

一种 ATR 抑制剂及其应用

本申请主张如下优先权：

CN201810124494.2，申请日 2018.02.07；

CN201811361512.5，申请日 2018.11.15。

技术领域

本发明涉及作为 ATR 抑制剂的一类化合物，以及在制备作为 ATR 抑制剂的药物中的应用。具体涉及式（I）所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

背景技术

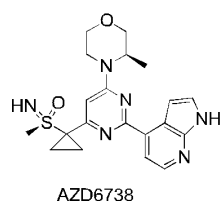
ATR（毛细血管扩张共济失调突变和 RAD-3 相关蛋白激酶）属于 PIKKs（磷脂酰肌醇-3-激酶-相关激酶）家族，参与 DNA 的损伤修复以维护基因的稳定性。ATR 蛋白激酶对 DNA 的损伤，复制压力应激和细胞周期的干扰产生协同应答。ATR 和 ATM 同属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的 PIKK 家族，他们是细胞周期和 DNA 损伤修复的共同组成部分，其他还包括，Chk1, BRCA1, p53。ATR 主要负责 DNA 复制应激（复制叉停滞）、单链断裂的修复工作。

当 DNA 双链断裂出现切除或复制叉停滞时，ATR 被 DNA 单链结构所激活。DNA 聚合酶停留在 DNA 复制过程中，复制解旋酶继续在 DNA 复制叉前端解旋，导致长的单链 DNA（ssDNA）的产生，然后由单链 DNA 和 RPA（复制蛋白 A）结合。复制应激或 DNA 损伤时由 RPA 招募的 ATR /ATR 作用蛋白的复合物到损伤位点，RPA-单链 DNA 复合物激活 RAD17 / rfc2-5 复合物结合到损伤位点，DNA-ssDNA 连接处活化 Rad9-HUS1-RAD1（9-1-1）异源三聚体，9-1-1 反过来招募 TopBP1 激活 ATR。一旦 ATR 被激活，ATR 通过下游目标促进 DNA 修复、稳定和重新启动停滞的复制叉和短暂的细胞周期阻滞。这些功能是 ATR 通过介导下游靶 Chk1 来得以实现。ATR 在 S 期起着 DNA 损伤细胞周期检查点的作用。它通过 Chk1 介导 CDC25A 的降解，从而延缓 DNA 的复制进程，给修复复制叉提供了时间。ATR 也是 G2/M 细胞周期检查点的主要调控者，在 DNA 复制完成或 DNA 损伤之前，阻止细胞过早进入有丝分裂。这种依赖 ATR 的 G2/M 细胞周期阻滞主要是通过两种机制介导：1. CDC25A 的降解。2. 通过 Chk1 磷酸化 Cdc25C 使之与 14-3-3 蛋白结合。Cdc25C 与 14-3-3 蛋白的结合促进其从细胞核的输出和细胞质隔离，从而抑制其去磷酸化和激活核 Cdc2 的能力，这进而阻止进入有丝分裂。

ATR 基因的突变极为罕见，只有少数 Seckel 综合征患者存在 ATR 基因突变，其特征是发育迟缓和小头畸形。ATR 相关途径的中断会导致基因组不稳定，而 ATR 蛋白被大多数癌症化学疗法激活。此外，ATR 基因的重复已被描述为横纹肌肉瘤的危险因素。

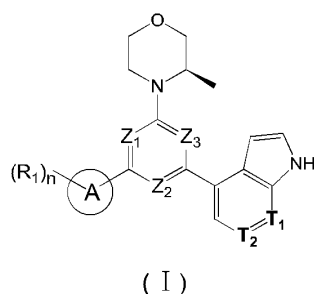
ATR 对于细胞的自我复制是必不可少的，并且在 S 期被激活以调节复制起点和修复损坏的复制叉。复制叉损伤可增加癌细胞对铂类和羟基脲类抗癌药的敏感度，降低癌细胞的耐药性。因此，抑制 ATR 可能是未来的癌症治疗中一种有效的方法。

WO2011154737专利公开了化合物AZD6738，作为ATR抑制剂，具体结构如下：



发明内容

本发明提供了式（I）所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

n 为 1、2、3 或 4；

Z₁、Z₂、Z₃ 分别独立地选自 CH 和 N，其中至少有一个为 N；

T₁、T₂ 分别独立地选自 C(R₂)和 N；

环 A 选自 5~6 元杂芳基；

R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、COOH 和 C₁₋₃ 烷基，其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R'取代；

R'分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂；

所述 5~6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S-和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃、Et 和 -O-CH₃，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和环丙基，其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和环丙基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

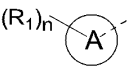
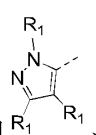
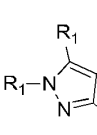
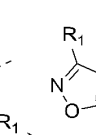
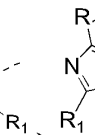
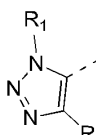
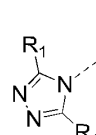
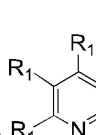
本发明的一些方案中, 上述 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、

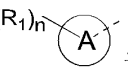
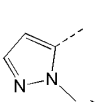
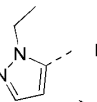
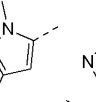
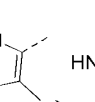
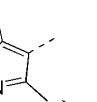
Et、 $-CH_2OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、COOH、 CH_3 、Et 和 $-CH_2OH$, 其他变量如本发明所定义。

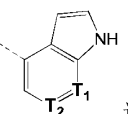
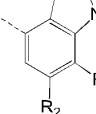
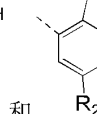
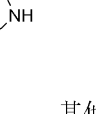
本发明的一些方案中, 上述环 A 选自吡唑基、异噁唑基、噁唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基和吡啶基, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述环 A 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。

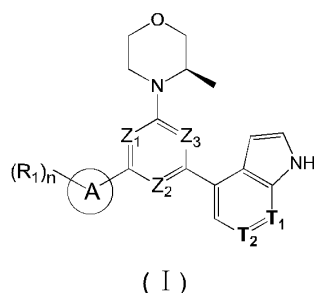
本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  和 , 其他变量如本发明所定义。

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。

义。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

n 为 1、2、3 或 4；

Z₁、Z₂、Z₃ 分别独立地选自 CH 和 N，其中至少有一个为 N；

T₁、T₂ 分别独立地选自 C(R₂) 和 N；

环 A 选自 5~6 元杂芳基；

R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 C₁₋₃ 烷基，其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂；

所述 5~6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃、Et 和 -O-CH₃，其他变量如本发明所定义。

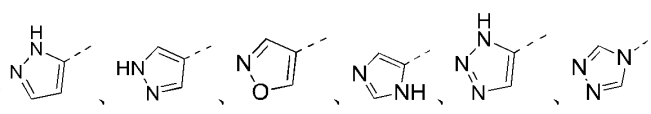
本发明的一些方案中，上述 R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和环丙基，其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和环丙基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

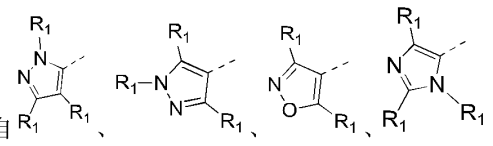
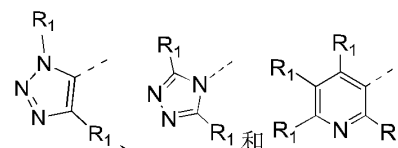
本发明的一些方案中，上述 R₁ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、Et、-CH₂OH、-O-CH₃、 和 ，其他变量如本发明所定义。

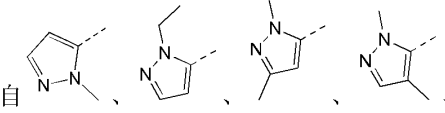
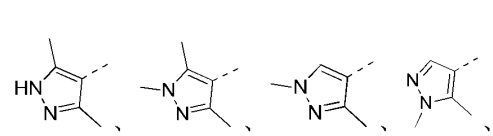
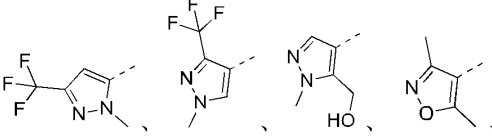
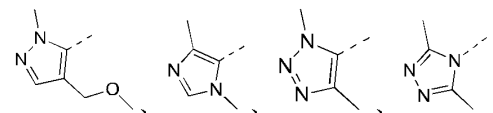
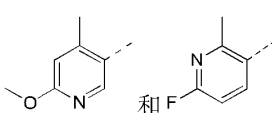
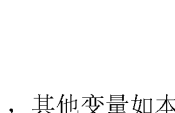
本发明的一些方案中，上述 R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃、Et 和 -CH₂-OH，其他变量如本发明所定义。

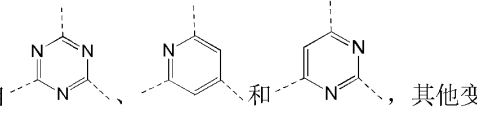
本发明的一些方案中，上述环 A 选自吡唑基、异噁唑基、噁唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三

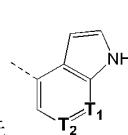
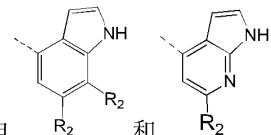
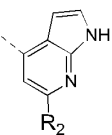
唑基和吡啶基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环 A 选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

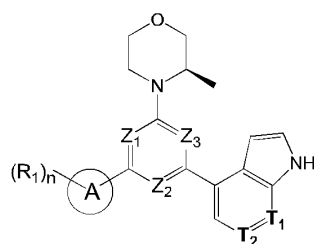
本发明的一些方案中，上述结构单元 $(R_1)_n$  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元 $(R_1)_n$  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 ，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。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中,

n 为 1、2、3 或 4;

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 分别独立地选自 CH 和 N, 其中至少有一个为 N;

T_1 、 T_2 分别独立地选自 $C(R_2)$ 和 N;

环 A 选自 5~6 元杂芳基;

R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ;

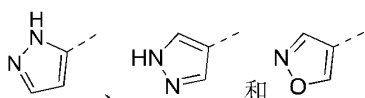
所述 5~6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

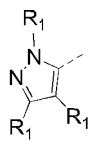
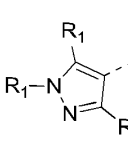
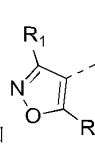
本发明的一些方案中, 上述 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 CH_3 和 Et, 其它变量如本发明所定义。

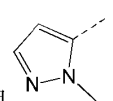
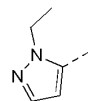
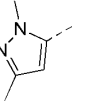
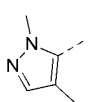
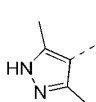
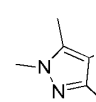
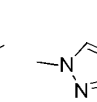
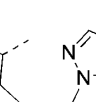
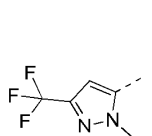
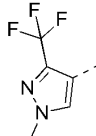
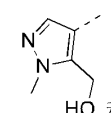
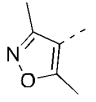
本发明的一些方案中, 上述 R_1 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、Et 和 $-CH_2OH$, 其它变量如本发明所定义。

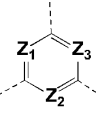
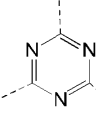
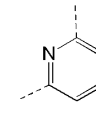
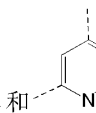
本发明的一些方案中, 上述 R_2 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 CH_3 和 Et, 其它变量如本发明所定义。

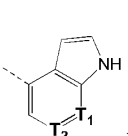
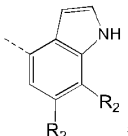
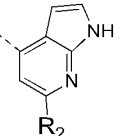
本发明的一些方案中, 上述环 A 选自吡啶基、异噁唑基、噁唑基和咪唑基, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述环 A 选自 , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元 $(R_1)_n$  选自 、 和 ，其它变量如本发明所定义。

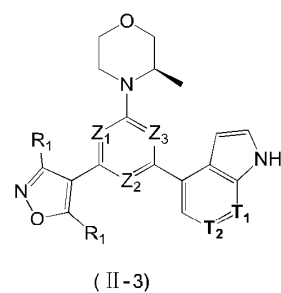
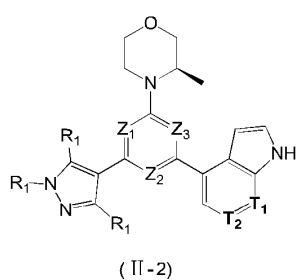
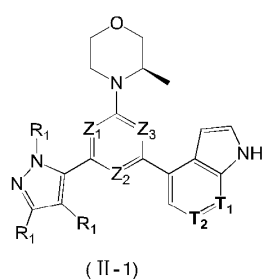
本发明的一些方案中，上述结构单元 $(R_1)_n$  选自 、、、、、、、、、、 HO 和 ，其它变量如本发明所定义。

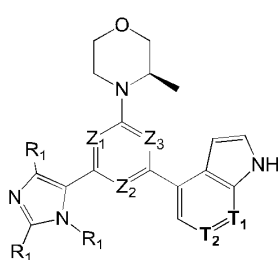
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、 和 ，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  和 ，其它变量如本发明所定义。

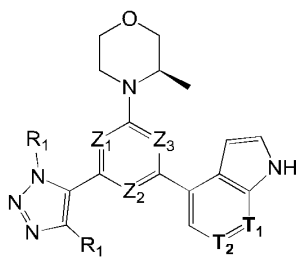
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自

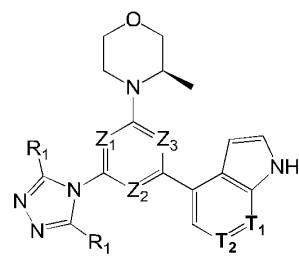




(II-4)

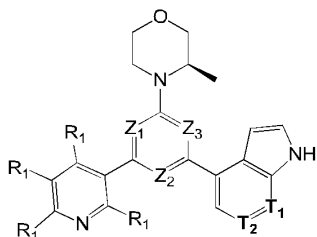


(II-5)



(II-6)

和

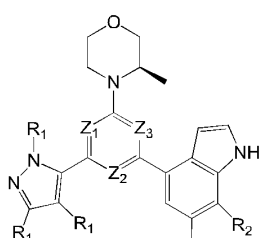


(II-7)

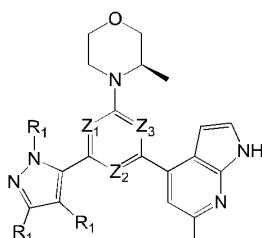
其中,

T₁、T₂ 分别独立地选自 C(R₂)和 N;R₁、R₂、Z₁、Z₂ 和 Z₃ 如本发明所定义。

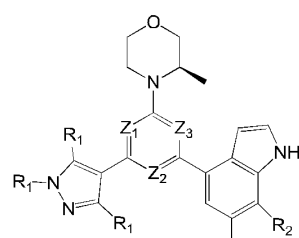
本发明的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自



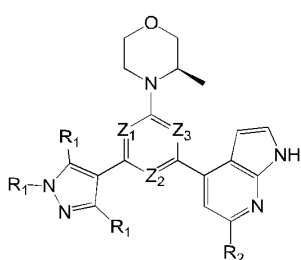
(I-1)



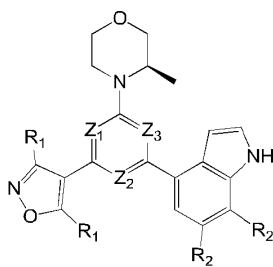
(I-2)



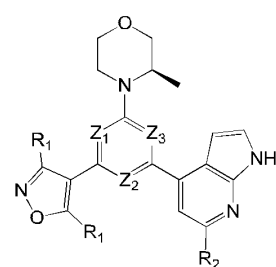
(I-3)



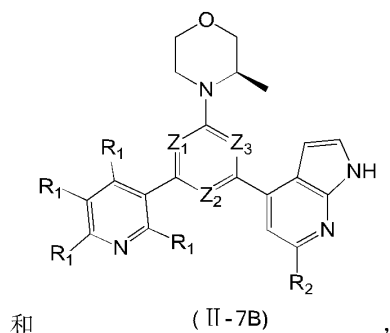
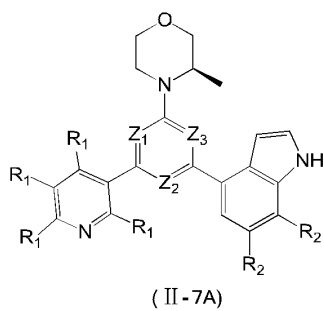
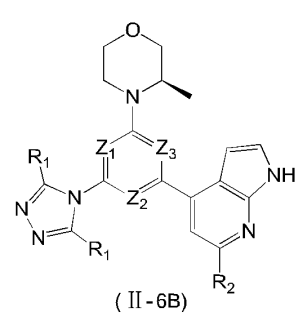
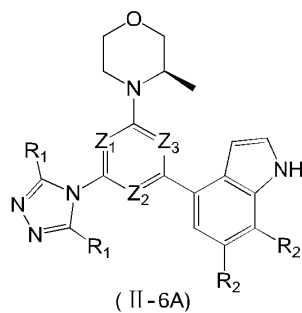
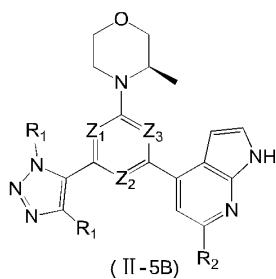
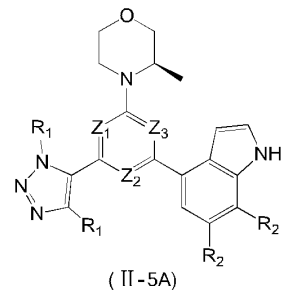
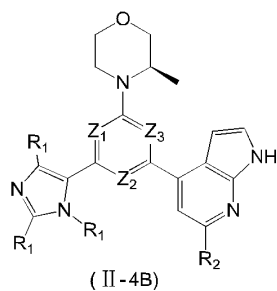
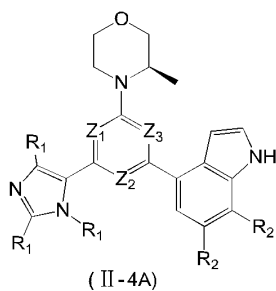
(I-4)



(I-5)



(I-6)



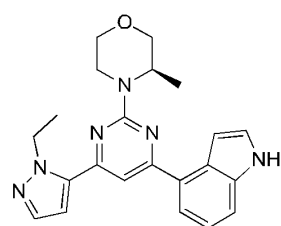
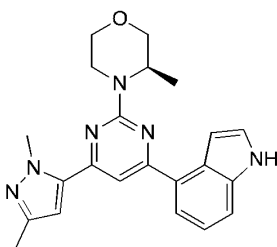
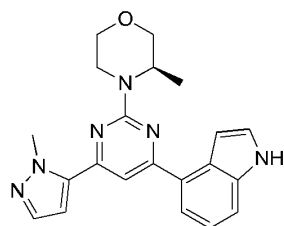
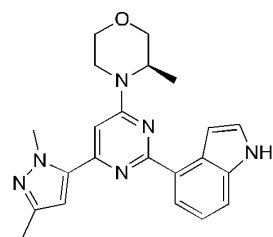
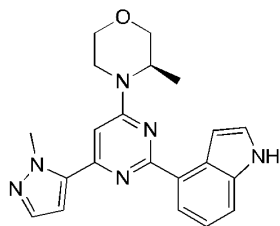
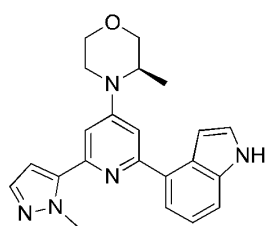
和

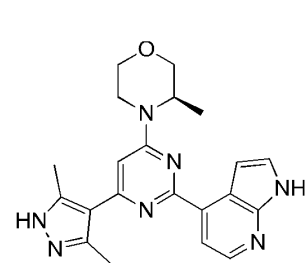
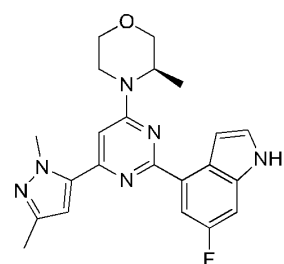
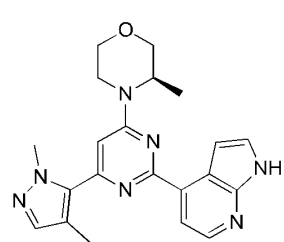
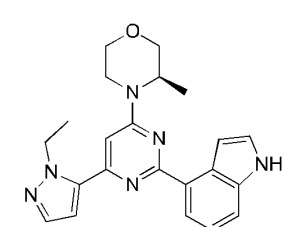
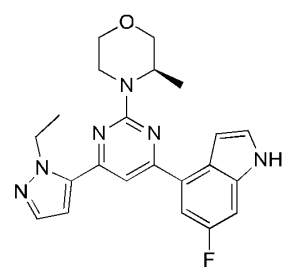
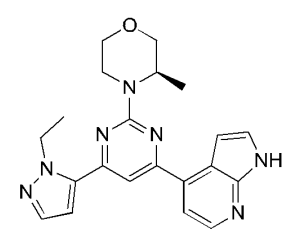
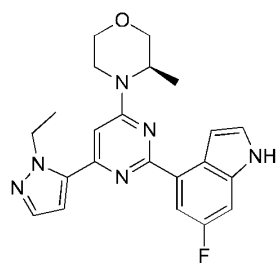
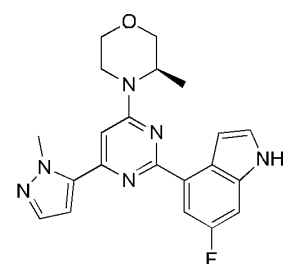
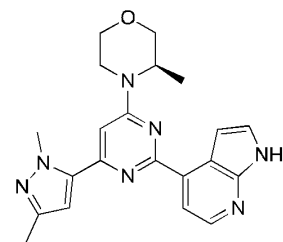
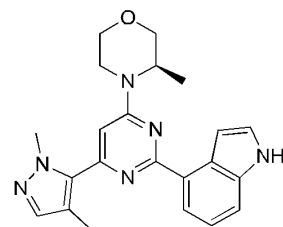
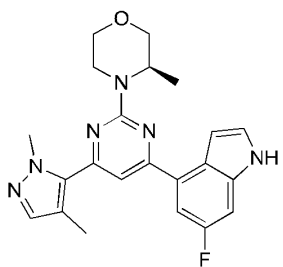
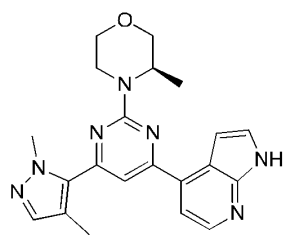
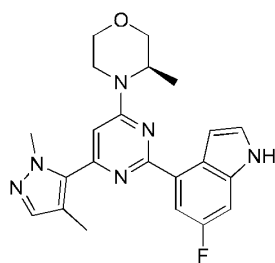
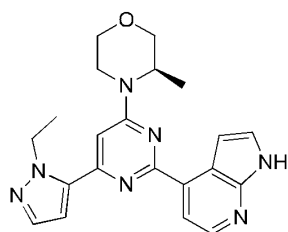
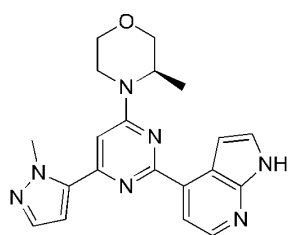
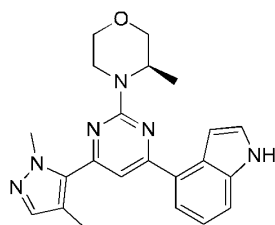
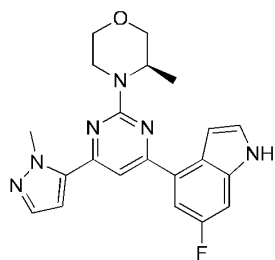
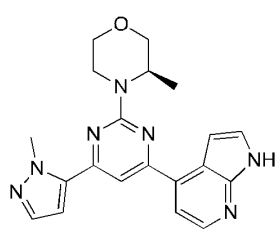
,

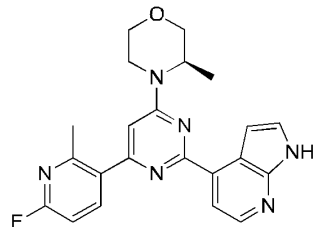
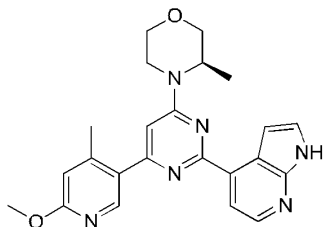
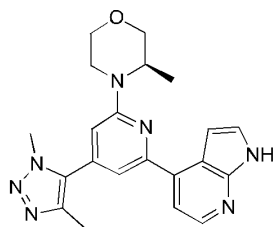
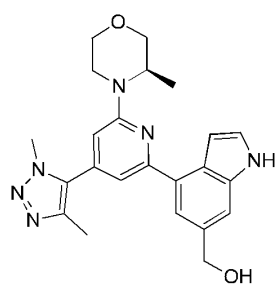
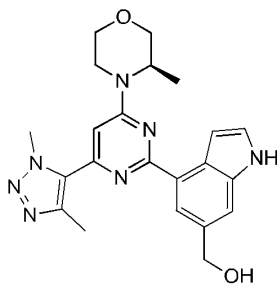
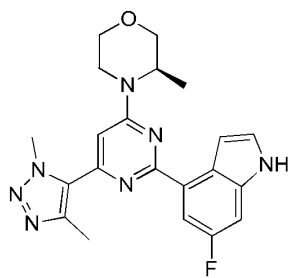
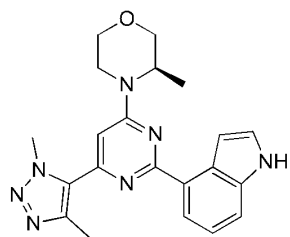
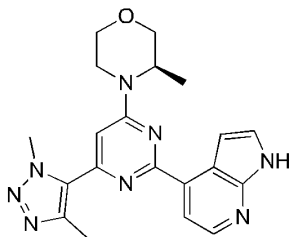
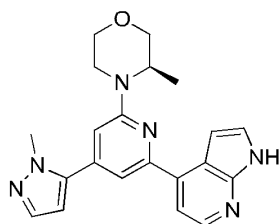
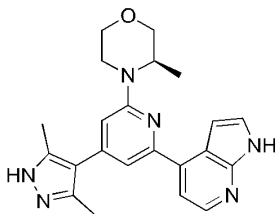
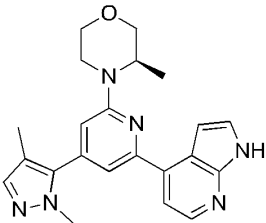
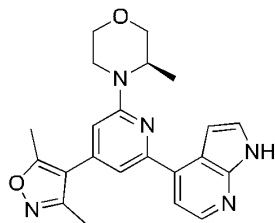
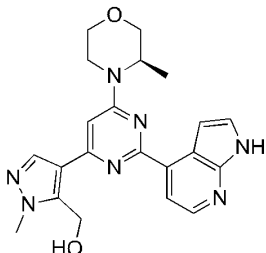
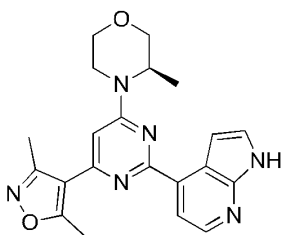
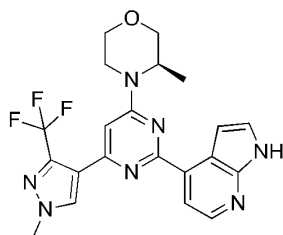
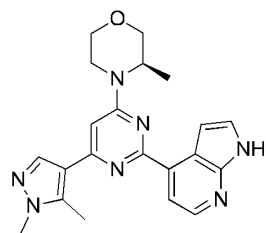
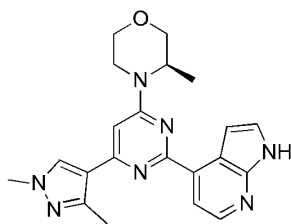
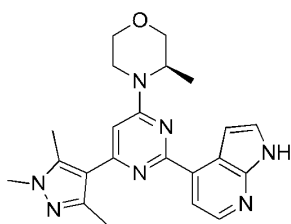
其中,

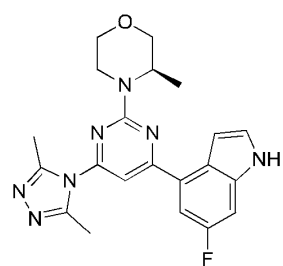
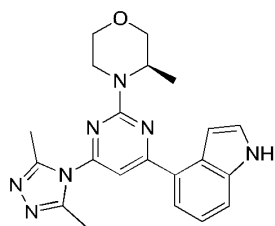
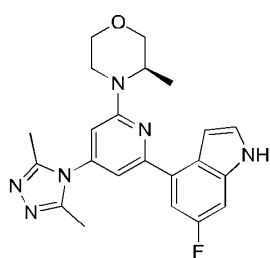
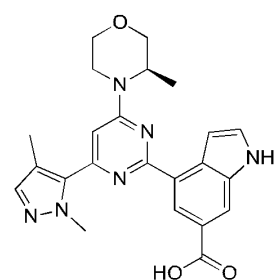
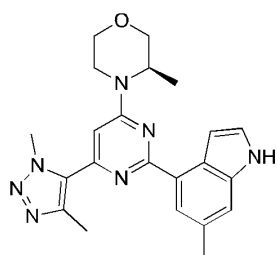
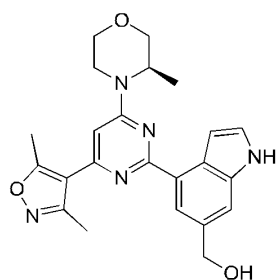
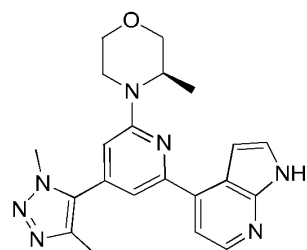
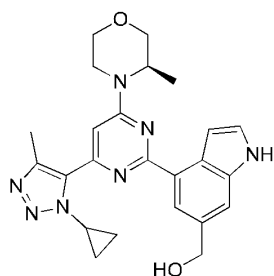
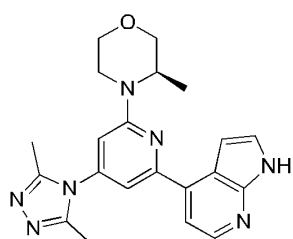
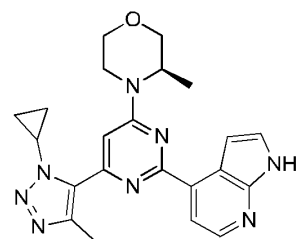
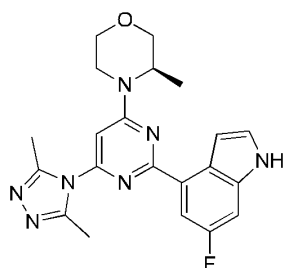
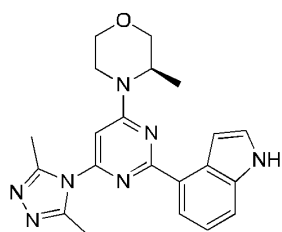
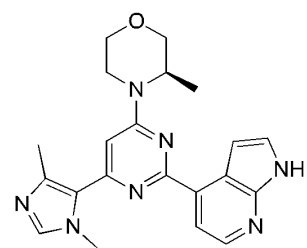
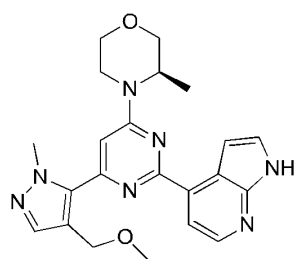
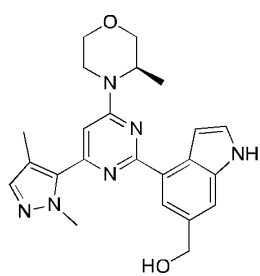
R₁、R₂、Z₁、Z₂ 和 Z₃ 如本发明所定义。

本发明还提供了下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,

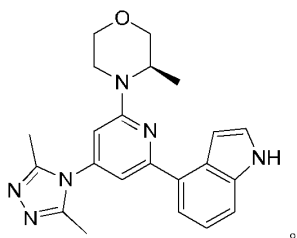








和



本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 ATR 相关疾病的药物中的应用。

本发明的一些方案中，上述的应用，其特征在于，所述药物是用于治疗实体瘤或血液瘤的药物。

技术效果

作为新型的 ATR 抑制剂，本发明化合物对 ATR 激酶的具有良好抑制活性；并且，在动物模型中表现出良好的抑瘤效果，有潜力成为新的抗肿瘤药物。

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、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。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，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式

和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本发明的范围之内。

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

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

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

除非另有说明,“(D)”或者“(+)”表示右旋,“(L)”或者“(−)”表示左旋,“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

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

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

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

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

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分

子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

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

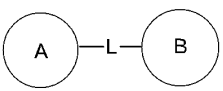
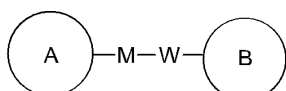
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

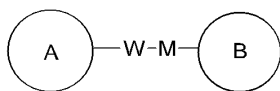
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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

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

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

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 ，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

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

除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和的碳氢基团，在一些实施方案中，所述烷基为C₁₋₁₂烷基；在另一些实施方案中，所述烷基为C₁₋₆烷基；在另一些实施方案中，所述烷基为C₁₋₃烷基。其可以是单取代(如-CH₂F)或多取代的(如-CF₃)，可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)，乙基(Et)，丙基(包括*n*-丙基和异丙基)，丁基(包括*n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和*t*-丁基)，戊基(包括*n*-戊基，异戊基和新戊基)、己基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆烷基”用于表示直链或支链的由1至6个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述C₁₋₆烷基包括C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆和C₅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)。C₁₋₆烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括*n*-丙基和异丙基)、丁基(包括*n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和*t*-丁基)、戊基(包括*n*-戊基，异戊基和新戊基)、己基等。

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，“烯基”用于表示直链或支链的包含一个或多个碳-碳双键的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。在一些实施方案中，所述烯基为C₂₋₈烯基；在另一些实施方案中，所述烯基为C₂₋₆烯基；在另一些实施方案中，所述烯基为C₂₋₄烯基。其可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。烯基的实例包括但不限于乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，丁间二烯基，戊间二烯基，己间二烯基等。

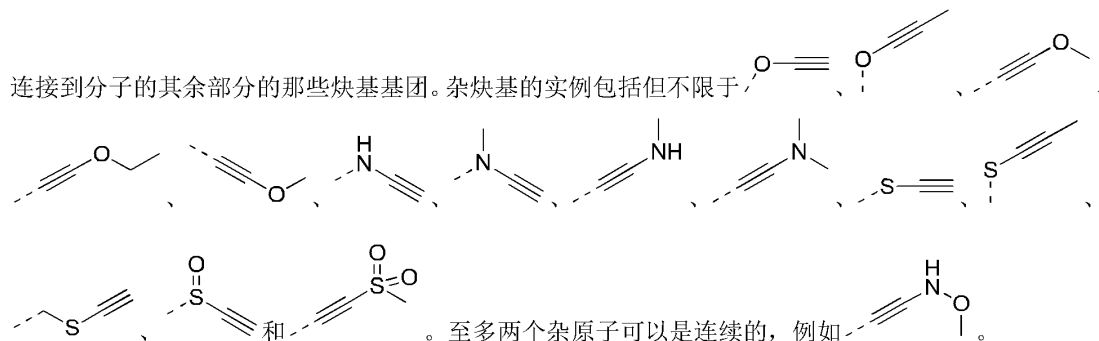
除非另有规定,“炔基”用于表示直链或支链的包含一个或多个碳-碳三键的碳氢基团,碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。在一些实施方案中,所述炔基为 C_{2-8} 炔基;在另一些实施方案中,所述炔基为 C_{2-6} 炔基;在另一些实施方案中,所述炔基为 C_{2-4} 炔基。其可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。炔基的实例包括但不限于乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基等。

除非另有规定,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自 B、O、N 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 和 $-S(=O)N(H)-$ 。在一些实施方案中,所述杂烷基为 C_{1-6} 杂烷基;在另一些实施方案中,所述杂烷基为 C_{1-3} 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基与分子其余部分的连接位置,但术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(=O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 。

除非另有规定,术语“杂烯基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的烯基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自 B、O、N 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 和 $-S(=O)N(H)-$ 。在一些实施方案中,所述杂烯基为 C_{2-6} 杂烯基;在另一些实施方案中,所述杂烯基为 C_{2-4} 杂烯基。杂原子或杂原子团可以位于杂烯基的任何内部位置,包括该烯基与分子其余部分的连接位置,但术语“烯基氧基”、“烯基氨基”和“烯基硫基”属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烯基基团。杂烯基的实例包括但不限于 $-O-CH=CH_2$ 、 $-O-CH=CHCH_3$ 、 $-O-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-O-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-OCH_3$ 、 $-NH-CH=CH_2$ 、 $-N(CH=CH_2)-CH_3$ 、 $-CH=CH-NH-CH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)_2$ 、 $-S-CH=CH_2$ 、 $-S-CH=CHCH_3$ 、 $-S-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-S-CH=CH_2$ 、 $-S(=O)-CH=CH_2$ 和 $-CH=CH-S(=O)_2-CH_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-CH=CH-NH-OCH_3$ 。

除非另有规定,术语“杂炔基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的炔基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自 B、O、N 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 和

-S(=O)N(H)-。在一些实施方案中,所述杂炔基为 C_{2-6} 杂炔基;在另一些实施方案中,所述杂炔基为 C_{2-4} 杂炔基。杂原子或杂原子团可以位于杂炔基的任何内部位置,包括该炔基与分子其余部分的连接位置,但术语“炔基氧基”、“炔基氨基”和“炔基硫基”属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子



除非另有规定,“环烷基”包括任何稳定的环状烷基,其包括单环、双环或者三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。在一些实施方案中,所述环烷基为 C_{3-8} 环烷基;在另一些实施方案中,所述环烷基为 C_{3-6} 环烷基;在另一些实施方案中,所述环烷基为 C_{5-6} 环烷基。其可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

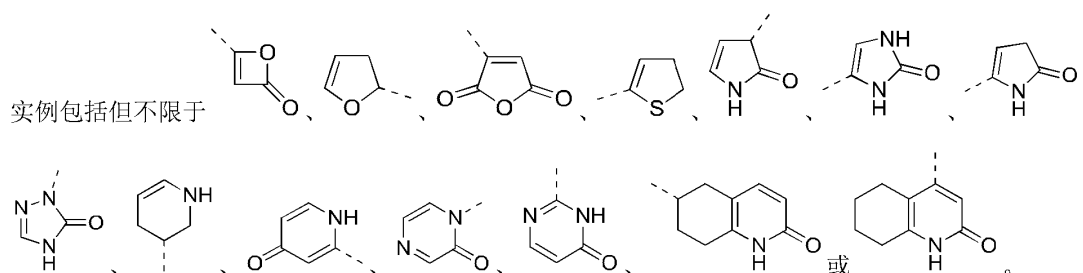
除非另有规定,“ C_{3-6} 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环和双环体系,所述 C_{3-6} 环烷基包括 C_{3-5} 、 C_{4-5} 和 C_{5-6} 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-6} 环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。除非另有规定,“环烯基”包括任何稳定的环状烯基,在该基团的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键,其包括单环、双环或者三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环,但是此体系的任意环都是非芳香性的。在一些实施方案中,所述环烯基为 C_{3-8} 环烯基;在另一些实施方案中,所述环烯基为 C_{3-6} 环烯基;在另一些实施方案中,所述环烯基为 C_{5-6} 环烯基。其可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括,但不限于,环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定,“环炔基”包括任何稳定的环状炔基,在该基团的任何位点含有一个或多个碳-碳三键,其包含单环、双环或者三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。其可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定,术语“杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示环化的“杂烷基”,其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“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。在一些实施方案中,所述杂环烷基为 4~6 元杂环烷基;在另一些实施方案中,所述杂环烷基为 5~6 元杂环烷基。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、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-

基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻唑基、1,2-噻唑基、六氢吡嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或氧杂环庚烷基。

除非另有规定, 术语“杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示环化的“杂烯基”, 其包括单环、双环和三环体系, 其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环, 但是此体系的任意环都是非芳香性的。此外, 就该“杂环烯基”而言, 杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。在一些实施方案中, 所述杂环烯基为 4~6 元杂环烯基; 在另一些实施方案中, 所述杂环烯基为 5~6 元杂环烯基。杂环烯基的



除非另有规定, 术语“杂环炔基”本身或者与其他术语联合分别表示环化的“杂炔基”, 其包括单环、双环和三环体系, 其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外, 就该“杂环炔基”而言, 杂原子可以占据杂环炔基与分子其余部分的连接位置。在一些实施方案中, 所述杂环炔基为 4~6 元杂环炔基; 在另一些实施方案中, 所述杂环炔基为 5~6 元杂环炔基。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。此外, 术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如, 术语“卤代 (C₁-C₄) 烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。除非另有规定, 卤代烷基的实例包括但不仅限于: 三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基, 和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基, 除非另有规定, C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。在一些实施方案中, 所述烷氧基为 C₁₋₃ 烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于: 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基 (包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基)、戊氧基 (包括 *n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

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, 本发明术语“芳环”和“芳基”可以互换使用, 术语“芳环”或“芳基”表示多不饱和的碳环体系, 它可以是单环、双环或多环体系, 其中至少一个环是芳香性的, 所述双环和多环体系中的各个环稠合在一起。其可以是单取代或多取代的, 可以是一价、二价或者多价, 在一些实施方案中, 所述芳基为 C_{6-12} 芳基; 在另一些实施方案中, 所述芳基为 C_{6-10} 芳基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基 (包括 1-萘基和 2-萘基等)。上述任意一个芳基环系的取代基选自本发明所述的可接受的取代基。

除非另有规定, 本发明术语“杂芳环”和“杂芳基”可以互换使用, 术语“杂芳基”是指含有 1、2、3 或 4 个独立选自 B、N、O 和 S 的杂原子的芳基 (或芳环), 其可以是单环、双环或三环体系, 其中氮原子可以是被取代的或未取代的 (即 N 或 NR, 其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基), 且任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 $S(O)_p$, p 是 1 或 2)。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。在一些实施方案中, 所述杂芳基为 5-10 元杂芳基; 在另一些实施方案中, 所述杂芳基为 5-6 元杂芳基。所述杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、吡啶基 (包括 5-吡啶基等)、异喹啉基 (包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹啉基 (包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等)、喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)、吡嗪基、嘌呤基、苯基并噁唑基。上述任意一个杂芳基环系的取代基选自本发明所述的可接受的取代基。

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

括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些基团，在一些实施方案中，所述芳烷基为 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基；在另一些实施方案中，所述芳烷基为 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₂ 烷基。芳烷基的实例包括但不限于苄基、苄乙基、萘甲基等。“芳氧基”和“芳硫基”分别表示芳烷基中的碳原子（如甲基）已经被氧或硫原子代替的那些基团，在一些实施方案中，所述芳氧基为 C₆₋₁₀ 芳基-O-C₁₋₂ 烷基；在另一些实施方案中，芳氧基为 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₂ 烷基-O-。在一些实施方案中，所述芳硫基为 C₆₋₁₀ 芳基-S-C₁₋₂ 烷基；在另一些实施方案中，芳硫基为 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₂ 烷基-S-。芳氧基和芳硫基的实例包括但不限于苯氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基，苯硫基甲基等。

除非另有规定，术语“杂芳烷基”意在包括杂芳基附着于烷基的那些基团，在一些实施方案中，所述杂芳烷基为 5-8 元杂芳基-C₁₋₄ 烷基；在另一些实施方案中，所述杂芳烷基为 5-6 元杂芳基-C₁₋₂ 烷基。杂芳烷基的实例包括但不限于吡咯基甲基、吡唑基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基等。“杂芳氧基”和“杂芳硫基”分别表示杂芳烷基中的碳原子（如甲基）已经被氧或硫原子代替的那些基团，在一些实施方案中，所述杂芳氧基为 5-8 元杂芳基-O-C₁₋₂ 烷基；在另一些实施方案中，杂芳氧基为 5-6 元杂芳基-C₁₋₂ 烷基-O-。在一些实施方案中，所述杂芳硫基为 5-8 元杂芳基-S-C₁₋₂ 烷基；在另一些实施方案中，杂芳硫基为 5-6 元杂芳基-C₁₋₂ 烷基-S-。杂芳氧基和杂芳硫基的实例包括但不限于吡咯氧甲基、吡唑氧甲基、2-吡啶氧甲基、吡咯硫甲基、吡唑硫甲基、2-吡啶硫甲基等。

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。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

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

基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基（Bn），对甲氧基苄基（PMB）、9-芴基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。

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

本发明的化合物可以有多种用途或适应症，包括但不限于本申请所列举的具体用途或适应症。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 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；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 N-氯代丁二酰亚胺；*n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

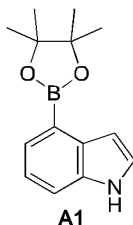
附图说明

图 1：人结直肠癌 LoVo 细胞皮下异种移植瘤模型荷瘤鼠在给予本发明化合物后的肿瘤生长曲线。

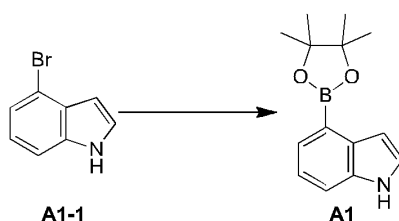
具体实施方式

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

中间体 1



合成路线：

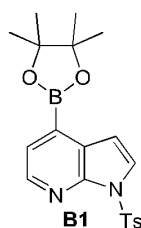


步骤 1: 化合物 **A1** 的合成

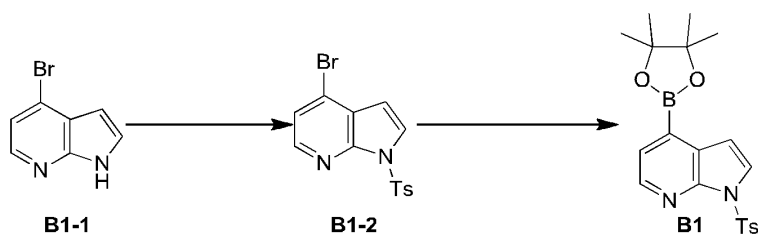
向化合物 **A1-1** (65 g, 331.56 mmol) 的二甲亚砜 (1L) 溶液中加入双联噁哪醇硼酸酯 (126.29 g, 497.34 mmol), 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (12.13 g, 16.58 mmol) 和醋酸钾 (113.89 g, 1.16 mol), 反应液用氮气保护, 在 90 °C 搅拌 16 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 1L (500mL×2) 萃取, 然后有机相用水 3L (1L×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1:0,4:1) 纯化得到化合物 **A1**。

MS-ESI m/z : 243.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.42 (s, 13 H) 7.09 (t, $J=2.13$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.52 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 8.23 (br s, 1 H).

中间体 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 **B1-2** 的合成

向化合物 **B1-1** (90 g, 456.78 mmol) 的二氯甲烷 (1L) 溶液中加入氢氧化钠溶液 (2 M, 685.17 mL) 和四丁基硫酸氢铵 (7.75 g, 22.84 mmol), 然后缓慢加入对甲苯磺酰氯 (174.17 g, 913.56 mmol), 反应液在 25 °C 下搅拌 15 个小时, 反应液用二氯甲烷 500mL (250mL×2) 萃取, 然后有机相用水 3L (1L×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1:0,1:0) 纯化得到化合物 **B1-2**。

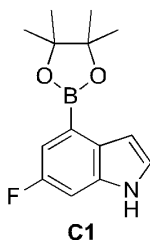
MS-ESI m/z : 352.9 $[M+H]^+$.

步骤 2: 化合物 **B1** 的合成

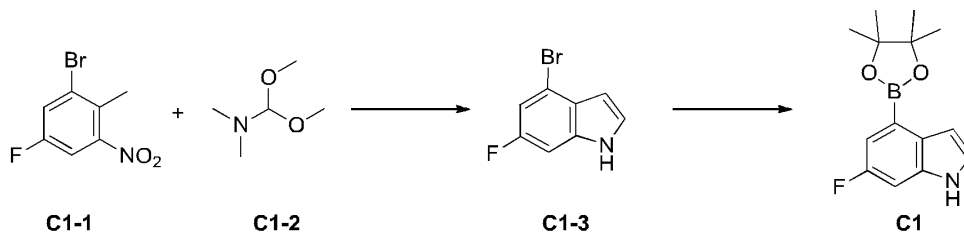
向化合物 **B1-2** (25 g, 71.18 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (500mL) 溶液中加入双联嘧啶醇硼酸酯(36.15 g, 142.36 mmol), 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化铯(5.21 g, 7.12 mmol)和醋酸钾(20.96 g, 213.54 mmol), 反应液用氮气保护, 在 90 °C 搅拌 16 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 1L (500mL×2) 萃取, 然后有机相用水 3L (1L×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1:0.4:1) 纯化得到化合物 **B1**。

MS-ESI m/z: 399.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.27 (d, J=2.76 Hz, 3 H) 1.32 - 1.39 (m, 1 H) 1.33 - 1.38 (m, 1 H) 1.36 (s, 10 H) 6.95 - 7.05 (m, 1 H) 7.02 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.24 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.75 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 8.02 - 8.04 (m, 2 H) 8.43 (d, J=4.77 Hz, 1 H).

中间体 3



合成路线:

步骤 1: 化合物 **C1-3** 的合成

在室温下向化合物 **C1-1** (3.00 g, 12.82 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30.00 mL) 溶液中加入 **C1-2** (7.65 g, 64.23 mmol, 8.50 mL), 然后 160 °C 氮气氛围下搅拌 8 小时。反应体系冷却然后用二氯甲烷(50 mL)稀释, 水(20ml×5)洗涤。无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用醋酸 (5ml) 溶解, 滴加入沸腾的铁粉 (7.16 g, 128.19 mmol), 醋酸 (5 mL) 溶液中。然后反应液回流 40 分钟。反应液冷却至室温, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至碱性, 然后用二氯甲烷 (30ml×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。用柱层析 (石油醚/二氯甲烷=3/1) 纯化得到化合物 **C1-3**。

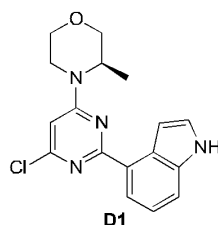
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.50 (t, J=2.26 Hz, 1 H) 6.96 - 7.00 (m, 1 H) 7.05 (dd, J=9.04, 2.01 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=2.76 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.52, 5.52 Hz, 1 H) 8.20 (br s, 1 H).

步骤 2: 化合物 **C1** 的合成

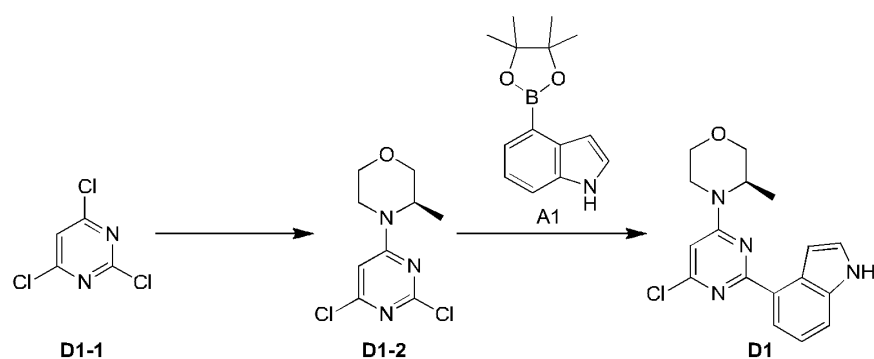
在室温下向化合物 **C1-3** (1.00 g, 4.67 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15.00 mL) 溶液中加入双联嘧啶醇硼酸酯 (1.78 g, 7.00 mmol), 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (341.71 mg, 467.00 μ mol), 醋酸钾 (1.37 g, 14.01 mmol), 然后在氮气氛围 90℃ 搅拌 12 小时。反应体系冷却然后用乙酸乙酯 (40 mL) 稀释, 过滤, 然后有机相用水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (石油醚/二氯甲烷=3/1) 纯化得到化合物 **C1**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 12 H) 6.74 (br s, 1 H) 7.12 (dd, $J=10.04, 2.51$ Hz, 1 H) 7.30 (dd, $J=10.04, 2.01$ Hz, 1 H) 7.38 (t, $J=2.76$ Hz, 1 H) 11.18 (br s, 1 H).

中间体 4



合成路线:

步骤 1: 化合物 **D1-2** 的合成

向化合物 **D1-1** (2.00 g, 10.90 mmol, 1.25 mL) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入三乙胺 (3.15 g, 31.14 mmol, 4.32 mL), 在 -5 °C 下缓慢滴入 (*R*)-3-甲基吗啡啉, 反应液缓慢升温至 15 °C 搅拌 15 个小时。化合物浓缩干, 粗品经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=10:1, 5:1) 纯化得到化合物 **D1-2**。

MS-ESI m/z : 247.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

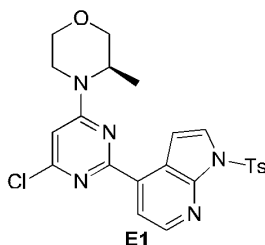
步骤 2: 化合物 **D1** 的合成

向化合物 **D1-2** (1.5 g, 6.05 mmol) 的 1,4-二氧六环 (40 mL) 溶液中加入 **A1** (1.62 g, 6.65 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (424.35 mg, 604.57 μ mol) 和碳酸钠 (2 M, 9.07 mL), 反应液用氮气保护, 在 110 °C 搅拌 15 个

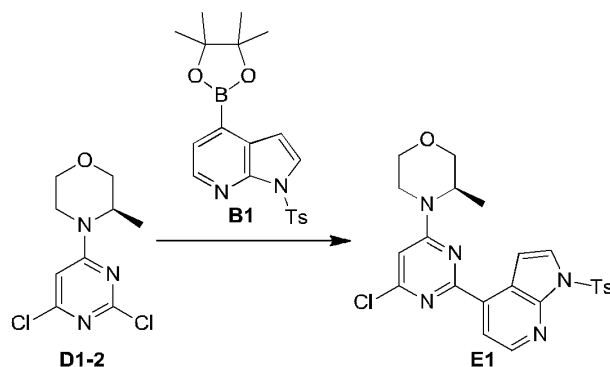
小时。反应液用硅藻土过滤后,滤液使用乙酸乙酯 50mL(25mL×2)萃取,然后有机相用水 60mL(20mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂后,减压除去溶剂得到粗品,粗品经硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:0,1:1)纯化得到化合物 **D1**。

MS-ESI m/z: 328.9 [M+H]⁺.

中间体 5



合成路线:

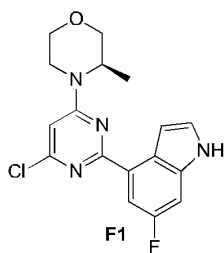


步骤 1: 化合物 **E1** 的合成

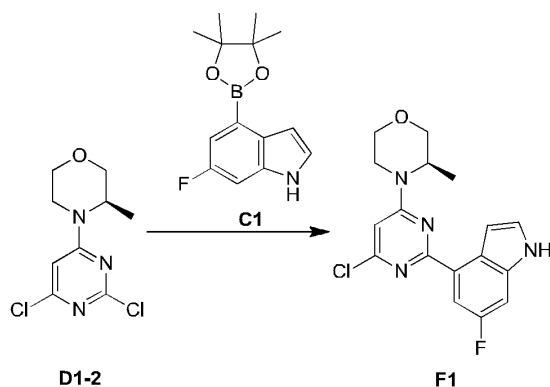
向化合物 **D1-2** (9.03 g, 36.41 mmol) 的 1,4-二氧六环 (100mL) 溶液中加入 **B1** (14.5 g, 36.41 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (2.555 g, 3.641 mmol) 和碳酸钠 (2 M, 54.61 mL), 反应液用氮气保护, 在 110 °C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后,滤液使用乙酸乙酯 600mL (200mL×3) 萃取,然后有机相用水 600mL (200mL×3) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,滤去干燥剂后,减压除去溶剂得到粗品,粗品经硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=4:1,4:3)纯化得到化合物 **E1**。

MS-ESI m/z: 484.2 [M+H]⁺.

中间体 6



合成路线:

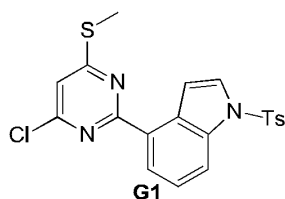


步骤 1: 化合物 **F1** 的合成

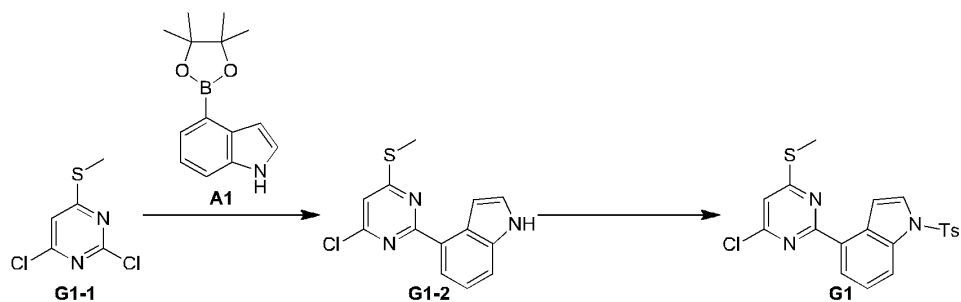
向化合物 **D1-2** (0.5 g, 2.02 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10mL) 溶液中加入 **C1** (578.80 mg, 2.22 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (70.73 mg, 100.76 μmol) 和碳酸钠 (2 M, 3.02 mL), 反应液用氮气保护, 在 110°C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 60mL (20mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 60mL (20mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=4:1,1:1) 纯化得到化合物 **F1**。

MS-ESI m/z : 347.1[M+H]⁺.

中间体 7



合成路线:



步骤 1: 化合物 **G1-2** 的合成

向化合物 **G1-1** (1 g, 5.13 mmol) 的 1,4-二氧六环 (25mL) 溶液中加入 **A1** (1.37 g, 5.64 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (359.82 mg, 512.64 μ mol) 和碳酸钠 (2 M, 7.69 mL), 反应液用氮气保护, 在 90°C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 90mL (30mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 90mL (30mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0.4:1) 纯化得到化合物 **G1-2**。

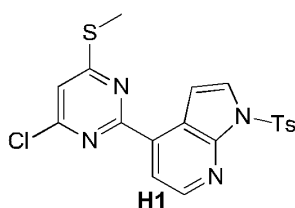
MS-ESI m/z : 275.9 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **G1** 的合成

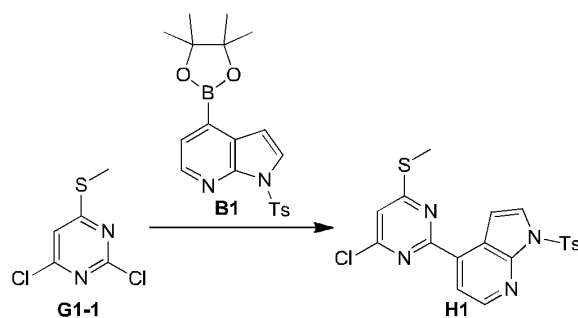
向化合物 **G1-2** (1.09 g, 3.95 mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入氢氧化钠溶液 (2 M, 5.93 mL) 和四丁基硫酸氢铵 (671.36 mg, 1.98 mmol), 然后缓慢加入对甲苯磺酰氯 (1.13 g, 5.93 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 15 个小时, 反应液用二氯甲烷 90mL (30mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 90mL (30mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:0.4:1) 纯化得到化合物 **G1**。

MS-ESI m/z : 429.8 [M+H]⁺.

中间体 8



合成路线:

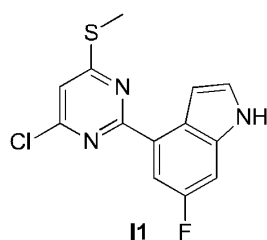


步骤 1: 化合物 **H1** 的合成

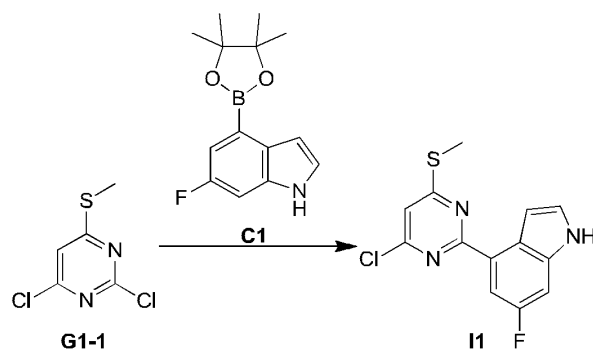
向化合物 **G1-1** (487.08 mg, 2.50 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20mL) 溶液中加入 **B1** (1 g, 2.50 mmol), 双三苯基膦二氯化钯(87.63 mg, 124.85 μ mol)和碳酸钠(2 M, 3.75 mL),反应液用氮气保护, 在 90 $^{\circ}$ C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 90mL(30mL $\times$ 3)萃取, 然后有机相用水 90mL(30mL $\times$ 3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:0.5:1)纯化得到化合物 **H1**。

MS-ESI m/z:431.0 [M+H]⁺.

中间体 9



合成路线:

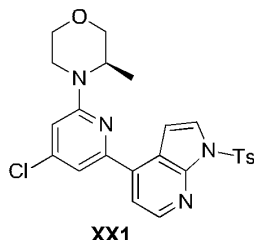


步骤 1: 化合物 **I1** 的合成

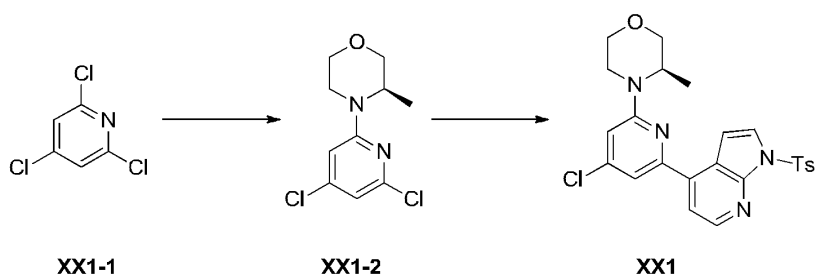
向化合物 **G1-1** (493.09 mg, 2.53 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20mL) 溶液中加入 **C1** (0.66 g, 2.53 mmol), 双三苯基膦二氯化钯(88.71 mg, 126.39 μ mol)和碳酸钠(2 M, 3.79 mL),反应液用氮气保护, 在 90 $^{\circ}$ C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 90mL (30mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 90mL (30mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱(石

MS-ESI m/z:293.9 [M+H]⁺.

中间体 10



合成路线:



在室温下向化合物 **XX1-1** (500.00 mg, 2.74 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10.00 mL) 溶液中加入 (*R*)-3-甲基吗啡啉 (304.87 mg, 3.01 mmol), 碳酸钾 (946.74 mg, 6.85 mmol), 然后在 100 °C, 氮气氛围搅拌 12 小时。反应体系用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 有机相用水 (20 mL×3) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1, 5/1) 纯化得到化合物 **XX1-2**。

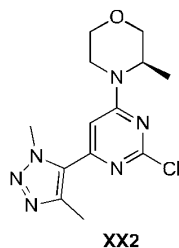
步骤 2: 化合物 **XX1** 的合成

在室温下向化合物 **XX1-2** (1.05 g, 4.25 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10.00 mL) 溶液中加入化合物 **B1** (1.69 g, 4.25 mmol), 二氯双(三苯基膦)钯 (298.23 mg, 424.89 μmol), 碳酸钠溶液 (2 M, 6.37 mL), 然后在 100 度氮气氛围搅拌 9 小时。反应体系中用 20 mL 水稀释, 后用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有机相用水 (20 mL) 洗涤, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/1/1) 纯化得到化合物 **XX1**。

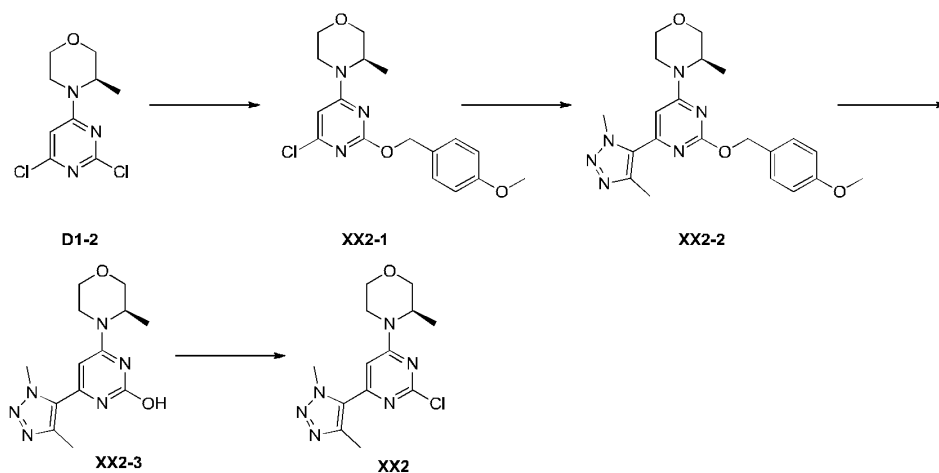
MS m/z : 483.1 $[M+H]^+$ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 3.17 (td, *J*=12.74, 3.89 Hz, 1 H)

3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.62 - 3.67 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 2 H) 4.42 (br d, $J=6.27$ Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.74 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.44 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H).

中间体 11



合成路线:



步骤 1: 化合物 **XX2-1** 的合成

零度下向 4-甲氧基苯甲醇 (1.11 g, 8.06 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中加入钠氢 (386.89 mg, 9.67 mmol, 60%), 搅拌 0.5 小时, 向反应液中加入 **D1-2** (2 g, 8.09 mmol) 用氮气置换 3 次, 反应在 20℃ 下加热搅拌 12 小时后, 用水 (30ml) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX2-1**.

MS-ESI m/z : 350.2 $[M+H]^+$.

步骤 2: 化合物 **XX2-2** 的合成

向化合物 **XX2-1** (4.5 g, 12.86 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入 1,4-二甲基三氮唑 (1.87 g, 19.30 mmol) 和双(三苯基磷)二氯化钯 (451.46 mg, 643.2 μ mol), 四甲基乙酸铵 (2.06 g, 15.44 mmol), 反应在封管中 130℃ 下加热搅拌 12 小时后, 用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 用水 (80mL $\times$ 2), 饱和食盐水 (80ml $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX2-2**.

MS-ESI m/z : 411.3 $[M+H]^+$.

步骤 3: 化合物 **XX2-3** 的合成

向化合物 **XX2-2** (0.85 g, 2.07 mmol) 的乙醇 (20 mL) 溶液中加入湿钯碳 (0.2 g, 2.07 mmol, 10%), 用氢气置换 3 次, 反应在 30℃ 下加热搅拌 12 小时后, 过滤, 滤液浓缩得到粗品化合物 **XX2-3**.

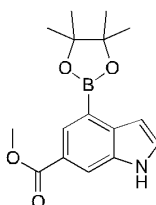
MS-ESI m/z: 291.2 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 **XX2** 的合成

向三氯氧磷 (20.35 g, 132.72 mmol) 中加入化合物 **XX2-3** (0.6 g, 2.07 mmol), 反应在 100℃ 搅拌 1 小时, 反应液在零度下用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, pH 调至 9, 用二氯甲烷 (100ml) 萃取, 饱和食盐水 (30ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品化合物 **XX2**.

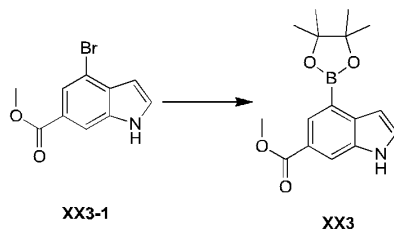
MS-ESI m/z: 309.1 [M+H]⁺.

中间体 12



XX3

合成路线:



XX3-1

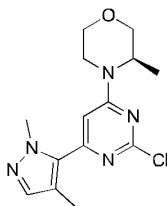
XX3

步骤 1: 化合物 **XX3** 的合成

向化合物 **XX3-1** (2 g, 7.87 mmol), 双联噻啉醇硼酸酯 (4.00 g, 15.74 mmol) 和 ~~(14.72 mg, 12.74 μmol)~~ 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (0.3 g, 410.00 μmol), 的 1,4-二氧六环 (25 mL) 溶液中加入乙酸钾 (2.32 g, 23.61 mmol), 用氮气置换 3 次, 反应在 100℃ 下加热搅拌 8 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX3**.

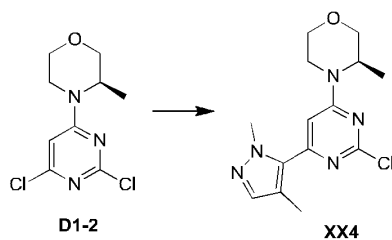
MS-ESI m/z: 302.1 [M+H]⁺.

中间体 13



XX4

合成路线:

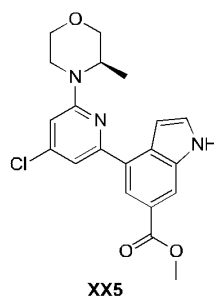


步骤 1: 化合物 **1** 的合成

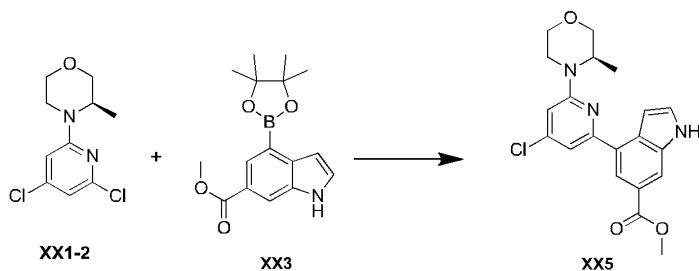
向化合物 **D1-2** (3.70 g, 14.91 mmol), 1,4-二甲基吡唑-5-噻啉醇硼酸酯 (3.31 g, 14.91 mmol)和双(三苯基磷)二氯化铯(523.36 mg, 745.64 μmol)的 1,4-二氧六环 (90 mL) 溶液中加入 2 摩尔的浓度碳酸钠 (22.37 mL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 110°C 下加热搅拌 15 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX4**.

MS-ESI m/z: 308.2 [M+H]⁺.

中间体 14



合成路线:

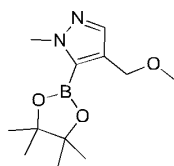


步骤 1: 化合物 **XX5** 的合成

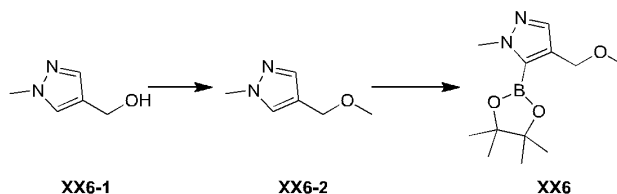
除使用相应的原料外, 以合成实施例 **中间体 D1** 中化合物 **D1** 的方法相同。得化合物 **XX5**。

MS-ESI m/z: 386.2 [M+H]⁺.

中间体 15



合成路线:



步骤 1: 化合物 **XX6-2** 的合成

在 0℃ 下向化合物 **XX6-1** (2 g, 17.84 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 的溶液中加入氢化钠 (856.07 mg, 21.40 mmol, 纯度: 60%), 反应在 25℃ 搅拌 1 小时后, 再冷却到 0 度加碘甲烷 (11.4 g, 80.32 mmol, 5.00 mL), 反应在 25℃ 搅拌 10 小时。反应加入饱和的食盐水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 有机相合并后依次用 (70 mL)、食盐水 (70 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物 **XX6-2**。

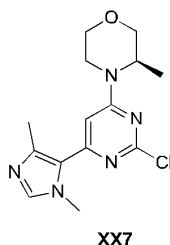
MS-ESI m/z: 253.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **XX6** 的合成

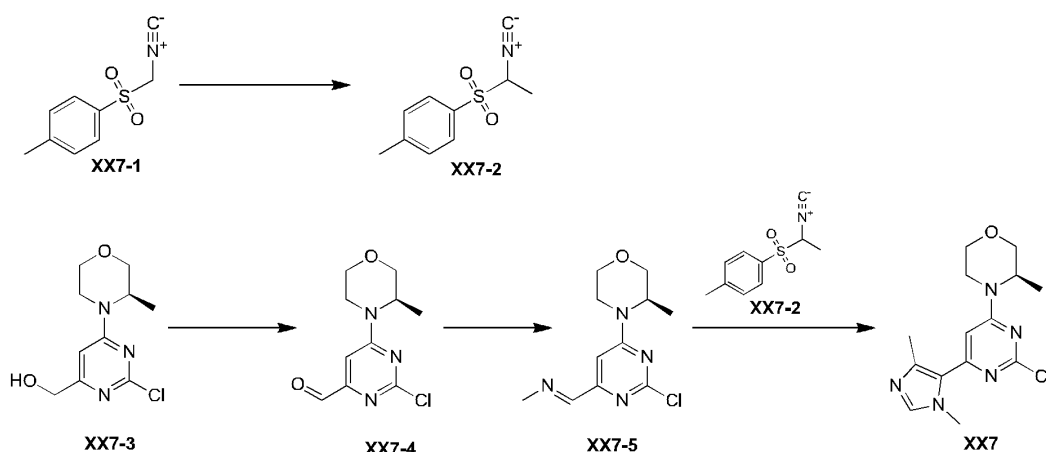
在 0℃ 向化合物 **XX6-2** (0.5 g, 3.96 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液加正丁基锂 (2.5 M, 4.76 mL), 反应在 25℃ 搅拌 1 小时后冷却到 -78℃, 加入异丙醇嘧啶硼酸酯 (818.52 mg, 4.40 mmol), 在 -78℃ 搅拌 0.5 小时, 然后升温 0 度搅拌 1 小时。反应在 0-5℃ 用饱和食盐水淬灭, 用 1 摩尔浓度盐酸调 pH=6-7, 用乙酸乙酯 (40 mL × 3) 萃取, 有机相合并无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX6**。

MS-ESI m/z: 127.0 [M+H]⁺。

中间体 16



合成路线:



步骤 1: 化合物 **XX7-2** 的合成

在 0℃向化合物 **XX7-1**(1 g, 5.12 mmol)的二氯甲烷(10 mL)分别依次加入苄基三乙基氯化铵(233.33 mg, 1.02 mmol)、碘甲烷(2.06 g, 14.51 mmol, 903.51 μ L)和浓度为 30%的氢氧化钠(10 mL)水溶液, 反应在 0℃搅拌 3 小时, 然后在 25℃搅拌 2 小时。反应用水(130 mL)稀释, 二氯甲烷(75 mL $\times$ 2)萃取, 有机相合并后无水硫酸钠干燥, 过滤后有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX7-2**。

^1H NMR (CHLOROFORM-*d*, 400MHz): δ = 7.90 (d, J =8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J =8.3 Hz, 2H), 4.61 (q, J =6.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.77 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)

步骤 2: 化合物 **XX7-4** 的合成

向化合物 **XX7-3**(1 g, 4.10 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加戴斯-马丁过碘烷 (2.61 g, 6.16 mmol)。反应在 30℃搅拌 8 小时后, 加水(20 mL)稀释, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 有机相合并并用饱和食盐水(20 mL)洗, 过滤后有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX7-4**。

MS-ESI m/z : 242.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (CHLOROFORM-*d*, 400MHz): δ = 9.86 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.06 (dd, J =11.8, 3.8 Hz, 1H), 4.14 (br d, J =7.5 Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.58 (td, J =12.0, 2.9 Hz, 1H), 3.37 (br t, J =11.8 Hz, 1H), 1.38 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)。

步骤 3: 化合物 **XX7-5** 的合成

向化合物 **XX7-4**(0.51 g, 2.11 mmol)和盐酸甲胺(712.41 mg, 10.55 mmol)的甲苯(20 mL)溶液中依次加入三乙胺(2.14 g, 21.10 mmol)无水硫酸钠(4.50 g, 31.65 mmol), 在 50℃搅拌 13 小时, 过滤有机溶剂浓缩得到粗品化合物 **XX7-5**。

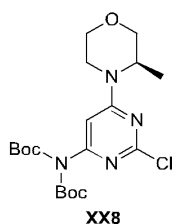
^1H NMR (CHLOROFORM-*d*, 400MHz): δ = 8.13 (d, J =1.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.00 (dd, J =11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 1H), 1.33 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)

步骤 4: 化合物 **XX7** 的合成

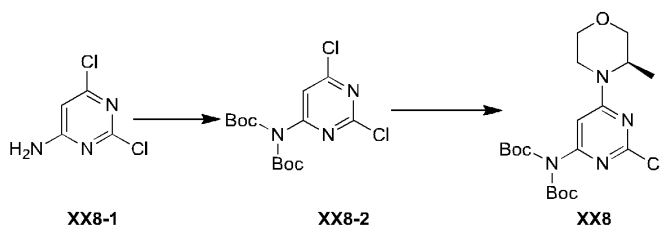
向化合物 **XX7-5** (0.535 g, 2.10 mmol)和 **XX7-2** (439.54 mg, 2.10 mmol)的乙醇(25 mL)溶液中加入碳酸钾(725.71 mg, 5.25 mmol),反应在 25℃搅拌 48 小时后升温到 70℃搅拌 12 小时。反应液过滤浓缩得到粗品,粗品经柱层析分离得到化合物 **XX7**。

MS-ESI m/z: 308.1[M+H]⁺.

中间体 17



合成路线:

步骤 1: 化合物 **XX8-2** 的合成

在 0℃向化合物 **XX8-1**(10 g, 60.98 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(744.96 mg, 6.10 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液中缓慢加入二碳酸二叔丁酯(29.28 g, 134.15 mmol),反应在 30℃搅拌 36 小时后,倒入冰水(120 mL),用二氯甲烷(150 mL×2)萃取,有机相合并用饱和食盐水(100 mL)洗,无水硫酸镁干燥,过滤浓缩得到粗品,粗品经柱层析分离得到化合物 **XX8-2**。

MS-ESI m/z: 364.1 [M+H]⁺.

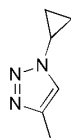
步骤 2: 化合物 **XX8** 的合成

向化合物 **XX8-2** (6 g, 16.47 mmol)和(R)-3-甲基吗啡啉(1.83 g, 18.12 mmol) 的 1,4-二氧六环(50 mL)的溶液加 N,N-二异丙基乙胺(2.13 g, 16.47 mmol),反应在 50℃搅拌 10 小时后,减压浓缩得到粗品,粗品经柱层析分离得到化合物 **XX8**。

MS-ESI m/z: 429.3 [M+H]⁺.

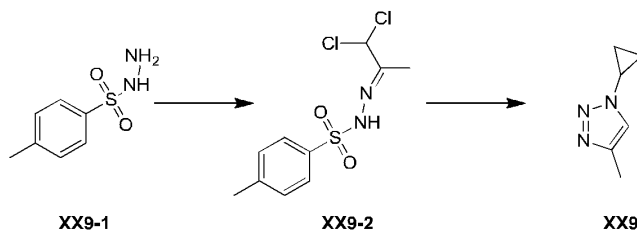
¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 6.76 (s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.99 (br dd, J=11.5, 3.5 Hz, 2H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.54 (td, J=11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (td, J=12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 18H), 1.31 ppm (d, J=6.8 Hz, 3H)。

中间体 18



XX9

合成路线:



步骤 1: 化合物 **XX9-2** 的合成

向化合物 **XX9-1** (6.2 g, 33.29 mmol) 的丙酸(10 mL)溶液中加 1, 1-二氯丙酮(4.57 g, 35.96 mmol), 反应 30℃ 搅拌 14 小时后, 过滤, 滤饼用环己烷 100(mL)洗, 固体经旋转除溶剂得到粗品化合物 **XX9-2**。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 11.88 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84 ppm (s, 3H)

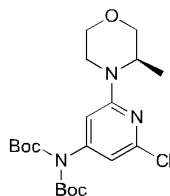
步骤 2: 化合物 **XX9** 的合成

在 0℃, 向化合物环丙胺(1.25 g, 21.89 mmol, 1.52 mL) 的乙醇(50 mL) 溶液中加三乙胺(11.08 g, 109.45 mmol), 反应在 0℃ 搅拌 10 分钟后加 **XX9-2** (7.11 g, 24.08 mmol)的乙腈(50 mL)溶液, 然后反应升温到 30℃ 搅拌 16 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **XX9**。

MS-ESI m/z: 124.0 [M+H]⁺.

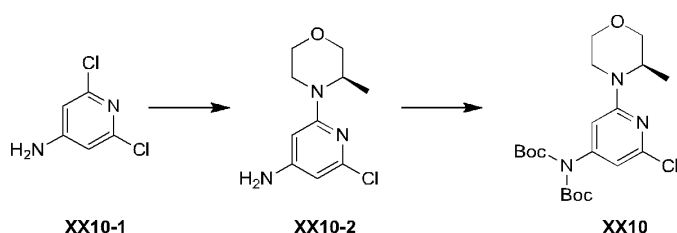
¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 7.32 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.10-1.17 ppm (m, 2H)。

中间体 19



XX10

合成路线:



步骤 1: 化合物 **XX10-2** 的合成

向化合物 **XX10-1** (2 g, 12.27 mmol) 和 (*R*)-3-甲基吗啡啉 (1.61 g, 15.95 mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (5 mL) 的溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.74 g, 13.50 mmol)。反应用微波加热 180°C 1 小时。反应液浓缩得到粗品，粗品经柱层析分离得到化合物 **XX10-2**。

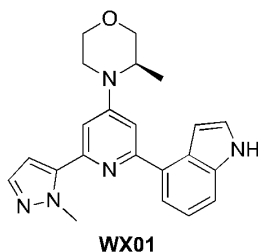
MS-ESI *m/z*: 228.0 *M*+*H*⁺。

步骤 2: 化合物 **XX10** 的合成

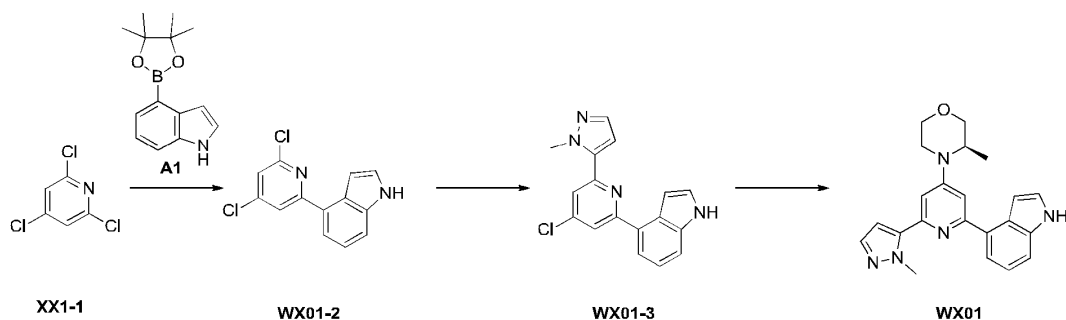
在 0-5°C 向化合物 **XX10-2** (1.4 g, 6.15 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (1 g, 8.19 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中缓慢加入二碳酸二叔丁酯 (4.03 g, 18.45 mmol)，反应在 30°C 搅拌 5 小时后，倒入水 (30 mL)，用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取，有机相合并用饱和食盐水 (70 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，粗品经柱层析分离得到化合物 **XX10**。

MS-ESI *m/z*: 428.6 *M*+*H*⁺。

实施例 1: 化合物 **WX01**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX01-2** 的合成

在室温下向化合物 **A1** (300.00 mg, 1.64 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10.00 mL) 溶液中加入化合物 **XX1-1**

(398.70 mg, 1.64 mmol), 二氯双(三苯基膦)钯 (115.11 mg, 164.00 μmol), 碳酸钠溶液 (2 M, 2.46 mL), 然后在 90°C 搅拌 12 小时。反应体系中用 20 mL 水稀释, 后用乙酸乙酯(40 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1,6/1)纯化得到化合物 **WX01-2**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.03 (br s, 1 H) 7.23 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.51 (t, $J=2.76$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 11.41 (br s, 1 H).

步骤 2: 化合物 **WX01-3** 的合成

在室温下向化合物 **WX01-2** (100.00 mg, 380.05 μmol)的 1,4-二氧六环 (3.00 mL)溶液中加入 1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸(47.86 mg, 380.05 μmol), 二氯双(三苯基膦)钯 (26.68 mg, 38.00 μmol), 碳酸钠溶液 (2 M, 570.08 μL), 然后在 90 °C 搅拌 12 小时。反应体系中用 20 mL 水稀释, 后用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗化合物经硅胶大板分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到化合物 **WX01-3**。

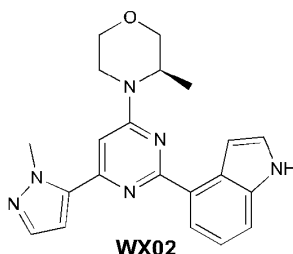
MS m/z : 308.9[M+H] $^+$

步骤 3: 化合物 **WX01** 的合成

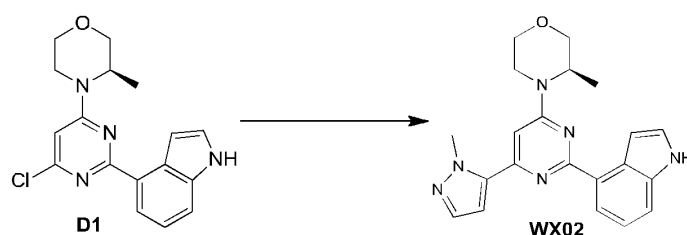
在室温下向化合物 **WX01-3** (70.00 mg, 226.71 μmol)的 1,4-二氧六环 (3.00 mL)溶液中加入(R)-3-甲基吗啡啉(45.86 mg, 453.43 μmol), 醋酸钯 (26.68 mg, 38.00 μmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (21.62 mg, 45.34 μmol), 碳酸铯 (221.60 mg, 680.14 μmol), 然后在 100 °C, 氮气氛围搅拌 12 小时。反应体系中用 20 mL 水稀释, 后用乙酸乙酯(25 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(15 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品经制备 HPLC (中性) 分离得到化合物 **WX01**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ ppm 1.34 (d, $J=6.52$ Hz, 3 H) 3.31 - 3.38 (m, 1 H) 3.49 (br s, 1 H) 3.70 - 3.77 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.04 - 4.13 (m, 2 H) 4.32 (s, 3 H) 6.60 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=2.52$ Hz, 1 H) 7.00 (br s, 1 H) 7.19 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.50 (d, $J=8.52$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=7.52$ Hz, 1 H) 8.33 (br s, 1 H). MS m/z : 374.0[M+H] $^+$.

实施例 2: 化合物 **WX02**



合成路线:



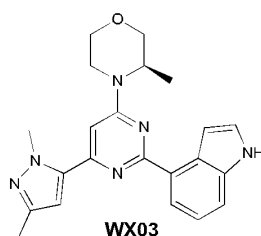
步骤 1: 化合物 **WX02** 的合成

向化合物 **D1** (0.08 g, 243.31 μmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入 1-甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (75.94 mg, 364.97 μmol), 双三苯基膦二氯化钯 (17.08 mg, 24.33 μmol) 和碳酸钠 (2 M, 364.97 μL), 反应液用氮气保护, 在 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 30 mL (10 mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 30 mL (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX02**。

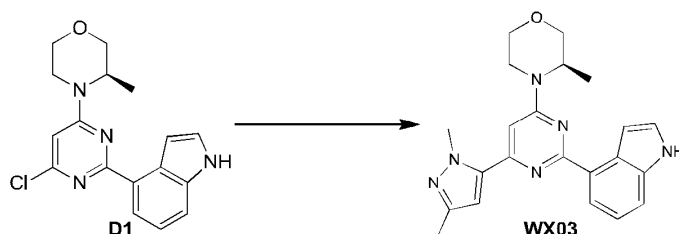
MS-ESI m/z : 375.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.30 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 3.28 - 3.32 (m, 1 H) 3.31 (s, 1 H) 3.55 (td, $J=11.80, 2.76$ Hz, 1 H) 3.70 (dd, $J=11.29, 2.76$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.03 (dd, $J=11.17, 3.14$ Hz, 1 H) 4.29 (s, 4 H) 4.68 (br s, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.00 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.22 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.30 (br s, 1 H) 7.47 (t, $J=2.64$ Hz, 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H) 8.13 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 11.22 - 11.34 (m, 1 H) 11.29 (br s, 1 H).

实施例 3: 化合物 **WX03**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX03** 的合成

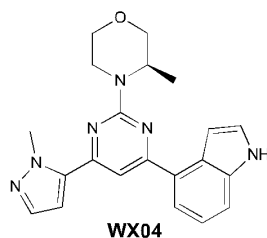
向化合物 **D1** (0.08 g, 243.31 μmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入 1,3-二甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (54.04 mg, 243.31 μmol), 双三苯基膦二氯化钯 (17.08 mg, 24.33 μmol) 和碳酸钠 (2 M, 364.97 μL), 反应液用

氮气保护, 在 90 °C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 30mL (10mL×3) 萃取, 然后有机相用水 30mL (10mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX03**。

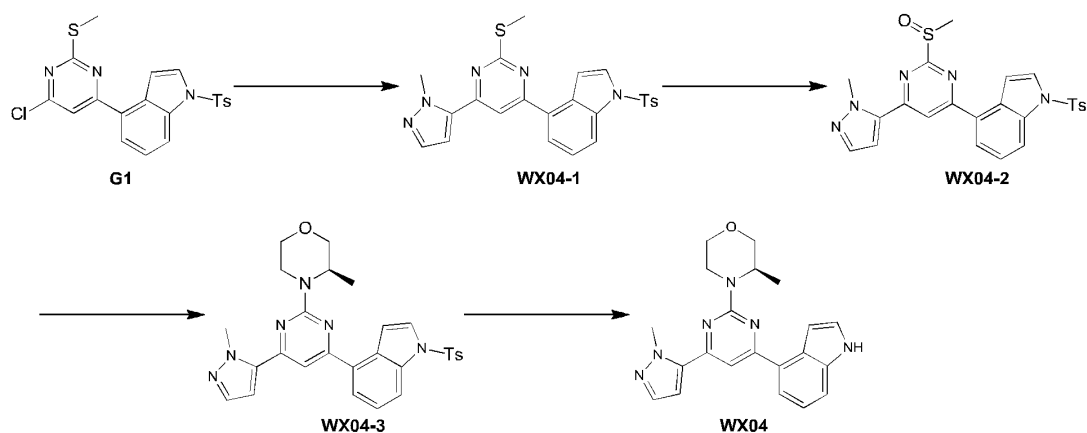
MS-ESI m/z : 389.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 2.18 - 2.26 (m, 1 H) 2.21 (s, 1 H) 2.26 - 2.27 (m, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 3.48 - 3.59 (m, 1 H) 3.69 (dd, $J=11.42, 2.64$ Hz, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 4.02 (br dd, $J=11.29, 3.01$ Hz, 1 H) 4.20 (s, 2 H) 4.17 - 4.22 (m, 1 H) 4.26 (br d, $J=13.55$ Hz, 1 H) 4.54 - 4.80 (m, 1 H) 4.65 (br s, 1 H) 6.64 - 6.85 (m, 1 H) 6.69 - 6.83 (m, 1 H) 6.71 - 6.82 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.92 - 7.03 (m, 1 H) 7.21 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.29 (br s, 1 H) 7.46 (t, $J=2.64$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 11.27 (br s, 1 H).

实施例 4: 化合物 WX04



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX04-1** 的合成

向化合物 **G1** (0.3 g, 697.77 μmol) 的 1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入 1-甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (188.74 mg, 907.10 μmol), 双三苯基膦二氯化钯 (48.98 mg, 69.78 μmol) 和碳酸钠 (2 M, 1.05 mL), 反应液用氮气保护, 在 90 °C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 60mL (20mL×3) 萃取, 然后有机相用水 45mL (15mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗化合物经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1:0.3:1) 纯化得到化合物 **WX04-1**。

MS-ESI m/z: 476.1 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX04-2** 的合成

向化合物 **WX04-1** (0.205 g, 431.05 μ mol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (87.51 mg, 431.05 μ mol) 反应液在 20 °C 下搅拌 15 个小时。反应液在 20 °C 下用 20mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 然后使用二氯甲烷 40mL (20mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用水 45mL (15mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品 **WX04-2**。

MS-ESI m/z: 492.0 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX04-3** 的合成

向化合物 **WX04-2** (213.90 mg, 435.12 μ mol) 和 (*R*)-3-甲基吗啡啉 (220.06 mg, 2.18 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (562.36 mg, 4.35 mmol)。反应液在 100 °C 下搅拌 65 个小时。反应液使用乙酸乙酯 60mL (20mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 60mL (20mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品 **WX04-3**。

MS-ESI m/z: 529.1 [M+H]⁺.

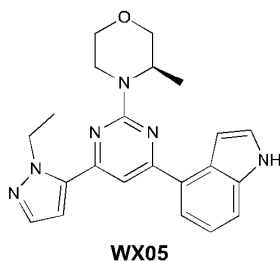
步骤 4: 化合物 **WX04** 的合成

向化合物 **WX04-3** (0.35 g, 662.10 μ mol) 的甲醇 (5 mL) 中加入氢氧化钠 (2 M, 993.14 μ L)。反应液在 60 °C 下搅拌 17 个小时, 反应液使用乙酸乙酯 40mL (20mL $\times$ 2) 萃取, 然后有机相用水 60mL (20mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX04**。

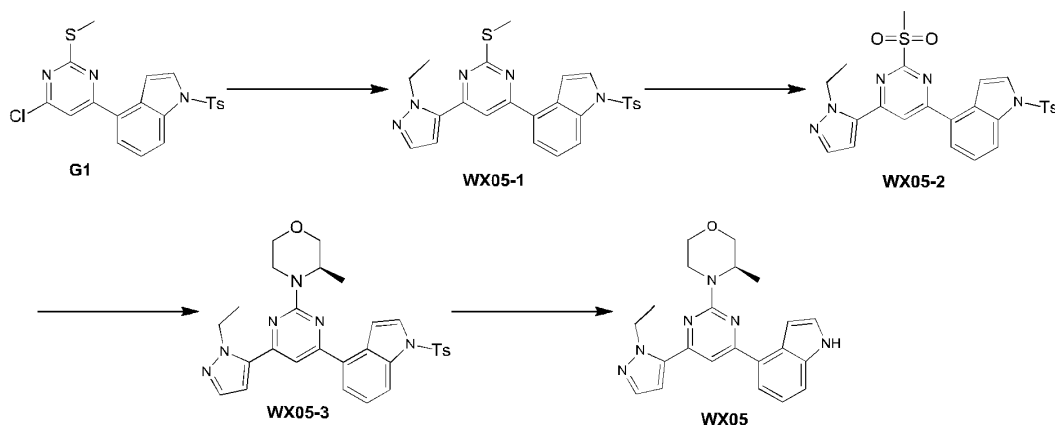
MS-ESI m/z: 375.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.43 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 3.44 (td, *J*=12.99, 3.89 Hz, 1 H) 3.65 (td, *J*=11.86, 2.89 Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 1 H) 4.07 (dd, *J*=11.29, 3.51 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 4.54 (br d, *J*=13.80 Hz, 1 H) 4.90 (br d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 6.78 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 7.16 (br s, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.35 - 7.38 (m, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H) 7.69 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 8.35 (br s, 1 H)

实施例 5: 化合物 **WX05**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX05-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 4 中化合物 **WX04-1** 的方法相同。得 **WX05-1**。

MS-ESI m/z : 490.1 $[M+H]^+$.

步骤 2: 化合物 **WX05-2** 的合成

向化合物 **WX05-1** (0.193 g, 394.19 μmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (80.03 mg, 394.19 μmol) 反应液在 20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 15 个小时。反应液在 20 $^{\circ}\text{C}$ 下用 20 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 然后使用二氯甲烷 40 mL (20 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用水 45 mL (15 mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品 **WX05-2**。

MS-ESI m/z : 522.1 $[M+H]^+$.

步骤 3: 化合物 **WX05-3** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 4 中化合物 **WX04-3** 的方法相同。得 **WX05-3** 粗品。

MS-ESI m/z : 543.1 $[M+H]^+$.

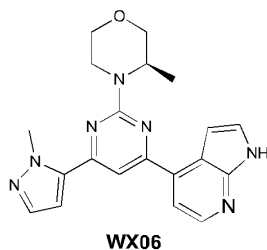
步骤 4: 化合物 **WX05** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 4 中化合物 **WX04** 的方法相同。得化合物 **WX05**。

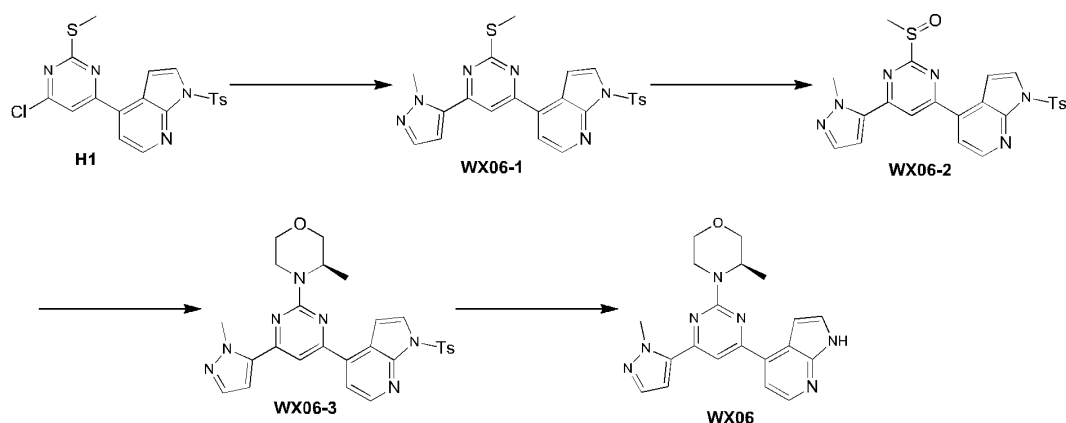
MS-ESI m/z : 389.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.42 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.43 (td, $J=12.86$, 3.39 Hz, 1 H) 3.59 - 3.69 (m, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 3.83 - 3.88 (m, 1 H) 4.06 (br dd, $J=11.04$, 3.26 Hz, 1 H) 4.17 (br s, 1 H) 4.15 (s, 2 H) 4.56 (br d, $J=12.05$ Hz, 1 H) 4.92 (br d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 7.17 (br s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 (br s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.55 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 8.42 (br s, 1 H).

实施例 6: 化合物 **WX06**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX06-1** 的合成

向化合物 **H1** (200.46 mg, 465.18 μmol) 的 1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入 1-甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (125.82 mg, 604.73 μmol), 双三苯基膦二氯化钯 (16.33 mg, 23.26 μmol) 和碳酸钠 (2 M, 697.77 μL), 反应液用氮气保护, 在 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 60mL (20mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 45mL (15mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗化合物经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1:0.3:1) 纯化得到化合物 **WX06-1**。

MS-ESI m/z : 477.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

步骤 2: 化合物 **WX06-2** 的合成

向化合物 **WX06-1** (0.21 g, 440.65 μmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (89.46 mg, 440.65 μmol) 反应液在 20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 15 个小时。反应液在 20 $^{\circ}\text{C}$ 下用 20mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 然后使用二氯甲烷 40mL (20mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用水 45mL (15mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品 **WX06-2**。

MS-ESI m/z : 493.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

步骤 3: 化合物 **WX06-3** 的合成

向化合物 **WX06-2** (226.45 mg, 459.74 μmol) 和 (*R*)-3-甲基吗啡啉 (232.50 mg, 2.30 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (594.17 mg, 4.60 mmol)。反应液在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 65 个小时。反应液使用乙酸乙酯 60mL (20mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 30mL (10mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥,

滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到粗品 **WX06-3**。

MS-ESI m/z: 530.1 [M+H]⁺.

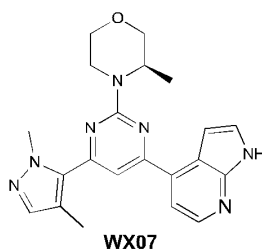
步骤 4: 化合物 **WX06** 的合成

向化合物 **WX06-3** (0.330 g, 623.10 μ mol) 的甲醇 (5 mL) 中加入氢氧化钠 (2 M, 934.65 μ L)。反应液在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 17 个小时，反应液使用乙酸乙酯 60 mL (20 mL $\times$ 3) 萃取，然后有机相用水 45 mL (15 mL $\times$ 3) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到粗品。粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX06**。

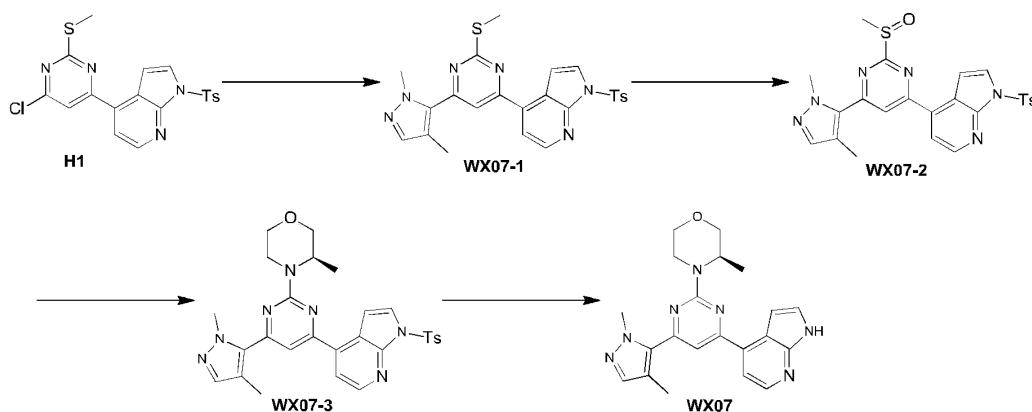
MS-ESI m/z: 376.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (br d, J=6.78 Hz, 3 H) 3.37 - 3.53 (m, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 1 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 4.09 (br d, J=9.04 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 4.54 (br d, J=13.30 Hz, 1 H) 5.04 (s, 1 H) 4.88 (br d, J=4.52 Hz, 1 H) 6.75 - 6.88 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.98 - 7.13 (m, 1 H) 7.06 (br s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.50 (br s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.62 (br d, J=5.02 Hz, 1 H) 8.47 (br d, J=4.77 Hz, 1 H) 9.84 (br s, 1 H).

实施例 7: 化合物 **WX07**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX07-1** 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 6 中化合物 **WX06-1** 的方法相同，得 **WX07-1**。

MS-ESI m/z: 491.1 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX07-2** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 6 中化合物 **WX06-2** 的方法相同, 得 **WX07-2** 粗品。

MS-ESI m/z: 507.1 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX07-3** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 6 中化合物 **WX06-3** 的方法相同, 得 **WX07-3** 粗品。

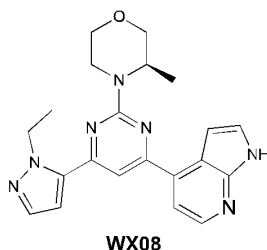
MS-ESI m/z: 544.2 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 **WX07** 的合成

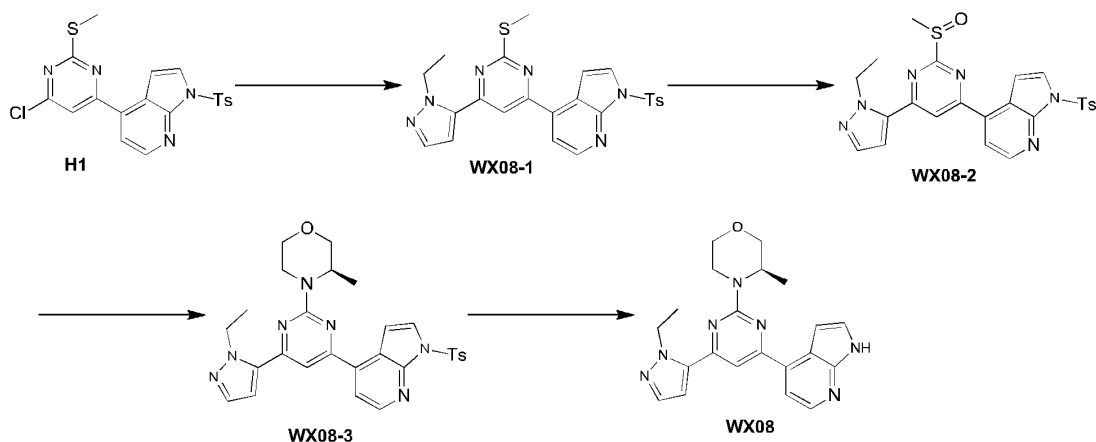
除使用相应的原料外, 以合成实施例 6 中化合物 **WX06** 的方法相同, 得化合物 **WX07**。

MS-ESI m/z: 390.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.44 (td, J=12.86, 3.64 Hz, 1 H) 3.64 (td, J=11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.77 - 3.82 (m, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 1 H) 4.07 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 4.55 (br d, J=13.30 Hz, 1 H) 4.90 (br d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.06 (br s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 8.46 (br s, 1 H) 9.09 (br s, 1 H).

实施例 8: 化合物 **WX08**

合成路线:

步骤 1: 化合物 **WX08-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 6 中化合物 **WX06-1** 的方法相同, 得 **WX08-1**。

MS-ESI m/z:491.3 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX08-2** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 6 中化合物 **WX06-2** 的方法相同, 得 **WX08-2** 粗品。

MS-ESI m/z:507.1 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX08-3** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 6 中化合物 **WX06-3** 的方法相同, 得 **WX08-3** 粗品。

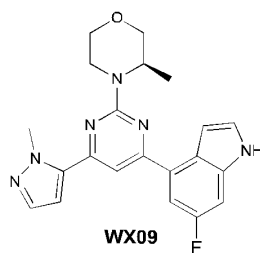
MS-ESI m/z:544.2 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 **WX08** 的合成

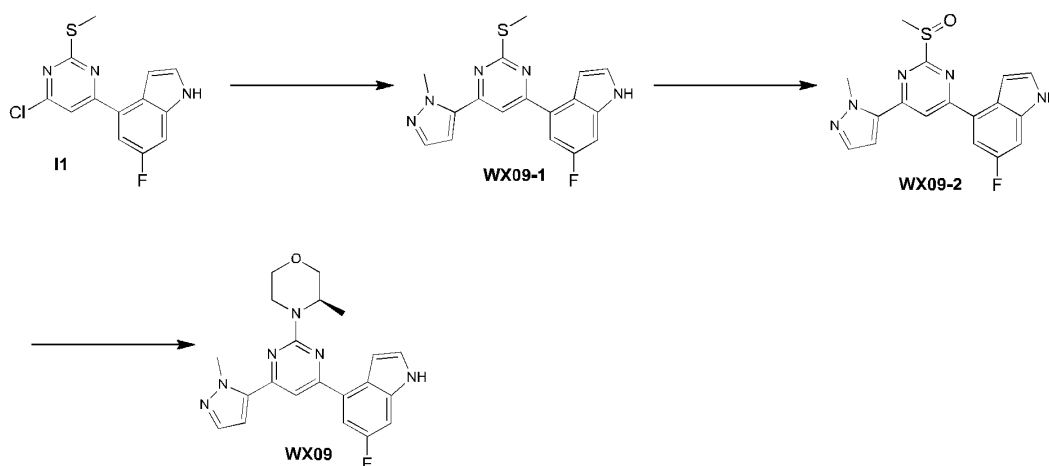
除使用相应的原料外, 合成实施例 6 中化合物 **WX06** 的方法相同, 得化合物 **WX08**。

MS-ESI m/z:390.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (br s, 3 H) 1.39 (br s, 3 H) 3.32 (br s, 1 H) 3.51 (br d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.59 - 3.81 (m, 1 H) 3.71 (br d, J=16.56 Hz, 1 H) 3.95 (br d, J=9.79 Hz, 1 H) 4.39 (br d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.72 (br s, 3 H) 6.66 (br s, 1 H) 6.93 (br s, 1 H) 7.13 (br s, 1 H) 7.32 - 7.74 (m, 3 H) 8.35 (br s, 1 H) 9.83 (br s, 1 H).

实施例 9: 化合物 **WX09**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX09-1** 的合成

向化合物 **I1** (0.1 g, 340.43 μ mol) 的 1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入 1-甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (92.08 mg, 442.56 μ mol), 双三苯基膦二氯化钯 (11.95 mg, 17.02 μ mol) 和碳酸钠 (2 M, 510.64 μ L), 反应液用氮气

保护, 在 90 °C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 60mL (20mL×3) 萃取, 然后有机相用水 45mL (15mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗化合物经硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1:0.3:1) 纯化得到化合物 **WX09-1**。

MS-ESI m/z:340.0[M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX09-2** 的合成

向化合物 **WX09-1** (102 mg, 300.54 μmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (61.02 mg, 300.54 μmol) 反应液在 20 °C 下搅拌 15 个小时。反应液在 20 °C 下用 20mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 然后使用二氯甲烷 40mL (20mL×2) 萃取, 有机相用水 45mL (15mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品 **WX09-2**。

MS-ESI m/z:356.0[M+H]⁺.

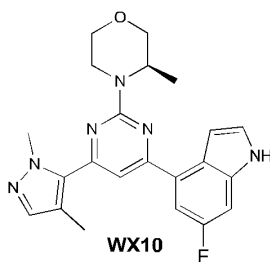
步骤 3: 化合物 **WX09** 的合成

向化合物 **WX09-2** (206 mg, 579.65 μmol) 和 (*R*)-3-甲基吗啡啉 (293.15 mg, 2.90 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (749.14 mg, 5.80 mmol)。反应液在 100 °C 下搅拌 65 个小时。反应液使用乙酸乙酯 60mL (20mL×3) 萃取, 然后有机相用水 30mL (10mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX09**。

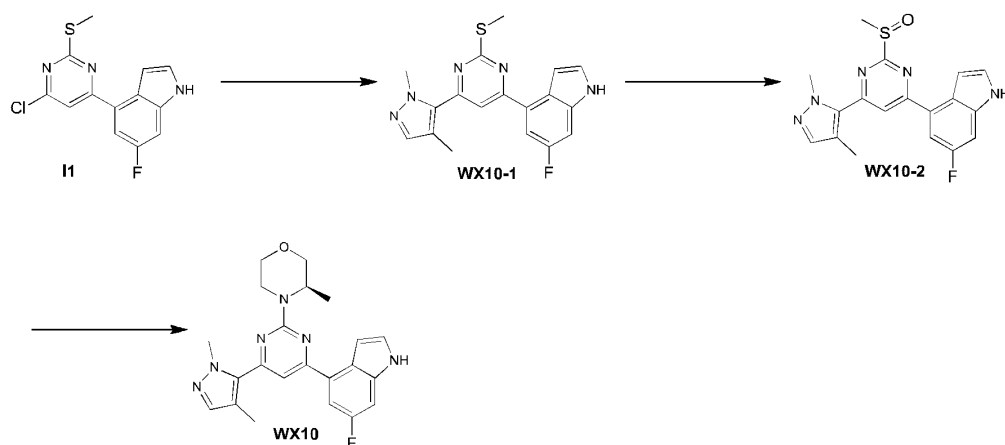
MS-ESI m/z:393.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.42 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 3.44 (td, J=12.86, 3.64 Hz, 1 H) 3.65 (td, J=11.80, 2.76 Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 1 H) 4.07 (dd, J=11.29, 3.51 Hz, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 4.53 (br d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.88 (br d, J=6.53 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 7.23 (br d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.32 - 7.36 (m, 2 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.48 (dd, J=10.67, 2.13 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.36 (br s, 1 H).

实施例 10: 化合物 **WX10**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX10-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 9 中化合物 **WX09-1** 的方法相同。得 **WX10-1**。

MS-ESI m/z: 353.9 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **WX10-2** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 9 中化合物 **WX09-2** 的方法相同。得 **WX10-2** 粗品。

MS-ESI m/z: 370.0 [M+H]⁺.

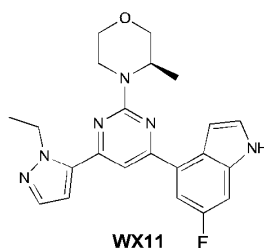
步骤 3: 化合物 **WX10** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 9 中化合物 **WX09** 的方法相同。得化合物 **WX10**。

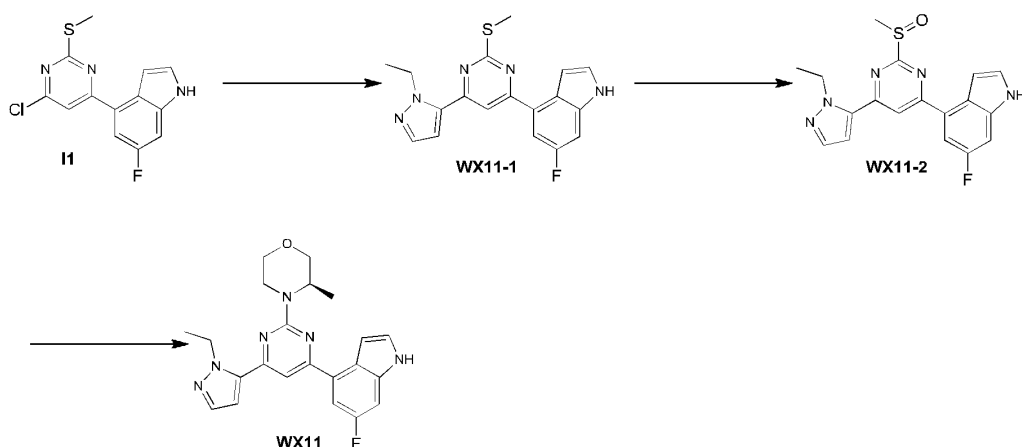
MS-ESI m/z: 407.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.42 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 3.43 (td, J=12.86, 3.64 Hz, 1 H) 3.61 - 3.69 (m, 1 H) 3.76 - 3.81 (m, 1 H) 3.83 - 3.88 (m, 1 H) 4.06 (dd, J=11.17, 3.39 Hz, 1 H) 4.15 (s, 3 H) 4.55 (br d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.91 (br d, J=4.52 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.23 (dd, J=8.78, 1.51 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=2.76 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.48 (dd, J=10.54, 2.26 Hz, 1 H) 8.50 (br s, 1 H).

实施例 11: 化合物 **WX11**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX11-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 9 中化合物 **WX09-1** 的方法相同。得 **WX11-1**。

MS-ESI m/z: 354.0 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX11-2** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 9 中化合物 **WX09-2** 的方法相同。得 **WX11-2** 粗品。

MS-ESI m/z: 370.0 [M+H]⁺.

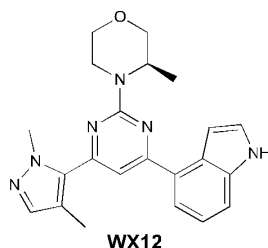
步骤 3: 化合物 **WX11** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 9 中化合物 **WX09** 的方法相同。得化合物 **WX11**。

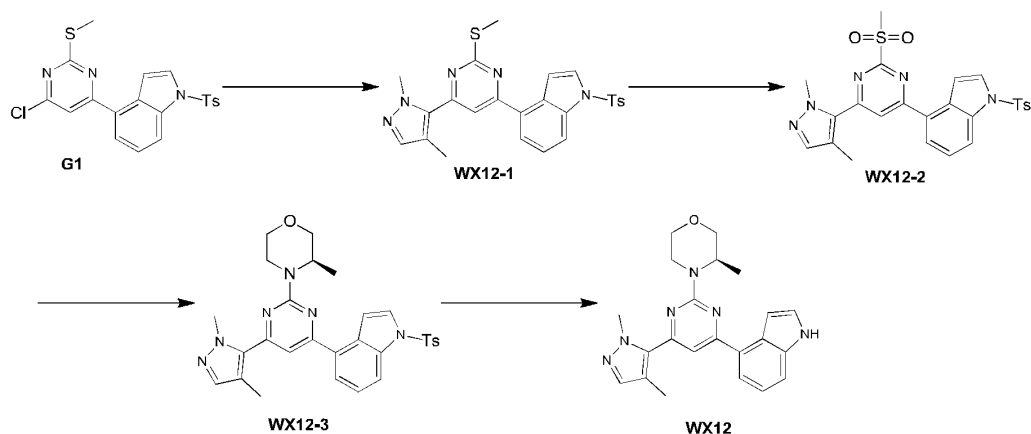
MS-ESI m/z: 407.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.42 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.52 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.64 - 3.69 (m, 1 H) 3.77 - 3.82 (m, 1 H) 3.83 - 3.89 (m, 1 H) 4.04 - 4.10 (m, 1 H) 4.53 (br d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.73 - 4.90 (m, 3 H) 6.77 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 1 H) 7.23 (br d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.33 (s, 2 H) 7.48 (dd, J=10.67, 1.88 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.42 (br s, 1 H).

实施例 12: 化合物 **WX12**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX12-1** 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 4 中化合物 **WX04-1** 的方法相同。得 **WX12-1**。

MS-ESI m/z : 490.1 $[M+H]^+$.

步骤 2: 化合物 **WX12-2** 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 4 中化合物 **WX04-2** 的方法相同。得黄 **WX12-2** 粗品。

MS-ESI m/z : 522.1 $[M+H]^+$.

步骤 3: 化合物 **WX12-3** 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 4 中化合物 **WX04-3** 的方法相同。得 **WX12-3** 粗品。

MS-ESI m/z : 543.1 $[M+H]^+$.

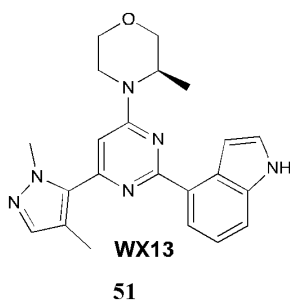
步骤 4: 化合物 **WX12** 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 4 中化合物 **WX04** 的方法相同。得化合物 **WX12**。

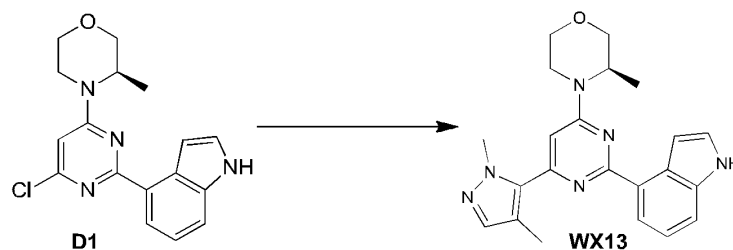
MS-ESI m/z : 389.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.41 - 1.45 (m, 1 H) 1.43 (d, $J=6.78$ Hz, 2 H) 1.53 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H) 3.45 (td, $J=12.92, 3.51$ Hz, 1 H) 3.66 (td, $J=11.73, 2.64$ Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 1 H) 4.07 (br dd, $J=11.29, 3.01$ Hz, 1 H) 4.55 (br d, $J=13.55$ Hz, 1 H) 4.74 - 4.86 (m, 2 H) 4.88 (br d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 7.16 (br s, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 (s, 2 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 7.69 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 8.41 (br s, 1 H).

实施例 13: 化合物 **WX13**



合成路线:



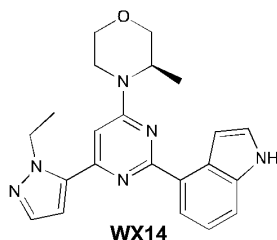
步骤 1: 化合物 **WX13** 的合成

向化合物 **D1**(0.075 g, 228.11 μ mol)的 1,4-二氧六环(5mL)溶液中加入 1,4-二甲基吡唑-5-噻哪醇硼酸酯(75.99 mg, 342.17 μ mol), 双三苯基膦二氯化钯(8.01 mg, 11.41 μ mol)和碳酸钠(2 M, 342.17 μ L),反应液用氮气保护, 在 90℃搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 30mL (10mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 30mL (10mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX13**。

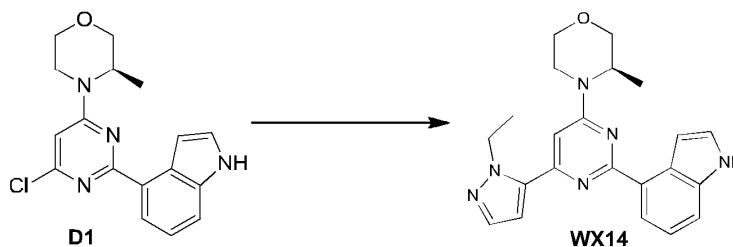
MS-ESI m/z: 389.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.43 (td, J=12.74, 3.89 Hz, 1 H) 3.69 (td, J=11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.80 - 3.85 (m, 1 H) 3.87 - 3.92 (m, 1 H) 4.12 (dd, J=11.29, 3.51 Hz, 1 H) 4.15 - 4.20 (m, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 4.34 (s, 1 H) 4.27 (br d, J=13.30 Hz, 1 H) 4.51 (br d, J=4.02 Hz, 1 H) 6.41 - 6.56 (m, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.33 - 7.35 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 8.25 - 8.37 (m, 2 H).

实施例 14: 化合物 **WX14**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX14** 的合成

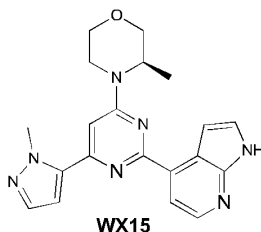
向化合物 **D1**(0.075 g, 228.11 μ mol)的 1,4-二氧六环(5mL)溶液中加入 1-乙基吡唑-5-硼酸频哪醇酯(75.99

mg, 342.17 μmol), 双三苯基膦二氯化钯(8.01 mg, 11.41 μmol)和碳酸钠(2 M, 342.17 μL),反应液用氮气保护, 在 90 °C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 30mL (10mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 30mL (10mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品, 粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX14**。

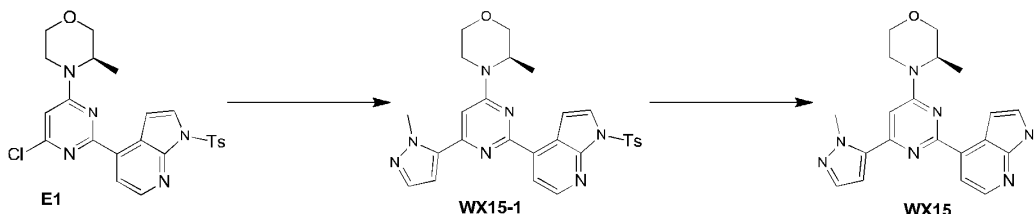
MS-ESI m/z : 389.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 1.51 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H) 3.44 (td, $J=12.74, 3.89$ Hz, 1 H) 3.68 (td, $J=11.92, 3.01$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.87 - 3.92 (m, 1 H) 4.11 (dd, $J=11.42, 3.64$ Hz, 1 H) 4.23 (br d, $J=13.05$ Hz, 1 H) 4.58 (br d, $J=4.77$ Hz, 1 H) 4.86 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.65 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.50 (br s, 1 H) 7.54 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 8.35 (br s, 1 H).

实施例 15: 化合物 **WX15**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX15-1** 的合成

向化合物 **E1** (0.05 g, 103.31 μmol)的 1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中加入 1-甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (25.79 mg, 123.97 μmol), 双三苯基膦二氯化钯(7.25 mg, 10.33 μmol)和碳酸钠(2 M, 154.97 μL),反应液用氮气保护, 在 90 °C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 30mL (10mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 45mL (15mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品化合物 **WX15-1**。

MS-ESI m/z : 530.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 2: 化合物 **WX15** 的合成

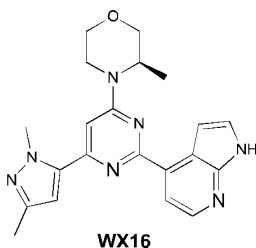
向化合物 **WX15-1** (103 mg, 194.48 μmol)的甲醇(2 mL)中加入氢氧化钠(2 M, 291.72 μL)。反应液在 60 °C 下搅拌 15 个小时, 反应液使用乙酸乙酯 60mL (20mL $\times$ 3) 萃取, 然后有机相用水 60mL (20mL $\times$ 3) 洗

涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX15**。

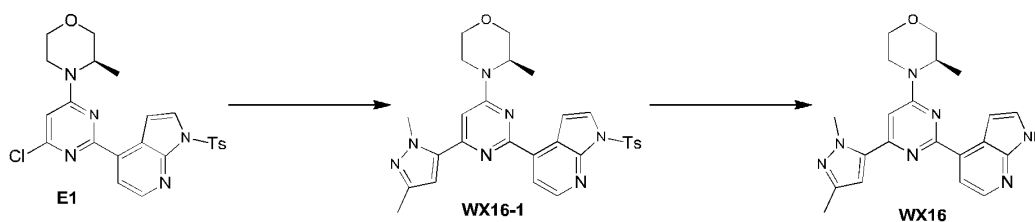
MS-ESI m/z: 376.0[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 3.45 (td, J=12.74, 3.89 Hz, 1 H) 3.68 (td, J=11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.80 - 3.85 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=11.29, 3.51 Hz, 1 H) 4.22 (br d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.38 (s, 3 H) 4.58 (br d, J=4.77 Hz, 1 H) 6.66 - 6.71 (m, 2 H) 7.37 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.56 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 9.74 (br s, 1 H).

实施例 16: 化合物 WX16



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX16-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15-1** 的方法相同。得粗品 **WX16-1**。

MS-ESI m/z: 544.1[M+H]⁺.

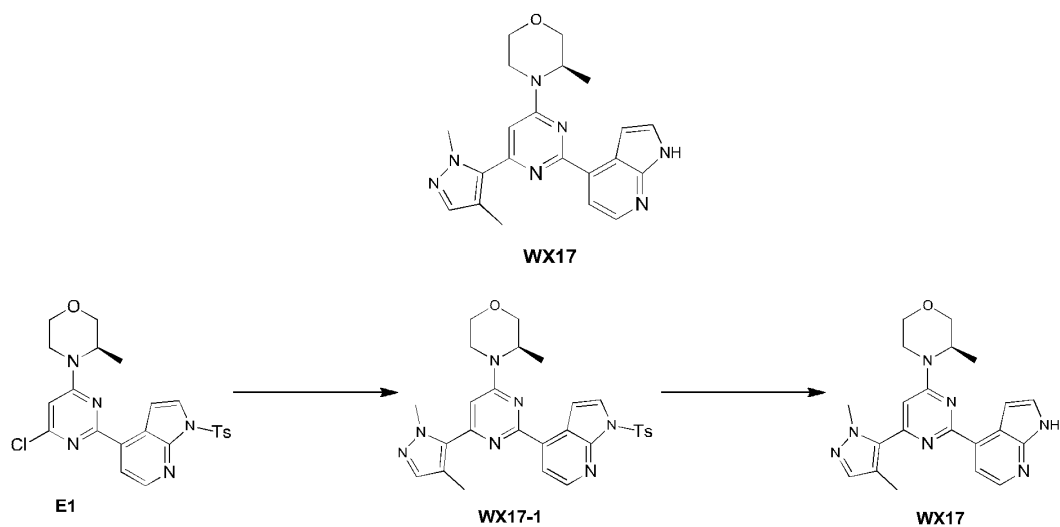
步骤 2: 化合物 **WX16** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX16**。

MS-ESI m/z: 390.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 3.44 (td, J=12.61, 3.89 Hz, 1 H) 3.67 (td, J=11.80, 3.01 Hz, 1 H) 3.78 - 3.85 (m, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 4.12 (dd, J=11.29, 3.76 Hz, 1 H) 4.21 (br d, J=12.80 Hz, 1 H) 4.30 (s, 3 H) 4.56 (br d, J=4.52 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.3

实施例 17: 化合物 WX17



步骤 1: 化合物 **WX17-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15-1** 的方法相同, 得粗品 **WX17-1**。

MS-ESI m/z : 544.1 $[M+H]^+$.

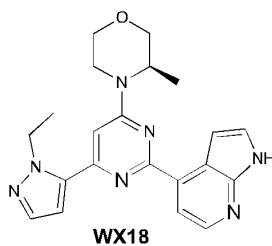
步骤 2: 化合物 **WX17** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同, 得化合物 **WX17**。

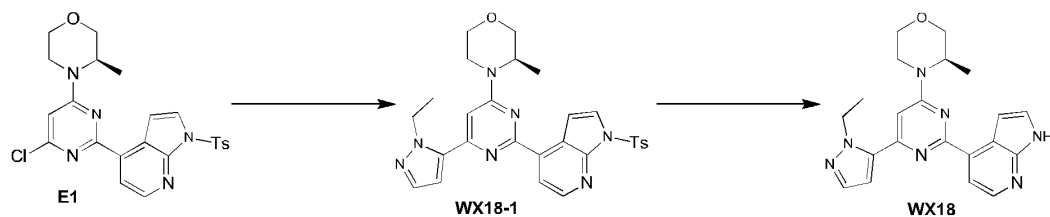
MS-ESI m/z : 390.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.45 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.45 (td, $J=12.80, 3.76$ Hz, 1 H) 3.69 (td, $J=11.92, 2.76$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 - 3.93 (m, 1 H) 4.11 - 4.17 (m, 4 H) 4.26 (br d, $J=12.80$ Hz, 1 H) 4.50 (br s, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.46 (br s, 1 H) 8.15 (br d, $J=3.51$ Hz, 1 H) 8.46 (br s, 1 H) 9.67 (br s, 1 H).

实施例 18: 化合物 **WX18**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX18-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15-1** 的方法相同。得粗品白色固体 **WX18-1**。

MS-ESI m/z: 544.2[M+H]⁺.

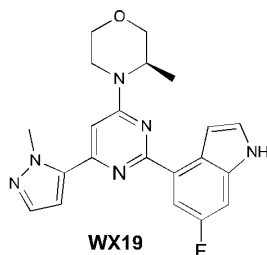
步骤 2: 化合物 **WX18** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同, 得化合物 **WX18**。

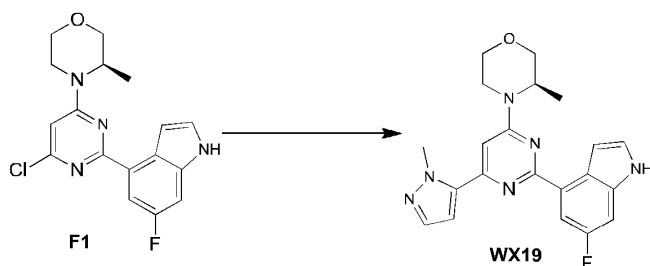
MS-ESI m/z: 390.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.46 (br d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.51 (br t, J=6.90 Hz, 3 H) 3.42 - 3.55 (m, 1 H) 3.68 (br t, J=11.67 Hz, 1 H) 3.75 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 - 3.97 (m, 1 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.54 (br s, 1 H) 4.69 - 4.82 (m, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 6.78 (br s, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 1 H) 7.60 - 7.70 (m, 2 H) 8.38 (br d, J=18.32 Hz, 2 H) 12.42 (br s, 1 H).

实施例 19: 化合物 **WX19**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX19** 的合成

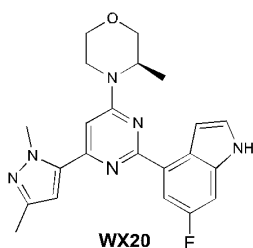
向化合物 **F1**(50 mg, 144.18 μ mol)的 1,4-二氧六环(5mL)溶液中加入 1-甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (36.00 mg, 173.02 μ mol), 双三苯基膦二氯化钾(10.12 mg, 14.42 μ mol)和碳酸钠 (2 M, 216.27 μ L), 反应液用氮气保护, 在 9 °C 搅拌 15 个小时。反应液用硅藻土过滤后, 滤液使用乙酸乙酯 30mL (10mL $\times$ 3) 萃取, 然

后有机相用水 45mL (15mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品化合物, 粗化合物经过制备 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 **WX19**。

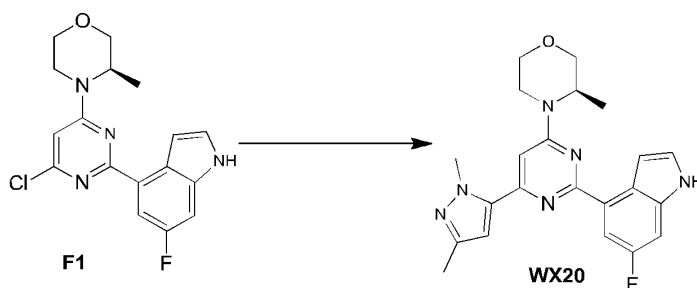
MS-ESI m/z: 393.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 3.43 (td, J=12.61, 3.89 Hz, 1 H) 3.67 (td, J=11.80, 2.76 Hz, 1 H) 3.79 - 3.84 (m, 1 H) 3.87 - 3.92 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 4.22 (br d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 4.56 (br s, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.62 - 6.65 (m, 1 H) 6.67 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.23 (br d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.32 (br s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.55 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=11.17, 1.88 Hz, 1 H) 8.34 (br s, 1 H).

实施例 20: 化合物 **WX20**



合成路线:



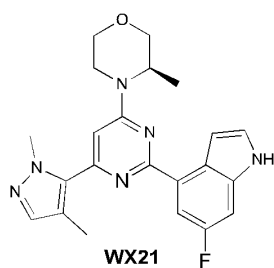
步骤 1: 化合物 **WX20** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 19 中化合物 **WX19** 的方法相同。得化合物 **WX20**。

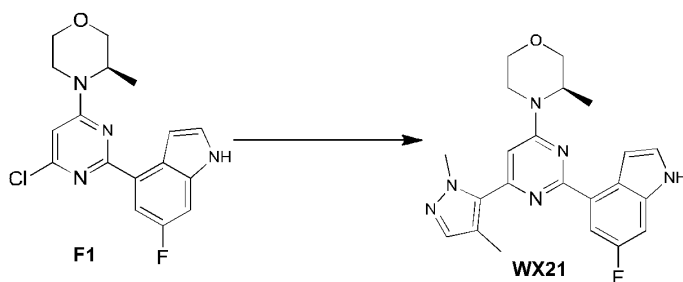
MS-ESI m/z: 407.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.42 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 3.42 (td, J=12.74, 3.64 Hz, 1 H) 3.66 (td, J=11.80, 2.76 Hz, 1 H) 3.78 - 3.83 (m, 1 H) 3.86 - 3.92 (m, 1 H) 4.11 (br dd, J=11.42, 3.39 Hz, 1 H) 4.21 (br d, J=13.30 Hz, 1 H) 4.28 (s, 3 H) 4.55 (br d, J=5.02 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.21 (br d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 8.02 (dd, J=11.17, 1.63 Hz, 1 H) 8.41 (br s, 1 H).

实施例 21: 化合物 **WX21**



合成路线:



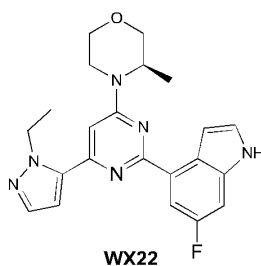
步骤 1: 化合物 **WX21** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 19 中化合物 **WX19** 的方法相同。得化合物 **WX21**。

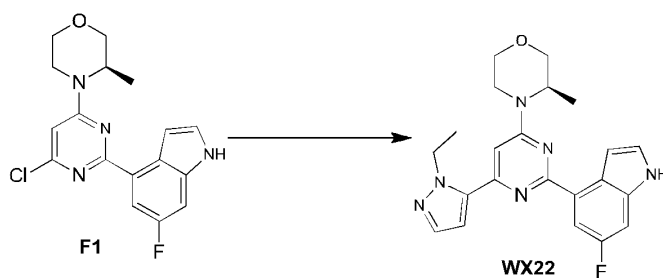
MS-ESI m/z: 407.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 3.28 (td, J=12.74, 3.64 Hz, 1 H) 3.54 (td, J=11.86, 2.64 Hz, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.77 (m, 1 H) 3.95 - 4.01 (m, 4 H) 4.11 (br d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.34 (br s, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 2 H) 7.36 (br s, 1 H) 7.90 (br d, J=10.54 Hz, 1 H) 8.35 (br s, 1 H).

实施例 22: 化合物 WX22



合成路线:



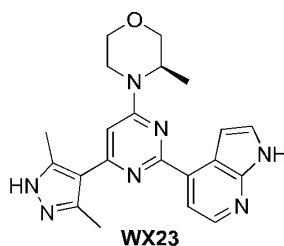
步骤 1: 化合物 **WX22** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 19 中化合物 **W19** 的方法相同, 得化合物 **WX22**。

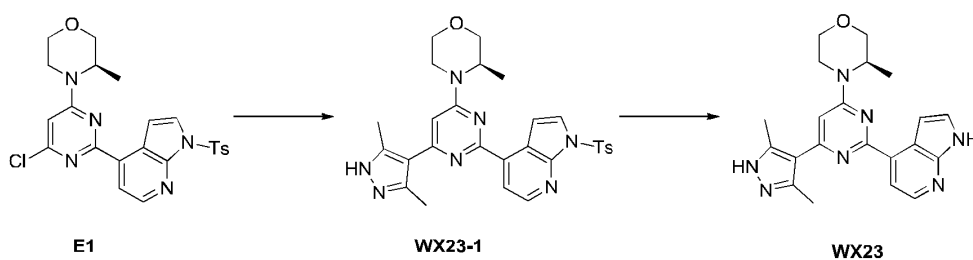
MS-ESI m/z : 407.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 1.52 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H) 3.43 (td, $J=12.80, 3.76$ Hz, 1 H) 3.67 (td, $J=11.92, 2.76$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.87 - 3.92 (m, 1 H) 4.11 (dd, $J=11.54, 3.51$ Hz, 1 H) 4.21 (br d, $J=13.05$ Hz, 1 H) 4.56 (br d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 4.83 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 6.62 - 6.66 (m, 2 H) 7.22 (dd, $J=8.66, 1.88$ Hz, 1 H) 7.31 (t, $J=2.64$ Hz, 1 H) 7.46 (br s, 1 H) 7.57 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=11.42, 2.13$ Hz, 1 H) 8.49 (br s, 1 H).

实施例 23: 化合物 **WX23**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX23-1** 的合成

在室温下向化合物 **E1** (0.16 g, 330.60 μmol) 的 1,4-二氧六环 (2.00 mL) 溶液中加入 3,5-二甲基吡唑-4-硼酸噻吩醇酯 (110.13 mg, 495.90 μmol), 三(二苯基丙酮)二钯 (30.27 mg, 33.06 μmol), 45-双二苯基膦-99-二甲基氧杂基氧杂蒽蒽 (38.26 mg, 66.12 μmol), 磷酸钾 (210.53 mg, 991.80 μmol), 水 (0.2 mL), 然后在微波仪中 120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 20 分钟。反应体系冷却后用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释。有机相水 (30 mL) 洗涤,

饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1,2/1)纯化得到化合物 **WX23-1**。

MS m/z : 544.1[M+H]⁺.

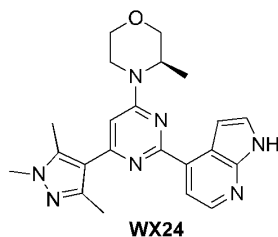
步骤 2: 化合物 **WX23** 的合成

在室温下向化合物 **WX23-1** (0.045 g, 82.78 μ mol)的甲醇 (10.00 mL)溶液中加入氢氧化钠溶液 (2 M, 206.94 μ L), 然后在 30 °C 搅拌 16 小时。反应体系 45 °C 下减压浓缩得到混合物, 然后混合物用乙酸乙酯(30mL)溶解, 水 (20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100/1,10/1)纯化得到化合物 **WX23**。

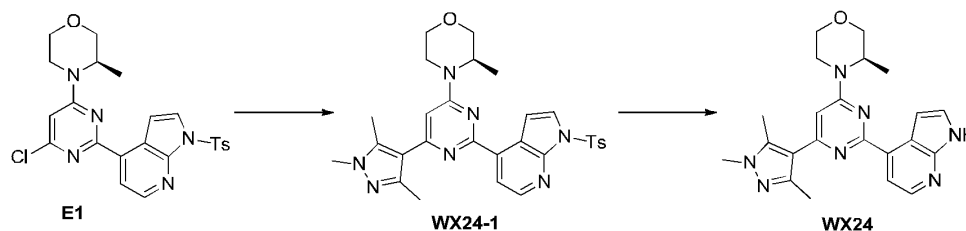
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (br d, J =7.03 Hz, 3 H) 2.43 - 2.45 (m, 6 H) 3.37 - 3.42 (m, 1 H) 3.51 - 3.62 (m, 1 H) 3.71 (br d, J =11.54 Hz, 1 H) 3.82 (br d, J =11.54 Hz, 1 H) 4.03 (br d, J =10.04 Hz, 1 H) 4.21 (br d, J =12.55 Hz, 1 H) 4.60 (br s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.58 (br s, 1 H) 8.02 (d, J =4.77 Hz, 1 H) 8.34 (d, J =5.02 Hz, 1 H) 11.77 (br s, 1 H) 12.54 (br s, 1 H).

MS m/z : 390.0[M+H]⁺.

实施例 24: 化合物 **WX24**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX24-1** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23-1** 相同的方法制备, 粗品用柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=2/1,1/2) 纯化得到 **WX24-1**。

MS m/z : 558.1[M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX24** 的合成

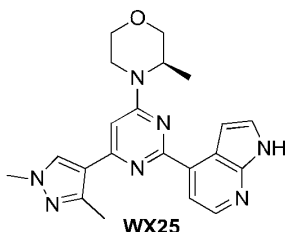
在室温下向化合物 **WX24-1** (0.105 g, 188.28 μ mol)的甲醇 (10.00 mL)溶液中加入氢氧化钠溶液 (2 M, 941.42 μ L), 然后在 30 °C 搅拌 15 小时。反应体系 45 °C 下减压浓缩得到混合物, 然后混合物用二氯甲

烷(30 mL)溶解, 水 (20 mL)洗涤, 饱和食盐水(20 mL), 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析(二氯甲烷/甲醇=100/1,12/1) 纯化得到化合物 **WX24**。

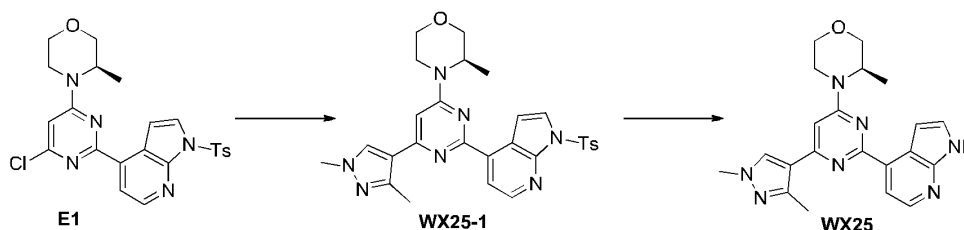
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.27 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.51 (br s, 3 H) 3.30 (br s, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.68 (br d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 4.01 (br d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 4.20 (br d, $J=11.29$ Hz, 1 H) 4.55 (br s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.22 (dd, $J=3.26, 2.01$ Hz, 1 H) 7.56 (t, $J=2.89$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 11.75 (br s, 1 H).

MS m/z : 404.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 25: 化合物 **WX25**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX25-1** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23-1** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2/1,1/2) 纯化得到化合物 **WX25-1**。

MS m/z : 544.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

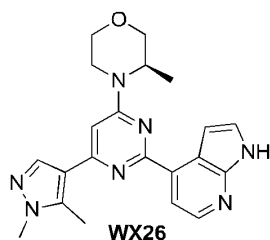
步骤 2: 化合物 **WX25** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇=100/1,10/1) 纯化得到化合物 **WX25**。

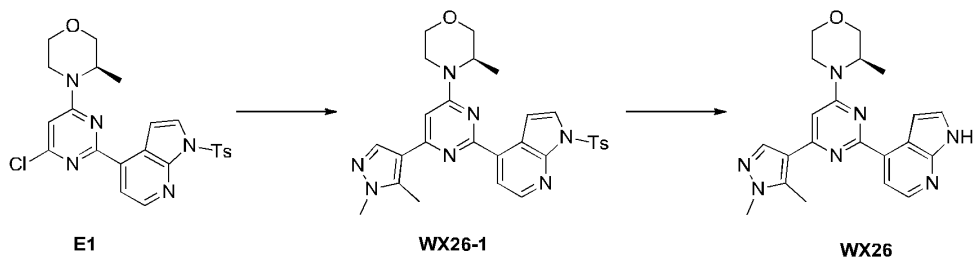
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.27 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.29, 2.76$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.85 (m, 4 H) 4.01 (br d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 4.18 (br d, $J=13.80$ Hz, 1 H) 4.60 (br s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.23 (dd, $J=3.26, 2.01$ Hz, 1 H) 7.57 (t, $J=2.89$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 11.75 (br s, 1 H).

MS m/z : 390.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26: 化合物 **WX26**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX26-1** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23-1** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2/1, 1/2)纯化得到化合物 **WX26-1**。

MS m/z : 544.2[M+H]⁺.

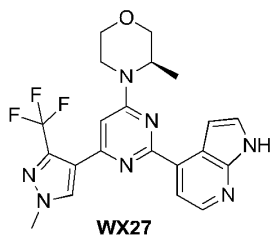
步骤 2: 化合物 **WX26** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇=100/1, 12/1)纯化得到化合物 **WX26**。

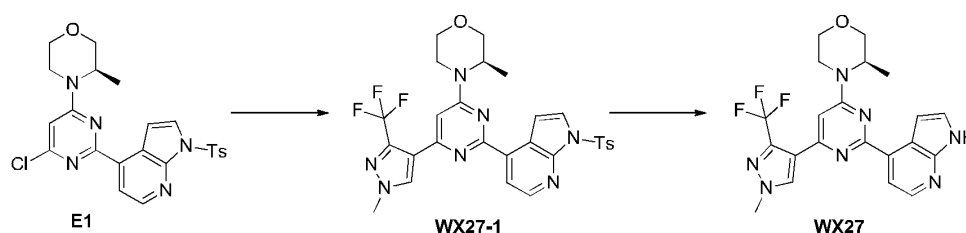
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.48 - 3.57 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.54, 2.76$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.84 (m, 4 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 4.21 (br d, $J=12.55$ Hz, 1 H) 4.65 (br s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.21 (dd, $J=3.26, 2.01$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.98 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 11.76 (br s, 1 H).

MS m/z : 390.1[M+H]⁺.

实施例 27: 化合物 **WX27**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX27-1** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23-1** 相同的方法制备, 粗品用柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=4/1,2/1) 纯化得到化合物 **WX27-1**。

MS m/z : 598.1[M+H]⁺.

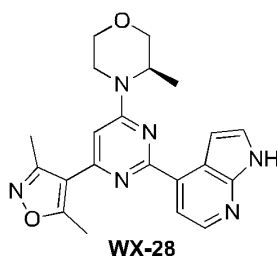
步骤 2: 化合物 **WX27** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23** 相同的方法制备, 粗品用柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=100/1,20/1) 纯化得到化合物 **WX27**。

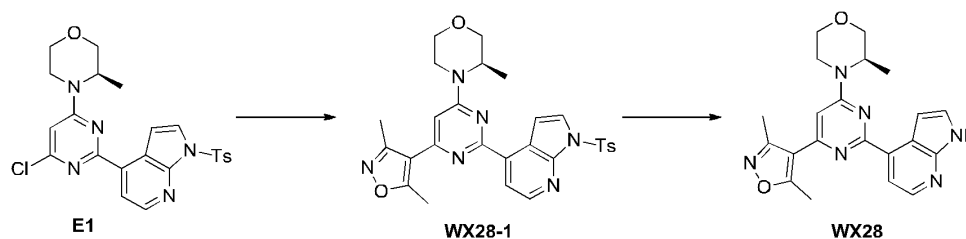
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (d, $J=6.76$ Hz, 3 H) 3.25 - 3.30 (m, 1 H) 3.54 (td, $J=11.84, 3.14$ Hz, 1 H) 3.69 (dd, $J=11.52, 2.76$ Hz, 1 H) 3.82 (d, $J=11.28$ Hz, 1 H) 3.98 - 4.06 (m, 4 H) 4.19 (br d, $J=11.52$ Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.22 (dd, $J=3.40, 1.88$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 8.07 (d, $J=5.28$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=5.04$ Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 11.77 (br s, 1 H).

MS m/z : 444.0[M+H]⁺.

实施例 28: 化合物 **WX28**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX28-1** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23-1** 相同的方法制备, 粗品用柱层析 (石油醚:

乙酸乙酯=2/1,2/1) 纯化得到化合物 **WX28-1**。

MS m/z : 545.1[M+H]⁺

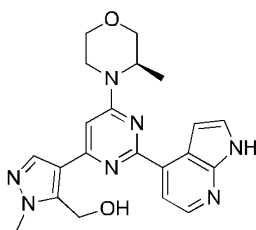
步骤 2: 化合物 **WX28** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 23 中的化合物 **WX23** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇=100/1,9/1) 纯化得到化合物 **WX28**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (br d, $J=6.28$ Hz, 3 H) 2.31 - 2.47 (m, 3 H) 2.70 (br s, 3 H) 3.56 (br t, $J=11.16$ Hz, 1 H) 3.71 (br d, $J=11.28$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 4.04 (br d, $J=8.76$ Hz, 1 H) 4.27 (br d, $J=10.56$ Hz, 1 H) 4.64 (br s, 1 H) 6.84 (br s, 1 H) 7.22 (br s, 1 H) 7.60 (br s, 1 H) 8.02 (br s, 1 H) 8.36 (br s, 1 H) 11.82 (br s, 1 H).

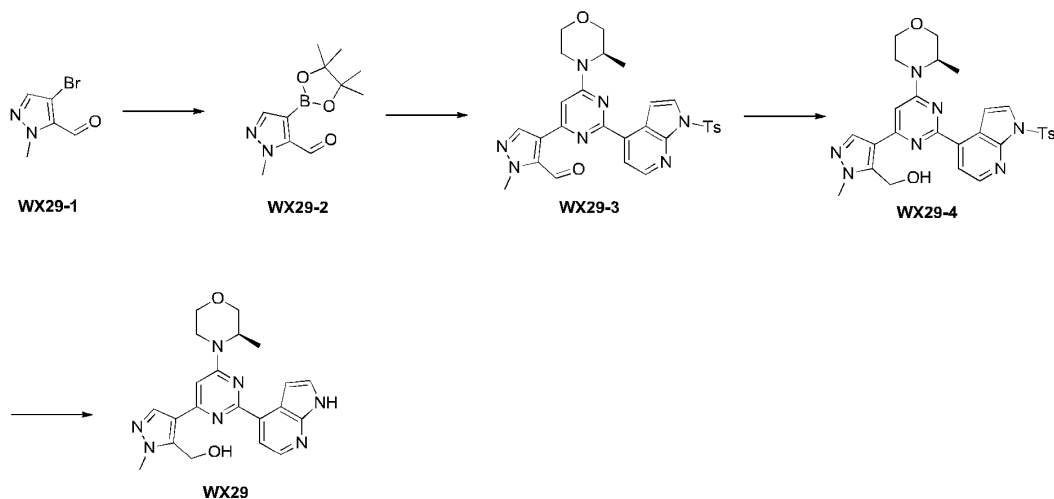
MS m/z : 391.0[M+H]⁺.

实施例 29: 化合物 **WX29**



WX29

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX29-2** 的合成

在室温下向化合物 **WX29-1** (0.3 g, 1.59 mmol) 的 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶液中加入双联噻哪醇硼酸酯 (90.16 mg, 464.91 μ mol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物 (64.81 mg, 79.36 μ mol), 醋酸钾 (467.32 mg, 4.76 mmol), 然后在微波仪中 100 度搅拌 1 小时。反应体系冷却后用乙酸乙酯 (30 mL)

稀释。过滤然后滤液减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析（石油醚/乙酸乙酯=10/1,5/1）纯化得到化合物 **WX29-2**。

MS m/z : 237.0[M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX29-3** 的合成

在室温下向化合物 **E1** (0.15, 309.94 μmol) 的 1,4-二氧六环 (2.00 mL) 溶液中加入 **WX29-2** (87.80 mg, 371.93 μmol)，三(二苄基丙酮)二钯 (28.38 mg, 30.99 μmol)，45-双二苄基膦-99-二甲基氧杂基氧杂蒽 (35.87 mg, 61.99 μmol)，磷酸钾 (197.37 mg, 929.82 μmol)，水 (0.2 mL)，然后在微波仪中 120℃ 搅拌 20 分钟。反应体系冷却然后用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释。有机相水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析（石油醚/乙酸乙酯=2/1,1/2）纯化得到化合物 **WX29-3**。

MS m/z : 558.1[M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX29-4** 的合成

在室温下向化合物 **WX29-3** (0.12 g, 215.20 μmol) 的甲醇 (8.00 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (16.28 mg, 430.40 μmol)，然后在 30℃ 搅拌 4 小时。反应体系 45 度下减压浓缩得到混合物，然后混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 溶解，水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到化合物 **WX29-4** 粗品。

MS m/z : 560.1[M+H]⁺.

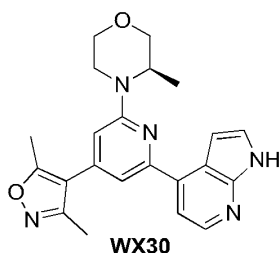
步骤 4: 化合物 **WX29** 的合成

在室温下向化合物 **WX29-4** (0.09 g, 150.60 μmol) 的甲醇 (10.00 mL) 溶液中加入氢氧化钠溶液 (2 M, 753.00 μL)，然后在 30 度搅拌 15 小时。反应体系 45 度下减压浓缩得到混合物，然后混合物用二氯甲烷 (30 mL) 溶解，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析（二氯甲烷/甲醇=100/1,15/1）纯化得到化合物 **WX29**。

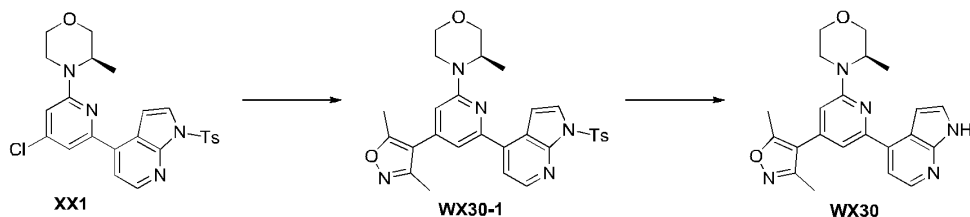
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (d, $J=6.52$ Hz, 3 H) 3.26 - 3.30 (m, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.71 (br d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.04 (br d, $J=8.04$ Hz, 1 H) 4.24 (br d, $J=12.56$ Hz, 1 H) 4.65 (br s, 1 H) 5.05 (br d, $J=4.52$ Hz, 2 H) 5.61 (br s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.23 (br s, 1 H) 7.60 (t, $J=2.76$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=4.76$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=5.04$ Hz, 1 H) 11.79 (br s, 1 H) .

MS m/z : 406.0[M+H]⁺.

实施例 30: 化合物 **WX30**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX30-1** 的合成

在室温下向化合物 **XX1** (0.1 g, 207.05 μmol) 的 1,4-二氧六环 (10.00 mL) 溶液中加入 3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸嘧啶醇酯 (55.42 mg, 248.46 μmol), 三(二苄基丙酮)二钯 (18.96 mg, 20.70 μmol), 45-双二苄基膦-99-二甲基氧杂基氧杂蒽 (23.96 mg, 41.41 μmol), 磷酸钾 (131.85 mg, 621.14 μmol), 水 (0.2 mL), 然后在微波仪中 120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 20 分钟。反应体系冷却后用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释。有机相水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1, 1/1) 纯化得到化合物 **WX30-1**。

MS m/z : 566.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

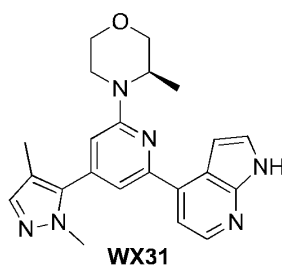
步骤 2: 化合物 **WX30** 的合成

在室温下向化合物 **WX30-1** (0.06 g, 110.37 μmol) 的甲醇 (10.00 mL) 溶液中加入氢氧化钠溶液 (2 M, 551.84 μL), 然后在 40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 15 小时。反应体系 45 $^{\circ}\text{C}$ 下减压浓缩得到混合物, 然后混合物用乙酸乙酯 (30 mL) 溶解, 水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (二氯甲烷/甲醇=40/1, 20/1) 纯化得到化合物 **WX30**。

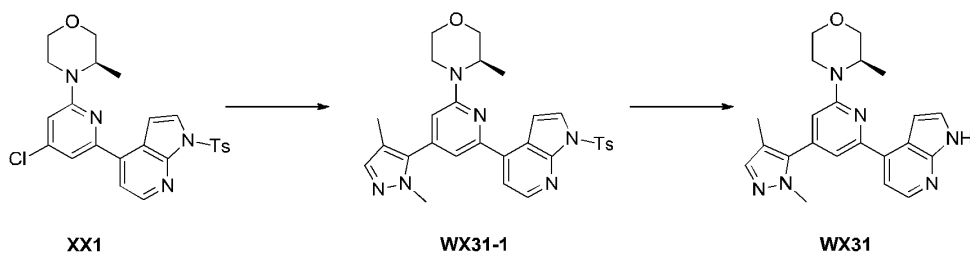
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.23 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.52 (br s, 3 H) 3.20 (td, $J=12.67$, 3.76 Hz, 1 H) 3.50 - 3.60 (m, 1 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 3.76 - 3.82 (m, 1 H) 4.00 (dd, $J=11.04$, 3.01 Hz, 1 H) 4.10 (br d, $J=11.29$ Hz, 1 H) 4.50 (br d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.93 (dd, $J=3.39$, 1.88 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H) 8.30 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 11.79 (br s, 1 H).

MS m/z : 390.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 31: 化合物 **WX31**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX31-1** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 30 中的化合物 **WX30-1** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇=30/1,10/1)纯化得到化合物 **WX31-1**。

MS m/z : 543.1[M+H]⁺.

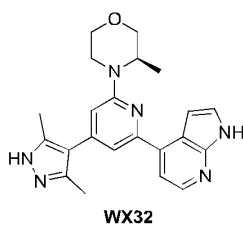
步骤 2: 化合物 **WX31** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 30 中的化合物 **WX30** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇=30/1,10/1)纯化得到化合物 **WX31**。

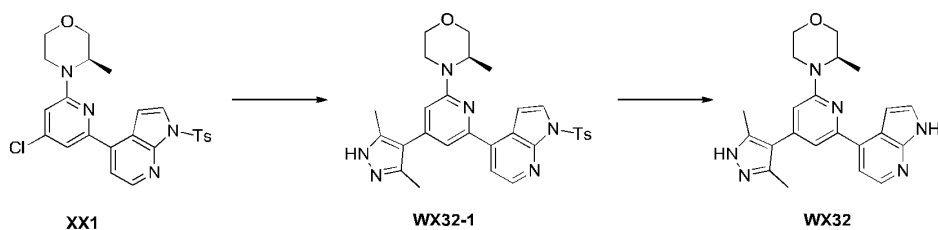
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 3.21 (td, $J=12.61, 3.64$ Hz, 1 H) 3.55 (td, $J=11.73, 2.89$ Hz, 1 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.76 - 3.81 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.97 - 4.02 (m, 1 H) 4.14 (br d, $J=12.05$ Hz, 1 H) 4.50 (br d, $J=6.27$ Hz, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.93 (dd, $J=3.39, 1.88$ Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.56 - 7.60 (m, 2 H) 8.30 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 11.80 (br s, 1 H).

MS m/z : 389.2[M+H]⁺.

实施例 32: 化合物 **WX32**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX32-1** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 30 中的化合物 **WX30-1** 相同的方法制备,粗品用柱层析(二氯甲烷:甲醇=30/1,10/1)纯化得到化合物 **WX32-1**。

MS m/z : 543.1[M+H]⁺.

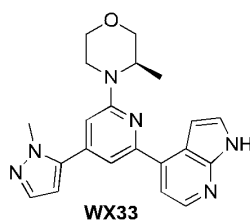
步骤 2: 化合物 **WX32** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 30 中的化合物 **WX30** 相同的方法制备,粗品用柱层析(二氯甲烷:甲醇=30/1,10/1)纯化得到化合物 **WX32**。

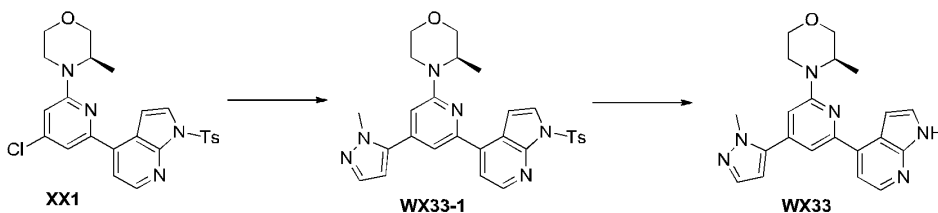
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 6 H) 3.18 (td, $J=12.61, 3.64$ Hz, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 4.07 (br d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 4.47 (br d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.91 (dd, $J=3.39, 1.88$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 2 H) 8.29 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 11.76 (br s, 1 H) 12.48 (br s, 1 H).

MS m/z : 389.2[M+H]⁺.

实施例 33: 化合物 **WX33**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX33-1** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 30 中的化合物 **WX30-1** 相同的方法制备,粗品用柱层析(二氯甲烷:甲醇=30/1,10/1)纯化得到化合物 **WX33-1**。

MS m/z : 529.1[M+H]⁺.

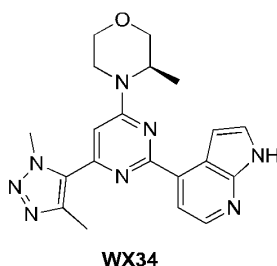
步骤 2: 化合物 **WX33** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **30** 中的化合物 **WX30** 相同的方法制备, 粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇=30/1,10/1) 纯化得到化合物 **WX33**。

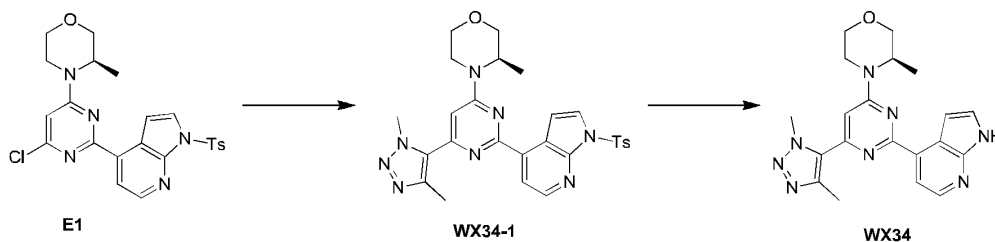
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.24 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 3.22 (td, $J=12.61, 3.64$ Hz, 1 H) 3.55 (td, $J=11.73, 2.64$ Hz, 1 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 3.76 - 3.81 (m, 1 H) 3.99 (s, 4 H) 4.11 (br d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 4.55 (br d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 6.67 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.54 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.58 (m, 1 H) 7.60 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 11.79 (br s, 1 H)

MS m/z : 375.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 34



合成路线:

步骤 1: 化合物 **WX34-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 **15** 中化合物 **WX15-1** 的方法相同。得粗品后经柱层析分离得化合物 **WX34-1**。

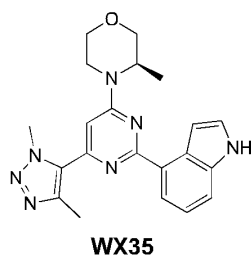
MS-ESI m/z : 545.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 2: 化合物 **34** 的合成除使用相应的原料外, 以合成实施例 **15** 中化合物 **WX15** 的方法相同, 得化合物 **WX34**。

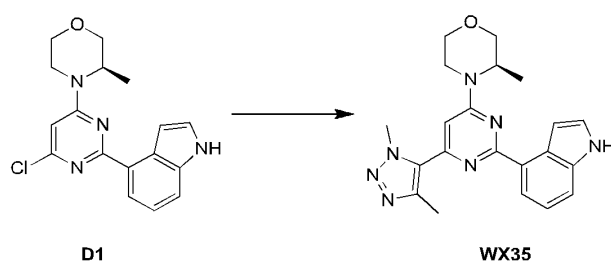
MS-ESI m/z : 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.37 (br d, $J=3.51$ Hz, 1 H) 3.56 (td, $J=11.80, 2.76$ Hz, 1 H) 3.71 (dd, $J=11.42, 2.89$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 4.04 (dd, $J=11.17, 3.39$ Hz, 1 H) 4.22 - 4.37 (m, 4 H) 4.65 (br s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.20 (dd, $J=3.39, 1.88$ Hz, 1 H) 7.61 (t, $J=3.01$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 11.85 (br s, 1 H).

实施例 35



合成路线:



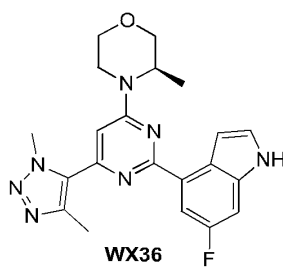
步骤 1: 化合物 **WX35** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 13 中化合物 **WX13** 的方法相同。得化合物 **WX35**。

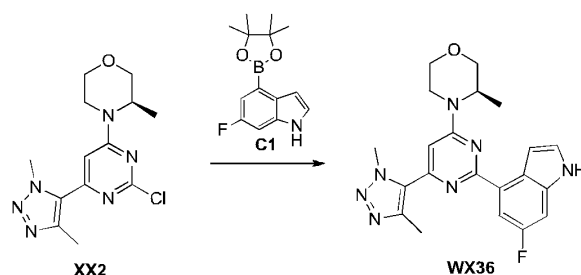
MS-ESI m/z : 390.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (s, 3 H) 2.58 (br s, 3 H) 3.49 (s, 1 H) 3.73 (s, 1 H) 3.91 (br s, 2 H) 4.14 (br s, 1 H) 4.29 (s, 1 H) 4.39 (br s, 3 H) 4.53 (s, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 7.34 (br s, 1 H) 7.38 (br s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.27 (br d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H)

实施例 36



合成路线:



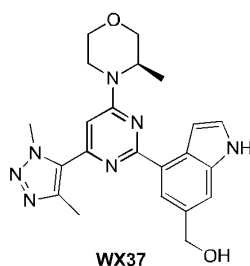
步骤 1: 化合物 **WX36** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 13 中化合物 **WX13** 的方法相同。得化合物 **WX36**。

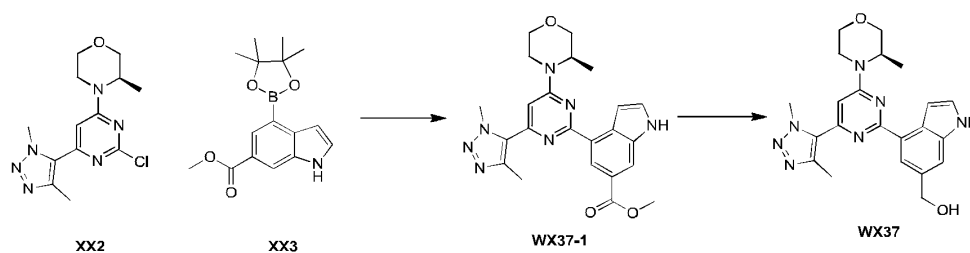
MS-ESI m/z : 408.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 3.36 (br d, $J=4.27$ Hz, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.04 (dd, $J=10.92, 3.14$ Hz, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.29 (br d, $J=11.29$ Hz, 1 H) 4.63 (br s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.29 (br s, 1 H) 7.36 (dd, $J=9.29, 2.01$ Hz, 1 H) 7.48 (t, $J=2.64$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=11.29, 2.51$ Hz, 1 H) 11.36 (br s, 1 H)

实施例 37



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX37-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 13 中化合物 **WX13** 的方法相同。得化合物 **WX37-1**。

MS-ESI m/z : 411.3 $[M+H]^+$.

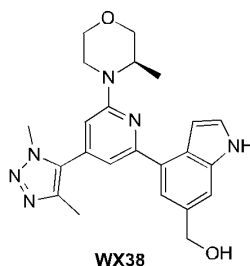
步骤 2: 化合物 **WX37** 的合成

在 0 °C 向化合物 **WX37-1** (0.15 g, 335.20 μmol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液加四氢铝锂 (25.44 mg, 670.41 μmol), 反应在 0 °C 搅拌 0.5 小时。在 0 °C 下向反应液中加入无水硫酸钠, 然后加水 (1 mL) 淬灭, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX37**。

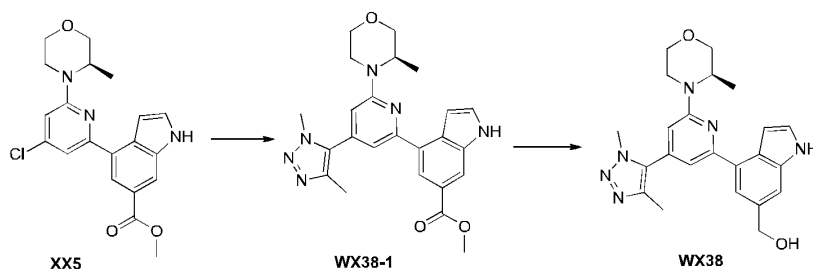
MS-ESI m/z: 420.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.34 - 1.34 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.39 (br s, 1 H) 3.56 (td, *J*=11.92, 3.01 Hz, 1 H) 3.71 (dd, *J*=11.54, 2.76 Hz, 1 H) 3.83 (d, *J*=11.54 Hz, 1 H) 4.04 (br dd, *J*=11.42, 3.14 Hz, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 4.30 (br d, *J*=12.80 Hz, 1 H) 4.65 (s, 3 H) 6.88 (s, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.43 (t, *J*=2.64 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 11.23 (br s, 1 H)。

实施例 38



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX38-1** 的合成

向化合物 **XX5** (0.28 g, 725.68 μmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入 1,4-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑 (140.95 mg, 1.45 mmol) 和双(三苯基磷) 氯化铯 (50.94 mg, 72.57 μmol), 四甲基乙酸铵 (115.98 mg, 870.82 μmol), 反应在封管中 140 度下加热搅拌 4 小时后, 用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用水 (20 mL), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX38-1**。

MS-ESI m/z: 447.3 [M+H]⁺.

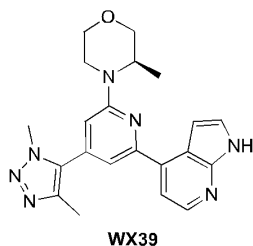
步骤 2: 化合物 **WX38** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 **WX37** 中化合物 **WX37** 的方法相同。得化合物 **WX38**。

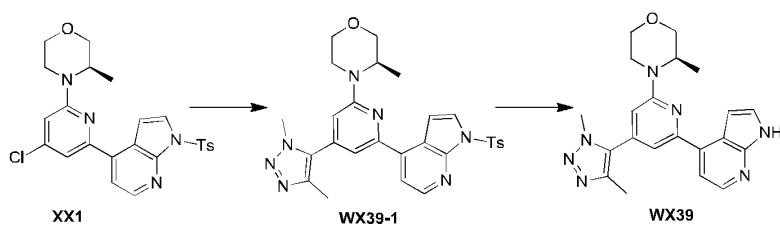
MS-ESI m/z: 419.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (br d, *J*=6.53 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.16 - 3.23 (m, 1 H) 3.50 - 3.60 (m, 1 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 4.00 (br d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 4.13 (br d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 4.50 (br d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 4.63 (d, *J*=5.52 Hz, 2 H) 5.13 (t, *J*=5.65 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.88 (br s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.40 (br s, 1 H) 7.46 (d, *J*=11.80 Hz, 2 H) 11.21 (br s, 1 H)

实施例 39



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX39-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 **中间体 WX38-1** 中化合物 **WX38-1** 的方法相同。得化合物 **WX39-1**。

MS-ESI m/z: 544.4 [M+H]⁺.

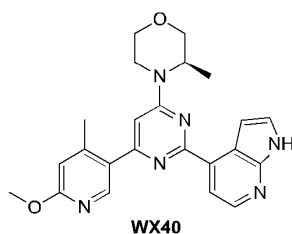
步骤 2: 化合物 **WX39** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 **15** 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX39**。

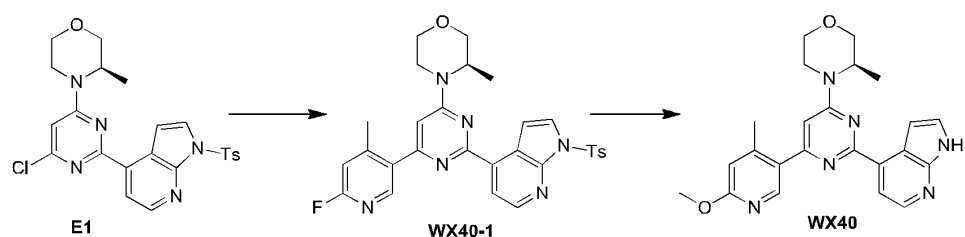
MS-ESI m/z: 390.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.18 - 3.26 (m, 1 H) 3.55 (td, *J*=11.86, 2.64 Hz, 1 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.76 - 3.82 (m, 1 H) 4.01 (dd, *J*=11.42, 3.14 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.14 (br d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 4.51 (br d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.95 (dd, *J*=3.51, 2.01 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 2 H) 8.31 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 11.80 (br s, 1 H)

实施例 40



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX40-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 **中间**体 **WX15-1** 中化合物 **WX15-1** 的方法相同。得化合物 **WX40-1**。

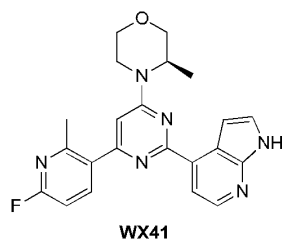
MS-ESI m/z : 559.1[M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX40** 的合成向化合物 **WX40-1** (0.095 g, 170.06 μ mol) 的甲醇(15 mL) 溶液中加入 2 摩尔的氢氧化钠(2M, 1 mL)。反应在 15-20℃ 搅拌 72 小时后, 用水 (30 mL) 稀释, 水相用二氯甲烷(50mL $\times$ 3)萃取, 有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品。粗品经柱层析分离得到化合物 **WX40**。

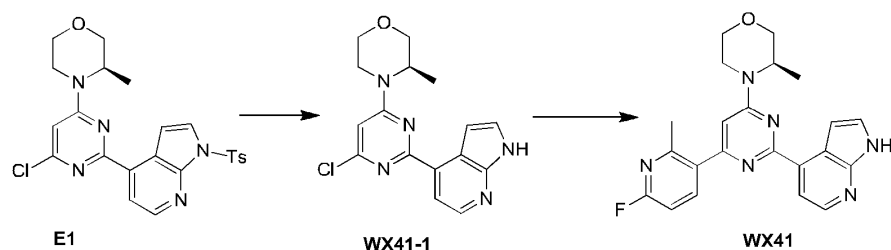
MS-ESI m/z : 417.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 9.53 (br s, 1H), 8.44 (d, J =5.0 Hz, 1H), 8.27-8.34 (m, 1H), 8.14 (d, J =5.1 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.26 (br d, J =13.3 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 3H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, J =11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (td, J =12.8, 3.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.44 ppm (d, J =6.9 Hz, 3H)

实施例 41



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX41-1** 的合成

向化合物 **E1** (2 g, 4.13 mmol) 的乙醇 (25 mL) 溶液中加入 2 摩尔浓度的氢氧化钠 (10.33 mL) 反应在 15-20℃ 搅拌 14 小时, 再升温到 60 度搅拌 5 小时。反应液用 2 摩尔浓度的盐酸调 pH 到 6-7, 加水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (60 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和的食盐水 (80 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品化合物 **WX41-1**。

MS-ESI m/z: 330.0 [M+H]⁺。

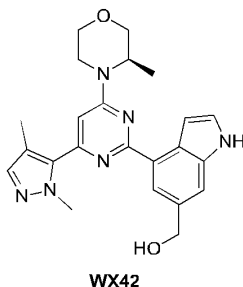
步骤 2: 化合物 **WX41** 的合成

向化合物 **WX41-1** (0.06 g, 181.94 μmol), 2-氟-6-甲基吡啶-5-硼酸 (42.28 mg, 272.91 μmol) 和四 (三苯基磷) 钯 (14.72 mg, 12.74 μmol) 的 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶液中加入 2 摩尔的浓度碳酸钠 (2M, 272.91 μL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 95 °C 下加热搅拌 5 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得 **WX41**。

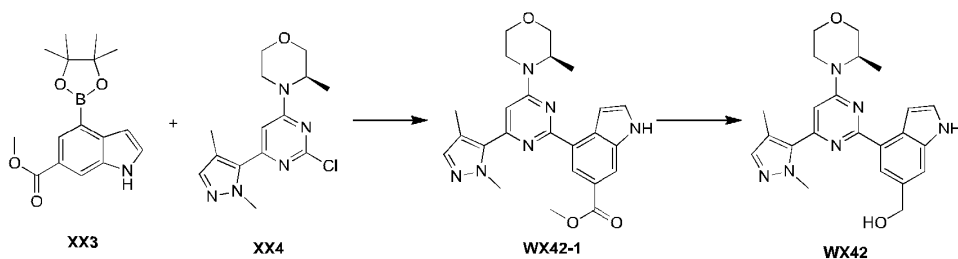
MS-ESI m/z: 405.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 10.24 (br s, 1H), 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.98 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 6.91 (dd, J=8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.27 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, J=11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.45 (td, J=12.8, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.45 ppm (d, J=6.8 Hz, 3H)

实施例 WX42



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX42-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 **WX37** 中化合物 **WX37-1** 的方法相同。得化合物 **WX42-1**:

向化合物 **XX4** (0.11 g, 357.40 μmol), **XX3** (161.44 mg, 536.10 μmol) 和四(三苯基磷)钯(0.03 g, 25.96 μmol)的 1,4-二氧六环(8 mL)溶液中加入 2 摩尔的浓度碳酸钠(534.1 μL)水溶液,用氮气置换 3 次,反应在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌 5 小时后,过滤,溶液浓缩得到粗品,粗品经柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚: 20-55%)得到化合物 **WX42-1**。

MS-ESI m/z: 447.1[M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX42** 的合成

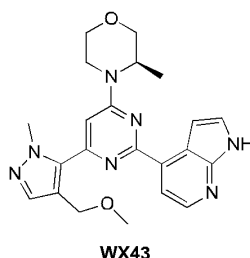
除使用相应的原料外,以合成实施例 **WX37** 中化合物 **WX37** 的方法相同。得化合物 **WX42**:

在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,向化合物 **WX42-1**(0.13 g, 291.15 μmol) 的四氢呋喃(10 mL)加入四氢铝锂(0.05 g, 1.32 mmol),反应在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时,然后升温到 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 个小时。反应在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 下缓慢依次加入 1 滴水、2 滴 10% 的氢氧化钠和 3 滴水,然后过滤,滤液浓缩得到粗品,粗品经柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚: 50-100%)得到化合物 **WX42**。

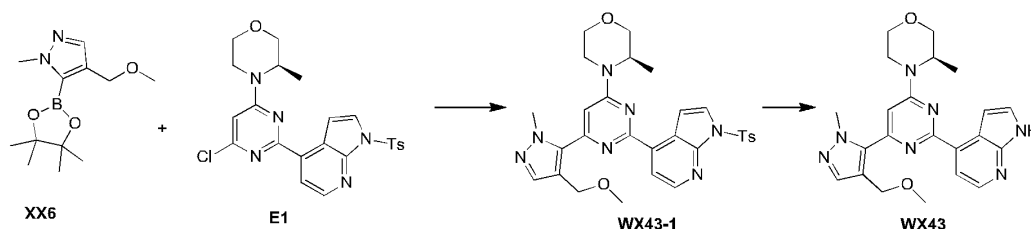
MS-ESI m/z: 419.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 8.44 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (t, J =2.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.48 (br d, J =4.5 Hz, 1H), 4.29 (br d, J =13.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.11 ((m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, J =11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.43 (td, J =12.7, 3.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (t, J =6.0 Hz, 1H), 1.43 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)

实施例 43



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX43-1** 的合成

除使用相应的原料外,以合成实施例 **15** 中化合物 **WX15-1** 的方法相同。得粗品 **WX43-1**。

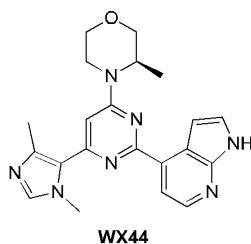
MS-ESI m/z: 574.4 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX43** 的合成除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX43**。

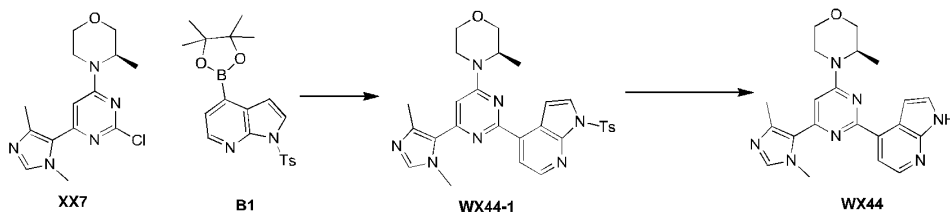
MS-ESI m/z: 420.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 9.74 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J =3.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J =3.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.13 (dd, J =11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 4H), 1.45 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)。

实施例 44



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX44-1** 的合成

向化合物 **XX7**(0.05 g, 162.45 μ mol), **B1**(77.64 mg, 194.95 μ mol)和四(三苯基磷)钯(18.77 mg, 16.25 μ mol)的 1,4-二氧六环(5 mL)溶液中加入 2 摩尔浓度的碳酸钠(2 M, 243.68 μ L)水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 100 °C 下加热搅拌 14 小时后, 过滤、取溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX44-1**。

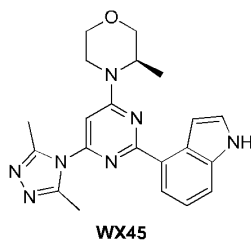
MS-ESI m/z: 544.4 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **WX44** 的合成除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX44**。

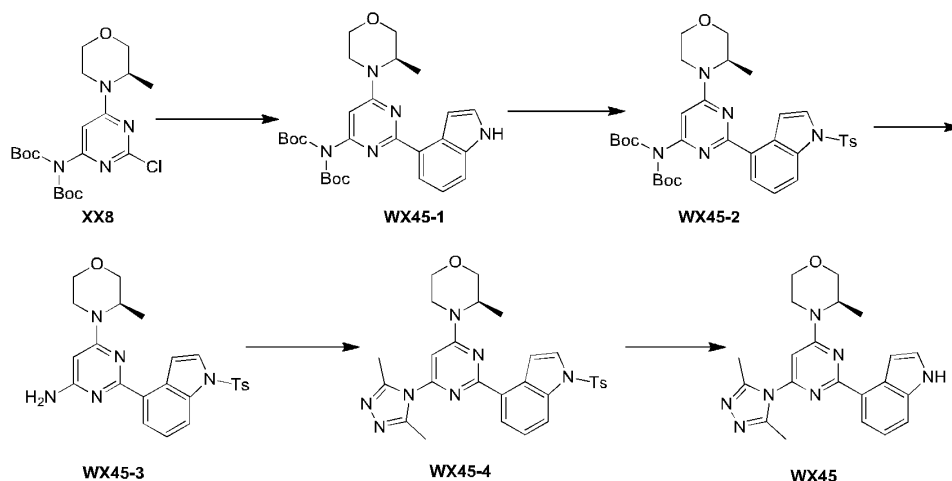
MS-ESI m/z: 390.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 9.09 (br s, 1H), 8.43 (d, J =5.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.35 (d, J =2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.51 (br d, J =5.4 Hz, 1H), 4.23 (br d, J =12.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J =11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.44 (td, J =12.7, 3.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.44 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)。

实施例 45



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX45-1** 的合成

向化合物 **XX8** (1.6 g, 3.73 mmol), 吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (1.18 g, 4.85 mmol) 和双(三苯基磷)二氯化钾 (183.28 mg, 261.13 μmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中加入 2 摩尔浓度的碳酸钠 (2 M, 5.6 mL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 95 $^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌 16 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX45-1**。

MS-ESI m/z : 510.8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

步骤 2: 化合物 **WX45-2** 的合成

在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 向化合物 **WX45-1** (1.25 g, 2.45 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 的溶液中加入氢化钠 (127.54 mg, 3.19 mmol, 纯度: 60%), 反应在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 10 分钟后, 再加对甲苯磺酰氯 (561.17 mg, 2.94 mmol)。反应在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 50 分钟后, 加水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并后依次用水洗 (30 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2), 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **WX45-2**。

MS-ESI m/z : 664.5 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

步骤 3: 化合物 **WX45-3** 的合成

向化合物 **WX45-2** (1.7 g, 2.56 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 的溶液中加入 4 摩尔的盐酸/1,4-二氧六环 (4 M, 5 mL), 反应在 30°C 搅拌 2 小时后, 用饱和的碳酸氢钠调 pH=7-8, 加水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL × 3) 萃取 (40 mL × 3), 有机相合并并用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚: 25-75%) 得到化合物 **WX45-3**。MS-ESI m/z: 464.7 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 **WX45-4** 的合成

向化合物 **WX45-3** (0.3 g, 647.18 μmol)、2,5-二甲基-1,3,4-噁二唑 (190.47 mg, 1.94 mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (3 mL) 的溶液中加入无水对甲苯磺酸 (111.45 mg, 647.18 μmol), 反应用微波在 200°C 搅拌 1.5 小时。反应液加水 (20 mL) 稀释, 二氯甲烷 (30 mL × 4) 萃取, 有机相合并后, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤的有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷: 0-10%) 得到化合物 **WX45-4**。

MS-ESI m/z: 544.4 [M+H]⁺。

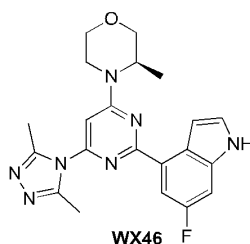
步骤 5: 化合物 **WX45** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX45**。

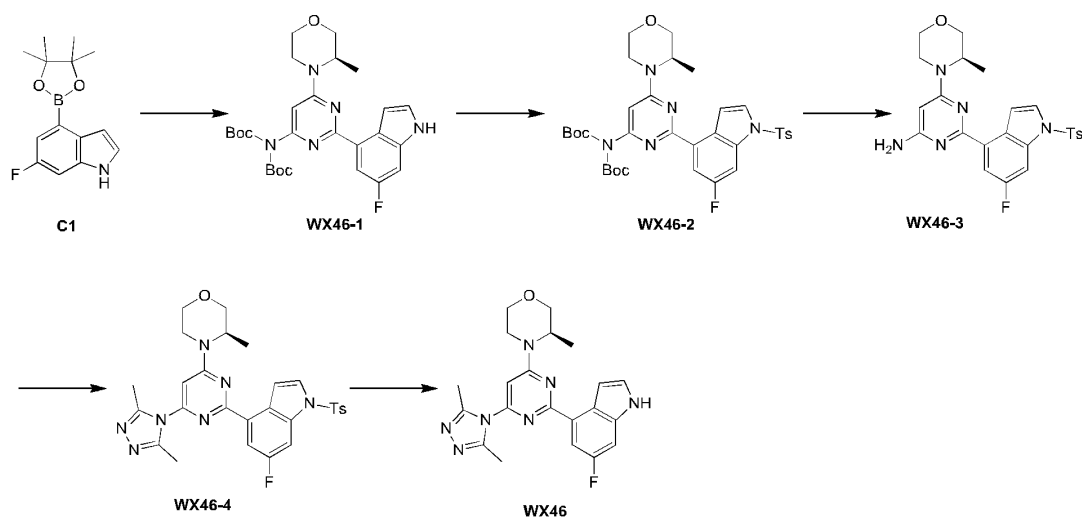
MS-ESI m/z: 390.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.60 (br s, 1H), 8.26 (dd, J=7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.25 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.68 (td, J=11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (td, J=12.8, 3.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 6H), 1.45 ppm (d, J=6.8 Hz, 3H)。

实施例 46



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX46-1** 的合成

向化合物 **C1** (1.3 g, 3.03 mmol), **XX8** (830.95 mg, 3.18 mmol) 和双(三苯基磷)二氯化钯(148.92 mg, 212.17 μ mol)的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中加入 2 摩尔的浓度碳酸钠 (2 M, 4.55 mL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 85 $^{\circ}$ C 下加热搅拌 16 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX46-1**。

MS-ESI m/z: 528.4 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX46-2** 的合成

在 0-5 $^{\circ}$ C 向化合物 **WX46-1** (1.35 g, 2.56 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 的溶液中加入氢化钠(133.06 mg, 3.33 mmol, 60% 纯度), 反应在 0-5 $^{\circ}$ C 搅拌 10 分钟后, 再加入对甲苯磺酰氯(585.40 mg, 3.07 mmol)。反应在 0-5 $^{\circ}$ C 搅拌 30 分钟后, 加水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯(40 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并后依次用水洗 (20 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水(25 mL $\times$ 2), 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **WX46-2**。

MS-ESI m/z: 682.5 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX46-3** 的合成

向化合物 **WX46-2** (1.75 g, 2.56 mmol) 的 1,4-二氧六环(10 mL) 的溶液中加入 4 摩尔浓度的盐酸/1,4-二氧六环(4 M, 10 mL), 反应在 30 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时后用饱和的碳酸氢钠调 pH=7-8, 加水 (40 mL) 稀释, 二氯甲烷(50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并并用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX46-3**。

MS-ESI m/z: 482.3 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 **WX46-4** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15-1** 的方法相同。得化合物 **WX46-4**。

MS-ESI m/z: 562.4 [M+H]⁺.

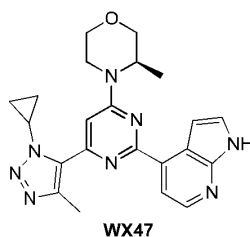
步骤 5: 化合物 **WX46** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX46**。

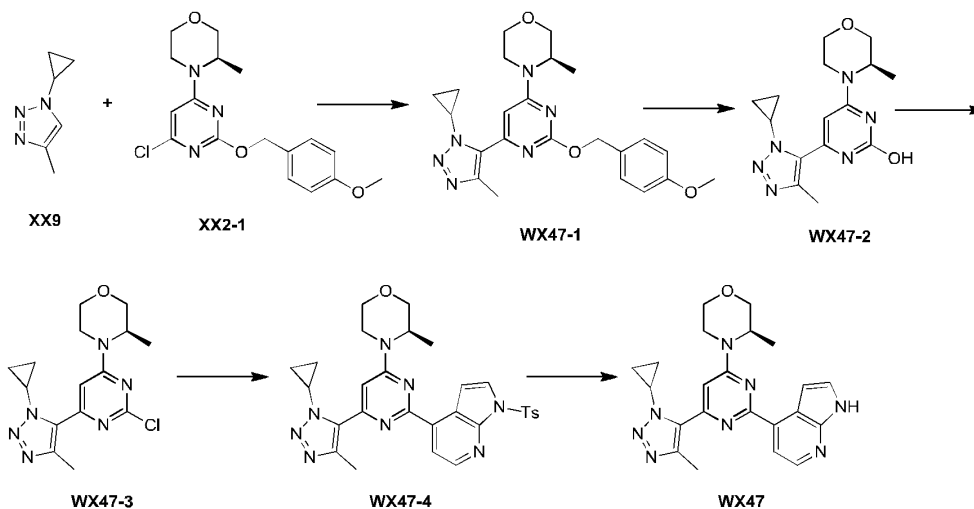
MS-ESI m/z: 408.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 8.27-8.59 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.34 (t, J =2.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J =2.8 Hz, 1H), 7.20 (br d, J =2.4 Hz, 1H), 6.16-6.22 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.17 (br d, J =10.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J =11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.61 (td, J =11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.39 (td, J =12.8, 3.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 1.37 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)。

实施例 47



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX47-1** 的合成

向化合物 **XX9** (0.3 g, 857.61 μ mol)、**XX2-1** (126.74 mg, 1.03 mmol)、碳酸钾(237.05 mg, 1.72 mmol)、三环己基膦(126.74 mg, 1.03 mmol)和三甲基乙酸(17.52 mg, 171.52 μ mol)的 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)的溶液中加入醋酸钨(19.25 mg, 85.76 μ mol), 反应用氮气置换 3 次, 在 130-150 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析得分离化合物 **WX47-1**。

MS-ESI m/z: 437.4 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX47-2** 的合成

向化合物 **WX47-1** (.45 g, 1.03 mmol) 的乙醇(25 mL) 溶液中加 Pd/C (0.1 g, 1.03 mmol, 纯度: 10%), 反应应用氢气置换几次后, 在氢气(15psi) 的 30℃ 条件, 搅拌 16 小时。反应液使用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到粗品化合物 **WX47-2**。

MS-ESI m/z: 317.2 M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX47-3** 的合成

向三氯氧磷(11.75 g, 76.63 mmol) 的溶剂中加 **WX47-2**(0.33 g, 1.04 mmol), 反应在氮气氛围, 加热 100℃ 搅拌 5 小时。反应液浓缩后, 加二氯甲烷(50 mL) 稀释, 有机相用饱和的碳酸氢钠调 pH 到 8, 二氯甲烷萃取(30 mL × 8), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物 **WX47-3**。

MS-ESI m/z: 335.2 M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 **WX47-4** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15-1** 的方法相同。得化合物 **WX47-4**。

MS-ESI m/z: 571.4 M+H]⁺.

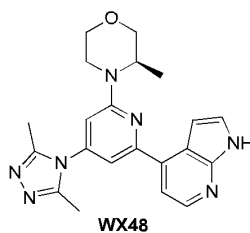
步骤 5: 化合物 **WX47** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX47**。

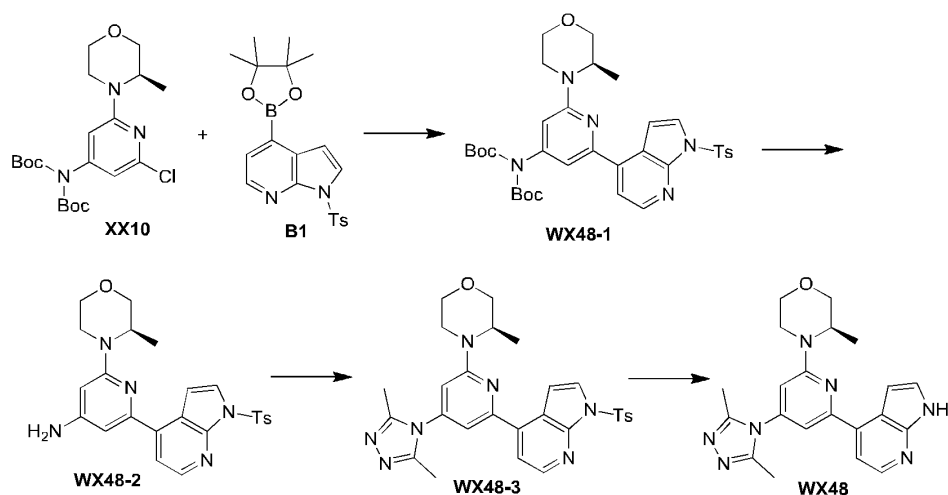
MS-ESI m/z: 417.3 M+H]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 9.41 (br s, 1H), 8.45 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.39 (dd, *J*=3.5, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.25 (tt, *J*=7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.70 (td, *J*=11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.47 (td, *J*=12.7, 3.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.46 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.04-1.14 ppm (m, 2H)。

实施例 48



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX48-1** 的合成

向化合物 **XX10** (1.6 g, 3.74 mmol), **B1** (2.23 g, 5.61 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (18.77 mg, 16.25 μ mol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入 2 摩尔浓度的碳酸钠 (2 M, 4.67 mL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 100 °C 下加热搅拌 20 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX48-1**。

MS-ESI m/z: 664.5 M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 **WX48-2** 的合成

向化合物 **WX48-1** (2 g, 3.01 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 的溶液中加入 4 摩尔浓度的盐酸/1,4-二氧六环 (4 M, 5 mL) 溶液, 反应在 30 °C 搅拌 35 分钟后用饱和的碳酸氢钠调 pH=7-8, 加水 (30 mL) 稀释, 二氯甲烷 (40 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX48-2**。

MS-ESI m/z: 464.7 M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 **WX48-3** 的合成

向化合物 **WX48-2** (0.3 g, 647.18 μ mol)、2,5-二甲基-1,3,4-噁二唑 (1240.00 mg, 2.45 mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (2 mL) 的溶液中加入无水对甲苯磺酸 (111.44 mg, 647.18 μ mol), 反应用微波在 200 度搅拌 1.5 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX48-3**。

MS-ESI m/z: 544.1 M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 **WX48** 的合成

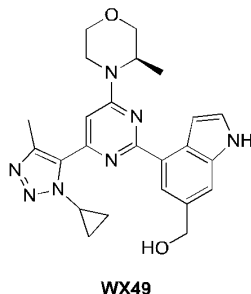
除使用相应的原料外, 以合成实施例 15 中化合物 **WX15** 的方法相同。得化合物 **WX48**。

MS-ESI m/z: 390.3 M+H]⁺.

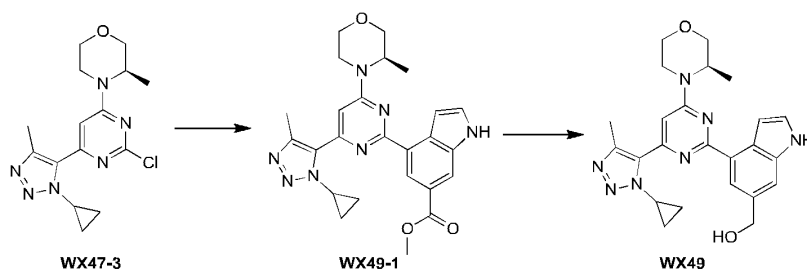
¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400 MHz): δ = 9.75 (br s, 1H), 8.44 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.06 (d, J =1.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J =3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J =1.3 Hz, 1H), 4.39 (br d, J =6.5

Hz, 1H), 4.04-4.21 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.69 (td, $J=12.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.39 (td, $J=12.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.39 ppm (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

实施例 49



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX49-1** 的合成

向化合物 **WX47-3** (0.1 g, 298.68 μmol), **XX3** (125.93 mg, 418.16 μmol) 和四(三苯基磷)钼 (24.16 mg, 20.91 μmol) 的 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶液中加入 2 摩尔浓度的碳酸钠 (2 M, 448.02 μL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌 16 小时后, 过滤、溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX49-1**。

MS-ESI m/z : 474.4 $M+H]^+$ 。

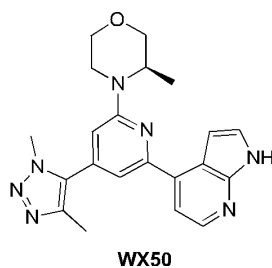
步骤 2: 化合物 **WX49** 的合成

在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 向化合物 **WX49-1** (0.06 g, 126.71 μmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 加入四氢铝锂 (0.05 g, 1.32 mmol), 反应升温到 30 度搅拌 3 个小时。反应在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 下缓慢依次加入 1 滴水、2 滴浓度 10% 的氢氧化钠和 3 滴水, 然后过滤、滤液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离得到化合物 **WX49**。

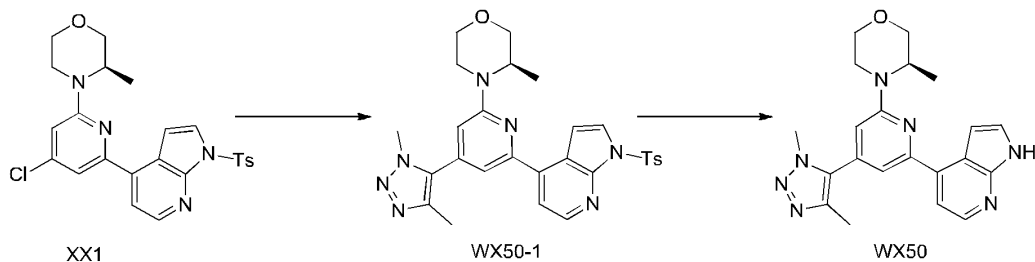
MS-ESI m/z : 446.1 $M+H]^+$ 。

^1H NMR (CHLOROFORM- d , 400MHz): δ = 8.43 (br s, 1H), 8.27 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.50 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.13 (dd, $J=11.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.45 (td, $J=12.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.02-1.11 ppm (m, 2H)。

实施例 50



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX50-1** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 30 中的化合物 **WX30-1** 相同的方法制备,粗品经柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚: 0-60%)得到 **WX50-1**。

MS-ESI: 544.4 [M+H]⁺

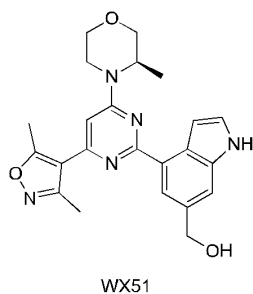
步骤 2: 化合物 **WX50** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 30 中的化合物 **WX30** 相同的方法制备,粗品用柱层析(二氯甲烷: 甲醇=30/1,10/1)纯化得到化合物 **WX50**。

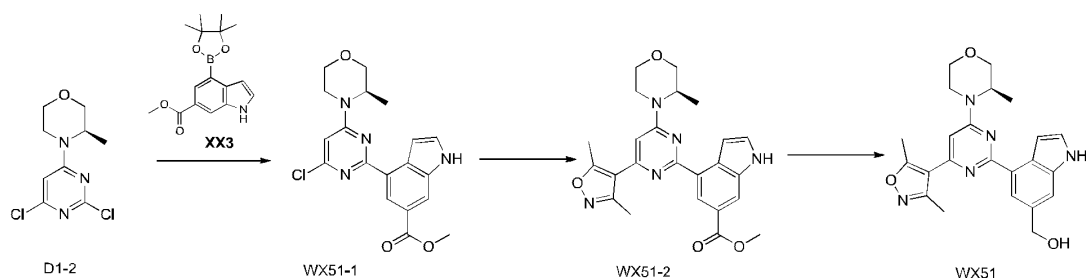
MS-ESI: 390.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.22 (td, *J*=12.67, 4.02 Hz, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 1 H) 3.55 (td, *J*=11.86, 2.64 Hz, 1 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 3.76 - 3.83 (m, 1 H) 4.01 (dd, *J*=11.42, 3.14 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.14 (br d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 4.51 (br d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.95 (dd, *J*=3.51, 2.01 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 2 H) 8.31 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 11.80 (br s, 1 H)

实施例 51



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX51-1** 的合成

向化合物 **D1-2** (4.51 g, 18.18 mmol), **XX3** (4.96 g, 16.47 mmol) 和双(三苯基磷)二氯化钯(893.11 mg, 1.27 mmol)的 1,4-二氧六环 (60 mL) 溶液中加入 2 摩尔浓度的碳酸钠 (27.27 mL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 110 °C 下加热搅拌 15 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚: 15-35%) 得到 **WX51-1**.

MS-ESI: 386.9[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **WX51-2** 的合成

在室温下向化合物 **WX51-1** (0.21 g, 542.87 μmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中加入 3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯 (181.65 mg, 814.31 μmol), 四(三苯基磷)钯 (62.73 mg, 54.29 μmol), 碳酸钠 (2 M, 814.31 μL), 然后在 100 度氮气氛围下搅拌 12 小时。反应体系冷却至室温用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 分别用水 (20 mL), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤然后滤液减压除去溶剂得到粗品。粗品用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 33%~50%) 纯化得到化合物 **WX51-2**。

MS-ESI: 448.3[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **WX51** 的合成

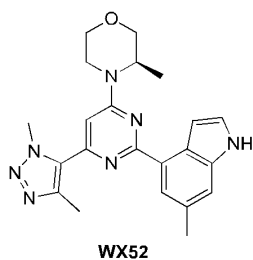
除使用相应的原料外, 以合成实施例 **WX37** 中化合物 **WX37** 的方法相同。得化合物 **WX50**。

MS-ESI m/z: 420.1 [M+H]⁺.

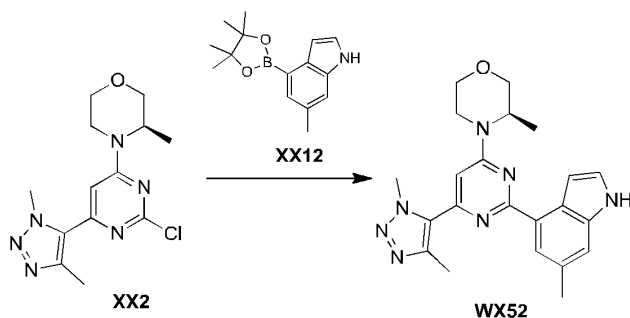
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 1 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.03 (br d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 4.26 (br d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 4.58 - 4.63 (m, 1 H) 4.65 (d, *J*=5.77 Hz, 2 H) 5.16 (t, *J*=5.77 Hz, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.25

(br s, 1 H) 7.41 (t, $J=2.64$ Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 8.09 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 11.20 (br s, 1 H)

实施例 52



合成路线:



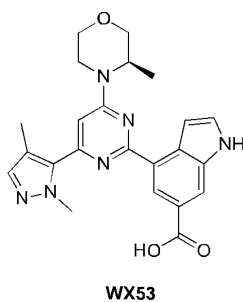
步骤 1: 化合物 **WX52** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 13 中化合物 **WX13** 的方法相同。得化合物 **WX52**。

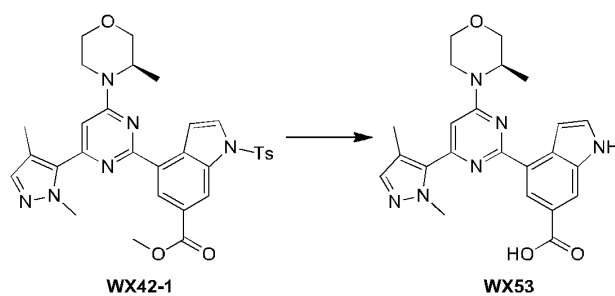
MS-ESI m/z : 404.21 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.15 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.19 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=3.6, 11.4$ Hz, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.61 (dt, $J=3.0, 11.9$ Hz, 1H), 3.36 (dt, $J=4.0, 12.7$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

实施例 53



合成路线:



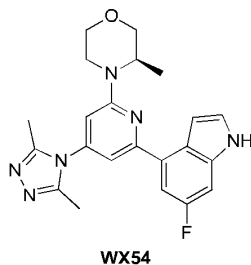
步骤 1: 化合物 **WX53** 的合成

向化合物**WX42-1**(100 mg, 166.48 μmol)的1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入2摩尔浓度的氢氧化钠水溶液 (0.25 mL), 反应在80 $^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌1.5小时后, 用盐酸将pH值调至5, 然后用二氯甲烷和水萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤一次并用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 粗品经pre-HPLC(中性条件)分离得到化合物**2**。

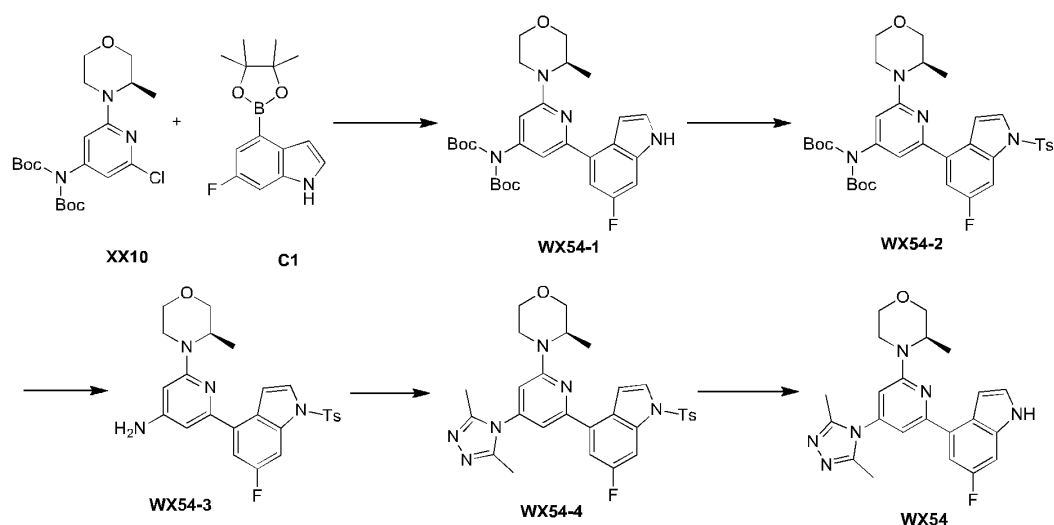
MS-ESI m/z: 433.31 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.65 (br s, 1H), 8.78 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.29 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.71 (br d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

实施例 54



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX54-1 的合成

向化合物 **XX10** (0.35 g, 817.91 μmol), **C1** (256.27 mg, 981.49 μmol) 和四(三苯基磷)钼((66.16 mg, 57.25 μmol))的 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶液中加入 2 摩尔的浓度碳酸钠 (2 M, 1.02 mL) 水溶液, 用氮气置换 3 次, 反应在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌 36 小时后, 过滤, 溶液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚: 15-45%) 得化合物 **WX54-1**。

MS-ESI m/z: 527.4 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 WX54-2 的合成

在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 向化合物 **WX54-1** ((0.43 g, 816.56 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 的溶液中加入氢氧化钠 (37.56 mg, 939.05 mmol, 纯度: 60%), 反应在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 15 分钟后, 再加对甲苯磺酰氯 (186.81 mg, 979.87 μmol)。反应在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时后, 在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 加水 (40 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取, 有机相合并后用饱和食盐水 (80 mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到 **WX54-2**。

MS-ESI m/z: 681.5 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 WX54-3 的合成

向化合物 **WX54-2** (0.56 g, 822.58 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 的溶液中加入 4 摩尔的盐酸/1,4-二氧六环 (4 M, 4.67 mL), 反应在 30 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 36 小时后, 用饱和的碳酸氢钠调 pH=7-8, 加水 (30 mL) 稀释, 二氯甲烷 (40 mL * 3) 萃取 (40 mL * 3), 有机相合并后用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后有机相浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚: 25-50%) 得到化合物 **WX54-3**。

MS-ESI m/z: 481.3 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 WX54-4 的合成

向化合物 **WX54-3** (0.12 g, 249.71 μmol)、2,5-二甲基-1,3,4-噁二唑 (97.99 mg, 998.85 μmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (2 mL) 的溶液中加入无水对甲苯磺酸 (43.00 mg, 249.71 μmol), 反应用微波在 220 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小

时。反应液浓缩得到粗品，粗品经柱层析分离（甲醇/二氯甲烷：2-8%）得到化合物 **WX54-4**。

MS-ESI m/z: 561.4[M+H]⁺

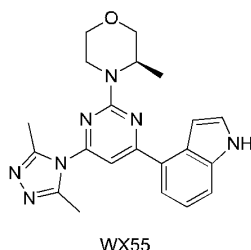
步骤 5：化合物 **WX54** 的合成

向化合物 **WX54-4** (0.05 g, 89.18 μmol) 的 1,4-二氧六环(10 mL) 的溶液中加入 2 摩尔的氢氧化钠(2 M, 3 mL)，反应在 80℃ 搅拌 12 小时。用 1 摩尔盐酸调 pH=7，加水稀释(15 mL)，二氯甲烷(25 mL * 3) 萃取，有机相合并用饱和食盐水(30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤后有机相浓缩得到粗品，粗品经柱层析分离（甲醇/二氯甲烷：10:1）得到化合物 **WX54**。

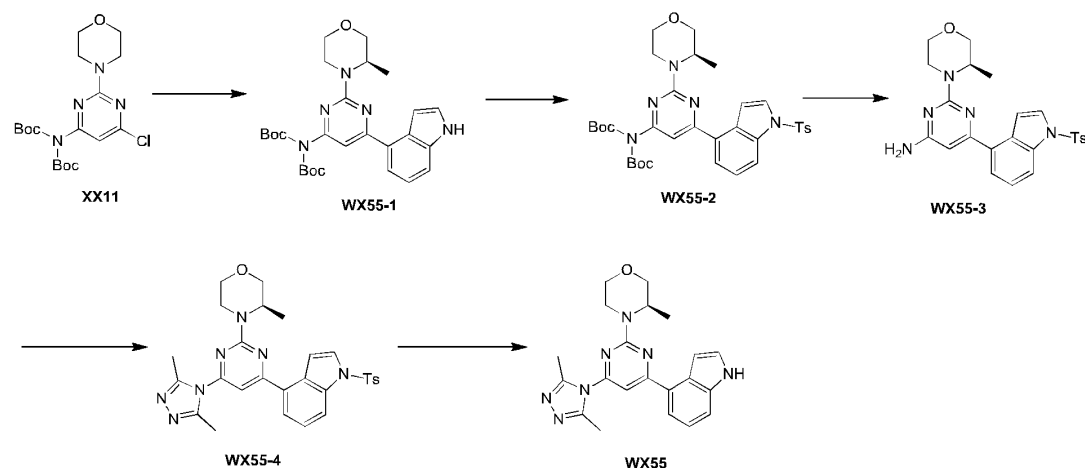
MS-ESI m/z: 407.2 [M+H]⁺

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 8.50 (br s, 1H), 7.32 (dd, J=10.5, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.30 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.60 (td, J=11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.29 (td, J=12.7, 3.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.30 ppm (d, J=6.8 Hz, 3H).

实施例 55



合成路线：



步骤 1：化合物 **WX55-1** 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 54 中化合物 **WX54-1** 的方法相同。得化合物 **WX55-1**。

MS-ESI m/z: 510.4 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **WX55-2** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54-2** 的方法相同。得化合物 **WX55-2**。

MS-ESI m/z: 664.5 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **WX55-3** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54-3** 的方法相同。得化合物 **WX55-3**。

MS-ESI m/z: 464.3 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **WX55-4** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54-3** 的方法相同。得化合物 **WX55-4**。

MS-ESI m/z: 544.4 [M+H]⁺

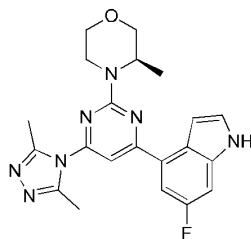
步骤 5: 化合物 **WX55** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54** 的方法相同。得化合物 **WX55**。

MS-ESI m/z: 390.2 [M+H]⁺

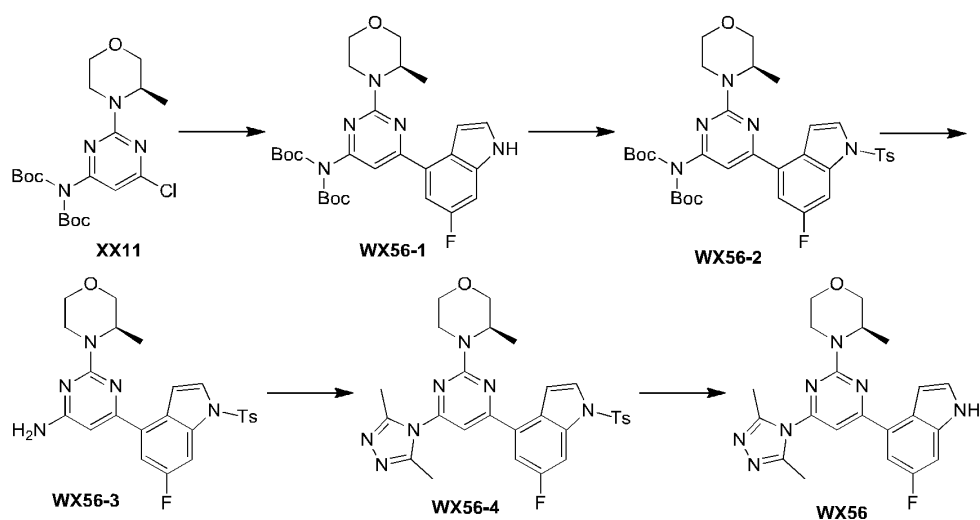
¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): δ = 8.80 (br s, 1H), 7.68 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.34 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.54 (br d, J =12.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J =11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.64 (td, J =11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.45 (td, J =12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H), 1.44 ppm (d, J =6.8 Hz, 3H)

实施例 56



WX56

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX56-1** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54-1** 的方法相同。得化合物 **WX56-1**。

MS-ESI m/z: 528.4 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **WX56-2** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54-2** 的方法相同。得化合物 **WX56-2**。

MS-ESI m/z: 682.5 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **WX56-3** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54-3** 的方法相同。得化合物 **WX56-3**。

MS-ESI m/z: 482.6 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **WX56-4** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54-3** 的方法相同。得化合物 **WX56-4**。

MS-ESI m/z: 562.3 [M+H]⁺

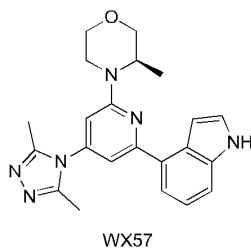
步骤 5: 化合物 **WX56** 的合成

除使用相应的原料外, 以合成实施例 54 中化合物 **WX54** 的方法相同。得化合物 **WX56**。

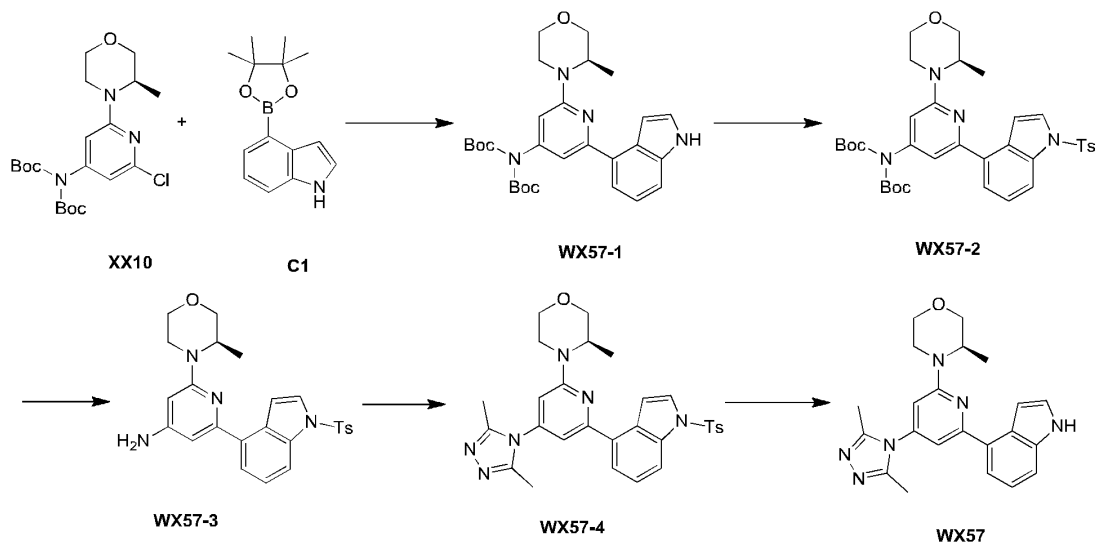
MS-ESI m/z: 407.9 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.47 (br s, 1H), 7.48 (br d, J =10.6 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.08 (br d, J =10.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (br t, J =11.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 1.44 (br d, J =6.5 Hz, 3H).

实施例 57



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX57-1 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 54 中化合物 WX54-1 的方法相同。得化合物 WX57-1。

MS-ESI m/z: 509.4 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 WX57-2 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 54 中化合物 WX54-2 的方法相同。得化合物 WX57-2。

MS-ESI m/z: 663.5 [M+H]⁺.

步骤3: 化合物 WX57-3 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 54 中化合物 WX54-3 的方法相同。得化合物 WX57-3。

MS-ESI m/z: 463.3 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 WX57-4 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 54 中化合物 WX54-4 的方法相同。得化合物 WX57-4。

MS-ESI m/z: 542.9 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 WX57 的合成

除使用相应的原料外，以合成实施例 54 中化合物 **WX54** 的方法相同。得化合物 **WX57**。

MS-ESI m/z: 389.0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.38 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.41 (s, 6 H) 3.37 (td, *J*=12.67, 4.02 Hz, 1 H) 3.68 (td, *J*=11.86, 3.14 Hz, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 2 H) 4.05 - 4.15 (m, 2 H) 4.39 (br d, *J*=6.78 Hz, 1 H) 6.28 (d, *J*=1.25 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.01 (br s, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.36 (t, *J*=2.89 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 8.69 (br s, 1 H)

实验例1：体外评价

通过测定 IC₅₀ 值来评价受试化合物对人的 ATR 激酶的抑制活性。

将 ATR / ATRIP (h) 在含有 50nM GST-cMyc-p53 和 Mg / ATP (根据需要的浓度) 的测定缓冲液中培育。反应通过添加 Mg / ATP 混合物来引发。在室温下培育 30 分钟后，加入含有 EDTA 的终止溶液终止反应。最后，加入含有 d² 标记的抗 GST 单克隆抗体的检测缓冲液和抗磷酸化 p⁵³ 的铋标记的抗磷酸 Ser15 抗体。然后以时间分辨荧光模式读取平板并进行均相时间分辨

根据公式 HTRF = 10000 × (Em665nm / Em620nm) 确定荧光 (HTRF) 信号。

使用 XLFit 版本 5.3 (ID Business Solutions) 分析 IC₅₀ 数据。使用非线性回归分析来拟合 S 形剂量反应 (可变斜率) 曲线。实验结果如表 1 所示：

表 1 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物	ATR average IC ₅₀ (nM)	化合物	ATR average IC ₅₀ (nM)
WX01	119	WX30	35
WX02	72	WX31	39
WX03	72	WX32	35
WX04	91	WX33	198
WX05	53	WX34	69
WX06	245	WX35	19
WX07	75	WX36	14
WX08	126	WX37	16
WX09	369	WX38	78
WX10	80	WX39	42
WX11	191	WX40	15
WX12	41	WX41	78

WX13	24	WX42	29
WX14	50	WX43	65
WX15	159	WX44	65
WX16	97	WX45	69
WX17	12	WX46	31
WX18	83	WX47	64
WX19	81	WX48	105
WX20	69	WX49	26
WX21	27	WX50	42
WX22	65	WX51	32
WX23	115	WX52	20
WX24	18	WX53	83
WX25	92	WX54	27
WX26	123	WX55	20
WX27	123	WX56	46
WX28	47	WX57	28
WX29	96		

结论：本发明化合物对 ATR 有良好的抑制活性。

实验例2：体外细胞活性实验

本实验通过检测化合物在肿瘤细胞系 LoVo 中对体外细胞活性的影响而研究化合物抑制细胞增殖的作用。

CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测

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

- (1). 将 CellTiter-Glo 缓冲液融化并放置至室温。
- (2). 将 CellTiter-Glo 底物放置至室温。
- (3). 在一瓶 CellTiter-Glo 底物中加入 CellTiter-Glo 缓冲液以溶解底物，从而配制 CellTiter-Glo 工作液。
- (4). 缓慢涡旋震荡使充分溶解。
- (5). 取出细胞培养板放置 30 分钟使其平衡至室温。
- (6). 在每孔中加入 50 μ L（等于每孔中细胞培养液一半体积）的 CellTiter-Glo 工作液。用铝箔纸包裹细胞板以避免光。
- (7). 将培养板在轨道摇床上振摇 2 分钟以诱导细胞裂解。

(8). 培养板在室温放置 10 分钟以稳定发光信号。

(9). 在 SpectraMax i3x of Molecular Devices 读板器上检测发光信号。

数据分析

用下列公式来计算检测化合物的抑制率 (Inhibition rate, IR): $IR (\%) = (1 - (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{空白对照}}) / (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{空白对照}})) * 100\%$ 。在Excel中计算不同浓度化合物的抑制率, 然后用GraphPad Prism软件作抑制曲线图和计算相关参数, 包括最小抑制率, 最大抑制率及 IC_{50} 。

实验结果见表 2:

表 2 体外 LoVo 细胞抑制增殖实验结果

	AZD6738	WX15	WX42	WX45	WX46	WX47
IC ₅₀ (uM)	0.82	0.41	0.51	0.75	0.35	0.76

实验结论: 本发明化合物针对 ATM 信号通路突变的 LoVo 肿瘤细胞均有较好的抑制作用。

实验例3: 体内药代动力学性质研究

供试样品: 在上述实验的基础上, 选择其中一些高活性、结构有代表性的化合物开展进一步实验。

实验方法: 该研究的目的是为了测定该化合物药代动力学参数, 并计算其在雌性 Balb/c Nude 小鼠中的口服生物利用度。该项目使用六只雌性 Balb/c Nude 小鼠, 三只小鼠进行静脉注射给药, 给药剂量为 1 mg/kg, 收集 0 h (给药前) 和给药后 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 的血浆样品, 另外三只小鼠口服灌胃给药, 给药剂量为 10 mg/kg 或者 25 mg/kg, 收集 0 h (给药前) 和给药后 0.5, 1, 2, 3, 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 6.2.1 软件计算相关药代动力学参数。

实验结果见表 3.1 和 3.2:

3.1 静脉注射给药结果

	WX15 (1mg/kg)	WX34 (1mg/kg IV)	WX42 (1mg/kg IV)	WX45 (1mg/kg IV)
C ₀ (nM)	1962	1260	1955	1579
Cl (mL/min/kg)	47.0	53.9	34.3	48.3
V _{dss} (L/kg)	2.21	3.72	2.21	2.59
T _{1/2} (h)	0.78	1.22	2.57	0.99

AUC_{0-t} (nM.h)	905	787	1087	880
---------------------------------	-----	-----	------	-----

3.2 口服给药结果

	WX15 (10 mg/kg)	WX34 (10 mg/kg)	WX42 (10 mg/kg)	WX45 (10 mg/kg)	WX46 (25 mg/kg)
C_{max} (nM)	4560	2863	6500	7717	10600
T_{1/2} (h)	1.23	1.16	2.02	1.69	0.892
AUC_{0-t} (nM.h)	8747	5681	14983	10911	26206
F (%)	96.0	71.7	129.0	123.0	--

注：“--”表示未做相关检测；C₀ (nM)为 0 分钟时体内药物浓度；Cl (mL/min/kg)为药物体内清除率；V_{dss} (L/kg)为药物体内分布容积；T_{1/2} (h)为半衰期；AUC_{0-t} (nM.h) 为体内药物暴露量；C_{max} (nM)为体内药物最高浓度。

实验结论：本发明化合物在口服均有较好的吸收及暴露量，适合于口服给药。

实验例 4：结直肠癌 LoVo CDX 体内药效研究

实验目的：

LoVo 是 MRE11A 突变(MRE11A 是关于 DNA 双链断裂修复 ATM 信号通路的关键组成部分) 的结直肠腺癌肿瘤细胞，其对 ATR 抑制剂敏感。本实验将通过直肠癌 LoVo CDX 模型以验证 ATR 抑制剂单药对 ATM 信号通路缺陷的肿瘤的抑制作用。

实验方法：

1. 实验动物

种属：小鼠

品系：BALB/c 裸小鼠

供应商：北京维通利华实验动物技术有限公司

周龄及体重：6—8 周龄，体重 18-22 克

性别：雌性

2. 细胞培养

人结肠癌 LoVo 细胞 (ECACC, 货号: 87060101), 体外单层培养, 培养条件为 Ham's F-12 培养基中加 10% 胎牛血清, 100 U/mL 青霉素, 100 µg/mL 链霉素和 2 mM 谷氨酰胺, 37°C, 5% CO₂ 培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90% 时, 收取细胞, 计数, 接种。将 0.1 mL (10 × 10⁶ 个) LoVo 细胞皮下接种于每只裸小鼠的右后背, 肿瘤平均体积达到 173 mm³ 时开始分组给药。

3. 受试物的配制及给药剂量

- 1) 化合物 WX15, 称取 25.51 mg WX15 溶于 0.500 mL DMSO 中, 加入 2.000 mL 丙二醇和 2.500 mL 去离子水, 涡旋混匀, 调整 PH=6.0, 得澄清溶液。化合物 WX42, WX45、WX46 备至方法同化合物 WX15。

给药剂量: 所有受试化合物采用 25 mg/kg, 一天两次口服给药, 一天内给药时间间隔 8 小时。

4. 肿瘤测量和实验指标

每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 或相对肿瘤增殖率 T/C(%) 评价。相对肿瘤增殖率 $T/C(\%) = TRTV / CRTV \times 100\%$ (TRTV: 治疗组 RTV 平均值; CRTV: 阴性对照组 RTV 平均值)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为 $RTV = V_t / V_0$, 其中 V₀ 是分组给药时 (即 D₀) 测量所得肿瘤体积, V_t 为某一次测量时的肿瘤体积, TRTV 与 CRTV 取同一天数据。

TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。 $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

在实验结束后将检测肿瘤重量, 并计算 T/Cweight 百分比, Tweight 和 Cweight 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

5. 实验结果

本实验评价了化合物在人结直肠癌异种移植瘤模型中的药效, 以溶剂对照组为参照。各组在不同时间点的瘤体积图 1 所示。给药 17 天时, WX42(25 mg/kg) 组与溶媒对照组相比 T/C 和 TGI 分别为 27.8% 和 90.7%; WX45(25 mg/kg) 组与溶媒对照组相比 T/C 和 TGI 分别为 32.3% 和 79.9%; WX46(25 mg/kg) 组与溶媒对照组相比 T/C 和 TGI 分别为 43.8% 和 79.9%; WX15(25 mg/kg) 组与溶媒对照组相比 T/C 和 TGI 分别为 46.7% 和 66.8%。

6. 结论

在本实验中, 本发明化合物对人结直肠癌 LoVo 细胞皮下异种移植瘤模型荷瘤鼠生长有一定的抑制作用。