

## (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  
2017 年 5 月 11 日 (11.05.2017)



(10) 国际公布号  
**WO 2017/076201 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/103336

(22) 国际申请日: 2016 年 10 月 26 日 (26.10.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510750793.3 2015 年 11 月 6 日 (06.11.2015) CN

(71) 申请人: 江苏豪森药业集团有限公司 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。上海翰森生物医药科技有限公司 (SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路 3728 号 2 号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 苏熠东 (SU, Yidong); 中国江苏省连云港经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。匡远卓 (KUANG, Yuanzhuo); 中国江苏省连云港经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。王宝珠 (WANG, Baozhu); 中国江苏省连云港经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。冯卫东 (FENG, Weidong); 中国江苏省连云港经济技术开发区, Jiangsu 222047

(CN)。钟慧娟 (ZHONG, Huijuan); 中国江苏省连云港经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (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, JP, KE, KG, 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。

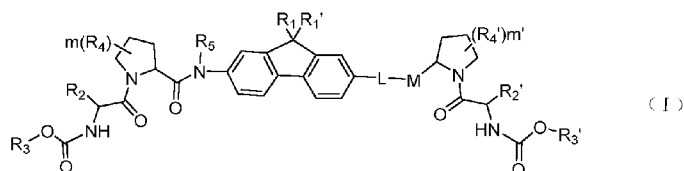
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HCV INHIBITORS, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: HCV 抑制剂、其制备方法与应用



(57) Abstract: HCV inhibitors with a structure as in formula I, preparation method and uses thereof, each substituent in the formula as defined in the description. The present series of compounds inhibits HCV activity and can be used in the development of medications to treat hepatitis C virus (HCV) infection, giving it broad application prospects.

(57) 摘要: 一种具有式 I 结构的 HCV 抑制剂、其制备方法与应用, 其中式中的取代基与说明书中的定义相同。该系列化合物具有抑制 HCV 的活性的作用, 可应用于治疗丙型肝炎病毒 (HCV) 感染相关疾病药物的开发, 具有广阔的应用前景。



WO 2017/076201 A1

## HCV 抑制剂、其制备方法与应用

### 技术领域

本发明属于药物开发领域，具体涉及一种 HCV 抑制剂、其制备方法与应用。

5

### 背景技术

丙肝病毒 HCV 属于黄病毒科家族，黄病毒科家族包括至少三个属：瘟病毒属(pestiviruses)，主要在牛和猪中引起疾病；黄病毒属(flaviviruses)，为登革热和黄热病等疾病的主要原因；以及丙型肝炎病毒属(hepaciviruses)，HCV 为此属唯一成员。黄病毒属成员超过 68 个，基于血清学亲缘关系可分为不同的组；临床症状呈现多样性，包括发热、脑炎和出血热等。全球所关注的与人类疾病有关的黄病毒属病毒包括登革出血热病毒(DHF)、黄热病病毒、休克综合征病毒和日本脑炎病毒。由于 HCV 基因组在结构和表型特征上与人黄病毒和瘟病毒相类似，将其归为黄病毒科 HCV。丙型肝炎病毒是正链 RNA 病毒，在核衣壳外包绕含脂质的囊膜，囊膜上有刺突。HCV 现有 Huh7, Huh7.5, Huh7.5.1 三种体外细胞培养系统。丙型肝炎病毒于 1974 年被首次发现，1989 年美国科学家迈克尔·侯顿(Michael Houghton)和他的同事们利用分子生物学方法找到了该病毒的基因序列，并克隆出了丙肝病毒，命名本病及其病毒为丙型肝炎(Hepatitis C)和丙型肝炎病毒(HCV)。

HCV 病毒体是包膜的正链 RNA 病毒，HCV-RNA 大约有 9500-10000bp 组成，5' 和 3' 非编码区(NCR) 分别有 319-341bp，和 27-55bp，含有几个顺向和反向重复序列，可能与基因复制有关，基因组排列顺序为 5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A/4B-NS5A-NS5B-3'，能编码一长度大约为 3014 个氨基酸的多聚蛋白前体，后者可经宿主细胞和病毒自身蛋白酶作用后，裂解成 10 种病毒蛋白，包括三种结构蛋白，即分子量 19KD 的核衣壳蛋白（或称核心蛋白，Core）和两种糖蛋白（分子量为 33KD 的 E1 蛋白，分子量 72Kd 的 E2 蛋白），p7 编码一种膜内在蛋白，其功能可能是一种离子通道。非结构蛋白部分则包括 NS2，NS3，NS4A，NS4B，NS5A 和 NS5B；非结构蛋白对病毒的生活周期非常重要。NS2/3 和 NS3/4A 具有蛋白酶活性，参与病毒多聚蛋白前体的切割。此外，NS3 蛋白还具有螺旋酶活性，参与解旋 HCV-RNA 分子，以协助 RNA 复制。NS5B 具有 RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性，参与 HCV 基因组复制；NS5B 缺乏校读功能，所以 HCV 病毒基因组复制时发生突变的频率很高。NS5A 的确切作用机理还不是很清楚，但 NS5A 可与多种宿主细胞蛋白相互作用，是病毒基因组复制以及病毒颗粒包装过程中不可缺少的一种蛋白，因此 NS5A 是开发 HCV 特异性抗病毒疗法的一个具吸引力的靶点。

已发现的 HCV 可分为六种基因型 1-6, 不同基因型对不同治疗的应答有所差别。HCV 具有显著异源性和高度可变性, 对已知全部基因组序列的 HCV 株进行分析比较发现其核苷酸和氨基酸序列存在较大差异, 并且 HCV 基因组各部位的变异程度不相一致, 如 5' -NCR 最保守, 同源性在 92-100%, 而 3' NCR 区变异程度较高。在 HCV 的编码基因中, C 区最保守、非结构(NS)区次之, 编码囊膜蛋白 E2/NS1 可变性最高称为高可变区。研究人员根据 HCV 基因组的序列相似性将 HCV 病毒分为不同的基因型, 每一基因型还可进一步分为不同的亚型, 迄今已发现至少已发现 6 种基因型 24 个亚型。HCV 不同基因型在世界各地分布不同, 基因 1 型、2 型、3 型在世界各地均存在, 基因 4 型和 5 型主要分布在中东和非洲, 基因 6 型主要发现于东南亚。美国主要为基因 1 型, 约占 HCV 病人的 70% (其中 1a 约为 36%, 1b 约为 24%), 其余的 30% 主要为基因 2 型和基因 3 型。中国 HCV 病人约 66% 为基因 1b 型, 14% 为基因 2a 型。根据发表于 2014 年中华内科杂志的流行病学统计, 中国各地有明显地域差异, 基因 2 型、3 型、6 型在中国西部和南部占很高的比例。

丙型肝炎病毒(HCV)已经严重危及人类健康, 其在大量的受感染个体(据估计为全世界人口的 2-15%)中导致慢性肝脏疾病如肝硬化和肝细胞癌。HCV 病毒主要通过体液传播, 迄今还没有防止 HCV 感染的疫苗。根据世界卫生组织, 全世界有超过 2 亿的受感染个体, 每年至少有 3 至 4 百万人被感染。一旦被感染后, 大约 20% 的人能清除该病毒, 但是其余的人则成为 HCV 携带者。HCV 病人是一个很大的群体, 估计全球人口的 3% 约 1.7 亿为 HCV 病人。美国的 HCV 病人占人口的 1.4%, 约 3-4 百万人。中国缺乏权威性的 HCV 病人的流行病学数据, 最保守的估计是人口的 0.42%, 有的报道认为中国 HCV 病人高达 3.8% 人口, 按照这些数字估计中国 HCV 病人应在 6 百万-3 千 8 百万之间。HCV 病人中, 10% 至 20% 的慢性感染个体最终发展成肝脏破坏性的硬化或癌症。

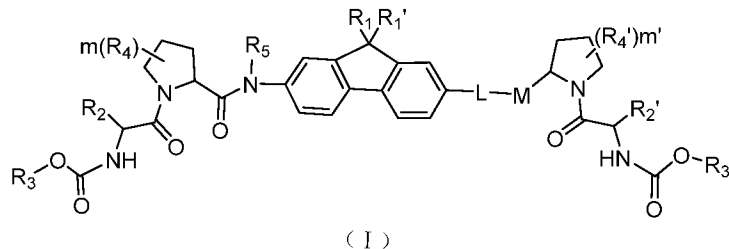
在很长的一段时间甚至目前在很多发展中国家, 无论是急性丙型肝炎, 还是慢性丙型肝炎, 标准治疗方案都是聚乙二醇干扰素( $\alpha$ -2a 或  $\alpha$ -2b)联合利巴韦林。聚乙二醇干扰素( $\alpha$ -2a 或  $\alpha$ -2b)联合利巴韦林的治疗方案存在很多问题, 包括用药周期长, 毒副作用大, 病人应答比例低等。因此, 需要发展更为有效和新型的疗法, 以解决由 HCV 感染造成的未被满足的医疗需求。最近几年开发出的针对 HCV 靶点的药物(DAA, direct acting antivirals)在这几方面取得了巨大的进展, 目前世界上 HCV 治疗的发展趋势是不需要干扰素和利巴韦林的 DAA 联合用药。主要的 DAA 药物为 NS5B 抑制剂, NS5A 抑制剂, NS3/4A 抑制剂。与干扰素联合利巴韦林相比, DAA 联合用药的优势(或潜在优势)包括: 高的持续性病毒应答率 SVR (基本可以治愈), 缩短治疗周期, 避免耐药性的产生, 追求广谱性(可对 HCV 多种基因型有效)。

最先取得成功的DAA药物是NS3/4A抑制剂,包括 Telaprevir (Vertex/Janssen), Boceprevir (Merck), 均在 2011 年获得 FDA 批准。NS5B 抑制剂包括吉利德的 Sofosbuvir 和艾伯维的三联药中的 ABT-333。NS5A 是这三类 DAA 最后开发成功的药物,包括 BMS 的 Daclatasvir, 吉利德的 Ledipasvir (与 Sofosbuvir 联用) 和 GS-5816, 艾伯维的三联药中的 ABT-267, Achillion 公司的 ACH-3102, Merck 的 MK-8742 等。与 NS3/4A 和 NS5B 抑制剂相比, NS5A 抑制剂可使病人体内的病毒载量下降地更快和更多。此外, ACH-3102 和 GS-5816 在很多 Daclatasvir 和 Ledipasvir 耐药突变上仍有活性。

## 10 发明内容

发明人在研究过程中发现了一类具有式 (I) 结构的 HCV 抑制剂、其制备方法与应用。该系列化合物既对野生型 HCV 具有很高的抑制活性, 也对 Daclatasvir 和 Ledipasvir 耐药突变具有很高的抑制活性, 可应用于治疗丙型肝炎病毒(HCV) 感染相关疾病药物的开发, 具有广阔的应用前景。

15 本发明一方面提供一种具有如下式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中:

$R_1$ 、 $R_1'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-8}$  烷基或  $C_{3-8}$  环烷基, 或者,  $R_1$  和  $R_1'$  与直接相连的碳原子形成 3-6 元碳环或 3-6 元杂环,

任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤取代  $C_{1-8}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  环烷基或  $C_{1-8}$  环烷氧基的取代基所取代;

$R_2$ 、 $R_2'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$ ,

任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元

杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$  或  $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$  的取代基所取代；

$\text{R}_3$ 、 $\text{R}_3'$  各自独立的选自氢、氘、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 链烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 链炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基、5-10元杂芳基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、或  $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ，

任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 链烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 链炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基氧基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$  或  $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$  的取代基所取代；

$\text{R}_4$ 、 $\text{R}_4'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 链烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 链炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基氧基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$  或  $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ ，

或者， $\text{R}_4$  或  $\text{R}_4'$  与其相连的四氢吡咯环一起形成 6-10 元含氮螺环、桥环或稠环，

任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 链烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 链炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基氧基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$  或  $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$  的取代基所取代；

$\text{R}_5$  选自氢、氘、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、卤取代  $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧  $\text{C}_{1-8}$ 烷基、羟基  $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ ，

任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 链烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 链炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基氧基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{R}_{10}$  或  $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$  的取代基所取代；

$\text{L}$  选自键、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基或 5-10元杂芳基，任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{2-8}$ 链烯基、 $\text{C}_{2-8}$ 链炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、3-8元

杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub> 的取代基所取代；

- 5 M 选自键、C<sub>5-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烷氧基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基磺酰基的取代基所取代；

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 各自独立的选自氢、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>1-8</sub> 烷基酰基或 C<sub>1-8</sub> 烷基酰氨基，

- 10 任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、硫基、氰基、硝基、乙酰氨基、叠氮基、磺酰基、甲磺酰基、C<sub>1-8</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>1-8</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷氧羰基、C<sub>1-8</sub> 烷基羰基、C<sub>1-8</sub> 烷基羰基氧基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、
- 15 氨基、单 C<sub>1-8</sub> 烷基氨基或二 C<sub>1-8</sub> 烷基氨基的取代基所取代；

R<sub>8</sub> 选自氢、氘、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、二 C<sub>1-8</sub> 烷基氨基、苯基或对甲基苯基；

R<sub>9</sub> 选自氢、氘、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基或羟取代 C<sub>1-8</sub> 烷基；

- R<sub>10</sub> 选自氢、氘、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烷氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基、卤取代
- 20 C<sub>1-8</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、羟取代 C<sub>1-8</sub> 烷基或羟取代 C<sub>1-8</sub> 烷氧基；

L 和 M 不同时为键；

m、m' 各自独立的选自 0~7；

r 为 0、1 或 2。

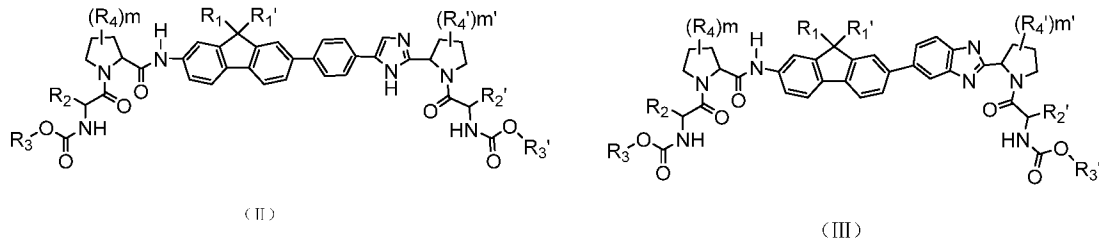
- 25 作为优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，R<sub>5</sub> 选自氢、氘、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧 C<sub>1-4</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-4</sub> 烷基、-C(O)R<sub>10</sub> 或 -C(O)OR<sub>9</sub>，任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫
- 30 基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub> 的取代基所取代。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，R<sub>5</sub> 选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基或环己基。

- 35 作为优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，L 选自键、苯基或萘基。

作为优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, M 选自键、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、喹啉、苯并咪唑。

- 5 作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,选自如下式(II)或式(III)化合物:



- 作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,  $R_1$ 、 $R_1'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代
- 10  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基,或者,  $R_1$  和  $R_1'$  与直接相连的碳原子形成 3-6 元碳环或 3-6 元杂环。

- 作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于,  $R_1$ 、 $R_1'$  各自独立的选自氢、氘、氟、羟基、氨基、甲基、
- 15 乙基、环丙基或三氟甲基,或者,  $R_1$  和  $R_1'$  与直接相连的碳原子形成环丙基、环丁基、环戊基。

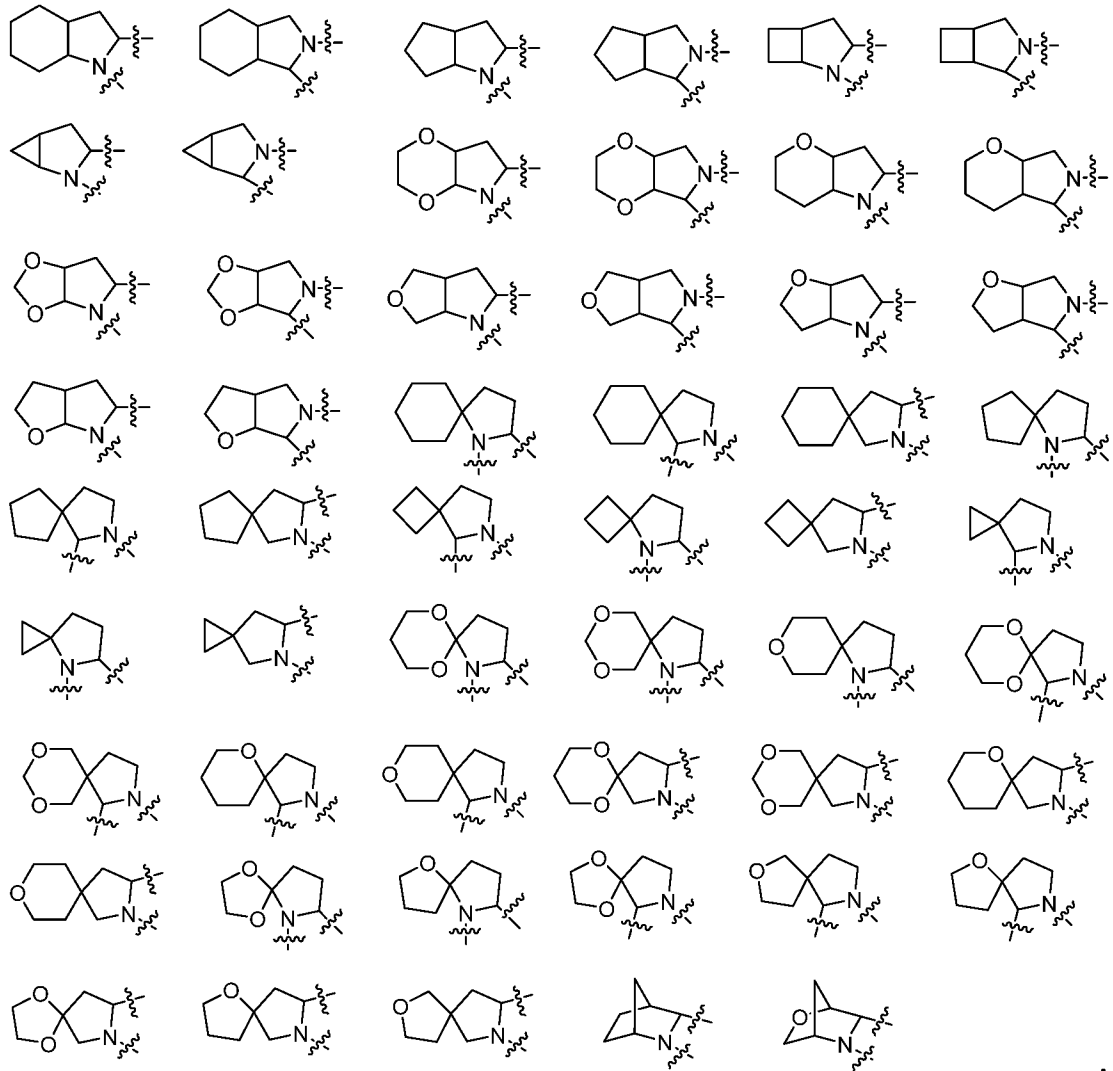
- 作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,  $R_4$ 、 $R_4'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、
- 20  $C_{2-6}$  链烯基、 $C_{2-6}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基氧基、3-6 元杂环基硫基、 $C_{5-8}$  芳基、 $C_{5-8}$  芳基氧基、 $C_{5-8}$  芳基硫基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳基氧基、5-8 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$ ,

- 25 或者,  $R_4$  或  $R_4'$  与其相连的四氢吡咯环一起形成 6-10 元含氮螺环、桥环或稠环,

- 任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$  的取代基所取代。
- 30

作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,  $R_4$ 、 $R_4'$  各自独立的选自氢、氘、氟、甲基、乙基或异丙基,或者,  $R_4$  或  $R_4'$  与其相连的四氢吡咯环一起形成 6-10 元含氮螺环、桥环或稠环,结构如下:

5 下:



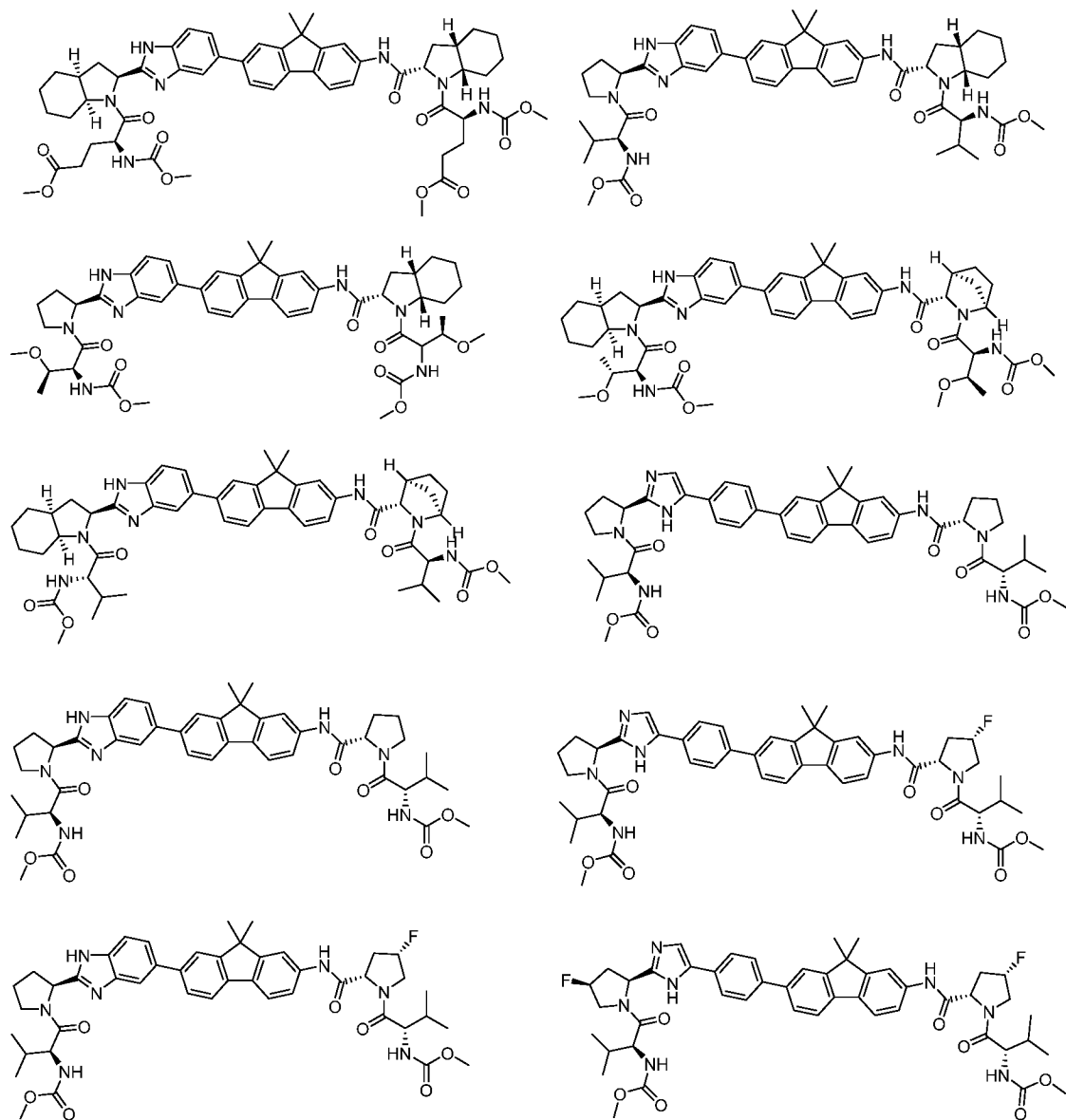
任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$  的取代基所取代。

15 作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,  $R_2$ 、 $R_2'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、甲基、乙基、异丙基、环丙基、 $-C_{0-4}-O-R_9$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-NR_6R_7$ 、

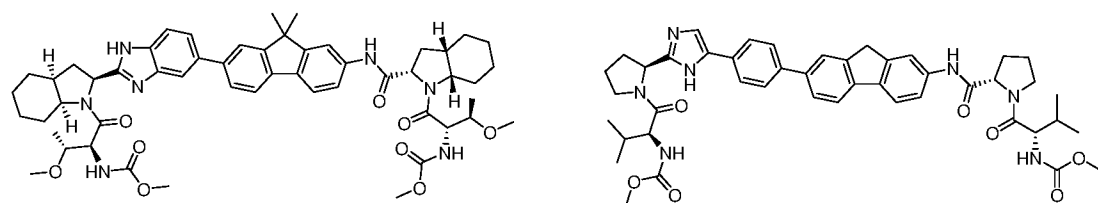
-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>。

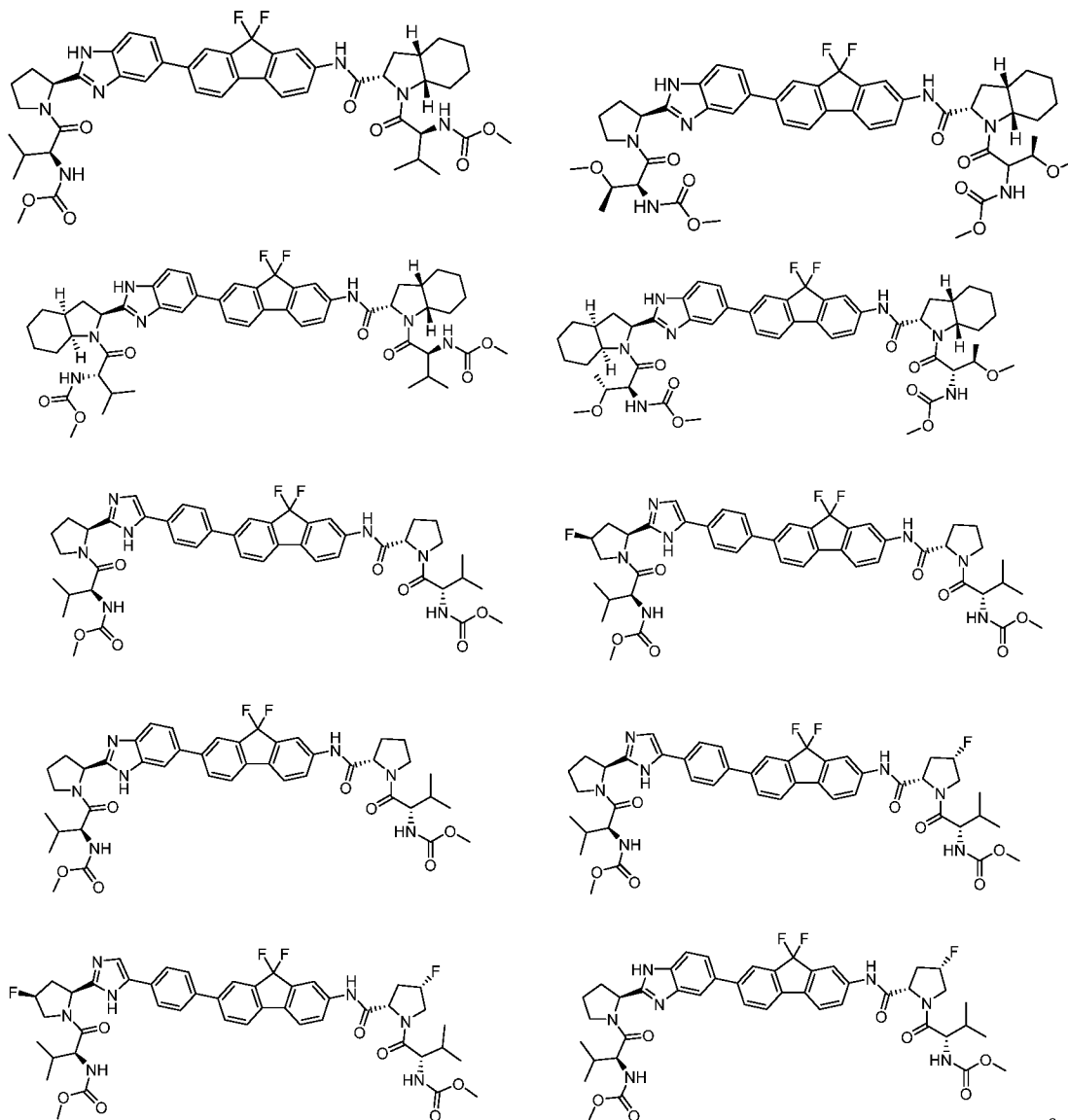
作为最优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,选自如下化合物:

5

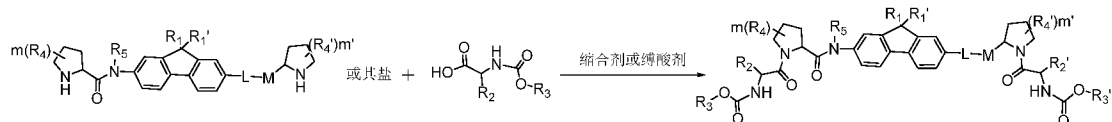


10





本发明另一方面提供一种前述式(I)化合物的制备方法, 包括如下步骤:



5 其中,  $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_2$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、 $R_5$ 、 $R_5'$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $L$ 、 $M$ 、 $m$ 、 $m'$ 、 $r$  如式(I)化合物所定义。

作为进一步优选的方案，所述的缚酸剂为有机碱或无机碱，所述有机碱选自三甲胺、三乙胺、吡啶、哌啶、吗啉、二异丙基乙胺或其混合物，所述无机碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂，醋酸钠或其混合物；所述的缩合剂选自 DIC、DCC、HOBT、EDC·HCl、PyBOP、PyBroP、HATU、HCTU、DEPBT、EEDQ、CDI 或其混合物。

本发明另一方面提供了一种药物组合物,其包括治疗有效剂量的任一前述化

合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

本发明另一方面提供了任一前述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐或前述的药物组合物在制备治疗或预防 HCV 感染药物中的应用。

5

### 具体实施方式

详细说明：除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

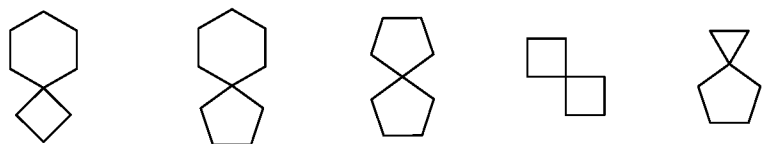
“C<sub>1-8</sub> 烷基”指包括 1 至 8 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，烷基指饱和的脂族烃基团，优选 C<sub>1-4</sub> 烷基。C<sub>0-8</sub> 是指不含碳原子或者 C<sub>1-8</sub> 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2, 3-二甲基戊基、2, 4-二甲基戊基、2, 2-二甲基戊基、3, 3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2, 3-二甲基己基、2, 4-二甲基己基、2, 5-二甲基己基、2, 2-二甲基己基、3, 3-二甲基己基、4, 4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。

烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub> 的取代基所取代；

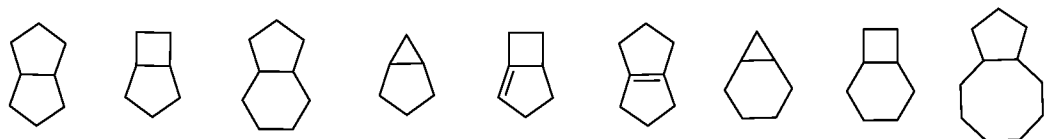
“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，“C<sub>3-8</sub> 环烷基”指包括 3 至 8 个碳原子的环烷基，优选 3 至 6 个碳原子的环烷基，例如：

单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

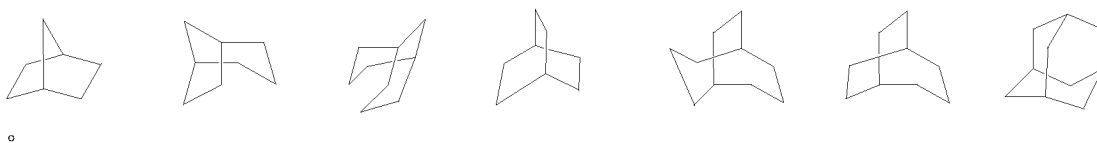
多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，螺环烷基的非限制性实施例包含：



“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，稠环烷基的非限制性实施例包含：



“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基的非限制性实施例包含：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

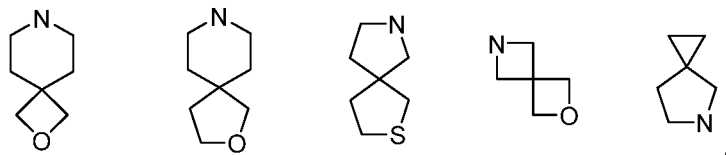
环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氨基、 $C_{1-8}$ 烷基、卤取代  $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-8}$ 链烯基、 $C_{2-8}$ 链炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳基氧基、 $C_{5-10}$ 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$  的取代基所取代；

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子，但不包括  $-O-O-$ 、 $-O-S-$  或  $-S-S-$  的环部分，其余环原子为碳。“5-10 元杂环基”指包含 5 至 10 个环原子的环基，“3-8 元杂环基”指包含 3 至 8 个环原子的环基，优选 3 至 6 个环原子的环基。

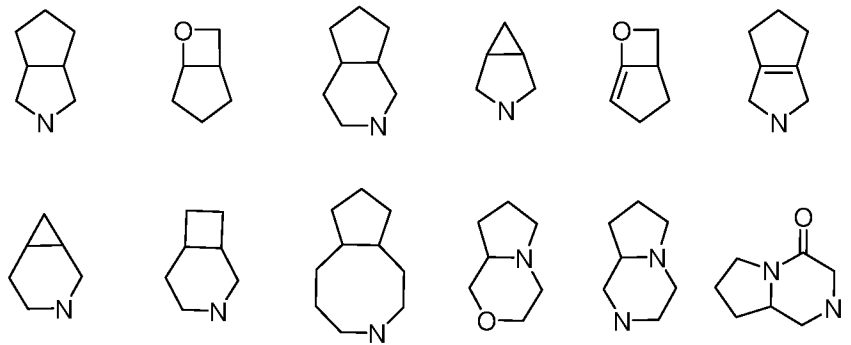
单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一

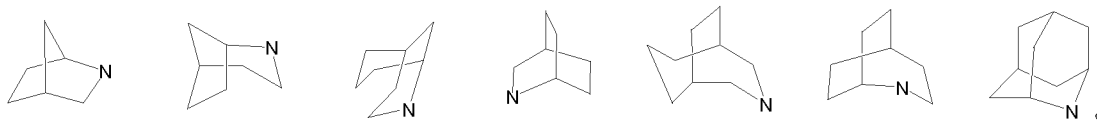
个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺环烷基的非限制性实施例包含:



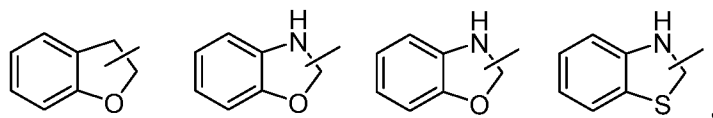
“稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子,其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基,稠杂环基的非限制性实施例包含:



“桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子,其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,桥环烷基的非限制性实施例包含:



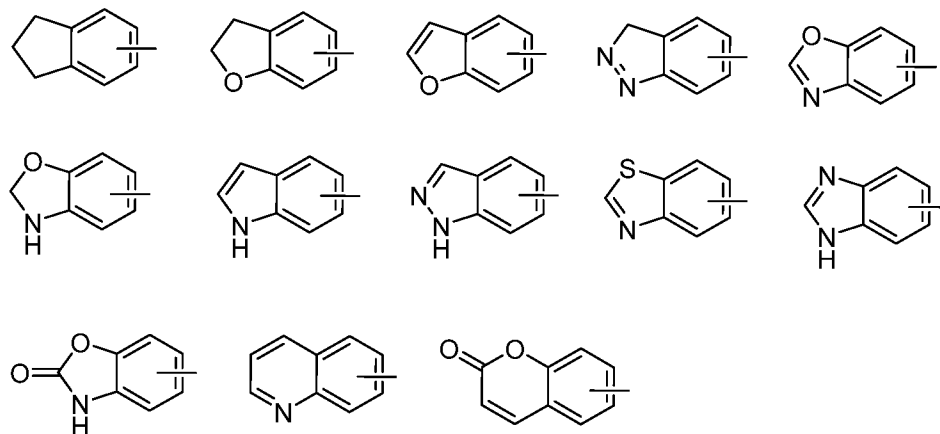
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,非限制性实施例包含:



杂环基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氨基、 $C_{1-8}$ 烷基、卤取代  $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-8}$ 链烯基、 $C_{2-8}$ 链炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、

3-8元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代；

- 5 “芳基”指全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环) 基团, 具有共轭的  $\pi$  电子体系的多环 (即其带有相邻对碳原子的环) 基团, “C<sub>5-10</sub> 芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基, 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 非限制性实施例包含:



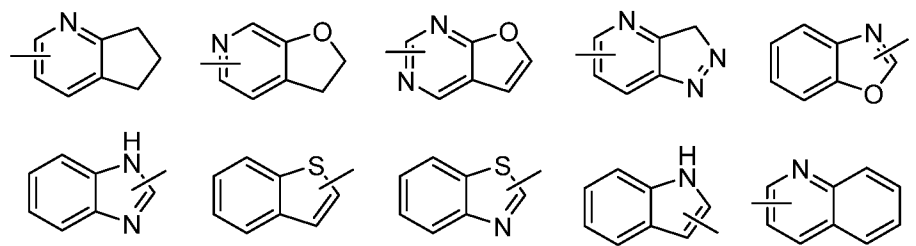
10

芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代;

15

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子的杂芳族体系, 所述杂原子包括氮、氧和 S(O)<sub>r</sub> (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子, 5-7 元杂芳基指含有 5-7 个环原子的杂芳族体系, 5-10 元杂芳基指含有 5-10 个环原子的杂芳族体系, 例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 非限制性实施例包含:

20



杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代;

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基, C<sub>2-8</sub>链烯基指含有 2-8 个碳的直链或含支链烯基, 优选 2-4 个碳的直链或含支链烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。

烯基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代;

“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基, C<sub>2-8</sub>链炔基指含有 2-8 个碳的直链或含支链炔基, 优选 2-4 个碳的直链或含支链炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。

炔基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代;

“烷氧基”指-O-(烷基), 其中烷基的定义如上所述。C<sub>1-8</sub>烷氧基指含 1-8 个碳的烷基氧基, 优选 1-4 个碳的烷基氧基, 非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

烷氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基, 优选为一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>

或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代;

“环烷基”指和-O-(未取代的环烷基), 其中环烷基的定义如上所述。C<sub>3-8</sub> 环烷基指含 3-8 个碳的环烷基氧基, 优选 3-6 个碳的环烷基氧基, 非限制性实施例包含环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

- 5 环烷基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、  
10 -C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代;

“卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-8 个碳烷基基团, 优选烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-4 个碳烷基基团, 例如二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

- 15 “卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷氧基” 烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-8 个碳烷氧基基团, 优选烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-4 个碳烷氧基基团。例如二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

- “C(O)R<sub>10</sub>”指R<sub>10</sub>取代的羰基, 例如, “C<sub>0-8</sub>烷基羰基”指C<sub>0-8</sub>烷基取代的羰基, 20 优选C<sub>0-4</sub>烷基取代的羰基;

“C<sub>1-8</sub> 烷酰基氨基”指 C<sub>1-8</sub> 烷酰基取代的氨基, 优选 C<sub>1-4</sub> 烷酰基取代的氨基, 例如, C<sub>2</sub> 烷酰基氨基指乙酰氨基。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“THF”指四氢呋喃。

- 25 “DCM”指二氯甲烷。

“DMAP”指 4-二甲氨基吡啶。

“DME”指二甲醚。

“DMF”指 N、N-二甲基甲酰胺。

“MTBE”指甲基叔丁基醚。

- 30 “EA”指乙酸乙酯。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代丁二酰亚胺。

“NFSI”指 N-氟代双苯磺酰胺。

“NMM”指 N-甲基吗啉。

- 35 “KHMDs”指六甲基二硅基胺基钾。

术语“缩合剂”是指能引起缩合反应的试剂。缩合反应是指两个或多个有机分

子相互作用后以共价键结合成一个大分子，同时失去水或其他比较简单的无机或有机小分子的反应。其中的小分子物质通常是水、氯化氢、甲醇或乙酸等。本发明中各种缩合剂的简称对应的中文名称如下表所示：

| 简称        | 中文名称                              |
|-----------|-----------------------------------|
| DIC       | N,N-二异丙基碳二亚胺                      |
| DCC       | N,N-二环己基碳二亚胺                      |
| HOBt      | 1-羟基苯并三唑                          |
| EDC · HCl | 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐          |
| PyBOP     | 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基              |
| PyBroP    | 三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐                     |
| HATU      | 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 |
| HCTU      | 6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯        |
| DEPBT     | 3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4-酮       |
| EEDQ      | 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉             |
| CDI       | 羰基二咪唑                             |

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明  
5 包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个  
10 氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的  
15 盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，但决非限制本发明，本发明也并非仅局限于实施例的内容。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来  
20 确定的。NMR 化学位移( $\delta$ )以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为二甲亚砜(DMSO)和氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )内标为四甲基硅烷(TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6 mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下, 本发明的所有反应均在连续的磁搅拌下, 在干燥氮气或氩气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂。

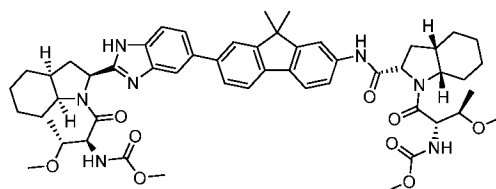
氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氮气气球。氩气氛或氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氢气气球。

在无特殊说明的情况下, 实施例中的溶液是指水溶液。反应的温度为室温。室温为最适宜的反应温度, 为 20℃~30℃。

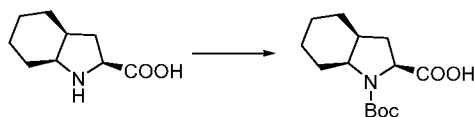
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)或液质联用色谱(LC-MS)反应所使用的展开剂体系有: 二氯甲烷和甲醇体系, 正己烷和乙酸乙酯体系, 石油醚和乙酸乙酯体系, 丙酮, 溶剂的体积比可根据化合物的极性不同而进行调节。柱层析的洗脱剂的体系包括: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 二氯甲烷和乙酸乙酯体系, D: 乙酸乙酯和甲醇, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的氨水和醋酸等进行调节。

## 实施例化合物的制备

**实施例 1** 甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-(N-甲氧羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-8-氢-1H-吡啶-2-羧基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-氢-1H-吡啶-1-基)-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



**第一步:** (2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)-8-氢-1H-吡啶-2-羧酸

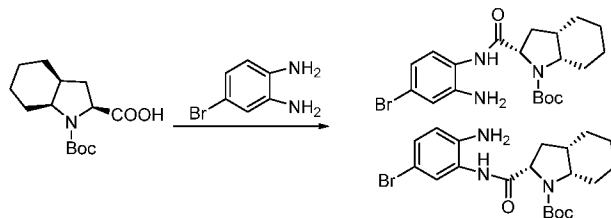


0℃下将(2S,3aS,7aS)-8-氢-1H-吡啶-2-羧酸 (50 g) 溶于 THF (400 mL)和水 (200 mL) 的混合溶液中, 控温 10℃以下滴加 2.5M NaOH 水溶液 (200 mL), 在

0℃下搅拌 15 分钟，再控温 10℃以下滴加二碳酸二丁酯 (85.4 g)，滴毕室温搅拌反应 16 小时。向反应液中加入水 (500 mL)，用 MTBE (500 mL) 洗涤 3 次，1M 柠檬酸水溶液调节水相 PH 至 3-4，乙酸乙酯萃取 (500 mL) 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得到化合物(2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (74.9 g)。

LC-MS m/z: 268.10 [M-H]<sup>-</sup>。

第二步：叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯和叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((2-氨基-5-溴苯基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯



10

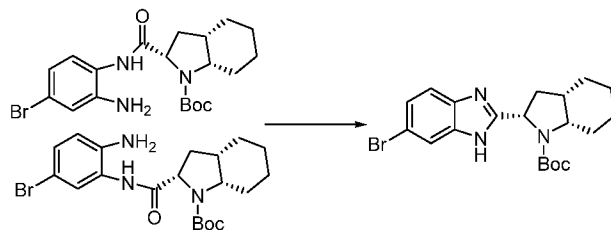
0℃下将化合物(2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (30 g)，4-溴-1,2-二氨基苯 (22.5 g)，EDCI (23.5 g)，HOBt (16.6 g) 溶于 DMF (300 mL) 中，控温 10℃以下滴加 N-甲基吗啉 (36.8 ml)，室温搅拌反应 12 小时。LC-MS 监测反应完毕，向反应液中加入水 (1200 ml)，乙酸乙酯 (300 mL) 萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得到叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯和叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((2-氨基-5-溴苯基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (共 55.1 g)。

15

LC-MS m/z: 438.10 [M+H]<sup>+</sup>, 440.20 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步：叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯

20

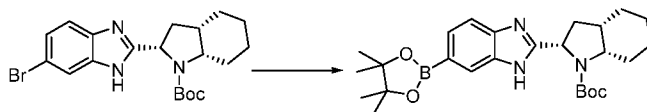


25

将叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯和叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((2-氨基-5-溴苯基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (共 55 g) 溶于乙酸 (300 mL) 中，在 65℃下反应，LC-MS 监测反应完毕。反应液冷却至室温，减压蒸出溶剂，残余物溶于乙酸乙酯 (300 mL)，饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至大于 7，水相用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，残留物硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯) 得到叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (28 g)。

LC-MS m/z: 420.10  $[M+H]^+$ , 422.05  $[M+H]^+$ 。

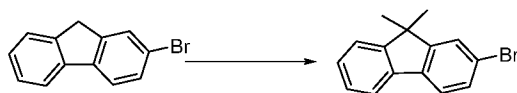
第四步：叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯



5 氮气保护下，将叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (10 g, 20.0 mmol)、双(频哪醇基)二硼烷 (12.1 g, 40.0 mmol)、四三苯基磷钯 (1.4 g, 1.0 mmol)、碳酸钾 (9.9 g) 溶于 DME (100 mL) 和水 (10 mL) 中，升温至 80℃ 搅拌反应 12 小时。LC-MS 监测反应完毕，冷却至室温，向反应液中滴加水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL)，水相用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取  
10 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，残余物硅胶柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯）得到叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (9.8 g)。

LC-MS m/z: 468.25  $[M+H]^+$ 。

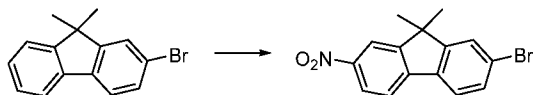
第五步：2-溴-9,9-二甲基-9H-芴



15 氮气保护下，将 2-溴-9H-芴 (30 g, 0.12 mol) 加入至 1L 的三口瓶中，加入四氢呋喃 (300 ml)，冷却至 5℃，分批加入叔丁醇钾 (37.3 g, 0.33 mol)，搅拌 30 分钟，降温至 -5℃，滴加碘甲烷 (52.4 g, 0.36 mol)，升温至 25℃ 搅拌 3 小时。加入乙酸乙酯 (300 ml) 后降温至 5℃，滴加水 (300 ml)，搅拌后分出有机层，水相用  
20 乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到 2-溴-9,9-二甲基-9H-芴 (33.7 g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69-7.71 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)。

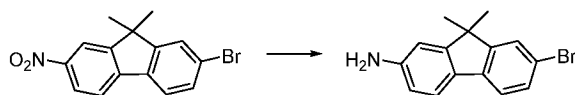
第六步：2-溴-9,9-二甲基-7-硝基-9H-芴



25 氮气保护下，将 2-溴-9,9-二甲基-9H-芴 (7 g) 加入至 250 ml 的三口瓶中，加入乙酸 (84 ml)，冷却至 0℃，滴加发烟硝酸 (20 ml)，升温至 25℃ 搅拌 20 小时。将反应液倒入冰水混合物中 (600 g)，搅拌 30 分钟，过滤，取出滤饼加入乙腈 (400 ml)，回流 2 小时，过滤，滤饼真空干燥得到 2-溴-9,9-二甲基-7-硝基-9H-芴 (5.6 g)。

30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28-8.25 (m, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)。

## 第七步: 7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-胺

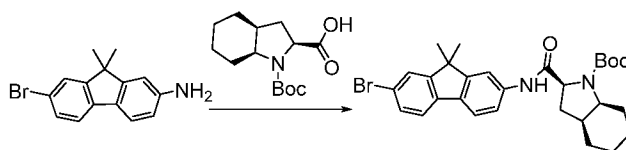


氮气保护下, 将 2-溴-9,9-二甲基-7-硝基-9H-茚(5.6 g, 17.6 mmol)加入至 1L 的三口瓶中, 加入氯化铵 (1.9 g, 35.2 mmol)、铁粉 (2.95 g, 52.8 mmol)、乙醇 (250 ml)、水 (70 ml), 回流反应 4 小时。加入饱和碳酸钠溶液 (140 ml), 搅拌 1 小时, 过滤, 滤液减压除去乙醇后, 过滤, 滤饼真空干燥得到 7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-胺 (4.9 g)。

LC-MS  $m/z$ : 288.10  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.55-7.38 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.67-6.55 (m, 1H), 3.73 (brs, 2H), 1.46 (s, 6H)。

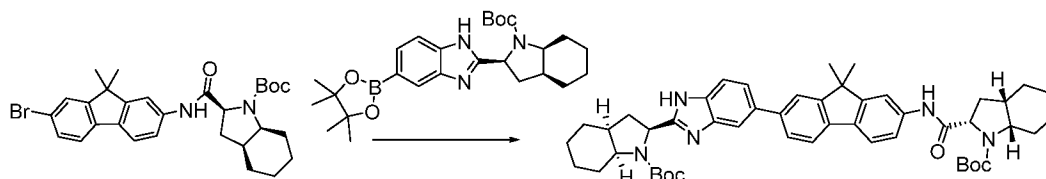
## 第八步: 叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯



在室温下, 将 7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-胺 (4 g, 13.9 mmol), (2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-羧酸 (5.6 g, 20.8 mmol)、HATU (10.6 g, 27.8 mmol)、DMAP (0.34 g) 溶于 DMF (40 mL) 中, 搅拌下滴加二异丙基乙基胺 (5.4 g, 41.7 mmol), 搅拌反应 12 小时。LC-MS 监测反应完毕, 向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 残余物硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯) 得到叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (55.1 g)。

LC-MS  $m/z$ : 438.10  $[M-Boc+H]^+$ , 440.20  $[M-Boc+H]^+$ 。

## 第九步: 叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯

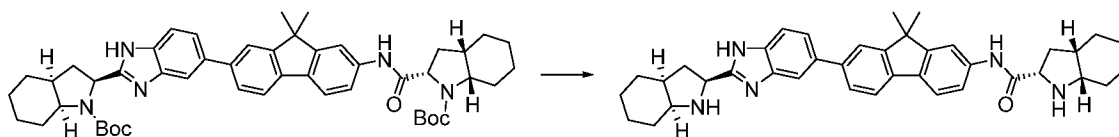


氮气保护下, 将叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (1.0 g, 1.85 mmol)、叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (0.91 g, 1.94 mmol)、四三苯基磷钾 (0.64 g, 0.56 mmol)、碳酸氢钠 (0.52 g, 6.1

mmol) 溶于 DME (20 mL) 和水 (2 mL) 中, 升温至 80℃ 搅拌反应 12 小时。LC-MS 监测反应完毕, 反应液冷却至室温, 加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 残余物硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯) 得到叔-丁基  
 5 (2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (270 mg)。

LC-MS m/z: 800.35 [M+H]<sup>+</sup>。

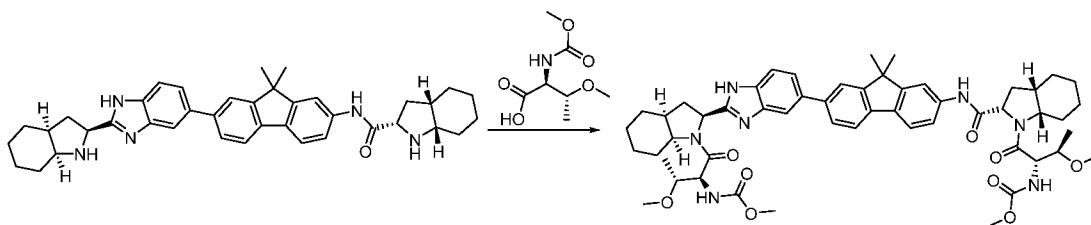
第十步: (2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺  
 10



室温下, 将叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯 (1.0 g) 溶于三氟醋酸 (5 mL) 中, 搅拌反应 2 小时。LC-MS 监测  
 15 反应完毕, 浓缩反应液, 将残余物溶于二氯甲烷 (10 mL), 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩至干得到(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺 (760 mg), 直接用于下一步。

LC-MS m/z: 600.30 [M+H]<sup>+</sup>。

第十一步: 甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-(N-(甲  
 20 氧羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-基)-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



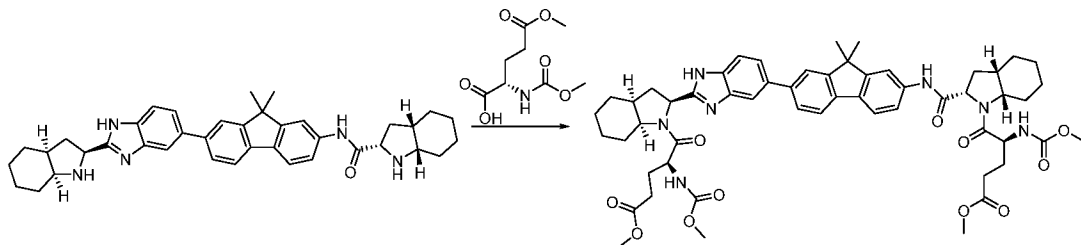
室温下, 将(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-  
 25 基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺 (0.15 g, 0.25 mmol)、N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸 (0.1 g, 0.52 mmol)、EDCI (0.12 g, 0.63 mmol)、HOBt (0.07 g, 0.55 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 向反应液逐滴滴加 NMM (0.73 mL, 1.25 mmol), 搅拌反应 12 小时。LC-MS 监测反应完毕, 向反应液滴加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥,

浓缩至干，残余物硅胶柱层析分离（石油醚/乙酸乙酯）得到甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-(N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-基)-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯 (40 mg)。

5 LC-MS m/z: 946.30 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.92-7.75 (m, 5H), 7.66-7.49 (m, 6H), 5.10 (s, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.36-2.08 (m, 4H), 2.03-1.91 (m, 4H),  
10 1.77-1.69 (m, 5H), 1.49 (s, 6H), 1.43-1.29 (m, 4H), 1.19-1.13 (m, 4H), 1.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

实施例 2 甲基(S)-5-((2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-((S)-5-甲氧基-2-((甲  
氧羰基)氨基)-5-羰基戊酰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-  
15 基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-基)-4-((甲氧羰基)氨基)-5-羰基戊酸酯

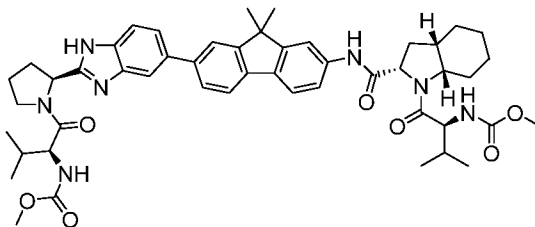


参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基(S)-5-((2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-((S)-5-甲氧基-2-((甲氧羰基)氨基)-5-羰基戊酰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-基)-4-((甲氧羰基)氨基)-5-羰基戊酸酯。

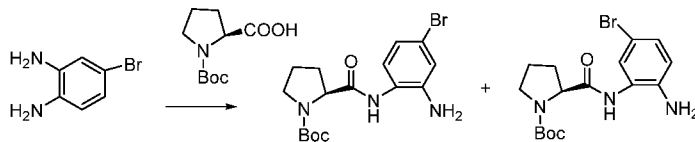
LC-MS m/z: 1002.30 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.17 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.90-7.74 (m, 5H), 7.66-7.48 (m, 6H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H),  
25 4.38-4.31 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 9H), 2.41-2.18 (m, 10H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.05-1.58 (m, 11H), 1.49 (s, 6H), 1.26-1.23 (m, 8H)。

实施例 3 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酸)-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



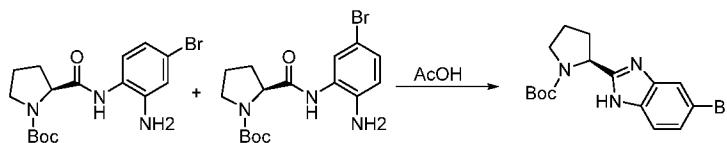
第一步：叔-丁基(S)-2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯和叔-丁基(S)-2-((2-氨基-5-溴苯基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯



- 5 以 4-溴苯-1,2-二胺为原料，参照实施例 1 步骤 2，得到叔-丁基(S)-2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯和叔-丁基(S)-2-((2-氨基-5-溴苯基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 438.10 [M+H]<sup>+</sup>, 440.20 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步：叔-丁基(S)-2-((5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

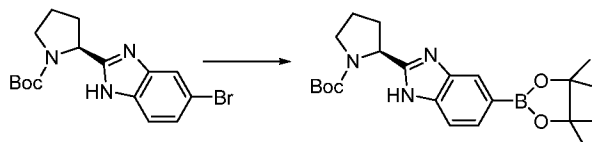


10

以叔-丁基(S)-2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯和叔-丁基(S)-2-((2-氨基-5-溴苯基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 3，得到叔-丁基(S)-2-((5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 366.10 [M+H]<sup>+</sup>, 368.05 [M+H]<sup>+</sup>。

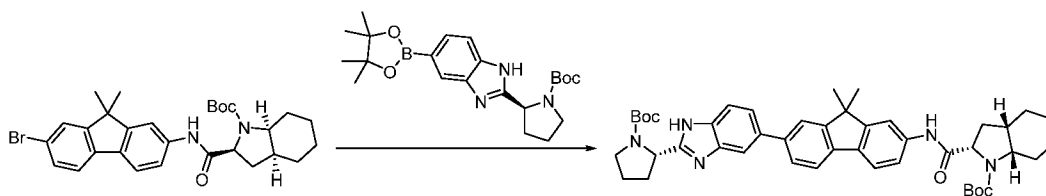
- 15 第三步：叔-丁基(S)-2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯



- 20 以叔-丁基(S)-2-((5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 4，得到叔-丁基(S)-2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 413.20 [M+H]<sup>+</sup>。

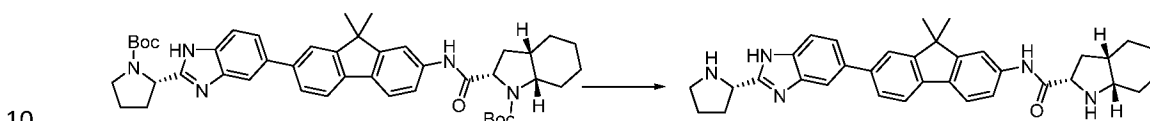
第四步：叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯



以叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 与叔-丁基(S)-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯偶联得到叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 745.30 [M+H]<sup>+</sup>。

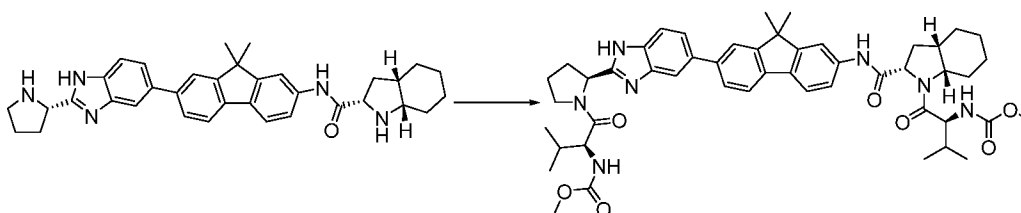
第五步: (2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺



以叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 546.31 [M+H]<sup>+</sup>。

第六步: 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



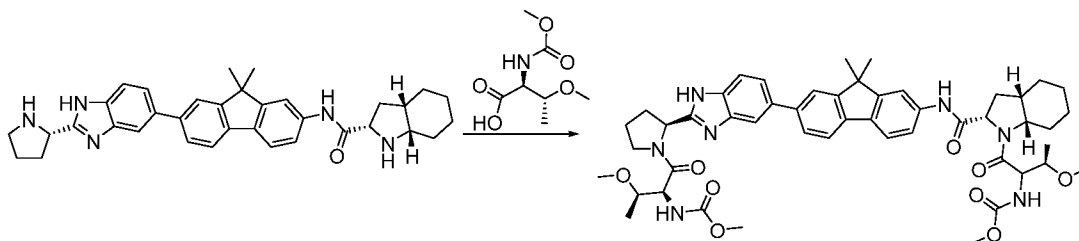
以(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 860.35 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 5H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22-5.20 (m,

1H), 4.47 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.07 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 6H), 2.35-2.17 (m, 4H), 2.13-1.86 (m, 7H), 1.49 (s, 6H), 1.29-1.16 (m, 4H), 0.91-0.83 (m, 14H)。

5 实施例 4 甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-((3R)-3-甲氧基-2-((甲氧羰基)氨基)丁酰)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

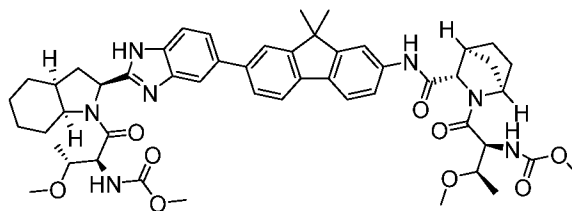


10 以(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺为原料,参照实施例1步骤11,得到甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S)-2-(5-(7-((2S,3aS,7aS)-1-((3R)-3-甲氧基-2-((甲氧羰基)氨基)丁酰)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

15 LC-MS  $m/z$ : 892.35  $[M+H]^+$ ;

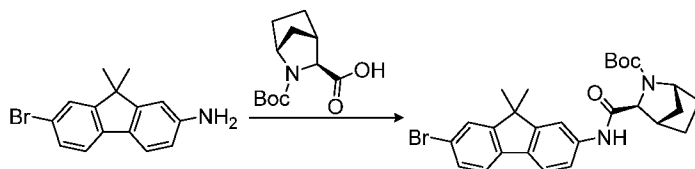
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.20 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 5H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.45 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 4.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.54 (d,  $J = 2.4$  Hz, 6H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.08 (t,  $J = 6.0$  Hz, 6H)。

25 实施例 5 甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(7-((1R,3S,4S)-2-(N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-基)-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



第一步: 叔-丁基 (1R,3S,4S)-3-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-2-氮杂

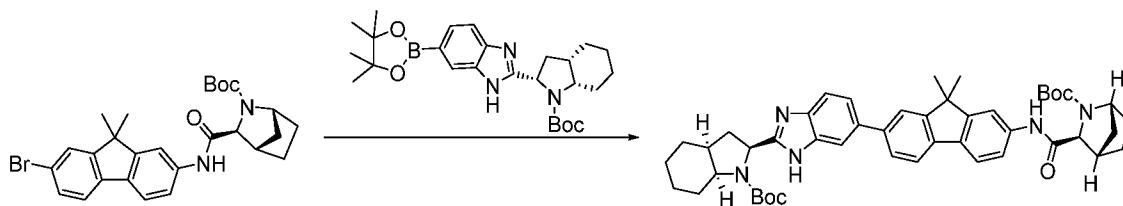
## 二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯



以 7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-胺为原料, 参照实施例 1 步骤 8, 得到叔-丁基  
(1R,3S,4S)-3-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-  
5 羧酸酯。

LC-MS m/z: 411.10 [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 413.05 [M-Boc+H]<sup>+</sup>;

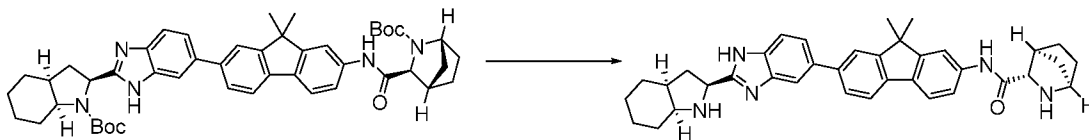
第二步: 叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-(7-((1R,3S,4S)-2-(叔-丁氧基羰基)-2-氮杂二环  
[2.2.1]庚烷-3-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢  
-1H-吡啶-1-羧酸酯



以叔-丁基(1R,3S,4S)-3-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-2-氮杂二环  
[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-  
-(7-((1R,3S,4S)-2-(叔-丁氧基羰基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3-碳杂草酰氨基)-9,9-  
二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 772.30 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: (1R,3S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-  
苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺

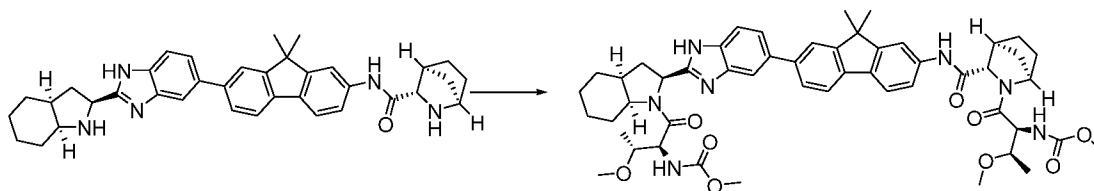


以叔-丁基(2S,3aS,7aS)-2-(6-(7-((1R,3S,4S)-2-(叔-丁氧基羰基)-2-氮杂二环  
[2.2.1]庚烷-3-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢  
-1H-吡啶-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(1R,3S,4S)-N-(9,9-二甲基  
-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)-2-氮  
杂二环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺。

LC-MS m/z: 572.32 [M+H]<sup>+</sup>。

第四步: 甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(7-((1R,3S,4S)-2-(N-(甲氧  
羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基  
-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-基)-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲

## 酸酯



以(1R,3S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺为原料, 参照实施例 1

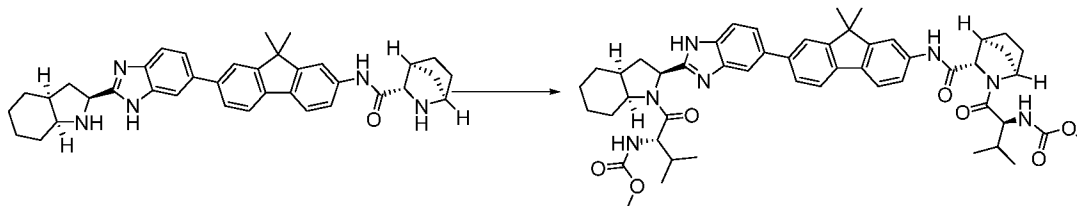
5 步骤 11, 得到甲基((2S,3R)-3-甲氧基-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(7-((1R,3S,4S)-2-(N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吲哚-1-基)-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 918.25 [M+H]<sup>+</sup>;

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.15 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.73 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.49 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 8H), 1.61-1.56 (m, 8H),

15 1.45-1.41 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

**实施例 6** 甲基((S)-1-((1R,3S,4S)-3-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酸)八氢-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



20 以(1R,3S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9H-茚-2-基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((1R,3S,4S)-3-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酸)八氢-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

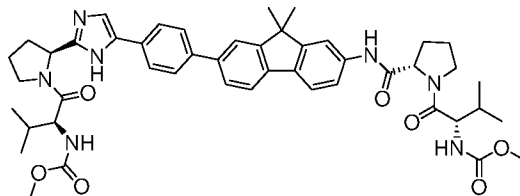
25

LC-MS m/z: 886.30 [M+H]<sup>+</sup>;

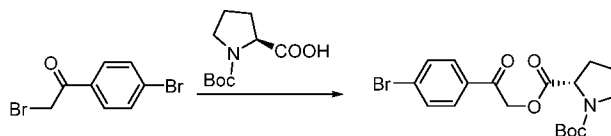
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.72 (s, 1H), 7.82-7.46 (m, 8H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.38 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H),

2.38-2.30 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 6H), 1.47-1.49 (m, 8H), 1.44 (s, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 0.94-0.95 (m, 7H), 0.79 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

实施例 7 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

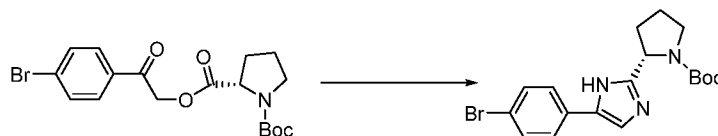


第一步： 2-(2-(4-溴苯基)-2-羧基乙基) 1-(叔-丁基)(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯



在 0℃ 下，向 2-溴-1-(4-溴苯基)乙烷-1-酮 (20 g, 72 mmol) 和 L-Boc 脯氨酸 (18.7 g, 87 mmol) 的乙腈 (160 mL) 混合溶液中逐滴滴加三乙胺 (15 mL)，室温下搅拌 2 小时。反应完毕浓缩反应液，残余物溶于 DCM (100 mL)，饱和碳酸氢钠溶液洗涤，经硫酸钠干燥有机层，浓缩，残余物硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 分离，得到 2-(2-(4-溴苯基)-2-羧基乙基) 1-(叔-丁基)(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (27 g)。

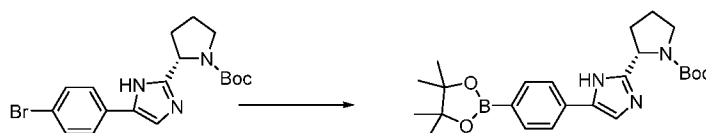
第二步： 叔-丁基(S)-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯



将 2-(2-(4-溴苯基)-2-羧基乙基) 1-(叔-丁基)(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (27 g) 和醋酸铵 (50.6 g) 溶于二甲苯 (2700 mL)，在 140℃ 下搅拌直至原料反应完全。冷却至室温，真空除去溶剂，残余物溶于 DCM (200 mL)，经水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 分离，得到叔-丁基(S)-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 (15.7 g)。

LC-MS  $m/z$ : 392.10  $[M+H]^+$ , 394.20  $[M+H]^+$ 。

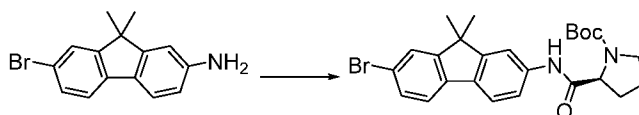
第三步： 叔-丁基(S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯



氮气保护下, 将叔-丁基(S)-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 (10 g), 双(频哪醇基)二硼烷 (13.0 g), 四三苯基膦钯 (1.5 g), 碳酸钾 (10.5 g) 溶于 DME (100 mL) 和水 (10 mL) 中, 80℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕冷却至室温, 加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL) 分层, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 分离, 得到叔-丁基(S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 (6.3 g)。

LC-MS m/z: 440.20 [M+H]<sup>+</sup>。

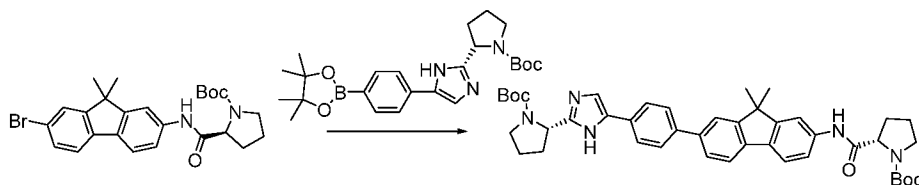
第四步: 叔-丁基(S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯



以 7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-胺为原料, 参照实施例 1 步骤 8, 得到叔-丁基(S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 3.52-3.25 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.5-1.45 (m, 15H)。

第五步: 叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯

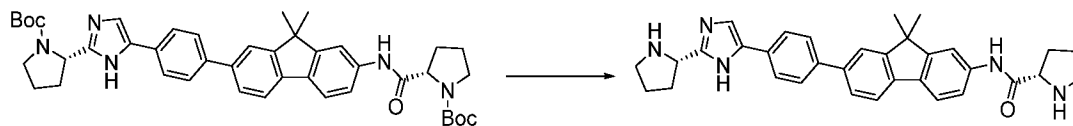


以叔-丁基(S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 718.30 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.21-11.84 (m, 1H), 10.09 (d, 1H), 7.87-7.52 (m, 10H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 6H), 1.48-1.30 (m, 18H), 1.19-1.16 (m, 6H)。

第六步: (S)-N-(9,9-二甲基-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-茚-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺



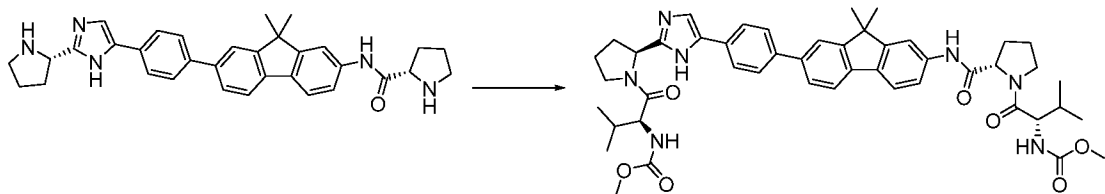
以叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯

苯基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(S)-N-(9,9-二甲基-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-茚-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 518.30 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.73 (s, 1H), 9.82 (br, 1H), 9.55-9.52 (m, 1H), 9.20 (br, 1H), 8.73-8.70 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 8H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.50 (s, 6H)。

第七步: 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

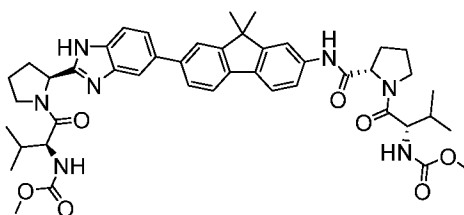


以(S)-N-(9,9-二甲基-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-茚-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

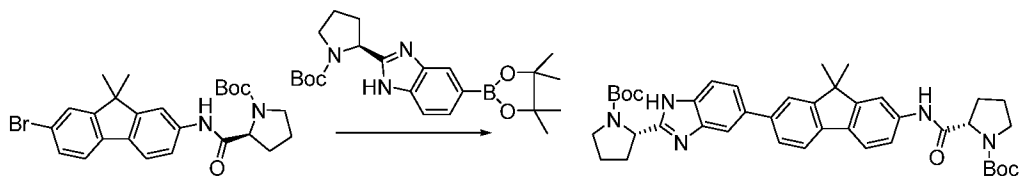
LC-MS m/z: 832.50 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.13 (br, 1H), 7.85-7.53 (m, 12H), 7.35-7.27 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.54 (d, J = 2 Hz, 6H), 2.20-1.90 (m, 10H), 1.48 (s, 6H), 0.98-0.86 (m, 12H)。

实施例 8 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



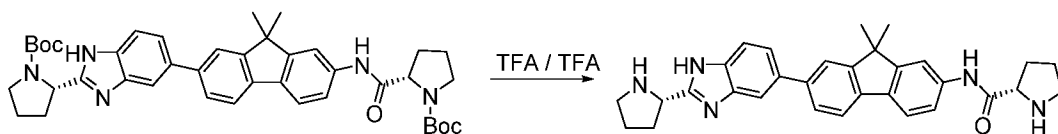
第一步: 叔-丁基(S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基(S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基(S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 692.35 [M+H]<sup>+</sup>。

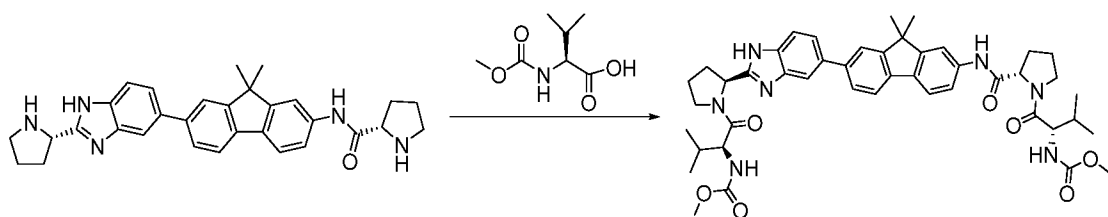
第二步: (S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺



以叔-丁基(S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 492.30 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



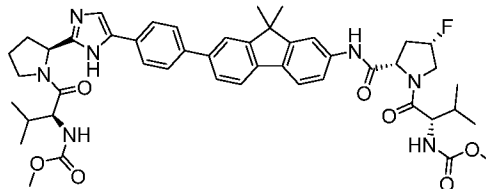
以(S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 806.35 [M+H]<sup>+</sup>;

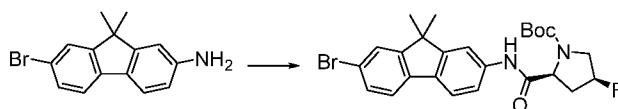
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.19 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.88-7.74 (m, 4H), 7.66-7.51 (m, 6H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 6H),

2.29-2.15 (m, 3H), 2.07-1.90 (m, 5H), 1.48 (s, 6H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.88-0.83 (m, 8H)。

5 实施例 9 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



第一步：叔-丁基(2S,4S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



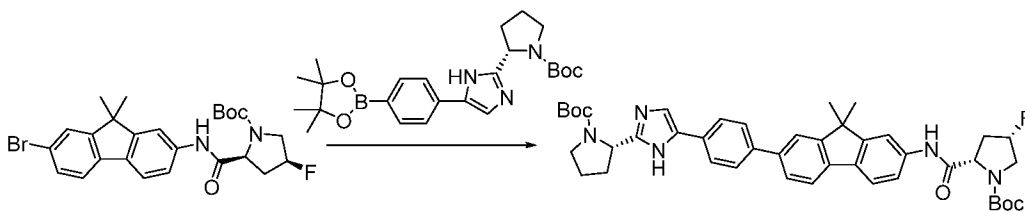
10

以 7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-胺为原料，参照实施例 1 步骤 8，得到叔-丁基(2S,4S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (s, 1H), 7.84-7.70 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 2H), 5.36-5.22 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 15H)。

15

第二步：叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基(2S,4S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 9，得到叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

20

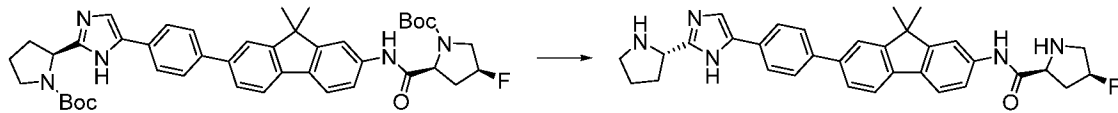
LC-MS  $m/z$ : 736.30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.22-11.84 (m, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.85-7.52 (m, 11H), 5.36-5.23 (m, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.70-3.54 (m, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 18H), 1.19-1.16 (m, 6H)。

25

第三步：(2S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-

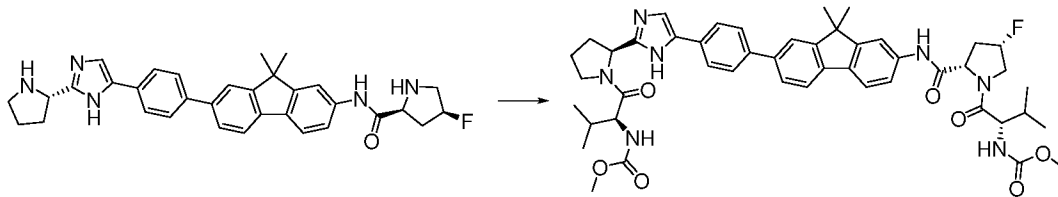
苄-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺



以叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-苄-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实  
5 施例 1 步骤 10，得到(2S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-苄-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 536.31 [M+H]<sup>+</sup>。

第四步：甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-  
10 -碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-苄-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基  
-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

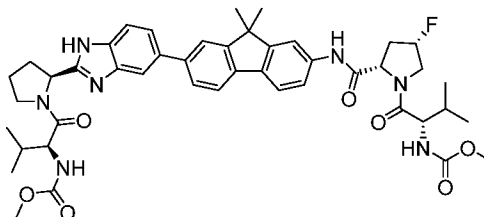


以(2S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-  
苄-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺为原料，参照实施例 1 步骤 11，得到甲基((S)-1-((S)-  
15 -2-(5-(4-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲  
基-9H-苄-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲  
酸酯。

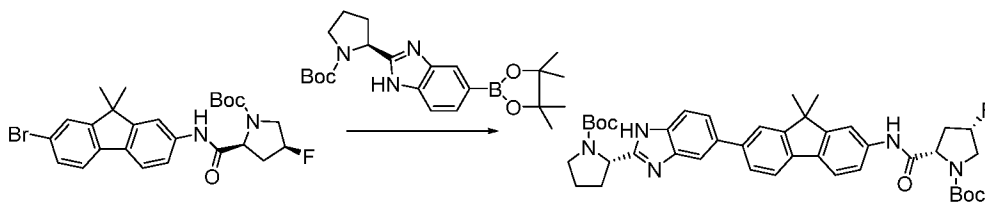
LC-MS m/z: 851.3 [M+H]<sup>+</sup>；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.25-11.79 (m, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.97-7.19  
(m, 13H), 5.48-5.34 (m, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.20-3.92 (m,  
20 4H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.18-2.13  
(m, 2H), 2.02-1.97 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.04-0.88 (m, 12H)。

实施例 10 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-  
25 -碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-苄-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷  
-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



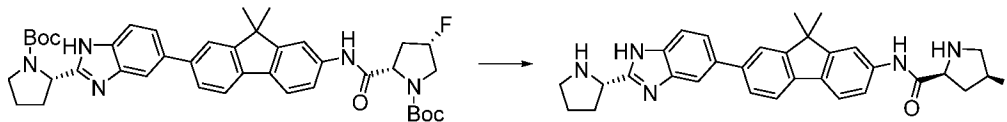
第一步：叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并  
[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-苄-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 710.35 [M+H]<sup>+</sup>。

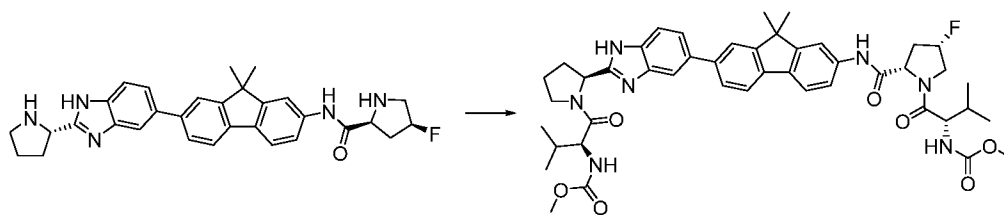
第二步: (2S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺



以叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(2S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 510.30 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



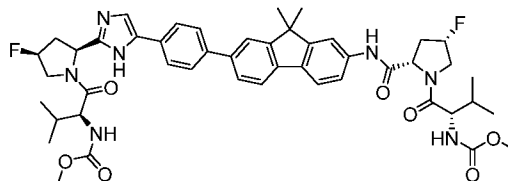
以(2S,4S)-N-(9,9-二甲基-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 824.35 [M+H]<sup>+</sup>;

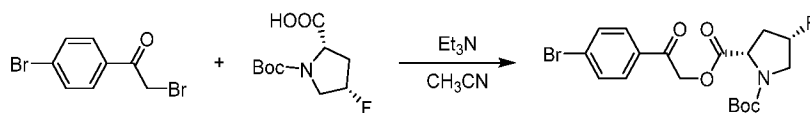
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.86-7.72 (m, 5H), 7.67-7.45 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21-3.81 (m, 6H), 3.54 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.13-1.89 (m, 4H),

1.48 (s, 6H), 1.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.88-0.83 (m, 8H)。

**实施例 11** 甲基((S)-1-((2S,4S)-4-氟-2-(5-(4-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



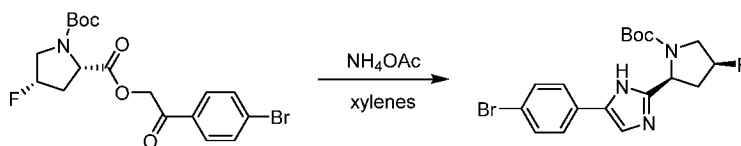
**第一步：2-(2-(4-溴苯基)-2-羰基乙基) 1-(叔-丁基) (2S,4S)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯**



将 2-溴-1-(4-溴苯基)乙烷-1-酮 (10.0 g, 36.0 mmol) 溶解于乙腈 (100 ml) 中，加入三乙胺 (5.5 g, 54.0 mmol)，20-30℃ 下分批加入 (2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸 (10.1 g, 43.2 mmol)，室温搅拌反应 16 小时。旋转蒸发除去乙腈，向残余物中加入 100 ml DCM，经水洗，饱和碳酸氢钠溶液洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩至干得到 2-(2-(4-溴苯基)-2-羰基乙基) 1-(叔-丁基) (2S,4S)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (10.5 g)。

LC-MS  $m/z$ : 330.1 (M-Boc+H)<sup>+</sup>。

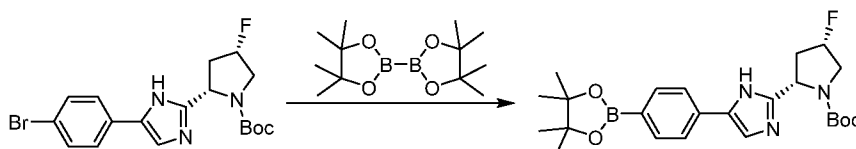
**第二步：叔-丁基(2S,4S)-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯**



将 2-(2-(4-溴苯基)-2-羰基乙基) 1-(叔-丁基) (2S,4S)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (10.5 g, 24.4 mmol) 溶解于二甲苯 (100 ml) 中，加入醋酸铵 (18.8 g, 243.9 mmol)，加热回流反应 16 小时。浓缩除去二甲苯，向残余物中加入 DCM (100 ml)，经水洗，浓缩有机相，残余物柱层析纯化得到叔-丁基(2S,4S)-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯 (3.8 g)。

LC-MS  $m/z$ : 410.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**第三步：叔-丁基(2S,4S)-4-氟-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯**

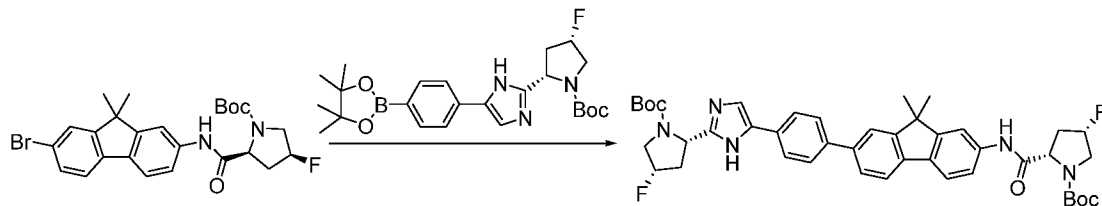


将叔-丁基(2S,4S)-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯、双联频哪醇基二硼 (4.7 g, 18.5 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.54 g, 0.46 mmol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.8 g, 27.8 mmol) 加入到 DME (40 ml) 和水 (4 ml) 混合溶剂中, 氮气抽换气 3 次, 回流搅拌反应 16 小时。浓缩除去 DME, 加乙酸乙酯 (60 ml) 和水 (20 ml), 分液, 有机相浓缩, 残余物柱层析纯化得到叔-丁基(2S,4S)-4-氟-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 (1.4 g)。

LC-MS m/z: 458.2(M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84-7.29 (m, 5H), 5.49-5.25 (m, 2H), 4.07-3.42 (m, 2H), 2.91-2.47 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 21H)。

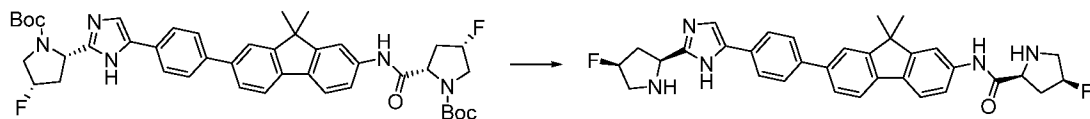
第四步: 叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基(2S,4S)-2-((7-溴-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 754.30 [M+H]<sup>+</sup>。

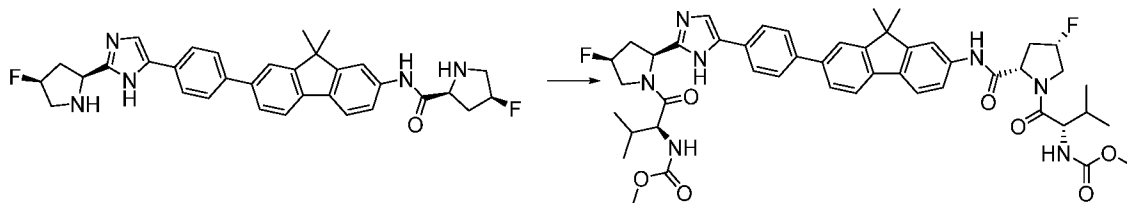
第五步: (2S,4S)-4-氟-N-(7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺



以叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到(2S,4S)-4-氟-N-(7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 554.30 [M+H]<sup>+</sup>。

第六步: 甲基((S)-1-((2S,4S)-4-氟-2-(5-(4-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

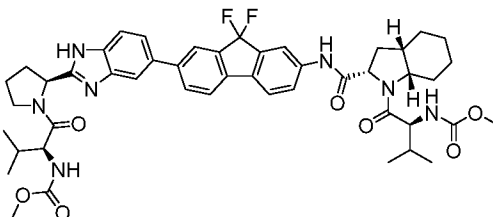


以 (2S,4S)-4-氟-N-(7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到  
 5 甲基((S)-1-((2S,4S)-4-氟-2-(5-(4-(7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

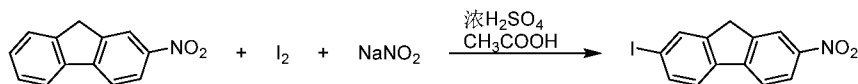
LC-MS m/z: 868.45 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (s, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 7H), 7.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36-4.07 (m, 4H), 4.02-3.94  
 10 (m, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.39-1.91 (m, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.08-1.02 (m, 8H)。

实施例 12 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,3aS,7aS)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯  
 15



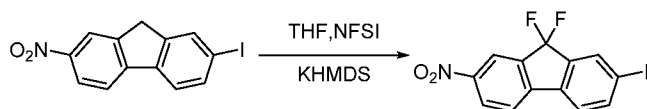
第一步: 2-碘-7-硝基-9H-芴



将 2-硝基-9H-芴 (18.6 g, 88.1 mmol) 和单质碘 (11.1 g, 44.0 mmol) 加入到  
 20 醋酸 (560 ml) 中, 搅拌下加入浓硫酸 (56 ml) 和 NaNO<sub>2</sub> (6.1 g, 88.1 mmol), 回流搅拌反应 2 小时。冷却至室温, 将反应液倒入至 500 g 冰水中, 过滤, 将滤饼加入到 150 ml 乙酸乙酯中, 回流搅拌 1 小时, 冷却至室温搅拌 16 小时, 过滤, 得到 2-碘-7-硝基-9H-芴 (24.0 g)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4 Hz, J =  
 25 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。

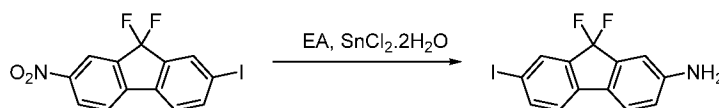
第二步: 9,9-二氟-2-碘-7-硝基-9H-芴



2-碘-7-硝基-9H-芴 (10.1 g, 30 mmol) 与 NFSI (30 g) 置于 100 ml 三口瓶中, 在氮气保护下, 加入 THF (210 mL), 冷却至 -30℃, 缓慢滴加 KHMDS 溶液 (1.0 M, 100 ml), 加毕保持 -20℃~0℃ 反应 2 小时, TLC 检测反应基本完全, 控温 10℃ 以下倒入饱和氯化铵溶液 (150 mL) 淬灭反应。分出有机相, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 残余物硅胶柱层析分离得到 9,9-二氟-2-碘-7-硝基-9H-芴 (11.2 g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)。

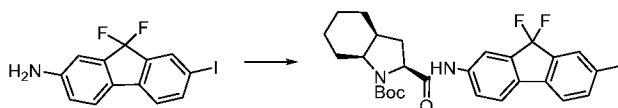
第三步: 9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-胺



将 9,9-二氟-2-碘-7-硝基-9H-芴 (10.6 g, 30 mmol) 溶于乙酸乙酯 (100 ml), 加入二水合氯化亚锡 (20.3 g, 90 mmol), 加热至 75℃ 反应 2.5 小时。冷却至室温, 将反应液倒入乙酸乙酯 150 ml, 依次用饱和碳酸钠水溶液与 2 N 氢氧化钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 残余物柱层析纯化得到 9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-胺 (4.0 g)。

LC-MS  $m/z$ : 344.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

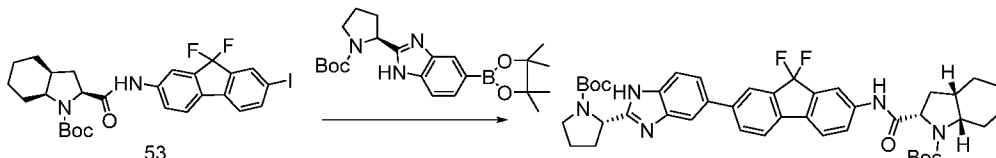
第四步: 叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯



以 9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-胺为原料, 参照实施例 1 步骤 8, 得到叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯。

LC-MS  $m/z$ : 495.10  $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 。

第五步: 叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯

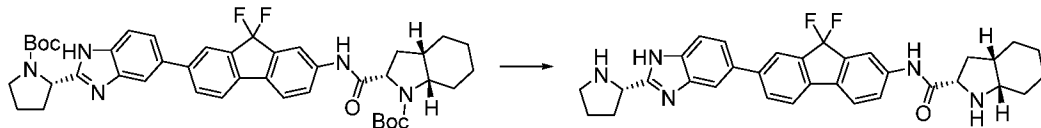


以叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯。

-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-茚-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吲哚-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 754.30 [M+H]<sup>+</sup>。

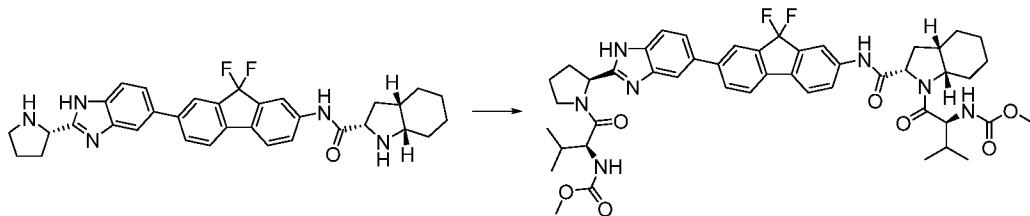
第六步: (2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)八氢-1H-吲哚-2-甲酰胺



以叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-茚-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吲哚-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)八氢-1H-吲哚-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 554.20 [M+H]<sup>+</sup>。

第七步: 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,3aS,7aS)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)八氢-1H-吲哚-2-碳杂草酰氨基)-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



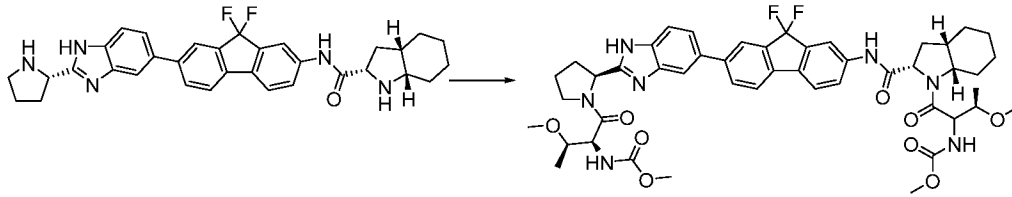
以 (2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)八氢-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,3aS,7aS)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)八氢-1H-吲哚-2-碳杂草酰氨基)-9H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 868.30 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.28 (d, J = 12 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89-7.76 (m, 4H), 7.65-7.52 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.54 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 2.34-1.91 (m, 10H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.45-1.16 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 12H)。

实施例 13 甲基((2S,3R)-1-((2S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,3aS,7aS)-1-((3R)-3-甲氧基-2-((甲酯基)氨基)丁酰)八氢-1H-吲哚-2-碳杂草酰氨基)-9H-茚-2-

基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

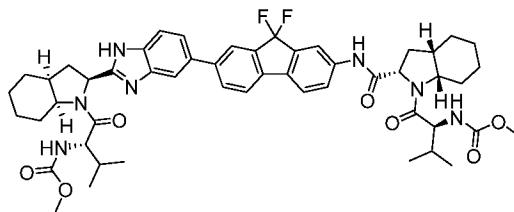


以(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺为原料,参照实施例1步骤11,得到甲基((2S,3R)-1-((2S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,3aS,7aS)-1-((3R)-3-甲氧基-2-((甲酯基)氨基)丁酰)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

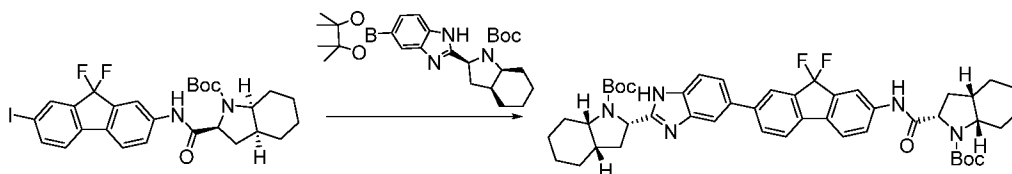
LC-MS  $m/z$ : 900.30  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12.28 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 4 H), 7.65-7.53 (m, 4 H), 7.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.43 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.37-4.29 (m, 2H), 4.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 6H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.35-1.91 (m, 8H), 1.76-1.64 (m, 3H), 1.46-1.16 (m, 4H), 1.10-1.07 (t,  $J = 5.6$  Hz, 6H)。

**实施例 14** 甲基((S)-1-((2S,3aS,7aS)-2-((9,9-二氟-7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



**第一步:** 叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯

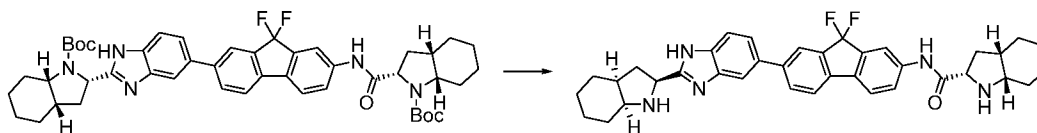


以叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯为原料,参照实施例1步骤9,得到叔-丁基 (2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2

S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 808.30 [M+H]<sup>+</sup>。

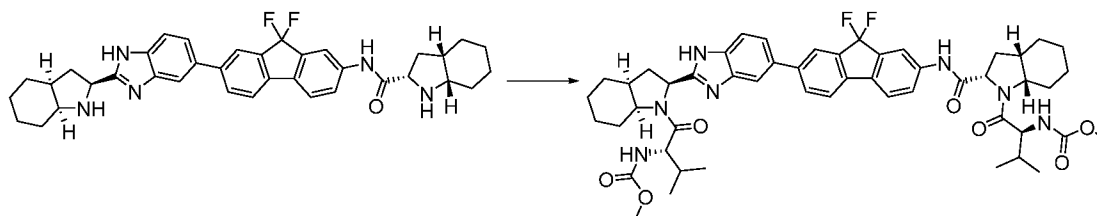
第二步: (2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺



以(2S,3aS,7aS)-2-((7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 608.30 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: 甲基((S)-1-((2S,3aS,7aS)-2-((9,9-二氟-7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-(甲酯基)-L-缬氨酸)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



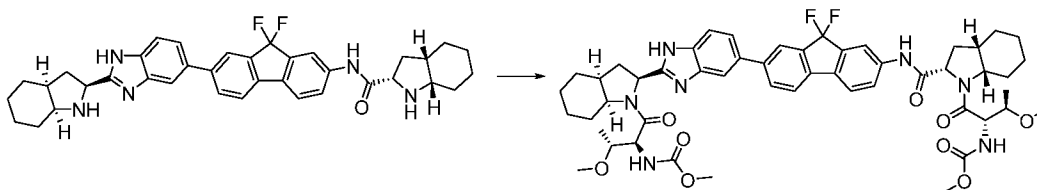
以(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((2S,3aS,7aS)-2-((9,9-二氟-7-(2-((2S,3aS,7aS)-1-(甲酯基)-L-缬氨酸)八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)氨基甲酰)八氢-1H-吡啶-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 922.30 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.26 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 4H), 7.65-7.50 (m, 5H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.85 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.45-2.31 (m, 3H), 2.23-2.05 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 11H), 1.51-1.15 (m, 8H), 0.92-0.69 (m, 12H)。

实施例 15 甲基((2S,3R)-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,3aS,7aS)-1-(N-(甲酯基)-O-甲基-L-苏氨酸)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-

基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-基)-3-甲氧基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

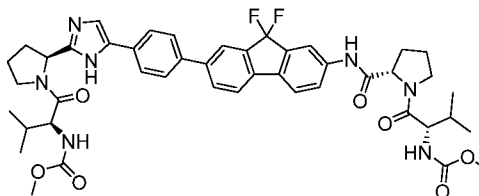


以(2S,3aS,7aS)-N-(9,9-二氟-7-(2-((2S,3aS,7aS)-八氢-1H-吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)八氢-1H-吡啶-2-甲酰胺为原料，参照实施例1步骤11，得到甲基((2S,3R)-1-((2S,3aS,7aS)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,3aS,7aS)-1-(N-(甲酯基)-O-甲基-L-苏氨酸)八氢-1H-吡啶-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)八氢-1H-吡啶-1-基)-3-甲氧基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

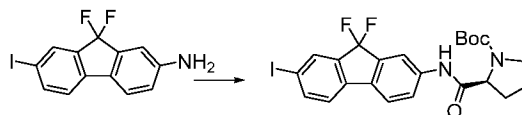
LC-MS m/z: 954.40 [M+H]<sup>+</sup>;

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.37 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),  
7.96 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 4 H), 7.65-7.53 (m, 5 H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.46-4.41  
(m, 2H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H),  
3.50-3.38 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 3H), 2.25-2.09 (m,  
2H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.51-1.21 (m, 8H), 1.10 (d, *J* = 6.4  
15 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

**实施例 16** 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((S)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



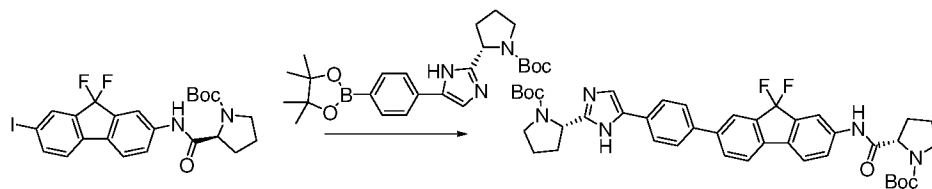
第一步: 叔-丁基(S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯



以 9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-胺为原料，参照实施例 1 步骤 8，得到叔-丁基 (S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

25 LC-MS m/z: 441.0  $[M-100+H]^+$ .

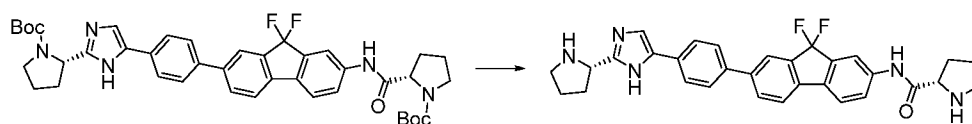
第二步：叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基(S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

5 LC-MS m/z: 726.36 [M+H]<sup>+</sup>。

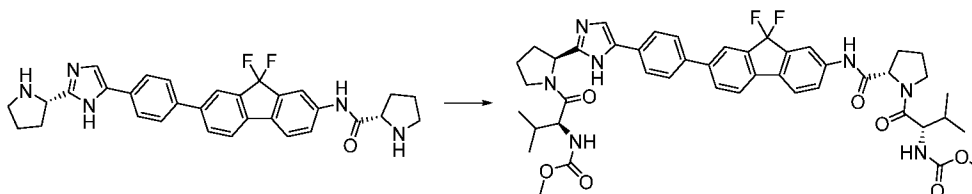
第三步: (S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺



10 以叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 526.30 [M+H]<sup>+</sup>。

15 第四步: 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((S)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



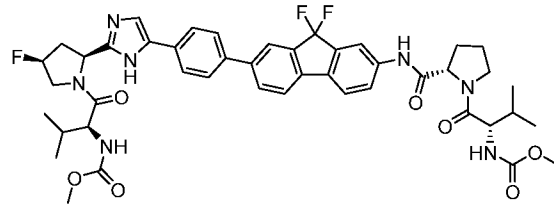
20 以(S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((S)-1-((甲氧羰基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 858.40 [M+H]<sup>+</sup>;

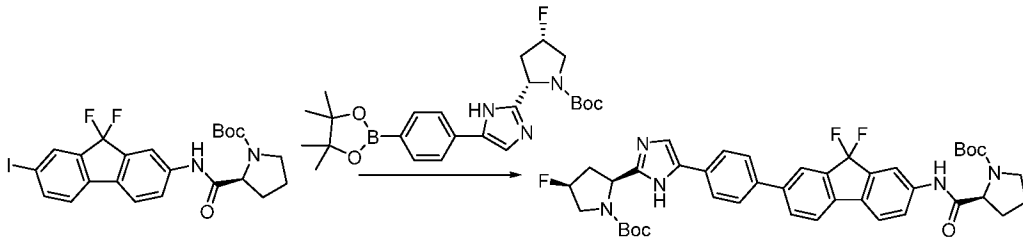
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.0-11.65 (m, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.11-7.57 (m, 10H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 5.53-5.29 (m, 2H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.13-3.63 (m, 6H), 3.55-3.53 (m, 6H), 2.67-2.41 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 12H)。

实施例 17 甲基((S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡

咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



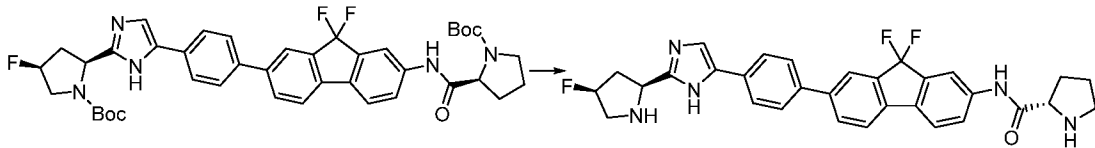
5 第一步：叔-丁基(2S,4S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基(S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 9，得到叔-丁基(2S,4S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 744.30 [M+H]<sup>+</sup>。

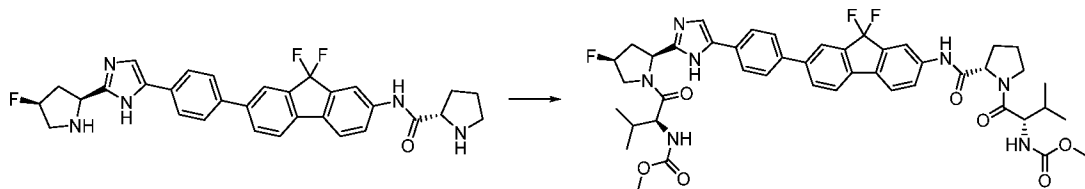
10 第二步：(S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺



15 以叔-丁基(2S,4S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 10，得到(S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 544.30 [M+H]<sup>+</sup>。

20 第三步：甲基((S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

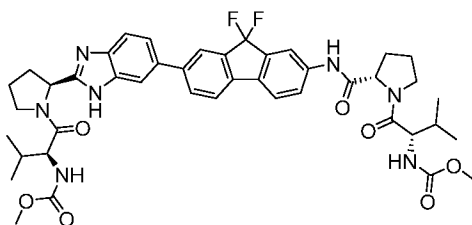


以(S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

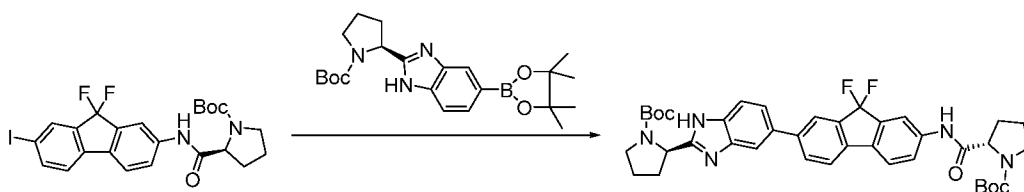
LC-MS m/z: 858.40 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11.73 (br, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.11-7.57 (m, 10H), 7.43 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.53-5.40 (m, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.11-3.66 (m, 6H), 3.55-3.53 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 12H)。

**实施例 18** 甲基((S)-1-((S)-2-((9,9-二氟-7-(2-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



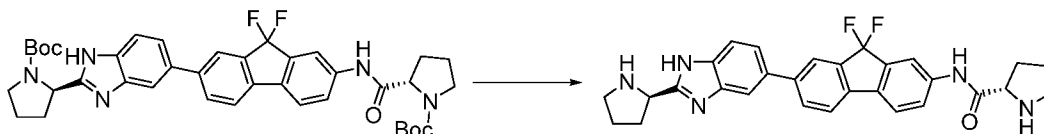
**第一步:** 叔-丁基(S)-2-((7-(2-((R)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基(S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基(S)-2-((7-(2-((R)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 700.30 [M+H]<sup>+</sup>。

**第二步:** (S)-N-(9,9-二氟-7-(2-((R)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺

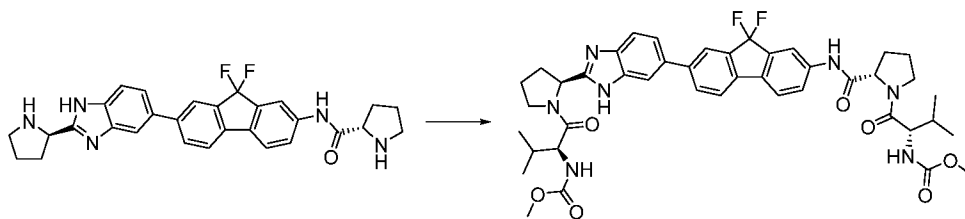


以叔-丁基(S)-2-((7-(2-((R)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑

-5-基)-9,9-二氟-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(S)-N-(9,9-二氟-7-(2-((R)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 500.27 [M+H]<sup>+</sup>。

- 5 第三步: 甲基((S)-1-((S)-2-((9,9-二氟-7-(2-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

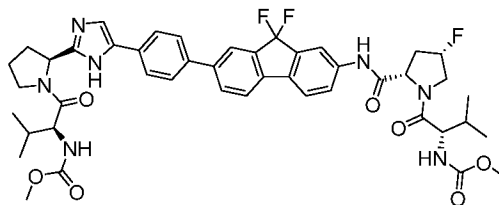


- 10 以(S)-N-(9,9-二氟-7-(2-((R)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-茚-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺为原料, 参照实施例 1 步骤 11, 得到甲基((S)-1-((S)-2-((9,9-二氟-7-(2-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9H-茚-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

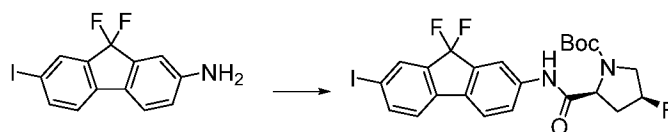
LC-MS m/z: 814.40 [M+H]<sup>+</sup>;

- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (d, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.11-7.32 (m, 11H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.54 (d, 6H), 2.24-1.91 (m, 10H), 0.98-0.83 (m, 12H)。

- 20 实施例 19 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-茚-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



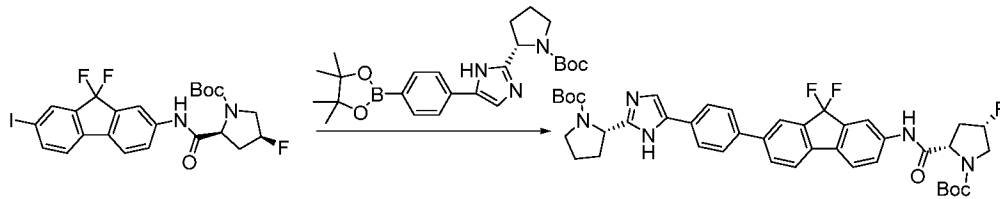
第一步: 叔-丁基(2S,4S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



- 25 以 9,9-二氟-7-碘-9H-茚-2-胺为原料, 参照实施例 1 步骤 8, 得到叔-丁基(2S,4S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-茚-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 459.00  $[M+H-Boc]^+$ 。

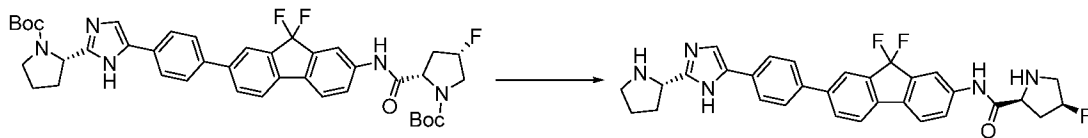
第二步：叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



5 以叔-丁基(2S,4S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 9，得到叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 744.36  $[M+H]^+$ 。

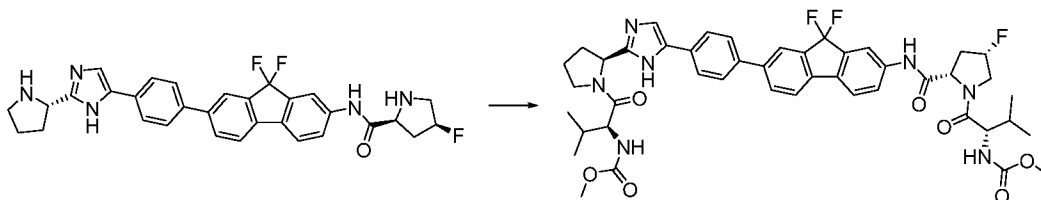
10 第三步：(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺



15 以叔-丁基(2S,4S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 10，得到(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 544.32  $[M+H]^+$ 。

20 第四步：甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

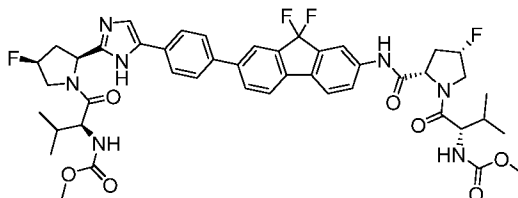


25 以(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺为原料，参照实施例 1 步骤 11，得到甲基 ((S)-1-((S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 858.40  $[M+H]^+$ ；

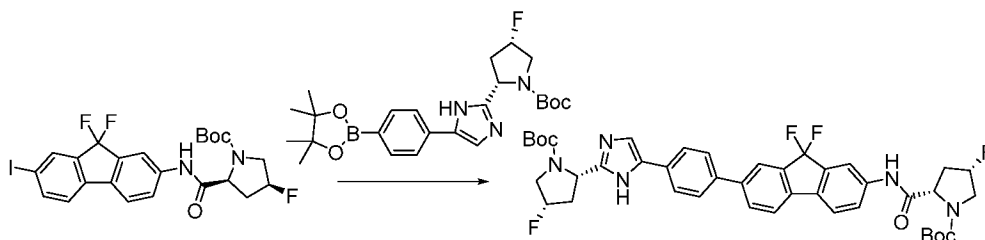
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.36 (s, 1H), 7.89-7.49 (m, 10H), 5.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.44-4.16 (m, 4H), 4.04-3.87 (m, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.24-2.02 (m, 7H), 1.26 (s, 6H), 1.10-1.04 (m, 8H)。

- 5 实施例 20 甲基((S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



第一步：叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(4-(2-((2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯

10

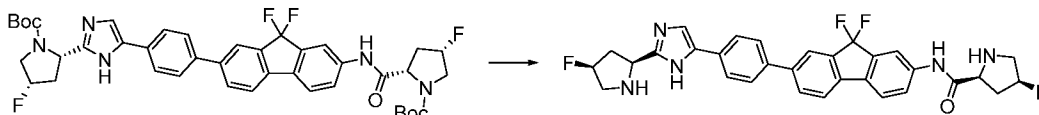


以叔-丁基 (2S,4S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(4-(2-((2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

15

LC-MS  $m/z$ : 662.38  $[\text{M-Boc} + \text{H}]^+$ 。

第二步：(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺



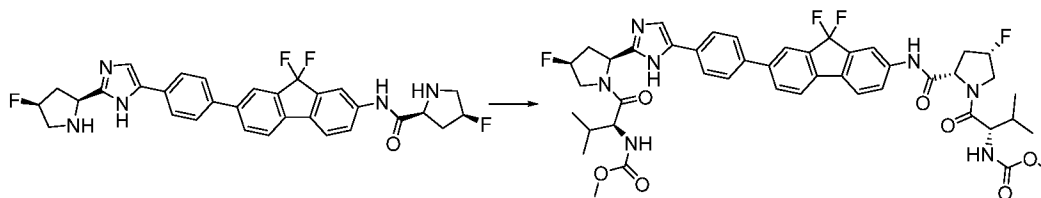
20

以叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(4-(2-((2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS  $m/z$ : 562.28  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

25

第三步：甲基((S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

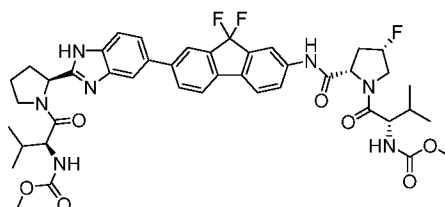


以(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(4-(2-((2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺为原料，参照实施例 1 步骤 11，得到甲基((S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

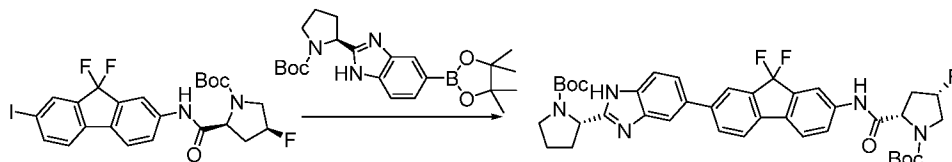
LC-MS m/z: 876.40 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11.64 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.09-7.28 (m, 13H), 5.53-5.27 (m, 3H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.25-3.90 (m, 6H), 3.55-3.53 (m, 6H), 2.67-2.29 (m, 3H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 12H)。

**实施例 21** 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



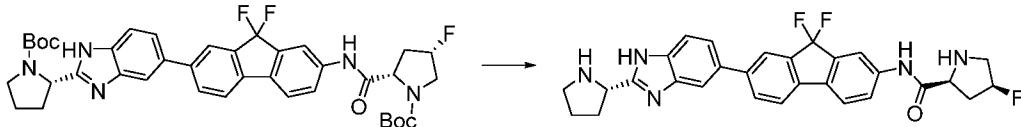
**第一步：**叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯



以叔-丁基 (2S,4S)-2-((9,9-二氟-7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 9，得到叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 718.40 [M+H]<sup>+</sup>。

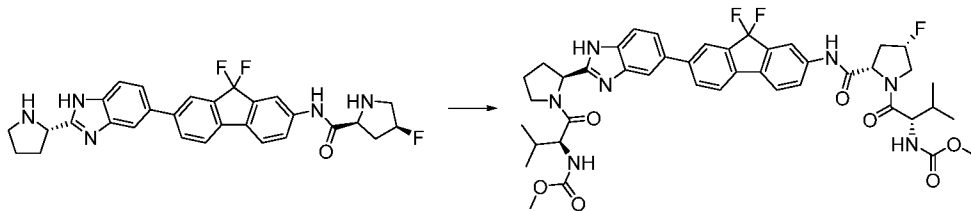
**第二步：**(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺



以叔-丁基 (2S,4S)-2-((7-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9,9-二氟-9H-芴-2-基)氨基甲酰)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯为原料，参照实施例 1 步骤 10，得到(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 518.31 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步： 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯



10

以(2S,4S)-N-(9,9-二氟-7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺为原料，参照实施例 1 步骤 11，得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(9,9-二氟-7-((2S,4S)-4-氟-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

15

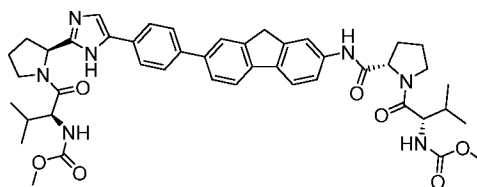
LC-MS m/z: 832.30 [M+H]<sup>+</sup>;

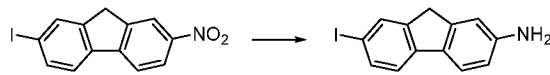
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.27 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 4H), 7.66-7.44 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.13-3.80 (m, 6H), 3.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 2.23-3.21 (m, 3H), 1.99-1.99 (m, 4H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90-0.81 (m, 8H)。

20

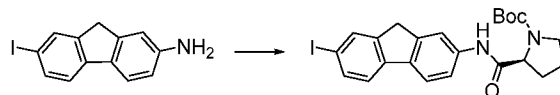
实施例 22 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨基甲酸酯

25



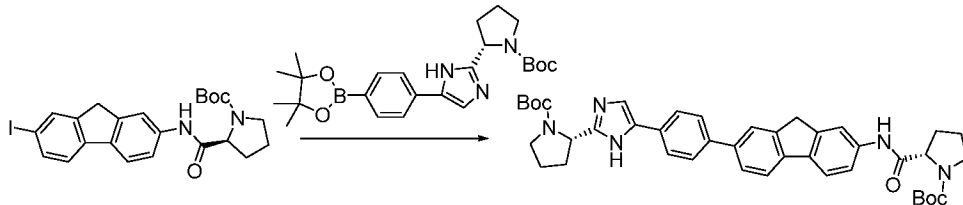
**第一步： 7-碘-9H-芴-2-胺**

将 2-碘-7-硝基-9H-芴 (3.0 g, 8.9 mmol)、铁粉 (1.5 g, 26.7 mmol)、氯化铵(0.95 g, 17.8 mmol) 加入到乙醇 (135 ml) 和水 (8 ml) 的混合溶剂中, 回流搅拌反应 16 小时。冷却至室温, 加入 10%碳酸钠溶液 (75 ml)搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤饼加入到 DCM (100 ml) 中, 过滤, 浓缩滤液, 析出固体, 过滤, 水洗, 滤饼烘干得到 7-碘-9H-芴-2-胺 (2.4 g)。

**第二步： 叔-丁基(S)-2-((7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯**

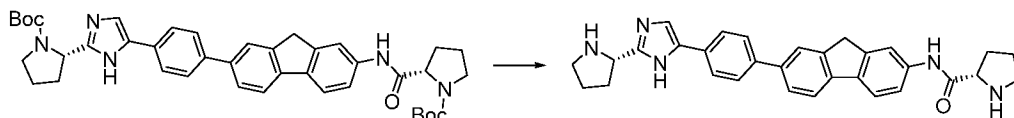
以 7-碘-9H-芴-2-胺为原料, 参照实施例 1 步骤 8, 得到叔-丁基(S)-2-((7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 405.10(M-Boc+H)<sup>+</sup>。

**第三步： 叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯**

以叔-丁基(S)-2-((7-碘-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 9, 得到叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯。

LC-MS m/z: 690.30(M+H)<sup>+</sup>。

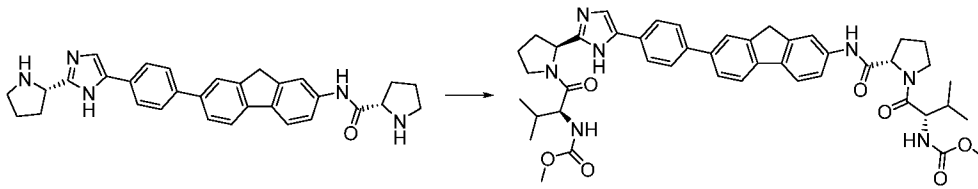
**第四步： (S)-N-(7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺**

以叔-丁基(S)-2-((7-(4-(2-((S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯为原料, 参照实施例 1 步骤 10, 得到(S)-N-(7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺。

LC-MS m/z: 490.29 [M+H]<sup>+</sup>。

**第五步： 甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羧基丁烷-2-基)氨**

## 基甲酸酯



以(S)-N-(7-(4-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-9H-芴-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺为原料，参照实施例 1 步骤 11，得到甲基((S)-1-((S)-2-(5-(4-(7-((S)-1-((甲酯基)-L-缬氨酰)吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)-9H-芴-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-羰基丁烷-2-基)氨基甲酸酯。

LC-MS m/z: 804.40  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.78 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 5H), 7.70-7.68 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 3H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.54 (d,  $J = 2.4$  Hz, 6H), 2.19-1.91 (m, 10H), 0.98-0.85 (m, 12H)。

## 生物学评价

## 15 一、野生型丙肝病毒 HCV 基因 1b 抑制活性测定

本发明化合物对 HCV 复制的抑制活性是通过 HCV 复制子荧光素酶报告基因分析方法(HCV Replicon Reporter Luciferase Assay)测定的。

1、实验用的细胞模型：HCV 复制子荧光素酶报告基因稳转的 Huh-7 细胞系。

2、实验溶液配制方法：

20 待测化合物贮备溶液用二甲基亚砜配制为 10 mM，实验时用 DMSO 稀释至试验最高浓度，然后用培养基进行 3 倍系列稀释，一般稀释成 8 到 10 个浓度点，每个浓度点设双复孔。二甲基亚砜终浓度为 0.5%。每次实验均包含内参化合物，1 个为参照化合物 (Ledipasvir 或 Daclatasvir)，另 1 个为 Cyclosporine。

3、实验测定步骤：

- 25 1) 将细胞生长在 96 孔培养板上，24 小时后将不同浓度的待测化合物和内参化合物加到培养的细胞。
- 2) 48 小时后，用酶标仪检测荧光素酶活性。
- 3) 分析原始数据，计算受试化合物不同浓度点对荧光素酶活性的抑制即对 HCV 复制子的抑制百分比。
- 30 4) 采用 GraphPad Prism 软件对抑制百分比数据进行非线性拟合分析得到化合物的半数抑制浓度  $IC_{50}$  值。

#### 4、实验结果：

本发明实施例化合物及参照化合物 (Ledipasvir、Daclatasvir) 的活性通过以上的试验进行测定，野生型丙肝病毒 HCV 基因 1b 抑制活性 IC<sub>50</sub> 值见表 1：

| 实施例编号                 | IC <sub>50</sub> (nM) | 实施例编号                  | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| 实施例 1                 | 0.0032                | 实施例 12                 | 0.0039                |
| 实施例 2                 | 0.004                 | 实施例 13                 | 0.0022                |
| 实施例 3                 | 0.0034                | 实施例 14                 | 0.003                 |
| 实施例 4                 | 0.0041                | 实施例 15                 | 0.003                 |
| 实施例 5                 | 0.003                 | 实施例 16                 | 0.0175                |
| 实施例 6                 | 0.005                 | 实施例 17                 | 0.0566                |
| 实施例 7                 | 0.0039                | 实施例 18                 | 0.0067                |
| 实施例 8                 | 0.0173                | 实施例 19                 | 0.0045                |
| 实施例 9                 | 0.0218                | 实施例 20                 | 0.0098                |
| 实施例 10                | 0.0087                | 实施例 21                 | 0.011                 |
| 实施例 11                | 0.0074                | 实施例 22                 | 0.0096                |
| 参照化合物<br>(Ledipasvir) | 0.0051                | 参照化合物<br>(Daclatasvir) | 0.0150                |

#### 5 二、NS5A 突变的丙肝病毒 HCV 抑制活性测定

本发明化合物对 NS5A 突变的 HCV 复制的抑制活性是用 HCV 复制子荧光素酶报告基因分析方法(HCV Replicon Reporter Luciferase Assay)测定的。

1、实验用的细胞模型：HCV 复制子荧光素酶报告基因瞬转的 Huh-7 细胞系，通过体外转录方法制备 HCV 复制子 RNA，用电击穿孔法将 RNA 转染到 Huh-7 细胞中。

#### 2、实验溶液配制方法：

待测化合物贮备溶液用二甲基亚砜配制为 10 mM，实验时用 DMSO 稀释至试验最高浓度，然后用培养基进行 3 倍系列稀释，一般稀释成 8 到 10 个浓度点，每个浓度点设双复孔。DMSO 终浓度为 0.5%。每次实验均包含 1-2 个内参化合物。

#### 3、实验测定步骤：

- 1) 将转染后的细胞生长在 96 孔培养板上，24 小时后将不同浓度的待测化合物和内参化合物加到培养的细胞。
- 2) 48 小时后，用酶标仪检测荧光素酶活性。
- 3) 分析原始数据，计算受试化合物不同浓度点对荧光素酶活性的抑制即对 HCV 复制子的抑制百分比。
- 4) 采用 GraphPad Prism 软件对抑制百分比数据进行非线性拟合分析得到化合物的半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 值，

#### 4、实验结果:

本发明实施例化合物及参照化合物 (Daclatasvir) 的活性通过以上的试验进行测定, HCV NS5A 突变型复制子抑制活性  $IC_{50}$  值见表 2:

| 参数                                        |           | 实施例 1 | 参照化合物<br>(Daclatasvir) |
|-------------------------------------------|-----------|-------|------------------------|
| HCV NS5A 突变<br>型复制子抑制活性<br>$IC_{50}$ (pM) | GT1b/L31V | 4.3   | 85.3                   |
|                                           | GT1b/L31F | 2.3   | 22.7                   |
|                                           | GT1b/P32L | 3.5   | 41.5                   |
|                                           | GT1b/Y93H | 4.3   | 159.9                  |
|                                           | GT1a/Q30E | 483.9 | 110,200.0              |
|                                           | GT1a/L31V | 100.8 | 10,010.0               |

#### 5 三、大鼠血浆 PK 分析

测试化合物的药物代谢动力学试验是用 SD 大鼠 (上海史莱克) 进行的。

■ 给药方式: 单次灌胃给药。

■ 给药剂量: 5 mg/10 mL/kg。

■ 制剂处方: 45% 1,2-丙二醇和 15% 聚乙二醇 15 羟硬脂酸酯。

10 ■ 取样点: 给药前和给药后 2、4、6 小时。

■ 血浆采样与样品处理:

1) 颈静脉采血 0.2 ml, 置于 EDTA-2K 试管中, 4°C 离心 6000 转 5 分钟分离血浆, 于 -80°C 保存。

15 2) 将 160  $\mu$ L 乙腈加入到 40  $\mu$ L 血浆样品、标品、和内参, 涡旋 3 分钟, 离心 4000 转 10 分钟, 取 100  $\mu$ L 上清液, 然后再加入 100  $\mu$ L 无离子水混匀, 取 10  $\mu$ L 进行 LC/MS/MS 分析, 血浆 LC/MS/MS 分析所用仪器为 AB Sciex API 4000。

■ 液相分析:

● 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵

20 ● 色谱柱: phenomenex Gemu 5  $\mu$ m C18 50 X 4.6 mm

● 移动相: A 液为 0.1% 甲酸水溶液, B 液为乙腈

● 流速: 0.8 mL/min

● 洗脱时间: 0-3.01 分钟, 洗脱液如下:

| 时间/分钟 | A 液 | B 液 |
|-------|-----|-----|
|-------|-----|-----|

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| 0.01 | 70% | 30% |
| 1    | 10% | 90% |
| 2    | 10% | 90% |
| 2.01 | 70% | 30% |
| 3    | 70% | 30% |

■ **质谱分析：**质谱仪设置条件：阳离子电喷雾电离 (ESI) 模式。

■ **试验结果：**药代动力学的主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，实验结果见表 3：

| 参数                                     |     | 实施例 1 | 参照化合物<br>(Ledipasvir) | 参照化合物<br>(Daclatasvir) |
|----------------------------------------|-----|-------|-----------------------|------------------------|
| 单次口服给药(5<br>mg/kg) 后血浆药物浓<br>度 (ng/mL) | 2 h | 104.0 | 51.4                  | 57.0                   |
|                                        | 4 h | 147.7 | 77.2                  | 63.7                   |
|                                        | 6 h | 190.3 | 67.3                  | 46.5                   |

#### 5 四、大鼠肝脏药物分析

测试化合物的吸收进入肝脏的药物浓度是用 SD 大鼠（上海史莱克）进行的。

■ **给药方式：**单次灌胃给药。

■ **给药剂量：**5mg/10mL/kg。

10 ■ **制剂处方：**45% 1,2-丙二醇和 15% 聚乙二醇 15 羟硬脂酸酯。

■ **取样点：**大鼠禁食一夜后给药，给药前和给药后 2、4、6 小时进行肝脏取样。

■ **肝脏采样和样品处理：**

1) 肝脏各小叶采样后置于干冰上冷冻，于 -80°C 保存。

2) 将 PBS 缓冲液加到肝脏样品 (W / V = 1:5) 中匀浆，将 320  $\mu$ L 乙腈加入  
15 到 40  $\mu$ L 肝脏样品、标品、和内参，涡旋 3 分钟，离心 4000 转 10 分钟，  
取 100  $\mu$ L 上清液，然后再加入 50  $\mu$ L 无离子水混匀，取 10  $\mu$ L 进行  
LC/MS/MS 分析， LC/MS/MS 分析所用仪器为 AB Sciex API 4000。

■ **液相分析：**

● 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵

20 ● 色谱柱：phenomenex Gemu 5  $\mu$ m C18 50 X 4.6 mm

● 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈

● 流速：0.8mL/min

● 洗脱时间：0-3.01 分钟，洗脱液如下：

|       |     |     |
|-------|-----|-----|
| 时间/分钟 | A 液 | B 液 |
|-------|-----|-----|

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| 0.01 | 70% | 30% |
| 1    | 10% | 90% |
| 2    | 10% | 90% |
| 2.01 | 70% | 30% |
| 3    | 70% | 30% |

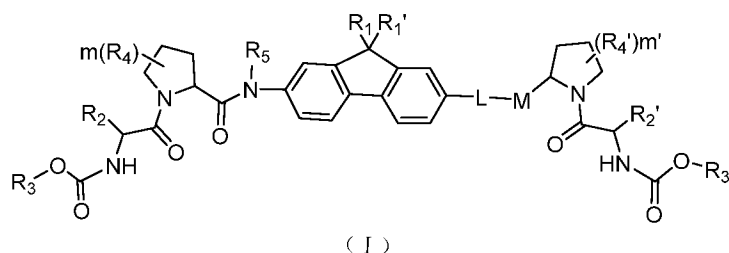
■ 质谱分析：质谱仪设置条件：阳离子电喷雾电离(ESI)模式。

■ 试验结果：药代动力学的主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，实验结果见表 4：

| 参数                                    |     | 实施例 1  | 参照化合物<br>(Ledipasvir) | 参照化合物<br>(Daclatasvir) |
|---------------------------------------|-----|--------|-----------------------|------------------------|
| 单次口服给药(5<br>mg/kg) 后肝脏药物<br>浓度(ng/mL) | 2 h | 1571.1 | 2288.0                | 1726.0                 |
|                                       | 4 h | 2446.5 | 1782.0                | 1362.0                 |
|                                       | 6 h | 1575.1 | 2212.0                | 1314.0                 |

## 权利要求书:

1. 一种具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中:

- 5  $R_1$ 、 $R_1'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-8}$  烷基或  $C_{3-8}$  环烷基, 或者,  $R_1$  和  $R_1'$  与直接相连的碳原子形成 3-6 元碳环或 3-6 元杂环,

任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基、卤取代  $C_{1-8}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  环烷基或  $C_{1-8}$  环烷氧基的取代基所取代;

- 10  $R_2$ 、 $R_2'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$ ,

- 15 任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$  的取代基所取代;
- 20

$R_3$ 、 $R_3'$  各自独立的选自氢、氘、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、或  $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ ,

- 25 任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$  的取代基所取代;

- 30  $R_4$ 、 $R_4'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、

C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>,

或者, R<sub>4</sub> 或 R<sub>4</sub>' 与其相连的四氢吡咯环一起形成 6-10 元含氮螺环、桥环或稠环,

任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub> 的取代基所取代;

R<sub>5</sub> 选自氢、氘、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烷氧 C<sub>1-8</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-8</sub> 烷基、-C(O)R<sub>10</sub> 或 -C(O)OR<sub>9</sub>,

任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub> 的取代基所取代;

L 选自键、C<sub>5-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub> 的取代基所取代;

M 选自键、C<sub>5-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>1-8</sub> 烷氧基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷基磺酰基的取代基所取代;

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 各自独立的选自氢、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>1-8</sub> 烷基酰基或 C<sub>1-8</sub> 烷基酰氨基,

任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、乙酰氨基、叠氮基、磺酰基、甲磺酰基、C<sub>1-8</sub> 烷基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>1-8</sub> 烷氧基、C<sub>1-8</sub> 烷氧羰基、C<sub>1-8</sub> 烷基羰基、

C<sub>1-8</sub> 烷基羰基氧基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub> 芳基、C<sub>5-10</sub> 芳基氧基、C<sub>5-10</sub> 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、氨基、单 C<sub>1-8</sub> 烷基氨基或二 C<sub>1-8</sub> 烷基氨基的取代基所取代；

5 R<sub>8</sub>选自氢、氘、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、二C<sub>1-8</sub>烷基氨基、苯基或对甲基苯基；

R<sub>9</sub>选自氢、氘、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基或羟取代C<sub>1-8</sub>烷基；

R<sub>10</sub>选自氢、氘、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烷氧基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷氧基、羟取代C<sub>1-8</sub>烷基或羟取代C<sub>1-8</sub>烷氧基；

L 和 M 不同时为键；

10 m、m' 各自独立的选自 0~7；

r 为 0、1 或 2。

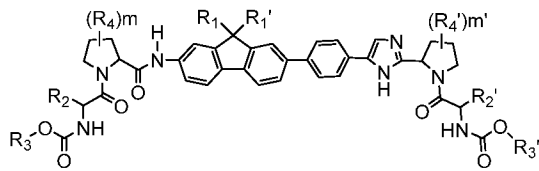
2. 根据权利要求 1 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，R<sub>5</sub>选自氢、氘、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤取代 C<sub>1-4</sub>烷基、  
15 C<sub>1-4</sub>烷氧 C<sub>1-4</sub>烷基、羟基 C<sub>1-4</sub>烷基、-C(O)R<sub>10</sub>或-C(O)OR<sub>9</sub>，任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳基氧基、C<sub>5-10</sub>芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>8</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>10</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>9</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>10</sub>、  
20 -C<sub>0-8</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>6</sub>)-C(O)R<sub>10</sub>或-N(R<sub>6</sub>)-C(O)OR<sub>9</sub>的取代基所取代。

3. 根据权利要求 2 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，R<sub>5</sub>选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基  
25 或环己基。

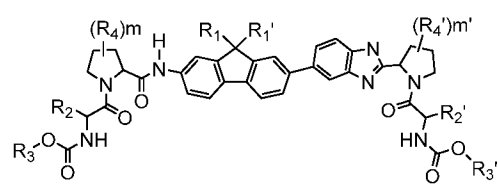
4. 根据权利要求 1 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，L 选自键、苯基或萘基。

30 5. 根据权利要求 1 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，M 选自键、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、喹啉或苯并咪唑。

6. 根据权利要求 1 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自如下式(II)或式(III)化合物：  
35



(II)



(III)

7. 根据权利要求 1 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， $R_1$ 、 $R_1'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基，或者， $R_1$  和  $R_1'$  与直接相连的碳原子形成 3-6 元碳环或 3-6 元杂环。

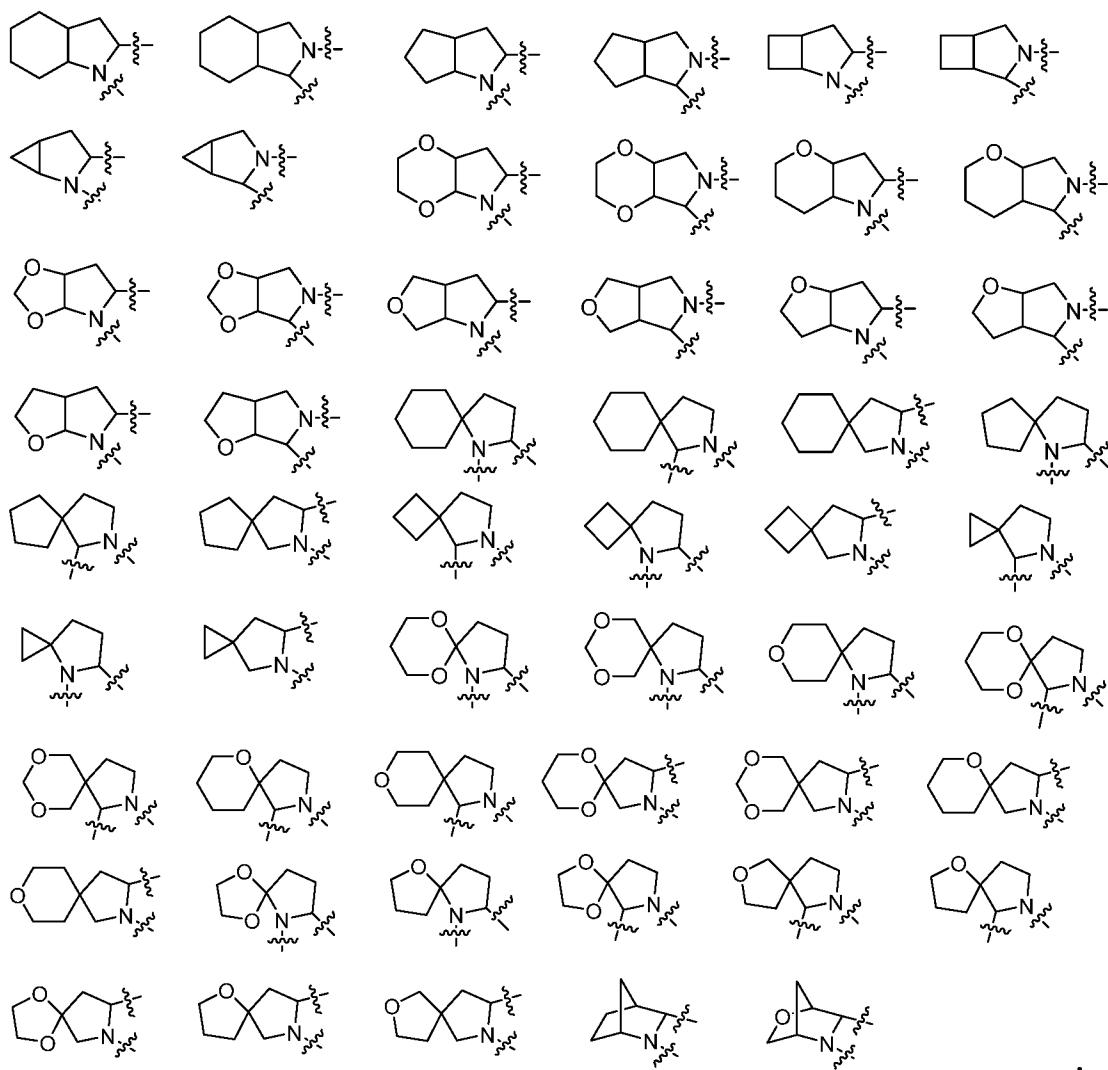
8. 根据权利要求 7 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， $R_1$ 、 $R_1'$  各自独立的选自氢、氘、氟、羟基、氨基、甲基、乙基、环丙基或三氟甲基，或者， $R_1$  和  $R_1'$  与直接相连的碳原子形成环丙基、环丁基、环戊基。

9. 根据权利要求 1 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， $R_4$ 、 $R_4'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-6}$  链烯基、 $C_{2-6}$  链炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基氧基、3-6 元杂环基硫基、 $C_{5-8}$  芳基、 $C_{5-8}$  芳基氧基、 $C_{5-8}$  芳基硫基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳基氧基、5-8 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$ ，

或者， $R_4$  或  $R_4'$  与其相连的四氢吡咯环一起形成 6-10 元含氮螺环、桥环或稠环，

任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$  的取代基所取代。

10. 根据权利要求 9 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， $R_4$ 、 $R_4'$  各自独立的选自氢、氘、氟、甲基、乙基或异丙基，或者， $R_4$ 、 $R_4'$  与其相连的四氢吡咯环一起形成 6-10 元含氮螺环、桥环或稠环，结构如下：



任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $C_{5-10}$  芳基、 $C_{5-10}$  芳基氧基、 $C_{5-10}$  芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_8$ 、 $-C_{0-8}-O-R_9$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$  的取代基所取代。

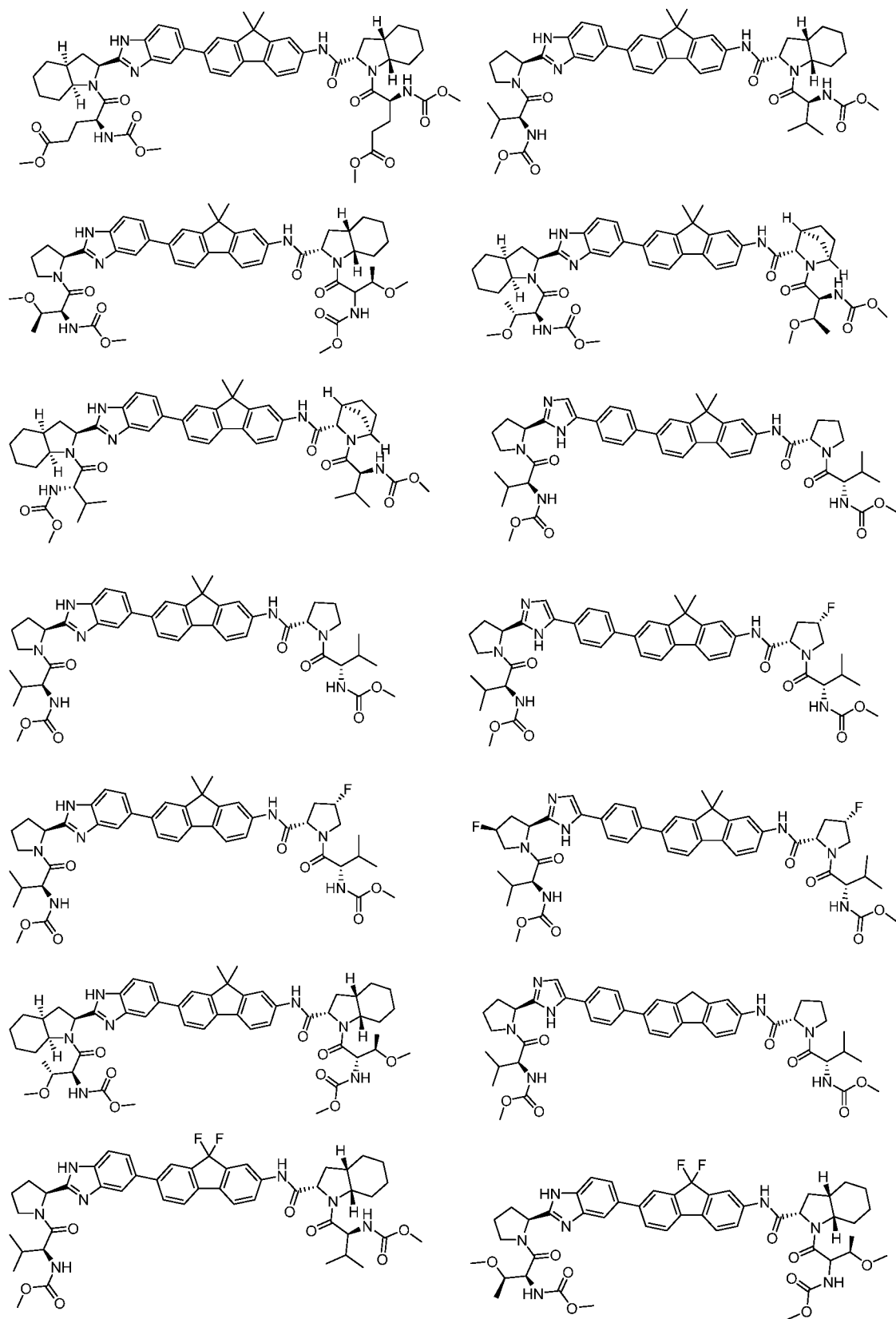
10

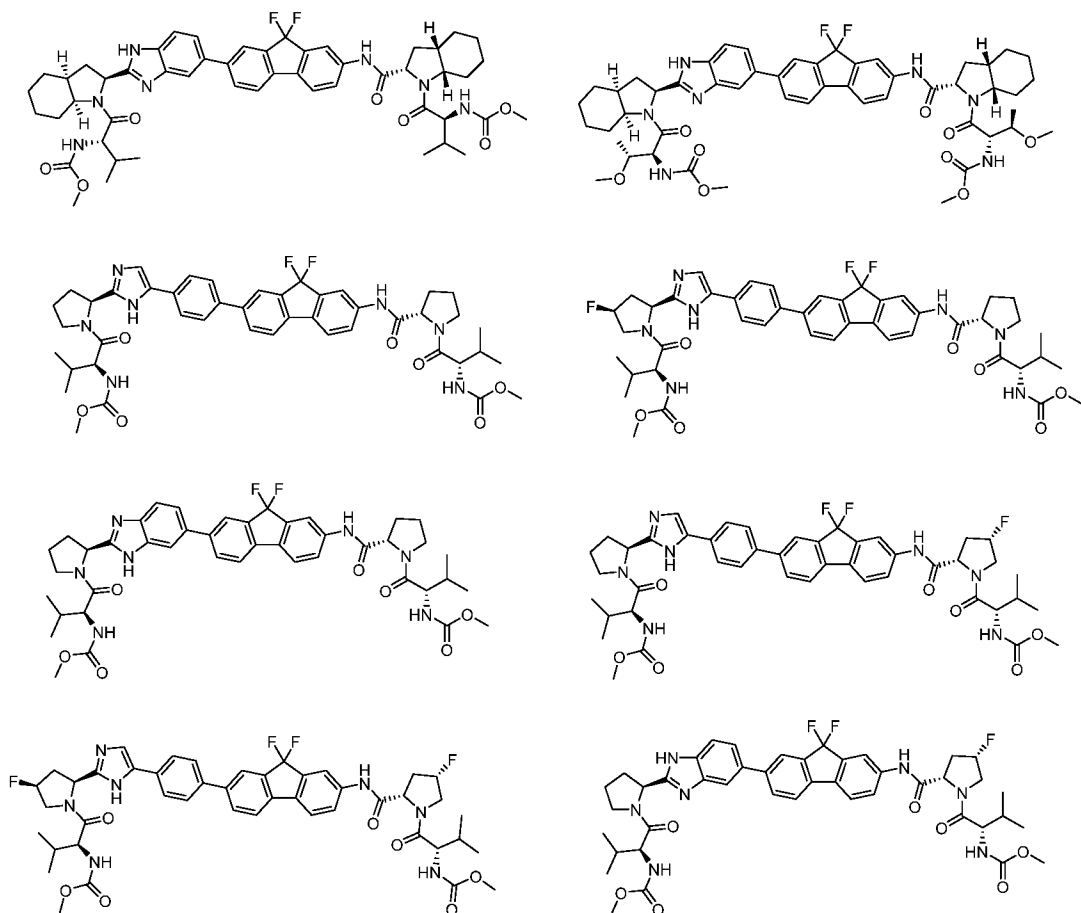
11. 根据权利要求 1 所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， $R_2$ 、 $R_2'$  各自独立的选自氢、氘、卤素、甲基、乙基、异丙基、环丙基、 $-C_{0-4}-O-R_9$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-NR_6R_7$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_6R_7$ 、 $-N(R_6)-C(O)R_{10}$  或  $-N(R_6)-C(O)OR_9$ 。

15

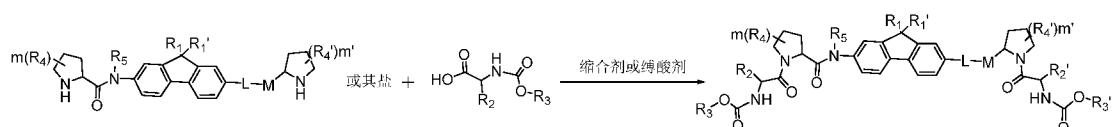
12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自如下化合物：

5





13. 根据权利要求 1-12 任一所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于，包括如下制备步骤：



其中， $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_2$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、 $R_5$ 、 $R_5'$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $L$ 、 $M$ 、 $m$ 、 $m'$ 、 $r$ 如权利要求 1 所定义。

14. 根据权利要求 13 所述的制备方法，其特征在于，所述的缚酸剂为有机碱或无机碱，所述有机碱选自三甲胺、三乙胺、吡啶、哌啶、吗啉、二异丙基乙胺或其混合物，所述无机碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂，醋酸钠或其混合物；所述的缩合剂选自 DIC、DCC、HOBT、EDC·HCl、PyBOP、PyBroP、HATU、HCTU、DEPBT、EEDQ、CDI 或其混合物。

15. 药物组合物，其包括治疗有效剂量的根据权利要求 1-12 任一所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

16. 根据权利要求 1-12 任一所述的具有式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐、或根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗或预防 HCV 感染中的应用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2016/103336**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14 (2006.01) i; C07D 403/04 (2006.01) i; C07D 405/14 (2006.01) i; C07D 409/14 (2006.01) i; C07D 495/04 (2006.01) i;  
A61K 31/4184 (2006.01) i; A61P 31/14 (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 401/-, C07D 403/-, C07D 405/-, C07D 409/-, C07D 495/-, A61K 31/-, A61P 31/-

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)

CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI, ISI Web of Knowledge, STN (CAPLUS, REGISTRY, MARPAT), CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE: JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.; SHANGHAI HANSEN BIOMEDICAL CO., LTD.; GILEAD; MERCK; ABBVIE; hepatitis c, virus, fluorene, benzindene, benzene, +fluorene, prolin+, phenyl+, imidazol+, hepatitis C virus, HCV, daclatasvir, ledipasvir

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2015042375 A1 (IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.), 26 March 2015 (26.03.2015), claims 1, 138, 144 and 149-169, description, paragraph [00260], and embodiments 1-2 | 1-16                  |
| A         | CN 102596936 B (GILEAD SCIENCES, INC.), 11 June 2014 (11.06.2014), claims 1-14, and description, paragraph [5696]                                                | 1-16                  |
| A         | CN 104203940 A (JANSSEN R&D IRELAND), 10 December 2014 (10.12.2014), claims 1-13                                                                                 | 1-16                  |
| A         | CN 103249731 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 14 August 2013 (14.08.2013), claims 1-17                                                                          | 1-16                  |
| A         | CN 102448956 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 09 May 2012 (09.05.2012), claims 1-19                                                                             | 1-16                  |

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

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "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                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "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                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "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                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>04 January 2017 (04.01.2017)                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report<br><b>24 January 2017 (24.01.2017)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><b>ZHANG, Yao</b><br>Telephone No.: (86-10) <b>01082246759</b>      |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/103336**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family     | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| WO 2015042375 A1                           | 26 March 2015    | EP 3046924 A1     | 27 July 2016      |
|                                            |                  | US 2016229866 A1  | 11 August 2016    |
| CN 102596936 B                             | 11 June 2014     | NL 300796 12      | 30 June 2016      |
|                                            |                  | IL 216254 A       | 31 August 2016    |
|                                            |                  | KR 101546119 B1   | 20 August 2015    |
|                                            |                  | WO 2010132601 A1  | 18 November 2010  |
|                                            |                  | US 8273341 B2     | 25 September 2012 |
|                                            |                  | SG 176015 A1      | 29 December 2011  |
|                                            |                  | SG 10201402280Q A | 28 August 2014    |
|                                            |                  | AR 076765 A1      | 06 July 2011      |
|                                            |                  | TW 201105656 A    | 16 February 2011  |
|                                            |                  | CO 6470842 A2     | 29 June 2012      |
|                                            |                  | IL 233678 D0      | 30 September 2014 |
|                                            |                  | CN 103977406 A    | 13 August 2014    |
|                                            |                  | EA 201490854 A1   | 30 September 2014 |
|                                            |                  | AP 3622 A         | 02 March 2016     |
|                                            |                  | JP 2014169331 A   | 18 September 2014 |
|                                            |                  | HK 1162518 A1     | 18 December 2015  |
|                                            |                  | IL 216254 D0      | 31 January 2012   |
|                                            |                  | CN 104211689 A    | 17 December 2014  |
|                                            |                  | KR 20160084478 A  | 13 July 2016      |
|                                            |                  | EA 201490853 A1   | 30 September 2014 |
|                                            |                  | AP 201105987 D0   | 31 December 2011  |
|                                            |                  | KR 20140122705 A  | 20 October 2014   |
|                                            |                  | MX 2011012058 A   | 02 April 2012     |
|                                            |                  | PE 02022015 A1    | 13 February 2015  |
|                                            |                  | EP 3002281 A1     | 06 April 2016     |
|                                            |                  | CN 104230900 A    | 24 December 2014  |
|                                            |                  | US 8575118 B2     | 05 November 2013  |
|                                            |                  | US 2013137877 A1  | 30 May 2013       |
|                                            |                  | NZ 619205 A       | 24 April 2015     |
|                                            |                  | HR P20151000 T1   | 20 November 2015  |
|                                            |                  | SM T201600351 B   | 10 November 2016  |
|                                            |                  | ZA 201108436 B    | 30 January 2013   |
|                                            |                  | RS 54386 B1       | 28 April 2016     |
|                                            |                  | US 2014039021 A1  | 06 February 2014  |
|                                            |                  | US 8841278 B2     | 23 September 2014 |
|                                            |                  | EP 2873665 A1     | 20 May 2015       |
|                                            |                  | US 8669234 B2     | 11 March 2014     |
|                                            |                  | NO 2016004 11     | 29 February 2016  |
|                                            |                  | EP 2430014 B1     | 19 August 2015    |
|                                            |                  | DK 2430014 T3     | 30 November 2015  |
|                                            |                  | IL 233044 A       | 30 July 2015      |
|                                            |                  | NZ 706236 A       | 29 July 2016      |
|                                            |                  | CN 104016971 A    | 03 September 2014 |
|                                            |                  | CN 102596936 A    | 18 July 2012      |
|                                            |                  | US 2014249074 A1  | 04 September 2014 |
|                                            |                  | US 8088368 B2     | 03 January 2012   |
|                                            |                  | KR 20140014393 A  | 06 February 2014  |
|                                            |                  | AP 201608993 D0   | 31 January 2016   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/103336**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family            | Publication Date       |
|--------------------------------------------|------------------|--------------------------|------------------------|
| CN 104203940 A                             | 10 December 2014 | EA 021974 B1             | 30 October 2015        |
|                                            |                  | MX 2014008041 A          | 21 August 2014         |
|                                            |                  | AU 2012360905 A1         | 26 June 2014           |
|                                            |                  | IN 1465MUN2014 A         | 17 April 2015          |
|                                            |                  | ES 2558608 T3            | 05 February 2016       |
|                                            |                  | CA 2858659 A1            | 04 July 2013           |
|                                            |                  | US 9126986 B2            | 08 September 2015      |
|                                            |                  | EP 2797911 A1            | 05 November 2014       |
|                                            |                  | US 2014357626 A1         | 04 December 2014       |
|                                            |                  | JP 2015503536 A          | 02 February 2015       |
|                                            |                  | EP 2797911 B1            | 28 October 2015        |
| CN 103249731 A                             | 14 August 2013   | WO 2013098313 A1         | 04 July 2013           |
|                                            |                  | EA 201390190 A1          | 28 June 2013           |
|                                            |                  | EP 2603504 A1            | 19 June 2013           |
|                                            |                  | WO 2012021591 A1         | 16 February 2012       |
|                                            |                  | BR 112013003101 A2       | 28 June 2016           |
|                                            |                  | MX 2013001579 A          | 22 May 2013            |
|                                            |                  | TW 201211032 A           | 16 March 2012          |
|                                            |                  | JP 2013533317 A          | 22 August 2013         |
|                                            |                  | CA 2808061 A1            | 16 February 2012       |
|                                            |                  | AR 082681 A1             | 26 December 2012       |
|                                            |                  | EA 024171 B1             | 31 August 2016         |
| CN 102448956 A                             | 09 May 2012      | JP 5805763 B2            | 04 November 2015       |
|                                            |                  | US 2012195857 A1         | 02 August 2012         |
|                                            |                  | JP 5612660 B2            | 22 October 2014        |
|                                            |                  | MX 2011009948 A          | 06 October 2011        |
|                                            |                  | US 2011077280 A1         | 31 March 2011          |
|                                            |                  | WO <b>2010</b> 117635 A1 | 14 October <b>2010</b> |
|                                            |                  | EP 2414350 A1            | 08 February 2012       |
|                                            |                  | KR 20120034603 A         | 12 April 2012          |
|                                            |                  | NZ 595168 A              | 31 May 2013            |
|                                            |                  | BR PI1013393 A2          | 29 March 2016          |
|                                            |                  | CN 102448956 B           | 06 May 2015            |
|                                            |                  | CO 6430431 A2            | 30 April 2012          |
|                                            |                  | AR 076002 A1             | 11 May 2011            |
|                                            |                  | AU <b>2010</b> 234970 A1 | 06 October 2011        |
|                                            |                  | IL 215055 D0             | 30 November 2011       |
|                                            |                  | EA 201171152 A1          | 30 October 2012        |
|                                            |                  | SG 174521 A1             | 28 October 2011        |
|                                            |                  | US 8796466 B2            | 05 August 2014         |
|                                            |                  | CA 2757269 A1            | 14 October <b>2010</b> |
|                                            |                  | PE 05462012 A1           | 21 May 2012            |
|                                            |                  | EP 2414350 B1            | 12 November 2014       |
|                                            |                  | EA 022384 B1             | 30 December 2015       |
|                                            |                  | ZA 201106795 B           | 27 February 2013       |
|                                            |                  | JP 2012522053 A          | 20 September 2012      |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/103336

## A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61P 31/14(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)

C07D401/-, C07D403/-, C07D405/-, C07D409/-, C07D495/-, A61K31/-, A61P31/-

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))

CNPAT, WPI, EPDOC, CNKI, ISI Web of Knowledge, STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT), 中国药物专利数据库: 江苏豪森药业集团有限公司, 上海翰森生物医药科技有限公司, 吉利德, 吉利德, 默克, 艾伯维, 丙肝, 丙型肝炎, 病毒, 吡咯烷, 茚, 苯并茚, 苯, 咪唑, +fluorene, prolin+, phenyl+, imidazol+, hepatitis C virus, HCV, daclatasvir, ledipasvir

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                            | 相关的权利要求 |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | WO 2015042375 A1 (IDENIX PHARMACEUTICALS, INC.) 2015年 3月 26日 (2015 - 03 - 26)<br>权利要求1、138、144、149-169, 说明书第[00260]段, 实施例1-2 | 1-16    |
| A    | CN 102596936 B (吉利德科学公司) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11)<br>权利要求1-14, 说明书第[5696]段                                              | 1-16    |
| A    | CN 104203940 A (爱尔兰詹森研发公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10)<br>权利要求1-13                                                        | 1-16    |
| A    | CN 103249731 A (百时美施贵宝公司) 2013年 8月 14日 (2013 - 08 - 14)<br>权利要求1-17                                                          | 1-16    |
| A    | CN 102448956 A (百时美施贵宝公司) 2012年 5月 9日 (2012 - 05 - 09)<br>权利要求1-19                                                           | 1-16    |

☐ 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

2017年 1月 4日

国际检索报告邮寄日期

2017年 1月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(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

受权官员

张瑶

电话号码 (86-10)01082246759

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/103336

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| WO          | 2015042375 | A1 | 2015年 3月 26日   | EP   | 3046924      | A1 | 2016年 7月 27日   |
|             |            |    |                | US   | 2016229866   | A1 | 2016年 8月 11日   |
| CN          | 102596936  | B  | 2014年 6月 11日   | NL   | 300796       | I2 | 2016年 6月 30日   |
|             |            |    |                | IL   | 216254       | A  | 2016年 8月 31日   |
|             |            |    |                | KR   | 101546119    | B1 | 2015年 8月 20日   |
|             |            |    |                | WO   | 2010132601   | A1 | 2010年 11月 18日  |
|             |            |    |                | US   | 8273341      | B2 | 2012年 9月 25日   |
|             |            |    |                | SG   | 176015       | A1 | 2011年 12月 29日  |
|             |            |    |                | SG   | 10201402280Q | A  | 2014年 8月 28日   |
|             |            |    |                | AR   | 076765       | A1 | 2011年 7月 6日    |
|             |            |    |                | TW   | 201105656    | A  | 2011年 2月 16日   |
|             |            |    |                | CO   | 6470842      | A2 | 2012年 6月 29日   |
|             |            |    |                | IL   | 233678       | D0 | 2014年 9月 30日   |
|             |            |    |                | CN   | 103977406    | A  | 2014年 8月 13日   |
|             |            |    |                | EA   | 201490854    | A1 | 2014年 9月 30日   |
|             |            |    |                | AP   | 3622         | A  | 2016年 3月 2日    |
|             |            |    |                | JP   | 2014169331   | A  | 2014年 9月 18日   |
|             |            |    |                | HK   | 1162518      | A1 | 2015年 12月 18日  |
|             |            |    |                | IL   | 216254       | D0 | 2012年 1月 31日   |
|             |            |    |                | CN   | 104211689    | A  | 2014年 12月 17日  |
|             |            |    |                | KR   | 20160084478  | A  | 2016年 7月 13日   |
|             |            |    |                | EA   | 201490853    | A1 | 2014年 9月 30日   |
|             |            |    |                | AP   | 201105987    | D0 | 2011年 12月 31日  |
|             |            |    |                | KR   | 20140122705  | A  | 2014年 10月 20日  |
|             |            |    |                | MX   | 2011012058   | A  | 2012年 4月 2日    |
|             |            |    |                | PE   | 02022015     | A1 | 2015年 2月 13日   |
|             |            |    |                | EP   | 3002281      | A1 | 2016年 4月 6日    |
|             |            |    |                | CN   | 104230900    | A  | 2014年 12月 24日  |
|             |            |    |                | US   | 8575118      | B2 | 2013年 11月 5日   |
|             |            |    |                | US   | 2013137877   | A1 | 2013年 5月 30日   |
|             |            |    |                | NZ   | 619205       | A  | 2015年 4月 24日   |
|             |            |    |                | HR   | P20151000    | T1 | 2015年 11月 20日  |
|             |            |    |                | SM   | T201600351   | B  | 2016年 11月 10日  |
|             |            |    |                | ZA   | 201108436    | B  | 2013年 1月 30日   |
|             |            |    |                | RS   | 54386        | B1 | 2016年 4月 28日   |
|             |            |    |                | US   | 2014039021   | A1 | 2014年 2月 6日    |
|             |            |    |                | US   | 8841278      | B2 | 2014年 9月 23日   |
|             |            |    |                | EP   | 2873665      | A1 | 2015年 5月 20日   |
|             |            |    |                | US   | 8669234      | B2 | 2014年 3月 11日   |
|             |            |    |                | NO   | 2016004      | I1 | 2016年 2月 29日   |
|             |            |    |                | EP   | 2430014      | B1 | 2015年 8月 19日   |
|             |            |    |                | DK   | 2430014      | T3 | 2015年 11月 30日  |
|             |            |    |                | IL   | 233044       | A  | 2015年 7月 30日   |
|             |            |    |                | NZ   | 706236       | A  | 2016年 7月 29日   |
|             |            |    |                | CN   | 104016971    | A  | 2014年 9月 3日    |
|             |            |    |                | CN   | 102596936    | A  | 2012年 7月 18日   |
|             |            |    |                | US   | 2014249074   | A1 | 2014年 9月 4日    |
|             |            |    |                | US   | 8088368      | B2 | 2012年 1月 3日    |
|             |            |    |                | KR   | 20140014393  | A  | 2014年 2月 6日    |
|             |            |    |                | AP   | 201608993    | D0 | 2016年 1月 31日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/103336

| 检索报告引用的专利文件 |           |   | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN          | 104203940 | A | 2014年 12月 10日  | EA   | 021974       | B1 | 2015年 10月 30日  |
|             |           |   |                | MX   | 2014008041   | A  | 2014年 8月 21日   |
|             |           |   |                | AU   | 2012360905   | A1 | 2014年 6月 26日   |
|             |           |   |                | IN   | 1465MUN2014  | A  | 2015年 4月 17日   |
|             |           |   |                | ES   | 2558608      | T3 | 2016年 2月 5日    |
|             |           |   |                | CA   | 2858659      | A1 | 2013年 7月 4日    |
|             |           |   |                | US   | 9126986      | B2 | 2015年 9月 8日    |
|             |           |   |                | EP   | 2797911      | A1 | 2014年 11月 5日   |
|             |           |   |                | US   | 2014357626   | A1 | 2014年 12月 4日   |
|             |           |   |                | JP   | 2015503536   | A  | 2015年 2月 2日    |
|             |           |   |                | EP   | 2797911      | B1 | 2015年 10月 28日  |
|             |           |   |                | WO   | 2013098313   | A1 | 2013年 7月 4日    |
|             |           |   |                | EA   | 201390190    | A1 | 2013年 6月 28日   |
| CN          | 103249731 | A | 2013年 8月 14日   | EP   | 2603504      | A1 | 2013年 6月 19日   |
|             |           |   |                | WO   | 2012021591   | A1 | 2012年 2月 16日   |
|             |           |   |                | BR   | 112013003101 | A2 | 2016年 6月 28日   |
|             |           |   |                | MX   | 2013001579   | A  | 2013年 5月 22日   |
|             |           |   |                | TW   | 201211032    | A  | 2012年 3月 16日   |
|             |           |   |                | JP   | 2013533317   | A  | 2013年 8月 22日   |
|             |           |   |                | CA   | 2808061      | A1 | 2012年 2月 16日   |
|             |           |   |                | AR   | 082681       | A1 | 2012年 12月 26日  |
|             |           |   |                | EA   | 024171       | B1 | 2016年 8月 31日   |
|             |           |   |                | JP   | 5805763      | B2 | 2015年 11月 4日   |
|             |           |   |                | US   | 2012195857   | A1 | 2012年 8月 2日    |
|             |           |   |                | JP   | 5612660      | B2 | 2014年 10月 22日  |
|             |           |   |                | MX   | 2011009948   | A  | 2011年 10月 6日   |
|             |           |   |                | US   | 2011077280   | A1 | 2011年 3月 31日   |
| CN          | 102448956 | A | 2012年 5月 9日    | WO   | 2010117635   | A1 | 2010年 10月 14日  |
|             |           |   |                | EP   | 2414350      | A1 | 2012年 2月 8日    |
|             |           |   |                | KR   | 20120034603  | A  | 2012年 4月 12日   |
|             |           |   |                | NZ   | 595168       | A  | 2013年 5月 31日   |
|             |           |   |                | BR   | PI1013393    | A2 | 2016年 3月 29日   |
|             |           |   |                | CN   | 102448956    | B  | 2015年 5月 6日    |
|             |           |   |                | CO   | 6430431      | A2 | 2012年 4月 30日   |
|             |           |   |                | AR   | 076002       | A1 | 2011年 5月 11日   |
|             |           |   |                | AU   | 2010234970   | A1 | 2011年 10月 6日   |
|             |           |   |                | IL   | 215055       | D0 | 2011年 11月 30日  |
|             |           |   |                | EA   | 201171152    | A1 | 2012年 10月 30日  |
|             |           |   |                | SG   | 174521       | A1 | 2011年 10月 28日  |
|             |           |   |                | US   | 8796466      | B2 | 2014年 8月 5日    |
|             |           |   |                | CA   | 2757269      | A1 | 2010年 10月 14日  |
|             |           |   |                | PE   | 05462012     | A1 | 2012年 5月 21日   |
|             |           |   |                | EP   | 2414350      | B1 | 2014年 11月 12日  |
|             |           |   |                | EA   | 022384       | B1 | 2015年 12月 30日  |
|             |           |   |                | ZA   | 201106795    | B  | 2013年 2月 27日   |
|             |           |   |                | JP   | 2012522053   | A  | 2012年 9月 20日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)