五元杂芳并咪唑类化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN202010499820.5，申请日：2020-06-04；

CN202010676014.0，申请日：2020-07-14；

CN202010838768.1，申请日：2020-08-19。

技术领域

本发明涉及新的五元杂芳并咪唑类化合物，及其在制备治疗相关疾病的药物中的应用。具体涉及式（III）所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

糖尿病是一类常见的以高血糖为共同特征的代谢性疾病。几个主要类型的糖尿病均是由遗传和环境因素之间复杂的相互作用所致。导致高血糖的因素包括胰岛素分泌能力的降低，葡萄糖利用能力的下降以及葡萄糖输出的增加，这些因素主导性因糖尿病的病因而异。与糖尿病相关的代谢异常导致全身多系统继发性病理生理改变。长期血糖水平异常可导致严重的并发症，包括心血管疾病、慢性肾功能衰竭、视网膜损伤、神经损伤、微血管损伤和肥胖等。糖尿病的分类是基于导致高血糖的不同病理过程，可分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病两个主要类型。在疾病的发展过程中，1 型和 2 型糖尿病在发病之前就存在葡萄糖稳态异常的阶段。1 型糖尿病是完全或几乎完全胰岛素缺乏的结果。2 型糖尿病是一组异质性疾病，表现为不同程度的胰岛素抵抗，胰岛素分泌功能下降，以及葡萄糖产生增加。糖尿病的治疗，早期阶段，饮食控制和运动疗法是首选的血糖控制方案。当这些方法难以实现对血糖的控制时，则需要使用胰岛素或者口服降糖类药物进行治疗。目前，用于糖尿病治疗的药物包括胰岛素，胰岛素促分泌剂，二甲双胍，胰岛素增敏剂，α-葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-IV 抑制剂（列汀类）、钠-葡萄糖共转运蛋白（SGLT2）抑制剂和胰高糖素样肽-1(GLP-1) 受体激动剂等。这些药物具有良好的治疗效果，但长期治疗仍存在安全性问题，例如，双胍类易引起乳酸性酸中毒；磺酰脲类会导致低血糖症状；胰岛素增敏剂会造成水肿、心脏衰竭和体重增加；α-葡萄糖苷酶抑制剂会引起腹痛、腹胀、腹泻等症状；钠-葡萄糖共转运蛋白（SGLT2）抑制剂增加泌尿，生殖系统感染风险等。因此，迫切需要开发出一种更安全、优效的新型降糖药物满足糖尿病的治疗需要。

胰高血糖素样肽-1 受体（GLP-1R）是 2-型糖尿病最为重要的治疗靶点之一。GLP-1R 属于 G 蛋白偶联受体 B 簇亚族的一员，在机体内广泛表达于胃，小肠，心脏，肾脏，肺及大脑等组织。在胰岛细胞中，GLP-1R 主要是促进胰岛素的释放，增加胰岛 B 细胞的再生，抑制 B 细胞的凋亡，降低胰高血糖素的释放。在胃肠道等组织中，GLP-1R 可以通过与其激动剂结合抑制胃肠道的蠕动和胃液分泌，延迟胃的排空，增加饱腹感。在神经组织中，小分子 GLP-1R 激动剂能够穿透于大脑

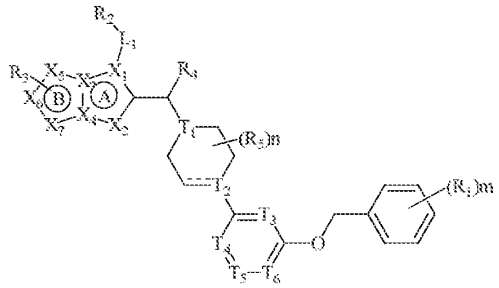
激活 GLP-1R 表达的神经元子集，保护神经细胞的凋亡和加强学习记忆能力。不仅如此，GLP-1R 也能够控制食物摄取来减轻体重。GLP-1 受体激动剂或内源性 GLP-1 活性增强剂都被批准用于 2 型糖尿病的治疗。这类药物不引起低血糖，因为肠促胰液素刺激的胰岛素分泌是葡萄糖依赖性的。艾塞那肽是一种人工合成的肽类，这种肽类最初是在毒蜥蜴唾液中被发现的，是一种 GLP-1 类似物。与天然的 GLP-1 相比，艾塞那肽有不同的氨基酸序列，使艾塞那肽可以抵抗降解 GLP-1 的酶[二肽基肽酶 IV(DPP-IV)]。因此，艾塞那肽有延长的类 GLP-1 样活性，可以与胰岛、胃肠道、大脑中的 GLP-1 受体结合。利拉鲁肽，另一种 GLP-1 受体激动剂，除了替换了其中一个氨基酸，并增加了一个脂肪酰基外，几乎与天然的 GLP-1 相同，这个脂肪酰基可以促进其与白蛋白和血浆蛋白的结合，延长半衰期。GLP-1 受体激动剂会增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌，抑制胰高血糖素，延缓胃排空。这些药物不增加体重，事实上，大部分患者会有一定程度的体重下降和食欲减少。

DPP-IV 抑制剂抑制天然 GLP-1 的降解，从而增强肠促胰液素的作用。DPP-IV，在内皮细胞和一些淋巴细胞的细胞表面充分表达，可以降解种类多样的多肽(不单是 GLP-1)。DPP-IV 抑制剂促进胰岛素分泌而不降低血糖，不增加体重，并且在降低餐后血糖方面更有优势。使用 GLP-1 受体激动剂的患者比使用 DPP-IV 抑制剂的患者体内 GLP-1 的作用水平高。

开发具有口服活性的小分子 GLP-1 受体激动剂，能有效避免患者长期自我注射，具有良好的依从性。小分子 GLP-1 受体激动剂通过葡萄糖代谢和排泄多个途径对血糖进行控制，有望开发出更安全、优效的新型降糖药物满足糖尿病的治疗需要。

发明内容

本发明提供了式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐，



（III）

其中，

---选自单键和双键；

T_1 选自 N、C 和 CR_6；

T_2 选自 N、C 和 CH；

T_3、T_4、T_5 和 T_6 分别独立地选自 N 和 CR_7；

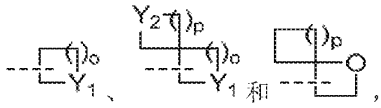
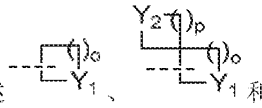
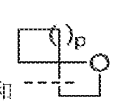
X_1、X_2、X_3 和 X_4 分别独立地选自 C、CH 和 N；

X_5、X_6 和 X_7 分别独立地选自 CR_8、N、O 和 S；

L_1 选自单键和-C_{1-3}烷基-；

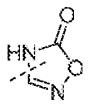
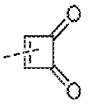
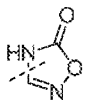
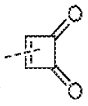
R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH_2 和 CN；

m 选自 0、1、2、3、4 和 5；

R_2 选自  、和，所述  、和  任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

Y_1 和 Y_2 分别独立地选自 CH、CH_2、N、NH 和 O；

o 和 p 分别独立地选自 0、1、2 和 3；

R_3 选自-C(=O)-NH-R_b、-C(=O)-R_b、-C(=O)-NH-S(=O)$_2$-R_b、-S(=O)$_2$-NH-R_b、-S(=O)$_2$-R_b、-P(=O)(R_b)$_2$、C_{1-3}烷基、四氮唑、异恶唑、  和  ，所述 C_{1-3}烷基、四氮唑、异恶唑、  和  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

R_5 分别独立地选自 F、Cl、Br、I 和 C_{1-3}烷基；

n 选自 0、1 和 2；

或者，2 个相邻的 R_5 共同构成 C_{3-5}环烷基；

R_4 选自 H、F、Cl、Br、I 和 CH_3；

R_6 选自 H、F、Cl、Br、I 和 CH_3；

或者，R_4、R_6 和与它们相连的键共同构成双键或 C_{3-5}环烷基；

各 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl 和 CN；

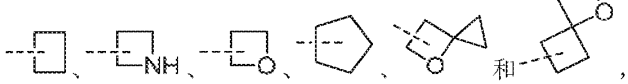
各 R_8 分别独立地选自 H、F、Cl 和 CH_3；

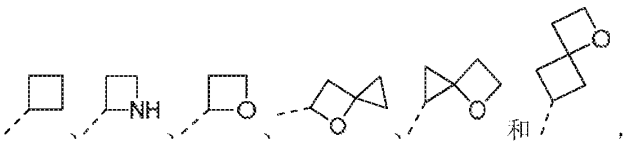
R_a 选自 F、Cl、Br 和 I；

R_b 选自 OH、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷氨基和恶唑基，所述 C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基和恶唑基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 选自 F、Cl 和 Br。

本发明的一些方案中，上述 X_1、X_2、X_3 和 X_4 构成环 A，X_3、X_4、X_5、X_6 和 X_7 构成环 B，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 选自  ，所述  任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

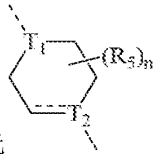
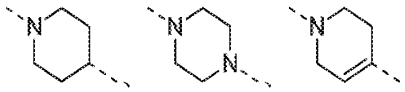
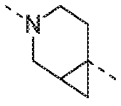
本发明的一些方案中，上述 R_2 选自  ，其他变量如本发明所定义。

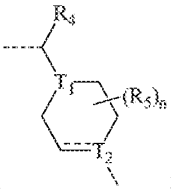
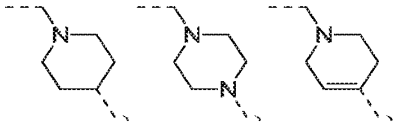
本发明的一些方案中，上述 L_1 选自单键和-CH_2-，其他变量如本发明所定义。

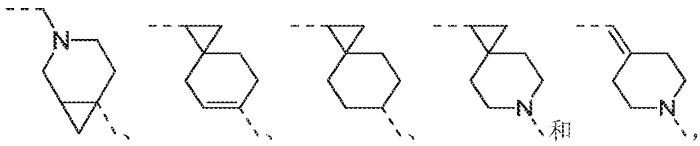
本发明的一些方案中，上述 m 选自 0、1 和 2，其他变量如本发明所定义。

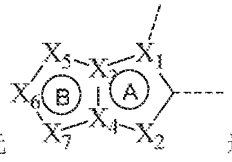
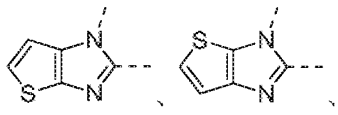
本发明的一些方案中，上述 R_b 选自 OH、CN、CH_3、CF_3 和 OCH_3，其他变量如本发明所定义。

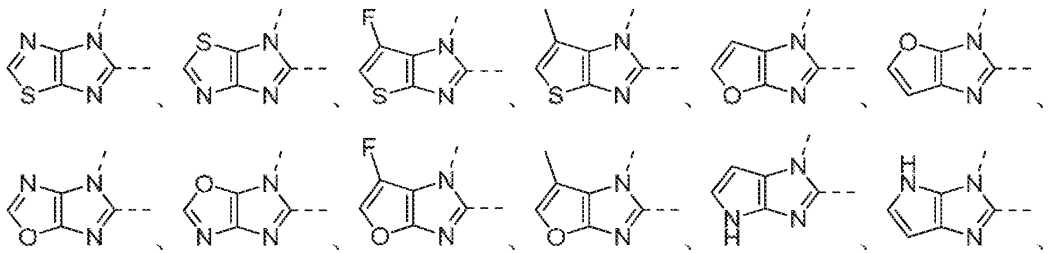
本发明的一些方案中，上述 R_3 选自-COOH、-C(=O)-NH-CN、-C(=O)-NH-OH、-C(=O)-NH-OCH_3、-C(=O)-CF_3、-S(=O)$_2$-NH-CH_3 和-S(=O)$_2$-OH，其他变量如本发明所定义。

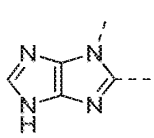
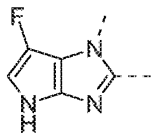
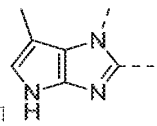
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  和  ，其他变量如本发明所定义。

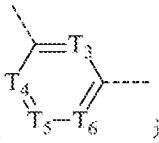
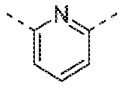
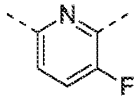
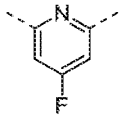
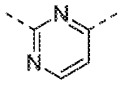
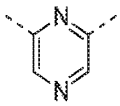
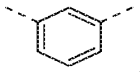
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 

 和，其他变量如本发明所定义。

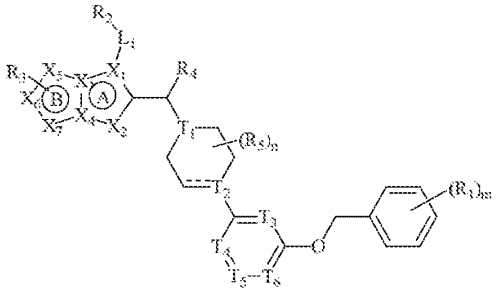
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  、、



 、  和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  、  、  、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式（III）所示化合物或其药学上可接受的盐，



（III）

其中，

⎓选自单键和双键，当 T_2 选自 N 时，⎓选自单键；

T_1 选自 N、C 和 CR_6；

T_2 选自 N、C 和 CH；

T_3、T_4、T_5 和 T_6 分别独立地选自 N 和 CR_7；

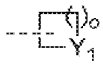
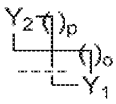
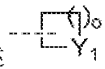
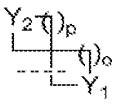
X_1、X_2、X_3 和 X_4 分别独立地选自 C、CH 和 N；

X_5、X_6 和 X_7 分别独立地选自 CR_8、N、O 和 S；

L_1 选自单键和-C_{1-3} 烷基-；

R_1 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH_2 和 CN；

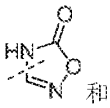
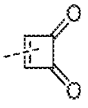
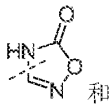
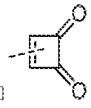
m 选自 0、1、2、3、4 和 5；

R_2 选自  和  ，所述  和  任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

Y_1 和 Y_2 分别独立地选自 CH、CH_2、N、NH 和 O；

o 和 p 分别独立地选自 0、1、2 和 3；

R_3 选自-C(=O)-NH-R_b、-C(=O)-R_b、-C(=O)-NH-S(=O)$_2$-R_b、-S(=O)$_2$-NH-R_b、-S(=O)$_2$-R_b、-P(=O)(R_b)$_2$、

C_{1-3}烷基、四氮唑、异恶唑、  和  ，所述C_{1-3}烷基、四氮唑、异恶唑、  和  任选被1、2或3个R_b取代；

R_5分别独立地选自F、Cl、Br、I和C_{1-3}烷基；

n选自0、1和2；

或者，2个相邻的R_5共同构成C_{3-5}环烷基；

R_4选自H、F、Cl、Br、I和CH_3；

R_6选自H、F、Cl、Br、I和CH_3；

或者，R_4、R_6和与它们相连的键共同构成C_{3-5}环烷基；

各R_7分别独立地选自H、F、Cl和CN；

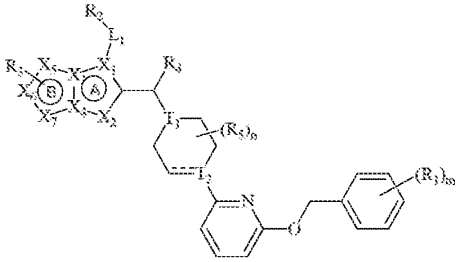
各R_8分别独立地选自H、F、Cl和CH_3；

R_a选自F、Cl、Br和I；

R_b选自OH、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷氨基和恶唑基，所述C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基和恶唑基任选被1、2或3个R取代；

R选自F、Cl和Br。

本发明提供了式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，



（I）

其中，

---选自单键和双键，当T_2选自N时，---选自单键；

T_1选自N和CR_6；

T_2选自N和CH；

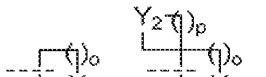
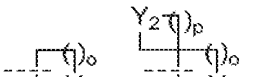
X_1、X_2、X_3和X_4分别独立地选自C、CH和N；

X_5、X_6和X_7分别独立地选自CH、N、O和S；

L_1选自单键和-C_{1-3}烷基-；

R_1选自F、Cl、Br、I、OH、NH_2和CN；

m选自0、1、2、3、4和5；

R_2选自  和  ，所述和任选被1、2或3个R_a取代；

Y_1和Y_2分别独立地选自CH、CH_2、N、NH和O；

o和p分别独立地选自0、1、2和3；

R_3选自-C(=O)-NH-R_b、-C(=O)-R_b、-$S(=O)_2$-NH-R_b和-$S(=O)_2$-R_b；

R_5选自F、Cl、Br、I和C_{1-3}烷基；

n选自0、1和2；

或者，2个相邻的R_5共同构成C_{3-5}环烷基；

R_4选自H、F、Cl、Br、I和CH_3；

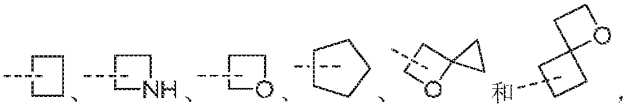
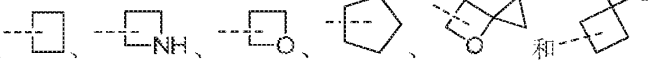
R_6选自H、F、Cl、Br、I和CH_3；

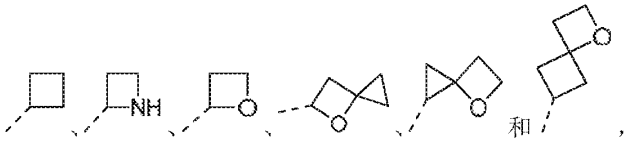
或者，R_4、R_6和与它们相连的键共同构成C_{3-5}环烷基；

R_a选自F、Cl、Br和I；

R_b选自OH、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷氧基，所述C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷氧基任选被1、2或3个R取代；

R选自F、Cl和Br。

本发明的一些方案中，上述R_2选自  ，所述  任选被1、2或3个R_a取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述R_2选自  ，其他变量如本发明所定义。

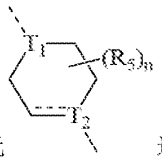
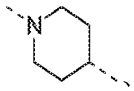
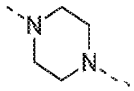
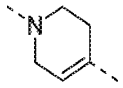
本发明的一些方案中，上述L_1选自单键和-CH_2-，其他变量如本发明所定义。

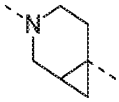
本发明的一些方案中，上述m选自0、1和2，其他变量如本发明所定义。

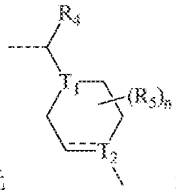
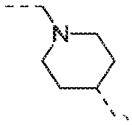
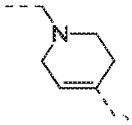
本发明的一些方案中，上述R_b选自OH、CN、CH_3、CF_3和OCH_3，其他变量如本发明所定义。

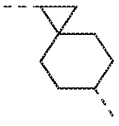
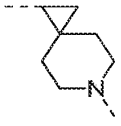
本发明的一些方案中，上述R_3选自-COOH、-C(=O)-NH-CN、-C(=O)-NH-OH、-C(=O)-NH-OCH_3、-C(=O)-CF_3、-$S(=O)_2$-NH-CH_3和-$S(=O)_2$-OH，其他变量如本发明所定义。

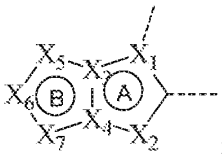
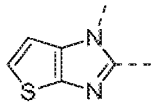
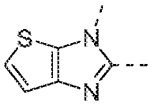
本发明的一些方案中，上述R_3选自-C(=O)-NH-CN、-C(=O)-NH-OH、-C(=O)-NH-OCH_3、-C(=O)-CF_3、-$S(=O)_2$-NH-CH_3和-$S(=O)_2$-OH，其他变量如本发明所定义。

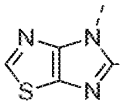
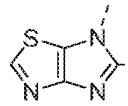
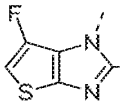
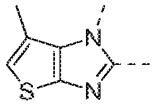
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自   

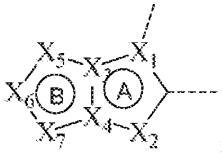
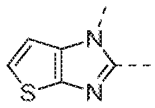
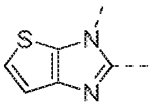
和  ，其他变量如本发明所定义。

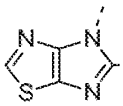
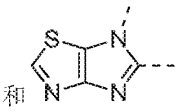
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自   

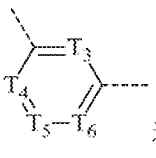
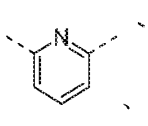
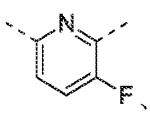
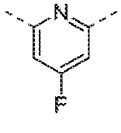
  和  ，其他变量如本发明所定义。

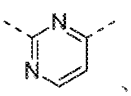
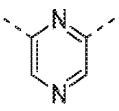
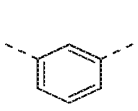
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  

   和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  

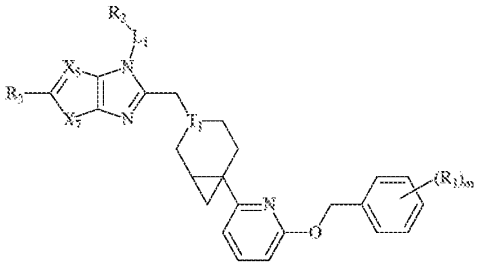
  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自   

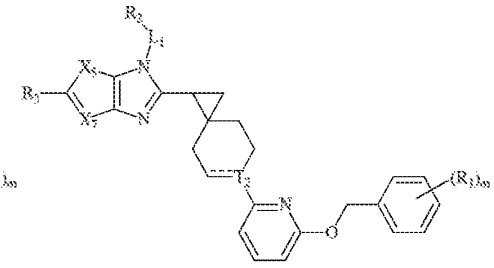
  和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案由上述变量任意组合而来。

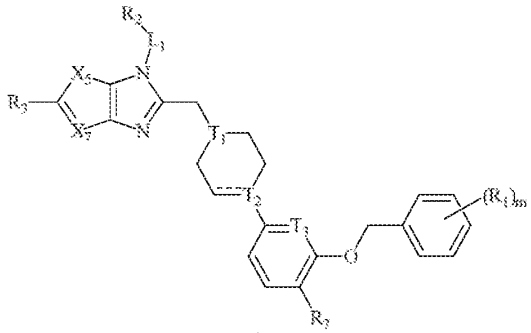
本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



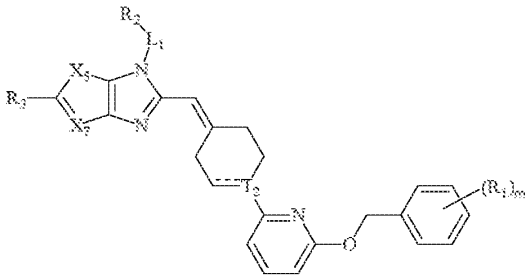
（I-2）



（I-3）



（P-1）



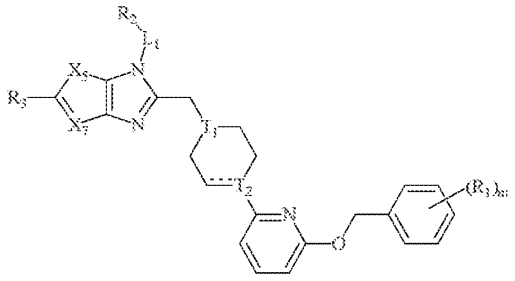
（P-2），

其中，

选自单键和双键，当 T_2 选自 N 时，选自单键；

R_1、R_2、R_3、L_1、T_1、T_2、m、X_5 和 X_7 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



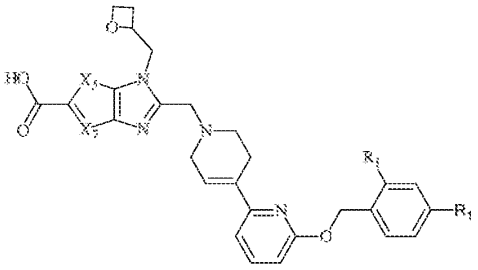
(I-1) ,

其中，

⫽选自单键和双键，当 T_2 选自 N 时，┄选自单键；

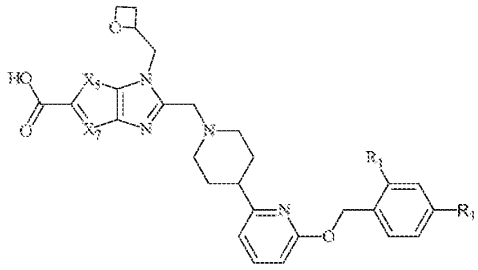
R_1、R_2、R_3、L_1、T_1、T_2、m、X_5 和 X_7 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



(III-1a)

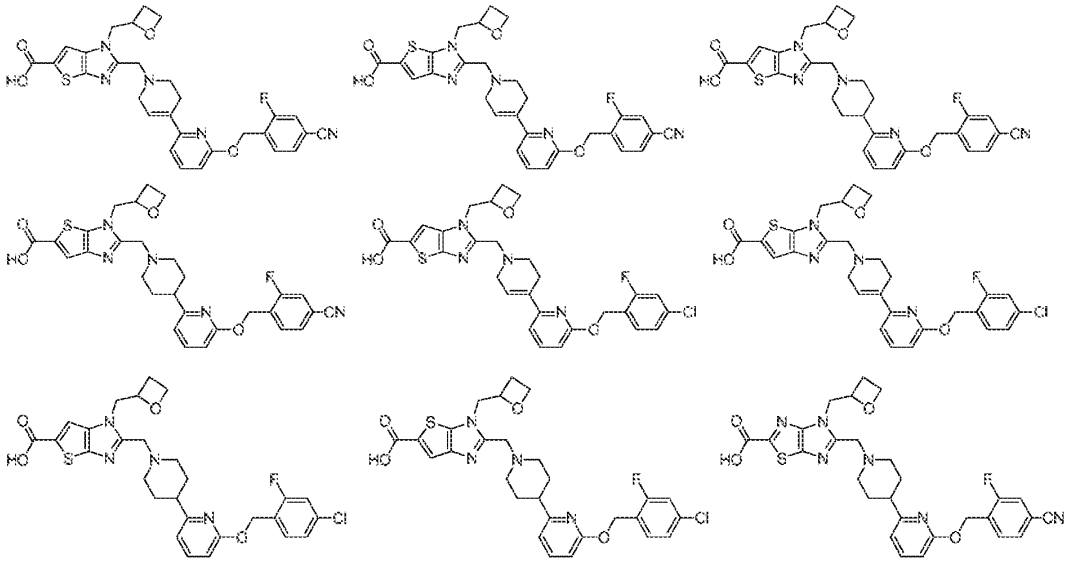
和

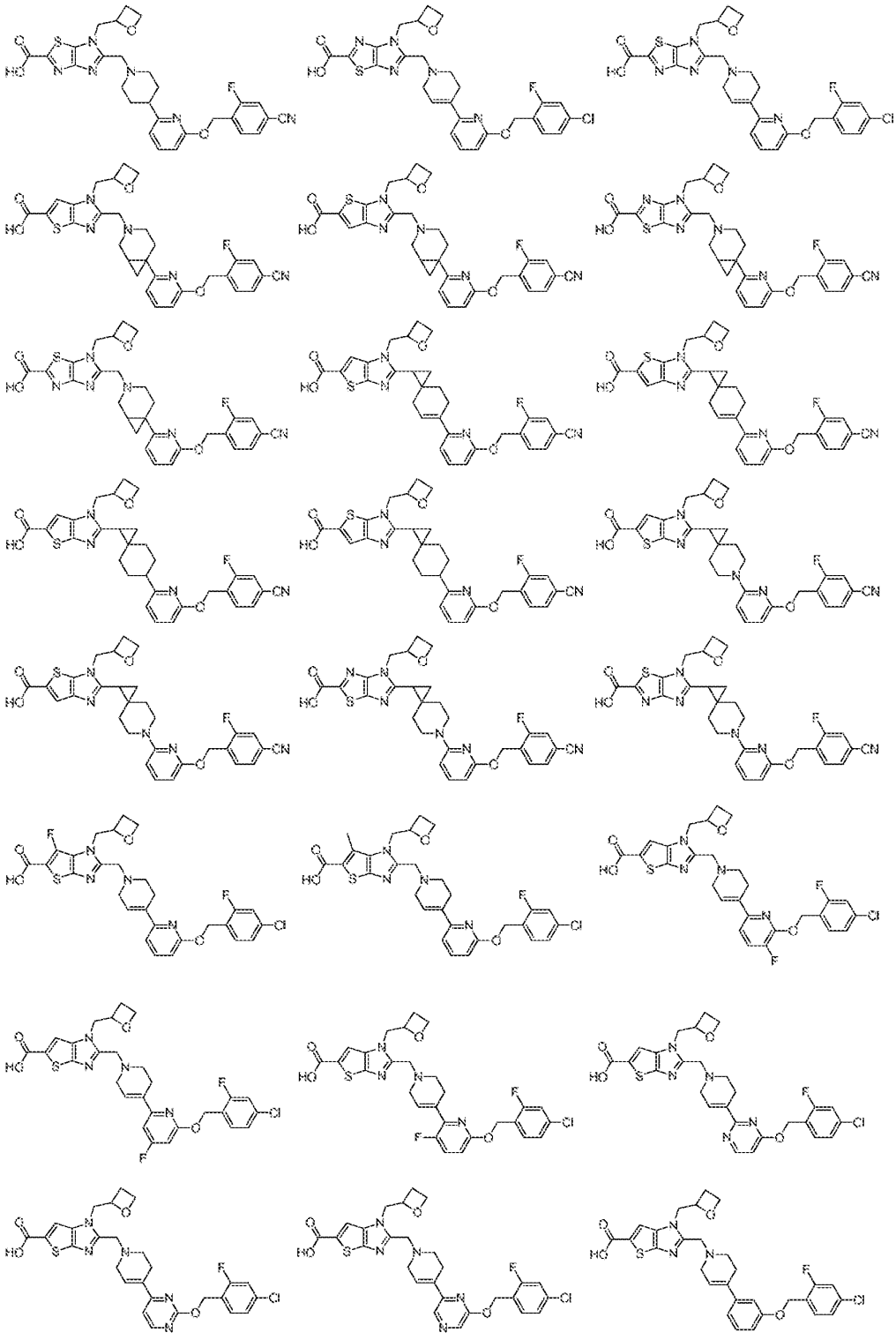


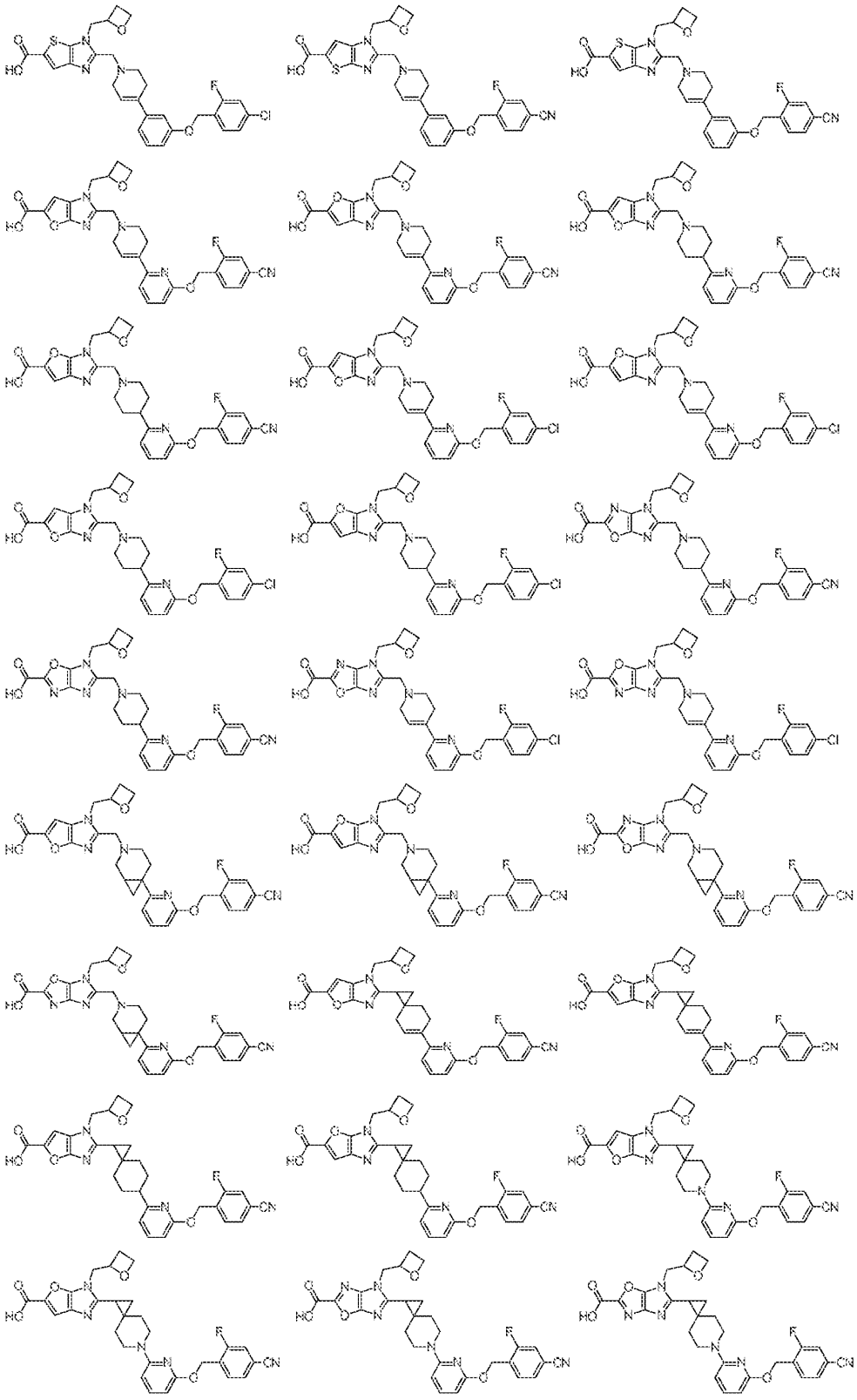
(III-1b) ,

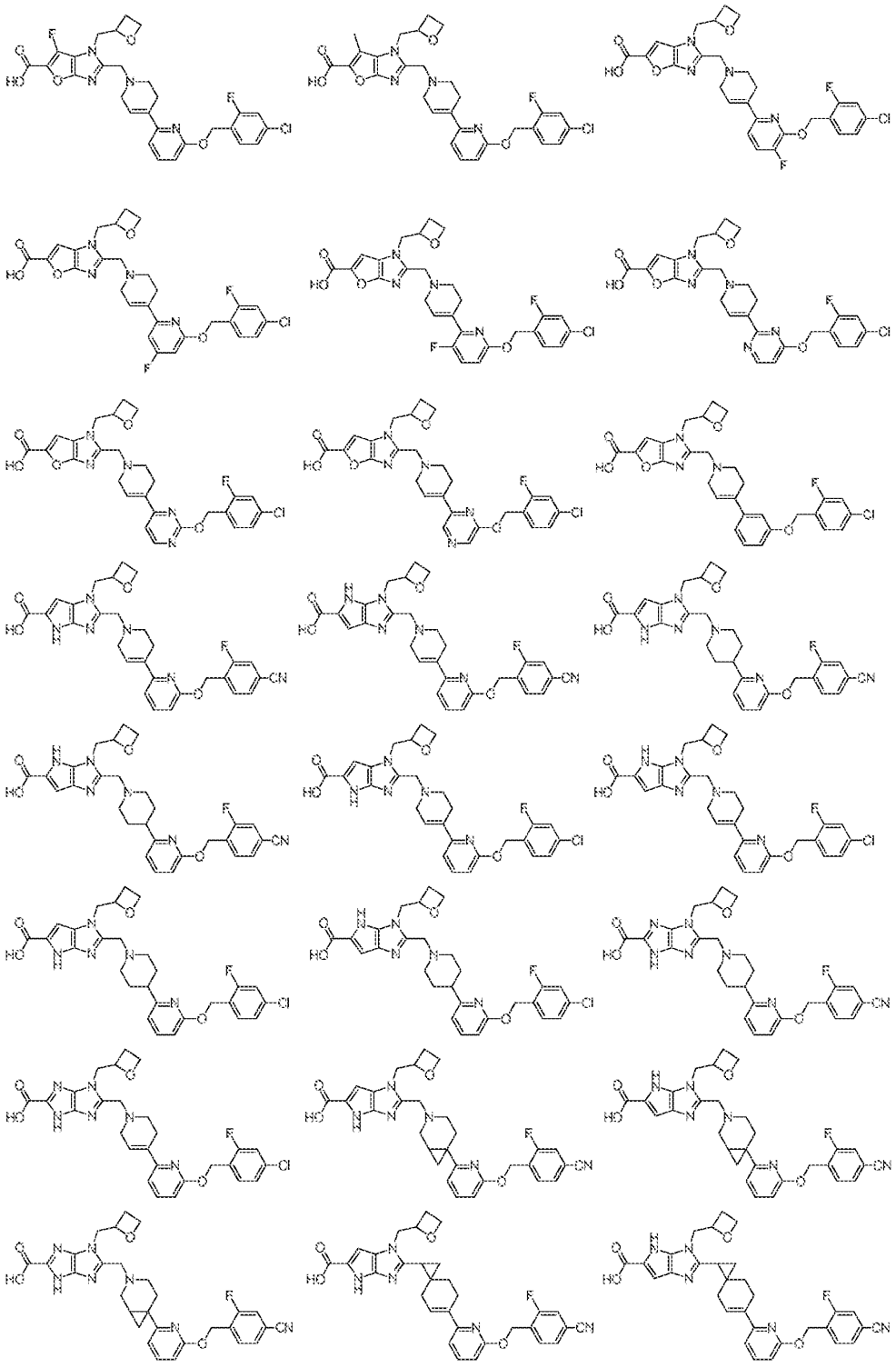
其中，R_1、X_5 和 X_7 如本发明所定义。

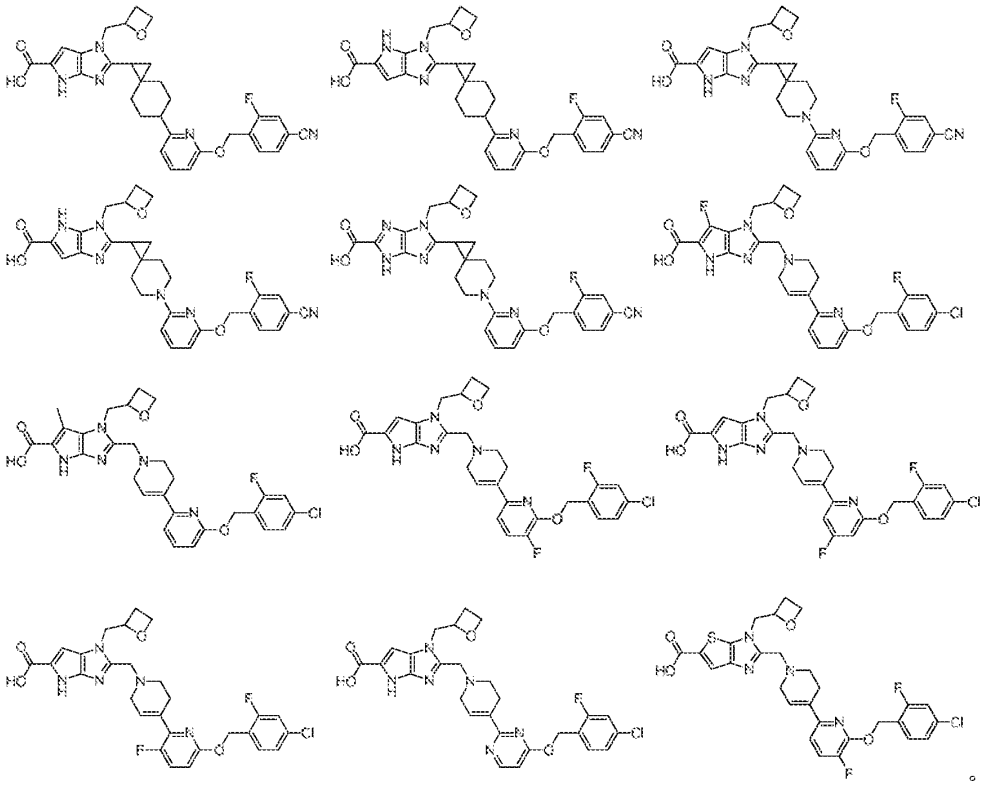
本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，



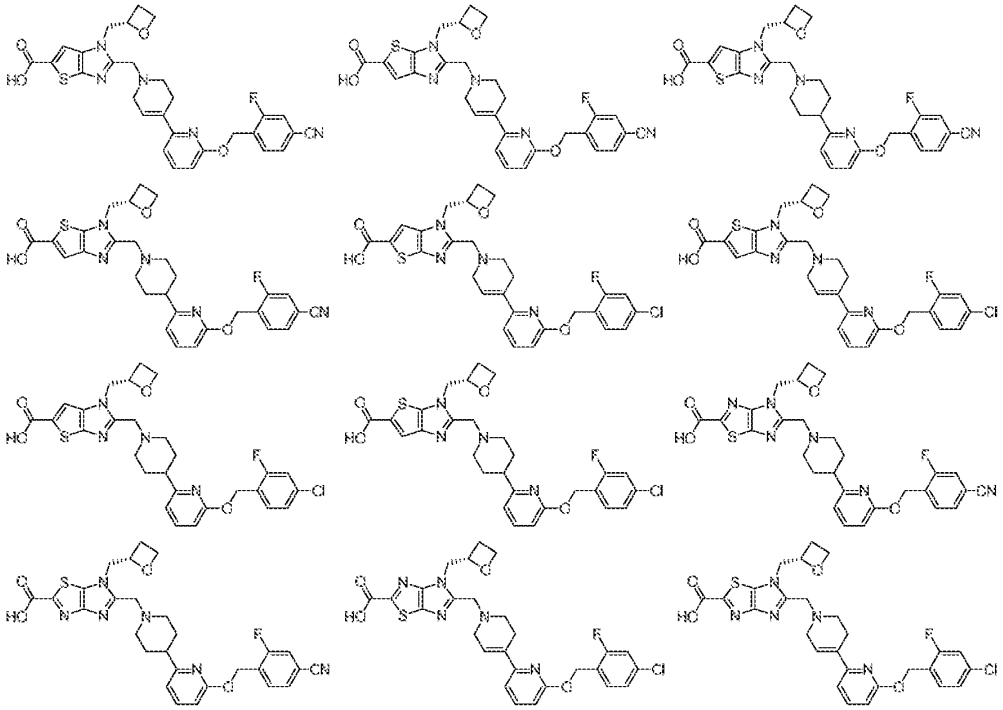


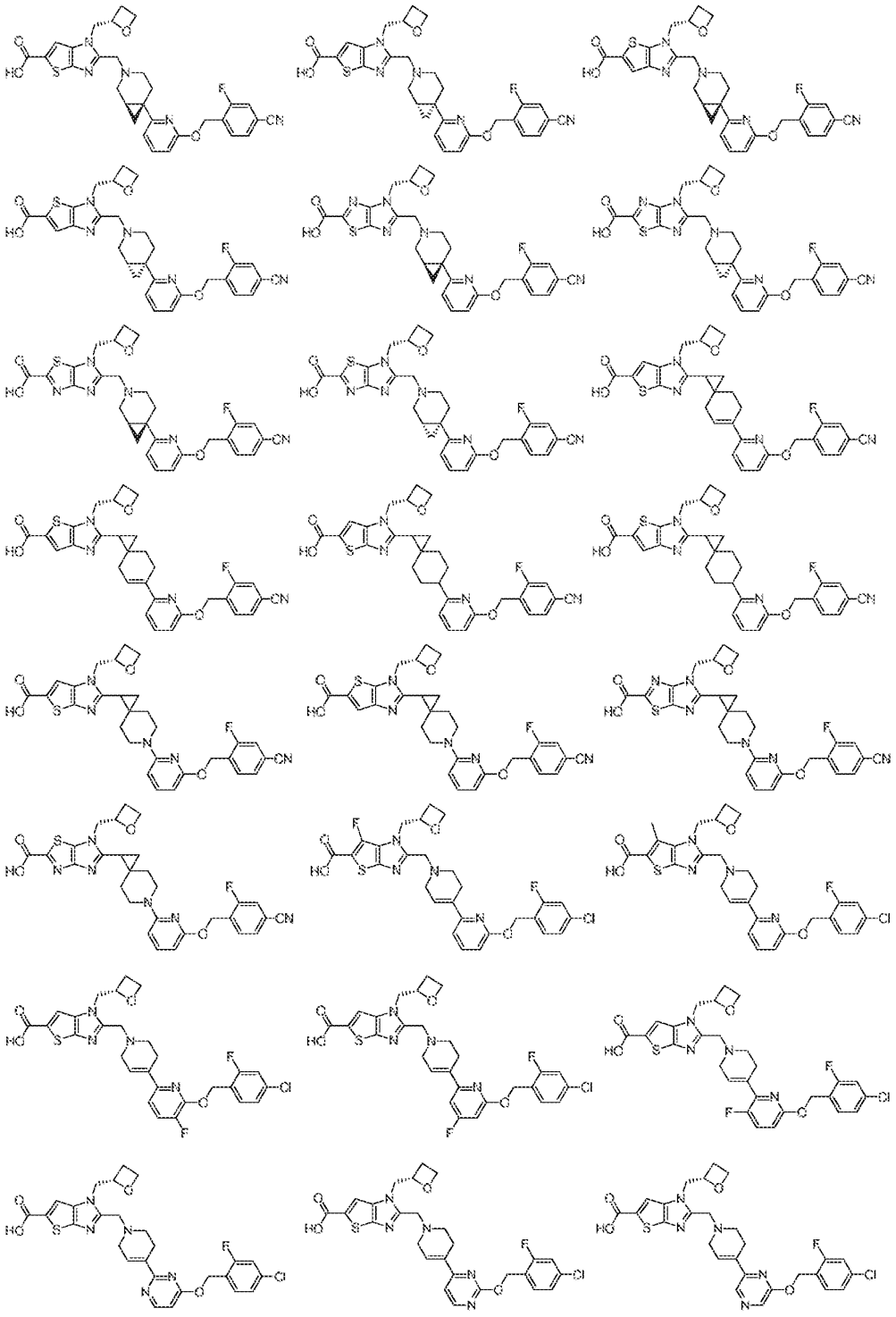


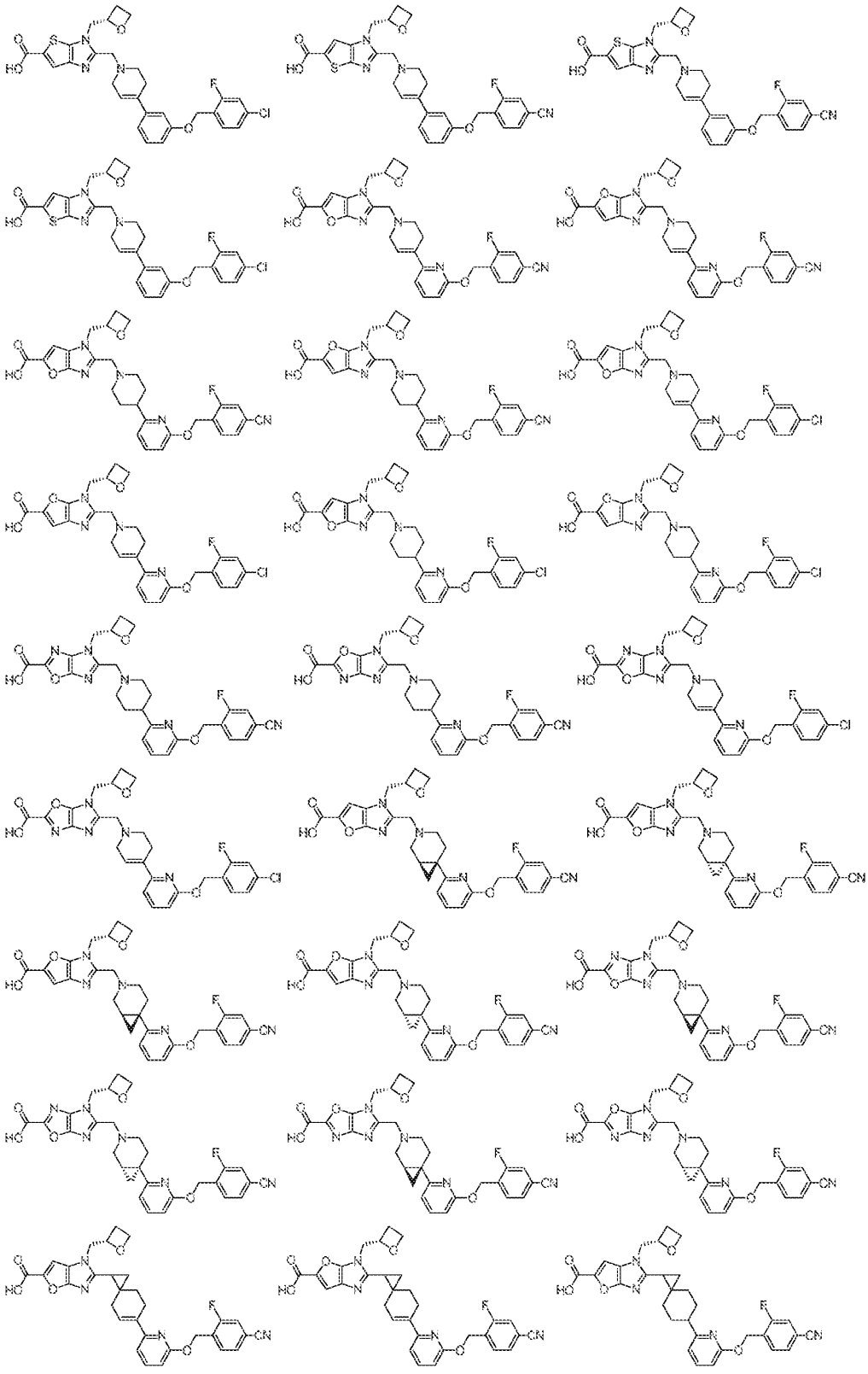


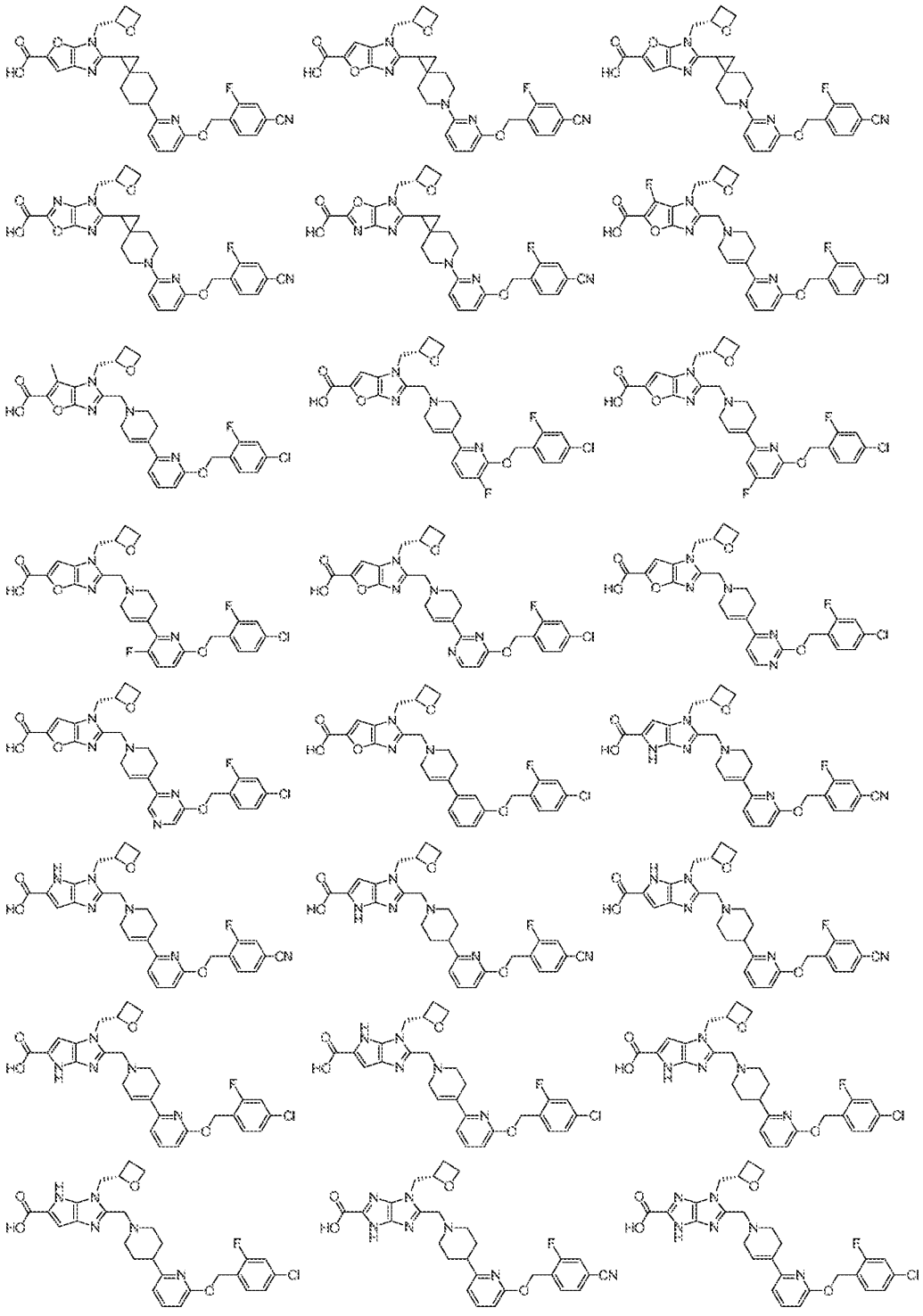


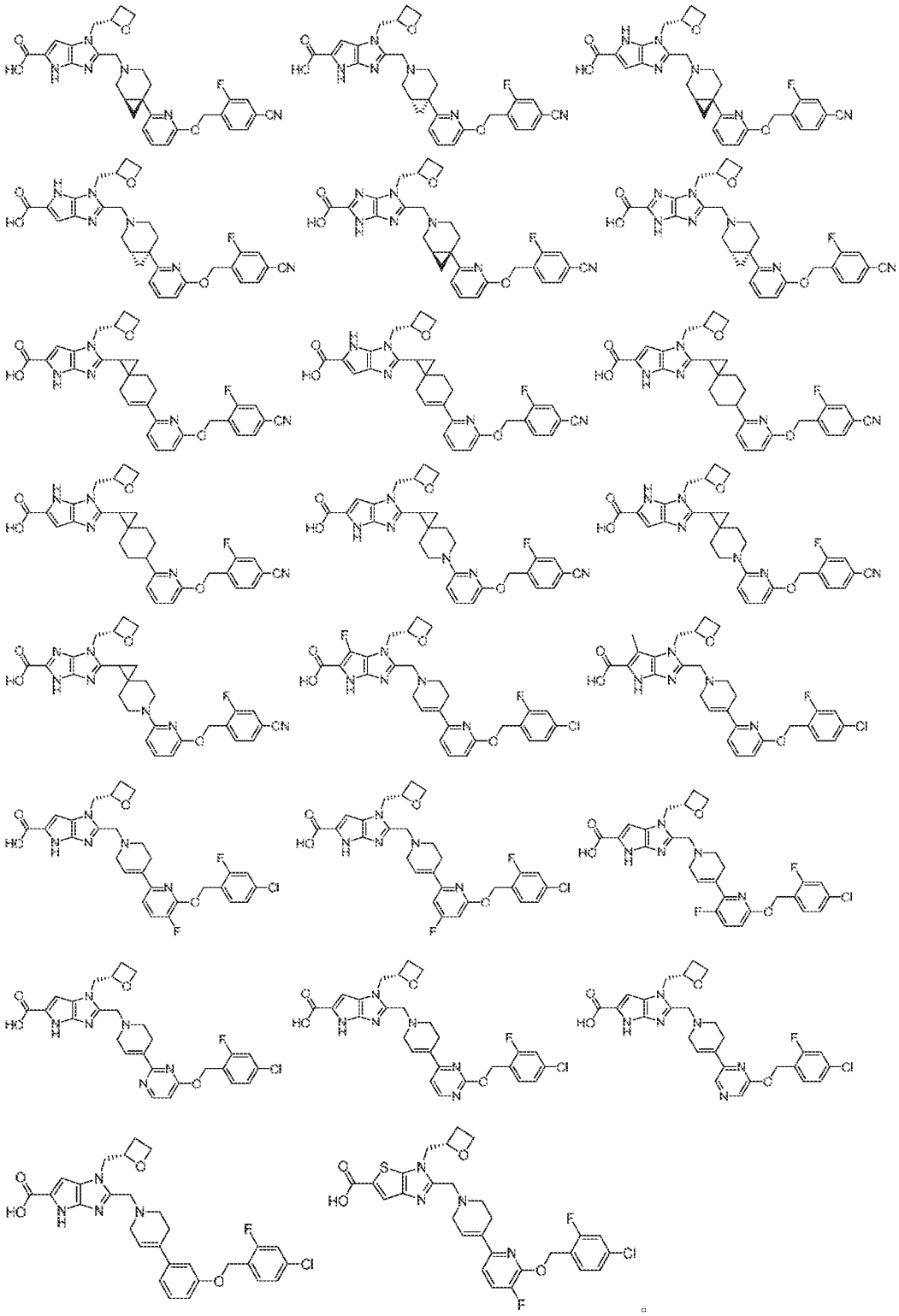
本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：











本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与小分子 GLP-1 受体激

动剂相关病症的药物上的应用。

本发明的一些方案中，上述所述的应用，其特征在于，所述小分子 GLP-1 受体激动剂相关药物是用于治疗 II 型糖尿病的药物

技术效果

本发明化合物表现出较优的对GLP-1受体的激动能力；本发明化合物表现较高的口服暴露量，较大的分布容积及较好的口服生物利用度，展现了口服药物所具有的良好药代动力学特性；本发明化合物对hERG钾通道电流抑制作用弱，心脏毒性风险更低，安全性更高；本发明化合物有较好的渗透性。

定义和说明

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

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

术语"药学上可接受的盐"是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根 、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合

物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

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

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

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

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

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示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（）或直形虚线键（）。

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

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

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

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（^{3}H），碘-125（^{125}I）或C-14（^{14}C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，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。

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

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

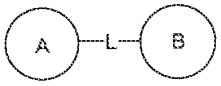
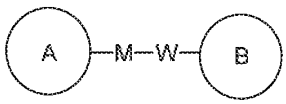
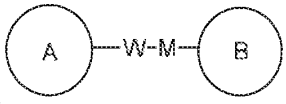
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-$(CRR)_0$-，表示该连接基团为单键。

当一个取代基数量为 0 时，表示该取代基是不存在的，比如-A-$(R)_0$ 表示该结构实际上是-A。

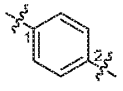
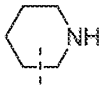
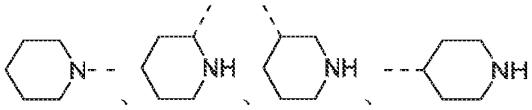
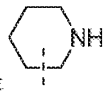
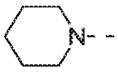
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

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

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两一个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合，例如， 结构单元  或  表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

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

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基

团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（  ）、或波浪线（  ）表示。例如-OCH_3 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；  中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连；  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；  表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括  这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是  仍包括  这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

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

除非另有规定，术语“C_{1-3} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-2}、C_{2-3}、C_3 和 C_2 烷氧基等。C_{1-3} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定，术语“C_{1-3} 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-3} 烷氨基包括 C_{1-2}、C_3 和 C_2 烷氨基等。C_{1-3} 烷氨基的实例包括但不限于-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)CH_2CH_3$、-$NHCH_2CH_2CH_3$、-$NHCH_2(CH_3)_2$ 等。

除非另有规定，“C_{3-5} 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C_{3-5} 环烷基包括 C_{3-4} 和 C_{4-5} 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{3-5} 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

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

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化

合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据，光源为 CuKα 辐射，扫描方式：φ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

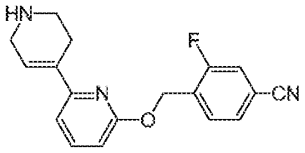
本发明采用下述缩略词：aq 代表水；eq 代表当量、等量；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；Cbz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc_2O 代表二叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；TEA 代表三乙胺；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；$Pd(PPh_3)_4$ 代表四三苯基膦钯；AcOH 代表乙酸；LiHMDS 代表双三甲基硅基胺基锂；$Pd(dppf)Cl_2$ 代表[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ 代表[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物；$LiAlH_4$ 代表氢化铝锂；$Pd(OH)_2$ 代表氢氧化钯；TBDPSCl 代表叔丁基二苯基氯硅烷；TLC 代表薄层色谱硅胶板。

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。

具体实施方式

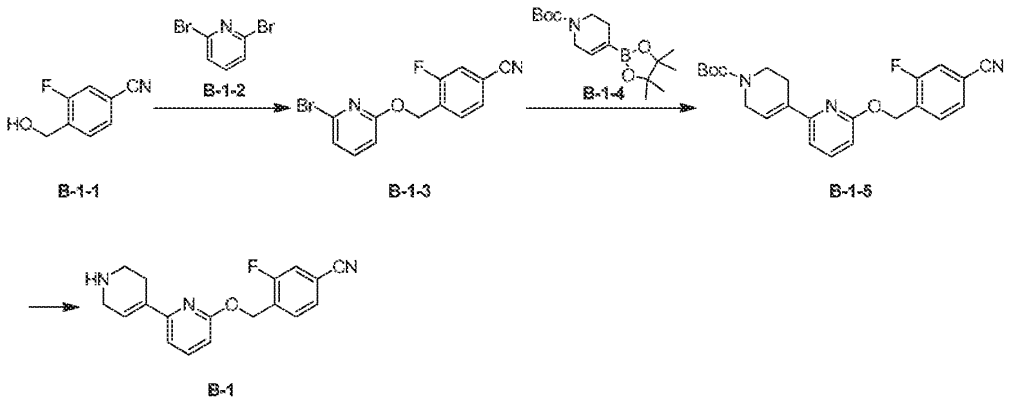
下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施例方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

参考例 1：片段 B-1



B-1

合成路线：



步骤 1：化合物 **B-1-3** 的合成

取 **B-1-1** (670 mg, 4.43 mmol, 1.05 eq)于 50 mL 蛋形瓶内，抽换气三次，加入 THF (20 mL)溶解，于冰水浴中搅拌，取 NaH (204 mg, 5.10 mmol, 60% 含量, 1.21 eq)加入体系，产生大量气泡，加入完毕，缓慢升至室温（15℃）搅拌 1 小时，加入 **B-1-2** (1 g, 4.22 mmol, 1 eq)，升温至 60℃，反应 16 小时。向体系加入 2 mL 水，敞口搅拌 5 分钟，转移至分液漏斗，加入乙酸乙酯（150 mL），饱和氯化钠水溶液（70 mL），萃取，分液，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到粗品。粗品经柱层析（PE:EA=1:0~1:1）纯化得 **B-1-3**。LCMS：m/z 306.7[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.41 (dd, *J*=9.29, 1.25 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 5.50 (s, 2 H)。

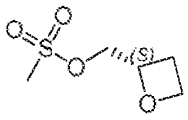
步骤 2：化合物 **B-1-5** 的合成

将 **B-1-3** (935 mg, 3.04 mmol, 1 eq)和 **B-1-4** (1.04 g, 3.35 mmol, 1.1 eq)、$Pd(PPh_3)_4$ (352 mg, 304.61 μmol, 0.1 eq) 以及碳酸钠 (1.29 g, 12.18 mmol, 4 eq)置于 50 mL 蛋形瓶内，抽换气三次，加入乙二醇二甲醚 (14 mL)和 H_2O (7 mL)，于 85℃油浴中搅拌反应 16 小时。将体系冷至室温，转移至分液漏斗，加入乙酸乙酯（150 mL）和水（70 mL），萃取，分液，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到粗品。粗品经柱层析（PE:EA=1:0~1:1）纯化得 **B-1-5**。LCMS：m/z 432.1[M+Na]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (dt, J=15.56, 7.78 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J=8.03, 1.25 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=9.41, 1.38 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.13 (br d, J=2.26 Hz, 2 H), 3.64 (br t, J=5.52 Hz, 2 H), 2.57 (br s, 2 H), 1.50 (s, 9 H)。

步骤 3：化合物 **B-1** 的合成

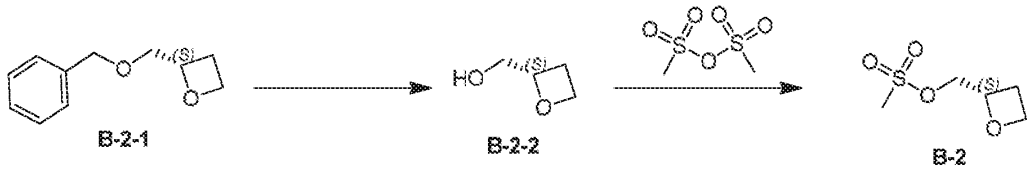
将 **B-1-5** (1 g, 2.44 mmol, 1 *eq*)溶于 DCM (20 mL)中，加入 TFA (1.16 g, 10.13 mmol, 0.75 mL, 4.15 *eq*)，室温(15℃)下搅拌 18 小时。将 TFA 以及 DCM 减压旋干，得到粗品，粗品经柱层析（DCM:MeOH=1:0~10:1）纯化得 **B-1**。LCMS：m/z=310.0 [M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J*=9.41, 1.38 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 6.61 (br s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.89 (br s, 2 H), 3.43 (br s, 2 H), 2.86 (br s, 2 H)。

参考例 2：片段 B-2



B-2

合成路线：



B-2-1 B-2-2 B-2

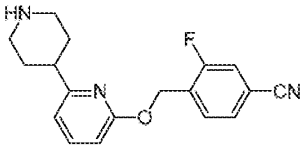
步骤 1：化合物 **B-2-2** 的合成

将化合物 **B-2-1** (12 g, 67.33 mmol, 1 *eq*) 溶于 THF (120 mL) 中，置换氩气，加入 $Pd(OH)_2$ (6.00 g, 4.27 mmol, 10% 含量, 6.35e-2 *eq*)，通入氢气，压力 50 psi，45 ℃搅拌 24 小时。反应液用硅藻土过滤，无水 THF 淋洗。得到 **B-2-2** 的 THF 溶液，不经过后处理，直接进行下一步反应。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.03 - 7.07 (m, 2 H), 4.75 - 4.83 (m, 1 H), 4.52 - 4.61 (m, 1 H), 4.39 - 4.46 (m, 1 H)。

步骤 2：化合物 **B-2** 的合成

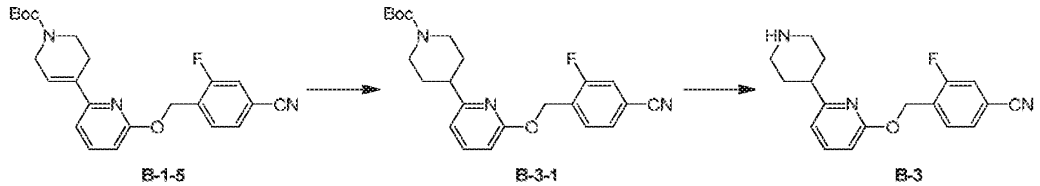
向反应瓶中加入化合物 **B-2-2** (2 g, 22.70 mmol, 1 *eq*)，TEA (13.78 g, 136.20 mmol, 18.96 mL, 6 *eq*)，抽换氮气后 0 ℃下分批加入甲磺酸酐 (11.86 g, 68.10 mmol, 2.64 mL, 3 *eq*)，然后升温至 25℃反应 24 小时。将反应液倒入水（125 mL）中淬灭，分离有机相，水相用乙酸乙酯（50 mL）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液水泵 45 ℃减压浓缩得到粗品。通过柱层析（PE:EA=1：0 至 1:1，梯度淋洗）分离纯化。得到 **B-2** 。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.99 - 5.05 (m, 1 H), 4.64 - 4.71 (m, 1 H), 4.57 (dt, *J*=9.10, 6.08 Hz, 1 H), 4.36 (d, *J*=3.88 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.58 - 2.68 (m, 1 H)。

参考例 3：片段 B-3



B-3

合成路线：



B-1-5 B-3-1 B-3

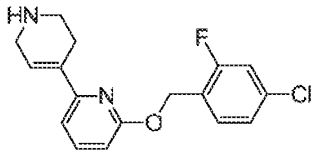
步骤 1：化合物 **B-3-1** 的合成

向反应瓶中依次加入钯碳 (300 mg, 10% 含量)，甲苯 (12 mL)，再加入 **B-1-5** (1 g, 2.44 mmol, 1 eq)和甲苯 (12 mL)的混合溶液，氢气置换，25℃搅拌反应 0.5 小时。反应液用硅藻土过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯=1:0 至 6:1）得到 **B-3-1**。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ (ppm) 7.62 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=9.3, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.47-5.54 (m, 2H), 4.20 (br s, 2H), 2.82 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.71 (tt, J=11.8, 3.7 Hz, 1H), 1.83 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 2：化合物 **B-3** 的合成

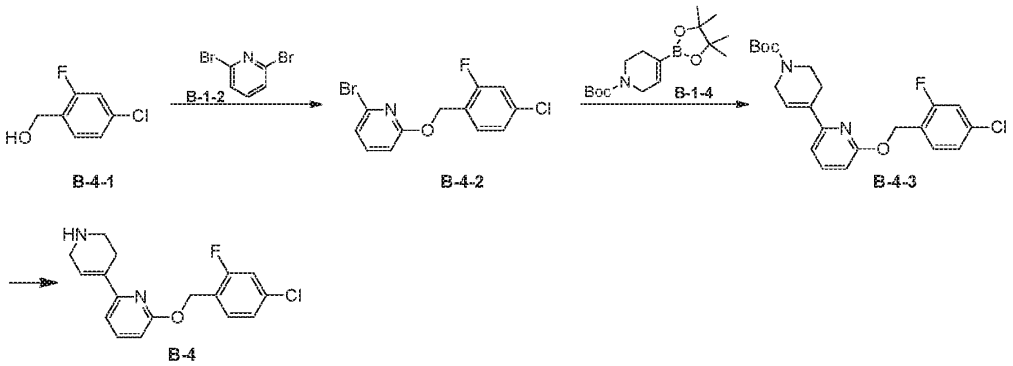
向反应瓶中依次加入 **B-3-1** (700 mg, 1.70 mmol, 1 eq)，DCM (12 mL)，降温至 0℃，然后缓慢滴加三氟乙酸 (4 mL)，然后升温至 25℃搅拌反应 0.5 小时。反应液直接浓缩干，然后用饱和碳酸钠洗（70 mL），乙酸乙酯（50 mL）萃取 3 次，合并有机相，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到 **B-3** 粗品。粗品不用纯化，直接进行下一步反应。LCMS: m/z = 312.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ (ppm) 7.69 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.53-7.64 (m, 3H), 6.84 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.15 (br d, *J*=12.4 Hz, 2H), 2.69-2.80 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H)。

参考例 4：片段 B-4



B-4

合成路线：



步骤 1：化合物 **B-4-2** 的合成

将 **B-4-1** (1.00 g, 6.23 mmol, 1 eq) 加入到盛有 THF (40 mL)的反应瓶中，在氮气保护下，0℃下加入 NaH (375 mg, 9.38 mmol, 60% 含量, 1.51eq) ，升温至 22℃搅拌 1 小时，加入 **B-1-2** (1.5 g, 6.33

mmol, 1.02 eq) 升温至 60℃搅拌 16 小时。向反应液加入 20 mL 水淬灭，加入 DCM（20 mL*3）萃取，收集有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品。粗品经过柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:0）分离纯化得到 **B-4-2**。LCMS: m/z = 317.8 $[M+H]^+$。

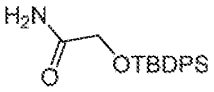
步骤 2：化合物 **B-4-3** 的合成

将 **B-4-2** (1.50 g, 4.74 mmol, 1 eq)，**B-1-4** (1.50 g, 4.85 mmol, 1.02 eq)，碳酸钠 (1.50 g, 14.15 mmol, 2.99 eq) ，二氧六环 (30 mL) ，水 (6 mL) 加入到反应瓶中，氮气氛围下加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.17 g, 232.33 μmol, 0.05 eq) ，反应体系在 100℃下搅拌 3 小时。将反应液浓缩得粗品，加入水（50 mL），用乙酸乙酯萃取三次（每次 50mL），合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（50mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:0-20:1）分离纯化得 **B-4-3**。LCMS: m/z = 419.2 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **B-4** 的合成

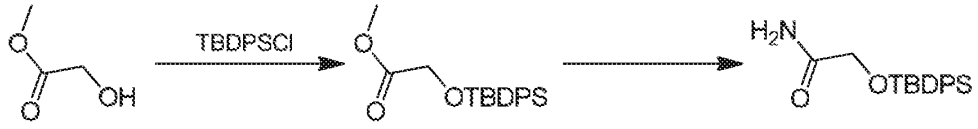
将 **B-4-3** (1.80 g, 4.30 mmol, 1 eq)，无水 DCM (30 mL)加入到反应瓶中，加入三氟乙酸 (7.70 g, 67.53 mmol, 5.0 mL, 15.72 eq)，反应体系在室温（20℃）下搅拌 12 小时。向反应液中加入碳酸钠溶液（30 mL），加入碳酸钠固体调节溶液 pH 约为 9-10，用乙酸乙酯萃取三次（每次 30 mL），合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析（DCM:MeOH=1:0-10:1）分离纯化得 **B-4**。LCMS: m/z = 319.1 $[M+H]^+$。

参考例 5：片段 B-5



B-5

合成路线：



B-5-1 **B-5-2** **B-5**

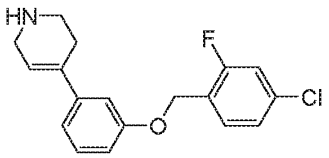
步骤 1：化合物 **B-5-2** 的合成

将 **B-5-1** (10.00 g, 111.02 mmol, 8.55 mL, 1 eq)，TBDPSCl (36.62 g, 133.22 mmol, 1.2 eq)，咪唑 (8.92 g, 131.00 mmol, 1.18 eq)，无水 DMF (150.00 mL)加入到反应瓶中，于 20℃搅拌 3 小时。反应液浓缩，加入乙酸乙酯（200 mL）溶解，依次用水（200mL）洗涤两次，饱和氯化钠水溶液（30mL）洗涤，收集有机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品，柱层析（PE:EA=1:0-10:1）分离纯化得 **B-5-2**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69 (dd, *J*=7.88, 1.38 Hz, 4 H), 7.37 - 7.45 (m, 6 H), 4.26 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 1.10 (s, 9 H)。

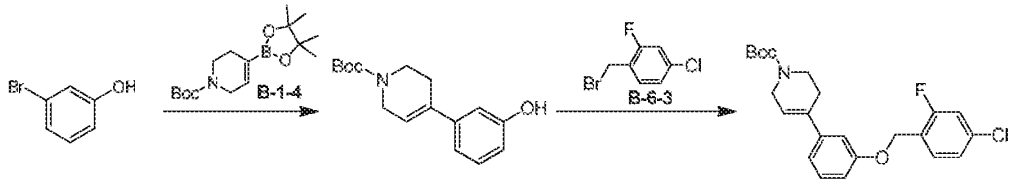
步骤 2：化合物 **B-5** 的合成

将 **B-5-2** (35.00 g, 106.55 mmol, 1 eq)，10 mL 氨甲醇溶液(7 M)加入反应瓶中，于 50℃下搅拌 16 小时。将反应液浓缩得粗品，柱层析（PE:EA=1:0-1:1）分离纯化得 **B-5**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (dd, *J*=7.91, 1.63 Hz, 4 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.11 (br s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 1.02 (s, 9 H)。

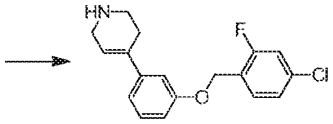
参考例 6：片段 B-6



合成路线：



B-6-1 **B-1-4** **B-6-2** **B-6-3** **B-6-4**



B-6

步骤 1：化合物 **B-6-2** 的合成

将 **B-6-1** (4 g, 23.12 mmol, 1 eq) 和 **B-1-4** (7.20 g, 23.29 mmol, 1.01 eq) 加入到盛有二氧六环 (50 mL)的反应瓶中，在氮气氛围下加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.69 g, 2.31 mmol, 0.1 eq) 和碳酸铯 (15.07 g, 46.24 mmol, 2 eq)，于 90℃搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤，减压浓缩，加入 20 mL 水，用 DCM（20 mL）萃取 3 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，经过柱层析（PE:EA=1:0-17:3）分离纯化得到 **B-6-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.20 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 6.84 - 6.98 (m, 2 H), 6.78 (dd, *J*=7.91, 1.88 Hz, 1 H), 6.36 (br s, 1 H), 6.02 (br s, 1 H), 4.08 (br s, 2 H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H), 2.50 (br s, 2 H), 1.51 (s, 9 H)。

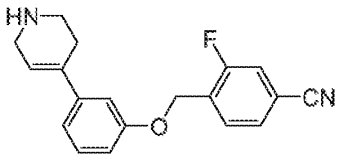
步骤 2：化合物 **B-6-4** 的合成

将 **B-6-2** (1.1 g, 4.00 mmol, 1 eq) 和 **B-6-3** (900 mg, 4.03 mmol, 1.01 eq) 加入到盛有 THF (10 mL) 的反应瓶中，加入碳酸钾(1.38 g, 9.99mmol, 2.5 eq)，于 50℃搅拌 12 小时。向反应液加入 20 mL 水，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取 3 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，经过柱层析（PE:EA=1:0-25:2）分离纯化得到 **B-6-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.46 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 6.95 - 7.04 (m, 2 H), 6.87 (dd, *J*=8.03, 2.26 Hz, 1 H), 6.05 (br s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.04 - 4.12 (m, 2 H), 3.64 (t, *J*=5.65 Hz, 2 H), 2.51 (br s, 2 H), 1.50 (s, 9 H)。

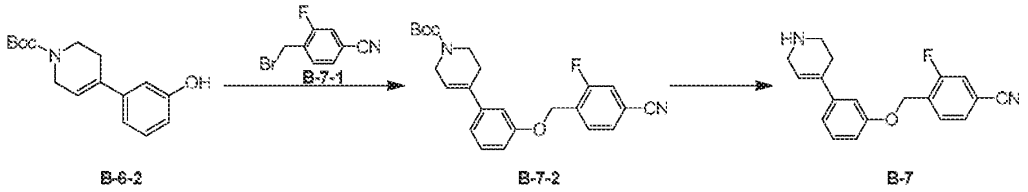
步骤 3：化合物 **B-6** 的合成

将 **B-6-4** (800 mg, 1.91 mmol, 1eq) 加入到盛有 DCM (8 mL) 的反应瓶中，加入三氟乙酸 (1.85 g, 16.21 mmol, 1.2 mL, 8.47 eq)，于 25℃下搅拌 12 小时。将反应液浓缩，加入 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用 DCM(15mL）萃取 3 次，收集有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到 **B-6**，无需经过纯化。LCMS: m/z = 317.9 $[M+H]^+$。

参考例 7：片段 B-7



合成路线：



B-6-2 **B-7-2** **B-7**

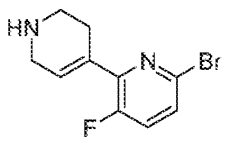
步骤 1：化合物 **B-7-2** 的合成

将 **B-6-2** (4.3 g, 15.62 mmol, 1 eq) 和 **B-7-1** (3.44 g, 16.07 mmol, 1.03 eq) 加入到盛有 THF (50 mL) 的反应瓶中，加入碳酸钾 (4.34 g, 31.42 mmol,2.01 eq)，于 80℃搅拌 12 小时。反向反应液中加入水（80mL），用乙酸乙酯(80mL)萃取 3 次，合并有机相，用饱和食盐水溶液（100mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经过柱层析（PE:EA=1:0-100:9)分离纯化得到 **B-7-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J*=7.91, 1.13 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J*=9.29, 1.25 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.03 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 6.97 - 7.00 (m, 1 H), 6.86 (dd, *J*=8.16, 2.38 Hz, 1 H), 6.04 (br s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.07 (br d, *J*=2.26 Hz, 2 H), 3.63 (t, *J*=5.65 Hz, 2 H), 2.51 (br s, 2 H), 1.45 - 1.53 (m, 9 H)。

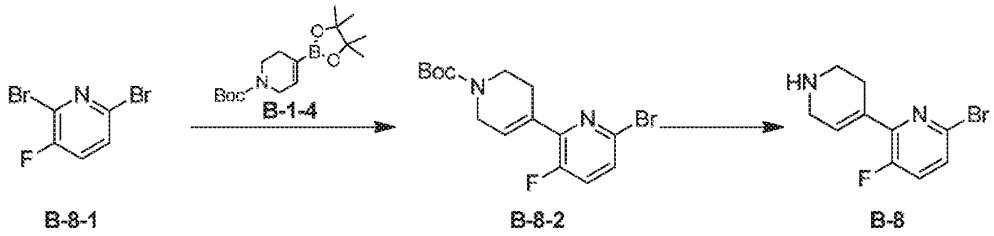
步骤 2：化合物 **B-7** 的合成

将 **B-7-2** (800 mg, 1.96 mmol, 1eq) 加入到盛有 DCM (5 mL) 的反应瓶中，加入三氟乙酸 (2.16 g, 18.91 mmol, 1.4 mL, 9.65 eq)，于 28℃搅拌 2 小时，反应液浓缩，加入 DCM(20mL)，用饱和碳酸氢钠水溶液（20mL）洗涤 2 次，水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩，得到 **B-6**，无需经过纯化。LCMS: m/z = 308.9 $[M+H]^+$。

参考例 8：片段 B-8



合成路线：



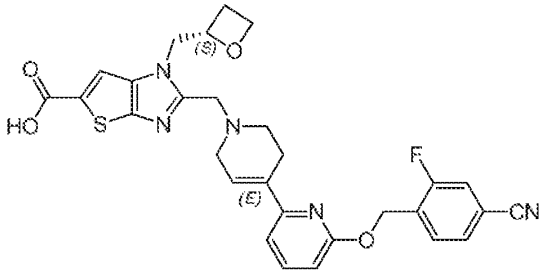
步骤 1：化合物 **B-8-2** 的合成

将 **B-8-1** (3.7 g, 14.52 mmol, 1 eq) ， **B-1-4** (4.49 g, 14.52 mmol, 1 eq) ， 碳酸钠 (6.14 g, 57.95 mmol, 3.99 eq) ， 二氧六环 (40 mL)，水 (8 mL) 加入到反应瓶中，在氮气氛围下加入 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (100 mg, 122.45 μmol, 8.44e-3 eq)，于 100℃下搅拌 4 小时。浓缩反应液，加入水（50 mL），用乙酸乙酯（50 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-10:1）分离纯化得到 **B-8-2**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.63 (br s, 1 H), 4.15 (br s, 2 H), 3.66 (br d, *J*=4.02 Hz, 2 H), 2.61 (br s, 2 H), 1.49 - 1.52 (m, 9 H)。

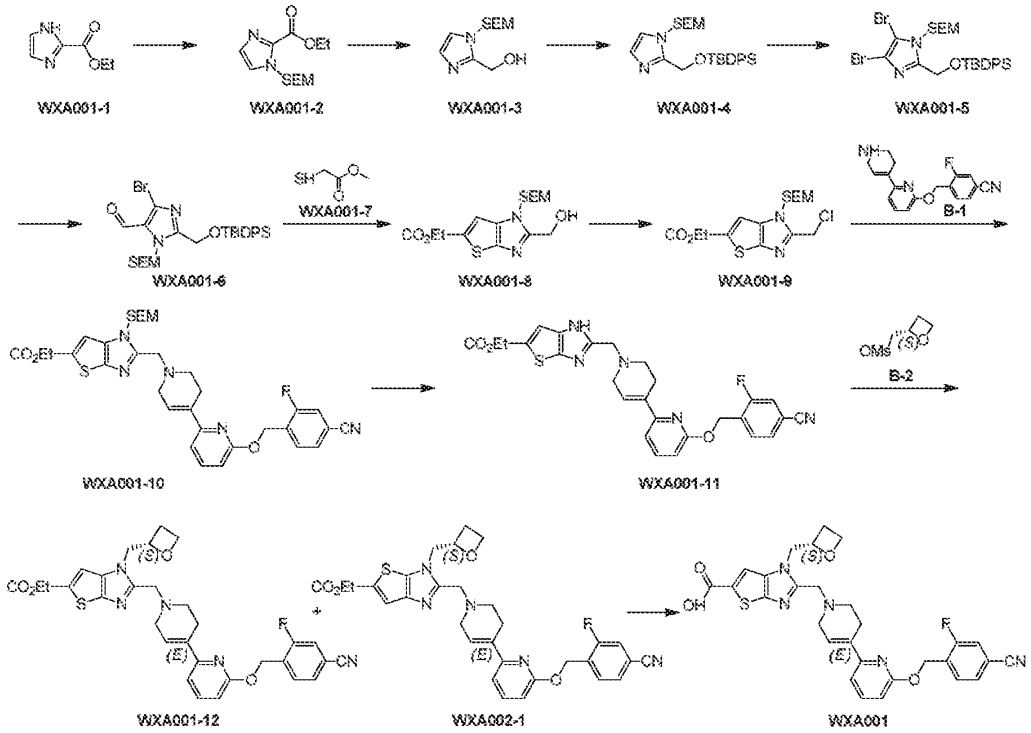
步骤 2：化合物 **B-8** 的合成

将 **B-8-2** (0.95 g, 2.66 mmol, 1 *eq*)，DCM (10 mL)加入到反应瓶中，滴加三氟乙酸 (2.93 g, 25.66 mmol, 1.90 mL, 9.65 *eq*)，于 25℃搅拌 2 小时，向反应液中加入水（50 mL），用碳酸钠调节 pH 至约 9，用 DCM（50mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经柱层析（DCM:MeOH=1:0-10:1）分离纯化得到 **B-8**。LCMS: m/z = 258.7 $[M+H]^+$。

实施例 1



合成路线：



步骤 1：化合物 **WXA001-2** 的合成

将化合物 **WXA001-1** (23 g, 164.12 mmol, 1 eq) ，DMF (115 mL) 加入反应瓶中，置换氮气，降温至 0 ℃，然后加入 NaH (9.85 g, 246.18 mmol, 60% 含量, 1.5 eq) ，再次置换氮气，滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (41.04 g, 246.18 mmol, 43.57 mL, 1.5 eq)，滴加完毕升温至 25 ℃反应 12 小时。反应液用冰水（500 mL）淬灭，乙酸乙酯（200 mL*3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（200 mL*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液于水泵 45 ℃减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析（PE:EA=1:0 至 1:1，梯度淋洗）分离纯化，得到 **WXA001-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.24 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 4.39 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 3.49 - 3.56 (m, 2 H), 1.40 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 0.86 - 0.93 (m, 2 H), -0.07 - -0.04 (m, 9 H)。

步骤 2：化合物 **WXA001-3** 的合成

将 THF (1000 mL) 加入反应瓶中，分批加入 $LiAlH_4$ (6.04 g, 159.21 mmol, 1.5 *eq*) ，置换氮气，降温至 0 ℃，搅拌 15 分钟，然后在 0 ℃加入化合物 **WXA001-2** (28.7 g, 106.14 mmol, 1 *eq*) ，之后升温至 25 ℃反应 0.5 小时。反应液降温至 0 ℃，然后依次加入 6 mL 水，6 mL 15%氢氧化钠，18 mL 水，升温至 25 ℃搅拌 15 分钟，然后加入无水硫酸镁搅拌 15 分钟，过滤。收集滤液，用饱和食盐水（500 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液水泵 45 ℃减压浓缩得到化合物 **WXA001-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.98 (d, *J*=1.13 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=1.13 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 3.52 (dd, *J*=8.76, 7.75 Hz, 2 H), 0.89 - 0.95 (m, 2 H), -0.02 - -0.01 (m, 9 H)。

步骤 3：化合物 **WXA001-4** 的合成

将化合物 **WXA001-3** (18.81 g, 82.37 mmol, 1 *eq*) ，叔丁基二苯基氯硅烷(27.17 g, 98.84 mmol, 25.39 mL, 1.2 *eq*) ，咪唑 (14.02 g, 205.92 mmol, 2.5 *eq*) ，DMF (188 mL) 加入反应瓶中，置换氮气，25 ℃反应 16 小时。将反应液倒入水（1000 mL）淬灭，加乙酸乙酯（200 mL*3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（200 mL*3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液水泵 45 ℃减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析（PE:EA=1:0 至 1:1，梯度淋洗）分离纯化得到 **WXA001-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 - 7.72 (m, 4 H), 7.37 - 7.46 (m, 6 H), 6.96 - 7.02 (m, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H), 0.85 - 0.91 (m, 2 H), -0.03 (s, 9 H)。

步骤 4：化合物 **WXA001-5** 的合成

向反应瓶中加入化合物 **WXA001-4** (22 g, 47.13 mmol, 1 *eq*) 和 THF (440 mL) ，抽换氮气后 0 ℃下分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (25.17 g, 141.40 mmol, 44.18 μL, 3 *eq*)，然后升温至 25℃ 反应 12 小时。反应液加水（440 mL）淬灭，乙酸乙酯（2200 mL*2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（2200 mL*1）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液水泵 30 ℃减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析（PE:EA=1:1 至 2:1，梯度淋洗）分离纯化，得到 **WXA001-5**。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.67 (m, 4 H), 7.37 - 7.48 (m, 6 H), 5.44 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 3.45 - 3.51 (m, 2 H), 1.07 (s, 9 H), 0.85 - 0.90 (m, 2 H), -0.02 (s, 9 H)。

步骤 5：化合物 **WXA001-6** 的合成

将化合物 **WXA001-5** (6 g, 9.61 mmol, 1 *eq*) ，THF (60 mL) 加入反应瓶中，置换氮气，降温至 -40 ℃，然后滴加 i-PrMgCl-LiCl (1.3 M, 8.13 mL, 1.1 *eq*)，搅拌 1.5 小时，然后滴加 DMF (61.62 g, 843.09 mmol, 64.86 mL, 87.76 *eq*)，升温到 25 ℃继续搅拌 30 分钟。反应液加水（120 mL）淬灭，用乙酸乙酯(50mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液水泵 45 ℃减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析（PE:EA=1:0 至 10:1，梯度淋洗）分离纯化，得到 **WXA001-6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 5 H), 7.38 - 7.42 (m, 5 H), 5.85 (s, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 3.49 - 3.54 (m, 2 H), 1.07 (s, 9 H), 0.84 - 0.88 (m, 2 H), -0.03 (s, 9 H)。

步骤 6：化合物 **WXA001-8** 的合成

将化合物 **WXA001-6** (1.23 g, 2.14 mmol, 1 *eq*) 溶于 EtOH (61.5 mL)，加入乙醇钠 (2.19 g, 6.43 mmol, 20% 含量, 3 *eq*) ，**WXA001-7** (273.10 mg, 2.57 mmol, 233.42 μL, 1.2 *eq*)，20℃搅拌 2 小时，然后升温至 80 ℃搅拌 12 小时。反应液加水（50 mL）淬灭，乙酸乙酯（25 mL）萃取 2 次，合并有机相，用饱和食盐水（50 mL)洗涤，过滤，滤液水泵 45 ℃减压浓缩旋干得到粗品。粗品通过柱层析（PE:EA=1:0 至 10:1，梯度淋洗）分离纯化，得到化合物 **WXA001-8**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.39 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 3.55 - 3.61 (m, 2 H), 2.30 - 2.64 (m, 1 H), 1.40 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 0.91 - 0.96 (m, 2 H), -0.02 (s, 9 H)。

步骤 7：化合物 **WXA001-9** 的合成

向反应瓶中加入化合物 **WXA001-8** (120 mg, 336.59 μmol, 1 *eq*) ，三乙胺 (102.18 mg, 1.01 mmol, 140.55 μL, 3 *eq*) 和 DCM (2 mL)， 抽换氮气后 0 ℃下分批加入甲基磺酰氯 (57.84 mg, 504.89 μmol,

39.08 μL, 1.5 *eq*)，然后升温至 25°C 反应 12 小时。反应液直接减压浓缩得到粗品。通过薄层层析硅胶板（DCM:MeOH=20:1）分离纯化，得到化合物 **WXA001-9**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.39 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 3.56 - 3.61 (m, 2 H), 1.40 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 0.92 - 0.97 (m, 2 H), -0.02 (s, 9 H)。

步骤 8：化合物 **WXA001-10** 的合成

将化合物 **WXA001-9** (76 mg, 202.69 μmol, 1 *eq*)，化合物 **B-1** (62.70 mg, 202.69 μmol, 1 *eq*)，碳酸钾 (42.02 mg, 304.03 μmol, 1.5 *eq*)，乙腈 (1.5 mL)加入反应瓶中，60°C搅拌 12 小时。反应液直接减压浓缩得到粗品。粗品通过薄层层析硅胶板（DCM:MeOH=20:1）分离纯化，得到化合物 **WXA001-10**。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.60 (dt, *J*=17.98, 7.71 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=9.38 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J*=7.38 Hz, 1 H), 6.66 - 6.72 (m, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 4.38 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.51 - 3.57 (m, 2 H), 3.28 (br d, *J*=2.50 Hz, 2 H), 2.81 (t, *J*=5.44 Hz, 2 H), 2.58 (br s, 2 H), 1.40 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 0.88 - 0.94 (m, 2 H), -0.06 (s, 9 H)。

步骤 9：化合物 **WXA001-11** 的合成

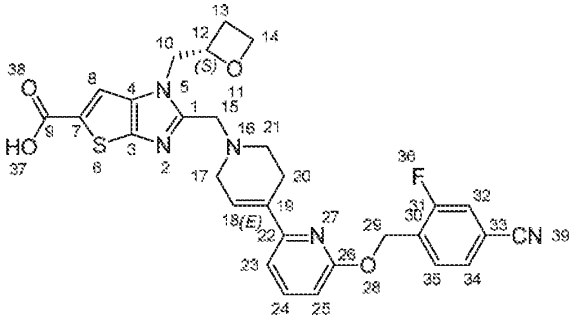
将化合物 **WXA001-10** (145 mg, 223.82 μmol, 1 *eq*)，DCM (1.5 mL)，加入反应瓶中，逐滴滴入三氟乙酸 (1.03 g, 8.99 mmol, 665.76 μL, 40.17 *eq*)，完毕后 40°C反应 12 小时。反应液直接减压浓缩得到粗品。粗品通过薄层层析硅胶板（DCM:MeOH=20:1）分离纯化，得到化合物 **WXA001-11**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (br s, 1 H), 7.62 (dt, *J*=10.38, 7.67 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J*=7.40 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=8.16 Hz, 1 H), 6.69 (br s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 4.38 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 3.35 (br s, 2 H), 2.84 - 2.90 (m, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 1.40 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H)。

步骤 10：化合物 **WXA001-12** 的合成

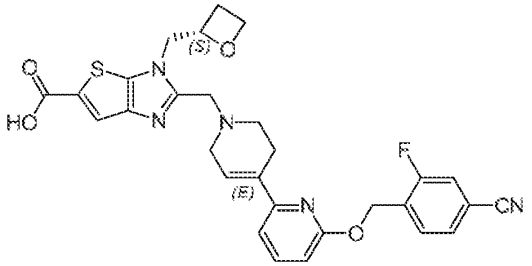
在预先干燥的反应瓶中加入化合物 **WXA001-11** (55 mg, 106.27 μmol, 1 *eq*)，化合物 **B-2** (52.98 mg, 318.81 μmol, 3 *eq*)，碳酸铯 (103.87 mg, 318.81 μmol, 3 *eq*)，乙腈 (0.5 mL)，60 °C反应 16 小时。反应液直接减压浓缩得到粗品。粗品通过薄层层析硅胶板（DCM:MeOH=20:1)分离纯化，得到 **WXA001-12** 和 **WXA002-1**。薄层色谱(DCM:MeOH=20:1) R_f=0.64 为 **WXA001-12**，R_f=0.57 为 **WXA002-1**。**WXA001-12** 的核磁为：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.60 (dt, *J*=16.05, 7.81 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=8.93 Hz, 1 H), 7.38 (dd, *J*=9.29, 1.22 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 6.66 - 6.72 (m, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 5.14 - 5.19 (m, 1 H), 4.59 - 4.65 (m, 1 H), 4.54 (br s, 2 H), 4.36 - 4.39 (m, 2 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 3.95 (br s, 2 H), 3.26 (br s, 2 H), 2.79 (br s, 2 H), 2.66 - 2.72 (m, 1 H), 2.55 - 2.61 (m, 2 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H), 1.38 - 1.42 (m, 3 H)。**WXA002-1** 的核磁为：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 6.97 (br d, *J*=7.82 Hz, 1 H), 6.65 - 6.72 (m, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 5.19 - 5.27 (m, 1 H), 4.61 - 4.68 (m, 1 H), 4.47 - 4.54 (m, 1 H), 4.41 - 4.45 (m, 1 H), 4.34 - 4.40 (m, 2 H), 4.13 (d, *J*=7.21 Hz, 1 H), 3.93 (br s, 2 H), 3.26 (br s, 2 H), 2.73 - 2.83 (m, 2 H), 2.66 - 2.72 (m, 1 H), 2.56 (br s, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 1 H), 1.37 - 1.41 (m, 3 H)。

步骤 11：化合物 **WXA001** 的合成

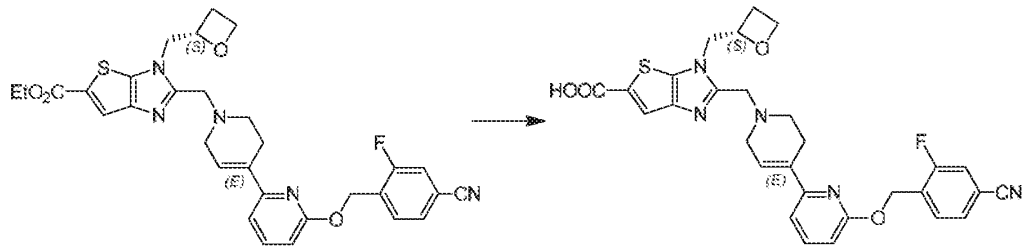
将化合物 **WXA001-12** (52 mg, 88.49 μmol, 1 *eq*) 加入含有 1,5,7-三叠氮双环(4.4.0)癸-5-烯(25.62 mg, 184.05 μmol, 2.08 *eq*)，乙腈 (1 mL) 和水(0.2 mL) 的反应瓶中，25 ℃搅拌 12 小时。反应完成，不经过后处理，反应液经制备高效液相色谱(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈];B(乙腈)%: 20%-50%,8min)分离纯化，得到 **WXA001**。LCMS: m/z= 560.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.75 (s, 1 H), 7.66 (q, *J*=8.05 Hz, 2 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.08 (d, *J*=7.38 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 6.68 (br s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.19 (br dd, *J*=7.38, 2.75 Hz, 1 H), 4.66 - 4.71 (m, 1 H), 4.60 - 4.64 (m, 1 H), 4.54 - 4.59 (m, 1 H), 4.41 (dt, *J*=9.13, 6.00 Hz, 1 H), 4.05 - 4.15 (m, 2 H), 3.41 (br s, 2 H), 2.93 - 3.00 (m, 2 H), 2.69 - 2.76 (m, 1 H), 2.64 (br s, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H)。二维核磁 NOE 鉴定 C_8-H 与 C_{10}-H 相关，产物结构正确。



实施例 2



合成路线：



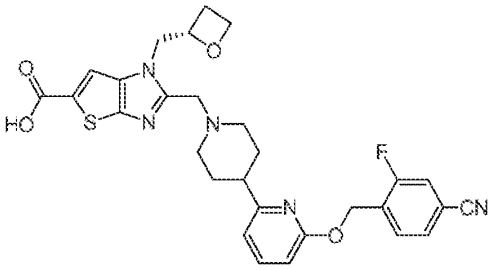
WXA002-1 WXA002

步骤 1：化合物 **WXA002** 的合成

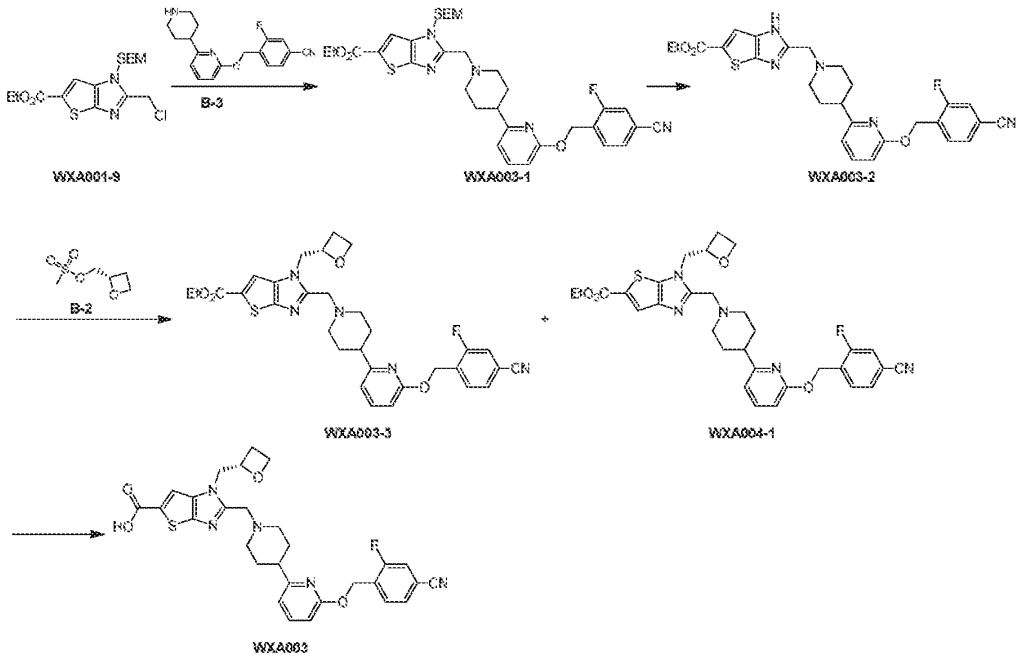
将化合物 **WXA002-1** (21.00 mg, 35.73 μmol, 1 *eq*)加入含有 1,5,7-三叠氮双环(4.4.0)癸-5-烯(10.35

mg, 74.33 μmol, 2.08 *eq*），乙腈（0.5 mL）和水（0.1 mL)的反应瓶中，25 ℃搅拌 12 小时。反应完成，不经过后处理，反应液经制备高效液相色谱（色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈];B(乙腈)%: 20%-50%,8min)分离纯化，得到 **WXA002**。LCMS: m/z= 560.1 $[M+1]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.72 (s, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.07 (d, *J*=7.50 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.25 (br dd, *J*=7.13, 2.38 Hz, 1 H), 4.58 - 4.70 (m, 3 H), 4.43 - 4.51 (m, 2 H), 4.02 (d, *J*=3.50 Hz, 2 H), 3.33 - 3.34 (m, 2 H), 2.89 (br t, *J*=5.13 Hz, 2 H), 2.70 - 2.76 (m, 1 H), 2.61 (br s, 2 H), 2.46 - 2.53 (m, 1 H)。

实施例 3



合成路线：



步骤 1：化合物 **WXA003-1** 的合成

向反应瓶中依次加入 **WXA001-9** (150 mg, 400.05 μmol, 1 *eq*)和乙腈（8 mL），**B-3**(143.24 mg, 460.05 μmol, 1.15 *eq*)，碳酸钾（82.93 mg, 600.07 μmol, 1.5 *eq*)，60℃搅拌反应 12 小时。反应液用饱和氯化铵溶液洗（100 mL），用乙酸乙酯（60 mL）萃取 3 次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:0 至 2:1)得 **WXA003-**

1。LCMS: m/z= 650.1 $[M+H]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ (ppm) 7.73 (s, 1H), 7.62 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.38 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 2.98 (br d, *J*=11.4 Hz, 2H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), -0.08-0.01 (m, 9H)。

步骤 2：化合物 **WXA003-2** 的合成

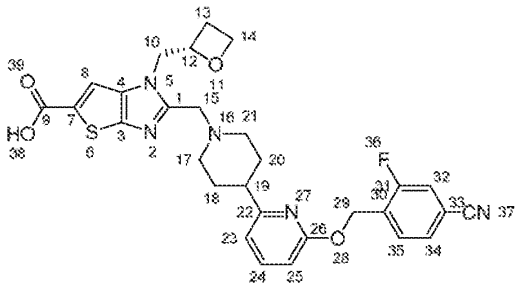
向反应瓶中依次加入 **WXA003-1** (200 mg, 307.76 μmol, 1 eq)，DCM (3 mL)，然后滴加三氟乙酸 (1 mL)，于 40℃搅拌反应 5 小时。将反应液缓慢滴加到饱和碳酸钠溶液中（50 mL），用乙酸乙酯（50 mL）萃取 2 次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到 **WXA003-2** 粗品。不经过纯化，直接进行下一步反应。LCMS: m/z= 520.0 $[M+H]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.64 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.4, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.33-4.40 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.06 (br d, *J*=11.4 Hz, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 4H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步骤 3：化合物 **WXA003-3** 的合成

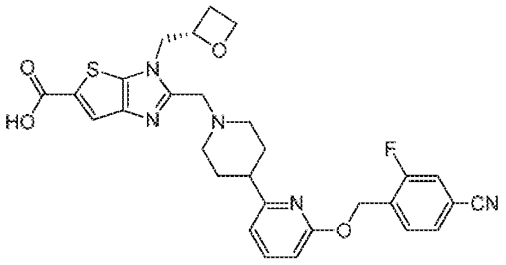
向反应瓶中依次加入 **WXA003-2** (150 mg, 288.69 μmol, 1 eq)，**B-2**(143.94 mg, 866.07 μmol, 3 eq)，乙腈 (6 mL)，碳酸铯 (282.18 mg, 866.07 μmol, 3 eq)，60℃搅拌反应 12 小时。反应液用饱和氯化铵溶液洗（60 mL），用乙酸乙酯（50 mL）萃取 3 次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品经制备 TLC 分离纯化（DCM:MeOH=20:1）得到 **WXA003-3** 和 **WXA004-1**。高效液相色谱检测（方法：10-80HPLC-AB-6.0min）**WXA003-3** 的保留时间为 3.628 分钟，**WXA004-1** 的保留时间为 3.541 分钟。**WXA003-3** 的 LCMS 为: m/z= 590.1 $[M+H]^+$。**WXA004-1** 的 LCMS 为: m/z= 590.1 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **WXA003** 的合成

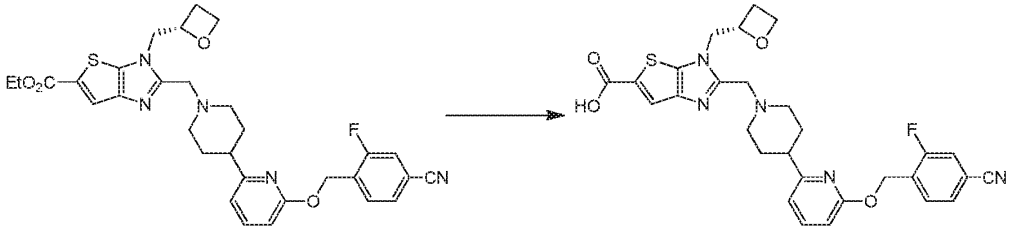
向反应瓶中依次加入 **WXA003-3** (100 mg, 169.58 μmol, 1 eq)，乙腈 (5 mL)，1,5,7-三叠氮双环(4.4.0)癸-5-烯 (118.03 mg, 847.92 μmol, 5 eq) 和水 (1 mL)，体系在 25℃搅拌反应 5 小时。反应液用氯化铵溶液洗（30 mL），乙酸乙酯（20 mL）萃取 4 次，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗（40 mL），然后有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品。粗品经制备高效液相色谱分离纯化(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈];B(乙腈)%: 15%-45%,8min)得到 **WXA003**。LCMS: m/z = 562.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (t, *J*=7.53 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.78 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.91 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=7.28 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.16 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.60 (br dd, *J*=5.52, 15.43 Hz, 1H), 4.41-4.53 (m, 2H), 4.30 (br d, *J*=8.53 Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 3.36-3.60 (m, 2H), 2.41-2.76 (m, 4H), 2.32 (br d, *J*=8.28 Hz, 1H), 1.83-2.07 (m, 4H)。二维核磁 NOE 鉴定 C_8-H 与 C_{10}-H 相关，产物结构正确。



实施例 4



合成路线：

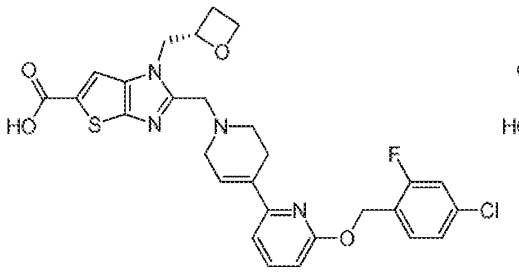


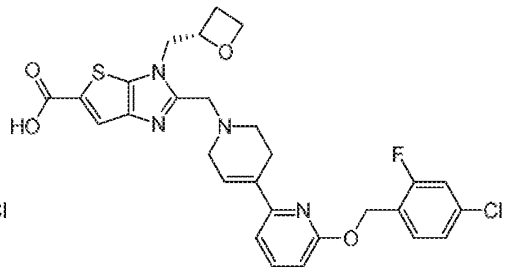
WXA004-1 WXA004

步骤 1：化合物 **WXA004** 的合成

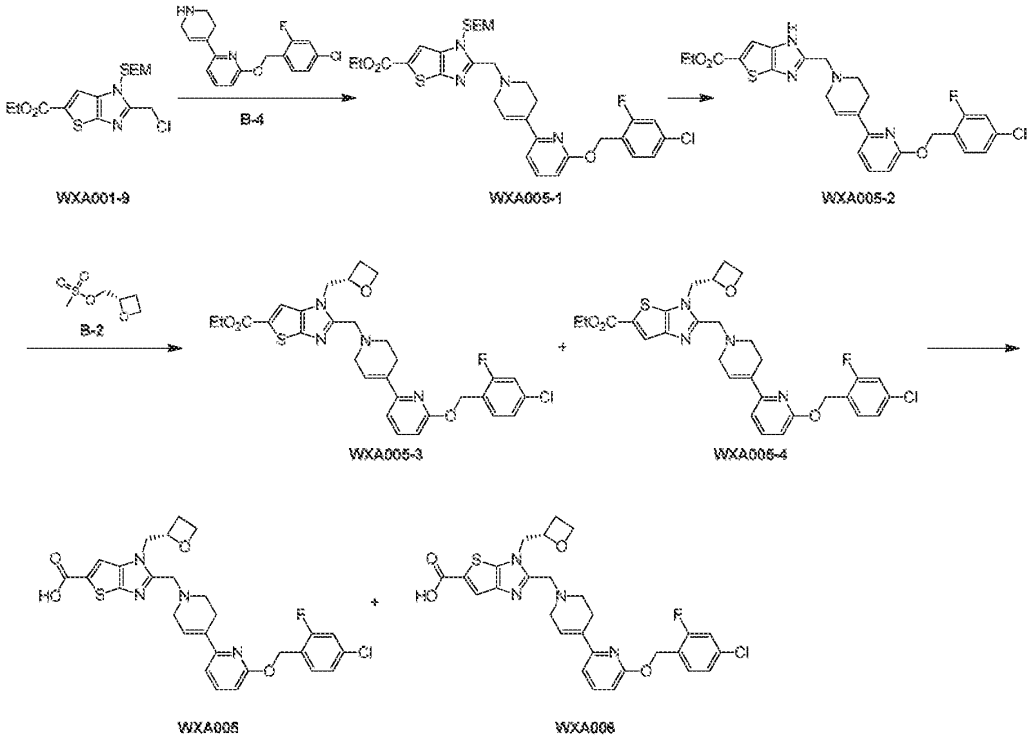
向反应瓶中依次加入 **WXA004-1** (100 mg, 169.58 μmol, 1 eq)，乙腈 (5 mL)，1,5,7-三叠氮双环(4.4.0)癸-5-烯 (118.03 mg, 847.92 μmol, 5 eq) 和水 (1 mL)。体系在 25℃搅拌反应 5 小时。反应液用氯化铵溶液洗（30 mL），乙酸乙酯（20 mL）萃取 4 次，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗（40 mL），然后有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品。粗品经制备高效液相色谱分离纯化(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈];B(乙腈)%: 30%-60%,6min)后，再进行超临界流体色谱分离(柱子: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10μm);流动相为 A：乙醇(0.1%氨水)，B：二氧化碳, 50%-50%,9.3min)得到 **WXA004**。LCMS: m/z = 562.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (t, *J*=7.53 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.78 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.91 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=7.28 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.16 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.60 (br dd, *J*=5.52, 15.43 Hz, 1H), 4.41-4.53 (m, 2H), 4.30 (br d, *J*=8.53 Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 3.36-3.60 (m, 2H), 2.41-2.76 (m, 4H), 2.32 (br d, *J*=8.28 Hz, 1H), 1.83-2.07 (m, 4H)。

实施例 5





合成路线：



步骤 1：化合物 **WXA005-1** 的合成

向反应瓶中依次加入 **WXA001-9** (0.16 g, 426.72 μmol, 1 eq)，**B-4** (0.30 g, 941.11 μmol, 2.21 eq)，碳酸钾 (0.10 g, 723.56 μmol, 1.70 eq)，乙腈 (10 mL)，反应体系在 60℃下搅拌 10 小时。将反应液浓缩得粗品，加入水（10 mL），用乙酸乙酯萃取 3 次（每次 10 mL），合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析（石油醚: 乙酸乙酯=1:0-5:1）分离纯化得 **WXA005-1**。LCMS: m/z = 657.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 7.55 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.08 - 7.17 (m, 2 H), 6.94 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H), 6.72 (br s, 1 H), 6.66 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 4.38 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H), 3.29 (br s, 2 H), 2.79 - 2.85 (m, 2 H), 2.61 (br s, 2 H), 1.40 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 0.89 - 0.94 (m, 2 H), -0.10 - -0.03 (m, 9 H)。

步骤 2：化合物 **WXA005-2** 的合成

向反应瓶中依次加入 **WXA005-1** (0.30 g, 456.43 μmol, 1 *eq*) ，无水 DCM (5.0 mL)，再加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol, 1.0 mL, 29.59 *eq*)，反应体系在 40℃下搅拌 5 小时。向反应液中加入碳酸钠溶液（10 mL），加入碳酸钠固体调节溶液 pH 约为 9-10，用乙酸乙酯萃取 3 次（每次 10 mL），合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（10mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=10:1-1:1）分离纯化得 **WXA005-2**。LCMS: m/z = 527.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (br s, 1 H), 7.68 (br s, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 6.96 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.69 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 4.37 (q, *J*=7.11 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.35 (br d, *J*=3.01 Hz, 2 H), 2.83 - 2.91 (m, 2 H), 2.68 (br s, 2 H), 1.39 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H)。

步骤 3：化合物 **WXA005-3** 的合成

向反应瓶中依次加入 **WXA005-2** (0.20 g, 379.50 μmol, 1 eq)，**B-2** (0.35 g, 2.11 mmol, 5.55 eq)，碳酸钾(0.40 g, 1.23 mmol, 3.23 eq)，乙腈 (5 mL)，反应体系在 80℃下搅拌 10 小时。将反应液浓缩得粗品，加入水（10 mL），用乙酸乙酯萃取 3 次（每次 10 mL），合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:0-1:1）分离纯化得 **WXA005-3** 和 **WXA005-4** 的混合物。LCMS(保留时间: 3.508): m/z = 597.1 $[M+H]^+$；LCMS(保留时间: 3.566): m/z = 597.3 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **WXA005** 和 **WXA006** 的合成

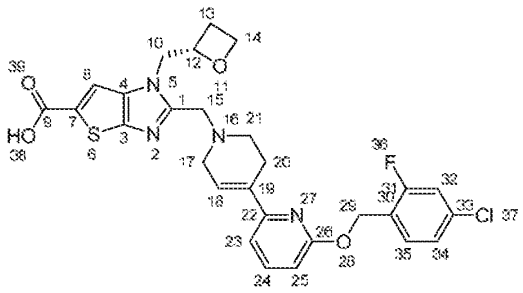
向反应瓶中依次加入 **WXA005-3** 和 **WXA005-4** 的混合物 (90 mg, 150.73 μmol, 1 eq)，水 (0.4 mL) ，乙腈 (2 mL)，加入 1,5,7-三叠氮双环(4.4.0)癸-5-烯 (50 mg, 359.20 μmol, 2.38 eq)，反应体系在 20℃下搅拌 10 小时。将反应液浓缩得粗品。粗品经制备 TLC（DCM:MeOH=10:1）分离纯化得 **WXA005** 和 **WXA006** 混合物。混合物经过超临界流体色谱分离（色谱柱 DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10μm);流动相: [0.1%NH_3H_2O MeOH];CO_2: 55%-55%,min）得 **WXA005**（保留时间：6.815min）和 **WXA006**（保留时间：10.4 min）。

WXA005：检测方法（色谱柱: Chiralpak IG-3 50¡Á 4.6mm I.D, 3μm, 流动相: A: CO_2 B:甲醇(0.05% 二乙胺), 等梯度淋洗: 甲醇(0.05% 二乙胺) 40%, 流速: 4mL/min, 柱温: 35 ℃, 背压: 1500 psi)。LCMS: m/z = 569.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.30 (dd, *J*=8.28, 1.76 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.68 - 6.77 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 4.97 - 5.08 (m, 1 H), 4.52 - 4.60 (m, 1 H), 4.40 - 4.50 (m, 2 H), 4.28 - 4.38 (m, 1 H), 3.74 - 3.92 (m, 2 H), 3.18 (br s, 2 H), 2.68 (br d, *J*=5.52 Hz, 2 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.32 - 2.38 (m, 1 H)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.64 (s, 1 H), 7.62 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.05 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.71 (br s, 1 H), 6.68 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 5.19 (br d, *J*=4.27 Hz, 2 H), 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 3.93 - 4.05 (m, 2 H), 2.82 - 2.90 (m, 2 H), 2.68 - 2.76 (m, 1 H), 2.63 (br s, 2 H), 2.48 (br d, *J*=8.78 Hz, 1 H)。

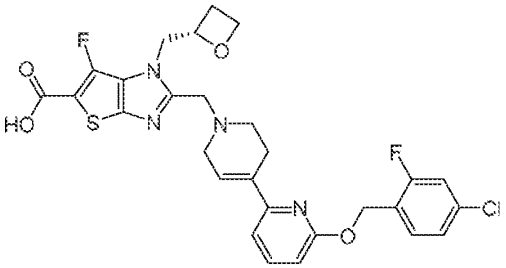
WXA006：检测方法（色谱柱: Chiralpak IG-3 50¡Á 4.6mm I.D, 3μm, 流动相: A: CO_2 B: 甲醇(0.05%

二乙胺), 等梯度淋洗: 甲醇(0.05% 二乙胺)40%, 流速: 4mL/min, 柱温: 35 °C, 背压: 1500 psi); LCMS: m/z = 569.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.54 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J*=9.91, 1.88 Hz, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.07 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H), 6.68 - 6.75 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 5.08 (br s, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 2 H), 4.28 - 4.40 (m, 2 H), 3.74 - 3.86 (m, 2 H), 3.17 (br s, 2 H), 2.58 - 2.71 (m, 3 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.48 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.04 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 6.67 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 5.25 (br d, *J*=4.27 Hz, 1 H), 4.38 - 4.50 (m, 2 H), 3.85 - 4.00 (m, 2 H), 3.23 (br s, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.67 - 2.75 (m, 1 H), 2.60 (br s, 2 H), 2.44 - 2.54 (m, 1 H)。

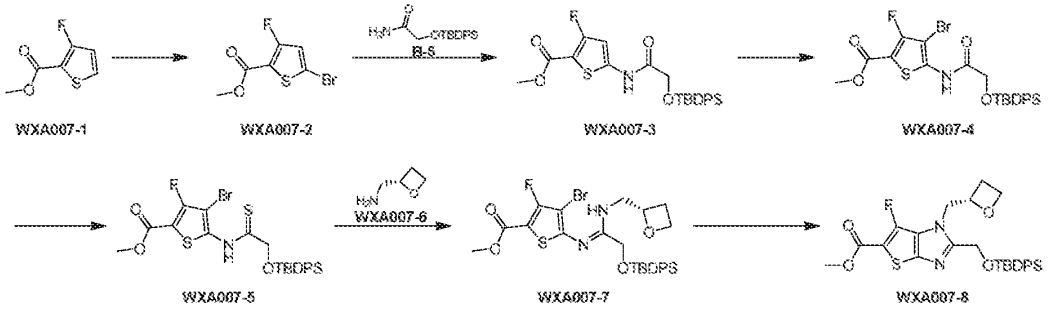
WXA005 经二维核磁 NOE 鉴定 C_8-H 与 C_{10}-H 相关，产物结构正确。

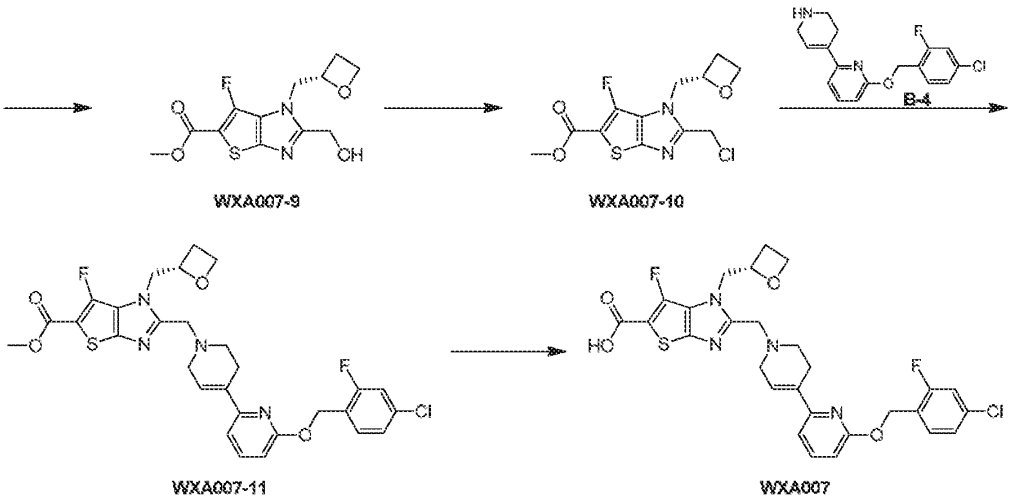


实施例 6



合成路线：





步骤 1：化合物 **WXA007-2** 的合成

将 **WXA007-1** (2.00 g, 12.49 mmol, 1 eq)，无水 THF (100 mL)加入反应瓶中，于-40℃下加入二氯化镁(2,2,6,6-四甲基哌啶)锂盐 THF 溶液 (1 M, 24.00 mL, 1.92 eq)，于-40℃下搅拌 0.5 小时，加入四溴化碳 (4.14 g, 12.49 mmol, 1 eq)，于-40℃下搅拌 0.5 小时，升至 20℃下搅拌 11 小时。向反应液中加入盐酸（0.5M，10mL）淬灭反应，用乙酸乙酯萃取（50mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（50mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，柱层析（PE:EA=1:0-20:1）分离纯化得 **WXA007-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.89 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H)。

步骤 2：化合物 **WXA007-3** 的合成

将 **WXA007-2** (1.70 g, 7.11 mmol, 1 eq)，**B-5** (2.23 g, 7.11 mmol, 1.0 eq)，碳酸钾 (1.97 g, 14.22 mmol, 2 eq)，无水甲苯 (50 mL)，加入反应瓶中，氮气氛围下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.65 g, 709.82 μmol, 9.98e-2 eq)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.82 g, 1.42 mmol, 1.99e-1 eq)，于 100℃下搅拌 12 小时。反应液过滤，滤液中加入水（50mL），用乙酸乙酯萃取（50mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品，柱层析(PE:EA=1:0-4:1）分离纯化得 **WXA007-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.28 (br s, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 5 H), 7.41 - 7.47 (m, 5 H), 6.42 (s, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H)。

步骤 3：化合物 **WXA007-4** 的合成

将 **WXA007-3** (2.60 g, 2.84 mmol, 51.53% 纯度, 1 eq)，*N*-溴代丁二酰亚胺 (1.00 g, 5.62 mmol, 1.98 eq)，无水 THF (50 mL)加入反应瓶中，于 20℃下搅拌 12 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液（50mL），用乙酸乙酯萃取（50mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（50mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品，柱层析（PE:EA=1:0-10:1）分离纯化得 **WXA007-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.65 (br s, 1 H), 7.66 (br d, J=6.78 Hz, 4 H), 7.42 - 7.50 (m, 6 H), 4.31 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.19 (s, 9 H)。

步骤 4：化合物 **WXA007-5** 的合成

将 **WXA007-4** (1.80 g, 3.27 mmol, 1 eq)，劳森试剂 (1.35 g, 3.34 mmol, 1.02 eq)，无水二氧六环 (30 mL)加入反应瓶中，于 110℃下搅拌 6 小时。浓缩得粗品，柱层析（PE:EA=1:0-10:1）分离纯化得 **WXA007-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.18 (br s, 1 H), 7.66 (dd, *J*=7.91, 1.38 Hz, 4 H), 7.40 - 7.51 (m, 6 H), 4.60 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H)。

步骤 5：化合物 **WXA007-7** 的合成

将 **WXA007-5** (1.50 g, 2.65 mmol, 1 eq) ，**WXA007-6** (0.60 g, 6.89 mmol, 2.60 eq)，醋酸银 (0.90 g, 5.39 mmol, 276.07 μL, 2.04 eq)，无水 DMF (20 mL)加入反应瓶中，于 20℃下搅拌 16 小时。反应液过滤，滤液中加入水（50mL），用乙酸乙酯萃取（50mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（50mL）洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品，柱层析（PE:EA=1:0-5:1）分离纯化得 **WXA007-7**。LCMS: m/z = 620.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (br t, *J*=5.65 Hz, 4 H), 7.39 - 7.52 (m, 6 H), 6.95 (br s, 1 H), 5.05 - 5.17 (m, 1 H), 4.68 - 4.78 (m, 1 H), 4.53 (dt, *J*=9.22, 5.93 Hz, 1 H), 4.31 - 4.45 (m, 2 H), 3.77 - 3.88 (m, 4 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 2.67 - 2.78 (m, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 1.10 (s, 9 H)。

步骤 6：化合物 **WXA007-8** 的合成

将 **WXA007-7** (0.80 g, 1.29 mmol, 1 eq)，*N*,*N*'-二甲基乙二胺(0.16 g, 1.82 mmol, 195.36 μL, 1.41 eq)，乙腈 (10 mL)加入反应瓶中，氮气氛围下加入碘化亚铜 (0.16 g, 840.12 μmol, 6.51e-1 eq)，于 80℃下搅拌 10 小时。反应液过滤，加入水（20mL），用乙酸乙酯（20mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（20mL）洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品，经制备 TLC（PE:EA=3:1）分离纯化得 **WXA007-8**。LCMS: m/z = 539.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 - 7.72 (m, 4 H), 7.37 - 7.45 (m, 6 H), 5.06 (br dd, *J*=7.03, 3.76 Hz, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 4.48 - 4.71 (m, 2 H), 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 4.30 (dt, *J*=9.03, 6.15 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.66 - 2.76 (m, 1 H), 2.29 - 2.40 (m, 1 H), 1.06 - 1.13 (m, 9 H)。

步骤 7：化合物 **WXA007-9** 的合成

将 **WXA007-8** (0.40 g, 742.52 μmol, 1 eq) ，无水 THF (5 mL)加入反应瓶中，加入四丁基氟化铵的 THF 溶液(1 M, 1.00 mL, 1.35 eq)，于 20℃下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 20mL，用乙酸乙酯萃取（20mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（20mL）洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品。柱层析（PE:EA=1:0-0:1）分离纯化得 **WXA007-9**。LCMS: m/z = 300.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.19 (qd, *J*=6.90, 2.89 Hz, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 2 H), 4.67 - 4.74 (m, 1 H), 4.40 - 4.56 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 2.78 - 2.89 (m, 1 H), 2.48 - 2.58 (m, 1 H)。

步骤 8：化合物 **WXA007-10** 的合成

将 **WXA007-9** (30 mg, 99.90 μmol, 1 eq)，无水 DCM (2 mL)加入反应瓶中，于 0℃下，依次加入甲磺酰氯 (30 mg, 261.89 μmol, 20.27 μL, 2.62 eq)，三乙胺(30 mg, 296.47 μmol, 41.27 μL, 2.97 eq)，于 20℃下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液（0.5mL）淬灭反应，浓缩得 **WXA007-10**。LCMS: m/z = 318.8 $[M+H]^+$。

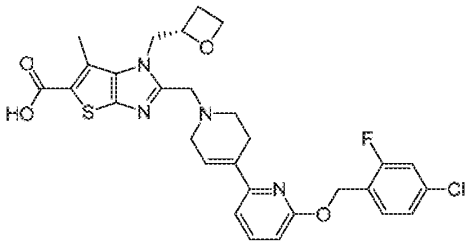
步骤 9：化合物 **WXA007-11** 的合成

将 **WXA007-10**(50 mg, 156.86 μmol, 1 eq)，**B-4** (50 mg, 156.85 μmol, 1 eq)，碳酸钾 (70 mg, 506.49 μmol, 3.23 eq)，乙腈(2 mL)加入反应瓶中，于 60℃下搅拌 12 小时。向反应液中加入水（10mL），用乙酸乙酯萃取（10mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（10mL）洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品，经制备 TLC（PE:EA=2:1）分离纯化得 **WXA007-11**。LCMS: m/z = 601.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 6.96 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.68 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 5.14 (br d, *J*=4.77 Hz, 1 H), 4.58 - 4.73 (m, 3 H), 4.42 (dt, *J*=9.03, 6.27 Hz, 1 H), 3.90 (s, 5 H), 3.30 (br s, 2 H), 2.39 - 2.89 (m, 6 H)。

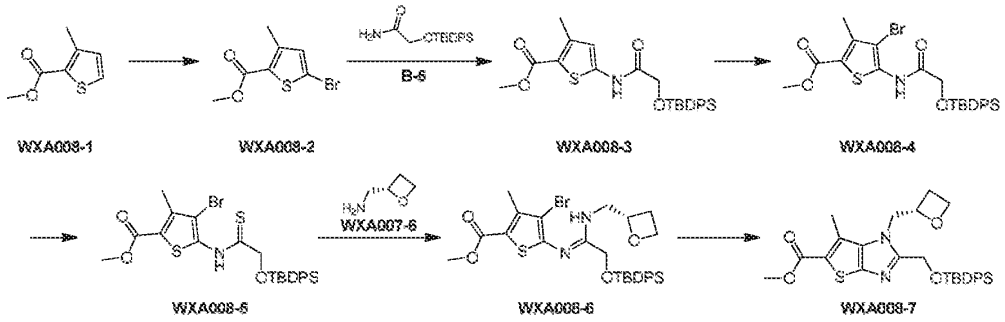
步骤 10：化合物 **WXA007** 的合成

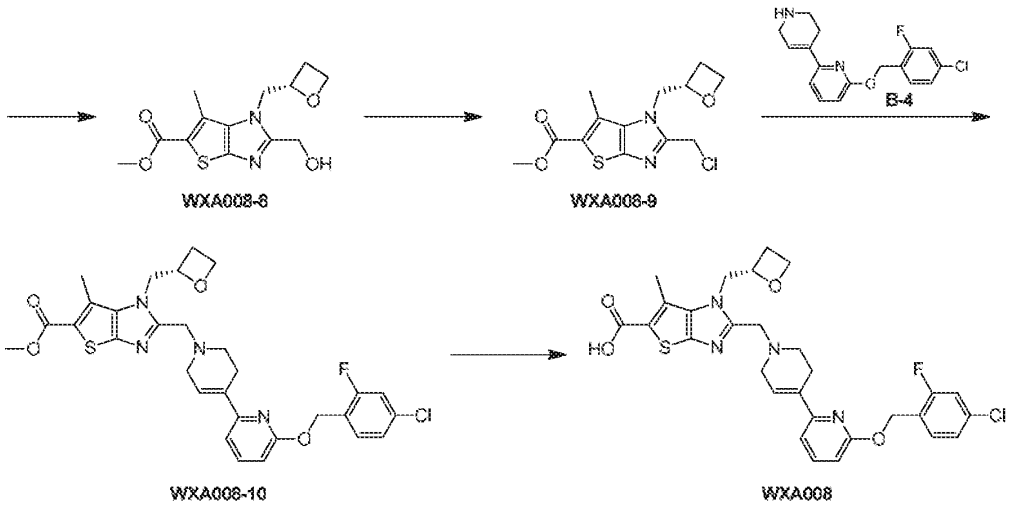
将 **WXA007-11** (60 mg, 99.82 μmol, 1 eq)，MeOH(1 mL)，THF(1 mL)，水 (0.50 mL)加入反应瓶中，加入氢氧化锂一水合物(50 mg, 1.19 mmol, 11.94 eq)，于 20℃下搅拌 12 小时。向反应液中滴加盐酸（1M），调节 pH 约为 7，浓缩得粗品，经制备 TLC（DCM:MeOH=10:1）分离纯化得 **WXA007**。LCMS: m/z = 586.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (br t, *J*=7.91 Hz, 1 H), 7.55 (br t, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.47 (br d, *J*=10.29 Hz, 1 H), 7.30 (br d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.08 (br d, *J*=7.28 Hz, 1 H), 6.67 - 6.79 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.02 (br s, 1 H), 4.43 - 4.61 (m, 3 H), 4.32 - 4.40 (m, 1 H), 3.78 - 3.94 (m, 2 H), 3.21 - 3.24 (m, 2 H), 2.70 (br s, 4 H), 2.30 - 2.44 (m, 2 H)。

实施例 7



合成路线：





步骤 1：化合物 **WXA008-2** 的合成

将 **WXA008-1** (6 g, 38.41 mmol, 1 eq)，无水 THF (75 mL)加入反应瓶中，于-30℃，氮气氛围下加入二异丙基氨基锂的 THF 溶液(2 M, 21.60 mL, 1.12 eq)，于-30℃下搅拌 0.5 小时，加入四溴化碳 (13.38 g, 40.35 mmol, 1.05 eq)，于-30℃下搅拌 0.5 小时，升至 20℃搅拌 5 小时。将反应液旋干，加入水（5 mL），乙酸乙酯（5 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（5 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤旋干得粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-20:1）分离纯化得 **WXA008-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.90 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H)。

步骤 2：化合物 **WXA008-3** 的合成

将 **WXA008-2** (1.6 g, 6.81 mmol, 1 eq)，**B-5** (2.13g, 6.81 mmol, 1 eq)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (787.58 mg, 1.36 mmol, 0.2 eq)，碳酸钾 (1.88 g, 13.61 mmol, 2 eq)，甲苯(16 mL)加入反应瓶中，氮气氛围下加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (623.21 mg, 680.57 μmol, 0.1 eq)，于 100℃搅拌 12 小时。将反应液过滤（硅藻土助滤），加入乙酸乙酯（10 mL）洗涤滤饼，有机相用水（10 mL）洗涤，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品。向粗品中加入 MeOH（10 mL），于 20℃下搅拌 16 小时，过滤，收集滤饼得到 **WXA008-3**。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 4 H), 7.39 - 7.53 (m, 6 H), 6.53 (s, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.16 (s, 9 H)。

步骤 3：化合物 **WXA008-4** 的合成

将 **WXA008-3** (1.3 g, 2.78 mmol, 1 eq)，*N*-溴代丁二酰亚胺(519.50 mg, 2.92 mmol, 1.05 eq)，THF (13 mL)加入反应瓶中，于 20℃下搅拌 5 小时。将反应液旋干，加入水（15 mL），乙酸乙酯（15 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（15mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，经柱层析（PE:EA=5:1）分离纯化得 **WXA008-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.70 (s, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 4 H), 7.39 - 7.49 (m, 6 H), 4.31 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.19 (s, 9 H)。

步骤 4：化合物 **WXA008-5** 的合成

将 **WXA008-4** (1.1 g, 2.01 mmol, 1 eq)，二氧六环 (11 mL) 加入反应瓶中，加入劳森试剂 (814.05

mg, 2.01 mmol, 1 eq)，于 110℃下搅拌 2 小时。将反应液旋干，得到粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-5:1）分离纯化得 **WXA008-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.27 (br s, 1 H), 7.67 (br d, *J*=6.53 Hz, 4 H), 7.38 - 7.52 (m, 6 H), 4.62 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H)。

步骤 5：化合物 **WXA008-6** 的合成

将 **WXA008-5** (1.3 g, 2.31 mmol,1 eq) ，DMF(14 mL) 加入反应瓶中，加入醋酸银 (771.34 mg, 4.62 mmol, 236.61 μL, 2 eq) ，**WXA007-6** (390.00 mg, 4.48 mmol, 1.94 eq) ，于 20℃搅拌 12 小时。将反应液加入水（50 mL）中，用乙酸乙酯（50 mL）萃取 5 次，合并有机相，饱和氯化钠水溶液（50mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-5:1）分离纯化得 **WXA008-6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (br d, J=5.52 Hz, 4 H), 7.38 - 7.48 (m, 6 H), 5.12 (br s, 1 H), 4.73 (br d, *J*=6.78 Hz, 1 H), 4.49 - 4.59 (m, 1 H), 4.31 - 4.47 (m, 2 H), 3.88 (br d, *J*=13.80 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.67 (br s, 1 H), 2.57 - 2.82 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.10 (s, 9 H)。

步骤 6：化合物 **WXA008-7** 的合成

将 **WXA008-6** (200 mg, 324.86 μmol, 1 eq)，DMF (4 mL)加入反应瓶中，依次加入碘化亚铜 (6.19 mg, 32.49 μmol, 0.1 eq)，*N,N'*-二甲基乙二胺(5.73 mg, 64.97 μmol, 6.99 μL, 0.2 eq)，碳酸钾 (89.79 mg, 649.72 μmol, 2 eq)，在氮气氛围中，于 80℃下搅拌 12 小时。向反应液中加入水（10 mL），乙酸乙酯（10 mL）萃取 4 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，经制备 TLC（PE:EA=3:1）分离纯化得 **WXA008-7**。LCMS: m/z = 535.0 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 **WXA008-8** 的合成

将 **WXA008-7** (90 mg, 168.31 μmol, 1 eq)，THF (1 mL) 加入反应瓶中，加入四丁基氟化铵的 THF 溶液 (1 M, 201.97 μL, 1.2 eq)，于 20℃下搅拌 2 小时。向反应液中加入水（10 mL），乙酸乙酯（10 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（10mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，经制备 TLC（DCM:MeOH=20:1）分离纯化得 **WXA008-8**。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 5.15 - 5.26 (m, 1 H), 4.82 - 4.94 (m, 2 H), 4.66 - 4.76 (m, 1 H), 4.57 - 4.65 (m, 1 H), 4.48 - 4.56 (m, 1 H), 4.43 (dt, *J*=9.29, 6.02 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.75 - 2.87 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 2.45 - 2.58 (m, 1 H)。

步骤 8：化合物 **WXA008-9** 的合成

将 **WXA008-8** (24 mg, 80.99 μmol,1 eq)，DCM (1 mL) 加入反应瓶中，加入三乙胺 (24.59 mg, 242.96 μmol, 33.82 μL, 3 eq) ，于 0℃下加入对甲苯磺酰氯 (30.88 mg,161.98 μmol, 2 eq)，于 20℃下搅拌 2 小时。向反应液中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（10mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，经制备 TLC（PE:EA=3:1）分离纯化得 **WXA008-9**。LCMS: m/z = 314.8 $[M+H]^+$。

步骤 9：化合物 **WXA008-10** 的合成

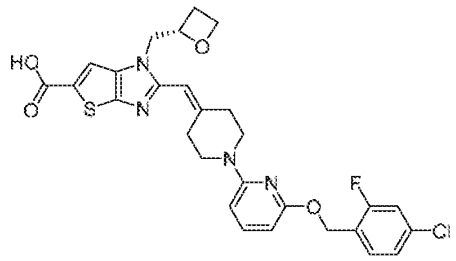
将 **WXA008-9** (10 mg, 31.77 μmol, 1eq) ，**B-4** (10.23 mg, 32.09 μmol, 1.01 eq)，碳酸钾 (9.00 mg, 65.12 μmol, 2.05 eq) ，乙腈 (1 mL) 加入反应瓶中，于 60℃下搅拌 12 小时。将反应液旋干，加入

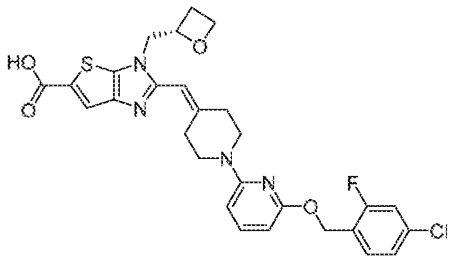
水（10 mL），乙酸乙酯（10 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液（10mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，经制备 TLC（DCM:MeOH=20:1）分离纯化得到 **WXA008-10**。LCMS: m/z = 596.9 $[M+H]^+$。

步骤 10：化合物 **WXA008** 的合成

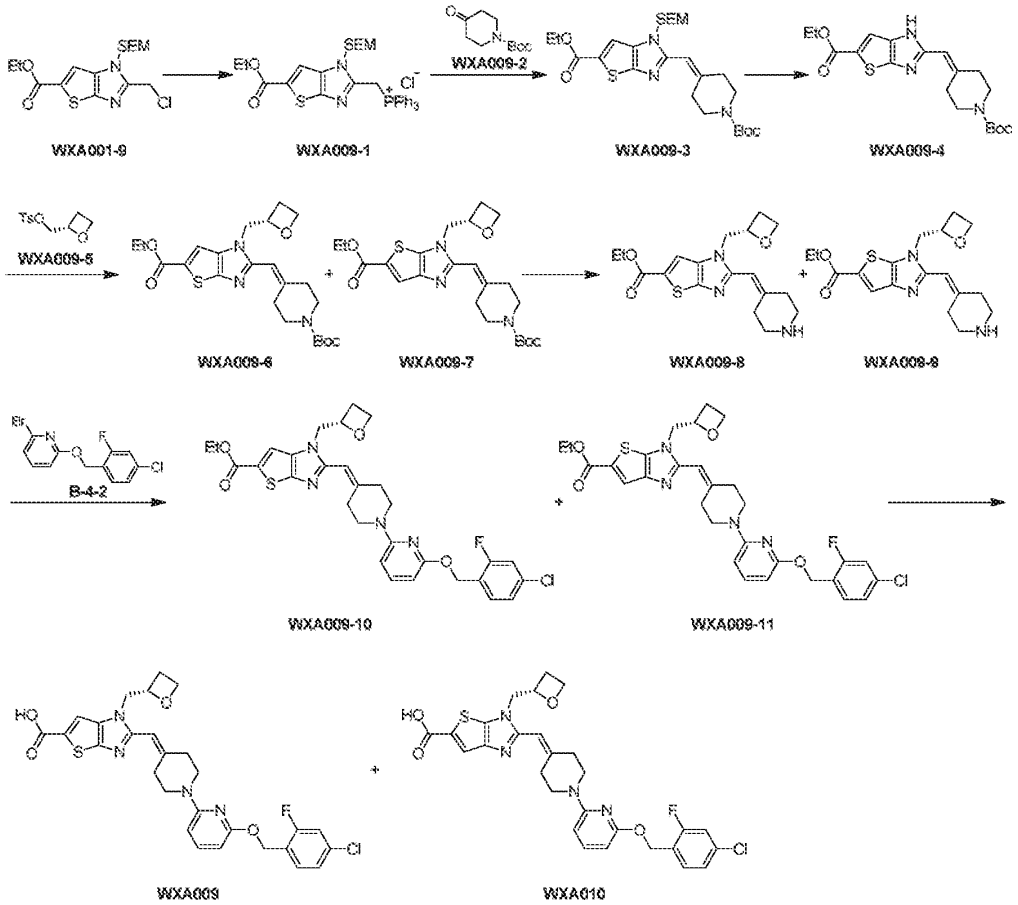
将 **WXA008-10** (10 mg, 16.75 μmol, 1 eq) ，氢氧化锂一水合物 (3.51 mg, 83.74 μmol, 5 eq)，THF (0.5 mL) ，MeOH (0.5 mL) ，水 (0.5 mL) 加入反应瓶中，于 20℃下搅拌 12 小时。反应液经制备高效液相色谱（色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm;流动相: [水(0.05%氨水)-乙腈];B(乙腈)%: 16%-70%,8min）分离纯化得到 **WXA008**。LCMS: m/z = 583.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.04, 2.01 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.41, 1.63 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 6.70 - 6.76 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.05 (br d, *J*=7.03 Hz, 1 H), 4.71 - 4.82 (m, 1 H), 4.60 (br d, *J*=13.05 Hz, 1 H), 4.43 - 4.54 (m, 1 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 3.95 (d, *J*=13.55 Hz, 1 H), 3.79 (d, *J*=13.30 Hz, 1 H), 3.10 - 3.26 (m, 2 H), 2.65 - 2.74 (m, 6 H), 2.37 - 2.48 (m, 2 H), 2.33 (s, 1 H)。

实施例 8





合成路线：



步骤 1：化合物 **WXA009-1** 的合成

向反应瓶中加入 **WXA001-9** (200 mg, 533.39 μmol, 1 *eq*) ，三苯基膦 (140.00 mg, 533.77 μmol, 1.00 *eq*) ，乙腈 (2 mL) ，于 80℃下搅拌 3 小时。未进行后处理，粗品 **WXA009-1** 的乙腈溶液直接进行下一步反应。LCMS: m/z = 601.1 $[M-Cl]^+$。

步骤 2：化合物 **WXA009-3** 的合成

向盛有 **WXA009-1**(339.9 mg, 533.39 μmol, 1 *eq*)的乙腈溶液中加入 **WXA009-2** (110 mg, 552.08 μmol, 1.04 *eq*) ，乙腈 (2 mL) ，碳酸铯 (260.68 mg, 800.09 μmol, 1.50 *eq*) ，于 80℃下反应 16 小时。向反应液加入水 10 mL，用乙酸乙酯（10mL）萃取 3 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得 **WXA009-3** 粗品，经制备 TLC (PE:EA=2:1)分离纯化得 **WXA009-3**。LCMS: m/z = 522.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **WXA009-4** 的合成

向反应瓶中加入 **WXA009-3** (124 mg, 237.66 μmol, 1 *eq*)，四丁基氟化铵的 THF 溶液 (1 M, 6 mL, 25.25 *eq*) ，于 25℃下反应 16 小时，浓缩反应液，加入水 20 mL，用 DCM (10mL)萃取 2 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到 **WXA009-4** 粗品。LCMS: m/z = 391.9 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **WXA009-6** 和 **WXA009-7** 的合成

向反应瓶中加入 **WXA009-4** (134 mg, 342.29 μmol, 1 *eq*) ，**WXA009-5** (114.8 mg, 421.62 μmol, 89% 纯度, 1.23 *eq*)，碳酸铯 (300 mg, 920.76 μmol, 2.69 *eq*)，乙腈 (2 mL)，在氮气氛围下，于 80℃反应 12 小时。反应液过硅藻土，滤饼用乙酸乙酯 10 mL 淋洗，收集有机相用饱和食盐水 10mL 洗涤，水相用乙酸乙酯 10mL 萃取 2 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，经制备 TLC (PE:EA=1:1)分离纯化得到 **WXA009-6** 和 **WXA009-7** 混合物。LCMS(保留时间: 0.908min): m/z = 462.1 $[M+H]^+$；LCMS(保留时间: 0.983min): m/z = 462.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 **WXA009-8** 和 **WXA009-9** 的合成

向反应瓶中加入 **WXA009-6** 和 **WXA009-7** 混合物(66 mg, 142.98 μmol, 1 *eq*)，DCM (2 mL) ，三氟乙酸 (308.00 mg, 2.70 mmol, 200 μL, 19 *eq*) ，于 25℃下反应 16 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液，调节 pH 至 7，用 DCM(10mL)萃取 2 次，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到 **WXA009-8** 和 **WXA009-9** 混合物粗品。LCMS: m/z = 362.0 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 **WXA009-10** 和 **WXA009-11** 的合成

向反应瓶中加入 **WXA009-8** 和 **WXA009-9** 的混合物(18 mg, 49.80 μmol, 1 *eq*)，**B-4-2** (18.00 mg, 56.86 μmol, 1.14 *eq*)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.14 mg, 1.24 μmol, 0.025 *eq*) ，碳酸铯 (16.23 mg, 49.80 μmol, 1 *eq*) ，2-双环己基膦-*2′,6′*-二异丙氧基联苯 (1.16 mg, 2.49 μmol, 0.05 *eq*)，甲苯 (1 mL)，氮气氛围下，于 100℃反应 12 小时。将反应液浓缩得到粗品，经制备 TLC (PE:EA=1:1)分离纯化得 **WXA009-10** 和 **WXA009-11** 的混合物。LCMS(保留时间: 1.045min): m/z = 597.1 $[M+H]^+$；LCMS(保留时间: 1.132min): m/z = 597.2 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 **WXA009** 和 **WXA010** 的合成

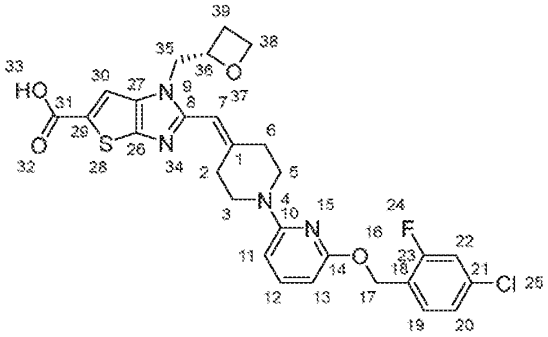
向反应瓶中加入 **WXA009-10** 和 **WXA009-11** 的混合物 (48 mg, 80.38 μmol, 1 *eq*)，氢氧化锂一水合物 (12 mg, 285.96 μmol, 3.56 *eq*)，THF (1 mL)，MeOH (1 mL)，水(0.5 mL)，于 25℃下反应 24 小时。将反应液浓缩，加入 DCM 10mL, 用 1M 盐酸水溶液调节 pH 至 7，将有机相浓缩得到粗品，经制备 TLC (DCM:MeOH=10:1)分离纯化得到 **WXA009** 和 **WXA010** 的混合物。LCMS(保留时间: 0.939min): m/z = 569.1 $[M+H]^+$；LCMS(保留时间: 1.017min): m/z = 569.1 $[M+H]^+$。混合物经过超临界流体色谱分离（色谱柱 CHIRALPAKR IG(Particle Size:10μm;Dimensions:30mmØ*250mmL);流动相: 超临界 CO_2, B:EtOH(0.1%NH_3H_2O), A:B =40:60, 80mL/min(体积比，等度洗脱)得 **WXA009**（保留时间：4.39min）和 **WXA010**（保留时间：6.06 min）。

WXA009：LCMS: m/z = 569.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41 - 7.59 (m, 4 H), 7.30 (br d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 6.34 - 6.50 (m, 2 H), 6.07 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.98 (br s, 1 H), 4.35 - 4.53 (m, 3 H), 4.24 - 4.33 (m, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 4 H), 3.05 (br s, 2 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 2.28 - 2.43 (m, 3 H)。

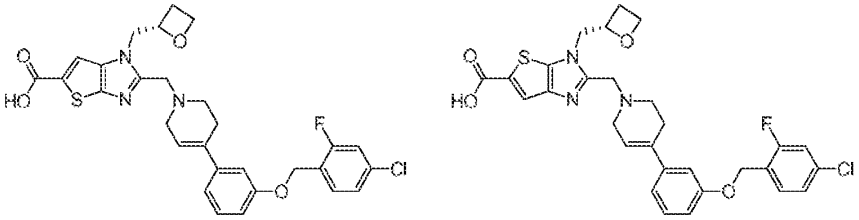
WXA010：LCMS: m/z = 569.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.36 - 7.57 (m, 4 H), 7.30 (br d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 6.34 - 6.48 (m, 2 H), 6.07 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 5.05 (br s, 1 H), 4.41 - 4.52 (m, 2 H), 4.32 (br d, *J*=11.54 Hz, 2 H), 3.62 (br d, *J*=17.32 Hz, 4 H), 3.02 (br s, 2 H), 2.63 - 2.75 (m, 1

H), 2.30 - 2.43 (m, 3 H)。

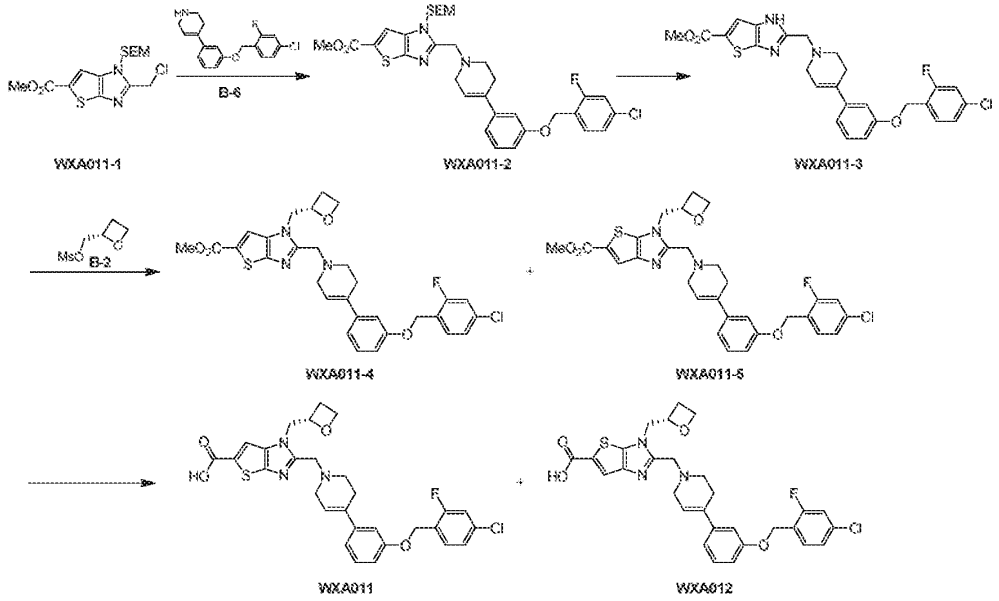
WXA009 经二维核磁 NOE 鉴定 C_{35}-H 与 C_{30}-H 相关，产物结构正确。



实施例 9



合成路线：



步骤 1：化合物 **WXA011-2** 的合成

将 **WXA011-1** (360 mg, 997.42 μmol, 1 eq)和 **B-6** (417 mg, 1.19 mmol,91%纯度, 1.2 eq) 加入到盛有 5 mL 乙腈的反应瓶中，加入碳酸钾 (290 mg, 2.10 mmol, 2.10 eq)，于 80℃搅拌 12 小时，反应液浓缩，加入水 20 mL，用乙酸乙酯(20mL)萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩，得粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-5:1）分离纯化得到 **WXA011-2**。LCMS: m/z = 642.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **WXA011-3** 的合成

将 **WXA011-2** (600 mg, 901.70 μmol, 96.52%纯度, 1 eq) 加入到盛有 10 mLDCM 的反应瓶中，加入三氟乙酸 (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 29.96 eq)，于 28℃搅拌 12 小时，反应液浓缩，加入乙酸乙酯(20mL)溶解，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8，加入乙酸乙酯(20mL)萃取 2 次，合并有机相，经饱和食盐水溶液（20mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-1:1）分离纯化得到 **WXA011-3**。LCMS: m/z = 512.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **WXA011-4** 和 **WXA011-5** 的合成

将 **WXA011-3** (200 mg, 367.31 μmol, 94.03% 纯度, 1 eq)加入到盛有 5 mL 乙腈的反应瓶中，加入 **B-2** (200 mg, 1.20 mmol, 3.28 eq) 和碳酸铯 (350 mg, 1.07 mmol, 2.92 eq)，于 80℃搅拌 20 小时，反应液浓缩，加入水（20 mL），乙酸乙酯(20mL)萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-1:1）分离纯化得到 **WXA011-4** 和 **WXA011-5** 的混合物。LCMS(保留时间: 2.467min): m/z = 582.1 $[M+H]^+$；LCMS(保留时间: 2.501min): m/z = 582.1 $[M+H]^+$.

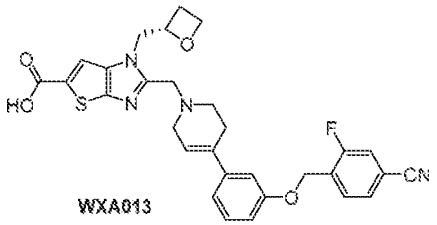
步骤 4：化合物 **WXA011** 和 **WXA012** 的合成

将 **WXA011-4** 和 **WXA011-5** 的混合物 (150 mg, 235.20 μmol, 91.27 纯度, 1 eq)加入到盛有水(1 mL) 和 THF (5 mL) 的反应瓶中，加入氢氧化锂一水合物 (210 mg, 5.00 mmol, 21.28 eq)，于 50℃搅拌 16 小时，反应液浓缩，加入 10mL 水溶解，用柠檬酸水溶液（1M）调节 pH 至约 6，加入 DCM(15mL)萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水溶液（10mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经柱层析（DCM:MeOH=1:0-16:1）分离纯化得到 **WXA011** 和 **WXA012** 的混合物。经过超临界流体色谱分离（色谱柱：CHIRALPAK R AD(Particle Size:10μm ; Dimensions:30mmØ*250mmL);流动相: 超临界 CO_2, B:EtOH(0.1%NH_3H_2O)，A:B = 70:50, 70mL/min (体积比 ,等度洗脱)，得 **WXA011**（保留时间：6.6 min）和 **WXA012**（保留时间：11.6 min）。

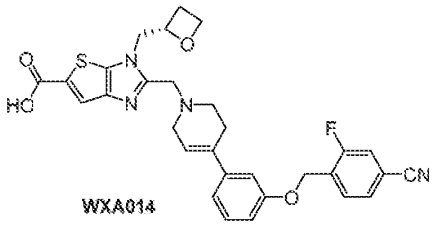
WXA011：LCMS: m/z = 568.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 (br s, 1 H), 7.45 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 6.98 - 7.05 (m, 2 H), 6.86 (dd, *J*=8.28, 2.01 Hz, 1 H), 6.07 (br s, 1 H), 5.12 (br s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.50 - 4.64 (m, 3 H), 4.33 - 4.40 (m, 1 H), 4.08 (br s, 2 H), 3.44 (br s, 2 H), 3.02 (br s, 2 H), 2.69 (br d, *J*=9.79 Hz, 1 H), 2.63 (br s, 2 H), 2.33 - 2.44 (m, 1 H)。

WXA012：LCMS: m/z = 568.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.88 (s, 1 H), 7.45 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 6.85 (dd, *J*=8.16, 2.13 Hz, 1 H), 6.06 (br s, 1 H), 5.22 (br s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.46 - 4.67 (m, 3 H), 4.39 - 4.45 (m, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.33 (br s, 2 H), 2.87 - 2.95 (m, 2 H), 2.65 - 2.69 (m, 1 H), 2.57 (br s, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H)。

实施例 10



WXA013



WXA014

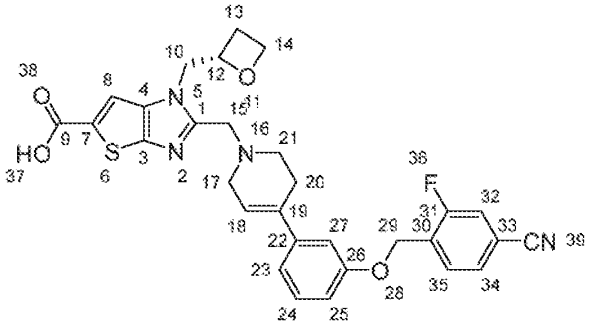
参照**实施例 9** 中步骤 1~4 的合成方法，用片段 **B-7** 替代 **B-6** 合成**实施例 10**。

WXA013 和 **WXA014** 的混合物经过超临界流体色谱分离（色谱柱 CHIRALCELR IG(Particle Size:10μm ; Dimensions:30mmØ*250mmL)); 流动相: 超临界 CO_2, B:EtOH(0.1%NH_3H_2O), A:B =40:60, 80mL/min(体积比 ,等度洗脱)，得 **WXA013**（保留时间：7.08 min）和 **WXA014**（保留时间：8.87 min）。

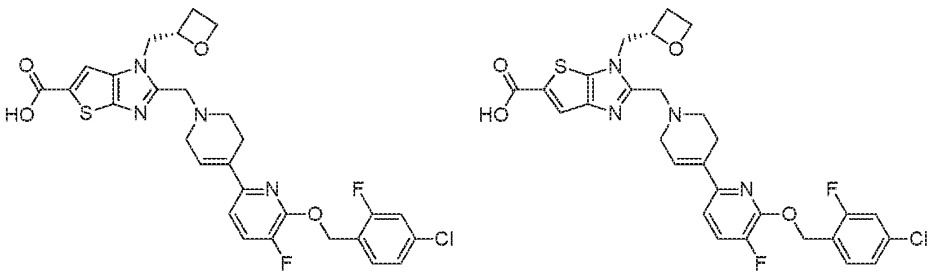
WXA013：LCMS: m/z = 559.1 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 (dd, *J*=9.29, 1.51 Hz, 1 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 7.04 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.86 (dd, *J*=8.16, 2.13 Hz, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 5.14 (br s, 1 H), 4.49 - 4.66 (m, 3 H), 4.37 (dt, *J*=9.29, 5.90 Hz, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.42 (br s, 2 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 2.66 - 2.73 (m, 1 H), 2.62 (br s, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H)。

WXA014：LCMS: m/z = 559.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.68 (br t, *J*=7.28 Hz, 1 H), 7.49 (br d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.38 (br d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.98 - 7.11 (m, 2 H), 6.81 - 6.94 (m, 1 H), 6.07 (br s, 1 H), 5.19 (br s, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.51 - 4.78 (m, 3 H), 4.38 - 4.47 (m, 1 H), 4.29 (br s, 2 H), 3.64 (br s, 2 H), 3.21 (br s, 2 H), 2.73 (br s, 2 H), 2.69 (br s, 1 H), 2.41 - 2.51 (m, 1 H)。

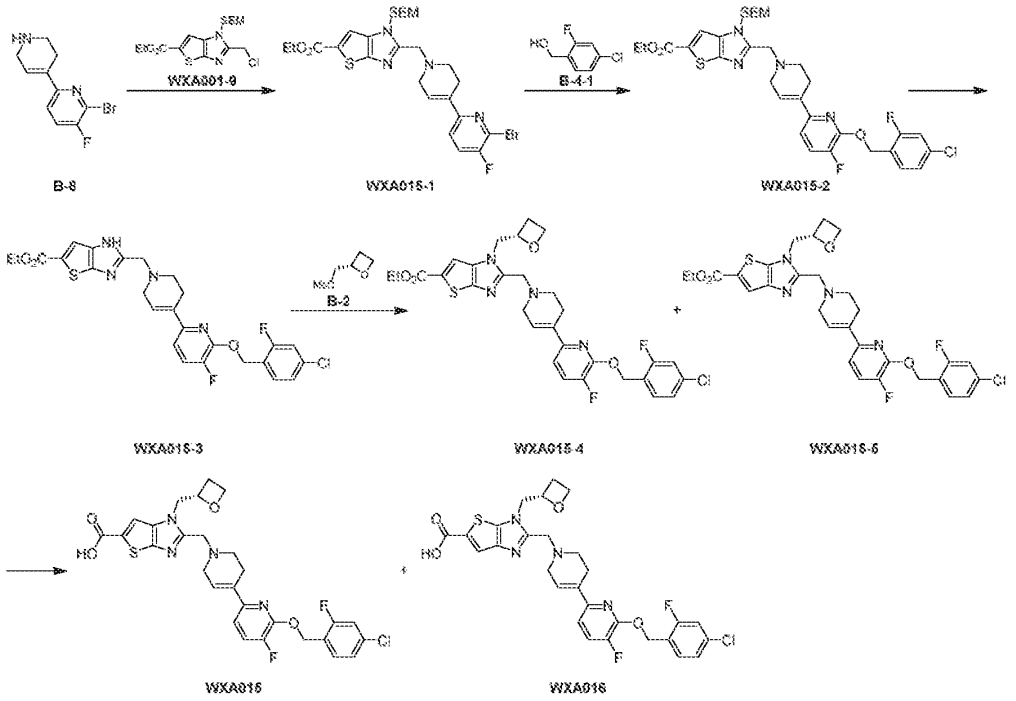
WXA013 经二维核磁 NOE 鉴定 C_{10}-H 与 C_8-H 相关，产物结构正确。



实施例 11



合成路线：



步骤 1：化合物 **WXA015-1** 的合成

将 **B-8** (0.39 g, 1.52 mmol, 1 *eq*)，**WXA001-9** (0.58 g, 1.55 mmol, 1.02 *eq*) ，碳酸钾 (0.39 g, 2.82 mmol, 1.86 *eq*) ，4 mL 乙腈加入反应瓶中，于 60℃搅拌 12 小时。反应液浓缩，加入水（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（20mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-3:1）分离纯化得到 **WXA015-1**。LCMS: m/z = 597.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **WXA015-2** 的合成

将 **WXA015-1** (0.72 g, 1.21 mmol, 1 *eq*)，**B-4-1** (216.00 mg, 1.35 mmol, 1.11 *eq*)，碳酸铯 (720.00 mg, 2.21 mmol, 1.83 *eq*) ，2-双环己基膦-*2',6'*-二异丙氧基联苯 (72.00 mg, 154.30 μmol, 1.28e-1 *eq*) ，二氧六环 (8 mL)加入反应瓶中，氮气氛围下加入醋酸钯 (72.00 mg, 320.70 μmol, 2.65e-1 *eq*) ，于 100℃下搅拌 2.5 小时，反应液浓缩，加入水（50 mL），用乙酸乙酯（50 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和食盐水（50mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经柱层析（PE:EA=1:0-5:1）分离纯化得到 **WXA015-2**。LCMS: m/z = 675.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **WXA015-3** 的合成

将 **WXA015-2** (0.15 g, 222.14 μmol, 1 *eq*) ，THF (3 mL)加入反应瓶中，加入四丁基氟化铵 (1 M, 2.11 mL, 9.5 *eq*) ，于 60℃搅拌 12 小时，反应液浓缩，加入水（10 mL），用乙酸乙酯（10 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和食盐水（10mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经制备 TLC（DCM:MeOH=20:1）分离纯化得到 **WXA015-3**。LCMS: m/z = 545.0 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **WXA015-4** 和 **WXA015-5** 的合成

将 **WXA015-3** (0.1 g, 183.49 μmol, 1 *eq*)，**B-2** (92 mg, 553.57 μmol, 3.02 *eq*) ，碳酸铯 (0.18 g,

552.45 μmol, 3.01 *eq*），乙腈（2 mL）加入到反应瓶中，于 80℃搅拌 12 小时，反应液浓缩，加入水（10 mL），用乙酸乙酯（10 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩得到粗品，经制备 TLC（DCM:MeOH=20:1）分离纯化得到 **WXA015-4** 和 **WXA015-5** 的混合物。LCMS: m/z = 615.0 $[M+H]^+$。

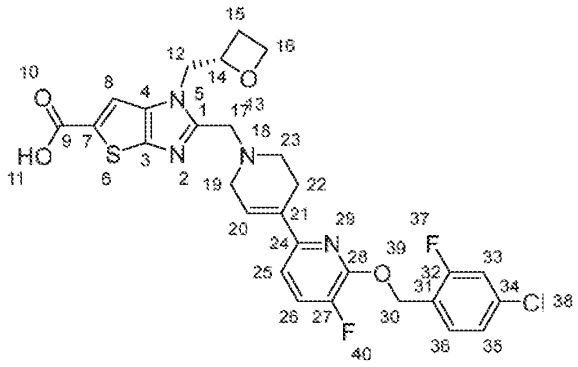
步骤 5：化合物 **WXA015** 和 **WXA016** 的合成

将 **WXA015-4** 和 **WXA015-5** 的混合物（80 mg, 130.06 μmol, 1 *eq*），氢氧化锂一水合物（80 mg, 1.91 mmol, 14.66 *eq*），THF (0.5 mL)，MeOH (0.5 mL)，水 (0.5 mL) 加入反应瓶中，于 25℃搅拌 1.5 小时，反应液经制备高效液相色谱（色谱柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3μm;流动相: [水(0.05%NH_3H_2O)-乙腈];B(乙腈)%: 15%-45%,8min）分离纯化得 **WXA015** 和 **WXA016** 混合物。经过超临界流体色谱分离（色谱柱：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相: 超临界 CO_2, B: EtOH(0.1% NH3H2O), A:B =55:45, 80ml/min(体积比 ,等度洗脱)，得 **WXA015**（保留时间：5.05min）和 **WXA016**（保留时间：7.2 min）。

WXA015：LCMS: m/z = 587.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.62 (s, 1 H), 7.51 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J*=10.16, 8.16 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.04 (dd, *J*=8.16, 2.64 Hz, 1 H), 6.63 (br s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.13 - 5.22 (m, 1 H), 4.51 - 4.69 (m, 3 H), 4.41 (dt, *J*=9.22, 5.93 Hz, 1 H), 3.87 - 3.99 (m, 2 H), 3.22 (br s, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 2 H), 2.66 - 2.74 (m, 1 H), 2.58 (br s, 2 H), 2.41 - 2.51 (m, 1 H)。

WXA016：LCMS: m/z = 587.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.61 (s, 1 H), 7.53 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J*=10.29, 8.28 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.05 (dd, *J*=8.16, 2.64 Hz, 1 H), 6.65 (br s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 5.26 (br d, *J*=5.02 Hz, 1 H), 4.57 - 4.73 (m, 2 H), 4.39 - 4.55 (m, 2 H), 3.85 - 4.04 (m, 2 H), 3.24 (br s, 2 H), 2.77 - 2.83 (m, 2 H), 2.72 (br d, *J*=6.27 Hz, 1 H), 2.59 (br s, 2 H), 2.53 (br d, *J*=8.78 Hz, 1 H)。

WXA015 经二维核磁 NOE 鉴定 C_{12}-H 与 C_8-H 相关，产物结构正确。



实验例 1、体外细胞活性测试

1.材料

1) 细胞株

该细胞由上海药明康德新药开有限公司构建。详细信息如下表。

靶点	宿主细胞
GLP-1	HEK293

2) 试剂

cAMP Detection Kit, Cisbio (Cat # 62AM4PEJ)
1M HEPES, Invitrogen (Cat # 15630-106)
1X HBSS, Invitrogen (Cat # 14025)
BSA, Sigma (Cat # B2064)
IBMX, Sigma (Cat # I5879)
艾塞那肽, Hao Yuan (HY-13443A)

3) 仪器

OptiPlate-384, White, PerkinElmer (Cat # 6007290); 384 well plate for Echo, Labcyte (Cat#P-05525); EnVision, PerkinElmer; Vi-cell counter, Beckman(Cat# Vi-CELL™ XR Cell Viability Analyzer)

4) 化合物信息

用DMSO将化合物配制为30μM的工作浓度。本试验中，各样品使用量为5 μL。

2. 方法

1) 实验材料

实验缓冲液

体积	终浓度
24.5mL Hanks Buffer Saline Solution (HBSS)	1x
125μL HEPES 1M	5mM
333μL 7.5% BSA Solution	0.1%
25μL IBMX 500mmol/L	0.5mmol/L
调节pH至7.4 并用HBSS 1x定容至25mL。	

检测试剂制备

制备cAMP检测试剂：将250 μL cAMP-D2, 250μL anti-cAMP cryptate reagent添加至4 mL lysis buffer中，轻轻混匀。

2) 实验方法

a) 制备化合物板：

待测化合物做10个点3倍稀释，起始浓度为30μM，Bravo完成稀释。

参照化合物艾塞那肽做10个点3倍稀释，起始浓度为500 nM，Bravo完成稀释。

b) 转移化合物：

1) 使用Echo转移100 nL化合物至OptiPlate-384 plate。

2) 将OptiPlate-384 plate在1000 rpm离心5秒。

c) 细胞悬液的制备

1) 将一支GLP-1细胞冻存管迅速置于37℃温水中解冻。

2) 将细胞悬液转移至Transfer15 mL离心管中，用10 mL HBSS轻柔冲洗。

3) 将离心管在1000 rpm室温离心1分钟。

4) 弃去上清。

5) 轻柔打散底部细胞并再用10mL HBSS轻柔冲洗，离心沉降细胞，最后用实验缓冲液重悬细胞。

6) 利用Vi-cell测量细胞密度与活度。

7) 用实验缓冲液将GLP-1细胞浓度稀释至$2.0*10^5$ /mL。

8) 在OptiPlate-384 plate中转入100 nL稀释好的细胞悬液。

9) 室温孵育30分钟。

d) 加入检测试剂：

1) 在OptiPlate-384 plate空孔中加入10μL 800nM梯度稀释好的cAMP标准品。

2) 加入10μLcAMP检测试剂。

3) 用TopSeal-A film覆盖OptiPlate-384 plate，室温孵育60分钟。

揭去 TopSeal-A,在 EnVision 读数。

实验结果见表 1：

表 1 体外细胞活性测试结果

化合物	Human-GLP1，EC_{50} (nM)
WXA001	0.67
WXA002	2.7
WXA003	1.07
WXA004	1.9
WXA005	0.37
WXA006	1.44
WXA007	0.20
WXA008	2.46
WXA011	1.94
WXA012	9.4
WXA013	2.46
WXA014	9.6
WXA015	1.64
WXA016	3.52

结论：本发明化合物表现出较优的对 GLP-1 受体的激动能力。

实验例 2、小鼠体内 DMPK 研究

实验目的：

以雄性 C57 小鼠为受试动物，单次给药后测定化合物血药浓度并评估药代动力学行为。

实验操作：

选择健康成年雄性 C57 小鼠 3 只为口服组。口服组溶媒为 20%PEG400/10% solutol/70% 水，待测化合物与溶媒混合后，涡旋并超声，制备得到 0.5 mg/mL 澄清溶液。小鼠 5 mg/kg 口服给药后，收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。实验结果见表 2：

表 2 本发明化合物 PK 测试结果

化合物编号	C_{max} (nM)	Oral DNAUC (nM.h/mpk)	Vd_{ss} (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	$T_{1/2}$ (h)	F%
WXA001	1763	647.4	1.87	104	2.07	220%
WXA005	835	301.8	2.84	63.6	2.47	63%
WXA006	865	307.4	--	--	1.43	--

注：--表示未测；PEG 表示聚乙二醇；solutol 表示聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯；C_{max} 为最大浓度；DNAUC= AUC_{PO}/Dose，AUC_{PO} 为口服暴露量，Dose 为药物剂量；Vd_{ss} 为分布容积；Cl 为清除率；$T_{1/2}$ 为半衰期。

结论：本发明化合物表现较高的口服暴露量，较大的分布容积及较好的口服生物利用度，展现了口服药物所具有的良好药代动力学特性。

实验例 3、食蟹猴体内 DMPK 研究

实验目的：

以雄性食蟹猴为受试动物，单次给药后测定化合物血药浓度并评估药代动力学行为。

实验操作：

选择健康雄性食蟹猴 2 只为口服组。口服组溶媒为 20%PEG400+10% solutol +70% 水。待测化合物与溶媒混合后，涡旋并超声，制备得到 0.5 mg/mL 近似澄清溶液。食蟹猴口服给药剂量为：3 mg/kg，口服给药后，收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。实验结果见表 3：

表 3 本发明化合物 PK 测试结果

化合物编号	C_{max} (nM)	Oral DNAUC (nM.h/mpk)	Vd_{ss} (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	$T_{1/2}$ (h)	F%
WXA001	28.3	74	0.73	22.7	ND	5.6%
WXA005	245	889	0.59	10.7	4.94	31%

结论：本发明化合物表现较高的口服暴露量，较大的分布容积及较好的口服生物利用度，展现了口服药物所具有的良好药代动力学特性。

实验例 4、hERG 测试

1. 测试目的

使用全自动膜片钳方法测试化合物对hERG钾通道(human Ether-a-go-go Related Gene potassium channel) 电流的影响。

2 实验方法

2.1 细胞准备

CHO-hERG 细胞培养于 175 cm^2 培养瓶中，待细胞密度生长到 60~80%，移走培养液，用 7 mL PBS（Phosphate Buffered Saline 磷酸盐缓冲液）洗一遍，然后加入 3 mL Detachin 消化。待消化完全后加入 7 mL 培养液中和，然后离心，吸走上清液，再加入 5 mL 培养液重悬，以确保细胞密度为 2~5×10^6/mL。

2.2 溶液配制

细胞外液配方 (mM)：140 NaCl, 5 KCl, 1 $CaCl_2$, 1.25 $MgCl_2$, 10 HEPES and 10 Glucose，用 NaOH 调节 pH 至 7.4。

细胞内液配方 (mM)：140 KCl, 1 $MgCl_2$, 1 $CaCl_2$, 10 EGTA and 10 HEPES，用 KOH 调节 pH 至 7.2。

2.3 电生理记录过程

单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由 Qpatch 仪器自动完成，在获得全细胞记录模式后，细胞钳制在-80 毫伏，在给予一个 5 秒的+40 毫伏去极化刺激前，先给予一个 50 毫秒的-50 毫伏前置电压，然后复极化到-50 毫伏维持 5 秒，再回到-80 毫伏。每 15 秒施加此电压刺激，记录 2 分钟后给予细胞外液记录 5 分钟，然后开始给药过程，化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予 2.5 分钟，连续给完所有浓度后，给予阳性对照化合物(Cisapride)3 μM Cisapride。每个浓度至少测试 3 个细胞 ($n \geq 3$)。

2.4 化合物准备

将化合物母液用 DMSO 进行稀释，取 10 μL 化合物母液加入至 20 μL DMSO 溶液中，3 倍连续稀释至 6 个 DMSO 浓度。分别取 4 μL 6 个 DMSO 浓度的化合物，加入至 396 μL 的细胞外液中，100 倍稀释至 6 个中间浓度，再分别取 80 μL 的 6 个中间浓度化合物，加入至 320 μL 的细胞外液中，5 倍稀释至需要测试的最终浓度。最高测试浓度为 40 μM，依次分别为 40，13.3，4.4，1.48，0.494，0.165μM 共 6 个浓度。最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 0.2%，此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响。化合物准备由 Bravo 仪器完成整个稀释过程。

2.5 数据分析

实验数据由 GraphPad Prism 5.0 软件进行分析。

2.6 质量控制

环境：湿度 20~50%，温度 22~25℃

试剂：所用实验试剂购买于 Sigma 公司，纯度>98%

报告中的实验数据必须满足以下标准：

全细胞封接阻抗> 100 MΩ

尾电流幅度> 300 pA

药理学参数：

多浓度 Cisapride 对 hERG 通道的抑制效应设为阳性对照。

实验结果见表 4：

表 4 本发明化合物 hERG 测试结果

化合物	最大浓度抑制率(%)	IC_{50} (μM)
WXA001	30.4%	>40
WXA005	33.1%	>40

结论：本发明化合物对 hERG 钾通道电流抑制作用弱，心脏毒性风险更低，安全性更高。

实验例 5、渗透性测试

本研究的目的是采用 MDR1-MDCKII 单层细胞模型测定了供试品的双向渗透性和外排率。

实验中将 MDR1-MDCKII 细胞（第 11 代）接种到 96 孔细胞培养板中，连续培养 4-7 天后用于转运实验。双向给予供试品，给药浓度为 2.00 μM。孵育 150 分钟后，收集样品，采用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）的方法测定样品中供试品的含量。

给药浓度为 2.00 μM 时，供试品在顶端到基底端（A-B）方向的平均表观渗透系数（the apparent permeability coefficient, Papp）、基底端到顶端（B-A）方向的平均表观渗透系数、外排率（efflux ratio，ER）见表 5。注：低渗透率和高渗透率分档的边界相当于人类"计算出的 Fa"的 50%和 80%。分级标准是基于药明康德的常规 MDR1-MDCK II 渗透性测定（测试浓度为 2 μM，孵育 2.5 小时）提出的。

表 5 本发明化合物渗透性测试

化合物	Mean Papp (10^{-6} cm/s)		外排率	Rank
	A-B	B-A		
WXA001	2.53	3.87	1.53	中等
WXA005	7.19	8.49	1.18	高

结论：本发明化合物有较好的渗透性。