

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 12 月 12 日 (12.12.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/233443 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 495/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 17/10* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/090164

(22) 国际申请日: 2019 年 6 月 5 日 (05.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810570719.7 2018年6月5日 (05.06.2018) CN
201811033469.X 2018年9月5日 (05.09.2018) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务办公室218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 郑晓平(ZHENG, Xiaoping); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。江志赶(JIANG, Zhigan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。贺海鹰(HE, Haiying); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。李婕(LI, Jie); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。龚珍(GONG, Zhen); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙

辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

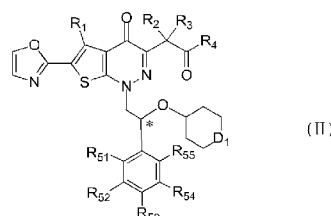
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

(54) Title: THIENO[2,3-C]PYRIDAZIN-4(1H)-ONE DERIVATIVE AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 噻吩并[2,3-c]哒嗪-4(1H)-酮类衍生物及其应用



(II)

(57) Abstract: Disclosed are a thieno[2,3-c]pyridazin-4(1H)-one derivative as an ACC1 or ACC2 inhibitor and an application thereof in preparing a drug as an ACC1 or ACC2 inhibitor. In particular, disclosed is a compound represented by formula (II) or an isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一种作为ACC1和ACC2抑制剂的噻吩并[2,3-c]哒嗪-4(1H)-酮类衍生物, 以及在制备作为ACC1和ACC2抑制剂的药物中的应用。具体公开了式(II)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

[见续页]



WO 2019/233443 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

噻吩并[2,3-*c*]哒嗪-4(1*H*)-酮类衍生物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN201810570719.7, 申请日: 2018.06.05;

CN201811033469.X, 申请日: 2018.09.05。

技术领域

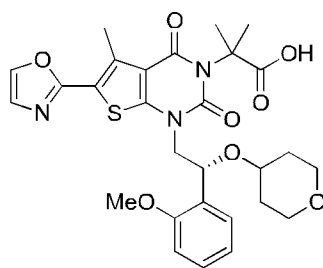
本发明涉及一种作为 ACC1 和 ACC2 抑制剂的噻吩并[2,3-*c*]哒嗪-4(1*H*)-酮类衍生物, 以及在制备作为 ACC1 和 ACC2 抑制剂的药物中的应用。具体涉及式 (II) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

背景技术

由脂肪酸合成增多、脂肪酸氧化降低,或者两者同时存在引起的脂肪酸代谢失调,是多种代谢紊乱的标志,包括胰岛素抵抗、肝脂肪变性、血脂异常、肥胖、代谢综合征(MetSyn)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)等。同时可能导致2型糖尿病(T2DM)的发展,以及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、动脉粥样硬化等血管疾病。脂肪酸代谢紊乱也是癌症的一个标志,可导致异常和持续的恶性肿瘤细胞增殖,因此抑制脂肪酸的合成和/或刺激脂肪酸的氧化代谢,有可能对这些疾病有利(PNAS, 2016, E1796-E1805)。

乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)催化了乙酰辅酶 A 向丙二酰辅酶 A 的转化, 这是脂肪酸合成的第一步, 同时也是决速步。ACC 存在两种亚型, ACC1 和 ACC2。ACC1 主要分布于肝脏和脂肪组织中, ACC2 则主要分布于肝脏、心脏及肌肉组织中。在肝脏中, 由细胞质中的 ACC1 催化形成的丙二酰辅酶 A, 主要负责脂肪酸的合成及延长; 由线粒体表面的 ACC2 催化形成的丙二酰辅酶 A 则主要通过抑制肉碱转移酶 I, 调节脂肪酸的氧化代谢 (PNAS, 2016, E1796-E1805)。因此, 同时抑制 ACC 的两个亚型, 可以降低脂肪酸的合成, 并刺激脂肪酸的氧化代谢。

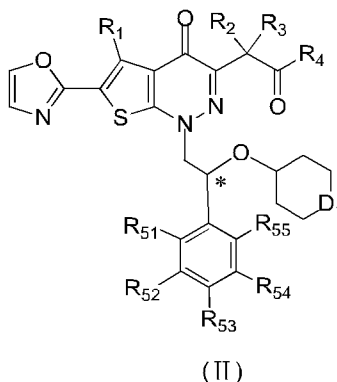
WO2013071169A1 公开了 ACC 抑制剂 I-181 在治疗相关疾病中的应用。



I-181

发明内容

本发明提供了式 (II) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

D_1 选自 -O- 和 -N(R₆)-;

R_1 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_a 取代;

R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者, R_2 与 R_3 相互连接形成一个环, 其环选自 C₃₋₇ 环烷基和 4~7 元杂环烷基, 所述 C₃₋₇ 烷基和 4~7 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

R_4 选自 OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氨基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₁₋₆ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₁₋₆ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

R_6 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-任选被 R_g 取代;

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 和 R_g 分别独立地选自 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;

所述 4~7 元杂环烷基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S-和 N 的杂原子或杂原子团;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_f 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃, 其它变量如本发明所定义。

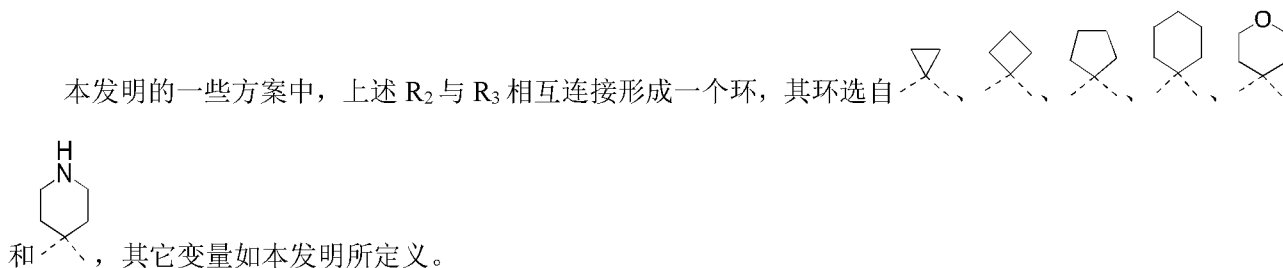
本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃ 和 Et, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 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_2 与 R_3 相互连接形成一个环, 其环选自 C₃₋₆ 环烷基和 5~6 元杂环烷基,

所述 C₃₋₆ 环烷基和 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代, R_d 及其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₂ 与 R₃ 相互连接形成一个环, 其环选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和哌啶基, 其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代, R_d 及其它变量如本发明所定义。

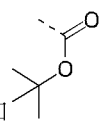


本发明的一些方案中, 上述 R₄ 选自 OH 和 NH₂, 其它变量如本发明所定义。

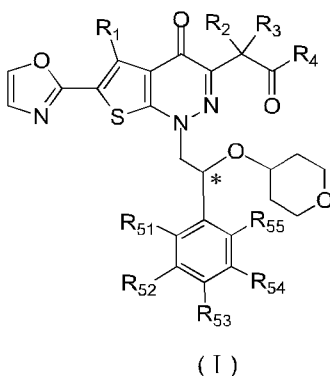
本发明的一些方案中, 上述 R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄ 和 R₅₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基和 C₁₋₃ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代, R_f 及其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄ 和 R₅₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃、Et 和 , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₆ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₄ 烷基-O-C(=O)-, 其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₄ 烷基-O-C(=O)-任选被 R_g 取代, R_g 及其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₆ 选自 H、CH₃、CH₃-C(=O)-、CH₃-S(=O)₂-、CH₃-O-C(=O)-和 , 其它变量如本发明所定义。

本发明还提供了式 (I) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

R₁ 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_d 取代;

R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

或者， R_2 与 R_3 相互连接形成一个环，其环选自 C_{3-7} 环烷基和 4~7 元杂环烷基，所述 C_{3-7} 烷基和 4~7 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

R_4 选自 OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氨基，其中所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代；

R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氨基和 C_{1-6} 烷氧基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氨基和 C_{1-6} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代；

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_f 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、 NH_2 ；

所述 4~7 元杂环烷基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团；

带“*”碳原子为手性碳原子，以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明的一些方案中，上述 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 和 R_f 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 CH_3 和 Et，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 和 Et，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 与 R_3 相互连接形成一个环，其环选自 C_{3-6} 环烷基和 5~6 元杂环烷基，所述 C_{3-6} 环烷基和 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 与 R_3 相互连接形成一个环，其环选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和哌啶基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_2 与 R_3 相互连接形成一个环，其环选自



和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 OH 和 NH_2 ，其他变量如本发明所定义。

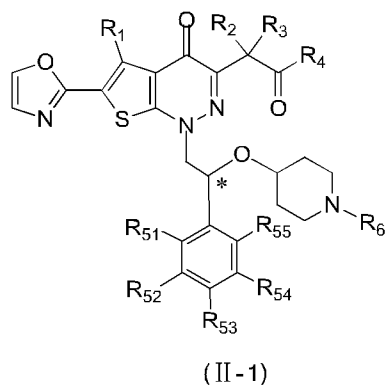
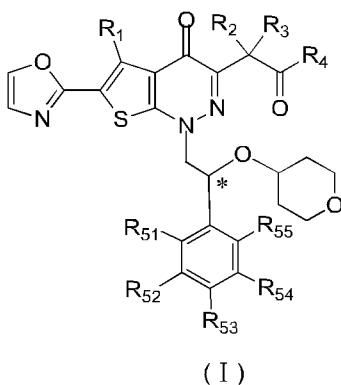
本发明的一些方案中，上述 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氨基和 C_{1-3} 烷氧基，其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氨基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_f

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_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 CH_3 、Et 和 ---O--- , 其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案是有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

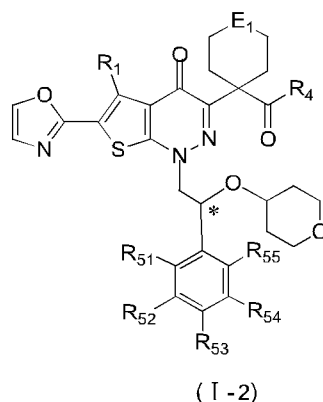
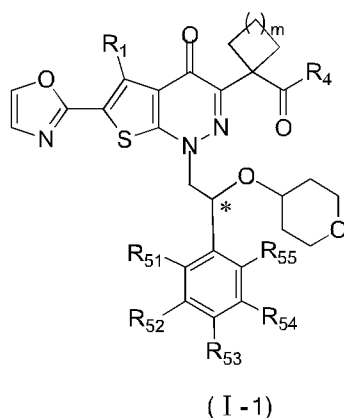


其中,

R_1 、 R_4 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 和 R_6 如本发明所定义;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自



其中,

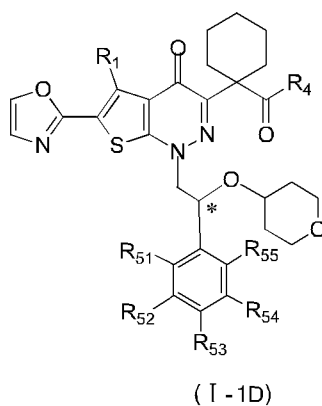
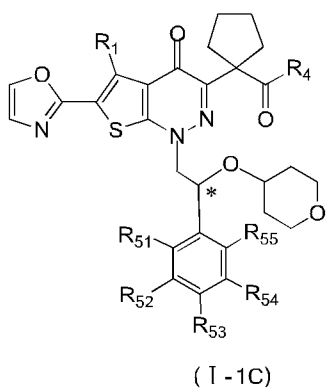
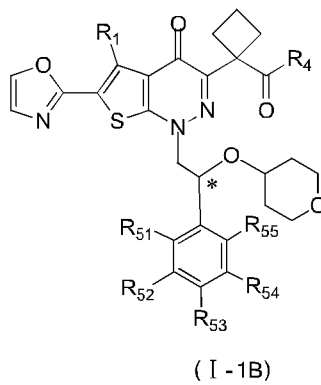
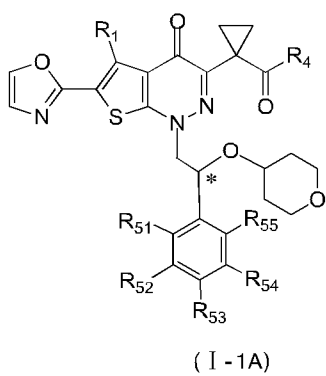
m 为 0、1、2 或 3;

E_1 为 -O- 或 -NH-;

R_1 、 R_4 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 如本发明所定义;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明的一些方案中, 上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其化合物选自

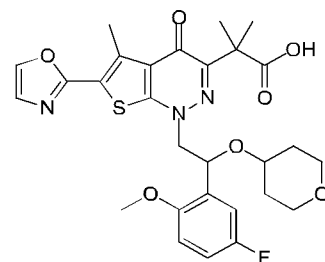
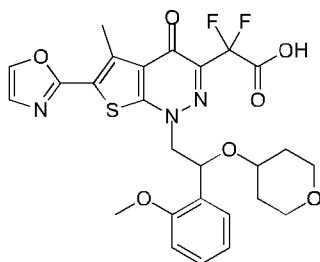
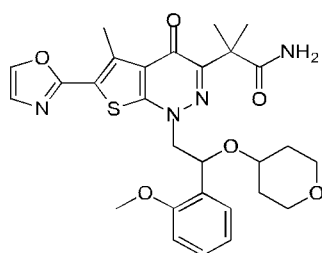
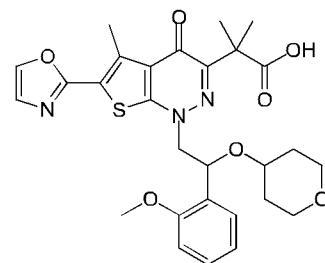
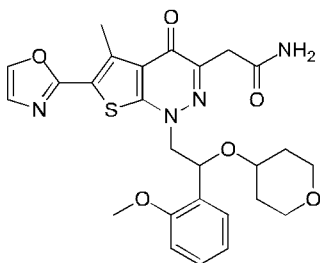
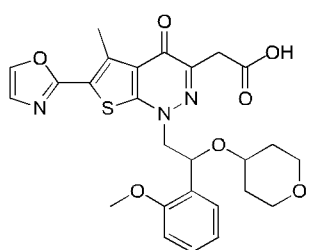


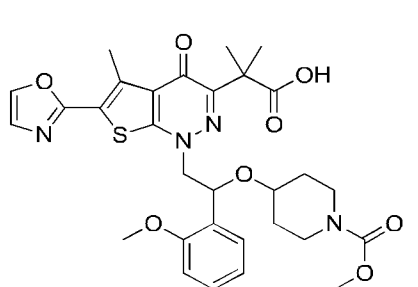
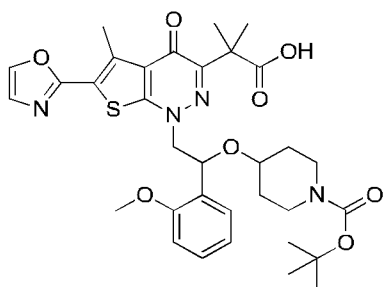
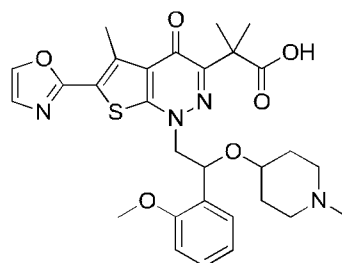
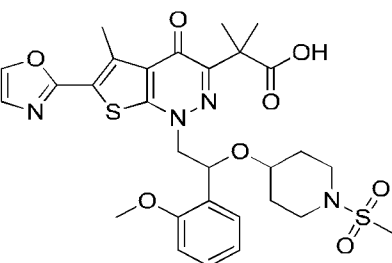
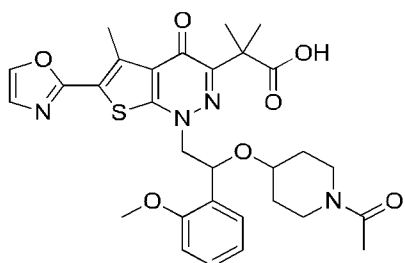
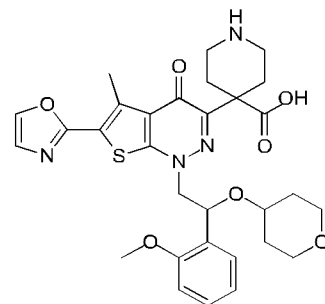
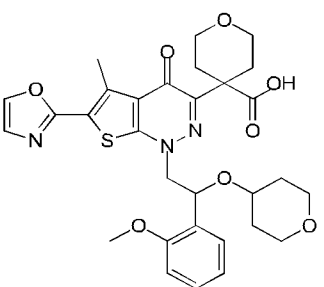
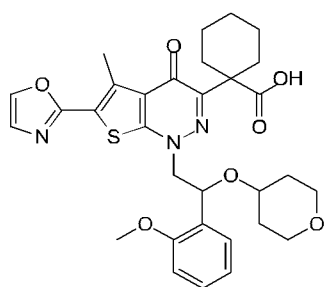
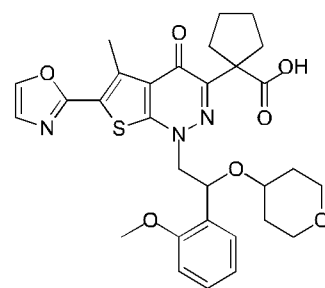
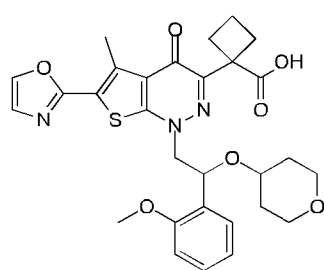
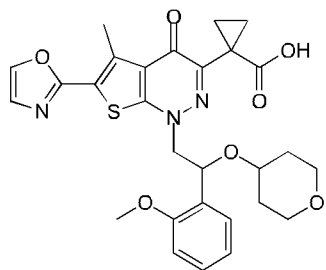
其中，

R_1 、 R_4 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 如本发明所定义；

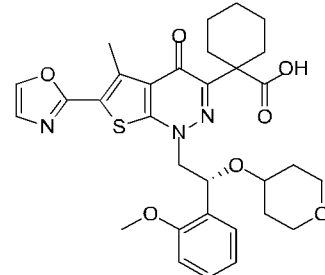
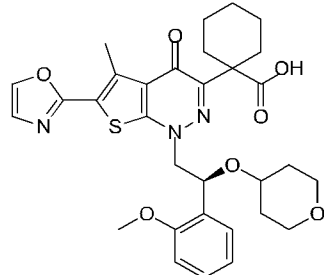
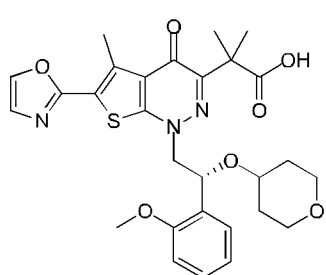
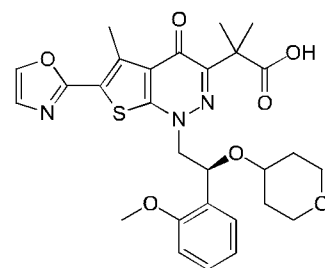
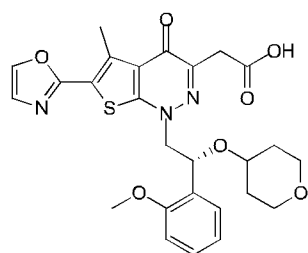
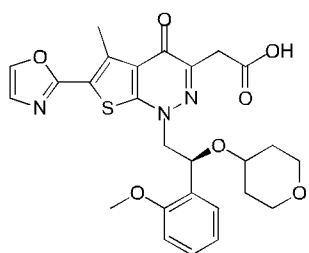
带“*”碳原子为手性碳原子，以（R）或（S）单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

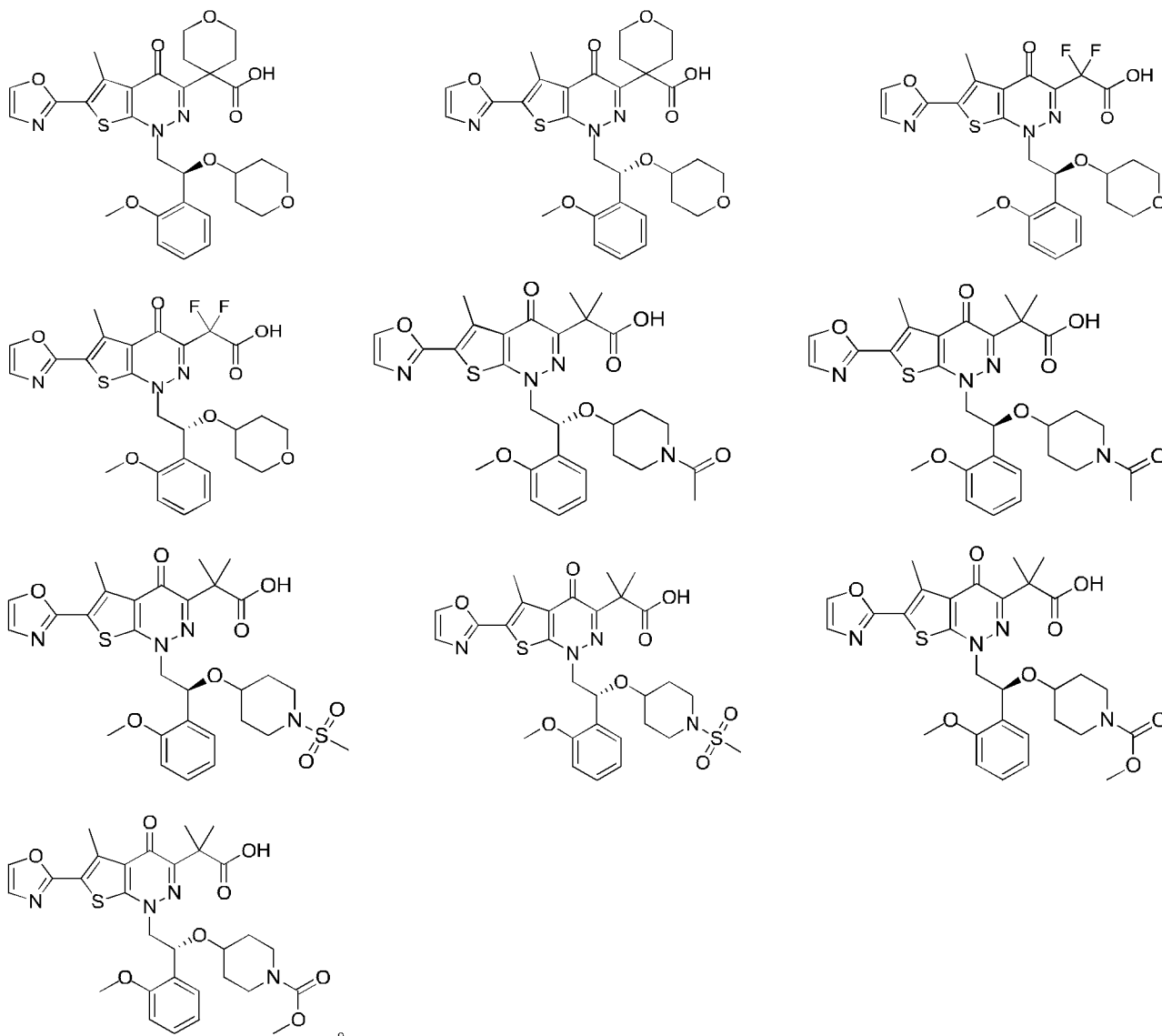
本发明还提供了下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，





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，





本发明还提供了上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐在制备作为 ACC1 和 ACC2 抑制剂的药物中的应用。

技术效果

作为新型的 ACC1 和 ACC2 抑制剂，本发明化合物对人源 ACC1/ACC2 酶很强的抑制活性；与对照化合物 I-181 相比，血浆暴露量得到大幅度提高；同时，本发明化合物具有很好的抗 NASH 和抗纤维化作用。

定义和说明

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

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物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。

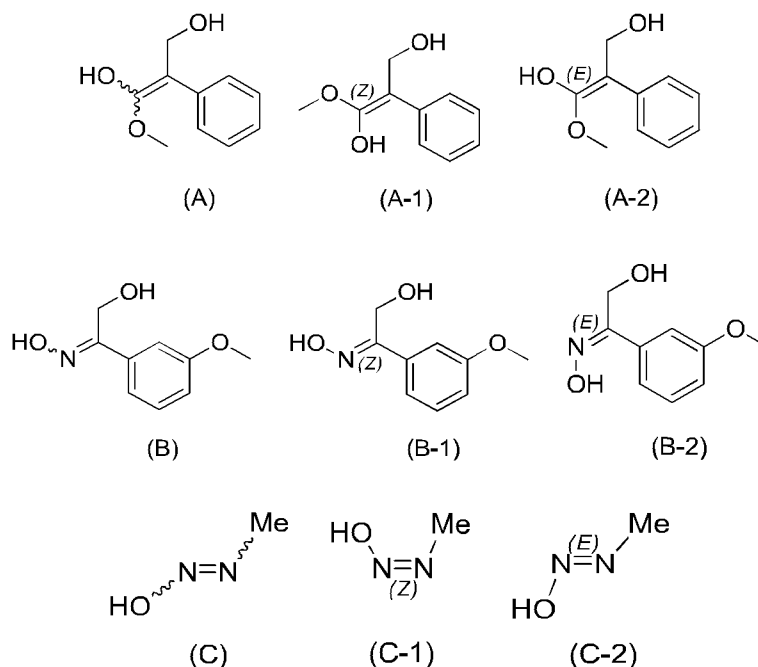
除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

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（）。

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子

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



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

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

除非另有说明, 术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。

例如, 其中一种异构体或对映体的含量为 90%, 另一种异构体或对映体的含量为 10%, 则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚 (^3H), 碘-125 (^{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-(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。

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，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“烷氧基”是指分别通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。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，“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 C₃₋₈ 环烷基；在另一些实施方案中，所述环烷基为 C₃₋₇ 环烷基；在另一些实施方案中，所述环烷基为 C₃₋₆ 环烷基；在另一些实施方案中，所述环烷基为 C₅₋₆ 环烷基。其可以是一价、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，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 4~7 元杂环烷基；在另一些实施方案中，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、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁唑基、1,2-噻唑基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或氧杂环庚烷基。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐；eq 代表当量、等量；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

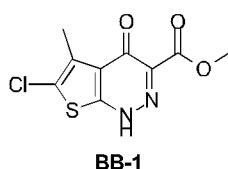
乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；r.t. 代表室温；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；mp 代表熔点；CHLOROFORM-d 代表氘代氯仿；DMAP 代表二甲基氨基吡啶；EDTA-K2 代表二乙胺四乙酸二钾；PEG400 代表聚乙二醇 400；DBU 代表 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；NaBH₄ 代表硼氢化钠；NBS 代表 *N*-溴代琥珀酰亚胺；LiHMDS 代表六甲基二硅基胺基锂；BPO 代表过氧化二苯甲酰；SEM-Cl 代表 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯；MsCl 代表甲基磺酰氯；TBAF 代表四丁基氟化铵。

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。

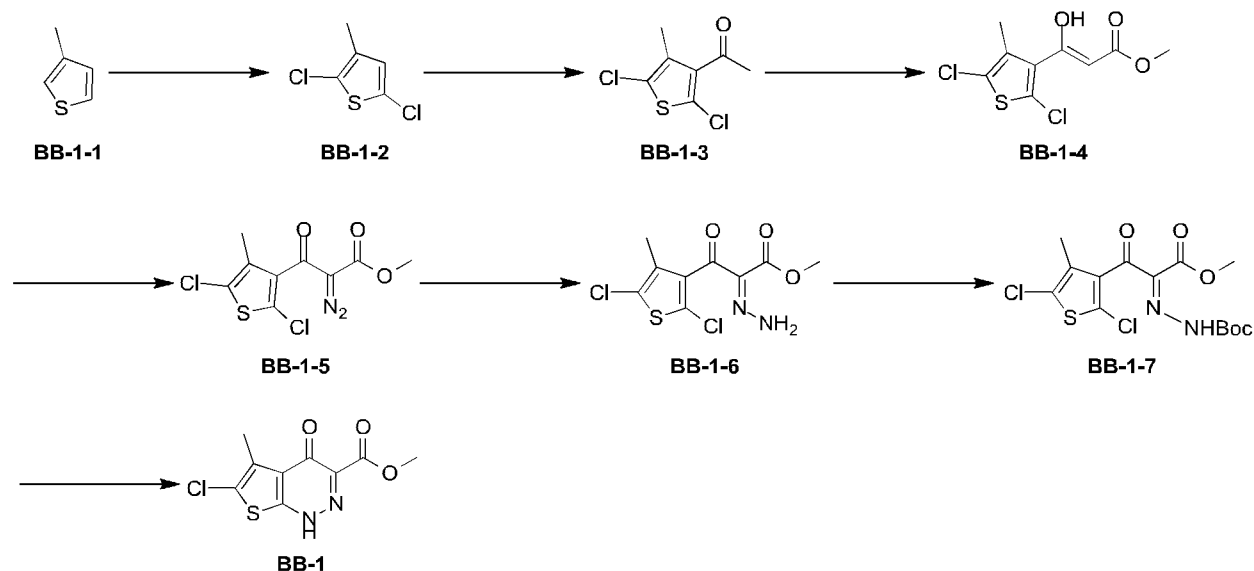
具体实施方式

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

参考例 1：片段 BB-1



合成路线：



步骤 1：化合物 **BB-1-2** 的合成

将化合物 **BB-1-1** (25 g, 254.67 mmol) 溶解在二氯甲烷 (60 mL) 中，0 °C 滴加磺酰氯 (43 mL, 430.10 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液，室温搅拌过夜。反应完成后，减压除去溶剂得到粗品 **BB-1-2**，直接投到下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.62 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)。

步骤 2：化合物 **BB-1-3** 的合成

将化合物 **BB-1-2** (40.1 g, 240.04 mmol) 溶解于氯仿 (300 mL) 中, 0 °C 加入乙酰氯 (34.3 mL, 480.65 mmol) 和三氯化铝 (38.4 g, 287.98 mmol), 室温搅拌过夜。反应完成后, 反应液倒入冰水 (1000 mL) 中, 室温搅拌 30 分钟, 乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 残留物通过柱色谱纯化得到 **BB-1-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 **BB-1-4** 的合成

氮气气氛下, 将钠氢 (12.7 g, 60% 分散于矿物油中, 317.53 mmol) 加入到甲苯 (200 mL) 中, 往其中加入碳酸二甲酯 (17.9 mL, 212.63 mmol), 升温至 120 °C, 滴加化合物 **BB-1-3** (22.2 g, 106.17 mmol) 的甲苯 (50 mL) 溶液半小时, 继续反应半小时。反应完成后, 用水 (300 mL) 萃灭, 所得水相用乙酸乙酯 (150 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 残留物通过柱色谱纯化得到 **BB-1-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.13 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 **BB-1-5** 的合成

将化合物 **BB-1-4** (4.7 g, 17.59 mmol) 和三乙胺 (2.9 mL, 20.84 mmol) 加入至乙腈 (50 mL) 中, 0 °C 加入对甲苯磺酰叠氮 (4.2 g, 21.30 mmol), 该温度下反应 30 分钟, 然后室温反应 2 小时。反应完成后, 0 °C 用水 (50 mL) 萃灭, 所得水相用乙酸乙酯 (25 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 残留物通过柱色谱纯化得到 **BB-1-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

步骤 5: 化合物 **BB-1-6** 的合成

将化合物 **BB-1-5** (22.6 g, 77.10 mmol) 加到异丙醚 (300 mL) 中, 0 °C 滴加三丁基膦 (20.9 mL, 84.71 mmol) 的正己烷 (30 mL) 溶液, 室温搅拌 2 小时。反应完成后, 减压除去溶剂, 残余物通过柱色谱纯化得到 **BB-1-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

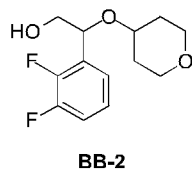
步骤 6: 化合物 **BB-1-7** 的合成

将化合物 **BB-1-6** (20.1 g, 68.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (300 mL) 中, 加入 Boc₂O (17.8 g, 81.56 mmol) 和 DMAP (1.7 g, 13.92 mmol), 室温搅拌 12 小时。反应完成后, 减压除去溶剂, 残余物通过柱色谱纯化得到 **BB-1-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

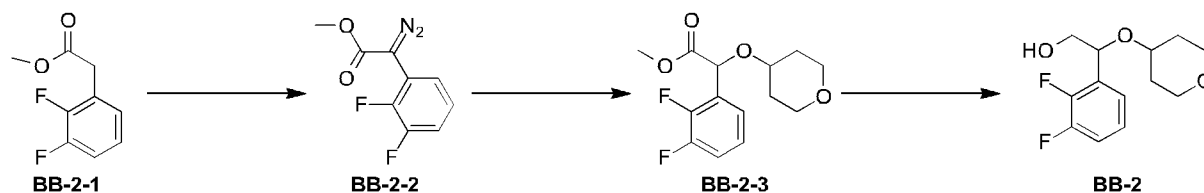
步骤 7: 化合物 **BB-1** 的合成

将化合物 **BB-1-7** (26.1 g, 66.03 mmol) 溶解于 DMF (100 mL) 中, 加入 K₂CO₃ (10.95 g, 79.24 mmol), 80 °C 反应 12 小时。反应完成后, 加入水 (300 mL) 和 HCl (1 M, 100 mL), 所得水相用乙酸乙酯 (300 mL × 2) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 残余物通过柱色谱纯化得到目标化合物。LCMS: [M+H]⁺ 258.8。

参考例 2: 片段 BB-2



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-2-2** 的合成

将化合物 **BB-2-1** (4 g, 21.49 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 加入 DBU (4.91 g, 32.23 mmol) 和 4-乙酰氨基苯磺酰叠氮 (6.19 g, 25.78 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液, 室温搅拌过夜。反应完成后, 减压旋干除去溶剂, 残留物通过柱层析分离得到目标化合物 **BB-2-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H)。

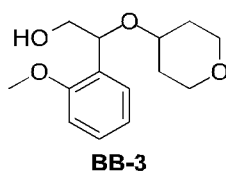
步骤 2: 化合物 **BB-2-3** 的合成

将化合物 **BB-2-2** (0.99 g, 4.67 mmol) 和 4-四氢吡喃醇 (930 μL, 9.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入醋酸铯二聚物 (41 mg, 93 μmol), 室温反应 5 分钟。反应完成后, 减压除掉溶剂, 残留物通过柱层析分离得到 **BB-2-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 2H)。

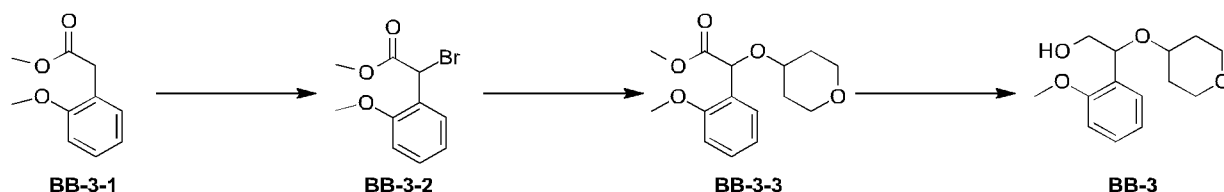
步骤 3: 化合物 **BB-2** 的合成

将化合物 **BB-2-3** (5.2 g, 18.16 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 0℃加入 NaBH₄ (687 mg, 18.16 mmol), 室温反应 2 小时。反应完毕后, 0℃滴加水 (50 mL) 淬灭反应, 过滤、减压除去溶剂。往残留物中加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 所得残留物通过柱层析分离得到目标化合物 **BB-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 3.99 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 3.57 - 3.32 (m, 4H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 1H)。

参考例 3: 片段 BB-3



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-3-2** 的合成

将化合物 **BB-3-1** (50 g, 277.47 mmol) 和 NBS (49.39 g, 277.47 mmol) 溶于四氯化碳 (1 L) 中, 加入 BPO (1.01 g, 4.16 mmol), 80 °C 反应 3 小时。反应完成后, 反应液减压除去溶剂得到目标化合物 **BB-3-2** 直接用于下步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

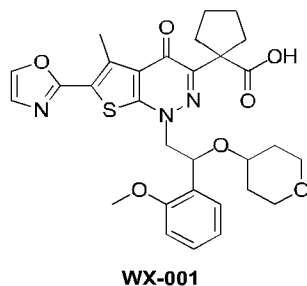
步骤 2: 化合物 **BB-3-3** 的合成

将化合物 **BB-3-2** (76.1 g, 293.71 mmol) 和 4-四氢吡喃醇 (58.8 mL, 587.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.2 L) 中, 加入氧化银 (68.1 g, 293.87 mmol), 25 °C 搅拌 16 小时。反应完成后, 过滤、减压除去溶剂, 所得残留物通过柱层析纯化目标化合物 **BB-3-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 2H)。

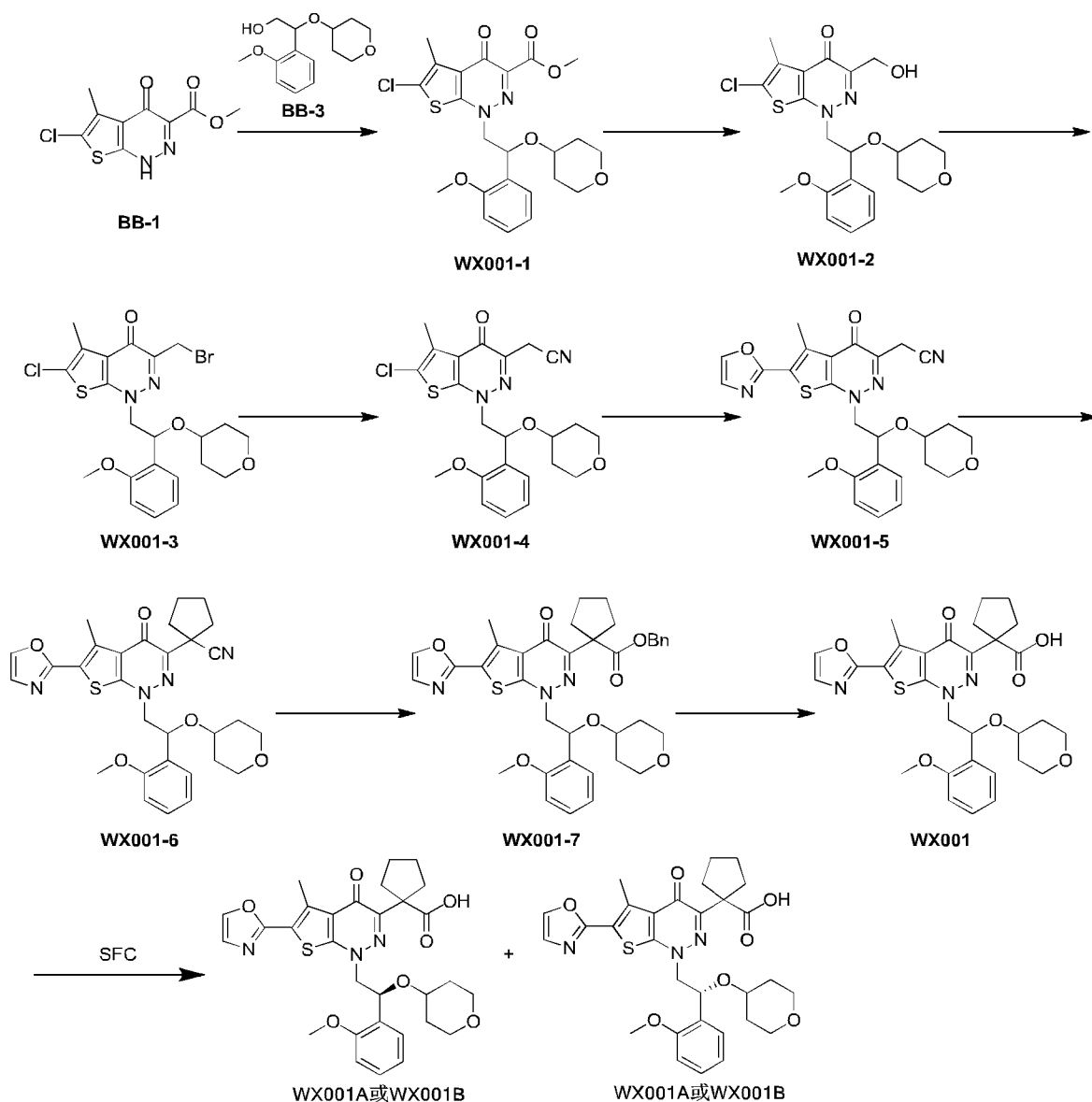
步骤 3: 化合物 **BB-3** 的合成

将化合物 **BB-3-3** (42.1 g, 150.19 mmol) 溶解在甲醇 (300 mL) 中, 0 °C 分批加入 NaBH₄ (28.4 g, 750.94 mmol), 室温反应 2 小时。反应完毕后, 0 °C 滴加水 (100 mL) 淬灭, 减压除去溶剂。往残留物中加入水 (200 mL), 二氯甲烷 (250 mL × 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 所得残留物经柱层析分离得到目标化合物 **BB-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。

实施例 1: WX001



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX001-1** 的合成

将化合物 **BB-1** (6.02 g, 23.27 mmol)、化合物 **BB-3** (5.87 g, 23.27 mmol) 和三苯基膦 (12.21 g, 46.54 mmol) 加入至四氢呋喃 (250 mL) 中, 0 °C 下加入 DIAD (9.0 mL, 46.29 mmol), 室温反应 2 小时。反应完成后, 过滤、减压除去溶剂, 残留物通过层析柱分离得到目标化合物 **WX001-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.93 – 6.91 (m, 1H), 5.44 – 5.41 (m, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.48 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 1H)。

步骤 2: 化合物 **WX001-2** 的合成

将 NaBH₄ (1.73 g, 45.64 mmol) 溶解于甲醇 (70 mL) 中, 0 °C 分批加入化合物 **WX001-1** (4.5 g, 9.13 mmol), 50 °C 反应 1 小时。反应液 0 °C 用水 (20 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (25 mL × 2) 萃取, 有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 所得残留物直接用于下步反应。

步骤 3: 化合物 **WX001-3** 的合成

氮气气氛下, 将化合物 **WX001-2** (4.2 g, 9.03 mmol) 和三溴化磷 (940 μ L, 9.90 mmol) 溶在 DCM (50 mL) 中, 室温反应半小时。反应完成后, 减压除去溶剂, 所得残留物经层析柱分离得到目标化合物 **WX001-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 5.43 - 5.40 (m, 1H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.25 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 1H)。

步骤 4: 化合物 **WX001-4** 的合成

将化合物 **WX001-3** (3.8 g, 7.20 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 KCN (2 g, 30.71 mmol), 室温反应 2 小时。TLC 检测原料还在, 补加 KCN (1.6 g, 24.57 mmol), 继续反应 2.5 小时。反应完成后, 0 °C 用水 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 2) 萃取。有机相合并, 饱和食盐水 (25 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 所得残留物通过层析柱分离得到目标化合物 **WX001-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 5.39 - 5.36 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 5H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 1H)。

步骤 5: 化合物 **WX001-5** 的合成

将化合物 **WX001-4** (2.83 g, 5.97 mmol), 2-(三正丁基锡)噁唑 (5.35 g, 14.93 mmol) 溶于甲苯 (100 mL) 中, 加入四(三苯基膦)钯 (2.07 g, 1.79 mmol), 氮气置换 3 次后, 升温至 120 °C 反应 1 小时。反应液降至室温减压除去溶剂, 所得残留物溶解于二氯甲烷 (30 mL) 中, 并用饱和氟化钾 (30 mL) 淬灭。二氯甲烷 (30 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 残留物通过层析柱分离得到目标化合物 **WX001-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 5.45 - 5.41 (m, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 5H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.12 - 1.09 (m, 1H)。

步骤 6: 化合物 **WX001-6** 的合成

将化合物 **WX001-5** (0.1 g, 197.41 μ mol) 溶解于 THF (10 mL) 中, -65 °C 滴加 LiHMDS (1M, 590 μ L, 590 μ mol), 反应半小时, 随后滴加 1, 4-二溴丁烷 (70 μ L, 580.32 μ mol), 室温反应半小时。反应完成后, 0 °C 滴加水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后, 滤液减压除去溶剂, 经制备板分离得到目标化合物 **WX001-6**。LCMS (5-95/1.5 min): 0.973 min, [M+H]⁺ = 561.1。

步骤 7: 化合物 **WX001-7** 的合成

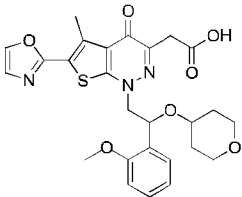
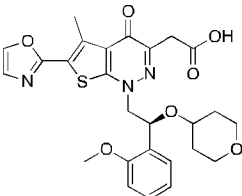
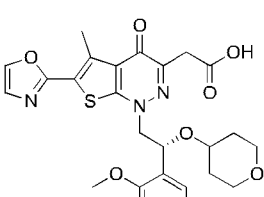
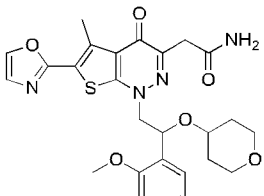
将化合物 **WX001-6** (140 mg, 249.70 μmol) 溶解在苄醇 (1 mL) 中, 氮气气氛下加入盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 62 μL , 248 μmol), 50 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。反应完毕后, 减压除去溶剂, 所得残留物通过制备 HPLC 分离得到目标化合物 **WX001-7** (盐酸条件)。LCMS (5-95/1.5 min): 1.095 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670.1$ 。

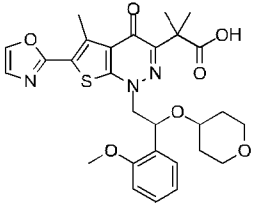
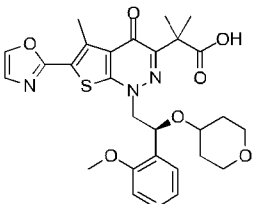
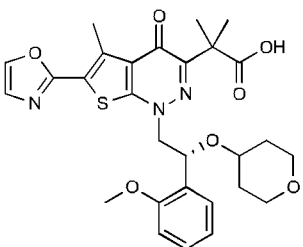
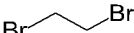
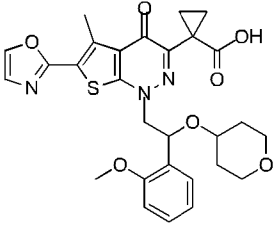
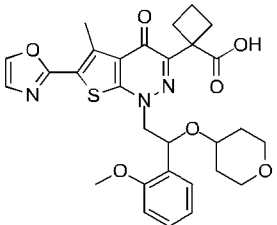
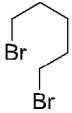
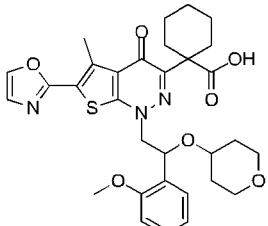
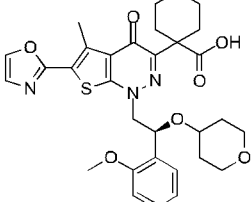
步骤 8: 化合物 **WX001** 的合成

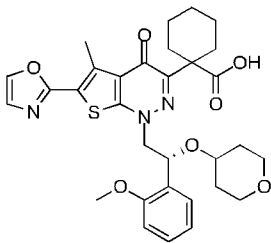
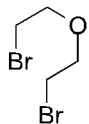
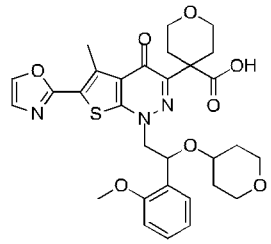
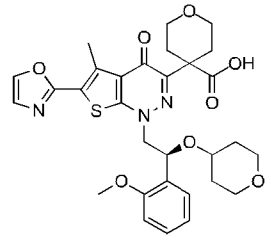
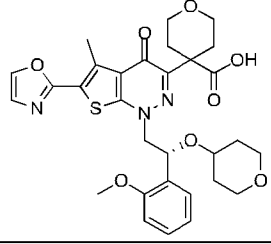
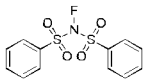
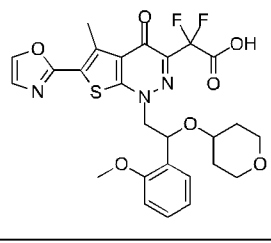
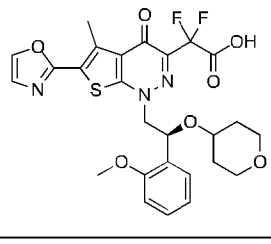
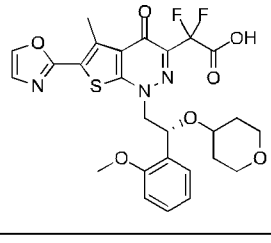
将化合物 **WX001-7** (0.14 g, 209.02 μmol) 溶解于甲醇 (10 mL) 中, 氮气气氛下加入 10% Pd/C (30 mg), 氢气置换 3 次后, 于氢气气氛 (30 Psi) 下 30 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。反应液过滤、减压除掉溶剂得到残留物, 残留物经制备色谱 (盐酸条件) 分离得到目标化合物 **WX001**。化合物 **WX001** 经过超临界流体色谱检测 (色谱柱: Chiralpak AD-3 100 x 4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5% 到 40%, 40% 保持 2.5 min, 回到 5% 平衡 1 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 波长: 220 nm) 分析为外消旋化合物。分离得到手性异构体 **WX001A** 和 **WX001B**, 其保留时间分别为 3.954 min 和 4.388 min。

参照实施例 1 中步骤 6~8 的合成方法, 在步骤 6 中使用不同的卤化物片段, 合成下表中各实施例。表中的结构同时代表其可能的异构体。

表1. 各实施例的化合物结构

实施例	卤化物片段	结构	化合物
2	无		WX002
			WX002A 或 WX002B
			WX002B 或 WX002A
3	WX001-5 水解脲基		WX003

4			WX004
			WX004A 或 WX004B
			WX004B 或 WX004A
5			WX005
6			WX006
7			WX007
			WX007A 或 WX007B

			WX007B 或 WX007A
8			WX008
			WX008A 或 WX008B
			WX008B 或 WX008A
9			WX009
			WX009A 或 WX009B
			WX009B 或 WX009A

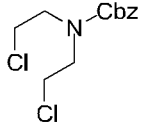
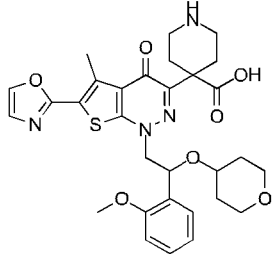
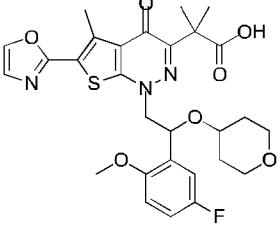
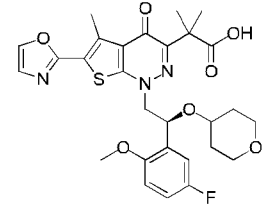
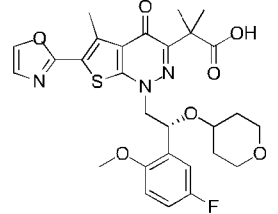
10			WX010
16	MeI; BB-3 中间体 中的甲氧基苯 换成对氟甲氧 基苯		WX016
			WX016A 或 WX016B
			WX016B 或 WX016A

表 2. 各实施例的 NMR 和 MS 数据

实施例	化合物	NMR	MS <i>m/z</i> :
1	SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 100 x 4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 2.5 min, 回到 5%平衡 1 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 波长: 220 nm。		
	WX001	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 5.42 - 5.38 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.35 - 3.08 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.77 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 5H), 1.12 - 1.09 (m, 1H). SFC 检测为一对消旋体, 比例为 1: 1。	580.1 (M+H) $^{+}$

	WX001A	SFC 保留时间 3.954 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 5.42 - 5.38 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.11 - 3.17 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 2.17 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.48 - 1.46 (m, 2H), 1.12 - 1.08 (m, 1H).	
	WX001B	SFC 保留时间 4.388 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 5.41 - 5.38 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.11 - 3.17 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.42 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 1.77 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 3H), 1.48 - 1.46 (m, 2H), 1.11 - 1.08 (m, 1H).	
2	WX002	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.82 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.71 - 1.72 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 1H).	525.1 (M+H) ⁺
3	SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3 100 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺的甲醇溶液; 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 2.5 min, 回到 5%平衡 1 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 40℃; 波长: 220 nm。		
	WX003	粗品直接 SFC 纯化。SFC 检测为外消旋体, 比例为 1: 1。	525.9 (M+H) ⁺

4	WX003A	SFC 保留时间 2.343 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 – 6.97 (m, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 1H), 5.41 – 5.38 (m, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.61 – 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.08 – 1.05 (m, 1H).	
	WX003B	SFC 保留时间 2.685 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 1H), 5.41 – 5.38 (m, 1H), 4.42 – 4.38 (m, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.61 – 1.60 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.08 – 1.06 (m, 1H).	
	SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 100 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺的乙醇溶液; 梯度: B 在 2.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 2 min, 回到 5%平衡 1 min。流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40 °C; 波长: 220 nm。		
	WX004	氢化后拿到的粗品直接 SFC 分离拿到对映异构体。 SFC 检测为外消旋体, 比例为 1: 1。	
	WX004A	SFC 保留时间 3.636 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.84 – 6.82 (m, 1H), 5.42 – 5.40 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.64 - 1.62 (m, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 8H), 1.16 - 1.14 (m, 1H).	554.0 (M+H) ⁺

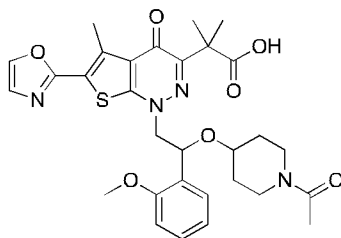
	WX004B	SFC 保留时间 3.940 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 6.84 – 6.82 (m, 1H), 5.43 – 5.40 (m, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.64 - 1.62 (m, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 8H), 1.19 - 1.16 (m, 1H).	
5	WX005	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 4H).	552.1 (M+H) ⁺
6	WX006	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.51 - 1.48 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H).	566.2 (M+H) ⁺
7	SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 50 x 3 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05%二乙胺的异丙醇溶液; 梯度: B 在 2.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 0.35 min, 0.15 分钟从 40%回到 5%。流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40℃; 波长: 220nm。		
	WX007	粗品直接 SFC 分离拿到对映异构体。SFC 检测为外消旋体, 比例为 1: 1。	594.0 (M+H) ⁺
	WX007A	SFC 保留时间 1.875 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.34-3.30	

		(m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 4H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 5H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.12- 1.09 (m, 1H).	
	WX007B	SFC 保留时间 2.177 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.26-2.07 (m, 4H), 1.74-1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 5H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 1H).	
8	SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralpak AD-3 100 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺的异丙醇溶液; 梯度: B 在 2.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 0.35 min, 0.15 分钟从 40%回到 5%。流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40 °C; 波长: 220 nm。		
	WX008	粗品直接 SFC 分离拿到对映异构体。SFC 检测为外消旋体, 比例为 1: 1。	
	WX008A	SFC 保留时间 2.017 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 5H), 3.79 - 3.61 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 1H).	596.1 (M+H) ⁺

	WX008B	SFC 保留时间 2.336 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 1H).	
9	SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralcel AD-3 100 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺乙醇溶液; 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 2.5 min, 回到 5%平衡 1 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 40 °C; 波长: 220 nm。		
	WX009	粗品直接 SFC 分离拿到对映异构体。SFC 检测为外消旋体, 比例为 1: 1。	562.1 (M+H) ⁺
	WX009A	SFC 保留时间为 3.273 min. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 1H), 1.19 - 1.17 (m, 1H).	
	WX009B	SFC 保留时间为 3.674 min. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.93 -6.91 (m, 1H), 5.53-5.51 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 1H).	

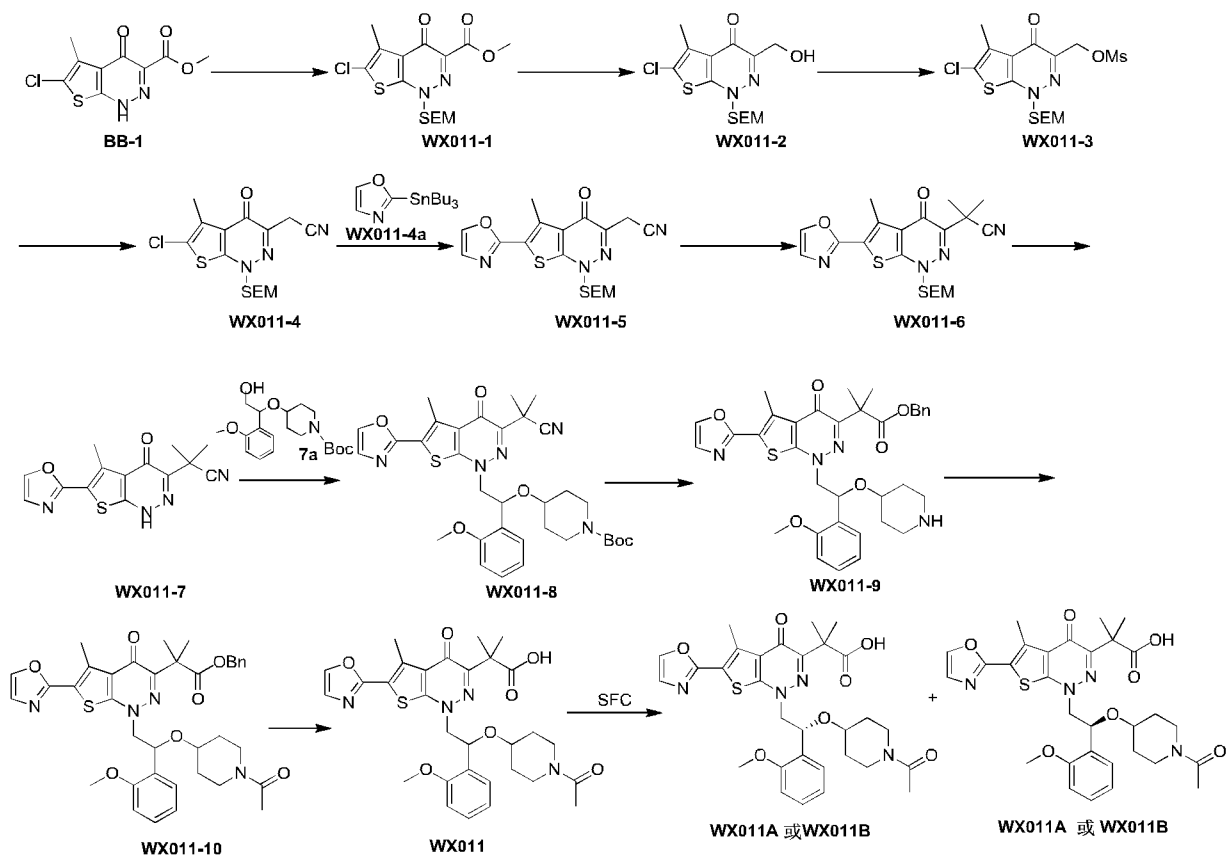
10	WX010	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 - 8.70 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 2H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 5H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.05 - 0.94 (m, 1H)	595.1 (M+H) ⁺
16	SFC 检测方法: 色谱柱: Lux 3u Cellulose-2 150*4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺乙醇溶液; 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 2.5 min, 回到 5%平衡 1 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40 °C; 波长: 220 nm。		572.1 (M+H) ⁺
	WX016A	SFC 保留时间为 3.725 min. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.69 (s, 1 H), 7.20 – 7.22 (m, 2 H), 6.93 – 6.91 (m, 1 H), 6.77 – 6.73 (m, 1 H), 5.37 – 5.36 (m, 1 H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.70 – 3.67 (m, 1 H), 3.48 -3.43 (m, 1 H), 3.32 – 3.17 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.68 – 1.62 (m, 1 H), 1.59 – 1.53 (m, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.18 – 1.13 (m, 1 H), 0.83 – 0.79 (m, 1 H).	
	WX016B	SFC 保留时间为 6.972min. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (s, 1 H), 7.24 – 7.23 (m, 2 H), 7.00 – 6.97 (m, 1 H), 6.82 – 6.79 (m, 1 H), 5.44 – 5.41 (m, 1 H) 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.17 – 4.14 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76 – 3.73 (m, 1 H), 3.56 – 3.49 (m, 1 H), 3.39 – 3.23 (m, 3 H), 2.97 (s, 3 H) 1.73 – 1.70 (m, 1 H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.25 – 1.16 (m, 1 H) 0.83 – 0.85 (m, 1 H).	

实施例 11: WX011



WX011

合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX011-1** 的合成

将化合物 **BB-1** (20 g, 77.32 mmol) 溶解于 DMF (270 mL) 中, 加入 NaH (4.02 g, 60% 分散于矿物油中, 100.51 mmol), 0 °C 搅拌 30 分钟后加入 SEM-Cl (15 mL, 84.75 mmol), 室温反应 1 小时。反应液用水 (800 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (400 mL × 2) 萃取, 有机相合并后用饱和食盐水 (100 mL × 4) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 所得残留物经层析柱分离得到目标化合物 **WX011-1**。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.52 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.66 – 3.62 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H), 1.00 – 0.96 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H)。

步骤 2: 化合物 **WX011-2** 的合成

将化合物 **WX011-1** (10 g, 25.71 mmol) 溶解于甲醇 (100 mL) 中, 加入硼氢化锂 (2.8 g, 128.55 mmol), 室温反应 2 小时。反应液用水 (200 mL) 淬灭, 减压除去甲醇, 乙酸乙酯 (300 mL × 2) 萃取, 有机相合并, 饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 所得残留物直接用于下步反应。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 3.64 – 3.60 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.00 – 0.95 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H)。

步骤 3: 化合物 **WX011-3** 的合成

将化合物 **WX011-2** (8 g, 22.16 mmol) 和三乙胺 (6.2 mL, 44.33 mmol) 溶解于二氯甲烷 (100 mL) 中, 0 °C 加入 MsCl (2.3 mL, 29.68 mmol), 加完后继续反应 1 小时。反应液用冰水 (100 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (60 mL × 2) 萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 所得残留物直接用于下步反应。

步骤 4: 化合物 **WX011-4** 的合成

将化合物 **WX011-3** (8.5 g, 19.36 mmol) 溶于 DMF (100 mL) 中, 加入 NaCN (4.07 g, 83.04 mmol), 室温反应 2 小时。反应完成后, 用水 (200 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。有机相合并, 饱和食盐水 (100 mL × 4) 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 所得残留物通过层析柱分离得到目标化合物 **WX011-4**。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.51 (s, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.66 – 3.62 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 0.99 – 0.95 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H)。

步骤 5: 化合物 **WX011-5** 的合成

将化合物 **WX011-4** (2.5 g, 6.76 mmol), 2- (三正丁基锡) 噁唑 (6.05 g, 16.89 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 中, 加入四 (三苯基膦) 钯 (1.56 g, 1.35 mmol), 氮气置换 3 次后, 升温至 120 °C 反应 4 小时。降到室温, 饱和氟化钾 (20 mL) 淬灭, 加入水 (80 mL), 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压除去溶剂, 残留物通过层析柱分离得到目标化合物 **WX011-5**。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.71 – 3.67 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.02 – 0.98 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H)。

步骤 6: 化合物 **WX011-6** 的合成

将化合物 **WX011-5** (1.9 g, 4.72 mmol) 和碘甲烷 (1.6 mL, 25.50 mol) 溶解于 THF (20 mL) 中, 0 °C 滴加叔丁醇钾溶液 (1 M, 14.2 mL, 14.2 mmol), 室温反应 1 小时。反应用水 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后, 滤液减压除去溶剂所得残留物直接用于下步反应。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.70 – 3.65 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.64 (s, 6 H), 1.00 – 0.96 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H)。

步骤 7: 化合物 **WX011-7** 的合成

将化合物 **WX011-6** (1 g, 2.32 mmol) 加入到 TBAF (1 M, 15 mL, 15 mmol) 的 THF 溶液中, 室温反应 1 小时。反应完毕后, 用水 (80 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用水 (50 mL × 5)

洗，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后，滤液减压除去溶剂所得残留物直接用于下步反应。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 1.81 (s, 6 H)。

步骤 8: 化合物 **WX011-8** 的合成

将化合物 **WX011-7** (0.56 g, 1.86 mmol)，化合物 **WX011-7a** (786 mg, 2.24 mmol) 和三苯基膦 (978 mg, 3.73 mmol) 加入至四氢呋喃 (10 mL) 中，0 °C 下加入 DIAD (730 μL, 3.75 mmol)，室温反应 15 小时。反应完成后，减压除去溶剂，所得残留物直接用于下步反应。LCMS: [M+Na] = 656.2。

步骤 9: 化合物 **WX011-9** 的合成

将化合物 **WX011-8** (0.9 g, 1.42 mmol) 溶解在苄醇 (15 mL) 中，加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 15 mL)，50 °C 反应 1 小时。反应完毕后，减压除去溶剂，所得残留物用甲基叔丁基醚 (150 mL) 打浆得到目标化合物 **WX011-9**。LCMS: [M+H]⁺ = 643.4。

步骤 10: 化合物 **WX011-10** 的合成

往化合物 **WX011-9** (0.1 g, 155.58 μmol) 中加入二氯甲烷 (0.7 mL)，加入氢氧化钠 (1 M, 0.8 mL)，加入乙酰氯 (44 μL, 622 μmol)，室温反应 1 小时。二氯甲烷 (5 mL x 2) 萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后，滤液减压除去溶剂。所得残留物经制备色谱 (盐酸条件) 分离拿到目标化合物 **WX011-10**。LCMS: [M+H]⁺ = 707.1。

步骤 11: 化合物 **WX011** 的合成

将化合物 **WX011-10** (50 mg, 73.01 μmol) 溶解于甲醇 (5 mL) 中，氮气气氛下加入 10% 的 Pd/C (100 mg)，氢气置换 3 次后，于氢气气氛 (15 Psi) 下室温反应 1 小时。反应液过滤、减压除掉溶剂得到残留物，残留物经制备色谱 (盐酸条件) 分离拿到目标化合物 **WX011**。

化合物 **WX011** 经过超临界流体色谱检测 (色谱柱: (S,S)Whelk-01, 100 x 4.6 mm I.D., 5 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺的甲醇溶液; 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5% 到 40%, 40% 保持 2.5 min, 回到 5% 平衡 1 分钟; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 40 °C; 波长: 220 nm) 分析为外消旋化合物。分离得到手性异构体 **WX011A** 和 **WX011B**，其保留时间分别为 3.078 min, 3.734 min。

WX011A, ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1 H), 7.47 – 7.42 (m, 1 H), 7.30 – 7.26 (m, 2 H), 6.99 – 6.96 (m, 1 H), 6.86 – 6.84 (m, 1 H), 5.47 – 5.42 (m, 1 H), 4.39 – 4.30 (m, 1 H), 4.15 – 4.10 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.47 – 3.00 (m, 5 H), 2.95 (s, 3 H), 1.93, 1.91 (2s, 3 H), 1.54 – 1.19 (m, 10 H); LCMS (5 – 95 AB/ 1.5 min): Rt = 0.904; [M+Na] = 617.3。

WX011B, ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1 H) 7.47 – 7.42 (m, 1 H) 7.30 – 7.26 (m, 2 H) 6.99 – 6.96 (m, 1 H) 6.86 – 6.84 (m, 1 H) 5.47 – 5.42 (m, 1 H) 4.39 – 4.33 (m, 1 H) 4.15 – 4.10 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.47 – 3.00 (m, 5 H) 2.95 (s, 3 H) 1.93, 1.91 (2s, 3 H) 1.54 – 1.19 (m, 10 H); LCMS (5 – 95 AB/ 1.5 min): Rt = 0.904; [M+Na] = 617.4。

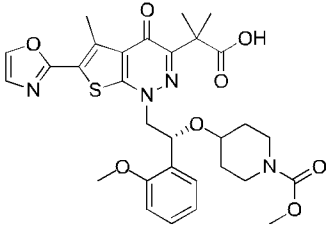
			WX015B 或 WX015A
--	--	--	----------------------------

表 4. 各实施例的 NMR 和 MS 数据

实施例	化合物	NMR	MS <i>m/z</i> :
12	SFC 检测方法: 色谱柱: (S,S)Whelk-01, 100 x 4.6 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺甲醇溶液; 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 2.5 min, 回到 5%平衡 1 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 波长: 220 nm。		
	WX012	SFC 检测为一对消旋体, 比例为 1: 1。	631.1 (M+H) ⁺
	WX012A	SFC 保留时间 2.649 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1 H) 7.41 – 7.39 (m, 1 H) 7.28 – 7.26 (m, 2 H) 6.99 – 6.95 (m, 1 H) 6.87 – 7.85 (m, 1 H) 5.43 – 5.41 (m, 1 H) 4.40 – 4.37 (m, 1 H) 4.11 – 4.06 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.45 – 3.41 (m, 1 H) 3.15 – 3.00 (m, 1 H) 2.90 (s, 1 H) 2.85 – 2.72 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.30 -2.27 (m, 1 H) 1.66 – 1.18 (m, 10 H).	
	WX012B	SFC 保留时间 3.874 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1 H) 7.41 – 7.39 (m, 1 H) 7.28 – 7.26 (m, 2 H) 6.99 – 6.95 (m, 1 H) 6.87 – 7.85 (m, 1 H) 5.43 – 5.41 (m, 1 H) 4.40 – 4.37 (m, 1 H) 4.11 – 4.06 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.45 – 3.41 (m, 1 H) 3.15 – 3.00 (m, 1 H) 2.90 (s, 1 H) 2.85 – 2.72 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.30 -2.27 (m, 1 H) 1.66 – 1.18 (m, 10 H).	
13	WX013	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.84 – 7.82 (m, 1 H), 7.45 – 7.30 (m, 3 H), 7.10 – 7.09 (m, 1 H), 7.0 – 6.98 (m, 1 H), 5.60 – 5.52 (m, 1 H) 4.53 – 4.49 (m, 1 H), 4.25 – 4.22 (m, 1 H), 3.98 – 3.96 (m, 4 H), 3.65 – 3.65 (m, 1 H), 3.03 – 2.99 (m, 5 H), 2.65 – 2.35 (m, 4 H), 1.70 – 1.50 (m, 10 H).	567.4 (M+H) ⁺

14	WX014	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1 H) 7.44 – 7.43 (m, 1 H) 7.26 – 7.20 (m, 2 H) 6.99 – 6.95 (m, 1 H) 6.84 – 7.82 (m, 1 H) 5.42 – 5.41 (m, 1 H) 4.38 – 4.34 (m, 1 H) 4.18 – 4.12 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.45 – 3.42 (m, 1 H) 3.29 – 3.19 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.95 – 2.85 (m, 2 H) 1.52 (s, 3 H) 1.50 (s, 3 H) 1.35 – 1.31 (m, 3 H) 1.18 (s, 9 H) 1.04 – 1.03 (m, 1 H).	653.1 (M+H) ⁺
15	SFC 检测方法: 色谱柱: Chiralcel OJ-3, 100 x 4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相: A: 超临界二氧化碳, B: 0.05% 二乙胺乙醇溶液; 梯度: 梯度: B 在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 40%保持 2.5 min, 回到 5%平衡 1 分钟; 流速: 2.5 mL/min; 柱温: 40 °C; 波长: 220 nm。		
	WX015	氢化后拿到的粗品直接 SFC 分离拿到对映异构体。 SFC 检测为外消旋体, 比例为 1: 1。	611.4 (M+H) ⁺
	WX015A	SFC 保留时间 2.475 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1 H) 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1 H) 7.28 – 7.20 (m, 2 H) 7.00 – 6.95 (m, 1 H) 6.85 – 7.83 (m, 1 H) 5.43 – 5.41 (m, 1 H) 4.38 – 4.34 (m, 1 H) 4.16 – 4.11 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.45 – 3.05 (m, 5 H) 2.96 (s, 1 H) 1.60 – 1.10 (m, 10 H).	
	WX015B	SFC 保留时间 2.658 min ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1 H) 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1 H) 7.28 – 7.20 (m, 2 H) 7.00 – 6.95 (m, 1 H) 6.85 – 7.83 (m, 1 H) 5.43 – 5.41 (m, 1 H) 4.38 – 4.34 (m, 1 H) 4.16 – 4.11 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.45 – 3.05 (m, 5 H) 2.96 (s, 1 H) 1.60 – 1.10 (m, 10 H).	

实验例 1: 体外评价

实验目的:

通过测定 IC₅₀ 值来评价受试化合物对乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)的抑制能力。

实验材料:

1. 蛋白: 人源乙酰辅酶 A 羧化酶 1(hACC1)和人源乙酰辅酶 A 羧化酶 2(hACC2)。

2. 底物: NaHCO_3
3. 辅因子: 乙酰辅酶 A, ATP
4. 激活剂: 柠檬酸钾

实验方法:

1. 在孔板的微孔中加入 1 倍的酶/底物/辅因子。
2. 利用 Acoustic 技术, 向上述酶的混合物中, 加入化合物的 DMSO 溶液, 预孵化 15 分钟。
3. 向其中加入 ATP 引发反应, 摇匀。
4. 室温下孵化 1 小时。
5. 淬灭反应后, 继续孵化 40 分钟。
6. 加入检测试剂, 孵化 30 分钟。
7. 测试荧光。
8. 分析数据: 基于 ADP 的标准曲线, 将荧光信号转化成 ADP 产物浓度并计算酶活。利用 Graphpad Prism 软件拟合曲线, 得到 IC_{50} 值。实验结果如表 5 所示。

表 5. 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物	hACC1 (nM)	hACC2 (nM)
WX001B	4.9	8
WX002	53.6	8.7
WX003B	10.9	3.4
WX004B	14.1	10.3
WX005	46.6	45
WX006	20.3	22.1
WX007B	9.1	12.6
WX008B	5.3	13.9
WX009B	5.6	11
WX010	83.9	70.7
WX011	26	10.9
WX012	14.2	5.7
WX014	26	7.2
WX015	20.2	7.0
WX016B	11.1	4.8

结论：本发明化合物对人源 ACC1/ACC2 酶很强的抑制活性。

实验例 2：化合物的药代动力学评价

实验目的：

测试化合物在C57BL/6小鼠体内的药代动力学

实验材料：

C57BL/6小鼠 (雄性, 18 - 30 g, 7~9周龄, 上海灵畅生物科技有限公司)

实验操作：

将试验化合物的澄清溶液(0.5 mg/ml 10% DMSO、10%聚乙二醇硬脂酸酯、80%水)经尾静脉注射到4只雄性C57BL/6小鼠体内(过夜禁食, 7-9周龄), 给药剂量为2.0 mg/kg。将试验化合物的混悬液或澄清溶液(1 mg/ml 10% PEG400、90% (0.5%甲基纤维素+ 0.2% Tween 80))灌胃给予4只雄性C57BL/6小鼠(过夜禁食, 7-9周龄), 给药剂量为10 mg/kg。

每两只小鼠一组, 交叉采血, 每只小鼠采4~5个时间点。小鼠静脉或灌胃给药后于0.0833h(仅IV组)、0.25 h、0.5 h、1.0 h、2.0 h、4.0 h、6.0 h、8.0 h 和24 h从隐静脉穿刺采血约30 μ L置于添加了EDTA-K2的抗凝管中, 离心分离血浆。采用LC-MS/MS法测定血药浓度, 使用WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果如表6所示：

表6. 药代动力学测试结果

供试品(各实施例 所制得的化合物)	清除率 (mL/min/kg)	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	浓度积分 AUC (nM.hr)	生物利用度 F (%)
WX004B	27.3	1.85	7211	66.7
WX008B	51.9	0.60	304	5.86
WX009B	92.1	0.61	40	1.26

结论：本发明化合物可以显著提高小鼠药代动力学单项或部分指标。

实验例 3：HFD+CCl₄ 诱导的 NASH 小鼠模型中的体内药效学研究

实验目的：

本研究的目的是研究化合物在 HFD+CCl₄ 小鼠模型中对 NASH 及肝纤维化的改善作用, 以 I-181 为参比化合物。

I-181 为 Acetyl-CoA Carboxylase 抑制剂, 目前正在进行非酒精性脂肪性肝疾病 (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) 的临床 II 期研究。本研究所用的 HFD+CCl₄ 小鼠模型是一种模拟人类非酒精性脂肪性肝病进展为 NASH 过程的动物模型, 高脂饲料导致脂肪在肝细胞中堆积、变性; CCl₄ (腹腔注射, 每周两次) 模拟肝损伤的“二次打击”。该模型稳定可靠, 与人 NASH 的发病机制具有很高的相似性, 具备了

NASH 主要病理特点，包括脂肪变、凋亡、炎症和纤维化，同时也表现出血浆转氨酶（ALT 和 AST）水平升高。

实验设计：

本试验的造模包括高脂饲料喂养和 CCl₄ 诱导两个步骤，首先以高脂饲料喂养小鼠诱导产生非酒精性脂肪肝，挑选体重>38g 的小鼠，继续饲喂高脂饲料的同时，腹腔注射给与 25% CCl₄，0.5 mg/kg，每周两次，共四周。将开始给 CCl₄ 的当天定为第 0 天，开始 CCl₄ 的时间定为第 0 小时，在开始给 CCl₄ 的当天，开始灌胃给药，各组的给药体积为 5 mL/kg，每天一次，持续 4 周（28 天）。CCl₄ 的注射时间应与当天的第一次给药时间点间隔 4 小时以上。实验一共分为 6 组，即健康对照组、模型组、参比化合物组(GS-0976)、受试化合物组（WX004B，三个剂量）。健康对照组为 10 只正常小鼠，实验期间给予普通饲料喂养，不注射 CCl₄；50 只肥胖小鼠用于模型组及给药组，每组为 10 只小鼠，分组后开始腹腔注射 CCl₄ 并分别给予不同剂量的药物。分组和剂量设计如表 7 所示。

表 7. 动物分组及给药方案

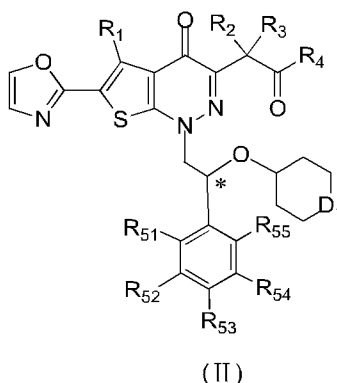
组别	动物数量	待测化合物	溶媒	给药方案 (剂量 给药方式 频率 总时长)	饲料及 CCl ₄ 注射
健康对照组	10	溶媒	40%聚乙二醇 /10%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯 /50%水	0 灌胃 QD 第 0-27 天	普通饲料， 不注射 CCl ₄
模型组	10	溶媒	40%聚乙二醇 /10%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯 /50%水	0 灌胃 QD 第 0-27 天	高脂饲料， 注射 CCl ₄
I-181, 3mpk	10	I-181	40%聚乙二醇 /10%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯 /50%水	3 mg/kg 灌胃 QD 第 0-27 天	高脂饲料， 注射 CCl ₄
WX004B,0.5mpk	10	WX004B	40%聚乙二醇 /10%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯 /50%水	0.5 mg/kg 灌胃 QD 第 0-27 天	高脂饲料， 注射 CCl ₄
WX004B, 1mpk	10	WX004B	40%聚乙二醇 /10%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯 /50%水	1 mg/kg 灌胃 QD 第 0-27 天	高脂饲料， 注射 CCl ₄
WX004B, 3mpk	10	WX004B	40%聚乙二醇 /10%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯 /50%水	3 mg/kg 灌胃 QD 第 0-27 天	高脂饲料， 注射 CCl ₄

实验结果：

在高脂饮食和 CCl₄ 联合诱导的小鼠模型中，WX004B 不论在 NAS 以及纤维化两个维度均达到与参比化合物更高剂量下相同的药效。

权利要求

1. 式 (II) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

D₁ 选自 -O- 和 -N(R₆)-;

R₁ 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_a 取代;

R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₆ 烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者, R₂ 与 R₃ 相互连接形成一个环, 其环选自 C₃₋₇ 环烷基和 4~7 元杂环烷基, 所述 C₃₋₇ 烷基和 4~7 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

R₄ 选自 OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氨基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄ 和 R₅₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₁₋₆ 烷氧基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氨基和 C₁₋₆ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

R₆ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-任选被 R_g 取代;

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f 和 R_g 分别独立地选自 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 和 NH₂;

所述 4~7 元杂环烷基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S-和 N 的杂原子或杂原子团;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

2. 根据权利要求 1 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f 和 R_g 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂。

3. 根据权利要求 1 或 2 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 和 CH₃。

4. 根据权利要求 1 或 2 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R₂ 选自 H、F、Cl、Br、I、

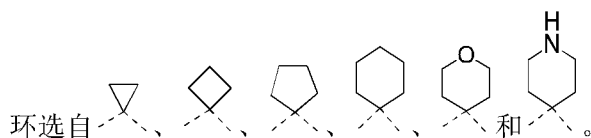
OH、NH₂、CH₃ 和 Et。

5.根据权利要求 1 或 2 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 和 Et。

6.根据权利要求 1 或 2 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 与 R₃ 相互连接形成一个环，其环选自 C₃₋₆ 环烷基和 5~6 元杂环烷基，所述 C₃₋₆ 环烷基和 5~6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代。

7.根据权利要求 6 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 与 R₃ 相互连接形成一个环，其环选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和哌啶基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代。

8.根据权利要求 7 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 与 R₃ 相互连接形成一个环，其



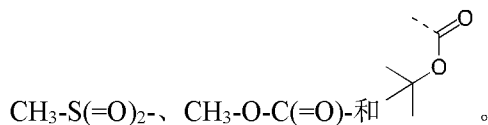
9.根据权利要求 1 或 2 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₄ 选自 OH 和 NH₂。

10.根据权利要求 1 或 2 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄ 和 R₅₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基和 C₁₋₃ 烷氧基，其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基和 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代。

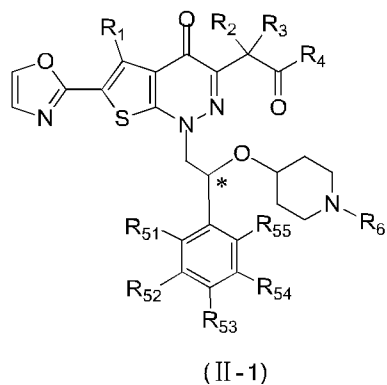
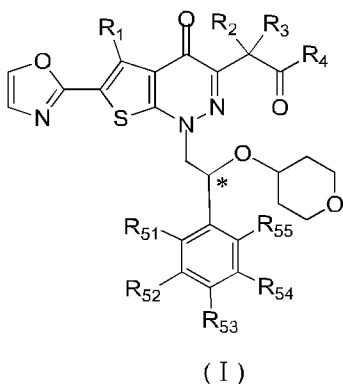
11.根据权利要求 10 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄ 和 R₅₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃、Et 和 。

12.根据权利要求 1 或 2 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₆ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₄ 烷基-O-C(=O)-，其中所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-和 C₁₋₄ 烷基-O-C(=O)-任选被 R_g 取代。

13.根据权利要求 12 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₆ 选自 H、CH₃、CH₃-C(=O)-、



14.根据权利要求 1~13 任意一项所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其化合物选自



其中,

R₁ 如权利要求 1 或 3 所定义;

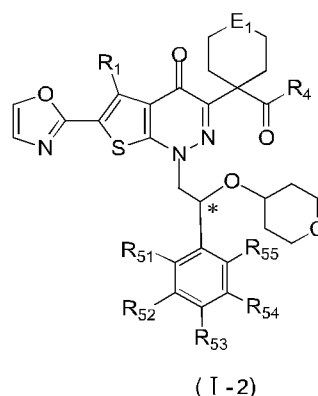
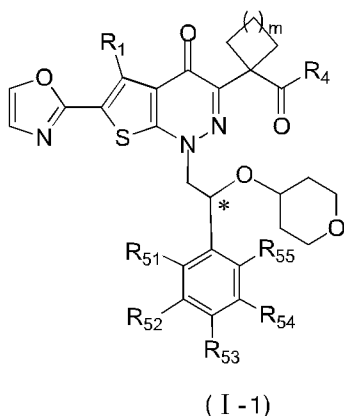
R₄ 如权利要求 1 或 9 所定义;

R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄ 和 R₅₅ 如权利要求 1、10 或 11 所定义;

R₆ 如权利要求 1、12 或 13 所定义;

带“*”碳原子为手性碳原子,以(R)或(S)单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

15.根据权利要求 14 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其化合物选自



其中,

m 为 0、1、2 或 3;

E₁ 为-O-或-NH-;

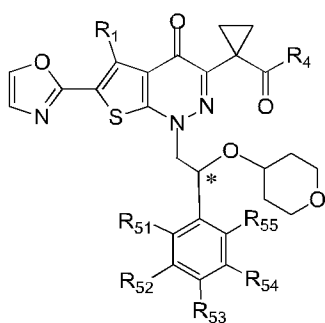
R₁ 如权利要求 1 或 3 所定义;

R₄ 如权利要求 1 或 9 所定义;

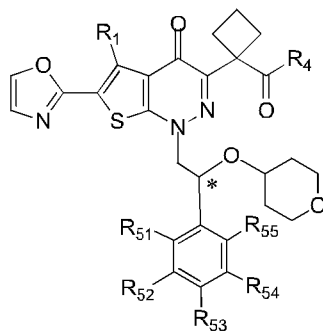
R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄ 和 R₅₅ 如权利要求 1、10 或 11 所定义;

带“*”碳原子为手性碳原子,以(R)或(S)单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

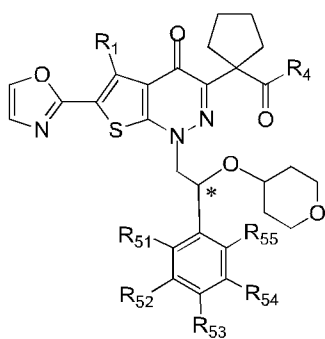
16.根据权利要求 15 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其化合物选自



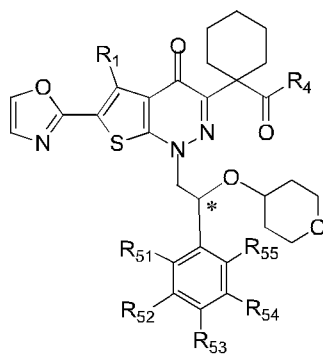
(I-1A)



(I-1B)



(I-1C)



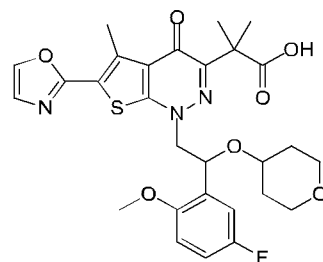
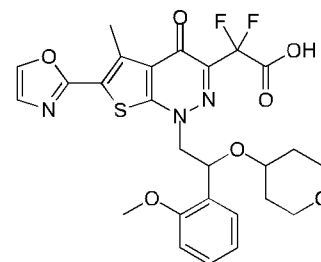
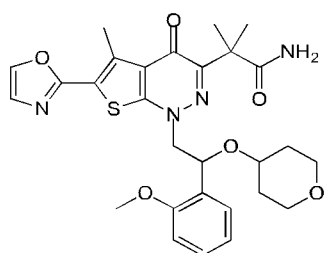
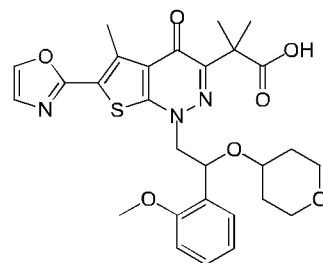
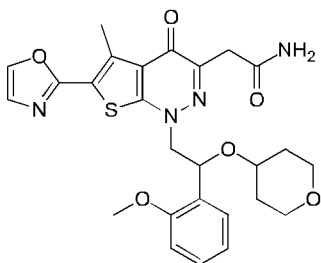
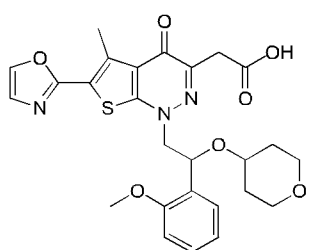
(I-1D)

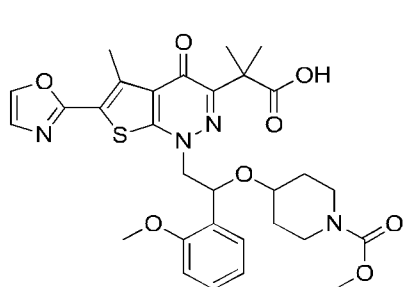
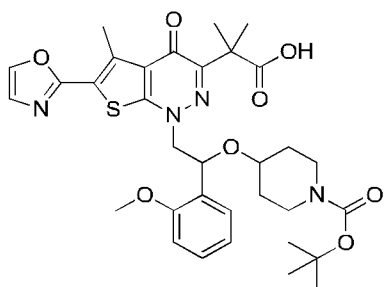
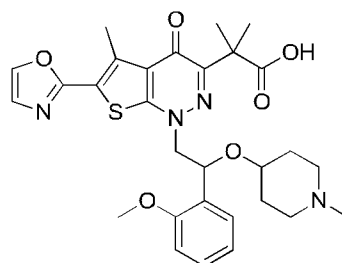
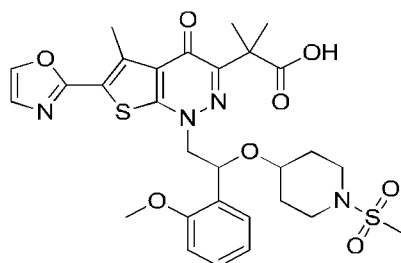
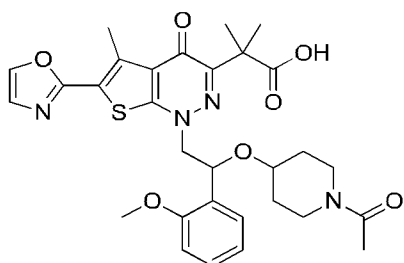
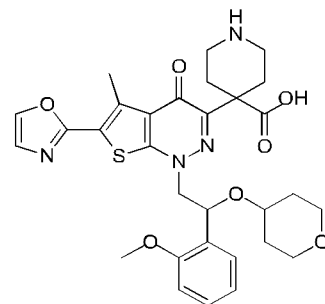
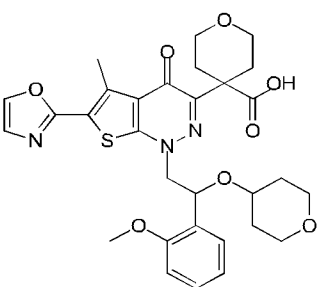
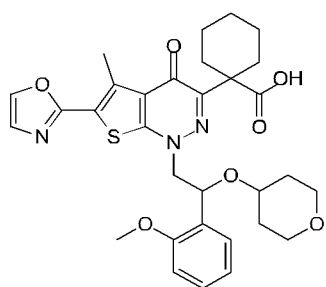
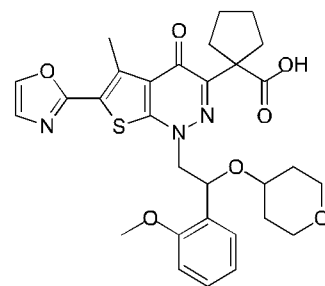
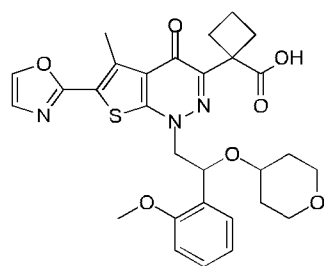
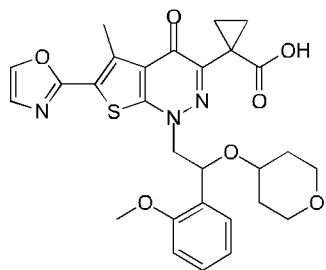
其中，

R_1 、 R_4 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 R_{55} 如权利要求 15 所定义；

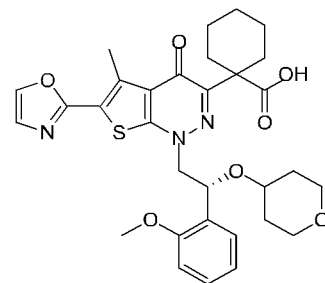
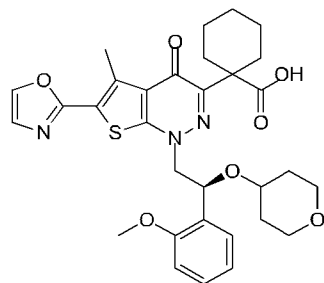
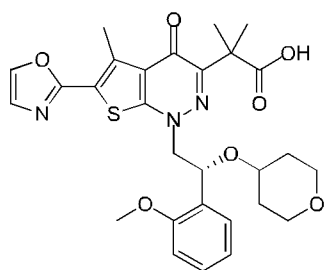
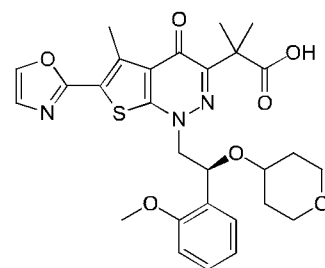
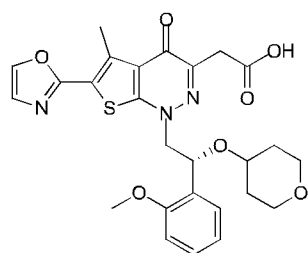
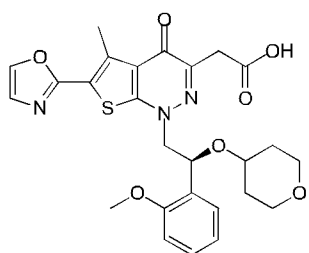
带“*”碳原子为手性碳原子，以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

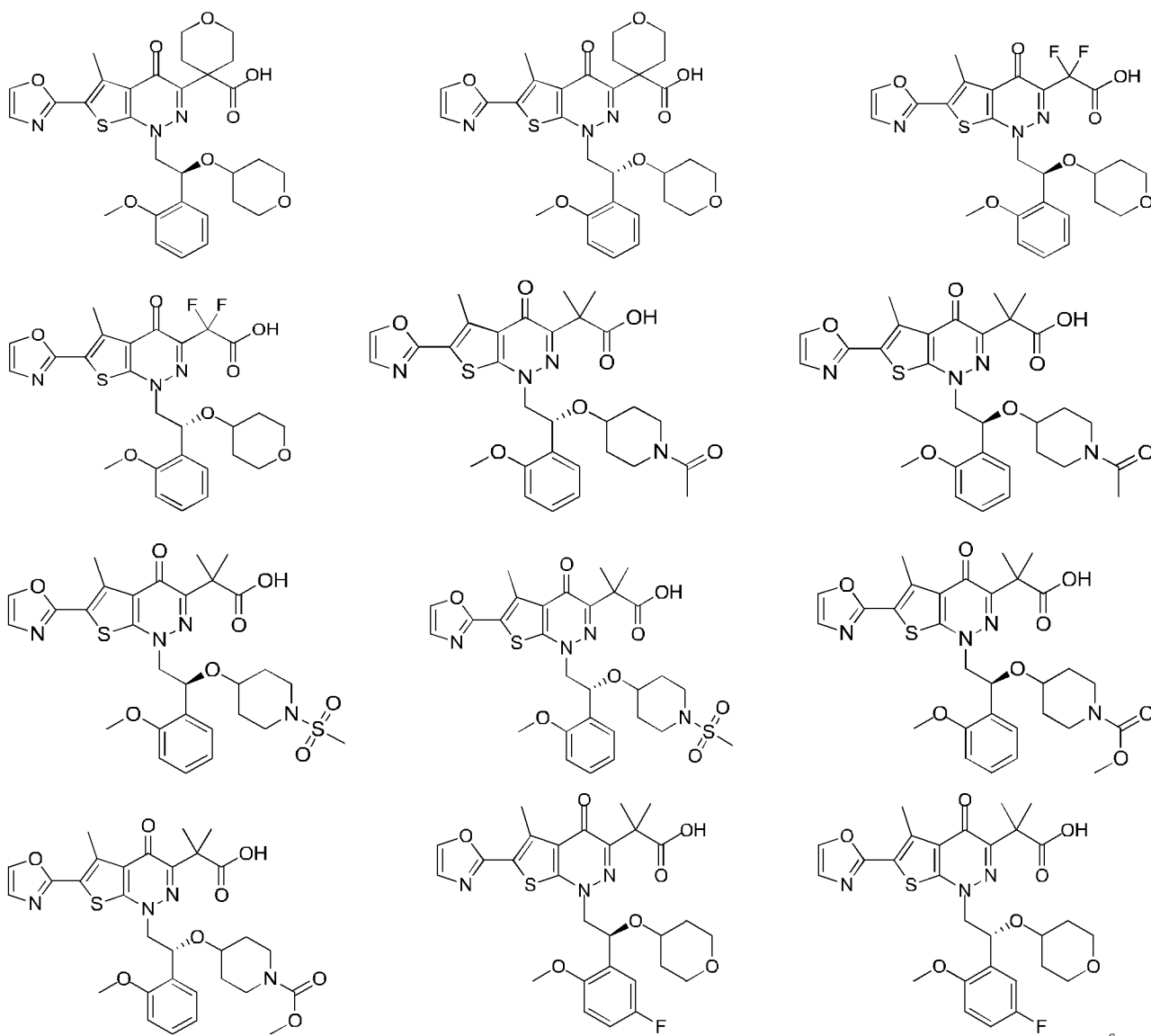
17. 下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，





18. 根据权利要求 17 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/090164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i;
A61P 17/10(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, Registry, Caplus: 乙酰辅酶A羧化酶, 糖尿病, 肥胖, 脂肪酸, 噻吩并哒嗪酮, acetyl coenzyme A carboxylase inhibitors, acetyl CoA carboxylase inhibitors, diabetes, fatty acid, ACC.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017147161 A1 (MOHAN, R.) 31 August 2017 (2017-08-31) description, page 87, paragraphs 5-6 and 15	1-19
X	CN 105358152 A (NIMBUS APOLLO, INC.) 24 February 2016 (2016-02-24) compound I-30, and description, paragraphs 4-30	1-19
A	WO 2017075056 A1 (GILEAD APOLLO, LLC) 04 May 2017 (2017-05-04) description, pages 2-5	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2019

Date of mailing of the international search report

06 September 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/090164

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2017147161	A1	31 August 2017	None		
CN	105358152	A	24 February 2016	EP	2994138 A4	28 December 2016
				BR	112015028171 A2	25 July 2017
				HK	1221410 A1	02 June 2017
				AU	2014262636 A1	26 November 2015
				JP	6417401 B2	07 November 2018
				AR	096241 A1	16 December 2015
				EP	2994138 A1	16 March 2016
				CA	2911926 A1	13 November 2014
				WO	2014182943 A1	13 November 2014
				MX	2015015417 A	21 June 2016
				US	9988399 B2	05 June 2018
				EA	201591959 A1	31 March 2016
				JP	2016526024 A	01 September 2016
				HK	1221659 A1	09 June 2017
				US	2016108060 A1	21 April 2016
				CL	2015003314 A1	15 July 2016
				KR	20160007598 A	20 January 2016
WO	2017075056	A1	04 May 2017	CA	3003275 A1	04 May 2017
				US	10179793 B2	15 January 2019
				BR	112018008227 A2	23 October 2018
				MX	2018005292 A	01 August 2018
				IL	258636 D0	28 June 2018
				KR	20180067603 A	20 June 2018
				AR	106472 A1	17 January 2018
				JP	2018538246 A	27 December 2018
				EA	201890749 A1	30 November 2018
				AU	2016344392 A1	10 May 2018
				EP	3368540 A1	05 September 2018
				CN	108368125 A	03 August 2018
				US	2017145028 A1	25 May 2017
				SG	11201802989 A1	30 May 2018
				IN	201817016491 A	10 August 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/090164

A. 主题的分类 C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 17/10(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, Registry, Caplus: 乙酰辅酶A羧化酶, 糖尿病, 肥胖, 脂肪酸, 噻吩并吡嗪酮, acetyl coenzyme A carboxylase inhibitors, acetyl CoA carboxylase inhibitors, diabetes, fatty acid, ACC.														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017147161 A1 (MOHAN RAJU) 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31) 说明书第87页、第5-6、15段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105358152 A (尼普斯阿波罗有限公司) 2016年 2月 24日 (2016 - 02 - 24) 化合物I-30, 说明书第4-30段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017075056 A1 (GILEAD APOLLO LLC) 2017年 5月 4日 (2017 - 05 - 04) 说明书第2-5页</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2017147161 A1 (MOHAN RAJU) 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31) 说明书第87页、第5-6、15段	1-19	X	CN 105358152 A (尼普斯阿波罗有限公司) 2016年 2月 24日 (2016 - 02 - 24) 化合物I-30, 说明书第4-30段	1-19	A	WO 2017075056 A1 (GILEAD APOLLO LLC) 2017年 5月 4日 (2017 - 05 - 04) 说明书第2-5页	1-19
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	WO 2017147161 A1 (MOHAN RAJU) 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31) 说明书第87页、第5-6、15段	1-19												
X	CN 105358152 A (尼普斯阿波罗有限公司) 2016年 2月 24日 (2016 - 02 - 24) 化合物I-30, 说明书第4-30段	1-19												
A	WO 2017075056 A1 (GILEAD APOLLO LLC) 2017年 5月 4日 (2017 - 05 - 04) 说明书第2-5页	1-19												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2019年 8月 10日		国际检索报告邮寄日期 2019年 9月 6日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 韦欣煜 电话号码 86-(20)-28950956												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/090164

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO	2017147161	A1	2017年 8月 31日	无	
CN	105358152	A	2016年 2月 24日	EP	2994138 A4 2016年 12月 28日
				BR	112015028171 A2 2017年 7月 25日
				HK	1221410 A1 2017年 6月 2日
				AU	2014262636 A1 2015年 11月 26日
				JP	6417401 B2 2018年 11月 7日
				AR	096241 A1 2015年 12月 16日
				EP	2994138 A1 2016年 3月 16日
				CA	2911926 A1 2014年 11月 13日
				WO	2014182943 A1 2014年 11月 13日
				MX	2015015417 A 2016年 6月 21日
				US	9988399 B2 2018年 6月 5日
				EA	201591959 A1 2016年 3月 31日
				JP	2016526024 A 2016年 9月 1日
				HK	1221659 A1 2017年 6月 9日
				US	2016108060 A1 2016年 4月 21日
				CL	2015003314 A1 2016年 7月 15日
				KR	20160007598 A 2016年 1月 20日
WO	2017075056	A1	2017年 5月 4日	CA	3003275 A1 2017年 5月 4日
				US	10179793 B2 2019年 1月 15日
				BR	112018008227 A2 2018年 10月 23日
				MX	2018005292 A 2018年 8月 1日
				IL	258636 D0 2018年 6月 28日
				KR	20180067603 A 2018年 6月 20日
				AR	106472 A1 2018年 1月 17日
				JP	2018538246 A 2018年 12月 27日
				EA	201890749 A1 2018年 11月 30日
				AU	2016344392 A1 2018年 5月 10日
				EP	3368540 A1 2018年 9月 5日
				CN	108368125 A 2018年 8月 3日
				US	2017145028 A1 2017年 5月 25日
				SG	11201802989 A1 2018年 5月 30日
				IN	201817016491 A 2018年 8月 10日