, 纯度: 90.10 %) 溶于乙醇 (10.00 mL) 中, 随后加入盐酸羟胺 (478.35 mg, 6.88 mmol) 和醋酸钠 (564.67 mg, 6.88 mmol), 反应混合物升温至 80°C 并搅拌反应 48 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压除去溶剂乙醇。所得残余物加入水 (10 mL), 用稀盐酸 (4 M, 8 mL) 调节 pH=1–2, 乙酸乙酯 (20 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, 滤液减压除去溶剂。所得残余物用石油醚/乙酸乙酯 (10:1, 5 mL) 打浆, 室温下搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤饼用石油醚 (2 mL) 洗涤, 收集滤饼并减压干燥得到中间体 **WX001-6**。MS-ESI  $m/z$ : 221.9 [M+H]<sup>+</sup>.

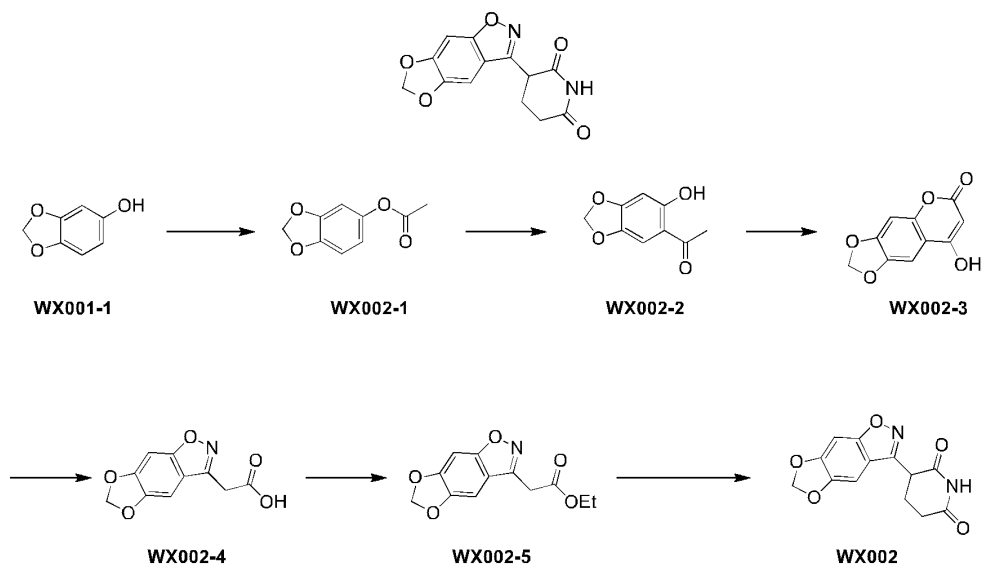
步骤 6: 中间体 **WX001-7** 的合成

室温下, 将中间体 **WX001-6** (427 mg, 543.68  $\mu$ mol, 纯度: 28.16 %) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入浓硫酸 (920.00 mg, 9.19 mmol, 0.5 mL, 纯度: 98 %), 反应混合物升温至 75°C 并搅拌反应 14 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压除去溶剂乙醇, 残余物溶于二氯甲烷 (10 mL) 中。有机相用水 (10 mL×2) 洗涤, 饱和碳酸氢钠溶液 (20 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 **WX001-7**。MS-ESI  $m/z$ : 250.0 [M+H]<sup>+</sup>.

步骤 7: 化合物 **WX001** 的合成

0℃和氮气保护下,将中间体 **WX001-7** (103 mg, 282.28 μmol, 纯度: 68.30%) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5.00 mL) 中,随后加入叔丁醇钾 (31.67 mg, 282.28 μmol), 反应混合物在 0℃下搅拌反应 0.5 小时后,再加入丙酰胺 (20.06 mg, 282.28 μmol), 反应混合物升至室温并继续搅拌反应 1 小时。反应完毕后,加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相,用饱和食盐水 (80 mL×2) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC(流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl) 分离,再经层析板分离 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1, 体积比), 得到化合物 **WX001**。MS-ESI  $m/z$ : 275.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ: 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*=1.2, 14.8 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.44 (dd, *J*=5.2, 12.4 Hz, 1H), 2.91–2.82 (m, 1H), 2.78–2.72 (m, 1H), 2.58–2.47 (m, 1H), 2.32–2.25 (m, 1H).

### 实施例 2: WX002



#### 步骤 1: 中间体 **WX002-1** 的合成

室温和氮气保护下,将 **WX001-1** (6.05 g, 43.80 mmol) 和三乙胺 (6.65 g, 65.70 mmol, 9.15 mL) 溶于二氯甲烷 (80 mL) 中,随后反应混合物冷却至 0℃,再加入乙酰氯 (4.13 g, 52.56 mmol, 3.75 mL), 反应混合物升至室温并在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后,反应混合物慢慢倒入冰水 (300 mL) 中,用二氯甲烷 (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=50/1–20/1, 体积比), 得到目标中间体 **WX002-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

#### 步骤 2: 中间体 **WX002-2** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX002-1** (3.02 g, 16.76 mmol) 溶于醋酸 (5 mL) 和三氟化硼乙醚 (5 mL) 中，反应混合物加热至 100℃ 并在 100℃ 下搅拌反应 0.5 小时。反应完毕后，冷却至室温，反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (80 mL) 调节 pH 至 9–10，用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取。合并有机相，用水 (60 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=100/1–10/1，体积比)，得到目标中间体 **WX002-2**。MS–ESI  $m/z$ : 181.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 12.96 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

### 步骤 3: 中间体 **WX002-3** 的合成

0℃ 和氮气保护下，将中间体 **WX002-2** (0.808 g, 3.91 mmol, 纯度: 87.23%) 溶于碳酸二乙酯 (15 mL) 中，加入钠氢 (625.96 mg, 15.65 mmol, 纯度: 60%)，反应混合物加热至 130℃ 并在 130℃ 下搅拌反应 5 小时。反应完毕后，冷却至室温，反应混合物倒入冰水 (50 mL) 中，用甲基叔丁基醚 (20 mL×3) 萃取。有机相丢弃，水相用 2 M 稀盐酸 (5 mL) 水溶液调节 pH 至 3–4，反应混合物过滤，滤液丢弃，滤饼减压除去溶剂。所得物用石油醚/乙酸乙酯 (10:1, 11 mL, 体积比) 打浆，过滤，用石油醚 (20 mL) 洗涤得到中间体 **WX002-3**。MS–ESI  $m/z$ : 206.9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 12.38 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.47 (s, 1H).

### 步骤 4: 中间体 **WX002-4** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX002-3** (1.17 g, 5.38 mmol)、盐酸羟胺 (727.42 mg, 10.47 mmol) 和醋酸钠 (858.67 mg, 10.47 mmol) 溶于乙醇 (20.00 mL) 中，反应混合物加热至 80℃ 并在 80℃ 下搅拌反应 24 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压除去乙醇。所得残余物加入水 (50 mL) 稀释，用 2 M 稀盐酸水溶液调节 pH 至 1–2，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，滤液减压除去溶剂，用石油醚/乙酸乙酯 (10:1, 50 mL, 体积比) 打浆，石油醚 (20 mL) 洗涤，得到中间体 **WX002-4**。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 12.79 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.97 (s, 2H).

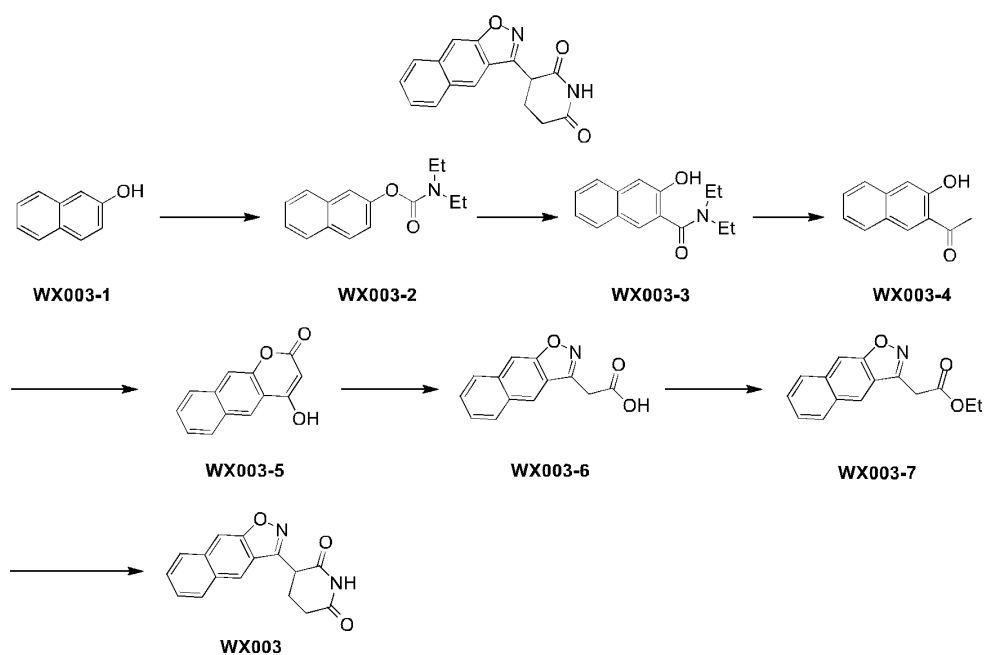
### 步骤 5: 中间体 **WX002-5** 的合成

室温下，将中间体 **WX002-4** (1.21 g, 3.64 mmol, 纯度: 66.6%) 溶于乙醇 (20 mL) 中，加入浓硫酸 (364.67 mg, 3.64 mmol, 198.19  $\mu$ L, 纯度: 98%)，反应混合物加热至 80℃ 并在 80℃ 下搅拌反应 12 小时。反应完毕后，冷却至室温，加入冰水 (50 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相，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=10/1–5/1，体积比)，得到中间体 **WX002-5**。MS–ESI  $m/z$ : 250.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.14 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.20 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

### 步骤 6: 中间体 **WX002** 的合成

在 0℃和氮气保护下,将中间体 **WX002-5** (0.485 g, 1.92 mmol, 纯度: 98.71%) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中,随后依次加入叔丁醇钾 (215.55 mg, 1.92 mmol) 和丙烯酰胺 (273.08 mg, 3.84 mmol), 反应混合物在 0℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后,加入水 (50 mL) 稀释,用乙酸乙酯 (50 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,滤液减压除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl) 分离,得到化合物 **WX002**。MS-ESI  $m/z$ : 275.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.05 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.47 (dd,  $J=5.0, 11.8$  Hz, 1H), 2.81–2.69 (m, 1H), 2.63–2.53 (m, 1H), 2.49–2.40 (m, 1H), 2.22–2.10 (m, 1H).

### 实施例 3: WX003



#### 步骤 1: 中间体 **WX003-2** 的合成

室温下,将 **WX003-1** (50 g, 346.81 mmol) 和二乙胺基甲酰氯 (70.54 g, 520.22 mmol) 溶于乙腈 (500 mL) 中,随后加入碳酸钾 (71.90 g, 520.22 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后,反应混合物过滤,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=1/0–3/1, 体积比), 得到目标中间体 **WX003-2**。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.90–7.77 (m, 3H), 7.62 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.32 (dd,  $J=2.3, 8.8$  Hz, 1H), 3.59–3.33 (m, 4H), 1.41–1.19 (m, 6H).

#### 步骤 2: 中间体 **WX003-3** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX003-2** (10 g, 41.10 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中,反应液冷却至 -78℃,随后缓慢加入二异丙基氨基锂的四氢呋喃和正庚烷混合溶液 (2 M, 24.66 mL), 反应混合物升至室温并搅拌反应 12 小时。反应完毕后,得到粗品中间体 **WX003-3** 的四氢呋喃溶液 (124 mL), 直接用于下一

步反应。

**步骤 3: 中间体 WX003-4 的合成**

-78℃下, 向粗品中间体 **WX003-3** 的四氢呋喃溶液 (32.64 mmol, 99 mL) 加入二异丙基氨基锂四氢呋喃和正庚烷的混合溶液 (2 M, 46.03 mL), 反应混合物升至 0℃, 随后加入三甲基氯硅烷 (4.29 g, 39.46 mmol, 5.01 mL), 反应混合物在 0℃下搅拌反应 15 分钟, 然后升至室温并继续搅拌反应 15 分钟。反应完毕后, 将反应液倒入冰水 (100 mL) 中, 用 2 M 稀盐酸调节 pH 至 6-7, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 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), 得到目标中间体 **WX003-4**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J*=1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.79 (s, 3H).

**步骤 4: 中间体 WX003-5 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX003-4** (3.8 g, 20.41 mmol) 溶于甲苯 (80 mL) 中, 随后依次加入钠氢 (3.26 g, 81.63 mmol, 纯度: 60%) 和碳酸二乙酯 (9.64 g, 81.63 mmol, 9.89 mL), 反应混合物加热至 120℃并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入冰水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 分液后除去有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 除去有机相。水相用 2 M 稀盐酸调节 pH 至 5-6, 有淡黄色固体生成, 过滤, 收集固体, 固体真空干燥, 得到目标中间体 **WX003-5**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 1H), 5.69 (s, 1H).

**步骤 5: 中间体 WX003-6 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX003-5** (2.2 g, 10.37 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中, 随后依次加入盐酸羟胺 (2.52 g, 36.29 mmol) 和乙酸钠 (2.98 g, 36.29 mmol), 反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 7 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压除去溶剂, 所得残余物加入饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL), 过滤, 滤液用 1 M 稀盐酸调节 pH 至 3-4, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 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 **WX003-6**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.99 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H).

**步骤 6: 中间体 WX003-7 的合成**

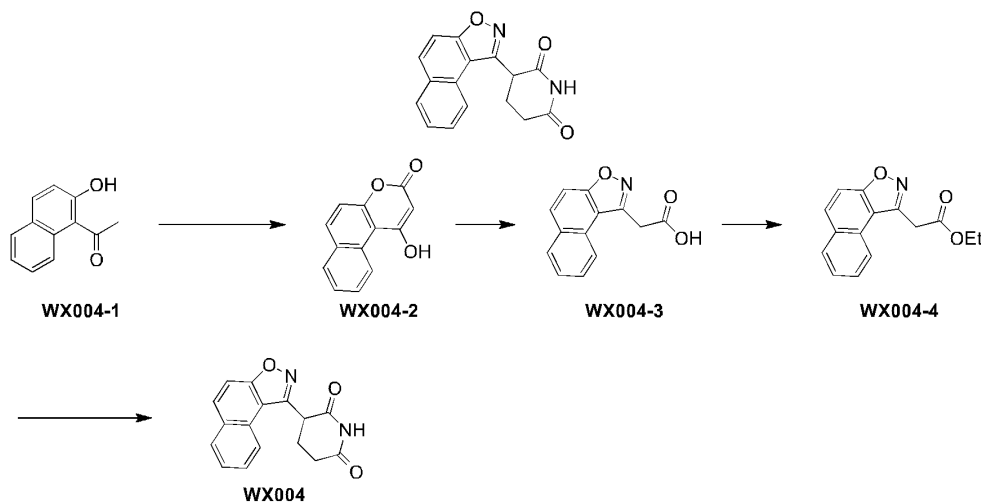
室温和氮气保护下, 将中间体 **WX003-6** (350 mg, 1.54 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 随后加入浓硫酸 (644.00 mg, 6.57 mmol, 350.00 μL), 反应混合物加热至 70℃并搅拌反应 5 小时。反应完毕后, 冷却至室温,

减压除去溶剂, 所得残余物加入水 (50 mL) 和 乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 分液后收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-5/1, 体积比), 得到中间体 **WX003-7**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.28 (s, 1H), 8.05–7.95 (m, 3H), 7.65–7.54 (m, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 4.25 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

#### 步骤 7: 中间体 **WX003** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX003-7** (250 mg, 979.36  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 随后依次加入丙烯酰胺 (69.61 mg, 979.36  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾 (109.90 mg, 979.36  $\mu$ mol), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 分液后收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×5)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl) 分离, 得到目标化合物 **WX003**。MS-ESI  $m/z$ : 281.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (dd,  $J=8.6, 11.4$  Hz, 2H), 7.64 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 4.74 (dd,  $J=5.0, 11.8$  Hz, 1H), 2.92–2.77 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 2H), 2.36–2.22 (m, 1H)。

#### 实施例 4: **WX004**



#### 步骤 1: 中间体 **WX004-2** 的合成

室温下, 将 **WX004-1** (9 g, 48.33 mmol) 和碳酸二乙酯 (80 mL) 溶于甲苯 (80 mL) 中, 冷却至 0°C, 缓慢分批加入钠氢 (9.67 g, 241.67 mmol, 纯度: 60%), 随后反应混合物加热至 120°C 并在 120°C 下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应混合物倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取, 有机相丢弃。水相用浓盐酸调节 pH 至 1–2, 用乙酸乙酯 (200 mL×3) 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, 得到目标中间体 **WX004-2**。

#### 步骤 2: 中间体 **WX004-3** 的合成

室温下, 将中间体 **WX004-2** (7 g, 32.99 mmol) 溶于甲醇 (80 mL) 中, 依次加入碳酸氢钠 (9.70 g, 115.46 mmol) 和盐酸羟胺 (8.02 g, 115.46 mmol), 反应混合物加热至 75℃并在 75℃下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应混合物减压除去溶剂。所得残余物加入 1M 氢氧化钠水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相丢弃。水相用浓盐酸调节 pH 至 2, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 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 **WX004-3**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.03 (br s, 1H), 8.26–8.09 (m, 3H), 7.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J*=1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.67–7.58 (m, 1H), 4.39 (s, 2H).

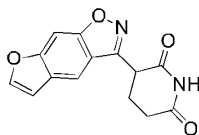
#### 步骤 3: 中间体 **WX004-4** 的合成

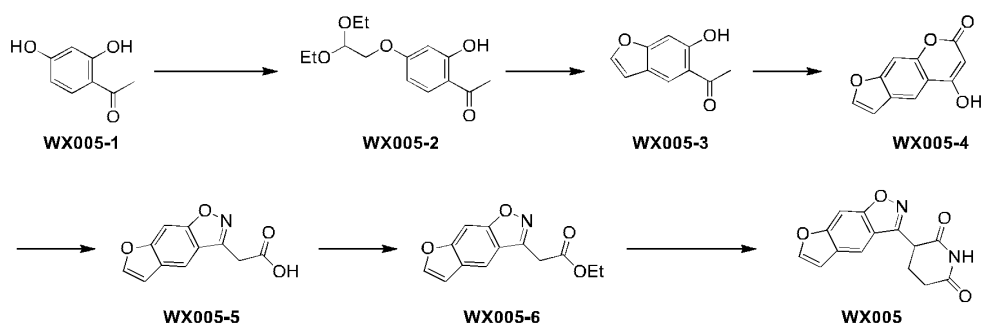
室温下, 将中间体 **WX004-3** (3.5 g, 15.40 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中, 随后加入浓硫酸 (6.44 g, 64.35 mmol, 3.50 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 90℃并在 90℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应混合物减压除去溶剂。所得残余物加入水 (30 mL) 稀释, 用氢氧化钠水溶液 (1 N) 调节 pH 至 9, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30/1–20/1, 体积比), 得到中间体 **WX004-4**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.24–8.08 (m, 3H), 7.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J*=1.3, 7.1, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J*=1.2, 7.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

#### 步骤 4: 中间体 **WX004** 的合成

室温下, 将中间体 **WX004-4** (3.4 g, 13.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 冷却至 0℃, 随后加入丙烯酰胺 (946.71 mg, 13.32 mmol) 和叔丁醇钾 (1.49 g, 13.32 mmol), 反应混合物升至室温并在室温下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 加入水 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。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, 所得残余物经过制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl) 分离, 得到目标化合物 **WX004**。MS-ESI *m/z*: 281.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.16 (s, 1H), 8.29–8.12 (m, 3H), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 7.69–7.60 (m, 1H), 5.07 (dd, *J*=4.4, 11.6 Hz, 1H), 2.92–2.77 (m, 1H), 2.72–2.54 (m, 2H), 2.42–2.27 (m, 1H).

#### 实施例 5: **WX005**





#### 步骤 1: 中间体 **WX005-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将 **WX005-1** (20 g, 131.45 mmol, 16.95 mL) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中, 随后依次加入碳酸钾 (18.17 g, 131.45 mmol) 和溴乙醛缩乙二醇 (25.91 g, 131.45 mmol, 19.77 mL), 反应混合物加热至 100℃ 并在 100℃ 下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (400 mL) 稀释, 用石油醚/乙酸乙酯混合溶液 (体积比 3/1, 100 mL×4) 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, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到目标中间体 **WX005-2**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.70 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.84 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.77 (qd, *J*=7.1, 9.4 Hz, 2H), 3.64 (qd, *J*=7.0, 9.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 6H)。

#### 步骤 2: 中间体 **WX005-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX005-2** (14 g, 52.18 mmol) 溶于甲苯 (200 mL) 中, 随后加入多聚磷酸 (14 g), 反应混合物加热至 120℃ 并在 120℃ 下搅拌反应 20 分钟。反应完毕后, 冷却至室温, 收集反应液上清液, 下层悬浊液倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液与上清液合并, 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=1/0-95/1, 体积比), 得到目标中间体 **WX005-3**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.43 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (dd, *J*=0.8, 2.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H)。

#### 步骤 3: 中间体 **WX005-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX005-3** (2.1 g, 11.92 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 中, 加入碳酸二乙酯 (5.63 g, 47.68 mmol, 5.78 mL), 随后再分批加入钠氢 (1.91 g, 47.68 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至 120℃ 并在 120℃ 下搅拌反应 2.5 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入到冰水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 有机相丢弃。水相用 1 M 稀盐酸调节 pH 至 3-4, 同时有大量固体生成, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到中间体 **WX005-4**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.55 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H)。

#### 步骤 4: 中间体 **WX005-5** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX005-4** (2.1 g, 10.39 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中,随后依次加入盐酸羟胺 (2.53 g, 36.36 mmol) 和醋酸钠 (2.98 g, 36.36 mmol),反应混合物加热至 80℃并在 80℃下搅拌反应 6 小时。反应完毕后,冷却至室温,减压除去溶剂,所得残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL),过滤,滤液用 1M 稀盐酸水溶液调节 pH 至 3-4,随后用乙酸乙酯(30 mL×3) 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 **WX005-5**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.89 (br s, 1H), 8.11 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (dd, *J*=0.8, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H)。

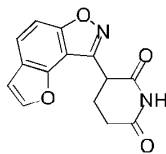
#### 步骤 5: 中间体 **WX005-6** 的合成

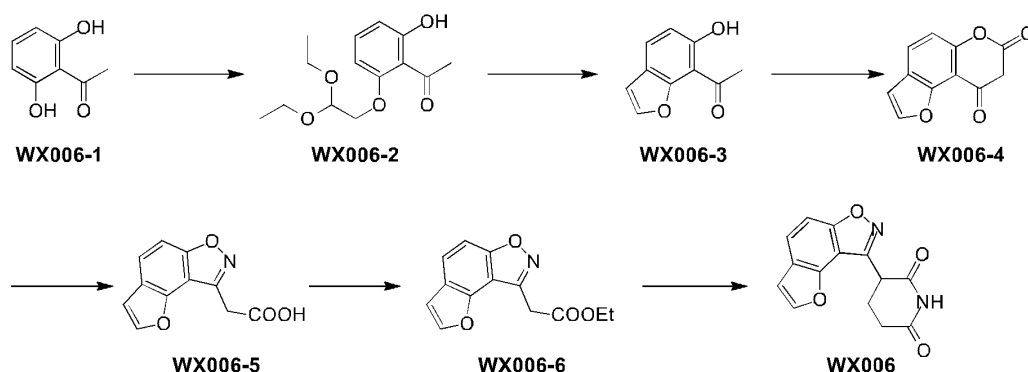
室温和氮气保护下,将中间体 **WX005-5** (400 mg, 1.84 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中,随后加入浓硫酸 (368.00 mg, 3.68 mmol, 0.2 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 70℃并在 70℃下搅拌反应 1 小时。反应完毕后,冷却至室温,减压除去溶剂,所得残余物加入水 (20 mL),用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压除去溶剂,所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比),得到中间体 **WX005-6**。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.87 (dd, *J*=0.8, 2.4 Hz, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.27 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

#### 步骤 6: 中间体 **WX005** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX005-6** (0.5 g, 2.04 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中,随后加入丙烯酰胺 (144.92 mg, 2.04 mmol) 和叔丁醇钾 (228.79 mg, 2.04 mmol),反应混合物在室温下搅拌反应 1.5 小时。反应完毕后,将反应液倒入冰水 (50 mL) 中,用乙酸乙酯 (30 mL×3) 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,所得残余物加入 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL),室温下搅拌 0.5 小时,过滤,滤饼用乙腈 (20 mL×3) 冲洗,收集滤饼,真空干燥,得到目标化合物 **WX005**。MS-ESI *m/z*: 271.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J*=5.2, 11.6 Hz, 1H), 2.90-2.72 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 1H)。

#### 实施例 6: **WX006**





### 步骤 1: 中间体 **WX006-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将 **WX006-1** (30 g, 197.18 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中, 随后在 18–25℃ 下分批加钠氢 (7.89 g, 197.18 mmol, 纯度: 60%), 最后加溴乙醛缩乙二醇 (38.86 g, 197.18 mmol, 29.66 mL), 反应混合物加热至 100℃ 并在 100℃ 搅拌反应 36 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液倒入 400 mL 冰水中, 用甲基叔丁基醚萃取 (100 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–9/1, 体积比), 得到中间体 **WX006-2**。<sup>1</sup>H NMR (399 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.25 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J*=0.8, 8.4 Hz, 1H), 4.93 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.81–3.73 (m, 2H), 3.67–3.59 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.26 (t, *J*=7.0 Hz, 6H)。

### 步骤 2: 中间体 **WX006-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX006-2** (5 g, 18.64 mmol) 溶于甲苯 (80 mL) 中, 随后加多聚磷酸 (3 g), 直接加到预先加热好的 120℃ 油浴中, 并在 120℃ 搅拌反应 20 分钟。反应完毕后, 直接将反应液上清液倾倒入圆底烧瓶, 并减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–9/1, 体积比), 得到中间体 **WX006-3**。<sup>1</sup>H NMR (399 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.86 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H)。

### 步骤 3: 中间体 **WX006-4** 的合成

在室温和氮气保护下, 将中间体 **WX006-3** (1.3 g, 7.38 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中, 随后加碳酸二乙酯 (14.63 g, 123.80 mmol, 15 mL), 最后在 0–15℃ 下分批加钠氢 (885.43 mg, 22.14 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至 120℃ 并在 120℃ 搅拌反应 6 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)。除去有机相。水相用 1M 稀盐酸调 pH 至 2–3, 有淡黄色固体析出, 用 2-甲基四氢呋喃萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX006-4**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.63 (br s, 1H), 8.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H)。

**步骤 4: 中间体 WX006-5 的合成**

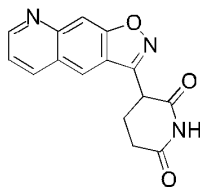
室温和氮气保护下, 将中间体 **WX006-4** (1.74 g, 8.61 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中, 随后依次加盐酸羟胺 (2.09 g, 30.12 mmol), 乙酸钠 (2.47 g, 30.12 mmol), 反应混合物加热至 80°C 并在 80°C 搅拌反应 5 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压除去大部分溶剂, 加水 (100 mL), 用 1M 稀盐酸调 pH 至 3-4, 有固体生成, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX006-5**。

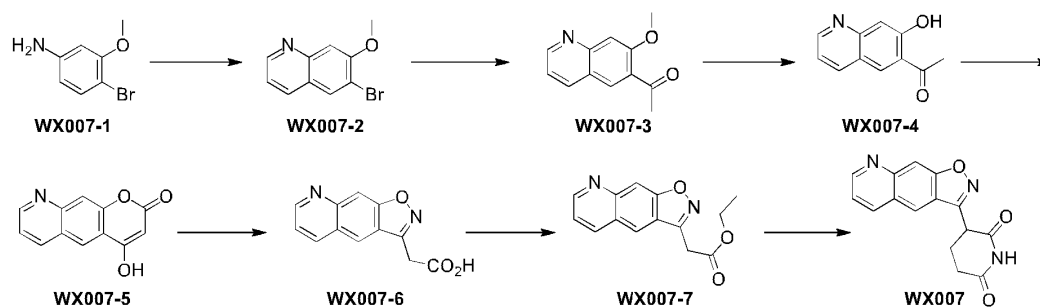
**步骤 5: 中间体 WX006-6 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX006-5** (1.5 g, 6.91 mmol) 溶于乙醇 (20 mL), 之后加硫酸 (552.00 mg, 5.52 mmol, 300.00  $\mu$ L, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 70°C 并在 70°C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去大部分溶剂, 用水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 分液后收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-10/1, 体积比), 得到中间体 **WX006-6**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.76 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$ =2.0 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 4.25 (d,  $J$ =6.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 1.23 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H)。

**步骤 6: WX006 的合成**

室温下, 将中间体 **WX006-6** (300 mg, 1.22 mmol), 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 之后同时加丙烯酰胺 (86.95 mg, 1.22 mmol, 84.42  $\mu$ L) 和叔丁醇钾 (137.27 mg, 1.22 mmol), 反应混合物在室温 (10°C) 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX006**。MS-ESI  $m/z$ : 271.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.22 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$ =2.0 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J$ =4.8, 12.8 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H)。

**实施例 7: WX007**



### 步骤 1: 中间体 **WX007-2** 的合成

室温和氮气保护下,将丙烷-1,2,3-三醇 (25.30 g, 274.69 mmol, 20.57 mL) 加入浓硫酸 (29.72 g, 296.96 mmol, 16.15 mL, 纯度: 98%) 的水 (15 mL) 溶液中,反应混合物加热至 110℃,再依次加入 **WX007-1** (15 g, 74.24 mmol), 浓硫酸 (15 mL, 纯度: 98%), 水 (15 mL), 丙烷-1,2,3-三醇 (15 mL), 反应混合物加热至 140℃并在 140℃搅拌反应 3 小时。反应结束后,冷却至室温,反应液倒入冰水 (300 mL) 中,用 2N 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 8,用乙酸乙酯 (400 mL×3) 萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱机:石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1,体积比),得到中间体 **WX007-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.85 (dd, *J*=1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (dd, *J*=4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

### 步骤 2: 中间体 **WX007-3** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX007-2** (8 g, 33.60 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中,依次加入三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (18.20 g, 50.40 mmol, 17.01 mL) 和双三苯基膦二氯化钯 (1.18 g, 1.68 mmol), 反应混合物加热至 90℃并在 90℃搅拌反应 4 小时,冷却至室温 (25℃),再加入稀盐酸 (2 M, 16.80 mL) 并继续搅拌反应 1 小时。反应结束后,加入氟化钾水溶液 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL),过滤,分液后收集有机相,水相用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱机:石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1,体积比),得到中间体 **WX007-3**。MS-ESI *m/z*: 202.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.89 (dd, *J*=1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (dd, *J*=4.2, 8.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

### 步骤 3: 中间体 **WX007-4** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX007-3** (2.4 g, 11.93 mmol) 溶于氢溴酸水溶液 (50 mL) 中,反应混合物加热至 120℃并在 120℃搅拌反应 12 小时。反应结束后,冷却至室温,加入 2N 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 7,用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱机:石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1,体积比),得到中间体 **WX007-4**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.43 (s, 1H), 8.88 (dd, *J*=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.38

(dd,  $J=4.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.76 (s, 3H).

**步骤 4: 中间体 WX007-5 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX007-4** (0.8 g, 4.27 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (9 mL) 中, 降温至 0°C 再分批加入钠氢 (854.73 mg, 21.37 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至 120°C 并在 120°C 搅拌 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相丢弃, 水相减压浓缩除去水, 得到中间体 **WX007-5**。

**步骤 5: 中间体 WX007-6 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX007-5** (1.6 g, 7.51 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 依次加入醋酸钠 (2.15 g, 26.27 mmol) 和盐酸羟胺 (1.83 g, 26.27 mmol), 反应混合物在室温下 (25°C) 搅拌 1.5 小时, 加热至 80°C 并在 80°C 搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX007-6**。

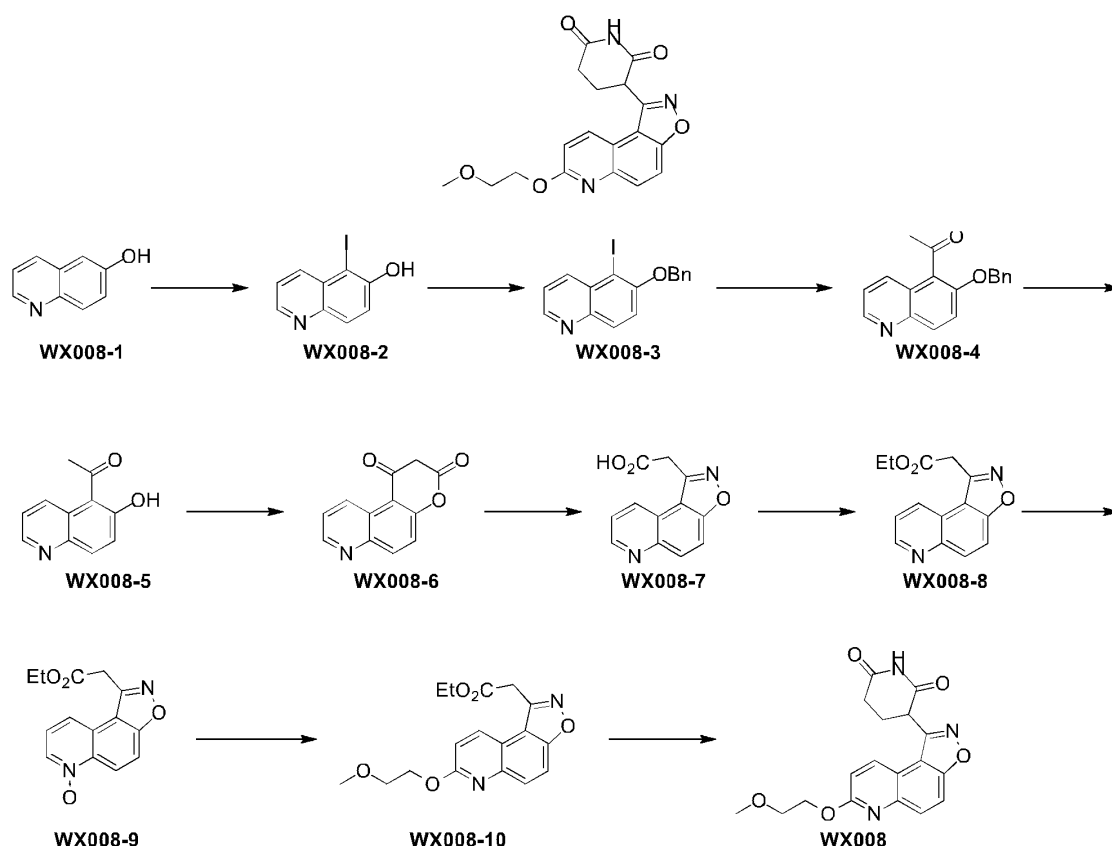
**步骤 6: 中间体 WX007-7 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX007-6** (6 g, 26.29 mmol) 溶于乙醇 (80 mL) 中, 再逐渐滴加浓硫酸 (5 mL, 纯度: 98%), 反应加热至 90°C 并在 90°C 搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应液减压浓缩除去溶剂, 加水 (50 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱机: 石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 5/1, 体积比), 得到中间体 **WX007-7**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.05 (dd,  $J=1.8, 4.2$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J=4.0, 8.4$  Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.18 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.21 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

**步骤 7: WX007 的合成**

在 15°C 和氮气保护下, 将中间体 **WX007-7** (0.27 g, 1.05 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 依次加入丙烯酰胺 (78.63 mg, 1.11 mmol) 和叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.11 mL), 反应混合物 15°C 搅拌反应 12 小时后加热至 30°C 并在 30°C 搅拌反应 1 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (15 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX007**。MS-ESI  $m/z$ : 282.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.23 (s, 1H), 9.17 (dd,  $J=1.4, 4.2$  Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J=4.6, 8.6$  Hz, 1H), 4.81 (dd,  $J=5.0, 12.2$  Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H).

**实施例 8: WX008**



#### 步骤 1: 中间体 **WX008-2** 的合成

室温下, 将 **WX008-1** (10 g, 68.89 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (15.50 g, 68.89 mmol), 反应混合物 25℃ 搅拌反应 12 小时, 有固体析出。反应完毕后, 将反应液过滤, 收集滤饼并减压浓缩, 得到中间体 **WX008-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.93 (s, 1H), 8.66 (dd, *J*=1.4, 4.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=9.2 Hz, 1H)。

#### 步骤 2: 中间体 **WX008-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX008-2** (15 g, 55.34 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (150 mL) 中, 加入碳酸钾 (22.94 g, 166.02 mmol) 和苄溴 (11.36 g, 66.41 mmol), 反应混合物加热至 60℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加水 (400 mL), 用乙酸乙酯萃取 (300 mL×2)。合并有机相, 依次用半饱和食盐水洗涤 (100 mL×3), 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=1/0-1/1, 体积比), 得到中间体 **WX008-3**。

#### 步骤 3: 中间体 **WX008-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX008-3** (20 g, 55.37 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (200 mL) 中, 依次加入化合物三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (26.00 g, 71.99 mmol) 和二氯双(三苯基膦)钼 (2.73 g, 15.94 mmol), 反应混合物加热至 90℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液冷却至 25℃ 并搅拌 1 小时。然后加入饱和

氟化钾水溶液 (200 mL) 并继续搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL×2)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-0/1, 体积比), 得到中间体 **WX008-4**。

**步骤 4: 中间体 WX008-5 的合成**

室温下, 将中间体 **WX008-4** (10 g, 36.06 mmol) 溶于三氟乙酸 (80 mL) 中, 将反应液加热至 80℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加水 (150 mL), 然后用碳酸钠固体调节 pH 至 9, 用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX008-5**。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.58 (s, 1H), 8.81 (dd, *J*=1.4, 4.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=4.4, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H)。

**步骤 5: 中间体 WX008-6 的合成**

室温下, 将中间体 **WX008-5** (5.5 g, 29.38 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (100 mL) 中, 将反应液降至 0℃ 分批加入钠氢 (5.88 g, 146.91 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至 120℃ 并搅拌反应 10 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (150 mL×2), 有机相丢弃, 水相减压浓缩除去水, 得到中间体 **WX008-6**。

**步骤 6: 中间体 WX008-7 的合成**

室温下, 将中间体 **WX008-6** (13.5 g, 63.32 mmol) 溶于乙醇 (150 mL) 中, 加入醋酸钠 (18.18 g, 221.63 mmol) 和盐酸羟胺 (15.40 g, 221.63 mmol)。反应混合物在 15℃ 下搅拌反应 1.5 小时后加热至 80℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 用 3 N 盐酸将反应液调至 pH=5, 减压浓缩除去水, 得到中间体 **WX008-7**。

**步骤 7: 中间体 WX008-8 的合成**

室温下, 将中间体 **WX008-7** (34 g, 13.28 mmol) 溶于乙醇 (500 mL) 中, 加入浓硫酸 (15 mL), 反应混合物加热至 90℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加乙酸乙酯 (300 mL) 和水 (300 mL) 稀释, 之后加碳酸氢钠固体调至 pH=7, 分液, 水相用乙酸乙酯 (300 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=1/0-0/1, 体积比), 得到中间体 **WX008-8**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.99 (dd, *J*=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.60-8.56 (m, 1H), 8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*=4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

**步骤 8: 中间体 WX008-9 的合成**

0℃ 下, 将中间体 **WX008-8** (2.2 g, 8.59 mmol) 溶于二氯甲烷 (45 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (2.09 g, 10.30 mmol), 反应混合物恢复至室温 (15℃) 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将所得反应液直接经柱层析分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙醇=1/0-20/1, 体积比)。得到中间体 **WX008-9**。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.83 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J=6.4, 8.4$  Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

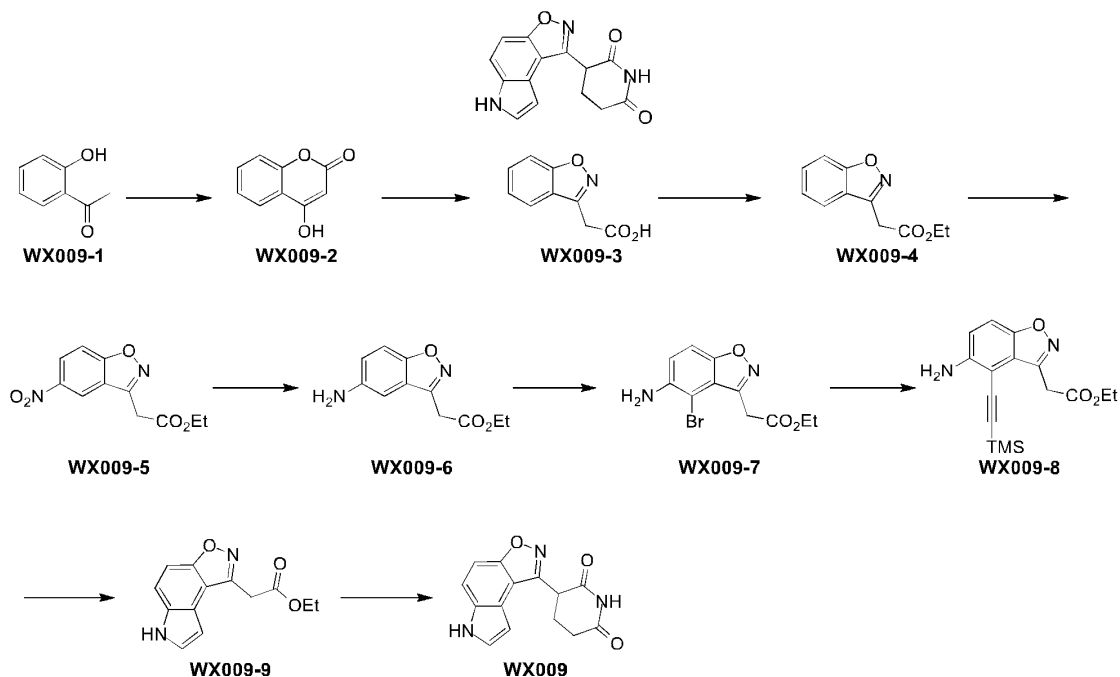
#### 步骤 9: 中间体 WX008-10 的合成

室温下, 将中间体 WX008-9 (0.5 g, 1.84 mmol) 溶于 2-甲氧基乙醇 (4.19 g, 55.10 mmol, 4.34 mL) 中, 随后加对甲苯磺酰氯 (451.67 mg, 2.37 mmol), 降温至  $0^\circ\text{C}$ , 加入三乙胺 (464.59 mg, 4.59 mmol, 639.05  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物室温  $15^\circ\text{C}$  搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 反应液加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 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。所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-3/1, 体积比)。得到中间体 WX008-10。

#### 步骤 10: WX008 的合成

$0^\circ\text{C}$  和氮气保护下, 将中间体 WX008-10 (0.3 g, 908.17  $\mu\text{mol}$ ) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 随后依次加丙烯酰胺 (64.55 mg, 908.17  $\mu\text{mol}$ , 62.67  $\mu\text{L}$ ), 叔丁醇钾 (101.91 mg, 908.17  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物室温 ( $10^\circ\text{C}$ ) 搅拌 14 小时。反应完毕后, 反应液加入 10 mL 水中, 用(乙酸乙酯/2-甲基四氢呋喃=1/1) 混合溶液(10 mL $\times$ 3) 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。所得残余物制备 HPLC 分离(流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 WX008。MS-ESI  $m/z$ : 356.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.34 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.76 (t,  $J=4.6$  Hz, 2H), 4.67-4.58 (m, 1H), 3.85 (t,  $J=4.4$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H).

#### 实施例 9: WX009



**步骤 1: 中间体 WX009-2 的合成**

室温下, 将 **WX009-1** (25.00 g, 183.62 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (250 mL) 和甲苯 (250 mL) 的混合溶液中, 将反应液降至 0℃, 分批加入钠氢 (36.72 g, 918.12 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至 120℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液慢慢倒入冰水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取, 有机相丢弃, 水相用 3N 的盐酸调节至 pH=3, 用乙酸乙酯 (1 L×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX009-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.52 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 5.59 (s, 1H).

**步骤 2: 中间体 WX009-3 的合成**

室温下, 将中间体 **WX009-2** (25.00 g, 154.19 mmol) 溶于甲醇 (300 mL) 中, 依次加入醋酸钠 (44.27 g, 539.65 mmol) 和盐酸羟胺 (37.50 g, 539.65 mmol), 反应混合物 15℃搅拌 1.5 小时后加热至 80℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 用 3N 的盐酸将反应液调至 pH=5 后减压浓缩除去溶剂。加水 (200 mL), 将反应瓶放置在冰水浴中冷却, 同时用 3N 的盐酸调至 pH=3。混合物搅拌 30 分钟后, 过滤, 收集滤饼并减压浓缩除去溶剂。得到中间体 **WX009-3**。

**步骤 3: 中间体 WX009-4 的合成**

室温下, 将中间体 **WX009-3** (28.00 g, 158.05 mmol) 溶于乙醇 (600 mL) 中, 加入浓硫酸 (28 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 90℃并搅拌反应 6 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物用乙酸乙酯 (300 mL) 和水 (300 mL) 稀释后加碳酸氢钠固体调节至 pH=7, 分液后收集有机相, 水相用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0–0/1, 体积比), 得到中间体 **WX009-4**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 1H), 7.44–7.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

**步骤 4: 中间体 WX009-5 的合成**

0℃下, 将中间体 **WX009-4** (24.00 g, 116.95 mmol) 加到发烟硝酸 (180 mL) 中, 反应混合物在 0℃搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将反应液到入冰水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (500 mL×3)。合并有机相, 依次用水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–10/1, 体积比), 得到中间体 **WX009-5**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J*=2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.2 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

**步骤 5: 中间体 WX009-6 的合成**

室温下, 将中间体 **WX009-5** (5.50 g, 21.98 mmol) 溶于乙醇 (120 mL) 中, 加入氯化锡二水合物 (19.84 g, 87.93 mmol), 反应混合物在 15℃搅拌反应 2 小时。补加氯化锡二水合物 (14.88 g, 65.95 mmol), 继续搅拌

反应 5 小时。反应完毕后，减压浓缩除去溶剂，所得残余物用二氯甲烷 (200 mL) 和水 (300 mL) 稀释后加碳酸氢钠固体调节至 pH=7。将所得溶液通过装有硅藻土的漏斗过滤，硅藻土用 2-甲基四氢呋喃 (1000 mL) 冲洗，收集滤液，分液后收集有机相，水相用 2-甲基四氢呋喃萃取 (200 mL×3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (中性氧化铝柱 200-300 目，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷=1/0/0-6/3/1，体积比)，得到中间体 **WX009-6**。

**步骤 6: 中间体 WX009-7 的合成**

室温下，将中间体 **WX009-6** (1.50 g, 6.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中，0℃加入 N-溴代丁二酰亚胺 (1.21 g, 6.81 mmol)，反应混合物 0-15℃搅拌反应 2 小时。反应完毕后，向反应液中加入水 (15 mL)，用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并有机相，依次用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。得到中间体 **WX009-7**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.20-4.08 (m, 4H), 1.20 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

**步骤 7: 中间体 WX009-8 的合成**

室温下和氮气保护下，将中间体 **WX009-7** (1.1 g, 3.68 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，加入三甲基硅乙炔 (722.38 mg, 7.36 mmol)，三乙胺 (930.30 mg, 9.20 mmol)，碘化钾 (610.46 mg, 3.68 mmol)，碘化亚铜 (70.04 mg, 368.00 μmol)，[1,1-双(三苯基膦)二茂铁] 二氯化钨二氯甲烷 (300.31 mg, 368.00 μmol)，反应混合物加热至 110℃微波 (3 bar) 反应 3 小时。反应完毕后，冷却至室温，加水 (30 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相，依次用半饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=3/1，体积比)。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl)，得到中间体 **WX009-8**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.63 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.20 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.34 (s, 9H)。

**步骤 8: 中间体 WX009-9 的合成**

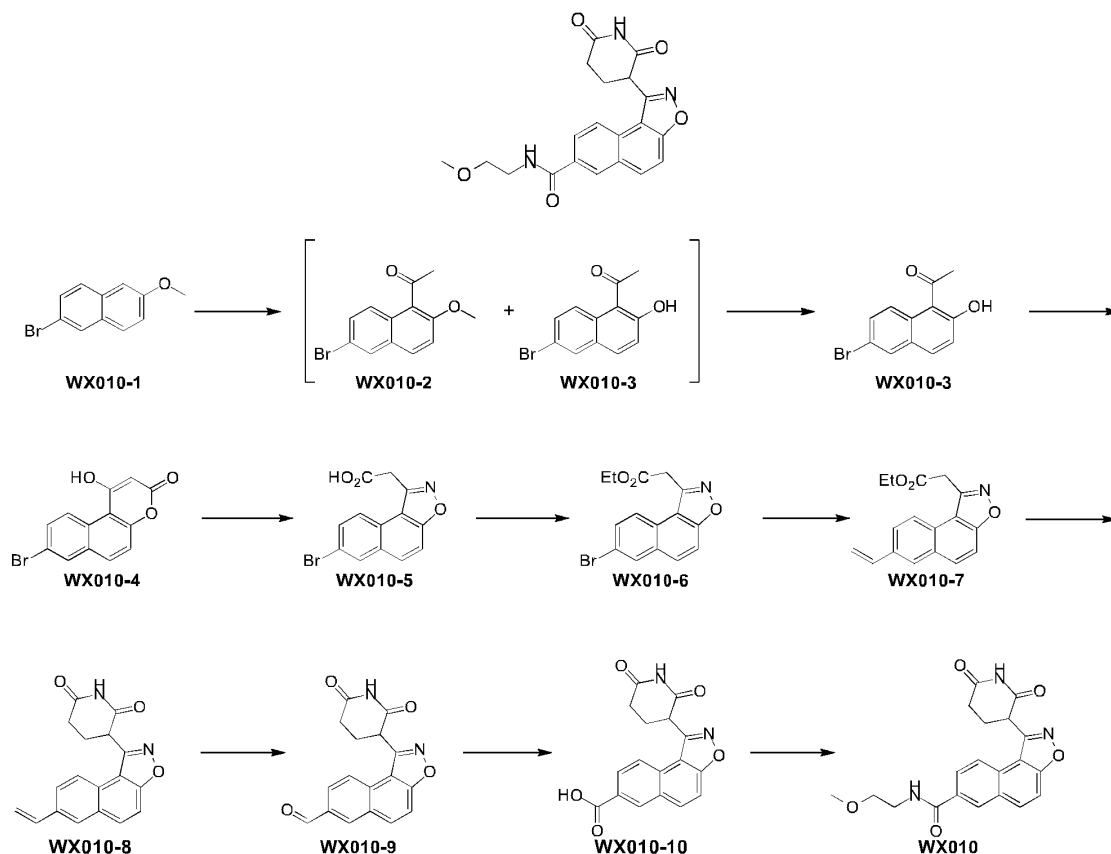
室温下，将中间体 **WX009-8** (300.00 mg, 948.09 μmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中，加入四丁基氟化铵 (1 M, 948.09 μL) 的四氢呋喃溶液，反应混合物加热至 70℃并搅拌反应 2 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0-2/1，体积比)，得到中间体 **WX009-9**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.69 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

**步骤 9: WX009 的合成**

0℃下，将中间体 **WX009-9** (125.00 mg, 511.78 μmol) 溶于四氢呋喃 (7 mL) 中，依次加入丙烯酰胺 (36.38 mg, 511.78 μmol)，叔丁醇钾 (57.43 mg, 511.78 μmol)，反应混合物恢复至室温 10℃搅拌反应 1 小时。反应完毕后，向反应液中加入水 (10 mL)，用 2-甲基四氢呋喃萃取 (20 mL×3)。合并有机相，依次用饱和食盐

水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX009**。MS-ESI  $m/z$ : 270.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 11.71 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.69 (dd,  $J=5.0, 11.8$  Hz, 1H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.70–2.59 (m, 1H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.28–2.15 (m, 1H)。

### 实施例 10: WX010



#### 步骤 1: 中间体 **WX010-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将 **WX010-1** (10 g, 42.18 mmol, 25.00 mL) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中, 之后加乙酰氯 (3.31 g, 42.18 mmol, 3.01 mL), 最后在 5–15°C 下分批加三氯化铝 (8.44 g, 63.27 mmol, 3.46 mL), 反应混合物室温 (15°C) 搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用二氯甲烷 (200 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX010-2** 和 **WX010-3** 的混合物比例为 3/10。

#### 步骤 2: 中间体 **WX010-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX010-2** 和 **WX010-3** 的混合物 (11 g, **WX010-2** 的比例 **WX010-3** 为 3/10, 摩尔比) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 冷却至 -50°C ~ -30°C 缓慢滴加三氯化硼 (1 M, 39.41 mL) 的二氯甲烷

溶液，反应混合物升温至 0℃，并在 0℃ 搅拌反应 3 小时。反应完毕后，将反应液倒入冰水 (200 mL) 中，用二氯甲烷 (200 mL×3) 萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，得到中间体 **WX010-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.39 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

**步骤 3: 中间体 WX010-4 的合成**

室温和氮气保护下，将中间体 **WX010-3** (10 g, 37.72 mmol) 溶于甲苯 (100 mL) 中，之后加碳酸二乙酯 (48.75 g, 412.68 mmol, 50 mL)，最后在 5–10℃ 下分批加钠氢 (4.53 g, 113.16 mmol, 纯度: 60%)，反应混合物 10℃ 搅拌 30 分钟后加热至 120℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后，将反应液倒入冰水 (500 mL) 中，用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，除去有机相，水相用 2 M 稀盐酸调 pH 至 3–4，用 2-甲基四氢呋喃 (300 mL×5) 萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，得到中间体 **WX010-4**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.01 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=2.2, 9.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H).

**步骤 4: 中间体 WX010-5 的合成**

室温下，将中间体 **WX010-4** (4.3 g, 14.77 mmol) 溶于乙醇 (200 mL) 中，之后依次加盐酸羟胺 (6.67 g, 96.02 mmol)，醋酸钠 (4.24 g, 51.70 mmol)，反应混合物加热至 85℃ 并搅拌反应 56 小时，再加热至 90℃ 并搅拌反应 32 小时。反应完毕后，冷却至室温，加 2 M 稀盐酸 (200 mL)，减压浓缩除去乙醇，用 2-甲基四氢呋喃 (50 mL×5) 萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，得到中间体 **WX010-5**。

**步骤 5: 中间体 WX010-6 的合成**

室温和氮气保护下，将中间体 **WX010-5** (4.5 g, 14.70 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中，随后加硫酸 (1.88 g, 18.76 mmol, 1.02 mL, 纯度: 98%)，反应混合物升温至 70℃ 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，加水 (100 mL)，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–9/1, 体积比)，得到中间体 **WX010-6**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

**步骤 6: 中间体 WX010-7 的合成**

室温和氮气保护下，将中间体 **WX010-6** (2.7 g, 8.08 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中，之后依次加 [1,1-双(三苯基膦)二茂铁] 二氯化钪的二氯甲烷络合物 (659.83 mg, 807.99 μmol)，磷酸钾 (1.89 g, 8.89 mmol)，乙烯基氟硼酸钾 (1.41 g, 10.50 mmol)，反应混合物加热至 80℃，并在 80℃ 搅拌反应 12 小时。

反应完毕后，冷却至室温，向反应液加水 (100 mL)，用乙酸乙酯 (50 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=1/0-9/1，体积比)，得到中间体 **WX010-7**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J*=1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=11.0, 17.4 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

**步骤 7: 中间体 WX010-8 的合成**

室温下，将中间体 **WX010-7** (1.5 g, 5.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中，之后依次加丙烯酰胺 (379.01 mg, 5.33 mmol)，叔丁醇钾 (598.35 mg, 5.33 mmol)，反应混合物室温 (10℃) 搅拌反应 3 小时。反应完毕后，加水 (50 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=1/0-1/1，体积比)，得到中间体 **WX010-8**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.18 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 3H), 7.92 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J*=11.0, 17.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=4.6, 11.4 Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 1H).

**步骤 8: 中间体 WX010-9 的合成**

室温下，将中间体 **WX010-8** (1 g, 3.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (250 mL) 中，之后在-70℃下通入 15 分钟臭氧 (15 psi)，体系变蓝后通入 15 分钟氧气 (体系蓝色消失)，最后加二甲硫醚 (1.69 g, 27.23 mmol, 2 mL)，混合物 10℃搅拌 12 小时。反应完毕后，恢复至室温，35℃减压浓缩除去溶剂，所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl)，得到中间体 **WX010-9** (淡黄色固体，0.4 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.16 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.79 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 8.11 (dd, *J*=1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=4.6, 11.8 Hz, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 1H).

**步骤 9: 中间体 WX010-10 的合成**

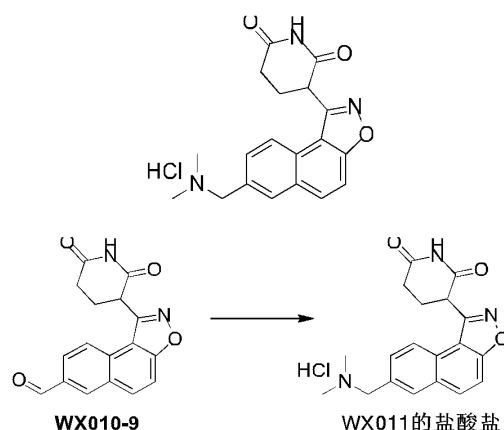
室温下，将中间体 **WX010-9** (300 mg, 973.12 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (14 mL)，之后加过硫酸氢钾复合盐 (598.24 mg, 973.12 μmol)，反应混合物室温 (10℃) 搅拌反应 12 小时。反应完毕后，反应液过滤，收集母液，得到中间体 **WX010-10** 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液。

**步骤 10: WX010 的合成**

0℃和氮气保护下，向中间体 **WX010-10** (0.0695 M, 7.00 mL) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中依次加 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (277.50 mg, 729.82 μmol)，三乙胺 (98.47 mg, 973.09 μmol, 135.44 μL)，反应混合物 0℃搅拌反应 15 分钟后加 2-甲氧基乙胺 (40.20 mg, 535.20 μmol, 46.53 μL)，反应混合物自然恢复至室温 (10℃)，并在 10℃搅拌反应 12 小时。反应完毕后，向反应体系加水 (20 mL)，用

乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX010**。MS-ESI  $m/z$ : 382.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 8.13 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J=5.2, 12.0$  Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.69–2.58 (m, 2H), 2.42–2.32 (m, 1H).

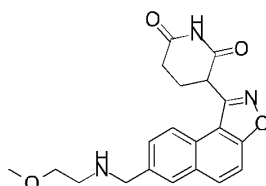
### 实施例 11: WX011 的盐酸盐

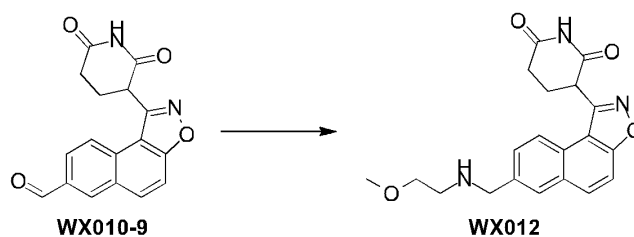


#### 步骤 1: WX011 的合成

室温下, 将中间体 **WX010-9** (150 mg, 486.56  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 之后加冰醋酸 (29.22 mg, 486.56  $\mu\text{mol}$ , 27.83  $\mu\text{L}$ ), 二甲胺 (2 M, 243.28  $\mu\text{L}$ ) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物 10°C 搅拌反应 30 分钟, 加醋酸硼氢化钠 (206.24 mg, 973.12  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物 10°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (30 mL), 用二氯甲烷萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 水相直接冻干。合并残余物, 经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX011** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 338.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.14 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J=4.6, 11.8$  Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.68–2.54 (m, 2H), 2.42–2.38 (m, 1H).

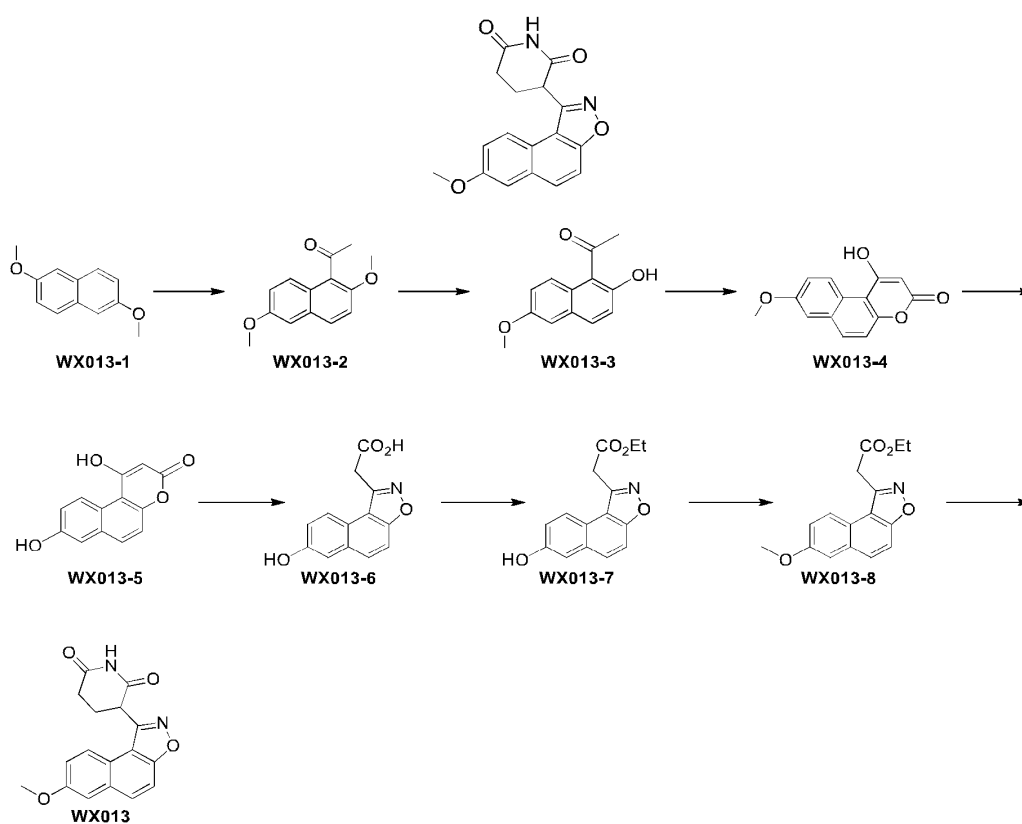
### 实施例 12: WX012



**步骤 1: WX012 的合成**

室温下, 将中间体 **WX010-9** (100 mg, 324.37  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 之后依次加冰醋酸 (19.48 mg, 324.37  $\mu\text{mol}$ , 18.55  $\mu\text{L}$ ), 2-甲氧基乙胺 (24.36 mg, 324.37  $\mu\text{mol}$ , 28.20  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物室温 (10°C) 搅拌 30 分钟, 加醋酸硼氢化钠 (137.50 mg, 648.74  $\mu\text{mol}$ ), 继续搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 水相直接冻干。合并残余物, 经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX012**。

MS-ESI  $m/z$ : 368.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=11.6$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.64 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.71–2.54 (m, 2H), 2.45–2.35 (m, 1H).

**实施例 13: WX013**

**步骤 1: 中间体 WX013-2 的合成**

室温和氮气保护下,将 **WX013-1** (20 g, 106.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (300 mL) 中,之后依次加乙酰氯 (8.34 g, 106.26 mmol, 7.58 mL), 三氯化铝 (21.25 g, 159.39 mmol, 8.71 mL), 反应混合物在室温 (18°C) 搅拌反应 2 小时。反应完毕后,将反应液缓慢倒入冰水 (400 mL) 中,分液,收集有机相,水相用二氯甲烷萃取 (100 mL×3),合并有机相,依次用饱和食盐水洗涤 (100 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX013-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.78 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

**步骤 2: 中间体 WX013-3 的合成**

室温和氮气保护下,将中间体 **WX013-2** (24.45 g, 106.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (250 mL) 中,随后-65--40°C 下滴加三氯化硼 (1 M, 106.18 mL) 的二氯甲烷溶液,反应混合物逐渐恢复至 0°C 并在 0°C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后,将反应液缓慢倒入冰水 (500 mL) 中,用二氯甲烷萃取 (100 mL×4),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX013-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.17 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)。

**步骤 3: 中间体 WX013-4 的合成**

室温和氮气保护下,将中间体 **WX013-3** (21.5 g, 99.43 mmol) 溶于甲苯 (200 mL) 中,随后加碳酸二乙酯 (195.00 g, 1.65 mol, 200 mL),最后 10-20°C 下分批加钠氢 (11.93 g, 298.29 mmol, 纯度: 60%),反应混合物加热至 120°C 并在 120°C 搅拌反应 5 小时。反应完毕后,冷却至室温,将反应液缓慢倒入冰水 (800 mL) 中,用乙酸乙酯萃取 (200 mL×3),除去有机相,水相用 1 M 稀盐酸调 pH 至 3-4,有淡黄色固体析出,过滤收集固体。所得固体经 200 mL 甲醇室温搅拌 30 min,过滤,固体减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX013-4**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.85 (s, 1H), 9.17 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=2.8, 9.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)。

**步骤 4: 中间体 WX013-5 的合成**

室温和氮气保护下,将中间体 **WX013-4** (13 g, 53.67 mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中,随加-50--30°C 下滴加三溴化硼 (49 g, 195.59 mmol, 18.85 mL),反应混合物恢复至 10°C 并在 10°C 搅拌反应 15 小时。反应完毕后,将反应液倒入冰水 (500 mL) 中,用 2-甲基四氢呋喃萃取 (500 mL×5),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX013-5**。

**步骤 5: 中间体 WX013-6 的合成**

室温和氮气保护下,将中间体 **WX013-5** (9 g, 39.44 mmol) 溶于乙醇 (150 mL) 中,随后依次加盐酸羟胺 (9.59 g, 138.04 mmol),乙醇钠 (9.39 g, 138.04 mmol),反应混合物加热至 80°C 并在 80°C 搅拌反应 15 小时。

反应完毕后,冷却至室温,加 100 mL 1M 稀盐酸,减压浓缩除去乙醇,加水 (100 mL),用乙酸乙酯萃取 (200 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX013-6**。

**步骤 6: 中间体 WX013-7 的合成**

室温和氮气保护下,将中间体 **WX013-6** (10 g, 41.12 mmol) 溶于乙醇 (100 mL) 中,随后加浓硫酸 (3.68 g, 36.77 mmol, 2 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 70℃ 并 70℃ 在搅拌反应 6 小时。反应完毕后,冷却至室温,减压浓缩除去大部分溶剂,所得残余物经水 (100 mL) 稀释,用乙酸乙酯萃取 (70 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-7/3, 体积比), 得到中间体 **WX013-7**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

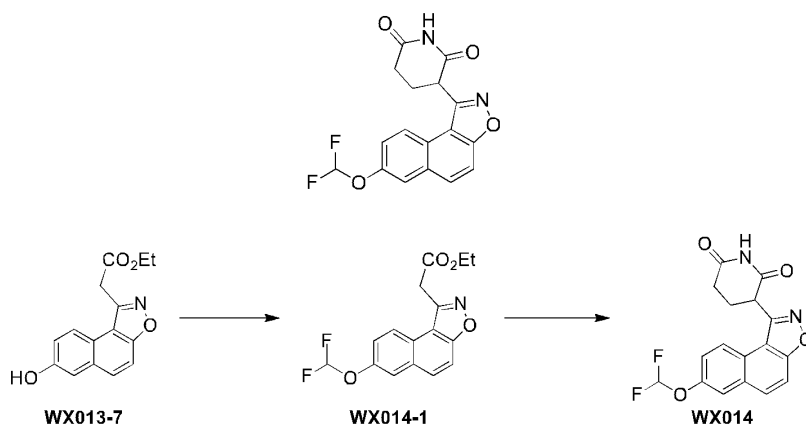
**步骤 7: 中间体 WX013-8 的合成**

室温下,将中间体 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中,之后依次加碘甲烷 (1.05 g, 7.37 mmol, 458.99 μL), 碳酸钾 (1.02 g, 7.37 mmol), 反应混合物在室温 (10℃) 搅拌反应 2 小时。反应完毕后,加水 (30 mL),用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3),合并有机相,用半饱和食盐水洗涤 (30 mL×2),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=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX013-8**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=2.8, 8.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.21 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

**步骤 8: WX013 的合成**

室温下,将中间体 **WX013-8** (400 mg, 1.40 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中,之后依次加丙烯酰胺 (99.66 mg, 1.40 mmol) 和叔丁醇钾 (157.33 mg, 1.40 mmol), 反应混合物在室温 (10℃) 搅拌反应 3 小时。反应完毕后,加水 (50 mL),用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX013**。MS-ESI *m/z*: 311.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.12 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=2.6, 9.0 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J*=5.0, 11.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H)。

**实施例 14: WX014**



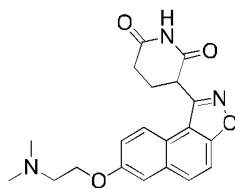
#### 步骤 1: 中间体 **WX014-1** 的合成

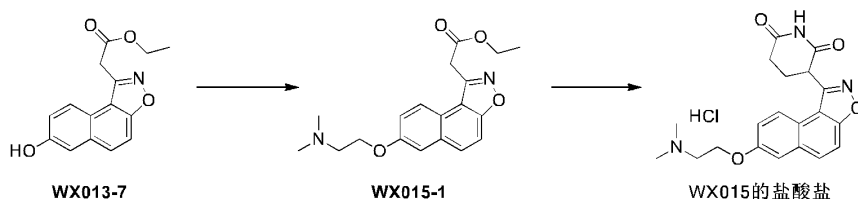
室温下, 将中间体 **WX013-7** (1 g, 3.69 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 之后加碳酸钾 (1.02 g, 7.37 mmol), 化合物二(溴二氟甲基)膦酸二乙酯 (1.97 g, 7.37 mmol), 反应混合物在室温 (10°C) 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比), 得到中间体 **WX014-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.83–6.46 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

#### 步骤 2: **WX014** 的合成

室温下, 将回收原料 **WX014-1** (100 mg, 311.26 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 之后依次加丙烯酰胺 (22.12 mg, 311.26 μmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 311.26 μL) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物室温 (10°C) 搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl) 分离, 得到目标化合物 **WX014**。MS-ESI *m/z*: 347.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.14 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.56–7.20 (m, 1H), 5.07 (dd, *J*=4.4, 11.6 Hz, 1H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.69–2.57 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 1H).

#### 实施例 15: **WX015** 的盐酸盐





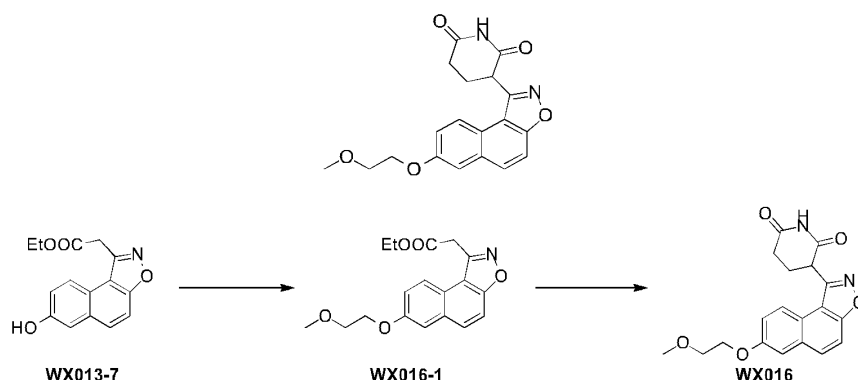
### 步骤 1: 中间体 **WX015-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol), 2-(二甲基氨基)乙醇 (180.73 mg, 2.03 mmol) 和三苯基膦 (628.49 mg, 2.40 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 降温至 0°C 再逐渐滴加  $N,N$ -二异丙基乙胺 (484.53 mg, 2.40 mmol, 564.89  $\mu$ L), 反应混合物恢复至室温 (20°C) 并搅拌反应 12 小时。反应结束后, 反应液倒入水 (40 mL) 中, 用 2-甲基四氢呋喃 (40 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和食盐水 (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 至 0/1, 二氯甲烷/甲醇=1/0 至 19/1, 体积比), 得到中间体 **WX015-1**。

### 步骤 2: **WX015** 的合成

室温和氮气保护下, 将化合物 **WX015-1** (0.41 g, 1.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (12 mL) 中, 依次加入丙烯酰胺 (85.11 mg, 1.2 mmol) 和叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.2 mL), 反应混合物恢复至室温 (20°C) 并搅拌反应 12 小时。反应结束后, 反应液加入 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 3, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX015** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 368.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ : 8.18 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J=5.0, 10.2$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H), 3.69 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.91–2.74 (m, 2H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.53–2.48 (m, 1H)。

### 实施例 16: **WX016**



### 步骤 1: 中间体 **WX016-1** 的合成

室温下, 将中间体 **WX013-7** (400 mg, 1.47 mmol) 溶于  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (8 mL), 之后依次加碳酸钾 (815.20 mg, 5.90 mmol), 化合物 1-溴-2-甲氧基乙烷 (614.85 mg, 4.42 mmol, 415.44  $\mu$ L), 反应混合物 10°C

搅拌 2 小时后加碘化钾 (48.96 mg, 294.91  $\mu\text{mol}$ )，反应混合物加热至 50℃，并在 50℃ 搅拌反应 12 小时。

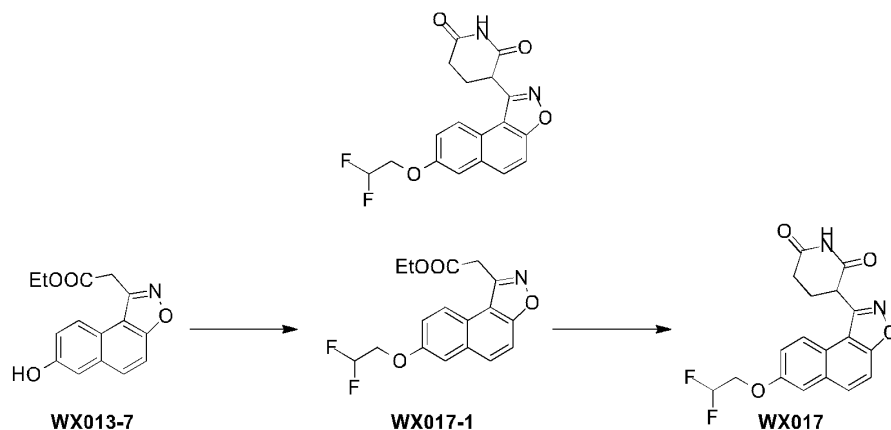
反应完毕后，冷却至室温，加水 (30 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。合并有机相，用半饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0~7/3，体积比)，得到中间体 **WX016-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.43–7.35 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.27 (t,  $J$ =4.6 Hz, 2H), 4.22 (q,  $J$ =7.2 Hz, 2H), 3.84 (t,  $J$ =4.6 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H)。

### 步骤 2: WX016 的合成

室温下, 将中间体**WX016-1** (350 mg, 1.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 之后依次加丙烯酰胺 (75.54 mg, 1.06 mmol, 73.33  $\mu$ L) 和叔丁醇钾 (119.25 mg, 1.06 mmol), 反应混合物10℃搅拌3小时。反应完毕后, 加水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备HPLC分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物**WX016**。

MS-ESI  $m/z$ : 355.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.11 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$ =2.8, 9.2 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$ =4.6, 11.4 Hz, 1H), 4.25 (t,  $J$ =4.6 Hz, 2H), 3.74 (t,  $J$ =4.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.69–2.54 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 1H).

### 实施例 17: WX017



### 步骤 1: 中间体 WX017-1 的合成

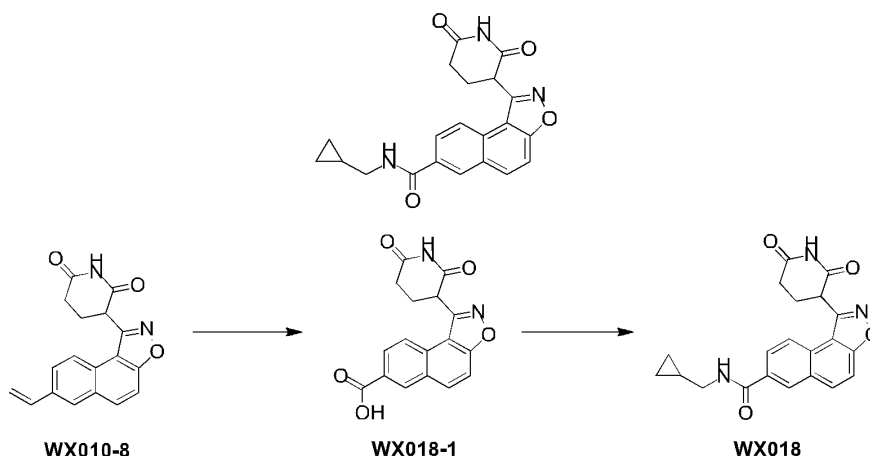
室温下, 将中间体 **WX013-7** (300 mg, 1.11 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 之后依次加碳酸钾 (611.38 mg, 4.42 mmol), 化合物 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸盐 (710.37 mg, 3.32 mmol), 反应混合物 10℃ 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 加水 (100 mL), 用甲基叔丁基醚萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX017-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1H),

7.71 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 6.34–6.03 (m, 1H), 4.39–4.33 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

## 步骤 2: WX017 的合成

室温下, 将中间体 **WX017-1** (300 mg, 894.72  $\mu\text{mol}$ ), 溶于四氢呋喃 (10 mL), 之后同时加丙烯酰胺 (63.59 mg, 894.72  $\mu\text{mol}$ ) 和叔丁醇钾 (100.40 mg, 894.72  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物室温 (10 $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过两次制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX017**。MS-ESI  $m/z$ : 361.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.12 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz, 1H), 6.65–6.32 (m, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.8, 11.6$  Hz, 1H), 4.49 (dt,  $J=3.6, 14.6$  Hz, 2H), 2.91–2.79 (m, 1H), 2.70–2.53 (m, 2H), 2.43–2.31 (m, 1H).

## 实施例 18: WX018



## 步骤 1: 中间体 WX018-1 的合成

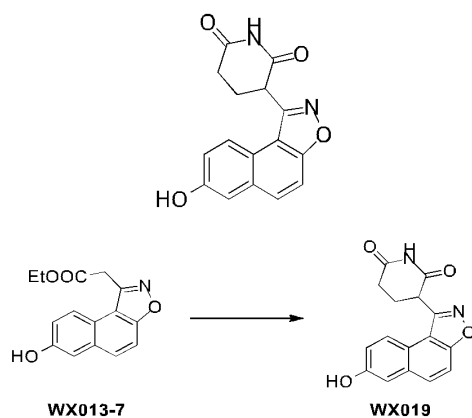
室温下, 将中间体 **WX010-8** (300 mg, 979.38  $\mu\text{mol}$ ) 溶于  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (3 mL), 之后降温至  $-70^{\circ}\text{C}$ , 并在  $-70^{\circ}\text{C}$  下通入 15 分钟臭氧 (15 psi), 恢复至室温 (10 $^{\circ}\text{C}$ ) 后加二氯甲烷 (10 mL), 再次降温至  $-70^{\circ}\text{C}$ , 并在  $-70^{\circ}\text{C}$  下再次通入 15 分钟臭氧 (15 psi), 通入 10 分钟氧气后恢复至 10 $^{\circ}\text{C}$ , 减压浓缩除去大部分二氯甲烷, 加过硫酸氢钾 (602.09 mg, 979.38  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物 10 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 12 小时。反应结束后, 过滤, 收集母液, 得到中间体 **WX018-1** 的  $N,N$ -二甲基甲酰胺溶液。

## 步骤 2: WX018 的合成

0 $^{\circ}\text{C}$  和氮气保护下, 向中间体 **WX018-1** (0.326 M, 3.00 mL) 的  $N,N$ -二甲基甲酰胺溶液加溶剂  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (5 mL), 之后依次加 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- $N,N,N',N'$ -四甲基脲六氟磷酸酯 (484.11 mg, 1.27

mmol), 三乙胺 (198.21 mg, 1.96 mmol, 272.64  $\mu$ L), 0℃搅拌 15 分钟后加环丙基甲胺 (69.65 mg, 979.38  $\mu$ mol), 反应混合物恢复至室温 (10℃), 并搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX018**。MS-ESI  $m/z$ : 378.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.16 (s, 1H), 8.81 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J=4.8, 11.6$  Hz, 1H), 3.22 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.89–2.80 (m, 1H), 2.72–2.58 (m, 2H), 2.43–2.30 (m, 1H), 1.14–1.02 (m, 1H), 0.53–0.42 (m, 2H), 0.32–0.22 (m, 2H).

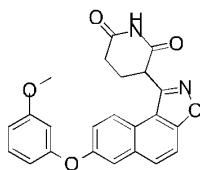
### 实施例 19: WX019

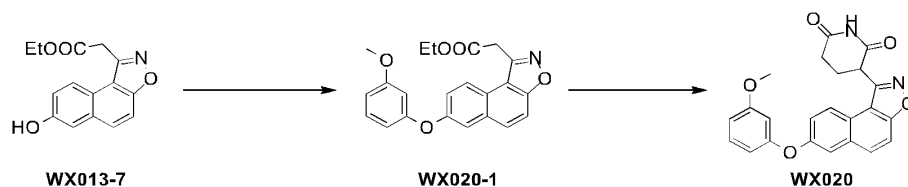


#### 步骤 1: WX019 的合成

室温下, 将中间体 **WX013-7** (100 mg, 368.64  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (5 mL), 之后依次加丙烯酰胺 (26.20 mg, 368.64  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾 (1 M, 442.37  $\mu$ L) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物室温 (10℃) 搅拌反应 2 小时, 补加叔丁醇钾 (1 M, 0.2 mL) 的四氢呋喃溶液继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入 0.5 M 稀盐酸 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX019**。MS-ESI  $m/z$ : 297.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.14 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J=4.8, 11.2$  Hz, 1H), 2.90–2.77 (m, 1H), 2.66–2.55 (m, 2H), 2.42–2.34 (m, 1H).

### 实施例 20: WX020





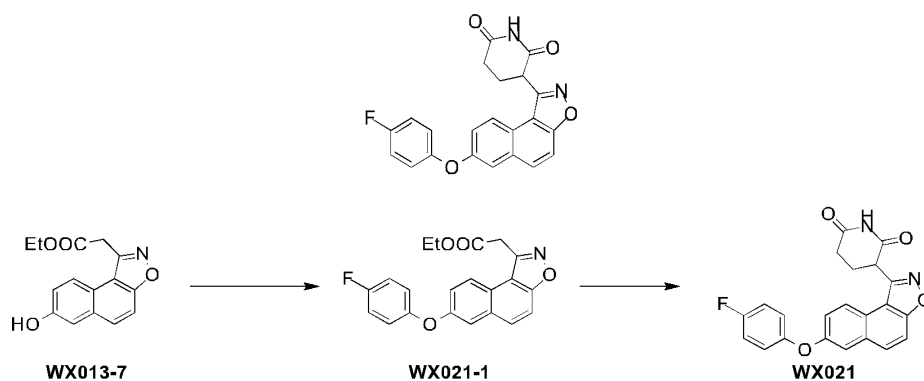
### 步骤 1: WX020-1 的合成

10℃下, 将中间体 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 随后依次加入醋酸铜 (334.78 mg, 1.84 mmol), 吡啶 (291.59 mg, 3.69 mmol, 297.54  $\mu$ L), 三乙胺 (373.03 mg, 3.69 mmol, 513.10  $\mu$ L) 和 3-甲氧基苯硼酸 (560.17 mg, 3.69 mmol), 反应混合物在 10℃下敞口搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (50 mL), 用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX020-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.11 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J$ =2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.64 (d,  $J$ =1.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (q,  $J$ =7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.23 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H)。

### 步骤 2: WX020 的合成

10℃下, 将中间体 **WX020-1** (310 mg, 821.43  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 之后同时加入丙烯酰胺 (58.39 mg, 821.43  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾 (92.17 mg, 821.43  $\mu$ mol), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (40 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX020**。MS-ESI  $m/z$ : 403.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (399 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.12 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$ =2.8 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$ =2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.32 (t,  $J$ =8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$ =2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.69 (t,  $J$ =2.2 Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J$ =2.2, 8.2 Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J$ =5.0, 11.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 1H)。

### 实施例 21: WX021

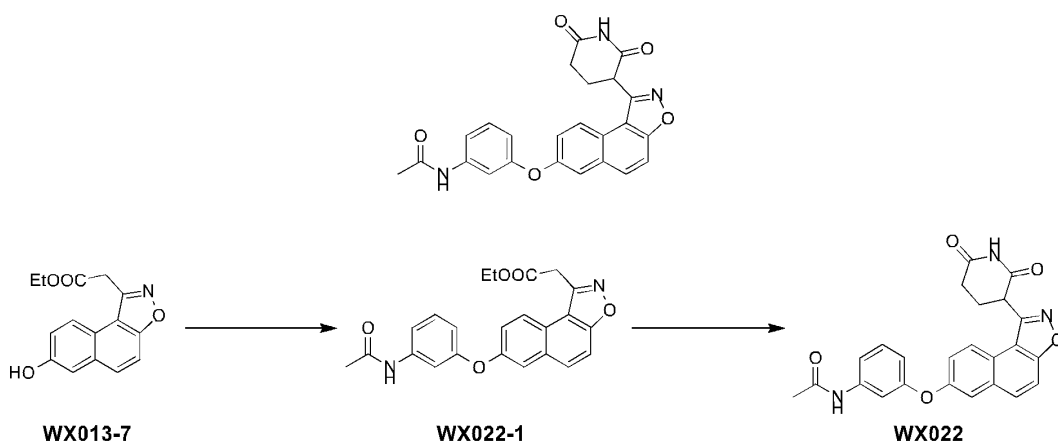


步骤 1: 中间体 **WX021-1** 的合成

室温下, 将中间体 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 随后依次加入醋酸铜 (334.20 mg, 1.84 mmol), 吡啶 (291.09 mg, 3.68 mmol, 297.03  $\mu$ L), 三乙胺 (372.38 mg, 3.68 mmol, 512.21  $\mu$ L) 和对氟苯硼酸 (514.91 mg, 3.68 mmol), 反应混合物在 10℃ 下敞口搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (50 mL) 和二氯甲烷 (30 mL), 过滤, 收集母液, 分液后收集有机相, 水相用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX021-1**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.15–7.03 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

步骤 2: **WX021** 的合成

室温下, 将中间体 **WX021-1** (400 mg, 1.09 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 随后同时加入丙烯酰胺 (77.82 mg, 1.09 mmol), 叔丁醇钾 (122.85 mg, 1.09 mmol), 反应混合物在 10℃ 下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 向反应液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX021**。MS-ESI  $m/z$ : 391.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=2.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.33–7.23 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 2H), 5.04 (dd,  $J=4.4, 11.6$  Hz, 1H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.67–2.56 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 1H).

实施例 22: **WX022**步骤 1: 中间体 **WX022-1** 的合成

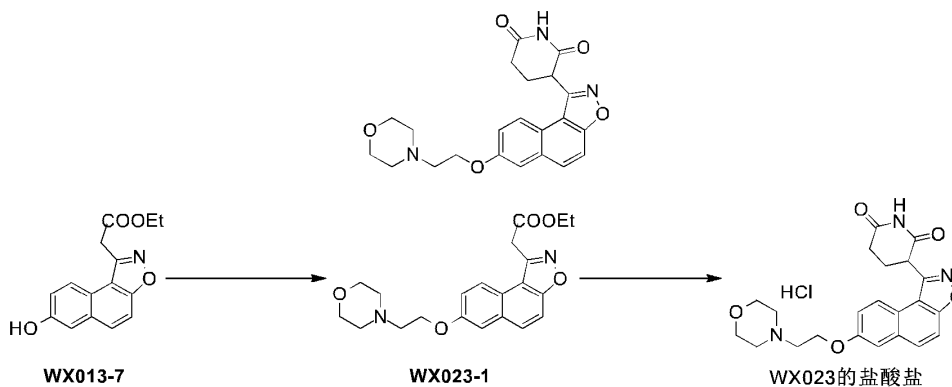
室温下, 将中间体 **WX013-7** (1 g, 3.69 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中, 随后依次加入醋酸铜 (669.56

mg, 3.69 mmol), 吡啶 (583.19 mg, 7.37 mmol, 595.09  $\mu$ L), 三乙胺 (746.05 mg, 7.37 mmol, 1.03 mL), 3-乙酰氨基苯硼酸 (1.32 g, 7.37 mmol), 反应混合物加热至 35℃ 并敞口搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (50 mL) 和二氯甲烷 (30 mL) 稀释, 过滤, 收集母液, 分液后收集有机相, 水相用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–2/1, 体积比), 得到中间体 **WX022-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.01 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$ =2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.22–7.15 (m, 3H), 6.73 (d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15 (q,  $J$ =7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.16 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H).

#### 步骤 2: **WX022** 的合成

10℃ 下, 将中间体 **WX022-1** (280 mg, 656.08  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 随后依次加入丙烯酰胺 (54.13 mg, 761.56  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾 (1 M, 721.69  $\mu$ L) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物在 10℃ 下搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 向反应液加 1 M 稀盐酸 (1 mL), 水 (5 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 所得残余物再次经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 得到目标化合物 **WX022**。MS–ESI  $m/z$ : 430.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.11 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.30 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J$ =2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 3H), 6.78 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J$ =4.8, 11.6 Hz, 1H), 2.94–2.79 (m, 1H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.44–2.32 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).

#### 实施例 23: **WX023** 的盐酸盐



#### 步骤 1: 中间体 **WX023-1** 的合成

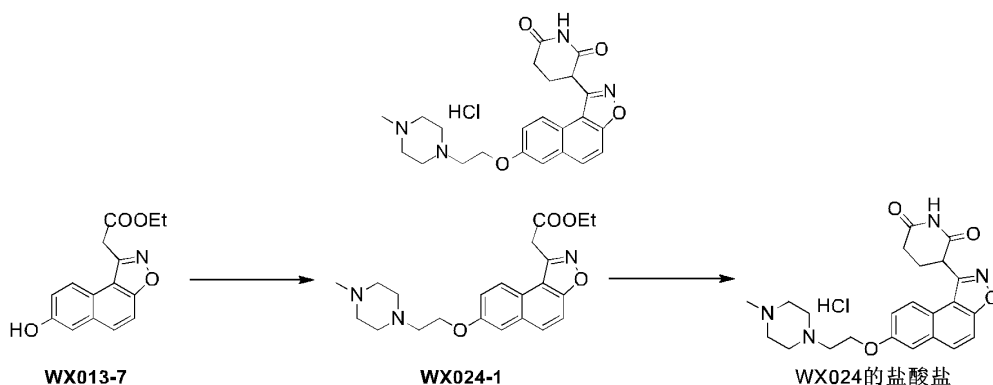
15℃ 和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 之后依次加入 4-(2-羟乙基)吗啉 (265.96 mg, 2.03 mmol, 248.56  $\mu$ L), 三苯基膦 (628.49 mg, 2.40 mmol), 降温至 0℃, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (484.53 mg, 2.40 mmol, 465.89  $\mu$ L), 反应混合物升温至 15℃ 并在 15℃ 下搅拌反应 12

小时。反应完毕后，反应液直接减压浓缩除去溶剂，所得残余物经过柱层析分离（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1-0/1，体积比），得到中间体 **WX023-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.26 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J*=8.6 Hz, 4H), 2.90 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.64 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 1.21 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

#### 步骤 2: **WX023** 的合成

15℃下，将中间体 **WX023-1** (250 mg, 650.32 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，之后依次加入丙烯酰胺 (46.22 mg, 650.32 μmol)，叔丁醇钾 (1 M, 455.23 μL) 的四氢呋喃溶液，反应混合物在 15℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，向反应液滴加 4 M 盐酸乙酸乙酯调节 pH 至 5–6，减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离（流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl），得到目标化合物 **WX023** 的盐酸盐。MS-ESI *m/z*: 410.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 7.76 (t, *J*=9.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 4.15 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.91 (t, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.72 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.70–3.61 (m, 2H), 3.37 (t, *J*=10.0 Hz, 2H), 2.90–2.63 (m, 2H), 2.57–2.35 (m, 2H).

#### 实施例 24: **WX024** 的盐酸盐



#### 步骤 1: 中间体 **WX024-1** 的合成

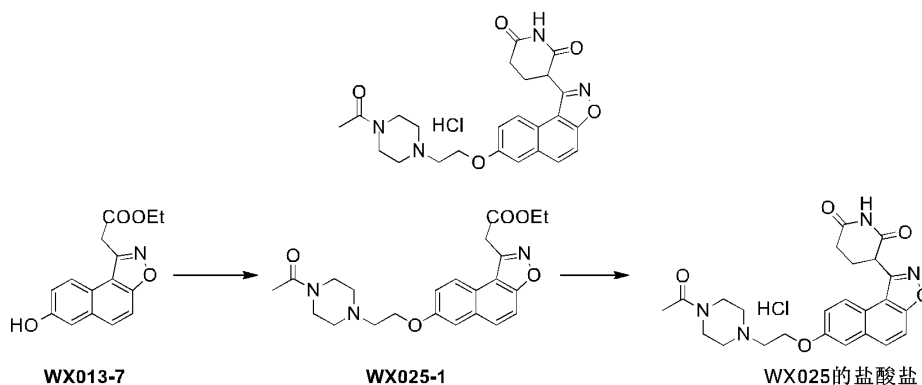
15℃和氮气保护下，将中间体 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，之后依次加入 1-(2-羟乙基)-4-甲基哌嗪 (291.89 mg, 2.02 mmol)，三苯基膦 (627.40 mg, 2.39 mmol)，降温至 0–5℃，滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (483.69 mg, 2.39 mmol, 465.08 μL)，反应混合物恢复至 15℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后，反应液直接减压浓缩除去溶剂，所得残余物经过柱层析分离（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1-0/1 与甲醇/二氯甲烷=0/1-1/9，体积比），得到中间体 **WX024-1**。

#### 步骤 2: **WX024** 的合成

15℃下，将中间体 **WX024-1** (330 mg, 830.26 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，之后依次加入丙烯酰胺 (59.01 mg, 830.26 μmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 747.23 μL) 的四氢呋喃溶液，反应混合物在 15℃下搅拌反应 1

小时。反应完毕后，向反应液滴加 4 M 盐酸乙酸乙酯调 pH=5-6，减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离（流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl），得到目标化合物 **WX024** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 423.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ : 8.17 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J=5.0, 10.2$  Hz, 1H), 4.61 (t,  $J=4.6$  Hz, 2H), 3.83 (t,  $J=4.6$  Hz, 2H), 3.82-3.55 (m, 8H), 3.05 (s, 3H), 2.93-2.74 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 1H).

#### 实施例 25: WX025 的盐酸盐



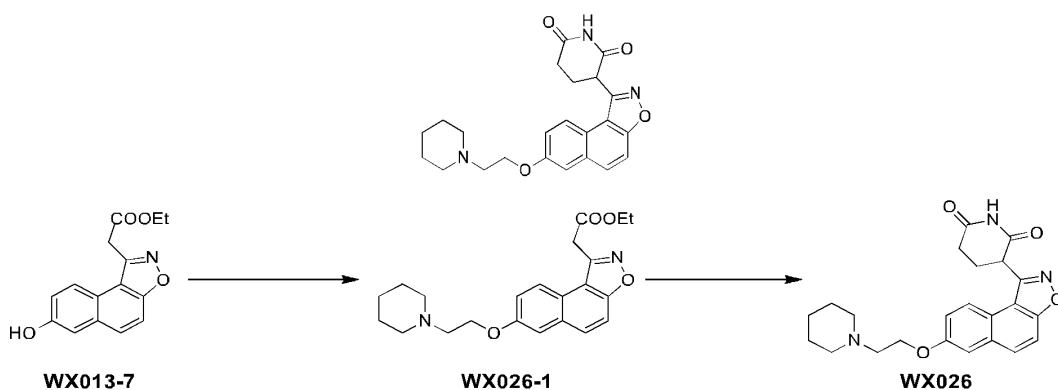
##### 步骤 1: 中间体 **WX025-1** 的合成

15°C 和氮气保护下，将中间体 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，之后依次加入 1-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙酮 (348.58 mg, 2.02 mmol)，三苯基膦 (627.40 mg, 2.39 mmol)，降温至 0°C，滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (483.69 mg, 2.39 mmol, 465.08  $\mu$ L)，反应混合物恢复至 15°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后，反应液直接减压除去溶剂，所得残余物经过柱层析分离（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1-0/1，二氯甲烷/甲醇=1/0-9/1，体积比），得到中间体 **WX025-1**。

##### 步骤 2: **WX025** 的合成

15°C 下，将中间体 **WX025-1** (400 mg, 940.12  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中，之后依次加入丙烯酰胺 (66.82 mg, 940.12  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾 (1 M, 752.10  $\mu$ L) 的四氢呋喃溶液，反应混合物在 15°C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，向反应液滴加 4 M 盐酸乙酸乙酯调节 pH=5-6，减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离（流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl），得到目标化合物 **WX025** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 451.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.45 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.8, 11.2$  Hz, 1H), 4.60 (t,  $J=4.4$  Hz, 2H), 4.44 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 5H), 3.28-3.00 (m, 3H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.05 (s, 3H).

#### 实施例 26: WX026



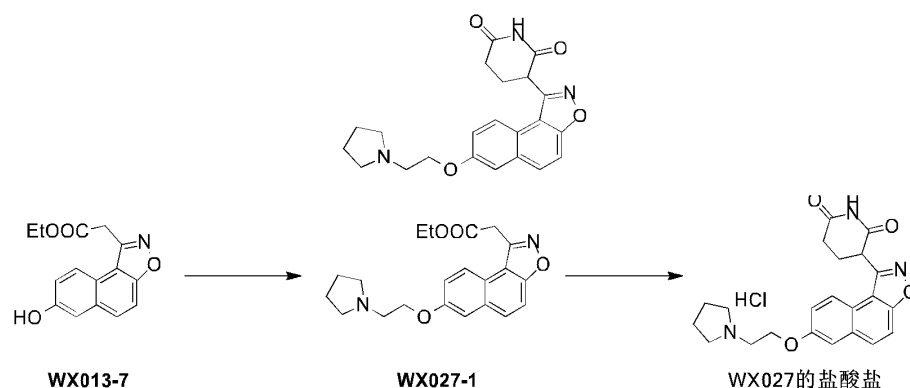
#### 步骤 1: 中间体 **WX026-1** 的合成

15℃和氮气保护下,将中间体 **WX013-7** (500 mg, 1.84 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中,之后依次加入 N-羟乙基哌啶 (261.50 mg, 2.02 mmol), 三苯基膦 (627.40 mg, 2.39 mmol), 降温至 0℃, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (483.69 mg, 2.39 mmol, 465.08 μL), 反应混合物恢复至 15℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后,反应液直接减压浓缩除去溶剂,所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=1/1-0/1, 体积比),所得残余物再次经过制备 HPLC 分离 (流动相:乙腈/水;酸性体系:0.05% HCl), 得到中间体 **WX026-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ: 8.18–8.11 (m, 1H), 8.05–7.99 (m, 1H), 7.79–7.71 (m, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 4.55 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.42–4.36 (m, 2H), 4.21 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.72–3.64 (m, 4H), 3.13 (t, *J*=11.4 Hz, 2H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.93–1.78 (m, 3H), 1.67–1.49 (m, 1H), 1.21 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

#### 步骤 2: **WX026** 的合成

15℃下,将中间体 **WX026-1** (150 mg, 358.07 μmol, 盐酸盐) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中,之后依次加入丙烯酰胺 (25.45 mg, 358.07 μmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 429.68 μL) 的四氢呋喃溶液,反应混合物在 15℃下搅拌反应 1 小时,加入叔丁醇钾(1 M, 300 μL)的四氢呋喃溶液,反应混合物在 15℃下继续搅拌反应 2 小时。反应完毕后,向反应液滴加 4 M 盐酸乙酸乙酯调 pH=5–6, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相:乙腈/水;酸性体系:0.05% HCl), 所得残余物再次经过制备 HPLC 分离 (流动相:乙腈/水;中性体系:10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 所得馏分用 6 M 盐酸调节 pH=5–6, 减压浓缩除去溶剂,得到目标化合物 **WX026**。MS-ESI *m/z*: 408.2 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ: 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.82–7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J*=5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.56 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.75–3.60 (m, 4H), 3.14 (t, *J*=11.4 Hz, 2H), 2.95–2.73 (m, 2H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.57–2.44 (m, 1H), 2.09–1.76 (m, 5H), 1.69–1.47 (m, 1H)。

#### 实施例 27: **WX027** 的盐酸盐



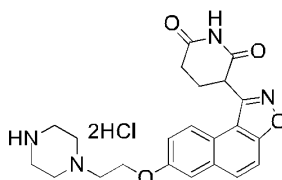
### 步骤 1: 中间体 **WX027-1** 的合成

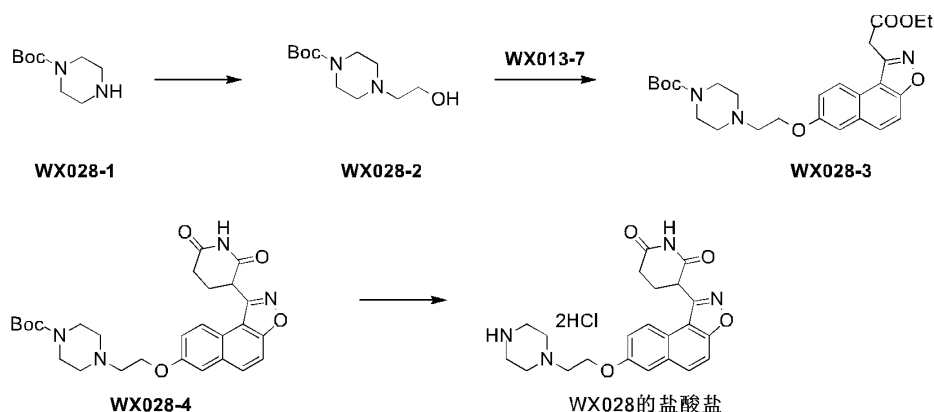
室温和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (0.5 g, 1.84 mmol), N-羟乙基吡咯烷 (233.52 mg, 2.03 mmol) 和三苯基膦 (628.49 mg, 2.40 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 降温至 0℃ 后, 逐渐滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (484.53 mg, 2.40 mmol, 465.89  $\mu$ L), 反应混合物恢复至 20℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水 (40 mL) 中, 用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (40 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-0/1, 体积比), 得到中间体 **WX027-1**。

### 步骤 2: **WX027** 的合成

室温下, 将中间体 **WX027-1** (0.2 g, 542.85  $\mu$ mol) 和丙烯酰胺 (38.58 mg, 542.85  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中, 加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 434.28  $\mu$ L)。反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 向反应液倒入盐酸乙酸乙酯 (4 M) 调节 pH 值至 5-6, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX027** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 394.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J=5.0, 10.2$  Hz, 1H), 4.50 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.83-3.70 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H).

### 实施例 28: **WX028** 的盐酸盐





### 步骤 1: 中间体 **WX028-2** 的合成

室温下, 将中间体 **WX028-1** (4 g, 21.48 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 之后依次加入碳酸钾 (4.45 g, 32.21 mmol), 2-溴乙醇 (3.22 g, 25.77 mmol, 1.83 mL), 反应混合物加热至 50℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤, 收集母液, 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=1/1-0/1, 体积比), 得到中间体 **WX028-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.63 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.45 (t, *J*=5.0 Hz, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.56 (t, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.46 (t, *J*=5.0 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H)。

### 步骤 2: 中间体 **WX028-3** 的合成

15℃ 和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (1 g, 3.69 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 之后依次加入中间体 **WX028-2** (933.89 mg, 4.06 mmol), 三苯基膦 (1.26 g, 4.79 mmol), 降温至 0℃, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (969.05 mg, 4.79 mmol, 931.78 μL), 反应混合物恢复至 15℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (50 mL), 用 2-甲基四氢呋喃萃取 (100 mL×5)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物先经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1-1/4, 体积比), 所得残余物再经过制备 HPLC 分离 (流动相: 水/乙腈; 中性体系: 10 mM 碳酸氢铵), 得到中间体 **WX028-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 4H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.22-1.11 (m, 3H)。

### 步骤 3: 中间体 **WX028-4** 的合成

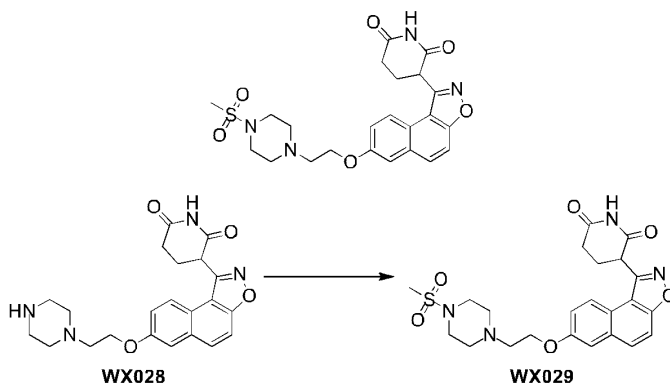
室温下, 将中间体 **WX028-3** (900 mg, 1.73 mmol, 盐酸盐) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 之后依次加入丙烯酰胺 (122.96 mg, 1.73 mmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 1.73 mL) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物在 15℃ 下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 向反应液加 4 M 盐酸乙酸乙酯调节 pH 至 6-7, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到中间体 **WX028-4** 的盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ: 8.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=2.6, 9.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J*=5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.57 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.75 (t,

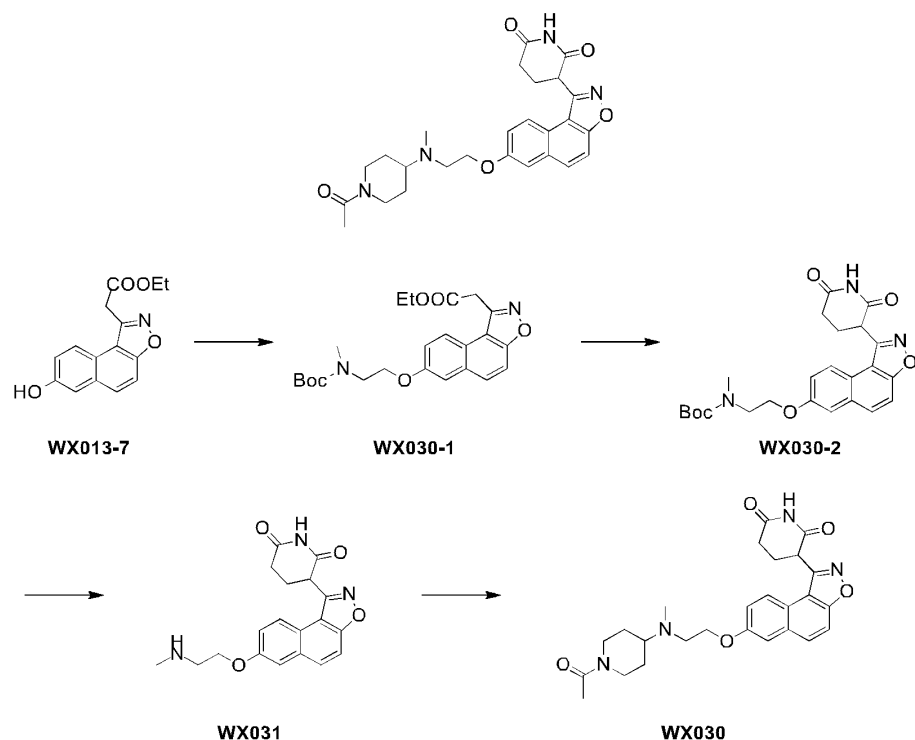
$J=4.8$  Hz, 3H), 3.72–3.60 (m, 2H), 3.30–3.18 (m, 3H), 2.95–2.73 (m, 2H), 2.71–2.59 (m, 1H), 2.57–2.45 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

#### 步骤 4: WX028 的合成

室温下, 将中间体 **WX028-4** (650 mg, 1.19 mmol, 盐酸盐) 溶于盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 20 mL) 中, 反应混合物在 15°C 下搅拌反应 3 小时, 有白色固体生成。反应完毕后, 将反应液过滤, 收集固体, 减压浓缩, 得到目标化合物 **WX028** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 409.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 9.62 (s, 2H), 8.18 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.47 (s, 8H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.41–2.34 (m, 1H).

#### 实施例 29: WX029





#### 步骤 1: 中间体 **WX030-1** 的合成

15℃和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (5 g, 18.43 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL) 中, 之后依次加入 N-叔丁氧羰基-N-甲基氨基乙醇 (3.88 g, 22.12 mmol, 268.76  $\mu$ L), 三苯基膦 (6.28 g, 23.96 mmol), 降温至 0℃, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (4.85 g, 23.96 mmol, 4.66 mL), 反应混合物恢复至 15℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX030-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 7.39–7.30 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.28–4.18 (m, 4H), 3.67 (t,  $J$ =5.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H)。

#### 步骤 2: 中间体 **WX030-2** 的合成

15℃下, 将中间体 **WX030-1** (6.6 g, 15.40 mmol) 溶于四氢呋喃 (150 mL) 中, 之后依次加入丙烯酰胺 (1.09 g, 15.40 mmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 13.86 mL) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物在 15℃下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 向反应液加水(100 mL), 用 1 M 稀盐酸调 pH 至 6–7, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1–1/1, 体积比), 得到中间体 **WX030-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.36 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd,  $J$ =2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.74–4.67 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.69 (t,  $J$ =5.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.81–2.64 (m, 2H), 2.61–2.50 (m, 1H), 1.48 (s,

9H).

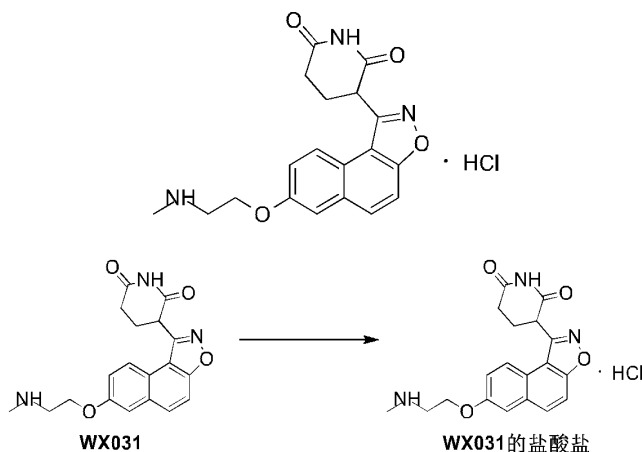
### 步骤 3: 中间体 **WX031** 的合成

15℃下, 将中间体 **WX030-2** (4.1 g, 9.04 mmol) 溶于盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 40 mL), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 反应液直接过滤, 收集固体, 减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX031**。

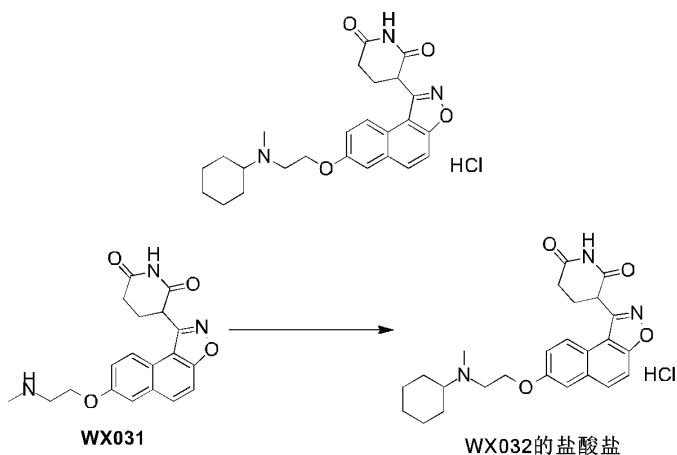
### 步骤 4: **WX030** 的合成

10℃下, 将中间体 **WX031** (100 mg, 256.52 μmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 之后依次加入醋酸钠 (21.04 mg, 256.52 μmol), 1-乙酰基-4-哌啶酮 (36.21 mg, 256.52 μmol, 31.49 μL), 反应混合物在 10℃下搅拌 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (108.73 mg, 513.04 μmol), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 5 小时, 补加醋酸钠 (25 mg, 304.80 μmol), 反应混合物加热至 30℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX030**。MS-ESI  $m/z$ : 479.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J=4.4, 11.6$  Hz, 1H), 4.55 (s, 3H), 4.05–3.91 (m, 1H), 3.78–3.68 (m, 1H), 3.65–3.51 (m, 3H), 3.13–3.00 (m, 1H), 2.91–2.79 (m, 4H), 2.65–2.55 (m, 2H), 2.41–2.34 (m, 1H), 2.17–2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.75–1.45 (m, 2H).

### 实施例 31: **WX031** 的盐酸盐



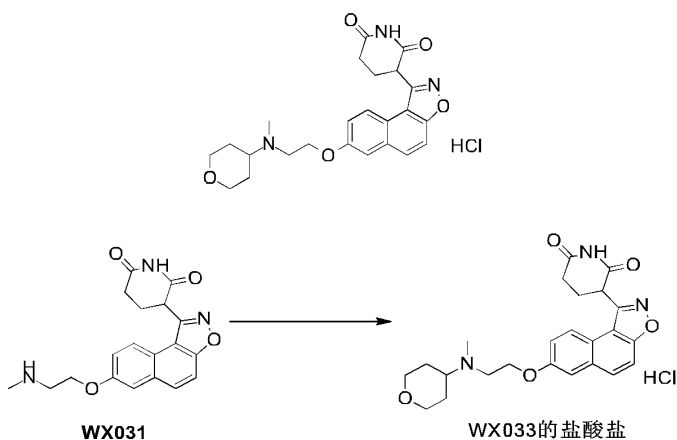
## 实施例 32: WX032 的盐酸盐



## 步骤 1: WX032 的合成

10℃下, 将中间体 **WX031** (120 mg, 339.59  $\mu\text{mol}$ , 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 之后依次加入醋酸 (20.39 mg, 339.59  $\mu\text{mol}$ , 19.42  $\mu\text{L}$ ), 环己酮 (33.33 mg, 339.59  $\mu\text{mol}$ , 35.19  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (143.94 mg, 679.17  $\mu\text{mol}$ )。反应混合物在 10℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩, 除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX032** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 436.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.12 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J=2.2, 9.0$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.67–4.52 (m, 2H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.55–3.44 (m, 1H), 3.35–3.25 (m, 1H), 2.91–2.80 (m, 1H), 2.79 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 1H), 2.20–2.05 (m, 2H), 1.87–1.76 (m, 2H), 1.62 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 1.54–1.39 (m, 2H), 1.37–1.22 (m, 2H), 1.20–1.04 (m, 1H).

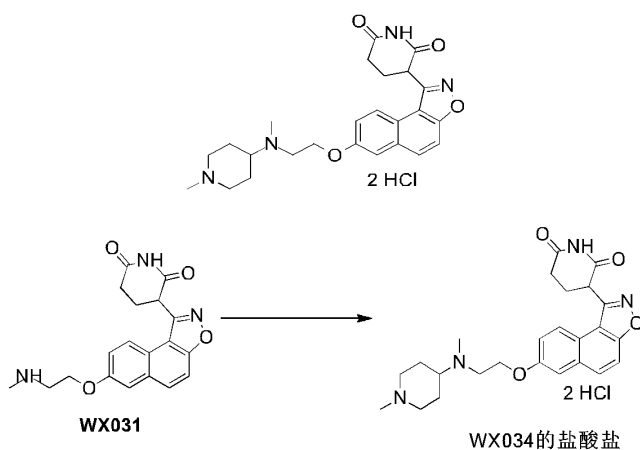
## 实施例 33: WX033 的盐酸盐



## 步骤 1: WX033 的合成

10℃下, 将中间体 **WX031** (100 mg, 282.99 μmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 之后依次加入醋酸 (16.99 mg, 282.99 μmol, 16.18 μL), 四氢吡喃酮 (28.33 mg, 282.99 μmol, 25.99 μL), 反应混合物在 10℃ 下搅拌 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (119.95 mg, 565.98 μmol), 反应混合物在 10℃ 下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX033** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 438.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.8, 11.2$  Hz, 1H), 4.67–4.53 (m, 2H), 4.03–3.92 (m, 2H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.58–3.47 (m, 2H), 3.34 (td,  $J=1.6, 12.0$  Hz, 2H), 2.92–2.83 (m, 1H), 2.84 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H), 2.69–2.55 (m, 2H), 2.43–2.30 (m, 1H), 2.13–1.97 (m, 2H), 1.84–1.69 (m, 2H).

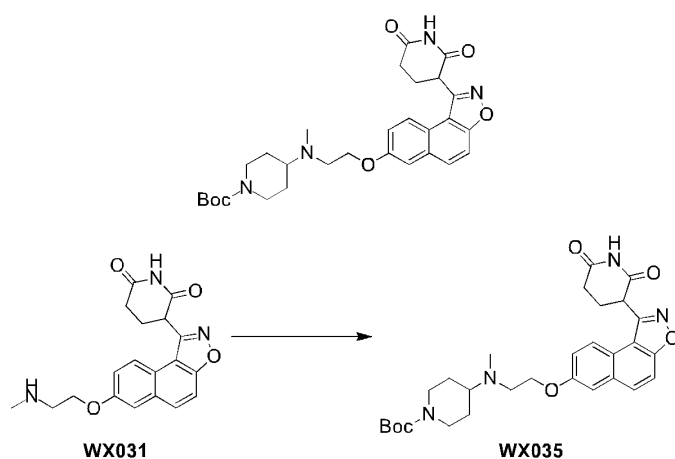
## 实施例 34: WX034 的盐酸盐



## 步骤 1: WX034 的合成

10℃下, 将中间体 **WX031** (200 mg, 565.98 μmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 之后依次加入醋酸 (33.99 mg, 565.98 μmol, 32.37 μL), N-甲基-4-哌啶酮 (64.04 mg, 565.98 μmol, 65.82 μL), 反应混合物在 10℃ 下搅拌反应 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (239.91 mg, 1.13 mmol), 反应混合物加热至 30℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX034** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 451.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.49 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=2.8, 9.6$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.76–3.52 (m, 6H), 3.15–2.97 (m, 2H), 2.92–2.80 (m, 4H), 2.77–2.61 (m, 4H), 2.44–2.30 (m, 2H), 2.26–2.12 (m, 2H).

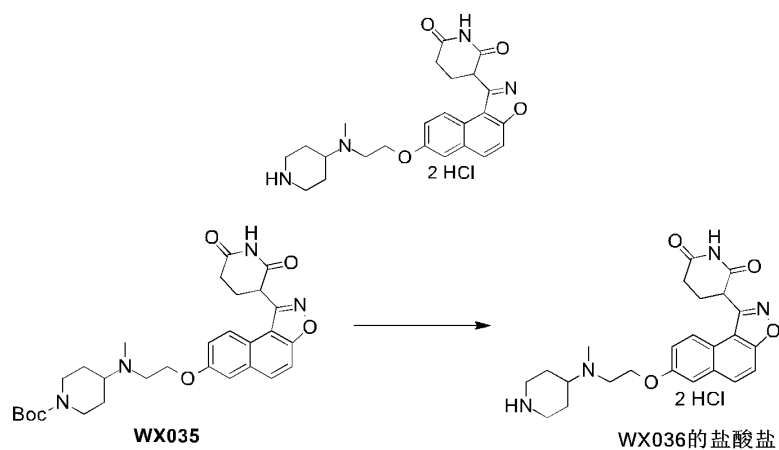
## 实施例 35: WX035



### 步骤 1: WX035 的合成

10℃下, 将中间体 **WX031** (1 g, 2.57 mmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 中, 之后依次加入醋酸钠 (464.29 mg, 5.66 mmol), N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (620.23 mg, 3.11 mmol, 65.82 μL), 反应混合物在 10℃下搅拌 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (1.2 g, 5.66 mmol), 反应混合物加热至 30℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 所得残余物再经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 得到目标化合物 **WX035**。MS-ESI  $m/z$ : 537.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J=4.8, 11.2$  Hz, 1H), 4.18 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.97 (d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 2.92–2.79 (m, 3H), 2.76–2.54 (m, 5H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (d,  $J=12.0$  Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.34–1.20 (m, 2H).

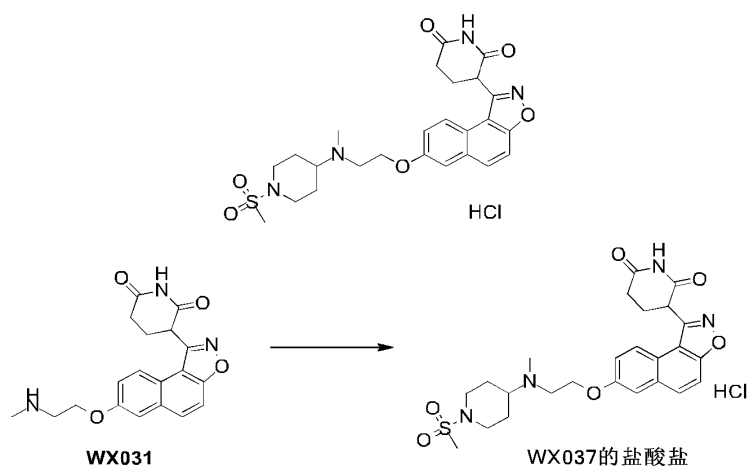
### 实施例 36: WX036 的盐酸盐



### 步骤 1: WX036 的合成

室温下, 将中间体 **WX035** (0.9 g, 1.68 mmol) 溶于盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 10 mL), 反应混合物在 15°C 下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接过滤, 收集固体, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX036** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 437.2  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.38 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=2.0, 9.2$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.68–4.52 (m, 2H), 3.72–3.52 (m, 3H), 3.49–3.40 (m, 3H), 3.02–2.76 (m, 6H), 2.71–2.54 (m, 2H), 2.41–2.19 (m, 2H), 2.11–1.94 (m, 2H).

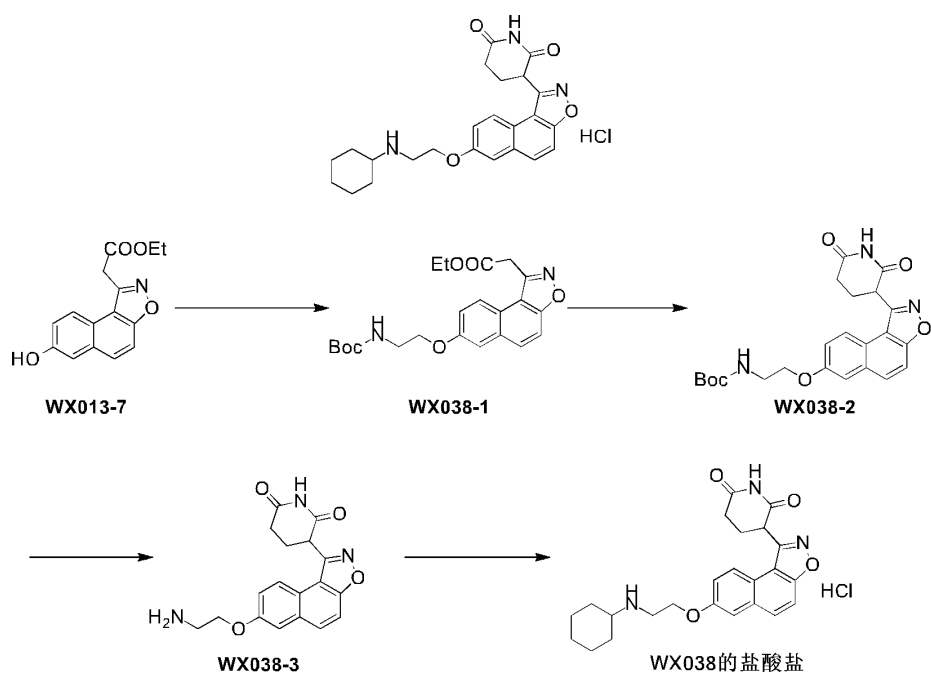
### 实施例 37: WX037 的盐酸盐



#### 步骤 1: WX037 的合成

室温下, 将中间体 **WX031** (150 mg, 384.78  $\mu\text{mol}$ , 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 之后依次加入醋酸钠 (63.13 mg, 769.56  $\mu\text{mol}$ ), 1-N-甲磺酰基-4-哌啶酮 (68.19 mg, 384.78  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物在 10°C 下搅拌反应 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (163.10 mg, 769.56  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物加热至 30°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所有残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX037** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 515.2  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.14 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.64–4.52 (m, 2H), 3.77–3.67 (m, 3H), 3.61–3.52 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88–2.74 (m, 6H), 2.71–2.55 (m, 2H), 2.43–2.31 (m, 1H), 2.30–2.14 (m, 2H), 1.87–1.71 (m, 2H).

### 实施例 38: WX038 的盐酸盐



#### 步骤 1: 中间体 **WX038-1** 的合成

15°C下和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (5 g, 18.43 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL) 中, 之后依次加入 N-叔丁氧羰基-乙醇胺 (3.86 g, 23.96 mmol, 3.71 mL), 三苯基膦 (6.28 g, 23.96 mmol), 降温至 0°C, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (4.85 g, 23.96 mmol, 4.66 mL), 反应混合物恢复至 15°C并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX038-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.35–7.30 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.16 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.60 (q, *J*=5.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.20 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

#### 步骤 2: 中间体 **WX038-2** 的合成

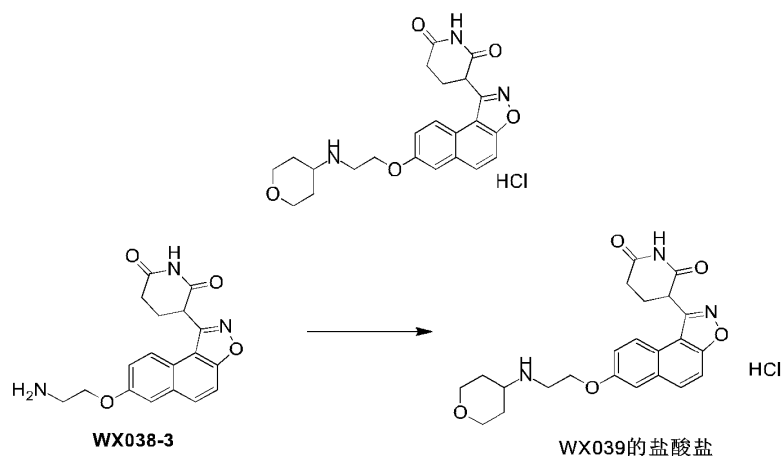
15°C下, 将中间体 **WX038-1** (5 g, 12.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 之后依次加入丙烯酰胺 (857.49 mg, 12.06 mmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 12.06 mL) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物在 15°C下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 向反应液加水(200 mL), 用 1 M 稀盐酸调 pH 至 6–7, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1–1/1, 体积比), 得到中间体 **WX038-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.12 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J*=4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.12 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.37 (q, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.92–2.77 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.44–2.30 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

步骤 3: 中间体 **WX038-3** 的合成

15℃下,将中间体 **WX038-2** (3.1 g, 7.05 mmol) 溶于盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 78.73 mL) 中,反应混合物在 15℃下搅拌反应 12 小时,有淡黄色固体生成。反应完毕后,反应液直接过滤,收集固体,减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX038-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.12 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J*=4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.36 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.91–2.79 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.43–2.34 (m, 1H).

步骤 4: **WX038** 的合成

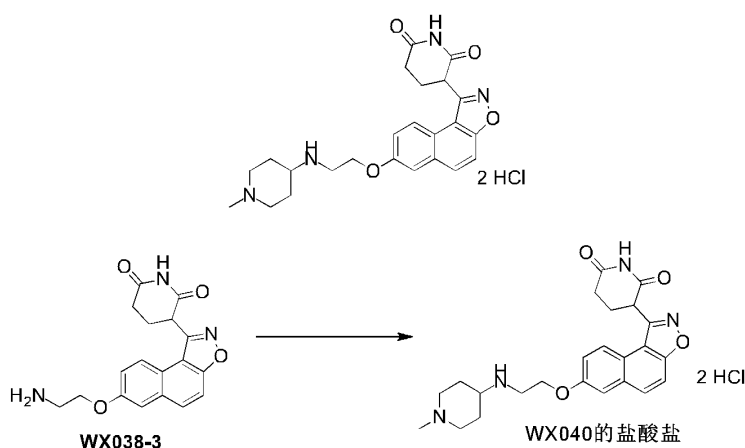
10℃下,将中间体 **WX038-3** (100 mg, 266.10 μmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中,之后依次加入醋酸钠 (43.66 mg, 532.19 μmol), 环己酮 (26.12 mg, 266.10 μmol, 27.58 μL), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 30 分钟,加入醋酸硼氢化钠 (112.79 mg, 532.19 μmol), 反应混合物加热至 30℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后,反应液直接减压浓缩除去溶剂,所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX038** 的盐酸盐。MS-ESI *m/z*: 422.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.20 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=2.6, 9.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J*=4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.51–3.39 (m, 2H), 3.17–3.05 (m, 1H), 2.93–2.79 (m, 1H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.44–2.33 (m, 1H), 2.10 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.79 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.62 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.44–1.09 (m, 5H).

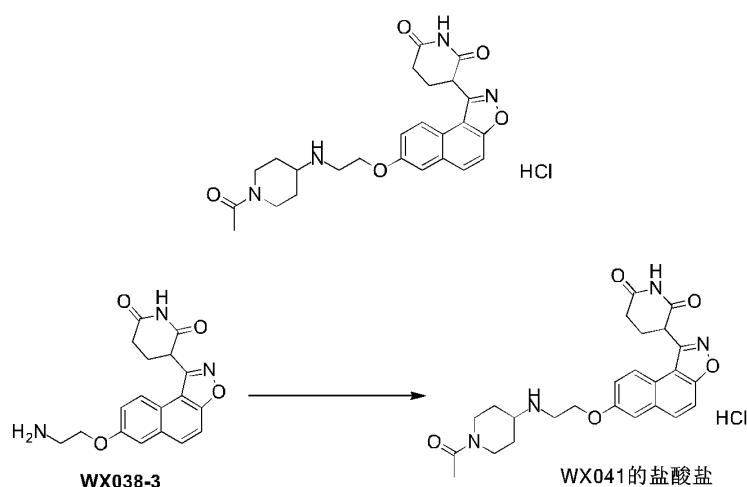
实施例 39: **WX039** 的盐酸盐步骤 1: **WX039** 的合成

10℃下,将中间体 **WX038-3** (150 mg, 399.14 μmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中,之后依次加入醋酸钠 (65.48 mg, 798.29 μmol), 四氢吡喃酮 (39.96 mg, 399.14 μmol, 36.66 μL), 反应混合物在 10℃下搅拌

反应 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (169.19 mg, 798.29  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物加热至 30℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX039** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 424.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.12 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.21 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.43 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.94 (dd,  $J=4.0, 10.8$  Hz, 2H), 3.53–3.35 (m, 5H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 2H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.70–1.56 (m, 2H).

#### 实施例 40: WX040 的盐酸盐

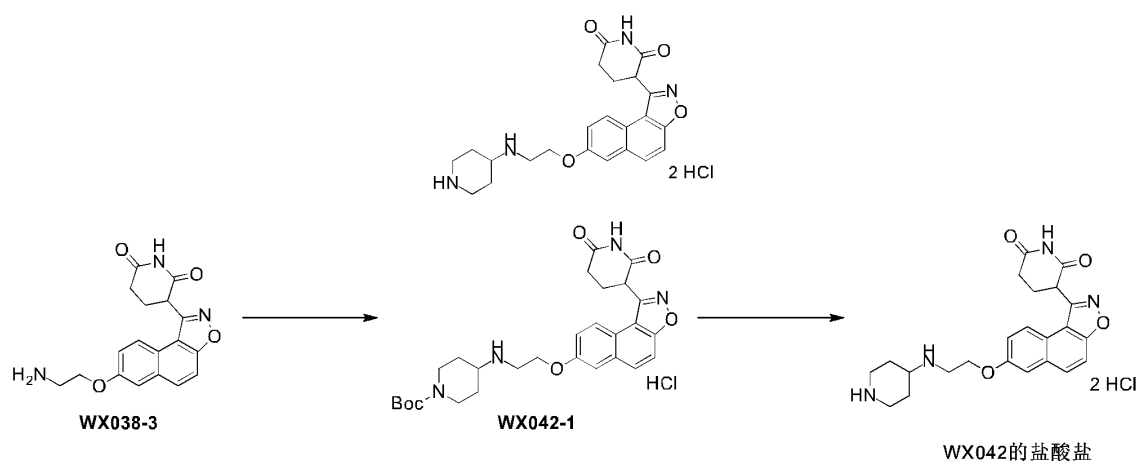




### 步骤 1: WX041 的合成

10℃下, 将中间体 **WX038-3** (150 mg, 399.14 μmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 之后依次加入醋酸钠(65.48 mg, 798.29 μmol), 1-乙酰基-4-哌啶酮 (56.35 mg, 399.14 μmol, 49.00 μL), 反应混合物在 10℃下搅拌 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (169.19 mg, 798.29 μmol), 反应混合物加热至 30℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX041** 的盐酸盐。MS-ESI *m/z*: 465.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.12 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 8.20 (*J*=8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=2.6, 9.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J*=4.4, 11.2 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=4.8 Hz, 3H), 3.92 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.52–3.43 (m, 3H), 3.06 (t, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.91–2.78 (m, 1H), 2.69–2.55 (m, 3H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.19–2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.66–1.36 (m, 2H).

### 实施例 42: WX042 的盐酸盐



### 步骤 1: 中间体 WX042-1 的合成

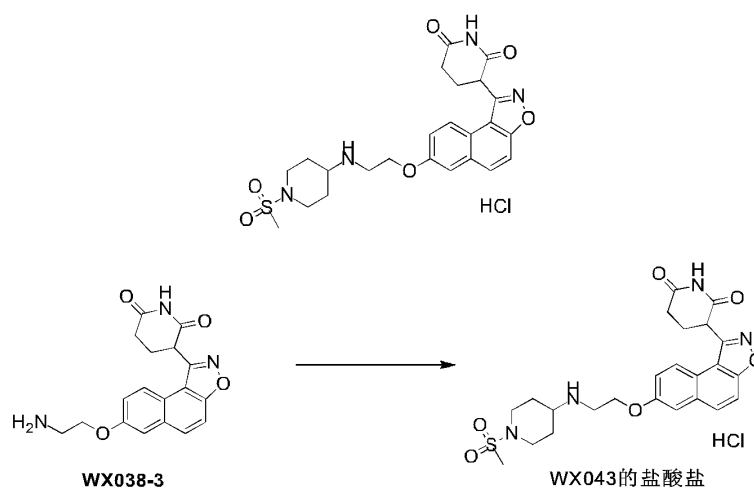
10℃下，将中间体 **WX038-3** (300 mg, 798.29 μmol, 盐酸盐)溶于1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中，之后依次加入醋酸钠 (130.97 mg, 1.60 mmol)，N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (159.06 mg, 798.29 μmol, 46.42 μL)，反应混合物在10℃下搅拌反应30分钟，加入醋酸硼氢化钠 (338.38 mg, 1.60 mmol)，反应混合物加热至30℃并搅拌反应12小时。反应完毕后，向反应液加水(30 mL)稀释，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备HPLC分离(流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl)，得到中间体 **WX042-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.12 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.20 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=2.6, 9.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J*=4.6, 11.4 Hz, 1H), 4.43 (t, *J*=4.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.52–3.40 (m, 2H), 2.93–2.73 (m, 3H), 2.67–2.55 (m, 3H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.07 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

### 步骤 2: WX042 的合成

15℃下,将中间体 **WX042-1** (200 mg, 357.75 μmol, 盐酸盐) 溶于盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 10 mL), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 12 小时, 有固体析出。反应完毕后, 过滤, 收集固体, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX042** 的盐酸盐。

MS-ESI *m/z*: 423.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (s, 1H), 9.77 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 9.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J*=4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.49 (t, *J*=4.2 Hz, 2H), 3.51–3.36 (m, 6H), 3.03–2.80 (m, 3H), 2.74–2.54 (m, 2H), 2.43–2.21 (m, 2H), 2.02–1.85 (m, 2H).

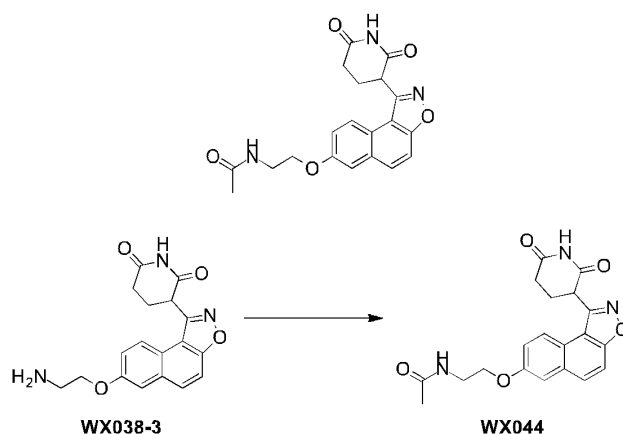
### 实施例 43: WX043 的盐酸盐



### 步骤 1: WX043 的合成

10℃下, 将中间体 **WX038-3** (150 mg, 399.14  $\mu\text{mol}$ , 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 之后依次加入醋酸钠 (65.48 mg, 798.29  $\mu\text{mol}$ ), 1-N-甲磺酰基-4-哌啶酮 (70.74 mg, 399.14  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物在 10℃ 下搅拌反应 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (169.19 mg, 798.28  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物加热至 30℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX043** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 501.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 8.21 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.47 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.67 (d,  $J=12.0$  Hz, 2H), 3.53–3.41 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.89–2.75 (m, 3H), 2.71–2.54 (m, 3H), 2.44–2.31 (m, 1H), 2.26–2.15 (m, 2H), 1.79–1.64 (m, 2H).

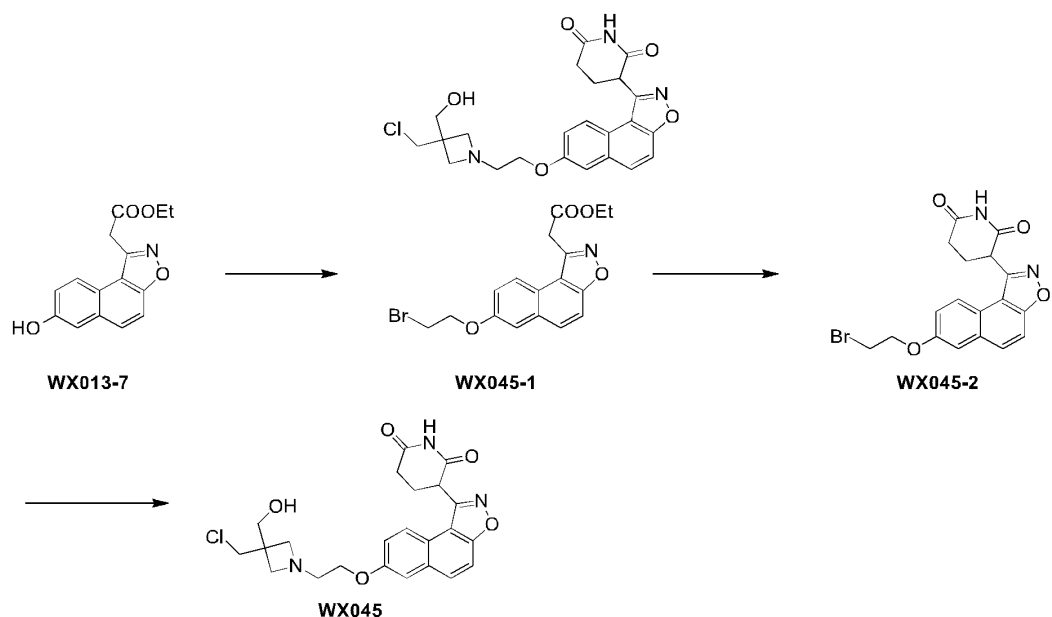
#### 实施例 44: WX044



##### 步骤 1: WX044 的合成

15℃下, 将中间体 **WX038-3** (200 mg, 532.19  $\mu\text{mol}$ , 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 之后依次加入三乙胺 (269.26 mg, 2.66 mmol, 370.37  $\mu\text{L}$ ), 乙酰氯 (54.31 mg, 691.85  $\mu\text{mol}$ , 49.37  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在 15℃ 下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液缓慢滴加 4 M 盐酸乙酸乙酯至反应液 pH=6–7, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX044**。MS-ESI  $m/z$ : 382.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.12 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J=2.2, 9.0$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J=4.6, 11.0$  Hz, 1H), 4.14 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.49 (q,  $J=5.8$  Hz, 2H), 2.91–2.78 (m, 1H), 2.69–2.54 (m, 2H), 2.42–2.30 (m, 1H), 1.85 (s, 3H).

#### 实施例 45: WX045



#### 步骤 1: 中间体 **WX045-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (2 g, 7.37 mmol), 溴乙醇 (1.01 g, 8.11 mmol, 575.84  $\mu\text{L}$ ) 和三苯基膦 (2.51 g, 9.58 mmol) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$ , 逐渐滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.94 g, 9.58 mmol, 1.86 mL), 反应混合物恢复至室温并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液倒入水 (40 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 有机相依次用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0–10/1, 体积比), 得到中间体 **WX045-1**。

#### 步骤 2: 中间体 **WX045-2** 的合成

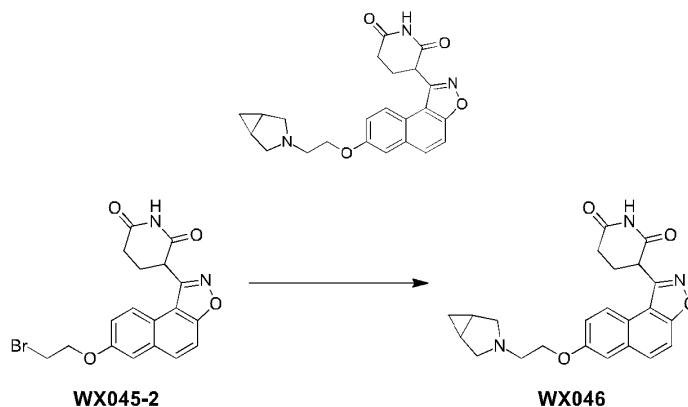
室温下, 将中间体 **WX045-1** (1 g, 2.64 mmol) 和丙烯酰胺 (187.93 mg, 2.64 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 随后滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 2.64 mL), 反应混合物在 20 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 反应液倒入冰水 (70 mL) 中, 用 2-甲基四氢呋喃 (80 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–3/1, 体积比), 得到中间体 **WX045-2**。

#### 步骤 3: **WX045** 的合成

室温保护下, 将中间体 **WX045-2** (0.3 g, 744.00  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-氧杂-6-氮杂-螺[3,3]庚烷 (73.75 mg, 744.00  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入碘化钾 (123.51 mg, 744.00  $\mu\text{mol}$ ) 和三乙胺 (75.29 mg, 744.00  $\mu\text{mol}$ , 103.56  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在 20 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液用盐酸乙酸乙酯 (4 M) 调节 pH 值至 6–7, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX045**。MS–ESI  $m/z$ : 458.1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta$ : 8.18 (d,  $J=8.8$  Hz,

1H), 8.04 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 4.94 (dd,  $J=5.2$ , 10.4 Hz, 1H), 4.47–4.43 (m, 2H), 4.36–4.26 (m, 4H), 3.90 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.83–3.77 (m, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.91–2.75 (m, 2H), 2.72–2.63 (m, 1H), 2.54–2.48 (m, 1H).

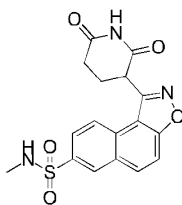
#### 实施例 46: WX046

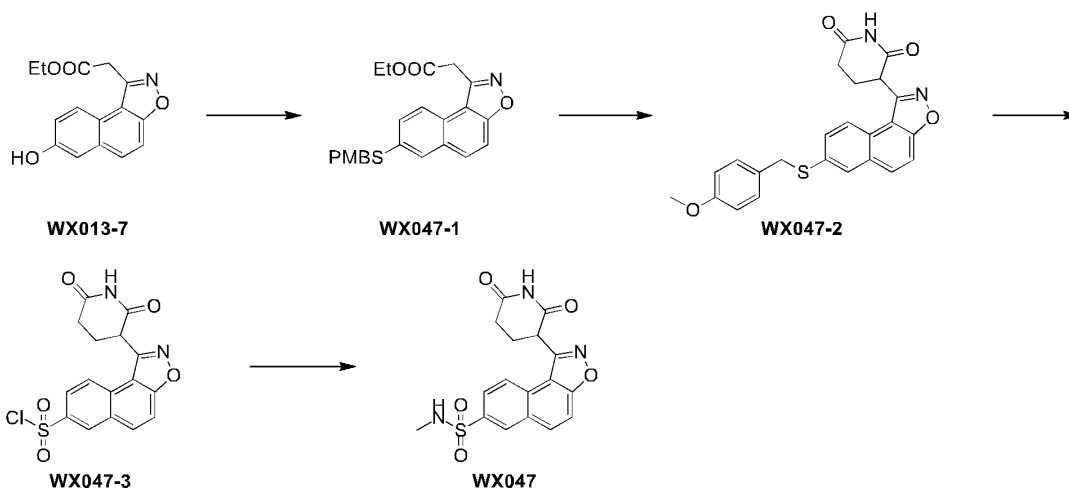


#### 步骤 1: WX046 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX045-2** (0.1 g, 248.00  $\mu\text{mol}$ ) 和 3-氮杂双环[3.1.0]己烷 (29.66 mg, 248.00  $\mu\text{mol}$ , 盐酸盐) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 再加入碘化钾 (41.17 mg, 248.00  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺 (32.05 mg, 248.00  $\mu\text{mol}$ , 43.20  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在 20°C 下搅拌反应 24 小时。反应完毕后, 反应液用盐酸乙酸乙酯 (4 M) 调节 pH 值至 6–7, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX046**。MS–ESI  $m/z$ : 406.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta$ : 8.19 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J=2.8$ , 9.2 Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J=5.0$ , 10.2 Hz, 1H), 4.50 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.83 (d,  $J=11.6$  Hz, 2H), 3.75 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H), 3.58 (d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 2.92–2.75 (m, 2H), 2.73–2.63 (m, 1H), 2.55–2.48 (m, 1H), 1.92 (t,  $J=4.0$  Hz, 2H), 0.92–0.86 (m, 1H), 0.77–0.73 (m, 1H).

#### 实施例 47: WX047





### 步骤 1: 中间体 **WX047-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (1 g, 2.99 mmol), 对甲氧基苄硫醇 (461.54 mg, 2.99 mmol) 和 N, N'-二异丙基乙胺 (773.51 mg, 5.99 mmol, 1.04 mL) 溶于 1, 4-二氧六环 (30 mL) 中, 再加入 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (173.15 mg, 299.25  $\mu$ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(137.02 mg, 149.63  $\mu$ mol), 反应混合物升温至 120°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (80 mL) 中, 用乙酸乙酯 (80 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-9/1, 体积比), 得到中间体 **WX047-1**。

### 步骤 2: 中间体 **WX047-2** 的合成

室温下, 将中间体 **WX047-1** (0.74 g, 1.82 mmol) 和丙烯酰胺 (129.08 mg, 1.82 mmol) 溶于四氢呋喃 (22 mL) 中, 再加入叔丁醇钾 (203.78 mg, 1.82 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水 (60 mL) 中, 用 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 6-7, 用 2-甲基四氢呋喃 (60 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 依次用饱和食盐水 (80 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/2-甲基四氢呋喃=1/0-3/1, 体积比), 得到中间体 **WX047-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.93 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J$ =1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 6.89-6.83 (m, 3H), 5.03 (dd,  $J$ =4.6, 11.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H)。

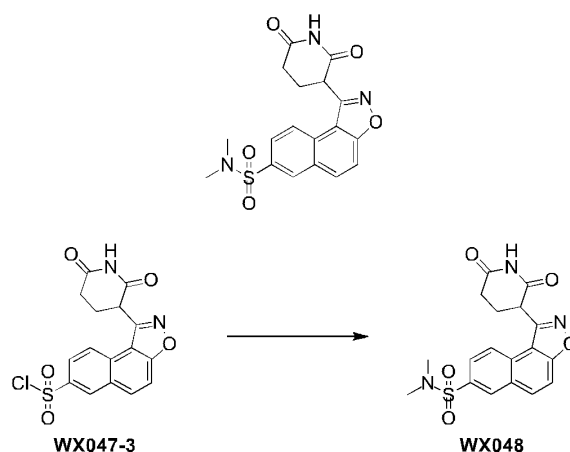
### 步骤 3: 中间体 **WX047-3** 的合成

室温下, 将中间体 **WX047-2** (0.4 g, 924.88  $\mu$ mol) 溶于醋酸 (8 mL) 中, 再加入 N-氯代丁二酰亚胺 (370.50 mg, 2.77 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 反应液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX047-3**。

## 步骤 4: WX047 的合成

室温下, 将中间体 **WX047-3** (0.15 g, 396.00  $\mu\text{mol}$ ) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 再加入 N, N-二异丙基乙胺 (102.36 mg, 792.00  $\mu\text{mol}$ , 137.95  $\mu\text{L}$ ) 和甲胺的四氢呋喃溶液 (2 M, 198.00  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液加水 (10 mL) 稀释, 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 5–6, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 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 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX047**。MS-ESI  $m/z$ : 374.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta$ : 8.62 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J=1.6$ , 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=5.2$ , 10.8 Hz, 1H), 2.94–2.86 (m, 1H), 2.85–2.78 (m, 1H), 2.77–2.69 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.56–2.50 (m, 1H).

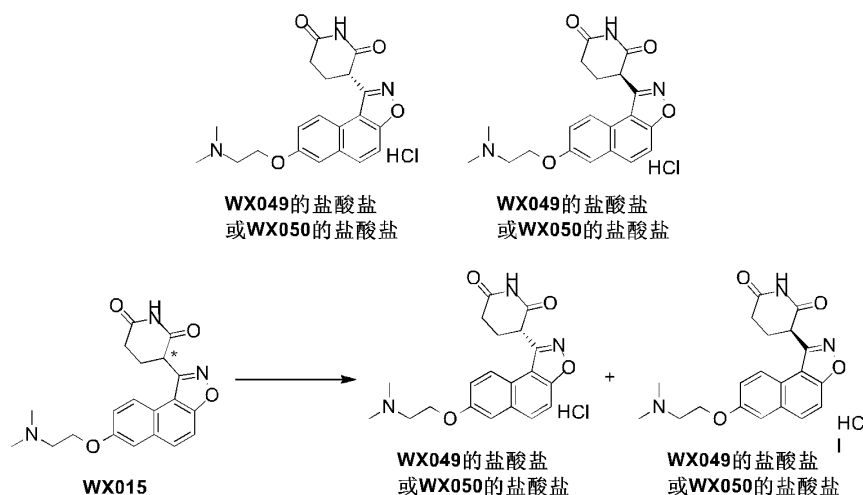
## 实施例 48: WX048



## 步骤 1: WX048 的合成

室温下, 将中间体 **WX047-3** (0.15 g, 396.00  $\mu\text{mol}$ ) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 再加入 N, N-二异丙基乙胺 (102.36 mg, 792.00  $\mu\text{mol}$ , 137.95  $\mu\text{L}$ ) 和二甲胺的四氢呋喃溶液 (2 M, 198.00  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液加水 (10 mL) 稀释, 用 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 5–6, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 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 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX048**。MS-ESI  $m/z$ : 388.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta$ : 8.59 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J=1.8$ , 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J=4.8$ , 10.8 Hz, 1H), 2.90–2.83 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.74–2.71 (m, 1H), 2.57–2.51 (m, 1H).

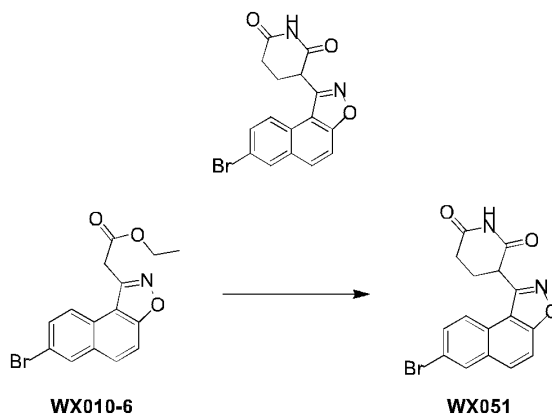
## 实施例 49 和实施例 50: WX049 的盐酸盐和 WX050 的盐酸盐



### 步骤 1: WX049 和 WX050 的合成

化合物 **WX015** (200 mg, 495.22  $\mu\text{mol}$ , 盐酸盐) 经过超临界流体色谱 (分离条件, 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm \* 30 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); 流动相: [0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA]; B%: 35%-35%, 6min) 分离, 收集保留时间为 3.04 min 的样品得到目标化合物 **WX049** 的盐酸盐 (ee%: 96.3%) 和保留时间为 2.65 min 的样品得到目标化合物 **WX050** 的盐酸盐 (ee%: 99.04%)。目标化合物 **WX049**。MS-ESI  $m/z$ : 368.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.8, 11.2$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.85–2.79 (m, 1H), 2.71–2.54 (m, 2H), 2.44–2.30 (m, 1H)。目标化合物 **WX050**。MS-ESI  $m/z$ : 368.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=2.2, 9.0$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.4, 11.2$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.85–2.79 (m, 1H), 2.71–2.55 (m, 2H), 2.43–2.31 (m, 1H)。

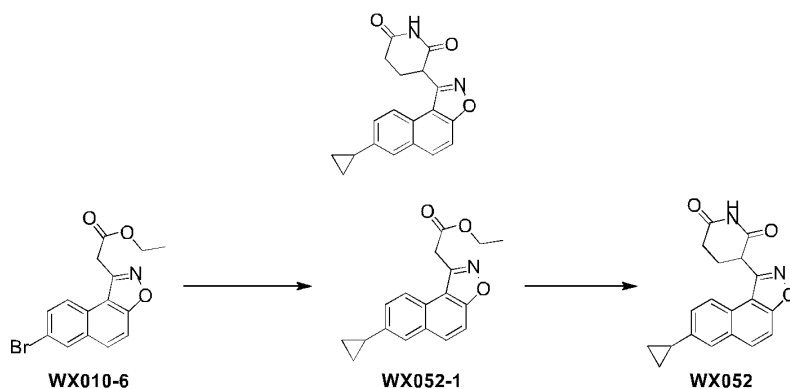
### 实施例 51: WX051



## 步骤 1: WX051 的合成

12℃下, 将中间体 **WX010-6** (200 mg, 624.73 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 随后同时加入丙烯酰胺 (44.40 mg, 624.73 μmol) 和叔丁醇钾 (70.10 mg, 624.73 μmol), 反应混合物在 12℃下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 0.5 M 稀盐酸 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX051**。MS-ESI  $m/z$ : 359.0  $[M+H]^+$ , 361.0  $[M+H+2]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J=2.2, 9.0$  Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J=4.6, 11.8$  Hz, 1H), 2.90–2.78 (m, 1H), 2.74–2.59 (m, 2H), 2.43–2.34 (m, 1H)。

## 实施例 52: WX052



## 步骤 1: 中间体 WX052-1 的合成

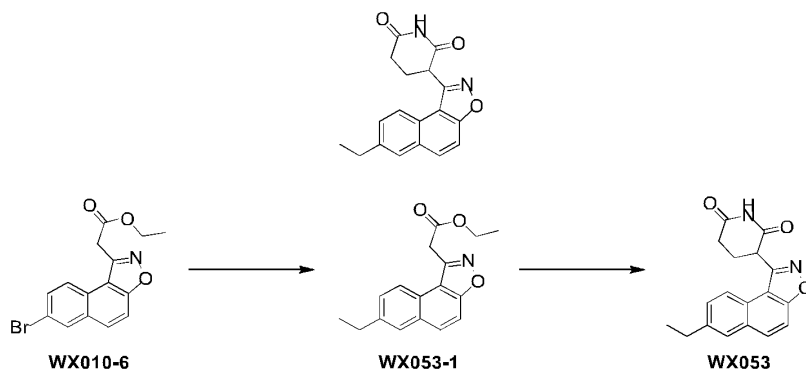
室温下和氮气保护下, 将中间体 **WX010-6** (300 mg, 897.76 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 随后依次加入四(三苯基膦)钯 (51.87 mg, 44.89 μmol), 碳酸钠 (333.04 mg, 3.14 mmol), 环丙基三氟硼酸钾 (265.69 mg, 1.80 mmol), 反应混合物加热至 110℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液直接过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (10 mL×2), 收集滤液, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–9/1, 体积比), 得到中间体 **WX052-1**。 $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.01 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.22 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.12–1.03 (m, 2H), 0.88–0.77 (m, 2H)。

## 步骤 2: WX052 的合成

15℃下, 将中间体 **WX052-1** (230 mg, 778.79 μmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 随后依次加丙烯酰胺 (55.35 mg, 778.79 μmol), 叔丁醇钾 (1 M, 778.79 μL) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物在 15℃下搅拌反应 3 小时。

反应完毕后, 将反应液倒入 0.5 M 稀盐酸(20 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX052**。MS-ESI  $m/z$ : 321.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ )  $\delta$ : 8.96 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=1.8, 8.6$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J=5.0, 10.6$  Hz, 1H), 2.84–2.61 (m, 3H), 2.51–2.41 (m, 1H), 2.14–2.06 (m, 1H), 1.11–1.01 (m, 2H), 0.87–0.78 (m, 2H).

### 实施例 53: WX053



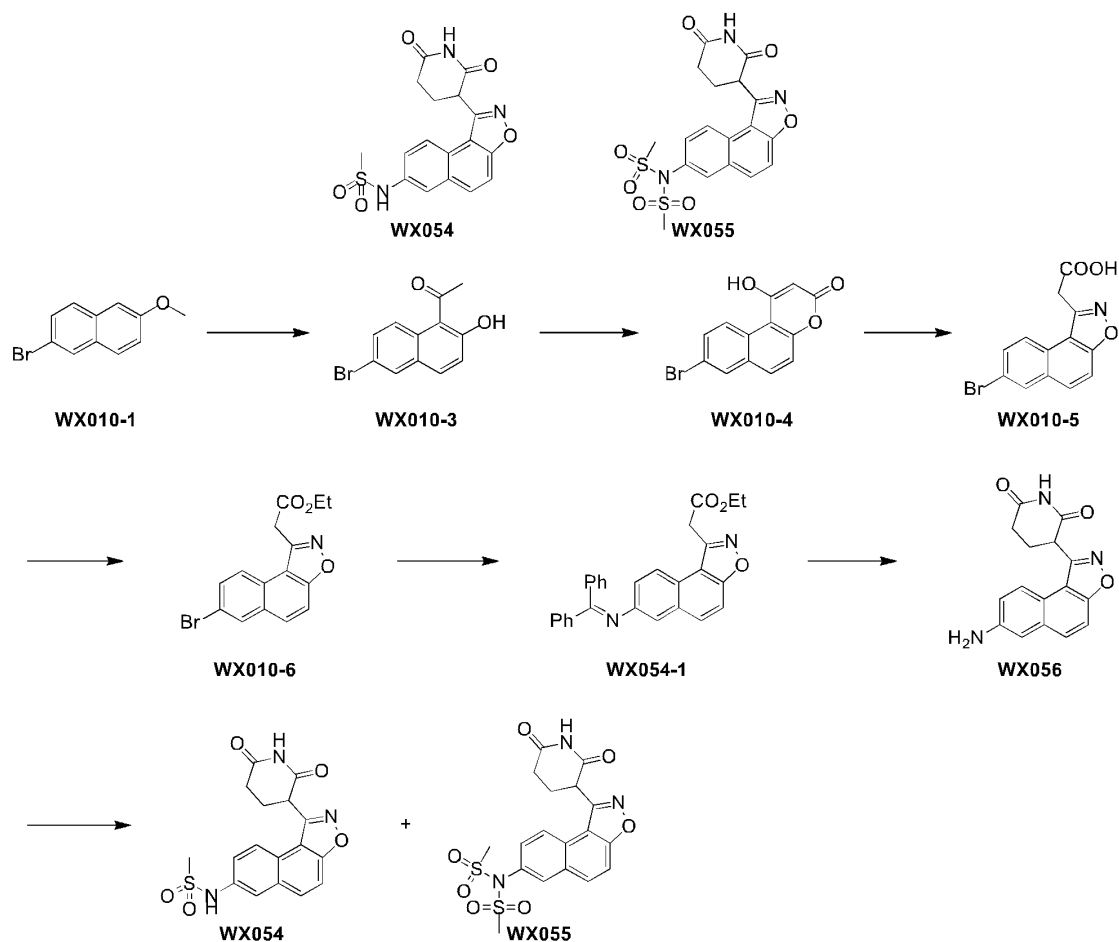
#### 步骤 1: 中间体 **WX053-1** 的合成

室温下和氮气保护下, 将中间体 **WX010-6** (300 mg, 897.76  $\mu$ mol) 溶于甲苯 (4 mL) 和水 (2 mL) 中, 随后依次加入醋酸钯 (20.16 mg, 89.78  $\mu$ mol), 正丁基-二(1-金刚烷基)膦 (64.38 mg, 179.55  $\mu$ mol), 乙基氟硼酸钾 (366.19 mg, 2.69 mmol), 碳酸铯 (877.53 mg, 2.69 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, 向反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–9/1, 体积比), 得到中间体 **WX053-1**。

#### 步骤 2: **WX053** 的合成

室温下和氮气保护下, 将中间体 **WX053-1** (250 mg, 882.39  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 之后依次加丙烯酰胺 (62.72 mg, 882.39  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾 (99.01 mg, 882.39  $\mu$ mol), 反应混合物在 15°C 下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 0.5 M 稀盐酸 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–3/2, 体积比), 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX053**。MS-ESI  $m/z$ : 309.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 11.16 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.8, 11.2$  Hz, 1H), 2.93–2.76 (m, 3H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.42–2.30 (m, 1H), 1.29 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H).

## 实施例 54 和实施例 55: WX054 和 WX055



## 步骤 1: 中间体 WX010-3 的合成

10℃下, 将 **WX010-1** (30 g, 126.53 mmol, 75.00 mL) 溶于二氯甲烷 (400 mL) 中, 之后加入乙酰氯 (9.93 g, 126.53 mmol, 9.03 mL), 氮气置换三次, 5-10℃和氮气保护下, 分批加入三氯化铝 (33.74 g, 253.07 mmol), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 2 小时, 补加 1.5 mL 乙酰氯继续搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将反应液倒入冰水(200 mL)中, 加入 2 M 稀盐酸(50 mL)稀释, 用二氯甲烷萃取(200 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX010-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.39 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

## 步骤 2: 中间体 WX010-4 的合成

10℃和氮气保护下, 将中间体 **WX010-3** (31 g, 116.94 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (302.25 g, 2.56 mol, 310.00 mL) 中, 5-10℃下分批加入钠氢 (23.38 g, 584.68 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 1 小时, 升温至 60℃继续搅拌反应 1 小时, 继续升温至 130℃并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将

反应液倒入冰水(500 mL)中,用乙酸乙酯萃取(500mL),除去有机相,水相用 6 M 盐酸调 pH 至 3–4,用 2-甲基四氢呋喃萃取(2000 mL×3)。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物加入甲基叔丁基醚 (100 mL),室温搅拌 20 分钟后,过滤,收集滤饼,将滤饼减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX010-4**。

**步骤 3: 中间体 WX010-5 的合成**

室温下,将中间体 **WX010-4** (24 g, 82.45 mmol) 溶于乙醇 (400 mL) 中,之后依次加入盐酸羟胺 (37.24 g, 535.90 mmol), 醋酸钠 (23.67 g, 288.56 mmol), 反应混合物升温至 90℃并搅拌反应 60 小时。反应完毕后,冷却至室温,加入 2 M 稀盐酸(200 mL),减压浓缩除去大部分乙醇,用 2-甲基四氢呋喃萃取(500 mL×3)。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX010-5**。

**步骤 4: 中间体 WX010-6 的合成**

室温和氮气保护下,将中间体 **WX010-5** (25 g, 81.67 mmol) 溶于乙醇 (300 mL) 中,随后加入硫酸 (5.52 g, 55.15 mmol, 3 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后,反应混合物在 80℃下直接热过滤,收集母液,冷却至室温,有固体析出,过滤,收集固体,减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX010-6**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.16 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

**步骤 5: 中间体 WX054-1 的合成**

室温和氮气保护下,将中间体 **WX010-6** (5 g, 14.96 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (70 mL) 中,之后依次加入二苯甲酮亚胺 (3.12 g, 17.21 mmol, 2.89 mL), 碳酸铯 (12.19 g, 37.41 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(1.30 g, 2.24 mmol), 醋酸钯 (503.89 mg, 2.24 mmol), 反应混合物加热至 80℃并在 80℃下搅拌反应 8 小时。反应完毕后,反应液过滤,收集母液,滤饼用乙酸乙酯冲洗 (100 mL×2), 收集滤液,减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (中性氧化铝: 200–300 目, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–10/1, 体积比), 得到中间体 **WX054-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.83–7.79 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.26–7.19 (m, 3H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.09 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.17 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.13 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

**步骤 6: 中间体 WX056 的合成**

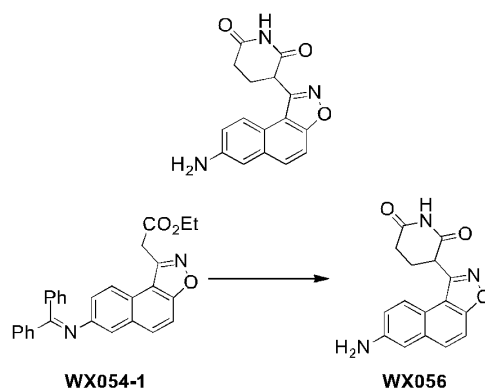
15℃下,将中间体 **WX054-1** (2 g, 4.60 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中,之后依次加入丙烯酰胺 (327.18 mg, 4.60 mmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 4.14 mL) 的四氢呋喃溶液,反应混合物在 15℃下搅拌反应 2 小时。反应

完毕后, 向反应液加水 (100 mL), 用 1M 稀盐酸将调 pH 至 4-5, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2)。合并有机相, 有机相用 2M 稀盐酸洗涤 (20 mL×2)。合并水相, 有机相丢弃, 水相经碳酸氢钠固体调 pH 至 7-8, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )。所得馏分用 2M 稀盐酸调 pH 至 6-7, 减压浓缩除去乙腈, 所得水相用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7-8, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到中间体 **WX056**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.11 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J=2.6, 7.4$  Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.92 (dd,  $J=5.2, 11.2$  Hz, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 1H)。

#### 步骤 7: **WX054** 和 **WX055** 的合成

15℃下, 将中间体 **WX056** (100 mg, 338.65  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中, 之后加入甲基磺酰氯 (38.79 mg, 338.65  $\mu\text{mol}$ , 26.21  $\mu\text{L}$ ) 和三乙胺 (34.27 mg, 338.65  $\mu\text{mol}$ , 47.14  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 12 小时, 补加三乙胺 (50  $\mu\text{L}$ ) 和甲基磺酰氯 (40  $\mu\text{L}$ ), 继续搅拌反应 5 小时, 补加三乙胺 (60  $\mu\text{L}$ ), 甲基磺酰氯 (20  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在 15℃下继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX054** 和目标化合物 **WX055**。目标化合物 **WX054**。MS-ESI  $m/z$ : 374.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.21 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J=4.6, 11.8$  Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 1H)。目标化合物 **WX055**。MS-ESI  $m/z$ : 452.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.17 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J=2.2, 8.6$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J=4.6, 11.8$  Hz, 1H), 3.63 (s, 6H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 1H)。

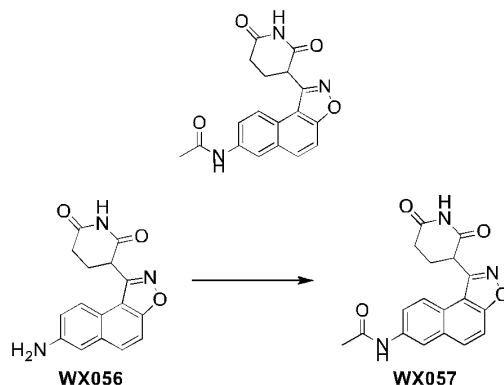
#### 实施例 56: **WX056**



#### 步骤 1: **WX056** 的合成

15℃下,将中间体 **WX054-1**(1.2 g, 2.76 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中,之后依次加入丙烯酰胺 (196.31 mg, 2.76 mmol) 和叔丁醇钾 (1 M, 2.49 mL) 的四氢呋喃溶液,反应混合物在 15℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后,向反应液加入水 (100 mL),用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 所得馏分用 4 M 盐酸乙酸乙酯调 pH=3-4, 15℃搅拌 15 分钟,用乙酸乙酯萃取 (50 mL),有机相用 2 M 稀盐酸洗涤 (50 mL×2),除去有机相。合并水相,用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至 7-8,用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩除去溶剂,所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX056**。MS-ESI *m/z*: 296.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 5.04 (dd, *J*=3.4, 11.4 Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H).

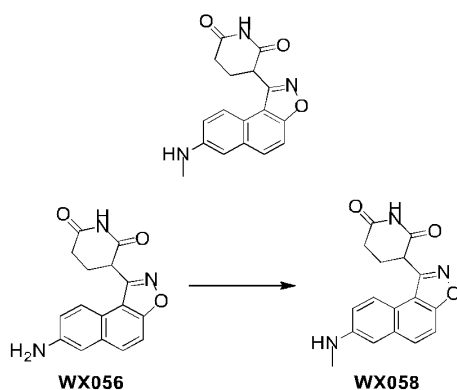
#### 实施例 57: WX057



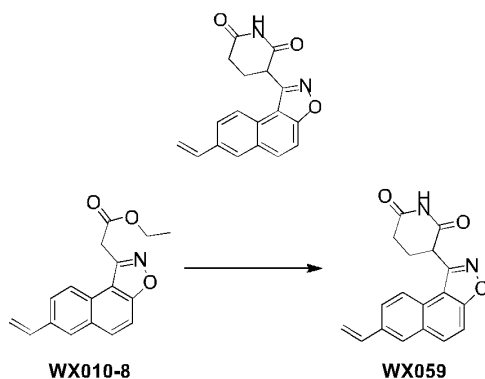
#### 步骤 1: WX057 的合成

15℃下,将中间体 **WX056** (100 mg, 338.65 μmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中,之后依次加入乙酰氯 (26.58 mg, 338.65 μmol, 24.17 μL) 和三乙胺 (34.27 mg, 338.65 μmol, 47.14 μL), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 3 小时。反应完毕后,向反应液加水(20 mL),用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX057**。MS-ESI *m/z*: 338.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J*=4.8, 11.6 Hz, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

#### 实施例 58: WX058

**步骤 1: WX058 的合成**

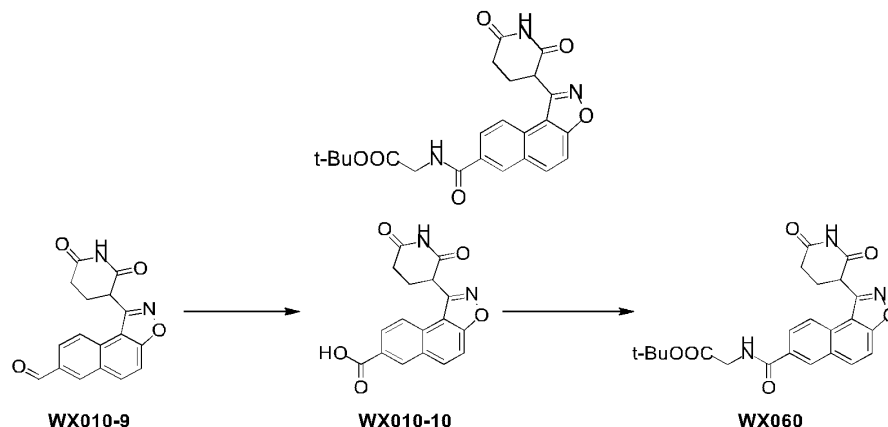
室温和氮气保护下, 将中间体 **WX056** (50 mg, 169.32  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 之后依次加入醋酸铜 (76.89 mg, 423.30  $\mu\text{mol}$ ), 吡啶 (46.88 mg, 592.62  $\mu\text{mol}$ , 47.83  $\mu\text{L}$ ), 甲基硼酸 (25.34 mg, 423.30  $\mu\text{mol}$ ), 反应混合物加热至 110°C 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (10 mL $\times$ 2), 收集滤液, 减压浓缩得到残余物。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX058**。MS-ESI  $m/z$ : 310.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J=4.6, 11.0$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88–2.77 (m, 1H), 2.71–2.57 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 1H).

**实施例 59: WX059****步骤 1: WX059 的合成**

10°C 下, 将中间体 **WX010-8** (1.5 g, 5.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 之后依次加丙烯酰胺 (379.01 mg, 5.33 mmol), 叔丁醇钾 (598.35 mg, 5.33 mmol), 反应混合物在 10°C 下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 5) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX059**。

MS-ESI  $m/z$ : 307.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.17 (s, 1H), 8.22–8.16 (m, 3H), 7.96–7.89 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J=10.8, 17.6$  Hz, 1H), 6.04 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J=4.6, 11.8$  Hz, 1H), 2.92–2.79 (m, 1H), 2.70–2.56 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 1H).

### 实施例 60: WX060



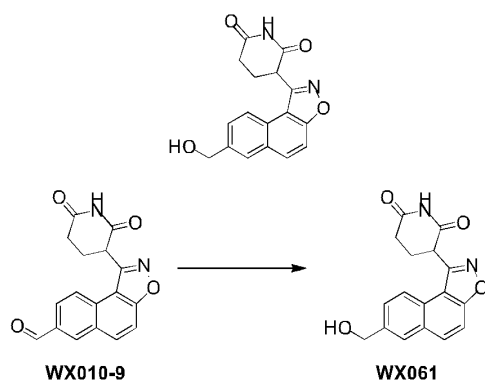
#### 步骤 1: 中间体 WX010-10 的合成

10℃下, 将中间体 WX010-9 (300 mg, 973.12  $\mu$ mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (14 mL) 中, 之后加入过硫酸氢钾复合盐 (598.24 mg, 973.12  $\mu$ mol), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液过滤, 收集母液, 得到中间体 WX010-10 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (0.0695M, 14 mL)。

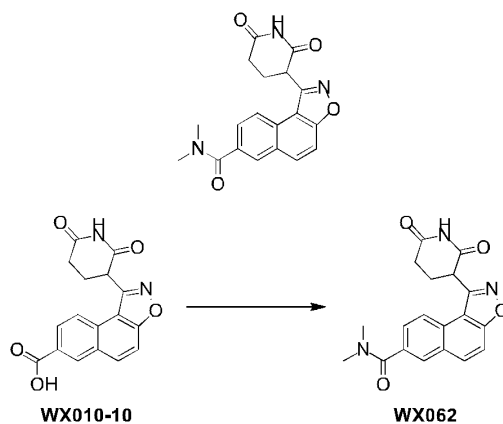
#### 步骤 2: WX060 的合成

0℃和氮气保护下, 向中间体 WX010-10 (0.0695 M, 7.00 mL) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中依次加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (277.50 mg, 729.82  $\mu$ mol), 三乙胺 (98.47 mg, 973.09  $\mu$ mol, 135.44  $\mu$ L), 反应混合物在 0℃下搅拌反应 15 分钟后, 加入甘氨酸叔丁酯 (76.59 mg, 583.85  $\mu$ mol), 反应混合物升至 10℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应体系加水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM  $NH_4HCO_3$ ), 所得残余物再次经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 WX060。MS-ESI  $m/z$ : 438.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.17 (s, 1H), 9.12 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J=4.4, 11.2$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.91–2.79 (m, 1H), 2.71–2.56 (m, 2H), 2.43–2.30 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

### 实施例 61: WX061

**步骤 1: WX061 的合成**

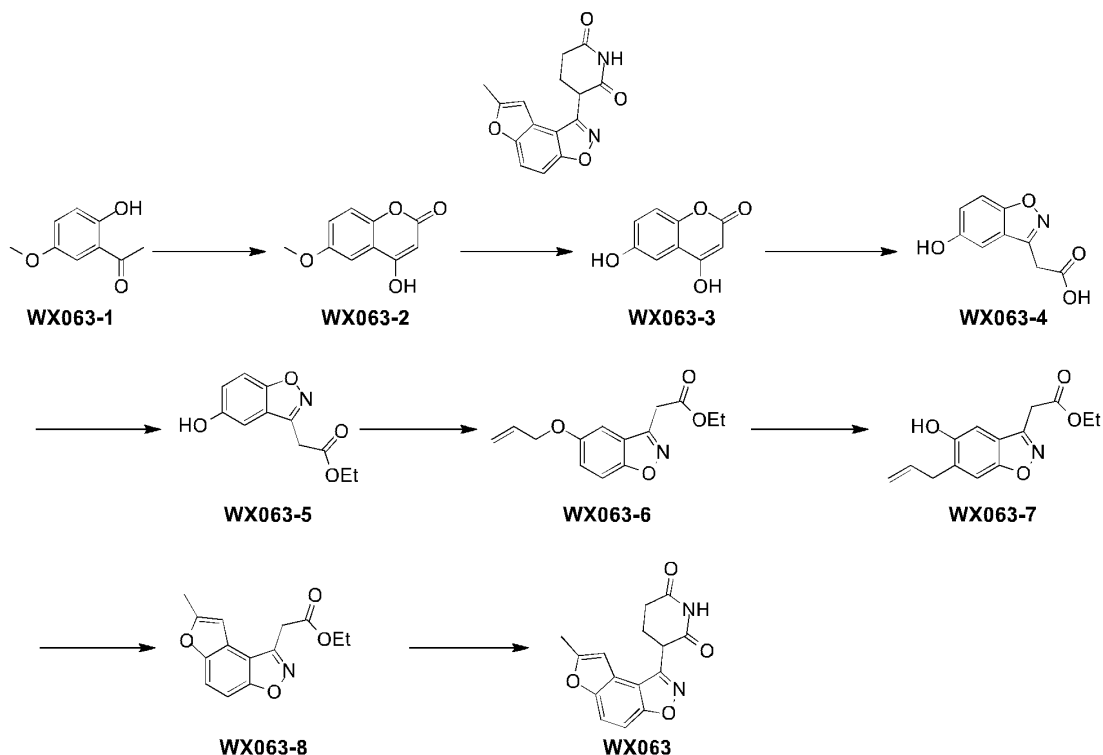
室温和氮气保护下，将中间体 **WX010-9** (100 mg, 324.37  $\mu\text{mol}$ ) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中，0℃下加入硼氢化钠 (12.27 mg, 324.37  $\mu\text{mol}$ )，反应混合物恢复至 10℃并搅拌反应 2 小时。反应完毕后，将反应液倒入 0.5 M 稀盐酸 (20 mL)，用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl)，得到目标化合物 **WX061**。MS-ESI  $m/z$ : 311.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.13 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.39 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.69–2.54 (m, 2H), 2.43–2.34 (m, 1H).

**实施例 62: WX062****步骤 1: WX062 的合成**

0℃和氮气保护下，将中间体 **WX010-10** (130 mg, 400.88  $\mu\text{mol}$ ) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，随后依次加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (228.64 mg, 601.32  $\mu\text{mol}$ )，三乙胺 (121.69 mg, 1.20 mmol, 167.39  $\mu\text{L}$ )，反应混合物在 0℃下搅拌反应 15 分钟，加入二甲胺 (35.96 mg, 440.97  $\mu\text{mol}$ , 40.40  $\mu\text{L}$ , HCl)，反应混合物恢复至 10℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后，加入水 (40 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，所得残余物经过制备

HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX062**。MS-ESI  $m/z$ : 352.1  $[M+H]^+$ 。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.14 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J=4.6, 11.8$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.73–2.56 (m, 2H), 2.44–2.35 (m, 1H)。

### 实施例 63: WX063



#### 步骤 1: 中间体 **WX063-2** 的合成

室温下, 将中间体 **WX063-1** (40 g, 240.71 mmol) 加入碳酸二乙酯(300 mL) 和甲苯 (600 mL) 中, 降温至  $0^{\circ}\text{C}$ , 在搅拌下分批加入氯化钠 (38.51 g, 962.85 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物升温至  $120^{\circ}\text{C}$  并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 两批次平行反应合并处理, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (4000 mL) 中, 用乙酸乙酯 (2000 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相丢弃。水相用浓盐酸 (12 N) 调节 pH 至 3, 用 2-甲基四氢呋喃 (4000 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX063-2**。

#### 步骤 2: 中间体 **WX063-3** 的合成

室温下, 将中间体 **WX063-2** (45 g, 234.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (600 mL) 中, 反应液降温至  $-78^{\circ}\text{C}$  后再逐滴滴加三溴化硼 (234.66 g, 936.68 mmol, 90.25 mL), 反应混合物恢复至  $20^{\circ}\text{C}$  并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 两批次平行反应合并处理, 将反应液缓慢倒入冰水 (3000 mL) 中, 用 2-甲基四氢呋喃 (3000 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX063-3**。

**步骤 3: 中间体 WX063-4 的合成**

室温下, 将中间体 **WX063-3** (36 g, 202.09 mmol) 溶于乙醇 (550 mL) 中, 之后依次加入盐酸羟胺 (42.13 g, 606.26 mmol) 和乙醇钠 (41.26 g, 606.26 mmol), 反应混合物加热到 90℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 两批次平行反应合并处理, 反应液冷却至室温后用 2 N 盐酸调节 pH 至 5, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物用水 (500 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (400 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到中间体 **WX063-4**。

**步骤 4: 中间体 WX063-5 的合成**

室温 and 氮气保护下, 将中间体 **WX063-4** (34 g, 176.02 mmol) 溶于乙醇 (300 mL) 中, 之后加入浓硫酸 (3.68 g, 36.77 mmol, 2 mL, 纯度: 98%)。反应混合物加热至 90℃ 并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 两批次平行反应合并处理, 反应液冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物用乙酸乙酯 (400 mL) 和水 (200 mL) 稀释, 分液, 水相用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取。合并有机相, 有机相用水 (100 mL×6) 洗涤至 pH 约为 6, 再用食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-2.3/1, 体积比), 得到中间体 **WX063-5**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.64 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=8.8, 1H), 7.11 (dd, *J*=2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.13 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.131 (s, 2H), 1.20 (t, *J*=7.2, 3H)。

**步骤 5: 中间体 WX063-6 的合成**

室温下, 将中间体 **WX063-5** (3 g, 13.56 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (60 mL) 中, 随后加入碳酸钾 (5.62 g, 40.69 mmol) 和烯丙基溴 (1.64 g, 13.56 mmol), 反应混合物在 15℃ 下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液倒入冰水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相, 用半饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-19/1, 体积比), 得到中间体 **WX063-6**。

**步骤 6: 中间体 WX063-7 的合成**

室温下, 将中间体 **WX063-6** (2.5 g, 9.57 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 反应混合物加热至 240℃ 搅拌 4 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 倒入半饱和食盐水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取。有机相依次用半饱和食盐水 (80 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=19/1-3/1, 体积比), 得到中间体 **WX063-7**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.07-5.98 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.14 (dd, *J*=1.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J*=1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 4.22 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.64-3.61 (m, 2 H), 1.27 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

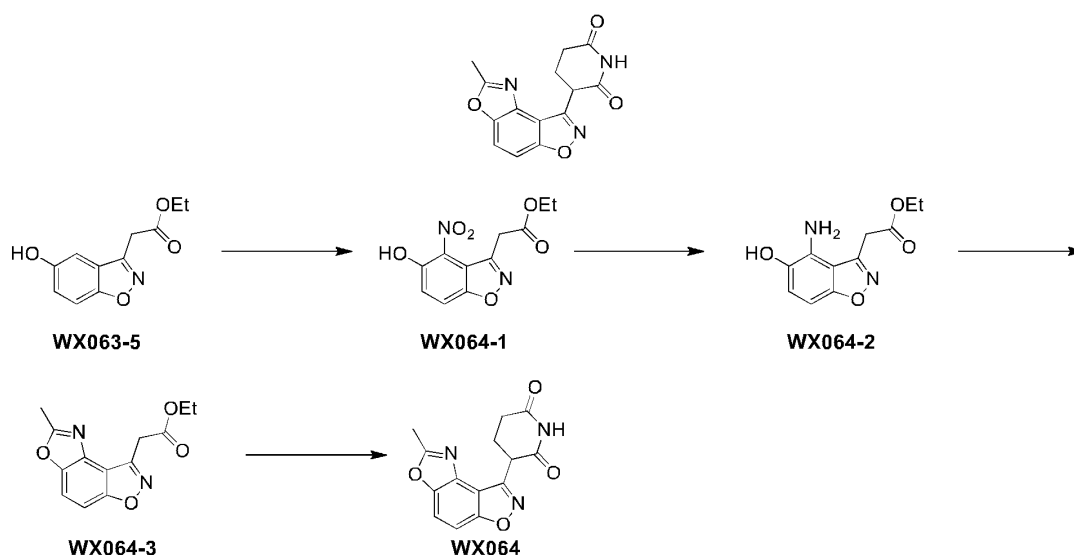
**步骤 7: 中间体 WX063-8 的合成**

室温下, 将中间体 **WX063-7** (0.8 g, 3.06 mmol) 和醋酸铜 (1.67 g, 9.19 mmol) 加入到水 (2.5 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (12.5 mL) 中, 之后加入氯化锂 (398.42 mg, 9.19 mmol) 和氯化钡 (27.15 mg, 153.10  $\mu$ mol), 反应混合物在空气氛围下室温搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应混合物过滤后用水 (15 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 分液。有机相用半饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-5.25/1, 体积比), 得到中间体 **WX063-8**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.22 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.24 (t,  $J=7.2$ , 3H).

#### 步骤 8: **WX063** 的合成

室温下, 将中间体 **WX063-8** (0.1 g, 385.72  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 随后依次加入丙烯酰胺 (27.42 mg 385.72  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 385.72  $\mu$ mol), 反应混合物搅拌 12 小时。反应完毕后, 反应液用 1 N 的稀盐酸调节 pH 约为 6, 用水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经过制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 中性体系) 纯化, 所得馏分用 1N 盐酸调节 pH 约为 6 后减压浓缩除去乙腈, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤减压浓缩, 得到目标化合物 **WX063**。MS-ESI  $m/z$ : 285.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.15 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.71 (dd,  $J=5.0$  Hz, 12.2 Hz, 1H), 2.88–2.79 (m, 1H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46–2.39 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 1H).

#### 实施例 64: **WX064**



#### 步骤 1: 中间体 **WX064-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX063-5** (0.5 g, 2.26 mmol) 溶于浓硫酸 (5 mL, 纯度: 98%), 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$ ,

加入硝酸钾 (239.94 mg, 2.37 mmol), 反应混合物恢复至 20℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 倒入冰水 (60 mL) 中, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (60 mL×3) 洗涤, 饱和食盐水 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX064-1**。

**步骤 2: 中间体 WX064-2 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX064-1** (0.46 g, 1.73 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 降温至 0℃, 加入氯化亚锡二水合物 (2.73 g, 12.10 mmol), 反应混合物恢复至 20℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液减压浓缩除去溶剂, 加水 (30 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值至 6-7, 过滤, 收集滤液, 用 2-甲基四氢呋喃 (60 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX064-2**。

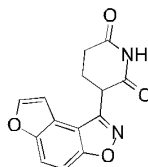
**步骤 3: 中间体 WX064-3 的合成**

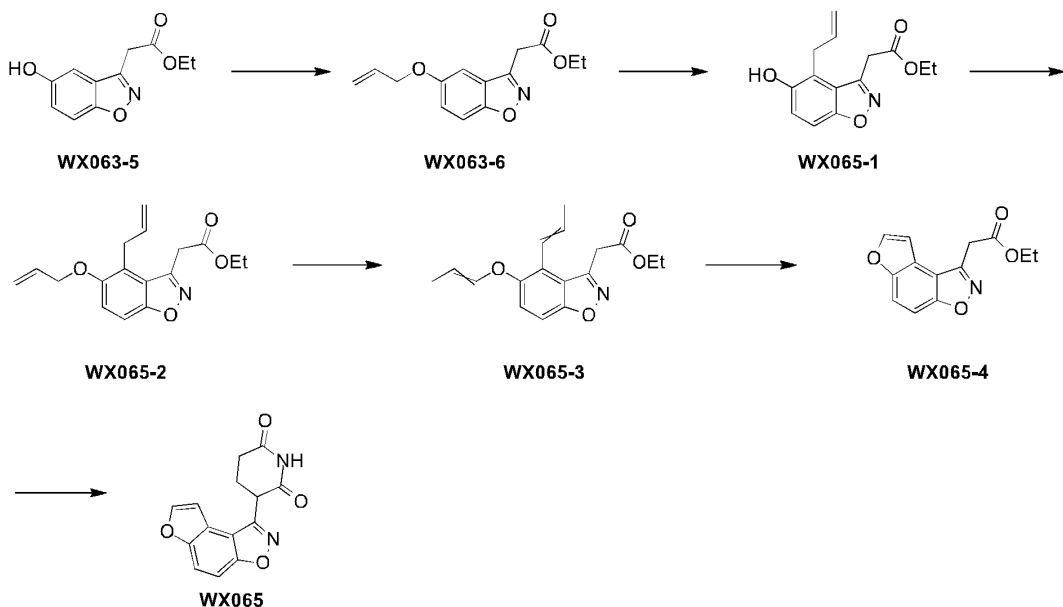
室温下, 将中间体 **WX064-2** (0.3 g, 1.27 mmol) 和原乙酸三乙酯 (309.04 mg, 1.90 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 加入四氯化锆 (295.96, 1.27 mmol), 反应混合物在 20℃搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用半饱和食盐水 (60 mL×3) 洗涤, 饱和食盐水 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-6/1, 体积比), 得到中间体 **WX064-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

**步骤 4: WX064 的合成**

室温下, 将中间体 **WX064-3** (0.27 g, 1.04 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 依次加入丙烯酰胺 (73.74 mg, 1.04 mmol) 和叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.04 mL), 反应混合物在 20℃下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 用 1 N 稀盐酸调节 pH 值约为 6, 加入食盐水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过 2 次制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX064**。MS-ESI *m/z*: 286.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.16 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=4.8, 12.0 Hz, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H)。

**实施例 65: WX065**





#### 步骤 1: 中间体 **WX063-6** 的合成

20℃下, 将中间体 **WX063-5** (5 g, 22.60 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (75 mL), 再加入碳酸钾 (10.93g, 79.11 mmol), 随后滴加 3-溴-1-丙烯 (2.87 g, 23.73 mmol), 反应混合物在 20℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液过滤, 滤液加水 (80 mL)和乙酸乙酯 (80 mL), 有机相经半饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-9/1, 体积比), 得到中间体 **WX063-6**。

#### 步骤 2: 中间体 **WX065-1** 的合成

20℃和氮气保护下, 将中间体 **WX063-6** (4.5 g, 17.22 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (60 mL) 中, 反应混合物加热至 240℃并搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 恢复至室温, 反应液加入半饱和食盐水 (100 mL), 加入乙酸乙酯 (150 mL), 有机相用半饱和食盐水 (80 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=19/1-3/1, 体积比), 得到中间体 **WX065-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ: 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.06-5.96 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.80 (q, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.20 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.62 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.61 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 1.26 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

#### 步骤 3: 中间体 **WX065-2** 的合成

20℃下, 将中间体 **WX065-1** (1 g, 3.83 mmol)和 3-溴丙-1-烯 (463.03 mg, 3.83 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 再加入碳酸钾 (1.59 g, 11.48 mmol), 反应混合物在 20℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液过滤, 滤液倒入 0.5 M 稀盐酸 (60 mL) 中, 用乙酸乙酯 (40 mL×3)萃取。合并有机相, 依次用半饱和食盐水 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-49/1，体积比），得到中间体 **WX065-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.10-5.97 (m, 2H), 5.41 (dd, *J*=1.4, 17.4 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J*=1.4, 10.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J*=1.6, 10.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J*=1.6, 17.2 Hz, 1H), 4.59-4.57 (m, 2H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

#### 步骤 4：中间体 **WX065-3** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX065-2** (850.00 mg, 2.82 mmol) 溶于甲苯 (20 mL) 中，再加入三(三苯基磷)羰基氯化钨(268.65 mg, 282.08 μmol)，反应混合物加热至 65℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后，反应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=1/0-49/1，体积比），得到中间体 **WX065-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.27 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.47-6.39 (m, 1H), 6.33-5.92 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.14-3.92 (m, 4H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 3H).

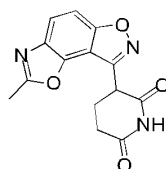
#### 步骤 5：中间体 **WX065-4** 的合成

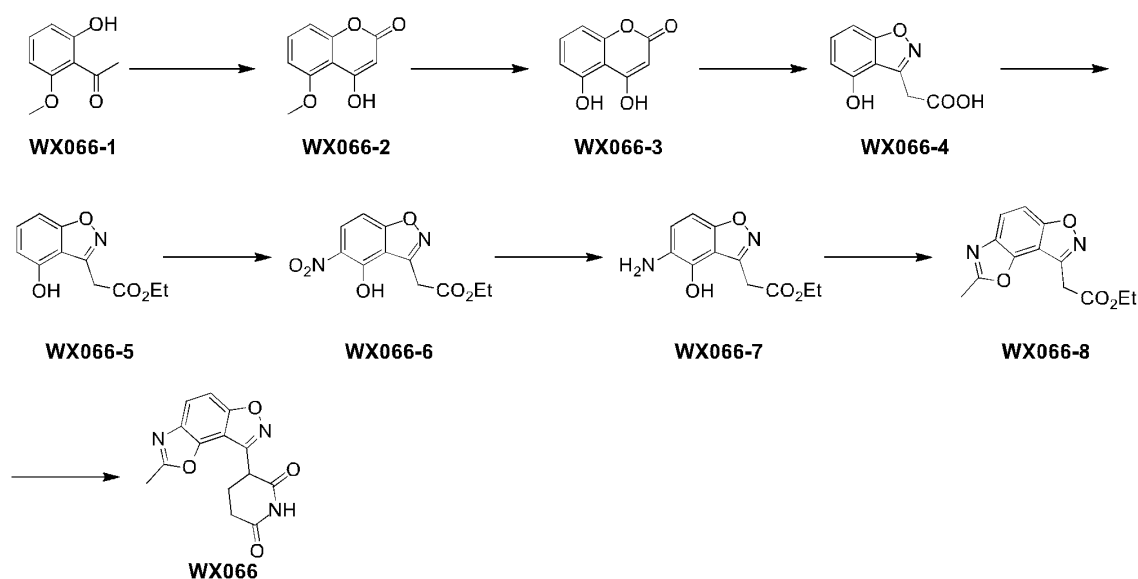
室温和氮气保护下，将中间体 **WX065-3** (0.6 g, 1.99 mmol) 溶于甲苯 (18 mL) 中，再加入 GRUBBS 第二代催化剂(84.52 mg, 99.56 μmol)，反应混合物加热至 60℃并搅拌反应 3 小时。反应完毕后，反应液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0-32/1，体积比），得到中间体 **WX065-4**。

#### 步骤 6： **WX065** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX065-4** (0.365 g, 1.49 mmol) 和丙烯酰胺 (105.79 mg, 1.49 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，再加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.49 mL)，反应混合物在 20℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后，反应液用 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 5-6，减压浓缩除去溶剂。所得残余物经 2 次制备 HPLC 分离（流动相：乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl），得到目标化合物 **WX065**。MS-ESI *m/z*: 271.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.17 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=0.6, 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=0.8, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J*=5.0, 12.2 Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H).

#### 实施例 66： **WX066**





#### 步骤 1: 中间体 **WX066-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX066-1** (20 g, 120.36 mmol) 溶于甲苯 (200 mL) 中, 之后加入碳酸二乙酯 (146.25 g, 1.24 mol, 150 mL), 最后 5-10℃分批加入钠氢 (19.26 g, 481.42 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 30 分钟, 然后加热至 120℃并在 120℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液缓慢倒入冰水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 除去有机相, 水相用 6 M 稀盐酸调 pH=5-6, 用 2-甲基四氢呋喃萃取 (100 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX066-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.27 (s, 1H), 7.55 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

#### 步骤 2: 中间体 **WX066-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX066-2** (20 g, 104.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (300 mL) 中, 随后-50--30℃滴加三溴化硼 (78.22 g, 312.23 mmol, 30.08 mL), 反应混合物恢复至 10℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入冰水 (500 mL), 用 2-甲基四氢呋喃萃取 (500 mL×4)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX066-3**。

#### 步骤 3: 中间体 **WX066-4** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX066-3** (5 g, 28.07 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 随后依次加入盐酸羟胺 (6.83 g, 98.24 mmol), 醋酸钠 (8.06 g, 98.24 mmol), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 15 分钟, 将反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 12 小时, 继续加热至 90℃并在 90℃下搅拌反应 6 小时。反应完毕后, 冷却至室温,

加 2 M 稀盐酸 (200 mL), 减压浓缩除去乙醇, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×4)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX066-4**。

**步骤 4: 中间体 WX066-5 的合成**

室温下和氮气保护下, 将中间体 **WX066-4** (4 g, 20.71 mmol) 溶于乙醇 (40 mL) 中, 随后加入硫酸 (920.00 mg, 9.19 mmol, 0.5 mL, 纯度: 98%), 反应混合加热至 80℃并搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX066-5**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.84 (s, 1H), 7.43 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.30 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.33 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

**步骤 5: 中间体 WX066-6 的合成**

室温下和氮气保护下, 将中间体 **WX066-5** (2.6 g, 11.75 mmol) 溶于硫酸 (15 mL, 纯度: 98%) 中, 0-10℃下分批加入硝酸钾 (1.19 g, 11.75 mmol), 反应混合物恢复至 12℃并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢滴加到冰水 (100 mL) 中, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-7/3, 体积比), 得到中间体 **WX066-6**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.67 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.25 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 1.29 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

**步骤 6: 中间体 WX066-7 的合成**

室温下, 将中间体 **WX066-6** (2.1 g, 7.89 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中, 随后加入二氯化锡二水合物 (12.46 g, 55.22 mmol), 反应混合物加热至 35℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液减压浓缩除去溶剂, 加入水 (50 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 6-7, 过滤, 滤液用二氯甲烷萃取 (100 mL×3), 滤饼加入二氯甲烷 (100 mL), 室温搅拌 30 分钟, 过滤, 收集滤液。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX066-7**。

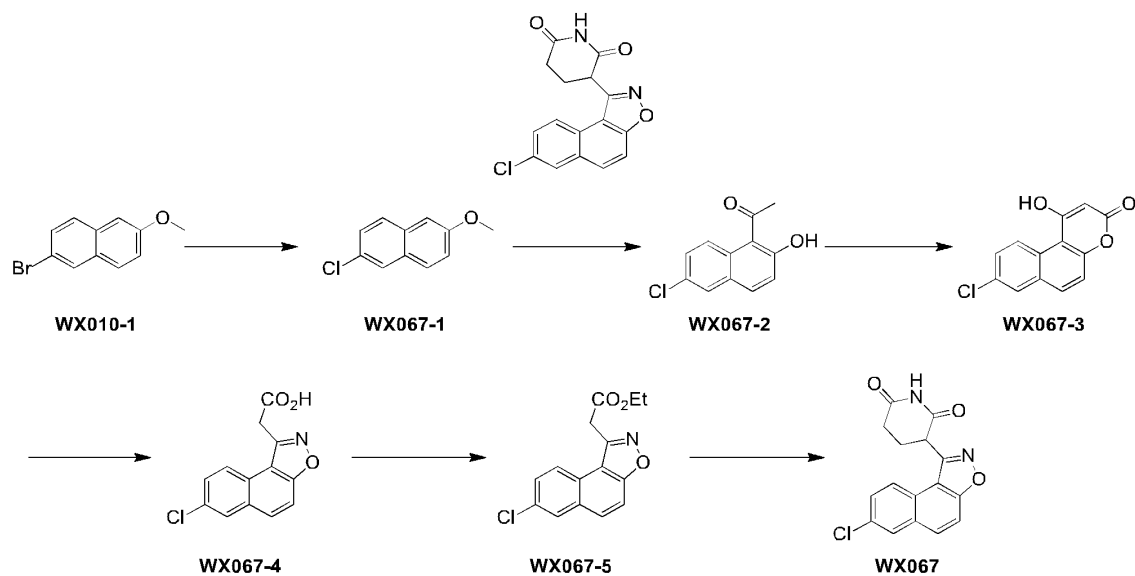
**步骤 7: 中间体 WX066-8 的合成**

15℃下, 将中间体 **WX066-7** (1.5 g, 6.35 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 随后依次加入四氯化锆 (739.88 mg, 3.17 mmol, 264.24 μL) 和原乙酸三乙酯 (1.55 g, 9.52 mmol, 1.75 mL), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 24 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX066-8**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.84 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.26 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

**步骤 8: WX066 的合成**

室温下,将中间体 **WX066-8** (55 mg, 211.34  $\mu\text{mol}$ ) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中,随后依次加入丙烯酰胺 (15.02 mg, 211.34  $\mu\text{mol}$ ), 叔丁醇钾 (1 M, 211.34  $\mu\text{L}$ ) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物在 15 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 0.5 M 稀盐酸 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 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 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 所得残余物再次经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 得到目标化合物 **WX066**。MS-ESI  $m/z$ : 286.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.72 (dd,  $J=4.0, 12.4$  Hz, 1H), 2.97–2.83 (m, 1H), 2.74–2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.38–2.22 (m, 2H).

### 实施例 67: WX067



#### 步骤 1: 中间体 **WX067-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX010-1** (20 g, 84.36 mmol) 溶于  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺 (600 mL) 中, 之后依次加入碘化亚铜 (16.07 g, 84.36 mmol), 氯化亚铜 (83.51 g, 843.55 mmol), 反应混合物加热至 140 $^{\circ}\text{C}$  并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液缓慢倒入冰水 (1000 mL) 中, 过滤后收集滤饼, 减压浓缩。随后用乙酸乙酯 (500 mL) 溶解, 过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **WX067-1**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.76 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

#### 步骤 2: 中间体 **WX067-2** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX067-1** (16.25 g, 84.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (180 mL) 中, 0℃下滴加乙酰氯 (7.28 g, 92.79 mmol, 6.62 mL), 0℃氮气保护下分批加入三氯化铝 (22.50 g, 168.71 mmol), 反应混合物升至 15℃并继续搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入冰水 (500 mL) 中, 用二氯甲烷萃取 (100 mL×2)。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX067-2**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.38 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

**步骤 3: 中间体 WX067-3 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX067-2** (18 g, 81.58 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (100 mL) 和甲苯 (100 mL) 中, 在 0℃下分批加入钠氢 (16.31 g, 407.88 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至 120℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液缓慢倒入冰水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (200 mL×2), 除去有机相, 水相用 1 M 稀盐酸调 pH 至 4-5, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL×3)。合并有机相, 用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX067-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.07 (s, 1H), 9.28 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H).

**步骤 4: 中间体 WX067-4 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX067-3** (2 g, 8.11 mmol) 溶于乙醇 (40 mL) 中, 随后依次加入乙酸钠 (2.33 g, 28.38 mmol), 盐酸羟胺 (3.38 g, 48.65 mmol), 反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 36 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去乙醇, 加入水 (20 mL), 加入 1 M 稀盐酸 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX067-4**。

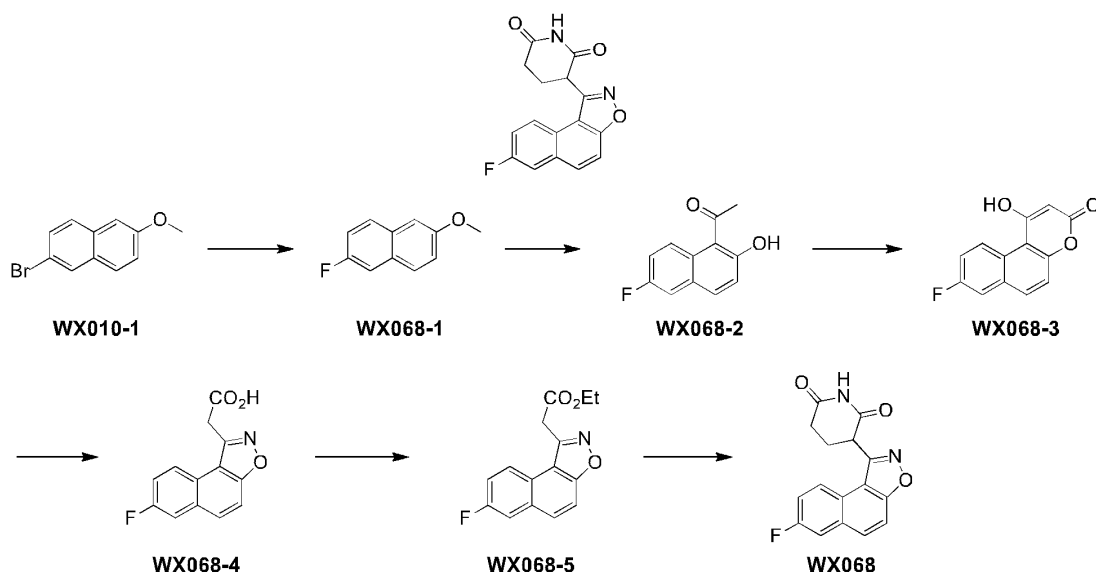
**步骤 5: 中间体 WX067-5 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX067-4** (2 g, 7.64 mmol) 溶于乙醇 (40 mL) 中, 随后加入硫酸 (1.84 g, 18.39 mmol, 1 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去大部分溶剂, 所得残余物加入水 (100 mL) 稀释, 用 2-甲基四氢呋喃萃取 (200 mL×3)。合并有机相, 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 **WX067-5**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

**步骤 6: WX067 的合成**

15℃下, 将中间体 **WX067-5**(560 mg, 1.93 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 在 0℃下依次加入丙烯酰胺 (137.39 mg, 1.93 mmol) 和叔丁醇钾-四氢呋喃溶液 (1 M, 1.93 mL), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入 1 M 稀盐酸调节 pH=4-5, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX067**。MS-ESI  $m/z$ : 315.0  $[M+H]^+$ , 317.1  $[M+H+2]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ : 8.23 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J=2.2, 9.0$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J=5.0, 10.6$  Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H)。

### 实施例 68: WX068



#### 步骤 1: 中间体 **WX068-1** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX010-1** (10 g, 42.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (300 mL) 中, 之后在 -78℃下缓慢滴加正丁基锂-正己烷溶液 (2.5M, 18.56 mL), 在 -78℃下搅拌反应 0.5 小时。随后分批加入 N-氟代双苯磺酰胺 (83.51 g, 843.55 mmol, 20.17 mL), 在 -78℃下搅拌反应 1 小时。反应混合物逐渐恢复至 15℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入冰水 (100 mL) 中, 随后用乙酸乙酯 (100 mL×3)。合并有机相, 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 **WX068-1**。

#### 步骤 2: 中间体 **WX068-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX068-1** (3.5 g, 19.87 mmol) 溶于二氯甲烷 (60 mL) 中, 随后加入乙酰氯 (1.72 g, 21.85 mmol, 1.56 mL), 在 0℃下分批加入三氯化铝 (5.30 g, 39.73 mmol, 2.17 mL), 反应混合物逐渐

恢复至 15℃并搅拌反应 4 小时。反应完毕后，将反应液缓慢倒入冰水 (50 mL) 中，用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)。合并有机相，用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0-5/1，体积比)，得到中间体 **WX068-2**。

### 步骤 3: 中间体 **WX068-3** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX068-2** (2.3 g, 11.26 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (20 mL) 和甲苯 (20 mL) 中，在 0℃下分批加入钠氢 (2.25 g, 56.32 mmol, 纯度：60%)，反应混合物加热至 120℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后，冷却至室温，将反应液缓慢倒入冰水 (100 mL) 中，用乙酸乙酯萃取 (200 mL×2)，除去有机相，水相用 1 M 稀盐酸调 pH 至 4-5，用乙酸乙酯萃取 (300 mL×3)。合并有机相，用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，得到中间体 **WX068-3**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.01 (s, 1H), 9.34 (dd, *J*=5.6, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=3.0, 9.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=2.8, 12.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H).

### 步骤 4: 中间体 **WX068-4** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX068-3** (2.2 g, 9.56 mmol) 溶于乙醇 (80 mL) 中，随后依次加入盐酸羟胺 (3.98 g, 57.34 mmol)，乙醇钠 (2.28 g, 33.45 mmol)，反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 36 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去乙醇，加入水 (100 mL)，加入 1 M 稀盐酸 (20 mL)，用 2-甲基四氢呋喃萃取 (200 mL×2)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，得到中间体 **WX068-4**。

### 步骤 5: 中间体 **WX068-5** 的合成

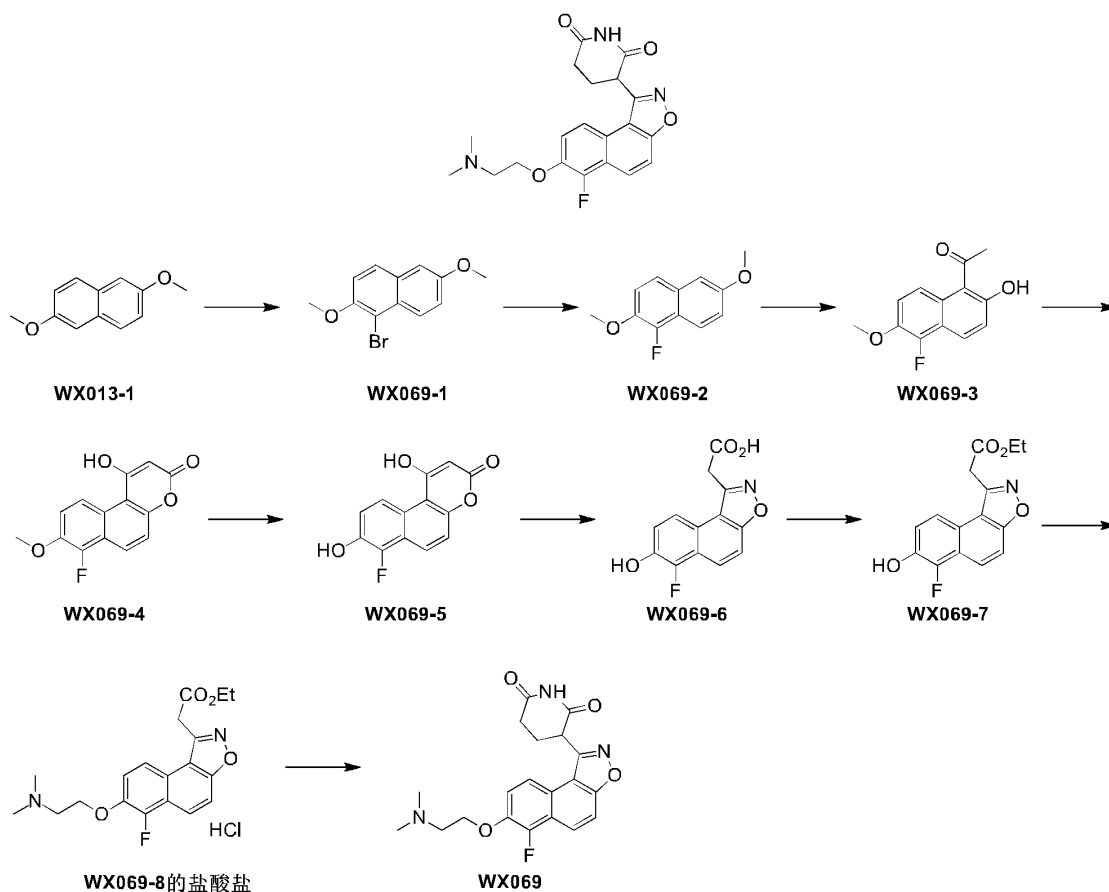
室温和氮气保护下，将中间体 **WX068-4** (0.9 g, 3.67 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中，随后加入硫酸 (920.00 mg, 9.19 mmol, 0.5 mL, 纯度：98%)，反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 1 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压浓缩除去大部分溶剂，所得残余物加水 (50 mL) 稀释，用 2-甲基四氢呋喃萃取 (50 mL×3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0-20/1，体积比)，得到中间体 **WX068-5**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.13 (dd, *J*=5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=2.6, 9.4 Hz, 1H), 7.47 (td, *J*=2.8, 8.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

### 步骤 6: **WX068** 的合成

室温下，将中间体 **WX068-5** (200 mg, 731.91 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，在 0℃下依次加入丙烯酰胺 (52.02 mg, 731.91 μmol) 和叔丁醇钾-四氢呋喃溶液 (1 M, 585.53 μL)，反应混合物在 15℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，加入 1 M 稀盐酸调节 pH=4-5，随后加入水 (50 mL)，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相：

乙腈/水；酸性体系：0.05% HCl)，得到目标化合物 **WX068**。MS-ESI  $m/z$ : 299.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (dd,  $J=5.8, 9.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J=2.6, 9.8$  Hz, 1H), 7.53 (td,  $J=2.6, 8.6$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J=5.4, 10.6$  Hz, 1H), 2.89–2.78 (m, 2H), 2.73–2.64 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H).

### 实施例 69: WX069



#### 步骤 1: 中间体 **WX069-1** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX013-1** (10 g, 53.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中，反应混合物降温至 0℃，再分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (14.18 g, 79.69 mmol)，反应混合物在 20℃ 下搅拌反应 2 小时。反应完毕后，反应液过滤，滤饼用二氯甲烷 (100 mL×2) 洗涤。收集滤液，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/2-甲基四氢呋喃=1/0–49/1，体积比)，得到中间体 **WX069-1**。

#### 步骤 2: 中间体 **WX069-2** 的合成

室温和氮气保护下，将中间体 **WX069-1** (8 g, 29.95 mmol) 溶于四氢呋喃 (240 mL) 中，降温至 -78℃，逐渐滴加正丁基锂 (2.5 M, 13.18 mL)，在 -78℃ 下搅拌反应 0.5 小时，再逐渐滴加 N-氟代双苯磺酰胺 (14.17 g,

44.92 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌反应 1 小时, 恢复至室温继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液倒入冰水 (200 mL) 中淬灭, 用 2-甲基四氢呋喃 (200 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (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。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–49/1, 体积比), 得到中间体 **WX069-2**。

**步骤 3: 中间体 WX069-3 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX069-2** (4 g, 19.40 mmol) 和乙酰氯 (1.67 g, 21.34 mmol, 1.52 mL) 溶于二氯甲烷 (80 mL) 中, 降温至  $0^{\circ}\text{C}$  后分批加入三氯化铝 (5.17 g, 38.79 mmol), 反应混合物恢复至室温并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 反应液倒入冰水 (20 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (40 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (40 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0–49/1, 体积比), 得到中间体 **WX069-3**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.36 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)。

**步骤 4: 中间体 WX069-4 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX069-3** (0.94 g, 4.01 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 和碳酸二乙酯 (10 mL) 中, 降温至  $0^{\circ}\text{C}$  再分批加入钠氢 (642.12 mg, 16.05 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至  $120^{\circ}\text{C}$  并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液倒入冰水 (50 mL) 中淬灭, 用 2-甲基四氢呋喃 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相丢弃, 水相用 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 2–3 后, 再用 2-甲基四氢呋喃 (60 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX069-4**。

**步骤 5: 中间体 WX069-5 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX069-4** (1 g, 3.84 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 降温至  $-78^{\circ}\text{C}$  后逐渐滴加三溴化硼 (1.93 g, 7.69 mmol, 740.57  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物恢复至室温并搅拌反应 12 小时。再将反应液降温至  $-78^{\circ}\text{C}$  逐渐滴加三溴化硼 (1.93 g, 7.69 mmol, 740.57  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物加热至  $50^{\circ}\text{C}$  并搅拌反应 3 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 分液。水相用 2-甲基四氢呋喃 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX069-5**。

**步骤 6: 中间体 WX069-6 的合成**

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX069-5** (0.7 g, 2.84 mmol) 和盐酸羟胺 (691.54 mg, 9.95 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 再加入乙醇钠 (677.21 mg, 9.95 mmol), 反应混合物加热至  $90^{\circ}\text{C}$  并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液减压浓缩除去溶剂, 加入水 (40 mL) 稀释, 用 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 2–3, 用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **WX069-6**。

步骤 7: 中间体 **WX069-7** 的合成

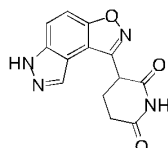
室温和氮气保护下, 将中间体 **WX069-6** (0.8 g, 3.06 mmol) 溶于乙醇 (8 mL) 中, 再逐渐滴加浓硫酸 (0.5 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 90℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液减压浓缩除去溶剂, 加入水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并有机相, 有机相依次用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-7/1, 体积比), 得到中间体 **WX069-7**。

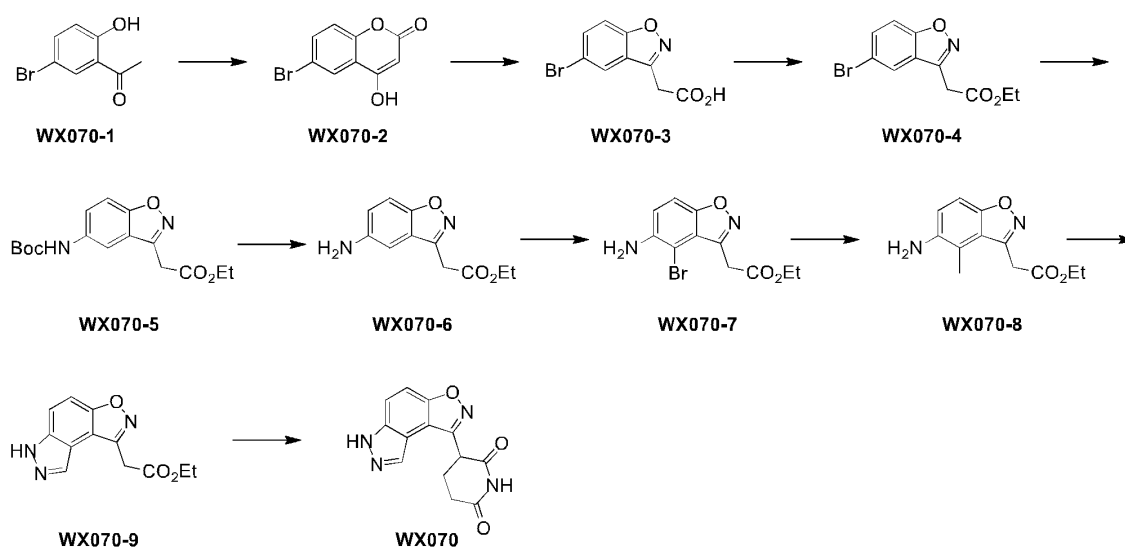
步骤 8: 中间体 **WX069-8** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX069-7** (0.5 g, 1.73 mmol), 2-(二甲基氨基)-乙醇 (169.48 mg, 1.90 mmol, 190.86  $\mu$ L) 和三苯基膦 (589.40 mg, 2.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 降温至 0℃后逐渐滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (454.39 mg, 2.25 mmol, 436.92  $\mu$ L), 反应混合物在 20℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水 (40 mL) 中, 用 2-甲基四氢呋喃 (40 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到中间体 **WX069-8** 的盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.11 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.84 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.66 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.58 (q, *J*=4.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.17 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步骤 9: **WX069** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX069-8** (0.22 g, 554.38  $\mu$ mol, 盐酸盐) 和丙烯酰胺 (39.40 mg, 554.38  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 再加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 554.38  $\mu$ L), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液用盐酸乙酸乙酯 (4 M) 调节 pH 值至 6-7, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 再经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX069**。MS-ESI *m/z*: 386.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.30 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J*=4.8, 10.4 Hz, 1H), 4.60 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.69 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H)。

实施例 70: **WX070**



#### 步骤 1: 中间体 **WX070-2** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX070-1**(45 g, 209.26 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (250mL) 和甲苯 (250 mL)中, 降温至 0℃, 分批加入氢化钠 (33.48 g, 837.04 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物升温至 120℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后,四批次平行反应合并处理,冷却至室温,倒入冰水 (6000 mL) 中淬灭,用乙酸乙酯 (4000 mL×3) 萃取,有机相丢弃,水相用 2 N 稀盐酸调节 pH 至 2-3,有白色固体析出,过滤,收集滤饼,减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX070-2**。MS-ESI  $m/z$ : 240.9 [M+H]<sup>+</sup>, 242.9 [M+H+2]<sup>+</sup>。

#### 步骤 2: 中间体 **WX070-3** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX070-2** (50 g, 207.44 mmol) 溶于乙醇 (500 mL) 中,再依次加入盐酸羟胺 (50.45 g, 726.03 mmol), 乙酸钠 (59.56 g, 726.03 mmol), 反应混合物升温至 90℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后,四批次平行反应合并处理,冷却至室温,反应液用 2 N 稀盐酸调节 pH 值至 6-7,减压浓缩除去溶剂。所得残余物加入水 (800 mL) 稀释,用乙酸乙酯萃取 (1500 mL×3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩除去溶剂,得到中间体 **WX070-3**。MS-ESI  $m/z$ : 255.9 [M+H]<sup>+</sup>, 257.9 [M+H+2]<sup>+</sup>。

#### 步骤 3: 中间体 **WX070-4** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX070-3** (50 g, 195.27 mmol) 溶于乙醇 (300 mL) 中,随后滴加浓硫酸 (3 mL, 纯度: 98%), 反应混合物升温至 90℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后,四批次平行反应合并处理,冷却至室温,将析出物过滤,收集滤饼,母液减压浓缩除去溶剂。母液减压浓缩所得到的残留物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-49/1, 体积比),得到中间体 **WX070-4**。MS-ESI  $m/z$ : 284.0 [M+H]<sup>+</sup>, 286.0 [M+H+2]<sup>+</sup>。

#### 步骤 4: 中间体 **WX070-5** 的合成

室温和氮气保护下,将中间体 **WX070-4** (20 g, 70.40 mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (24.74 g, 211.19 mmol) 溶于甲苯 (425 mL) 和水 (85 mL) 中, 随后加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (4.51 g, 4.93 mmol), 磷酸钾 (59.77 g, 281.59 mmol) 和 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (4.19 g, 9.86 mmol), 反应混合物升温至 105℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 四批次平行反应合并处理, 冷却至室温, 倒入水 (800 mL) 中, 过滤, 用乙酸乙酯 (600 mL) 洗涤。收集母液, 分液, 水相用乙酸乙酯 (2000 mL×2) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-20/1), 得到中间体 **WX070-5**。MS-ESI  $m/z$ : 319.1 [M-H]<sup>-</sup>。

步骤 5: 中间体 **WX070-6** 的合成

室温下, 将中间体 **WX070-5** (45 g, 140.48 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯 (4 M, 750 mL) 中, 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 两批次平行反应合并处理, 反应液减压浓缩, 倒入水 (1000 mL) 中, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值至 7-8, 用乙酸乙酯 (800 mL×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-6/1), 得到中间体 **WX070-6**。MS-ESI  $m/z$ : 221.1 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 6: 中间体 **WX070-7** 的合成

室温下, 将中间体 **WX070-6** (45 g, 204.34 mmol) 溶于二氯甲烷 (600 mL) 中, 分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (40.01 g, 224.77 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液过滤, 母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=1/0-4/1), 得到中间体 **WX070-7**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.23 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

步骤 7: 中间体 **WX070-8** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX070-7** (1.3 g, 4.35 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (13 mL) 中, 之后加入甲基硼酸 (780.47 mg, 13.04 mmol), 氟化铯 (2.24 g, 14.78 mmol) 和双二苯基膦二茂铁二氯化钯二氯甲烷 (354.92 mg, 434.61 μmol), 反应混合物加热至 90℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1-3/1, 体积比), 得到中间体 **WX070-8**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.26 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.23 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H)。

步骤 8: 中间体 **WX070-9** 的合成

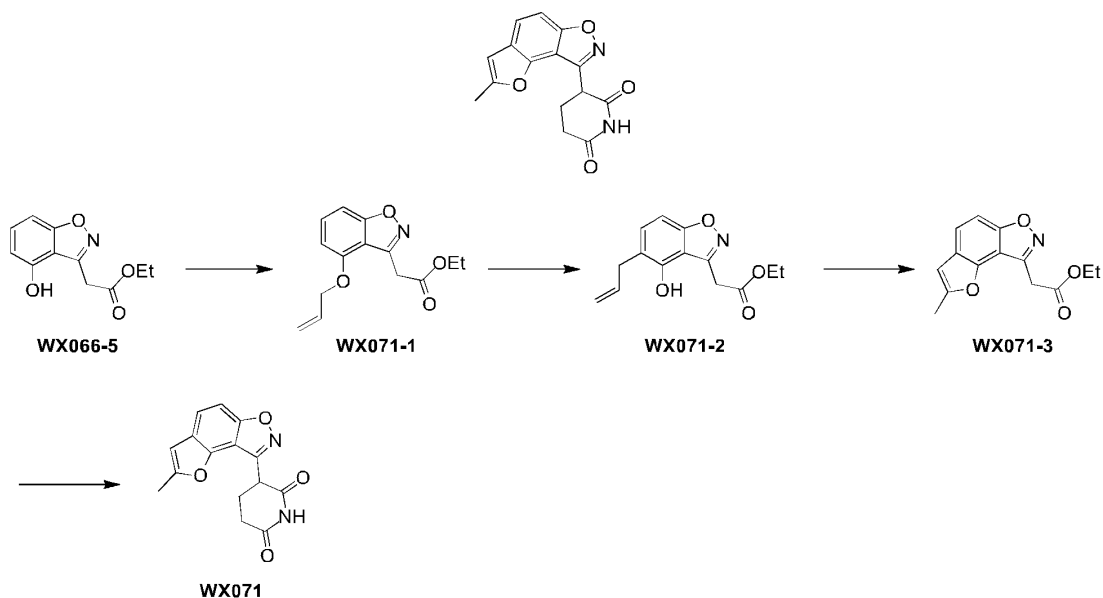
室温下, 将中间体 **WX070-8** (0.9 g, 3.84 mmol) 和醋酸钾 (1.21 g, 12.29 mmol) 加入到氯仿 (20 mL) 中, 降温至 0℃, 滴加乙酸酐 (1.18 g, 11.53 mmol, 1.08 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 0.5 小时后, 加热至 60℃, 加入亚硝酸异戊酯 (900.16 mg, 7.68 mmol, 1.03 mL), 反应混合物在 60℃ 下继续搅拌 5.5 小时。反应混合物

冷却至室温,加入水(30 mL)和二氯甲烷(50 mL)。有机相经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂。30℃下,所得残余物加入乙醇(20 mL)和盐酸(4N,10 mL)搅拌反应2小时。反应完毕,反应混合物减压浓缩至~15 mL,加入饱和食盐水(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥后过滤,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=1/0-4.5/1,体积比),得到中间体 **WX070-9**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.24 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

#### 步骤 9: **WX070** 的合成

室温下,将中间体 **WX070-9** (0.11 g, 448.55 μmol) 加入到四氢呋喃(4 mL)中,之后加入丙烯酰胺(31.88 mg, 448.55 μmol)和叔丁醇钾(1 M, 448.55 μL)的四氢呋喃溶液,反应混合物在室温下搅拌反应1小时。反应完毕,反应液加入1 N 盐酸调节 pH=6,加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)萃取。有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离(流动相:乙腈/水;体系:0.05% HCl, 盐酸体系),得到目标化合物 **WX070**。MS-ESI *m/z*: 271.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.18 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J*=4.6, 11.8 Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H)。

#### 实施例 71: **WX071**



#### 步骤 1: 中间体 **WX071-1** 的合成

15℃下,将中间体 **WX066-5** (1 g, 4.52 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中,之后依次加入碳酸钾(1.87 g, 13.56 mmol),烯丙基溴(656.17 mg, 5.42 mmol)。反应混合物在 15℃下搅拌反应5小时。反应完毕后,向反应液加水(100 mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。合并有机相,依次用半饱和食盐水洗涤(50

mL×2), 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=1/0-4/1, 体积比), 得到中间体 **WX071-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.12-5.98 (m, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.19 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

#### 步骤 2: 中间体 **WX071-2** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX071-1** (1 g, 3.83 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 反应混合物加热至 240℃并搅拌反应 7 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 向反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)。合并有机相, 依次用半饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到残余物。所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-7/3, 体积比), 再经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到中间体 **WX071-2**。

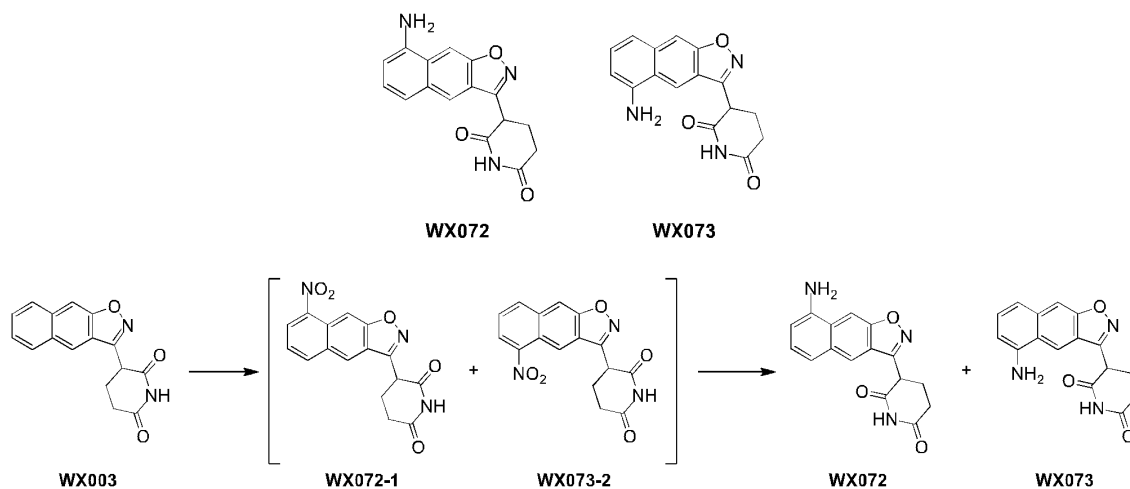
#### 步骤 3: 中间体 **WX071-3** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX071-2** (260.00 mg, 995.13 μmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 再依次加入对苯醌 (107.57 mg, 995.13 μmol), 双(乙腈)氯化钨(II) (12.91 mg, 49.76 μmol), 反应混合物加热至 80℃并搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL) 稀释, 分液后收集有机相, 水相用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-19/1, 体积比), 得到中间体 **WX071-3**。

#### 步骤 4: **WX071** 的合成

15℃和氮气保护下, 将中间体 **WX071-3** (129.00 mg, 497.56 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 随后依次加入丙烯酰胺 (35.37 mg, 497.56 μmol) 和叔丁醇钾 (55.83 mg, 497.56 μmol), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 4 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (20 mL), 用 2M 稀盐酸调节 pH=6-7, 再加入 2-甲基四氢呋喃 (15 mL) 稀释, 分液后收集有机相, 水相用 2-甲基四氢呋喃 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX071**。MS-ESI *m/z*: 285.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.23 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J*=5.0, 12.6 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 1H)。

#### 实施例 72 和实施例 73: **WX072** 和 **WX073**



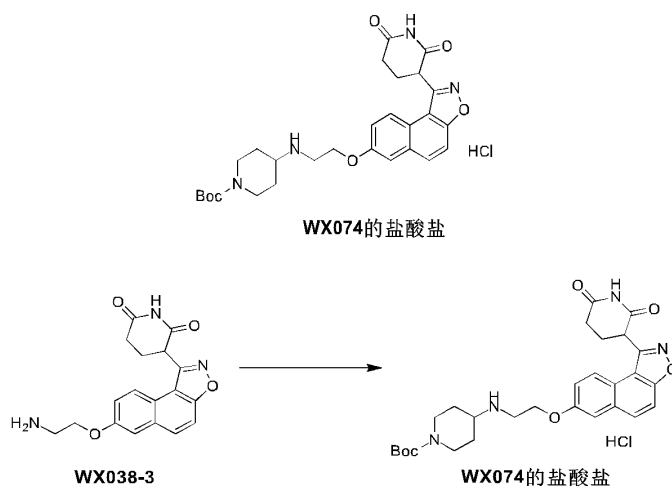
#### 步骤 1: 中间体 **WX072-1** 和 **WX073-2** 的合成

0℃和氮气保护下, 将化合物 **WX003** (570 mg, 2.03 mmol) 溶于浓硫酸 (5 mL, 纯度: 98%) 中, 加入硝酸钾 (205.61 mg, 2.03 mmol), 反应混合物在 0℃ 下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到 600 mg 粗品, 其中 500 mg 经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到中间体 **WX072-1** 和 **WX073-2** 的混合物。

#### 步骤 2: **WX072** 和 **WX073** 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX072-1** 和 **WX073-2** 的混合物 (300 mg, 922.30 μmol) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 加入二氯化锡二水合物 (1.46 g, 6.46 mmol), 反应混合物加热至 50℃ 并搅拌反应 24 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。加入水 (50 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 6–7, 有固体析出, 过滤。滤饼用 2-甲基四氢呋喃冲洗 (50 mL×2)。滤液经过分液后收集有机相, 水相再用 2-甲基四氢呋喃萃取 (50 mL×3)。合并有机相, 经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 中性体系: 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 得到目标化合物 **WX072** 和得到目标化合物 **WX073**。目标化合物 **WX072**。MS-ESI *m/z*: 296.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.39 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.70 (dd, *J*=4.6, 11.8 Hz, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 2H), 2.28–2.19 (m, 1H)。目标化合物 **WX073**。MS-ESI *m/z*: 296.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.62 (dd, *J*=5.0, 12.2 Hz, 1H), 2.98–2.75 (m, 2H), 2.65–2.57 (m, 1H), 2.24–2.12 (m, 1H)。

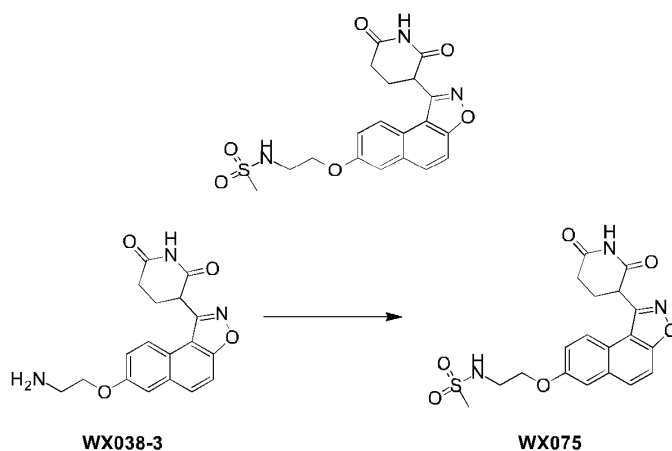
#### 实施例 74: **WX074** 的盐酸盐



### 步骤 1: WX074 的合成

10℃下, 将中间体 **WX038-3** (300 mg, 798.29 μmol, 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中, 之后依次加入醋酸钠 (130.97 mg, 1.60 mmol), N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (159.06 mg, 798.29 μmol, 46.42 μL), 反应混合物在 10℃下搅拌反应 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (338.38 mg, 1.60 mmol), 反应混合物加热至 30℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 向反应液加水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过 2 次制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX074** 的盐酸盐。MS-ESI  $m/z$ : 467.2 [M-55]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.20 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.02 (d,  $J=11.6$  Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.92–2.72 (m, 3H), 2.70–2.53 (m, 3H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.08 (d,  $J=10.0$  Hz, 2H), 1.56–1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

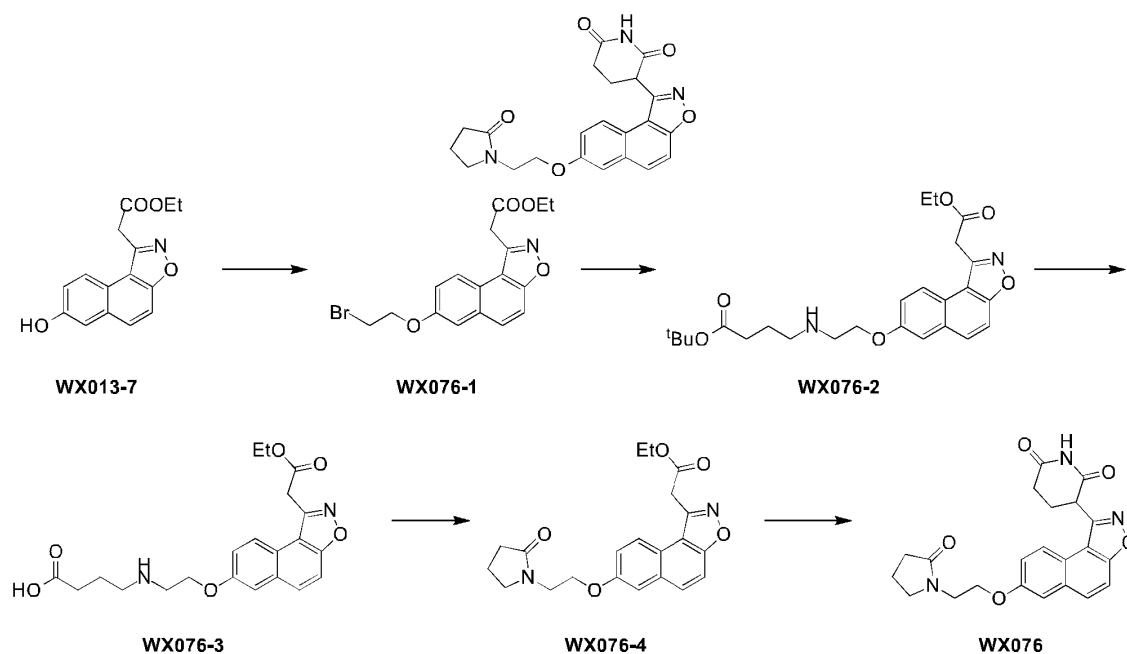
### 实施例 75: WX075



## 步骤 1: WX075 的合成

15℃下, 将中间体 **WX038-3** (150 mg, 399.14  $\mu\text{mol}$ , 盐酸盐) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中, 之后依次加入三乙胺 (201.95 mg, 2.00 mmol, 277.78  $\mu\text{L}$ ) 和甲基磺酰氯 (45.72 mg, 399.14  $\mu\text{mol}$ , 30.89  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 12 小时, 补加三乙胺 (100  $\mu\text{L}$ ), 甲基磺酰氯 (50  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物加热至 30℃并搅拌反应 12 小时, 反应混合恢复至 15℃, 继续补加三乙胺 (100  $\mu\text{L}$ ) 和甲基磺酰氯 (50  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物再加热至 30℃并搅拌反应 12 小时, 反应混合恢复至 15℃, 继续补加三乙胺 (100  $\mu\text{L}$ ) 和甲基磺酰氯 (50  $\mu\text{L}$ ), 反应混合物加热至 30℃并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 缓慢滴加 4 M 盐酸乙酸乙酯调节反应液 pH=6-7, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX075**。MS-ESI  $m/z$ : 418.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.12 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J=4.8, 11.6$  Hz, 1H), 4.20 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.42 (q,  $J=5.8$  Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 1H)。

## 实施例 76: WX076



## 步骤 1: 中间体 WX076-1 的合成

室温和氮气保护下, 将中间体 **WX013-7** (2 g, 7.37 mmol), 溴乙醇 (1.01 g, 8.11 mmol, 575.84  $\mu\text{L}$ ) 和三苯基膦 (2.51 g, 9.58 mmol) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中, 降温至 0℃, 逐渐滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.94 g, 9.58 mmol, 1.86 mL), 反应混合物恢复至室温并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液倒入水 (60 mL) 中, 用

乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取。合并有机相, 有机相依次用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 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=1/0-11/1, 体积比), 得到中间体 **WX076-1**。

**步骤 2: 中间体 WX076-2 的合成**

室温下, 将叔丁基-4-氨基丁酯盐酸盐 (277.85 mg, 1.75 mmol) 和碘化钾 (241.40 mg, 1.45 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 逐渐滴加三乙胺 (147.15 mg, 1.45 mmol, 202.41  $\mu$ L), 加入中间体 **WX076-1** (0.55 g, 1.45 mmol), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液倒入水 (40 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 有机相依次用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: TFA), 得到中间体 **WX076-2**。

**步骤 3: 中间体 WX076-3 的合成**

室温下, 将中间体 **WX076-2** (0.4 g, 876.17  $\mu$ mol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (1.4 mL), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液减压浓缩除去溶剂。所得残留物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到中间体 **WX076-3**。

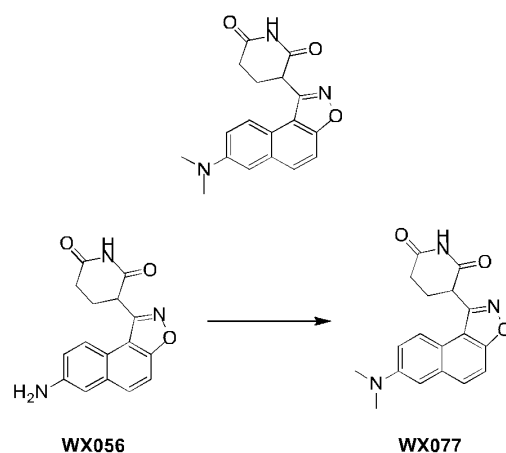
**步骤 4: 中间体 WX076-4 的合成**

室温下, 将中间体 **WX076-3** (0.09 g, 206.00  $\mu$ mol, 盐酸盐) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 随后加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基胍六氟磷酸盐 (117.49 mg, 309.01  $\mu$ mol) 和三乙胺 (62.54 mg, 618.01  $\mu$ mol, 86.02  $\mu$ L), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到中间体 **WX076-4**。

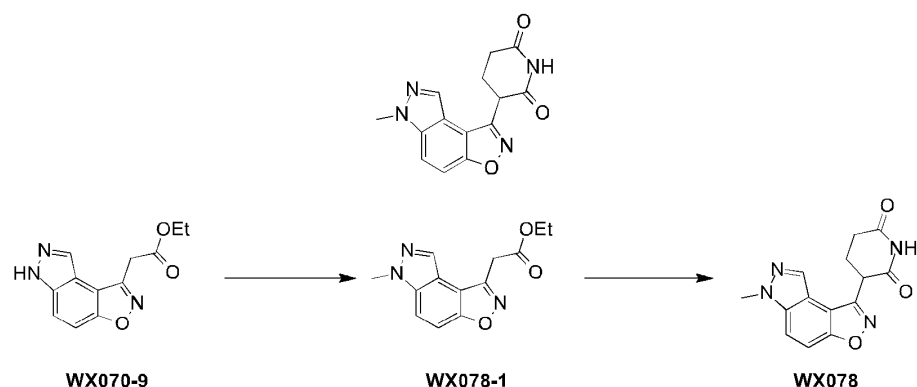
**步骤 5: WX076 的合成**

室温下, 将中间体 **WX076-4** (0.06 g, 156.90  $\mu$ mol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 依次加入丙烯酰胺 (11.15 mg, 156.90  $\mu$ mol) 和叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (1 M, 156.90  $\mu$ L), 反应混合物在室温下搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 用 4 M 盐酸乙酸乙酯调节 pH 值至 5-6, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX076**。MS-ESI  $m/z$ : 408.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.12 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J=2.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J=4.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.23 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H)

**实施例 77: WX077**

**步骤 1: WX077 的合成**

15℃下, 将中间体 **WX056** (100 mg, 338.65 μmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 之后依次加入醋酸 (20.34 mg, 338.65 μmol, 19.37 μL), 甲醛 (60.46 mg, 745.02 μmol, 55.47 μL, 纯度: 37%) 的水溶液, 反应混合物在 15℃下搅拌反应 30 分钟, 加入醋酸硼氢化钠 (143.55 mg, 677.30 μmol), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 12 小时, 补加 30 μL 甲醛水溶液(纯度: 37%), 反应混合物在 15℃下搅拌反应 8 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX077**。MS-ESI  $m/z$ : 324.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.13 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.01 (dd,  $J=4.8, 11.6$  Hz, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.41–2.30 (m, 1H).

**实施例 78: WX078****步骤 1: 中间体 WX078-1 的合成**

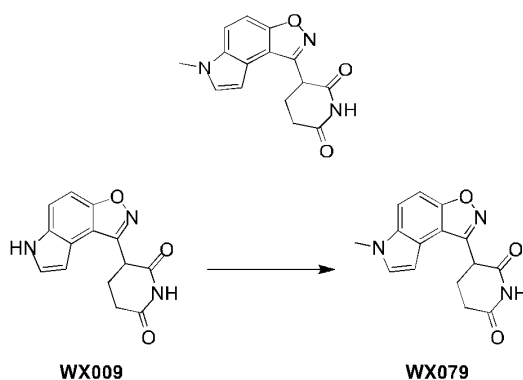
室温下, 将中间体 **WX070-9** (300 mg, 1.22 mmol) 溶于丙酮 (5 mL) 中, 降温至 0℃, 依次加入碳酸钾 (338.14 mg, 2.45 mmol), 碘甲烷 (156.27 mg, 1.10 mmol, 68.54 μL), 反应混合物恢复至室温并搅拌反应 12 小时, 补加 100 μL 碘甲烷, 反应混合物在室温下继续搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 反应液直接过滤,

滤饼用乙酸乙酯冲洗(10 mL×2), 收集母液, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过硅胶板分离 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到中间体 **WX078-1**。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.11 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.22 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 5H), 1.24 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

#### 步骤 2: **WX078** 的合成

室温下, 将中间体 **WX078-1** (50 mg, 192.86 μmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 之后依次加入丙烯酰胺 (13.71 mg, 192.86 μmol) 和叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1 M, 192.86 μL), 反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 向反应液加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经过制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物 **WX078**。MS-ESI *m/z*: 285.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J*=5.0, 12.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.70–2.66 (m, 1H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.31–2.21 (m, 1H)。

#### 实施例 79: **WX079**



0℃和氮气保护下, 将中间体 **WX009** (50 mg, 182.41 μmol, 纯度: 98.23%) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入叔丁醇钾 (40.94 mg, 364.82 μmol) 和硫酸二甲酯 (98.23 mg, 778.79 μmol, 73.86 μL), 反应混合物在 0℃下搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 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, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过 SFC 分离 (柱子: Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: CO<sub>2</sub> B: 甲醇 (0.05% 二乙醇胺); 梯度: from 5% to 40% of B in 2 min and hold 40% for 1.2 min, then 5% of B for 0.8min; 流速: 4 mL/min; 柱温: 35℃; 压力: 1500 psi), 得到目标化合物 **WX079**。MS-ESI *m/z*: 284.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.71 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.78 (dd, *J*=5.0, 11.8 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.02–2.88 (m, 1H), 2.85–2.65 (m, 1H), 2.49–2.41 (m, 1H), 2.33–2.12 (m, 1H)。

#### 实验例1: 多发性骨髓瘤细胞的IKZF3蛋白水平的体外测试

实验目的:

用 WB 的方法,研究化合物在不同浓度条件下对多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 内 IKZF3 蛋白水平的调控。

**实验方案:**

- 1) 将 MM.1S 细胞解冻并传代 2 次;
- 2) 将 MM.1S 细胞以每孔  $1 \times 10^6$  个细胞接种在 6 孔板中,然后用一定浓度的受试化合物处理;
- 3) 处理 16 小时后,将培养的细胞样品溶解在置于冰上的拥有完整组蛋白酶抑制剂 (Roche) 的 RIPA 缓冲液 (Sigma-Aldrich) 或 NETN 缓冲液 (150 mM NaCl, 1%NP-40, 50 mM Tris-HCl, pH=8.0) 中,并静置 20 分钟;
- 4) 在离心 (转速: 17950 rpm) 15 分钟后,收集上层清液并进行蛋白定量测试 (Pierce BCA 蛋白测定试剂盒, Thermo);
- 5) 通过 SDS-PAGE 分离等量的 20  $\mu$ g 蛋白,并转移到 PVDF 或尼龙膜 (Invitrogen) 上;
- 6) 加入 5%脱脂奶粉,然后在一抗 (anti-IKZF3 (NBP2-24495, Novus Biologicals) 和 anti-Actin (1844-1, Epitomics)) 的 5%BSA 中 4℃孵育过夜;
- 7) 最后用 HRP 连接的二抗 (Goat-anti-rabbit IgG (sc-2004, Santa Cruz)) 反应 1 小时后,用化学发光底物 (Thermo Scientific) 检测膜上的条带。

实验结果如图 1、图 2、图 3 所示。

**实验例 2: 在多发性骨髓瘤细胞系 MM.1S 与 NCI-H929 中的抗增殖作用评估**

**实验目的:** 本实验通过检测受试化合物分别在多发性骨髓瘤细胞系 MM.1S 与 NCI-H929 中对细胞增殖的抑制作用。

**实验材料:**

1. 细胞系及培养方法

| 细胞系      | 肿瘤类型   | 生长特点 | 培养方法                                      |
|----------|--------|------|-------------------------------------------|
| MM.1S    | 多发性骨髓瘤 | 半贴壁  | RPMI-1640+10%FBS                          |
| NCI-H929 | 骨髓瘤    | 悬浮   | RPMI-1640+0.05mM 2-mercaptoethanol+10%FBS |

2. 培养基及试剂

| 培养基及试剂                 | 生产商     | 货号         |
|------------------------|---------|------------|
| RPMI 1640              | GIBCO   | 22400-089  |
| Dulbecco's PBS         | Hyclone | SH30256.01 |
| FBS                    | Hyclone | SY30087.03 |
| Antibiotic-antimycotic | GIBCO   | 15240-062  |
| 0.25% Trypsin          | GIBCO   | 25200072   |
| DMSO                   | SIGMA   | D2650      |
| 2-mercaptoethanol      | SIGMA   | 60-24-2    |

3. 多孔板

Greiner CELLSTAR® 96-孔板, 平底黑板(带盖及透明底), # 655090.

4. 细胞活性实验所用试剂及仪器

- (1) Promega CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测试剂盒 (Promega-G7573).
- (2) 2104 EnVision® 读板器, PerkinElmer.

实验方案:

1. 细胞培养

将肿瘤细胞系按上述培养条件在 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中进行培养。定期传代, 取处于对数生长期的细胞用于铺板

2. 细胞铺板

- (1). 用台盼兰进行细胞染色并计数活细胞。
- (2). 将细胞浓度调整至合适浓度。

| Cell line | Density (per 96-well) |
|-----------|-----------------------|
| MM.1S     | 4000                  |
| NCI-H929  | 6000                  |

- (3). 按上图所示在培养板中每孔加入 90 μL 细胞悬液, 在空白对照空中加入不含细胞的培养液。
- (4). 将培养板在 37℃, 5% CO<sub>2</sub>, 及 100% 相对湿度的培养箱中培养过夜。

3. 化合物存储板制备

制备化合物起始浓度400倍浓度的母液存储板: 将化合物用DMSO从最高浓度梯度稀释至最低浓度。每次现用现配。

4. 化合物起始浓度 10 倍浓度的工作液的配制及化合物处理细胞

- (1). 化合物起始浓度10倍浓度的工作液的配制: 在V形底的96孔板中加入76 μL细胞培养液, 从化合物起始浓度200倍浓度的母液存储板中吸取4 μL化合物加入96孔板的细胞培养液中。在溶媒对照和空白对照中加入4 μL DMSO。加入化合物或DMSO后用排枪吹打混匀在V形底的96孔板中加入78 μL细胞培养液, 从化合物起始浓度400倍浓度的母液存储板中吸取2 μL化合物加入96孔板的细胞培养液中。在溶媒对照和空白对照中加入2 μL DMSO。加入化合物或DMSO后用排枪吹打混匀。
- (2). 加药: 取 10 μL 的化合物起始浓度 10 倍浓度的工作液加入到细胞培养板中。在溶媒对照和空白对照中加入 10 μL DMSO-细胞培养液混合液。
- (3). 将 96 孔细胞板放回培养箱中培养 MM.1S (3 倍稀释, 加药共孵育 5 天)与 NCI-H929 (3 倍稀释, 加药共孵育 5 天)。

5. CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测

以下步骤按照 Promega CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测试剂盒 (Promega-G7573) 的说明书来进行。

- (1). 将 CellTiter-Glo 缓冲液融化并放置至室温。
- (2). 将 CellTiter-Glo 底物放置至室温。
- (3). 在一瓶 CellTiter-Glo 底物中加入 10 mL CellTiter-Glo 缓冲液以溶解底物, 从而配制 CellTiter-Glo 工作

液。

- (4). 缓慢涡旋震荡使充分溶解。
- (5). 取出细胞培养板放置 30 分钟使其平衡至室温。
- (6). 在每孔中加入 50  $\mu$ L（等于每孔中细胞培养液一半体积）的 CellTiter-Glo 工作液。用铝箔纸包裹细胞板以避光。
- (7). 将培养板在轨道摇床上振摇 2 分钟以诱导细胞裂解。
- (8). 培养板在室温放置 10 分钟以稳定发光信号。
- (9). 在 2104 EnVision 读板器上检测发光信号。

6. 数据分析

用下列公式来计算检测化合物的抑制率（Inhibition rate, IR）： $IR (\%) = (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{化合物}}) / (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{空白对照}}) * 100\%$ 。在 Excel 中计算不同浓度化合物的抑制率，然后用 GraphPad Prism 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 IC<sub>50</sub>。

**实验结果：**测试结果见表 1。

表 1 本发明化合物在 MM.1S 与 NCI-H929 细胞系中的细胞增殖抑制作用

| 化合物        | MM.1S IC <sub>50</sub> (nM) | NCI-H929 IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|-----------------------------|--------------------------------|
| WX004      | 6.6                         | 21.2                           |
| WX005      | /                           | 19.1                           |
| WX006      | 2                           | /                              |
| WX009      | 0.4                         | 0.5                            |
| WX013      | 4.5                         | /                              |
| WX015      | 3.8                         | /                              |
| WX023      | 6.4                         | 10.3                           |
| WX027      | 3.4                         | /                              |
| WX039 的盐酸盐 | 2.6                         | /                              |
| WX050 的盐酸盐 | 2.9                         | /                              |
| WX061      | 3.4                         | /                              |
| WX065      | 4                           | /                              |
| WX070      | 8.9                         | 13                             |

**结论：**

本发明化合物在多发性骨髓瘤细胞系 MM.1S 与 NCI-H929 中展现出优异细胞增殖的抑制作用。

**实验例3：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 C57BL 雄性小鼠，应用 LC/MS/MS 法定量测定小鼠静脉注射或口服给予测试化合物和参比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:

C57Balb/c (C57) 小鼠 (雄性, 20-30g, 7~10周龄, 北京维通利华或上海斯莱克)。

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 C57 小鼠体内 (过夜禁食), 或灌胃给予到 C57 小鼠 (过夜禁食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血 200  $\mu$ L, 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管 (江苏康健医疗用品有限公司) 中, 在 4℃, 将混合物充分涡旋混合并在 13000rpm 下离心 10 分钟; 口服灌胃给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血, 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以 13000rpm 离心 10 分钟。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。

实验结果: 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

| 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) | 药时曲线下面积 (0-inf, $\mu$ M.h) | 达峰浓度 ( $\mu$ M) | 达峰时间 (h) | 药时曲线下面积 (0-inf, $\mu$ M.h) | 生物利用度 F (%) |
| WX009  | 23.2              | 0.89   | 5.34                       | 10.52           | 0.25     | 12.29                      | 46.1        |
| WX023  | 11.8              | 3.37   | 6.87                       | 17.50           | 0.25     | 34.40                      | 100.3       |

实验例4: 化合物的大鼠药代动力学评价

实验目的:

本研究受试动物选用 SD 雄性大鼠, 应用 LC/MS/MS 法定量测定大鼠静脉注射或口服给予测试化合物和参比化合物不同时间点的血浆中的药物浓度, 以评价受试药物在大鼠体内的药代动力学特征。

实验材料:

Sprague Dawley (SD) 大鼠 (雄性, 200-300g, 7~10周龄, 北京维通利华或上海斯莱克)。

实验操作:

将测试化合物的澄清溶液经尾静脉注射到 SD 大鼠体内 (过夜禁食), 或灌胃给予到 SD 大鼠 (过夜禁食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血 200  $\mu$ L, 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管 (江苏康健医疗用品有限公司) 中, 在 4℃, 将混合物充分涡旋混合并在 13000rpm 下离心 10 分钟; 口服灌胃给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血, 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以 13000rpm 离心 10 分钟。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。

**实验结果：**测试结果见表 3。

表 3 本发明化合物在大鼠中的药代动力学参数

| 大鼠药代参数       | 静脉注射 (2 mg/kg)       |        |                          | 灌胃口服 (10 mg/kg) |             |                          |                |
|--------------|----------------------|--------|--------------------------|-----------------|-------------|--------------------------|----------------|
|              | 血浆清除率<br>(mL/min/kg) | 半衰期(h) | 药时曲线下面积<br>(0-inf, μM.h) | 达峰浓度(μM)        | 达峰时间<br>(h) | 药时曲线下面积<br>(0-inf, μM.h) | 生物利用度<br>F (%) |
| <b>WX009</b> | 15.9                 | 0.90   | 7.92                     | 12.75           | 0.50        | 26.34                    | 66.5           |
| <b>WX023</b> | 21.7                 | 1.24   | 3.76                     | 3.08            | 0.75        | 19.69                    | 73.7           |

#### 实验例5：化合物在人骨髓瘤MM.1S细胞皮下异种移植肿瘤CB-17SCID模型的体内药效学研究

细胞培养：人多发性骨髓瘤细胞MM.1S (ATCC® CRL-2974™)，体外半悬浮培养，培养条件为 ATCC-formulated RPMI-1640 Medium培养基中加10%胎牛血清，100 U/ml 青霉素和100 μg/ml链霉素，37℃，5%CO<sub>2</sub> 孵箱培养。一周两次处理传代。当细胞数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

动物：CB-17 SCID小鼠，雌性，6-8周龄，体重18-20克。

#### 实验方案：

将 0.2 mL (5×10<sup>6</sup>个) MM.1S细胞(加基质胶，体积比为1:1)皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到130 mm<sup>3</sup>时开始分组给药。七天为一个给药周期，每天给药两次，每次间隔12小时，将实验化合物口服给药，一共给药四个周期。受试化合物WX009与WX023给药剂量为5 mg/kg，肿瘤体积每周两次用二维卡尺测量，体积以立方毫米计量，通过以下的公式计算： $V=0.5a \times b^2$ ，其中a和b分别是肿瘤的长径和短径。抗肿瘤药效是通过化合物处理过的动物的平均肿瘤增加体积除以未处理过的动物的平均肿瘤增加体积来确定。

#### 实验结果：

测试结果见表 4。

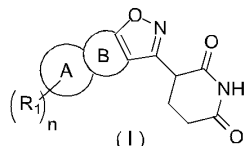
表4 测试化合物在人骨髓瘤MM.1S细胞皮下异种移植肿瘤CB-17 SCID模型测试结果

| 组别           | 给药剂量    | 肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )<br>(第 0 天) | 肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )<br>(第 24 天) | TGI (%)<br>(第 24 天) |
|--------------|---------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 溶媒对照         | 0 mg/kg | 130±9                              | 2,637±332                           | /                   |
| <b>WX009</b> | 5 mg/kg | 131±12                             | 14±5                                | 105                 |
| <b>WX023</b> | 5 mg/kg | 130±8                              | 15±4                                | 105                 |

TGI: Tumor Growth Inhibition (肿瘤增长抑制率)。TGI(%)=[1-(某处理组给药结束时平均瘤体积—该处理组给药时平均瘤体积)/(溶剂对照组结束治疗时平均瘤体积—溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

## 权利要求

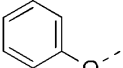
1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,

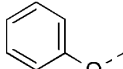


其中,

n 选自 0、1、2 和 3;

每一个  $R_1$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、

C<sub>1-6</sub> 烷氨基、C<sub>2-6</sub> 烯基、、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHS(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-N[S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> 烷基]<sub>2</sub>、-N[C(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基]<sub>2</sub>、-NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基和 -C(=O)NH<sub>2</sub>, 所述 OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷

氨基、C<sub>2-6</sub> 烯基、、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHS(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、-N[S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> 烷基]<sub>2</sub>、-N[C(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基]<sub>2</sub>、-NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基和 -C(=O)NH<sub>2</sub> 任选被 1、2 或 3 个  $R_a$  取代;

环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基、C<sub>4-6</sub> 环烷基、4~7 元杂环烷基和 4~7 元杂环烯基;

环 B 选自 5~6 元杂芳基和苯基;

每一个  $R_a$  分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷氨基、-C(=O)NH-C<sub>1-10</sub> 烷基、-NHC(=O)-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氨基、4~10 元杂环烷基、4~10 元杂环烷基氨基和被一个羰基取代的 4~10 元杂环烷基, 所述 OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷氨基、-C(=O)NH-C<sub>1-10</sub> 烷基、-NHC(=O)-C<sub>1-10</sub> 烷基、-COOC<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氨基、4~10 元杂环烷基和 4~10 元杂环烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

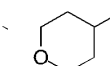
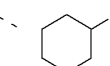
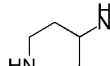
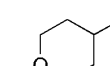
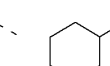
每一个 R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷氨基、C<sub>3-5</sub> 环烷基、-C(=O)-C<sub>1-3</sub> 烷基、-C(=O)O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub> 烷基、和.

所述 5~6 元杂芳基、4~7 元杂环烷基、4~10 元杂环烷基、4~10 元杂环烷基氨基、4~7 元杂环烯基以及被一个羰基取代的 4~10 元杂环烷基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, 环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基和 4~7 元杂环烯基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 每一个  $R_a$  分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氨基、-C(=O)NH-C<sub>1-6</sub> 烷基、-NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、4~6 元杂环烷基、4~6 元杂环烷基氨基和被一个羰基取代的 4~10 元杂环烷基, 所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、

C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基基、-C(=O)NH-C<sub>1-6</sub> 烷基基、-NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 烷基基、-COOC<sub>1-6</sub> 烷基基、C<sub>3-8</sub> 环烷基基、C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基基、4~6 元杂环烷基基和 4~6 元杂环烷基氨基基任选被 1、2 或 3 个 R<sub>a</sub> 取代；优选每一个 R<sub>a</sub> 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基基、C<sub>1-3</sub> 烷基基基、-C(=O)NH-C<sub>1-3</sub> 烷基基基、-NHC(=O)-C<sub>1-3</sub> 烷基基基、C<sub>3-6</sub> 环烷基基、环己烷基氨基基、N 杂环丁烷基基、吡咯烷-2-酮基基、四氢吡咯基基、哌啶基基、哌嗪基基、吗啉基基、四氢吡喃基基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基基、N 杂环丁烷基氨基基、四氢吡咯基氨基基、四氢吡咯基基、哌啶基氨基基、哌嗪基氨基基、吗啉基氨基基、四氢吡喃基氨基基和 3-氮杂双环[3,1,0]己烷基氨基基，所述 C<sub>1-3</sub> 烷基基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基基、C<sub>1-3</sub> 烷基基基、-C(=O)NH-C<sub>1-3</sub> 烷基基基、-NHC(=O)-C<sub>1-3</sub> 烷基基基、-COOC<sub>1-4</sub> 烷基基基、C<sub>3-6</sub> 环烷基基、环己烷基氨基基、N 杂环丁烷基基、四氢吡咯基基、哌啶基基、哌嗪基基、吗啉基基、四氢吡喃基基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基基、N 杂环丁烷基氨基基、四氢吡咯基氨基基、哌啶基氨基基、哌嗪基氨基基、吗啉基氨基基、四氢吡喃基氨基基、3-氮杂双环[3,1,0]己烷基氨基基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；更优选每一个 R<sub>a</sub> 分别独立地

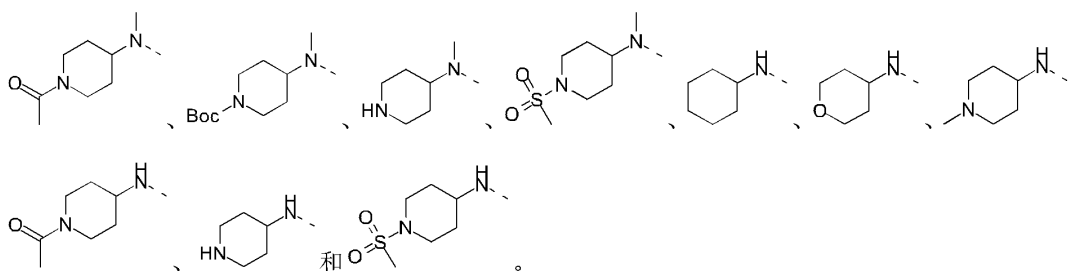
选自 F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、、、、、-C(=O)NHCH<sub>3</sub>、  
-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、、、、、、、、、  
、、、所述 -CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、、、、-C(=O)NHCH<sub>3</sub>、  
-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-COO<sup>t</sup>Bu、、、、、、、、  
、、、、  
任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 每一个  $R_a$  选自 F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、

$\text{---O---}$ 、 $\text{---N---}$ 和 $\text{---NH---}$ ，所述 $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---O---}$ 、 $\text{---N---}$ 、 $\text{---NH---}$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 每一个  $R_a$  分别独立地选自 F、Cl、Br、I、Me、OH、NH<sub>2</sub>、

[illegible]



6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 上述每一个 R 分别独立地选自  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-C(=O)-C_{1-3}$

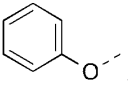
烷基、 $C_{3-5}$  环烷基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$  烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-3}$  烷基、和; 优选, 每一个 R 分别

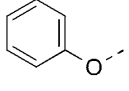
独立地选自  $-CH_3$ 、、、、、、和。

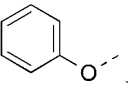
7. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 每一个 R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、 $-CH_2-$ 、

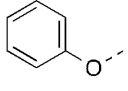
$-CH_2CH_2-$ 、和。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 每一个  $R_1$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、

CN、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-5}$  环烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、 $C_{2-4}$  烯基、、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH-C_{1-3}$  烷基、 $-NHS(=O)_2-C_{1-3}$  烷基、 $-N[S(=O)_2-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-N[C(=O)-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-NHC(=O)-C_{1-3} 烷基$ 、 $-C(=O)NH_2$

和  $-C(=O)NH-C_{1-3} 烷基$ , 其中  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-5}$  环烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、 $C_{2-4}$  烯基、、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH-C_{1-3} 烷基$ 、 $-NHS(=O)_2-C_{1-3} 烷基$ 、 $-N[S(=O)_2-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-N[C(=O)-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-NHC(=O)-C_{1-3} 烷基$ 、 $-C(=O)NH_2$  和  $-C(=O)NH-C_{1-3} 烷基$  任选被 1、2 或 3 个  $R_a$  取代; 优选, 每一个  $R_1$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-5}$  环烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、

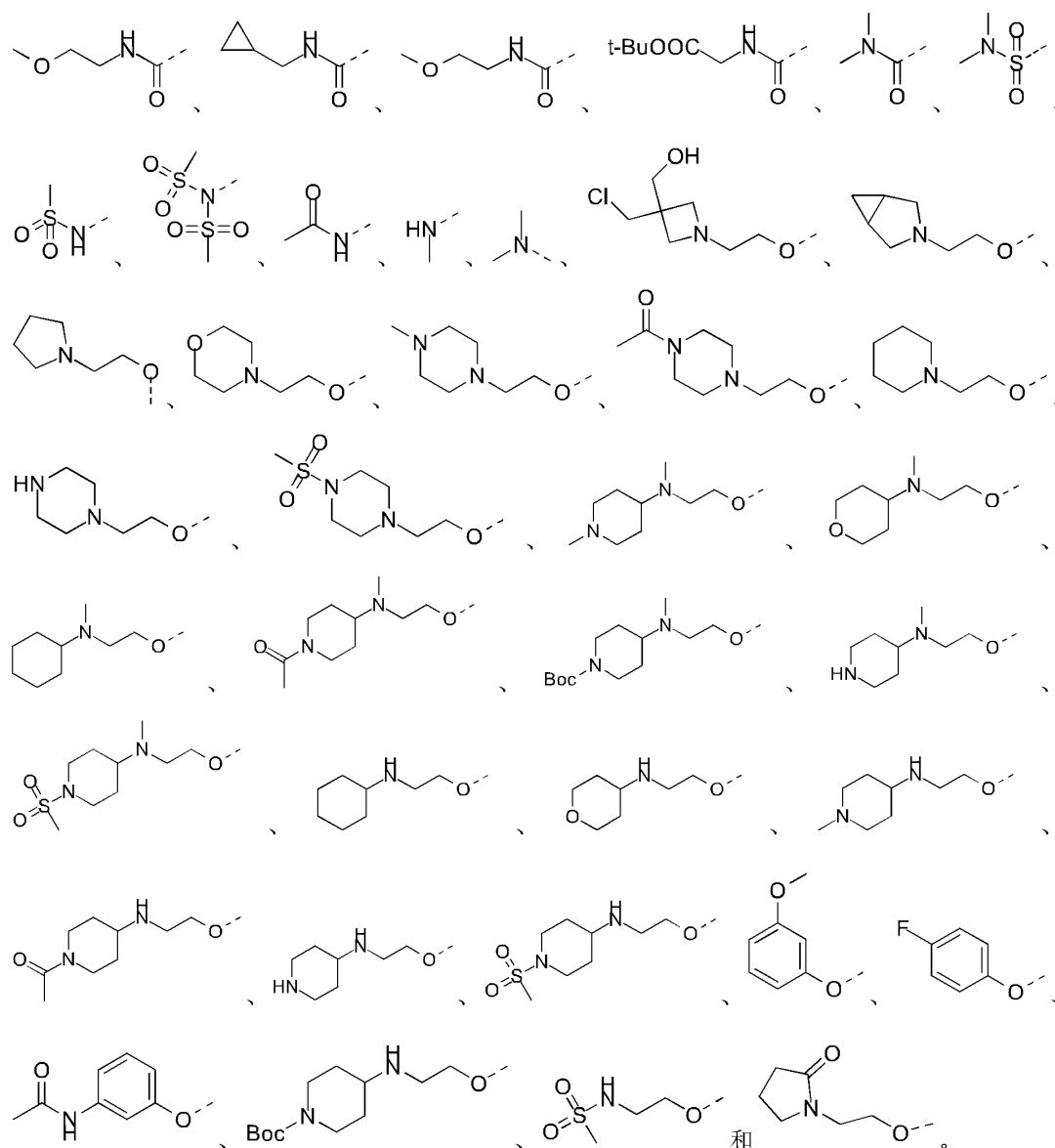
$C_{2-4}$  烯基、、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH-C_{1-3} 烷基$ 、 $-NHS(=O)_2-C_{1-3} 烷基$ 、 $-N[S(=O)_2-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-N[C(=O)-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-NHC(=O)-C_{1-3} 烷基$ 、 $-C(=O)NH_2$  和  $-C(=O)NH-C_{1-3} 烷基$ , 其中  $C_{1-3}$  烷基、

$C_{3-5}$  环烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、 $C_{2-4}$  烯基、、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH-C_{1-3} 烷基$ 、 $-NHS(=O)_2-C_{1-3} 烷基$ 、 $-N[S(=O)_2-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-N[C(=O)-C_{1-3} 烷基]_2$ 、 $-NHC(=O)-C_{1-3} 烷基$ 、 $-C(=O)NH_2$  和  $-C(=O)NH-C_{1-3} 烷基$  任选被 1、2 或 3 个  $R_a$  取代。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 每一个  $R_1$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ , 其中  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-C(=O)NH_2$  任选被 1、2 或 3

个  $R_a$  取代; 优选, 每一个  $R_1$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、、、



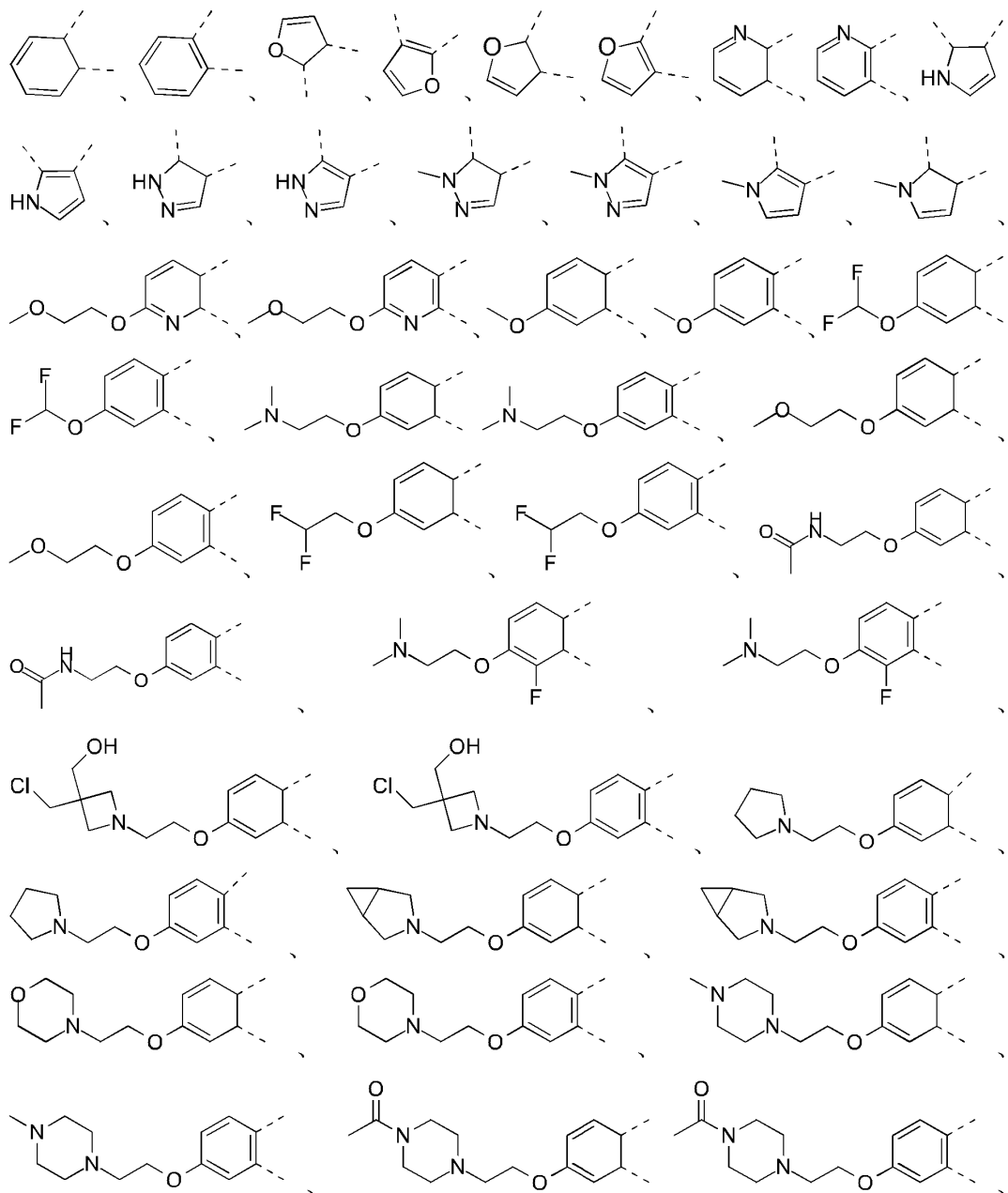
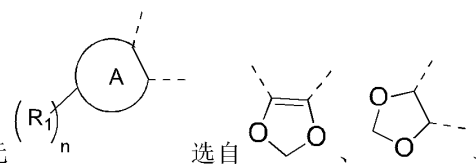


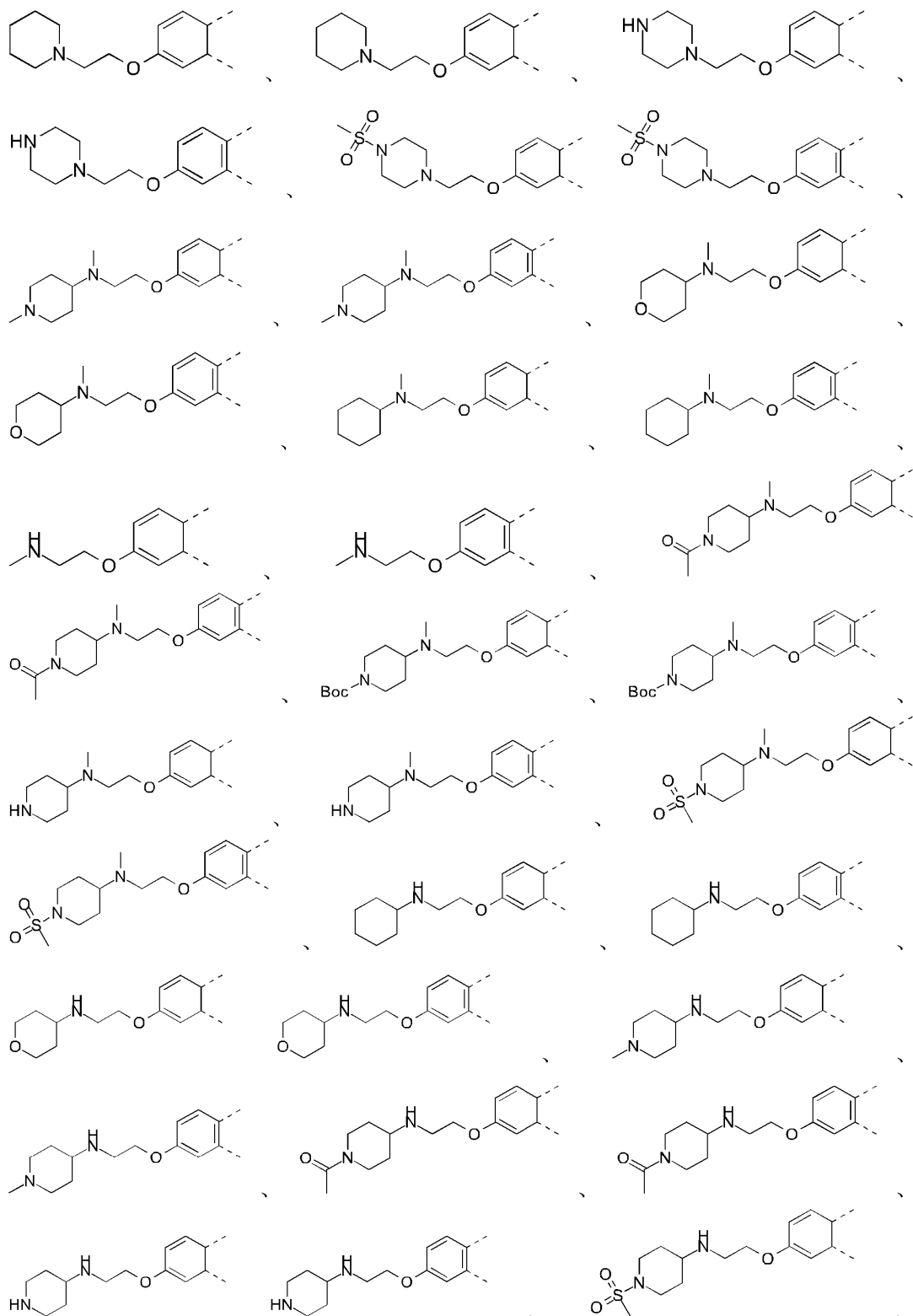
12. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基、4~7 元杂环烷基和 4~7 元杂环烯基; 优选, 环 A 选自 5~6 元杂芳基、苯基和 4~7 元杂环烯基; 更优选, 环 A 选自苯基、1,3-环己二烯、1,3-二氧环戊烷基、1,3-间二氧杂环戊烯基、吗啉基、恶唑基、环丁基、氧杂环庚基、噻唑基、四氢噻唑基、呋喃基、2,3-二氢呋喃基、1,4-氧氮杂环庚基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、吡唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、噁唑基、4,5-二氢噁唑基、吡咯基和 2,3-二氢-1H-吡咯基; 更优选, 环 A 选自苯基、1,3-二氧环戊烷基、吗啉基、恶唑基、环丁基、氧杂环庚基、噻唑基、四氢噻唑基、呋喃基、四氢呋喃基和 1,4-氧氮杂环庚基; 更优选, 环 A 选自苯基、1,3-二氧环戊烷基、吗啉基、恶唑基、环丁基、氧杂环庚基和 1,4-氧氮杂环庚基。

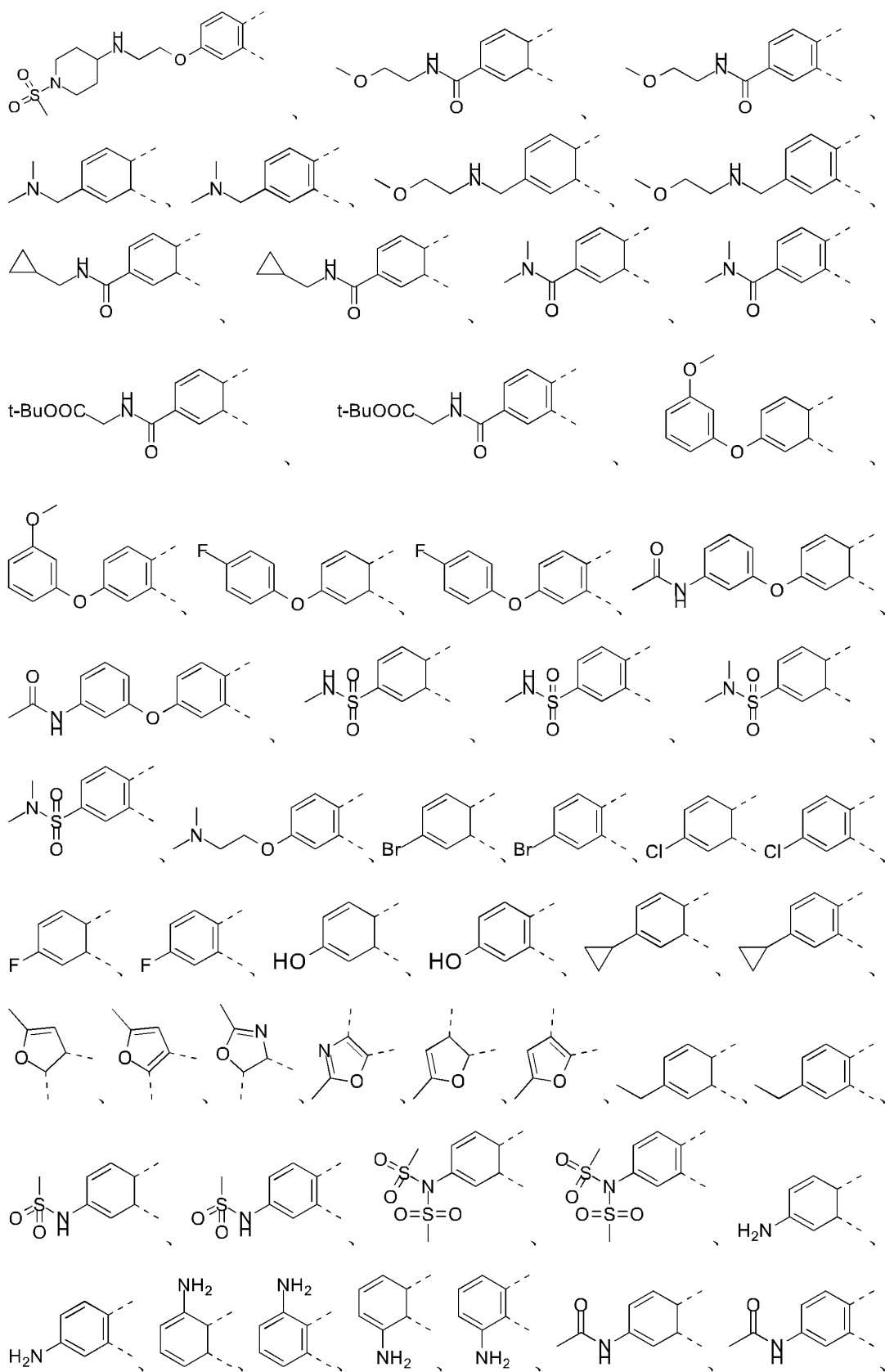
13. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 环 A 选自苯基、1,3-二氧环戊烷基、吗啉基、恶唑基、环丁

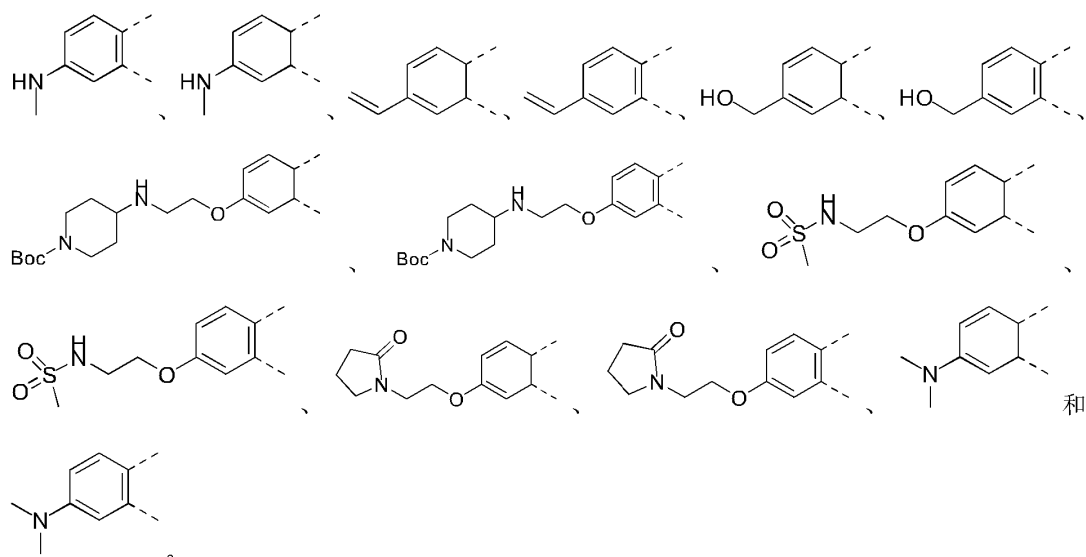
基、氧杂环庚基、噻唑基、四氢噻唑基、呋喃基、1,4-氧氮杂环庚基、吡啶基和吡咯基；优选，环 A 选自苯基、1,3-二氧环戊烷基、呋喃基、吡啶基和吡咯基；更优选，A 选自苯基、1,3-二氧环戊烷基和呋喃基。

14. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 结构单元

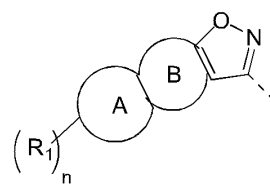




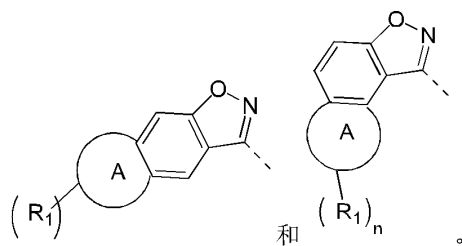




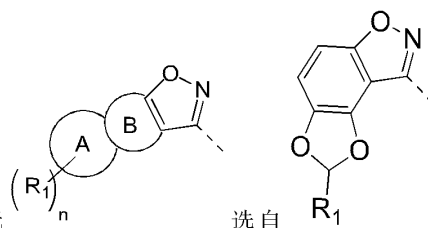
15. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 结构单元



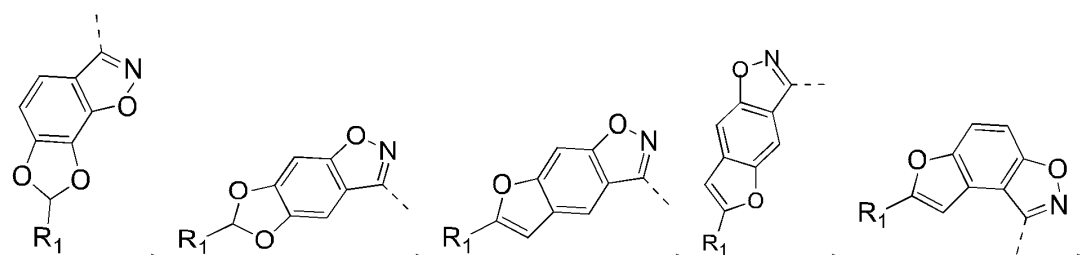
选自

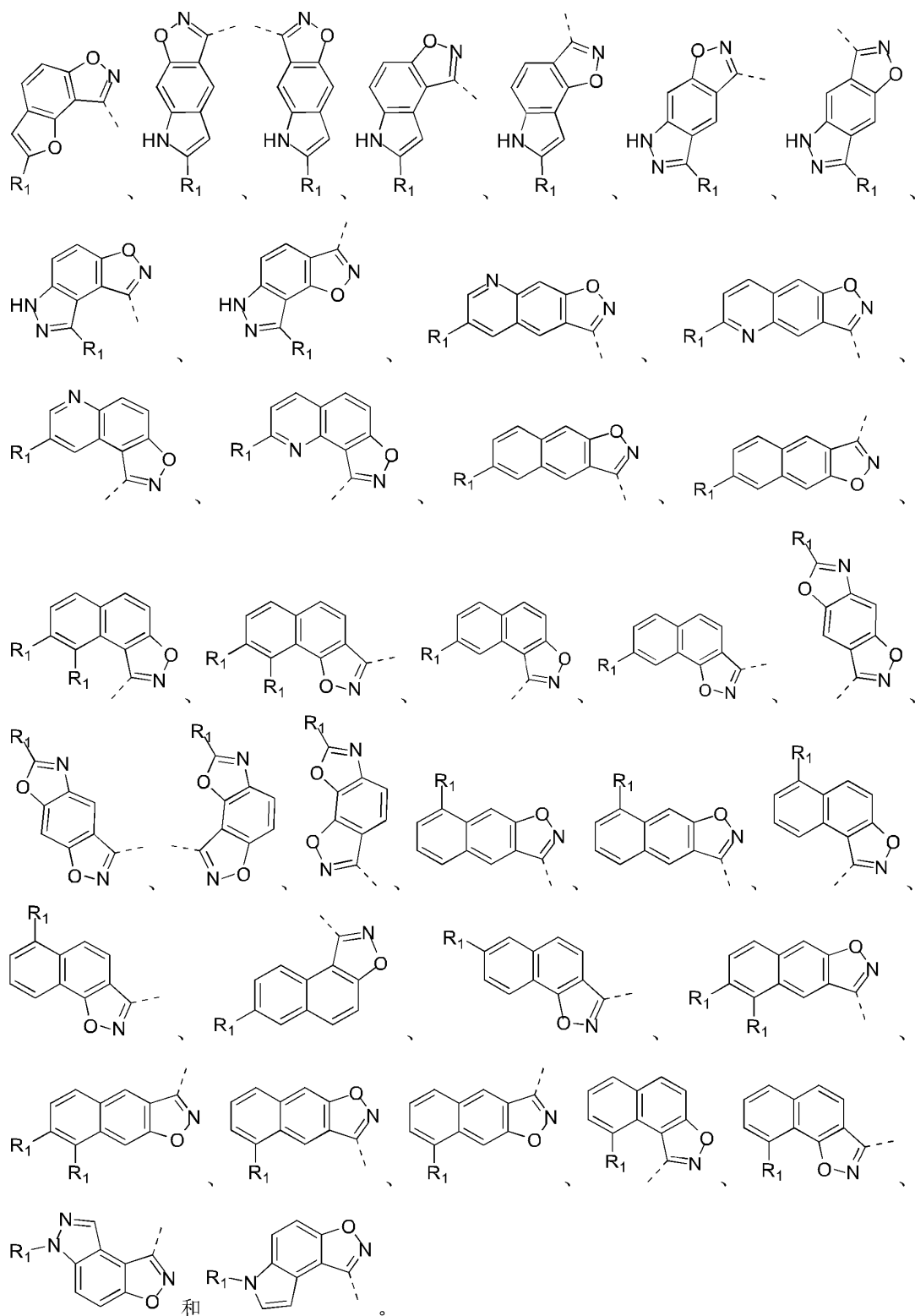


16. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中, 结构单元

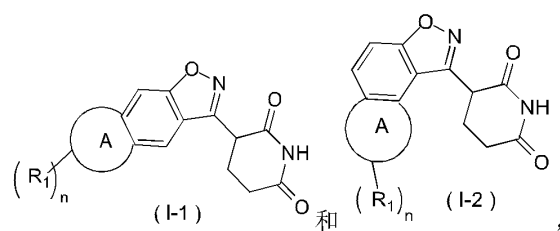


选自



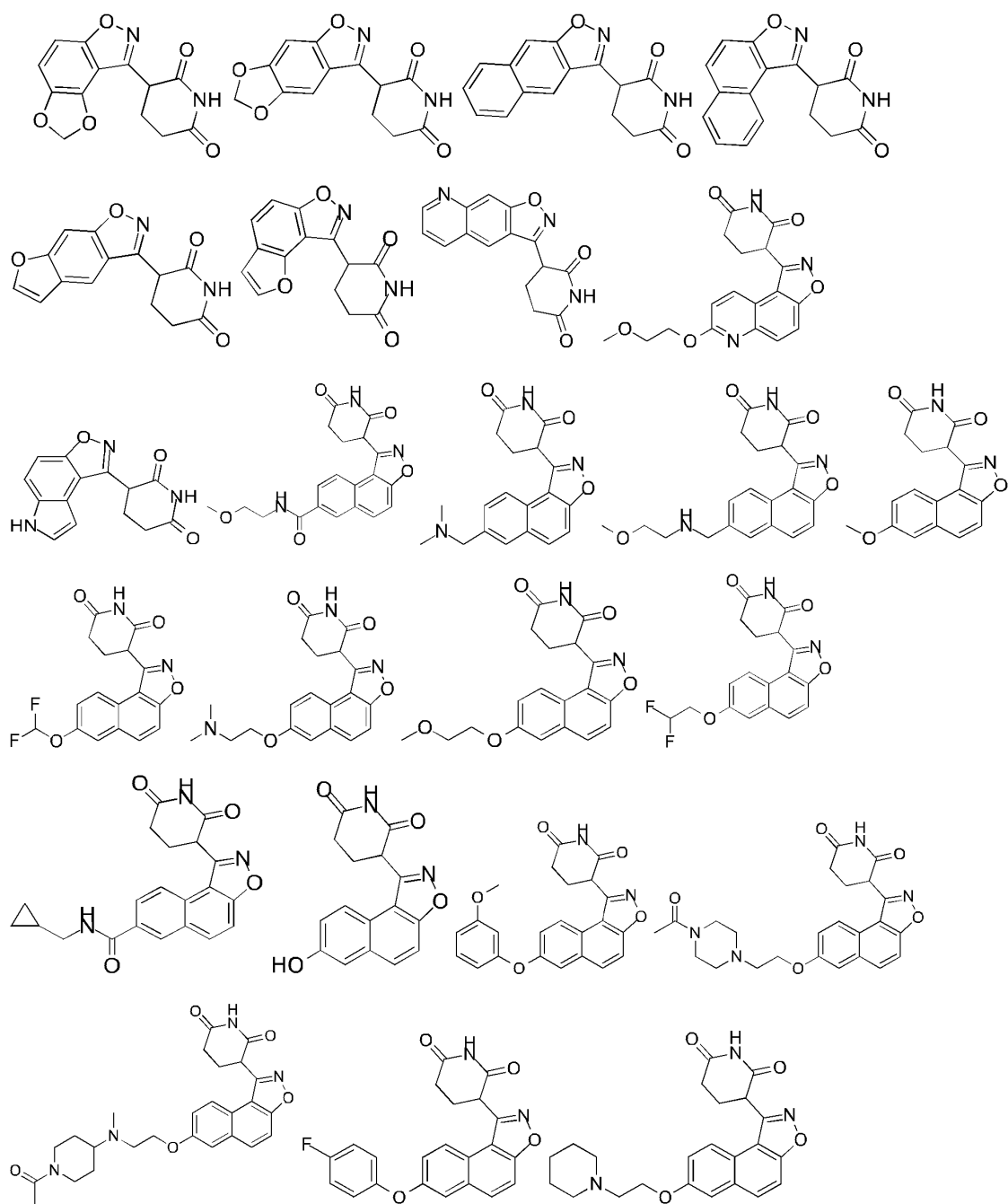


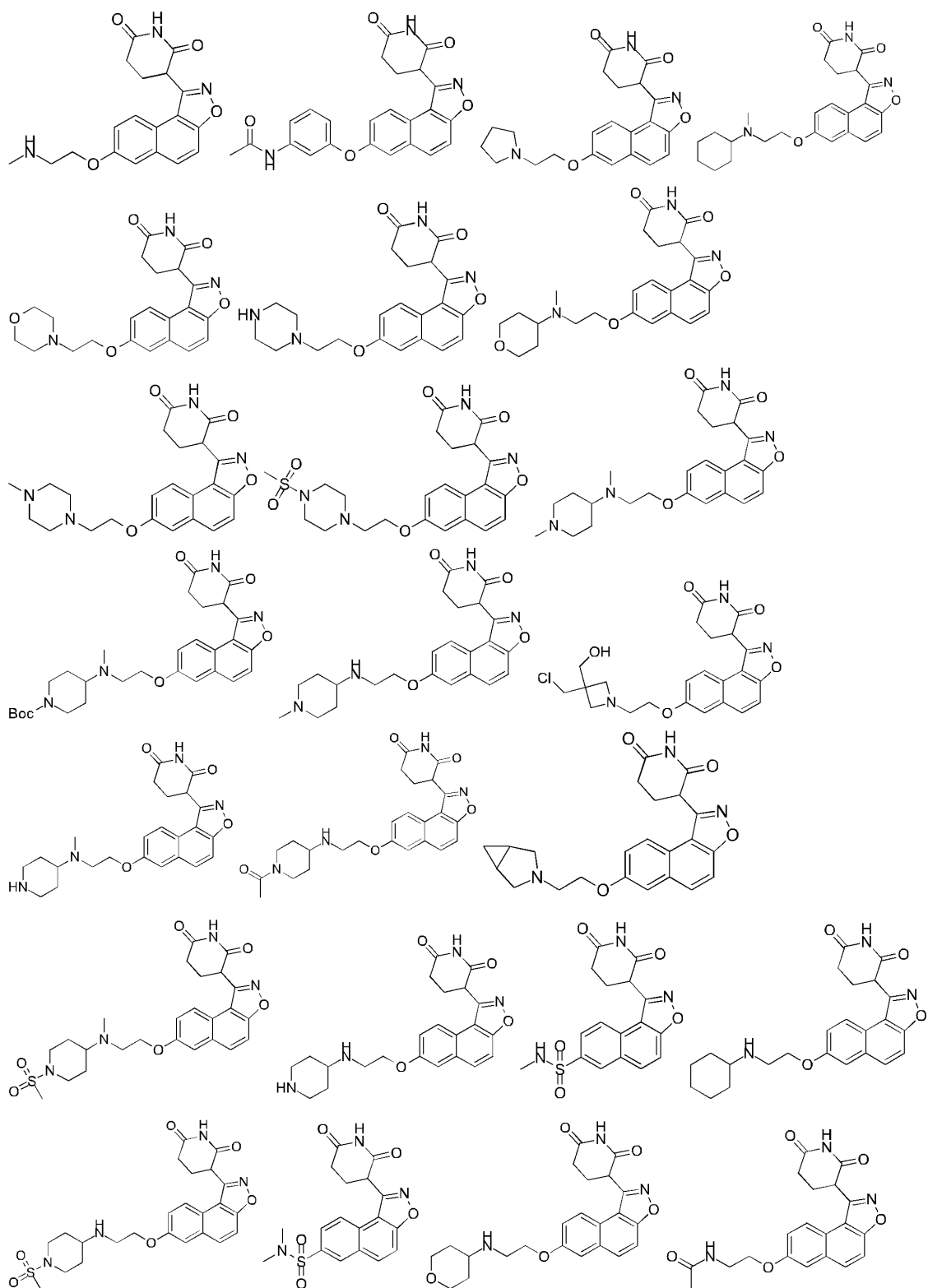
17. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 选自

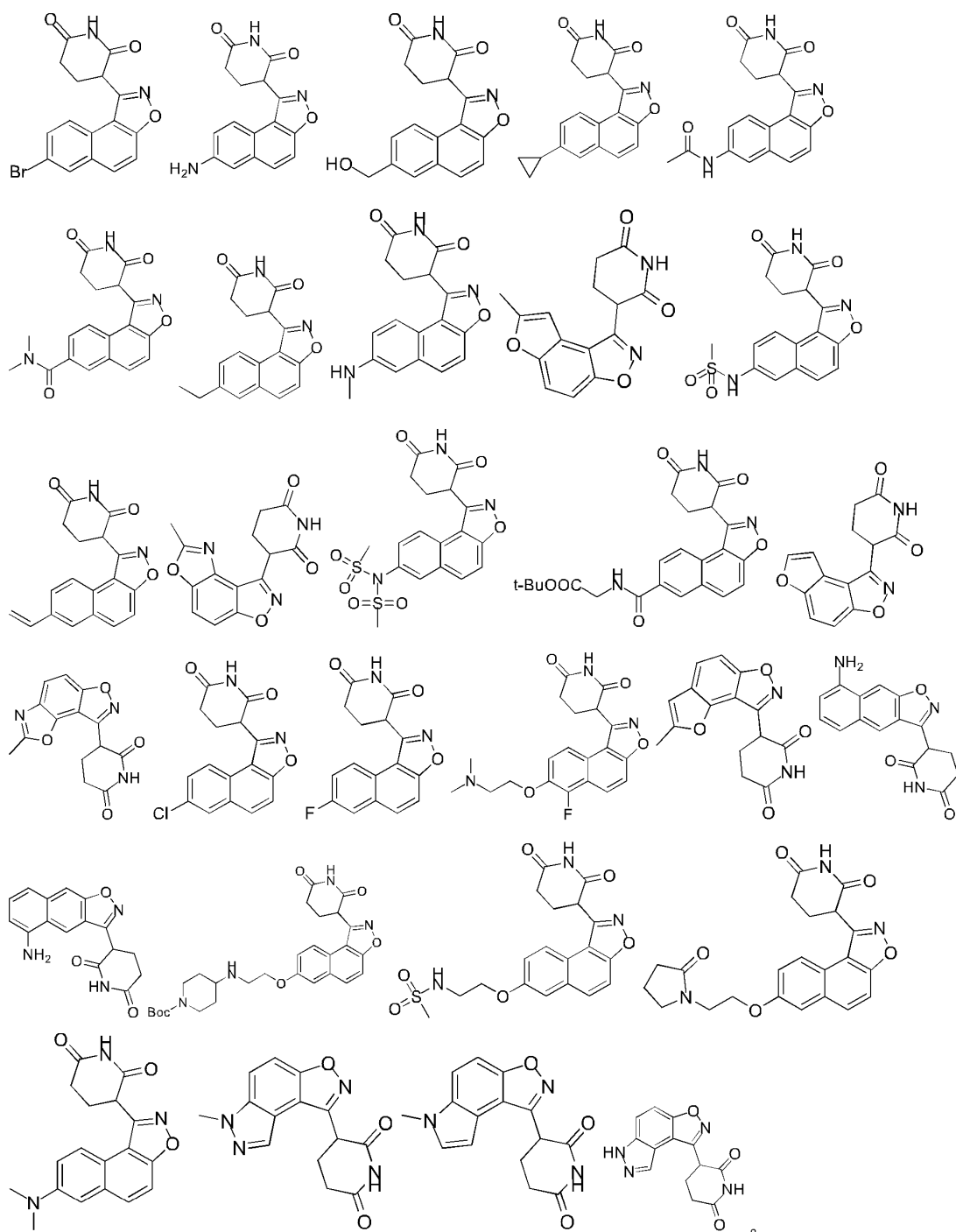


其中,  $n$ 、环 A 和  $R_1$  如权利要求 1 所定义。

18. 下式化合物及其药学上可接受的盐, 其选自







19. 药物组合物, 其含有治疗有效量的权利要求 1-18 任一项中所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。
20. 权利要求 1-18 任一项中所述的化合物或其药学上可接受的盐及权利要求 19 所述的药物组合物在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病药物中的应用。
21. 用于治疗 CRBN 蛋白相关疾病的权利要求 1-18 任一项中所述的化合物或其药学上可接受的盐及权利

要求 19 所述的药物组合物。

22. 用于治疗 CRBN 蛋白相关疾病的方法，包括给予治疗有效量的权利要求 1-18 任一项中所述的化合物或其药学上可接受的盐及权利要求 19 所述的药物组合物。
23. 权利要求 20 或 21 所述的与 CRBN 蛋白相关疾病为多发性骨髓瘤。