

烷基羧酸化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN2021105302756，申请日：2021年5月14日；

CN202111463413X，申请日：2021年12月2日。

技术领域

本发明涉及一系列烷基羧酸化合物及其应用，具体涉及式(II)所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)是第二信使一氧化氮(NO)的受体酶，广泛存在于包括肌肉、上皮、神经元和内皮细胞在内的几种细胞类型中。sGC是一种异二聚体，由 $\alpha 1$ 或 $\alpha 2$ 亚基与 $\beta 1$ 亚基结合组成， $\beta 1$ 亚基含有血红素辅基，是NO-sGC-cGMP信号通路中关键的信号转导酶。在生理条件下，NO与sGC的血红素辅基结合，激活后会催化鸟苷-5'-三磷酸(guanosine-5'-triphosphate, GTP) 转化为环鸟苷单磷酸 (guanosine single - phosphate, cGMP)。

cGMP是一种重要的二级信使分子，通过激活其下游的多种效应分子，如磷酸二酯酶(PDE)、环核苷酸门控离子通道(CNG)和蛋白激酶(PKG)等，进而引发下游一系列级联反应，在胃肠道系统、血液循环系统和神经系统中发挥重要的生理功能，如促进血管和平滑肌舒张，抑制血小板凝聚、血管重塑、细胞凋亡和炎症发生以及参与神经传递等。因此sGC刺激剂可以作为治疗心血管疾病(心力衰竭，肺动脉高压，心绞痛，心肌梗死)和纤维化疾病(肾纤维化，系统性硬化病)的潜在治疗手段。在上述病理条件下，长时间的氧化应激可导致sGC的血红素辅基氧化(从亚铁状态变为铁状态)，这导致sGC酶不能被NO激活，可能会促进疾病进程的恶化。进一步导致内皮功能障碍，动脉粥样硬化，高血压，稳定或不稳定心绞痛，血栓形成，心肌梗死，中风或勃起功能障碍恶化等疾病。因此，激活被氧化的sGC产生cGMP，从而使此类疾病的治疗和/或预防成为可能。

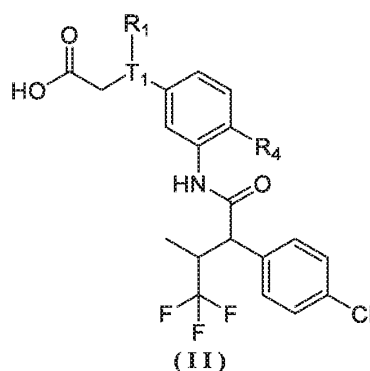
sGC激活剂是不依赖于NO，且不依赖于血红素辅基的，可以直接激活sGC-cGMP信号通路。这有可能在许多由NO通路缺陷信号通路引起的疾病中提供益处，特别是在氧化应激之后。

针对目前市场和临床未满足的对此类可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂的需求，本发明提供了一类新化合物。此类化合物可作为可溶性鸟苷酸环化酶的激活剂，对可溶性鸟苷酸环化酶具有优良的体外刺激活性，并具有较好的药代动力学性质。

发明内容

本发明提供式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐，

2



其中,

R_1 选自 R_2 、 和 $-L-R_3$;

R_2 选自环戊基、 C_{4-6} 双环烷基和 4-5 元杂环烷基, 所述环戊基、 C_{4-6} 双环烷基和 4-5 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R_3 选自 C_{3-6} 环烷基和 4-5 元杂环烷基, 所述 C_{3-6} 环烷基和 4-5 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

L 选自 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH(R_c)-$ 和 $-C(R_dR_e)-$;

R_a 和 R_b 各自独立地选自卤素、 CN 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自卤素和 C_{1-3} 烷基;

R_f 选自卤素和 C_{1-3} 烷氧基;

R_a 选自卤素和 C_{1-3} 烷基;

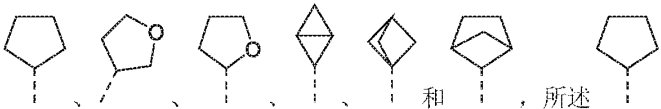
T_1 选自 CH 和 N ;

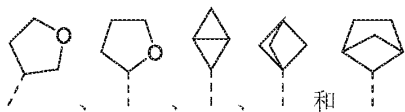
所述“杂环烷基”中的“杂”表示 1、2 或 3 个分别独立地选自 O 、 NH 、 S 和 N 的杂原子或杂原子团。

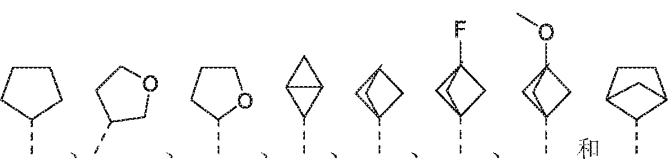
本发明的一些方案中, 上述 R_a 和 R_b 各自独立地选自 F 和甲氧基, 其他变量如本发明所定义。

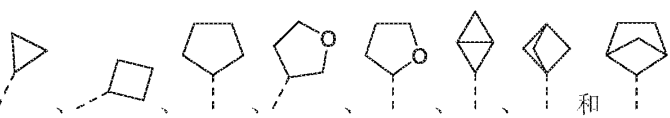
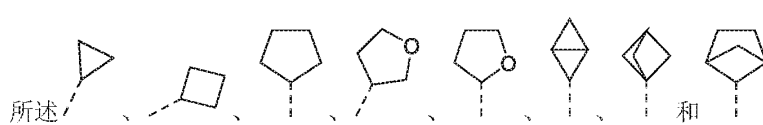
本发明的一些方案中, 上述 R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自 F 和甲基, 其他变量如本发明所定义。

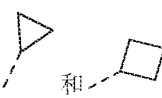
本发明的一些方案中, 上述 R_f 选自 F , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 , 所述

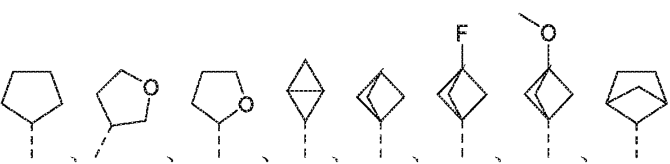
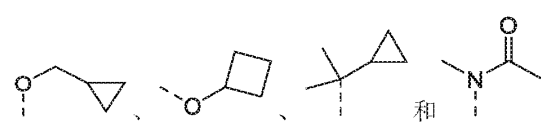
 各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

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 R_3 选自 ,
所述  任选被 1、2 或 3 个 R_6 取代，其他变量如本发明所定义。

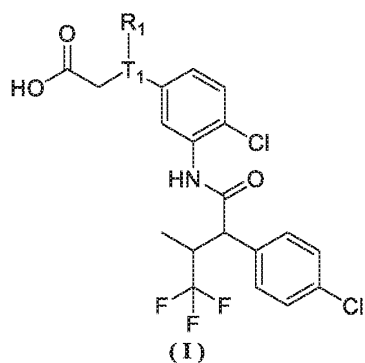
本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 L 选自 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-C(CH_3)_2-$ ，其他变量如本发明所定义。

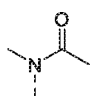
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 ,
, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 F 、 Cl 和甲基，其他变量如本发明所定义。

本发明提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R_1 选自  和 $-L-R_3$;

R_2 选自环戊基、 C_{4-6} 双环烷基和 4-5 元杂环烷基, 所述环戊基、 C_{4-6} 双环烷基和 4-5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

R_3 选自 C_{3-6} 环烷基和 4-5 元杂环烷基, 所述 C_{3-6} 环烷基和 4-5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

L 选自 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH(R_c)-$ 和 $-C(R_dR_e)-$;

R_a 和 R_b 各自独立地选自卤素、 CN 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 F 取代;

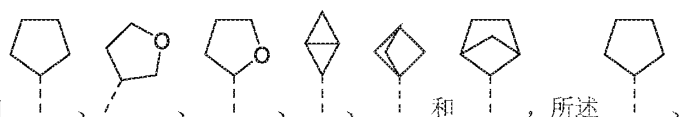
R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自卤素和 C_{1-3} 烷基;

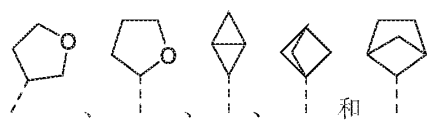
T_1 选自 CH 和 N ;

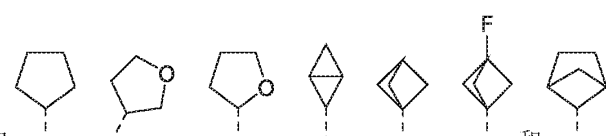
所述“杂环烷基”之“杂”包含 1、2 或 3 个选自 O 、 S 、 N 和 NH 的原子或原子团。

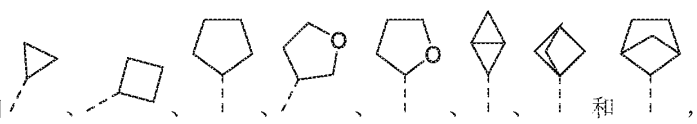
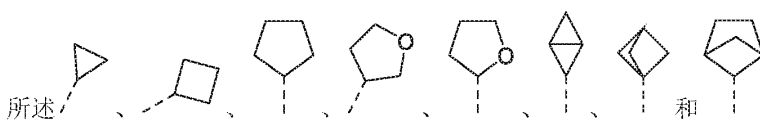
本发明的一些方案中, 上述 R_a 和 R_b 各自独立地选自 F , 其他变量如本发明所定义。

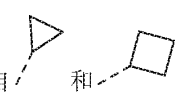
本发明的一些方案中, 上述 R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自 F 和甲基, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 , 所述

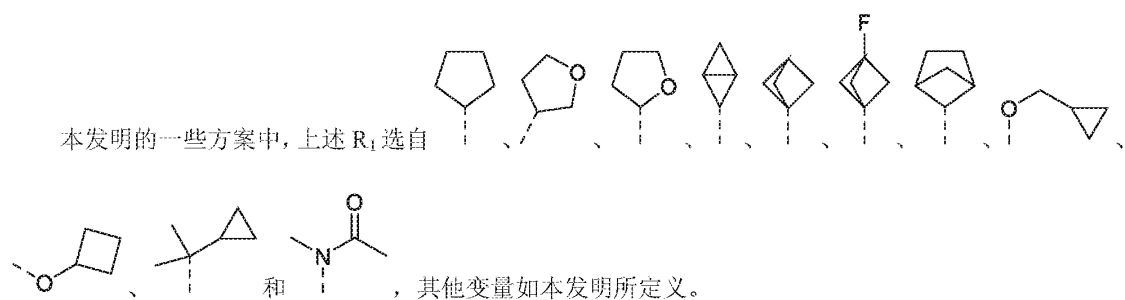
 任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代, 其他变量如本发明所定义。

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 R_3 选自 , 所述  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

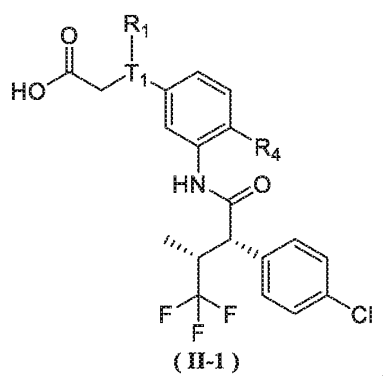
本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 L 选自 -O-、-OCH₂- 和 -C(CH₃)₂-, 其他变量如本发明所定义。



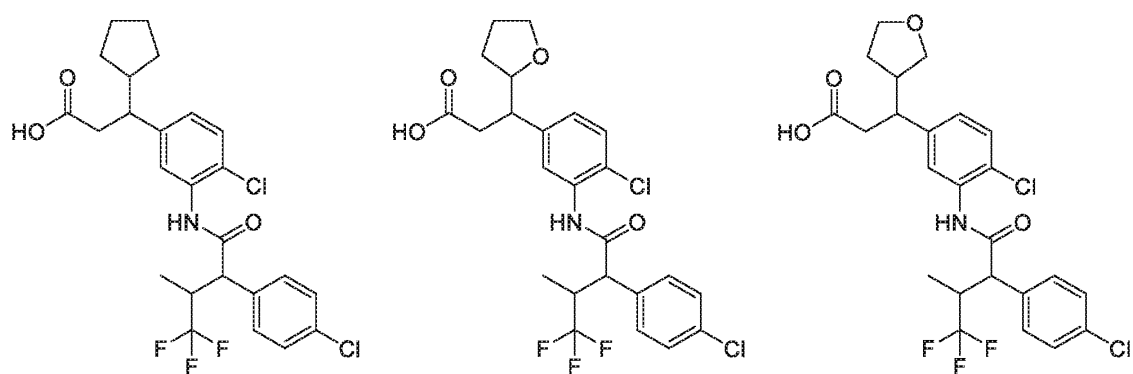
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明还提供式 (II-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐：

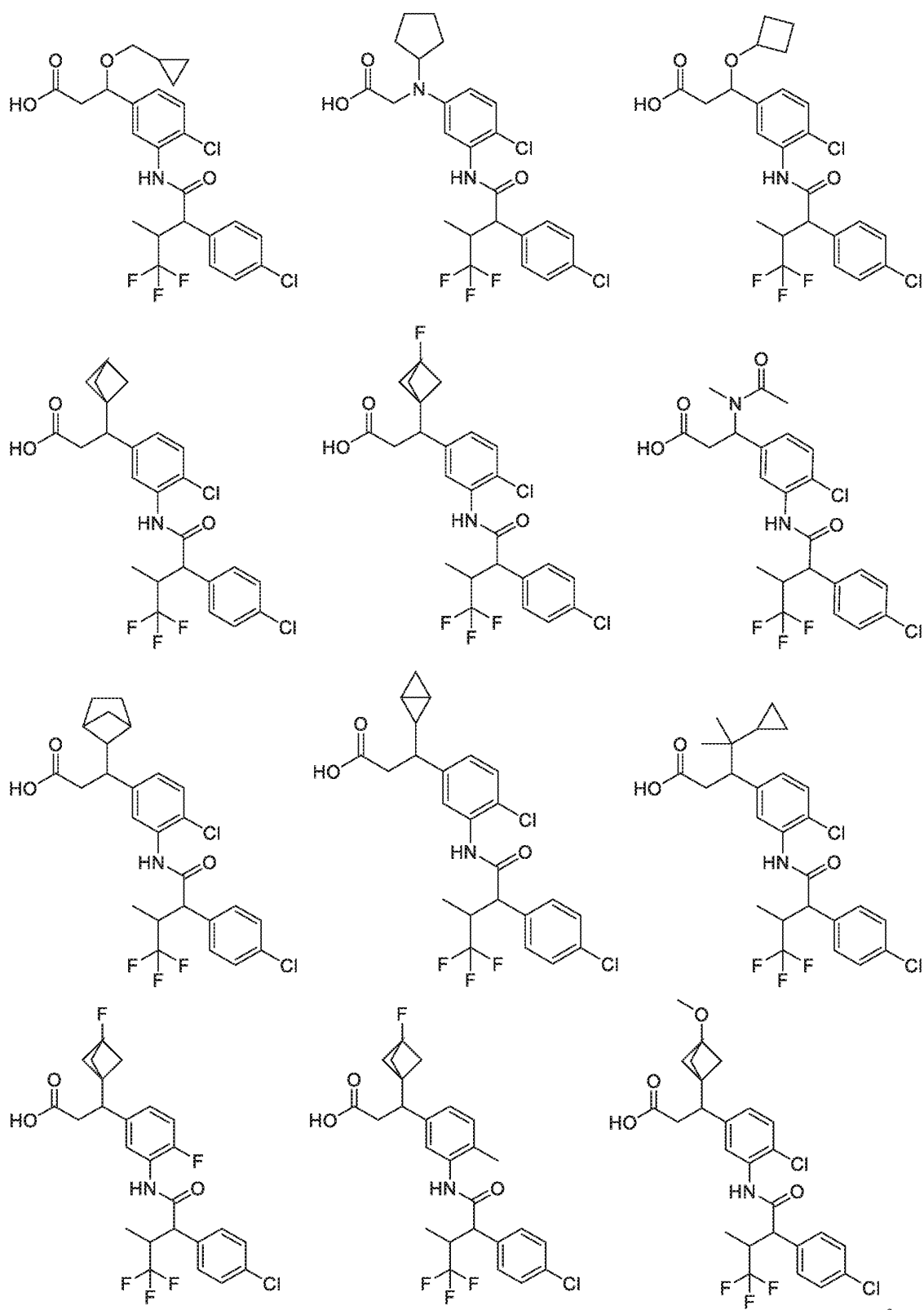


其中，R₁、R₄ 和 T₁ 如本发明所定义。

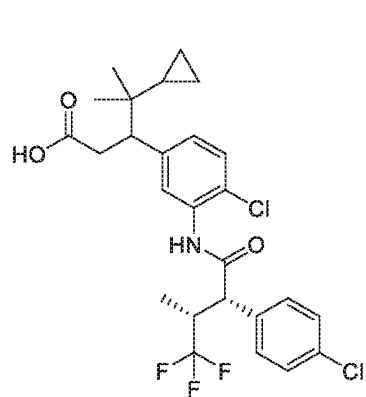
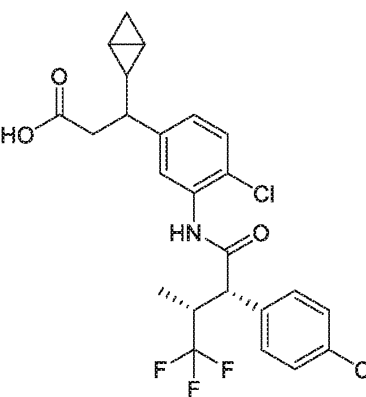
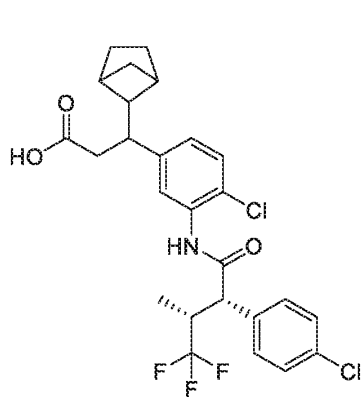
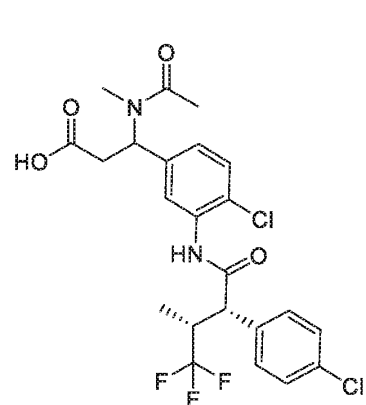
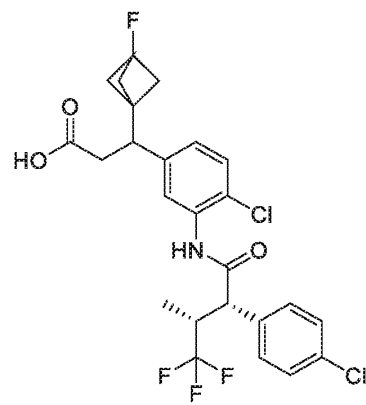
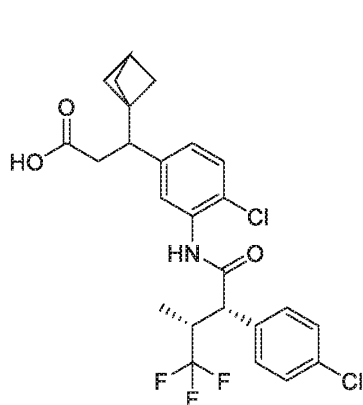
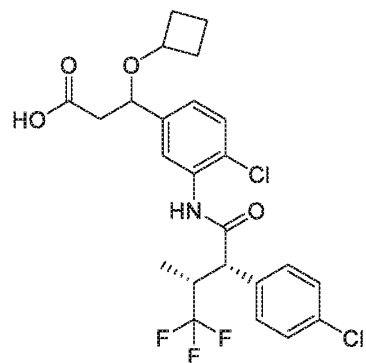
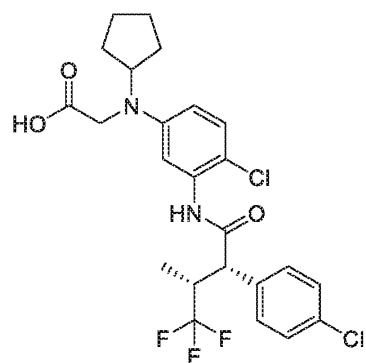
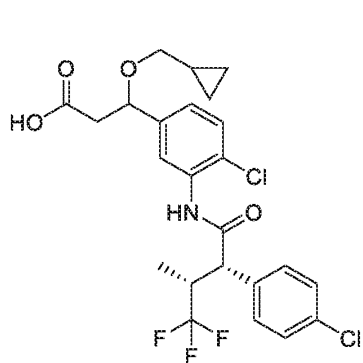
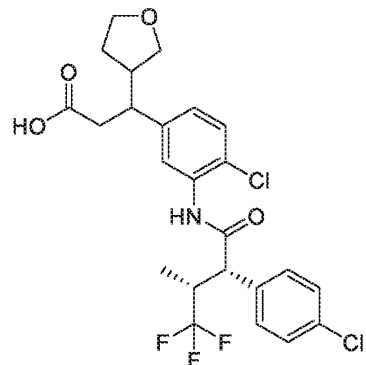
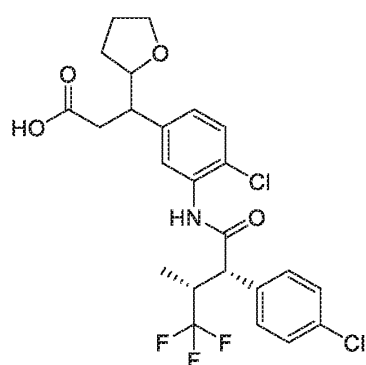
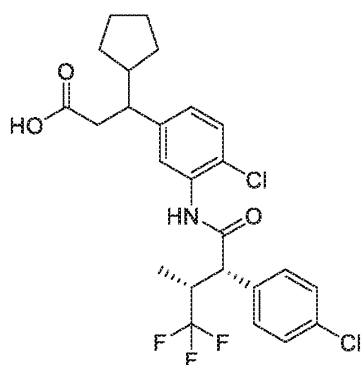
本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐：

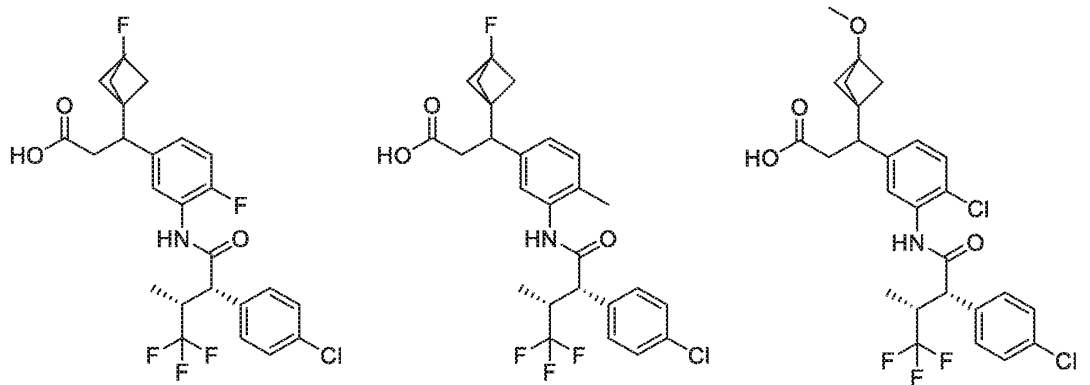


6

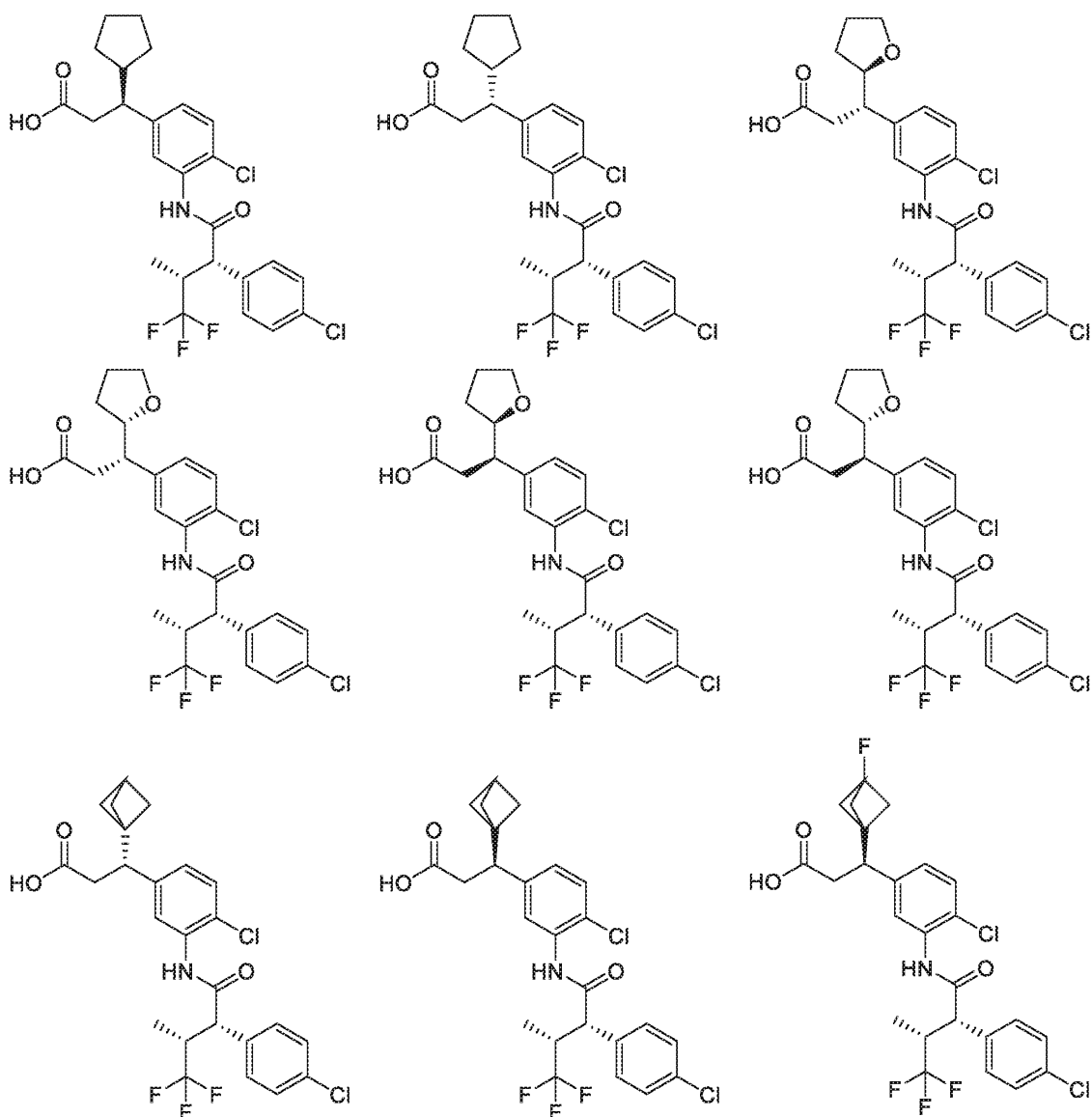


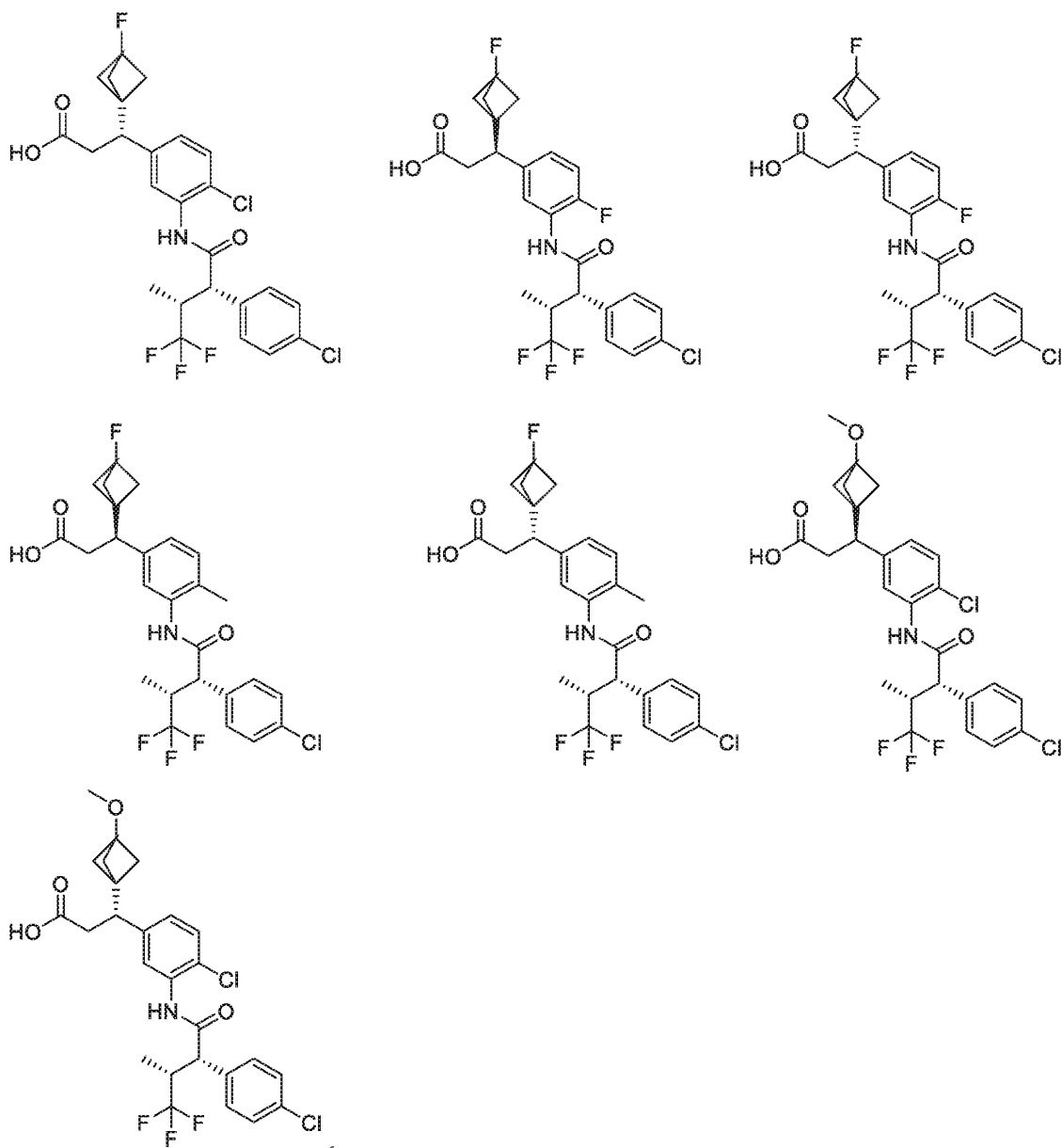
在本发明的一些方案中，上述化合物其选自：





在本发明的一些方案中，上述化合物其选自：





本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物在制备治疗可溶性鸟苷酸环化酶激活剂相关疾病的药物上的应用。

本发明的一些方案中，上述可溶性鸟苷酸环化酶激活剂相关疾病是慢性肾病。

本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物在制备治疗慢性肾病的药物上的应用。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定

义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

术语“药学上可接受的盐”是指本申请化合物的盐，由本申请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。当本申请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。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。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术语“药学上可接受的盐”是指本申请化合物的盐，由本申请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。当本申请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。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。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

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

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

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

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

或楔形虚线键 (), 或用波浪线 () 表示直形实线键 () 和直形虚线键 () 。

除非另有规定, 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。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 ()、直形虚线键 ()、或波浪线 () 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连; 

中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基集团中的 1 和 2 位的碳原子与其他基团相连。

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

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

除非另有规定, 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, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 *n* 至 *n+m* 个碳的任何一种具体情况, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 *n* 至 *n+m* 中的任何一个范围, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等; 同理, *n* 元至 *n+m* 元表示环上原子数为 *n* 至 *n+m* 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 *n* 至 *n+m* 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

除非另有规定, “C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其为单环和双环体系, 所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定, “C₃₋₅ 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 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃₋₄ 和 C₄₋₅ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定, “C₄₋₆ 双环烷基”表示由 4 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其为双环体系, 包括螺环、并环和桥环。所述 C₄₋₆ 双环烷基包括 C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 双环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₄₋₆

双环烷基的实例包括, 但不限于,  等。

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

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

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

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

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

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

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（³H），碘-125（¹²⁵I）或 C-14（¹⁴C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘

代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

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。

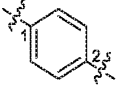
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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。

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

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

的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连。

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

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

相关数据后,进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: aq 代表水; eq 代表当量、等量; M 代表 mol/L; DMSO 代表二甲亚砜; EtOH 代表乙醇; 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; rt.代表室温; Boc₂O 代表二叔丁基三碳酸酯; TFA 代表三氟乙酸; IPAm 代表异丙胺。

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

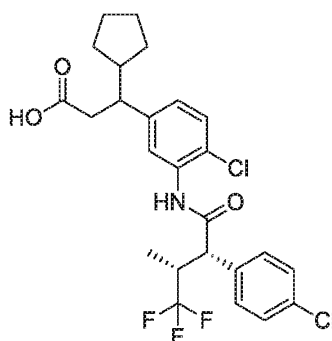
技术效果

本发明化合物对鸟苷酸环化酶具有显著的体外刺激活性,且其具有优良的药代动力学性质和良好的肝细胞稳定性。

具体实施方式

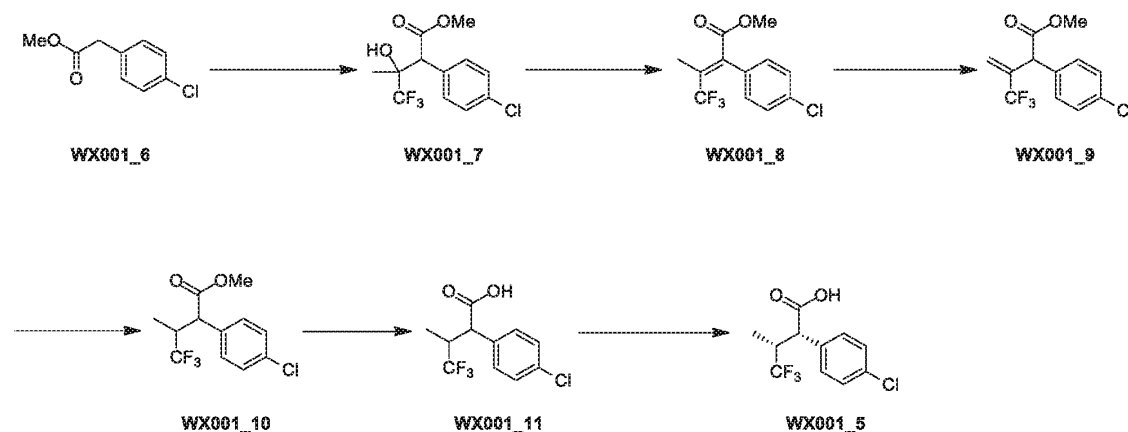
下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

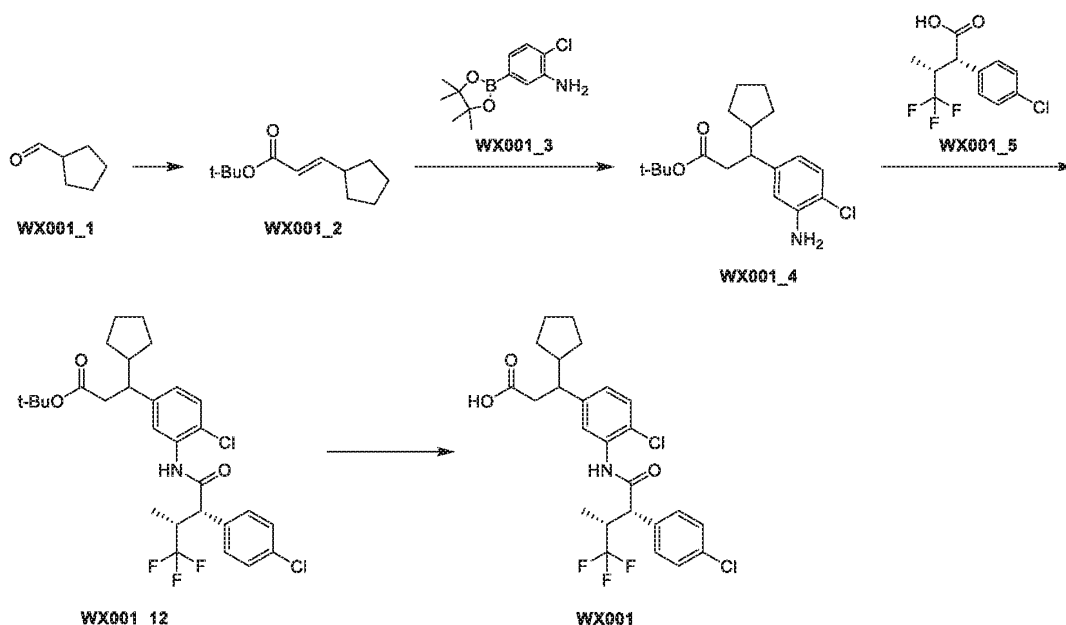
实施例 1



WX001

合成路线:





步骤 1: 化合物 WX001_2 的合成

室温和氮气的保护下, 将二乙基膦酰基乙酸叔丁酯 (5.14 g, 20.38 mmol) 溶解于四氢呋喃 (30 mL) 中, 反应体系降温至 0°C, 向其中加入叔丁醇钾 (2.52 g, 22.48 mmol), 搅拌 30 分钟后向其中缓慢滴加 WX001_1 (2 g, 20.38 mmol), 滴加完后将反应体系恢复至室温搅拌 12 小时。反应结束, 加水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相依次经饱和食盐水 (60 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得粗产物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-1/1, 体积比), 得到化合物 WX001_2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.75 (dd, *J*=8.0, 15.5 Hz, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.36-1.28 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 WX001_4 的合成

室温和氮气保护下, 将 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (18.24 mg, 29.29 μmol) 和(1,5-环辛二烯)氯铑(I)二聚体 (62.80 mg, 127.37 μmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 反应体系在室温下搅拌 15 分钟。化合物 WX001_3 (1.42 g, 5.60 mmol) 用异丙醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 溶解, 依次加入化合物 WX001_2 (1.00 g, 5.09 mmol), 氢氧化钾 (343.00 mg, 6.11 mmol) 和 1,5-环辛二烯 (55.11 mg, 509.46 μmol), 反应体系升温至 60°C, 加入制备好的催化剂, 反应体系在 60°C 搅拌 9 小时。反应结束, 降至室温, 加水 (150 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相依次经饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得粗产物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-1/1, 体积比), 得到化合物 WX001_4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.12 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*=2.0, 8.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 9H), 1.08-0.96 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 1H)。

步骤 3: 化合物 WX001_7 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将二异丙胺 (31.52 g, 311.45 mmol, 44.02 mL) 放于干燥反应瓶中, 加入四氢呋喃 (350 mL) 溶解, 将反应体系降温到-70°C, 加入正丁基锂的正己烷溶液 (130.00 mL, 324.99 mmol, 2.5 M), 反应体系在-70°C下搅拌三十分钟后, 升温到-40°C搅拌三十分钟。将反应体系降温到-70°C, 加入溶解于四氢呋喃 (120 mL) 的 WX001_6 (50 g, 270.83 mmol), 反应体系在-70°C下搅拌 1 小时, 加入溶解于四氢呋喃 (150 mL) 的三氟丙酮 (45.52 g, 406.24 mmol), 反应体系在-70°C下搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应体系升温到 0°C, 向反应体系中加入 120 mL 5 N 的稀盐酸淬灭反应, 反应体系在室温搅拌 30 分钟后。减压浓缩出去大部分有机溶剂, 加乙酸乙酯 (300 mL) 稀释, 分液, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 WX001_7。

步骤 4: 化合物 WX001_8 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 WX001_7 (80.35 g, 270.84 mmol) 溶解于吡啶 (160 mL), 在室温下向反应体系中加入三氯氧磷 (49.83 g, 325.01 mmol), 将反应体系在 110°C下搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应体系降温到室温, 将反应体系倒入 200 mL 水中淬灭反应, 加入 6N 的稀盐酸调节 pH 到 3 左右, 加入二氯甲烷 (400 mL) 稀释, 分液, 收集有机相, 水相用二氯甲烷 (300 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得粗产物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比), 得到化合物 WX001_8 和 WX001_9 的混合物。所得混合物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比), 得到化合物 WX001_8

步骤 5: 化合物 WX001_9 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将二异丙胺 (7.99 g, 78.95 mmol) 放于干燥反应瓶中, 加入四氢呋喃 (50 mL) 溶解, 置换氮气三次, 将反应体系降温到-60°C, 缓慢加入正丁基锂的正己烷溶液 (71.77 mmol, 28.71 mL, 2.5 M), 反应体系升温到-40°C并在-40°C下搅拌三十分钟后, 降温到-65°C, 滴加溶解于四氢呋喃 (50 mL) 的 WX001_8 (10 g, 35.89 mmol), 反应体系在-65°C下搅拌 1.5 小时。反应完毕后, 向反应体系中加入醋酸 (8.62 g, 143.55 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液淬灭反应, 并在室温下搅拌两小时。加水 (80 mL) 和乙酸乙酯 (80 mL) 稀释, 分液, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水 (80 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得粗产物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比), 得到化合物 WX001_9, 粗品直接投下一步。

步骤 6: 化合物 WX001_10 的合成

在室温和氮气保护氛围下在干燥的氢化瓶中加入 Pt/C (0.57 g, 纯度: 5%) 加入甲醇 (60 mL) 润湿, 加入 WX001_9 (5.7 g, 20.46 mmol), 反应体系在 50°C, 50 psi 氢气氛围下搅拌 12 小时。反应完毕后, 反应体系过滤硅藻土, 用甲醇 (60 mL×5) 洗涤滤饼, 合并滤液, 减压浓缩得到残余物。得到化合物 WX001_10。

步骤 7: 化合物 WX001_11 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 WX001_10 (5.8 g, 20.66 mmol) 用甲醇 (60 mL) 溶解, 向反应体系中加入甲醇钠 (3.35 g, 61.99 mmol), 反应体系在 80°C 下搅拌 12 小时。补加甲醇钠 (1.12 g, 20.66 mmol), 反应体系在 80°C 下继续搅拌 12 小时后。升温到 90°C 搅拌 12 小时。反应完毕后, 降温到室温, 减压浓缩除去大部分有机溶剂, 加水 (60 mL) 稀释, 用甲基叔丁基醚 (70 mL) 萃取, 有机相丢弃, 水相用 3N 的稀盐酸调节 pH 到 2-3, 用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。得到化合物 WX001_11。

步骤 8: 化合物 WX001_5 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将奎宁 (3.51 g, 10.83 mmol) 溶于乙醇 (36 mL) 中, 将反应体系升温到 80°C, 逐滴滴加溶解于乙醇 (19 mL) 中的 WX001_11 (3.85 g, 14.44 mmol), 反应体系在 80°C 下搅拌 10 分钟。有白色固体析出。将反应体系缓慢降温到 0°C, 并在 0°C 下搅拌 1 小时, 过滤, 用 5 mL 水淋洗滤饼, 收集固体。将固体溶解于 (157 mL) 甲醇和 (20 mL) 水中, 将反应体系升温到 100°C 下搅拌 30 分钟, 将反应体系缓慢降温到室温, 有白色固体析出, 过滤, 用 10 mL 水淋洗滤饼, 收集滤饼。滤饼用 120 mL 乙醇和 20 mL 水溶解, 将反应体系升温到 100°C 并搅拌三十分钟, 将反应体系缓慢降至室温, 有白色固体析出, 用 10 mL 水淋洗滤饼, 收集固体。将固体悬浮于水 (25 mL) 中, 加入盐酸 (6 M, 3.25 mL), 反应体系在室温下搅拌两个半小时。将白色固体过滤, 用 1 mL 水淋洗滤饼, 收集固体, 滤饼减压浓缩除去溶剂得到化合物 WX001_5。

SFC 分析方法: 柱型: Chiralpak IG-3 (100×4.6mm I.D., 3μm); 流动相: A: CO₂, B: [MeOH(含 0.1%IPAm)], 梯度: B%: 5%-40%, 3min。WX001_5 的出峰时间为 1.196 min。

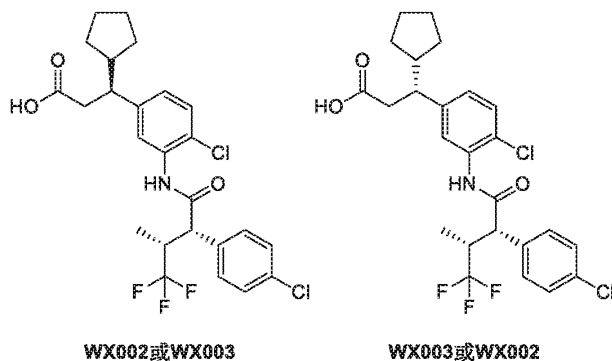
步骤 9: 化合物 WX001_12 的合成

室温和氮气的保护下, 将化合物 WX001_5 (150 mg, 562.55 μmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (411.19 μg, 5.63 μmol), 将反应体系降温到 0°C, 滴加草酰氯 (107.11 mg, 843.82 μmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时, 减压浓缩除去溶剂。残余物用二氯甲烷 (3 mL) 溶解, 滴加化合物 WX001_4 (218.62 mg, 675.06 μmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液和 N,N-二异丙基乙胺 (145.41 mg, 1.13 mmol), 反应体系在室温下搅拌 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂。所得粗产物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-7/3, 体积比), 得到化合物 WX001_12。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.21 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.68 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 1H), 1.23 (d, J=3.3 Hz, 9H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.96 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

步骤 10: 化合物 WX001 的合成

室温和氮气保护下,在预先干燥的反应瓶中将化合物 **WX001_12** (150 mg, 262.02 μmol) 溶解于乙酸乙酯 (3 mL), 加入盐酸乙酸乙酯 (4 M, 3 mL), 反应体系在室温下搅拌 10 小时, 反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离(流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl), 得到化合物 **WX001**。MS-ESI m/z : 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.92 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.12 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=4.2, 15.6$ Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.64-1.31 (m, 4H), 1.27-1.09 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 1H), 0.80 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

实施例 2



步骤 1: 化合物 **WX002** 和 **WX003** 的合成

将化合物 **WX001** 通过手性柱分离(柱型: Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: A (CO_2) 和 B (乙醇, 含 0.1% 氨水); 梯度: B% = 30%–30%, 5 min), 分别得到化合物 **WX002** 和化合物 **WX003**。

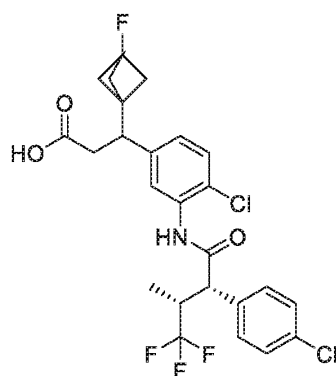
SFC 分析方法: 柱型: Lux Cellulose-2, 50 $\times$ 4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 , B: [EtOH (含 0.1% IPAm)], 梯度: B%: 5%–50%, 3 min。

WX002(保留时间: 1.154 min): MS-ESI m/z : 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ee 值: 98.32%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.82 (s, 1H), 7.46 (s, 4H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.99-1.74 (m, 2H), 1.65-1.32 (m, 4H), 1.29-1.08 (m, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

WX003(保留时间: 1.416 min): MS-ESI m/z : 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ee 值: 95.24%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.82 (s, 1H), 7.46 (s, 4H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.99-1.74 (m, 2H), 1.65-1.32 (m, 4H), 1.29-1.08 (m, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

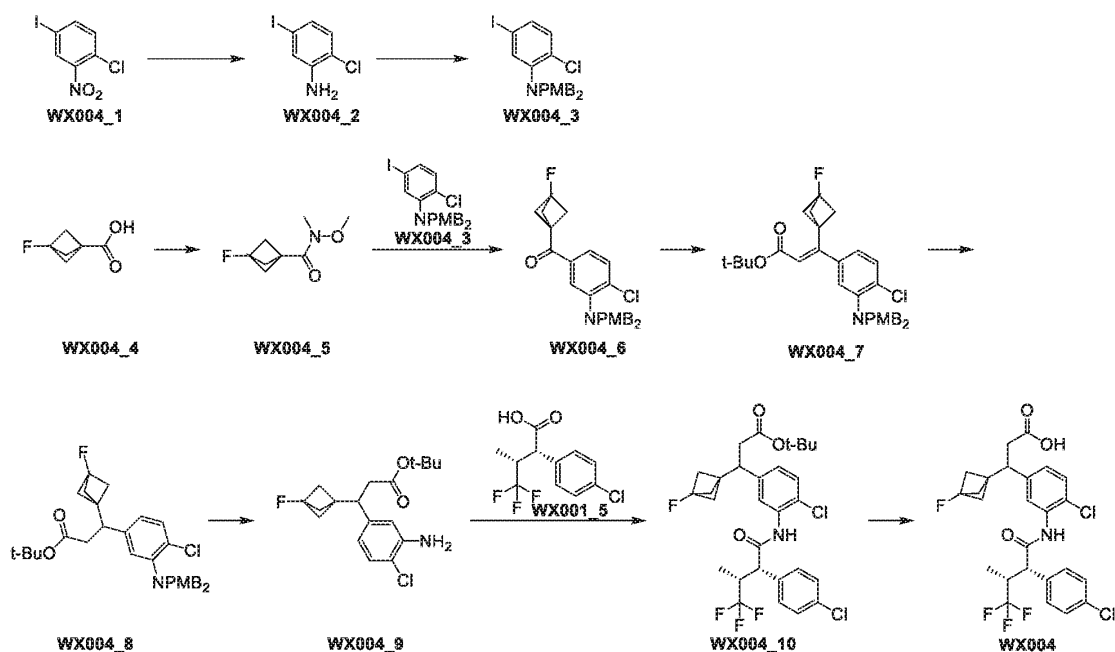
实施例 4

19



WX004

合成路线:



步骤 1: 化合物 WX004_2 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 WX004_1 (7.8 g, 27.52 mmol) 溶解于甲醇 (80 mL) 中, 加入铁粉 (7.68 g, 137.59 mmol), 滴加氯化铵 (11.78 g, 220.14 mmol) 的水 (40 mL) 溶液, 反应体系在 70°C 搅拌 12 小时, 反应完毕, 过滤, 用甲醇 (50 mL×2) 洗涤滤饼, 收集滤液, 减压浓缩除去溶剂。加水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相。有机相依次用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-5/1, 体积比) 分离纯化, 得到化合物 WX004_2。

步骤 2: 化合物 WX004_3 的合成

在 0°C 和氮气保护氛围下, 将氢化钠 (1.10 g, 27.42 mmol, 纯度: 60%) 分批加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 将化合物 WX004_2 (2.78 g, 10.97 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液缓慢滴加到反应体系中,

反应体系在 0°C 下搅拌 0.5 小时后，滴加对甲氧基氯苄(4.09 g, 26.10 mmol, 3.55 mL)，滴加完毕后反应体系升温到 25°C 搅拌 12 小时。反应完毕后，将反应体系缓慢倒入水(50 mL)中淬灭，加乙酸乙酯(100 mL)稀释，分液，收集有机相，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合并有机相。有机相经饱和食盐水(50 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0-5/1，体积比)分离纯化，得到化合物 **WX004_3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36-7.23 (m, 6H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.5 Hz, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.89 (s, 6H)。

步骤 3：化合物 **WX004_5** 的合成

在室温和氮气保护氛围下，将 **WX004_4**(500 mg, 3.84 mmol)和甲氧基甲基胺盐酸盐(412.32 mg, 4.23 mmol)溶解于乙酸乙酯(10 mL)中，向其中滴加 N-甲基吗啡啶(1.17 g, 11.53 mmol, 1.27 mL)，然后滴加三正丙基环磷酸酐(3.67 g, 5.76 mmol, 3.43 mL, 50%乙酸乙酯溶液)，20°C 下搅拌 12 小时。反应完毕，将反应液倒入水(20 mL)中淬灭反应，分液，收集有机相，水相加乙酸乙酯萃取(10 mL×2)，合并有机相。有机相经饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=19/1-3/1，体积比)分离纯化，得到化合物 **WX004_5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.67 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.41 (d, *J*=2.5 Hz, 6H)。

步骤 4：化合物 **WX004_6** 的合成

在室温和氮气保护氛围下，将化合物 **WX004_3**(1.57 g, 3.18 mmol)溶解于四氢呋喃(17 mL)中，降温至-70°C，向其中滴加 2 M 的异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(1.59 mL, 3.18 mmol)，滴加完毕，升温至-40°C 搅拌 0.5 小时，然后向其中滴加化合物 **WX004_5** (220 mg, 1.27 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液，滴加完毕后升温至 20°C 搅拌 12 小时。反应完毕后，将反应液缓慢倒入饱和氯化铵溶液(50 mL)中淬灭反应，分液，收集有机相，水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，所得粗品经柱层析(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/0-24/1)分离纯化，得到目标化合物 **WX004_6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.52-7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 6.82 (d, *J*=8.6 Hz, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 2.44 (d, *J*=2.2 Hz, 6H)。

步骤 5：化合物 **WX004_7** 的合成

在室温和氮气保护氛围下，将二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(235.39 mg, 933.18 μmol)溶解于四氢呋喃(5 mL)中，0°C 下向其中滴加 1 M 的叔丁醇钾四氢呋喃溶液(1.03 mL, 1.03 mmol)，滴加完毕，0°C 搅拌 0.5 小时，然后向其中滴加 **WX004_6**(447.9 mg, 933.18 μmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液，滴加完毕，20°C 搅拌 12 小时。反应完毕后，将反应液倒入冰水(10 mL)中淬灭，加乙酸乙酯(15 mL×3)萃取，合并有机相，有机相加饱和食盐水(10 mL)洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，所得粗品经柱层析(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=99/1-97/3)分离纯化，得到目标化合物 **WX004_7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.6 Hz, 4H), 6.85-6.80 (m, 4H), 6.62 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H),

4.13 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 1.87 (d, $J=2.4$ Hz, 6H), 1.22 (s, 9H)

步骤 6: 化合物 **WX004_8** 的合成

氩气保护氛围下, 将铂碳(100 mg, 纯度: 5%)加入干燥的反应瓶中, 加入四氢呋喃(2 mL)润湿, 再加入化合物 **WX004_7**(300 mg, 518.93 μmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液, 氢气置换三次, 在 20°C, 氢气(15psi)下反应 12 小时。反应完毕后将反应液经过滤硅藻土, 用四氢呋喃(10 mL $\times$ 3)淋洗滤饼, 合并滤液减压浓缩除去溶剂, 所得粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=99/1-24/1, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX004_8**。

步骤 7: 化合物 **WX004_9** 的合成

在室温和氮气保护下, 将化合物 **WX004_8**(78 mg, 134.45 μmol)溶解于二氯甲烷(3.5 mL)和水(0.6 mL)的混合溶剂中, 降温至 0°C, 分批加入二氯二氟苯醌(92.28 mg, 406.54 μmol), 20°C下搅拌 2 小时。反应完毕后向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)搅拌 0.5 小时后分层, 收集有机相, 水相用二氯甲烷(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 所得粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-19/1, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX004_9**。

步骤 8: 化合物 **WX004_10** 的合成

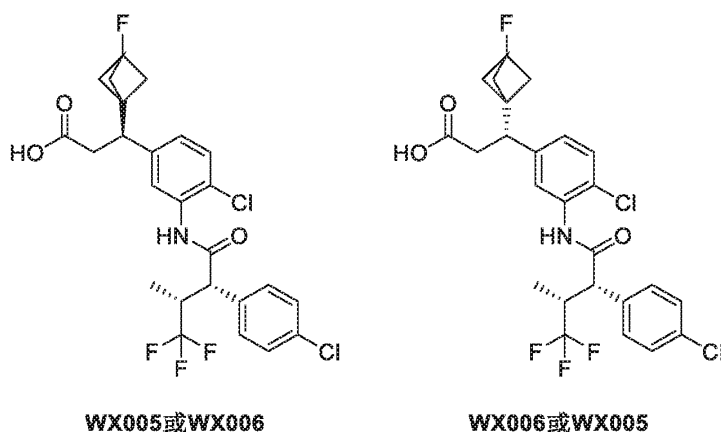
在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX001_5**(55.71 mg, 208.93 μmol)溶解于二氯甲烷(1 mL)中, 降温至 0°C, 向其中滴加草酰氯(45.72 μL , 522.32 μmol), 滴加一滴 N,N -二甲基甲酰胺, 20°C搅拌 1 小时, 减压浓缩除去溶剂, 加二氯甲烷(1 mL)溶解后再次减压浓缩得到粗产品。将粗产物溶解于二氯甲烷(1 mL)中, 0°C下将其滴加到化合物 **WX004_9**(71 mg, 208.93 μmol)和 N,N -二异丙基乙胺(67.51 mg, 522.32 μmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中, 20°C搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水(10 mL)中淬灭, 加二氯甲烷(5 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相。有机相加饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=46/1-17/3, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX004_10**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.25 (dd, $J=2.0$, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 6H), 1.33 (d, $J=2.4$ Hz, 9H), 0.96 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

步骤 9: 化合物 **WX004** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX004_10**(100 mg, 169.94 μmol)溶解于乙酸乙酯(0.5 mL)中, 加入盐酸乙酸乙酯(4 M, 2 mL), 反应体系在 25°C下搅拌 1 小时。反应完毕后, 直接减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC(流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl)分离纯化得到目标化合物 **WX004**。MS-ESI m/z : 531.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.16 (s, 1H), 9.84 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 1H), 4.13 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 6H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

实施例 5



步骤 1: 化合物 **WX005** 和 **WX006** 的合成

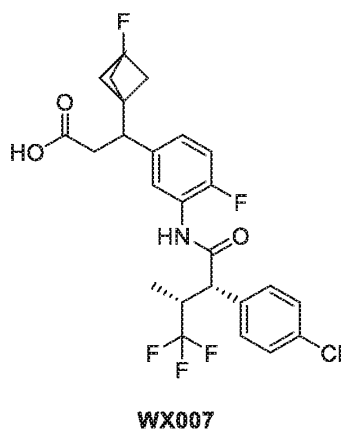
将化合物 **WX004** 先通过手性柱 (柱型: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,10μm); 流动相: A (CO₂) 和 B(异丙醇, 含 0.1%二异丙胺); 梯度: B%=33%-33%, 5min) 分离再经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04%HCl) 分离纯化, 分别得到化合物 **WX005** 和化合物 **WX006**。

SFC 分析方法: 柱型: Chiralpak IC-3 (100×4.6mm I.D.,3μm); 流动相: A: CO₂, B: [IPA(含 0.1%IPAm)], 梯度: B%: 5%-40%, 3min。

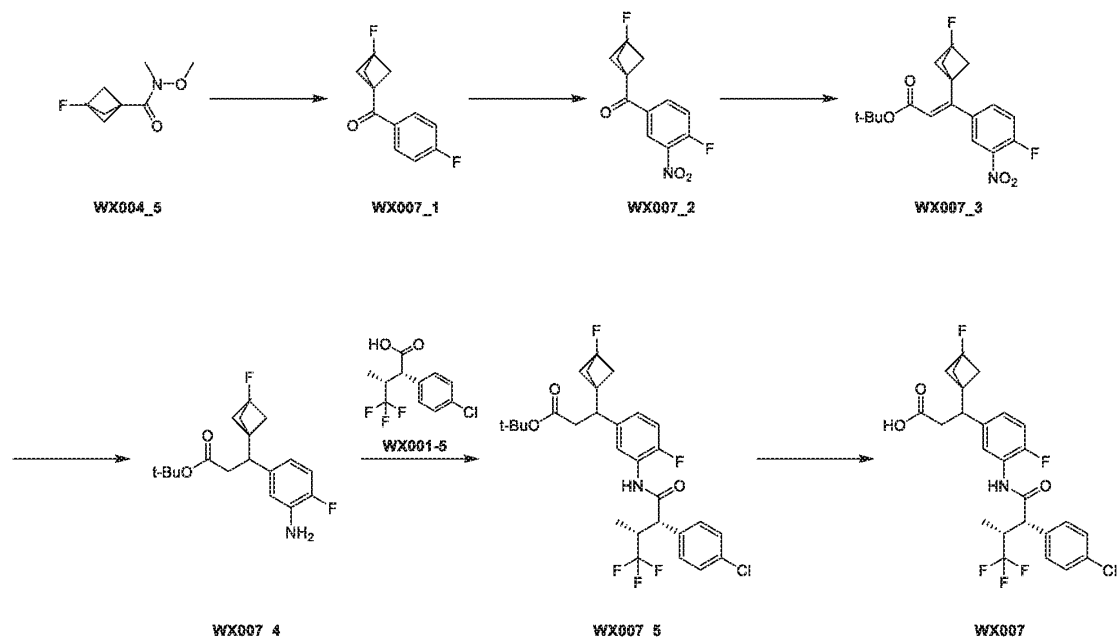
WX005(保留时间: 1.874 min): MS-ESI m/z: 532.1[M+H]⁺. ee 值:100%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ:12.16 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.50–7.42 (m, 4H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.43–3.39 (m, 2H), 2.64–2.58 (m, 1H), 2.54–2.52 (m, 1H), 1.86–1.70 (m, 6H), 0.80 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

WX006(保留时间: 2.003 min): MS-ESI m/z: 532.1[M+H]⁺. ee 值:92.44%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ:12.14 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.53–7.41 (m, 4H), 7.40–7.30 (m, 2H), 6.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.13 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.39–3.36 (m, 2H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.54–2.53 (m, 1H), 1.86–1.71 (m, 6H), 0.80 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 7



合成路线：



步骤 1：化合物 WX007_1 的合成

在室温和氮气保护氛围下，将 4-氟苯基溴化镁(13.86 mL, 4.62 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液)放入干燥的反应瓶，氮气保护下降温至-30°C，向其中滴加化合物 WX004_5 (0.8 g, 4.62 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液，滴加完毕后升温到 20°C 搅拌 12 小时。反应完毕后，将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(20 mL)中淬灭反应，乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相合并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析(洗脱剂，石油醚/乙酸乙酯=1/0-97/3，体积比)分离纯化，得到目标化合物 WX007_1。

步骤 2：化合物 WX007_2 的合成

在室温和氮气保护氛围下，将发烟硝酸(6.02 g, 95.54 mmol, 4.30 mL, 纯度：95%)放在干燥反应瓶中，降温到-10°C。将化合物 WX007_1(390 mg, 1.87 mmol)分批缓慢加入，并在 0°C 下搅拌 1 小时。反应完毕后，将反应液缓慢倒入冰水(10 mL)中淬灭反应，乙酸乙酯(15 mL×2)萃取，有机相合并用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析(洗脱剂，石油醚/乙酸乙酯 1/0-97/3，体积比)分离纯化，得到目标化合物 WX007_2。

步骤 3：化合物 WX007_3 的合成

在室温和氮气保护氛围下，将二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(318.79 mg, 1.26 mmol)溶解于四氢呋喃(3 mL)中，氮气保护下降温至 0°C，向其中滴加 1 M 的叔丁醇钾四氢呋喃溶液(1.39 mL, 1.39 mmol)，滴加完毕后，搅拌 0.5 小时，再向其中滴加化合物 WX007_2(320 mg, 1.26 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液，20°C 搅拌 12 小时。反应完毕后将反应液倒入水(20 mL)中，加乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，有机相加饱和食盐水(30 mL)洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂。残余物通过柱层析(洗脱剂，石油醚/乙酸乙酯=1/0-97/3，

体积比)分离纯化,得到目标化合物 **WX007_3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (dd, $J=2.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.27–7.22 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.14 (d, $J=2.4$ Hz, 6H), 1.27 (s, 9H).

步骤4: 化合物 **WX007_4** 的合成

在氩气保护氛围下,将铂碳(150.00 mg, 纯度: 5%)放入反应瓶中,加入四氢呋喃(3 mL)润湿。加入化合物 **WX007_3**(300 mg, 853.86 μ mol)的四氢呋喃(2 mL)溶液。氢气置换三次,在 20°C 和 15 psi 氢气氛围下反应 12 小时。反应完毕后,将反应液过滤硅藻土,滤饼用四氢呋喃(5 mL)淋洗,滤液合并减压浓缩除去溶剂,得到目标化合物 **WX007_4**,粗品直接投下一步。

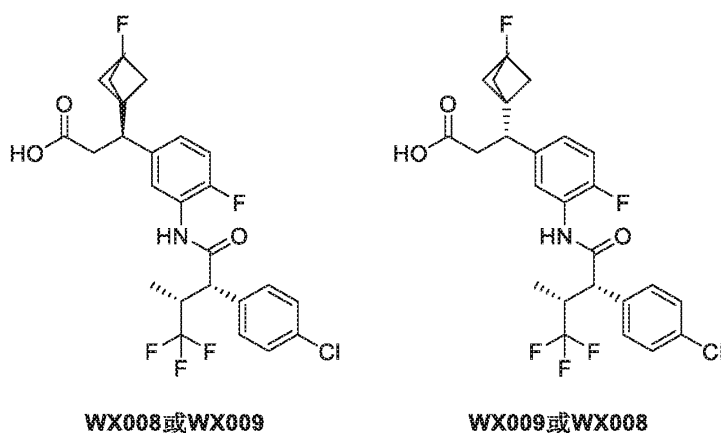
步骤5: 化合物 **WX007_5** 的合成

在室温和氮气保护氛围下,将化合物 **WX001_5**(340 mg, 1.28 mmol)溶解于二氯甲烷(4 mL)中,降温至 0°C,向其中滴加草酰氯(404.62 mg, 3.19 mmol, 279.05 μ L),然后加入一滴 N,N-二甲基甲酰胺,20°C 下搅拌 1 小时。反应完毕后,反应液直接减压浓缩除去溶剂。残余物溶于二氯甲烷(1 mL)中,0°C 下将制备的酰氯滴加到化合物 **WX007_4**(210 mg, 649.40 μ mol)和 N,N-二异丙基乙胺(209.82 mg, 1.62 mmol, 282.78 μ L)的二氯甲烷(2 mL)溶液中,20°C 下搅拌 12 小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩除去溶剂,所得残余物通过柱层析(洗脱剂,石油醚/乙酸乙酯=49/1–17/3, 体积比)分离纯化,得到目标化合物 **WX007_5**。

步骤6: 化合物 **WX007** 的合成

在室温和氮气保护氛围下,将化合物 **WX007_5**(70 mg, 122.38 μ mol)溶解于盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL)中,反应体系在 20°C 下搅拌 2 小时。反应完毕后,反应液直接减压浓缩除去溶剂。残余物经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl)分离纯化得到目标化合物 **WX007**。MS-ESI m/z : 515.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.12 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.58–7.61 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 4H), 7.18–7.10 (m, 1H), 6.96–6.88 (m, 1H), 4.11 (dd, $J=2.6, 10.6$ Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.52–2.51 (m, 1H), 1.82–1.72 (m, 6H), 0.79 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

实施例 8



步骤1: 化合物 **WX008** 和 **WX009** 的合成

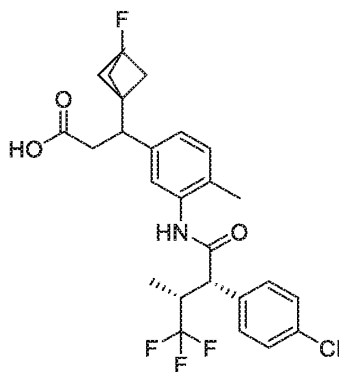
将化合物 **WX007** 先通过手性柱分离(柱型: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,10 μ m); 流动相: A (CO₂) 和 B (异丙醇, 含 0.1%氨水); 梯度: B%=20%–20%, 4min)后再经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04%HCl)分离纯化分别得到化合物 **WX008** 和化合物 **WX009**。

SFC 分析方法: 柱型: Chiralpak IC-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂, B: [IPA (含 0.1%IPAm)], 梯度: B%: 5%–50%, 3min。

WX008(保留时间: 0.966 min): MS-ESI m/z: 515.9[M+H]⁺. ee 值:100%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.13 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.60 (dd, *J*=2.2, 7.4 Hz, 1H), 7.50–7.43 (m, 4H), 7.15 (dd, *J*=8.4, 10.8 Hz, 1H), 6.95–6.89 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.42–3.36 (m, 2H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.55–2.52 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 6H), 0.80 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

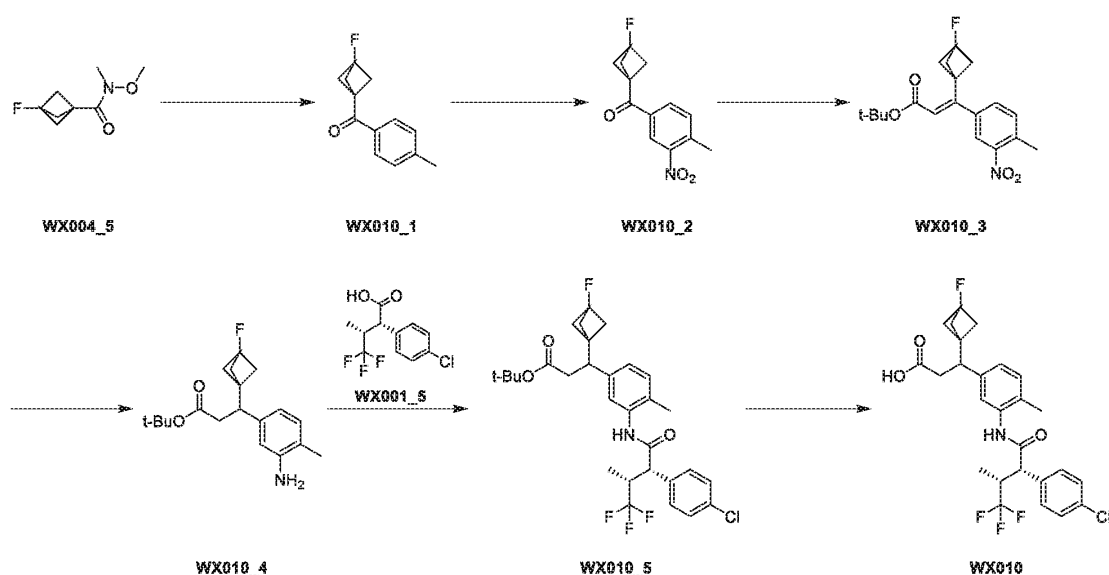
WX009(保留时间: 1.021 min): MS-ESI m/z: 516.2[M+H]⁺. ee 值:90.3%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.13 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=2.2, 7.4 Hz, 1H), 7.49–7.44 (m, 4H), 7.15 (dd, *J*=8.4, 10.8 Hz, 1H), 6.94–6.91 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.42–3.38 (m, 2H), 2.65–2.57 (m, 1H), 2.64–2.57 (m, 1H), 1.92–1.60 (m, 6H), 0.79 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

实施例 10



WX010

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX010_1** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 4-甲基苯基氯化镁(2.89 mL, 5.77 mmol, 2 M 的四氢呋喃溶液)放入干燥的反应瓶, 氮气保护下降温至 -30°C , 向其中滴加化合物 **WX004_5**(0.4 g, 2.31 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液, 滴加完毕后升温到 20°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(20 mL)中淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0-97/3, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX010_1**。

步骤 2: 化合物 **WX010_2** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将发烟硝酸(1.12 g, 17.77 mmol, 0.80 mL, 纯度 95%)放在干燥反应瓶中, 降温到 -10°C , 将化合物 **WX010_1**(120 mg, 587.55 μmol)分批缓慢加入, 并在 0°C 下搅拌 1 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入冰水(10 mL)中淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯 1/0-97/3, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX010_2**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=1.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (d, $J=2.4$ Hz, 6H)。

步骤 3: 化合物 **WX010_3** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(86.03 mg, 341.04 μmol)溶解于四氢呋喃(1 mL)中, 氮气保护下降温至 0°C , 向其中滴加 1 M 的叔丁醇钾四氢呋喃溶液(375.14 μL , 375.14 μmol), 滴加完毕后, 搅拌 0.5 小时, 再向其中滴加化合物 **WX010_2**(85 mg, 341.04 μmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液, 20°C 下搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水(20 mL)中, 加乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0-97/3, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX010_3**。

步骤 4: 化合物 **WX010_4** 的合成

在氩气保护氛围下, 将铂碳(40.00 mg, 纯度: 5%)放入反应瓶中, 加入四氢呋喃(3 mL)润湿。加入化合物 **WX010_3**(80 mg, 230.30 μmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液。氢气置换三次, 在 20°C 和 15 psi 氢气氛围下搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液过滤硅藻土, 滤饼用四氢呋喃(5 mL)淋洗, 滤液合并减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **WX010_4**, 粗品直接投下一步。

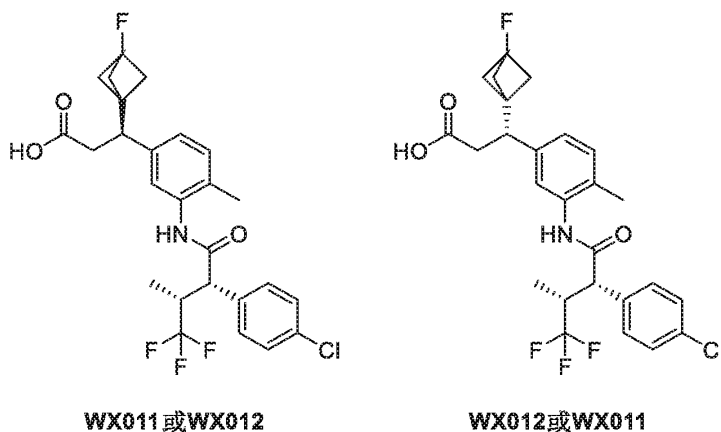
步骤 5: 化合物 **WX010_5** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX001_5**(70.12 mg, 262.98 μmol) 溶解于二氯甲烷(4 mL)中, 降温至 0°C。向其中滴加草酰氯(69.54 mg, 547.88 μmol , 47.96 μL), 然后加入一滴 N,N-二甲基甲酰胺, 20°C 搅拌 1 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 残余物溶于二氯甲烷(1 mL)中, 0°C 下将制备的酰氯的二氯甲烷溶液滴加到化合物 **WX010_4**(70 mg, 219.15 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(70.81 mg, 547.88 μmol , 95.43 μL)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 20°C 下搅拌 12 小时。反应完毕后将反应液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯=49/1-17/3, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX010_5**。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (s, 1H), 7.42–7.28 (m, 4H), 7.05 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=4.8, 8.4$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.03 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 0.95 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).

步骤 6: 化合物 **WX010** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX010_5**(118 mg, 207.73 μmol)溶解于盐酸的乙酸乙酯溶液(4 M, 2.95 mL)中, 反应体系在 20°C 下搅拌 2 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂。残余物经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl) 分离纯化得到目标化合物 **WX010**。MS-ESI m/z : 512.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.10 (s, 1H), 9.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=1.3$ Hz, 4H), 7.11–7.04 (m, 1H), 7.04–6.96 (m, 1H), 6.89–6.82 (m, 1H), 3.97 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.45–3.35 (m, 2H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J=15.4$ Hz, 3H), 1.82–1.72 (m, 6H), 0.81 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

实施例 11



步骤 1: 化合物 **WX011** 和 **WX012** 的合成

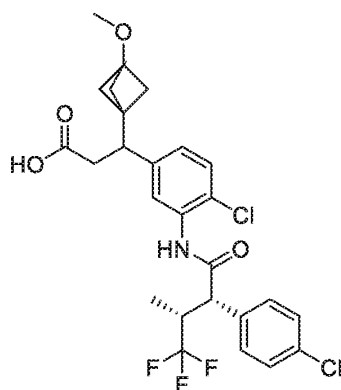
将化合物 **WX010** 先通过手性柱分离(柱型: DAICEL CHIRALCEL OX (250mm×30mm, 10 μ m); 流动相: A (CO₂) 和 B (异丙醇, 含 0.1%氨水); 梯度: B%=30%–30%, 7min)后再经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04%HCl), 分离纯化分别得到化合物 **WX011** 和化合物 **WX012**。

SFC 分析方法: 柱型: Chiralcel OX-3, 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂, B: [IPA (含 0.1%IPAm)], 梯度: B%: 5%–50%, 3min。

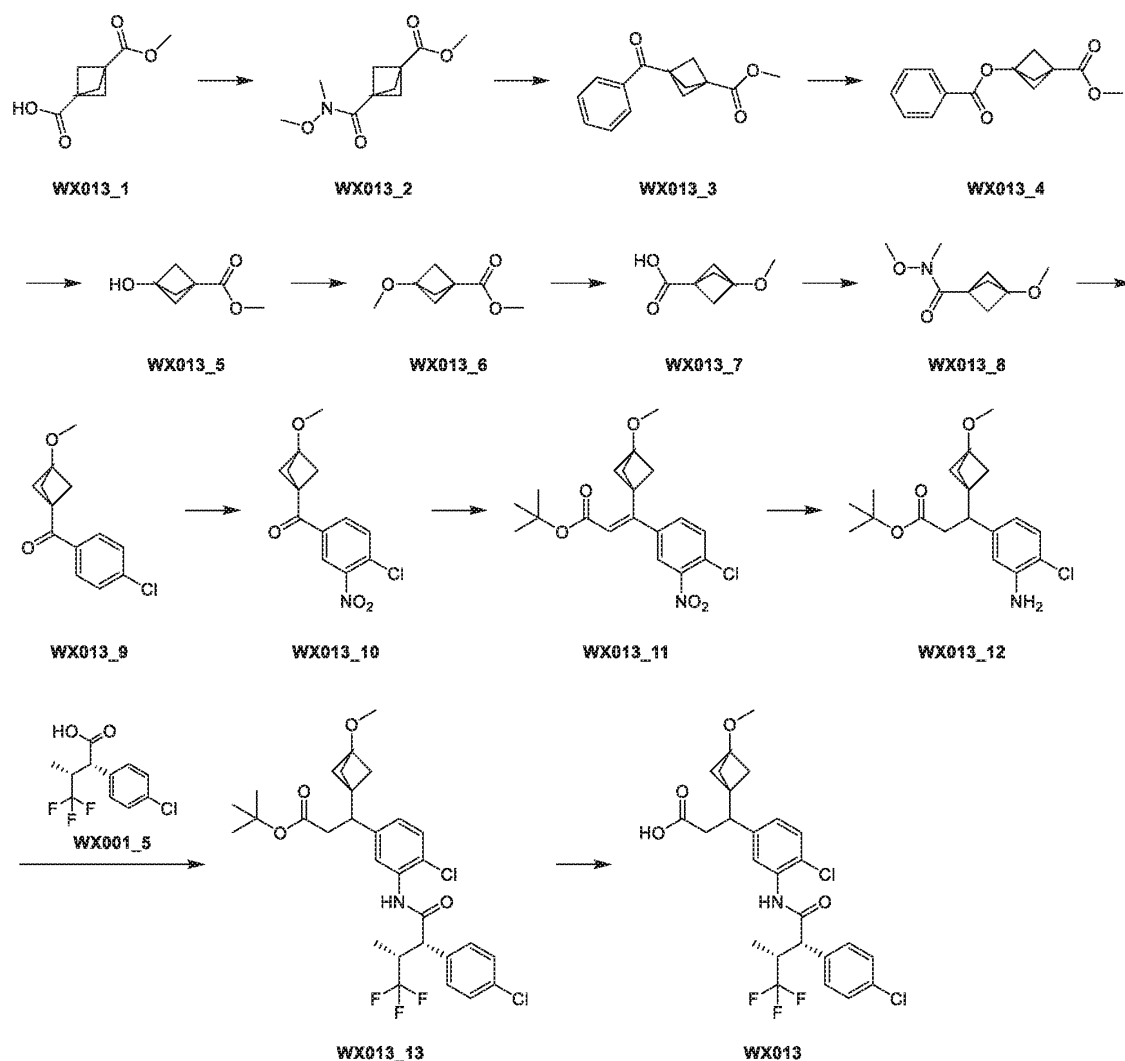
WX011(保留时间: 1.119 min): MS-ESI m/z: 512.2[M+H]⁺, ee 值:100%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.10 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.46 (s, 4H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*=1.6, 7.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.44–3.34 (m, 2H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.52 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.83–1.73 (m, 6H), 0.81 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

WX012(保留时间: 1.208 min): MS-ESI m/z: 512.2[M+H]⁺, ee 值:100%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.46 (s, 4H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.46–3.33 (m, 2H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.82–1.72 (m, 6H), 0.81 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

实施例 13

**WX013**

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX013_2** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 **WX013_1** (8.0 g, 47.01 mmol) 和甲氧基甲基胺盐酸盐 (5.04 g, 51.72 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (150 mL) 中, 向其中滴加 N-甲基吗啡啉 (14.27 g, 141.04 mmol, 15.51 mL), 然后滴加三正丙基环磷酸酐 (44.88 g, 70.52 mmol, 41.94 mL, 50% 乙酸乙酯溶液), 20°C 下搅拌 12 小时。反应完毕, 将反应液倒入水 (100 mL) 中淬灭反应, 分液, 收集有机相, 水相加乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-1/1, 体积比) 分离纯化, 得到化合物 **WX013_2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)。

步骤 2: 化合物 **WX013_3** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 **WX013_2** (2.7 g, 12.66 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (40 mL) 中。在氮气保护氛围下降温到 0°C, 缓慢滴加 3M 的苯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (6.33 mL, 18.99 mmol), 滴加完毕后在 0°C 搅拌 0.5 个小时后升温到 20°C 搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入饱和氯化铵溶液 (100 mL)

中淬灭, 乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水(50 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比)分离纯化, 得到化合物 **WX013_3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00-7.96 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.56 (s, 6H)。

步骤 3: 化合物 **WX013_4** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 **WX013_3**(2.1 g, 9.12 mmol)溶解于无水二氯甲烷(25 mL)中。在氮气保护氛围下降温到 0°C, 分批缓慢加入间氯过氧苯甲酸(2.78 g, 13.68 mmol, 纯度: 85%), 加料完毕后在 20°C 下搅拌 2 小时, 降温至 0°C 后补加间氯过氧苯甲酸(2.78 g, 13.68 mmol, 纯度: 85%), 升温到 20°C 搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入饱和亚硫酸钠溶液(50 mL)中淬灭反应, 二氯甲烷(20 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=19/1-17/3, 体积比)分离纯化, 得到化合物 **WX013_4**。

步骤 4: 化合物 **WX013_5** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 **WX013_4**(1.0 g, 4.06 mmol)溶解于盐酸甲醇溶液(4 M, 20.00 mL)中, 升温到 50°C 搅拌 4 小时。反应完毕后, 将反应液直接减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=19/1-7/3, 体积比)分离纯化, 得到化合物 **WX013_5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.69 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.22 (s, 6H)。

步骤 5: 化合物 **WX013_6** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 **WX013_5**(374 mg, 2.63 mmol)溶解于无水二氯甲烷(20 mL)中, 分别加入 1,8-双(二甲氨基)萘(2.31 g, 10.79 mmol)和三甲基氧鎓四氟硼酸(1.21 g, 8.16 mmol), 加料完毕后在 20°C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤液依次用 2M 稀盐酸(20 mL), 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比)分离纯化, 得到化合物 **WX013_6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.70 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.18 (s, 6H)。

步骤 6: 化合物 **WX013_7** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 **WX013_6**(322 mg, 2.06 mmol)溶解于四氢呋喃(6 mL)、甲醇(2 mL)和水(2 mL)的混合溶液中, 加入氢氧化锂水合物(173.04 mg, 4.12 mmol), 加料完毕后在 20°C 搅拌 12 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水(10 mL)稀释, 用 1M 稀盐酸调节 pH 到 2-3 左右, 加乙酸乙酯(10 mL)稀释, 分液, 收集有机相, 水相加乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂得到化合物 **WX013_7**, 粗品直接投下一步。

步骤 7: 化合物 **WX013_8** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 **WX013_7**(265 mg, 1.86 mmol)和甲氧基甲基胺盐酸盐(218.21 mg, 2.24 mmol)溶解于乙酸乙酯(3 mL)中, 向其中滴加 N-甲基吗啡啉(754.23 mg, 7.46 mmol, 819.82 μL), 然后滴加三

正丙基环磷酸酐(1.78 g, 2.80 mmol, 1.66 mL, 50% 乙酸乙酯溶液), 20°C下搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水(10 mL)中淬灭反应, 分液, 收集有机相, 水相加乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 合并有机相。有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=19/1–17/3, 体积比)分离纯化, 得到化合物 **WX013_8**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.67 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)。

步骤 8: 化合物 **WX013_9** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 4-氯苯基溴化镁(4.54 mL, 4.54 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液)放入干燥的反应瓶, 氮气保护下降温至–30°C, 向其中滴加化合物 **WX013_8**(280 mg, 1.51 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液, 滴加完毕后升温到 20°C搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(10 mL)中淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×2)萃取, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0–19/1, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX013_9**。

步骤 9: 化合物 **WX013_10** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将发烟硝酸(3 g, 47.61 mmol, 2.14 mL, 纯度: 95%)放在干燥反应瓶中, 降温到–10°C。将化合物 **WX013_9**(160 mg, 675.98 μmol)分批缓慢加入, 并在 0°C下搅拌 2 小时。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入冰水(10 mL)中淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×2)萃取, 有机相合并用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯 1/0–9/1, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX013_10**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.44 (s, 6H)。

步骤 10: 化合物 **WX013_11** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(148.65 mg, 589.30 μmol)溶解于四氢呋喃(2 mL)中, 氮气保护下降温至 0°C, 向其中滴加 1 M 的叔丁醇钾四氢呋喃溶液 (648.23 μL, 648.23 μmol), 滴加完毕后, 搅拌 0.5 小时, 再向其中滴加化合物 **WX013_10**(166 mg, 589.30 μmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液, 20°C 搅拌 2 小时。反应完毕, 反应液倒入水(10 mL)中, 加乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相加饱和食盐水(30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0–20/1, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX013_11**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.28 (s, 9H)。

步骤 11: 化合物 **WX013_12** 的合成

在氢气保护氛围下, 将铂碳(80.00 mg, 纯度: 5%)放入反应瓶中, 加入四氢呋喃(1.5 mL)润湿。加入化合物 **WX013_11**(160 mg, 421.24 μmol)的四氢呋喃(1.5 mL)溶液。氢气置换三次, 在 20°C和 15 psi 氢气氛围下搅拌 16 小时。反应完毕后, 将反应液过滤硅藻土, 滤饼用四氢呋喃(5 mL)淋洗, 滤液合并减压浓缩除去溶剂, 残余物通过柱层析(洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0–9/1, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX013_12**。

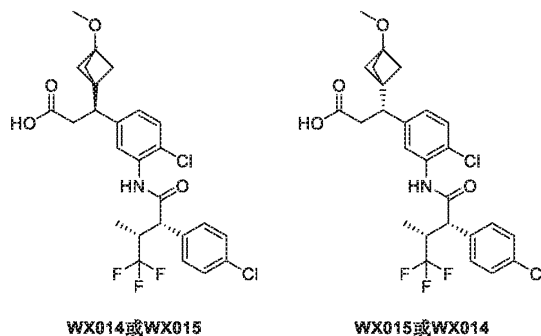
步骤 12: 化合物 **WX013_13** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX001_5** (97.76 mg, 366.62 μmol) 溶解于二氯甲烷 (1 mL) 中, 降温至 0°C。向其中滴加草酰氯 (77.56 mg, 611.03 μmol , 53.49 μL), 然后加入一滴 N, N-二甲基甲酰胺, 20°C 搅拌 1 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂。残余物溶于二氯甲烷 (1 mL), 0°C 下将制备的酰氯滴加到化合物 **WX013_12** (86 mg, 244.41 μmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (78.97 mg, 611.03 μmol , 106.43 μL) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中, 20°C 下搅拌 12 小时。反应完毕, 反应液减压浓缩除去溶剂, 所得残余物通过柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=19/1-9/1, 体积比) 分离纯化, 得到目标化合物 **WX013_13**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.58 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.24 (dd, $J=1.4, 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.39 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.66-2.47 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 6H), 1.32 (d, $J=2.4$ Hz, 9H), 0.96 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)

步骤 13: 化合物 **WX013** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX013_13** (105 mg, 174.86 μmol) 溶解于盐酸的乙酸乙酯溶液 (4 M, 4 mL) 中, 反应体系在 20°C 下搅拌 2 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂。残余物经制备 HPLC (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl) 分离纯化得到目标化合物 **WX013**。MS-ESI m/z : 544.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.87 (s, 1H), 9.83 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=2.1, 8.3$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.10 (d, $J=1.3$ Hz, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 1.60-1.49 (m, 6H), 0.80 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

实施例 14

步骤 1: 化合物 **WX014** 和 **WX015** 的合成

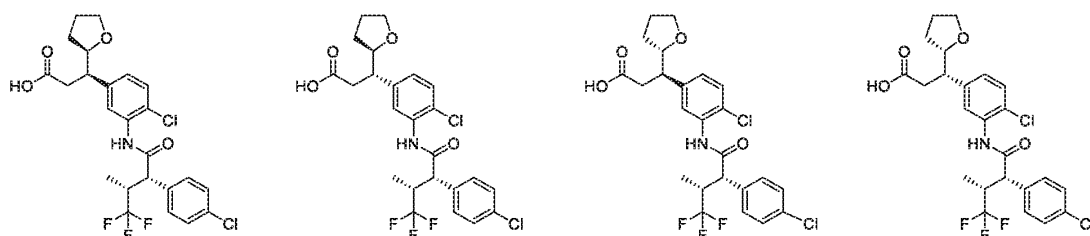
将化合物 **WX013** 先通过手性柱分离 (柱型: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm $\times$ 30mm, 10 μm); 流动相: A (CO_2) 和 B (异丙醇, 含 0.1% 氨水); 梯度: B%=30%-30%, 10min) 后再经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl), 分别得到化合物 **WX014** 和化合物 **WX015**。

SFC 分析方法: 柱型: (S,S)-WHELK-O1, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3.0 μm ; 流动相: A: 正己烷, B: [乙醇 (含 0.1% TFA)], 梯度: B%: 5%-50%, 6min。

WX014(保留时间: 3.051 min): MS-ESI m/z : 544.2 $[M+H]^+$. ee 值:100%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.11 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.50–7.42 (m, 4H), 7.37–7.31 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.30–3.23 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.47–2.44 (m, 1H), 1.64–1.43 (m, 6H), 0.81 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).

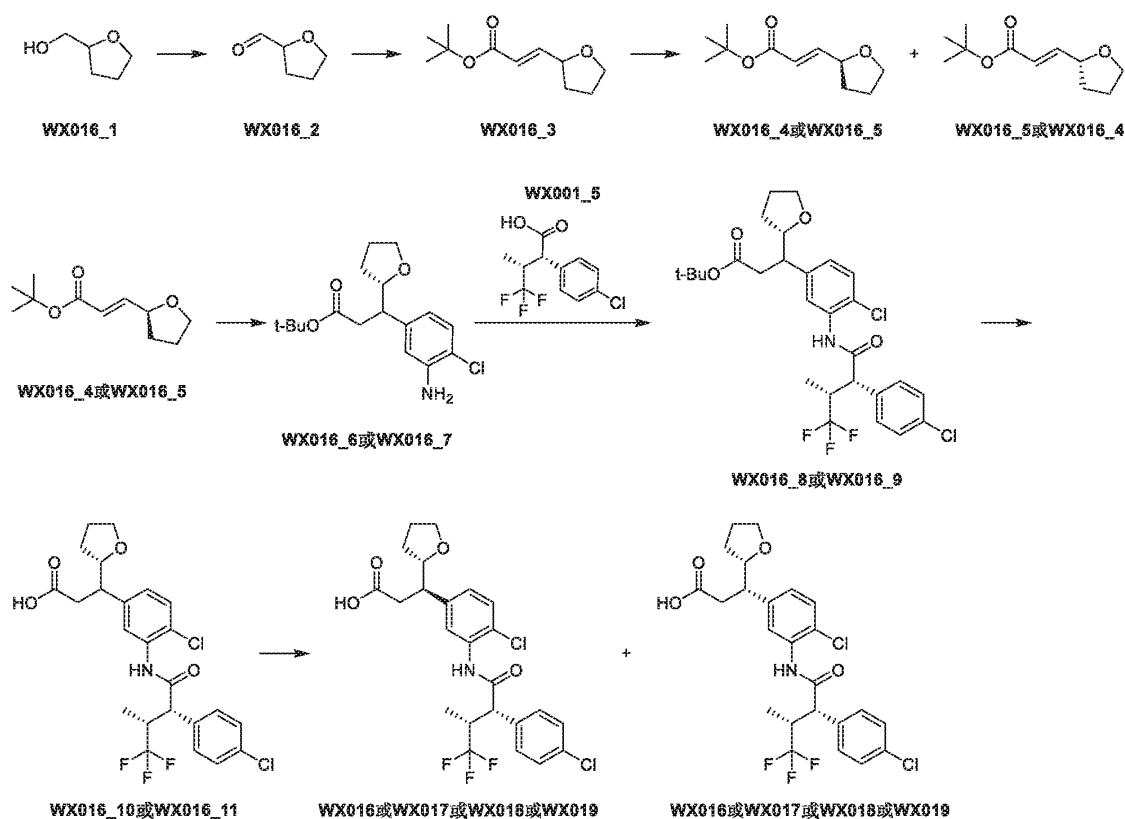
WX015(保留时间: 3.194 min): MS-ESI m/z : 544.2 $[M+H]^+$. ee 值:100%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.11 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.52–7.42 (m, 4H), 7.38–7.29 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=2.1, 8.3$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.30–3.24 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.53–2.52 (m, 1H), 1.60–1.48 (m, 6H), 0.80 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

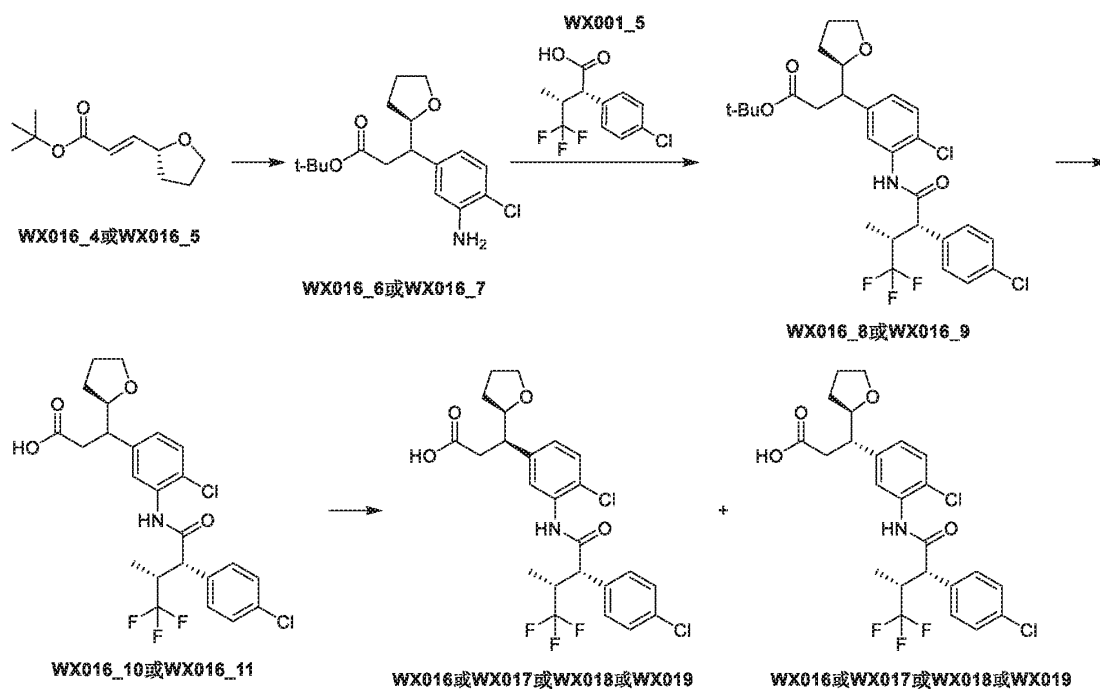
实施例 16



WX016或WX017或WX018或WX019 WX017或WX016或WX018或WX019 WX018或WX016或WX017或WX019 WX019或WX016或WX017或WX018

合成路线:





步骤 1: 化合物 WX016_2 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将 WX016_1 (1.0 g, 9.79 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护下降温至 0°C, 向其中分批加入戴斯-马丁氧化剂 (4.98 g, 11.75 mmol), 升温至 20°C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 向反应液加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 搅拌 0.5 小时, 分层, 收集有机相, 水相用二氯甲烷 (10 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到目标化合物 WX016_2。

步骤 2: 化合物 WX016_3 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将二乙基膦酰基乙酸叔丁酯 (1.01 g, 4.00 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气保护下降温至 0°C, 滴加 1 M 的叔丁醇钾四氢呋喃溶液 (4.39 mL, 4.39 mmol)。滴加完毕后, 搅拌 0.5 小时, 再向其中滴加化合物 WX016_2 (400 mg, 4.00 mmol), 20°C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水 (20 mL) 中, 加乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相加饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。残余物通过柱层析 (洗脱剂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0-9/1, 体积比) 分离纯化, 得到目标化合物 WX016_3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.76-6.85 (m, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 WX016_4 和 WX016_5 的合成

将化合物 WX016_3 先通过手性柱分离 (柱型: REGIS(S,S)WHELK-OI (250mm×25mm, 10μm); 流动相: A (CO₂) 和 B (异丙醇, 含 0.1% 氨水); 梯度: B%=30%-30%, 10min) 分离纯化, 分别得到化合物 WX016_4 和化合物 WX016_5。

SFC 分析方法: 柱型: WK, 100×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂, B: [异丙醇 (含 0.1% IPAm)], 梯度:

B%: 10%–50%, 4 min。

WX016_4 (保留时间: 0.635 min): ee 值:100%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (dd, $J=5.2, 15.6$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J=1.4, 15.4$ Hz, 1H), 4.52–4.46 (m, 1H), 3.98–3.90 (m, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

WX016_5 (保留时间: 0.804 min): ee 值:100%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (dd, $J=5.2, 15.6$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J=1.4, 15.6$ Hz, 1H), 4.52–4.46 (m, 1H), 3.97–3.90 (m, 1H), 3.87–3.80 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

步骤4: 化合物 **WX016_6** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将(1,5-环辛二烯)氯铈(I)二聚体(15.54 mg, 31.52 μmol)和 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘(4.51 mg, 7.25 μmol)溶解于四氢呋喃(3 mL)中, 20°C下搅拌 15 分钟。在室温和氮气保护氛围下, 将 3-氨基-4-氯苯基硼酸频哪醇酯(319.70 mg, 1.26 mmol)溶解于异丙醇(1.5 mL)和四氢呋喃(3 mL)的混合溶剂中, 向其中加入化合物 **WX016_4**(250.00 mg, 1.26 mmol), 1,5-环辛二烯(13.64 mg, 126.10 μmol)和氢氧化钾(84.90 mg, 1.51 mmol), 升温至 60°C, 在氮气保护下向其中加入上述制备好的催化剂, 60°C下搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水(10 mL)中淬灭反应, 加乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经柱层析(洗脱剂: 19/1–7/3, 体积比)分离纯化, 得到化合物 **WX016_6**。

步骤5: 化合物 **WX016_8** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX001_5**(204.59 mg, 767.27 μmol)溶解于无水二氯甲烷(4 mL)中, 降温至 0°C, 向其中滴加草酰氯(243.47 mg, 1.92 mmol, 167.91 μL), 然后加入一滴 N,N-二甲基甲酰胺, 20°C 搅拌 1 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂。残余物溶于无水二氯甲烷(5 mL), 0°C下将制备的酰氯滴加到化合物 **WX016_6**(250.00 mg, 767.27 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(247.91 mg, 1.92 mmol, 334.10 μL)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 20°C下搅拌 12 小时。反应完毕, 将反应液倒入水(10 mL)中淬灭反应, 分液, 收集有机相。水相用二氯甲烷(10 mL)萃取, 有机相合并用饱和食盐水(20 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=19/1–7/3, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX016_8**。

步骤6: 化合物 **WX016_10** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX016_10** (300.00 mg, 522.23 μmol)溶解于乙酸乙酯(1 mL)中, 加入盐酸乙酸乙酯溶液(4 M, 5 mL), 20°C搅拌反应 5 小时。反应完毕后将反应液直接减压浓缩, 粗品经制备 HPLC(流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl)分离纯化得到目标化合物 **WX016_10**。

步骤7: 化合物 **WX016** 和 **WX017** 的合成

将化合物 **WX016_10** 先通过手性柱分离(柱型: Phenomenex-Cellulose-2(250mm $\times$ 30mm, 10 μm); 流动相:

A(CO₂) 和 B(乙醇, 含 0.1%氨水); 梯度: B%=30%–30%, 5 min)分离纯化, 分别得到化合物 **WX016** 和化合物 **WX017**。

SFC 分析方法: 柱型: Lux Cellulose-2, 50×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂, B: [异丙醇(含 0.1%IPAm)], 梯度: B%: 5%–50%, 5 min。

WX016 (保留时间: 1.239 min): MS-ESI m/z: 517.9[M+H]⁺. ee 值: 99.66%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.93 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.49–7.43 (m, 4H), 7.40 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=1.9, 8.3 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.94–3.84 (m, 1H), 3.63–3.47 (m, 2H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.65–2.59 (m, 2H), 1.90–1.78 (m, 1H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.60–1.48 (m, 1H), 1.45–1.32 (m, 1H), 0.80 (d, *J*=7.1 Hz, 3H)

WX017 (保留时间: 1.542 min): MS-ESI m/z: 517.9[M+H]⁺. ee 值: 99.70%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.93 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.49–7.43 (m, 4H), 7.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=1.9, 8.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.75–3.67 (m, 1H), 3.66–3.57 (m, 1H), 3.44–3.38 (m, 1H), 3.00–2.91 (m, 1H), 2.83–2.76 (m, 1H), 2.45–2.40 (m, 1H), 1.78–1.66 (m, 2H), 1.60–1.50 (m, 1H), 1.41–1.29 (m, 1H), 0.80 (d, *J*=7.1 Hz, 3H)

步骤 8: 化合物 **WX016_7** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将(1,5-环辛二烯)氯铈(I)二聚体(15.54 mg, 31.52 μmol)和 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘(4.51 mg, 7.25 μmol)溶解于四氢呋喃(3 mL)中, 20°C 搅拌 15 分钟。在室温和氮气保护氛围下, 将 3-氨基-4-氯苯基硼酸频哪醇酯(319.70 mg, 1.26 mmol)溶解于异丙醇(1.5 mL)和四氢呋喃(3 mL)的混合溶剂中, 向其中加入化合物 **WX016_5**(250.00 mg, 1.26 mmol), 1,5-环辛二烯(13.64 mg, 126.10 μmol), 氢氧化钾(84.90 mg, 1.51 mmol), 升温至 60°C, 在氮气保护下向其中加入上述制备好的催化剂, 60°C 下搅拌 12 小时。反应完毕后, 将反应液倒入水(10 mL)中淬灭反应, 加乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。粗品经柱层析(洗脱剂: 19/1–7/3, 体积比)分离纯化, 得到化合物 **WX016_7**。

步骤 9: 化合物 **WX016_9** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX001_5**(109.66 mg, 411.26 μmol) 溶解于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 降温至 0°C。向其中滴加草酰氯 (156.60 mg, 1.23 mmol, 108.00 μL), 然后加入一滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 反应体系在 0°C 搅拌 1 小时。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩除去溶剂。残余物溶于无水二氯甲烷 (2 mL), 在 0°C 下依次加入化合物 **WX016_7**(134.00 mg, 411.26 μmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(132.88 mg, 1.03 mmol, 179.08 μL), 25°C 下搅拌 12 小时。反应完毕, 将反应液直接减压浓缩除去溶剂。所得残余物通过柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=19/1–7/3, 体积比)分离纯化, 得到目标化合物 **WX016_9**。

步骤 10: 化合物 **WX018** 和 **WX019** 的合成

在室温和氮气保护氛围下, 将化合物 **WX016_9**(174.00 mg, 302.89 μmol)溶解于乙酸乙酯(1 mL)中, 加入盐酸乙酸乙酯溶液(4 M, 5 mL), 25°C搅拌反应 1.5 小时。反应完毕, 反应液直接减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经制备 HPLC(流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.04% HCl)分离纯化得到目标化合物 **WX018** 和 **WX019**。

SFC 分析方法: 柱型: Chiralpak IC-3, 50×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 , B: [异丙醇(含 0.1% IPAm)], 梯度: B%: 5%–50%, 3 min。

WX018 (保留时间: 1.286 min): MS-ESI m/z : 517.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ee 值: 100%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.49–7.43 (m, 4H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.94–3.86 (m, 1H), 3.62–3.47 (m, 2H), 3.41–3.34 (m, 1H), 3.07–2.98 (m, 1H), 2.63–2.60 (m, 1H), 2.57–2.53 (m, 1H), 1.90–1.78 (m, 1H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.60–1.49 (m, 1H), 1.45–1.34 (m, 1H), 0.80 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).

WX019 (保留时间: 1.226 min): MS-ESI m/z : 517.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ee 值: 92.60%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.94 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.51–7.43 (m, 4H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.85–3.77 (m, 1H), 3.75–3.67 (m, 1H), 3.65–3.58 (m, 1H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.00–2.92 (m, 1H), 2.80 (dd, $J=4.6, 15.9$ Hz, 1H), 2.46–2.40 (m, 1H), 1.79–1.66 (m, 2H), 1.56 (dd, $J=6.0, 13.5$ Hz, 1H), 1.41–1.30 (m, 1H), 0.80 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).

生物测试:

测试例 1. 体外活性测试

一、基于 InCap 细胞的 cGMP 表达测试

1. 实验步骤

1) 溶液配制

● 10% BSA (牛血清蛋白)

将 10g BSA 溶解于 100 mL 双蒸水 (ddH_2O) 得到 10% BSA。

● 10mM ODO 母液

称取 1mg ODQ 粉末溶解于 534 微升 DMSO 得到 10 mM ODQ 溶液, 分装并冻存于 -20°C 冰箱。

● 洗涤缓冲液 (Washing Buffer, 50mL)

体积	终浓度
49 mL Earls 缓冲盐水溶液 (EBSS)	1x
500 μL 羟乙基哌嗪乙硫磺酸 (HEPES) 1M	10 mM
250 μL 10% BSA 稳定剂 (Stabilizer)	0.05%

250 μ L MgCl₂ 1M 5 mM

● 分析缓冲液 (Assay Buffer, 50mL)

体积	终浓度
48.95mL Earls 缓冲盐水溶液 (EBSS)	1x
500 μ L 羟乙基哌嗪乙硫磺酸 (HEPES) 1M	10 mM
250 μ L 10% BSA	0.05%
50 μ L 异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX) 500 mmol/L	0.5 mM
250 μ L MgCl ₂ 1M	5 mM

● 检测缓冲液 (Detection Buffer)

- a) 将 50 μ L cGMP-D2 (D2 标记的环单磷鸟苷) 加入到 1mL 裂解液 (lysis buffer) 混合均匀。
- b) 将 50 μ L anti-cGMP cryptate (Eu³⁺穴状化合物标记的抗环单磷鸟苷抗体) 加入到 1mL 裂解液 (lysis buffer) 混合均匀。

2) 化合物稀释

- (1) 用 DMSO 将化合物稀释至 10 mM。
- (2) 对化合物进行梯度稀释, 将每个化合物稀释 10 个浓度梯度并分别加 100nL 到 96 微孔板中。

3) 准备 LNCap 细胞

- (1) LNCap 培养基: RPMI1640 + 10% 胎牛血清 + 1% 双抗
- (2) 将细胞传代过程中用到的磷酸盐缓冲液、胰酶、培养基放到 37°C 水浴锅中预热。
- (3) 从 37°C 5% CO₂ 培养箱中取出细胞, 用移液器吸去培养瓶中的旧培养液。
- (4) 吸取 5 mL 磷酸盐缓冲液加入到培养瓶中漂洗细胞, 然后弃去液体。
- (5) 吸取 3 mL 胰酶加入培养瓶, 摇晃后弃去液体, 将培养瓶放入培养箱中。
- (6) 约 2 分钟后取出培养瓶, 观察细胞都已分离后, 吸取 9 mL 培养基加入培养瓶并反复吹打几次, 将细胞悬液转移至 50 mL 离心管中。
- (7) 吸取 0.7 mL 细胞悬液加入计数杯, 在 ViCell XR 上计数。剩余细胞, 1000rpm 离心 5min, 并去上清。
- (8) 加入 10 mL 洗涤缓冲液 (washing buffer) 清洗细胞, 1000rpm 离心 5min, 并去上清。
- (9) 加入分析缓冲液 (assay buffer) 并调整细胞浓度至 3 $\times$ 10⁶/mL。

4) OQD 溶液配制和添加

- (1) 取 10mM 的 ODQ 母液 1: 1000 加入细胞溶液中
- (2) 充分混匀后 10 μ L/孔加入微孔板中。

5) 准备 cGMP 标准曲线

- (1) 将 1mM 的 cGMP 存储液用试验缓冲液 (assay buffer) 稀释至 10μM。然后 4 倍梯度稀释 11 个浓度梯度。
- (2) 将稀释好的 cGMP 加 10μL/孔至微孔板中。

6) 加检测试剂并读板

- (1) 转移 5μL/孔的 cGMP-D2 到 384 微孔板中。转移 5μL/孔的 anti-cGMP cryptate 到 96 微孔板中。1500rpm 离心 1min。
- (2) 常温孵育 1h。
- (3) 用 envision 读取 665/615。

7) 数据分析

- (1) cGMP 标准曲线：根据 cGMP 的浓度与 665/615 的比值用 Graphpad prism 做标准曲线。
- (2) HTRF（均相时间分辨荧光技术）比值（665/615）转换成 cGMP 浓度：在 Graphpad prism 中，将 HTRF 比值（665/615）复制到 cGMP 标准曲线的比值列中，运行分析“Log inhibitor vs response-variable slope”，选择“interpolate”，将 HTRF 比值（665/615）转换成 cGMP 浓度。
- (3) 化合物激活曲线：根据转换的 cGMP 浓度与化合物的浓度用 Graphpad prism 中“Log agonist vs response-variable slope”分析方法做曲线。

表1 本发明化合物对sGC刺激活性的MEC值

化合物	MEC (nM)	EC50(nM)
WX001	4.20	6.62
WX002	2.20	1.76
WX003	NA	27.72
WX004	0.61	3.74
WX005	0.27	2.06
WX006	7.92	33.60
WX007	0.65	3.28
WX008	0.95	4.14
WX009	33.06	28.96
WX010	1.76	2.16
WX011	1.39	1.75
WX012	25.92	66.08
WX013	1.22	3.50

WX014	0.42	1.65
WX015	0.82	16.71
WX016	27.85	145.0
WX019	9.83	81.24

MEC:在 lnCap 细胞中刺激 cGMP 产生（大于基础数值三倍）的最小有效浓度。NA 表示未测得。

实验结论：本发明化合物能够有效刺激 sGC，提高 cGMP 水平。

测试例 2. 体外肝细胞代谢稳定性研究

1.实验目的：该研究的目的是为了评估化合物在不同种属肝细胞中的稳定性情况。

2.实验步骤：

准备若干 96 孔样品沉淀板，分别命名为 T0、T15、T30、T60、T90、T0-MC、T90-MC 和空白基质。提前取出复苏培养液和孵育培养液，放置在 37℃ 水浴锅中预热。从液氮罐中取出冻存的不同种属肝细胞，立即浸没到 37℃ 水浴中（约 90 秒）。待冻存部分溶化松动后，分别倒入含有 40 mL 复苏培养液的离心管中，轻柔地颠倒让细胞在复苏培养液中重悬。室温条件下，100×g 离心 5 分钟，移除上清液，用适当体积的孵育培养液重悬肝细胞，用台盼蓝染色法计算细胞活率。将 198 μL 的肝细胞混悬液 (0.51×10⁶ cells/mL) 加入到已预热的孵育板中，培养液对照组加入 198 μL 不含肝细胞的孵育培养液至 T0-MC 和 T120-MC 孵育板中，所有孵育板在 37℃培养箱中预孵育 10 分钟。然后加入 2 μL 供试品和对照化合物工作液，混匀，立即将孵育板放入培养箱内的摇板机中，启动计时器开始反应。每个化合物的每个时间点准备 2 个重复样本。孵育条件为 37℃、饱和湿度、含 5%CO₂。测试体系中，供试品的终浓度为 1 μM，对照品的终浓度为 3 μM，肝细胞的终浓度为 0.5×10⁶ cells/mL，总有机溶剂的终浓度为 0.96%，其中 DMSO 的终浓度为 0.1%。相应时间点孵育结束时，取出孵育板，取出 25 μL 化合物和对照化合物与细胞的混合液加入到含有 125 μL 终止液（含有 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝诺尔的乙腈溶液）的样品板中。对于 Blank 样品板，直接加入 25 μL 不含肝细胞的孵育培养液。所有样品板封膜后在摇板机上以 600 rpm 摇 10 分钟后，3220×g 离心 20 分钟。供试品和对照品上清液用超纯水以 1:3 的比例稀释。所有样品混匀后用 LC/MS/MS 的方法进行分析。

实验结果见表 2

表 2 本发明化合物在不同种属肝细胞中的稳定性

种属	测试项	WX005	WX015
小鼠	T _{1/2} -min	27.0	85.2
	CL _{int} (liver) (mL/min/kg)	610.4	193.3
大鼠	T _{1/2} -min	41.9	78.2

	CL _{int} (liver) (mL/min/kg)	154.7	82.9
人	T _{1/2} -min	77.6	154.7
	CL _{int} (liver) (mL/min/kg)	49.7	24.9

T_{1/2}:半衰期, CL_{int} (liver): 肝清除率;

实验结论: 本发明化合物在人源肝细胞中稳定性良好, 清除率及半衰期适中。

测试例 3. 体内药代动力学性质研究

实验目的: 该研究的目的是为了测定化合物在雄性 SD 大鼠中的药代动力学参数。

实验材料:

Sprague Dawley 大鼠 (雄性, 200-300g, 7~9周龄, 上海斯莱克)

实验方法:

该项目使用 4 只雄性 SD 大鼠, 一组 2 只 SD 大鼠进行静脉注射给药, 给药剂量为 2 mg/kg, 给药浓度 0.4 mg/mL; 另外一组 2 只 SD 大鼠进行口服给药, 给药剂量为 10 mg/kg, 给药浓度 1 mg/mL; 收集给药后 0.083 (仅静脉组)、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 h 的血浆样品, 然后对收集的样品进行 LC-MS/MS 分析并采集数据。采集的分析数据用 Phoenix WinNonlin 6.3 软件计算相关药代动力学参数。

实验结果见表 3。

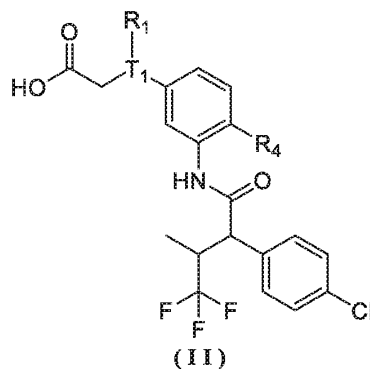
表 3 体内药代动力学实验结果

供试品		WX005	WX015
iv (2 mg/kg)	Cl (mL/min/kg)	5.47	6.7
	V _{ass} (L/kg)	1.27	0.67
	T _{1/2} (h)	3.83	2.38
	AUC (h*nmol/L)	11228	9147
po (10 mg/kg)	T _{1/2} (h)	6.92	2.72
	AUC (h*nmol/L)	17423	36252
	%F	42.1%	79.4%

结论: 本发明化合物具有良好的清除率、半衰期和灌胃口服生物利用度。

权 利 要 求

1. 式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R_1 选自 R_2 、 和 -L- R_3 ;

R_2 选自环戊基、C₄₋₆ 双环烷基和 4-5 元杂环烷基, 所述环戊基、C₄₋₆ 双环烷基和 4-5 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R_3 选自 C₃₋₆ 环烷基和 4-5 元杂环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基和 4-5 元杂环烷基各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

L 选自 -O-、-OCH₂-、-CH(R_c)-和 -C(R_dR_e)-;

R_a 和 R_b 各自独立地选自卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自卤素和 C₁₋₃ 烷基;

R_f 选自卤素;

R_4 选自卤素和 C₁₋₃ 烷基;

T_1 选自 CH 和 N;

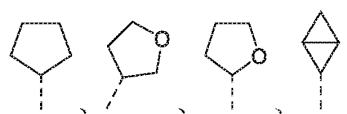
所述“杂环烷基”中的“杂”表示 1、2 或 3 个分别独立地选自 O、NH、S 和 N 的杂原子或杂原子团。

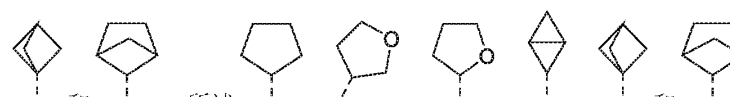
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 和 R_b 各自独立地选自 F 和甲氧基。

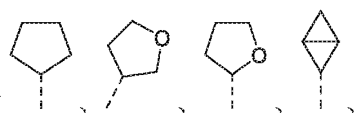
3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_c 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自 F 和甲基。

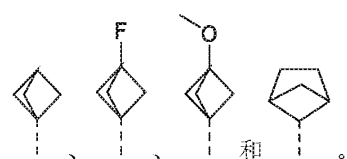
4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_f 选自 F。

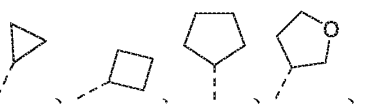
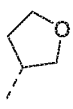
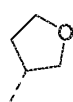
5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自

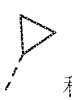



 和 ，所述 、、、、和 各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

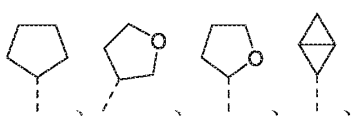
6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_2 选自 。

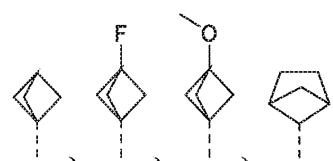
和 。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_3 选自 、、、、、、和 ，所述 、、、、、和 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_3 选自 和 。

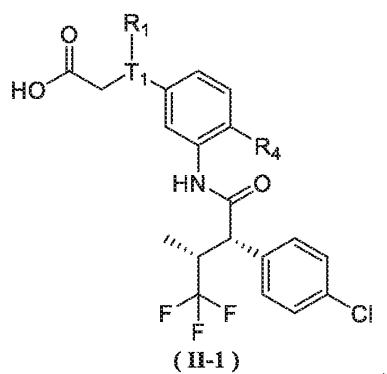
9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，L 选自 -O-、-OCH₂- 和 -C(CH₃)₂-。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_1 选自 。

、、、和 。

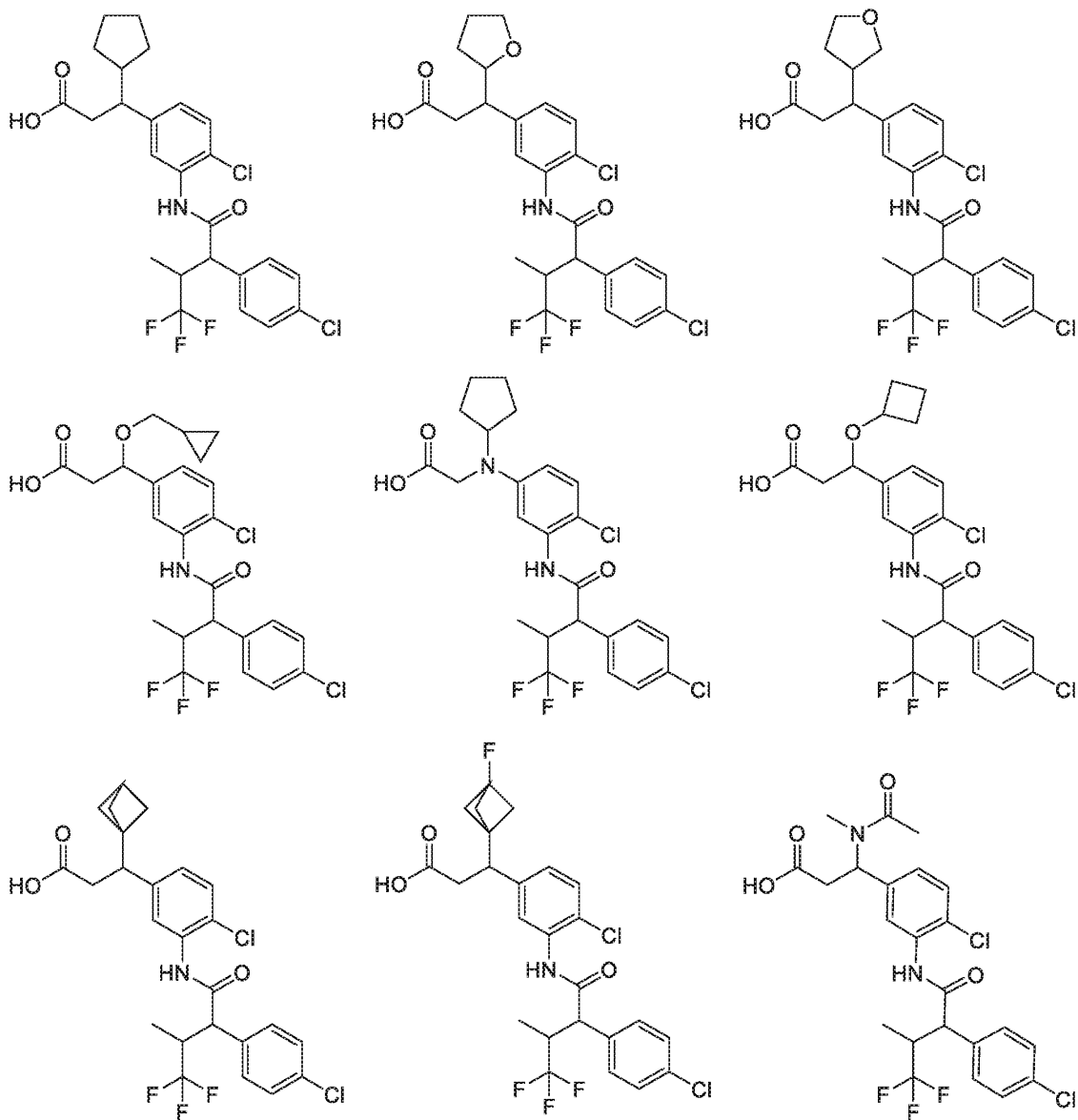
11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_4 选自 F、Cl 和甲基。

12. 根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：

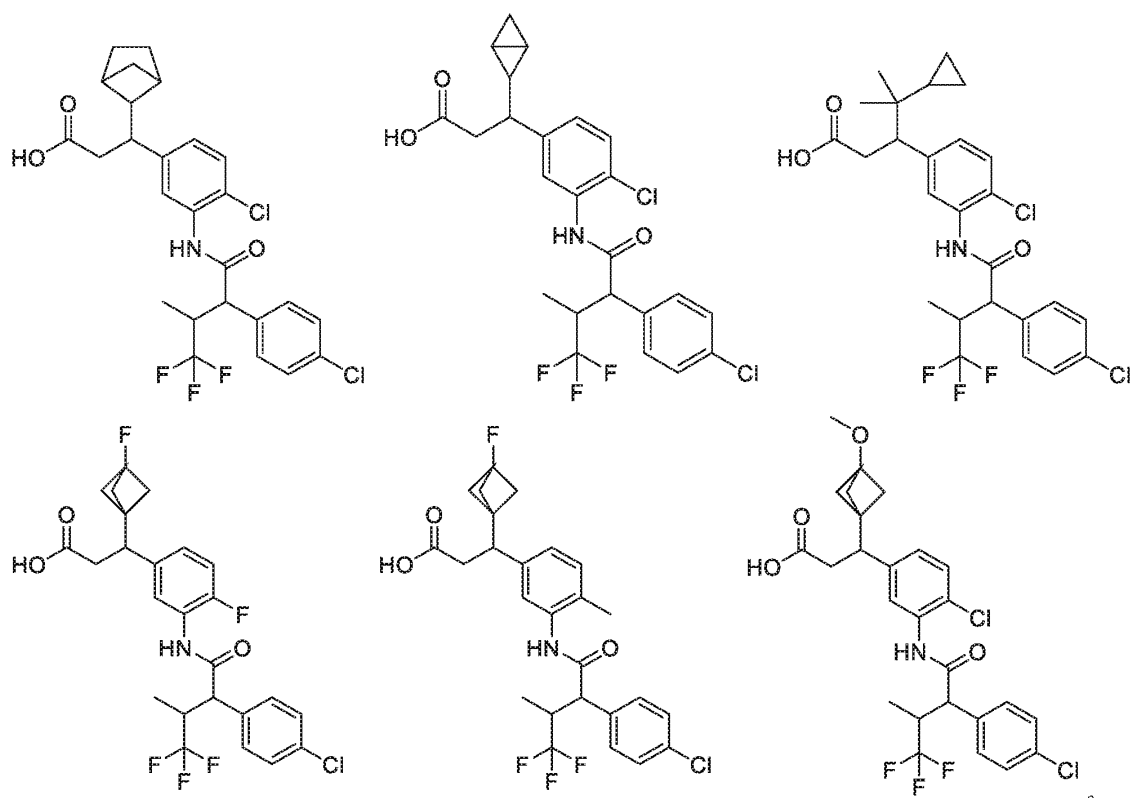


其中, R_1 、 R_4 和 T_1 如权利要求 1~11 任意一项所定义。

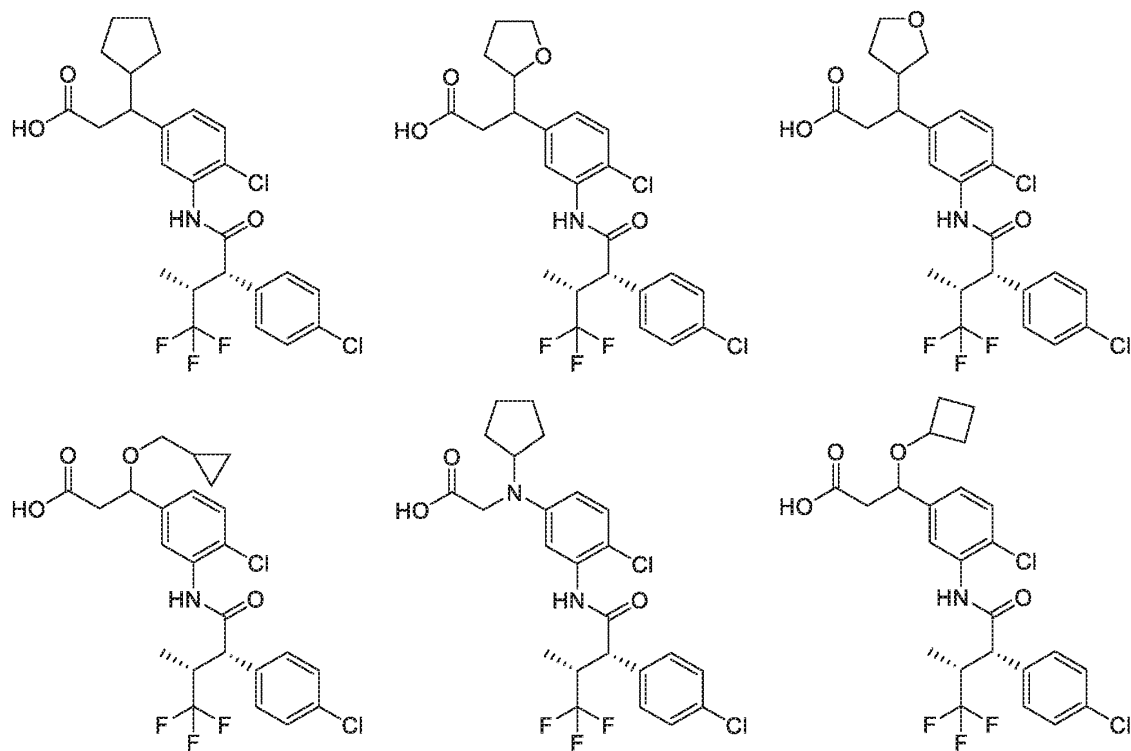
13. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

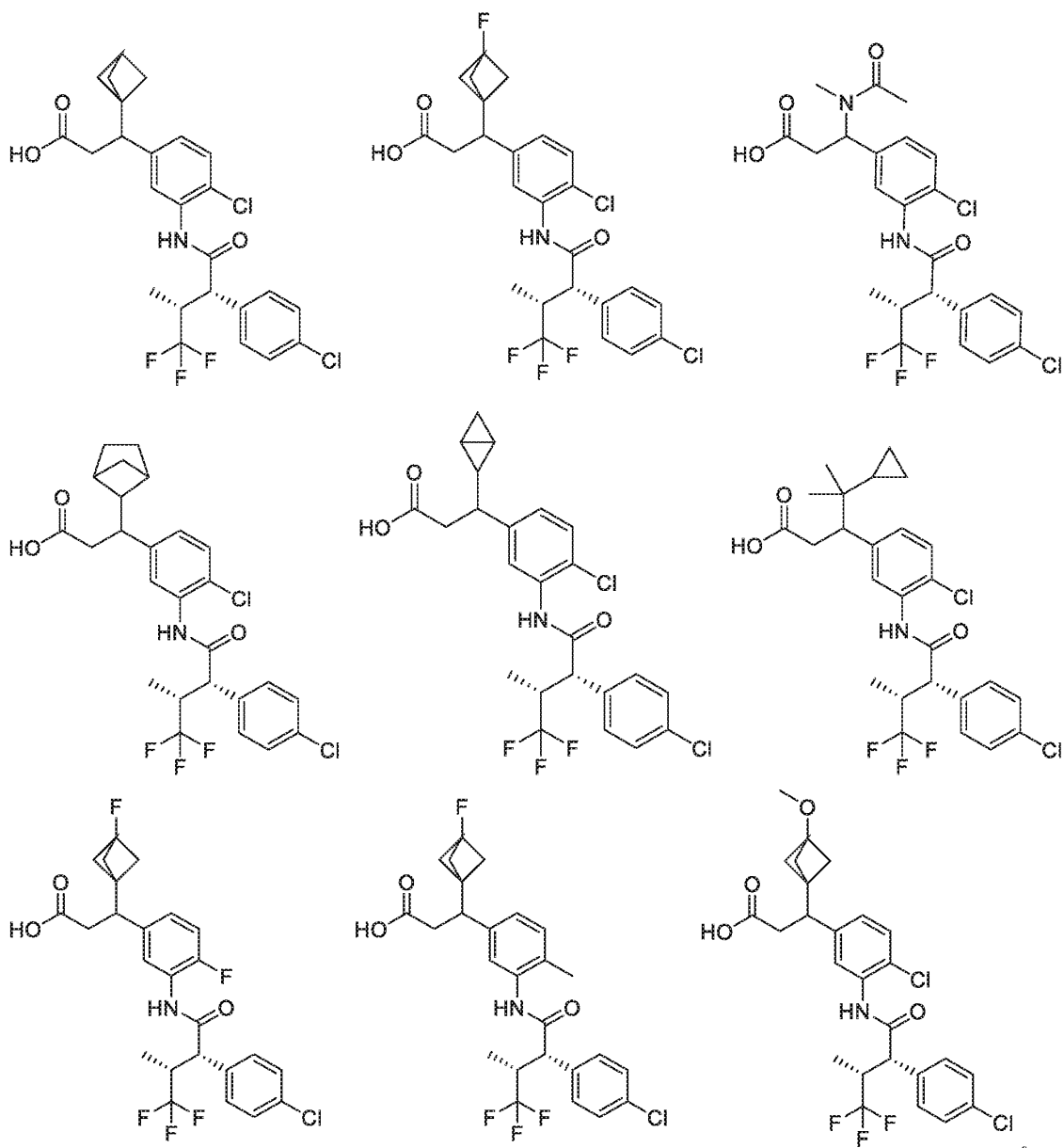


45

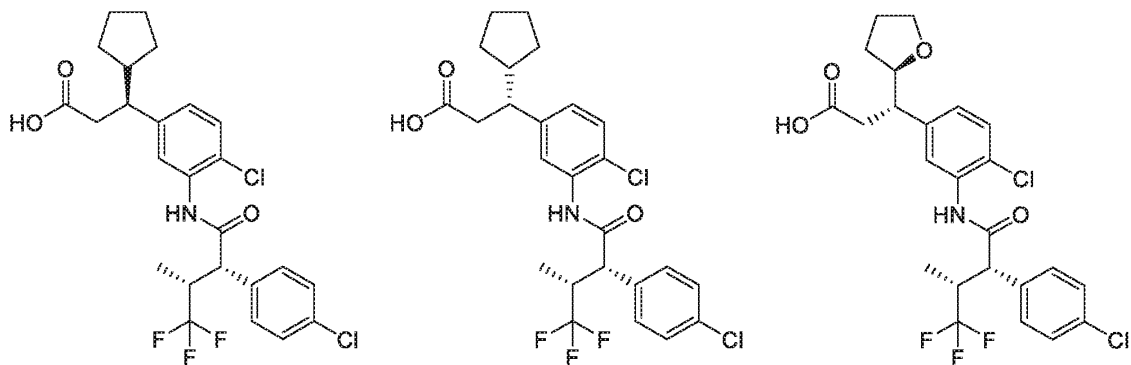


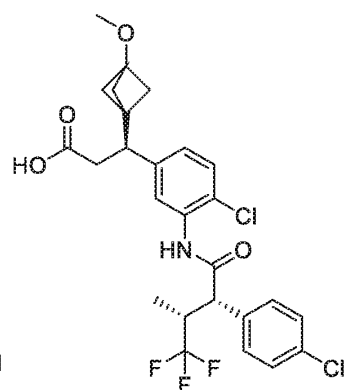
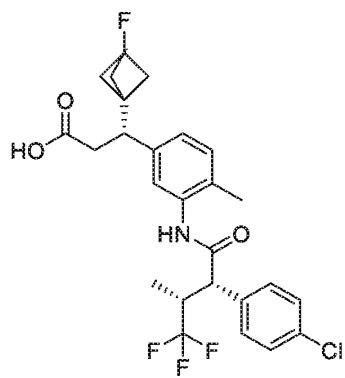
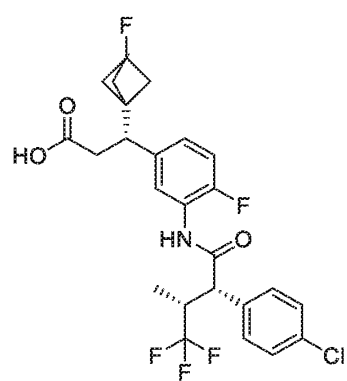
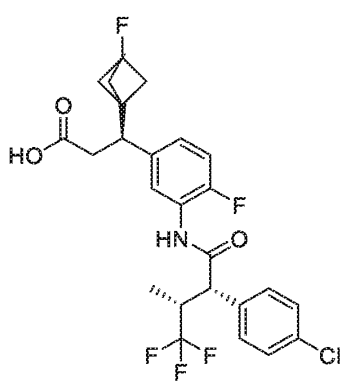
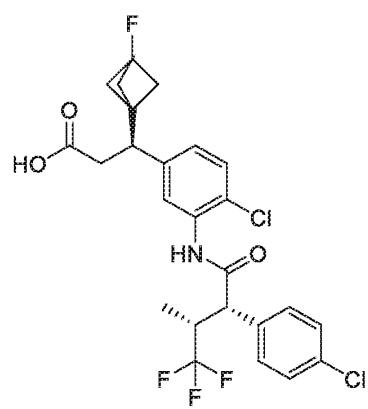
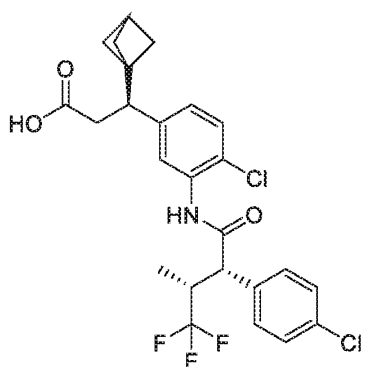
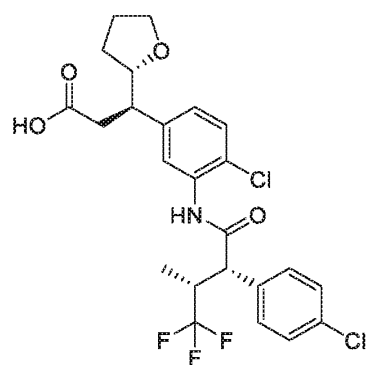
14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

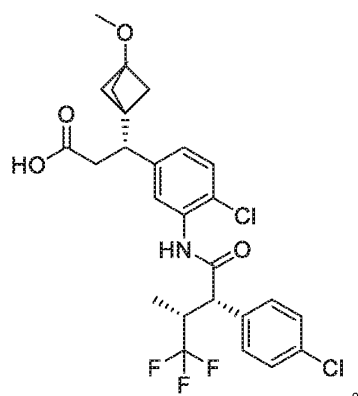




15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：







16. 根据权利要求 1-15 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗可溶性鸟苷酸环化酶激活相关疾病的药物上的应用。

17. 根据权利要求 16 所述的应用，所述可溶性鸟苷酸环化酶激活剂相关疾病是慢性肾病。