



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115991708 A

(43) 申请公布日 2023. 04. 21

(21) 申请号 202211475398.5

(22) 申请日 2018.02.05

(30) 优先权数据

62/455,348 2017.02.06 US

(62) 分案原申请数据

201880023198.1 2018.02.05

(71) 申请人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·M·巴肯 E·钦

J·J·科泰尔 A·A·卡塔娜

D·卡托 J·O·林克 N·夏皮罗

T·A·特雷霍·马丁 杨征宇

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平 黄海波

(51) Int. Cl.

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

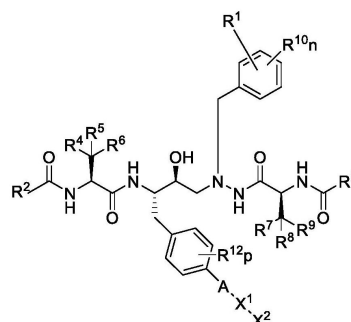
权利要求书20页 说明书278页 附图5页

(54) 发明名称

HIV抑制剂化合物

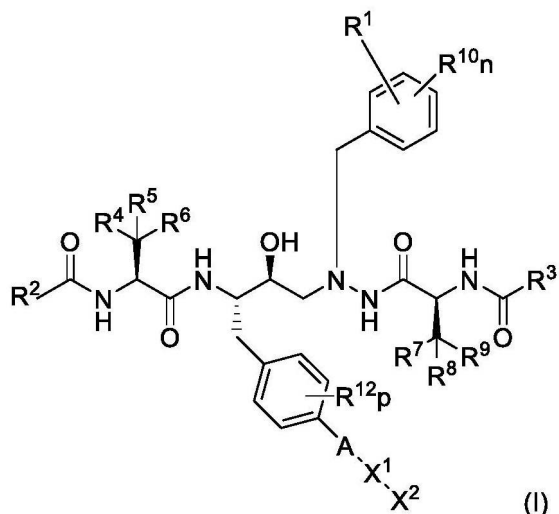
(57) 摘要

本发明提供了如本文中所述的式I化合物或其药学上可接受的盐。本发明还提供了包含式I化合物的药物组合物,用于制备式I化合物的方法,使用式I化合物用于在哺乳动物中治疗HIV病毒增殖、治疗AIDS或延迟AIDS症状发作的治疗方法中的式(I)化合物。优选的化合物是被若干杂环取代的N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-羟基-3-[[(2S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-4-苯基丁基]-2-[(苯基)甲基]胍基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸酯阿扎那韦(ATV)类似物,所述杂环例如吡唑(R1);例如氧杂环丁烷(X2的取代基);例如吡啶或嘧啶(X1);例如哌嗪或3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(X2)。



(I)

1. 式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 为具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂环,或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂芳基,其中所述5至10-元杂环或5至10-元杂芳基任选地经1至5个 R^a 基团取代;

R^2 和 R^3 各自独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, $O-R^{2A}$, C_{1-2} 烷基- $O-R^{2A}$, $N-(R^{3A})_2$ 或 C_{1-2} 烷基- $N-(R^{3A})_2$,

其中每个 R^{2A} 独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,

其中每个 R^{3A} 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或 $COO(R^e)$,

并且其中每个 C_{3-6} 环烷基或4至10-元杂环基任选地被1至3个 R^f 基团取代,其中每个 R^f 独立地为 C_{1-2} 烷基或卤素;

R^4 为氢,卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

R^7 为氢,卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

R^5 , R^6 , R^8 和 R^9 各自独立地为氢,卤素, C_{1-2} 烷基, C_{1-2} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

并且其中 R^4 、 R^5 和 R^6 中的两个或更多个,或者 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个或更多个任选地连接在一起以形成一个或多个 C_{3-6} 环烷基基团,其任选地经1至4个选自卤素、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 卤代烷基的基团取代;

每个 R^{10} 独立地为卤素,氰基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

n 为0至4;

每个 R^a 独立地为卤素, C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基,具有1至5个选自N、O和S的杂原子的任选地经 R^{a1} 取代的4至10-元杂环基,或 $O-R^{3B}$,

其中 R^{3B} 为任选地经 R^{a1} 取代的 C_{3-6} 环烷基或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的任选地经 R^{a1} 取代的4至10-元杂环基,

其中每个 R^{a1} 独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 卤代烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至8-元杂环基;

A为乙炔基或键;

X^1 为6至10-元芳基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂芳基,其中6至10-元芳基或5至10-元杂芳基各自任选地经1至4个 R^b 基团取代;

X^2 为氢或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,其中所述4至10-元杂环基任选地经一个 R^{11} 取代并任选地经1至5个 R^b 基团取代;

R^{11} 为 $C=O(R^c)$, $CH_2(R^d)$, $S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$, $S(O)_{1-2}C_{3-6}$ 环烷基,具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至9-元杂芳基,其中4至10-元杂环基或5至9-元杂芳基各自任选地经1至5个 R^b 基团取代;

每个 R^b 独立地为卤素,氧代, C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基或 $COO(R^e)$;

R^c 为 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 环烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6-元杂环基,其中所述 C_{3-6} 环烷基和所述4至6-元杂环基任选地被1至5个 R^b 基团取代;

R^d 为 $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 环烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6-元杂环基,其中所述 C_{3-6} 环烷基和所述4至6-元杂环基任选地被1至5个 R^b 基团取代;

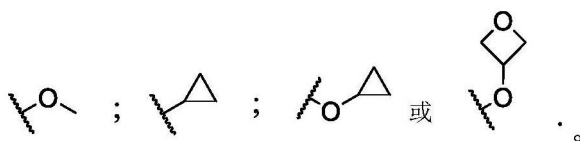
每个 R^{12} 为 C_{1-2} 烷基,卤素, $-OC_{1-2}$ 烷基或氰基;

每个p为0至4;

且每个 R^e 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

2. 权利要求1所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 各自独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或 $O-R^{2A}$,其中 R^{2A} 为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基。

3. 权利要求1或2所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 各自独立地为:



4. 权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 各自为甲氧基。

5. 权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氢, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

6. 权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中 R^4 为 C_{1-4} 卤代烷基。

7. 权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中 R^4 为 CF_3 。

8. 权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中 R^7 为氢, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

9. 权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中 R^7 为 C_{1-4} 卤代烷基。

10. 权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中 R^7 为 CF_3 。

11. 权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中 R^5 和 R^6 为 C_{1-2} 烷基。

12. 权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中 R^5 和 R^6 为甲基。

13. 权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中 R^8 和 R^9 为 C_{1-2} 烷基。

14. 权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中 R^8 和 R^9 为甲基。

15. 权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中n为2。

16. 权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中每个 R^{10} 为卤素。

17. 权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中每个 R^{10} 为氟。

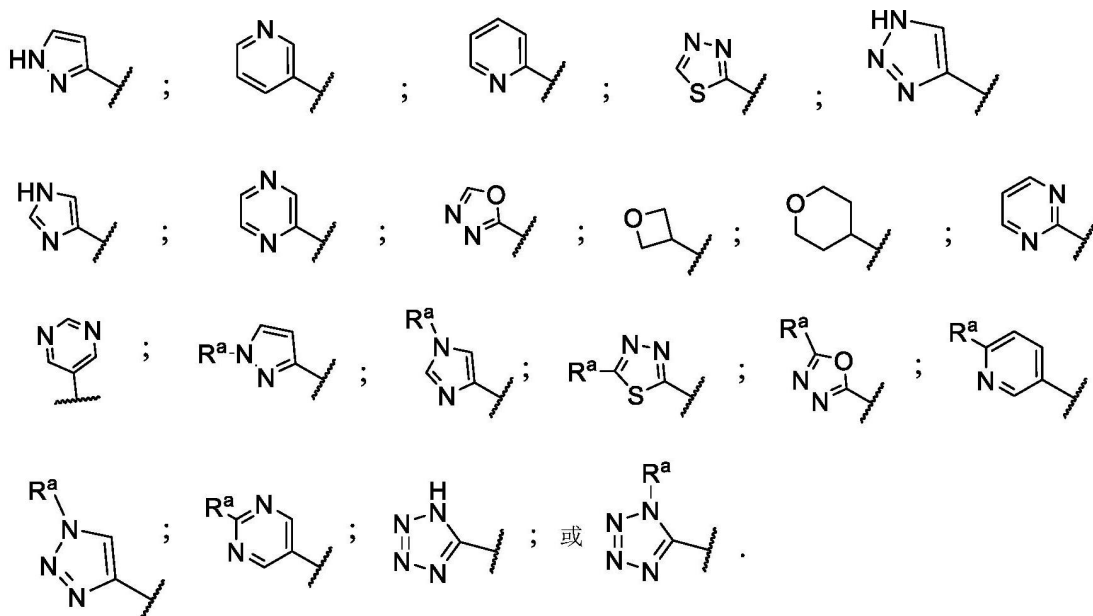
18. 权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中A为乙炔基。

19. 权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中 R^1 为具有1至3个选自N、O和S的杂原子

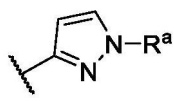
的5至6-元杂环,或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6-元杂芳基,其中所述5至6-元杂环或5至6-元杂芳基任选地经1至3个R^a基团取代。

20. 权利要求1至19中任一项所述的化合物, 其中R¹为具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6-元杂环, 且其任选地经1至3个R^a基团取代。

21. 权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中R¹独立地为:

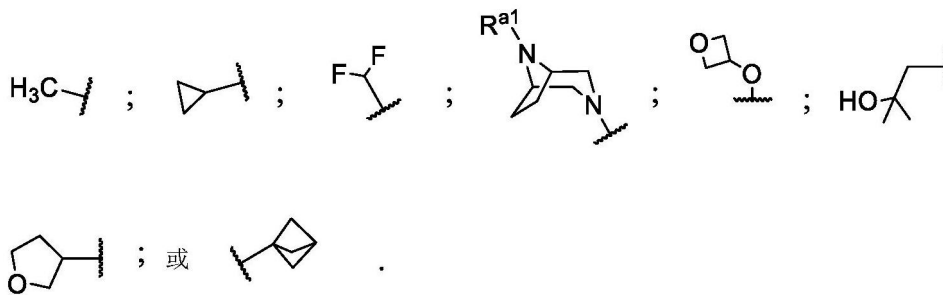


22. 权利要求1至21中任一项所述的化合物, 其中R¹为:



23. 权利要求1至22中任一项所述的化合物,其中R^a独立地为C₁₋₄烷基,具有1至2个选自羟基和C₁₋₄烷氧基的基团的C₁₋₄烷基,或C₁₋₄卤代烷基。

24. 权利要求1至22中任一项所述的化合物,其中R^a为:



25. 权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中R^a为C₁₋₄卤代烷基。

26. 权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中R^a为:



27. 权利要求1至26中任一项所述的化合物, 其中X¹为6-元芳基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6-元杂芳基, 其中6-元芳基或5至6-元杂芳基各自任选地经1至4个R^b基团取代。

28. 权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中 X^1 为嘧啶或吡啶。

29. 权利要求1至28中任一项所述的化合物,其中 X^1 为:



30. 权利要求1至29中任一项所述的化合物,其中 X^2 为具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,且其任选地经一个 R^{11} 取代并任选地经1至5个 R^b 基团取代。

31. 权利要求1至30中任一项所述的化合物,其中 X^2 为 其中:

The chemical structure shows a six-membered ring with two nitrogen atoms at the 1 and 4 positions. The nitrogen at position 1 is bonded to a substituent R^{P1} and the nitrogen at position 4 is bonded to a substituent R^{P2} . The carbon at position 2 is bonded to a substituent R^{P3} and the carbon at position 5 is bonded to a substituent R^{P4} . The nitrogen at position 4 is also bonded to a substituent R^{11} . The ring is shown with a bond extending from the nitrogen at position 1, indicating it is part of a larger molecule.

a) R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} 和 R^{P4} 各自为氢;

b) R^{P1} 和 R^{P3} 一起以形成 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 基团,且 R^{P2} 和 R^{P4} 各自为氢;

c) R^{P2} 和 R^{P4} 一起以形成 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 基团,且 R^{P1} 和 R^{P3} 各自为氢;

d) R^{P1} 和 R^{P4} 一起以形成 $-CH_2-$ 基团,且 R^{P2} 和 R^{P3} 各自为氢;或

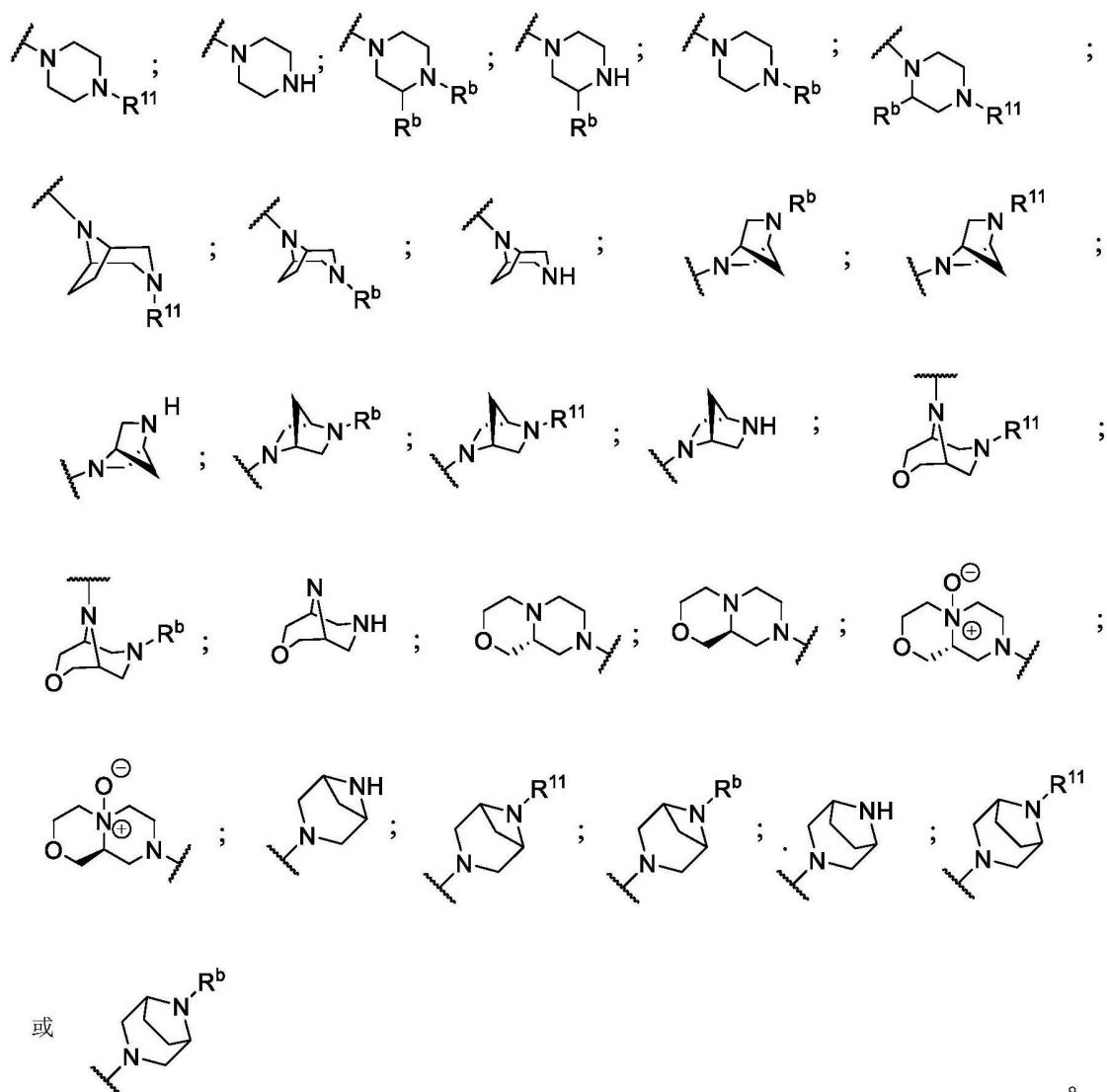
e) R^{P2} 和 R^{P3} 一起以形成 $-CH_2-$ 基团,且 R^{P1} 和 R^{P4} 各自为氢。

32. 权利要求31所述的化合物,其中:

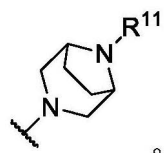
R^{P1} 和 R^{P3} 一起以形成 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 基团,且 R^{P2} 和 R^{P4} 各自为氢;或

R^{P2} 和 R^{P4} 一起以形成 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 基团,且 R^{P1} 和 R^{P3} 各自为氢。

33. 权利要求1至30中任一项所述的化合物,其中 X^2 为:



34. 权利要求1至33中任一项所述的化合物,其中 X^2 为:



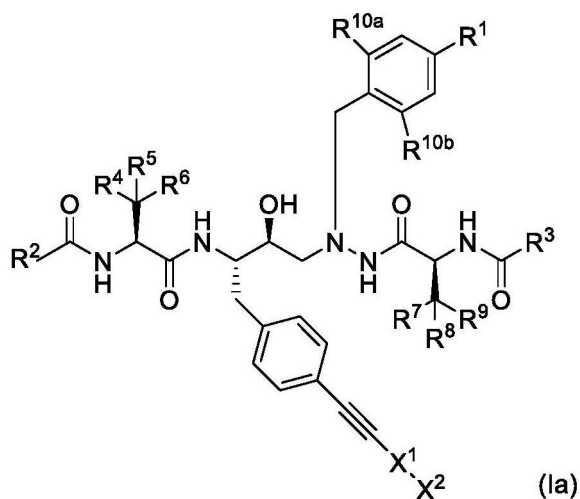
35. 权利要求1至34中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 为具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基。

36. 权利要求1至35中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 为具有一个氧的4至6-元杂环。

37. 权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 为氧杂环丁-3-基,四氢呋喃-3-基或四氢吡喃-4-基。

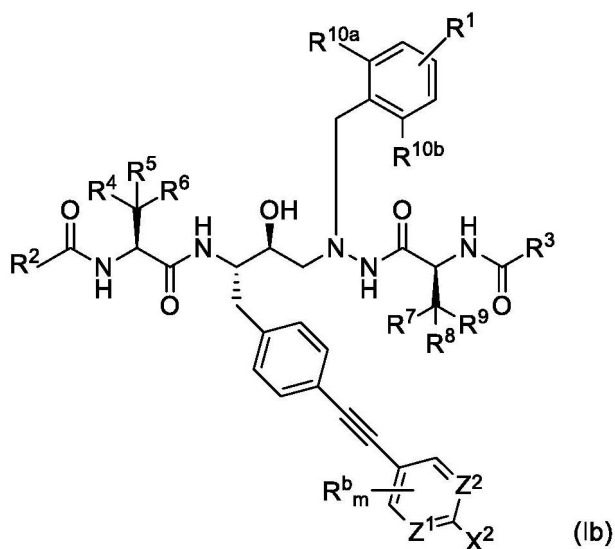
38. 权利要求1至37中任一项所述的化合物,其中p为0。

39. 权利要求1至38中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(Ia)化合物:



其中 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为卤素, 氰基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求1至39中任一项所述的化合物, 其中所述式(I)化合物为式(Ib)化合物:

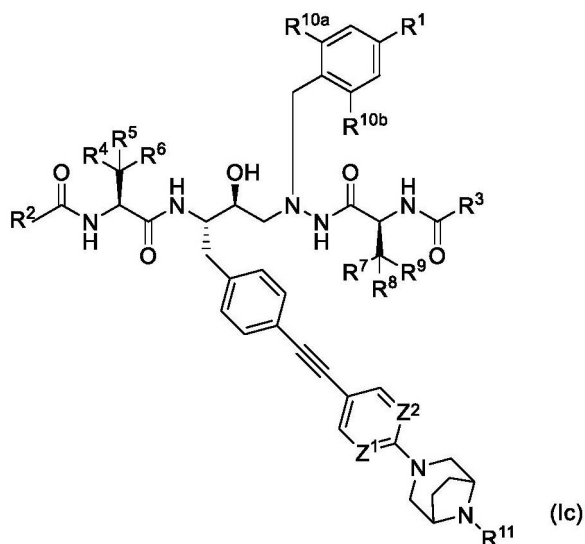


或其药学上可接受的盐, 其中:

Z^1 和 Z^2 独立地为N或CH; 且

m 为0至2。

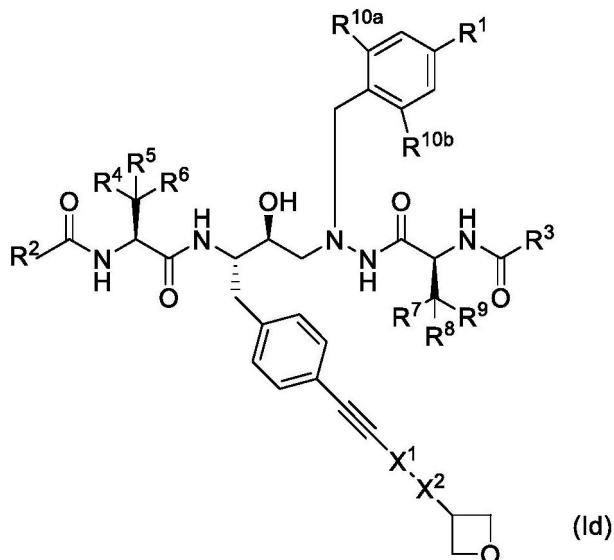
41. 权利要求1至40中任一项所述的化合物, 其中所述式(I)化合物为下式化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

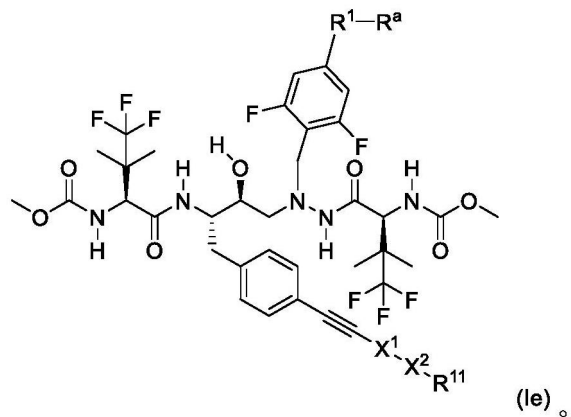
Z¹和Z²独立地为N或CH。

42. 权利要求1至38中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(Id)化合物:



或其药学上可接受的盐。

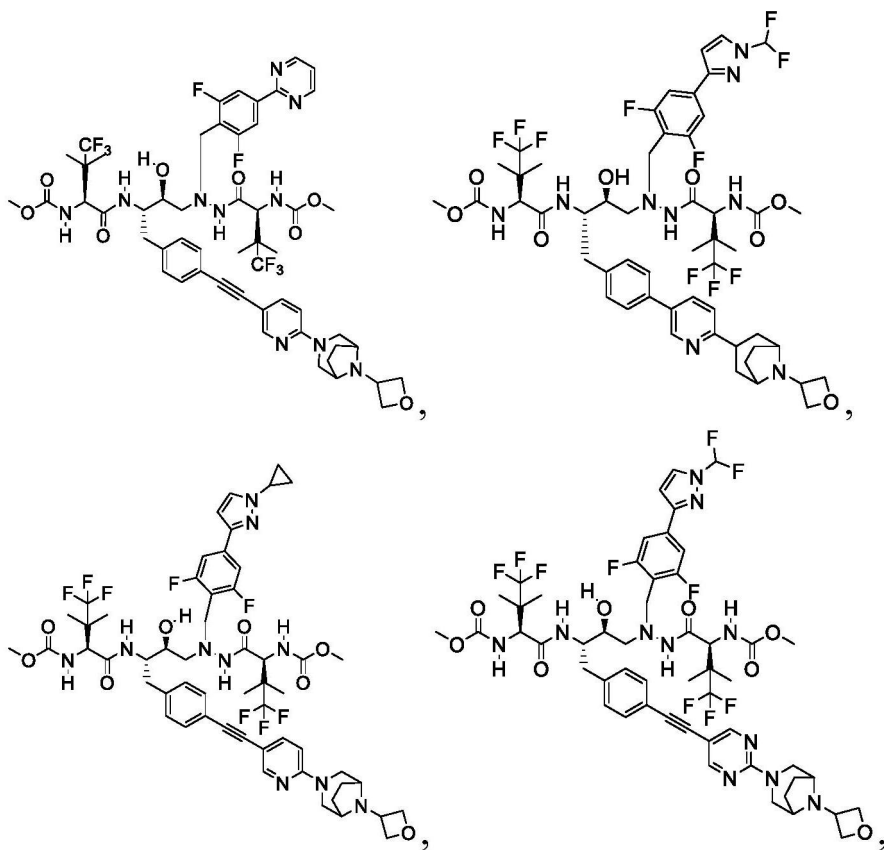
43. 权利要求1至42中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(Ie)化合物:

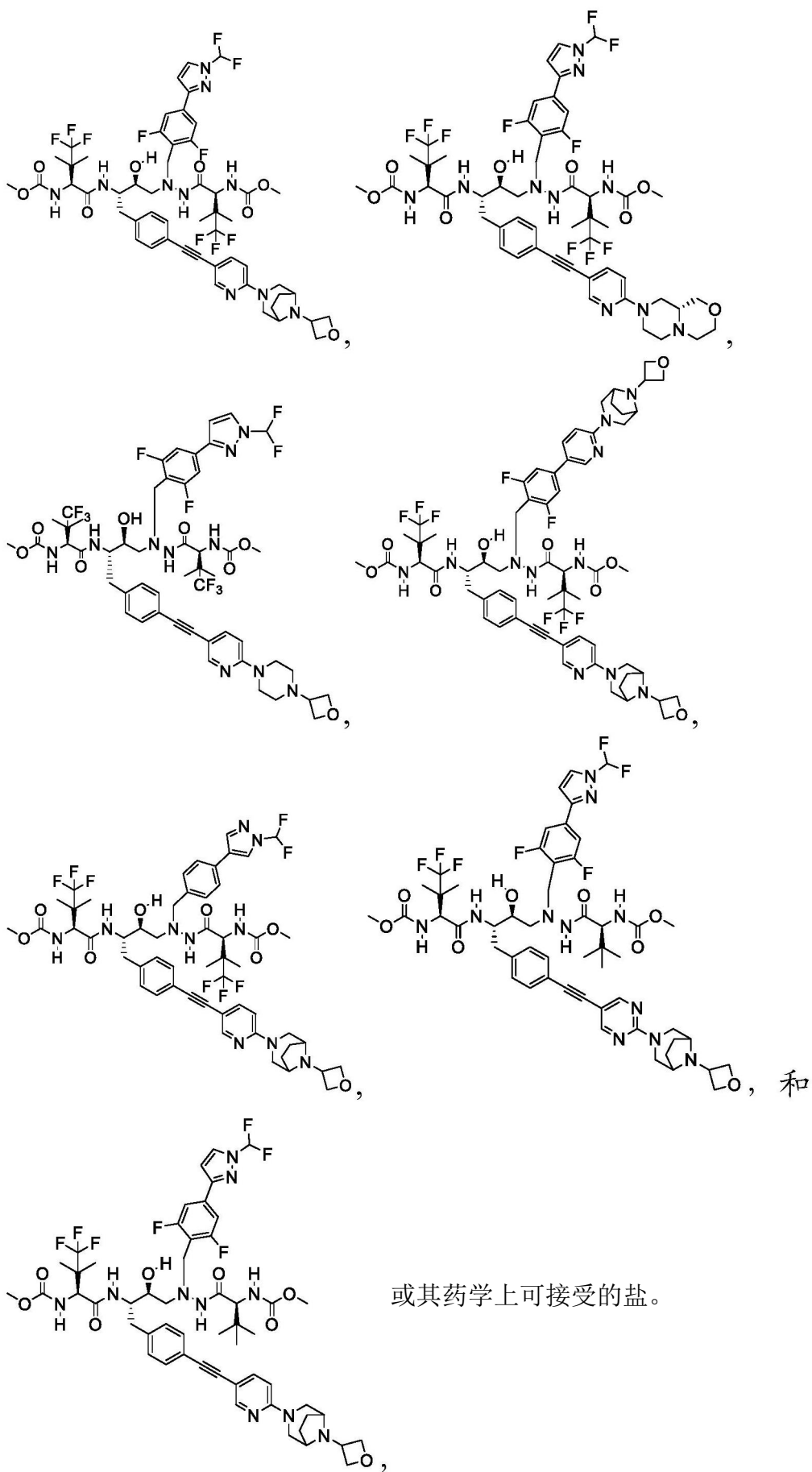


44. 权利要求1至17或19至38中任一项所述的化合物,其中A为键。

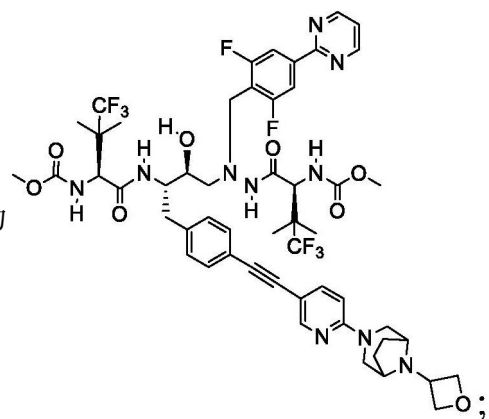
45. 实施例1-245中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐。

46. 权利要求1至45中任一项所述的化合物,其选自:





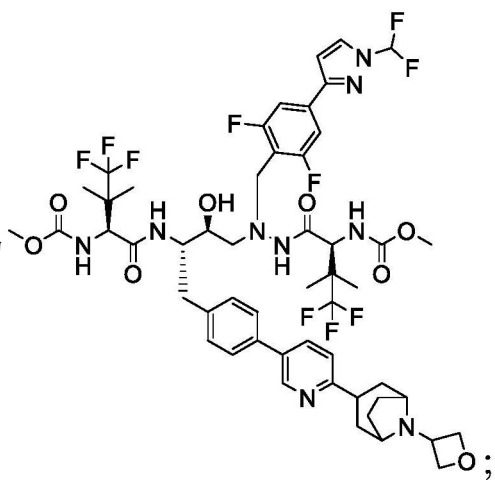
47. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



或

其药学上可接受的盐。

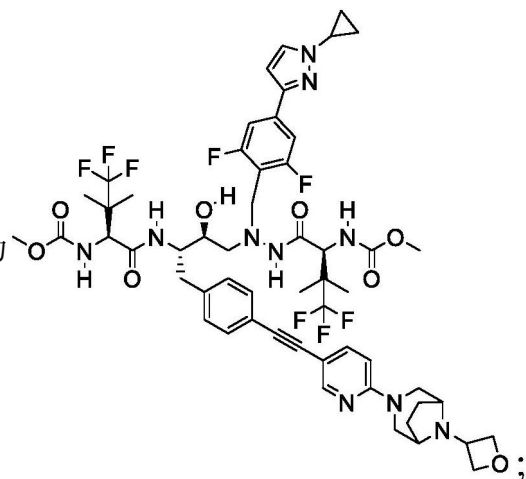
48. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



或

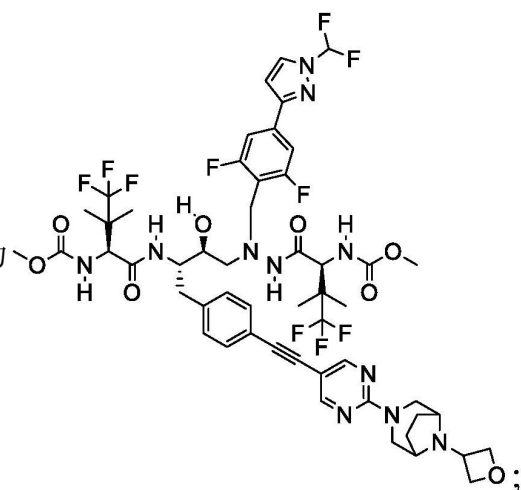
其药学上可接受的盐。

49. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



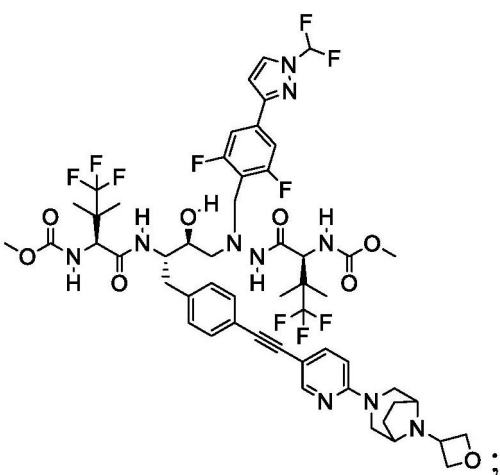
或其药学上可接受的盐。

50. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



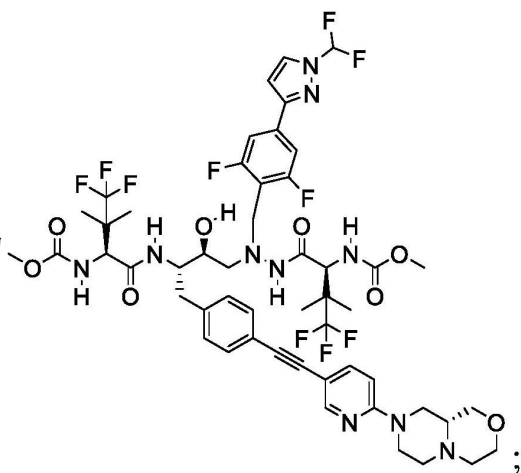
或其药学上可接受的盐。

51. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



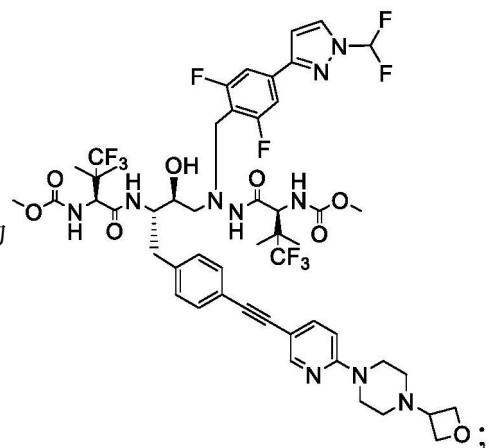
或其药学上可接受的盐。

52. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



或其药学上可接受的盐。

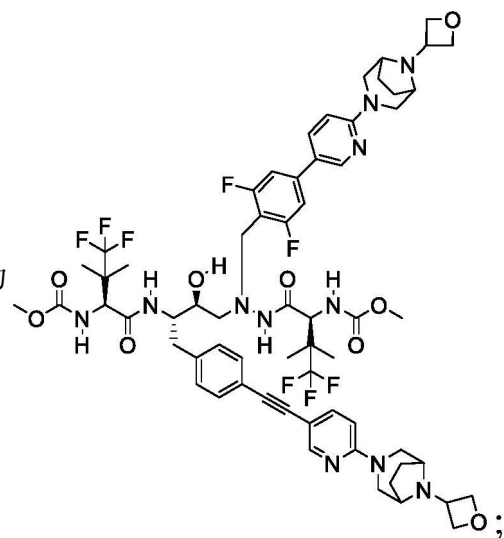
53. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



或

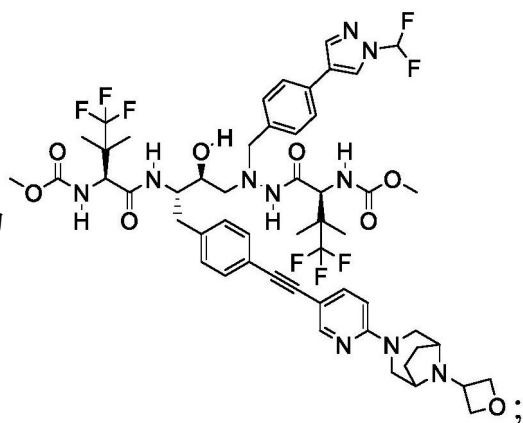
其药学上可接受的盐。

54. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



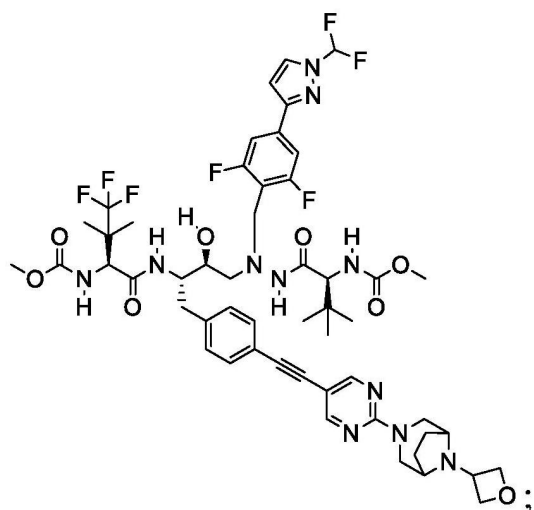
或其药学上可接受的盐。

55. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



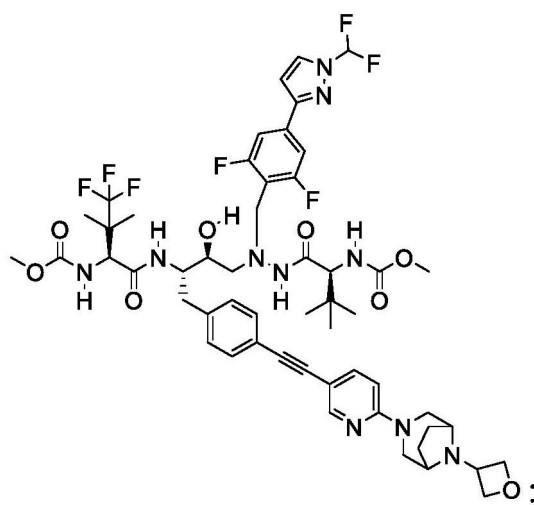
或其药学上可接受的盐。

56. 权利要求1至46中任一项所述的化合物, 其为



或其药学上可接受的盐。

57. 权利要求1至46中任一项所述的化合物,其为



或其药学上可接受的盐。

58. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1至57中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

59. 权利要求58所述的药物组合物,其还包含一种,两种,三种或四种另外的治疗剂。

60. 权利要求59所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、

逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗或其任意组合。

61. 权利要求59所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:HIV蛋白酶抑制化合物,HIV逆转录酶的非核苷抑制剂,HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂,HIV逆转录酶的核苷抑制剂,HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,衣壳聚合抑制剂,药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或其任意组合。

62. 权利要求59-61所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:硫酸阿巴卡韦、比昔格韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

63. 权利要求59-62所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

64. 一种治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求1至57中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐。

65. 权利要求64所述的方法,其中所述方法包括与一种、两种、三种或四种另外的治疗剂组合施用所述化合物,或其药学上可接受的盐。

66. 权利要求65所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗或其任意组合。

67. 权利要求65或66所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:HIV蛋白酶抑制化合物,HIV逆转录酶的非核苷抑制剂,HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂,HIV逆转录酶的核苷抑制剂,HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,衣壳聚合抑制剂,药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或其任意组合。

68. 权利要求65-67所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:硫酸阿巴卡韦、比昔格韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

69. 权利要求65-68所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

70. 权利要求1至57中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗中。

71. 权利要求1至57中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法中,所述方法包括将治疗有效量的所述化合物施用于需要其的受试者。

72. 用于根据权利要求71的用途的所述化合物,其中所述方法包括施用一种、两种、三种或四种另外的治疗剂。

73. 用于权利要求72中请求保护的用途的所述化合物,其中所述另外的治疗剂与权利要求1至57中任一项的所述化合物或其药学上可接受的盐同时施用。

74. 用于权利要求72中请求保护的用途的所述化合物,其中权利要求1至57中任一项的所述化合物与所述另外的治疗剂在单一剂量形式中组合用于同时施用。

75. 用于权利要求72中请求保护的用途的所述化合物,其中施用权利要求1至57中任一项的所述化合物,并顺序施用所述另外的治疗剂。

76. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗或其任意组合。

77. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述另外的治疗剂选自:HIV蛋白酶抑制化合物,HIV逆转录酶的非核苷抑制剂,HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂,HIV逆转录酶的核苷抑制剂,HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,衣壳聚合抑制剂,药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或其任意组合。

78. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述化合物与硫酸阿巴卡韦、比昔格韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

79. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述化合物与替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

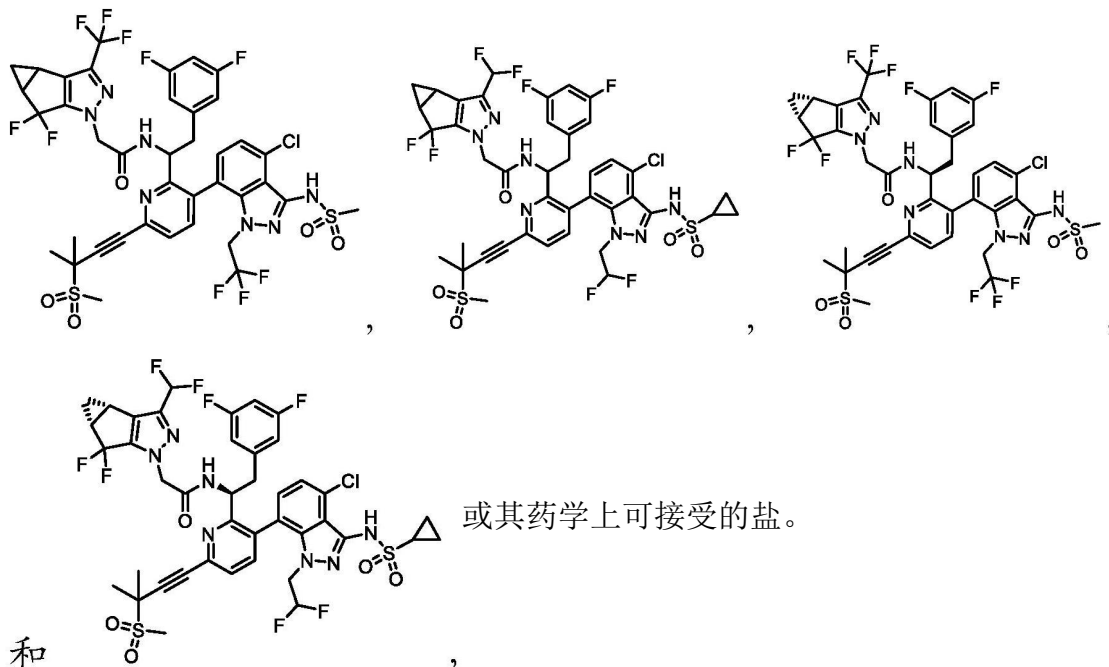
80. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述化合物与替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西半富马酸或替诺福韦地索普西富马酸盐组合。

81. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述化合物与选自硫酸阿巴卡韦、比昔格韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二种另外的治疗剂组合。

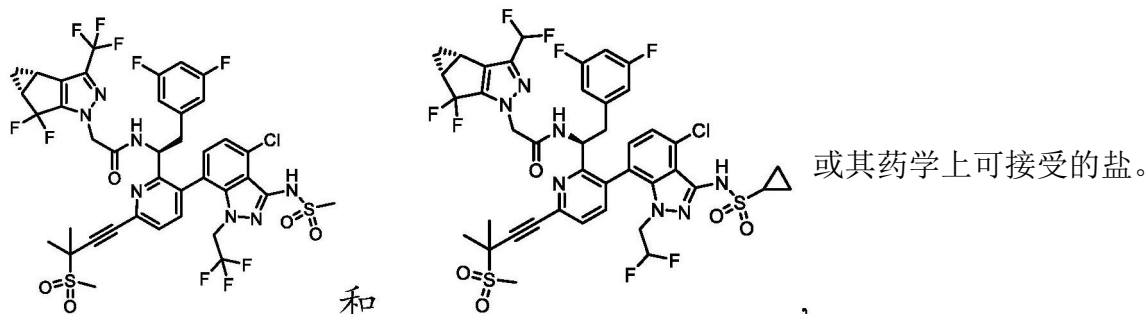
82. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述化合物与选自替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂为恩曲他滨。

83. 用于根据权利要求72的用途的所述化合物,其中所述化合物与选自替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂为恩曲他滨。

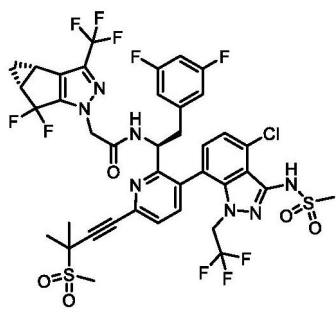
84. 权利要求59至61中任一项所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:



85. 权利要求59至61或84中任一项所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:

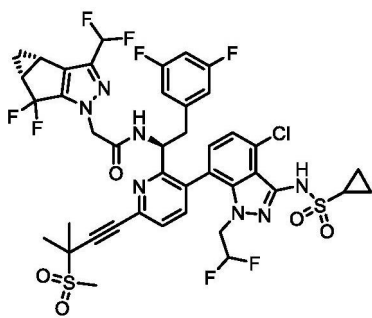


86. 权利要求59至61或84至85中任一项所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂为:



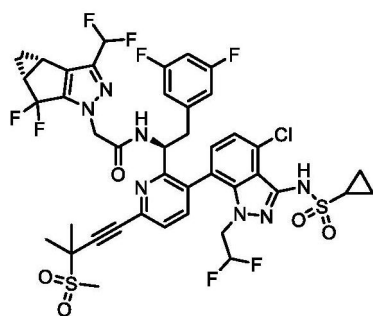
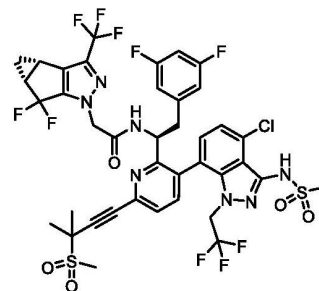
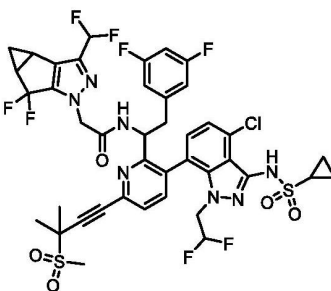
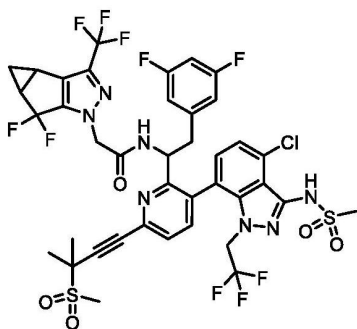
或其药学上可接受的盐。

87. 权利要求59至61或84至85中任一项所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂为:



或其药学上可接受的盐。

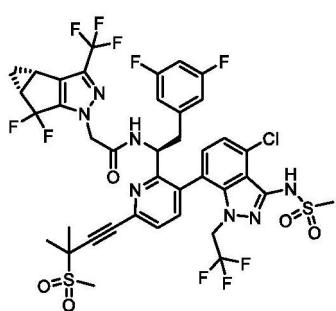
88. 权利要求65至67中任一项所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:



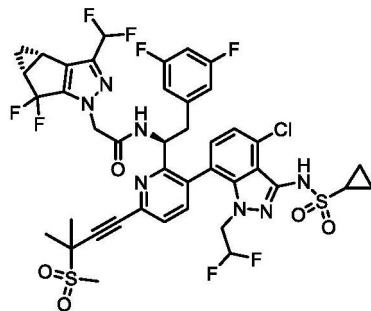
或其药学上可接受的盐。

和

89. 权利要求65至67或88中任一项所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:

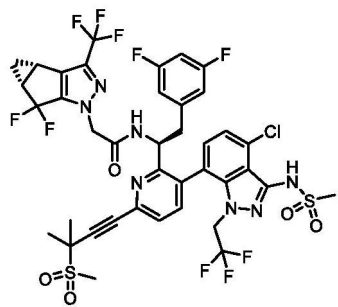


和



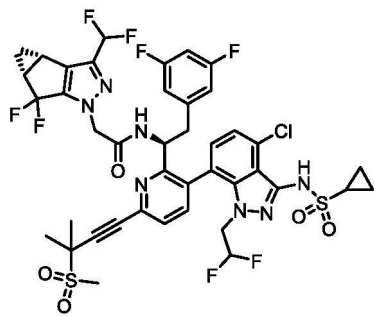
或其药学上可接受的盐。

90. 权利要求65至67或88至89中任一项所述的方法, 其中所述另外的治疗剂为:



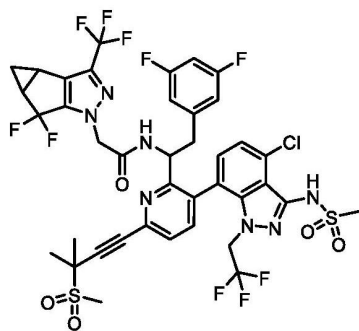
或其药学上可接受的盐。

91. 权利要求65至67或88至89中任一项所述的方法, 其中所述另外的治疗剂为:

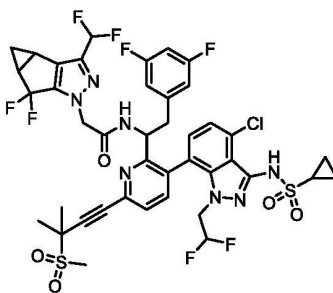


或其药学上可接受的盐。

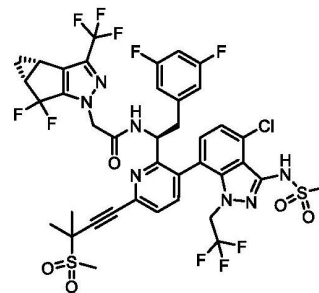
92. 用于根据权利要求72至77中任一项的用途的所述化合物, 其中所述化合物与选自以下的另外的治疗剂组合:



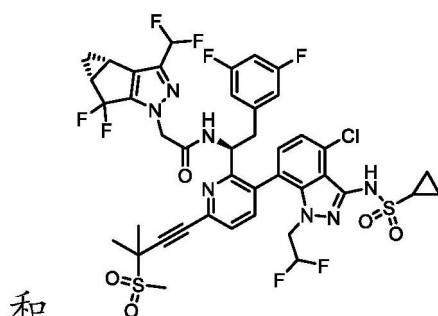
,



,



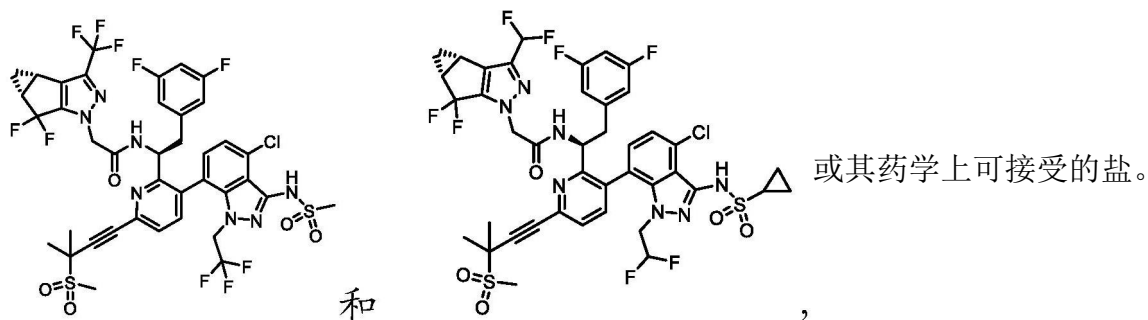
,



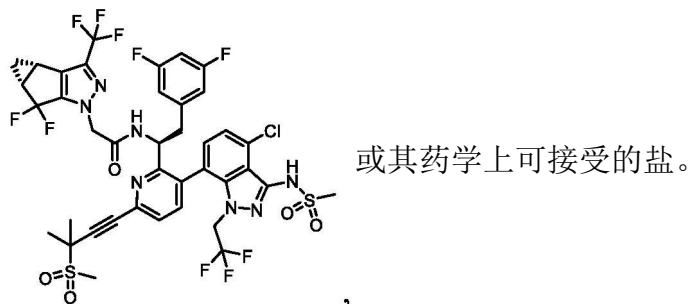
和

或其药学上可接受的盐。

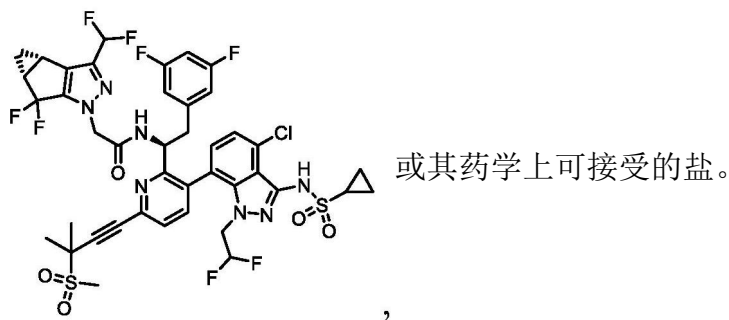
93. 用于根据权利要求72至77或92中任一项的用途的所述化合物, 其中所述化合物与选自以下的另外的治疗剂组合:



94. 用于根据权利要求72至77或92至93中任一项的用途的所述化合物, 其中所述化合物与以下组合:



95. 用于根据权利要求72至77或92至93中任一项的用途的所述化合物, 其中所述化合物与以下组合:



96. 权利要求59-61所述的药物组合物, 其中所述另外的治疗剂选自: 硫酸阿巴卡韦、比昔格韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、恩曲他滨、拉米夫定、GS-9131、度鲁特韦和cabotegravir。

97. 权利要求59-61或96中任一项所述的药物组合物, 其中所述另外的治疗剂选自: 比昔格韦、恩曲他滨和GS-9131。

98. 权利要求65至67中任一项所述的方法, 其中所述另外的治疗剂选自: 硫酸阿巴卡韦、比昔格韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、恩曲他滨、拉米夫定、GS-9131、度鲁特韦和cabotegravir。

99. 权利要求65至67或98中任一项所述的方法, 其中所述另外的治疗剂选自: 比昔格韦、恩曲他滨和GS-9131。

100. 用于根据权利要求72至77中任一项的用途的所述化合物, 其中所述化合物与选自以下的另外的治疗剂组合: 硫酸阿巴卡韦、比昔格韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福

韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、恩曲他滨、拉米夫定、GS-9131、度鲁特韦和cabotegravir。

101. 用于根据权利要求72至77或100中任一项的用途的所述化合物,其中所述化合物与选自以下的另外的治疗剂组合:比昔格韦、恩曲他滨和GS-9131。

HIV抑制剂化合物

[0001] 本申请是申请日为2018年2月5日、申请号为201880023198.1、名称为“HIV抑制剂化合物”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本专利申请要求于2017年2月6日提交的美国临时专利申请序列号62/455,348的优先权的权益。该申请的内容通过引用并入本文。

技术领域

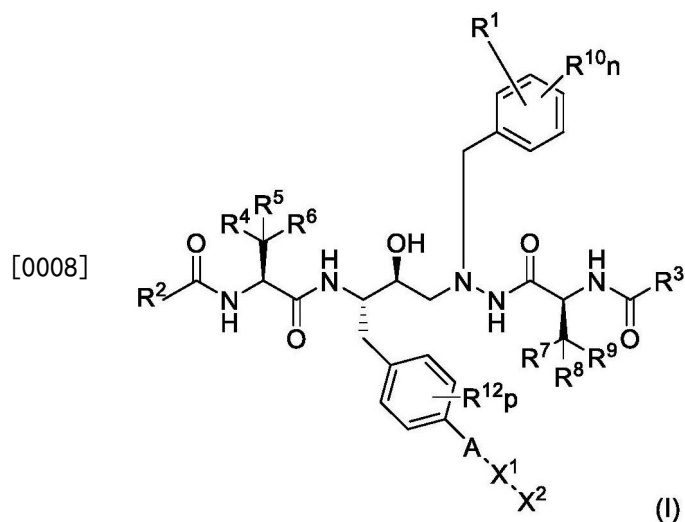
[0004] 本公开涉及用于治疗逆转录病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起的感染)的新型化合物。本公开还涉及用于其制备的中间体以及包含这些化合物的药物组合物。

背景技术

[0005] 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和相关疾病是世界范围内的主要公共卫生问题。1型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)编码病毒复制所需的三种酶:逆转录酶、蛋白酶和整合酶。目前已批准了若干种蛋白酶抑制剂(PI)用于AIDS或HIV。然而,许多PI抑制剂的肝脏代谢率很高,这可能需要联合施用加强剂量或更频繁的剂量。此外,病毒抗性仍然是一个问题。因此,需要抑制HIV复制的新药剂。

[0006] 发明概述

[0007] 本公开提供了用于治疗HIV感染的化合物和方法。因此,在一个实施方式中,本发明提供了式I的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0010] R¹为具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂环,或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂芳基,其中所述5至10-元杂环或5至10-元杂芳基任选地经1至5个R^a基团取代;

[0011] R^2 和 R^3 各自独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, $O-R^{2A}$, C_{1-2} 烷基- $O-R^{2A}$, $N-(R^{3A})_2$ 或 C_{1-2} 烷基- $N-(R^{3A})$,

[0012] 其中每个 R^{2A} 独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,

[0013] 其中每个 R^{3A} 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或 $COO(R^e)$,

[0014] 并且其中每个 C_{3-6} 环烷基或4至10-元杂环基任选地被1至3个 R^f 基团取代,其中每个 R^f 独立地为 C_{1-2} 烷基或卤素;

[0015] R^4 为氢,卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0016] R^7 为氢,卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0017] R^5 , R^6 , R^8 和 R^9 各自独立地为氢,卤素, C_{1-2} 烷基, C_{1-2} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0018] 并且其中 R^4 、 R^5 和 R^6 中的两个或更多个,或者 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个或更多个任选地连接在一起以形成一个或多个 C_{3-6} 环烷基基团,其任选地经1至4个选自卤素、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 卤代烷基的基团取代;

[0019] 每个 R^{10} 独立地为卤素,氰基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0020] n 为0至4;

[0021] 每个 R^a 独立地为卤素, C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基,具有1至5个选自N、O和S的杂原子的任选地经 R^{a1} 取代的4至10-元杂环基,或 $O-R^{3B}$,

[0022] 其中 R^{3B} 为任选地经 R^{a1} 取代的 C_{3-6} 环烷基或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的任选地经 R^{a1} 取代的4至10-元杂环基,

[0023] 其中每个 R^{a1} 独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 卤代烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至8-元杂环基;

[0024] A 为乙炔基或键;

[0025] X^1 为6至10-元芳基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂芳基,其中6至10-元芳基或5至10-元杂芳基各自任选地经1至4个 R^b 基团取代;

[0026] X^2 为氢或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,其中所述4至10-元杂环基任选地经一个 R^{11} 取代并任选地经1至5个 R^b 基团取代;

[0027] R^{11} 为 $C=O(R^c)$, $CH_2(R^d)$, $S(O)_{1-2}(C_{1-4}烷基)$, $S(O)_{1-2}C_{3-6}环烷基$,具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至9-元杂芳基,其中4至10-元杂环基或5至9-元杂芳基各自任选地经1至5个 R^b 基团取代;

[0028] 每个 R^b 独立地为卤素,氧代, C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基或 $COO(R^e)$;

[0029] R^c 为 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 环烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6-元杂环基,其中所述 C_{3-6} 环烷基和所述4至6-元杂环基任选地被1至5个 R^b 基团取代;

[0030] R^d 为 $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, C_{3-6} 环烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6-元杂环基,其中所述 C_{3-6} 环烷基和所述4至6-元杂环基任选地被1至5个 R^b 基团取代;

[0031] 每个 R^{12} 为 C_{1-2} 烷基,卤素, $-OC_{1-2}烷基$ 或氰基;

[0032] 每个 p 为0至4;

[0033] 且每个 R^e 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0034] 还提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可

接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方式中,药物组合物还包含一种、两种、三种或四种另外的治疗剂。

[0035] 还提供了治疗或预防人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的方法,其包括将治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于需要其的受试者。

[0036] 在某些实施方式中,本公开涉及一种制品,其包含单位剂量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0037] 还提供了用于治疗的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0038] 还提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的方法中,所述方法包括将治疗有效量的所述化合物施用于需要其的受试者。

附图说明

[0039] 图1描述了针对某些化合物和参考化合物的经预测肝清除率,如本文生物学实例中更充分描述的。

[0040] 图2描述了针对某些化合物和参考化合物的IV狗药代动力学研究的图,以及汇总这些化合物的IV和口服PK数据的表,如本文实施例中更充分描述的。

[0041] 图3描述了针对某些化合物和参考化合物的IV大鼠药代动力学研究的图,以及汇总这些化合物的IV和口服PK数据的表,如本文实施例中更充分描述的。

[0042] 图4描述了针对某些化合物和参考化合物的某些临床分离株抗性突变相对于野生型的倍数变化,如本文实施例中更充分描述的。

[0043] 图5描述了针对某些化合物和参考化合物的抗性突破,如本文实施例中更充分描述的。

具体实施方式

[0044] 以下是在整个申请中使用的缩略语和缩写词的列表:

[0045] 缩略语含义

[0046] °C 摄氏度

[0047] ATP 腺苷-5'-三磷酸

[0048] AcOH 醋酸

[0049] d 双峰

[0050] dd 双二重峰

[0051] DCE 1,2-二氯乙烷

[0052] DCM 二氯甲烷

[0053] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0054] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0055] DMF 二甲基甲酰胺

[0056] DMSO 二甲基亚砷

[0057] dppf 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁

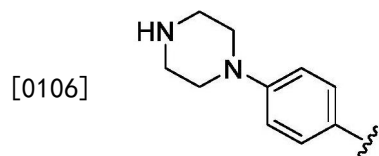
[0058] EGTA 乙二醇四乙酸

[0059]	ETOAC	乙酸乙酯
[0060]	equiv/eq	当量
[0061]	ESI	电喷雾电离
[0062]	Ac	乙酸酯(盐)
[0063]	Et	乙基
[0064]	g	克
[0065]	HATU	2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四
[0066]		甲基脲六氟磷酸盐
	hERG	人Ether-à-go-go相关基因
	HPLC	高效液相色谱
	h/hr	小时
[0067]	Hz	赫兹
[0068]	IC ₅₀	半数最大抑制浓度
	J	耦合常数
	Kg	千克
[0069]	M	摩尔
[0070]	m	多重峰
[0071]	m/z	质荷比
[0072]	M+	质量峰
[0073]	M+H	质量峰加氢
	Me	甲基
[0074]	MeOH	甲基醇/甲醇
	mg	毫克
[0075]	MHz	兆赫兹
[0076]	min/m	分钟
[0077]	ml/mL	毫升
[0078]	mM	毫摩尔
[0079]	mmol	毫摩尔
[0080]	MS	质谱
[0081]	mw	微波
[0082]	N	标准
[0083]	mol	摩尔
[0084]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	NMR	核磁共振
	Ph	苯基
[0085]	ppm	百万分率
[0086]	prep	制备性
[0087]	Rf	保留因子
[0088]	RP	反相

[0089]	RT/rt	室温
[0090]	s	秒
[0091]	s	单峰
[0092]	t	三重峰
[0093]	TEA	三乙胺
[0094]	TFA	三氟乙酸
[0095]	TLC	薄层色谱
[0096]	TMS	三甲基硅基
[0097]	WT	野生型
[0098]	δ	化学位移
[0099]	μg	微克
[0100]	$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	微升
[0101]	μM	微摩尔
[0102]	μm	微米
[0103]	μmol	微摩尔

[0104] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解相同含义。必须注意的是,除非上下文中另有明确规定,否则本文和所附权利要求书中使用的单数形式“一(一个/种)”和“该”包括复数指代。因此,例如,对“该化合物”的提及包括多种这样的化合物,而对“该测定法”的提及包括对本领域技术人员已知的一种或多种测定法及其等同物的提及,等等。

[0105] 为了方便起见,在化学基团的前端或末端加一个破折号;化学基团可以用或不用一个或多个破折号来描绘而不会失去它们的普通含义。通过结构中的线画出的波浪线表示基团的连接点,例如:



[0107] 虚线表示可选键。当鉴定出多个取代基时,连接点在末端取代基上(例如,对于“烷基氨基羰基”,连接点在羰基取代基上)。

[0108] 前缀“C_{x-y}”表示具有x(例如1)至y(例如6)个碳原子的以下基团,在某些基团(例如杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基等)中,一个或多个碳原子可被一个或多个杂原子或杂原子基团取代。例如,“C₁₋₆烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。同样,术语“x-y元”环(其中x和y是数值范围,例如“3至12元杂环基”)是指包含x-y个原子(例如3-12个)的环,其中至多80%可为杂原子,例如N、O、S、P,且其余的原子是碳。

[0109] 另外,可能会或可能不会使用某些常用的替代化学名称。例如,二价基团如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团等,分别也可以称为“亚烷基”或“亚烃基”基团,或亚烷基(烷基y1)基团,“亚芳基”基团或“亚芳香基”基团或亚芳基(aryly1)基团。

[0110] “本文公开的化合物”或“本公开的化合物”是指式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), 和/或(Ie)的化合物。实施例1-245的具体化合物也包括在内。

[0111] “烷基”是指衍生自直链或支链饱和烃的任何基团。烷基包括但不限于甲基,乙基,丙基如丙-1-基,丙-2-基(异丙基),丁基如丁-1-基,丁-2-基(仲丁基),2-甲基-丙-1-基(异丁基),2-甲基-丙-2-基(叔丁基),戊基,己基,辛基,癸基等。除非另有说明,否则烷基具有1至10个碳原子,例如1至6个碳原子,例如1至4个碳原子。

[0112] “烯基”是指衍生自具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃的任何基团。烯基包括但不限于乙烯基(乙烯基),丙烯基(烯丙基),1-丁烯基,1,3-丁二烯基等。除非另有说明,否则烯基具有2至10个碳原子,例如2至6个碳原子,例如2至4个碳原子。

[0113] “炔基”是指衍生自具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃的任何基团,并且包括具有一个三键和一个双键的那些基团。炔基的实例包括但不限于乙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-$),炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), (E)-戊-3-烯-1-炔基等。除非另有说明,否则炔基具有2至10个碳原子,例如2至6个碳原子,例如2至4个碳原子。

[0114] “氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。氨基也可以如本文所述被取代,例如被烷基、羰基或其他氨基取代。术语“烷基氨基”是指被一个或两个烷基取代基取代的氨基(例如二甲基氨基或丙基氨基)。

[0115] 如本文所用,术语“芳基”是指单个全碳芳环或多个稠合全碳环系统,其中至少一个环为芳族。例如,在某些实施方式中,芳基具有6至20个碳原子,6至14个碳原子或6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至20个碳原子的多个稠合环系统(例如,包含2、3或4个环的环系统),其中至少一个环为芳族的,而其他环可以为芳族或非芳族的(即碳环)。这样的多个稠合环系统任选地被该多个稠合环系统的任何碳环部分上的一个或多个(例如,1、2或3个)氧代取代。当价数要求允许时,多个稠合环系统的环可以通过稠合、螺环和桥键相互连接。还应理解,当提及某个原子范围元芳基(例如6-10元芳基)时,原子范围是指芳基的总环原子。例如,6元芳基将包括苯基,而10元芳基将包括萘基和1,2,3,4-四氢萘基。芳基包括但不限于衍生自以下的那些基团:苄,苊,萘,苯,蒽,环戊二烯基阴离子,萘,荧蒽,芴,茚满,茱,迫苯并萘,菲、芘等。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基,茚基,萘基,1,2,3,4-四氢萘基,蒽基等。

[0116] “桥连”是指环稠合,其中环上的不相邻原子通过二价取代基连接,例如亚烷基或杂亚烷基或单个杂原子。奎宁环基和金刚烷基是桥连环系统的实例。

[0117] 术语“环烷基”是指具有3至20个环状碳原子(即, C_{3-20} 环烷基),例如3至12个环状原子,例如3至10个环状原子的单个饱和或部分不饱和的全碳环。术语“环烷基”还包括多个稠合的、饱和的和部分不饱和的全碳环系统(例如,包含2、3或4个碳环的环系统)。因此,环烷基包括多环碳环,例如双环碳环(例如,具有约6至12个环状碳原子的双环碳环,例如二环[3.1.0]己烷和二环[2.1.1]己烷),以及多环碳环(例如具有至多约20个环状碳原子的三环和四环碳环)。当价数要求允许时,多个稠合环系统的环可以通过稠合、螺环和桥键相互连接。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基,环丁基,环戊基,1-环戊-1-烯基,1-环戊-2-烯基,1-环戊-3-烯基,环己基,1-环己-1-烯基,1-环己-2-烯基,螺[3.3]庚烷和1-环己-3-烯基。

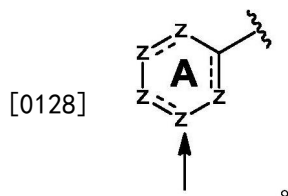
[0118] “卤代”和“卤素”是指氟,氯,溴和碘。

[0119] “卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子各自被卤素取代的烷基。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CFClBr}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等,以及烷基

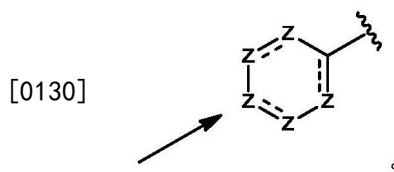
[0125] 应当理解,可以使用化学基团的组合,并且本领域普通技术人员将有此认识。例如,基团“羟基烷基”是指连接至烷基的羟基。可以容易地设想大量这样的组合。本文使用的取代基组合的其他实例包括: C_{1-6} 烷基氨基羰基(例如 $CH_3CH_2NHC(O)-$), C_{1-6} 烷氧基羰基(例如 $CH_3O-C(O)-$),5-7元杂环基- C_{1-6} 烷基(例如哌嗪基- CH_2-), C_{1-6} 烷基磺酰基-5-7元杂环基(例如 $CH_3S(O)_2-$ 吗啉基-),5-7元杂环基 C_{1-6} 烷氧基5-7元杂环基氧基,(4-7元杂环基)-4-7元杂环基(例如氧杂环丁基-吡咯烷基-), C_{3-6} 环烷基氨基羰基(例如环丙基- $NH-C(O)-$),5-7元杂环基- C_{2-6} 炔基(例如N-哌嗪基- $CH_2C\equiv CCH_2-$)和 C_{6-10} 芳基氨基羰基(例如苯基- $NH-C(O)-$)。

[0126] “螺”是指通过在相同碳原子上的两个键连接的环取代基。螺基团的实例包括1,1-二乙基环戊烷,二甲基-二氧戊环和4-苄基-4-甲基哌啶,其中环戊烷和哌啶分别是螺取代基。当取代基(R-基团)结合在一起时(例如,当 R^7 和 R^8 结合在一起时),它们可以取自相同的连接点而形成螺环。

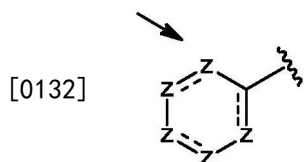
[0127] 短语“相对于A环连接点的间(3)位”是指环上取代基(例如-CN)邻接的位置,并在下面用箭头显示,其中z表示碳原子或氮:



[0129] 类似地,对(4)位取代是指相对于连接点(例如B环)在以下所示位置的取代基连接:



[0131] 类似地,邻或2-位是指相对于连接点在以下所示位置的取代基连接:



[0133] 本文所述的化合物包括异构体、立体异构体等。如本文所用,术语“异构体”是指具有相同分子式但原子的排列和构型不同的不同化合物。同样如本文所用,术语“立体异构体”是指对于本发明的给定化合物而言可能存在的各种立体异构体构型中的任一种,并且包括几何异构体。可以理解的是,取代基可以连接在碳原子的手性中心。因此,本发明包括该化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋体。

[0134] 术语“耦合的”是指与相邻环结合的环。

[0135] “对映异构体”是一对立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。

[0136] 根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统详细说明绝对立体化学。当化合物是纯对映异构体时,每个手性碳上的立体化学可以由R或S确定。绝对构型未知的拆分(resolved)化合物可以根据它们在钠D线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)而称为(+)或(-)。本

文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,因此可产生对映异构体,非对映异构体以及就绝对立体化学而言可定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。本发明旨在包括所有这些可能的异构体,包括外消旋混合物,光学纯形式和中间体混合物。光学活性的(R)-异构体和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型。如果化合物包含二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。还意图包括所有互变异构形式。就本文所描述的化合物被表示为具有特定立体化学的程度而言,本领域技术人员应理解,此类化合物可能包含一些可检测或不可检测水平的化合物,它们具有相同的结构,但具有不同的立体化学。

[0137] “IC₉₅”或“EC₉₅”是指达到最大期望效果的95%所需的抑制浓度,在许多情况下,其为对HIV病毒的抑制。该术语是使用评估野生型HIV病毒的浓度依赖性抑制作用的体外测定而获得的。

[0138] “IC₅₀”或“EC₅₀”是指达到最大期望效果的55%所需的抑制浓度,在许多情况下,其为对HIV病毒的抑制。该术语是使用评估野生型HIV病毒的浓度依赖性抑制作用的体外测定而获得的。

[0139] “IQ”或“抑制性商”是指谷药浓度(C_{tau})和通过IC₉₅确定的HIV分离株的耐药性水平之间的比率(即C_{tau}/IC₉₅)。

[0140] “药学上可接受的”是指用于制备适于兽用药或人用药用途的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其他材料。

[0141] “药学上可接受的赋形剂”包括但不限于已经被美国食品和药物管理局批准可用于人类或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0142] “药学上可接受的盐”是指化合物的盐,所述化合物的盐是药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理学活性(或可以转化为具有母体化合物的所需药理学活性的形式)。这样的盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐;或与有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、乳酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、2-萘磺酸、油酸、棕榈酸、丙酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸等形成的酸加成盐,以及当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子取代;或与有机碱如二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺等配位时形成的盐。该定义还包括铵盐以及取代的或季铵化的铵盐。药学上可接受的盐的代表性非限制性列表可以在S.M.Berge等,J.Pharm. Sci.,66(1),1-19(1977),以及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,R.Hendrickson编,第21版,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,PA,(2005),第732页,表38-5中找到,两篇出版物均在此通过引用并入本文。

[0143] 本公开还提供了本文公开的化合物的前药。“前药”在药学领域中定义为药物的生物学上无活性的衍生物,其在施用于人体后根据一些化学或酶途径转化为生物学上有活性的母体药物。

[0144] “受试者”是指人、家畜(例如狗和猫)、农场动物(例如牛、马、绵羊、山羊和猪)、实验动物(例如小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠,猪、口袋宠物、兔、狗和猴)等。

[0145] 如本文所用,“治疗”或“治疗”是获得有益或期望结果的方法。出于本公开的目的,

有益的或期望的结果包括但不限于症状减轻和/或症状程度减轻和/或预防与疾病或病症相关的症状恶化。在一个实施方式中,“治疗”或“治疗”包括以下一种或多种:a)抑制疾病或病症(例如,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减轻疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关的一种或多种症状的发展(例如,稳定疾病或病症,延迟疾病或病症的恶化或进展);和/或c)缓解疾病或病症,例如引起临床症状消退,改善疾病状态,延迟疾病进展,提高生活质量和/或延长生存期。

[0146] 如本文所用,“延迟”疾病或病症的发展意指推迟,阻碍,减缓,延缓,稳定和/或推迟疾病或病症的发展。该延迟可以具有不同的时间长度,这取决于疾病的历史和/或被治疗的受试者。对于本领域技术人员显而易见的是,足够或显著的延迟实际上可以包括预防,因为受试者不会发展疾病或病症。例如,与不使用该方法相比,“延迟”AIDS发展的方法是在给定时间范围内降低疾病发展概率和/或降低疾病程度的方法。这种比较可以基于临床研究,使用统计学上显著数量的个体。例如,可以使用已知方法检测艾滋病的发展,例如确认个体的HIV⁺状态并评估个体的T细胞计数或艾滋病发展的其他指征,例如极度疲劳,体重减轻,持续性腹泻,高烧,颈部、腋窝或腹股沟淋巴结肿大,或存在已知与艾滋病有关的机会性疾病(例如,一种在免疫系统功能正常的受试者中不存在但在艾滋病患者中确实存在的病症)。发展也可以指最初不可检测到的疾病进展,包括发生、复发和发作。

[0147] 如本文所用,“预防”或“预防”是指防止疾病或病症发作以使得疾病的临床症状不发展的方案。因此,“预防”涉及在受试者中可检测到疾病迹象之前向受试者施用治疗(例如,施用治疗物质)(例如,在受试者中没有可检测的感染剂(例如,病毒)的情况下向受试者施用治疗物质)。受试者可以是有发展疾病或病症风险的受试者,例如具有一种或多种已知与疾病或病症的发展或发作相关的风险因子的受试者。因此,术语“预防HIV感染”是指向不具有可检测的HIV感染的受试者施用抗HIV治疗物质。应理解,用于抗HIV预防性治疗的受试者可能是有感染HIV病毒风险的个体。还应理解,预防可能无法完全预防疾病或病症的发作。在一些情况下,预防包括降低发展疾病或病症的风险。风险的降低可能无法完全消除发展疾病或病症的风险。

[0148] 如本文所用,“有风险”的个体是有发展待治疗病症风险的个体。“有风险”的个体可能具有或可能不具有可检测的疾病或病症,并且在本文所述的方法治疗之前可能已经显示或没有显示可检测的疾病。“有风险”表示个体具有一种或多种所谓的风险因子,其是与疾病或病症的发展相关的可测量参数并且是本领域已知的。具有这些风险因子中的一种或多种的个体比没有这些风险因子的个体具有发展疾病或病症的更高的可能性。例如,有AIDS风险的个体是具有HIV的那些。

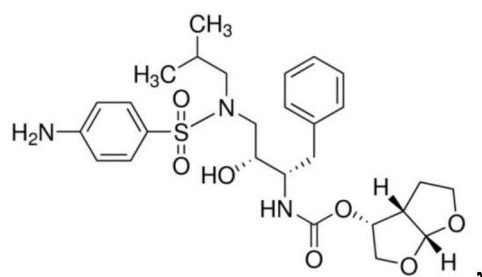
[0149] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效量”是指有效引发所需生物学或医学反应的量,包括当施用于个体以治疗疾病时足以对疾病进行这种治疗的化合物的量,或有效防止疾病感染或发作的量。有效量将根据化合物、疾病及其严重程度和待治疗受试者的年龄、体重等而变化。有效量可包括一定范围的量。如本领域所理解的,有效量可以是一个或多个剂量,即,可能需要单剂量或多剂量以达到所需的治疗效果。可在施用一种或多种治疗剂的情况下考虑有效量,并且如果与一种或多种其他药剂联合可实现或实现了期望或有益的结果,则可认为单一药剂以有效量给予。由于化合物的组合作用(例如,加合或协同作用),可任选地降低任何共同施用的化合物的合适剂量。

[0150] 本发明的化合物包括其溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体和盐形式。

[0151] 还提供了以下化合物,其中与碳原子连接的1至n个氢原子可被氘原子或D代替,其中n为分子中的氢原子数。如本领域所知,氘原子是氢原子的非放射性同位素。此类化合物可增加对代谢的抗性,因此当施用于哺乳动物时可用于增加化合物的半衰期。参见例如 Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol.Sci., 5(12):524-527 (1984)。这些化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过使用其中一个或多个氢原子已被氘代替的原料。

[0152] 可以掺入所公开的化合物中的同位素的实例还包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。用发射正电子的同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的式(Ia)或(Ib)化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于实施例中所所述的方法制备,如下所述,使用适当的同位素标记的试剂代替以前使用的非标记试剂。

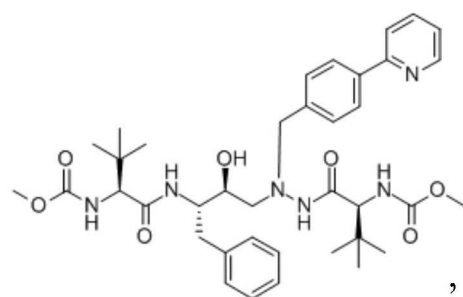
[0153] 如本文所提及,地瑞那韦(darunavir)是具有以下结构的HIV蛋白酶抑制剂:



并具有以下IUPAC名称: [(3aS,4R,6aR)-2,3,3a,4,5,

6a-六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-4基]N-[(2S,3R)-4-[(4-氨基苯基)磺酰基-(2-甲基丙基)氨基]-3-羟基-1-苯基丁-2-基]氨基甲酸酯。地瑞那韦(DRV)以商品名**PREZISTA®**销售。

[0154] 如本文所提及,阿扎那韦是具有以下结构的HIV蛋白酶抑制剂:

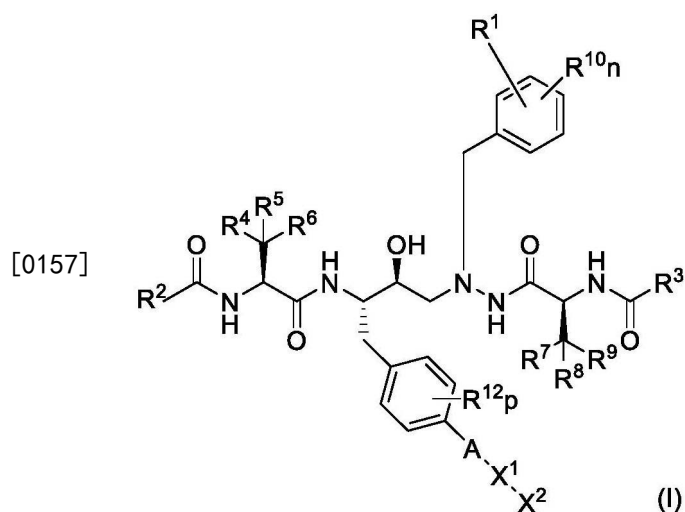


并具有以下IUPAC名称:N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-羟

基-3-[[(2S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3,3-二甲基丁酰基]氨基]-4-苯基丁基]-2-[(4-吡啶-2-基苯基)甲基]胍基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸甲酯。阿扎那韦(ATV)以商品名**REYATAZ®**销售。

[0155] 化合物

[0156] 在某些实施方式中,提供了式I的化合物:



[0158] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0159] R^1 为具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂环,或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂芳基,其中所述5至10-元杂环或5至10-元杂芳基任选地经1至5个 R^a 基团取代;

[0160] R^2 和 R^3 各自独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, $O-R^{2A}$, C_{1-2} 烷基- $O-R^{2A}$, $N-(R^{3A})_2$ 或 C_{1-2} 烷基- $N-(R^{3A})_2$,

[0161] 其中每个 R^{2A} 独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基,

[0162] 其中每个 R^{3A} 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或 $COO(R^e)$,

[0163] 并且其中每个 C_{3-6} 环烷基或4至10-元杂环基任选地被1至3个 R^f 基团取代,其中每个 R^f 独立地为 C_{1-2} 烷基或卤素;

[0164] R^4 为氢,卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0165] R^7 为氢,卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0166] R^5 , R^6 , R^8 和 R^9 各自独立地为氢,卤素, C_{1-2} 烷基, C_{1-2} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0167] 并且其中 R^4 、 R^5 和 R^6 中的两个或更多个,或者 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个或更多个任选地连接在一起以形成一个或多个 C_{3-6} 环烷基基团,其任选地经1至4个选自卤素、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 卤代烷基的基团取代;

[0168] 每个 R^{10} 独立地为卤素,氰基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0169] n 为0至4;

[0170] 每个 R^a 独立地为卤素, C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基,具有1至5个选自N、O和S的杂原子的任选地经 R^{a1} 取代的4至10-元杂环基,或 $O-R^{3B}$,

[0171] 其中 R^{3B} 为任选地经 R^{a1} 取代的 C_{3-6} 环烷基或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的任选地经 R^{a1} 取代的4至10-元杂环基,

[0172] 其中每个 R^{a1} 独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 卤代烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至8-元杂环基;

[0173] A 为乙炔基或键;

[0174] X^1 为6至10-元芳基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10-元杂芳基,其中6

至10-元芳基或5至10-元杂芳基各自任选地经1至4个 R^b 基团取代；

[0175] X^2 为氢或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基，其中所述4至10-元杂环基任选地经一个 R^{11} 取代并任选地经1至5个 R^b 基团取代；

[0176] R^{11} 为 $C=O(R^c)$, $CH_2(R^d)$, $S(O)_{1-2}(C_{1-4}\text{烷基})$, $S(O)_{1-2}C_{3-6}\text{环烷基}$ ，具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基，或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的5至9-元杂芳基，其中4至10-元杂环基或5至9-元杂芳基各自任选地经1至5个 R^b 基团取代；

[0177] 每个 R^b 独立地为卤素，氧代， $C_{1-4}\text{烷基}$ ，具有1至2个选自羟基和 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 的基团的 $C_{1-4}\text{烷基}$ ， $C_{1-4}\text{卤代烷基}$ ， $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 或 $COO(R^e)$ ；

[0178] R^c 为 $C_{1-4}\text{烷基}$ ， $C_{1-4}\text{卤代烷基}$ ， $C_{1-4}\text{烷氧基}$ ， $N(R^e)_2$ ， $C_{3-6}\text{环烷基}$ 或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6-元杂环基，其中所述 $C_{3-6}\text{环烷基}$ 和所述4至6-元杂环基任选地被1至5个 R^b 基团取代；

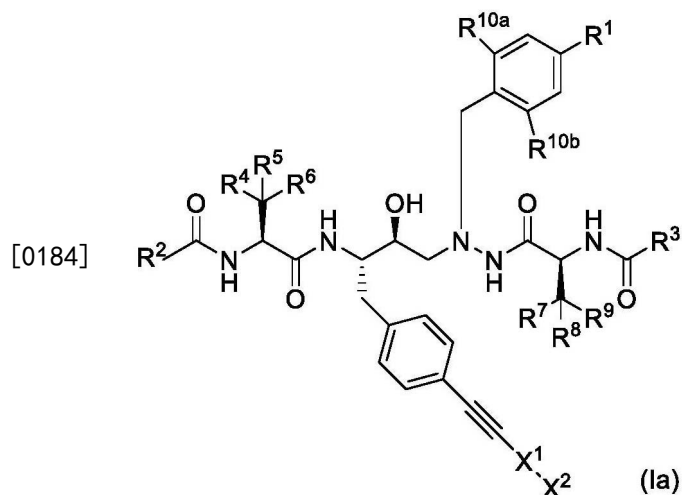
[0179] R^d 为 $COO(R^e)$ ， $N(R^e)_2$ ， $C_{3-6}\text{环烷基}$ 或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至6-元杂环基，其中所述 $C_{3-6}\text{环烷基}$ 和所述4至6-元杂环基任选地被1至5个 R^b 基团取代；

[0180] 每个 R^{12} 为 $C_{1-2}\text{烷基}$ ，卤素， $-OC_{1-2}\text{烷基}$ 或氰基；

[0181] 每个p为0至4；

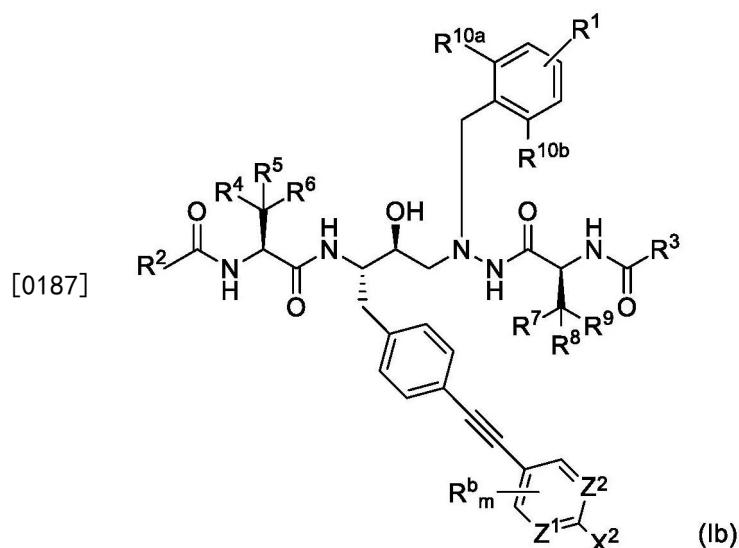
[0182] 且每个 R^e 独立地为氢或 $C_{1-4}\text{烷基}$ 。

[0183] 在某些实施方式中，所述式I化合物为式(Ia)化合物：



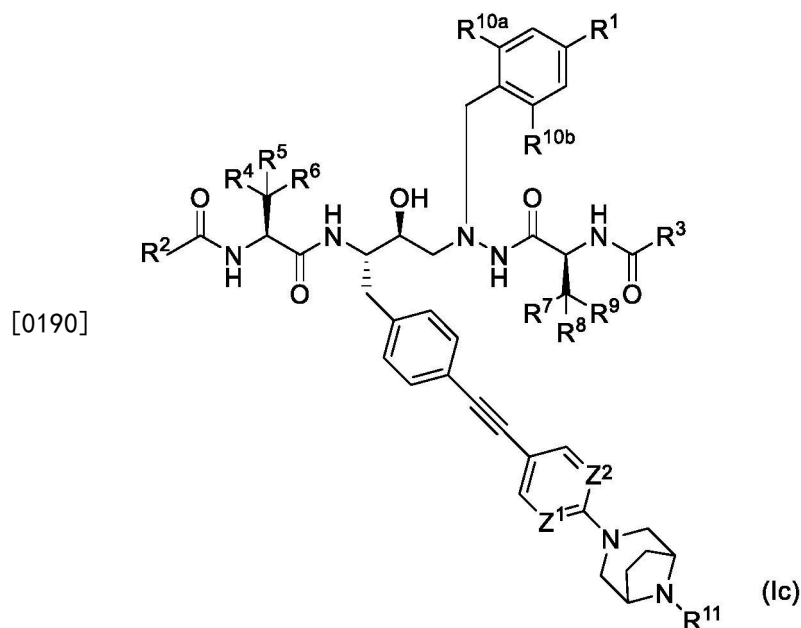
[0185] 其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1$ 和 X^2 如本文中所定义，且 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为卤素，氰基， $C_{1-4}\text{烷氧基}$ ， $C_{1-6}\text{烷基}$ 或 $C_{3-6}\text{环烷基}$ 。

[0186] 在某些实施方式中，所述式I或式(Ia)化合物为式(Ib)化合物



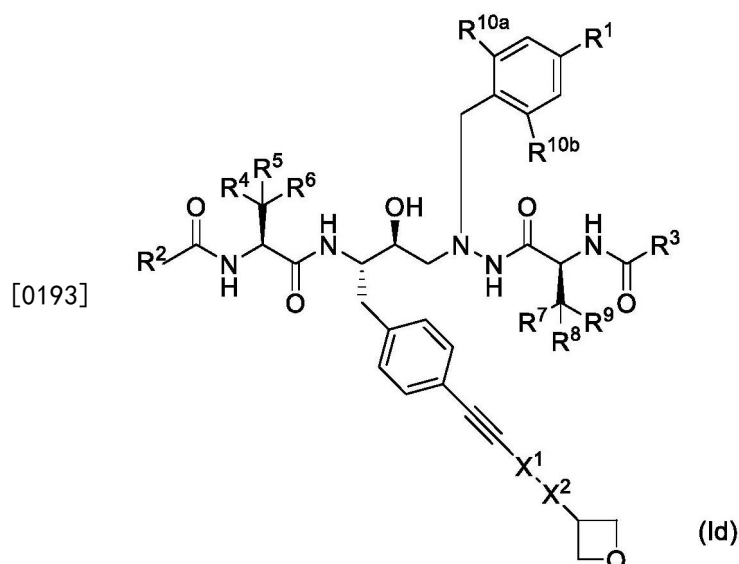
[0188] 其中： Z^1 和 Z^2 独立地为N或CH； m 为0至2， R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为卤素，氰基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 X^2 如本文中所定义。

[0189] 在某些实施方式中，所述式I，(Ia)或(Ib)化合物为式(Ic)化合物：



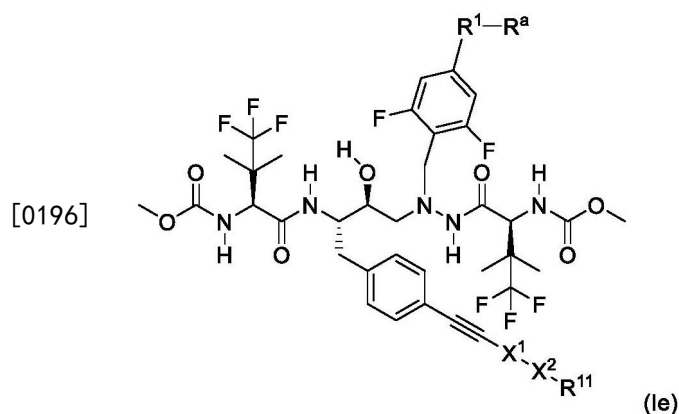
[0191] 其中 Z^1 和 Z^2 独立地为N或CH， R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为卤素，氰基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ 和 R^9 如本文中所定义。

[0192] 在某些实施方式中，所述式I或(Ia)化合物为式(Id)化合物：



[0194] 其中 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为卤素, 氰基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1$ 和 X^2 如本文中所定义。

[0195] 在某些实施方式中, 所述式I或(Ia)化合物为式(Ie)化合物:

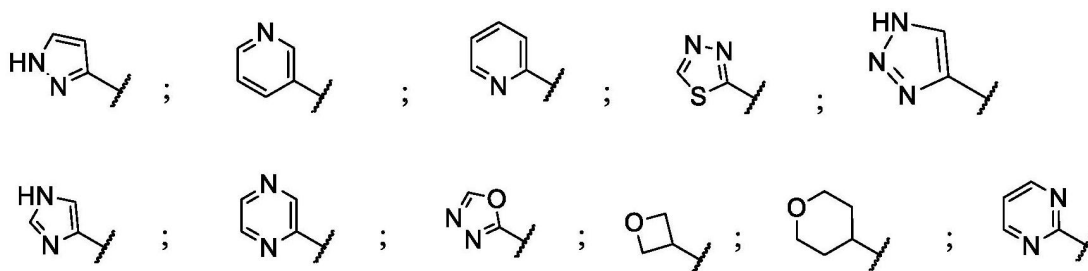


[0197] 其中 R^1, R^a, R^{11}, X^1 和 X^2 如本文中所定义。

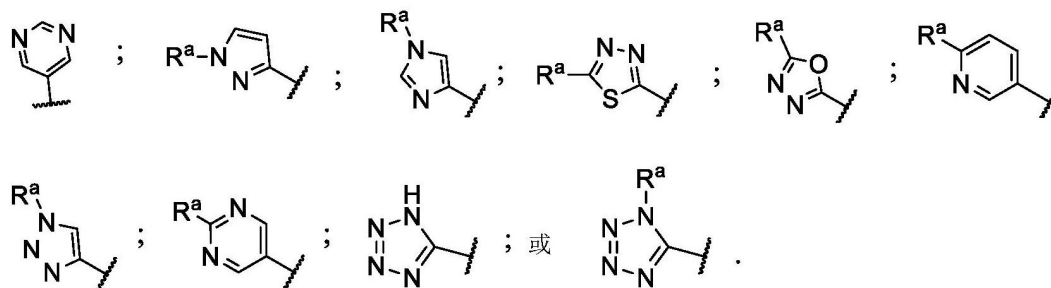
[0198] 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^4 和 R^7 可相同或不同。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^4 为氢, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。在某些实施方式中, R^4 为 C_{1-4} 卤代烷基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^4 为 CF_3 。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^7 为氢, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^7 为 C_{1-4} 卤代烷基。在某些实施方式中, R^7 为 CF_3 。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^4 和 R^7 为 CF_3 或甲基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^5, R^6, R^8 和 R^9 可相同或不同。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^5, R^6, R^8 和 R^9 各自独立地为氢, 卤素, C_{1-2} 烷基, C_{1-2} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^5, R^6, R^8 和 R^9 为氢, 甲基或氟。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^5 和 R^6 为 C_{1-2} 烷基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^5 和 R^6 为甲基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^8 和 R^9 为 C_{1-2} 烷基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^8 和 R^9 为甲基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^4, R^5

和 R^6 中的两个或更多个,或者 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个或更多个可连接在一起以形成一个或多个 C_{3-6} 环烷基基团,其任选地经氢取代。

[0199] 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^1 为具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6-元杂环,或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6-元杂芳基,其中所述5至6-元杂环或5至6-元杂芳基任选地经1至3个 R^a 基团取代。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^1 为具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6-元杂环,且其任选地经1至3个 R^a 基团取代。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^1 为:

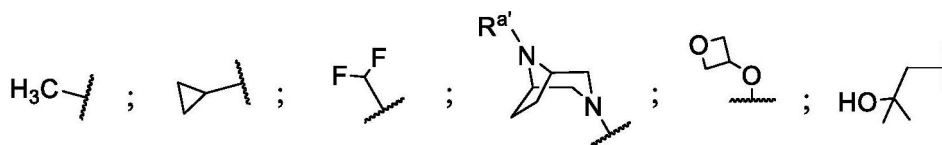


[0200]



在某些实施方式中, R^1 为 或 在某些实施方式中, R^1 为: 。


[0201] 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 独立地为 C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基,或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的任选地经 R^{a1} 取代的4至8-元杂环基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 独立地为 C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基,呋喃基,氧杂环丁基或3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基,其任选地经 R^{a1} 取代。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 独立地为 C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 为:



[0202]

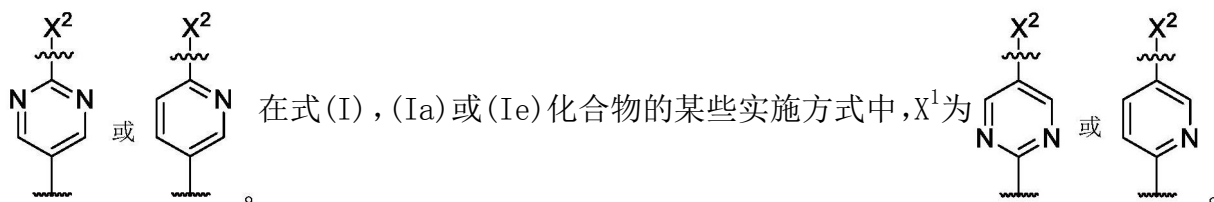
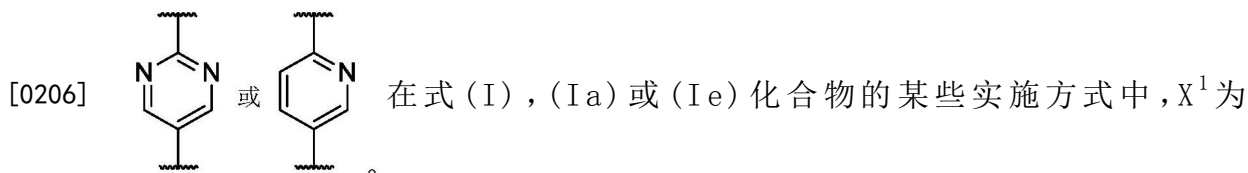


[0203] 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 为 C_{1-4} 卤代烷

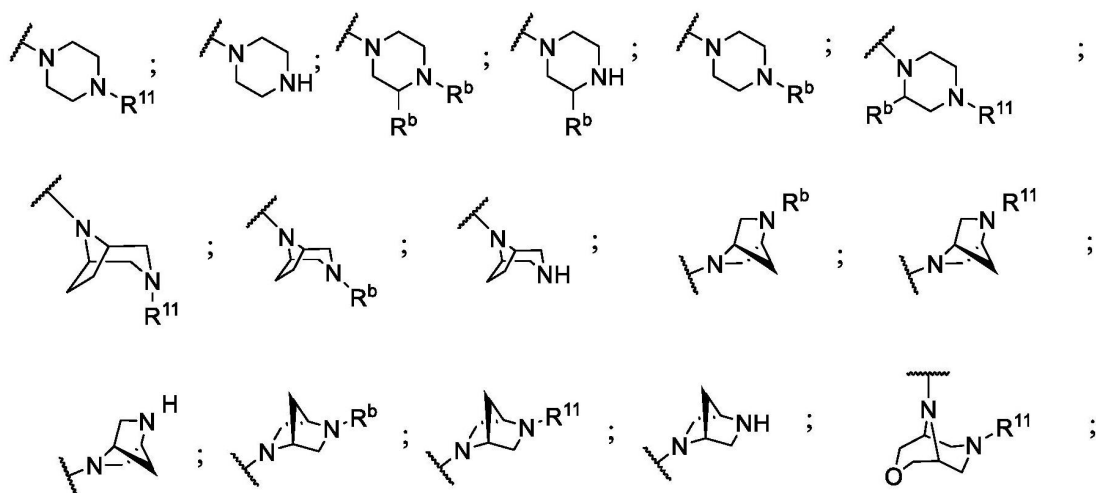
基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 为: .

[0204] 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 可被 R^{a1} 取代。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^a 经一个 R^{a1} 基团取代。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^{a1} 为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-4} 卤代烷基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至8-元杂环基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, 所述4至8-元杂环基含有1至2个氮杂原子或1至2个氧原子。

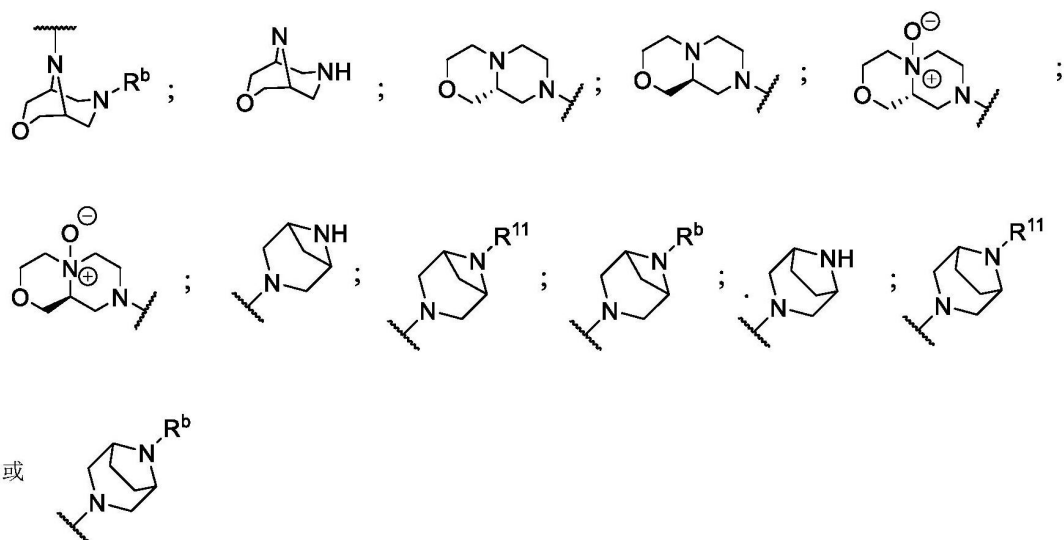
[0205] 在式(I), (Ia)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^1 为6-元芳基或具有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至6-元杂芳基, 其中6-元芳基或5至6-元杂芳基各自任选地经1至4个 R^b 基团取代。在式(I), (Ia)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^1 为嘧啶或吡啶, 其任选地经1至4个 R^b 基团取代。在式(I), (Ia)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^1 为嘧啶或吡啶。在式(I), (Ia)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^1 为:



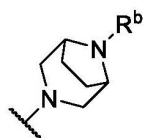
[0207] 在式(I), (Ia), (Ib), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^2 为具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基, 且其任选地经一个 R^{11} 取代并任选地经1至5个 R^b 基团取代。在某些实施方式中, X^2 可被 R^{11} 或 R^b 取代。在式(I), (Ia), (Ib), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^2 为:



[0208]

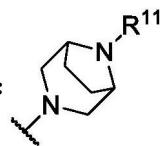


或



[0209] 在式(I), (Ia), (Ib), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^2 为:  在

式(I), (Ia), (Ib), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^2 为:



[0210] 在式(I), (Ia), (Ib), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^2 为  其

中:

[0211] a) R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} 和 R^{P4} 各自为氢;

[0212] b) R^{P1} 和 R^{P3} 一起以形成 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团, 且 R^{P2} 和 R^{P4} 各自为氢;

[0213] c) R^{P2} 和 R^{P4} 一起以形成 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团, 且 R^{P1} 和 R^{P3} 各自为氢;

[0214] d) R^{P1} 和 R^{P4} 一起以形成 $-\text{CH}_2-$ 基团, 且 R^{P2} 和 R^{P3} 各自为氢;或

[0215] e) R^{P2} 和 R^{P3} 一起以形成 $-CH_2-$ 基团,且 R^{P1} 和 R^{P4} 各自为氢。

[0216] 在式(I), (Ia), (Ib), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^2 为 其

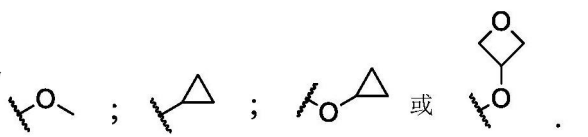
中:

[0217] R^{P1} 和 R^{P3} 一起以形成 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 基团,且 R^{P2} 和 R^{P4} 各自为氢;或

[0218] R^{P2} 和 R^{P4} 一起以形成 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 基团,且 R^{P1} 和 R^{P3} 各自为氢。

[0219] 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, X^2 任选地被 R^{11} 取代。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^{11} 为具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^{11} 为具有1个O的4至6-元杂环基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^{11} 为氧杂环丁基,四氢呋喃基或四氢吡喃基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id)或(Ie)化合物的某些实施方式中, R^{11} 为氧杂环丁-3-基,四氢呋喃-3-基或四氢吡喃-4-基。

[0220] 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^2 和 R^3 可相同或不同。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^2 和 R^3 各自独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基或 $O-R^{2A}$,其中 R^{2A} 为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基,或具有1至5个选自N、O和S的杂原子的4至10-元杂环基。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^2 和 R^3 各自独

立地为 在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化

物的某些实施方式中, R^2 和 R^3 各自为甲氧基。

[0221] 在式(I)化合物的某些实施方式中,当n大于1时,每个 R^{10} 可相同或不同。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的一些实施方式中, $n=0, 1$ 或 2 。在式(I), (Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中,每个 R^{10} 为卤素。在某些实施方式中,每个 R^{10} 为氯或氟。

[0222] 在式(Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^{10a} 和 R^{10b} 可相同或不同。在式(Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物的某些实施方式中, R^{10a} 和 R^{10b} 各自为卤素。在某些式(Ia), (Ib), (Ic)或(Id)化合物中, R^{10a} 和 R^{10b} 各自为氯或氟。

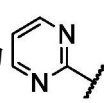
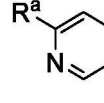
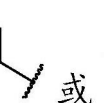
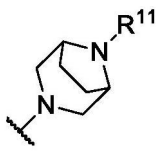
[0223] 在式I化合物的某些实施方式中,A为乙炔基。在式I化合物的某些实施方式中,A为键。

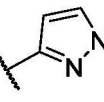
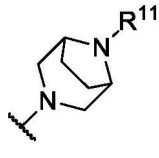
[0224] 在某些实施方式中,不论何时存在, X^1 和 X^2 可各自被一个或多个 R^b 基团取代。在某些实施方式中,每个 R^b 独立地为卤素,氧代 C_{1-4} 烷基,具有1至2个选自羟基和 C_{1-4} 烷氧基的基团的 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基或 $COO(R^e)$ 。在某些实施方式中,每个 R^b 独立地为氧代或卤素。

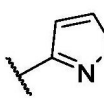
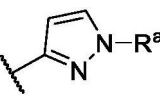
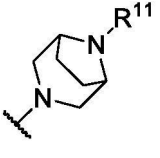
[0225] 在式I化合物的某些实施方式中,每个 R^{12} 为 C_{1-2} 烷基,卤素, $-OC_{1-2}$ 烷基或氰基。在式I化合物的某些实施方式中, R^{12} 为氟、氯或甲基。

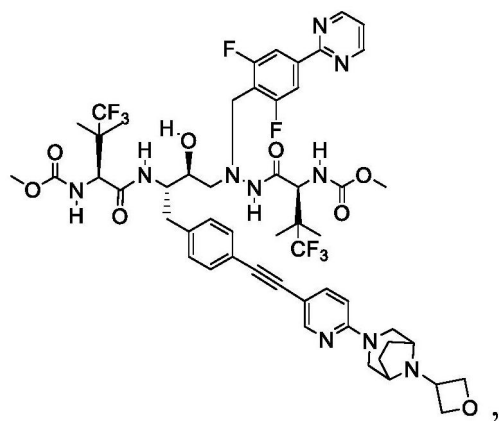
[0226] 在式(Ib)或(Ic)化合物的某些实施方式中, Z^1 和 Z^2 中的一个为N,而另一个是CH。在式(Ib)或(Ic)化合物的某些实施方式中, Z^1 和 Z^2 均为N。

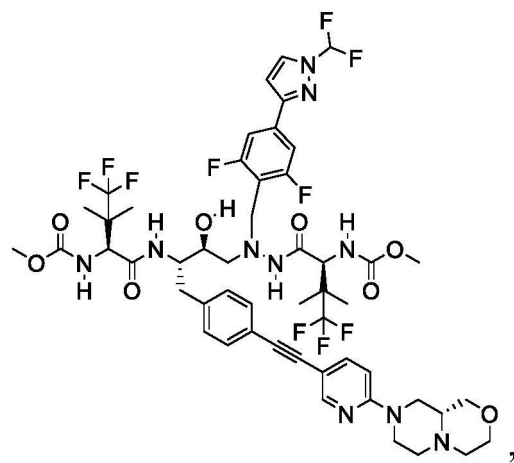
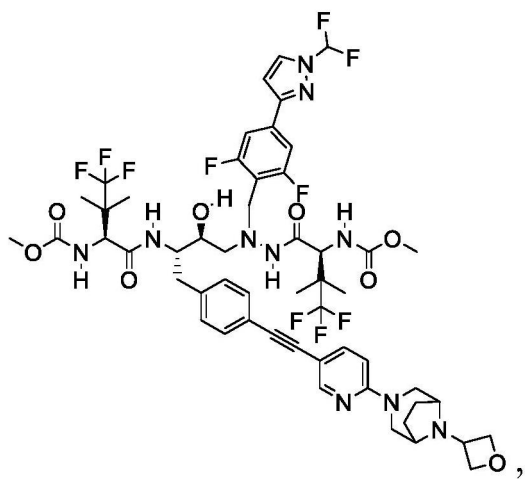
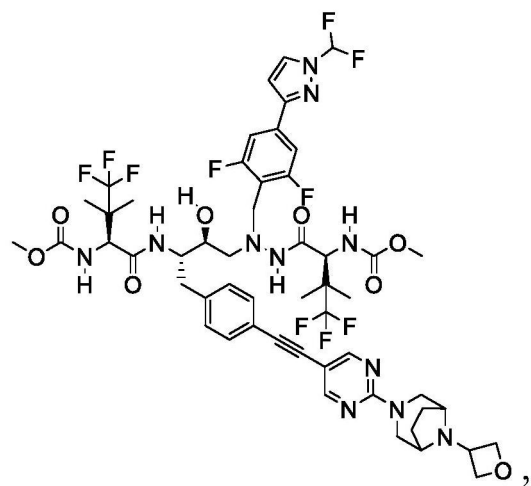
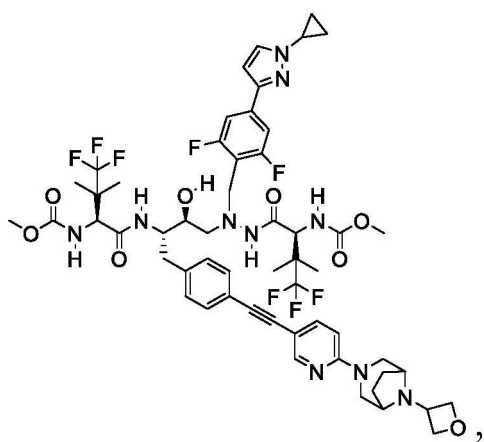
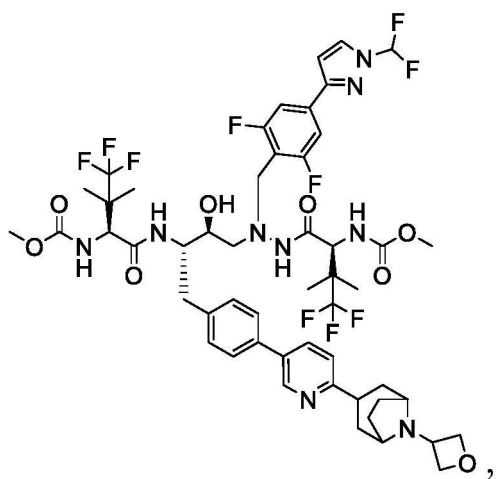
[0227] 如上所公开的,提供的变量(例如,A,R¹,R²,R³,R⁴,R⁵,R⁶,R⁷,R⁸,R⁹,R¹⁰,R^{10a},R^{10b},Z¹,Z²,X¹和X²)的任何定义可以与其他变量组合并分组,无论是否一起特别地进行描述。

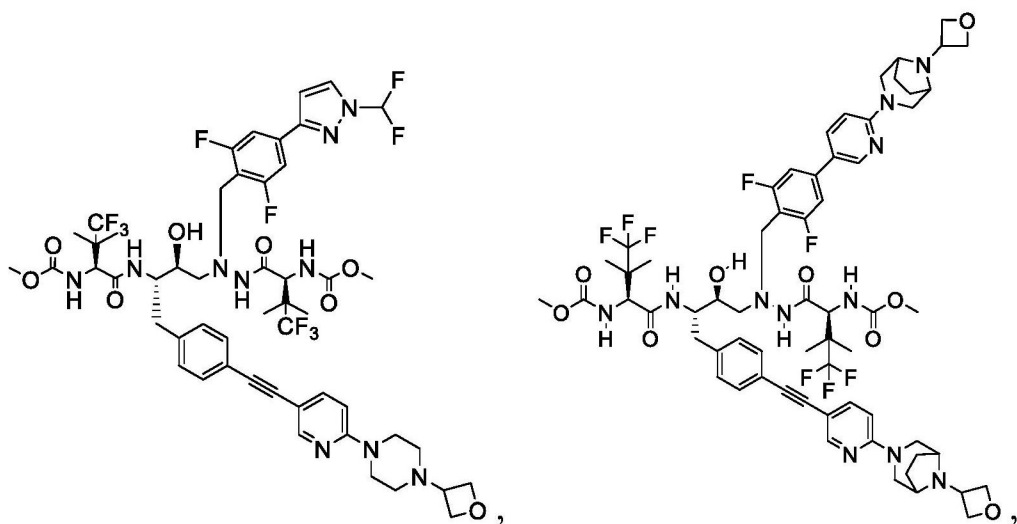
[0228] 在式(Ia)化合物的某些实施方式中,R¹为   或 ; R^a为C₁₋₄卤代烷基;X¹为嘧啶或吡啶,R²和R³各自为甲氧基,R⁴为CH₃或CF₃,R⁷为CH₃或CF₃,R⁵,R⁶,R⁸和R⁹各自为甲基,X²为: ; R^{10a}和R^{10b}各自为卤素;且R¹¹为具有一个氧的4至6-元杂环。

[0229] 在式(Ib)化合物的某些实施方式中,R¹为 ; R^a为C₁₋₄卤代烷基;m为0,Z¹和Z²独立地为N或CH,R²和R³各自为甲氧基,R⁴为CH₃或CF₃,R⁷为CH₃或CF₃,R⁵,R⁶,R⁸和R⁹各自为甲基;X²为: ; R^{10a}和R^{10b}各自为卤素;且R¹¹为具有一个氧的4至6-元杂环。

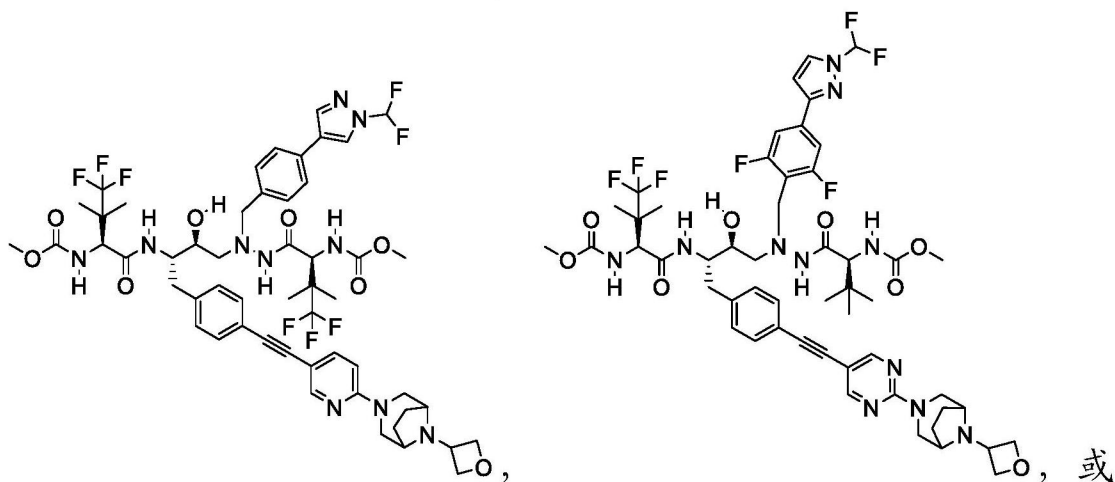
[0230] 在式(Ic)化合物的某些实施方式中,R¹为 ; R^a为C₁₋₄卤代烷基;Z¹和Z²独立地为N或CH,R²和R³各自为甲氧基,R⁴为CH₃或CF₃,R⁷为CH₃或CF₃,R⁵,R⁶,R⁸和R⁹各自为甲基;R^{10a}和R^{10b}各自为卤素;且R¹¹为氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。在式(Id)化合物的某些实施方式中,R¹为 ; R^a为-CHF₂;X¹为嘧啶或吡啶,R²和R³各自为甲氧基,R⁴为CH₃或CF₃,R⁷为CH₃或CF₃,R⁵,R⁶,R⁸和R⁹各自为甲基,X²为: ; 且R^{10a}和R^{10b}各自为卤素,且R¹¹为氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。在某些实施方式中,化合物为:



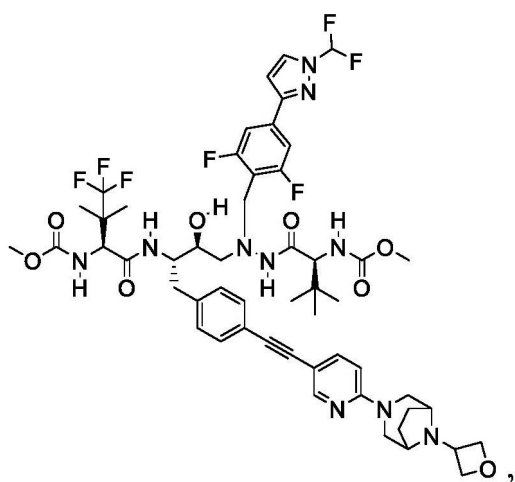




[0231]



[0232]

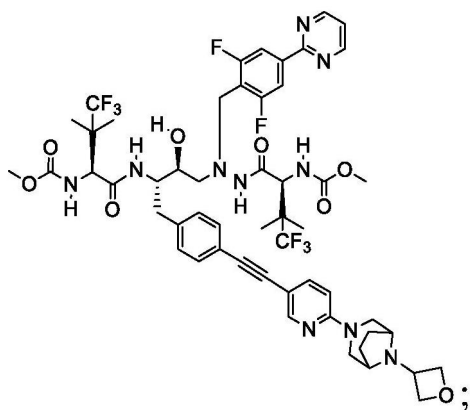


或其药学上可接受的盐。

[0233] 在某些实施方式中,化合物为实施例1-245中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0234] 在某些实施方式中,化合物为

[0235]

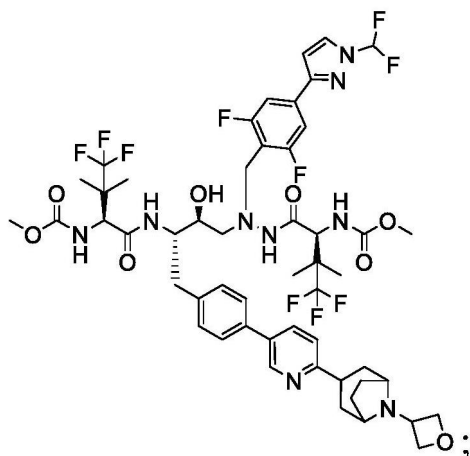


或其药学上可接受的盐。

[0236]

在某些实施方式中,化合物为

[0237]

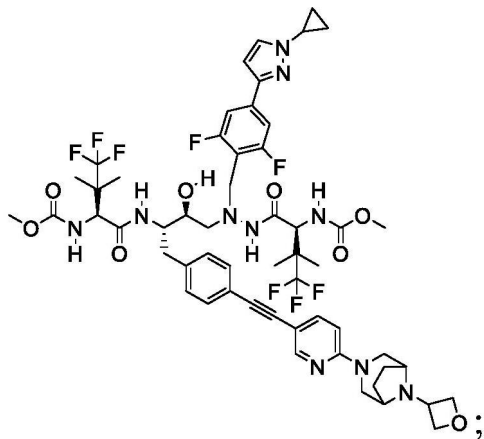


或其药学上可接受的盐。

[0238]

在某些实施方式中,化合物为

[0239]



或其药学上可接受的盐。

[0240]

在某些实施方式中,化合物为

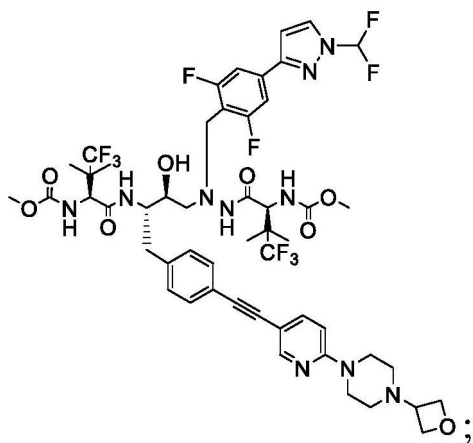
或其药学上可接受的盐。

或其药学上可接受的盐。

或其药学上可接受的盐。

45

[0247]

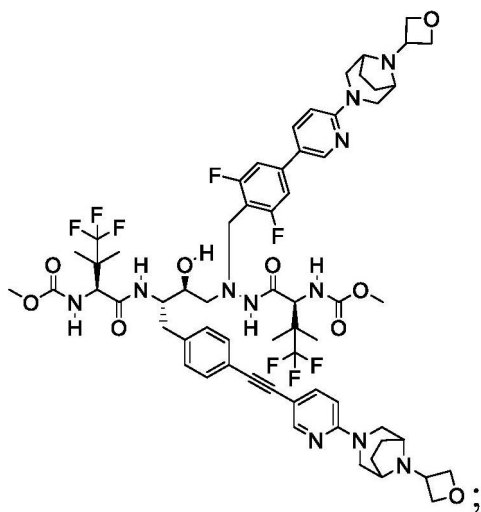


或其药学上可接受的盐。

[0248]

在某些实施方式中,化合物为

[0249]

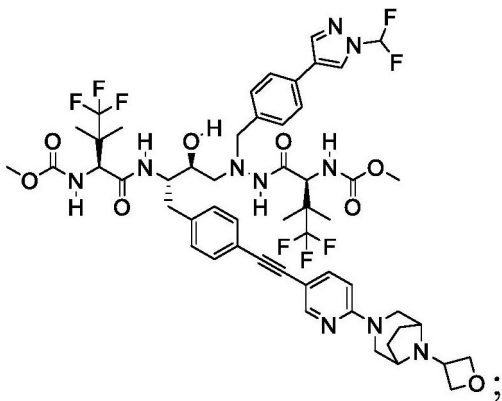


或其药学上可接受的盐。

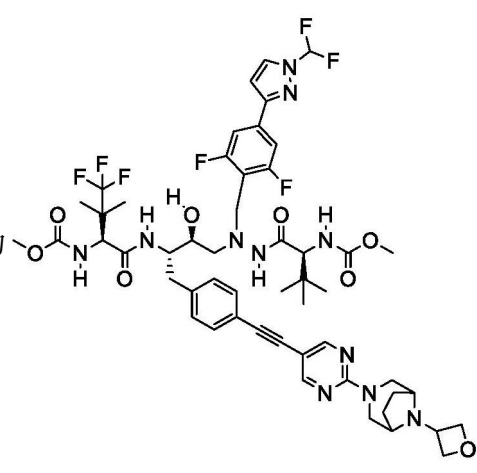
[0250]

在某些实施方式中,化合物为

[0251]



或其药学上可接受的盐。

[0252] 在某些实施方式中,化合物为  或其药学上可

接受的盐。

[0253] 在某些实施方式中,化合物为  或其药学上可接

受的盐。

[0254] 治疗方法

[0255] 式(I)化合物(包括式(Ia) - (Ie)化合物)的药物组合物可以通过具有相似效用的任何可接受的药剂施用方式以单剂量或多剂量施用,例如如通过引用并入的那些专利和专利申请中所述的,包括直肠,口腔,鼻内和经皮途径,例如通过动脉内注射,静脉内,腹膜内,肠胃外,肌肉内,皮下,口服,局部,作为吸入剂或通过浸渍或涂覆的装置如支架,或插入动脉的圆柱形聚合物。

[0256] 在一个方面中,本文描述的化合物可以口服施用。口服施用可以通过例如胶囊或肠溶衣片剂来进行。在制备包含至少一种式(I)化合物或药学上可接受的盐的药物组合物时,通常用赋形剂稀释和/或将其包封在可以为胶囊、药囊、纸或其他容器的形式的载体中。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料(如上所述)的形式,用作活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以是以下形式:片剂,丸剂,粉剂,锭剂,小药囊,扁囊剂,酏剂,混悬剂,乳剂,溶液剂,糖浆剂,气雾剂(作为固体或在液体介质中),含有例如至多10重量%的活性化合物的软膏剂,软明胶和硬明胶胶囊,无菌可注射溶液和无菌包装粉末。

[0257] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖,右旋糖,蔗糖,山梨糖醇,甘露醇,淀粉,阿拉伯胶,磷酸钙,藻酸盐,黄蓍胶,明胶,硅酸钙,微晶纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素,无菌水,糖浆和甲基纤维素。所述制剂还可以包括:润滑剂,例如滑石,硬脂酸镁和矿物油;润湿

剂;乳化和助悬剂;防腐剂,例如羟苯甲酯和羟苯丙酯;甜味剂;和调味剂。

[0258] 可以配制包含至少一种式(I)化合物或药学上可接受的盐的组合物,以便通过使用本领域已知的方法向受试者施用后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于口服施用的控释药物递送系统包括渗透泵系统和溶出系统,其包含聚合物包衣的储库或药物-聚合物基质制剂。控释系统的实例在美国专利号3,845,770;4,326,525;4,902,514;和5,616,345中给出。用于本发明方法的另一种制剂采用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可用于以受控量提供本发明化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的构建和用途是本领域众所周知的。参见,例如,美国专利号5,023,252、4,992,445和5,001,139。此类贴剂可以构造成用于连续、脉冲或按需递送药剂。

[0259] 在一些实施方式中,可以将组合物配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位,每个单位都包含经计算可产生所需治疗效果的预定量的活性物质,以及合适的药物赋形剂(例如,片剂、胶囊剂、安瓿)。化合物通常以药学有效量施用。在一些实施方式中,对于口服施用,每个剂量单位含有约10mg至约1000mg本文所述的化合物,例如约50mg至约500mg,例如约50mg,约75mg,约100mg,约150mg,约200mg,约225mg,约250mg,约275mg,约300mg,约325mg,约350mg,约375mg,约400mg,约425mg,约450mg,约475mg,或约500mg。在其他实施方式中,对于肠胃外施用,每个剂量单位含有0.1至700mg本文所述的化合物。但是,将会理解的是,通常由医生根据相关情况,包括要治疗的病症,选择的施用途径,实际施用的化合物及其用量,个体受试者的年龄、体重和反应以及受试者症状的严重程度,来确定实际施用的化合物的量。

[0260] 在某些实施方式中,剂量水平可以是每千克体重每天0.1mg至100mg,例如每千克体重约1mg至约50mg,例如每千克体重约5mg至约30mg。在某些情况下,此类剂量水平可用于治疗上述病症。在其他实施方式中,剂量水平可以是每个受试者每天约10mg至约2000mg。可与媒介物结合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。剂量单位形式可以含有1mg至1000mg的活性成分。

[0261] 可以根据有效给药方案将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于受试者达所需的时间段或持续时间,例如至少约一天,至少约一周,至少约一个月,至少约2个月,至少约3个月,至少约4个月,至少约6个月,或至少约12个月或更长时间。在一种变化中,该化合物按每日或间歇时间表施用。在一种变化中,该化合物按每月时间表使用。在一种变化中,该化合物每两个月施用。在一种变化中,该化合物每三个月施用。在一种变化中,该化合物每四个月施用。在一种变化中,该化合物每五个月施用。在一种变化中,该化合物每6个月施用。

[0262] 基于主治医师的判断,可以在治疗过程中调整本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的剂量或给药频率。该化合物可以有效量施用于受试者(例如人)。在某些实施方式中,化合物为每天一次使用。

[0263] 为了制备诸如片剂的固体组合物,可以将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成固体预制剂组合物,该固体预制剂组合物含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的均质混合物。当将这些预制剂组合物称为均质时,活性成分可以均匀地分散在整个组合物中,从而可以容易地将组合物细分为同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。

[0264] 可以将本文所述化合物的片剂或丸剂包衣或以其他方式混合以提供剂型,该剂型

具有延长作用的优点或保护胃免受酸性条件的损害。例如，片剂或丸剂可以包含内部剂量和外部剂量成分，后者为前者之上的包封形式。这两种成分可以由肠溶层分开，该肠溶层用于抵抗胃中的崩解并允许内部成分完整地进入十二指肠或延迟释放。此类肠溶层或包衣可以使用多种材料，包括多种聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶，鲸蜡醇和醋酸纤维素的材料的混合物。

[0265] 在一些实施方式中，适合于肠胃外施用（例如，肌内（IM）和皮下（SC）施用）的制剂将包括一种或多种赋形剂。赋形剂应与制剂的其他成分相容，并且对其接受者在生理上无害。合适的赋形剂的实例是肠胃外制剂领域技术人员众所周知的，并且可以在例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey & Quinn 编)，2009 年第 6 版中找到。

[0266] 在一些实施方式中，本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可以用注射器施用。在一些实施方式中，注射器是一次性的。在一些实施方式中，注射器是可重复使用的。在一些实施方式中，注射器中预先装有本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0267] 在一些实施方式中，本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可以用包含注射器的自动注射器一起施用。在一些实施方式中，注射器是一次性的。在一些实施方式中，注射器是可重复使用的。在一些实施方式中，注射器中预先装有本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0268] 在某些实施方式中，提供了一种治疗或预防人免疫缺陷病毒（HIV）感染的方法，起包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中，提供了一种治疗人免疫缺陷病毒（HIV）感染的方法，其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中，该方法包括与一种，两种，三种或四种另外的治疗剂组合施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中，受试者具有感染 HIV 病毒的风险，例如具有已知与感染 HIV 病毒有关的一种或多种危险因素的受试者。在某些实施方式中，受试者可能先前未接受过抗病毒治疗（未经治疗）。在某些实施方式中，受试者可能先前已经接受过抗病毒治疗（经历过治疗）。在某些实施方式中，受试者可能先前接受过抗病毒治疗并且对先前接受的抗病毒治疗产生了抗性。

[0269] 在某些实施方式中，提供了一种治疗或预防人免疫缺陷病毒（HIV）感染的方法，其包括将治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种（例如，一种，二种，三种或四种；或者一种或二种；或者一至三种；或者一至四种）另外的治疗剂组合施用于有需要的受试者，所述另外的治疗剂选自用于 HIV 的组合药物、用于治疗 HIV 的其他药物、HIV 蛋白酶抑制剂、HIV 逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV 逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV 整合酶抑制剂、HIV 非催化位点（或变构）整合酶抑制剂、HIV 进入抑制剂、HIV 成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向 HIV 衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）抑制剂、HIV 抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17 基质蛋白抑制剂、IL-13 拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶 A 调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体 C5a 受体拮抗剂、DNA 甲基转移酶抑制剂、HIV vif 基因调节剂、Vif 二聚化拮抗剂、HIV-1 病毒感染因子抑制剂、TAT 蛋白抑制剂、HIV-1 Nef 调节剂、Hck 酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3（MLK-3）抑制剂、HIV-1 剪接抑制剂、Rev 蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因

子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗或其任意组合。在某些实施方式中,所述一种或多种(例如,一种,二种,三种或四种;或者一种或二种;或者一至三种;或者一至四种)另外的治疗剂选自HIV蛋白酶抑制化合物,HIV逆转录酶的非核苷抑制剂,HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂,HIV逆转录酶的核苷抑制剂,HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,衣壳聚合抑制剂,药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或其任意组合。在某些实施方式中,所述一种或多种另外的治疗剂不包括药代动力学增强剂。

[0270] 在某些实施方式中,公开了一种用于在受试者(例如人)中抑制HIV病毒的复制,治疗AIDS或延迟AIDS发作的方法,其包括向受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0271] 在某些实施方式中,公开了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于医学治疗受试者(例如人)中的HIV感染(例如HIV-1)或HIV病毒(例如HIV-1)的复制或AIDS或延迟AIDS的发作。

[0272] 在某些实施方式中,公开了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于制造用于治疗受试者(例如,人)中的HIV感染或HIV病毒的复制或AIDS或延迟AIDS发作的药物。一个实施方式涉及本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性或治疗性治疗HIV感染或AIDS,或用于治疗性治疗或延迟AIDS的发作。

[0273] 在某些实施方式中,公开了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于受试者(例如人)中的HIV感染的药物中的用途。在某些实施方式中,公开了用于预防性或治疗性治疗HIV感染的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0274] 在某些实施方式中,在使用方法中,施用是对需要治疗的受试者(例如人)。在某些实施方式中,在使用方法中,施用是对有发展AIDS风险的受试者(例如人)。

[0275] 提供了用于治疗的本公开公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐用于在受试者(例如,人)中治疗HIV感染或HIV病毒复制或AIDS或延迟AIDS发作的方法中。

[0276] 提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在需要其的受试者中治疗或预防HIV感染的方法中。在某些实施方式中,提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在需要其的受试者中治疗HIV感染的方法中。在某些实施方式中,需要其的受试者是已经感染HIV的人。在某些实施方式中,需要其的受试者是已感染HIV但尚未发展成AIDS的人。在某些实施方式中,需要其的受试者是处于发展为AIDS的风险中的受试者。在某些实施方式中,需要其的受试者是已感染HIV并已发展为AIDS的人。

[0277] 在一个实施方式中,提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种,二种,三种或四种;或者一种或二种;或者一至三种;或者一至四种)如本文所述的另外的治疗剂的组合,其用于在需要其的受试者中治疗或预防HIV感染的方法中。在一个实施方式中,所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、

HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、和HIV疫苗或其任意组合。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂选自HIV蛋白酶抑制化合物,HIV逆转录酶的非核苷抑制剂,HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂,HIV逆转录酶的核苷抑制剂,HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,衣壳聚合抑制剂,药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或其任意组合。

[0278] 在一个实施方式中,提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂的组合,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨,其用于在需要其的受试者中治疗或预防HIV感染的方法中。在一个特别实施方式中,提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦地索普西富马酸盐,替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂的组合,其中所属第二种另外的治疗剂是恩曲他滨,其用于在有此需要的受试者中治疗或预防HIV感染的方法中。

[0279] 在一个特别实施方式中,提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在个体暴露于病毒时防止HIV感染和/或防止病毒建立永久性感染和/或预防该疾病的症状的出现和/或防止病毒在血液中达到可检测的水平,例如用于暴露前预防(PrEP)或暴露后预防(PEP)。因此,在某些实施方式中,提供了用于降低获得HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)的风险的方法。例如,用于降低获得HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)的风险的方法包括施用本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,用于降低获得HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括与一种或多种另外的治疗剂组合施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,用于降低获得HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括施用包含治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0280] 在某些实施方式中,用于降低获得HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,并与更安全的性行为相结合。在某些实施方式中,用于降低获得HIV(例如HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括向有获得HIV风险的个体给药。获得HIV风险高的个体的实例包括但不限于有性传播HIV风险的个体。

[0281] 在某些实施方式中,获得HIV的风险的降低为至少约40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在某些实施方式中,获得HIV的风险的降低为至少约75%。在某些实施方式中,获得HIV的风险的降低为约80%、85%或90%。

[0282] 在另一个实施方式中,公开了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人类中的HIV感染的药物中的用途,所述人类患有或有风险患上HIV感染。

[0283] 本文还公开了本文的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗性或延迟AIDS的发作。

[0284] 本文还公开了本文的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性或治疗性治疗HIV感染。

[0285] 在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐可用作研究工具(例如,用于研究个体中或体外HIV逆转录酶的抑制)。

[0286] 提供了包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒,以及合适的包装。在一个实施方式中,试剂盒还包括使用说明书。在一个方面中,试剂盒包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及该化合物在治疗本文所述的疾病或病症中的使用说明。

[0287] 提供了在合适的容器中包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的制品。容器可以是小瓶、小罐、安瓿、预装注射器和静脉注射袋。

[0288] HIV组合疗法的施用

[0289] 在某些实施方式中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂一起施用。本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文公开的化合物以及一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的化合物以及一种或多种另外的治疗剂均存在于患者的身体内。当顺序施用时,可以以两次或多次施用来施用所述组合。

[0290] 共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文公开的化合物。例如,本文公开的化合物可以在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用。在一些实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文公开的化合物。在其他实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数小时时段(例如,1-12小时)后施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其他实施方式中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数小时时段(例如,1-12小时)后施用单位剂量的本文公开的化合物。

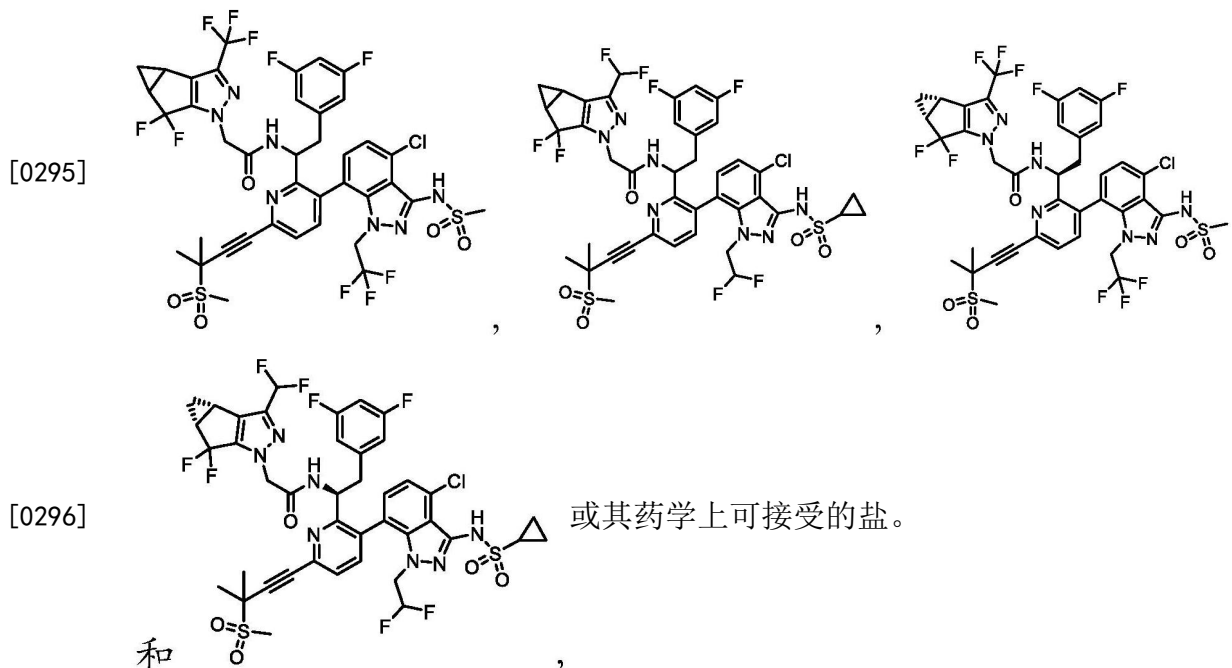
[0291] 在某些实施方式中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂以单一剂量形式组合以同时施用于患者,例如作为用于口服施用的固体剂型。

[0292] 在某些实施方式中,将式(I)的化合物配制成片剂,所述片剂可任选地含有一种或多种用于治疗HIV的其他化合物。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗HIV的另外的活性成分,例如HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及其组合。

[0293] 在一些实施方式中,将式(I)的化合物配制成片剂,所述片剂可任选地含有一种或

多种用于治疗HIV的其他化合物。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗HIV的另外的活性成分,例如靶向HIV衣壳的化合物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及其组合。

[0294] 在一些实施方式中,靶向HIV衣壳的化合物选自:



[0297] 在某些实施方式中,此类片剂适合每日一次给药。

[0298] HIV组合疗法

[0299] 在上述实施方式中,所述另外的治疗剂可以是抗HIV药剂。HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3 (MLK-3) 抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗,以及它们的组合。

[0300] 在一些实施方式中,所述另外的治疗剂选自:免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物,基因修饰物、基因编辑物(如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)和细胞疗法,例如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)(例如,YESCARTA®

(acicabtagene ciloleucel))和工程化T细胞受体(TCR-T)。

[0301] 在一些实施方式中,所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、和双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白,以及它们的组合。

[0302] HIV组合药物

[0303] 组合药物的实例包括 **ATRIPLA[®]** (依法韦仑,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **COMPLERA[®]** (利匹韦林,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **STRIBILD[®]** (埃替格韦,可比司他、替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **TRUVADA[®]** (替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨;TDF+FTC); **DESCOVY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); **ODEFSEY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨和利匹韦林); **GENVOYA[®]** (替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨,可比司他和埃替格韦);地瑞那韦,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨和可比司他;依法韦仑,拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;替诺福韦和拉米夫定;替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和恩曲他滨;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨,和利匹韦林;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨,可比司他和埃替格韦; **COMBIVIR[®]** (齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC); **EPZICOM[®]** (**LIVEXA[®]**;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC); **KALETRA[®]** (**ALUVIA[®]**;洛匹那韦和利托那韦); **TRIUMEQ[®]** (度鲁特韦,阿巴卡韦和拉米夫定); **TRIZIVIR[®]** (硫酸阿巴卡韦,齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和利托那韦;地瑞那韦和可比司他;度鲁特韦和利匹韦林;度鲁特韦和利匹韦林盐酸盐;度鲁特韦,硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉米夫定,奈韦拉平和齐多夫定;雷特格韦和拉米夫定;多拉韦林,拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;多拉韦林,拉米夫定和替诺福韦地索普西;度鲁特韦+拉米夫定;拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定;拉米夫定+阿巴卡韦,拉米夫定+替诺福韦地索普西富马酸盐,拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平,洛匹那韦+利托那韦,洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定,洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定,替诺福韦+拉米夫定;和替诺福韦地索普西富马酸盐+恩曲他滨+盐酸利匹韦林,洛匹那韦,利托那韦,齐多夫定和拉米夫定;Vacc-4x和罗米地辛;以及APH-0812。

[0304] 其他HIV药物

[0305] 用于治疗HIV的其他药物的实例包括乙酰吗喃、阿拉泊韦、BanLec、去铁酮(deferiprone)、Gamimune、metenkefalin、纳曲酮、Prolastin、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎宁酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因疗法、MazF基因疗法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IM0-3100、IND-02、MK-1376、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、

TEV-90113、RN-18、Immuglo以及VIR-576。

[0306] HIV蛋白酶抑制剂

[0307] HIV蛋白酶抑制剂的实例包括安普那韦、阿扎那韦、brecanavir、地瑞那韦、夫沙那韦、夫沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008和TMC-310911。

[0308] HIV逆转录酶抑制剂

[0309] HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂的实例包括达匹维林、地拉夫定、甲磺酸地拉夫定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林、香菇多糖、奈韦拉平、利匹韦林、AIC-292、KM-023和VM-1500。

[0310] 在一些实施方式中，HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂的实例包括达匹维林、地拉夫定、甲磺酸地拉夫定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林、香菇多糖、奈韦拉平、利匹韦林、AIC-292、KM-023、PC-1005和VM-1500。

[0311] HIV逆转录酶核苷或核苷酸抑制剂的实例包括阿德福韦、阿德福韦酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、VIDEX[®]和VIDEX EC[®] (地达诺新, dd1)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛韦定、阿普瑞西他滨、censavudine、地达诺新、艾夫他滨、festinavir、磷夫定酯 (fisalvudine tidoxil)、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、替诺福韦地索普西乳清酸盐、福齐夫定替酯、拉米夫定、phosphazid、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、GS-9131、GS-9148和KP-1461。

[0312] HIV整合酶抑制剂

[0313] HIV整合酶抑制剂的实例包括埃替格韦、姜黄素、姜黄素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、雷特格韦、度鲁特韦、JTK-351、bictegravir、AVX-15567、cabotegravir (长效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、ledgins、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169和cabotegravir。

[0314] HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂 (NCINI) 的实例包括CX-05045、CX-05168和CX-14442。

[0315] HIV进入抑制剂

[0316] HIV进入 (融合) 抑制剂的实例包括赛尼克韦罗 (cenicriviroc)、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂、gp120抑制剂和CXCR4抑制剂。

[0317] CCR5抑制剂的实例包括阿普韦罗、维克韦罗、马拉韦罗、赛尼克韦罗、PRO-140、adaptavir (RAP-101)、尼非韦罗 (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680和vMIP (Haimipu)。

[0318] gp41抑制剂的实例包括艾博韦肽、恩夫韦肽、BMS-986197、恩夫韦肽改良生物药 (biobetter)、恩夫韦肽生物仿制药 (biosimilar)、HIV-1融合抑制剂 (P26-Bapc)、ITV-1、

ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚体和西夫韦肽。

[0319] CD4附着抑制剂的实例包括伊巴利珠单抗和CADA类似物。

[0320] gp120抑制剂的实例包括Radha-108(receptol) 3B3-PE38、BanLec、基于膨润土的纳米药物、磷坦姆沙韦氨丁三醇、IQP-0831和BMS-663068。

[0321] CXCR4抑制剂的实例包括普乐沙福、ALT-1188、N15肽和vMIP (Haimipu)。

[0322] HIV成熟抑制剂

[0323] HIV成熟抑制剂的实例包括BMS-955176和GSK-2838232。

[0324] 潜伏期逆转剂

[0325] 潜伏期逆转剂的实例包括组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂、诸如硼替佐米 (velcade) 的蛋白酶体抑制剂、蛋白激酶C (PKC) 活化剂、BET-溴结构域4 (BRD4) 抑制剂、离子霉素、PMA、SAHA (辛二酰苯胺异羟肟酸, 或辛二酰、苯胺、以及异羟肟酸)、IL-15、JQ1、双硫仑、两性霉素B、泛素抑制剂如拉格唑拉类似物, 以及GSK-343。

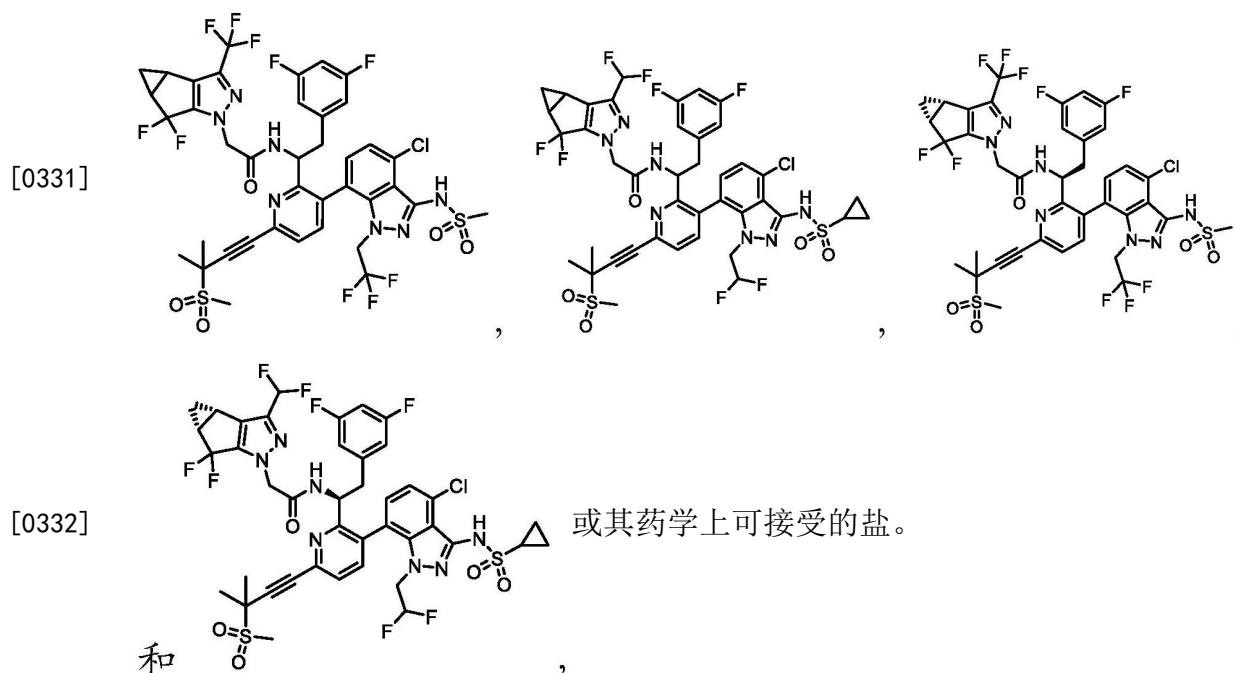
[0326] HDAC抑制剂的实例包括罗米地辛、伏立诺他和帕比司他。

[0327] PKC活化剂的实例包括吡啶内酰胺、prostratin、巨大戟醇B和DAG-内酯。

[0328] 衣壳抑制剂

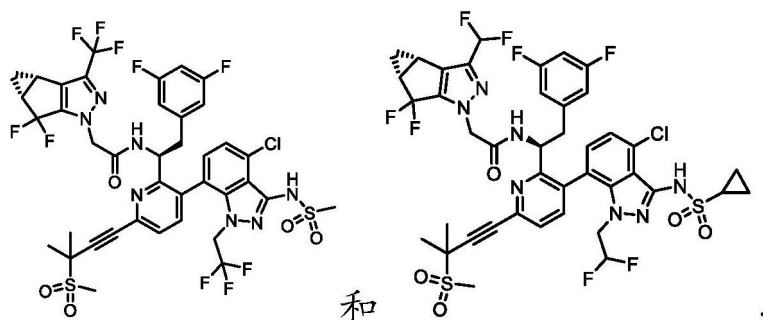
[0329] 衣壳抑制剂的实例包括衣壳聚合抑制剂或破坏衣壳的化合物、HIV核衣壳p7 (NCp7) 抑制剂如偶氮二甲酰胺、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301和AVI-CAN1-15系列;

[0330] 在一些实施方式中, 衣壳抑制剂的实例包括:



[0333] 在一些实施方式中, 衣壳抑制剂选自:

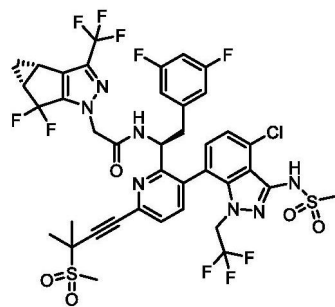
[0334]



或其药学上可接受的盐。

在一些实施方式中,衣壳抑制剂为:

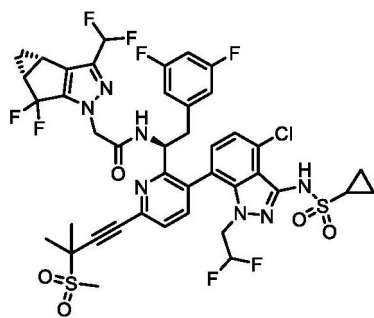
[0335]



或其药学上可接受的盐。

[0336] 在一些实施方式中,衣壳抑制剂为:

[0337]



或其药学上可接受的盐。

[0338] 基于免疫的疗法

[0339] 基于免疫的疗法的实例包括tol1样受体调节剂例如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12和tlr13;程序性细胞死亡蛋白1(Pd-1)调节剂;程序性死亡-配体1(Pd-L1)调节剂;IL-15激动剂;DermaVir;白细胞介素-7;奎宁(羟氯喹);白细胞介素(阿地白介素,IL-2);干扰素 α ;干扰素 α -2b;干扰素 α -n3;聚乙二醇化干扰素 α ;干扰素 γ ;羟基脲;吗替麦考酚酯(MPA)及其酯衍生物吗替麦考酚酯(MMF);利巴韦林;rintatolimod,聚合物聚乙烯亚胺(PEI);gepon;rintatolimod;IL-12;WF-10;VGV-1;MOR-22;BMS-936559;CYT-107,白细胞介素-15/Fc融合蛋白,normferon,聚乙二醇干扰素 α -2a,聚乙二醇干扰素 α -2b,重组白细胞介素-15,RPI-MN,GS-9620和IR-103。

[0340] 在一些实施方式中,基于免疫的疗法的实例包括tol1样受体调节剂例如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12和tlr13;程序性细胞死亡蛋白1(Pd-1)调节剂;程序性死亡-配体1(Pd-L1)调节剂;IL-15激动剂;DermaVir;白细胞介素-7;奎宁(羟氯喹);白细胞介素(阿地白介素,IL-2);干扰素 α ;干扰素 α -2b;干扰素 α -n3;聚乙二醇化干扰素 α ;干扰素 γ ;羟基脲;吗替麦考酚酯(MPA)及其酯衍生物吗替麦考酚酯(MMF);利巴韦林;rintatolimod,聚合物聚乙烯亚胺(PEI);gepon;rintatolimod;IL-12;WF-10;VGV-1;MOR-22;BMS-936559;CYT-107,白细胞介素-15/Fc融合蛋白,normferon,聚乙

二醇干扰素 α -2a,聚乙二醇干扰素 α -2b,重组白细胞介素-15,RPI-MN,GS-9620,STING调节剂,RIG-I调节剂,NOD2调节剂和IR-103。

[0341] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0342] PI3K抑制剂的实例包括艾代拉里斯、alpelisib、buparlisib、CAI乳清酸盐、copanlisib、duvelisib、gedatolisib、奈拉替尼、panulisib、哌立福辛、pictilisib、pilaralisib、puquitinib甲磺酸盐、rigosertib、rigosertib钠、sonolisib、taselisib、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765和ZSTK-474。

[0343] α -4/ β -7拮抗剂

[0344] 整联蛋白 α -4/ β -7拮抗剂的实例包括PTG-100、TRK-170、阿布鲁马单抗、etrolizumab、carotegrast甲酯和vedolizumab。

[0345] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白

[0346] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白的实例包括

DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bnAB(广泛中和HIV-1抗体)、BMS-936559、TMB-360以及靶向HIV gp120或gp41的那些、靶向HIV的抗体-招募分子、抗CD63单克隆抗体、抗GB病毒C抗体、抗GP120/CD4、CCR5双特异性抗体、抗nef单结构域抗体、抗Rev抗体、骆驼科动物衍生的抗CD18抗体、骆驼科动物衍生的抗ICAM-1抗体、DCVax-001、gp140靶向抗体、基于gp41的HIV治疗性抗体、人重组单克隆抗体(PGT-121)、伊巴利珠单抗、Immuglo、MB-66。

[0347] 以此种方式靶向HIV的那些的实例包括巴维昔单抗、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010(伊匹单抗)、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、MGD-014和VRC07。

[0348] 在一些实施方式中,以此种方式靶向HIV的那些的实例包括巴维昔单抗、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3-BNC-117、3BNC60、10-1074、PGT145、PGT121、PGT-151、PGT-133、MDX010(伊匹单抗)、DH511、N6、VRC01 PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8v4、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、MGD-014和VRC07。HIV双特异性抗体的实例包括MGD014。

[0349] 药代动力学增强剂

[0350] 药代动力学增强剂的实例包括可比司他和利托那韦。

[0351] 另外的治疗剂

[0352] 另外的治疗剂的实例包括在以下中公开的化合物:W02004/096286(吉利德科学公司)、W0 2006/015261(吉利德科学公司)、W0 2006/110157(吉利德科学公司)、W0 2012/003497(吉利德科学公司)、W0 2012/003498(吉利德科学公司)、W0 2012/145728(吉利德科学公司)、W0 2013/006738(吉利德科学公司)、W0 2013/159064(吉利德科学公司)、W0 2014/100323(吉利德科学公司)、US 2013/0165489(宾夕法尼亚大学)、US 2014/0221378(日本烟草公司)、US2014/0221380(日本烟草公司)、W0 2009/062285(勃林格殷格翰公司)、W0 2010/130034(勃林格殷格翰公司)、W0 2013/006792(Pharma Resources)、

US20140221356 (吉利德科学公司)、US 20100143301 (吉利德科学公司) 以及 WO 2013/091096 (勃林格殷格翰公司)。

[0353] HIV疫苗

[0354] HIV疫苗的实例包括肽疫苗、重组亚单位蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗组合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、单体gp120HIV-1亚型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分支 (multiclade) DNA重组腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC含佐剂的疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env CladeC+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001, 以及病毒样颗粒疫苗如假病毒颗粒疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合多肽疫苗、树突状细胞疫苗、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41HIV-1疫苗、HIV疫苗 (PIKA佐剂)、Ii-key/MHC II类表位杂合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIP0-5、多分支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、重组肽疫苗 (HIV感染)、NCI、rgp160HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治疗性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5gag-pol env A/B/C疫苗。

[0355] 在一些实施方式中, HIV疫苗的实例包括肽疫苗、重组亚单位蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗组合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、单体gp120HIV-1亚型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分支 (multiclade) DNA重组腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC含佐剂的疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env CladeC+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001, 以及病毒样颗粒疫苗如假病毒颗粒疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合多肽疫苗、树突状细胞疫苗、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41HIV-1疫苗、HIV疫苗 (PIKA佐剂)、Ii-key/MHC II类表位杂合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIP0-5、多分支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、重组肽疫苗 (HIV感染)、NCI、rgp160HIV疫

苗、RNAActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治疗性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI和MVA.HTI。

[0356] HIV组合疗法

[0357] 在一个具体实施方式中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种选自以下的另外的治疗剂组合: **ATRIPLA[®]** (依法韦仑,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **COMPLERA[®]** (**EVIPLERA[®]**;利匹韦林,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **STRIBILD[®]** (埃替格韦,可比司他,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨); **TRUVADA[®]** (替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨;TDF+FTC); **DESCOVY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); **ODEFSEY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨和利匹韦林); **GENVOYA[®]** (替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨,可比司他和埃替格韦);阿德福韦;阿德福韦酯;可比司他;恩曲他滨;替诺福韦;替诺福韦地索普西;替诺福韦地索普西富马酸盐;替诺福韦艾拉酚胺;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐; **TRIUMEQ[®]** (度鲁特韦,阿巴卡韦和拉米夫定);度鲁特韦,硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉替拉韦;雷特格韦和拉米夫定;马拉韦罗;恩夫韦; **ALUVIA[®]** (**KALETRA[®]**;洛匹那韦和利托那韦); **COMBIVIR[®]** (齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC); **EPZICOM[®]** (**LIVEXA[®]**;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC); **TRIZIVIR[®]** (硫酸阿巴卡韦,齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);利匹韦林;盐酸利匹韦林;硫酸阿扎那韦和可比司他;阿扎那韦和可比司他;地瑞那韦和可比司他;阿扎那韦;硫酸阿扎那韦;度鲁特韦;埃替拉韦;利托那韦;硫酸阿扎那韦和利托那韦;地瑞那韦;拉米夫定;prolastin;福沙那韦;福沙那韦钙依法韦仑;依曲韦林;奈非那韦;奈非那韦甲磺酸盐;干扰素;地达诺新;司他夫定;茚地那韦;茚地那韦硫酸盐;替诺福韦和拉米夫定;齐多夫定;奈韦拉平;沙奎那韦;沙奎那韦甲磺酸盐;阿地白介素;扎西他滨;替拉那韦;安普那韦;地拉夫定;甲磺酸地拉夫定;Radha-108(receptol);拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;依法韦仑,拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;phosphazid;拉米夫定,奈韦拉平和齐多夫定;阿巴卡韦;和硫酸阿巴卡韦。

[0358] 本领域技术人员将会理解,上文列出的另外的治疗剂可包括在上文列出的一种以上的类别中。具体类别并不是为了限制那些类中列出的那些化合物的功能。

[0359] 在一个具体实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂以及HIV逆转录酶的非核苷抑制剂组合。在另一具体实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂以及抑制HIV蛋白酶的化合物组合。在另外的实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂以及药代动力学增强剂组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种HIV逆转录酶的核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂组合。在另一个实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0360] 在一个具体实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与硫酸阿巴卡

韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

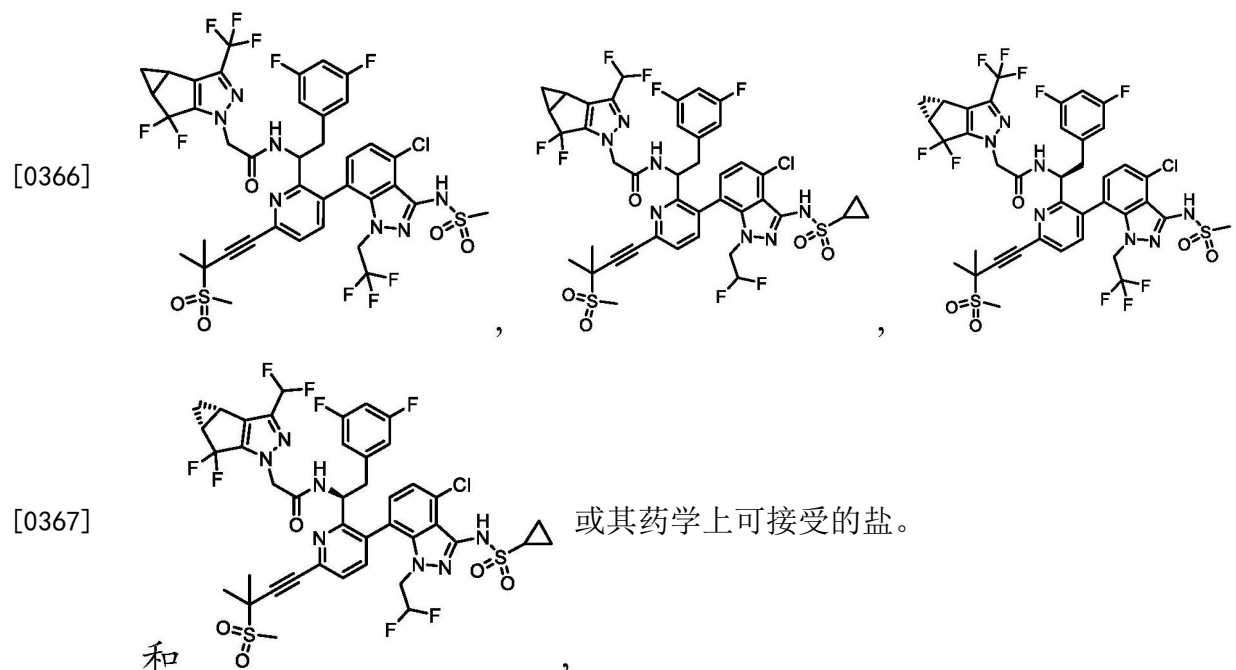
[0361] 在一个具体实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0362] 在一个具体实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二种另外的治疗剂组合。

[0363] 在一个具体实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。

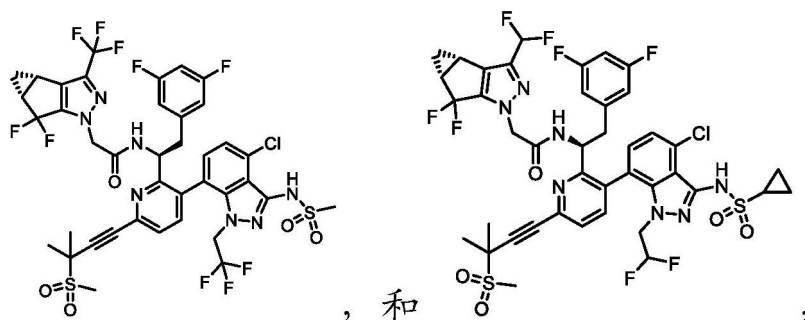
[0364] 在一些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与衣壳抑制剂(例如,衣壳聚合抑制剂和/或衣壳破坏化合物)组合。

[0365] 在一些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与(约10至约1000mg)选自以下的衣壳抑制剂组合:



[0368] 在一些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自以下的衣壳抑制剂组合:

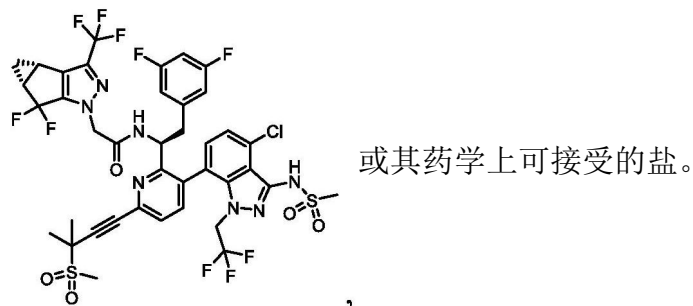
[0369]



[0370] 或其药学上可接受的盐。

[0371] 在一些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:

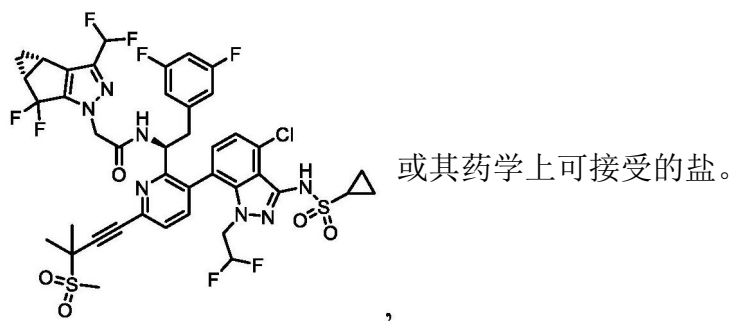
[0372]



或其药学上可接受的盐。

[0373] 在一些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:

[0374]



或其药学上可接受的盐。

[0375] 如本文公开的化合物(例如,任何式(I)化合物)可以与一种或多种另外的治疗剂以式(I)化合物的任何剂量(例如,1mg至1000mg的化合物)组合。

[0376] 在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg形式为替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、或替诺福韦艾拉酚胺、或替诺福韦艾拉酚胺的任何盐或溶剂化物形式的替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。如本文公开的化合物(例如式(I)的化合物)可以以所述化合物的任何剂量(例如,1mg至1000mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体

地和单独地列出一样。

[0377] 在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与300mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。如本文公开的化合物(例如式(I)的化合物)可以以所述化合物的任何剂量(例如,1mg至1000mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0378] 在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV核苷或核苷酸抑制剂以及整合酶抑制剂组合。在某些实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与GS-9131以及比昔格韦(bictegravir)组合。

[0379] 在一个实施方式中,提供了包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如一种、二种、三种、一或两种、或一至三种)另外的治疗剂的组合的试剂盒。

[0380] 生育控制(避孕)组合疗法

[0381] 用于生育控制(避孕)的治疗剂包括醋酸环丙孕酮,去氧孕烯,地诺孕素,屈螺酮,戊酸雌二醇,乙炔雌二醇,炔诺醇,依托孕烯,左旋甲基四氢叶酸(levomefolate),左炔诺孕酮,利奈孕酮,醋酸甲羟孕酮,美雌醇,米非司酮,米索前列醇,醋酸诺美孕酮,诺孕曲明,炔诺酮,异炔诺酮,炔诺酮酯,奥美昔芬,醋酸segestersone,醋酸乌利司他及其任何组合。

[0382] 基因疗法和细胞疗法

[0383] 基因疗法和细胞疗法包括沉默基因的遗传修饰;直接杀灭受感染细胞的遗传方法;旨在取代大部分患者自身的免疫系统以增强对受感染细胞的免疫反应,或激活患者自身的免疫系统以杀死受感染细胞,或发现并杀灭受感染细胞的免疫细胞输注;改变细胞活性以进一步改变针对感染的内源免疫应答的遗传方法。

[0384] 树突细胞疗法的实例包括AGS-004。

[0385] 基因编辑物

[0386] 基因组编辑系统选自:CRISPR/Cas9系统,锌指核酸酶系统,TALEN系统,归巢内切核酸酶系统和大范围核酸酶系统。

[0387] HIV靶向CRISPR/Cas9系统的实例包括EBT101。

[0388] CAR-T细胞疗法

[0389] 经工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群,其中CAR包含HIV抗原结合结构域。HIV抗原包含HIV包膜蛋白或其部分,gp120或其部分,gp120上的CD4结合位点,gp120上的CD4诱导结合位点,gp120上的N聚糖,gp120的V2,gp41上的膜近端区域。免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方式中,T细胞是CD4+T细胞,CD8+T细胞或其组合。

[0390] HIV CAR-T的实例包括VC-CAR-T。

[0391] TCR-T细胞疗法

[0392] TCR-T细胞经工程改造以靶向存在于病毒感染细胞表面的HIV衍生肽。

[0393] 本文公开的方法的某些实施方式排除了药代动力学增强剂的施用。例如,在本文公开的某些方法中,在用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐治疗期间,不向受试者施用药代动力学增强剂,例如考比司他或利托那韦。因此,在某些实施方式中,提供了治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗不包括施用药代动力学增强剂。在某些实施方式中,提供了一种治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,其包括每天一次向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗不包括施用药代动力学增强剂。

[0394] 本公开还提供了以下实施例部分中描述的所有P、S、A和I中间体。

[0395] 实施例

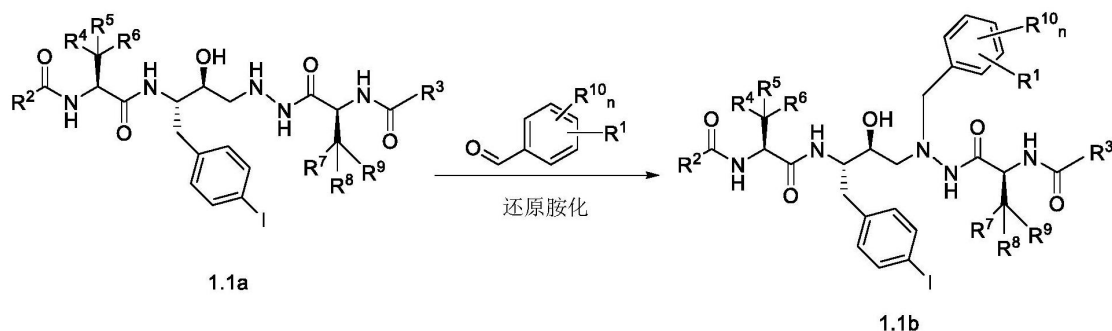
[0396] 用于制备本文所述的新颖化合物的方法对于本领域技术人员而言是显而易见的,例如,在以下反应方案和实施例中描述了合适的方法。

[0397] 1.1-1.8节提供了用于组装式I化合物的示例性合成方案。2.1-2.4节显示了如本文使用的中间体I、中间体P、中间体S和中间体A的制备。第3节提供了示例合成和化合物。第4节显示了生物活性。

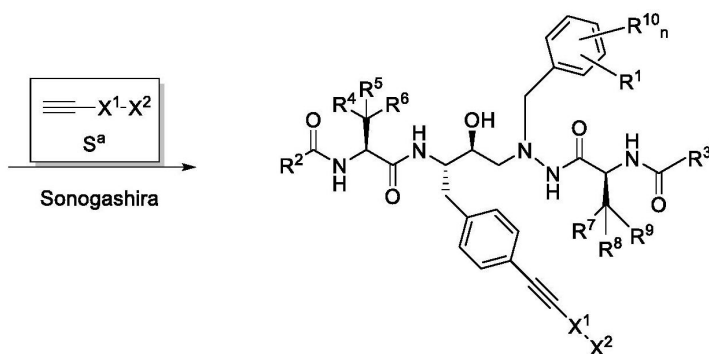
[0398] 1.一般方案

[0399] 方案1.1

[0400] 方案1.1显示了式I范围内化合物的一般合成,从用经取代苯甲



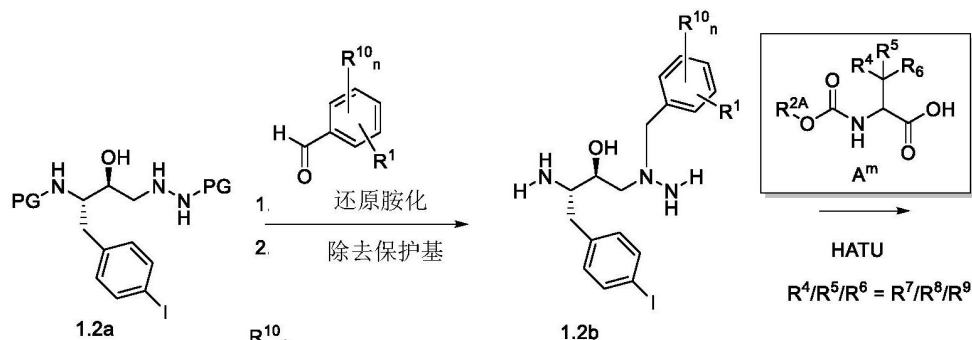
[0401]



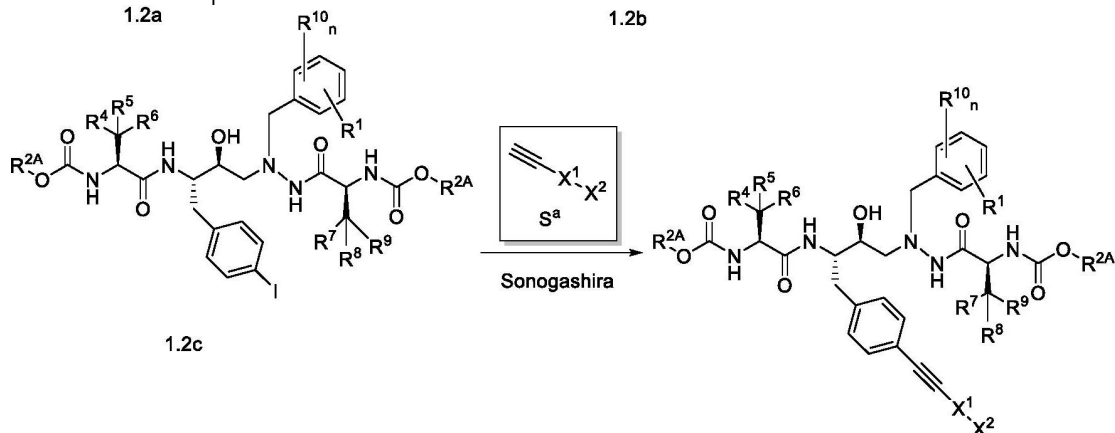
[0402] 醛(中间体P)还原胺化化合物1.1a开始。还原性胺化可以例如用氰基硼氢化物试剂如氰基硼氢化钠完成。随后是金属催化偶联例如Sonogashira或Suzuki偶联。化合物1.1b与炔基中间体S^a的Sonogashira偶联得到式I化合物。

[0403] 实施例1-130、219和224-245通过该一般策略制备(通过将适当的中间体P与相应的有机卤化物胺中间体I进行还原性胺化,随后与适当的中间体S进行Sonogashira偶联)。实施例1提供了适合于根据方案1.1制备式I化合物的示例性反应条件和试剂。

[0404] 方案1.2



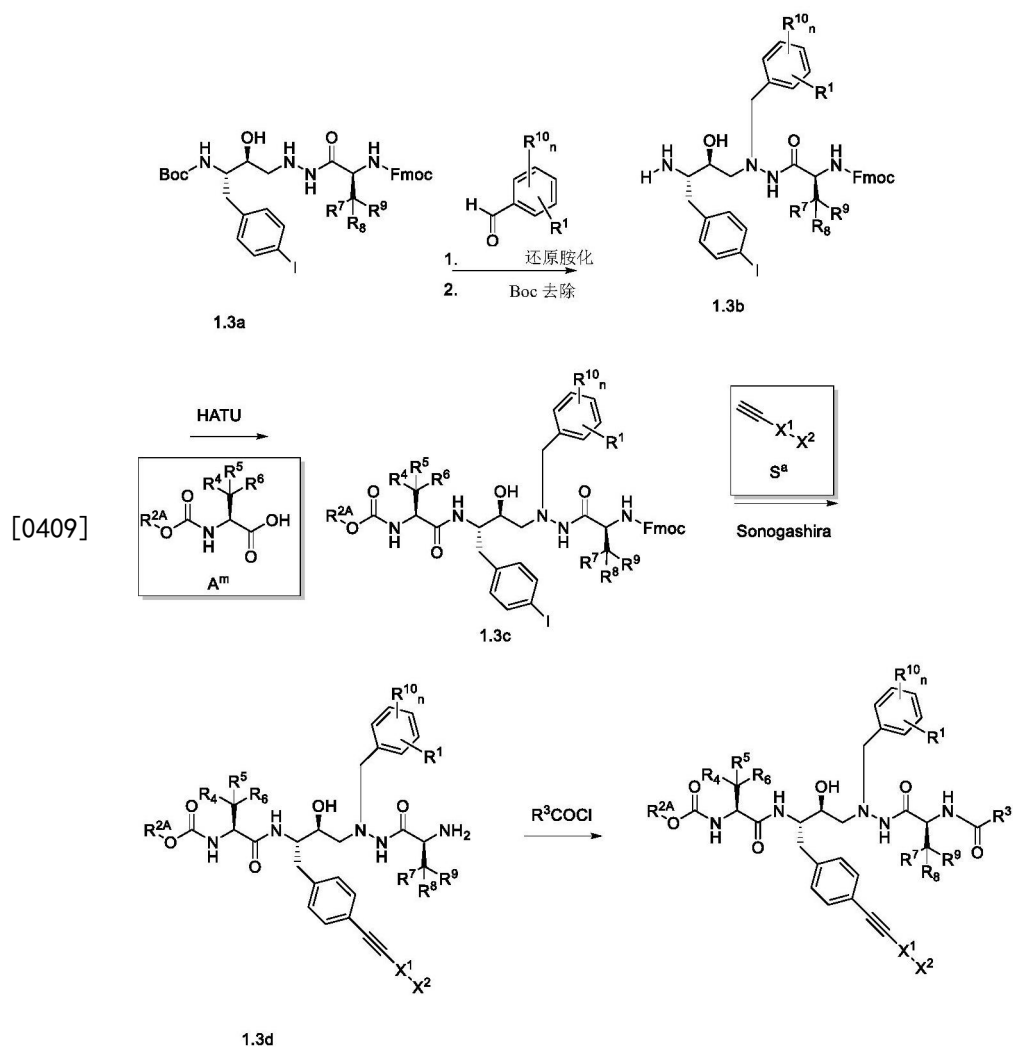
[0405]



[0406] 方案1.2显示了式I范围内化合物的一般合成,采用将经保护的氨基胥基碘苯基丁醇化合物1.2a还原胺化。化合物1.2a的示例性保护基(PG)包括叔丁基羰基(BOC)保护基和苄氧羰基(FMOC)。用经取代苯甲醛中间体P对化合物1.2a进行还原胺化,除去保护基团后得到化合物1.2b。作为非限制性实例,可以用氰基硼氢化钠完成还原胺化。将化合物1.2b与氨基酸中间体A^m进行HATU偶联,得到化合物1.2c。化合物1.2c与炔中间体S^a的Sonogashira偶联得到式I化合物。

[0407] 实施例133-180和220是通过这种一般策略制备的(用氨基胥基碘苯基丁醇对适当的P进行还原胺化,然后HATU偶联A^m,然后与炔基中间体S^a进行Sonogashira偶联)。实施例133提供了适合于根据方案1.2制备式I化合物的示例性反应条件和试剂。

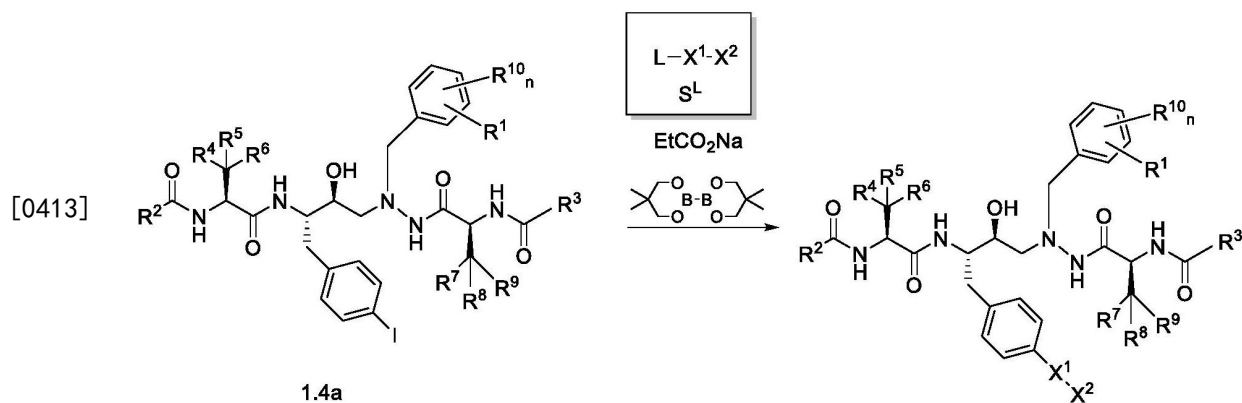
[0408] 方案1.3



[0410] 方案1.3显示了式I范围内化合物的一般合成,首先是将受保护的有机卤化物1.3a用苯甲醛中间体P还原胺化并去除Boc,以得到化合物1.3b。作为非限制性实例,可以用氰基硼氢化钠完成还原胺化。作为非限制性实例,可以用三氟乙酸或盐酸完成Boc的去除。将化合物1.3b与氨基酸中间体A^m进行HATU偶联,得到中间体肽1.3c。中间体肽1.3c和炔基中间体S的Sonogashira偶联得到中间体1.3d。化合物1.3d随后与酰氯反应,得到式I化合物。

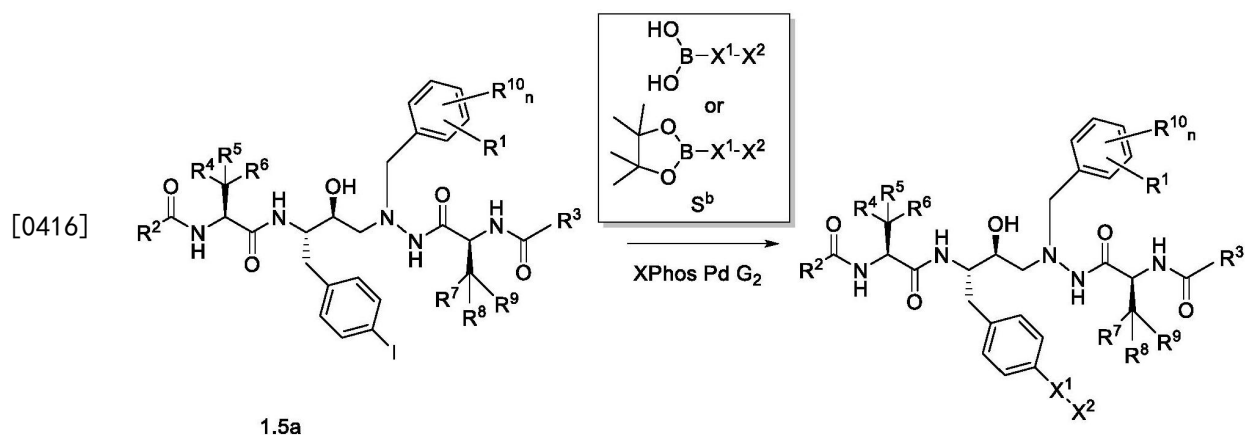
[0411] 实施例183-186是通过这种一般策略制备的。实施例183提供了适合于根据方案1.3制备本发明化合物的示例性反应条件和试剂。

[0412] 方案1.4



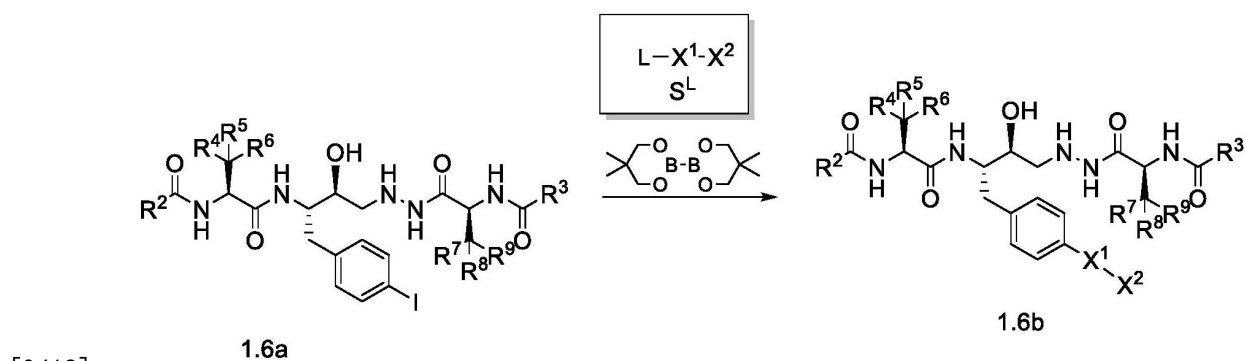
[0414] X^1 可以直接安装在卤代苯上,如方案1.4中所示。在该实例中,有机卤化物中间体 S^L (如上所示,其中L为碘、溴或氯)通过Borylation-Suzuki反应与化合物1.4a偶联。使用方案1.4中所示的方法制备实施例188-201。示例性反应条件见于实施例188中。

[0415] 方案1.5

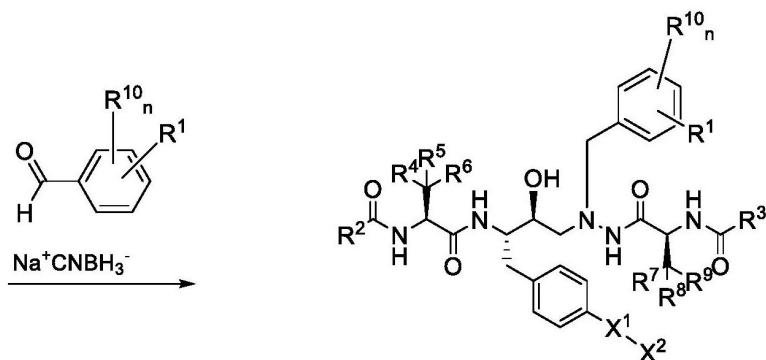


[0417] 或者, X^1 的安装可以通过硼酸或硼酸酯(中间体 S^b)与化合物1.5a的金属催化偶联。该反应采用XPhos Pd G_2 进行。Xphos也称为XPhos,其为2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯。Pd G_2 为氯(2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)。实施例202-211和218是根据方案1.5制备的。实施例202提供了该转化的示例性反应条件。

[0418] 方案1.6

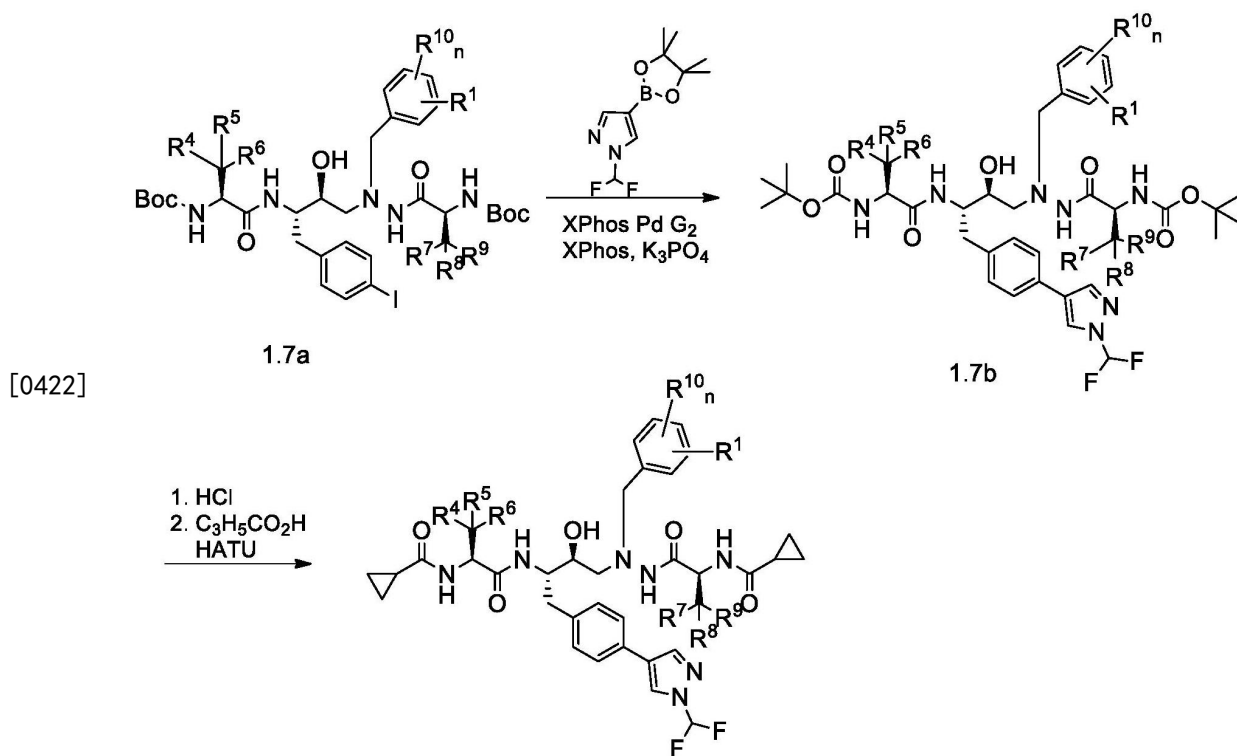


[0419]



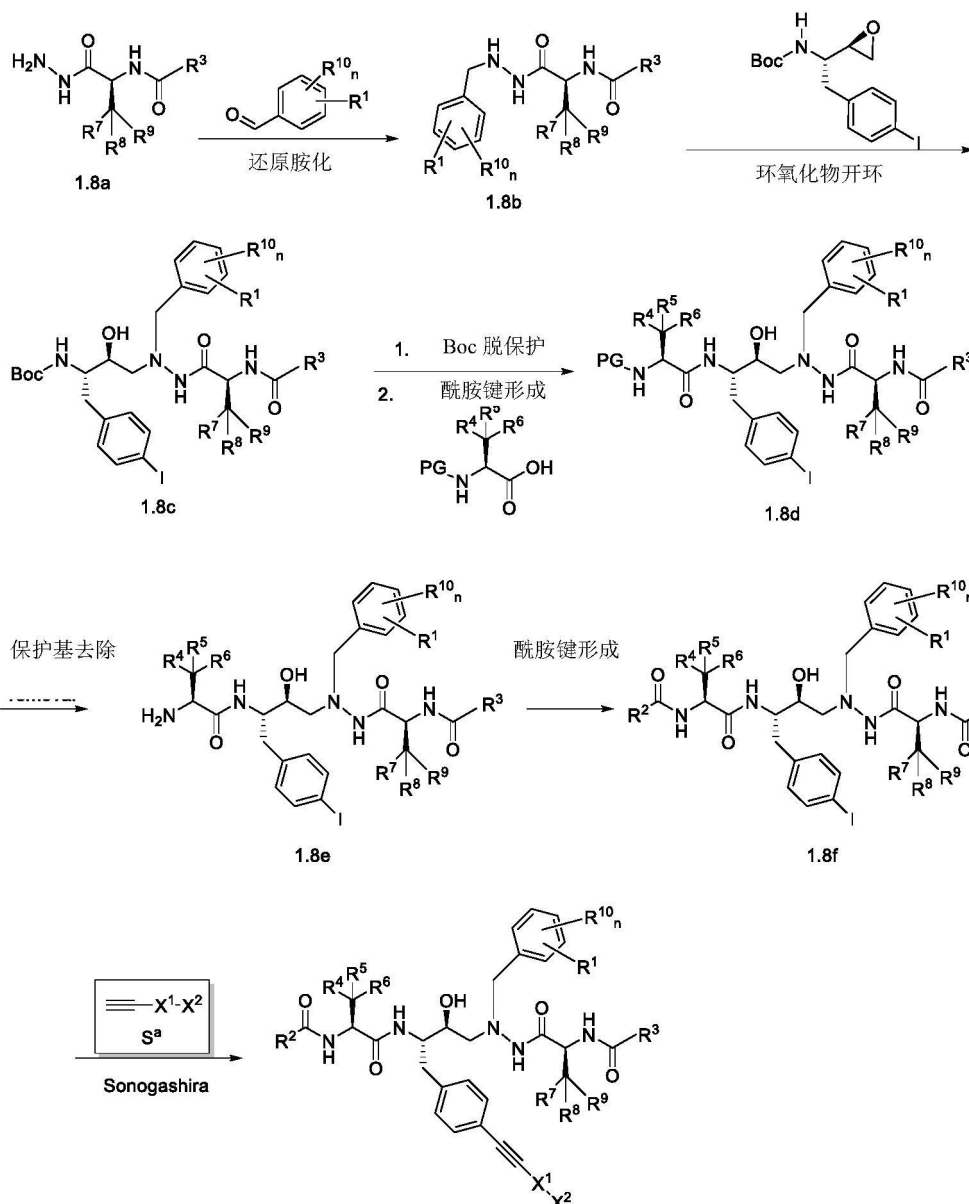
[0420] 根据方案1.6制得实施例212。实施例212提供了用于根据方案1.6转化的示例性反应条件。

[0421] 方案1.7



[0423] 方案1.7显示了Suzuki交叉偶联,然后是Boc脱保护和酰胺键形成的一个实例。示例性的反应条件可见于实施例213中。实施例214-217显示了使用相同的一般策略和适当的酸性氯化物安装不同的R²和R³基团。

[0424] 方案1.8

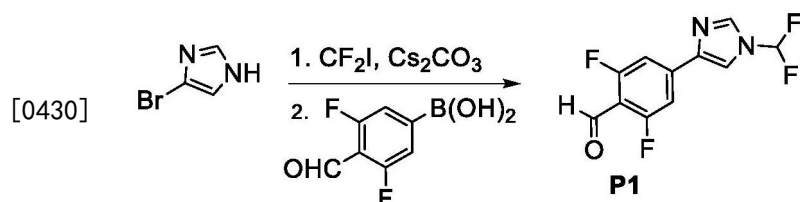


[0426] 方案1.8显示了式I范围内化合物的一般合成,从用经取代苯甲醛(中间体P)还原胺化化合物1.8a开始。用经取代苯甲醛中间体P还原胺化化合物1.8a,得到化合物1.8b。作为非限制性实例,可以用氰基硼氢化钠完成还原胺化。随后将((S)-2-(4-碘苯基)-1-((R)-环氧乙烷-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的环氧化物开环得到化合物1.8c。随后除去Boc,随后形成酰胺键,得到化合物1.8d。作为非限制性实例,可以用三氟乙酸或盐酸完成Boc的去除。作为非限制性实例,可以用羧酸和试剂例如HATU完成酰胺键的形成。随后除去保护基,得到化合物1.8e。随后形成酰胺键,得到化合物1.8f。作为非限制性实例,可以用羧酸和试剂例如HATU完成酰胺键的形成。随后可以进行金属催化偶联,例如Sonogashira-或Suzuki-偶联。化合物1.8d与炔基中间体S^a的Sonogashira偶联得到式I化合物。

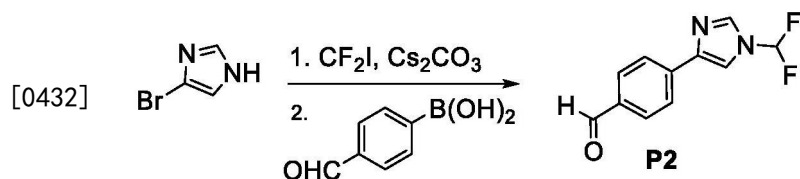
[0427] 实施例221-223是通过这种一般策略制备的。

[0428] 2. 合成中间体

[0429] 2.1合成P中间体



[0431] 4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苯甲醛(P1). 将4-溴-1H-咪唑(1g, 6.8mmol)、碳酸铯(44430mg, 136.36mmol)和二氟碘甲烷(10%wt.于THF中, 20ml, 10.62mmol)在75mL密封容器中的悬浮液在50℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 然后过滤通过Celite。将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并小心浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(17%至47%EtOAc/Hex)纯化以得到1.3g位置异构体混合物。将此混合物与3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(1.6g, 8.58mmol)、XPhos Pd G2(0.4g, 0.26mmol)、2-(双环己基膦)-2',4',6'-三异丙基联苯(0.12g, 0.26mmol)、磷酸三钾(2M, 3.3ml)在二氧六环(11ml)中组合并用氩气脱气10分钟, 然后在100℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 在减压下浓缩, 将残余物用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(23%至92%EtOAc/Hex)纯化以得到期望的异构体P1。MS (ESI) m/z 259.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 10.32 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.16 (t, $J=60.8\text{Hz}$, 1H)。

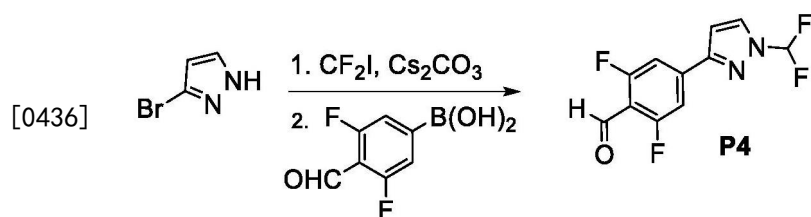


[0433] 4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)苯甲醛(P2). 标题化合物P2的制备根据用于合成中间体P1所提供的方法, 但替代使用(4-甲酰基苯基)硼酸。MS (ESI) m/z 223.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 10.02 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 5H), 7.62 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=60.9\text{Hz}$, 1H)。

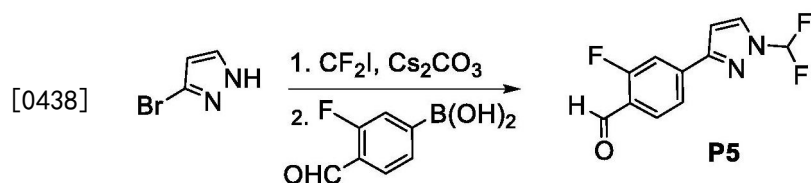


[0435] 4-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氟苯甲醛(P3). 由于放热反应, 在氩气下向配有搅拌棒、侧壁入口的三颈烧瓶中的溴化铜(3.8g, 17mmol)和亚硝酸叔丁酯(2.53ml, 21.25mmol)在MeCN(78mL)中的异质溶液中缓慢加入5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(2g, 14.16mmol), 并在室温和氩气下搅拌过夜。将反应混合物用78mL饱和 NH_4Cl (水性)淬灭并用乙醚萃取, 经有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(10%至50%EtOAc/Hex)纯化。将产物(0.28g, 1.34mmol)与3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(0.5g, 2.69mmol)、XPhos Pd G2(0.15g, 0.09mmol)、2-(双环己基膦)-2',4',6'-三异丙基联苯(45.06mg, 0.09mmol)、磷酸三钾(2M, 1.34ml)在二氧六环(4.9ml)中组合, 并用氩气脱气10分钟, 然后在100℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 在减压下浓缩, 将残余物用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶

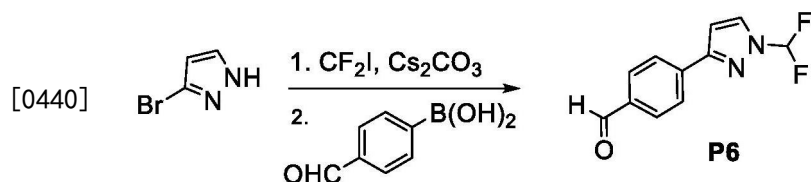
柱色谱(21%至100%EtOAc/Hex)纯化以得到期望的异构体P3。MS (ESI) m/z 267.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 10.37 (s, 1H), 7.56 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=0.7$ Hz, 0H), 2.47 (dt, $J=8.1, 3.7$ Hz, 1H), 1.55 (s, 5H), 1.33 (dd, $J=8.3, 4.1$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J=4.4$ Hz, 5H), 0.92-0.79 (m, 2H)。



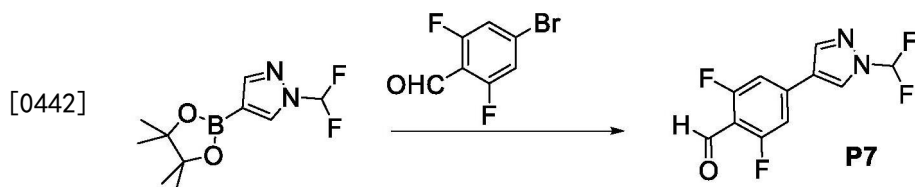
[0437] 合成4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苯甲醛(P4)在150mL压力容器中,将3-溴-1H-吡唑(8g, 54.43mmol)、碳酸铯(53.2g, 163.29mmol)和二氟碘甲烷(10%wt. 于THF中, 200ml, 106.23mmol)的悬浮液在45℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,然后过滤通过Celite。将滤饼用Et₂O(3x 150mL)洗涤。将滤液用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并小心浓缩(20℃浴, 100mb真空)以得到约17g 1.5:1比率的位置异构体,仍然存在溶剂。将此粗材料与3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(12.65g, 68.03mmol)、醋酸钯(0.31g, 1.381mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(1.171g, 3.265mmol)和碳酸钾(22.80g, 164.96mmol)在二氧六环(150mL)和水(50mL)中组合,将混合物用氩气脱气10分钟,然后在100℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,在减压下浓缩,将残余物用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(5%至15%EtOAc/Hex)纯化。将混合级份重结晶(5:1Hex/EtOAc)合并纯产物得到P4。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 10.35 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=60.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)。



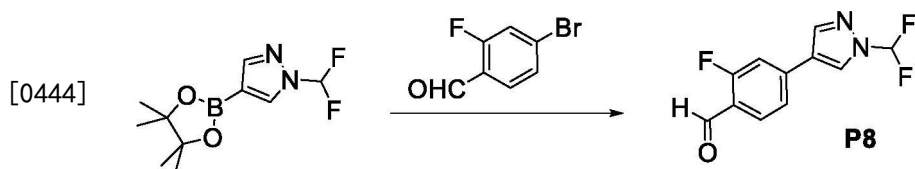
[0439] 合成4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲醛(P5)。标题化合物P5的制备根据用于合成中间体P4所提出的方法,但替代使用(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 10.41 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=8.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 6.55 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)。



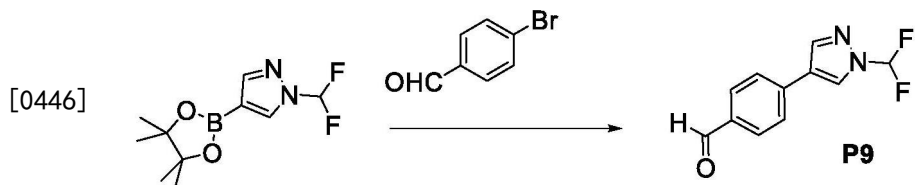
[0441] 合成4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲醛(P6)。标题化合物P6的制备根据用于合成中间体P4所提出的方法,但替代使用(4-甲酰基苯基)硼酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 10.05 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 4H), 7.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)。



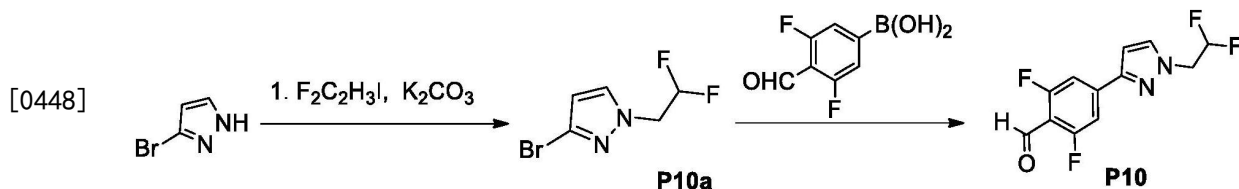
[0443] 合成4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苯甲醛(P7).将管中的1-二氟甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.47g,6.03mmol)、4-溴-2,6-二氟苯甲醛(1.1g,4.98mmol)、醋酸钯(0.03g,0.12mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(0.11g,0.3mmol)和碳酸钾(2.06g,14.93mmol)在水(7ml)和1,4-二氧六环(22ml)中的悬浮液用氩气脱气10分钟,然后将管密封并在100℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,在减压下浓缩,将残余物用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(10%至25%EtOAc/Hex)纯化以得到P7。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.32(s,1H),8.16(s,1H),7.96(s,1H),7.23(t,J=60.4Hz,1H),7.14(d,J=9.5Hz,2H)。



[0445] 合成4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯甲醛(P8).标题化合物P8的制备根据用于合成中间体P7所提出的方法,但替代使用4-溴-2-氟苯甲醛。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.35(d,J=0.7Hz,1H),8.15(d,J=0.7Hz,1H),7.98(q,J=0.8Hz,1H),7.91(dd,J=8.1,7.3Hz,1H),7.42(ddd,J=8.1,1.7,0.8Hz,1H),7.31(dd,J=11.3,1.6Hz,1H),7.23(s,1H)。

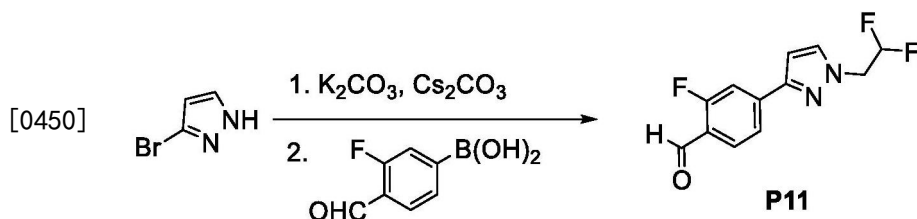


[0447] 合成4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(P9).标题化合物P9的制备根据用于合成中间体P7所提出的方法,但替代使用4-溴苯甲醛。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.02(s,1H),8.16(s,1H),8.01(d,J=0.8Hz,1H),7.96-7.90(m,2H),7.71-7.66(m,2H),7.24(t,J=0.14Hz,1H)。

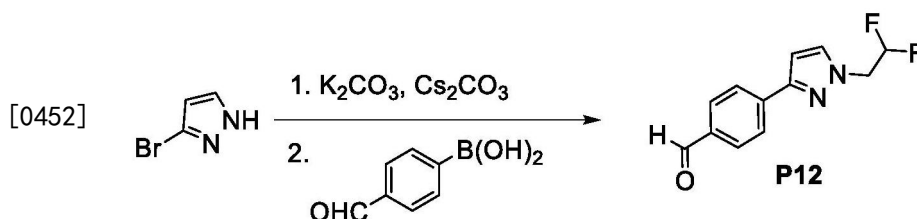


[0449] 合成3-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑(P10a)在35℃下通过加料漏斗向3-溴-1H-吡唑(6g,42.86mmol)和碳酸钾(20.73g,150.03mmol)在DMF(20mL)中的溶液中滴加1,1-二氟-2-碘乙烷(24.68g,128.59mmol)溶液。将反应搅拌过夜,然后冷却至室温,用乙醚/己烷稀释并用盐水和NH₄Cl溶液洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗

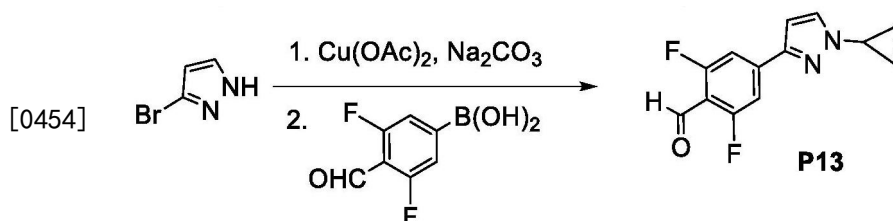
残余物通过硅胶柱色谱(7%至25%EtOAc/Hex)纯化以得到P10a(5.4g 63.6%)。MS (ESI) m/z 211.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 7.36(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.32(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.06(tt, $J=55.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.41(td, $J=13.3, 4.3$ Hz, 2H)。合成4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苯甲醛(P10)将P10a(4.31g, 0.02mol)与3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(4.96g, 24.49mmol)、 $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (570mg, 0.92mmol)和磷酸三钾一水合物(1.0M, 40.82ml)在2-甲基四氢呋喃(20mL)和水(20mL)中组合,将混合物用氩气脱气10分钟,然后在75°C下加热过夜。将反应冷却至室温,将有机层分离,并将水层萃入EtOAc中。将合并的有机层用1M HCl,然后是盐水洗涤,过滤,在减压下浓缩,将残余物用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,重结晶(1:3EtOAc/己烷)。分离的固体含有期望的异构体和未反应的硼酸的混合物。将此混合物通过硅胶柱色谱(70%至100%DCM/Hex)纯化以得到P10(2.3g, 41%) MS (ESI) m/z 273.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 10.34(d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.47-7.38(m, 2H), 6.67(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.15(tt, $J=55.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.52(td, $J=13.5, 4.3$ Hz, 2H)。



[0451] 合成4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2-氟苯甲醛(P11)。标题化合物P11的制备根据用于合成中间体P10所提出的方法,但替代使用(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸。 1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 10.34(d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.89(dd, $J=8.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.70-7.58(m, 2H), 7.54(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.33(dt, $J=8.0, 1.0$ Hz, 0H), 7.26(dd, $J=10.7, 1.5$ Hz, 0H), 6.68(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.42(d, $J=1.9$ Hz, 0H), 6.15(tt, $J=55.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.52(td, $J=13.5, 4.3$ Hz, 2H)。

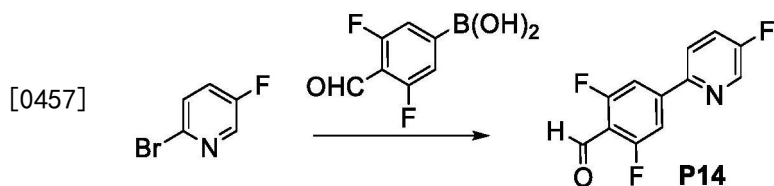


[0453] 合成4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苯甲醛(P12)。标题化合物P12的制备根据用于合成化合物P10所提出的方法,但替代使用(4-甲酰基苯基)硼酸。MS (ESI) m/z 273.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 10.34(d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.47-7.38(m, 2H), 6.67(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.15(tt, $J=55.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.52(td, $J=13.5, 4.3$ Hz, 2H)。

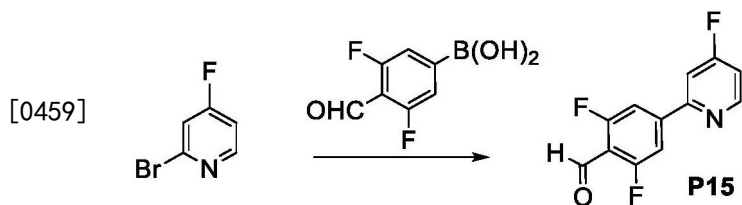


[0455] 合成4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醛(P13)将无水乙酸铜(II)(3.7g,20.41mmol)和2,2'-联吡啶(3.2g,20.41mmol)在DCE(40mL)中的悬浮液脱气,加温至50℃,并搅拌10分钟,然后加至DCE(60mL)中的3-溴-1H-吡啶(3g,20.41mmol)、环丙基硼酸(5.3g,20.41)和碳酸钠(4.8g,44.91mmol)。将反应在65℃下搅拌48h。将反应混合物冷却至室温,过滤通过Celite烧结料,并用EtOAc冲洗。将滤液在减压下浓缩,将残余物在EtOAc和NH₄Cl溶液之间分配,将有机层用NH₄Cl、Na₂CO₃溶液盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并通过硅胶柱色谱(10%至35%EtOAc/Hex)纯化以得到3-溴-1-环丙基-1H-吡啶。

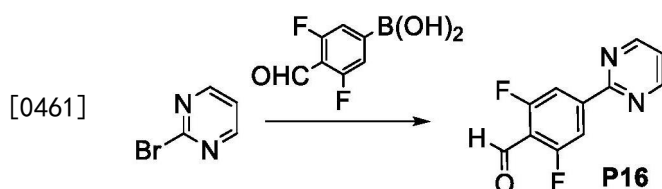
[0456] 将3-溴-1-环丙基-1H-吡啶(1.5g,8.18mmol)与3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(1.8g,9.8mmol)、PdCl₂(tBu₂PPh)₂(0.29g,0.41mmol)和磷酸三钾一水合物(4.71g,20.45mmol)在2-甲基四氢呋喃(60mL)和水(60mL)中组合,用氩气脱气10分钟,然后加热至回流共3h。将反应混合物冷却至室温,将有机层分离并将水层萃入EtOAc中。将合并的有机层用1M HCl,然后是盐水洗涤,过滤并在减压下浓缩,将残余物用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将此混合物通过硅胶柱色谱(50%至100%DCM/Hex-10%EtOAc/DCM)纯化以得到P13(1.2g,49%) MS (ESI) m/z 249.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.33(s,1H),7.52(d,J=2.4Hz,1H),7.42(d,J=10.1Hz,2H),6.57(d,J=2.4Hz,1H),3.66(tt,J=7.4,3.9Hz,1H),1.26-1.15(m,2H),1.09(qd,J=5.7,2.4Hz,2H)。



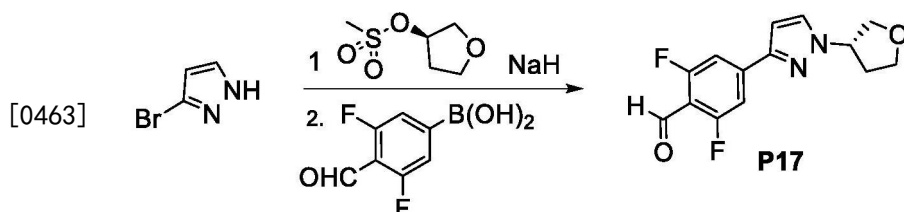
[0458] 合成2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-2-基)苯甲醛(P14)。将2-溴-5-氟吡啶(0.95g,5.39mmol)、3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(0.8g,4.3mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(302mg,0.43mmol)和碳酸钾(1.49g,10.76mmol)在DME(10ml)和水(5ml)的混合物中的悬浮液用氩气脱气10分钟,然后在85℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,在减压下浓缩,将残余物用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(10%至20%EtOAc/Hex)纯化以得到P14(122mg,12%)。MS (ESI) m/z 238.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.38(d,J=1.2Hz,1H),8.59(d,J=2.8Hz,1H),7.78(ddd,J=8.8,4.2,0.6Hz,1H),7.68-7.60(m,2H),7.55(ddd,J=8.8,7.8,2.9Hz,1H)。



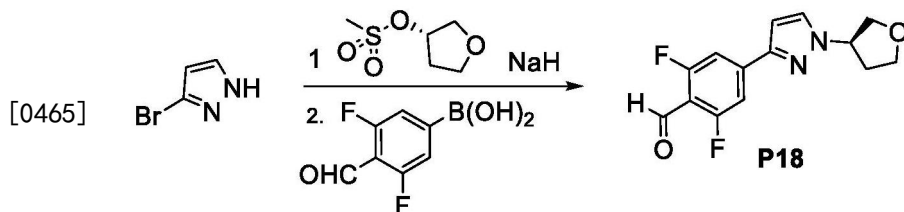
[0460] 合成2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-2-基)苯甲醛(P15)。标题化合物P15的制备根据用于合成化合物P14所提出的方法,但替代使用2-溴-4-氟吡啶。MS (ESI) m/z 238.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.39(s,1H),8.70(dd,J=8.6,5.5Hz,1H),7.67(d,J=9.9Hz,3H),7.48(dd,J=9.8,2.3Hz,1H),7.11(ddd,J=7.9,5.5,2.3Hz,1H)。



[0462] 合成2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苯甲醛(P16).将1,2-二甲氧基乙烷(30ml)中的2-溴吡啶(1g,6.29mmol)和四(三苯基膦)钯(218.05mg,0.19mmol)脱气5分钟,然后加入水(15ml),然后是3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(1.4g,7.55mmol)和碳酸氢钠(1.0M于THF中,1.59g,18.87mmol)。将反应混合物在85℃下加热过夜。冷却至室温后,将混合物用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(0%至40%EtOAc/Hex纯化以得到P16。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.42(d,J=1.0Hz,1H),8.87(d,J=4.9Hz,2H),8.16-8.03(m,2H),7.32(t,J=4.8Hz,1H)。

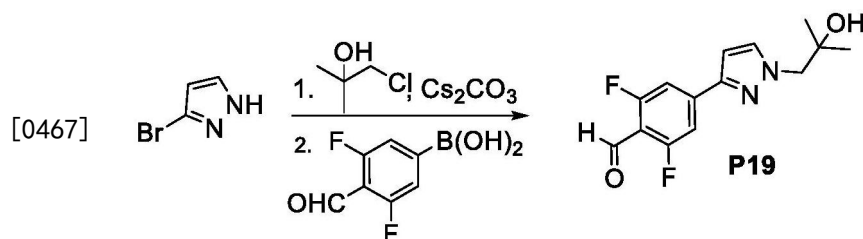


[0464] (S)-2,6-二氟-4-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲醛(P17)向在冰浴中冷却的3-溴-1H-吡唑(583mg,3.97mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入氢化钠(60%油分散体,241mg,6.03mmol)。搅拌1.5h后,加入甲磺酸(R)-四氢呋喃-3-酯(参考文献:PCT国际申请2013068458)(998mg,6.01mmol)在DMF(5mL)中的溶液并将反应混合物加热至100℃过夜。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,在真空下浓缩并将粗残余物通过硅胶柱色谱(20%至40%EtOAc/Hex纯化以得到(S)-3-溴-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑(0.17g,0.78mmol),将此材料在20mL微波管中与3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(0.19g,1mmol)、醋酸钯(6.5mg,0.03mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(21.4mg,0.06mmol)和碳酸钾(0.33g,2.4mmol)在水(2ml)和1,4-二氧六环(6ml)的混合物中组合,将混合物用氩气脱气5分钟。将反应在100℃下微波处理1.5h,然后冷却至室温,在真空下浓缩,然后用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将此混合物通过硅胶柱色谱(20%至40%EtOAc/hex)纯化以得到P17。MS(ESI)m/z 279.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.32(d,J=1.0Hz,1H),7.55(d,J=2.4Hz,1H),7.48-7.34(m,2H),6.62(d,J=2.4Hz,1H),5.03(ddt,J=8.2,5.8,3.4Hz,1H),4.31-4.03(m,4H),3.98(td,J=8.6,5.5Hz,1H),2.51(dtd,J=13.4,8.3,7.1Hz,1H),2.43-2.28(m,1H)。

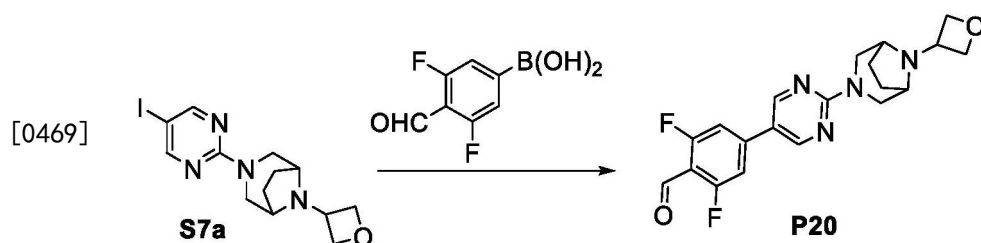


[0466] (R)-2,6-二氟-4-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)苯甲醛(P18).标题化合物P18的制备根据用于合成化合物P17所提出的方法,但替代使用甲磺酸(S)-四氢呋喃-3-酯

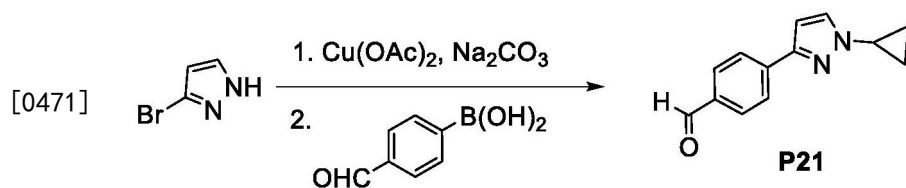
(参考文献:PCT国际申请2013068458)。MS (ESI) m/z 279.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 10.34 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 2H), 6.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.04 (ddt, $J=9.0, 6.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.27-4.04 (m, 4H), 3.99 (td, $J=8.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.52 (dtd, $J=13.3, 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.38 (dddd, $J=13.3, 8.0, 5.5, 3.4$ Hz, 1H)。



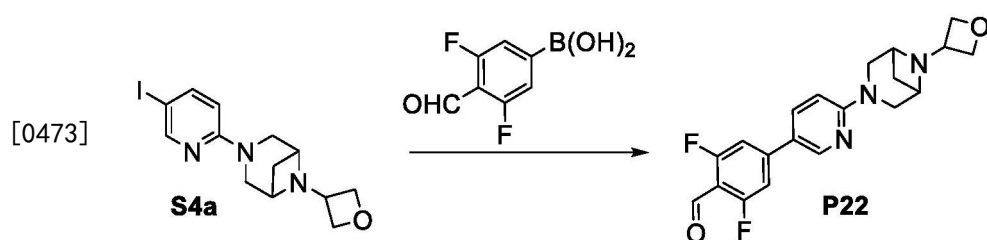
[0468] 2,6-二氟-4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-3-基)苯甲醛 (P19) 标题化合物 P19 的制备根据用于合成化合物 P4 所提出的方法, 但替代使用 1-氯-2-甲基丙-2-醇。MS (ESI) m/z 281.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 10.33 (s, 1H), 7.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.22 (s, 7H)。



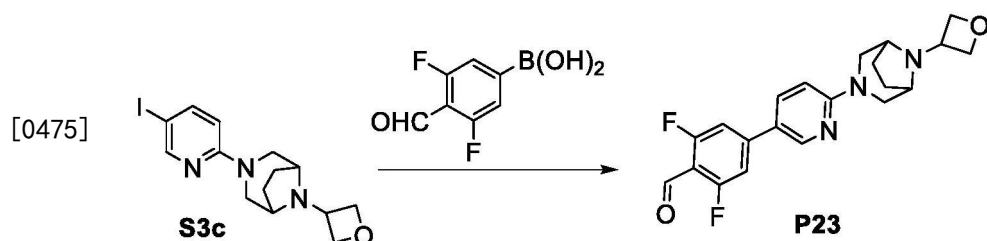
[0470] 合成 2,6-二氟-4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-5-基)苯甲醛 (P20)。将 S7a (0.14g, 3.7mmol), (3,5-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸 (110.29mg, 5.9mmol)、碳酸钾 (0.15g, 1mmol) 和四(三苯基膦)钯 (20mg, 0.19mmol) 在二氧六环 (15ml) 和水 (15ml) 的混合物中的悬浮液脱气 10 分钟。将反应混合物在 85℃ 下加热 3h。冷却至室温后, 将混合物用 EtOAc 稀释并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱 (0% 至 40% EtOAc/Hex 纯化以得到 P20 (99mg, 62%)。MS (ESI) m/z 387.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 10.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.40 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.33-3.02 (m, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 1.55 (s, 2H)。



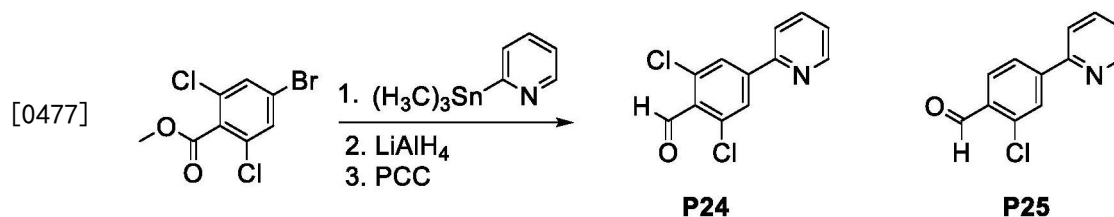
[0472] 合成 4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)苯甲醛 (P21)。标题化合物 P21 的制备根据用于合成化合物 P13 所提出的方法, 但替代使用 (4-甲酰基苯基)硼酸。MS (ESI) m/z 213.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 10.01 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.66 (tt, $J=7.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H)。



[0474] 合成2,6-二氟-4-(6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)苯甲醛 (P22) 将S4a (0.53g, 1mmol)、(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸 (413.8mg, 2.0mmol)、和碳酸钾 (0.16g, 4mmol) 和 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (0.02g, 0.37mmol) 在二氧六环 (15ml) 和水 (15ml) 的混合物中的悬浮液脱气10分钟。将反应混合物在60℃下加热3h。冷却至室温后,将混合物用EtOAc稀释并用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(1%至15% (MeOH/(1% Et_3N 于EtOAc中))纯化以得到P22 (470mg, 85%)。MS (ESI) m/z 372.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 10.34 (s, 1H), 8.52 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.71 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 3.57 (s, 4H), 2.78 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 1.64 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H)。

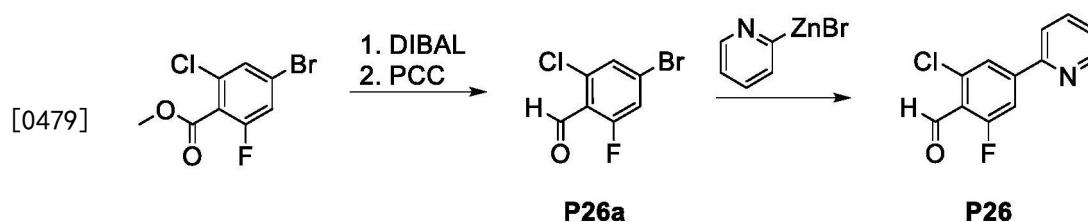


[0476] 合成2,6-二氟-4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苯甲醛 (P23) 标题化合物P23的制备根据用于合成化合物P20所提出的方法,但替代使用S3c。MS (ESI) m/z 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



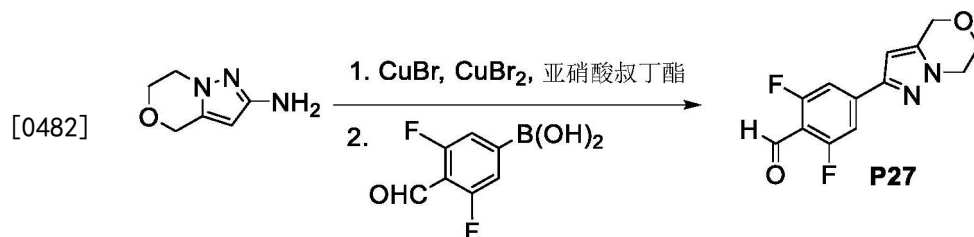
[0478] 合成2,6-二氯-4-(吡啶-2-基)苯甲醛 (P24) and 2-氯-4-(吡啶-2-基)苯甲醛 (P25)。在密封管中,将4-溴-2,6-二氯苯甲酸甲酯 (3.18g, 11.2mmol) 和2-(三甲基甲锡烷基)吡啶 (1.94ml, 11.2mmol) 和四(三苯基膦)钯 (647.1mg, 0.56mmol) 悬浮在DMF (25mL) 中。将混合物用氩气脱气10分钟,加热至100℃共18小时,然后置于室温。48h后,将反应用EtOAc稀释并用KF (3g于50mL水中) 和盐水 (3x) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(0%至20% EtOAc/己烷)纯化以得到2,6-二氯-4-(吡啶-2-基)苯甲酸甲酯 (1.5g, 47.5%)。将此材料溶于THF (25mL) 中,冷却至0℃,然后缓慢加入氢化铝锂 (0.4g, 10.63mmol),加入完成后,将反应混合物缓慢加温至室温并搅拌1h,然后冷却回0℃,缓慢加入水 (500uL) (剧烈气体逸出),然后是NaOH (2M, 500uL),然后是水 (1500uL)。将浆液在室温下搅拌。1h后,加入 Na_2SO_4 ,然后将混合物过滤通过Celite。将固体用 Et_2O (~200mL)

冲洗,并将滤液在减压下浓缩,将残余物用EtOAc稀释并用水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物(1.5g, 5.9mmol)与氯铬酸吡啶鎓(1.91g, 8.85mmol)和Celite(700mg, 7mmol)组合,加入DCM(10mL)并将反应混合物在室温下搅拌48h。将反应过滤通过具有一小二氧化硅塞的Celite烧结料,并用DCM/EtOAc冲洗若干次,然后将滤液经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到P24(392mg, 26.3%)。MS (ESI) m/z 252.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.74 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.83 (ddd, J=8.0, 7.4, 1.8Hz, 1H), 7.77 (dt, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.2Hz, 1H) 和P25(195mg, 15.2%)。MS (ESI) m/z 218.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.52 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.74 (ddd, J=4.8, 1.7, 1.0Hz, 1H), 8.17 (dd, J=1.6, 0.5Hz, 1H), 8.07-7.95 (m, 2H), 7.91-7.75 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 1H)。



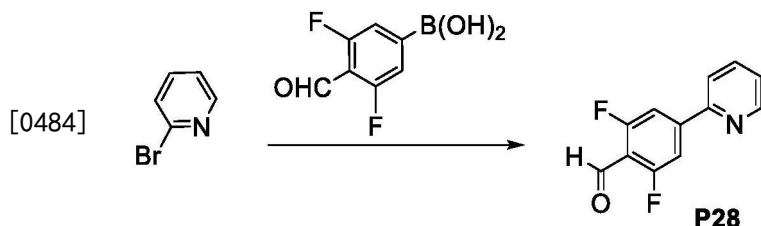
[0480] 合成4-溴-2,6-二氟苯甲醛(P26a)向-78℃下的4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸甲酯(5.6g, 20.94mmol)在DCM(100mL)中的溶液中滴加二异丁基氢化铝(1.0M于甲苯中, 60ml)。4.5h后,将反应混合物用MeOH(2.4mL),然后是NaOH(6.0M, 2.4mL),然后是水(5mL)淬灭。将反应搅拌1小时,然后加入Na₂SO₄,过滤,并在真空下浓缩,将残余物(4.96g, 20.71mmol)溶于DCM(100mL)中并冷却至5℃,然后加入氯铬酸吡啶鎓(6.27g, 0.03mol)并将混合物搅拌过夜,使其缓慢升温至室温。加入硅胶(10g),将混合物过滤通过1.5英寸硅胶塞,用5:1DCM/EtOAc洗脱以得到P26a(4.67g, 92%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.38 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, J=9.7, 1.8Hz, 1H)。¹⁹F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ -113.31 (d, J=9.7Hz)。

[0481] 合成2-氯-6-氟-4-(吡啶-2-基)苯甲醛(P26)在室温下向P26a(2.5g, 10.53mmol)和Pd(tBu₂PPh)₂Cl₂(213mg, 0.34mmol)在甲基四氢呋喃(7mL)中的溶液中加入2-吡啶溴化锌(0.5M于THF中, 28.43ml)。将反应用Ar脱气10分钟,然后加温至60℃。3h后,将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用NH₄Cl饱和溶液洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(3%-35% EtOAc于1:1DCM/己烷中)纯化以得到P26(1.09g, 41%)。MS (ESI) m/z 236.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.49 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.74 (ddd, J=4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 7.96 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.8Hz, 0H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.78 (q, J=1.1Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.36 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.2Hz, 1H)。¹⁹F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ -114.35 (d, J=11.6Hz)。

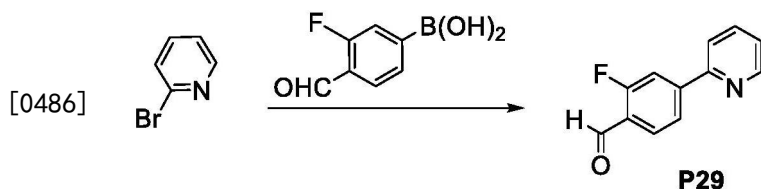


[0483] 合成4-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲醛(P27)。在15℃下将CH₃CN(5mL)中的6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-胺(1g, 0.01mol)与

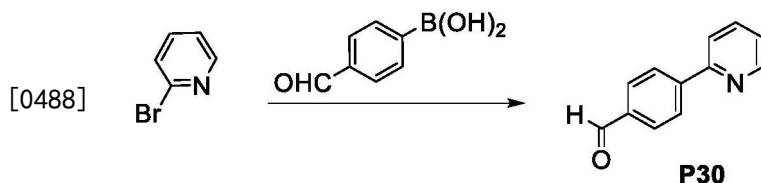
溴化亚铜(1.24g, 0.01mol)和溴化铜(16.05mg, 0.07mmol)组合, 然后非常缓慢地加入亚硝酸叔丁酯(1.11ml, 0.01mol)并将反应搅拌过夜。将混合物用 NH_4Cl 水溶液淬灭, 用DCM稀释, 分离各层, 并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(7%-40%EtOAc/己烷)纯化, 将产物(0.59g, 2.91mmol)与3,5-二氟-4-甲酰基苯基硼酸(0.81g, 4.36mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (0.08g, 0.12mmol)和磷酸三钾一水合物(1.67g, 7.27mmol)在2-甲基四氢呋喃(25mL)和水(60mL)中组合, 用氩气脱气10分钟, 然后加热至回流共3h。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用水、5%柠檬酸溶液和盐水洗涤。将分离的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物自EtOAc/醚结晶以得到P27(486mg, 63%) MS (ESI) m/z 265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



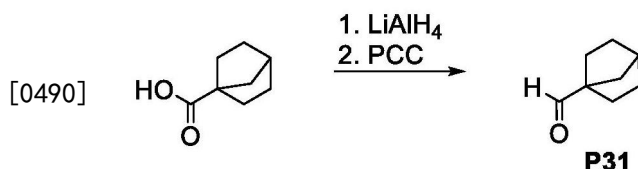
[0485] 合成2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苯甲醛(P28)。标题化合物P28的制备根据用于合成化合物P20所提出的方法, 但替代使用2-溴吡啶。MS (ESI) m/z 202.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[0487] 合成2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苯甲醛(P29)。标题化合物P29的制备根据用于合成化合物P20所提出的方法, 但替代使用2-溴吡啶和(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸。MS (ESI) m/z 220.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

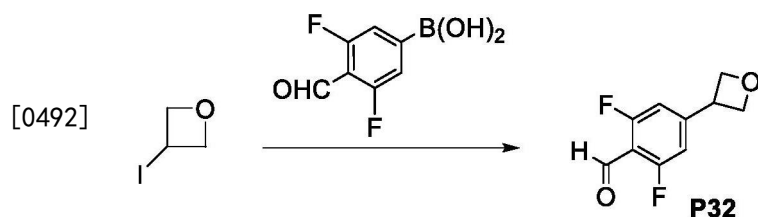


[0489] 合成4-(吡啶-2-基)苯甲醛(P30)。标题化合物P30的制备根据用于合成化合物P20所提出的方法, 但替代使用2-溴吡啶和(4-甲酰基苯基)硼酸。MS (ESI) m/z 184.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

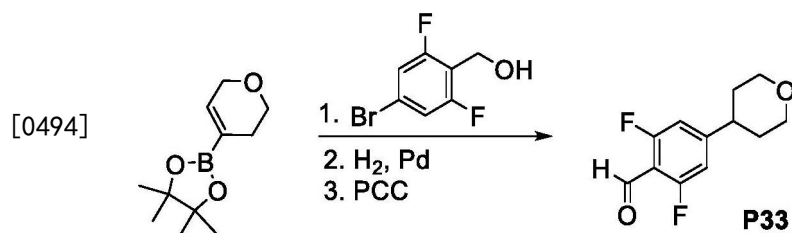


[0491] 合成二环[2.2.1]庚烷-1-甲醛(P31)将二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸(1000mg, 0.01mol)溶于甲基四氢呋喃(3mL)中, 冷却至 0°C , 然后缓慢加入氢化铝锂(0.5g, 14mmol), 加入完成后, 将反应混合物缓慢加温至室温并搅拌2h, 将混合物冷却回 0°C , 缓慢加入水(540uL)(剧烈气体逸出), 然后是NaOH(2M, 540uL), 然后是水(1500uL)。将浆液在室温下搅拌。1h后, 加入 Na_2SO_4 , 然后将混合物过滤通过Celite。将固体用DCM($\sim 200\text{mL}$)冲洗, 并将滤液在减压下浓缩。将粗残余物(900mg, 7.13mmol)溶于DCM(10mL)中, 在冰浴中冷却, 并与氯

铬酸吡啶鎓(2.61g,12.12mmol)和Celite(700mg,7mmol)组合,使反应缓慢升温至室温并搅拌48h。将反应过滤通过具有小硅胶塞的Celite烧结料,并用DCM冲洗若干次,然后将滤液在减压和5℃下浓缩以得到P31(1.7g,95%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.85(s,1H),2.41(td, $J=4.2,2.1$ Hz,1H),2.04-1.27(m,10H)。

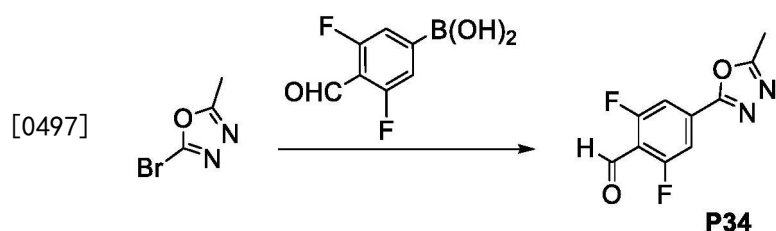


[0493] 合成2,6-二氟-4-(氧杂环丁-3-基)苯甲醛(P32)在密封管中,将3-碘-氧杂环丁烷(0.24ml,3mmol)、(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸(250mg,1.34mmol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(18.05mg,0.07mmol)Ni(NO₃)₂·6H₂O(19.55mg,0.07mmol)和碳酸钾(557.51mg,4.03mmol)在1,4-二氧六环(5ml)中组合。将混合物用氩气脱气10分钟,加热至80℃共12小时,然后冷却至室温。48h后,将反应用EtOAc稀释并用盐水(2x)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(10%至30%EtOAc/己烷)纯化以得到P32(49mg,18%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 10.26(d, $J=1.2$ Hz,1H),6.99(d, $J=9.5$ Hz,2H),5.04(dd, $J=8.2,6.3$ Hz,2H),4.62(t, $J=6.3$ Hz,2H),4.14(tt, $J=8.2,6.2$ Hz,1H)。

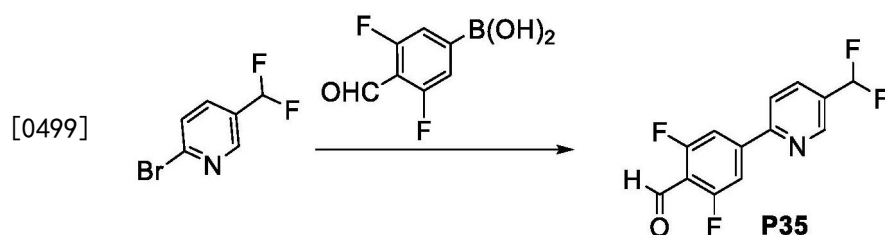


[0495] 合成2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲醛(P33)将3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(414.48mg,1.97mmol)、4-溴-2,6-二氟苄醇(0.4g,2mmol)、四(三苯基膦)钯(103.63mg,0.09mmol)和碳酸钠(2M,2.24mL)在1,4-二氧六环(6ml)中组合。将混合物用氩气脱气10分钟,加热至80℃共12小时,然后冷却至室温。将反应用EtOAc稀释,并用盐水(2x)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(20%至50%EtOAc/己烷)纯化,将产物(405mg,1.79mmol)溶于EtOAc(8mL)中,加入钯(10%于C上,38.1mg,0.36mmol)并将混合物在室温和氢气下搅拌18h。将混合物过滤通过Celite,并用EtOAc冲洗若干次,将滤液在减压下浓缩。

[0496] 将粗残余物(450mg,1.97mmol)溶于DCM(10mL)中并与氯铬酸吡啶鎓(637.49mg,2.96mmol)组合,将反应在室温下搅拌48h。然后将反应过滤通过Celite并用DCM冲洗若干次,将滤液在减压下浓缩以得到P33。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 10.28(d, $J=1.2$ Hz,1H),6.85(d, $J=10.0$ Hz,2H),4.08(dt, $J=11.5,3.2$ Hz,2H),3.60-3.33(m,2H),2.90-2.71(m,1H),1.83-1.70(m,4H)。



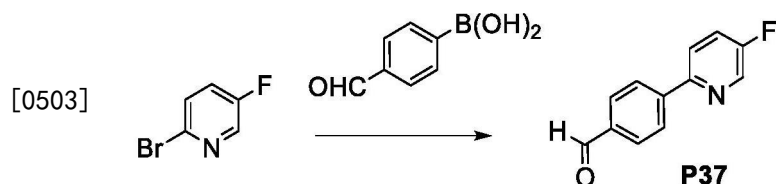
[0498] 合成2,6-二氟-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醛(P34).标题化合物P34的制备根据用于合成化合物P1所提出的方法,但替代使用2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑。MS (ESI) m/z 225.1 $[M+H]^+$ 。



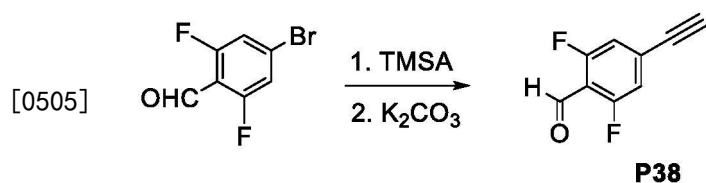
[0500] 合成4-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲醛(P35).标题化合物P35的制备根据用于合成化合物P1所提出的方法,但替代使用2-溴-5-(二氟甲基)吡啶。MS (ESI) m/z 270.1 $[M+H]^+$ 。



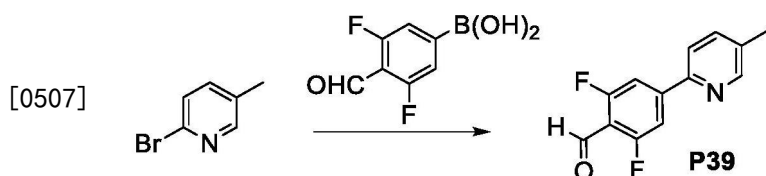
[0502] 合成2,6-二氟-4-(吡嗪-2-基)苯甲醛(P36).将4-溴-2,6-二氟苯甲醛(2g, 9.05mmol)、双(频那醇合)二硼(3.22g, 12.67mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷(739.04mg, 0.9mmol)和乙酸钾(1776.34mg, 18.1mmol)在1,4-二氧六环(18mL)中的混合物加热至90℃共12小时。冷却至室温后,加入2-溴吡嗪(1.64ml, 18.1mmol)、四(三苯基膦)钯(1.05g, 0.9mmol)和碳酸钾(2M, 11.31ml)。将混合物通过抽真空脱气并用Ar(3x)回充,然后将反应加热至90℃ 12小时,冷却至室温,用EtOAc稀释并用盐水饱和溶液洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(0%-100%EtOAc/DCM/)纯化以得到P36 MS (ESI) m/z 221.1 $[M+H]^+$ 。



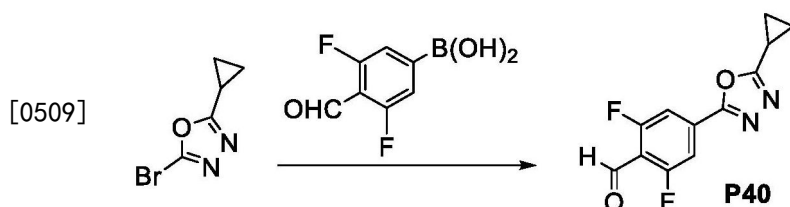
[0504] 合成4-(5-氟吡啶-2-基)苯甲醛(P37).标题化合物P37的制备根据用于合成化合物P14所提出的方法,但替代使用(4-甲酰基苯基)硼酸。MS (ESI) m/z 202.14 $[M+H]^+$ 。



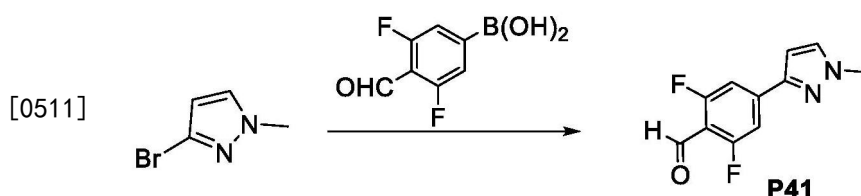
[0506] 合成4-乙炔基-2,6-二氟苯甲醛(P38)。将4-溴-2,6-二氟苯甲醛反应剂2(6g, 27.15mmol)、CuI(517.06mg, 2.71mmol) PdCl₂(tBu₂PPh)₂(955.53mg, 1.36mmol) 三甲基硅基乙炔(7.67ml, 54.3mmol)在CH₃CN(50mL)/Et₃N(10mL)的3:1混合物中的溶液用氩气脱气10分钟。将反应混合物加热至70℃共18h。冷却至室温后,将混合物过滤通过硅胶,将滤液浓缩并通过硅胶柱色谱(1%-15%EtOAc/Hex)纯化,将产物溶于MeOH(5ml)中并加入碳酸钾(1876.01mg, 13.57mmol),将混合物在室温下搅拌。20分钟后,将反应浓缩至干,然后用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥以得到p38(2.99g, 66%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ10.30(d, J=1.1Hz, 1H), 7.04(d, J=9.1Hz, 2H), 0.26(s, 9H)。



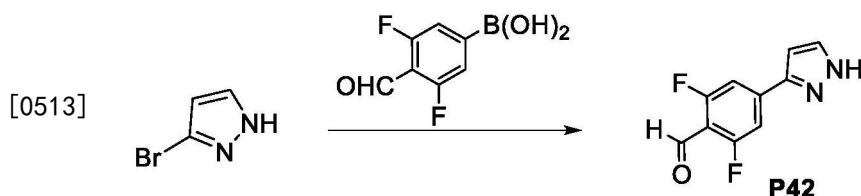
[0508] 合成2,6-二氟-4-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲醛(P39)。标题化合物P39的制备根据用于合成化合物P16所提出的方法,但替代使用2-溴-5-甲基吡啶。



[0510] 合成4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氟苯甲醛(P40)。标题化合物P40的制备根据用于合成化合物P1所提出的方法,但替代使用2-溴-5-环丙基-1,3,4-噁二唑。MS(ESI)m/z 251.1[M+H]⁺。

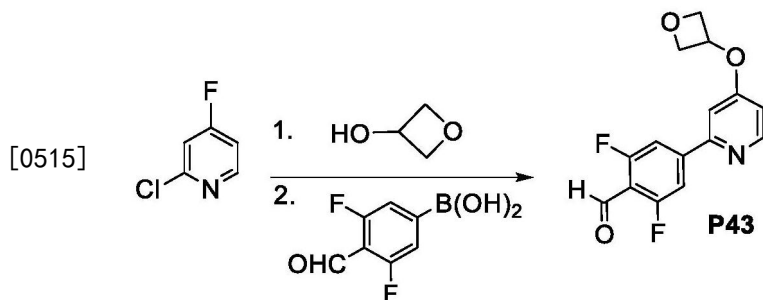


[0512] 合成2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲醛(P41)将3-溴-1-甲基-1H-吡唑(0.14g, 3.7mol)、(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸(9.19g, 49.43mmol)、碳酸钠(8.72g, 82.27mmol)和四(三苯基膦)钯(1.9g, 1.64mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(84ml)和水(36ml)的混合物中的溶液脱气10分钟。将反应混合物在100℃下加热18h。冷却至室温后,将混合物稀释,真空浓缩,然后用EtOAc稀释并用盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(20%至40%EtOAc/Hex纯化以得到P41。MS(ESI)m/z 223.3[M+H]⁺。

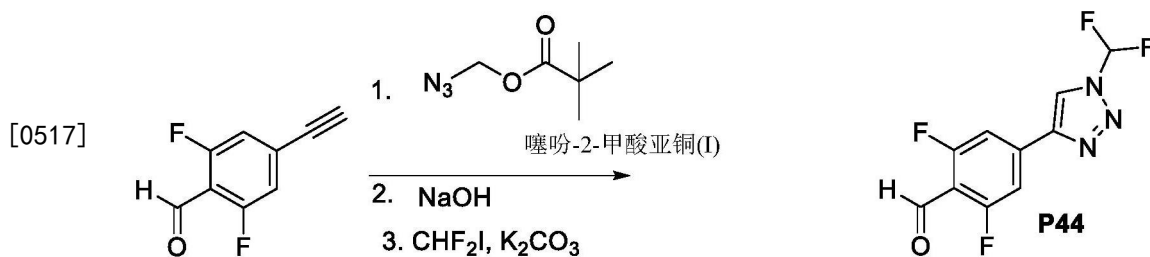


[0514] 合成2,6-二氟-4-(1H-吡唑-3-基)苯甲醛(P42)。标题化合物P42的制备根据用于

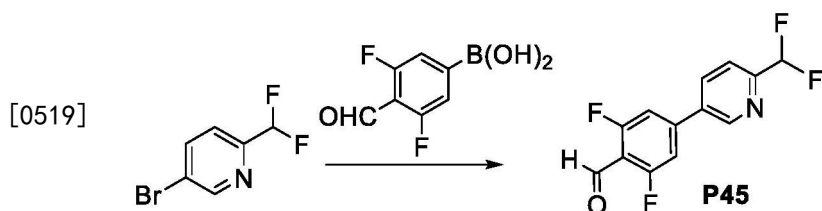
合成化合物P1所提出的方法,但替代使用3-溴-1H-吡啶。MS (ESI) m/z 209.1 $[M+H]^+$ 。



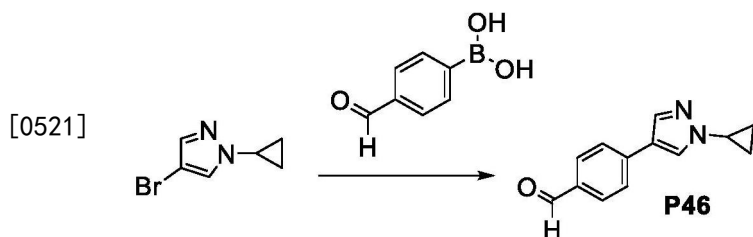
[0516] 合成2,6-二氟-4-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶-2-基)苯甲醛(P43)。向NaH(60%, 310.79mg, 7.77mmol)在THF(11mL)中的悬浮液中滴加氧杂环丁-3-醇(0.42mL, 6.66mmol),将混合物搅拌30分钟,然后加入2-氯-4-氟吡啶(0.5mL, 5.55mmol)。将反应混合物搅拌过夜,用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(30%至60%EtOAc/Hex)纯化,将产物(849mg, 4.57mmol)与(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸(1020.52mg, 5.49mmol)、碳酸钾(2M, 5.49mL)和Pd(dppf) Cl_2 (279.29mg, 0.46mmol)在DME(23mL)中组合,将混合物通过抽真空脱气并用Ar(5x)回充,加热至回流共3h。冷却至室温后,将混合物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(30%至60%EtOAc/Hex)纯化以得到P43(1.22g, 80%)。MS (ESI) m/z 292.1 $[M+H]^+$ 。



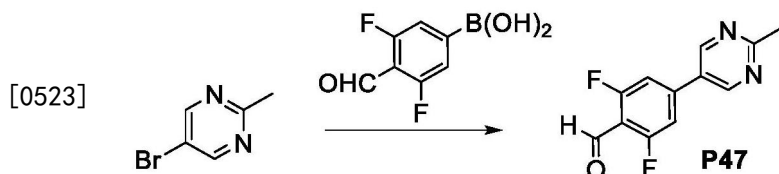
[0518] 合成4-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,6-二氟苯甲醛(P44)。将4-乙炔基-2,6-二氟苯甲醛(1.5g, 9.0mmol)溶于THF(10mL)中。经5分钟加入噻吩-2-甲酸亚铜(I)(115.71mg, 0.9mmol),然后是新戊酸叠氮甲酯(2.1mL, 13.5mmol)。15分钟后,通过LCMS分析观察到完全转化。将反应用 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭,并将中间体产物萃入乙酸乙酯中,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗混合物在40mL1:1MeOH:EtOH中浆化,并加入NaOH水溶液(2M, 9.9mL, 19.9mmol)。30分钟后,加入 $NaHCO_3$ 水溶液,并将中间体产物萃入乙酸乙酯中,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。使用THF(20mL)将粗产物转移至含有碳酸钾(4.4g, 32mmol)和磁力搅拌棒的500mL压力容器中。加入二氟碘甲烷溶液(10%于THF中, 68mL, 36mmol)并将容器密封。将混合物在50℃下搅拌过夜。将粗混合物过滤,真空浓缩并通过快速柱色谱(0→25%EtOAc于1:1己烷:DCM中)纯化。期望的位置异构体是主要成分,并在中部级份中分离。 1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.36(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.62(t, $J=58.8$ Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 2H)。 ^{19}F NMR(377MHz, 氯仿-d) δ -95.78(d, $J=58.9$ Hz), -113.68(d, $J=9.2$ Hz)。



[0520] 合成4-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲醛(P45).标题化合物P45的制备根据用于合成化合物P16所提出的方法,但替代使用5-溴-2-(二氟甲基)吡啶。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.40(s, 1H), 8.94-8.79(m, 1H), 8.04(dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=9.3$ Hz, 2H), 6.70(t, $J=55.2$ Hz, 1H)。¹⁹F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ -113.37(d, $J=9.3$ Hz), -116.56(d, $J=55.5$ Hz)。

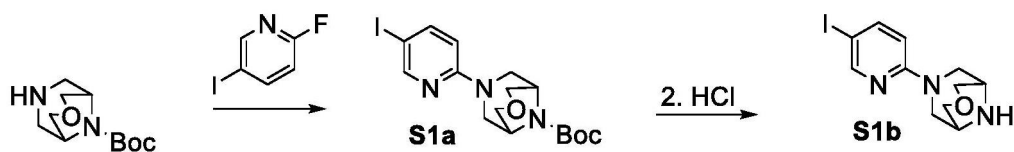


[0522] 合成4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(P46).标题化合物P46的制备根据用于合成化合物P7所提出的方法,但替代使用(4-甲酰基苯基)硼酸和4-溴-1-环丙基-1H-吡唑。MS (ESI) m/z 213.2 $[M+H]^+$ 。

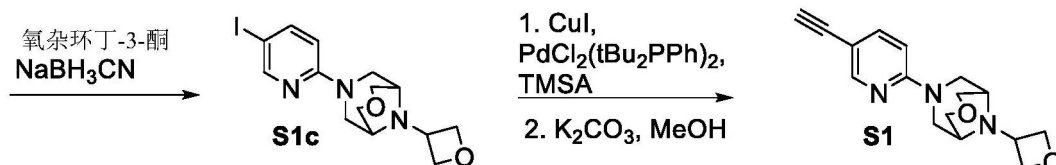


[0524] 合成2,6-二氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲醛(P47).标题化合物P47的制备根据用于合成化合物P16所提出的方法,但替代使用5-溴-2-甲基嘧啶。MS (ESI) m/z 235.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.38(t, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.86(s, 2H), 7.30-7.14(m, 3H), 2.82(s, 3H)。

[0525] 2.2合成S中间体



[0526]



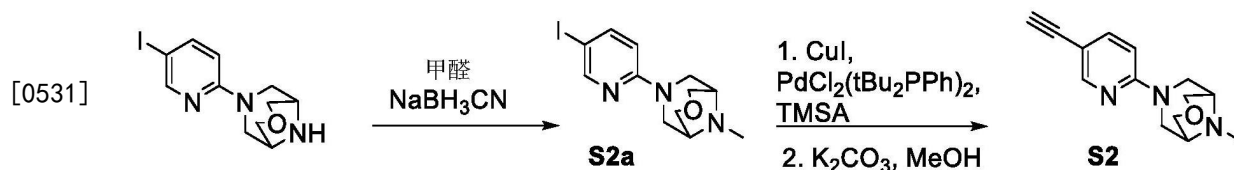
[0527] 合成7-(5-碘吡啶-2-基)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸叔丁酯(S1a).将3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸叔丁酯(1g, 4.38mmol)、2-氟-5-碘吡啶(1.12g, 5.04mmol)和碳酸钠(0.84g, 7.88mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(4ml)中的溶液

在85℃下加热过夜。将混合物冷却至室温,用水稀释并萃入DCM中。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化以得到S1a (1.57g, 62.3%)。MS (ESI) m/z 431.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.30 (dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=9.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.80 (t, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 3.26 (t, $J=15.1\text{Hz}$, 2H), 1.48 (s, 9H)。

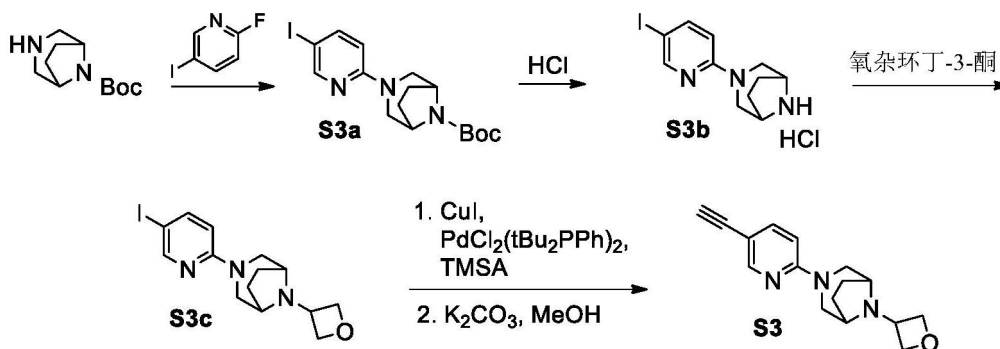
[0528] 合成7-(5-碘吡啶-2-基)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(S1b)。在室温下向水浴中的S1a (1.57g, 0.004mol) 在DCM (15mL) 中的溶液中加入HCl (4.0M于二氧六环中, 4.6mL)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩至干。MS (ESI) m/z 332.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.26 (dd, $J=2.2, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.22 (ddd, $J=9.5, 2.2, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 4.21 (dt, $J=13.5, 0.9\text{Hz}$, 2H), 4.08 (dt, $J=13.3, 2.4\text{Hz}$, 2H), 3.88 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 2H)。

[0529] 合成7-(5-碘吡啶-2-基)-9-(氧杂环丁-3-基)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(S1c)。向悬浮在NMP (6mL) 中的S1b (0.62g, 8.62mmol) 中加入 Et_3N (0.12mL, 0.8mmol), 氧杂环丁-3-酮 (0.51mL, 8.5mmol) 和氰基硼氢化钠 (2.62g, 41.72mmol), 并将反应混合物搅拌5分钟, 然后是更多的 Et_3N (0.18mL, 0.1mmol), 在室温下搅拌4h, 然后加温至30℃。2h后, 将反应冷却至室温, 用 EtOAc 稀释并用盐水洗涤。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到S1c (0.84g, 95%)。MS (ESI) m/z 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0530] 合成7-(5-乙炔基吡啶-2-基)-9-(氧杂环丁-3-基)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(S1)将S1c (0.84g, 0mmol)、CuI (24.73mg, 0.13mmol) $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (45.7mg, 0.06mmol)、三甲基硅基乙炔 (0.92mL, 0.01mol) 在 CH_3CN (9mL) / Et_3N (3mL) 的3:1混合物中的溶液用氩气脱气10分钟。将反应混合物加热至40℃共90分钟。将反应用 EtOAc 稀释并用 NaHCO_3 溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。过滤并在减压下浓缩。将粗残余物溶于MeOH (5mL) 中并加入碳酸钾 (0.45g, 3.0mmol), 将混合物在室温下搅拌。15分钟后, 将反应浓缩至干, 然后用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥以得到S1 (300mg 48%)。MS (ESI) m/z 286.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.17 (dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.35 (dd, $J=8.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.55 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.42 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.25 (p, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.84 (dt, $J=11.3, 2.2\text{Hz}$, 2H), 3.78 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 3.71 (dt, $J=11.5, 0.9\text{Hz}$, 2H), 3.24 (ddd, $J=12.9, 4.9, 2.0\text{Hz}$, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H)。



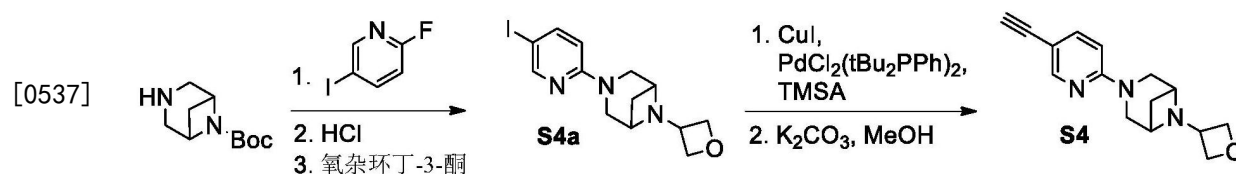
[0532] 合成7-(5-乙炔基吡啶-2-基)-9-甲基-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷。标题化合物S2的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法, 但替代使用甲醛。MS (ESI) m/z 244.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.33 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.91 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 3.85 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.53 (ddd, $J=13.0, 4.8, 2.0\text{Hz}$, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。



[0534] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(S3a)标题化合物S3a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 415.8[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.36-8.26 (m, 1H), 7.65 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.82 (d, $J=40.5$ Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.94 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0535] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸化物(S3b)标题化合物S3b的制备根据用于合成化合物S1b所提出的方法,但替代使用S3a。MS (ESI) m/z 316.1[M+H]⁺。

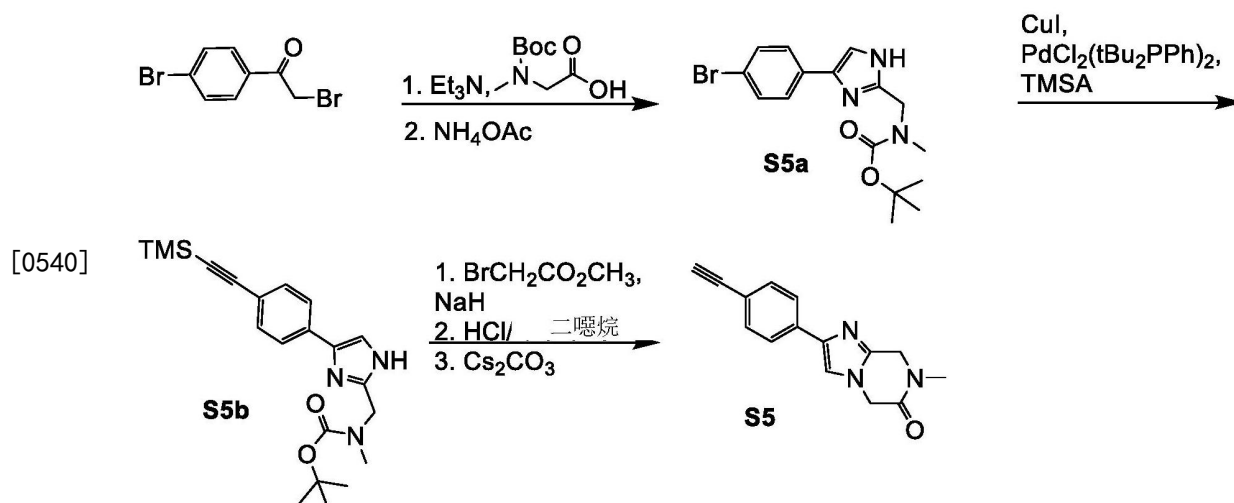
[0536] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S3c)标题化合物S3c的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用S3b。MS (ESI) m/z 372.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.22 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.52 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J=11.8, 2.4$ Hz, 2H), 3.23-3.08 (m, 2H), 3.04 (dd, $J=11.7, 2.2$ Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.63 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)。合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S3)标题化合物S3的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用S3c。MS (ESI) m/z 244.0[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.16 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 4.57 (t, $J=5.8$ Hz, 3H), 3.88 (dd, $J=12.2, 2.4$ Hz, 3H), 3.78 (ddd, $J=11.9, 6.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.29 (dd, $J=6.9, 1.7$ Hz, 4H), 3.10 (dd, $J=11.9, 2.2$ Hz, 3H), 1.93 (dd, $J=8.7, 4.4$ Hz, 2H), 1.68 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)。



[0538] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷(S4a)标题化合物S4a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 358.0[M+H]⁺。

[0539] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷(S4)。标题化合物S4的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S4a。MS (ESI) m/z 256.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.9,$

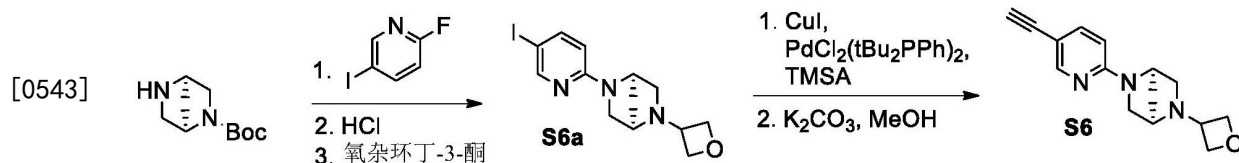
2.3Hz, 1H), 6.55 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J=6.3, 4.7$ Hz, 2H), 3.77 (dd, $J=19.2, 5.7$ Hz, 3H), 3.44 (s, 4H), 3.37 (s, 1H), 2.61 (dt, $J=9.1, 6.2$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。



[0541] 合成((4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(S5a)向N-(叔丁氧羰基)-N-甲基甘氨酸(4.81g, 25.41mmol)和2,4'-二溴苯乙酮(6.42g, 23.1mmol)在MeCN(50ml)中的溶液中加入Et₃N 9(3.84ml, 0.03mol),将混合物搅拌5分钟(小放热),然后加温至30℃。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用饱和NH₄Cl、饱和NaHCO₃和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物悬浮在异丙醇(10ml)和甲苯(100ml)的混合物中并加入醋酸铵(37g, 0.48mol),将反应回流4h。冷却至室温,用乙酸异丙酯稀释,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过柱色谱(50%至100%EtOAc/己烷)纯化以得到S5a(8.0g, 90%)MS(ESI)m/z368[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.61(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.40(s, 1H), 4.50(s, 2H), 2.91(s, 3H), 1.45(d, $J=21.0$ Hz, 9H)。

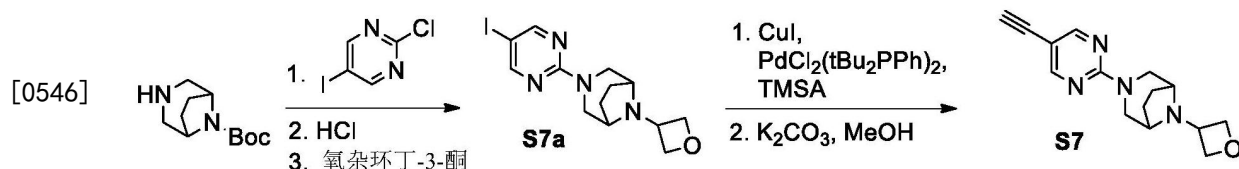
[0542] 合成甲基((4-(4-((三甲基硅基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(S5b)将S5a(8g, 0.02mol)、CuI(0.249g, 1.0mmol)、PdCl₂(tBu₂PPh)₂(0.408g, 0.655mmol)、三甲基硅基乙炔(12.44ml, 0.09mol)在CH₃CN/Et₃N 3:1(50mL)的混合物中的溶液用氩气脱气10分钟。将反应混合物加热至65℃过夜。将反应用EtOAc稀释并用NaHCO₃溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥。过滤并在减压下浓缩。将粗残余物未经纯化即用于下一步骤(5.85g, 70%)。MS(ESI)m/z 384.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.66(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45-7.31(m, 3H), 4.84(s, 2H), 2.91(s, 4H), 1.46(s, 9H), 0.23(s, 9H)。合成2-(4-乙炔基苯基)-7-甲基-7,8-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮(S5)向S5b(1450mg, 0.01mol)在2-甲基四氢呋喃(3ml)中的冰冷溶液中加入氢化钠(60%, 0.21g, 0.01mol)。10分钟后,加入溴乙酸甲酯(0.72ml, 0.01mol);将混合物搅拌5分钟,然后加温至室温。30分钟后,将反应用EtOAc稀释,用盐水冲洗,经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过柱色谱(20%至55%EtOAc/己烷)纯化。将产物溶于DCE(10ml)和HCl(4.0M于二氧六环中, 11.69ml)中,加温至25℃。2h后,将反应在真空下浓缩。将残余物溶于DMF(10ml)中,加入碳酸铯(3.05g, 0.01mol),加温至65℃共45分钟,冷却至室温,加入MeOH(10mL),搅拌25分钟。用~40mL水缓慢稀释,搅拌20分钟。滤出沉淀固体,用30%MeOH/水冲洗。在减压下浓缩并将粗材料未经纯化即继续使用

(0.479g, 62%) MS (ESI) m/z 252.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.95 (s, 3H)。



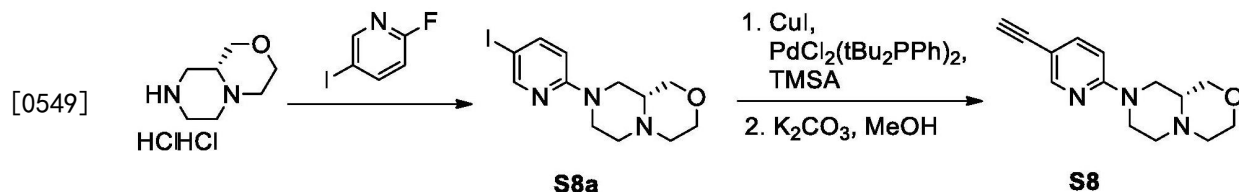
[0544] 合成(1R,4R)-2-(5-碘吡啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(S6a)标题化合物S6a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 358.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.25 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=8.8, 2.3, 0.6$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J=8.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.71-4.58 (m, 3H), 4.52 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.43-3.18 (m, 2H), 2.94 (dd, $J=9.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=9.4, 1.4$ Hz, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)。

[0545] 合成(1R,4R)-2-(5-乙炔基吡啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(S6)标题化合物S6的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S6a。MS (ESI) m/z 256.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.13 (dd, $J=2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.23-5.98 (m, 1H), 4.54 (dt, $J=12.8, 6.5$ Hz, 3H), 4.39 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.31-3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.82 (dd, $J=9.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 1.82 (ddt, $J=9.7, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 1.73 (ddt, $J=9.8, 2.5, 1.2$ Hz, 1H)。



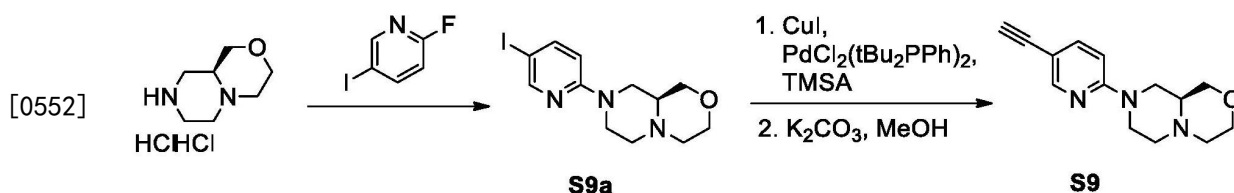
[0547] 合成3-(5-碘嘧啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S7a)标题化合物S7a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用2-氯-5-碘嘧啶。MS (ESI) m/z 373.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.37 (s, 2H), 4.71 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.15 (s, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.62 (s, 2H)。

[0548] 合成3-(5-乙炔基嘧啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S7)标题化合物S7的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S7a。MS (ESI) m/z 271.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.38 (s, 1H), 4.71 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.67-4.46 (m, 2H), 4.40-4.24 (m, 2H), 3.69 (p, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.29-3.10 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.74-1.47 (m, 2H)。



[0550] 合成(R)-8-(5-碘吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(S8a).标题化合物S8a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用(R)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪二盐酸化物。MS (ESI) m/z 346.1 $[M+H]^+$ 。

[0551] 合成(R)-8-(5-乙炔基吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(S8).标题化合物S8的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S8a。MS (ESI) m/z 244.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.30 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=8.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.23-4.04 (m, 2H), 3.88 (dd, $J=11.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=11.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.86 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.49-2.25 (m, 2H)。



[0553] 合成(S)-8-(5-碘吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(S9a).标题化合物S9a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用(R)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪二盐酸化物。MS (ESI) m/z 346.1 $[M+H]^+$ 。

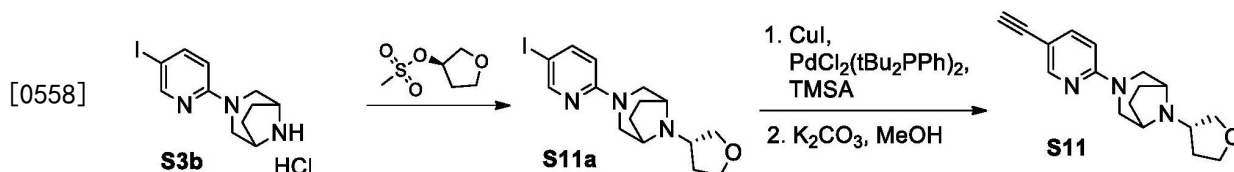
[0554] 合成(S)-8-(5-乙炔基吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(S9).标题化合物S9的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S9a。MS (ESI) m/z 244.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.30 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=8.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.23-4.04 (m, 2H), 3.88 (dd, $J=11.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=11.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.86 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.49-2.25 (m, 2H)。



[0556] 1-(5-碘吡啶-2-基)-4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)哌嗪(S10a).将EtOH(55ml)中的1-苄基-4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)哌嗪(6.75g, 27.4mmol)、钯(10%于碳上, 1.46g, 1.37mmol)在PARR烧瓶中组合,并在氢化器上45PSI下震荡过夜。将反应滤经Celite,将滤饼用25%MeOH/DCM洗涤并将滤液在减压下浓缩。将残余物与2-氟-5-碘吡啶组合以制备标题化合物S10a,根据用于合成化合物S1a所提出的方法。MS (ESI) m/z 360.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.31 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 2.44 (s, 5H), 1.37 (s, 3H)。

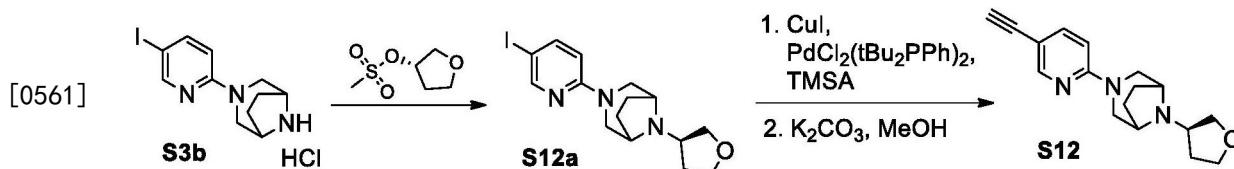
[0557] 1-(5-乙炔基吡啶-2-基)-4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)哌嗪(S10).标题化合物S10的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S10a。MS (ESI) m/z 258.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.76

(dd, $J=9.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.52 (m, 2H), 4.28 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.65-3.48 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.59-2.39 (m, 4H), 1.38 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 3H)。



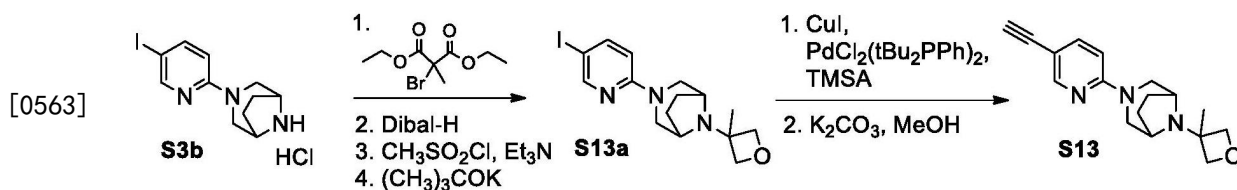
[0559] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-8-((S)-四氢呋喃-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S11a)。将S3b(1.0g, 3.173mmol)、甲磺酸(R)-四氢呋喃-3-酯(965mg, 5.807mmol)和碳酸钾(1754mg, 12.69mmol)在 CH_3CN (15mL)中的溶液在回流下加热48h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(0%至5%MeOH/EtOAc)纯化以得到S11a(355.2mg, 29%) MS (ESI) m/z 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 8.22 (dd, $J=2.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.29 (dd, $J=9.0, 0.7\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.76 (dt, $J=8.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.62 (ddd, $J=11.5, 8.9, 2.5\text{Hz}$, 2H), 3.55 (dd, $J=8.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.20 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 3.11-2.97 (m, 3H), 2.02 (ddd, $J=12.1, 7.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H)。

[0560] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-((S)-四氢呋喃-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S11)。标题化合物S11的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S11a。MS (ESI) m/z 284.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22-8.10 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=9.1, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (td, $J=8.1, 4.5\text{Hz}$, 2H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, $J=8.4, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.12 (dt, $J=12.2, 3.5\text{Hz}$, 2H), 2.15 (ddd, $J=11.8, 8.2, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.03 (dd, $J=14.4, 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.85 (dq, $J=12.0, 7.8\text{Hz}$, 1H), 1.69 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H)。



[0562] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-8-((R)-四氢呋喃-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S12a)。标题化合物S12a的制备根据用于合成化合物S11a所提出的方法,但替代使用甲磺酸(S)-四氢呋喃-3-酯。MS (ESI) m/z 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 8.28 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.68 (ddd, $J=11.6, 8.8, 2.5\text{Hz}$, 2H), 3.61 (dd, $J=8.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.39 (q, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.26 (dt, $J=5.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.97 (dd, $J=9.4, 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H)。合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-((R)-四氢呋喃-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S12)。标题化合物S12的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S12a。MS (ESI) m/z 284.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22-8.07 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=8.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 3.96 (td, $J=8.1, 4.5\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, $J=8.4, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.24 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.12 (dt, $J=12.1, 3.4\text{Hz}$, 2H), 2.26-2.09

(m, 1H), 2.03 (dd, $J=14.1, 7.5\text{Hz}$, 2H), 1.85 (dq, $J=12.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.69 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H)。



[0564] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-8-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S13a)将100ml密封管中的S3b(3g, 9.519mmol)、2-溴-2-甲基丙二酸二乙酯(2.25ml, 11.78mmol)和碳酸钠(1.19g, 19.19mmol)在NMP(30mL)中的悬浮液在70℃下搅拌48h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用盐水2x洗涤。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并将粗残余物通过硅胶柱色谱(10%-20%EtOAc/己烷)纯化以得到2-(3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙二酸二乙酯(2.32g, 50%)。MS(ESI) m/z 488.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.27 (dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.51-6.27 (m, 1H), 4.37-4.07 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.29-3.07 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。

[0565] 在-78℃下向2-(3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙二酸二乙酯(907.9mg, 1.863mmol)在DCM(40mL)中的溶液中加入Dibal-H(1.0M于甲苯中, 93ml)。将反应逐渐升温至室温并搅拌过夜。加入Dibal-H(1.0M于DCM中, 16ml), 搅拌1h, 然后冷却至0℃, 用Et₂O稀释。缓慢加入水(4.4mL), 15%NaOH(4.4mL), 然后是水(10.9mL), 升温至室温并搅拌15分钟。加入 Na_2SO_4 , 搅拌15分钟, 然后滤出盐以得到2-(3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇(2.059g, 65%)。MS(ESI) m/z 404.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.18 (dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.10-2.88 (m, 2H), 1.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 1.72 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.00 (s, 3H)。

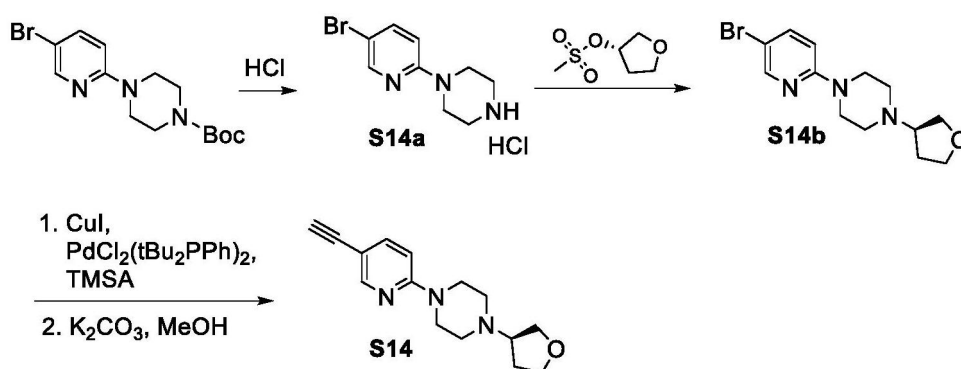
[0566] 在0℃下向2-(3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇(2.06g, 5.106mmol)和三乙胺(1.5ml, 10.76mmol)在THF(25mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(0.40ml, 5.169mmol)。将反应逐渐升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并将粗残余物通过硅胶柱色谱(25%-50%EtOAc/己烷)纯化以得到3-氯-2-(3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇(441.6mg, 20.5%)。MS(ESI) m/z 422.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.27 (dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.35 (dd, $J=9.0, 0.7\text{Hz}$, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.90-3.63 (m, 4H), 3.56 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.06 (dt, $J=11.8, 3.0\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.66 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 1.88 (dt, $J=9.9, 4.9\text{Hz}$, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.57 (s, 3H)。

[0567] 在0℃下向3-氯-2-(3-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-2-甲基丙-1-醇(418.5mg, 0.992mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(1.0M THF, 3ml)。10分钟后,将反应混合物用水淬灭,用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并将粗残余物通过硅胶柱色谱(50%-100%EtOAc/己烷)纯化以得到S13a(222.8mg, 58%收率)。MS(ESI) m/z 386.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.27 (dd, $J=$

2.4, 0.7Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J=9.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J=11.5, 4.4, 2.6$ Hz, 2H), 3.49-3.34 (m, 1H), 3.30 (q, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J=11.6, 2.5$ Hz, 2H), 2.70 (dd, $J=5.0, 0.7$ Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.39 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.68

[0568] -1.57 (m, 2H), 1.42 (d, $J=0.6$ Hz, 3H)。

[0569] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S13)。标题化合物S13的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S13a。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.15 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=9.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.91-3.74 (m, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.08 (dt, $J=11.7, 1.9$ Hz, 3H), 2.72 (dd, $J=4.9, 0.7$ Hz, 2H), 2.66 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.94 (dd, $J=9.4, 5.5$ Hz, 3H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.42 (d, $J=0.6$ Hz, 4H)。



[0570]

[0571] 合成1-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪盐酸化物(S14a)向4-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5g, 14.61mmol)在DCM(60mL)和MeOH(18mL)中的溶液中加入HCl(4.0M于二氧六环中, 18mL, 72mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应用DCM稀释并用2N NaOH洗涤。将水层用DCM 2x萃取并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到S14a(3.2g, 90.4%)。MS (ESI) m/z 242.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.18 (dd, $J=2.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=9.1, 0.7$ Hz, 1H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.09-2.87 (m, 4H)。

[0572] 合成(R)-1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪(S14b)。标题化合物S14a的制备根据用于合成化合物S11a所提出的方法,但替代使用S14a和甲磺酸(S)-四氢呋喃-3-酯。MS (ESI) m/z 312.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.19 (dd, $J=2.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=9.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.96 (td, $J=8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=8.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.80 (td, $J=8.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J=5.3$ Hz, 4H), 3.01 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.07 (ddd, $J=9.9, 7.1, 3.3$ Hz, 1H), 1.90 (q, $J=11.1, 9.5$ Hz, 1H)。

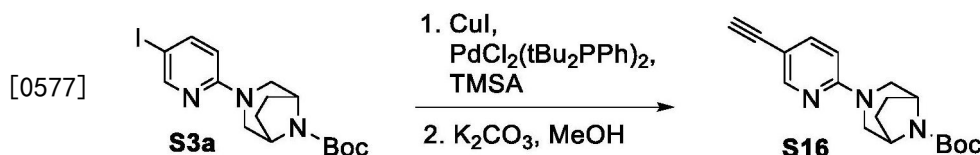
[0573] 合成(R)-1-(5-乙炔基吡啶-2-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪(S14)。标题化合物S14的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S14b。MS (ESI) m/z 258.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.95 (dt, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=8.8, 7.0$ Hz, 2H), 3.76 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 3.43 (s, 1H), 3.09-2.97

(m, 1H), 2.65 (dt, $J=10.6, 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.54 (dt, $J=11.2, 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H)。

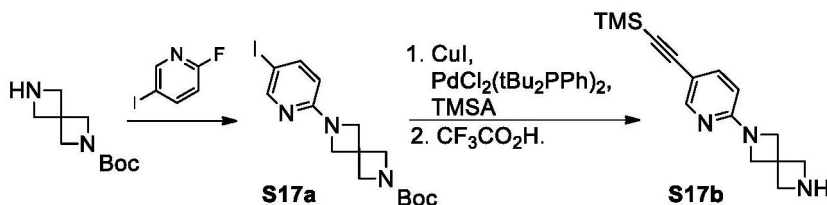


[0575] 合成(S)-1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪(S15a)。标题化合物S15a的制备根据用于合成化合物S11a所提出的方法,但替代使用S14a。MS (ESI) m/z 312.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.18 (dd, $J=2.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.53 (dd, $J=9.1, 0.7\text{Hz}$, 1H), 3.96 (td, $J=8.6, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J=8.6, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.80 (td, $J=8.4, 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.68 (dd, $J=8.7, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $J=5.9, 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.00 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.63 (dt, $J=10.7, 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.50 (dt, $J=10.8, 5.1\text{Hz}$, 2H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 1H)。

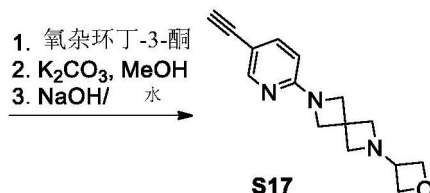
[0576] 合成(S)-1-(5-乙炔基吡啶-2-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪(S15)。标题化合物S15的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S15a。MS (ESI) m/z 258.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.09 (dd, $J=2.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J=9.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dt, $J=8.6, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.80 (dd, $J=8.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.67 (td, $J=8.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.59 (dd, $J=8.7, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.49 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.55 (dt, $J=10.7, 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.44 (dt, $J=11.1, 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H)。



[0578] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(S16)。标题化合物S16的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S3a。MS (ESI) m/z 313.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=9.0, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.02 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 1.94 (dd, $J=8.7, 4.4\text{Hz}$, 2H), 1.75 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.48 (s, 9H)。



[0579]

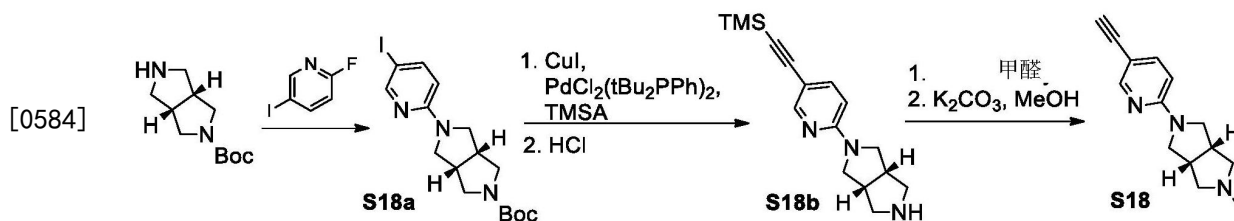


[0580] 合成6-(5-碘吡啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(S17a)。标题化合物S17a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯MS (ESI) m/z 401.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.13 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 1.44 (s, 9H)。

[0581] 合成6-(5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(S17b)。将S17a (1.048mg, 2.612mmol)、CuI (0.111g, 0.583mmol)、PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (0.163g, 0.261mmol)、TMSA (2.1ml, 14.75mmol)、Et₃N (2.7ml, 19.48mmol) 在CH₃CN (20mL) 中的溶液在0℃下用氩气脱气10分钟。将反应混合物在回流下搅拌过夜,然后冷却至室温,用EtOAc稀释,用NaHCO₃溶液洗涤并经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱(20%至40%EtOAc/Hex)纯化以得到(760mg, 78%)的期望产物。将此产物(0.4g, 1076.58μmol)溶于DCM (5mL) 中并加入三氟乙酸(1000μl, 13.07mmol),将混合物在0℃下搅拌。4h后,将反应混合物在减压下浓缩,用甲苯(5mL)稀释并浓缩以得到S17b (0.54g, 100.1%)。MS (ESI) m/z 272.1 $[M+H]^+$ 。

[0582] 合成6-(5-乙炔基吡啶-2-基)-2-(氧杂环丁-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(S17)

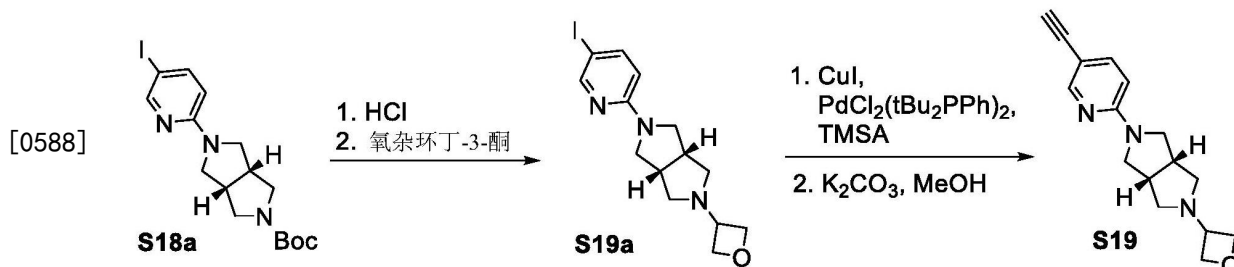
[0583] 在S17b (538mg, 1.08mmol) 与三乙胺 (0.3ml, 2.154mmol) 在2-Me THF (4mL) 和AcOH (0.2mL) 中的悬浮液中加入2-Me-THF (1mL) 中的氧杂环丁-3-酮 (234mg, 3.247mmol), 然后是氰基硼氢化钠 (209mg, 3.326mmol)。将反应在室温下搅拌。18h后,将反应混合物用NaHCO₃溶液淬灭并用EtOAc分配。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱(50%至75%EtOAc/Hex)纯化。将产物溶于MeOH (5mL) 中,加入碳酸钾 (0.28g, 2.05mmol) 并将混合物在室温下搅拌。48h后,将反应混合物在减压下浓缩,用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶于甲醇 (2.0mL) 中并加入氢氧化钠溶液 (2M, 2ml), 加温至70℃共18h。将反应冷却至室温,在减压下浓缩;将残余物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到S17 MS (ESI) m/z 256.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.09 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J=8.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.72 (td, $J=6.7, 0.5$ Hz, 3H), 4.45 (ddd, $J=6.8, 4.9, 0.6$ Hz, 3H), 4.13 (s, 5H), 3.76 (tt, $J=6.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 5H), 3.44 (s, 1H)。



[0585] 合成(3aR,6aS)-5-(5-碘吡啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(S18a)标题化合物S18a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用(3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯MS (ESI) m/z 415.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.28 (dd, $J=2.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.19 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.66 (dd, $J=10.7, 7.0\text{Hz}$, 4H), 3.51-3.17 (m, 4H), 2.99 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H)。

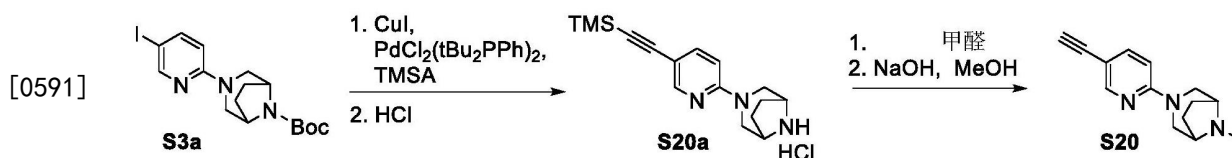
[0586] 合成(3aR,6aS)-2-(5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(S18b)。将S18a (0.986g, 2.374mmol)、 CuI (0.099g, 0.522mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (0.148g, 0.237mmol)、TMSA (1.9ml, 13.35mmol)、 Et_3N (2.5ml, 18.04mmol) 在 CH_3CN (8mL) 中的溶液用氩气脱气10分钟。将反应混合物加热至 60°C 并搅拌过夜。将反应用 EtOAc 稀释并用 NaHCO_3 溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱(10%至30% EtOAc/Hex)纯化,将产物(0.68g, 1.75mmol)溶于DCM (8mL) 和 MeOH (2mL) 的混合物中并加入 HCl (4.0M于二氧六环中, 2ml)。将反应搅拌18h,用DCM稀释,用2N NaOH 溶液洗涤。将水层用DCM再萃取并将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到S18b (0.56g, 112.7%)。MS (ESI) m/z 286.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.82 (dd, $J=2.1, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=9.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=9.5, 0.9\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 3H), -0.00 (s, 9H)。

[0587] 合成(3aR,6aS)-2-(5-乙炔基吡啶-2-基)-5-甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(S18)。向S18b (0.25g, 0.701mmol) 在DCE (6mL) 中的溶液中加入甲醛溶液 (0.30ml, 8.143mmol) 和乙酸 (0.025ml, 4.367mmol)。将反应混合物在 60°C 下加热30分钟。冷却至室温并加入氰基硼氢化钠 (165.1mg, 2.63mmol)。将反应在 60°C 下加热45分钟,然后冷却至室温,用 EtOAc 稀释,用盐水洗涤,将水层用 EtOAc 回萃,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,将残余物溶于 MeOH (5mL) 中并加入碳酸钾 (0.29g, 2.1mmol),将反应混合物在室温下搅拌。18h后,将反应在减压下浓缩并将残余物用 EtOAc 稀释,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到S18 (0.15g, 87%)。MS (ESI) m/z 228.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.19 (dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=8.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.54 (dd, $J=9.7, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H)。



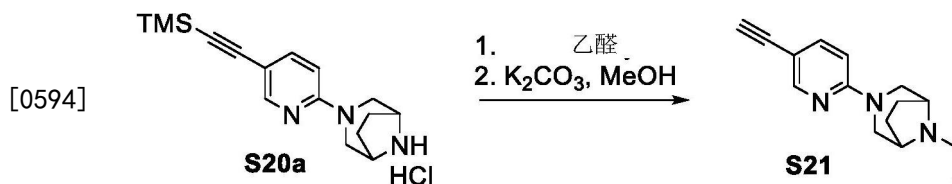
[0589] 合成(3aR,6aS)-2-(5-碘吡啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(S19a)标题化合物S19a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用S18a。MS (ESI) m/z 372.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.17 (dd, $J=2.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J=8.9, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=9.0, 0.7$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.64-4.55 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.38 (dd, $J=10.8, 3.1$ Hz, 2H), 3.02 (td, $J=7.3, 3.7$ Hz, 2H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.42 (dd, $J=9.4, 4.0$ Hz, 2H)。

[0590] 合成(3aR,6aS)-2-(5-乙炔基吡啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(S19)。标题化合物S19的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S19a。MS (ESI) m/z 270.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.05 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=8.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.59-4.44 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.95 (dq, $J=7.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.70 (dd, $J=9.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=9.5, 4.0$ Hz, 2H)。



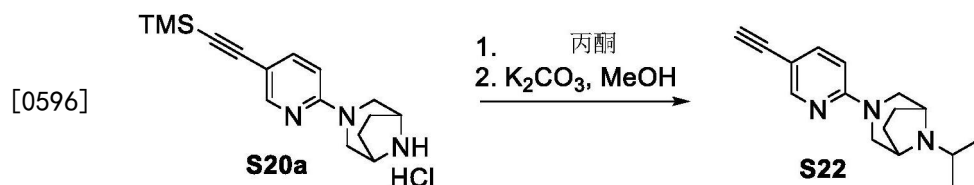
[0592] 合成3-(5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸化物(S20a)标题化合物S20a的制备根据用于合成化合物S19a所提出的方法,但替代使用S3a。MS (ESI) m/z 286.1 $[M+H]^+$ 。

[0593] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S20)向S20a (0.2g, 0.7mmol) 在THF (6mL) 的溶液中加入甲醛溶液(0.13ml, 3.5mmol) 和乙酸(0.03ml, 0.51mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入氰基硼氢化钠(132.09mg, 2.1mmol)。5h后, 加入MeOH (2mL) 和NaOH (2N, 2mL) 并将混合物搅拌另外18h。将反应在减压下浓缩, 用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 将水层用EtOAc回萃, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱(100% EtOAc至5%-10% MeOH/EtOAc)纯化以得到S20 (62.6mg, 39.3%)。MS (ESI) m/z 228.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.16 (dd, $J=2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=8.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=12.5, 2.4$ Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.08 (dd, $J=12.3, 2.3$ Hz, 3H), 2.36 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 2.07 (dt, $J=7.1, 3.2$ Hz, 2H), 1.68 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)。

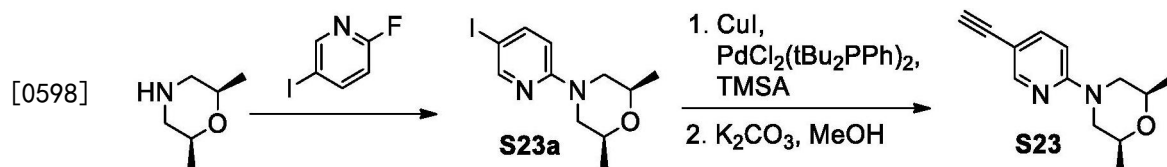


[0595] 合成8-乙基-3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S21)向S20a (0.24g, 0.83mmol) 在THF (5mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液中加入乙醛(0.5ml, 8.90mmol) 和乙酸(0.04ml, 0.7mmol)。18h后, 加入氰基硼氢化钠(314mg, 5.0mmol)。搅拌过夜, 用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 将水层用EtOAc回萃, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 将残余物通过硅胶柱色谱(10%-20% MeOH/EtOAc)纯化以得到(0.12g, 0.39mmol)产物, 将其溶于MeOH (5mL) 中并加入碳酸钾(0.16g, 1.17mmol), 将反应混合物在室温下搅拌。3h后, 将反应在减压下浓

缩,并将残余物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到S21 (0.09g,44%)。MS (ESI) m/z 242.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (dd, $J=2.3$, 0.8Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9$, 2.3Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=8.9$, 0.9Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=12.5$, 2.4Hz, 2H), 3.44 (dd, $J=4.6$, 2.5Hz, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.09 (dd, $J=12.2$, 2.2Hz, 2H), 2.52 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.00 (dt, $J=7.0$, 3.1Hz, 2H), 1.67 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

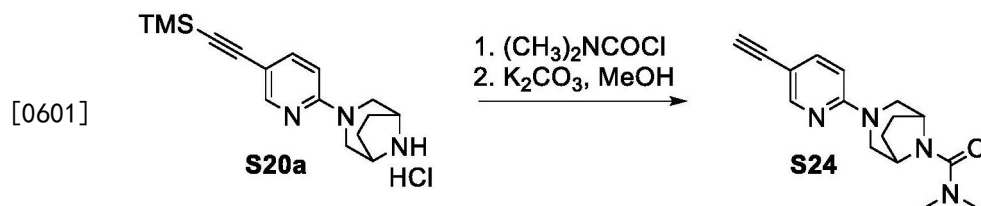


[0597] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-异丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S22)向S20a (0.1g,0.35mmol) 在甲醇(1.2ml)中的溶液中加入乙酸钠(28.74mg,0.35mmol)、乙酸(21.04mg,0.35mmol)和丙酮(20.35mg,0.35mmol)。将混合物在40℃下搅拌。1h后,加入氰基硼氢化钠(44.03mg,0.7mmol)并将反应在40℃下搅拌。12h后,将混合物冷却至室温,在减压下浓缩,并将残余物用EtOAc稀释,用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,通过硅胶柱色谱(2%MeOH/EtOAc)纯化。将产物溶于甲醇(1ml)中,加入碳酸钾(0.05g,0.35mmol)并在1h后将混合物浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩以得到S22(28mg,31.3%)。MS (ESI) m/z 256.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.9$, 2.4Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.93-3.68 (m, 6H), 3.43 (s, 1H), 3.23-3.12 (m, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.75 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=6.4$ Hz, 8H)。



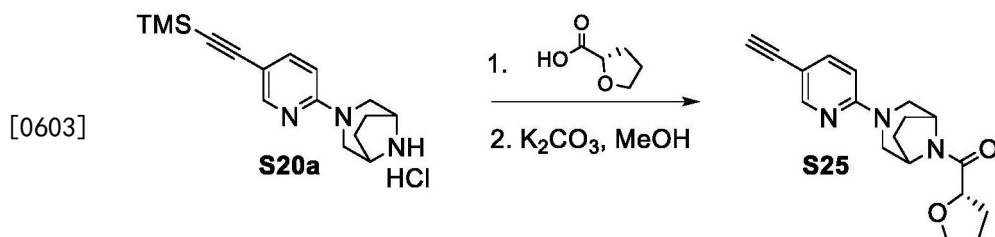
[0599] 合成(2S,6R)-4-(5-碘吡啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(S23a)标题化合物S23a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉。MS (ESI) m/z 319.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.32 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.70 (ddd, $J=10.6$, 6.3, 2.6Hz, 2H), 2.53 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J=6.2$ Hz, 6H)。

[0600] 合成(2S,6R)-4-(5-乙炔基吡啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(S23)标题化合物S23的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S23a。MS (ESI) m/z 217.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

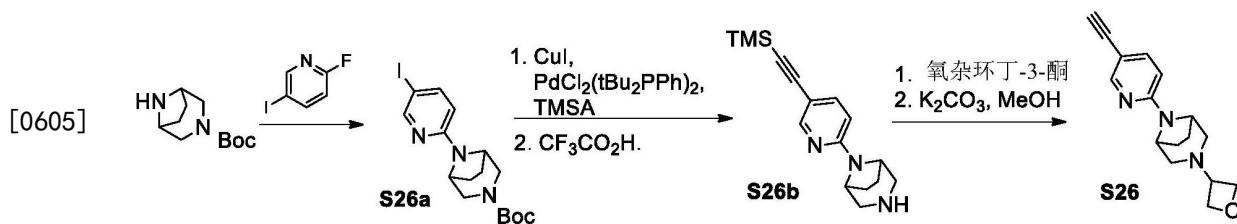


[0602] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-N,N-二甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺(S24)在0℃下向S20a (200mg,0.558mmol) 和 Et_3N (0.3ml,2.164mmol) 在DCM(5mL)中的溶

液中加入二甲氨基甲酰氯(0.055ml, 0.601mmol)。将反应逐渐加温至室温并搅拌过夜。将反应在减压下浓缩。将残余物溶于MeOH(5mL)中并加入 K_2CO_3 (313mg, 2.236mmol)。在室温下搅拌48h后,将反应浓缩,然后用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥以得到S24(123.9mg, 78%)。MS (ESI) m/z 276.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=9.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=4.5, 2.2$ Hz, 3H), 3.98 (dd, $J=12.4, 2.5$ Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.11 (dd, $J=12.2, 2.1$ Hz, 3H), 2.94 (s, 8H), 1.88 (dd, $J=8.5, 4.4$ Hz, 3H), 1.71 (q, $J=6.7$ Hz, 2H)。



[0604] 合成(3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)((S)-四氢呋喃-2-基)甲酮(S25)向悬浮在 CH_2Cl_2 (10mL)中的S20a中加入(S)-四氢呋喃-2-羧酸(0.12ml, 1mmol)、 Et_3N (0.68ml, 5mmol),然后是HATU(0.48g, 1mmol)。将混合物搅拌1.5h。将混合物用DCM稀释并用水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残余物溶于MeOH(20mL)中,冷却至5℃并加入碳酸钾(0.4g, 3mmol)。30分钟后,将反应用水和盐水淬灭,萃入DCM中,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱(60%-100%EtOAc/己烷至5%MeOH/EtOAc)纯化以得到S25(0.23g, 74.3%)。MS (ESI) m/z 312.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.29 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.56 (ddd, $J=14.9, 7.4, 5.7$ Hz, 2H), 4.12 (ddd, $J=20.9, 12.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.99-3.73 (m, 4H), 3.21 (dd, $J=12.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=12.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.06-3.02 (m, 0H), 2.41-2.21 (m, 1H), 2.15-1.70 (m, 5H)。

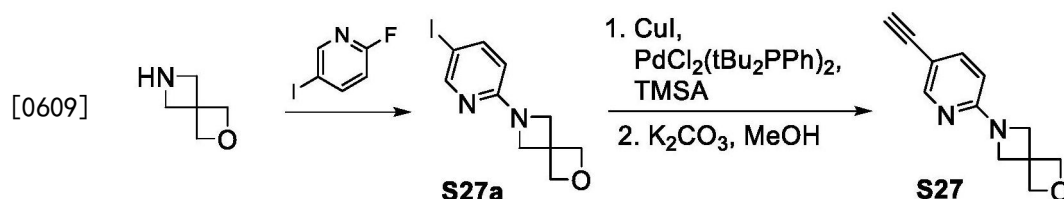


[0606] 合成8-(5-碘吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(S26a)标题化合物S26a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 415.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.31 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (d, $J=52.7$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J=50.9, 12.9$ Hz, 2H), 2.06-1.77 (m, 4H), 1.45 (s, 12H)。

[0607] 合成8-(5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S26b)。标题化合物S26b的制备根据用于合成化合物S17b所提出的方法,但替代使用S26a。MS (ESI) m/z 286.2 $[M+H]^+$ 。

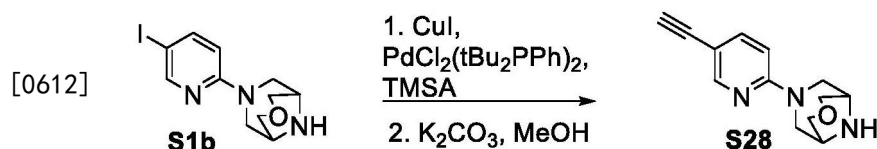
[0608] 合成8-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S26)。标题化合物S26的制备根据用于合成化合物S18所提出的方法,但替代使用氧杂环

丁-3-酮。MS (ESI) m/z 270.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J=11.1, 5.5$ Hz, 7H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.64 (dd, $J=10.9, 2.6$ Hz, 3H), 2.23 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.14 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J=8.3, 4.2$ Hz, 2H)。

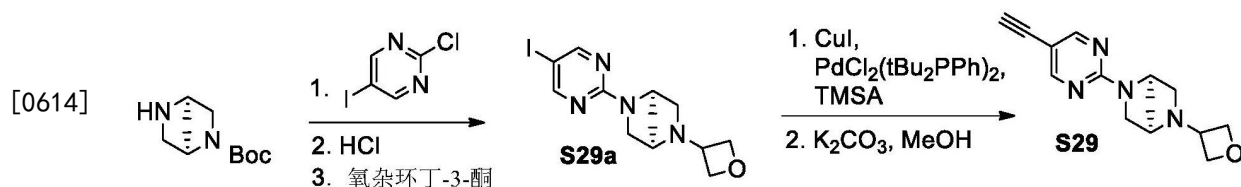


[0610] 合成5-碘-2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶(S27a)。标题化合物S27a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.16 (dd, $J=2.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.17 (s, 5H)。

[0611] 合成5-乙炔基-2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶(S27)。标题化合物S27的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S27a。MS (ESI) m/z 201.1 $[M+H]^+$ 。



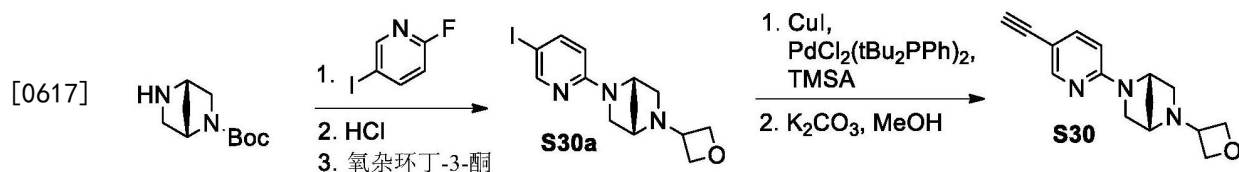
[0613] 合成7-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(S28)。标题化合物S28的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S1b。MS (ESI) m/z 230.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.25 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 1H), 6.48 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.00 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)。



[0615] 合成(1R,4R)-2-(5-碘嘧啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(S29a)标题化合物S29a的制备根据用于合成化合物S7a所提出的方法,但替代使用(1R,4R)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 359.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.37 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (dt, $J=10.0, 6.5$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.98 (p, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.46 (dd, $J=11.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=10.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=9.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J=9.8$ Hz, 1H)。

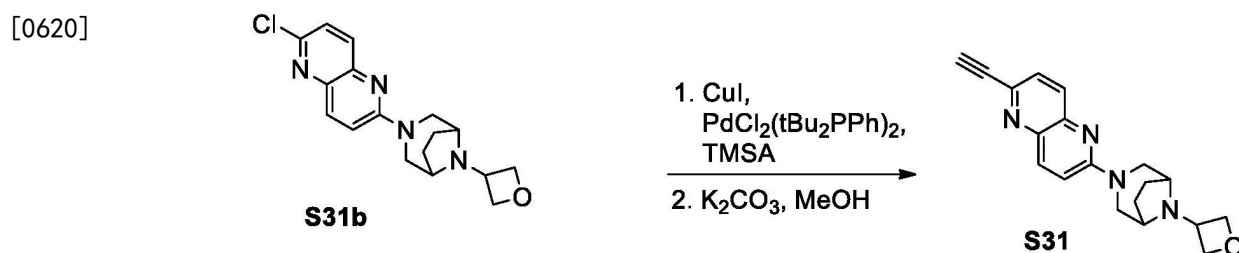
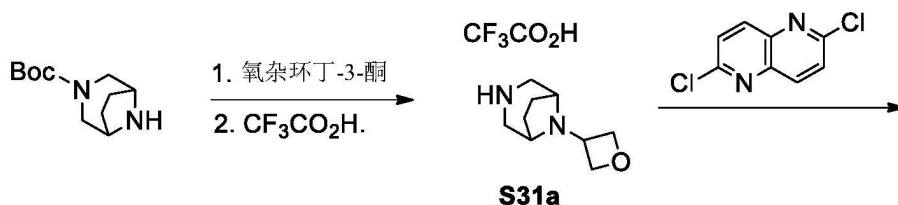
[0616] 合成(1R,4R)-2-(5-乙炔基吡啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(S29)标题化合物S29的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S29a。MS (ESI) m/z 257.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.39 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.70 (dt, $J=9.5, 6.5$ Hz, 2H), 4.52 (dt, $J=26.3, 6.0$ Hz, 2H), 3.99 (p, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.52 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=11.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.99 (d, $J=$

9.6Hz, 1H), 2.83 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J=9.8$ Hz, 1H)。



[0618] 合成(1S,4S)-2-(5-碘吡啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(S30a)标题化合物S30a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 358.0 $[M+H]^+$ 。

[0619] 合成(1S,4S)-2-(5-乙炔基吡啶-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(S30)标题化合物S30的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S30a。MS (ESI) m/z 256.2 $([M+H]^+)$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.12 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (dt, $J=12.9, 6.5$ Hz, 2H), 4.36 (dt, $J=31.2, 5.3$ Hz, 2H), 3.82 (p, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 1H), 1.73 (d, $J=9.7$ Hz, 1H)。

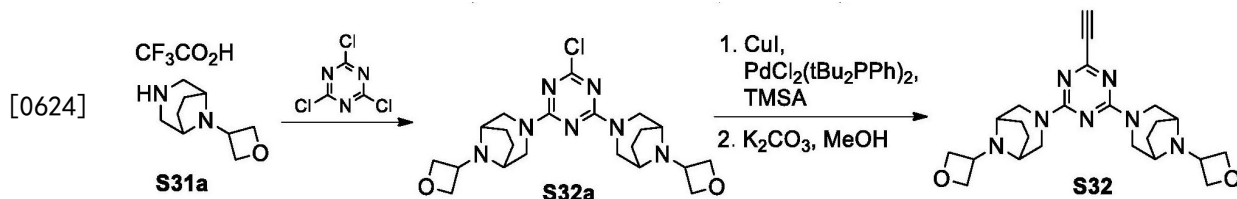


[0621] 合成8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷2,2,2-三氟乙酸盐S31a)。标题化合物S31a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯,然后以与合成化合物S17b相同的方式进行Boc脱保护。MS (ESI) m/z 169.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.79 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J=7.2, 5.2$ Hz, 2H), 4.10 (tt, $J=6.8, 5.2$ Hz, 1H), 3.76 (dq, $J=5.0, 2.3$ Hz, 2H), 3.51 (dd, $J=13.6, 2.0$ Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 2H)。

[0622] 合成2-氯-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,5-萘啶(S31b)。标题化合物S31b的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用2,6-二氯-1,5-萘啶。MS (ESI) m/z 330.7 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.95 (dd, $J=9.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=8.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 5H), 1.86 (dd, $J=9.1, 4.4$ Hz, 2H)。

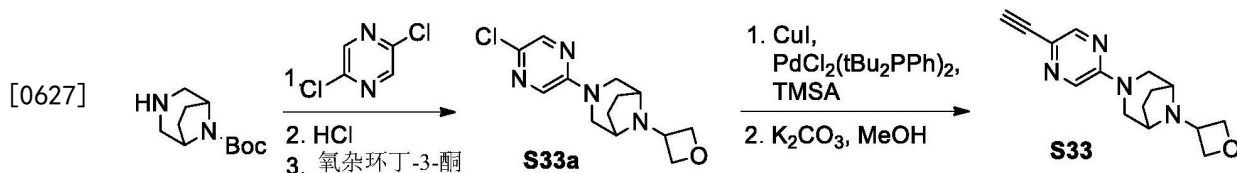
[0623] 合成2-乙炔基-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,5-萘啶(S31)。标题化合物S31的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S31b。

MS (ESI) m/z 321.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.93 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.50 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.61 (p, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.27-3.07 (m, 4H), 3.06 (s, 1H), 1.77 (dd, $J=8.9, 4.3$ Hz, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H)。



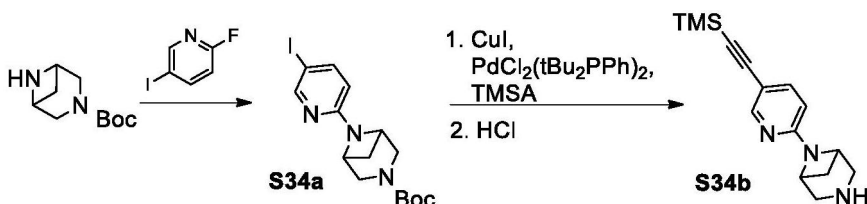
[0625] 合成3,3'-(6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷) (S32a) 标题化合物S32a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用S31a和2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪。MS (ESI) m/z 448.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 4.70 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 4.56 (s, 3H), 4.32 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.64 (h, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.21-3.04 (m, 8H), 1.89-1.73 (m, 4H), 1.71-1.51 (m, 5H)。

[0626] 合成3,3'-(6-乙炔基-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷) (S32). 标题化合物S32的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S32a。MS (ESI) m/z 438.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 4.55 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 4.48-4.33 (m, 4H), 4.23 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=10.9$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.05-2.85 (m, 8H), 2.78 (s, 1H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.52-1.34 (m, 4H)。

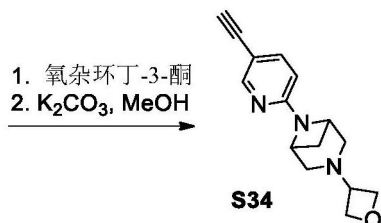


[0628] 合成3-(5-氯吡嗪-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷 (S33a) 标题化合物S33a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用2,5-二氯吡嗪MS (ESI) m/z 281.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.04 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.77 (dd, $J=11.6, 2.3$ Hz, 2H), 3.69 (ddd, $J=11.9, 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=4.8, 2.6$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J=11.5, 2.3$ Hz, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H)。

[0629] 合成3-(5-乙炔基吡嗪-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷 (S33) 标题化合物S33的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S33a。MS (ESI) m/z 271.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.21 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.70 (p, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.27-3.18 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.57 (s, 1H)。



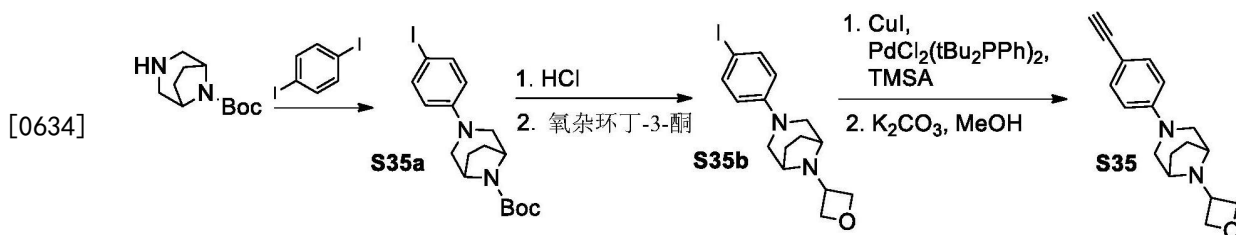
[0630]



[0631] 合成6-(5-碘吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-羧酸叔丁酯(S34a). 标题化合物S34a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-羧酸叔丁酯. MS (ESI) m/z 401.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0632] 合成6-(5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷(S34b). 标题化合物S34b的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用S34a. MS (ESI) m/z 272.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22-8.09 (m, 1H), 8.01 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.47 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.71 (m, 3H), 3.69-3.57 (m, 3H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.10-3.03 (m, 3H), 2.96 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 0.00 (s, 9H).

[0633] 合成6-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷(S34). 标题化合物S34的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S34b. MS (ESI) m/z 256.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.32 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.56 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.51-4.32 (m, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.26-3.11 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.21-1.98 (m, 1H).

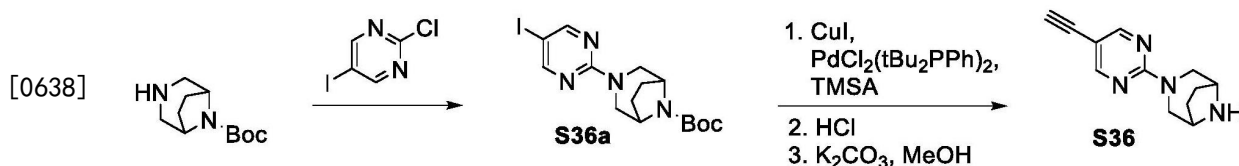


[0635] 合成3-(4-碘苯基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(S35a). 标题化合物S35a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用1,4-二碘苯. MS (ESI) m/z 414.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.56-7.43 (m, 2H), 6.68-6.55 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.35 (dd, $J=11.2, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0636] 合成3-(4-碘苯基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S35b). 标题化合物S35b的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用S35a. MS (ESI) m/z 371.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

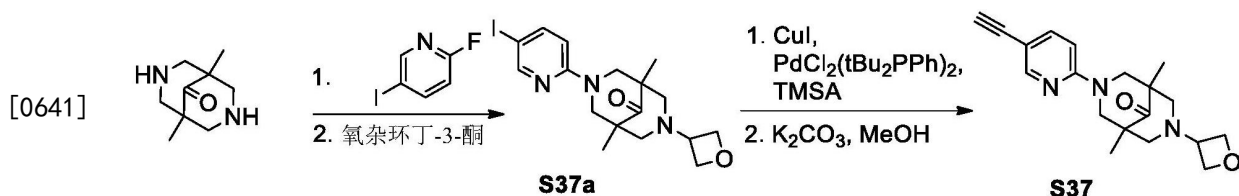
[0637] 合成3-(4-乙炔基苯基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷

(S35). 标题化合物S35的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S35b。MS (ESI) m/z 269.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.19-7.08 (m, 2H), 6.53-6.40 (m, 2H), 4.49 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.18 (dd, $J=11.0, 2.5$ Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.84 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 1.72-1.47 (m, 4H)。

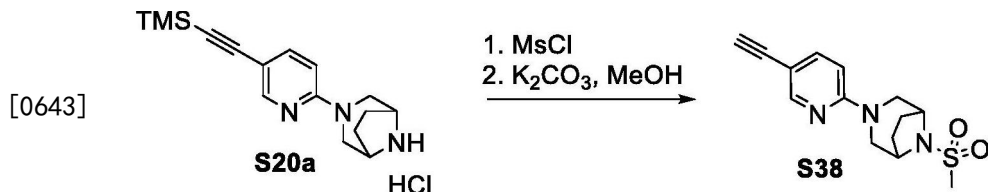


[0639] 合成3-(5-碘嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(S36a)。标题化合物S36a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用2-氯-5-碘嘧啶。MS (ESI) m/z 416.8 $[M+H]^+$ 。

[0640] 合成3-(5-乙炔基嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S36)。标题化合物S36的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S36a。MS (ESI) m/z 215.2 $[M+H]^+$ 。

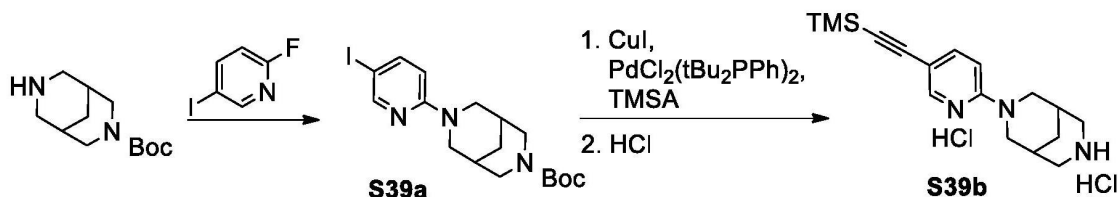


[0642] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-1,5-二甲基-7-(氧杂环丁-3-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-9-酮(S37a)。标题化合物S37a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用1,5-二甲基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-9-酮。MS (ESI) m/z 428.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.37 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 3.29-3.05 (m, 3H), 3.02-2.80 (m, 1H), 2.17 (dd, $J=11.2, 2.3$ Hz, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.03 (s, 6H)。合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-1,5-二甲基-7-(氧杂环丁-3-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-9-酮(S37)标题化合物S37的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S37a。MS (ESI) m/z 326.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.34 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.24-2.99 (m, 3H), 2.91 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 2.17 (dd, $J=11.3, 2.3$ Hz, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.03 (s, 6H)。

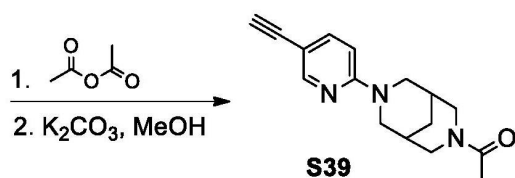


[0644] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-(甲基磺酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S38)。向S20a (630mg, 1.76mmol) 在DCM(10mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.22mL, 0.01mol), 将混合物冷却至5℃, 然后加入甲磺酰氯(0.2mL, 3.0mmol)。3分钟后, 将反应用NaHCO₃饱和溶液淬灭, 将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩并将残余物溶于MeOH(15mL)中, 将溶液冷却至10℃, 然后加入K₂CO₃(0.44g, 0.01mol)。15分钟后, 将沉淀物滤出, 用水中的10%MeOH冲洗, 并在真空下干燥以得到S38(477mg, 93.1%) MS (ESI) m/z 292.2 $[M+H]^+$ 。 1H

NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.07 (dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J=4.7, 2.4\text{Hz}$, 2H), 3.83 (dd, $J=12.3, 2.5\text{Hz}$, 2H), 2.92 (dd, $J=12.1, 2.1\text{Hz}$, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H)。



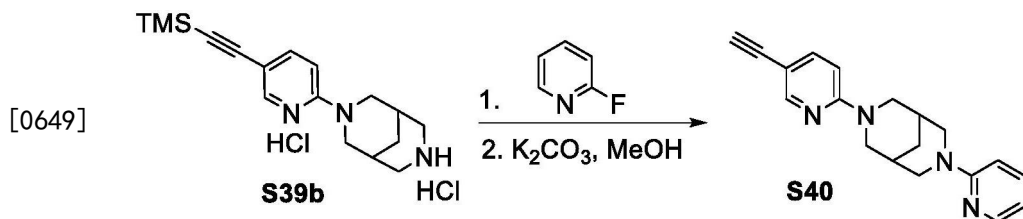
[0645]



[0646] 合成7-(5-碘吡啶-2-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸叔丁酯(S39a)。标题化合物S39a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 430.2 $[M+H]^+$ 。

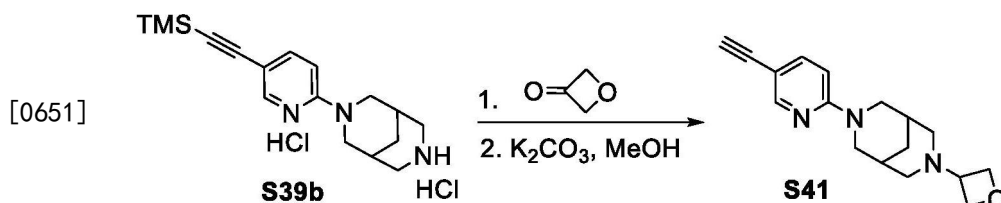
[0647] 合成3-(5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷di盐氯化物(S39b)。标题化合物S39b的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S39a。MS (ESI) m/z 300.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.97 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=9.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 3.30 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 3.21 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 3.12 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.87 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 1.78 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 0.00 (s, 9H)。

[0648] 合成1-(7-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙-1-酮(S39)。向S39b (0.39g, 1mmol) 和 Et_3N (0.73ml, 0.01mol) 在DCM (10mL) 中的混合物中加入乙酸酐 (0.14ml, 1mmol)。5分钟后,将反应用1M NaOH淬灭,分离各层并将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并将残余物溶于MeOH (20mL) 中,然后加入 K_2CO_3 (0.44g, 3mmol)。20分钟后,将反应用DCM稀释,用水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱(60%-100% EtOAc/己烷至5% MeOH/EtOAc)纯化以得到S39 (111mg, 39%) MS (ESI) m/z 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.12 (dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=9.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.04 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.42 (dt, $J=13.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.11 (dddd, $J=11.1, 8.0, 3.2, 2.2\text{Hz}$, 2H), 2.87 (dt, $J=13.5, 2.6\text{Hz}$, 1H), 2.06 (q, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.84 (s, 3H)。

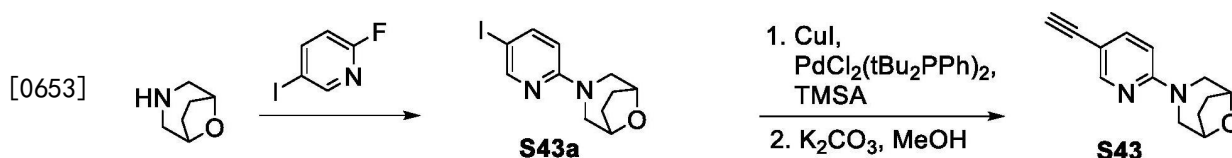


[0650] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-7-(吡啶-2-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(S40)。在微波管中,将S39b (0.21g, 0.6mmol)、2-氟吡啶 (0.1ml, 1mmol)、碳酸氢钠 (0.24g,

3mol) 在NMP (1mL) 中的混合物在130℃下微波处理20分钟,然后在150℃下20分钟,将反应用DCM稀释,用水洗涤,将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到S40 (9mg, 5%) MS (ESI) m/z 305.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.06 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=5.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.39 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.36-6.30 (m, 2H), 4.39-4.17 (m, 4H), 3.15-3.02 (m, 5H), 2.93 (s, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.89 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H)。

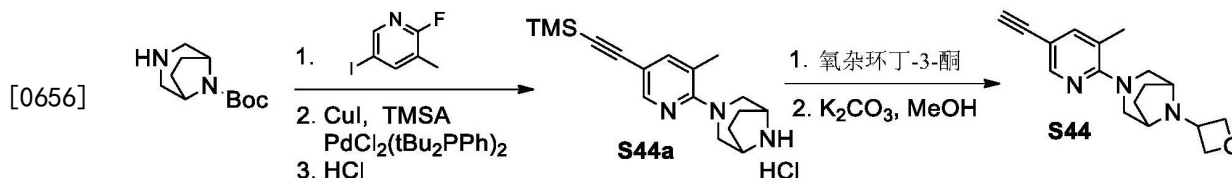


[0652] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-7-(氧杂环丁-3-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷(S41). 标题化合物S41的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用S39b. MS (ESI) m/z 284.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17-7.96 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.49 (m, 1H), 4.41 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.26 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.19 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.23-3.12 (m, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H)。



[0654] 合成3-(5-碘吡啶-2-基)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷(S43a). 标题化合物S43a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷. MS (ESI) m/z 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

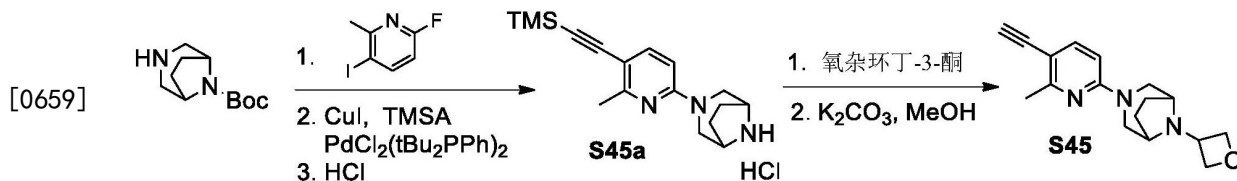
[0655] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷(S43b). 标题化合物S43的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S43a. MS (ESI) m/z 215.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J=8.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.46 (dq, $J=4.4, 2.3\text{Hz}$, 2H), 3.86 (dt, $J=12.8, 1.1\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.07 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 3.03 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.74 (m, 4H)。



[0657] 合成3-(3-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S44a). 标题化合物S44a的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用2-氟-5-碘-3-甲基吡啶. MS (ESI) m/z 300.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

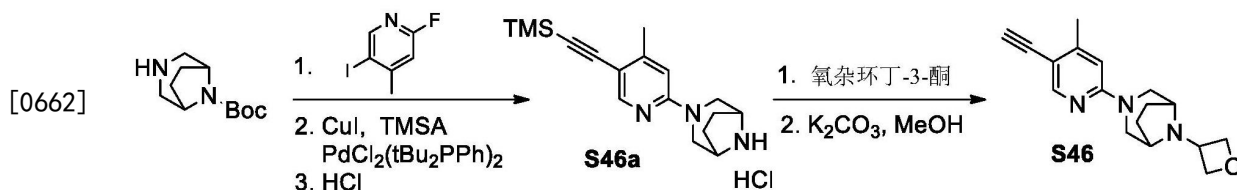
[0658] 合成3-(5-乙炔基-3-甲基吡啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S44). 标题化合物S44的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用S44a. MS (ESI) m/z 284.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.24 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 0H), 7.43 (dd, $J=2.1, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 0H), 7.19 (d, $J=$

15.2Hz, 0H), 5.80 (d, J=15.1Hz, 0H), 5.30 (s, 0H), 4.70 (t, J=6.2Hz, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.18 (d, J=30.6Hz, 5H), 3.09 (s, 1H), 2.27 (s, 0H), 2.24 (s, 3H), 1.96-1.79 (m, 5H), 0.24 (d, J=7.3Hz, 0H), 0.15 (d, J=6.0Hz, 0H), 0.08 (s, 0H)。



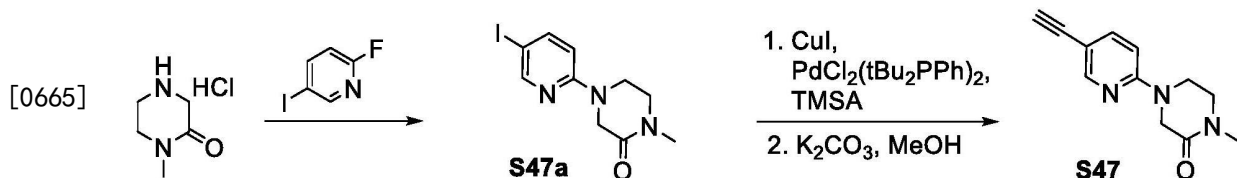
[0660] 合成3-(6-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S45a)标题化合物S45a的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用6-氟-3-碘-2-甲基吡啶。MS (ESI) m/z 300.3 [M+H]⁺。

[0661] 合成3-(5-乙炔基-6-甲基吡啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S45)。标题化合物S45的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用S45a。MS (ESI) m/z 284.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.46 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.30 (s, 0H), 4.72 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.59 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.07 (d, J=12.6Hz, 0H), 3.89 (d, J=11.0Hz, 2H), 3.71 (p, J=6.0Hz, 1H), 3.26 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.24 (s, 0H), 3.23 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.85 (dd, J=11.5, 6.7Hz, 2H), 1.70 (t, J=6.7Hz, 1H)。



[0663] 合成3-(4-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S46a)标题化合物S46a的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用2-氟-5-碘-4-甲基吡啶。MS (ESI) m/z 300.4 [M+H]⁺。

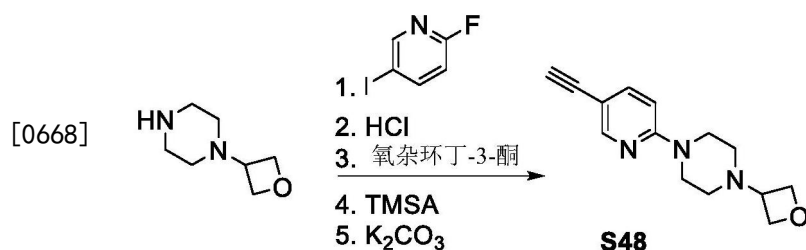
[0664] 合成3-(5-乙炔基-4-甲基吡啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S46)。标题化合物S46的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用S46a。MS (ESI) m/z 284.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.22 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.30 (s, 0H), 4.72 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.59 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.85 (dd, J=11.8, 2.4Hz, 2H), 3.70 (p, J=6.0Hz, 1H), 3.24 (s, 0H), 3.23 (s, 1H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.34 (d, J=0.7Hz, 3H), 1.85 (dd, J=8.9, 4.3Hz, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H)。



[0666] 合成4-(5-碘吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪-2-酮(S47a)。标题化合物S47a的制备根据用于合成化合物S1a所提出的方法,但替代使用1-甲基哌嗪-2-酮盐酸化物。MS (ESI) m/z 318.0 [M+H]⁺。

[0667] 合成3-(5-乙炔基-4-甲基吡啶-2-基)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环

[3.2.1] 辛烷4-(5-乙炔基吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪-2-酮(S47). 标题化合物S47的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用S47a。MS (ESI) m/z 216.1 $[M+H]^+$ 。



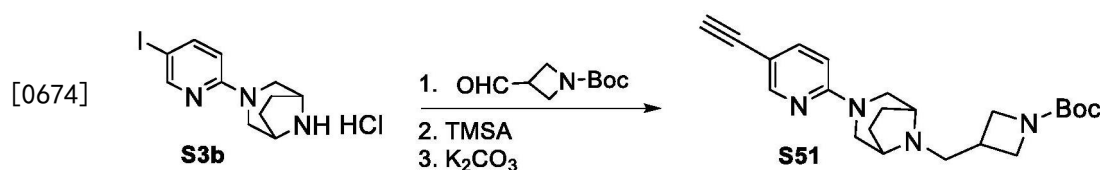
[0669] 合成1-(5-乙炔基吡啶-2-基)-4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪(S48). 标题化合物S48的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用1-(氧杂环丁-3-基)哌嗪。MS (ESI) m/z 244.16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.9$, 2.3Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 4.63 (t, $J=6.2$ Hz, 3H), 3.68-3.56 (m, 6H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.52-2.37 (m, 6H), 1.27 (d, $J=13.9$ Hz, 0H)。



[0671] 合成5-乙炔基-2-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶(S49). 标题化合物S49的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 245.2 $[M+H]^+$ 。



[0673] 合成5-乙炔基-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶(S50). 标题化合物S50的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和4-氧代四氢吡喃。MS (ESI) m/z 272.70 $[M+H]^+$ 。



[0675] 合成3-((3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(S51). 标题化合物S51的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S3b和3-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 383.05 $[M+H]^+$ 。



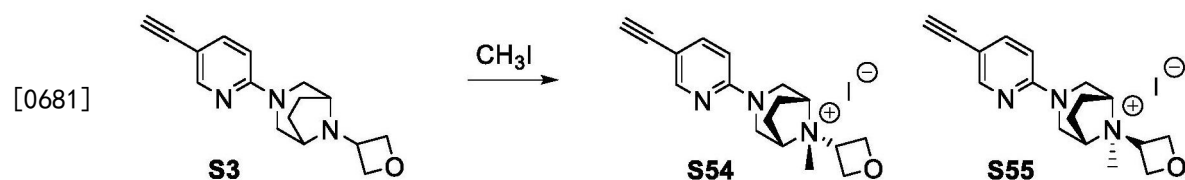
[0677] 合成3-(5-碘嘧啶-2-基)-6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷

(S52a) 标题化合物S52a的制备根据用于合成化合物S1c所提出的方法,但替代使用3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯和2-氯-5-碘嘧啶。MS (ESI) m/z 359.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.47 (s, 2H), 4.70 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (p, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.56 (q, $J=13.2$ Hz, 4H), 2.74 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。

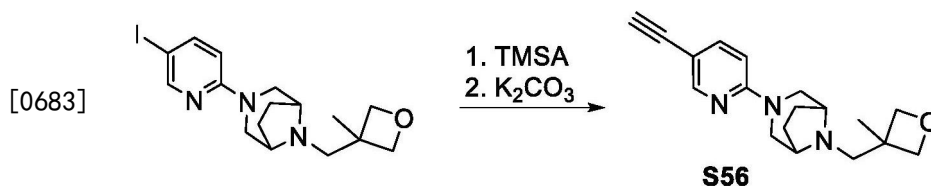
[0678] 合成3-(5-乙炔基嘧啶-2-基)-6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷(S52) 标题化合物S52的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用S52a。MS (ESI) m/z 257.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.32 (s, 2H), 4.55 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J=6.0, 4.8$ Hz, 2H), 3.72 (ddd, $J=11.1, 6.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.58 (dt, $J=8.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。



[0680] 合成(6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)硼酸(S53) 将S4a (0.17g, 0.47mmol)、双(频那醇合)二硼(0.18g, 0.72mmol)、乙酸钾(0.17g, 1.68mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (0.04g, 0.05mmol)在DMF(4.5mL)中的悬浮液用氩气脱气5分钟,然后在90℃下加热1h。冷却至室温,用EtOAc稀释并用5%LiCl溶液2x洗涤。将分离的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩,将残余物通过HPLC纯化并将产物冻干以得到S53。MS (ESI) m/z 276.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.35 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.74-4.58 (m, 4H), 4.27-3.99 (m, 4H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 2H)。



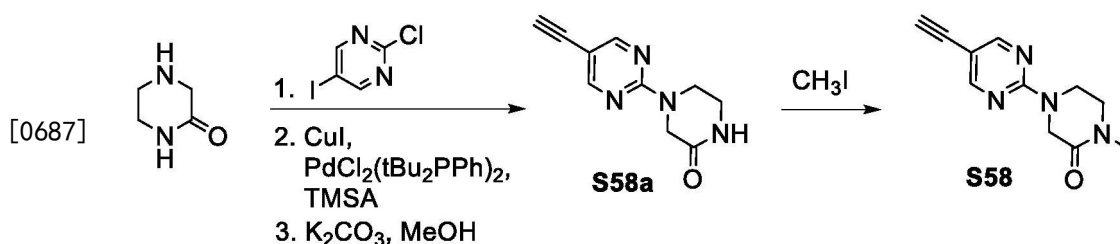
[0682] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-甲基-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-鎓碘化物(S54 and S55)。在30℃下向小瓶中的S3在丙酮(1mL)中的溶液中加入碘甲烷(0.06ml, 1.0mmol),加温至70℃并将混合物搅拌狗也。冷却至室温后,将反应用醚稀释,搅拌5分钟,将固体过滤并在真空中干燥以得到异构体的3:1混合物(S54:S55),其中主要产物(S4)具有处于桥顺位的甲基。MS (ESI) m/z 284.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.08-8.02 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 6.58 (d, $J=9.0$ Hz, 0H), 6.54 (dd, $J=8.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.86-4.70 (m, 5H), 4.05-3.94 (m, 3H), 3.88 (d, $J=14.3$ Hz, 3H), 3.54 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.37 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 1H)。



[0684] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S56).标题化合物S56的制备根据用于合成化合物S1所提出的方法,但替代使用3-(5-碘吡啶-2-基)-8-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷。MS (ESI)m/z 298.19[M+H]⁺。

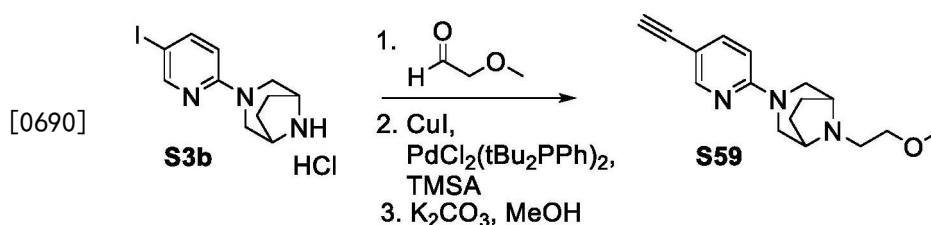


[0686] 合成1-(5-乙炔基吡啶-2-基)-4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪(S57).标题化合物S57的制备根据用于合成化合物S50所提出的方法,但替代使用二氢呋喃-3(2H)-酮。¹H-NMR和MS数据与S14相同。



[0688] 合成4-(5-乙炔基嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(S58a).标题化合物S58a的制备根据用于合成化合物S47所提出的方法,但替代使用哌嗪-2-酮和2-氯-5-碘嘧啶MS (ESI)m/z 303.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.44(s,2H),6.11(s,1H),4.46(s,2H),4.16-3.91(m,2H),3.47(td,J=5.4,2.7Hz,2H),3.19(s,1H)。

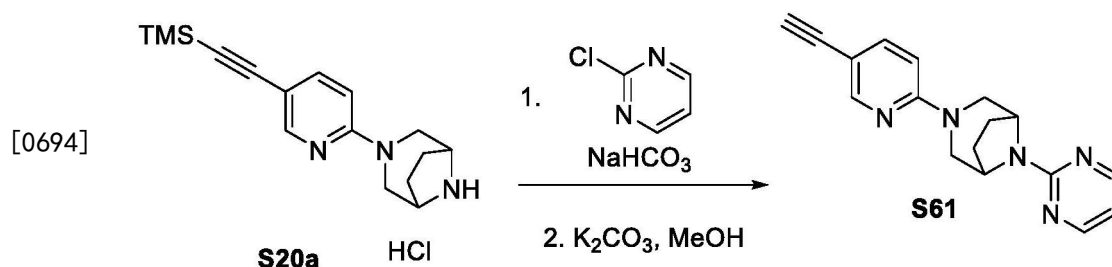
[0689] 合成4-(5-乙炔基嘧啶-2-基)-1-甲基哌嗪-2-酮(S58).在0℃下向S58a(115mg,0.57mmol)在THF(5mL)和DMF(1mL)中的溶液中加入氢化钠(60%油分散体,59mg,1.475mmol)。15分钟后,碘甲烷(0.15ml,2.409mmol)。将反应混合物加温至室温并搅拌2h,然后用水淬灭并用EtOAc分配。将分离的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到S58(124.9mg,100%)。MS (ESI)m/z 217.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.45(s,2H),4.37(s,2H),4.18-4.03(m,2H),3.65(s,1H),3.57-3.43(m,2H),3.01(s,3H)。



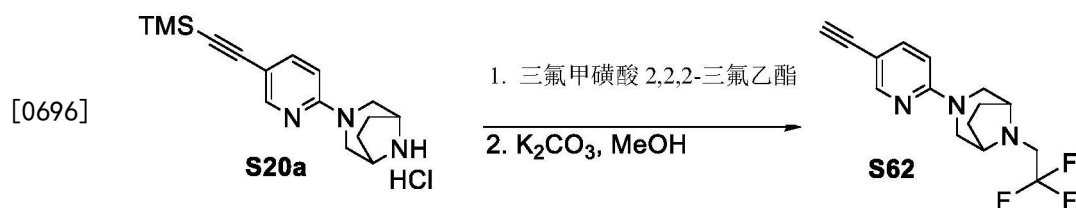
[0691] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S59).标题化合物S59的制备根据用于合成化合物S3所提出的方法,但替代使用2-甲氧基乙醛。MS (ESI)m/z 303.02[M+H]⁺。



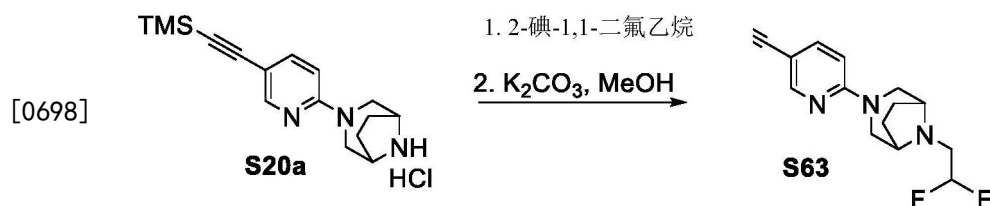
[0693] 合成(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)硼酸(S60).标题化合物S60的制备根据用于合成化合物S53所提出的方法,但替代使用S3c。MS (ESI) m/z 290.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.76 (dd, $J=7.7, 5.2$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.17 (d, $J=13.4$ Hz, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.46 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 2.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)。



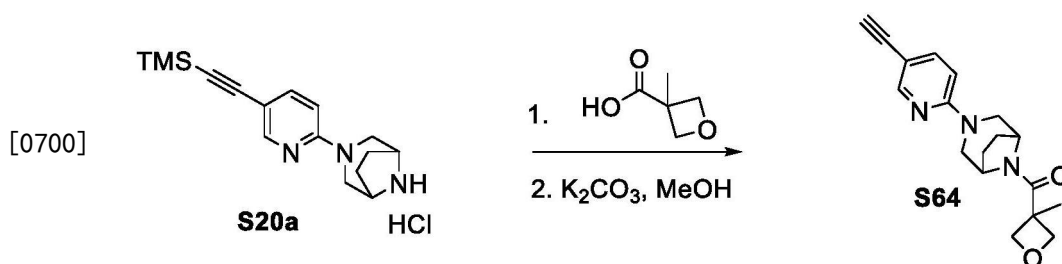
[0695] 合成3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-(嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S61).将S20a (0.15g, 0.42mmol)、碳酸氢钠 (250mg, 2.9mmol) 和2-氯嘧啶 (0.17g, 1.5mmol) 在异丙醇 (1.5mL) 中的悬浮液在65℃下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并过滤通过Celite。将粗混合物在真空中浓缩并再溶于甲醇 (5mL) 中。加入碳酸钾 (0.29g, 2.1mmol) 并将混合物搅拌30分钟。将反应用水淬灭并将粗产物萃入DCM中,经硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,并通过柱色谱 (30%→70% EtOAc→己烷) 纯化。MS (ESI) m/z 292.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.35 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.17 (dd, $J=2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=9.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.89 (dq, $J=4.6, 2.3$ Hz, 3H), 4.02 (dd, $J=12.4, 2.3$ Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.13 (dd, $J=12.3, 2.3$ Hz, 3H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 3H)。



[0697] 3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-8-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S62).标题化合物S62的制备根据用于合成化合物S63所提出的方法,但替代使用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯。MS (ESI) m/z 296.20 $[M+H]^+$ 。



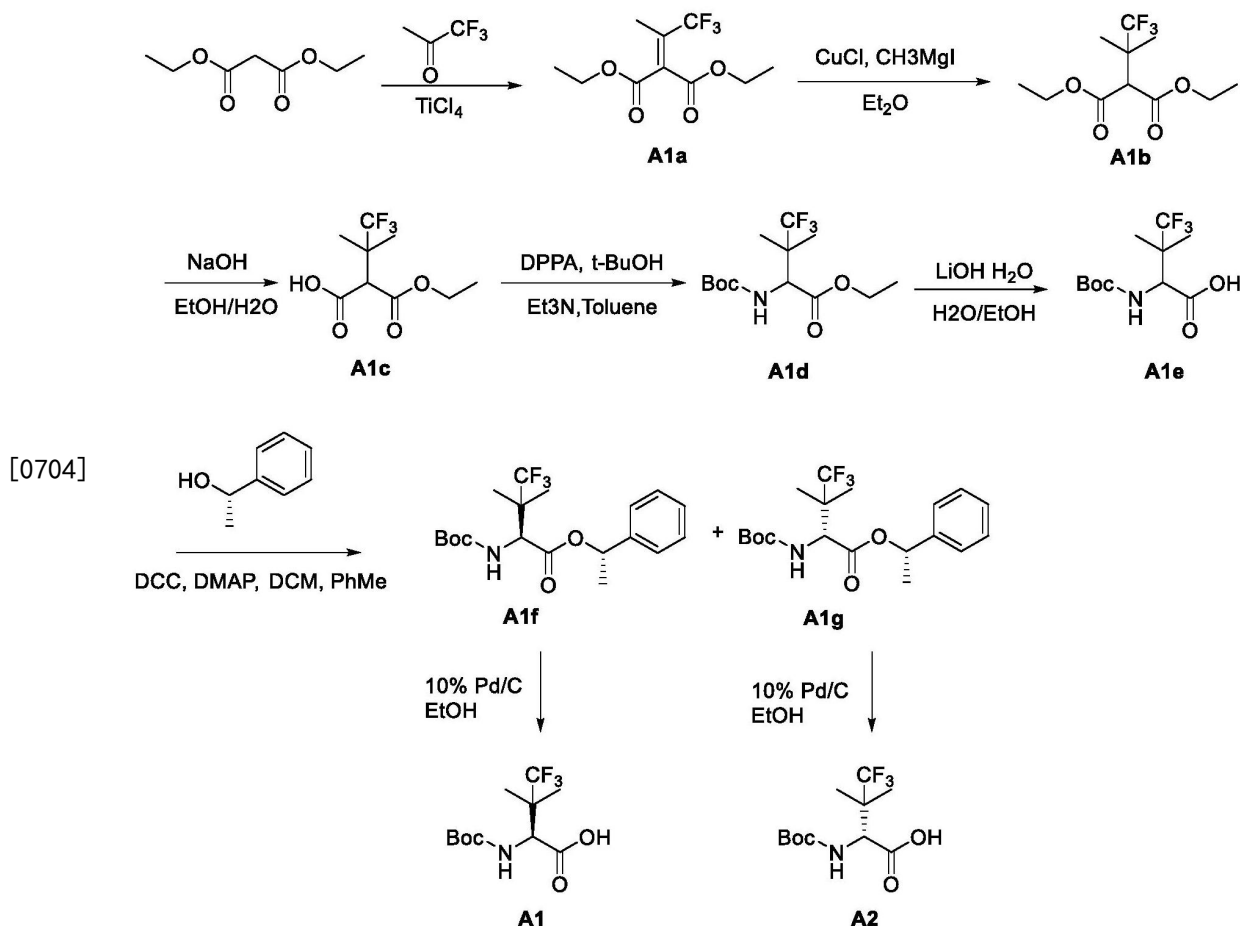
[0699] 合成8-(2,2-二氟乙基)-3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(S63)。向反应剂1(0.2g,0.56mmol)和2-碘-1,1-二氟乙烷(0.15g,0.78mmol)在1,4-二氧六环(3ml)中的悬浮液中加入碳酸铯99.95% (0.21g,3.35mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜。冷却至室温并加入三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(98%min) (0.17g,0.78mmol)。将混合物加热至60℃共8h。用盐水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱(10%EtOAc/Hex)纯化。将产物溶于甲醇(3ml)中,加入碳酸钾(0.11g,0.82mmol)并在后1h将混合物浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩以得到S63(76mg,99.7%)。MS(ESI)m/z 278.2[M+H]⁺



[0701] 合成(3-(5-乙炔基吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲酮(S64)向悬浮在CH₂Cl₂(10mL)中的S20a中加入3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸(0.12g,1mmol)、Et₃N(0.68ml,5mmol),然后是HATU(0.48g,1mmol)。将混合物搅拌1.5h。将混合物用DCM稀释并用水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。将残余物溶于MeOH(20mL)中,冷却至5℃并加入碳酸钾(0.4g,3mmol)。30分钟后,将反应水和盐水淬灭,萃入DCM中,经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱(60%-100%EtOAc/己烷至5%MeOH/EtOAc)纯化以得到S64。

[0702] MS(ESI)m/z 312.22[M+H]⁺。

[0703] 2.3合成A中间体



[0705] 合成2-(1,1,1-三氟丙-2-烯)丙二酸二乙酯(A1a)将干燥THF(5000mL)和干燥CCl₄(600mL)的混合物冷却至0℃并用TiCl₄(275mL,2.50mol)处理。将所得黄色悬浮液在0℃下搅拌5分钟,循序用1,1,1-三氟丙-2-酮(140g,1.25mol)和新鲜蒸馏的丙二酸二乙酯(200g,1.25mol)处理,然后在0℃下搅拌0.5小时。然后将反应混合物用干燥吡啶(400mL)在干燥THF(500mL)中的溶液处理并在0℃下搅拌1小时,然后在室温下过夜。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc(1L x 3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水和饱和NaHCO₃洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(EtOAc:PE=1:50)纯化以得到标题化合物A1a(298g,94%)。

[0706] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ4.32-4.23(m,4H),2.20(s,3H),1.33-1.24(m,6H)。

[0707] 合成2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)丙二酸二乙酯(A1b)将甲基碘化镁(3.0mol/L于醚中,10L,30mol)和氯化亚铜(3.5g,35mmol)的混合物在0℃下搅拌,用化合物A1a(178g,700mmol)在干燥Et₂O(1000mL)中的溶液经30分钟处理,并在室温下搅拌30分钟,然后通过滴加冰-水(1.5L),然后是HCl水溶液(3mol/L,350mL)淬灭。然后将混合物用Et₂O(1L x 3)萃取。将合并的有机萃取物用NaOH水溶液(1N)、水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。将残余物粗化合物A1b(90g,47%)未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS(ESI)m/z271[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ4.22-4.15(m,4H),3.64(s,1H),1.38(s,6H),1.30-1.24(m,6H)。

[0708] 合成2-(乙氧基羰基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸(A1c)将化合物A1b(144g,0.53mol)在EtOH(500mL)和水(500mL)的混合物中的溶液按份用NaOH(19g,0.48mmol)在0℃

下处理,并在室温下搅拌5小时。将反应混合物蒸发至浆,溶于水(1L)中,并用Et₂O(2L)萃取。将水相用1M HCl酸化至pH=2.0,并用EtOAc(1L x 3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发以得到标题化合物A1c(107g,84%),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS(ESI)m/z 241[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 4.23(q,J=5.4Hz,2H),3.69(s,1H),1.40(s,6H),1.27(t,J=5.1Hz,3H)。

[0709] 合成2-((叔丁氧羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸乙酯(A1d)将化合物A1c(110g,454mmol)在干燥甲苯(600mL)中的溶液用三乙胺(45.4g,454mmol)和叠氮磷酸二苯酯(125g,454mmol)处理,将反应混合物回流1小时,然后加入t-BuOH(46.7g,630mmol)。将混合物回流过夜。冷却至室温,将溶剂蒸发并将残余物溶于EtOAc(1L)中,用5%NaHCO₃溶液洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱(EtOAc:PE=1:9)纯化以得到粗化合物A1d(60g,46%),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS(ESI)m/z 313[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 5.20(d,J=5.7Hz,1H),4.44(d,J=10.8Hz,1H),4.25-4.16(m,2H),1.44(s,9H),1.39-1.26(m,6H),1.19(m,3H)。

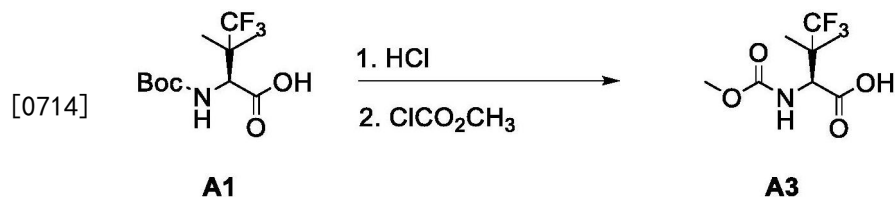
[0710] 合成2-((叔丁氧羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸(A1e)向化合物A1d(380g,1214mmol)在水(2000mL)和乙醇(2000mL)中的溶液中加入LiOH·H₂O(134g,3166mmol)。将混合物搅拌过夜。用EtOAc稀释,酸化至pH=2,用EtOAc(2000mL x 3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩以得到白色固体状的化合物A1e(300g,86%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 5.20(d,J=10.2Hz,1H),4.48(d,J=10.2Hz,1H),1.45(s,9H),1.30(s,3H),1.25(s,3H)。

[0711] 合成(S)-(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸1-苯基乙酯(A1g)将酸A1e(300g,1052mmol)和(N,N'-二环己基碳二亚胺(325g,1578mmol)在DCM(250mL)和PhMe(4000mL)中组合。将溶液冷却至0℃,然后加入4-(二甲基氨基)吡啶(128g,1052mmol)和(S)-(-)-1-苯基乙醇(128g,1052mmol)并使混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物浓缩,然后将残余物加入EtOAc/水中,并用EtOAc(2000mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱(0-8%EtOAc/PE)纯化以得到两种化合物。将非对映体的混合物通过手性柱(IA;庚烷;IPA(70:30))分离。收集第一峰以得到化合物A1f(105g,25%),收集第二峰以得到化合物A1g(80g,19%)。化合物A1f的¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.38-7.31(m,5H),5.90(q,J=6.3Hz,1H),5.18(d,J=9.6Hz,1H),4.48(d,J=9.6Hz,1H),1.56(d,J=6.9Hz,3H),1.44(s,9H),1.31(s,3H),1.21(s,3H)。化合物A1g的¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.34-7.30(m,5H),5.92(q,J=6.3Hz,1H),5.20(d,J=9.6Hz,1H),4.44(d,J=9.6Hz,1H),1.58(d,J=6.9Hz,3H),1.45(s,9H),1.21(s,3H),1.11(s,3H)。

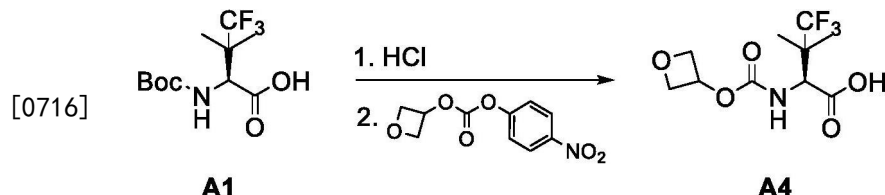
[0712] 合成(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸(A1)将化合物A1f(83g,214mmol)用乙醇(1000mL)稀释。加入Pd/C(10%,湿,17g)并将气氛用氢气替代。搅拌5小时后,将混合物经Celite过滤,用EtOAc洗涤并将滤液浓缩以得到产物A1(50g,82%)。MS(ESI)m/z 186[M-Boc+1]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.98(br s,1H),7.18(d,J=9.6Hz,1H),4.27(d,J=9.9Hz,1H),1.36(s,9H),1.14(s,6H)。

[0713] 合成(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸(A2)将化合物A1g(80g,205mmol)用乙醇(800mL)稀释。加入Pd/C(10%,wet,15g)并将气氛用氢气替代。搅拌5

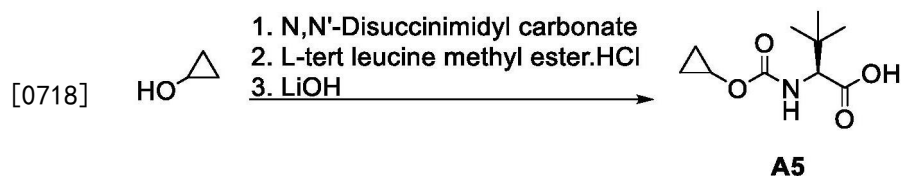
小时后,将混合物经Celite过滤,用EtOAc洗涤并将滤液浓缩以得到产物A2(45g,77%)。MS (ESI)m/z 186[M-Boc+1]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.18(d,J=9.6Hz,1H),4.25(d,J=9.9Hz,1H),1.36(s,9H),1.14(s,6H)。



[0715] 合成(S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(A3)向A1(10g,35.06mmol)在DCM(160mL)和MeOH(40mL)中的溶液中加入HCl(4.0M于二氧六环中,40mL)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩至干(泡沫状)。将残余物溶于二氧六环和2M NaOH(90mL)的混合物中,搅拌5分钟,然后加入氯甲酸甲酯(5.7mL,73.33mmol)。4h后,将反应用2x 100mL DCM萃取(弃去有机层)并将水层用4M HCl(~50mL)调节至pH~2。将水层用2x 150mL EtOAc萃取,将合并的EtOAc层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩以得到A3(8.54g,100%)。MS (ESI)m/z 244.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ4.57-4.41(m,1H),3.66(d,J=2.1Hz,5H),1.25(d,J=10.0Hz,7H)。

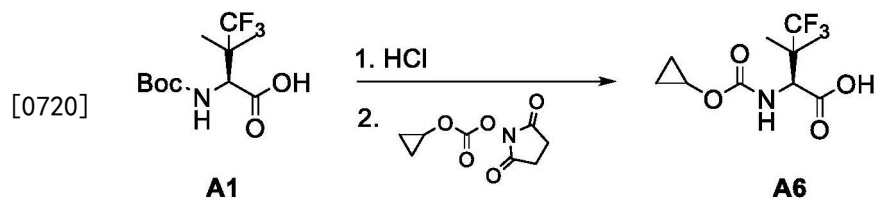


[0717] 合成(S)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-(((氧杂环丁-3-基氧基)羰基)氨基)丁酸(A4)。标题化合物A4的制备根据用于合成化合物A3所提出的方法,但替代使用氧杂环丁-3-基碳酸4-硝基苯酯。MS (ESI)m/z 285.5[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.66(d,J=9.9Hz,1H),5.37(tt,J=6.3,5.1Hz,1H),4.87-4.82(m,2H),4.62(tdd,J=7.5,5.1,0.9Hz,2H),4.49-4.41(m,1H),1.28(s,3H),1.25(s,3H)。

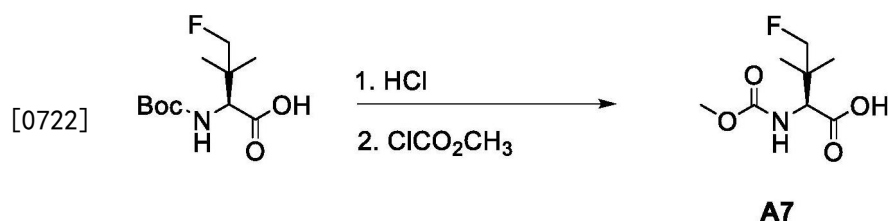


[0719] 合成(S)-2-((环丙氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(A5)在0℃下向环丙醇(0.4ml,6.37mmol)在CH₃CN(18mL)中的溶液中加入双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯(DSC)(3.26g,12.74mmol),然后是Et₃N(2.66ml,19.11mmol)。将反应混合物加温至40℃并搅拌过夜。冷却至室温后,将反应在减压下浓缩并将残余物用DCM磨碎,将固体过滤,并将滤液通过硅胶柱色谱(10%-100%EtOAc/己烷)纯化。将产物(663mg,3.33mmol)溶于THF(5mL)中并加入L-叔-亮氨酸甲酯盐酸化物(0.91g,5mmol)和Et₃N(1.39ml,0.01mol),将反应加温至40℃共18h,然后在室温下48h,用EtOAc稀释,用水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,将残余物(760mg,3.31mmol)溶于甲醇(4mL)/水(2mL)的混合物中,加入氢氧化锂一水合物(0.56g,0.01mol)。16h后,将混合物浓缩,用EtOAc稀释,用盐水洗涤,将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到A5¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.19(d,J=9.6Hz,

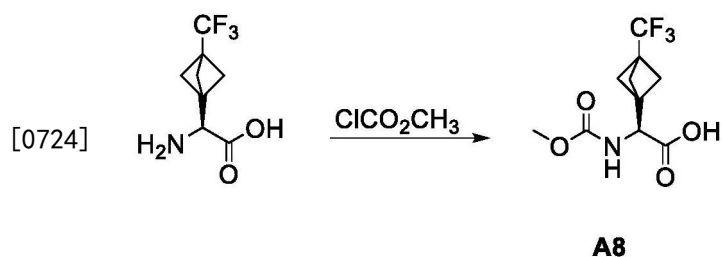
1H), 1.02 (s, 11H), 0.68 (d, J=4.8Hz, 5H)。



[0721] 合成(S)-2-((环丙氧基羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸(A6)标题化合物A6的制备根据用于合成化合物A3所提出的方法,但替代使用(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)碳酸环丙酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ5.33 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.81-0.52 (m, 4H)。

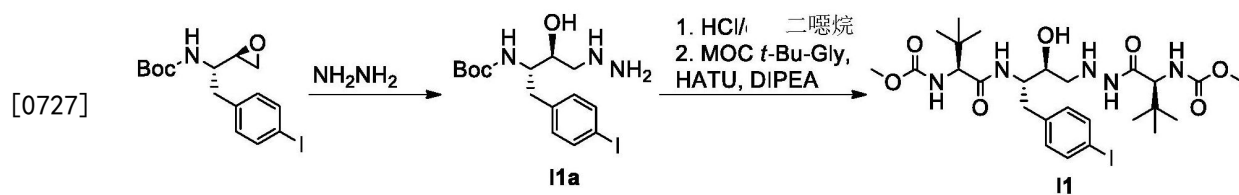


[0723] 合成(S)-4-氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(A7)标题化合物A7的制备根据用于合成化合物A3所提出的方法,但替代使用(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-3,3-二甲基丁酸(US 2013/0183629 A1(pp.178-179))



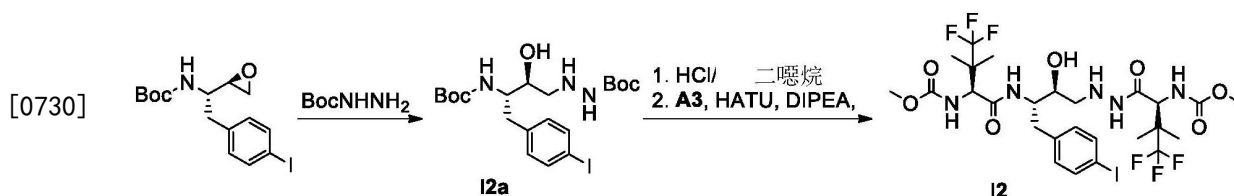
[0725] 合成(S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)乙酸(A8).标题化合物A8的制备根据用于合成化合物A3所提出的方法,但替代使用(S)-2-氨基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)乙酸。MS (ESI)m/z 267.0[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ4.35-4.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.97 (qd, J=9.6, 1.7Hz, 6H)。

[0726] 2.4合成I中间体



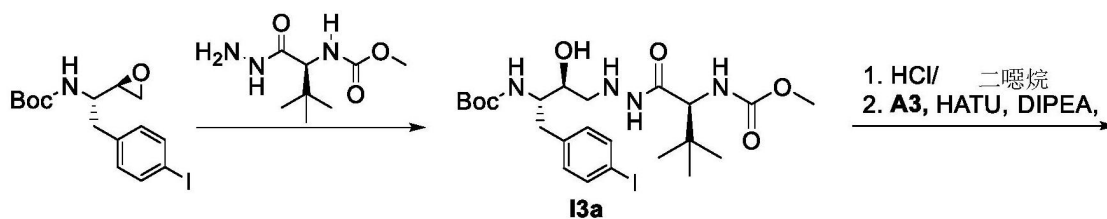
[0728] 合成((2S,3S)-4-胍基-3-羟基-1-(4-碘苯基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(I1a)。在0℃下经1h向NH₂NH₂ (48.3g, 0.82mol) 在iPrOH (157mL) 中的溶液中滴加溶于DCM (79mL) 中的((S)-2-(4-碘苯基)-1-((R)-环氧乙烷-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(16.1g, 41.4mmol)。移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌16h。将混合物蒸发溶剂,用水稀释,过滤,用水洗涤并干燥以得到化合物I1a (17.0g, 97%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.59 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.03 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

[0729] 合成((S)-1-((1S,2S)-2-羟基-1-(4-碘苄基)-3-[N'-((S)-2-甲氧基羰基氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-胍基]-丙基氨基甲酰基)-2,2-二甲基-丙基)-氨基甲酸甲酯(I1)。在室温下向I1a (34.0g, 80.7mmol) 在CH₂Cl₂ (990mL) 中的溶液中加入4M盐酸(198mL)。在45℃下搅拌2小时后, LC/MS指示反应完成, 将混合物真空浓缩。向悬浮在CH₂Cl₂ (700mL) 中且冷却至-20℃的此粗残余物中加入DIPEA (48.2g, 373.9mmol)、Moc-tBu-Gly (25.53g, 135.1mmol), 然后是HATU (53.4g, 140.5mmol)。将混合物缓慢升温至室温并搅拌1h。将混合物用DCM (1L) 稀释并用1N HCl水溶液(400mL)、饱和NaHCO₃水溶液(400mL)、水(600mL x 2)和盐水(600mL)顺序洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩以得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 采用EtOAc:石油醚=2:1至100%EtOAc至EtOAc:MeOH=50:1洗脱以得到产物I1 (8.2g, 19.4%)。MS (ESI) m/z 664.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 7.53 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 7H), 2.78-2.76 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.91 (s, 9H);

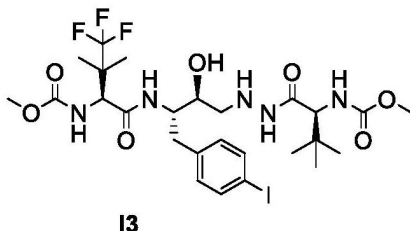


[0731] 合成2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基-4-(4-碘苄基)丁基)胍-1-羧酸叔丁酯(I2a)将((S)-2-(4-碘苄基)-1-((R)-环氧乙烷-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5g, 12.85mmol)和胍羧酸叔丁酯(3.4g, 25.69mmol)在异丙醇(60mL)中的混合物加热至80℃共48h, 然后冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(0%至40%EtOAc/DCM)纯化以得到I2a (4.86g, 72.6%) MS (ESI) m/z 522.19 [M+H]⁺

[0732] 合成((5S,10S,11S,14S)-16,16,16-三氟-10-羟基-11-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(I2)将I2a (5.0g, 10mmol)溶于DCM (15mL)和HCl (4.0M于二氧六环中, 36mL)中。将反应搅拌过夜, 然后在减压下浓缩。向残余物中加入DCM (100mL)中的A3 (4.96g, 20mmol)和HATU (8.02g, 21mmol), 然后是N,N-二异丙基乙胺(16.7ml, 96mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用饱和NaHCO₃和盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(2%至5%MeOH/DCM)纯化以得到I2 (7.39g, 60%) MS (ESI) m/z 773.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.52 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.71 (q, J=6.9Hz, 7H), 3.65 (s, 3H), 1.37 (dd, J=7.0, 1.7Hz, 32H), 1.19-1.07 (m, 10H)。

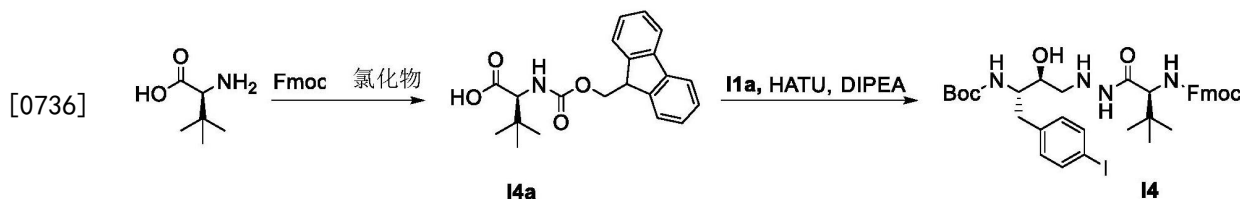


[0733]



[0734] 合成((2S,3S)-3-羟基-1-(4-碘苯基)-4-(2-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)肼基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(I3a)。标题化合物I3a的制备根据用于合成化合物I1所提出的方法,但替代使用(S)-(1-肼基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯。MS(ESI)m/z 593.1[M+H]⁺。

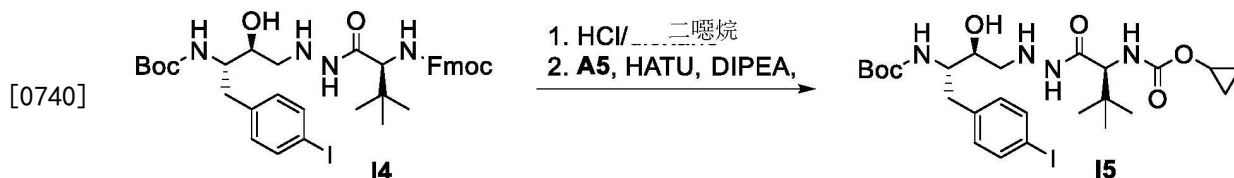
[0735] 合成((5S,10S,11S,14S)-5-(叔丁基)-16,16,16-三氟-10-羟基-11-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯标题化合物I3的制备根据用于合成化合物I2所提出的方法,但替代使用I3a和A3。MS(ESI)m/z 718.7[M+H]⁺。



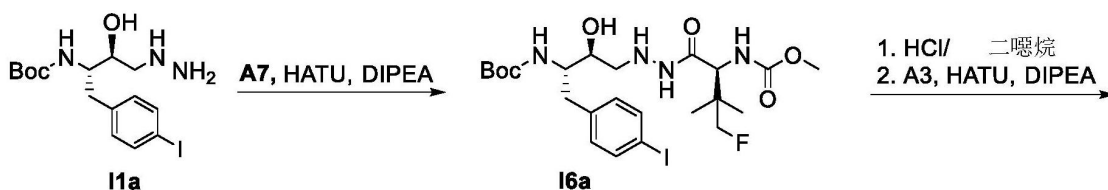
[0737] 合成(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(I4a)将L-叔亮氨酸(2g,15.25mmol)溶于10%Na₂CO₃溶液(80ml)中,将溶液冷却至0℃,然后加入二氧六环(31mL)中的9-芴基氯甲酸甲酯(4.77g,18.44mmol)。2h后,将反应混合物用水稀释,用醚洗涤并将水层用6N HCl调节至pH~2,采用EtOAc萃取。将合并的EtOAc层经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以得到I4a。MS(ESI)m/z 353.8[M+H]⁺。

[0738] 合成((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基-4-(4-碘苯基)丁基)肼基)-3,3-二甲基-1-oxo丁-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(I4)

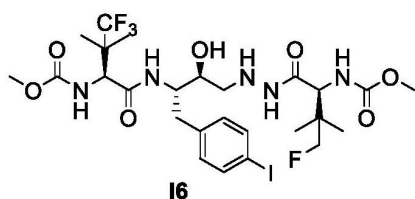
[0739] 向I4a(2.55g,7.22mmol)中加入I1a(3g,7.12mmol)、HATU(2.7g,7.1mmol)和CH₂Cl₂/DMF的混合物(2:1)(75ml),然后是N,N-二异丙基乙胺(3ml,17.22mmol)。将反应在室温下搅拌4h。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和NH₄Cl和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(2%至5%MeOH/DCM)纯化以得到I4(2.38g,44%)MS(ESI)m/z 757.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.01(s,1H),7.75(t,J=7.5Hz,5H),7.66-7.46(m,6H),7.38(q,J=7.5Hz,4H),7.34-7.27(m,1H),6.95(dd,J=16.8,8.0Hz,4H),5.52(d,J=47.2Hz,2H),5.01(dd,J=19.2,10.0Hz,1H),4.48(dd,J=10.5,6.5Hz,1H),4.34(dt,J=28.9,9.8Hz,2H),4.19(t,J=6.8Hz,2H),3.91(dd,J=45.4,14.8Hz,2H),3.60(d,J=31.0Hz,2H),1.39(d,J=16.0Hz,13H)。



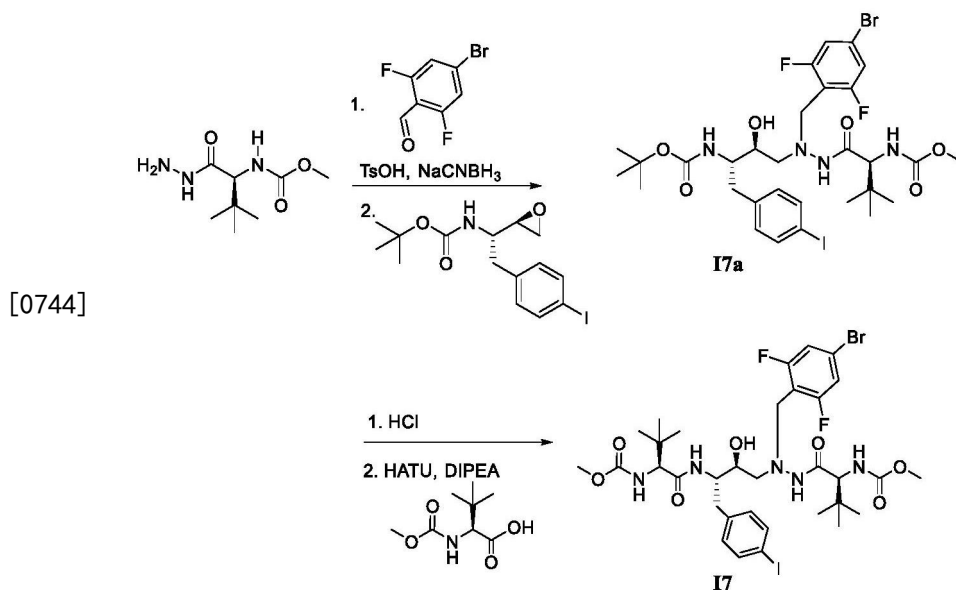
[0741] 合成((2S,3S)-4-(2-((S)-2-((环丙氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)胍基)-3-羟基-1-(4-碘苯基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(I5)标题化合物I5的制备根据用于合成化合物I2所提出的方法,但替代使用I4和A5。MS (ESI) m/z 619.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.02 (s, 0H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 1.38 (s, 8H), 1.01 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 0.90 (s, 8H), 0.66 (d, $J=4.7$ Hz, 4H)。



[0742]



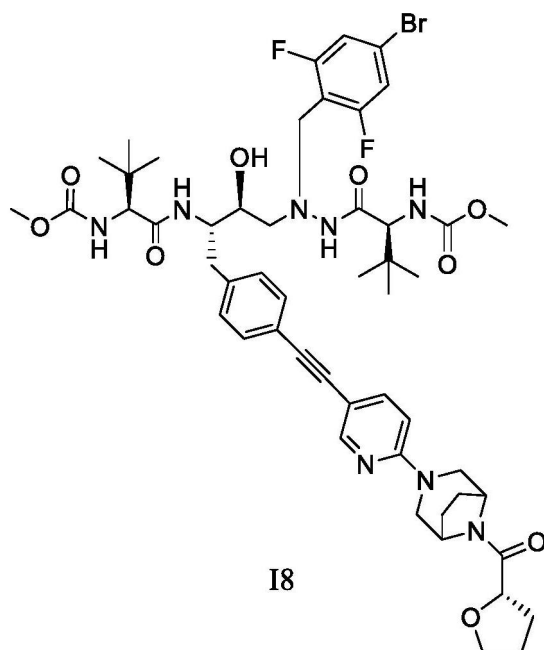
[0743] 合成((2S,3S)-4-(2-((S)-4-氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)胍基)-3-羟基-1-(4-碘苯基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(I6a)。标题化合物I6a的制备根据用于合成化合物I4所提出的方法,但替代使用A7。MS (ESI) m/z 611.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.97 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.37-4.17 (m, 1H), 4.03 (td, $J=25.3, 23.8, 9.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.50 (s, 0H), 3.17 (qd, $J=7.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.82 (dt, $J=15.8, 5.5$ Hz, 4H), 1.50 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 1.46 (dd, $J=17.4, 6.7$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (s, 5H)。合成((5S,8S,9S,14S)-16-氟-9-羟基-8-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(I6)。标题化合物I6的制备根据用于合成化合物I2所提出的方法,但替代使用I6a。MS (ESI) m/z 736.1 $[M+H]^+$ 。



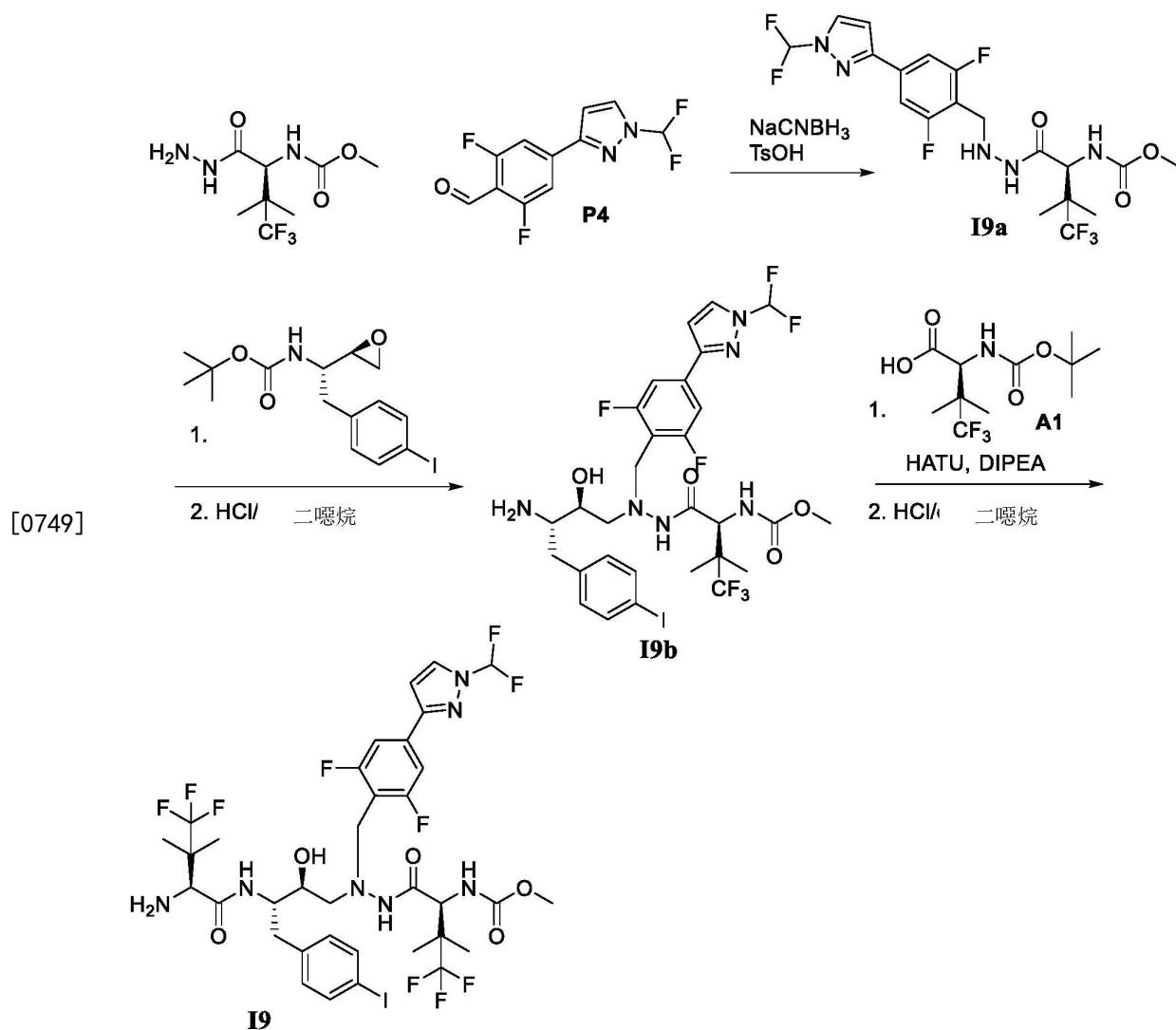
[0745] 合成((5S,8S,9S,14S)-11-(4-溴-2,6-二氟苄基)-5-(叔丁基)-9-羟基-8-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(I7)。在室温下将(S)-(1-肼基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(9.2g, 45mmol)和4-溴-2,6-二氟苯甲醛(10g, 45mmol)在THF中搅拌60分钟。加入4-甲基苯磺酸一水合物(9.0g, 48mmol)并将混合物另外搅拌75分钟。将混合物冷却至8℃, 然后加入NaCNBH₃(3.8g, 61mmol)。观察到反应放热至30℃。将混合物在室温下搅拌4小时, 然后用DCM(200mL)稀释并用1M K₃PO₄淬灭至pH 12。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗产物与((S)-2-(4-碘苄基)-1-((R)-环氧乙烷-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(8.5g, 22mmol)在异丙醇(30mL)和庚烷(40mL)中组合。将混合物在回流下搅拌40小时, 之后将其冷却至室温并用15mL己烷稀释。将产物(I7a)通过过滤收集并将固体用20% IPA/己烷冲洗。MS (ESI) m/z 797.8[M+H]⁺。

[0746] 标题化合物I7的制备根据用于合成化合物I1所提出的方法, 但替代使用(S)-(1-(2-(4-溴-2,6-二氟苄基)肼基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(I7a)MS (ESI) m/z 869.72[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.53 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.16 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 11H), 2.90-2.72 (m, 6H), 0.86 (d, J=23.1Hz, 18H)。

[0747]



[0748] 合成((5S,8S,9S,14S)-11-(4-溴-2,6-二氟苄基)-5-(叔丁基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((S)-四氢呋喃-2-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(I8)。中间体:I7和S25。MS(ESI) m/z 1052.92[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.19(s,1H), 7.79(d,J=8.8Hz,2H), 7.35(d,J=7.8Hz,2H), 7.23(d,J=8.1Hz,2H), 7.17(d,J=6.9Hz,2H), 6.98(t,J=10.5Hz,1H), 4.69(t,J=6.8Hz,2H), 4.21-4.00(m,4H), 3.98-3.81(m,5H), 3.80-3.62(m,9H), 3.25-3.09(m,2H), 2.98-2.85(m,2H), 2.79(d,J=6.6Hz,2H), 2.30-2.08(m,1H), 2.02-1.72(m,6H), 0.87(d,J=21.7Hz,22H)。



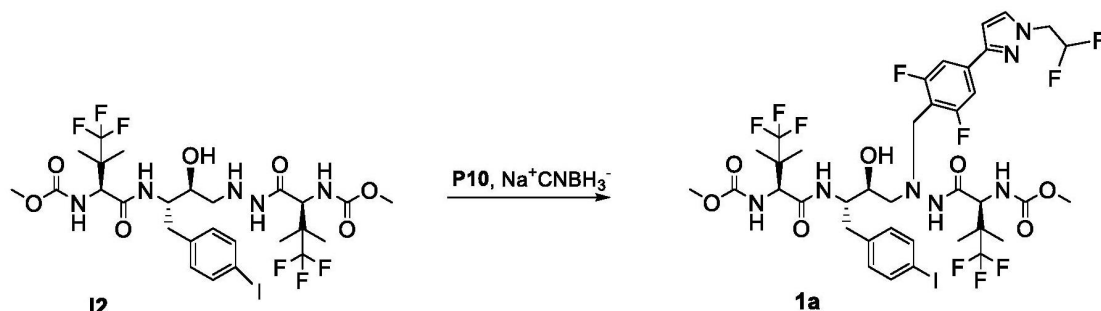
[0750] ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-氨基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺基)-2-羟基-4-(4-碘苯基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)胍基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(I9)).将(S)-(4,4,4-三氟-1-胍基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯HCl盐(200mg,0.68mmol)和4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苯甲醛(P4)(190mg,0.75mmol)在乙醇(5mL)和乙酸(0.5mL)中的溶液在50℃下搅拌1小时。然后将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,用 NaHCO_3 水溶液冲洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗混合物再溶于MeTHF(10mL)中并冷却至5℃。加入氰基硼氢化钠(64mg,1.0mmol),然后是4-甲基苯磺酸一水合物(155mg,0.82mmol)。1小时后,将反应加温至室温并加入另外的氰基硼氢化钠(64mg,1.0mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(155mg,0.82mmol)。另外30分钟后,将反应用2M NaOH淬灭至pH 14。然后将混合物在40℃下搅拌30分钟。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并除去水层。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩,并通过柱色谱(30%→70%EtOAc于己烷中)纯化以提供(S)-(1-(2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)胍基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(I9a)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ 7.87(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),7.35(d, $J=7.9\text{Hz}$,2H),7.22(t, $J=60.7\text{Hz}$,1H),6.72(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),5.34(d, $J=9.7\text{Hz}$,1H),4.30(d, $J=9.7\text{Hz}$,1H),4.17(d, $J=12.9\text{Hz}$,1H),4.06(d, $J=13.0\text{Hz}$,1H),3.67(s,3H),1.23(s,

3H), 1.16 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 499.2 [M+H]。

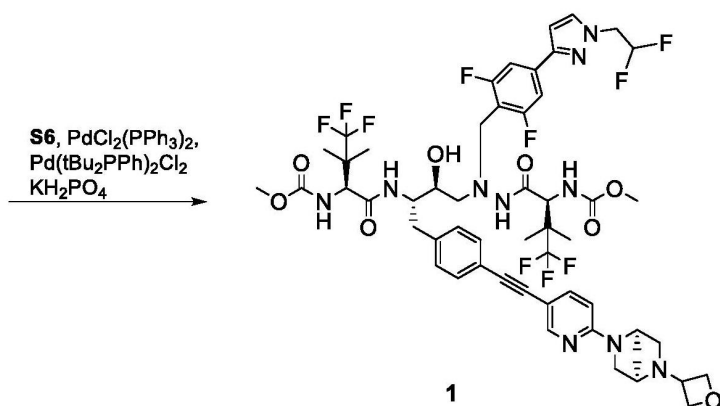
[0751] 将(S)-(1-(2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)胍基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(I9a) (0.25g, 0.50mmol) 与((S)-2-(4-碘苄基)-1-((R)-环氧乙烷-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g, 0.55mmol) 在庚烷(4mL) 和IPA(2mL) 中组合。将混合物在90℃下在密封管中搅拌过夜。将粗混合物冷却至室温, 真空浓缩, 并再溶于DCM(10mL) 中, 并冷却至5℃。加入4M盐酸(4.0M于二氧六环中, 0.89ml) 并将混合物搅拌过夜, 使其缓慢升温至室温。真空浓缩提供HCl盐形式的((S)-1-(2-((2S,3S)-3-氨基-2-羟基-4-(4-碘苄基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)胍基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(I9b)。MS (ESI) m/z 787.9 [M+H]。将此粗盐(I9b) 在DCM(5mL) 中与(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酸(A1) (0.11g, 0.38mmol) 和DIPEA(0.27ml, 2mmol) 组合。加入HATU(0.14g, 0.36mmol)。20分钟后, 将反应用NaOH水溶液淬灭, 将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩。将所得混合物再溶于DCM中并加入二氧六环(0.76ml) 中的4M HCl。3.5小时后, 将混合物真空浓缩以提供HCl盐形式的((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-氨基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺基)-2-羟基-4-(4-碘苄基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)胍基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯, 其未经进一步纯化即使用。MS (ESI) m/z 956.2 [M+H]。

[0752] 3. 实施例化合物、合成和表征

[0753] 实施例1



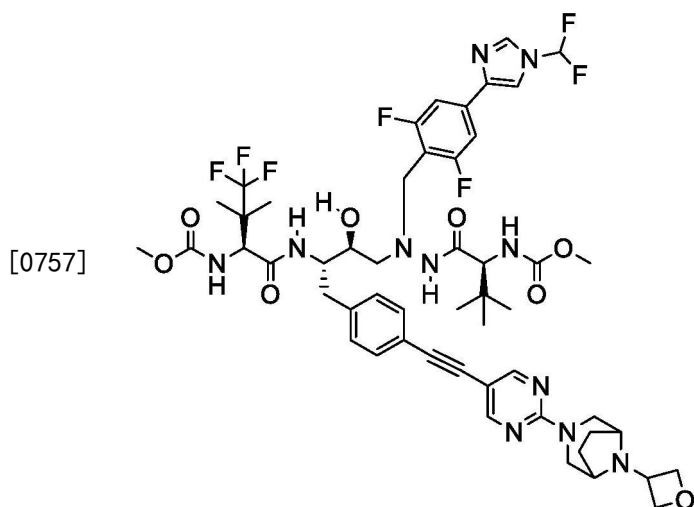
[0754]



[0755] 合成((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-11-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(1a)。在55℃下将组合的P10(289.23mg, 0.88mmol) 和I2(486mg, 0.63mmol) 在THF/AcOH的3:1混合物

(7.0mL)中搅拌1h。将混合物冷却至室温并加入聚合物负载的氰基硼氢化钠(2.49mmol/g, 780.02mg, 1.94mmol), 将反应混合物在室温下搅拌2h, 然后在28℃下过夜并在35℃下3h。将混合物冷却至室温, 过滤, 在减压下浓缩并将残余物通过柱色谱(45%至75%EtOAc/己烷)纯化以得到1a MS (ESI)m/z 1028.3[M+H]⁺。

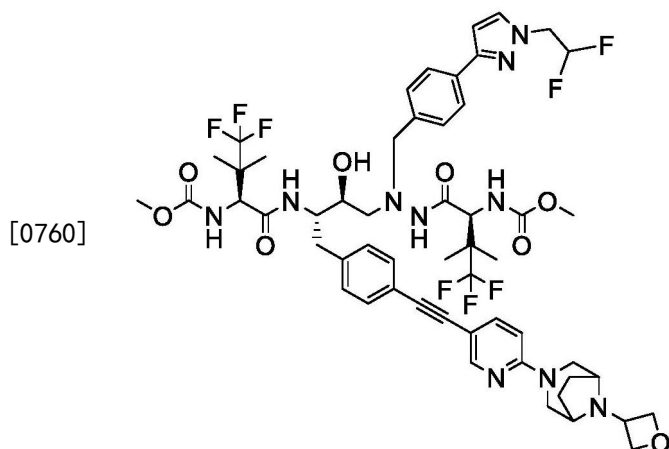
[0756] 合成((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-11-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(1)在小瓶中, 将1a(28mg, 0.027mmol)、S6(10.4mg, 0.041mmol)、碘化铜(I)(0.52mg, 0.002mmol)、反式-二氯双(三苯基膦)钯(II)(99%, 0.87mg, 0.004mmol)在MeCN:Et₃N 3:1的混合物(1mL)中的溶液脱气, 然后加热至25℃共25分钟。在减压下浓缩。将残余物通过HPLC纯化并冻干以得到1。MS (ESI)m/z 1131.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.19(s, 1H), 8.10(d, J=9.3Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.64(d, J=2.5Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(d, J=7.9Hz, 2H), 7.05(d, J=9.9Hz, 1H), 6.82(d, J=9.0Hz, 1H), 6.76(d, J=9.8Hz, 1H), 6.65(d, J=2.5Hz, 1H), 6.32-5.96(m, 1H), 4.96(s, 1H), 4.61(dd, J=8.2, 4.7Hz, 1H), 4.58-4.49(m, 3H), 4.45(dd, J=14.2, 4.8Hz, 1H), 4.37(s, 1H), 4.21(d, J=9.9Hz, 1H), 4.04(d, J=13.0Hz, 2H), 3.84(d, J=13.2Hz, 1H), 3.74(d, J=11.9Hz, 1H), 3.67(d, J=11.5Hz, 2H), 3.54(s, 4H), 3.47(s, 3H), 2.92-2.73(m, 4H), 2.73-2.62(m, 1H), 2.24(s, 2H), 1.05(d, J=4.5Hz, 7H), 1.01(s, 3H), 0.92(s, 3H)。



[0758] 实施例2

[0759] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(2)中间体:I3、P1和S7。MS (ESI)m/z 1102.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.53(d, J=0.8Hz, 2H), 8.21(d, J=9.3Hz, 1H), 8.17(d, J=1.2Hz, 1H), 8.02(d, J=1.3Hz, 1H), 7.59(t, J=59.9Hz, 1H), 7.37(dd, J=19.9, 8.1Hz, 5H), 7.23(d, J=7.9Hz, 3H), 6.83(d, J=9.9Hz, 1H), 4.96(t, J=7.6Hz, 3H), 4.81(dd, J=8.2, 5.0Hz, 3H), 4.44(d, J=9.9Hz, 1H), 4.12(d, J=19.4Hz, 6H), 3.95(d, J=13.2Hz, 1H), 3.75

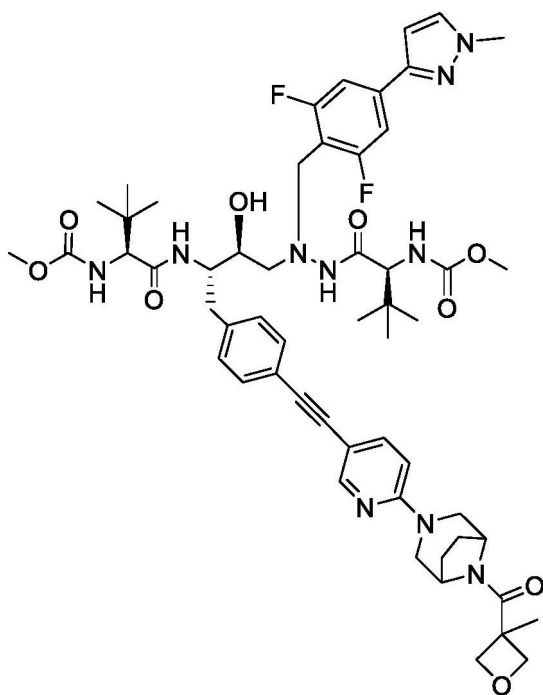
(d, J=10.1Hz, 3H), 3.69 (d, J=0.8Hz, 4H), 3.65 (s, 4H), 3.46 (d, J=14.4Hz, 3H), 2.90 (d, J=8.9Hz, 2H), 2.79 (d, J=8.9Hz, 2H), 2.25-2.12 (m, 3H), 1.99 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.14 (s, 4H), 1.10 (s, 4H), 0.86 (s, 12H)。



[0761] 实施例3

[0762] ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-11-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(3). 中间体: I2、P12和S3。MS (ESI) m/z 1133.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.29 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.47 (td, J=13.6, 4.3Hz, 2H), 4.37 (dd, J=19.3, 11.6Hz, 2H), 4.25 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (d, J=9.2Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.90 (d, J=9.0Hz, 2H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.22 (d, J=8.5Hz, 2H), 2.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 1.11 (s, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

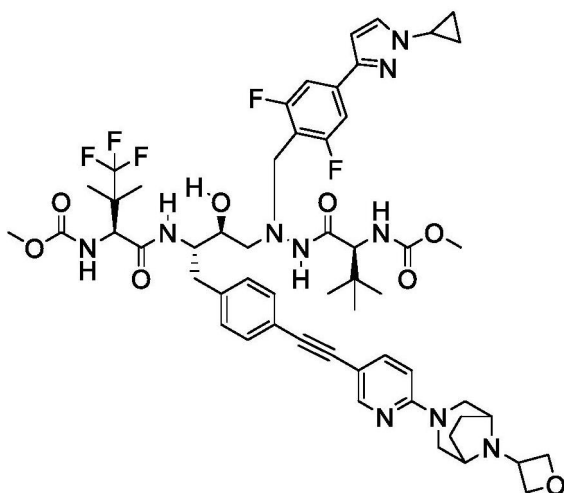
[0763]



[0764] 实施例4

[0765] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(4). 中间体:11、P41和S64. MS (ESI) m/z 1053.33 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.21 (dd, $J=2.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.90-7.69 (m, 2H), 7.61 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.4$ Hz, 5H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.41 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.22-4.02 (m, 4H), 3.91 (d, $J=13.2$ Hz, 6H), 3.79-3.54 (m, 9H), 3.20 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.92 (h, $J=5.7, 4.9$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.08-1.80 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 0.87 (d, $J=20.1$ Hz, 21H)。

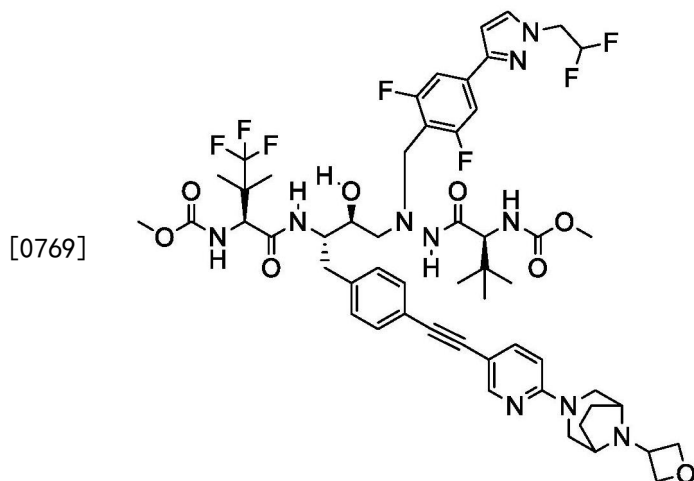
[0766]



[0767] 实施例5

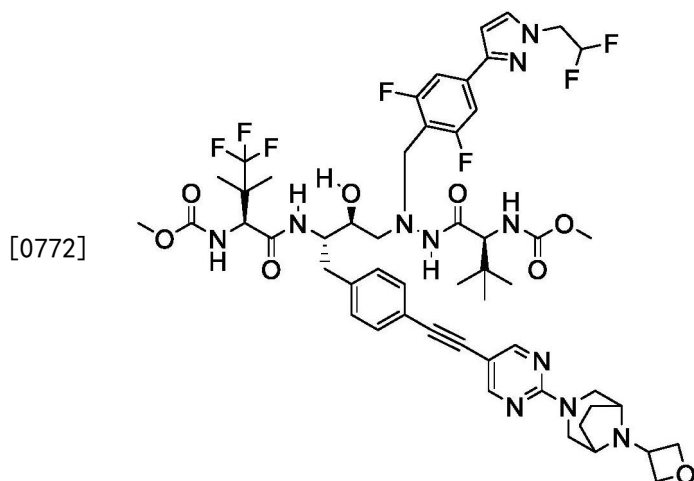
[0768] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-

基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(5)中间体:I3、P13和S3。MS (ESI) m/z 1091.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J=5.5$, 2.7Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 4H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.71 (dd, $J=8.3$, 5.0Hz, 2H), 4.34 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=14.3$ Hz, 2H), 4.11-3.94 (m, 4H), 3.87 (s, 1H), 3.84 (s, 0H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.98 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.04 (s, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.99-0.94 (m, 1H), 0.77 (s, 9H)。



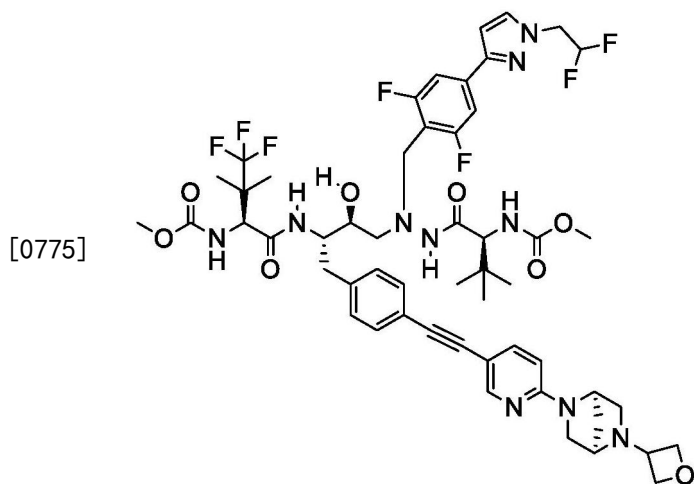
[0770] 实施例6

[0771] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(6)中间体:I3、P10和S3。MS (ESI) m/z 1115.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.8$, 2.3Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.9$ Hz, 0H), 6.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.12 (tt, $J=55.3$, 4.0Hz, 1H), 4.87 (dd, $J=8.3$, 7.0Hz, 2H), 4.71 (dd, $J=8.3$, 5.0Hz, 2H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.26 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 4.13-3.97 (m, 4H), 3.85 (s, 0H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.81 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 9H)。



[0773] 实施例7

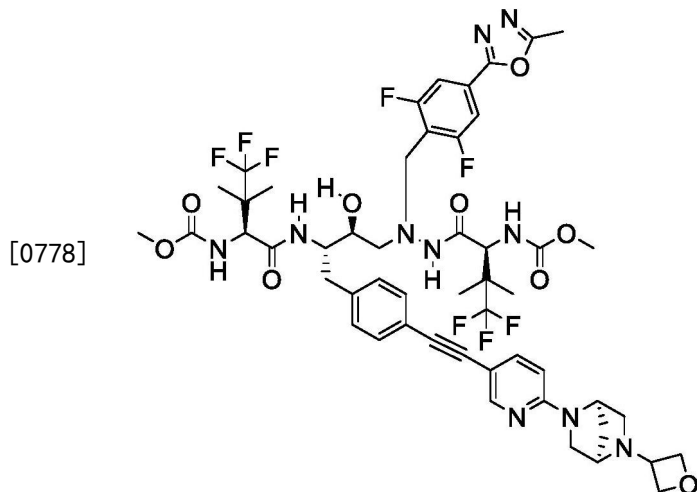
[0774] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(7). 中间体: I3、P10和S7。MS (ESI)m/z 1117.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.44 (s, 2H), 8.11 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.26 (dd, J=14.0, 8.2Hz, 4H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.73 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.12 (tt, J=55.3, 4.0Hz, 1H), 4.95-4.82 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 3H), 4.51 (td, J=14.3, 4.0Hz, 2H), 4.35 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.02 (d, J=19.0Hz, 4H), 3.86 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.37 (d, J=14.5Hz, 2H), 2.81 (d, J=8.9Hz, 2H), 2.70 (d, J=9.3Hz, 2H), 2.23-2.02 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 9H)。



[0776] 实施例8

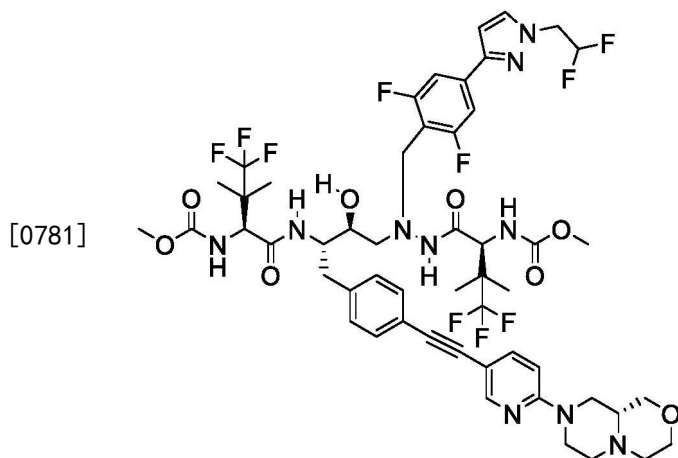
[0777] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(8). 中间体: I3、P10和S6。MS (ESI)m/z 1101.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.4Hz, 1H),

7.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.25 (dd, J=21.0, 8.1Hz, 3H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.70 (d, J=10.3Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.12 (tt, J=55.2, 3.9Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.61 (dd, J=8.4, 4.6Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.02 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.87 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.80 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.70 (d, J=9.5Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 8H)。



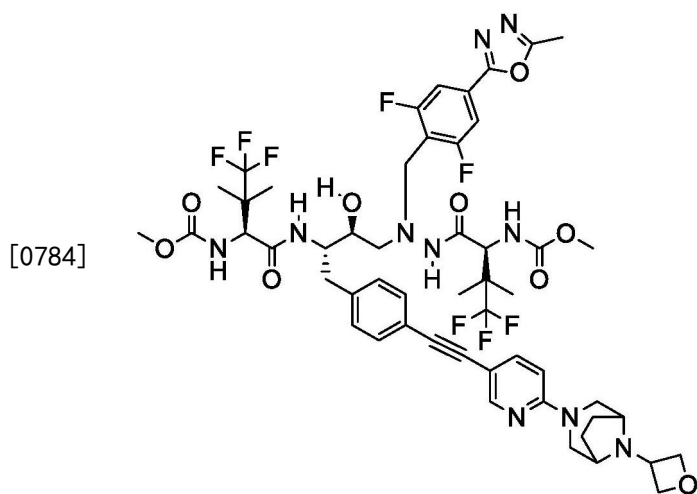
[0779] 实施例9

[0780] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(9)。中间体:I2、P34和S6。MS(ESI)m/z 1101.6[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.16(d, J=2.1Hz, 1H), 8.10(d, J=9.4Hz, 1H), 7.60(d, J=8.3Hz, 1H), 7.48(d, J=7.1Hz, 2H), 7.23(d, J=7.9Hz, 2H), 7.13(d, J=8.0Hz, 2H), 6.76(d, J=10.1Hz, 1H), 6.57(d, J=8.8Hz, 1H), 4.96(s, 1H), 4.61(s, 1H), 4.49(t, J=8.9Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 4.35(d, J=9.7Hz, 1H), 4.18(d, J=9.9Hz, 1H), 4.09(d, J=13.1Hz, 1H), 3.87(d, J=13.1Hz, 1H), 3.77-3.55(m, 8H), 2.82(d, J=8.5Hz, 3H), 2.71(d, J=10.1Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 2.23(s, 2H), 1.05(d, J=7.7Hz, 9H), 0.92(s, 3H)。



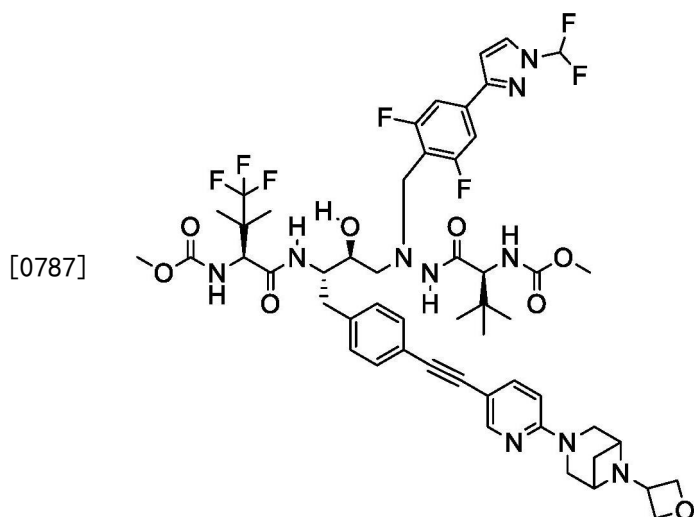
[0782] 实施例10

[0783] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-8-(4-((6-((R)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(10). 中间体: I2、P10和S8. MS (ESI) m/z 1143.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.26-8.19 (m, 1H), 8.10 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.30-5.97 (m, 1H), 4.51 (td, $J=14.2, 3.9$ Hz, 3H), 4.35 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=12.4$ Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.89-2.61 (m, 5H), 1.08 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。



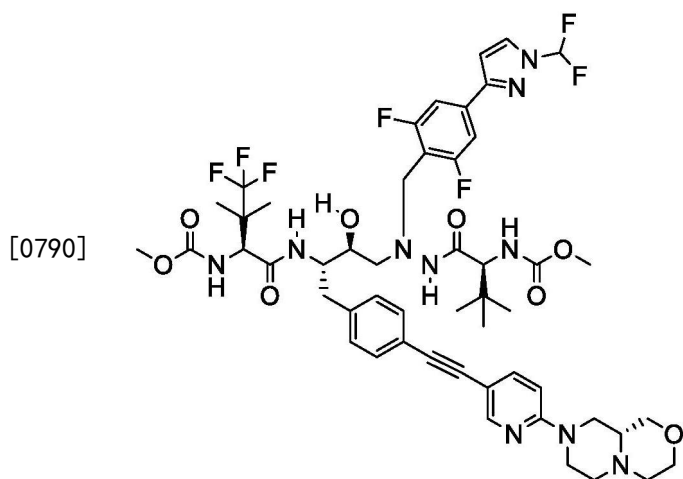
[0785] 实施例11

[0786] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(11). 中间体: I2、P34和S3. MS (ESI) m/z 1121.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.93-4.82 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 2H), 4.34 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=17.9$ Hz, 4H), 3.88 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (d, $J=2.9$ Hz, 6H), 3.28 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J=8.6$ Hz, 3H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.98 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



[0788] 实施例12

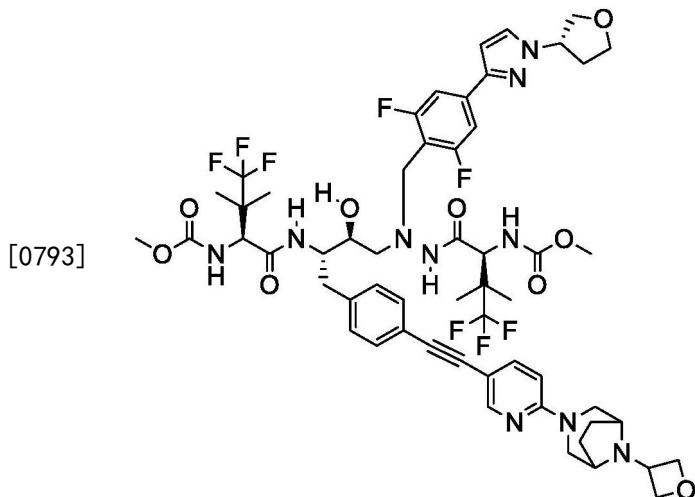
[0789] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(12). 中间体: I3、P4和S4. MS (ESI) m/z 1087.8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.52 (t, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 3H), 6.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.70-4.57 (m, 2H), 4.44 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=12.4$ Hz, 3H), 3.97 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 2.11 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 1.39-1.23 (m, 2H), 1.15 (s, 4H), 1.11 (s, 4H), 0.86 (s, 11H)。



[0791] 实施例13

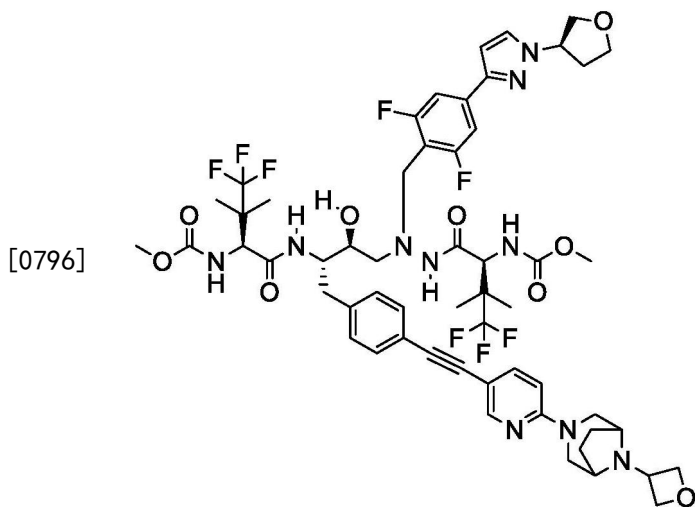
[0792] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-((6-((R)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(13). 中间体: I3、P4和S8. MS (ESI) m/z 1073.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz,

1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J=7.4, 3.4Hz, 1H), 7.53 (t, J=59.8Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 3H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 3H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 3H), 7.03-6.88 (m, 3H), 6.82 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.62 (dd, J=22.7, 13.0Hz, 2H), 4.44 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.2Hz, 6H), 3.97 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.85 (t, J=12.6Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.59 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.01-2.70 (m, 6H), 1.14 (s, 4H), 1.11 (s, 4H), 0.86 (s, 12H)。



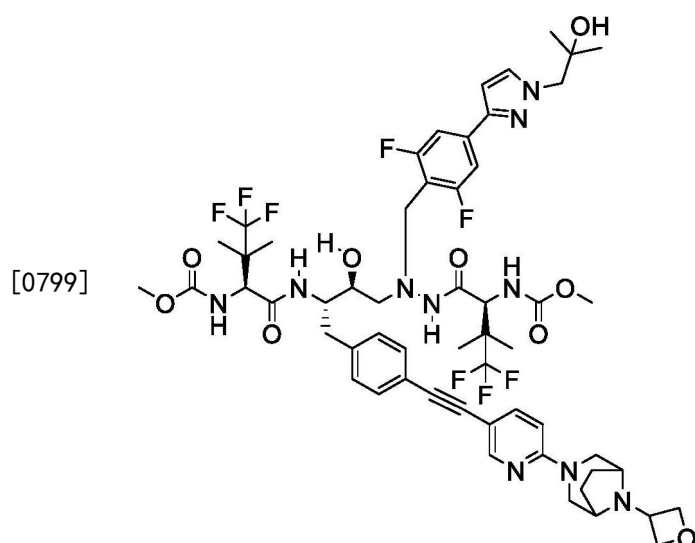
[0794] 实施例14

[0795] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(1-((S)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(14)。中间体:I2、P17和S3。MS (ESI)m/z 1176.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.25 (dd, J=13.9, 8.3Hz, 4H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.75 (dd, J=17.1, 9.4Hz, 2H), 6.59 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.97 (dq, J=8.2, 3.8Hz, 1H), 4.87 (t, J=7.6Hz, 3H), 4.71 (dd, J=8.3, 5.0Hz, 3H), 4.52-4.32 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 3H), 4.17-3.99 (m, 6H), 3.97 (d, J=4.7Hz, 2H), 3.84 (td, J=8.3, 5.4Hz, 2H), 3.58 (d, J=9.5Hz, 8H), 3.27 (d, J=13.9Hz, 3H), 2.80-2.52 (m, 4H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.13 (d, J=10.7Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.07 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。



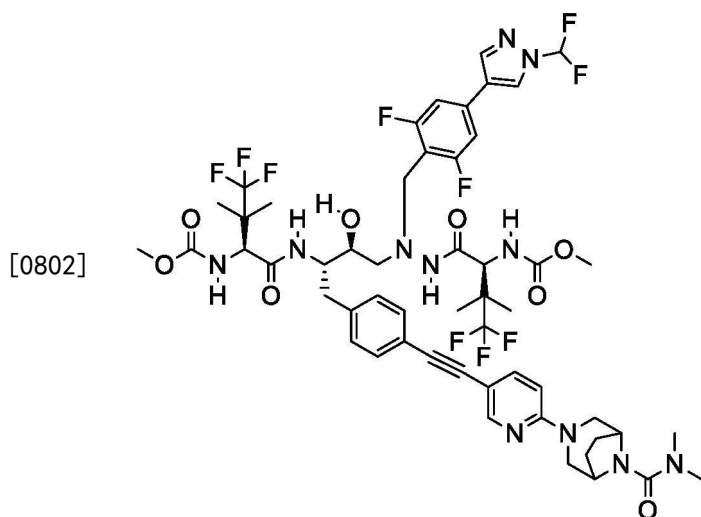
[0797] 实施例15

[0798] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(1-((R)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(15). 中间体:I2、P18和S3。MS(ESI)m/z 1176.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.19(s, 1H), 8.11(d, J=9.4Hz, 1H), 7.63(d, J=2.4Hz, 1H), 7.60(d, J=8.8Hz, 1H), 7.25(dd, J=14.4, 8.2Hz, 4H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 6.74(t, J=10.2Hz, 2H), 6.59(d, J=2.4Hz, 1H), 4.98(dd, J=8.3, 3.9Hz, 1H), 4.69(t, J=6.7Hz, 2H), 4.35(d, J=9.9Hz, 1H), 4.22(d, J=10.0Hz, 1H), 4.03(dd, J=14.5, 7.1Hz, 3H), 3.97(d, J=4.7Hz, 2H), 3.90-3.79(m, 2H), 3.63(s, 1H), 3.58(d, J=9.2Hz, 6H), 2.81(d, J=7.8Hz, 2H), 2.68(d, J=10.0Hz, 1H), 2.49-2.33(m, 1H), 2.33-2.21(m, 1H), 2.10(s, 1H), 1.94(s, 0H), 1.07(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.00(s, 3H), 0.94(s, 3H)。



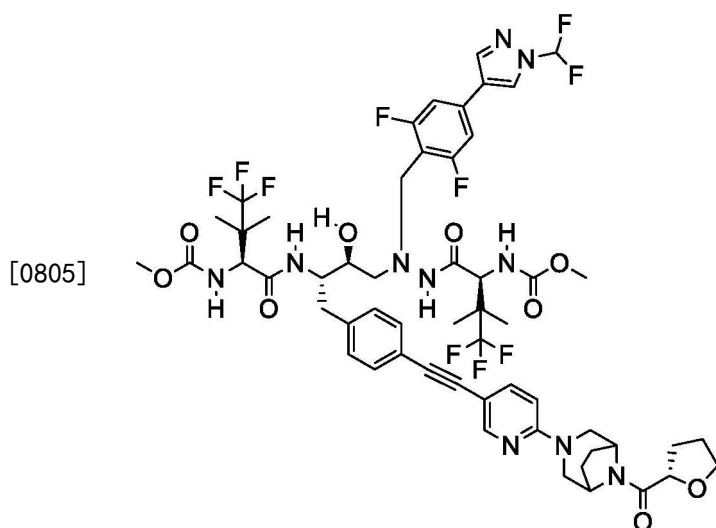
[0800] 实施例16

[0801] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(16). 中间体:I2、P19和S3。MS(ESI)m/z 1177.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.20(s, 1H), 8.10(d, J=9.2Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.59(d, J=2.3Hz, 2H), 7.25(dd, J=12.2, 8.1Hz, 4H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 6.77(d, J=9.0Hz, 1H), 6.72(d, J=10.2Hz, 1H), 6.60(d, J=2.4Hz, 1H), 4.87(t, J=7.6Hz, 3H), 4.71(dd, J=8.3, 5.0Hz, 2H), 4.35(d, J=9.9Hz, 1H), 4.30-4.13(m, 2H), 4.03(d, J=12.6Hz, 3H), 3.84(d, J=13.3Hz, 1H), 3.58(d, J=8.2Hz, 5H), 3.28(d, J=13.9Hz, 2H), 2.81(d, J=7.8Hz, 2H), 2.72(d, J=15.2Hz, 1H), 2.12(s, 1H), 1.98(d, J=8.6Hz, 2H), 1.10(s, 6H), 1.07(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.93(s, 3H)。



[0803] 实施例17

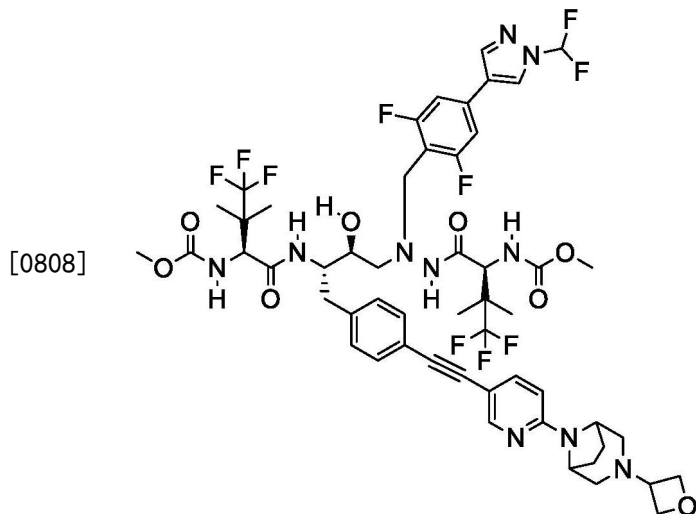
[0804] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-((6-(8-(二甲基氨基甲酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(17). 中间体: I2、P7和S24. MS (ESI) m/z 1177.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (dd, $J=9.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=8.2, 5.7$ Hz, 4H), 7.17 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 3H), 4.12 (t, $J=11.1$ Hz, 2H), 4.00-3.87 (m, 3H), 3.66 (d, $J=10.3$ Hz, 7H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.94-2.69 (m, 2H), 1.96 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.78 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.26-1.07 (m, 9H), 1.02 (s, 3H)。



[0806] 实施例18

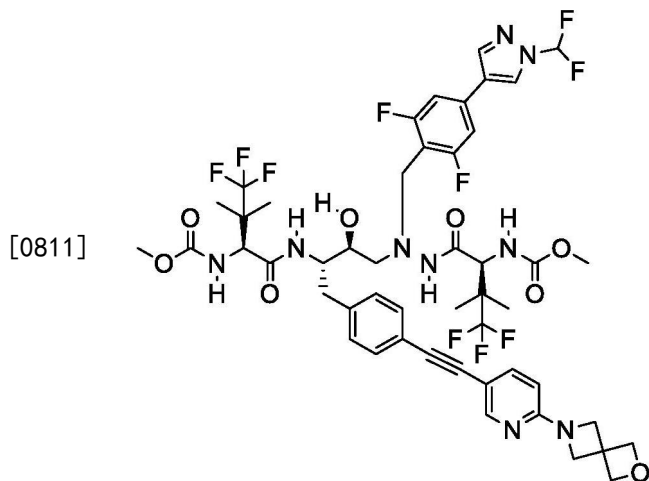
[0807] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((S)-四氢呋喃-2-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(18). 中间体: I2、P7和

S25。MS (ESI) m/z 1177.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 5H), 6.96-6.84 (m, 1H), 6.72 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 5H), 4.60 (dd, $J=7.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 4.10-3.87 (m, 4H), 3.87-3.71 (m, 3H), 3.58 (d, $J=10.7$ Hz, 6H), 3.17-2.96 (m, 2H), 2.89-2.59 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 2H), 1.93-1.67 (m, 4H), 1.15-0.96 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。



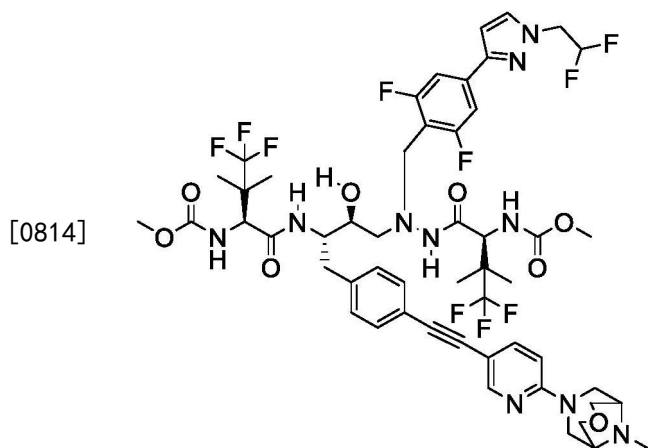
[0809] 实施例19

[0810] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(3-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(19)。中间体:I2、P7和S26。MS (ESI) m/z 1177.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.17 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.24 (t, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.17 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.80 (ddtd, $J=4.5, 2.0, 1.0, 0.5$ Hz, 1H), 4.76-4.69 (m, 4H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.13 (t, $J=10.7$ Hz, 3H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=10.5$ Hz, 6H), 2.97-2.66 (m, 6H), 2.33-2.10 (m, 3H), 1.26-1.08 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。



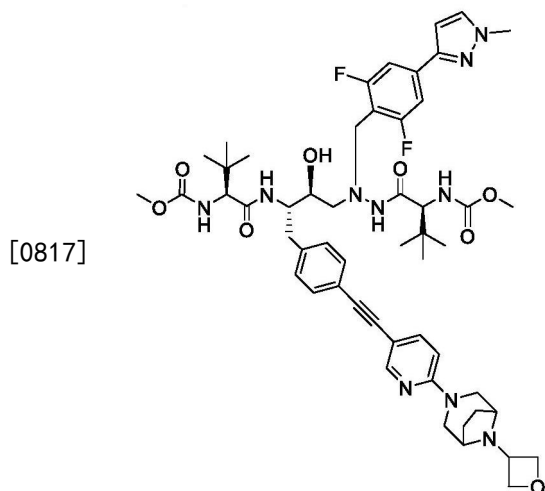
[0812] 实施例20

[0813] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(20). 中间体:I2、P7和S27。MS (ESI) m/z 1086.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=9.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, $J=7.2, 3.3$ Hz, 0H), 7.51 (s, 0H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.17 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.49 (s, 4H), 4.43 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.24-4.05 (m, 2H), 3.92 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=7.6$ Hz, 7H), 2.99-2.70 (m, 4H), 1.23-1.06 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。



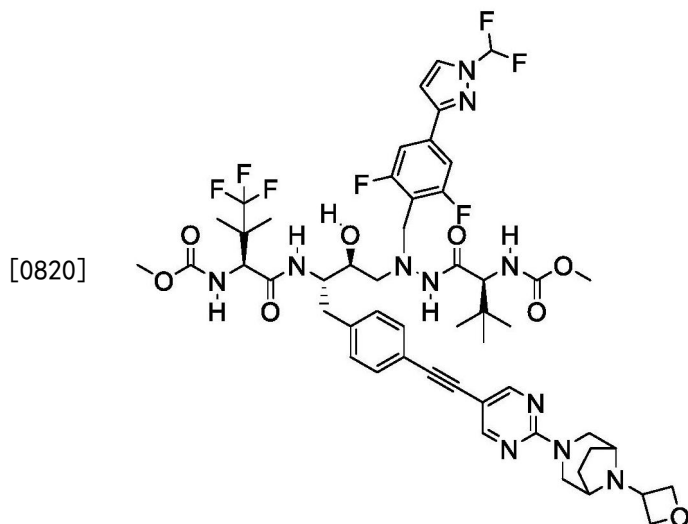
[0815] 实施例21

[0816] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(9-甲基-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(21). 中间体:I2、P10和S2。MS (ESI) m/z 1143.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 6.12 (tt, $J=55.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.50 (td, $J=14.3, 3.9$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.04 (d, $J=13.0$ Hz, 6H), 3.84 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.81 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。



[0818] 实施例22

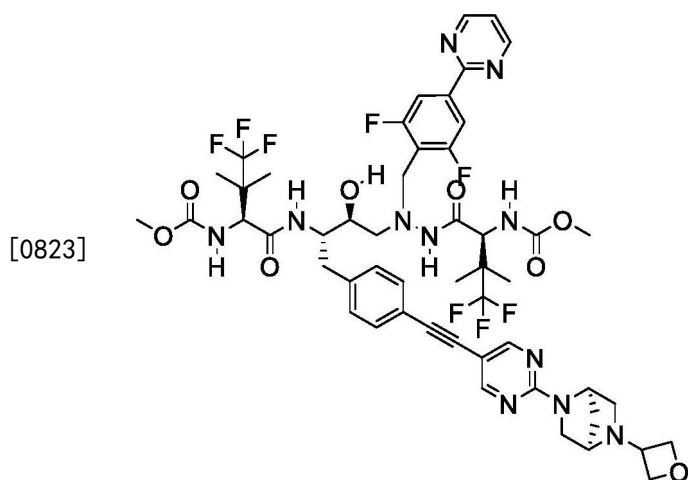
[0819] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(22). 中间体11、P41和S3。MS (ESI) m/z 1011.29 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.7$ Hz, 5H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82-4.77 (m, 2H), 4.35 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J=13.4$ Hz, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.67 (d, $J=6.4$ Hz, 8H), 3.38 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 3.00-2.77 (m, 5H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 0.87 (d, $J=20.7$ Hz, 21H)。



[0821] 实施例23

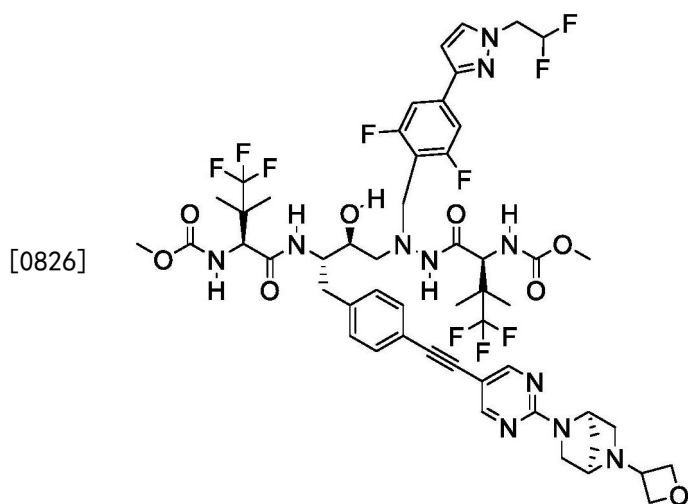
[0822] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(23). 中间体: I3、P4和S7。MS (ESI) m/z 1102.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 2H), 8.20 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=59.9, 59.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d,

$J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.44 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.97 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.54-3.39 (m, 2H), 2.96-2.72 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H)。



[0824] 实施例24

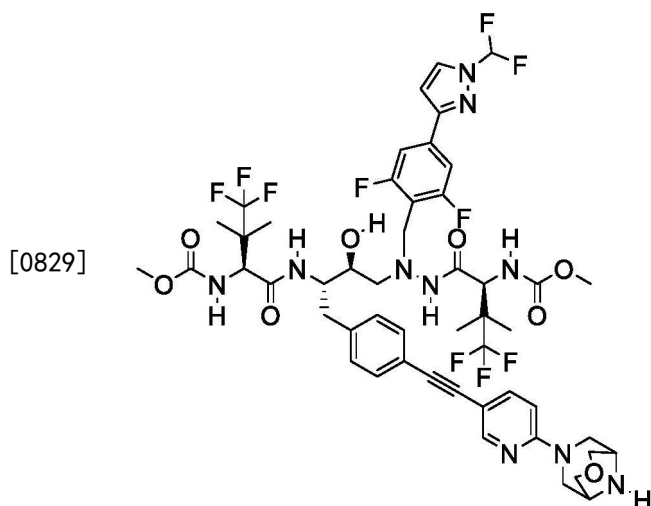
[0825] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯 (24). 中间体: I2、P16和S29。MS (ESI) m/z 1104.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.87 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.19 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.41 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99-4.90 (m, 2H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.44 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.98 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.72 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.96-2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。



[0827] 实施例25

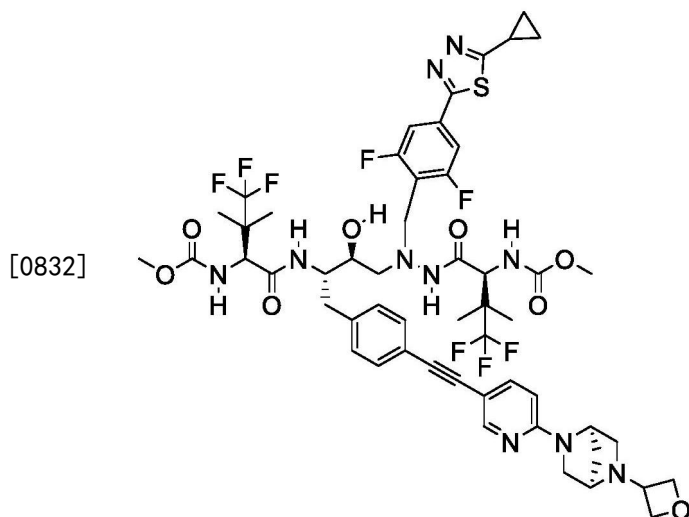
[0828] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二

氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(25)。中间体:I2、P10和S29。MS (ESI) m/z 1156.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 8.18 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.22 (tt, $J=55.5, 4.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.01-4.90 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.60 (td, $J=14.1, 3.7$ Hz, 4H), 4.52 (s, 0H), 4.44 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.81 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00-2.71 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



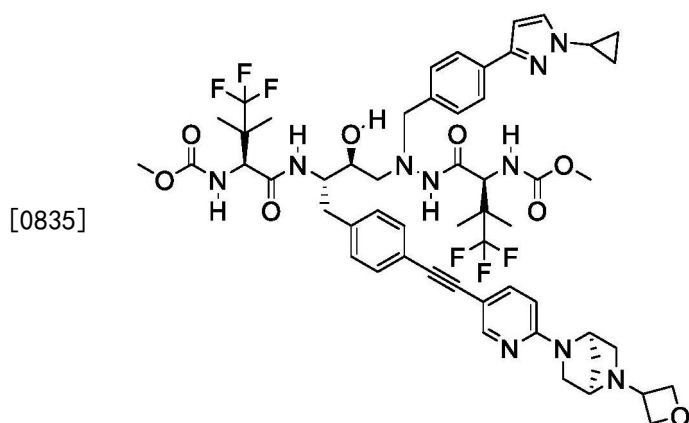
[0830] 实施例26

[0831] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(26)。中间体:I2、P4和S28。MS (ESI) m/z 1115.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.34 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.94 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.42 (d, $J=14.4$ Hz, 3H), 2.85-2.62 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。



[0833] 实施例27

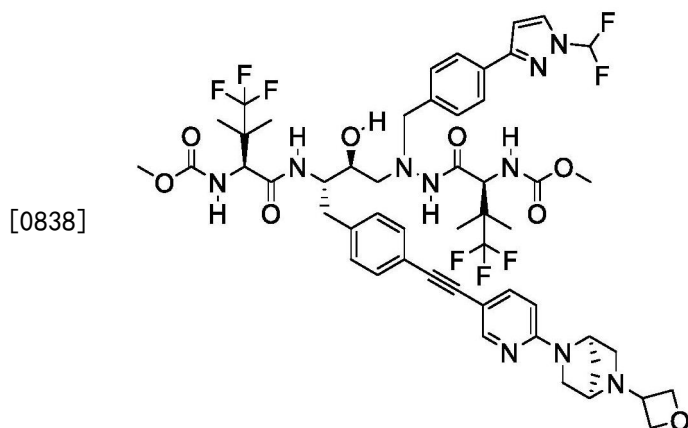
[0834] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(27). 中间体: I2、P3和S6. MS (ESI) m/z 1149.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.92-4.78 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.87 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.43 (ddd, $J=13.1, 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.27-1.18 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 11H), 0.93 (s, 3H)。



[0836] 实施例28

[0837] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(28). 中间体: I2、P21和S6. MS (ESI) m/z 1095.8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=9.5$ Hz, 1H),

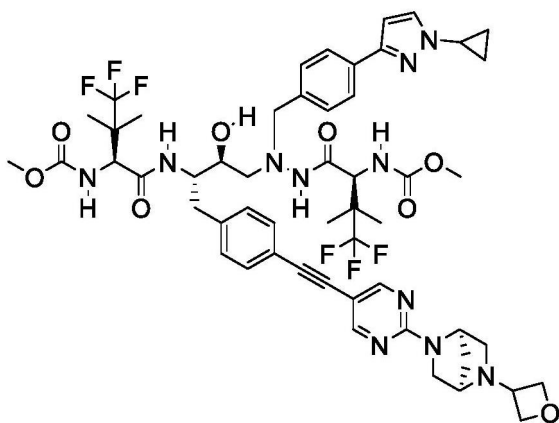
7.62-7.57 (m, 3H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.30 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.16 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.78 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.07-0.94 (m, 10H), 0.92 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。



[0839] 实施例29

[0840] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(29)。中间体:I2、P6和S6。MS (ESI) m/z 1105.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.25 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.69 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.49 (t, J=59.7Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.95 (dd, J=8.4, 6.5Hz, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.70 (dd, J=8.5, 4.6Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.40 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.24 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.01 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.96-2.66 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

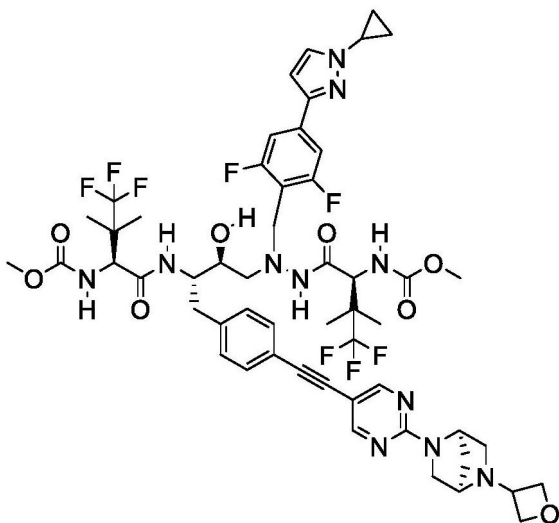
[0841]



[0842] 实施例30

[0843] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(30). 中间体: I2、P21和S29. MS (ESI) m/z 1096.7 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.51 (s, 2H), 8.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (dt, $J=20.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.51 (s, 0H), 4.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.02-3.78 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94-2.67 (m, 4H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.15-1.04 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

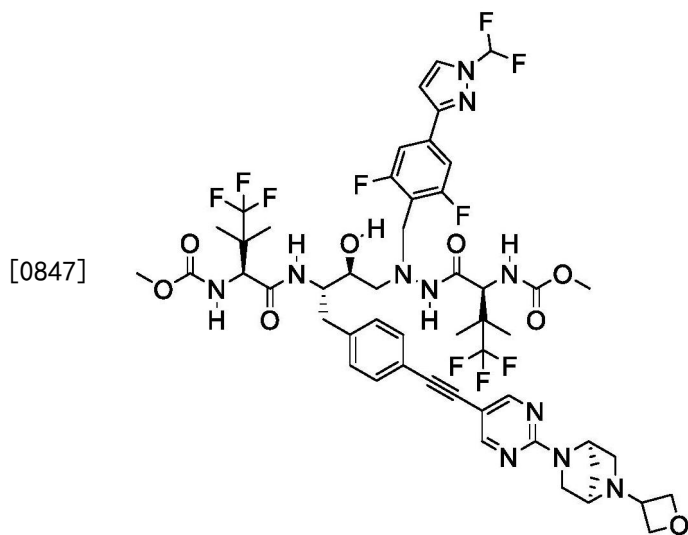
[0844]



[0845] 实施例31

[0846] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(31). 中间体: I2、P13和S29. MS (ESI) m/z 1132.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.51 (s, 2H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H),

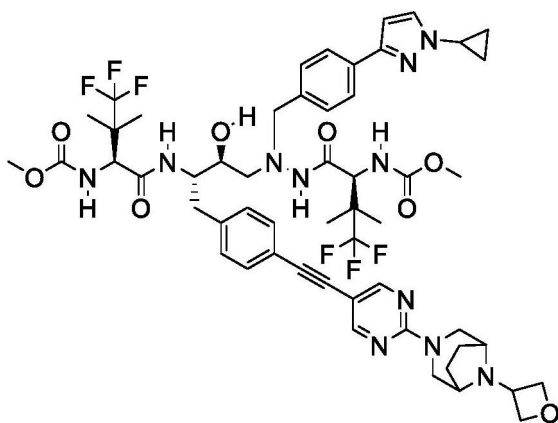
7.69 (d, J=2.4Hz, 1H) , 7.38-7.27 (m, 4H) , 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H) , 7.10 (d, J=10.0Hz, 1H) , 6.77 (d, J=9.8Hz, 1H) , 6.63 (d, J=2.4Hz, 1H) , 5.18 (s, 1H) , 4.93 (dt, J=20.5, 7.3Hz, 2H) , 4.72 (s, 1H) , 4.60 (td, J=12.1, 11.2, 5.5Hz, 1H) , 4.51 (s, 1H) , 4.46-4.39 (m, 1H) , 4.36-4.24 (m, 1H) , 4.18-4.07 (m, 2H) , 3.93 (d, J=11.4Hz, 1H) , 3.89 (s, 1H) , 3.80 (d, J=12.7Hz, 1H) , 3.76-3.67 (m, 5H) , 3.66 (s, 2H) , 2.96-2.70 (m, 4H) , 2.33 (s, 2H) , 1.22-1.04 (m, 12H) , 1.02 (s, 3H) 。



[0848] 实施例32

[0849] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(32). 中间体:I2、P4和S29. MS (ESI) m/z 1142.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.51 (s, 2H), 8.14 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (dt, $J=20.5, 7.3$ Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (dq, $J=11.6, 6.2, 5.6$ Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.94 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.96-2.72 (m, 4H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

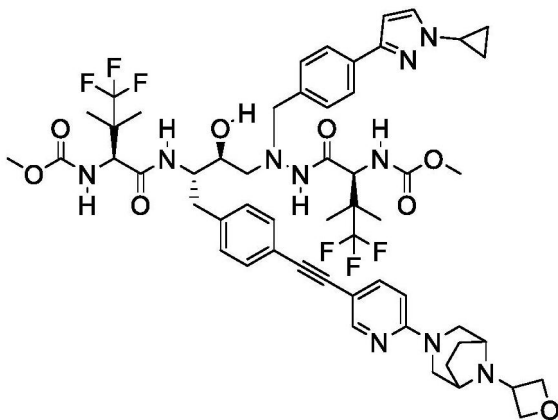
[0850]



[0851] 实施例33

[0852] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(33). 中间体: I2、P21和S7. MS (ESI) m/z 1142.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 8.10 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82-4.71 (m, 3H), 4.39 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.97 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (d, $J=14.6$ Hz, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

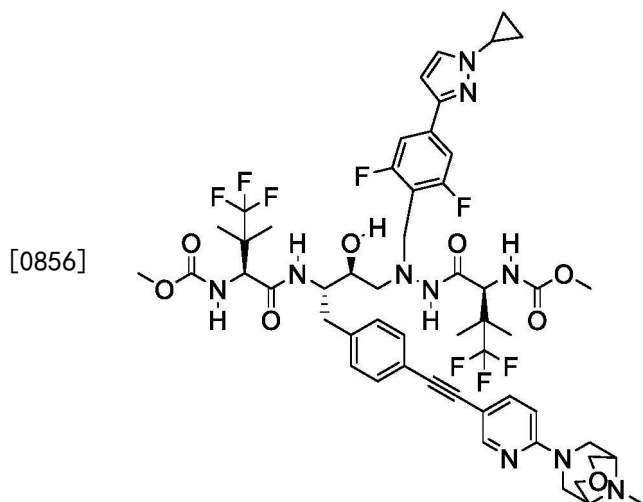
[0853]



[0854] 实施例34

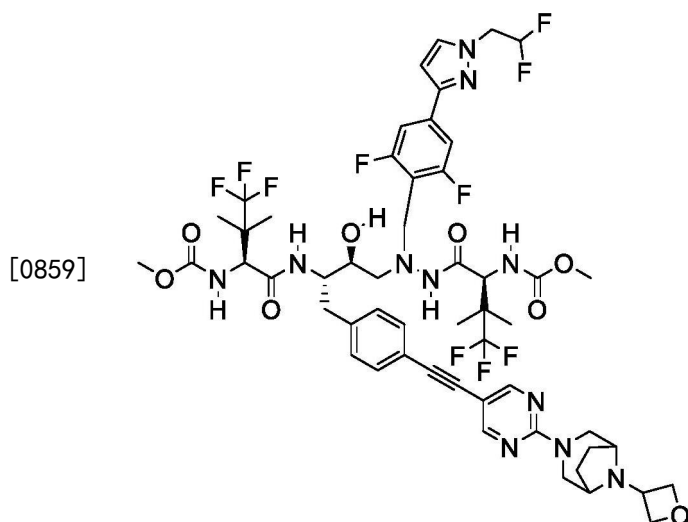
[0855] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(34). 中间体: I2、P21和S3. MS (ESI) m/z 1109.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.92-4.82 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 2H), 4.34-4.21 (m, 3H), 4.18-4.12

(m, 1H), 4.11-3.99(m, 3H), 3.88(d, J=13.1Hz, 1H), 3.78(d, J=13.3Hz, 1H), 3.65(d, J=9.0Hz, 1H), 3.60-3.53(m, 4H), 3.51(s, 3H), 3.28(d, J=13.8Hz, 2H), 2.86-2.76(m, 2H), 2.76-2.56(m, 2H), 2.17-2.08(m, 2H), 2.03-1.92(m, 2H), 1.07-0.89(m, 13H), 0.72(s, 3H)。



[0857] 实施例35

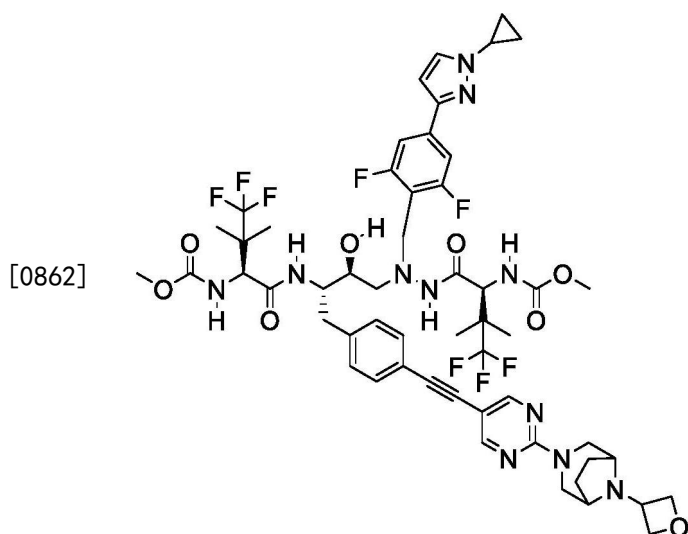
[0858] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(9-甲基-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(35)。中间体:I2、P13和S2。MS (ESI) m/z 1119.5[M+H]⁺。1H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.27(dd, J=2.3, 0.7Hz, 1H), 8.16(d, J=9.4Hz, 1H), 7.73(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.69(d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.26(m, 4H), 7.21(d, J=8.2Hz, 2H), 7.13(d, J=9.8Hz, 1H), 6.96(d, J=9.0Hz, 1H), 6.79(d, J=9.9Hz, 1H), 6.63(d, J=2.4Hz, 1H), 4.64(d, J=14.7Hz, 2H), 4.53-4.41(m, 1H), 4.35-4.25(m, 1H), 4.22-4.06(m, 7H), 3.93(d, J=13.2Hz, 1H), 3.78(dt, J=14.9, 3.0Hz, 2H), 3.73-3.67(m, 4H), 3.66(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.19(s, 3H), 2.94-2.72(m, 4H), 1.21-0.99(m, 16H)。



[0860] 实施例36

[0861] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环

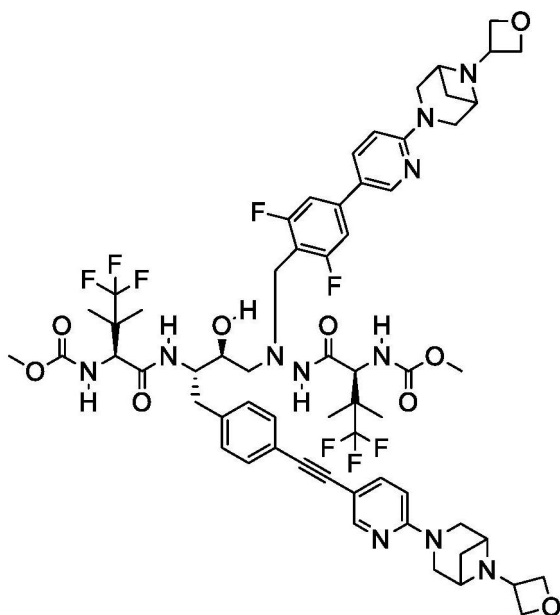
[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(36). 中间体:I2、P10和S7。MS (ESI) m/z 1170.9[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 8.19 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.15 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.3, 4.0Hz, 1H), 5.02-4.93 (m, 2H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (td, J=14.3, 3.9Hz, 2H), 4.44 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.31 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.22-4.03 (m, 4H), 3.93 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



[0863] 实施例37

[0864] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(37). 中间体:I2、P13和S7。MS (ESI) m/z 1146.9[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (s, 2H), 8.10 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 4H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.07 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.72 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.93-4.82 (m, 2H), 4.75-4.57 (m, 4H), 4.45-4.28 (m, 1H), 4.22 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.14-3.97 (m, 4H), 3.83 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 4H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 3H), 1.06-0.95 (m, 10H), 0.93 (s, 3H)。

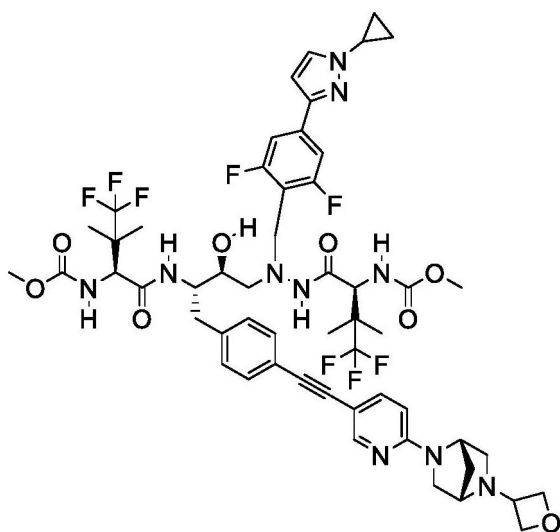
[0865]



[0866] 实施例38

[0867] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(38). 中间体: I2、P22和S4. MS (ESI) m/z 1254.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 4.40-4.31 (m, 6H), 4.04 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.89-3.80 (m, 3H), 3.77 (t, $J=6.3$ Hz, 4H), 3.61 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, $J=13.4$ Hz, 8H), 2.89-2.55 (m, 6H), 1.57 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.24-1.13 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

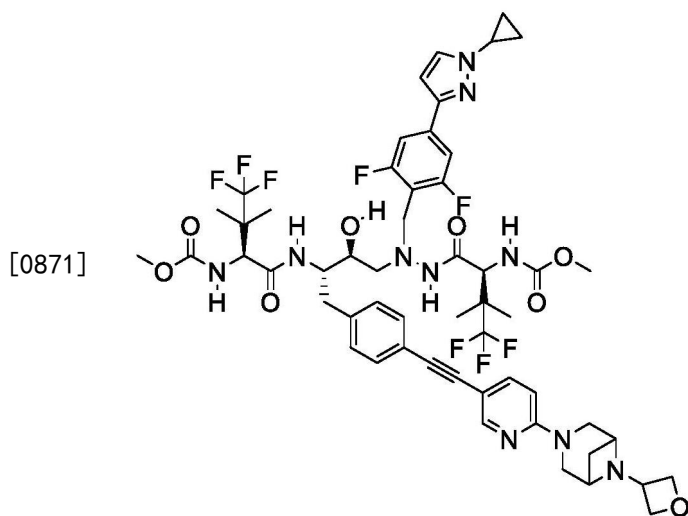
[0868]



[0869] 实施例39

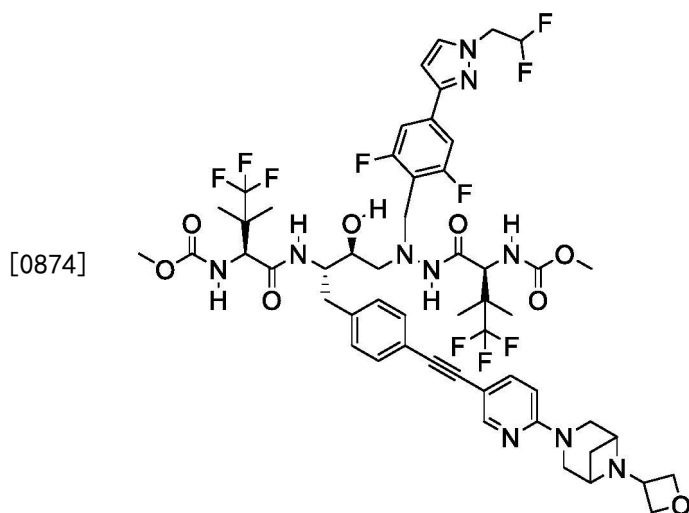
[0870] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-

三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(39)。中间体:I2、P13和S30。
MS(ESI)m/z 1131.5[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.16(d,J=2.2Hz,1H),8.10(d,J=9.2Hz,1H),7.61(d,J=2.4Hz,2H),7.59(d,J=2.2Hz,1H),7.29-7.19(m,5H),7.12(d,J=8.0Hz,2H),6.73(d,J=10.0Hz,1H),6.63-6.52(m,2H),4.95(s,1H),4.89-4.83(m,1H),4.65-4.56(m,1H),4.54-4.43(m,2H),4.41(s,1H),4.35(d,J=9.9Hz,1H),4.22(d,J=9.9Hz,1H),4.12-3.97(m,2H),3.83(d,J=13.2Hz,1H),3.70(d,J=11.8Hz,1H),3.65-3.61(m,1H),3.59(s,3H),3.57(s,3H),2.86-2.60(m,4H),2.23(s,2H),1.10-0.95(m,13H),0.93(s,3H)。



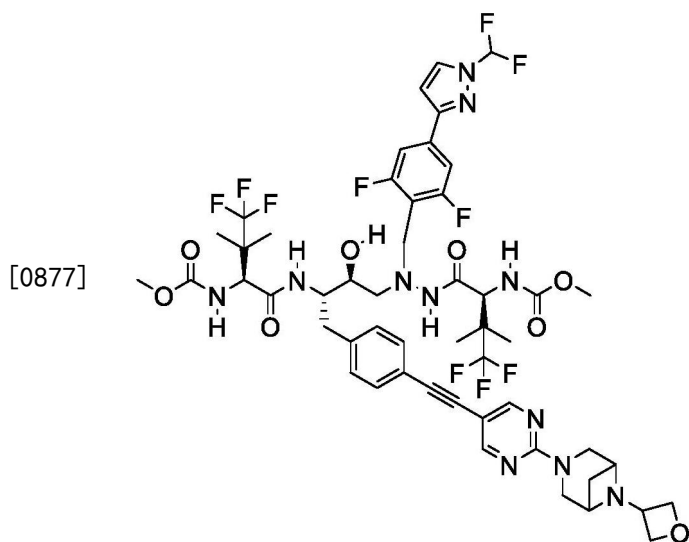
[0872] 实施例40

[0873] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((6-((氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(40)。中间体:I2、P13和S4。MS(ESI)m/z 1131.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.23(d,J=2.3Hz,1H),8.09(d,J=9.5Hz,1H),7.64(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.60(d,J=2.4Hz,1H),7.23(dd,J=8.4,3.3Hz,4H),7.12(d,J=8.1Hz,2H),6.68(d,J=8.9Hz,1H),6.54(d,J=2.4Hz,1H),4.93-4.83(m,2H),4.51(dd,J=8.2,4.0Hz,2H),4.34(s,1H),4.27-4.18(m,1H),4.12-3.94(m,4H),3.83(d,J=13.2Hz,1H),3.65-3.60(m,1H),3.59(s,3H),3.56(s,3H),2.85-2.62(m,4H),2.01(d,J=11.0Hz,1H),1.18(d,J=13.9Hz,1H),1.10-0.94(m,13H),0.92(s,3H)。



[0875] 实施例41

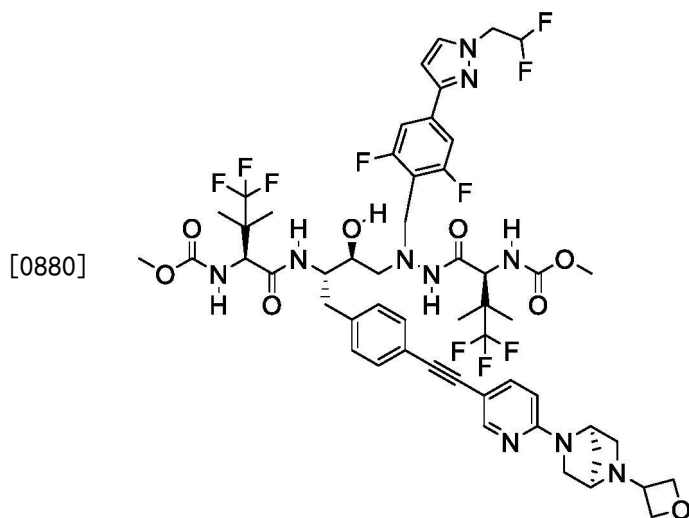
[0876] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(41). 中间体:I2、P10和S4。MS (ESI) m/z 1155.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.24 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.13 (tt, $J=55.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.58-4.42 (m, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.16-3.95 (m, 4H), 3.84 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.02 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



[0878] 实施例42

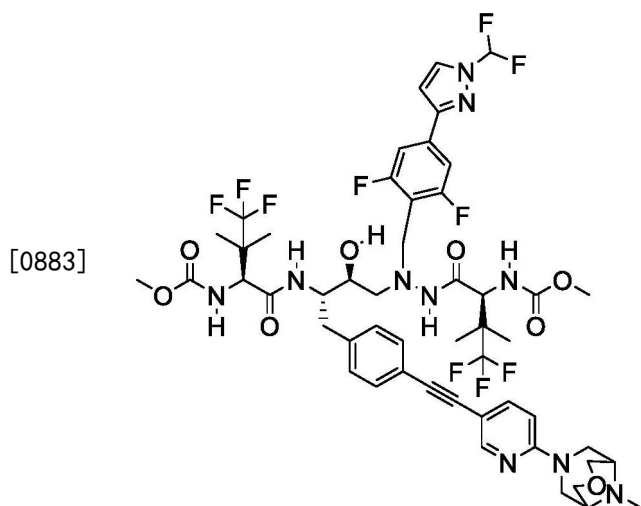
[0879] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-

基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(42)。中间体:I2、P4和S52。MS (ESI) m/z 1143.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.57 (s, 2H), 8.19 (d, $J=9.4$ Hz, 0H), 8.11 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.93 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 4H), 3.91 (dd, $J=25.4, 13.9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.09 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.18-1.13 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。



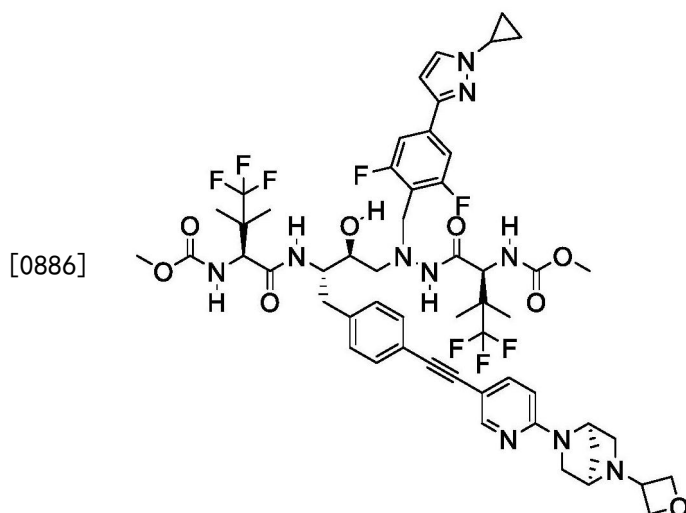
[0881] 实施例43

[0882] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(43)。中间体:I2、P10和S6。MS (ESI) m/z 1155.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.25 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.39-6.05 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.94-2.72 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。



[0884] 实施例44

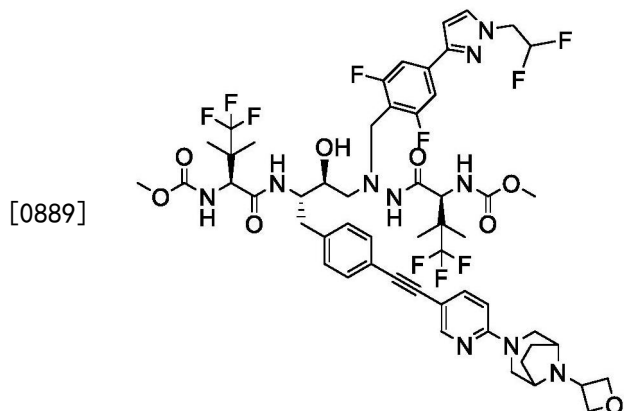
[0885] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(9-甲基-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(44). 中间体:I2、P4和S2。MS (ESI)m/z 1130.0[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.18(d, J=2.3Hz, 1H), 8.10(d, J=9.3Hz, 1H), 8.01(d, J=2.7Hz, 1H), 7.58(dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.44(t, J=59.7Hz, 1H), 7.36(d, J=8.2Hz, 2H), 7.23(d, J=7.8Hz, 2H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.09-7.00(m, 1H), 6.85(d, J=2.8Hz, 1H), 6.78(d, J=8.9Hz, 1H), 6.72(d, J=10.0Hz, 1H), 4.35(d, J=9.9Hz, 1H), 4.21(d, J=9.9Hz, 1H), 4.13-3.94(m, 5H), 3.85(d, J=13.2Hz, 1H), 3.71-3.63(m, 3H), 3.60(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.51(s, 2H), 3.10(s, 3H), 2.88-2.73(m, 3H), 2.73-2.64(m, 1H), 1.07(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.93(s, 3H)。



[0887] 实施例45

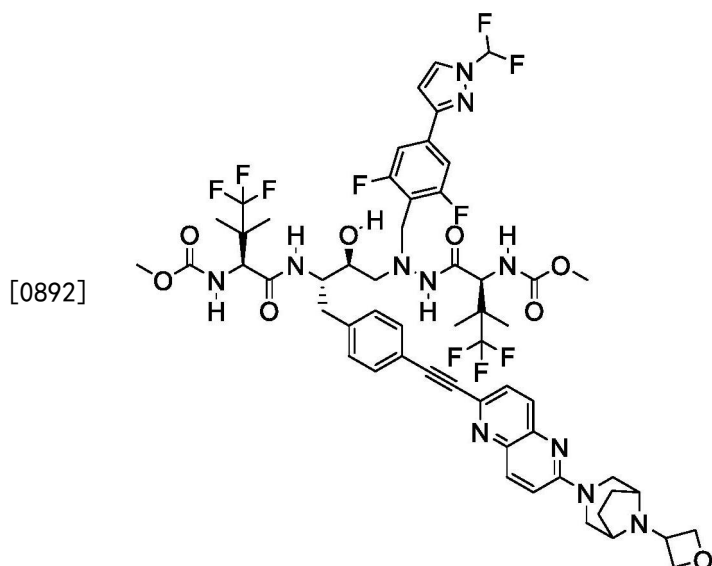
[0888] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(45). 中间体:I2、P13和S6。MS

(ESI) m/z 1130.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 4H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.86 (dd, $J=8.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=8.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.83 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.73-3.61 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.06-0.94 (m, 10H), 0.93 (s, 3H)。



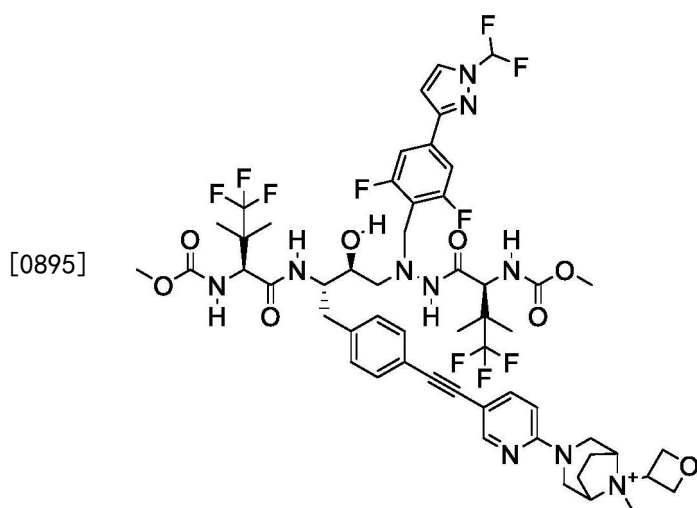
[0890] 实施例46

[0891] ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-11-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(46)。中间体:I2、P10和S3。
MS (ESI) m/z 1169.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.22 (tt, $J=55.5, 4.2$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 4.80 (dd, $J=8.2, 5.0$ Hz, 2H), 4.60 (td, $J=14.2, 3.9$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 4H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.96-2.69 (m, 4H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



[0893] 实施例47

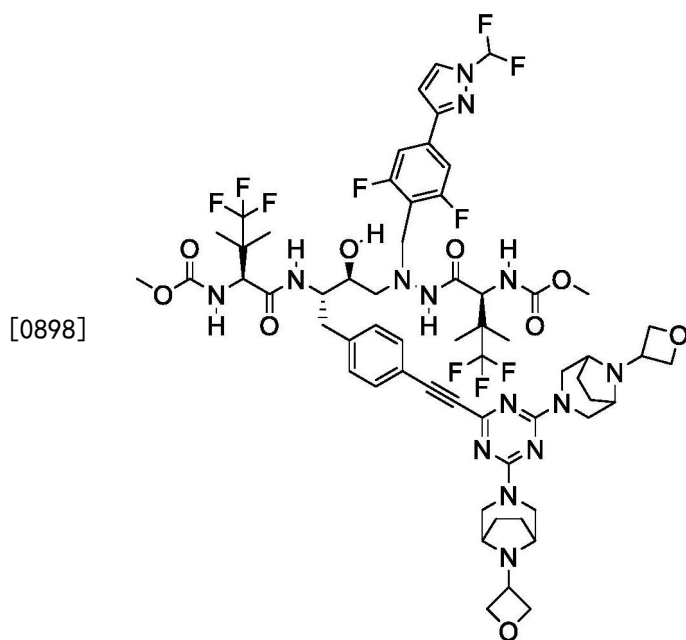
[0894] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,5-萘啶-2-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(47). 中间体:I2、P4和S31。MS (ESI) m/z 1206.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.23 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.16-8.10 (m, 2H), 8.09 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=59.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.95 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.84 (dd, $J=8.3, 5.0$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.27-4.11 (m, 4H), 3.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.83 (m, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。



[0896] 实施例48

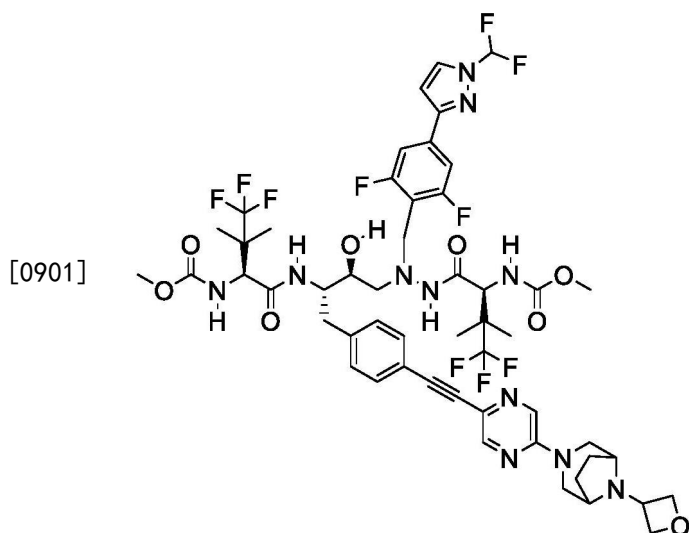
[0897] 3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)肼基)-3-羟基-2-((S)-

4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰胺基)丁基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)-8-甲基-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-鎗(48). 中间体: I2、P4和S54和S55。MS (ESI) m/z 1169.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.21 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.44 (t, $J=60.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.00-4.83 (m, 4H), 4.35 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.12-3.94 (m, 4H), 3.85 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.59 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 3.57 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 3.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.88-2.73 (m, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1.5H), 2.28 (d, $J=11.3$ Hz, 0.5H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



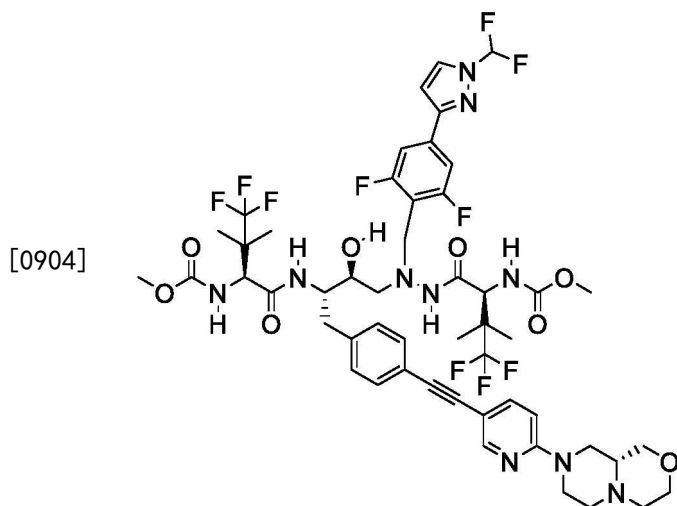
[0899] 实施例49

[0900] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((4-((1R,5S)-8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(49). 中间体: I2、P4和S32。MS (ESI) m/z 1323.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=59.6$ Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.20-7.11 (m, 1H), 6.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.00-4.91 (m, 4H), 4.83-4.68 (m, 4H), 4.54-4.39 (m, 3H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 6H), 3.94 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 5H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.37-2.11 (m, 4H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



[0902] 实施例50

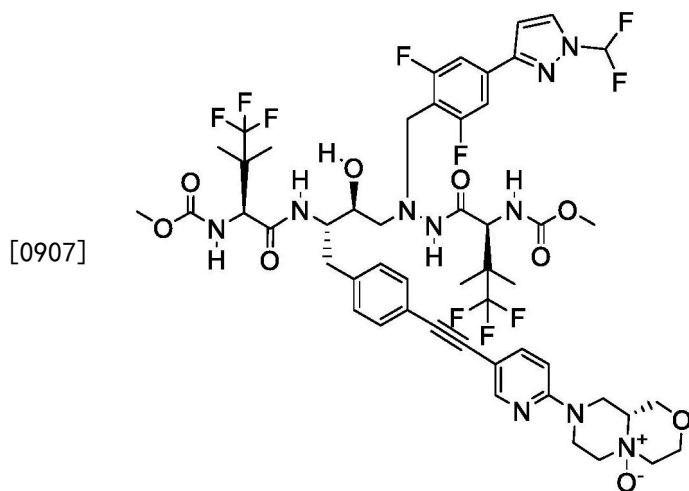
[0903] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((5-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡嗪-2-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(50). 中间体:I2、P4和S33。MS (ESI) m/z 1156.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.34(d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.16(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.53(t, $J=59.4$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.40(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.97(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82-4.76(m, 2H), 4.47-4.36(m, 3H), 4.30(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.23-4.10(m, 4H), 3.95(d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.78-3.72(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.46(d, $J=14.0$ Hz, 3H), 2.96-2.71(m, 4H), 2.27-2.20(m, 1H), 2.14-2.02(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.03(s, 3H)。



[0905] 实施例51

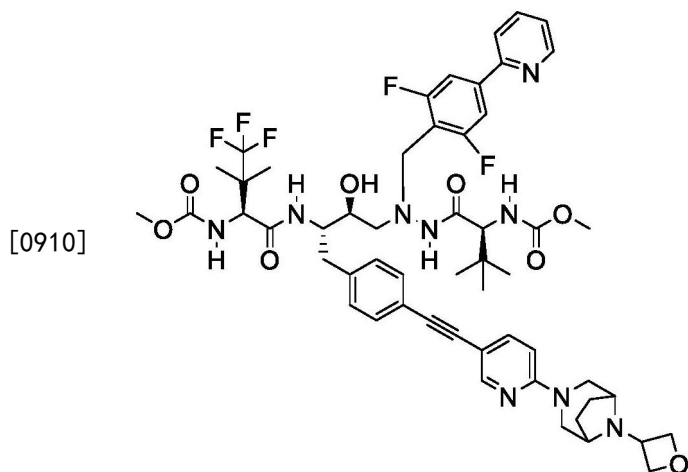
[0906] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-8-(4-((6-((R)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(51). 中间体:I2、P4和S8。MS (ESI) m/z

1129.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.24-8.15 (m, 1H), 8.08 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.44 (t, J=59.7Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.89-6.79 (m, 2H), 4.60-4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.76 (t, J=12.6Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



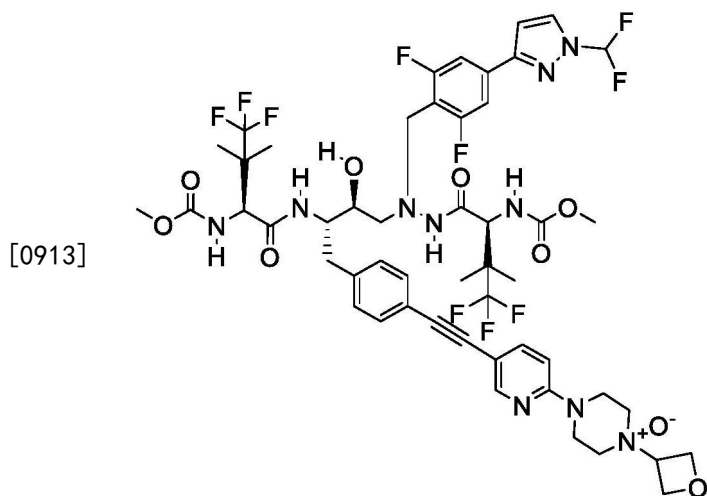
[0908] 实施例52

[0909] (9aR)-8-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)肼基)-3-羟基-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰胺基)丁基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)八氢-5H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪5-氧化物(52)。向51(17mg, 0.02mmol)在CH₃CN(1mL)中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(77%, 3.9mg, 0.02mmol), 将混合物搅拌5分钟, 然后通过HPLC纯化以得到52。MS (ESI) m/z 1146.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.38-8.23 (m, 1H), 8.17-8.06 (m, 2H), 7.99-7.88 (m, 0H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.59-7.40 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.10 (d, J=10.2Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.77 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.59 (d, J=14.5Hz, 1H), 4.41 (dd, J=21.3, 12.0Hz, 2H), 4.28 (dd, J=17.0, 11.1Hz, 2H), 4.14 (d, J=12.9Hz, 2H), 4.10-3.87 (m, 6H), 3.67 (d, J=10.5Hz, 8H), 3.26-3.12 (m, 1H), 3.00-2.73 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.24-1.10 (m, 10H), 1.02 (s, 3H)。



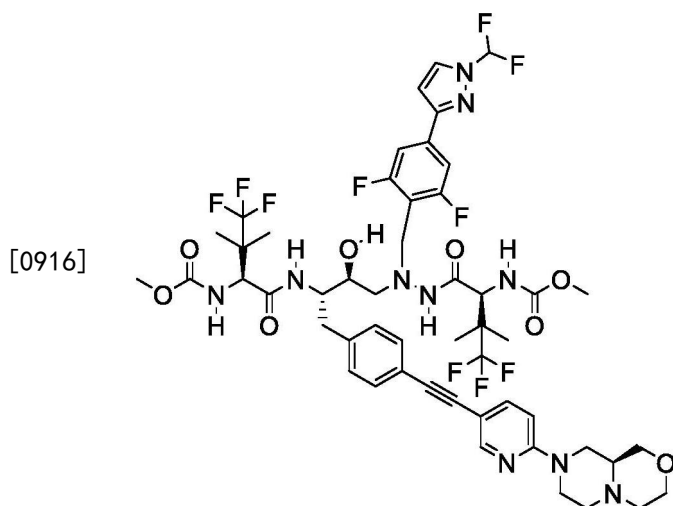
[0911] 实施例53

[0912] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(53). 中间体:I3、P28和S3。MS (ESI) m/z 1062.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.64 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.70 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82-4.76 (m, 4H), 4.40 (dd, $J=33.8, 12.0$ Hz, 3H), 4.16 (d, $J=12.1$ Hz, 4H), 4.00 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.79-3.60 (m, 9H), 3.37 (d, $J=14.0$ Hz, 3H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J=11.3$ Hz, 6H), 0.86 (s, 10H)。



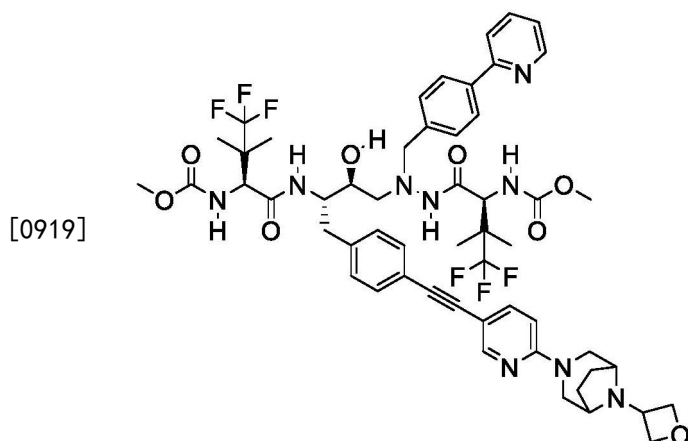
[0914] 实施例54

[0915] 4-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)肼基)-3-羟基-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰胺基)丁基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)-1-(氧杂环丁-3-基)哌嗪1-氧化物(54). 标题化合物54的制备根据用于合成化合物52所提出的方法,但替代使用112。MS (ESI) m/z 1145.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 7.77-7.59 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.77 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.14-5.00 (m, 3H), 4.94 (dd, $J=8.1, 6.7$ Hz, 2H), 4.47 (dd, $J=25.9, 10.4$ Hz, 3H), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.14 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.87-3.57 (m, 14H), 2.98-2.67 (m, 4H), 1.25-1.06 (m, 10H), 1.02 (s, 3H)。



[0917] 实施例55

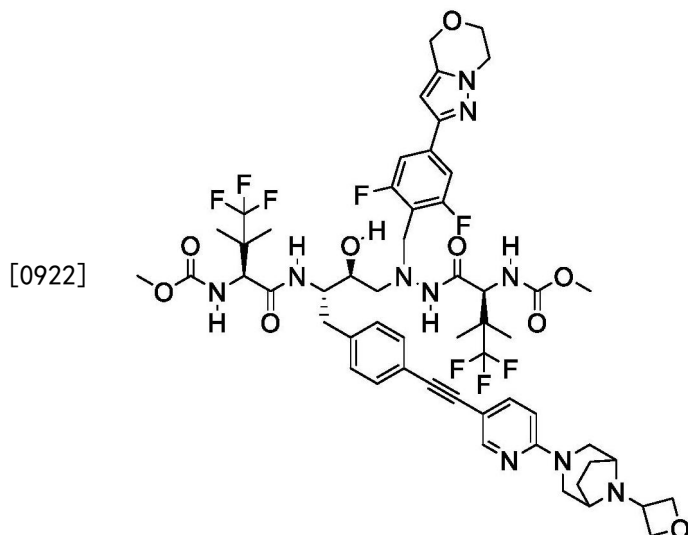
[0918] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-8-(4-((6-((S)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(55)。中间体:I2、P4和S9。MS (ESI) m/z 1129.9[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.21 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=59.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.60-4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14-3.98 (m, 4H), 3.85 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



[0920] 实施例56

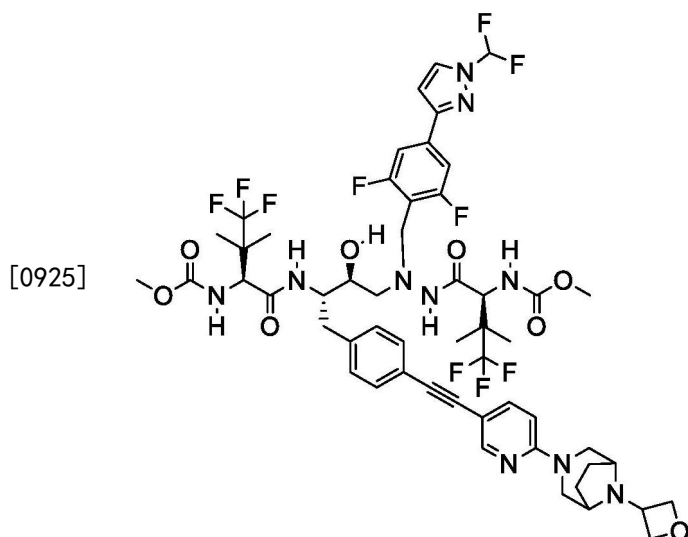
[0921] ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-11-(4-(吡啶-2-基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(56)。中间体:I2、P30和S3。MS (ESI) m/z 1081.3[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.75 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.36-8.25 (m, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J=6.6$ Hz, 1H),

7.74-7.63 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.18 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.81 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.96 (dd, J=8.1, 7.1Hz, 2H), 4.81 (dd, J=8.2, 5.0Hz, 2H), 4.44-4.30 (m, 3H), 4.24 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.99 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (d, J=13.7Hz, 2H), 2.98-2.72 (m, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ-77.36, -77.68, -77.89。



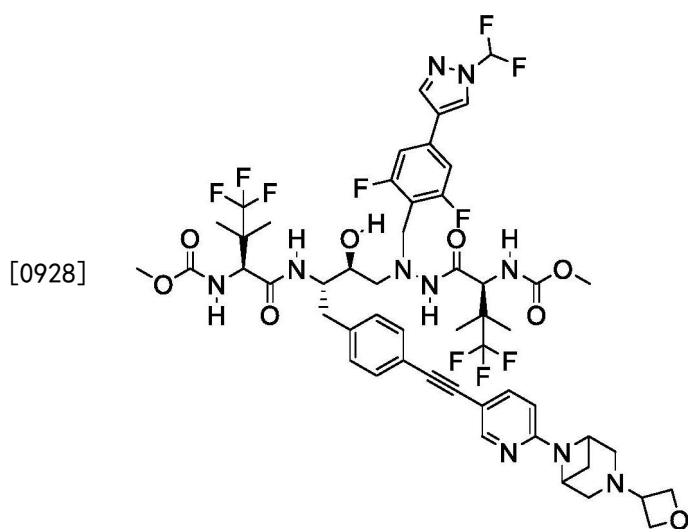
[0923] 实施例57

[0924] ((5S, 8S, 9S, 14S) -11- (4- (6, 7-二氢-4H-吡唑并[5, 1-c][1, 4]噁嗪-2-基) -2, 6-二氟苄基) -16, 16, 16-三氟-9-羟基-15, 15-二甲基-8- (4- ((6- (8- (氧杂环丁-3-基) -3, 8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) 吡啶-3-基) 乙炔基) 苄基) -3, 6, 13-三氧代-5- (1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基) -2-氧杂-4, 7, 11, 12-四氮杂十六烷-14-基) 氨基甲酸甲酯 (57) . 中间体: I2、P27和S3。MS (ESI) m/z 1161.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.17 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.81 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.81 (dd, J=8.3, 5.0Hz, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.35 (d, J=14.5Hz, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 9H), 3.93 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.96-2.71 (m, 4H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.08 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ-77.40, -77.74, -77.92, -115.37。



[0926] 实施例58

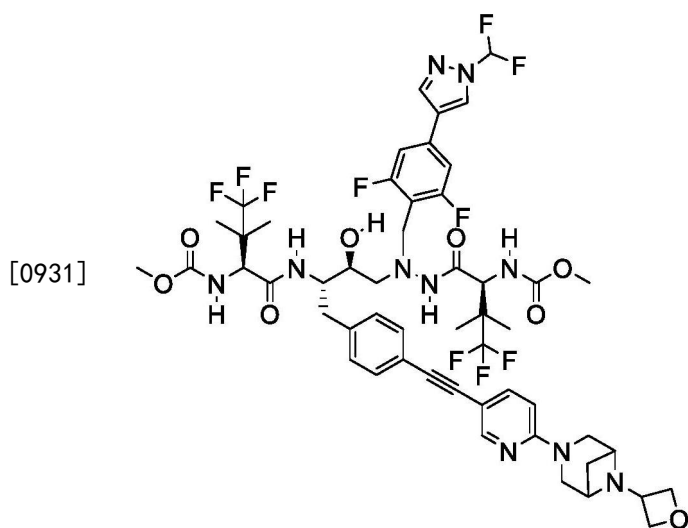
[0927] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(58)(GS-PI1). 中间体:I2、P4和S3。MS (ESI) m/z 1155.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (dd, $J=2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.54 (d, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.99-4.92 (m, 2H), 4.84-4.77 (m, 2H), 4.44 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 3H), 4.22-4.09 (m, 4H), 3.94 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.95-2.70 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.40, -77.73, -77.90, -96.95 (dd, $J=59.9, 19.6$ Hz), -114.92.



[0929] 实施例59

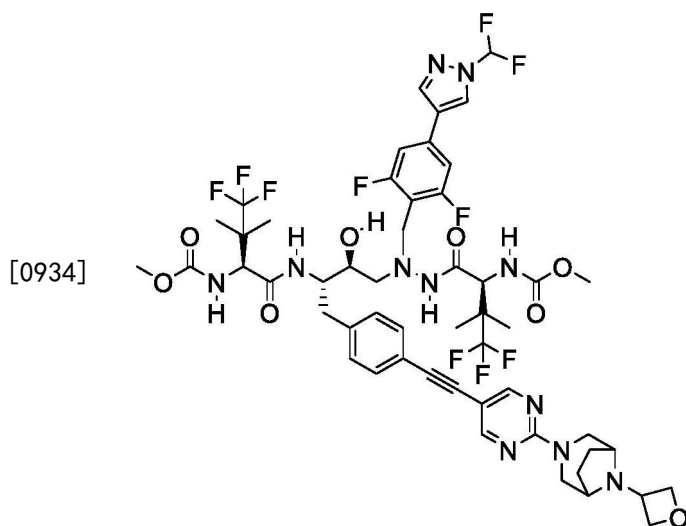
[0930] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,

16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(3-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(59). 中间体:I2、P7和S34。MS (ESI) m/z 1141.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54(d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.37-8.24(m, 1H), 8.18(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.79(dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.51(t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.29-7.20(m, 4H), 7.18(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.82(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.73(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.77(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.62(d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.53(dd, $J=8.3, 5.1$ Hz, 2H), 4.49-4.41(m, 1H), 4.37-4.29(m, 1H), 4.27-4.07(m, 3H), 3.93(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.68-3.61(m, 4H), 3.00(dt, $J=10.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.94-2.72(m, 4H), 2.09-1.98(m, 1H), 1.17(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.03(s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.39, -77.71, -77.96, -96.87(d, $J=59.7$ Hz), -115.01。



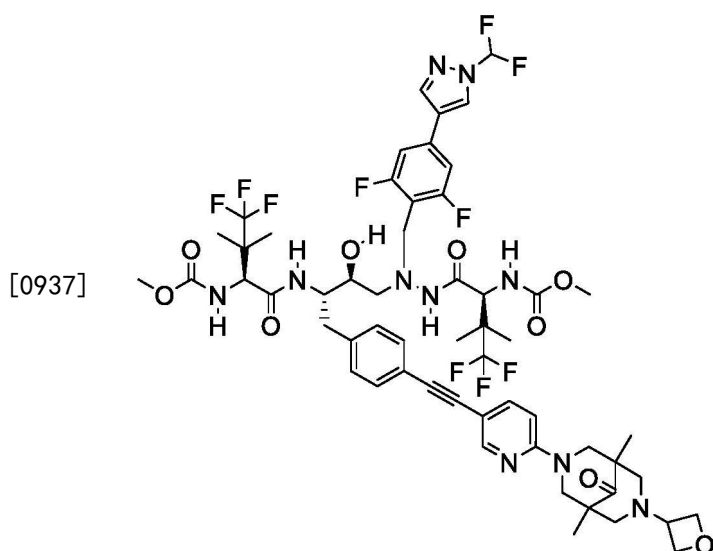
[0932] 实施例60

[0933] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(60). 中间体:I2、P7和S4。MS (ESI) m/z 1141.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54(d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.37-8.29(m, 1H), 8.17(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.74(dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.51(t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.24(dd, $J=12.7, 8.2$ Hz, 4H), 7.18(d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.84-6.76(m, 2H), 5.08-4.93(m, 2H), 4.65-4.56(m, 2H), 4.50-4.41(m, 1H), 4.39-4.27(m, 1H), 4.21-4.03(m, 3H), 3.93(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.78-3.68(m, 4H), 3.67(s, 3H), 2.95-2.73(m, 4H), 2.11(d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.17(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.03(s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.39, -77.72, -77.93, -96.87(d, $J=59.7$ Hz), -115.02



[0935] 实施例61

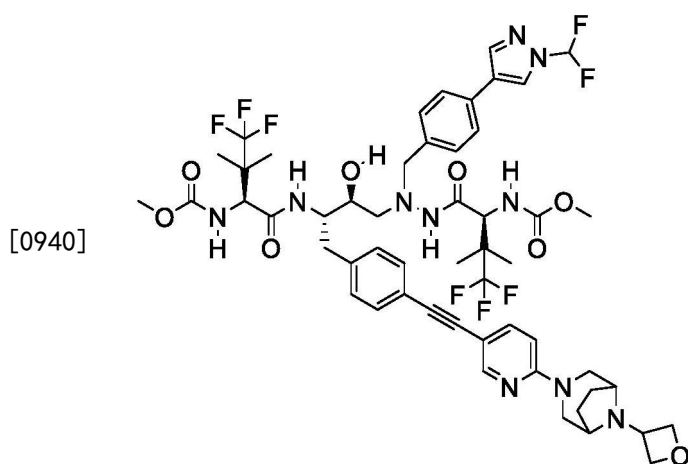
[0936] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(61). 中间体: I2、P7和S7. MS (ESI) m/z 1156.9[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.54(d, J=0.7Hz, 1H), 8.53(s, 2H), 8.18(d, J=9.2Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.51(t, J=59.7Hz, 1H), 7.34(d, J=8.2Hz, 2H), 7.24(t, J=8.1Hz, 4H), 7.18(d, J=9.9Hz, 1H), 6.82(d, J=9.9Hz, 1H), 5.00-4.92(m, 2H), 4.84-4.77(m, 2H), 4.44(d, J=9.9Hz, 1H), 4.31(d, J=10.0Hz, 1H), 4.21-4.07(m, 3H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.52-3.41(m, 2H), 2.96-2.66(m, 4H), 2.21(d, J=11.2Hz, 2H), 1.99(d, J=9.1Hz, 2H), 1.17(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.03(s, 3H). ¹⁹F NMR(377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.39, -77.72, -77.86, -96.87(d, J=59.7Hz), -115.03.



[0938] 实施例62

[0939] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-((6-(1,5-二甲基-7-(氧杂环丁-3-基)-9-氧代-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三

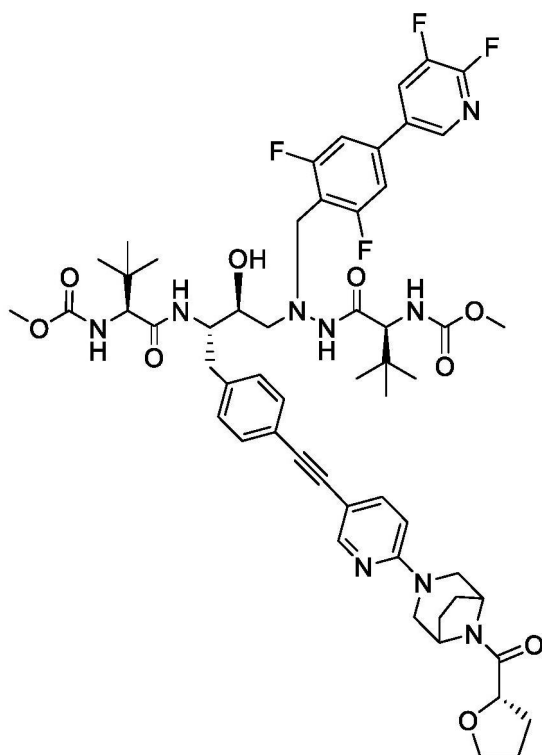
氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(62)中间体: I2、P7和S37。MS (ESI) m/z 1229.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.88 (m, 1H), 7.58 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=8.2, 5.8$ Hz, 4H), 7.18 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.65 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.35-4.16 (m, 3H), 4.13 (t, $J=11.3$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J=12.4$ Hz, 0H), 3.93 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J=2.1$ Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.99-2.71 (m, 4H), 2.47 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.17 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 4H), 1.07 (s, 5H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.38, -77.71 (d, $J=5.6$ Hz), -77.97, -96.87 (d, $J=59.7$ Hz), -115.02。



[0941] 实施例63

[0942] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(63)。中间体: I2、P9和S3。MS (ESI) m/z 1119.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=8.3, 5.1$ Hz, 2H), 4.45-4.31 (m, 3H), 4.25 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.37 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.95-2.67 (m, 4H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -77.41, -77.66, -77.73, -96.57 (d, $J=59.9$ Hz)。

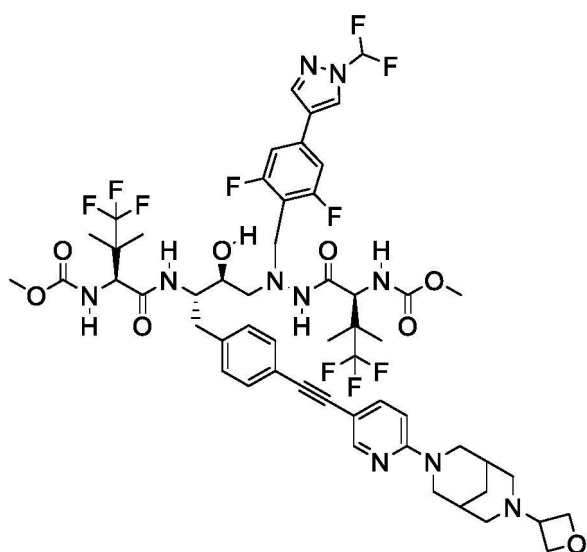
[0943]



[0944] 实施例64

[0945] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(4-(5,6-二氟吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((S)-四氢呋喃-2-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(64). 中间体: I8和3-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶。MS (ESI) m/z 1086.21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.28 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.24-8.06 (m, 2H), 7.79 (q, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42-7.14 (m, 7H), 6.99 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 3H), 4.25-3.84 (m, 10H), 3.77-3.58 (m, 9H), 3.19 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.02-2.75 (m, 6H), 2.31-1.76 (m, 4H), 0.87 (d, $J=27.6$ Hz, 20H)。

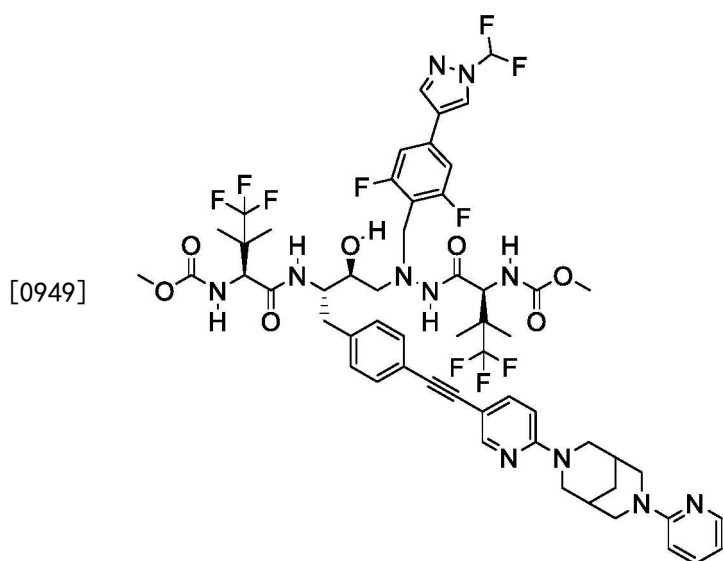
[0946]



[0947] 实施例65

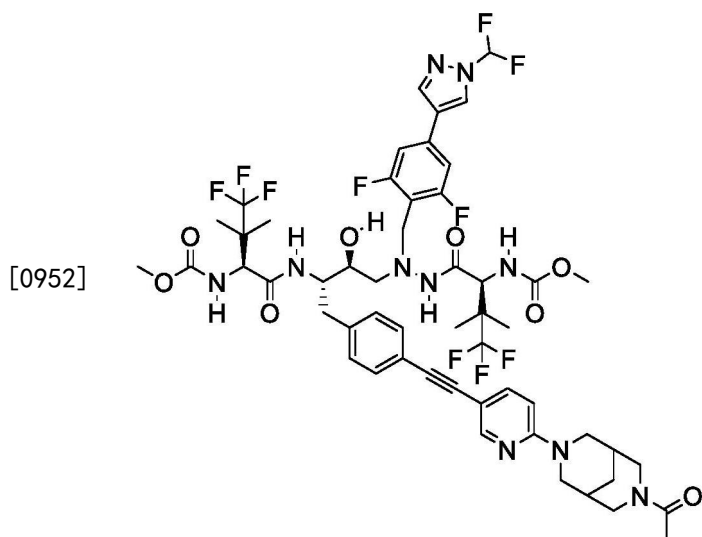
[0948] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,

16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(7-(氧杂环丁-3-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(65). 中间体:I2、P7和S41。MS (ESI) m/z 1169.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 4H), 7.14 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.50-4.24 (m, 5H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.79-3.63 (m, 9H), 3.14 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -77.36, -77.70, -77.78, -96.88 (d, $J=59.8$ Hz), -115.01。



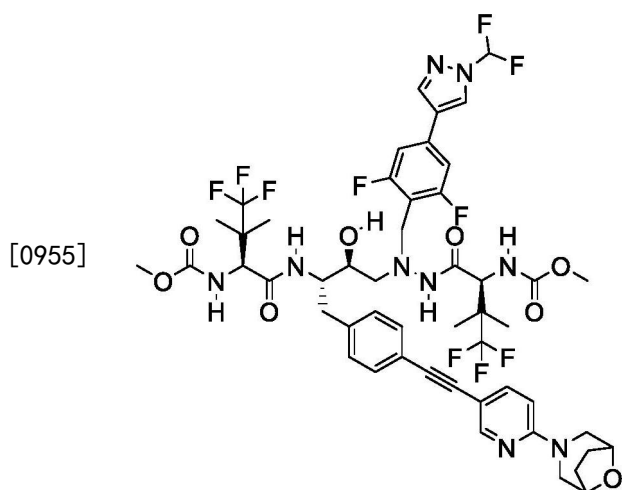
[0950] 实施例66

[0951] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(7-(吡啶-2-基)-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(66). 中间体:I2、P7和S40。MS (ESI) m/z 1190.7 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J=9.1, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J=6.4, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.13 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.24 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.93 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.77-3.67 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.38 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 2.96-2.71 (m, 4H), 2.35 (s, 2H), 2.14 (t, $J=3.2$ Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -77.34, -77.66, -77.97, -96.87 (d, $J=59.6$ Hz), -115.00 (d, $J=8.7$ Hz)。



[0953] 实施例67

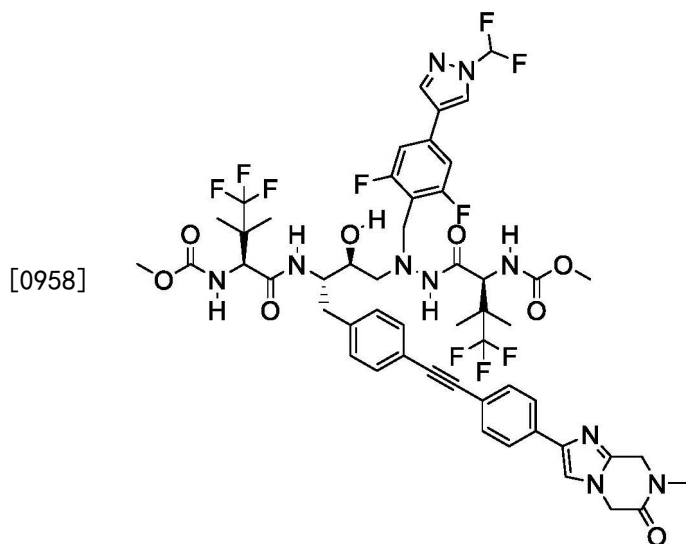
[0954] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(7-乙酰基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(67). 中间体: I2、P7和S39. MS (ESI) m/z 1155.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.20-7.03 (m, 5H), 6.72 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 3H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.04 (dt, $J=29.4, 13.9$ Hz, 5H), 3.83 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.44-3.26 (m, 4H), 2.87-2.62 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.38, -77.70, -77.88 (TFA峰), -96.88 (d, $J=59.8$ Hz), -115.02.



[0956] 实施例68

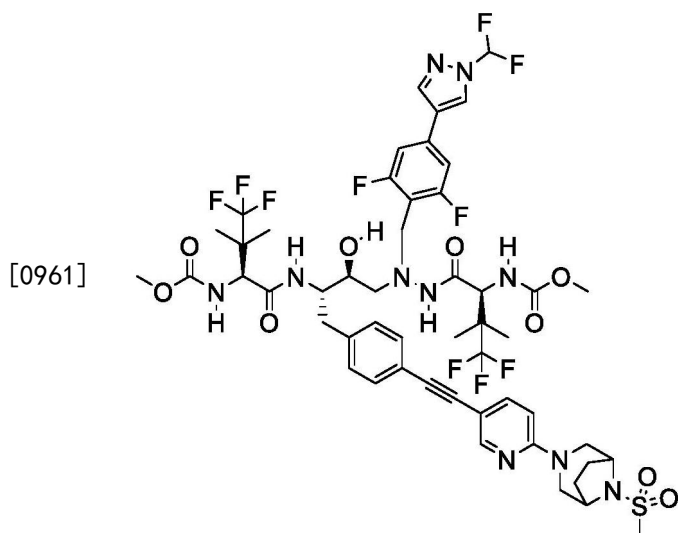
[0957] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(68). 中间体: I2、P7和S43. MS (ESI) m/z 1100.8 $[M+$

$\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=59.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 7.15 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 5H), 6.94 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.84 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.72 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 5H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.38, -77.70, -77.94, -96.88 (d, $J=59.7\text{Hz}$), -115.02。



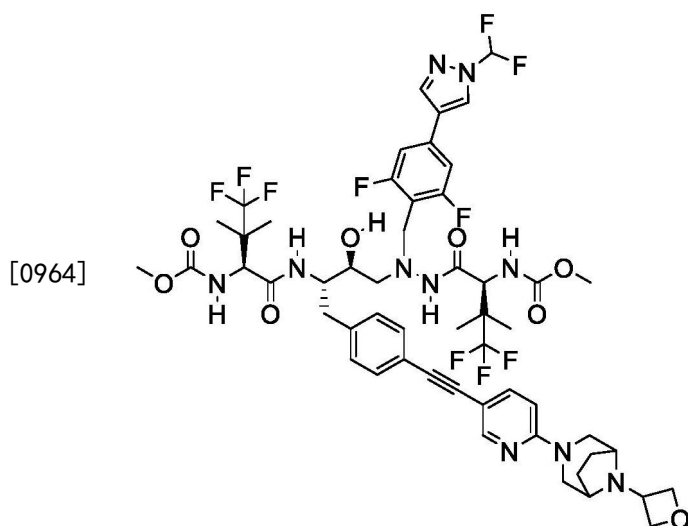
[0959] 实施例69

[0960] ((5S, 8S, 9S, 14S) -11- (4- (1- (二氟甲基) -1H-吡唑-4-基) -2,6-二氟苄基) -16, 16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8- (4- ((4- (7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基) 苯基) 乙炔基) 苄基) -3,6,13-三氧代-5- (1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基) -2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基) 氨基甲酸甲酯 (69)。中间体: I2、P7和S5。MS (ESI) m/z 1137.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=59.7\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.16 (dd, $J=8.3, 3.3\text{Hz}$, 4H), 7.09 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.84 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.61 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.39, -77.70, -77.82, -96.87 (d, $J=59.7\text{Hz}$), -115.00。



[0962] 实施例70

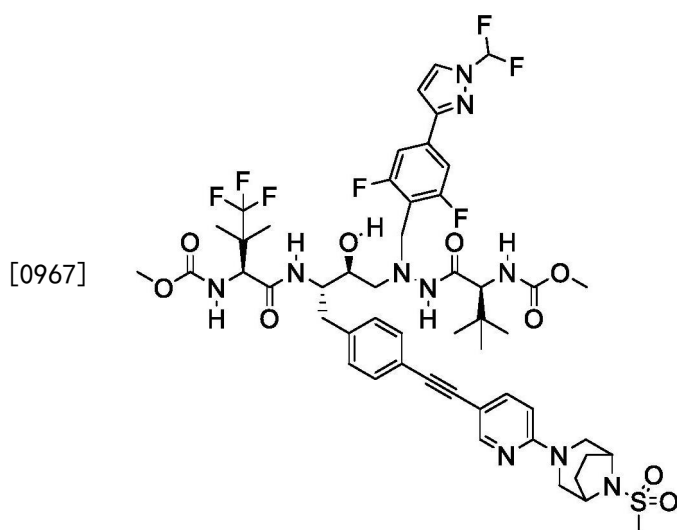
[0963] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(甲基磺酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(70)。中间体:I2、P7和S38。MS (ESI) m/z 1177.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.18-4.01 (m, 4H), 3.93 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.95-2.70 (m, 4H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.86 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.17 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.40 (d, $J=5.6$ Hz), -77.71, -77.90, -96.88 (d, $J=59.7$ Hz), -115.01。



[0965] 实施例71

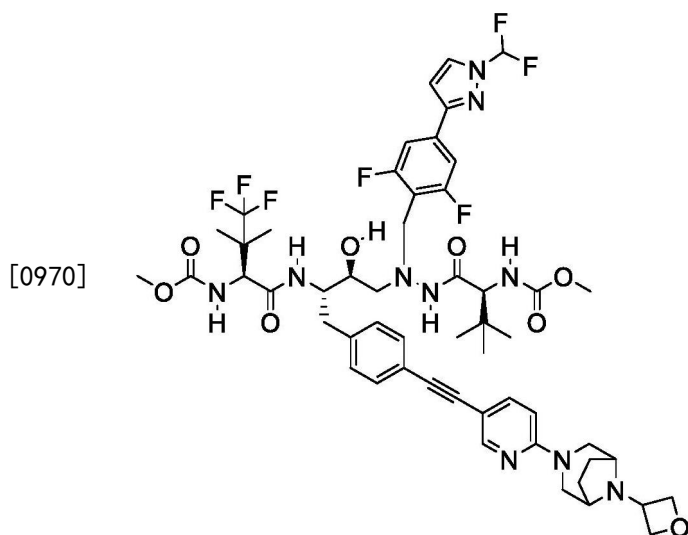
[0966] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-

基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(71)。中间体:I2、P7和S3。MS (ESI) m/z 1155.6[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.08 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.03 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J=59.7Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.71 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.87 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.71 (dd, J=8.2, 5.0Hz, 2H), 4.34 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.26 (d, J=13.8Hz, 2H), 4.21 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 5H), 3.83 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (d, J=13.9Hz, 2H), 2.85-2.63 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.40, -77.72, -96.87 (d, J=59.7Hz), -115.02。



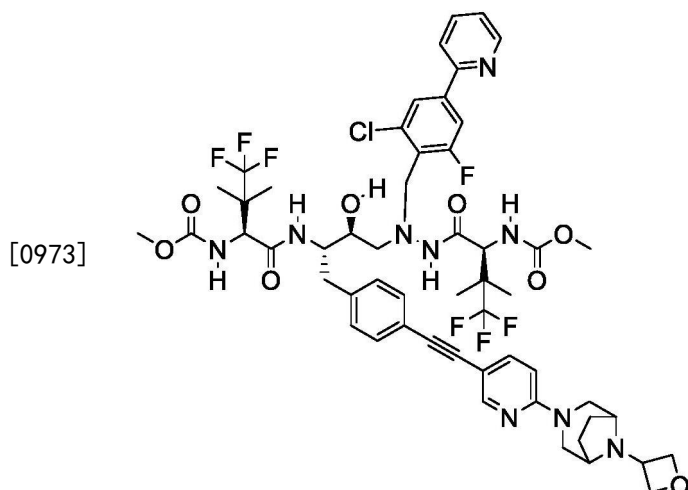
[0968] 实施例72

[0969] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(甲基磺酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(72)。中间体:I3、P4和S38。MS (ESI) m/z 1123.8[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.24-8.14 (m, 2H), 8.10 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.80 (dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 7.53 (t, J=59.9Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 3H), 4.17-4.07 (m, 2H), 4.04 (dd, J=12.3, 2.4Hz, 2H), 3.96 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.27 (dd, J=12.1, 2.5Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.97-2.71 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.32, -77.93, -96.91 (dd, J=59.9, 15.2Hz), -114.77。



[0971] 实施例73

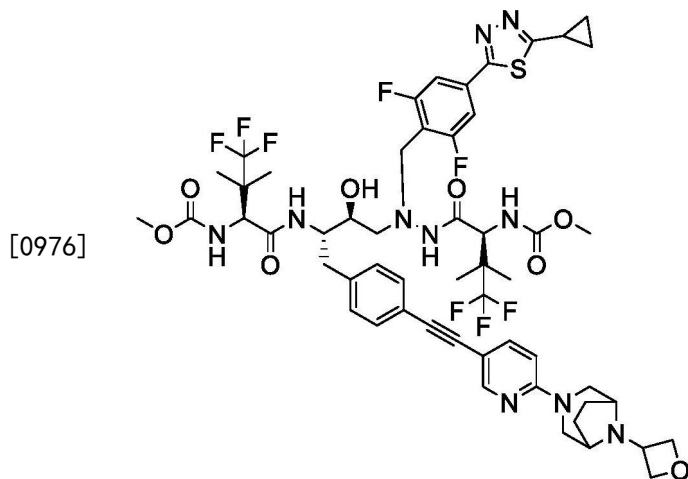
[0972] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(73). 中间体: I3、P4和S3. MS (ESI) m/z 1102.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=59.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 4.96 (dd, $J=8.2, 7.0$ Hz, 2H), 4.83 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.61-4.49 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 4H), 3.97 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (dd, $J=14.2, 1.7$ Hz, 2H), 2.99-2.70 (m, 4H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.35, -78.05 (TFA峰), -96.93 (dd, $J=59.7, 14.5$ Hz), -114.79.



[0974] 实施例74

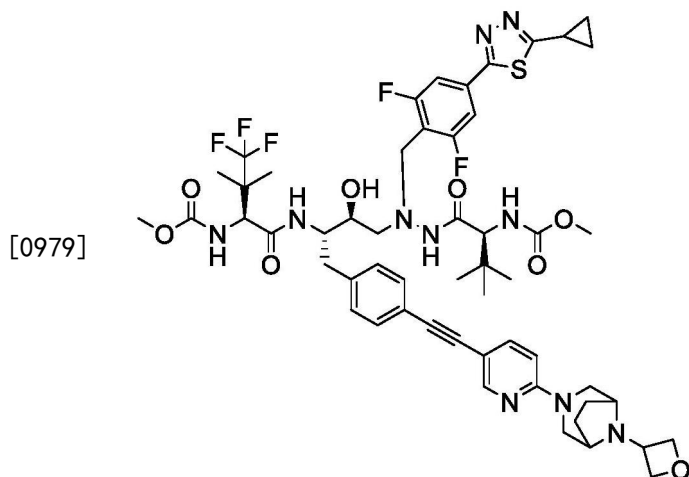
[0975] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-氯-6-氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,

11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(74)。中间体:I2、P26和S3。MS (ESI) m/z 1133.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.71 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.35-8.27 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J=9.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=8.2, 7.1$ Hz, 2H), 4.82 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 5H), 4.20-4.11 (m, 4H), 4.05 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.92 (t, $J=9.0$ Hz, 3H), 2.81 (dd, $J=12.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.30, -77.68, -78.09 (TFA峰), -112.80。



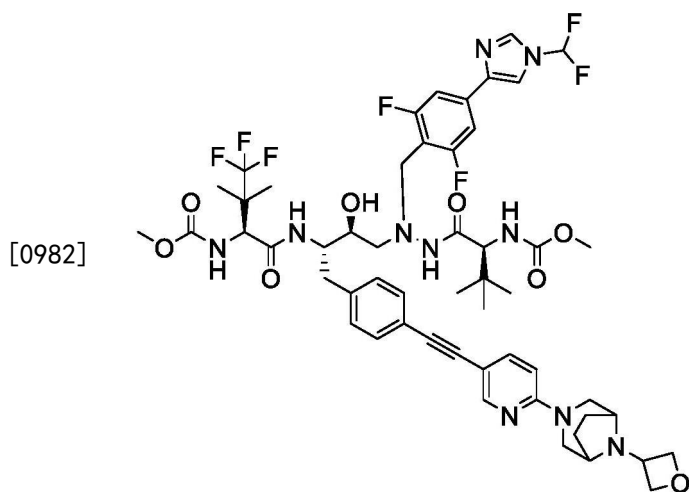
[0977] 实施例75

[0978] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(75)。中间体:I2、P3和S3。MS (ESI) m/z 1163.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32-8.26 (m, 1H), 8.12 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.43 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 4.28 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.17 (s, 5H), 3.97 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 3.02-2.84 (m, 3H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.53 (td, $J=8.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.08 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.27 (d, $J=16.2$ Hz, 0H), 1.20-1.13 (m, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -77.31, -77.67, -77.82, -113.25。



[0980] 实施例76

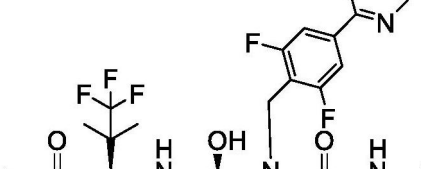
[0981] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(76). 中间体:I3、P3和S3。MS (ESI)m/z 1110.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.32-8.27 (m, 1H), 8.13 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.78 (s, 0H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.43 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.35 (d, J=13.9Hz, 2H), 4.15 (s, 5H), 3.99 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (d, J=13.9Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.00-2.75 (m, 2H), 2.51 (dq, J=8.5, 4.9, 4.3Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.08 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (s, 10H). ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ -77.28, -77.92, -113.11。



[0983] 实施例77

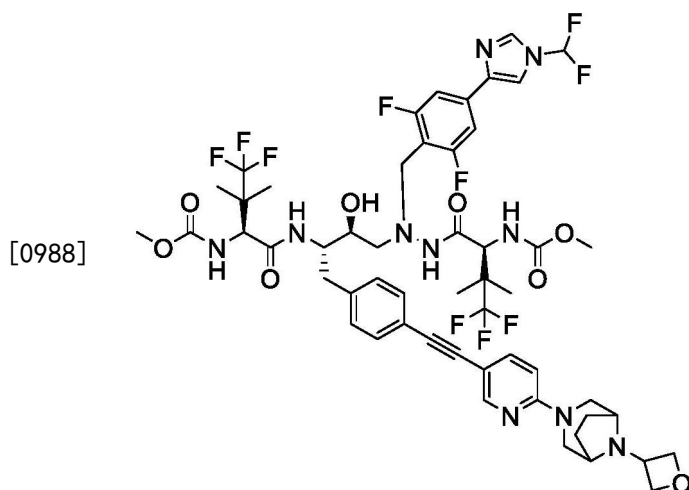
[0984] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(77). 中间体:I3、P1和S3。MS (ESI)m/z 1102.0

[0985]



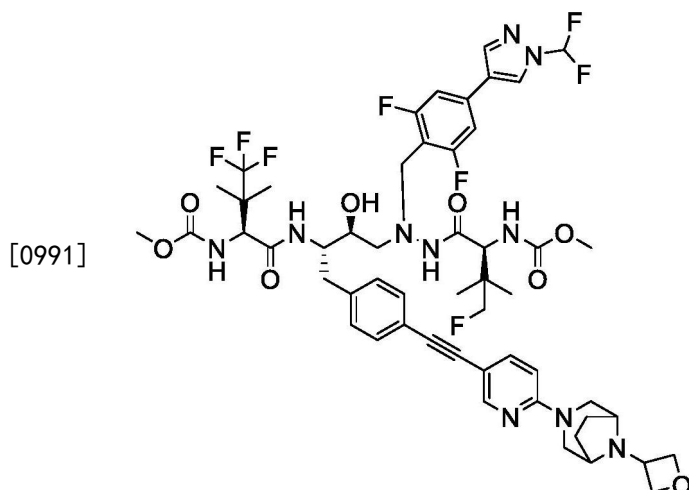
The chemical structure of compound 0985 is a complex molecule featuring a central chiral center (a carbon atom bonded to a hydrogen atom, a hydroxyl group, and two amide groups). The left amide group is part of a chain containing a trifluoromethyl group and a methoxycarbonyl group. The right amide group is part of a chain containing a trifluoromethyl group and a methoxycarbonyl group. The central chiral center is also bonded to a phenyl ring, which is further substituted with a trifluoromethyl group and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a trifluoromethyl group and a methoxycarbonyl group.

172



[0989] 实施例79

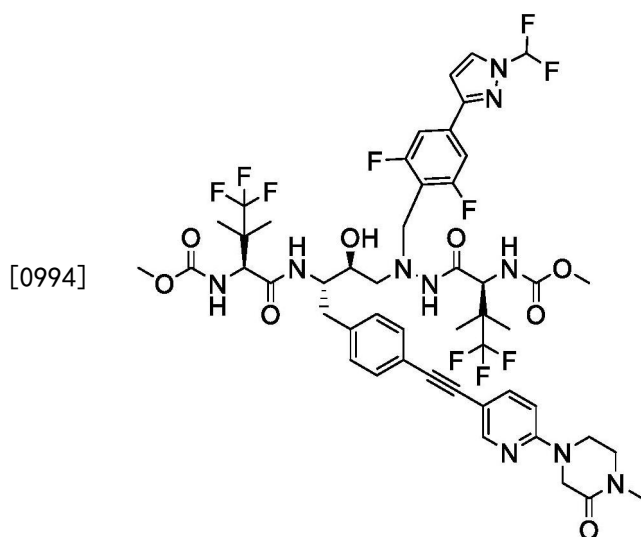
[0990] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(79). 中间体: I2、P1和S3. MS (ESI) m/z 1156.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32-8.28 (m, 1H), 8.15 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 0H), 8.00 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.73 (s, 0H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 0H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=10.0$ Hz, 0H), 4.97 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 3H), 4.13 (d, $J=15.7$ Hz, 4H), 3.94 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.97-2.72 (m, 6H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.08 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 1.16 (d, $J=8.4$ Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -74.51, -76.39, -77.39, -77.71, -77.89, -94.98 (d, $J=60.0$ Hz), -97.37 (d, $J=59.1$ Hz), -115.13



[0992] 实施例80

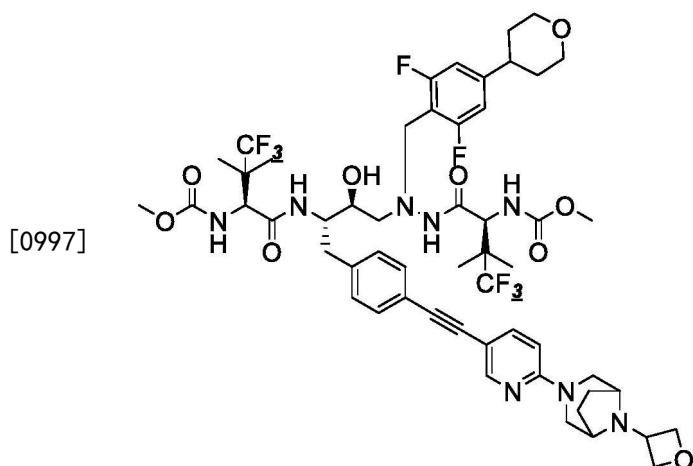
[0993] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16-氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-

4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(80)。中间体:I6、P7和S3。MS (ESI) m/z 1119.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.17 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88-7.73 (m, 0H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 0H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=16.7, 8.2$ Hz, 4H), 6.86 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=8.1, 7.0$ Hz, 2H), 4.84-4.77 (m, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.36 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.18-4.03 (m, 5H), 4.00 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.71 (s, 0H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.04 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=0.5$ Hz, 0H), 2.90 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J=0.7$ Hz, 0H), 2.79 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J=10.8$ Hz, 6H), 1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 0H), 0.93-0.84 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.38, -77.88, -96.88 (d, $J=59.7$ Hz), -114.92



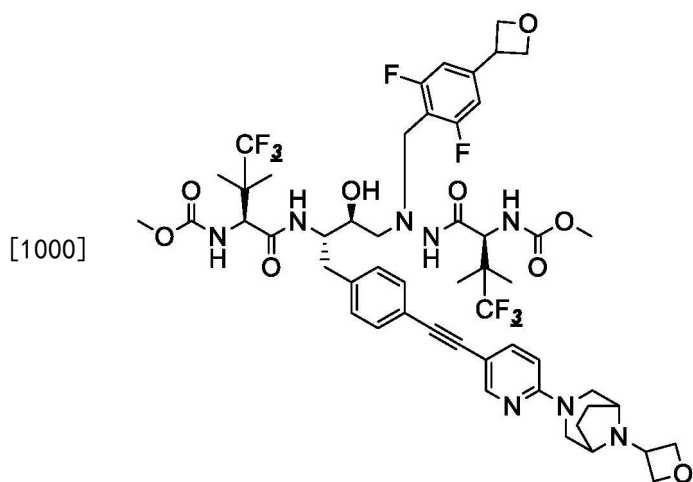
[0995] 实施例81

[0996] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(81)。中间体:I2、P4和S47。MS (ESI) m/z 1102.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.25-8.21 (m, 1H), 8.16 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.80 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.95-3.87 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (d, $J=11.7$ Hz, 6H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.38, -77.71, -96.96 (dd, $J=59.8, 19.5$ Hz), -114.92。



[0998] 实施例82

[0999] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(82)。中间体:I2、P33和S3。MS (ESI) m/z 1123.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (dd, $J=2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.92-6.71 (m, 3H), 4.97 (dd, $J=8.1, 7.2$ Hz, 2H), 4.83-4.74 (m, 2H), 4.58-4.23 (m, 4H), 4.17-3.96 (m, 8H), 3.90 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 8H), 3.54 (td, $J=11.2, 3.9$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.03-2.60 (m, 5H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 4H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.80-1.48 (m, 5H), 1.29 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.20-1.05 (m, 11H), 0.95 (d, $J=41.7$ Hz, 4H)。

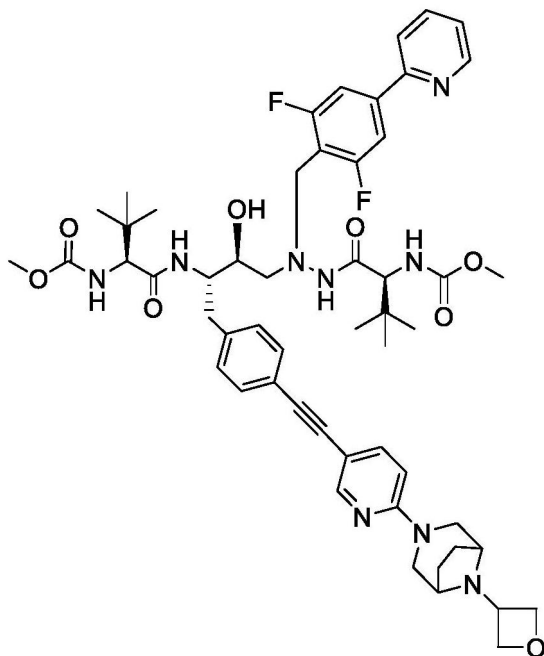


[1001] 实施例83

[1002] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(氧杂环丁-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(83)。中间体:I2、P32和S3。MS (ESI) m/z 1095.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.28 (dd, $J=2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H),

7.69 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.70 (m, 2H), 5.05 (dd, $J=8.3, 6.1\text{Hz}$, 3H), 4.95 (dd, $J=8.2, 7.0\text{Hz}$, 3H), 4.80 (dd, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$, 3H), 4.67 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.50-4.17 (m, 4H), 4.14 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 3.68 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 7H), 3.38 (dd, $J=14.2, 1.7\text{Hz}$, 3H), 3.00-2.68 (m, 2H), 2.06 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 1.73 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 0H), 1.64-1.49 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 25H), 1.17-1.05 (m, 11H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 0.92-0.80 (m, 24H)。

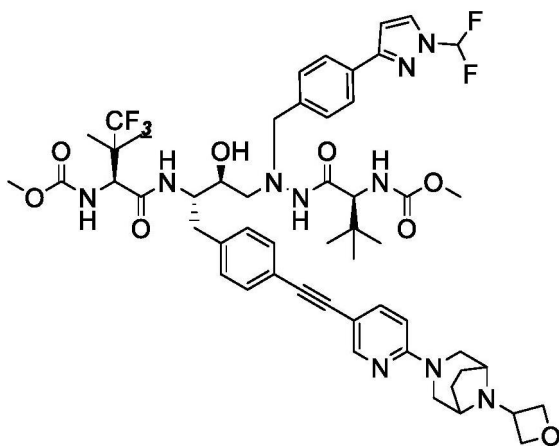
[1003]



[1004] 实施例84

[1005] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(84)。中间体:11、P28和S3。MS (ESI) m/z 1009.35 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.34-8.25 (m, 1H), 8.01-7.87 (m, 2H), 7.83 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.44 (dd, $J=7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.35 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 2H), 4.15 (s, 6H), 4.00 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80-3.58 (m, 9H), 3.40 (s, 1H), 3.03-2.80 (m, 5H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.07 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 0.87 (d, $J=24.4\text{Hz}$, 19H)。

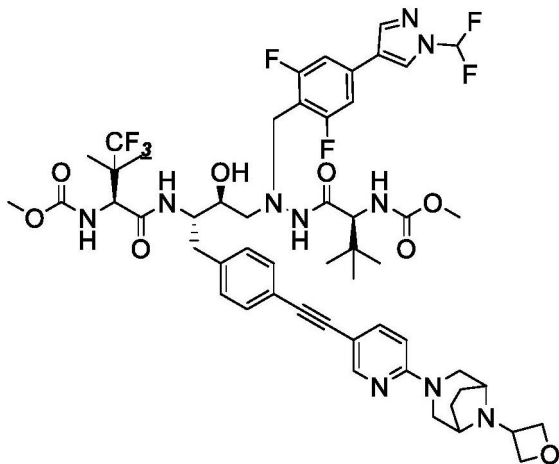
[1006]



[1007] 实施例85

[1008] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(85). 中间体: I3、P6和S3。MS (ESI) m/z 1066.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.25 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 4H), 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 6.99 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.35 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 3H), 4.17 (d, $J=3.8$ Hz, 3H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.67 (s, 5H), 3.62-3.49 (m, 6H), 2.95-2.74 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J=34.0$ Hz, 6H), 0.74 (s, 10H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.58, -96.21 (d, $J=59.7$ Hz)。

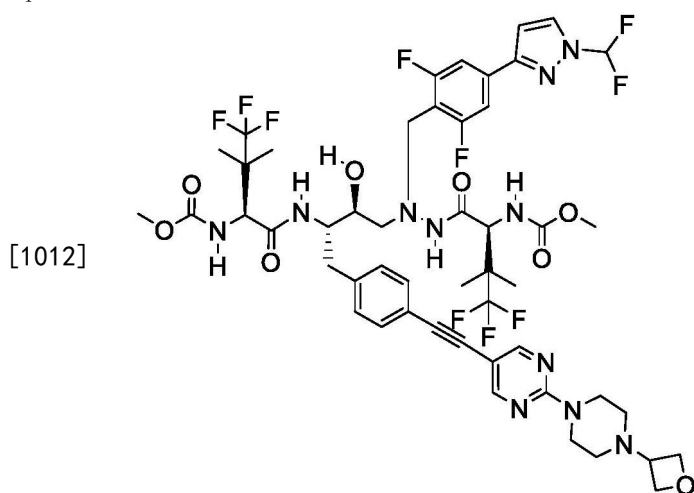
[1009]



[1010] 实施例86

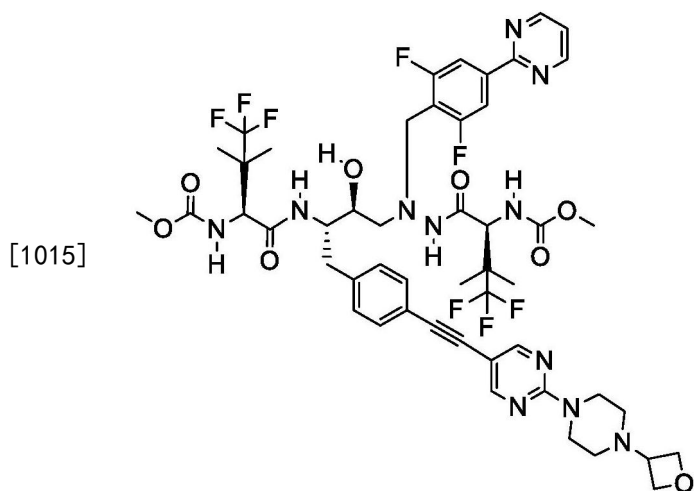
[1011] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(86) 中间体: I3、P7和S3。MS (ESI) m/z 1066.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 5H), 6.87 (dd, $J=9.1$, 0.8Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 2H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.46-4.41 (m,

1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 5H), 3.95 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, J=15.6Hz, 7H), 3.40 (dd, J=14.2, 1.8Hz, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.13 (d, J=11.9Hz, 7H), 0.86 (s, 11H). ¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -78.10, -96.87 (d, J=59.7Hz), -114.89。



[1013] 实施例87

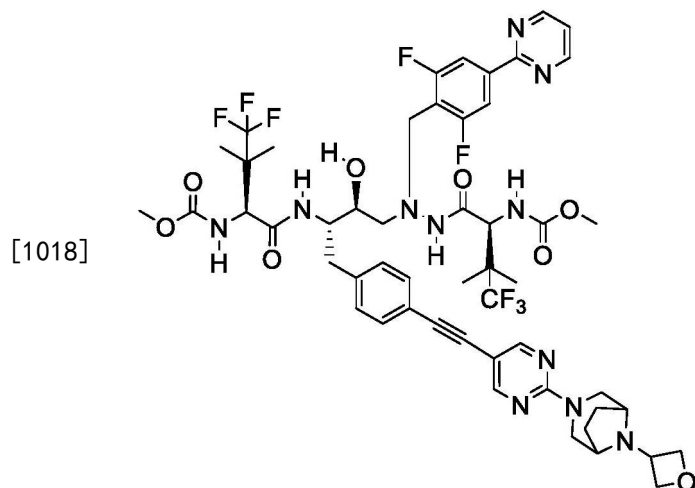
[1014] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(87)。中间体:I2、P4和S49。MS (ESI) m/z 1130.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.20-8.01 (m, 1H), 7.67 (s, 0H), 7.52 (s, 0H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.9Hz, 0H), 6.93 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.9Hz, 0H), 4.90 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.52-4.27 (m, 2H), 4.14 (d, J=13.5Hz, 2H), 3.94 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.67 (d, J=10.3Hz, 4H), 2.98-2.72 (m, 2H), 1.28-1.06 (m, 5H), 1.02 (s, 1H)。



[1016] 实施例88

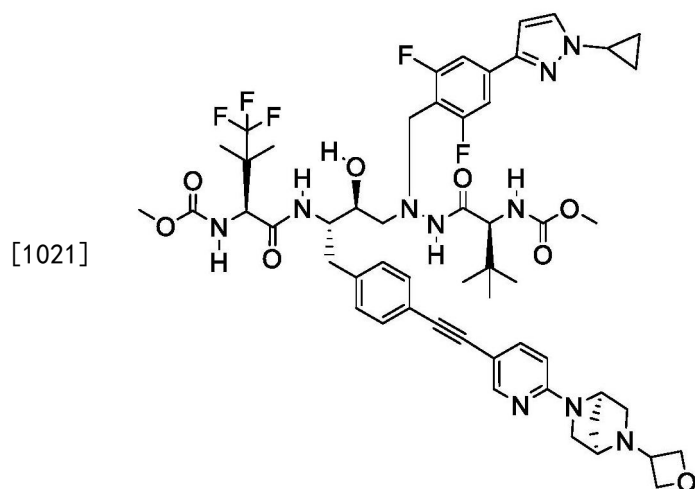
[1017] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(87)。

基甲酸甲酯(88). 中间体: I2、P16和S49。MS (ESI) m/z 1092.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, $J=9.3$ Hz, 0H), 7.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=10.0$ Hz, 0H), 6.78 (d, $J=9.9$ Hz, 0H), 4.90 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.51-4.26 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.98 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.99-2.75 (m, 2H), 2.02 (s, 0H), 1.24-1.07 (m, 5H), 1.02 (s, 1H)。



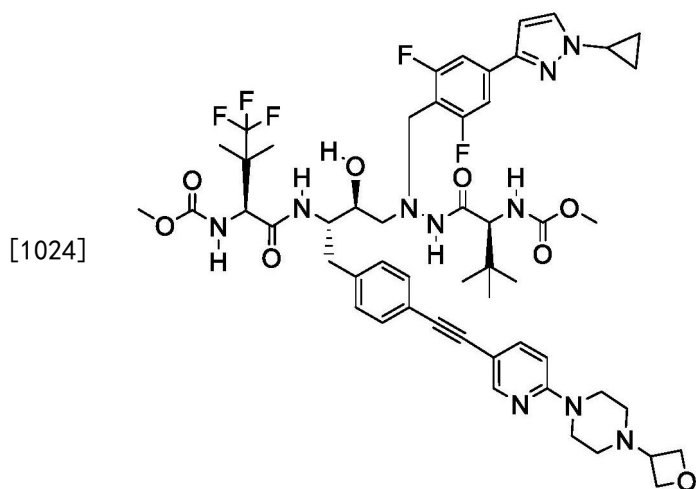
[1019] 实施例89

[1020] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(89). 中间体: I2、P16和S7。MS (ESI) m/z 1119.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=9.9$ Hz, 0H), 6.78 (d, $J=9.9$ Hz, 0H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.82-4.70 (m, 2H), 4.43 (d, $J=9.9$ Hz, 0H), 4.30 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.24-4.06 (m, 2H), 3.98 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=8.7$ Hz, 4H), 3.46 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.99-2.70 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 1H), 1.99 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 1.19-1.05 (m, 5H), 1.02 (s, 2H)。



[1022] 实施例90

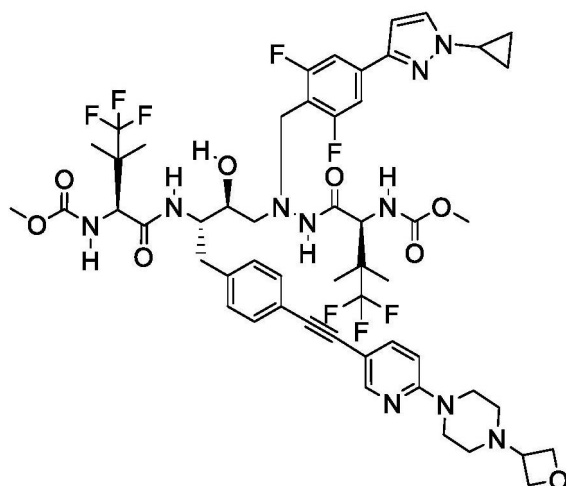
[1023] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(90)。中间体:I3、P13和S6。MS (ESI) m/z 1078.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.25 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=11.1, 2.3$ Hz, 2H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=9.9$ Hz, 0H), 6.73-6.58 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.71 (dd, $J=8.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.47 (d, $J=31.7$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.82-3.56 (m, 13H), 3.33 (s, 1H), 2.89 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.21-0.99 (m, 11H), 0.86 (s, 10H)。



[1025] 实施例91

[1026] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(91)。中间体:I3、P13和S48。MS (ESI) m/z 1066.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.79-7.63 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=8.2, 5.2$ Hz, 4H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.54-4.33 (m, 2H), 4.18-4.02 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 5H), 3.83-3.58 (m, 10H), 2.89 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.21-1.00 (m, 12H), 0.86 (s, 10H)。

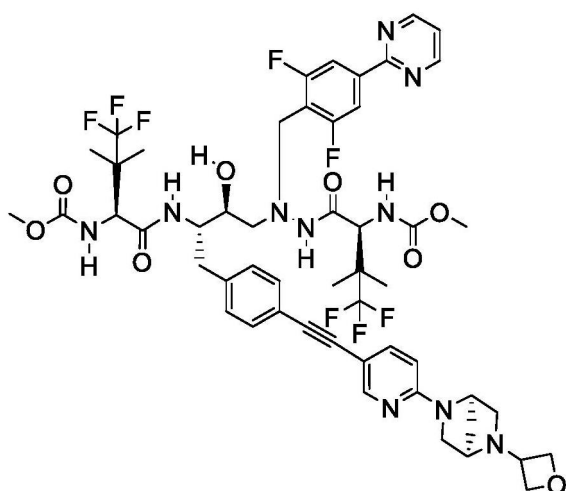
[1027]



[1028] 实施例92

[1029] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(92). 中间体:I2、P13和S48。MS (ESI) m/z 1119.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=9.2$, 2.3Hz, 2H), 7.64-7.51 (m, 0H), 7.33 (dd, $J=8.4$, 4.0Hz, 5H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.91 (dd, $J=8.3$, 7.0Hz, 3H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.31 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J=15.3$, 11.1Hz, 3H), 3.93 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.79-3.62 (m, 10H), 3.58-3.43 (m, 0H), 2.99-2.66 (m, 5H), 1.27 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.21-0.97 (m, 19H)。

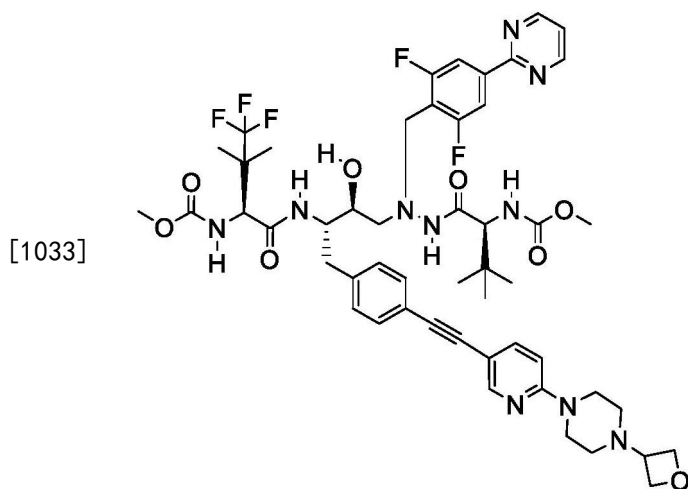
[1030]



[1031] 实施例93

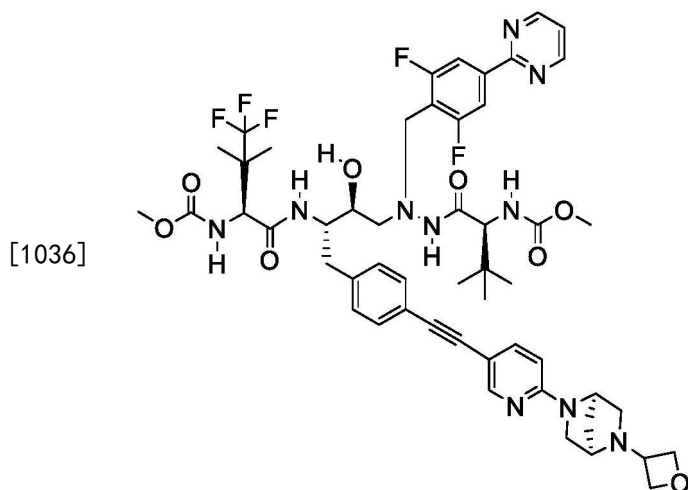
[1032] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(93). 中间体:I2、P16和S6。MS (ESI) m/z 1103.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.28-8.20 (m, 0H), 8.14 (d, $J=9.4$ Hz, 0H), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.8$, 2.3Hz, 1H), 7.40 (t, $J=4.9$ Hz,

1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 5.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.72 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.43 (t, J=5.0Hz, 0H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.18 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.98 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.87-3.63 (m, 5H), 3.34 (s, 0H), 3.03-2.75 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.13 (d, J=14.3Hz, 5H), 1.02 (s, 2H)。



[1034] 实施例94

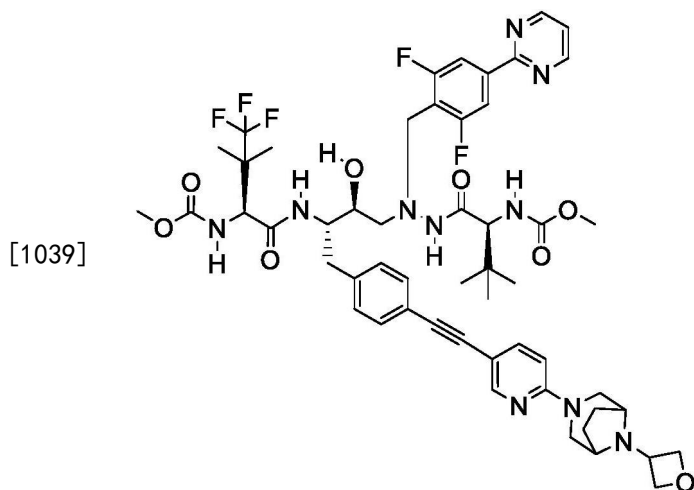
[1035] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(94)。中间体:I3、P16和S48。MS (ESI)m/z 1037.6[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.2Hz, 0H), 7.97 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.39 (t, J=4.9Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.9Hz, 0H), 4.84 (s, 15H), 4.57-4.31 (m, 1H), 4.16 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.98 (d, J=35.4Hz, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, J=14.2Hz, 4H), 3.04-2.69 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.27 (d, J=13.9Hz, 1H), 1.12 (d, J=14.5Hz, 3H), 0.85 (s, 5H)。



[1037] 实施例95

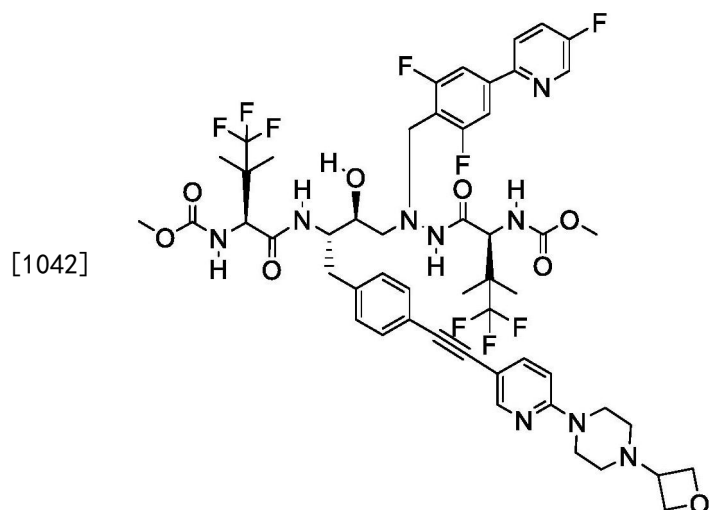
[1038] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂

十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(95)。中间体:I3、P16和S6。MS (ESI) m/z 1050.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.86 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.1$ Hz, 0H), 8.15 (d, $J=9.3$ Hz, 0H), 7.97 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.8$ Hz, 0H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 0H), 4.98-4.85 (m, 1H), 4.71 (dd, $J=8.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.16 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.87-3.61 (m, 6H), 3.30 (p, $J=1.6$ Hz, 4H), 3.00-2.74 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.12 (d, $J=14.5$ Hz, 3H), 0.85 (s, 5H)。



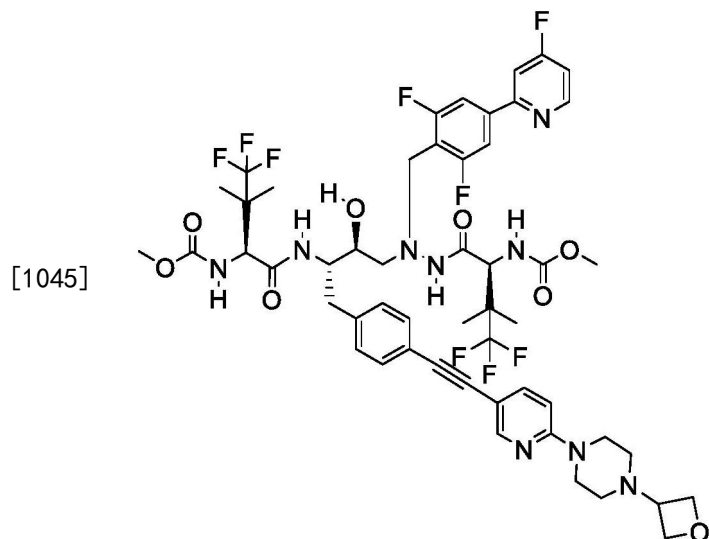
[1040] 实施例96

[1041] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(96)。中间体:I3、P16和S3。MS (ESI) m/z 1063.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.86 (dd, $J=4.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.2$ Hz, 0H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 0H), 7.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=10.0$ Hz, 0H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 20H), 4.39 (dd, $J=34.8, 11.8$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J=14.7$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.84-3.60 (m, 4H), 3.37 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.01-2.73 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 2.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J=14.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 5H)。



[1043] 实施例97

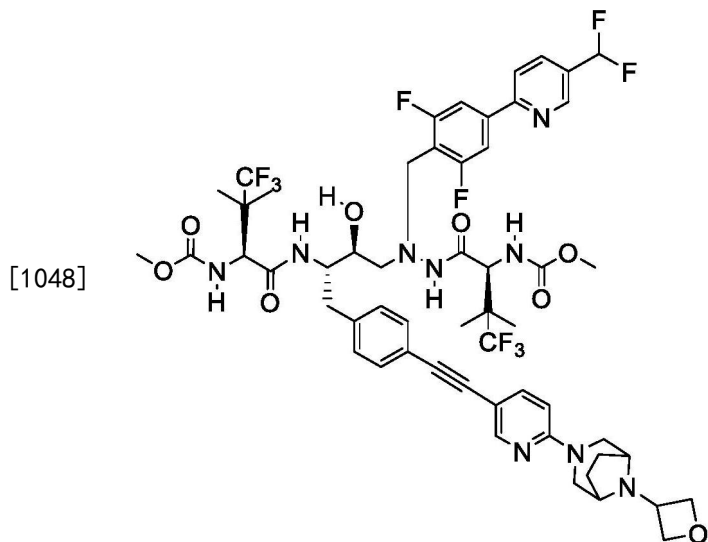
[1044] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(97). 中间体:I2、P14和S48。MS (ESI) m/z 1108.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=8.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.78-7.51 (m, 4H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.83 (s, 4H), 4.52-4.25 (m, 3H), 4.16 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=15.7$ Hz, 7H), 3.26 (s, 5H), 2.97-2.72 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.28-1.08 (m, 10H), 1.02 (s, 3H)。



[1046] 实施例98

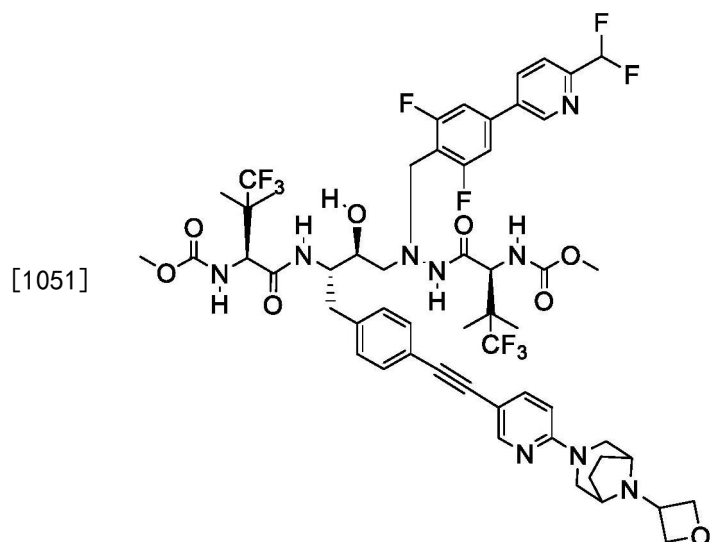
[1047] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(98). 中间体:I2、P15和S48。MS (ESI) m/z 1109.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.66 (dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.34-8.27 (m, 1H), 8.16 (d, $J=9.3$ Hz,

1H), 7.86 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.80-7.61 (m, 4H), 7.61-7.48 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.14 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.79 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.86 (s, 32H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.17 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.95 (t, J=17.4Hz, 4H), 3.67 (d, J=16.6Hz, 7H), 2.98-2.73 (m, 4H), 1.28 (d, J=13.9Hz, 5H), 1.20-1.08 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。



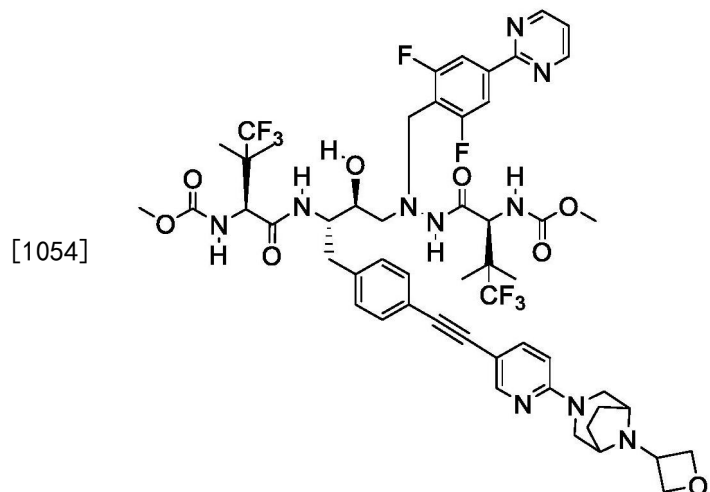
[1049] 实施例99

[1050] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(99)。中间体:I2、P35和S3。MS (ESI)m/z 1167.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.15 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.72-7.60 (m, 4H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.11 (d, J=18.4Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 3H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.80 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J=16.8, 11.9Hz, 4H), 4.20-4.12 (m, 4H), 3.98 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.67 (d, J=17.6Hz, 8H), 3.39 (d, J=13.7Hz, 2H), 2.90 (dd, J=10.5, 7.0Hz, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。



[1052] 实施例100

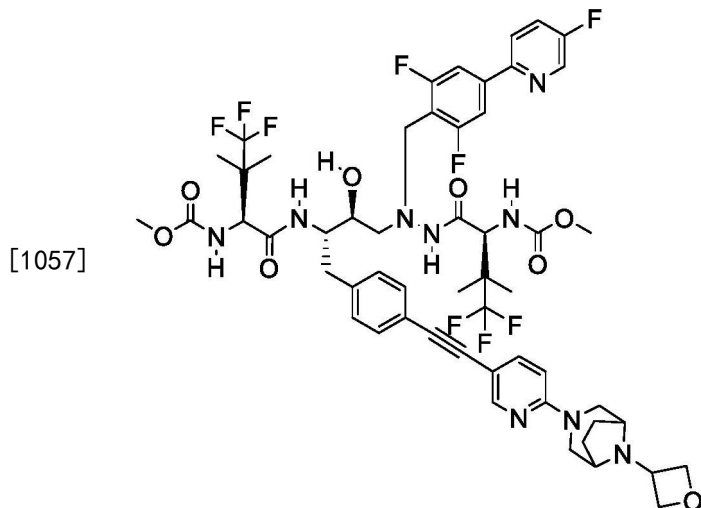
[1053] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(100). 中间体: I2、P45和S3. MS (ESI) m/z 1165.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=8.2, 3.3$ Hz, 4H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.38-4.28 (m, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.98 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=21.9$ Hz, 7H), 3.39 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.96-2.76 (m, 5H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.23-1.12 (m, 9H), 1.04 (s, 3H)。



[1055] 实施例101

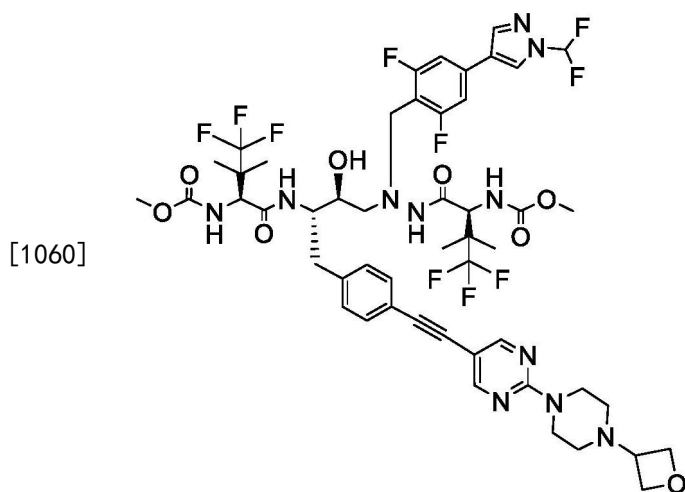
[1056] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(101). 中间体: I2、P16和S3. MS (ESI) m/z 1116.2 $[M+H]^+$

$]^{+}$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.87 (dd, $J=4.9, 4.1\text{Hz}$, 2H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.15 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.29 (m, 4H), 7.24 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 7.07 (t, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (dd, $J=34.9, 9.4\text{Hz}$, 2H), 4.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.61-4.41 (m, 3H), 4.33 (dd, $J=18.6, 12.0\text{Hz}$, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.99 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 6H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.08 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 1.15 (dd, $J=14.6, 11.3\text{Hz}$, 9H), 1.03 (s, 3H)。



[1058] 实施例102

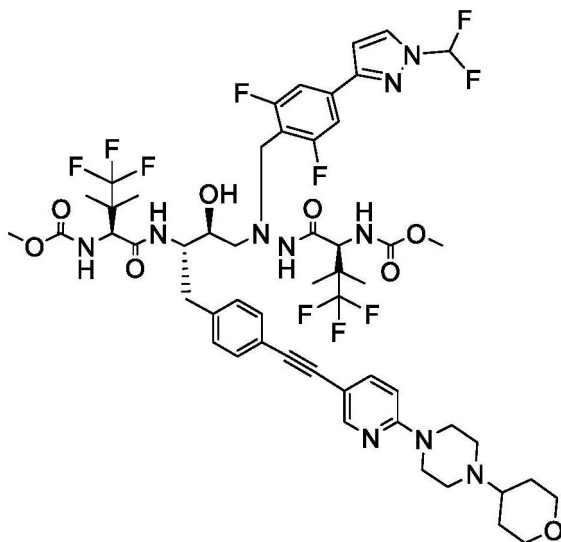
[1059] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(102). 中间体: I2、P14和S3. MS (ESI) m/z 1135.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.70-7.53 (m, 12H), 7.33 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.29 (m, 3H), 4.15 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.67 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 8H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.92-2.74 (m, 4H), 2.23 (dd, $J=9.6, 4.5\text{Hz}$, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 8H), 1.03 (s, 3H)。



[1061] 实施例103

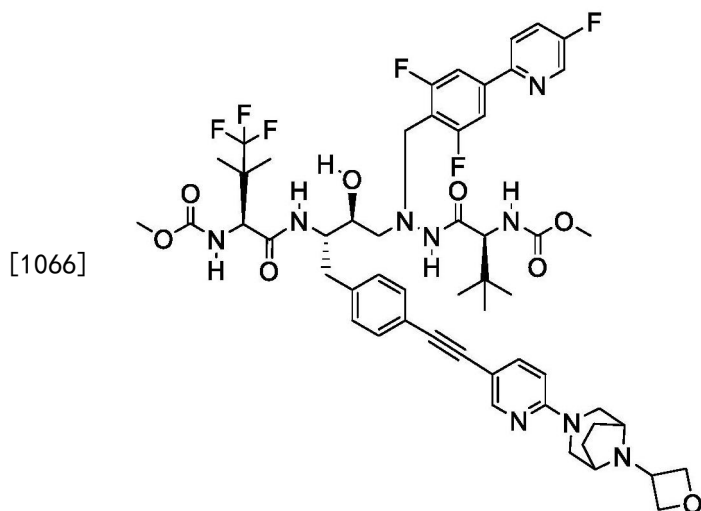
[1062] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(103). 中间体:I2、P7和S49。MS (ESI) m/z 1130.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (d, J=4.0Hz, 3H), 8.19-8.11 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24 (t, J=8.0Hz, 5H), 7.16 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.90 (t, J=7.6Hz, 3H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 3H), 4.31 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.93 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.67 (d, J=9.7Hz, 9H), 2.93-2.72 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 11H), 1.03 (s, 3H)。

[1063]



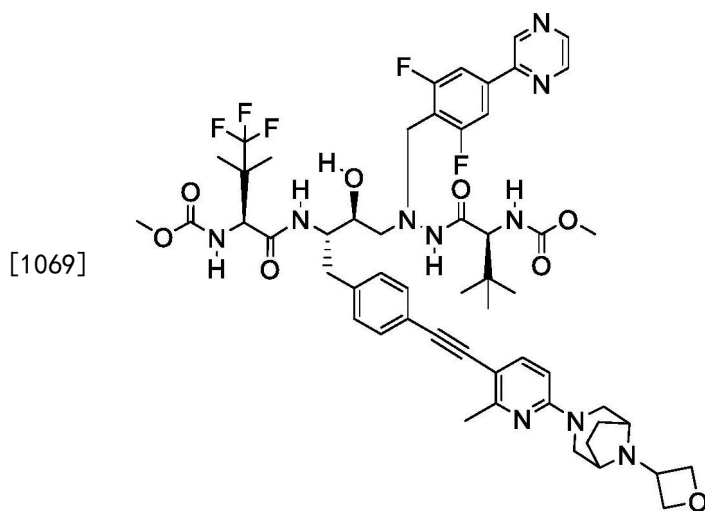
[1064] 实施例104

[1065] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(104). 中间体:I2、P4和S50。MS (ESI) m/z 1158.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.31-8.29 (m, 1H), 8.16 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 3H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 3H), 6.94 (dd, J=5.7, 3.0Hz, 2H), 4.30 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 5H), 3.95 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.68 (d, J=11.0Hz, 10H), 3.47 (ddd, J=24.1, 12.1, 9.2Hz, 5H), 2.93-2.74 (m, 5H), 2.11 (d, J=10.4Hz, 3H), 1.77 (qd, J=12.1, 4.6Hz, 3H), 1.18-1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。



[1067] 实施例105

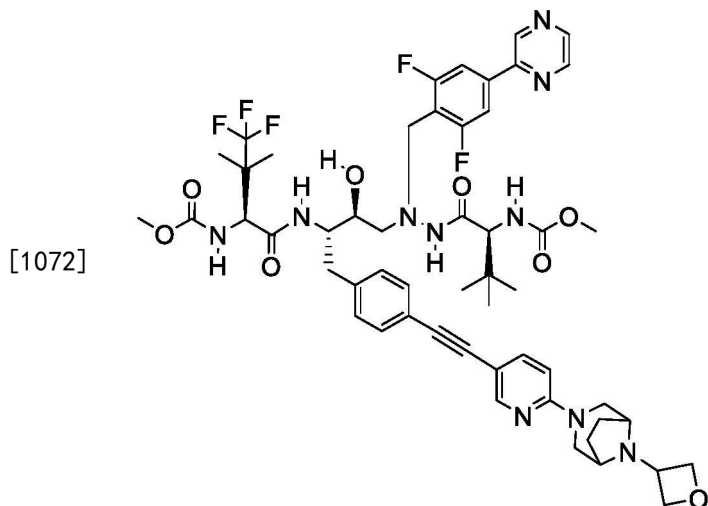
[1068] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(105). 中间体: I3、P14和S3。MS (ESI) m/z 1081.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.29(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.15(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.95(dd, $J=8.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.76-7.64(m, 2H), 7.60(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.32(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.21(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.94-6.80(m, 1H), 4.96(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.85(s, 14H), 4.54(s, 1H), 4.43(s, 1H), 4.39-4.28(m, 2H), 4.18-4.09(m, 4H), 3.99(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.82-3.58(m, 8H), 3.41-3.33(m, 2H), 3.00-2.71(m, 4H), 2.23(dd, $J=9.8, 4.6$ Hz, 2H), 2.14-2.01(m, 2H), 1.13(d, $J=12.5$ Hz, 6H), 0.86(s, 9H)。



[1070] 实施例106

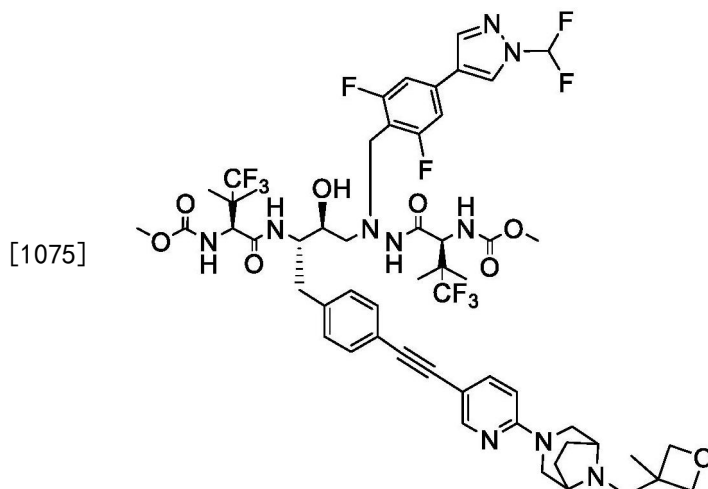
[1071] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(106). 中间体: I3、P36和S45。MS (ESI) m/z 1078.8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.71(s, 1H), 8.16(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.72(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.62(d, J

=8.7Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.24 (s, 0H), 6.81 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.15 (t, J=10.1Hz, 4H), 4.01 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.81-3.55 (m, 7H), 3.37 (d, J=13.8Hz, 2H), 3.00-2.74 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.22 (dd, J=9.6, 4.4Hz, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.14 (d, J=10.5Hz, 6H), 0.85 (s, 9H)。



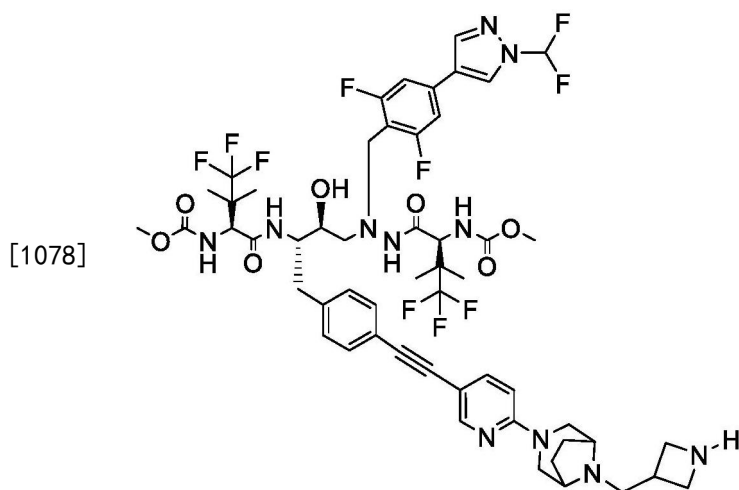
[1073] 实施例107

[1074] ((5S, 8S, 9S, 14S) -11- (2, 6-二氟-4- (吡嗪-2-基) 苄基) -9-羟基-15, 15-二甲基-8- (4- ((6- (8- (氧杂环丁-3-基) -3, 8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) 吡啶-3-基) 乙炔基) 苄基) -3, 6, 13-三氧代-5- (1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基) -2-氧杂-4, 7, 11, 12-四氮杂十六烷-14-基) 氨基甲酸甲酯 (107) . 中间体: I3、P36和S3. MS (ESI) m/z 1064.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.79 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 3H), 4.84-4.79 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.16 (d, J=4.9Hz, 4H), 4.01 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.78-3.63 (m, 9H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 5H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.13 (d, J=10.7Hz, 6H), 0.86 (s, 9H)。



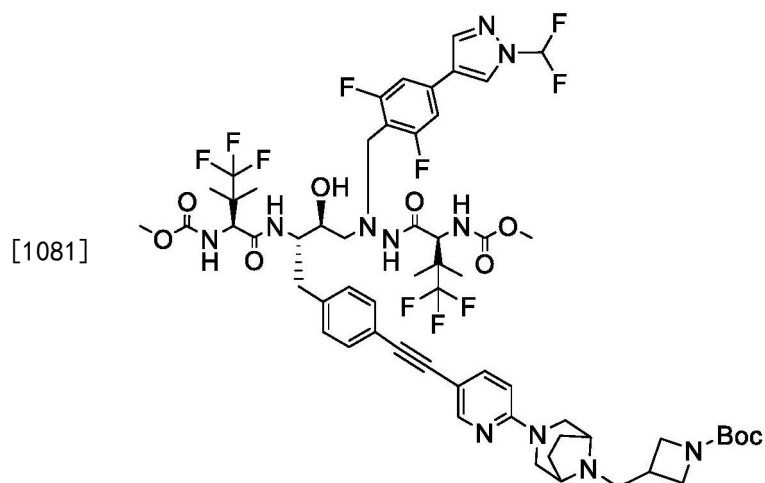
[1076] 实施例108

[1077] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(108). 中间体:I2、P7和S56。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.52(d, J=0.7Hz, 1H), 8.28(d, J=2.4Hz, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 2H), 7.75-7.61(m, 2H), 7.57-7.46(m, 1H), 7.39-7.30(m, 2H), 7.23(dd, J=10.8, 8.2Hz, 4H), 7.12(d, J=9.9Hz, 1H), 6.80(dd, J=31.1, 9.4Hz, 2H), 4.61(d, J=6.3Hz, 2H), 4.50-4.36(m, 3H), 4.30-4.23(m, 3H), 4.12(d, J=12.2Hz, 3H), 3.93(d, J=13.2Hz, 1H), 3.81(d, J=11.0Hz, 0H), 3.68(d, J=10.0Hz, 6H), 3.56(s, 1H), 3.45(d, J=14.1Hz, 1H), 2.98-2.64(m, 4H), 2.38(d, J=11.2Hz, 2H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.62(s, 2H), 1.22-1.08(m, 9H), 1.00(d, J=26.6Hz, 4H)。



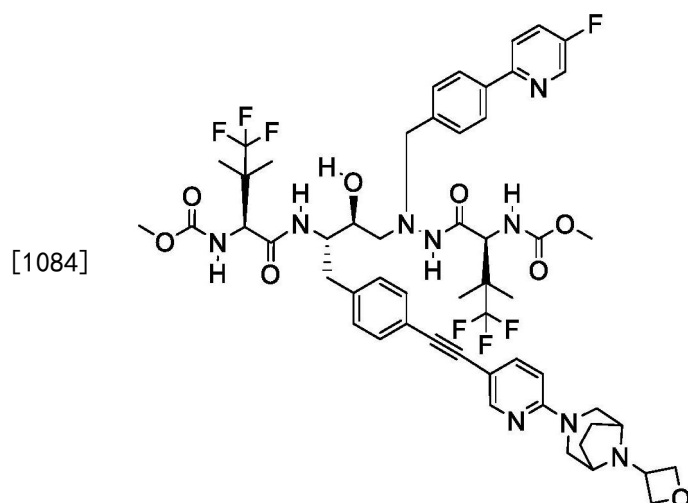
[1079] 实施例109

[1080] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(氮杂环丁-3-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(109) 中间体:I2、P7和S51,然后用三氟乙酸处理以除去Boc基团。MS(ESI)m/z 1169.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.51(d, J=0.7Hz, 1H), 8.11(s, 2H), 7.70(dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.26-7.20(m, 4H), 6.87-6.84(m, 1H), 4.44(d, J=6.5Hz, 1H), 4.33-4.22(m, 6H), 4.19-4.04(m, 7H), 3.93(d, J=13.2Hz, 1H), 3.68(d, J=9.4Hz, 9H), 3.54(s, 3H), 3.43(d, J=13.7Hz, 3H), 2.93-2.73(m, 5H), 2.28(dd, J=8.6, 3.7Hz, 2H), 2.13-2.05(m, 2H), 1.19-1.10(m, 9H), 1.04(s, 3H)。



[1082] 实施例110

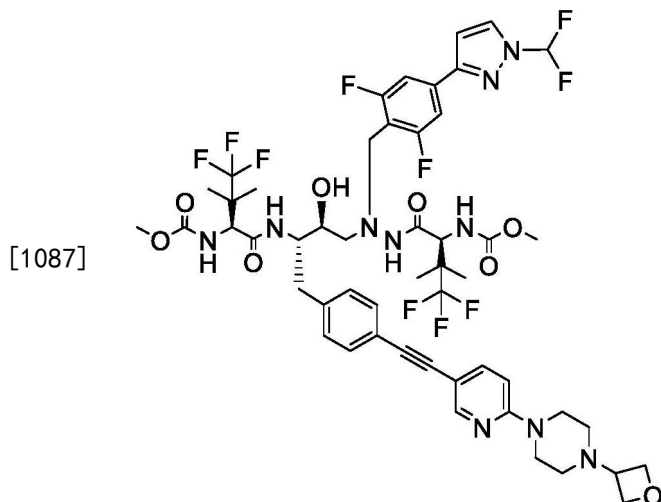
[1083] 3-((3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)肼基)-3-羟基-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰胺基)丁基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(110). 中间体: I2、P7和S51。MS (ESI) m/z 1268.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.51 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 4H), 6.88-6.84 (m, 1H), 4.44 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 6H), 4.19-4.05 (m, 7H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J=9.4$ Hz, 16H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.94-2.74 (m, 6H), 2.28 (dd, $J=8.6, 3.7$ Hz, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 9H), 1.04 (s, 3H)。



[1085] 实施例111

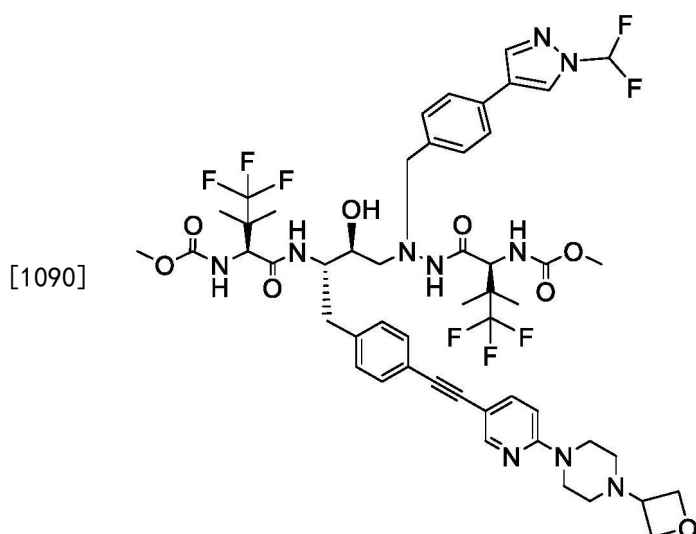
[1086] ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-三氟-11-(4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(111). 中间体: I2、P37和S3。MS (ESI) m/z 1100.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.50 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.7, 4.2$ Hz, 3H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.49 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=$

8.8Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.84-4.80 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 4H), 4.25 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.15 (d, J=4.7Hz, 3H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.92 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (d, J=13.8Hz, 3H), 2.93-2.71 (m, 5H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.07 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.11 (d, J=8.0Hz, 7H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。



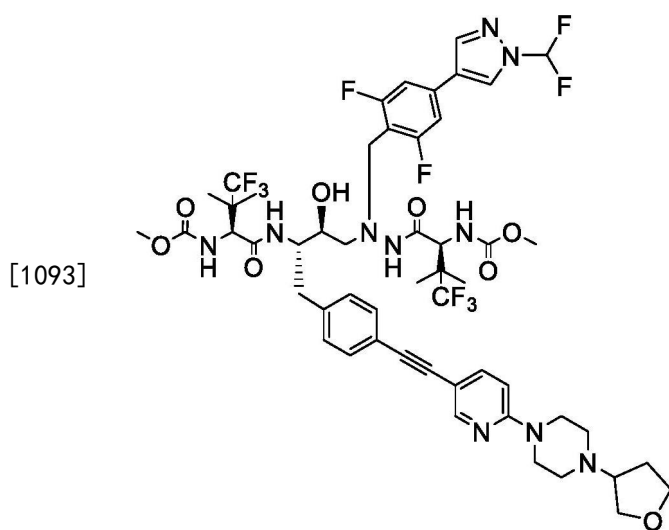
[1088] 实施例112

[1089] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(112)。中间体:I2、P4和S48。MS (ESI) m/z 1129.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 8.14 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (t, J=6.9Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 3H), 7.09 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 4.94-4.88 (m, 3H), 4.42 (td, J=7.9, 7.2, 4.1Hz, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 3H), 3.95 (d, J=13.2Hz, 3H), 3.79-3.65 (m, 11H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 9H), 1.04 (d, J=7.2Hz, 3H)。



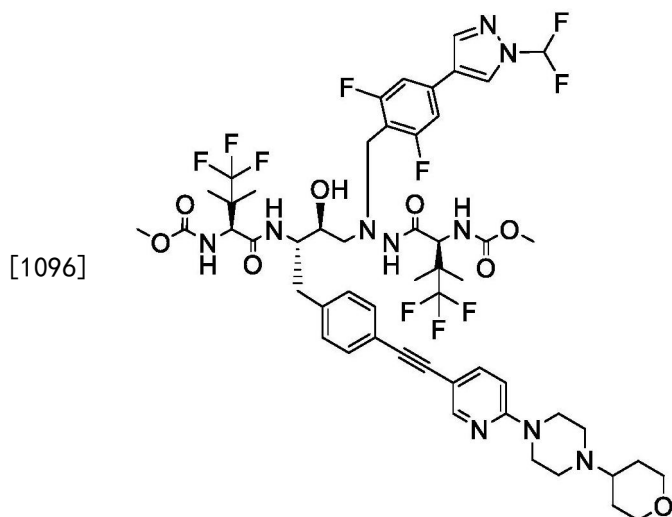
[1091] 实施例113

[1092] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(113). 中间体:I2、P9和S48。MS (ESI) m/z 1093.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 3H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01-3.84 (m, 6H), 3.74 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.89 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 2.85-2.67 (m, 3H), 1.28 (d, $J=13.9$ Hz, 5H), 1.11 (d, $J=12.5$ Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 3H)。



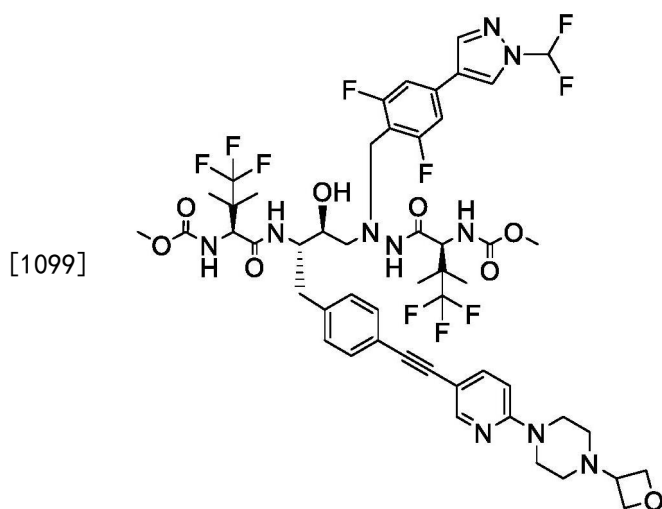
[1094] 实施例114

[1095] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(114). 中间体:I2、P7和S57。MS (ESI) m/z 1144.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=11.8, 8.2$ Hz, 4H), 7.13 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.31 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.21-4.00 (m, 7H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.78-3.65 (m, 9H), 3.42 (s, 5H), 2.94-2.74 (m, 5H), 2.43 (dtd, $J=12.8, 8.2, 4.3$ Hz, 2H), 2.24 (ddd, $J=13.7, 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.20-1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。



[1097] 实施例115

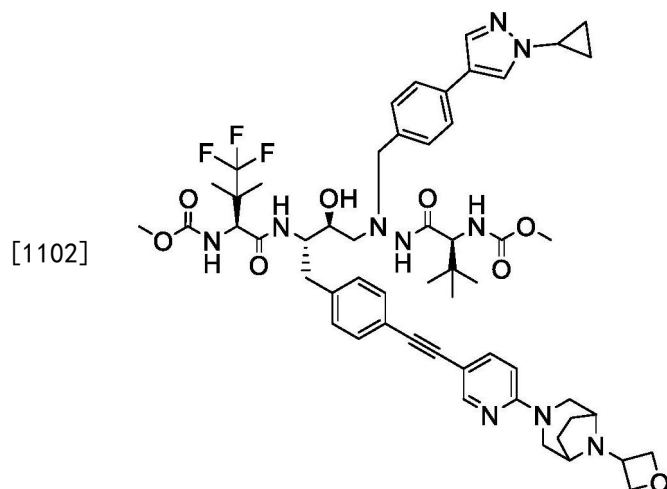
[1098] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(115). 中间体: I2、P7和S50. MS (ESI) m/z 1158.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 5H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.43 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.11 (dq, $J=11.3, 6.3, 4.7$ Hz, 5H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J=10.2$ Hz, 9H), 3.56-3.40 (m, 5H), 2.93-2.73 (m, 5H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.77 (qd, $J=12.1, 4.7$ Hz, 3H), 1.18-1.11 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。



[1100] 实施例116

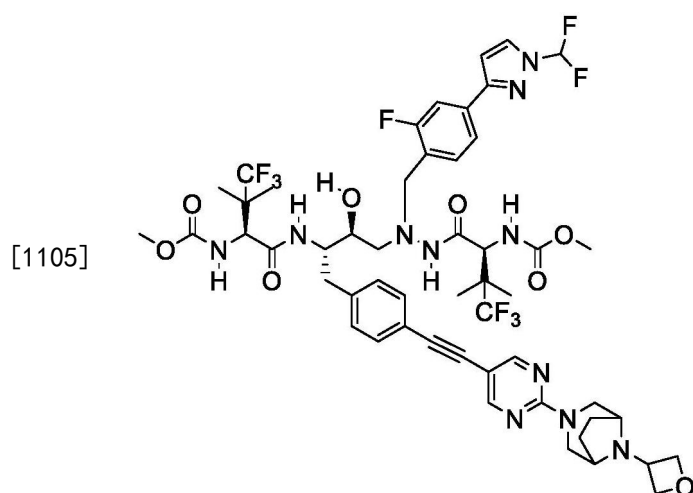
[1101] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(116). 中间体: I2、P7和S48. MS (ESI) m/z 1130.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.13 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.23 (dd, $J=11.5, 8.1$ Hz,

5H), 7.13 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.90 (t, J=7.7Hz, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (ddd, J=9.9, 7.1, 3.6Hz, 2H), 4.31 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H), 3.93 (d, J=11.8Hz, 5H), 3.68 (d, J=10.1Hz, 8H), 2.95-2.73 (m, 5H), 1.21-1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 4H)。



[1103] 实施例117

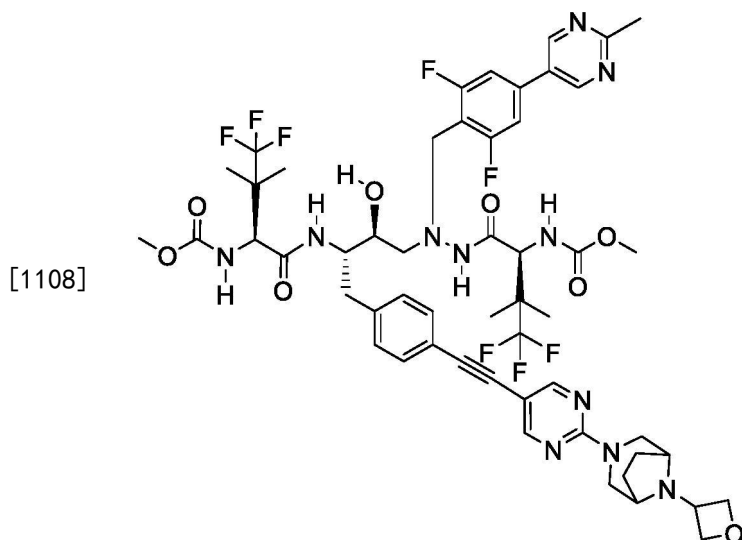
[1104] ((5S, 8S, 9S, 14S) -11- (4- (1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 苄基) -9-羟基-15, 15-二甲基-8- (4- ((6- (8- (氧杂环丁-3-基) -3, 8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) 吡啶-3-基) 乙炔基) 苄基) -3, 6, 13-三氧代-5- (1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基) -2-氧杂-4, 7, 11, 12-四氮杂十六烷-14-基) 氨基甲酸甲酯 (117). 中间体: I3、P46和S3. MS (ESI) m/z 1056.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.82 (dd, J=8.2, 5.1Hz, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 4H), 4.18-4.09 (m, 3H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.77 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 9H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.96-2.75 (m, 4H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.15-0.97 (m, 11H), 0.77 (s, 9H)。



[1106] 实施例118

[1107] ((5S, 8S, 9S, 14S) -11- (4- (1- (二氟甲基) -1H-吡唑-3-基) -2-氟苄基) -16, 16, 16-三氟-9-羟基-15, 15-二甲基-8- (4- ((2- (8- (氧杂环丁-3-基) -3, 8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) 嘧啶-5-基) 乙炔基) 苄基) -3, 6, 13-三氧代-5- (1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基) -2-氧杂-4, 7, 11, 12-四氮杂十六烷-14-基) 氨基甲酸甲酯 (118). 中间体: I2、P5和S7. MS (ESI) m/z

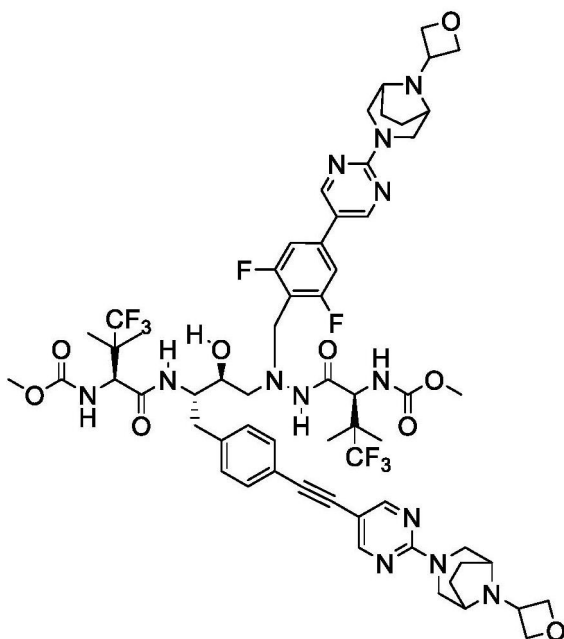
1138.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.52(d, J=1.0Hz, 2H), 8.10(d, J=9.4Hz, 1H), 7.76(d, J=1.7Hz, 1H), 7.67(t, J=7.7Hz, 1H), 7.45(t, J=58.0Hz, 1H), 7.34(d, J=7.9Hz, 2H), 7.26-7.18(m, 4H), 7.16(d, J=9.8Hz, 1H), 6.79(d, J=9.9Hz, 1H), 6.56(d, J=1.7Hz, 1H), 4.96(t, J=7.6Hz, 2H), 4.76(s, 1H), 4.48-4.36(m, 1H), 4.28-4.18(m, 2H), 4.14(s, 3H), 4.08(s, 1H), 3.98(d, J=13.7Hz, 1H), 3.75(s, 1H), 3.58(s, 3H), 3.47(d, J=14.5Hz, 2H), 2.91(d, J=9.2Hz, 2H), 2.83(d, J=6.6Hz, 2H), 2.27-2.15(m, 2H), 1.99(d, J=8.8Hz, 2H), 1.14(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.09(s, 3H), 0.95(s, 3H)。



[1109] 实施例119

[1110] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(119)。中间体:12、P47和S7。MS (ESI) m/z 1133.32[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.97(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.14(d, J=9.4Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.0, 5.0Hz, 2H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 7.16(d, J=10.0Hz, 2H), 6.79(d, J=9.9Hz, 2H), 4.96(t, J=7.6Hz, 2H), 4.81-4.73(m, 6H), 4.44(d, J=9.9Hz, 2H), 4.29(d, J=10.0Hz, 2H), 4.16(d, J=14.0Hz, 2H), 3.96(d, J=13.2Hz, 1H), 3.67(d, J=15.8Hz, 10H), 3.46(d, J=14.5Hz, 1H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.95-2.79(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.22(dd, J=14.5, 8.2Hz, 1H), 1.99(d, J=8.8Hz, 1H), 1.27-1.09(m, 10H), 1.04(s, 6H)。

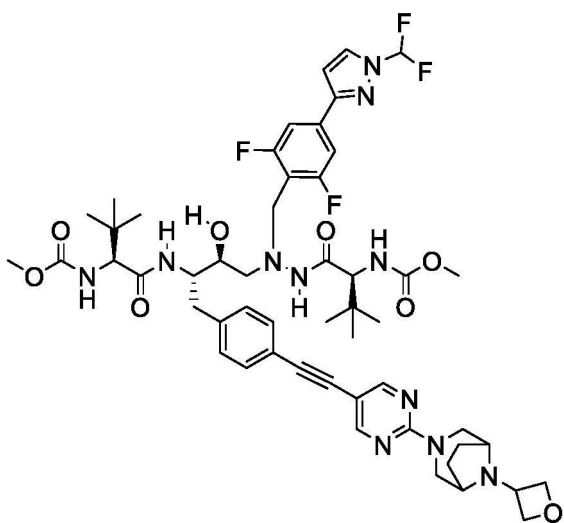
[1111]



[1112] 实施例120

[1113] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(120). 中间体: I2、P20和S7。MS (ESI) m/z 1284.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.73 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.19 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 5H), 6.84 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.04-4.92 (m, 5H), 4.80 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 6H), 3.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (dd, $J=14.4, 9.6$ Hz, 5H), 2.91 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.21 (s, 4H), 1.99 (t, $J=7.3$ Hz, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

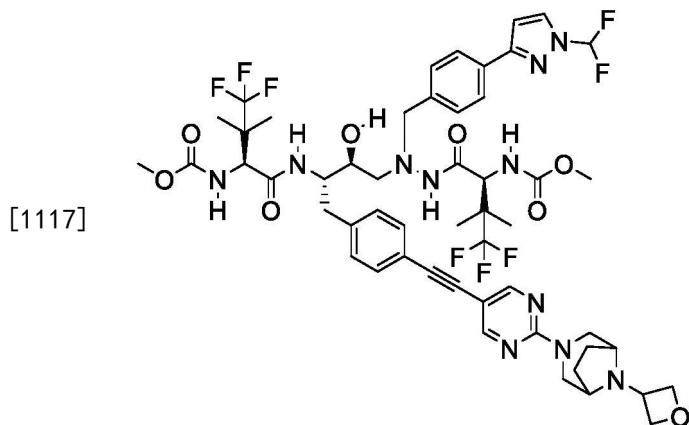
[1114]



[1115] 实施例121

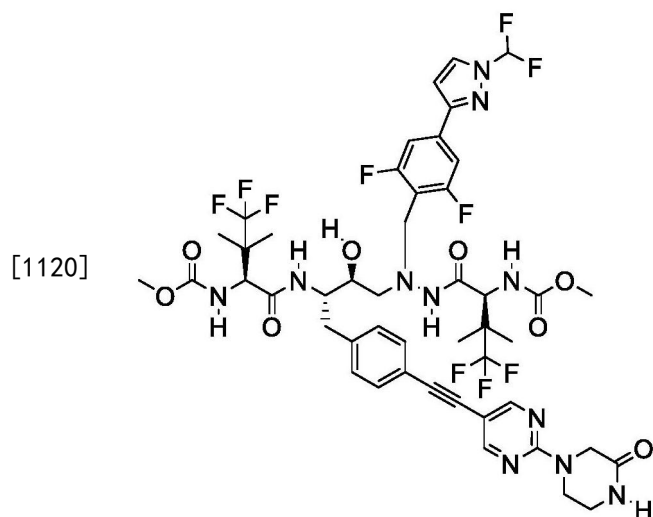
[1116] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟

苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(121)。中间体:I1、P4和S7。MS (ESI) m/z 1048.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (s, 2H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J=8.1, 7.0$ Hz, 2H), 4.71 (dd, $J=8.1, 5.1$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J=13.8$ Hz, 4H), 3.87 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.38 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.83 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.89 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 0.79 (s, 8H), 0.74 (s, 8H)。



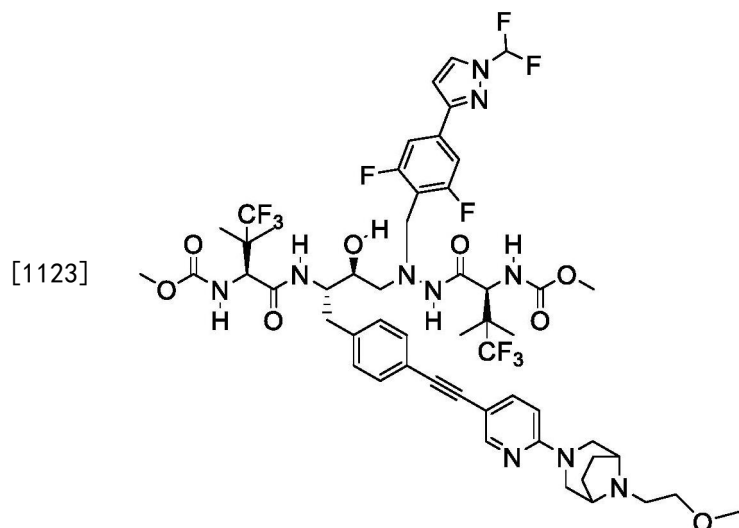
[1118] 实施例122

[1119] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(122)。中间体:I2、P6和S7。MS (ESI) m/z 1121.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 8.09 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J=60.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 4.00 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。



[1121] 实施例123

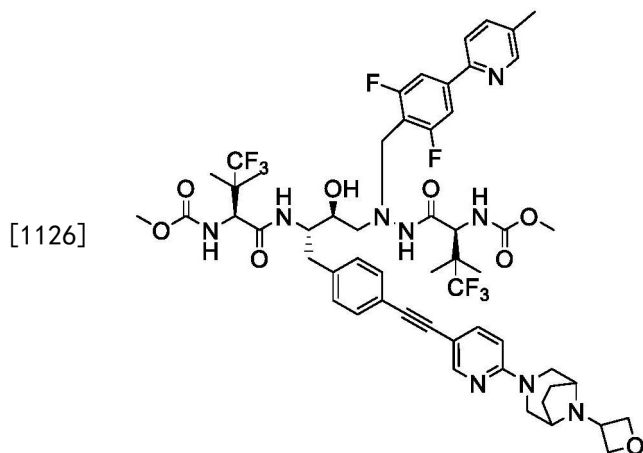
[1122] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((2-(3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(123). 中间体: I2、P4和S58a. MS (ESI) m/z 1088.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.49 (s, 2H), 7.53 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.14 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.94 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06-0.99 (m, 3H)。



[1124] 实施例124

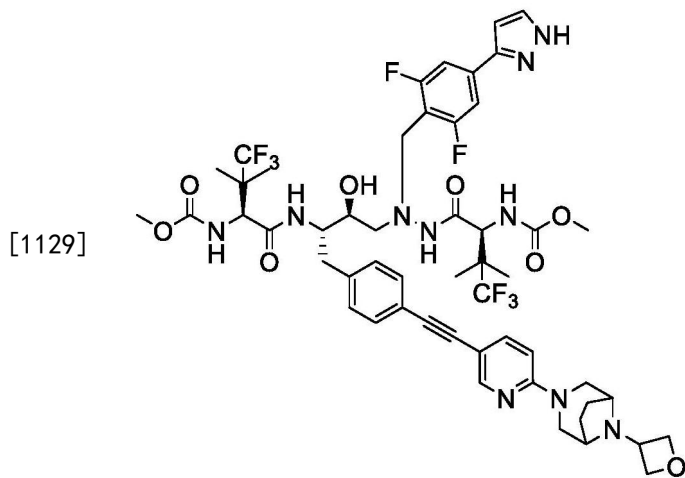
[1125] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-8-(4-((6-(8-(2-甲氧基乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(124). 中间体: I2、P4和S59. MS

(ESI)m/z 1157.3[M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.28(d, J=2.2Hz, 1H), 8.20-8.07(m, 1H), 7.74-7.66(m, 1H), 7.48-7.30(m, 4H), 7.22(d, J=8.0Hz, 2H), 6.93(d, J=2.8Hz, 1H), 6.86(d, J=8.9Hz, 1H), 4.44(s, 1H), 4.31(s, 1H), 4.28(s, 3H), 4.14(d, J=12.1Hz, 2H), 3.94(d, J=13.1Hz, 1H), 3.83-3.77(m, 2H), 3.68(d, J=12.0Hz, 7H), 3.44(s, 4H), 3.35(s, 3H), 2.94-2.84(m, 3H), 2.78(dd, J=12.6, 9.1Hz, 1H), 2.32-2.24(m, 2H), 2.06(d, J=8.6Hz, 2H), 1.24-1.09(m, 8H), 1.03(s, 2H)。



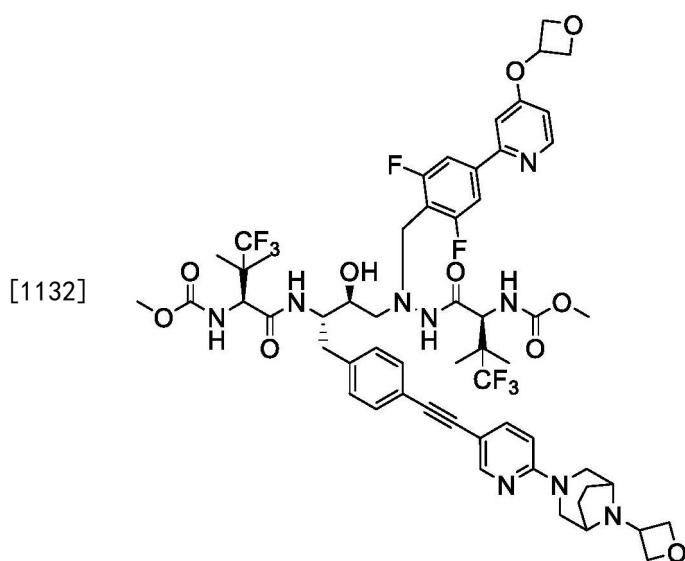
[1127] 实施例125

[1128] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-甲基吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(125)。中间体:I2、P39和S3。MS (ESI) m/z 1128.8[M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.56(s, 1H), 8.29(d, J=2.2Hz, 1H), 8.14(d, J=9.5Hz, 1H), 8.01-7.88(m, 2H), 7.70(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(d, J=7.9Hz, 2H), 7.23(d, J=8.0Hz, 2H), 6.83(dd, J=28.9, 9.4Hz, 2H), 4.96(t, J=7.6Hz, 2H), 4.48-4.40(m, 1H), 4.39-4.27(m, 3H), 4.22-4.12(m, 4H), 3.98(d, J=13.1Hz, 1H), 3.75(s, 1H), 3.70(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.46-3.37(m, 2H), 2.95-2.75(m, 5H), 2.46(s, 3H), 2.24(dd, J=9.9, 4.5Hz, 2H), 2.07(d, J=8.6Hz, 2H), 1.34-1.21(m, 1H), 1.19-1.06(m, 9H), 1.03(s, 3H)。



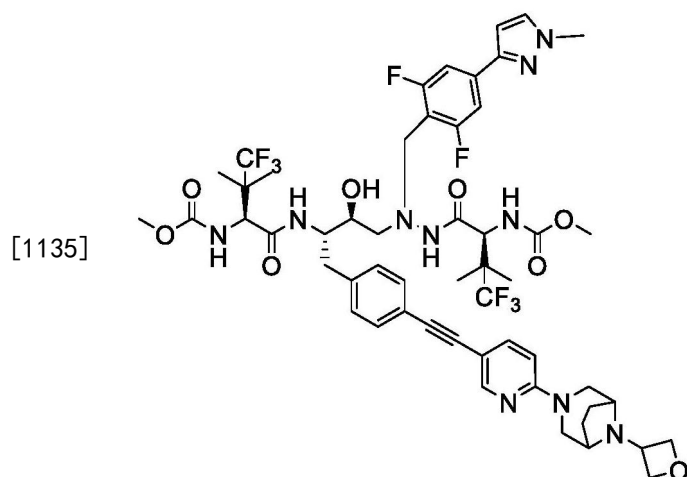
[1130] 实施例126

[1131] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(1H-吡啶-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(126)中间体:I2、P42和S3。MS (ESI) m/z 1105.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=9.4, 2.8$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=14.0, 8.3$ Hz, 4H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 4.97 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=12.5$ Hz, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=14.3$ Hz, 10H), 3.39 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.94-2.76 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.20-1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。



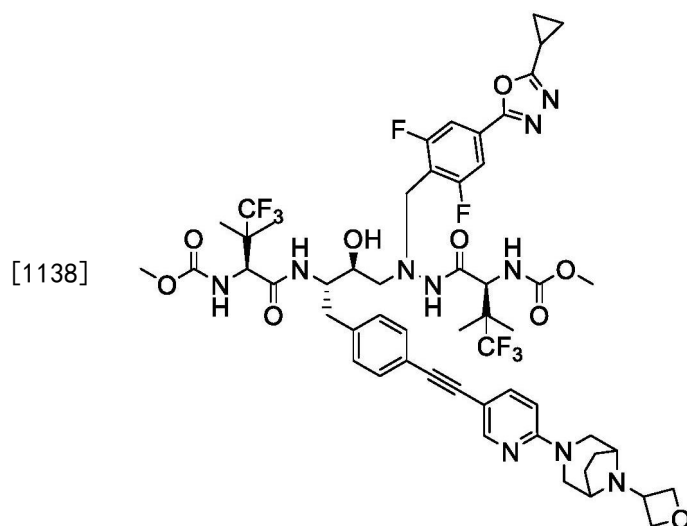
[1133] 实施例127

[1134] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(127) . 中间体:I2、P43和S3。MS (ESI) m/z 1188.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.84 (dd, $J=21.8, 9.4$ Hz, 1H), 5.76-5.64 (m, 1H), 5.11 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.90-4.73 (m, 3H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.44 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.32 (td, $J=14.6, 5.4$ Hz, 3H), 4.25-4.12 (m, 4H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.68 (d, $J=17.7$ Hz, 5H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.24 (dd, $J=9.7, 4.5$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J=5.7$ Hz, 8H), 1.04 (s, 2H)。



[1136] 实施例128

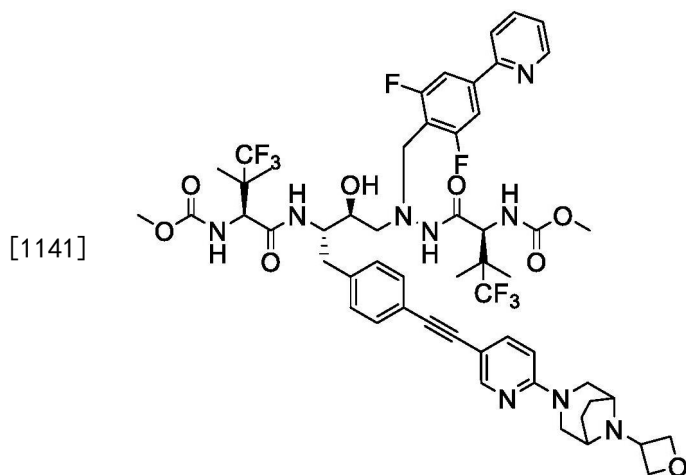
[1137] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(128). 中间体:I2、P41和S3。MS (ESI) m/z 1119.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.85 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.55 (p, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=14.5, 2.5$ Hz, 3H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.68 (d, $J=9.4$ Hz, 6H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.94-2.73 (m, 5H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.08 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。



[1139] 实施例129

[1140] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(129). 中间体:I2、P40和S3。

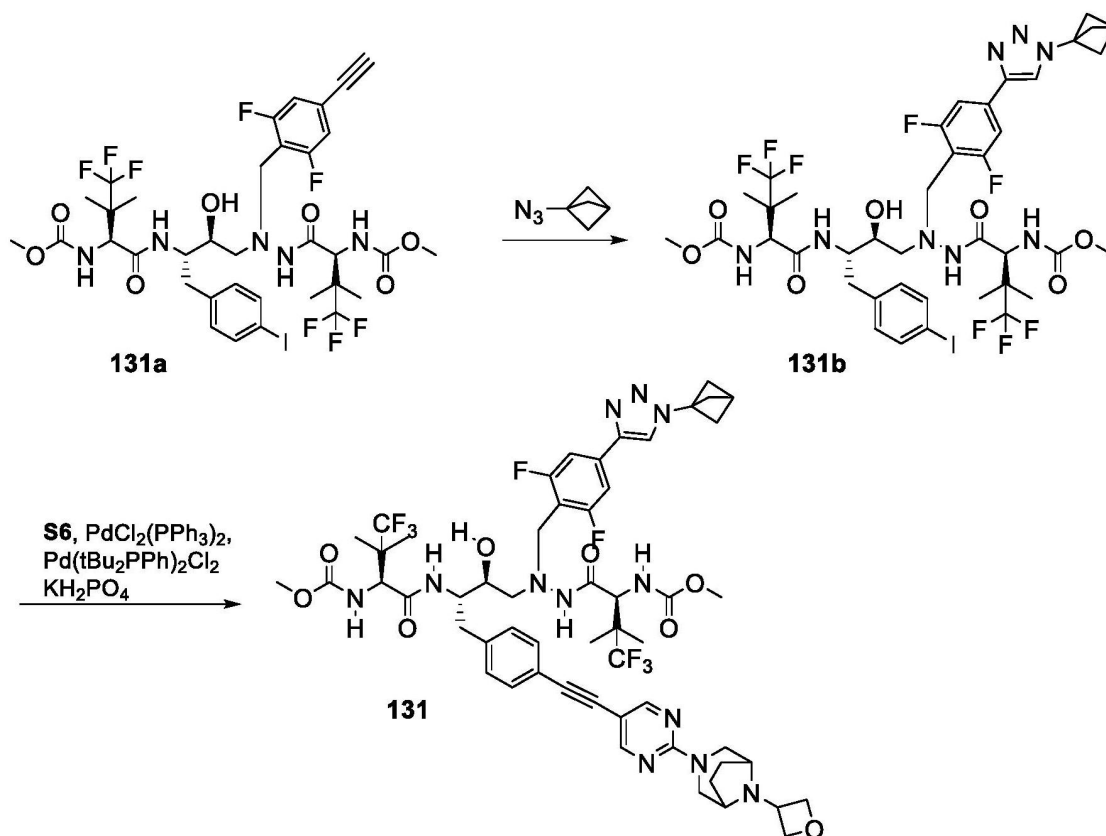
MS (ESI) m/z 1147.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.33-8.26 (m, 1H), 8.16 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J=9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.91-6.77 (m, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.84 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 3H), 4.22-4.13 (m, 4H), 3.96 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 6H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.32-1.16 (m, 6H), 1.15 (s, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 2H), 0.89 (s, 1H)。



[1142] 实施例130

[1143] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(130)。中间体:I2、P28和S3。MS (ESI) m/z 1116.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.09 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=25.9, 9.4$ Hz, 2H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.83 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.35 (dd, $J=14.5, 2.5$ Hz, 3H), 4.19-4.13 (m, 4H), 3.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.46-3.32 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.24 (dd, $J=9.6, 4.6$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.19-1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

[1144] 实施例131



[1145]

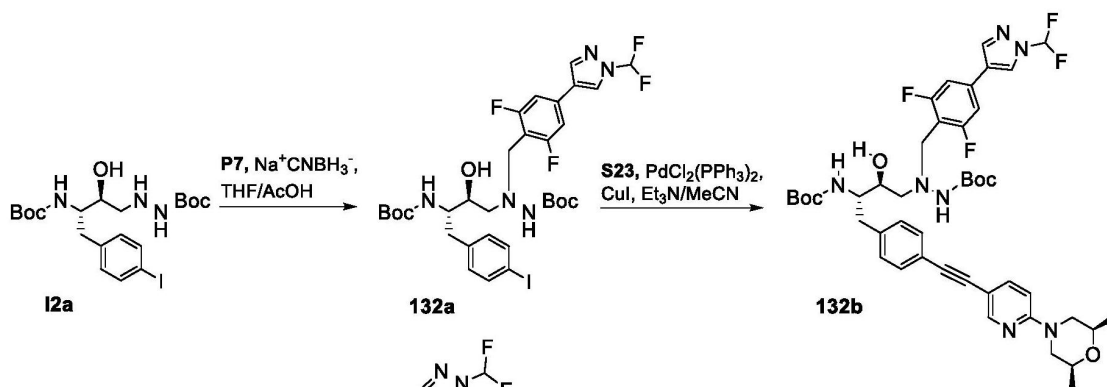
[1146] ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-乙炔基-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-11-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(131a)。标题化合物131a的制备根据用于合成化合物1a所提出的方法,但替代使用P38。MS (ESI) m/z 924.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J=11.2, 7.8$ Hz, 4H), 4.44 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.90 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J=5.9$ Hz, 8H), 2.82 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

[1147] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二环[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-8-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(131b)。向131a (62mg, 0.07mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中加入铜(52mg, 0.818mmol), 10% $CuSO_4$ (100 μ L) 和 $CuSO_4$ 中的1-叠氮基二环[1.1.1]戊烷(0.300mL, 0.082mmol)。2h后, 加入更多的 $CuSO_4$ 中的1-叠氮基二环[1.1.1]戊烷(0.300mL, 0.082mmol)。另外搅拌2h, 加入更多的 $CuSO_4$ 中的1-叠氮基二环[1.1.1]戊烷(0.300mL, 0.082mmol), 然后搅拌48h。将反应在EtOAc和盐水之间分配。将有机萃取物用 NH_4Cl 溶液洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱(25%-75% EtOAc/hex纯化以得到131b。MS (ESI) m/z 1032.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17-4.03 (m, 3H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.86-2.67 (m, 5H), 2.45 (s, 7H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (d, $J=6.7$ Hz, 1H)。

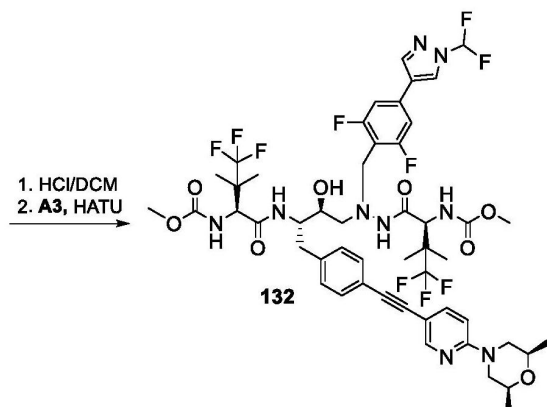
[1148] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二环[1.1.1]戊-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,

6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(131)标题化合物131的制备根据用于合成化合物1所提出的方法,但替代使用131b和S7。MS (ESI) m/z 1174.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 4.80 (d, $J=7.3$ Hz, 6H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=6.5$ Hz, 5H), 3.94 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.68 (d, $J=9.6$ Hz, 8H), 3.48 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.96-2.81 (m, 3H), 2.79 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.45 (s, 8H), 2.21 (d, $J=10.4$ Hz, 3H), 1.99 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 1.16 (s, 5H), 1.14 (s, 8H), 1.11 (s, 4H), 1.02 (s, 4H)。

[1149] 实施例132



[1150]

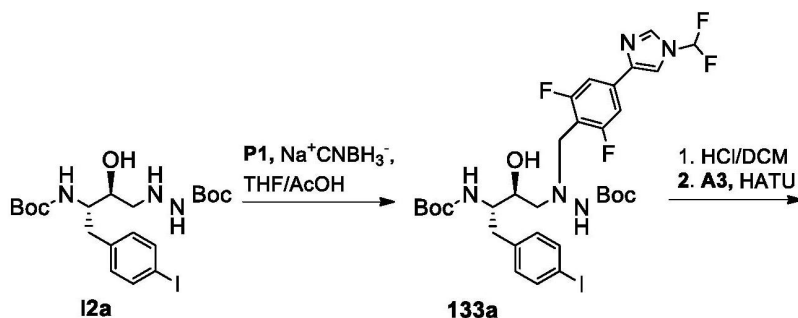


[1151] 合成2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基-4-(4-碘苯基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)肼-1-羧酸叔丁酯(132a)。标题化合物132a的制备根据用于合成化合物1a所提出的方法,但替代使用12a和P7。MS (ESI) m/z 764.0 $[M+H]^+$ 。

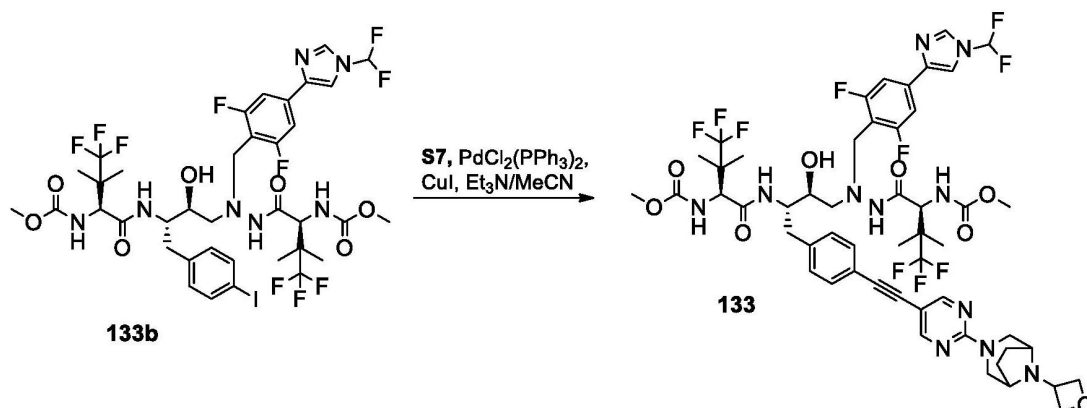
[1152] 合成2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-(4-((6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-2-羟基丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)肼-1-羧酸叔丁酯(132b)。标题化合物132b的制备根据用于合成化合物1所提出的方法,但替代使用132a和S23。MS (ESI) m/z 852.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.19-8.08 (m, 2H), 7.93 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 5H), 4.07 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 3.74 (ddd, $J=10.7, 6.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.87-2.69 (m, 3H), 1.37 (s, 7H), 1.31 (s, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

[1153] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-((6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(132)标题化合物132的制备根据用于合成中间体I2所提出的方法,但替代使用132b。MS (ESI) m/z 1102.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.25-8.10 (m, 3H), 7.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.7$ Hz, 4H), 7.15 (dd, $J=20.4, 9.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 4H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.81-3.61 (m, 6H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.25 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

[1154] 实施例133



[1155]

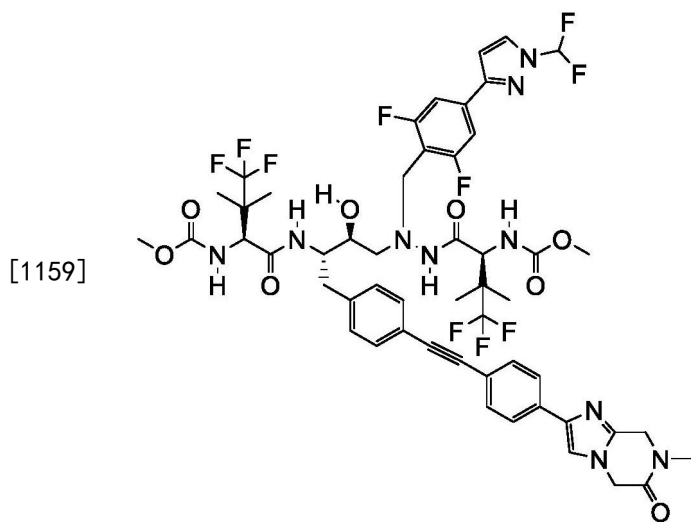


[1156] 合成2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基-4-(4-碘苯基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)肼-1-羧酸叔丁酯(133a)将I2a (0.28g, 0.53mmol) 和P1 (172mg, 0.67mmol) 的混合物溶于THF/AcOH的混合物(12mL, 3:1)中。在室温下搅拌15分钟后,加入氰基硼氢化钠(2.49mmol/克于树脂上, 0.44g, 1.09mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后过滤并将过滤的树脂用EtOAc冲洗若干次。将合并的滤液在减压下浓缩;将残余物自EtOAc/己烷重结晶/沉淀以得到133a (351.6mg, 87.3%)。MS (ESI) m/z 764.09 $[M+H]^+$

[1157] 合成((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-11-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(133b)。将133a (75%, 0.3g, 0.29mmol) 溶于DCM (10mL) 和HCl (4.0M于二氧六环中, 2.6mL) 中,将反应搅拌

3h,然后在减压下浓缩。将粗材料溶于DCM(10mL)中,加入HATU(0.24g,0.64mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.6ml,0mmol),然后是A3(0.21g,0.86mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用5mL MeOH稀释并浓缩。将粗残余物用EtOAc稀释并用5%LiCl、饱和NaHCO₃和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(30%至70% EtOAc/Hex)纯化以得到133b(296mg,67%)。MS(ESI)m/z 1014.6[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.15(d,J=1.2Hz,1H),8.01(d,J=1.3Hz,1H),7.58(t,J=59.9Hz,1H),7.52(d,J=7.9Hz,2H),7.38(d,J=8.4Hz,2H),6.99(d,J=8.2Hz,2H),4.45(s,1H),4.30(s,1H),4.14(s,0H),3.93(d,J=13.2Hz,1H),3.71(s,3H),3.66(s,3H),2.92-2.67(m,4H),1.16(s,3H),1.14(s,3H),1.11(s,3H),1.02(s,3H)。

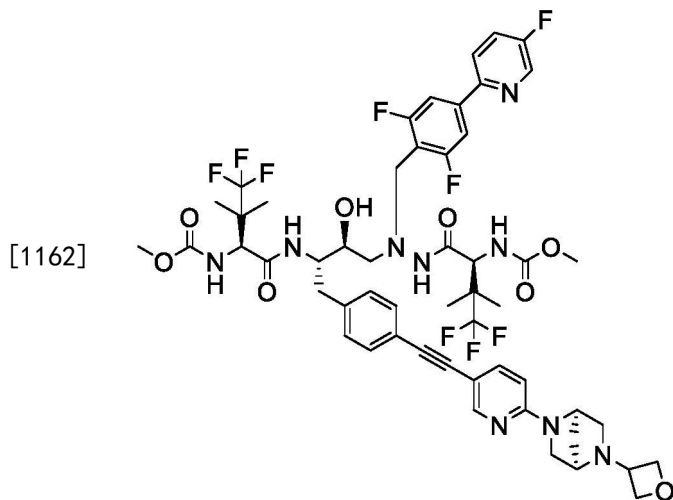
[1158] ((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-11-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(133)在小瓶中,将133b(50mg,0.05mmol)、S7(17mg,0.06mmol)、碘化铜(I)(4.0mg,0.02mmol)、反式-二氯双(三苯基膦)钯(II)(99%,11.1mg,0.02mmol)在MeCN:Et₃N 3:1混合物(1mL)中的溶液脱气,然后在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩。通过HPLC纯化并冻干以得到133。MS(ESI)m/z 1156.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.44(s,2H),8.09(d,J=17.5Hz,2H),7.93(s,1H),7.49(t,J=60.0Hz,1H),7.27(dd,J=18.4,8.1Hz,3H),7.14(d,J=8.0Hz,2H),6.73(d,J=9.9Hz,1H),4.86(d,J=7.6Hz,2H),4.72(dd,J=8.2,5.0Hz,2H),4.35(d,J=8.7Hz,1H),4.22(d,J=9.8Hz,1H),4.03(d,J=12.8Hz,4H),3.84(d,J=13.2Hz,1H),3.58(d,J=8.6Hz,5H),3.37(d,J=14.4Hz,2H),2.90-2.62(m,4H),2.56(s,1H),2.12(d,J=11.1Hz,2H),1.90(d,J=9.0Hz,2H),1.07(s,3H),1.05(s,3H),1.01(s,3H),0.93(s,3H)。



[1160] 实施例134

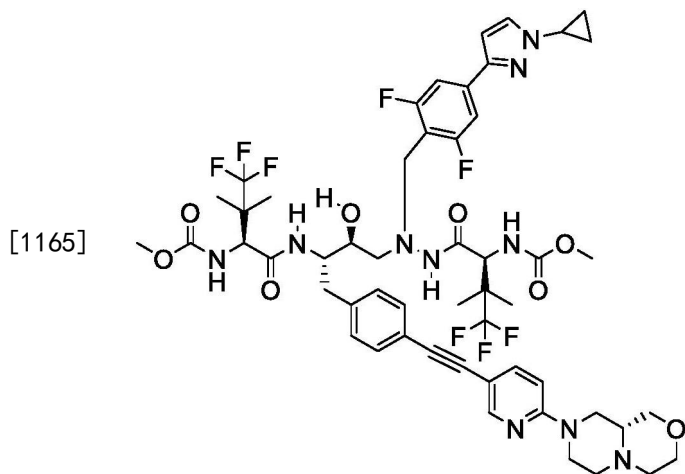
[1161] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((4-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯中间体:P4、A3和S5。MS(ESI)m/z 1137.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.11(d,J=9.4Hz,1H),8.01(d,J=2.7Hz,1H),

7.75-7.50(m,6H), 7.46(d, J=16.5Hz, 2H), 7.36(d, J=8.2Hz, 2H), 7.28(d, J=9.5Hz, 3H), 7.15(d, J=8.0Hz, 3H), 6.85(d, J=2.7Hz, 1H), 6.73(d, J=10.0Hz, 1H), 4.79-4.71(m, 5H), 4.35(d, J=9.9Hz, 1H), 4.22(d, J=10.0Hz, 1H), 4.06(d, J=13.5Hz, 3H), 3.85(d, J=13.0Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.08(s, 4H), 2.83(d, J=8.0Hz, 2H), 2.73-2.62(m, 1H), 1.07(s, 4H), 1.05(s, 3H), 1.02(s, 4H), 0.94(s, 3H)。



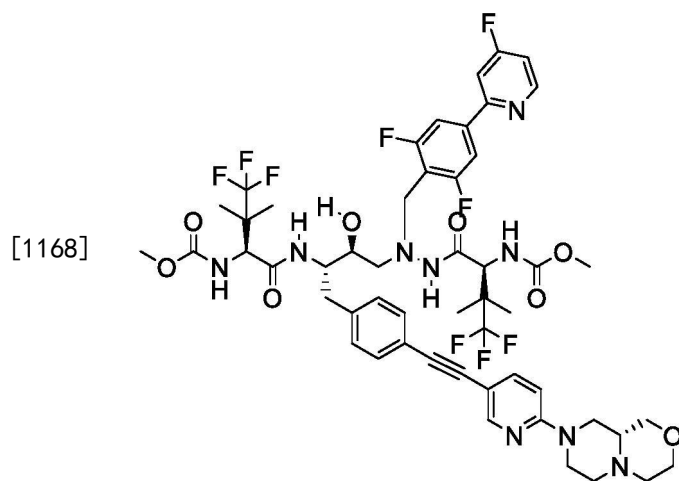
[1163] 实施例135

[1164] ((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-二氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-11-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(135). 中间体:P14、A3和S6。MS (ESI) m/z 1120.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.46(d, J=2.9Hz, 1H), 8.16(d, J=2.1Hz, 1H), 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 7.87(dd, J=8.8, 4.3Hz, 1H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.51(d, J=8.7Hz, 2H), 7.23(d, J=7.9Hz, 2H), 7.13(d, J=8.1Hz, 3H), 6.74(d, J=10.0Hz, 1H), 6.57(d, J=8.8Hz, 1H), 4.95(s, 1H), 4.86(dd, J=8.4, 6.3Hz, 1H), 4.61(s, 1H), 4.49(dq, J=11.2, 6.0, 5.5Hz, 2H), 4.41(s, 1H), 4.35(d, J=9.7Hz, 1H), 4.21(d, J=10.0Hz, 1H), 4.07(d, J=13.3Hz, 2H), 3.87(d, J=13.1Hz, 1H), 3.74-3.62(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.55(s, 3H), 2.87-2.73(m, 3H), 2.73-2.65(m, 1H), 2.23(s, 2H), 1.06(d, J=5.4Hz, 6H), 1.02(s, 3H), 0.93(s, 3H)。



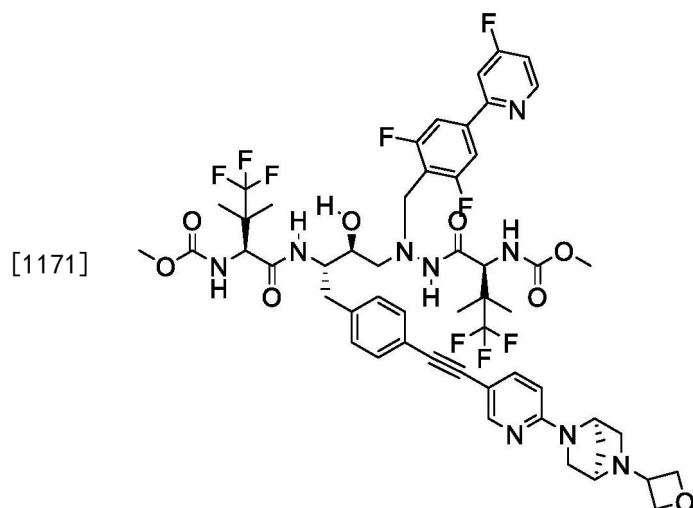
[1166] 实施例136

[1167] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-8-(4-((6-((R)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(136). 中间体:P13、A3和S8。MS (ESI) m/z 1118.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.61 (dt, $J=5.4, 2.6$ Hz, 2H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.47 (dt, $J=7.7, 4.1$ Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 4H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.06 (s, 0H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=22.7, 13.2$ Hz, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.03 (d, $J=13.2$ Hz, 4H), 3.84 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=9.3$ Hz, 6H), 3.49 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 0H), 2.81 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 4H), 1.04 (d, $J=2.8$ Hz, 0H), 1.02 (s, 2H), 1.00-0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H)。



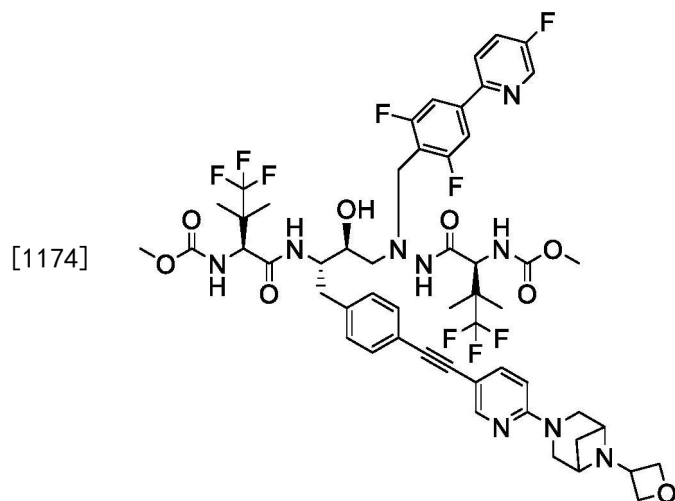
[1169] 实施例137

[1170] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-8-(4-((6-((R)-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(137). 中间体:P15、A3和S8。MS (ESI) m/z 1118.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.56 (dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=10.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J=23.4, 12.6$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=10.4$ Hz, 4H), 3.87 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.48 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 1H), 1.06 (d, $J=5.6$ Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



[1172] 实施例138

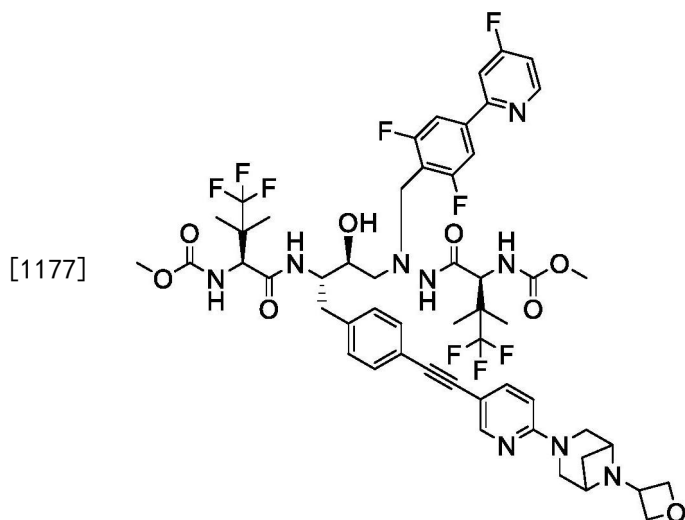
[1173] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(138). 中间体:P15、A3和S6. MS (ESI) m/z 1120.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.56 (dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=14.3, 8.7$ Hz, 3H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 6.74 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49 (dd, $J=11.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=16.3$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.81 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.06 (d, $J=4.6$ Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



[1175] 实施例139

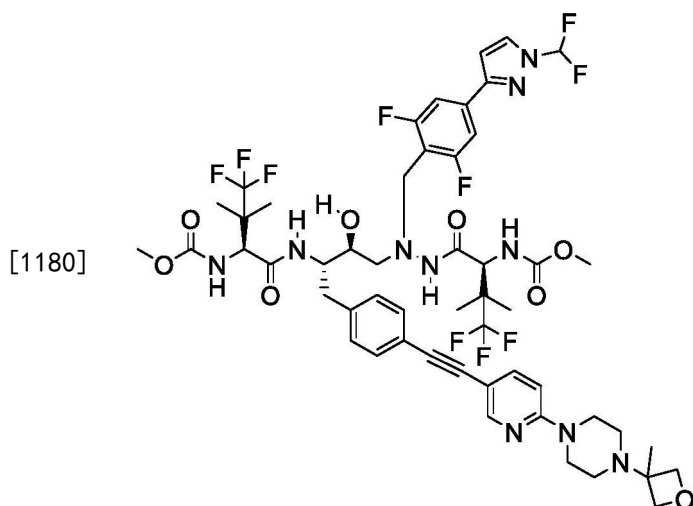
[1176] ((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-二氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-11-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(139). 中间体:P14、A3和S4. MS (ESI) m/z

1120.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.46 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.59 (td, J=8.5, 3.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.08 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.73 (d, J=10.6Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.96-4.83 (m, 4H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.07 (d, J=13.4Hz, 4H), 3.87 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.02 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.07 (s, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



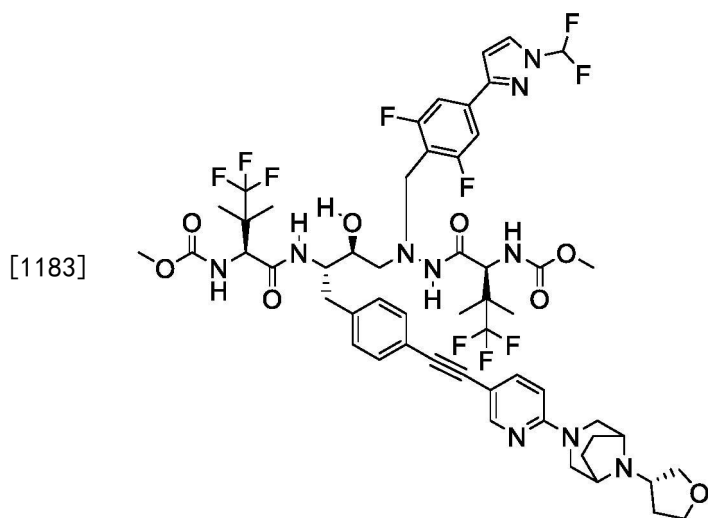
[1178] 实施例140

[1179] ((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-11-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(140)。中间体:P15、A3和S4。MS (ESI) m/z 1120.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.66 (dd, J=8.6, 5.6Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.76 (t, J=9.9Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.7Hz, 3H), 6.84 (d, J=10.1Hz, 0H), 6.78 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.61 (dd, J=8.2, 4.0Hz, 2H), 4.45 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.31 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.18 (d, J=12.4Hz, 2H), 3.99 (s, 0H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.91 (d, J=8.1Hz, 2H), 2.80 (d, J=9.8Hz, 1H), 2.11 (d, J=10.9Hz, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.16 (s, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 2H), 1.03 (s, 3H)。



[1181] 实施例141

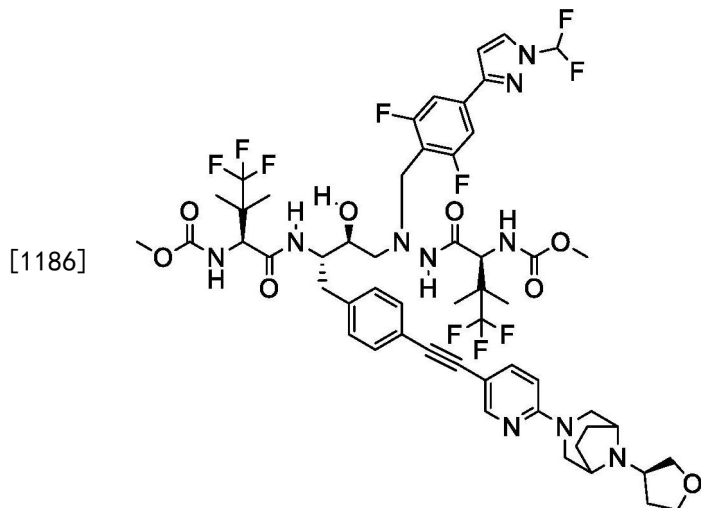
[1182] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(4-(3-甲基氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(141). 中间体:P4、A3和S10. MS (ESI) m/z 1143 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.12 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.62-7.42 (m, 3H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=9.5, 5.4$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 3H), 4.05 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (d, $J=8.7$ Hz, 7H), 2.75 (dd, $J=44.1, 8.8$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。



[1184] 实施例142

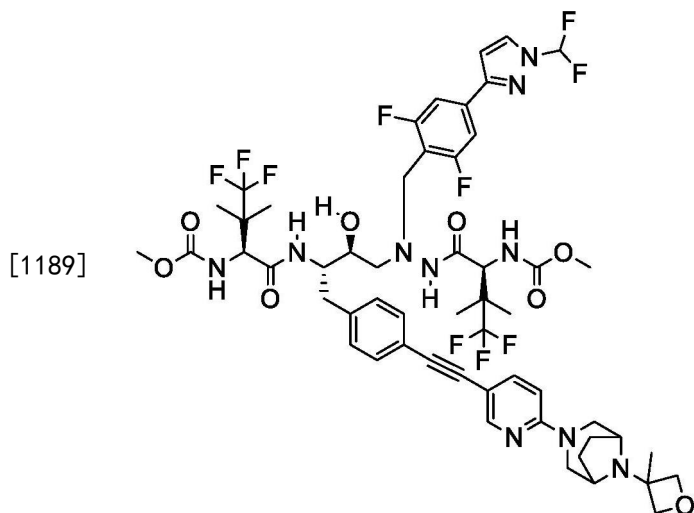
[1185] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((S)-四氢呋喃-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(142). 中间体:P4、A3和S11。

MS (ESI) m/z 1170.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.45 (s, 0H), 4.42-4.27 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 3H), 3.88-3.56 (m, 8H), 3.06-2.85 (m, 3H), 2.85-2.69 (m, 1H), 2.50 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



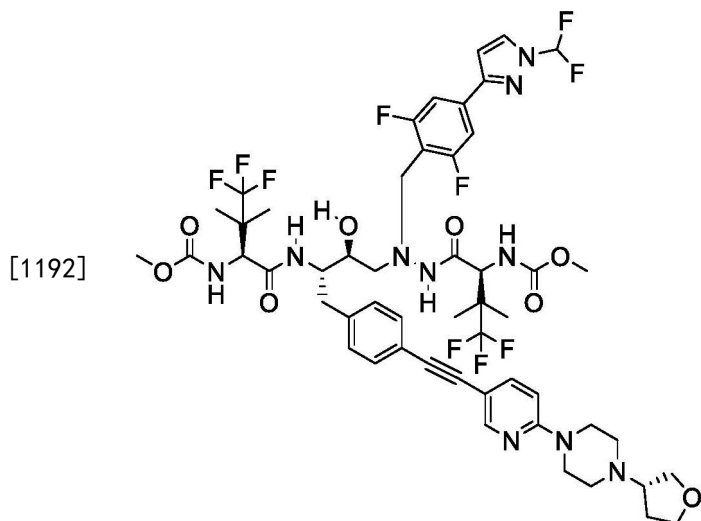
[1187] 实施例143

[1188] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((R)-四氢呋喃-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(143). 中间体:P4、A3和S12。MS(ESI)m/z 1170.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.29(d, J=2.2Hz, 1H), 8.17(d, J=9.3Hz, 1H), 8.10(d, J=2.7Hz, 1H), 7.74-7.60(m, 2H), 7.59-7.50(m, 1H), 7.45(d, J=8.2Hz, 2H), 7.33(d, J=7.8Hz, 2H), 7.22(d, J=8.0Hz, 2H), 7.13(d, J=9.7Hz, 1H), 6.94(d, J=2.7Hz, 1H), 6.84(d, J=8.9Hz, 1H), 6.79(d, J=9.9Hz, 1H), 4.44(d, J=10.1Hz, 1H), 4.30(d, J=9.9Hz, 1H), 4.23(s, 1H), 4.14(d, J=12.3Hz, 2H), 3.97(t, J=14.4Hz, 1H), 3.86-3.57(m, 8H), 2.97-2.84(m, 3H), 2.84-2.68(m, 1H), 2.49(s, 1H), 2.32(s, 2H), 2.22-2.04(m, 3H), 1.16(s, 4H), 1.14(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.03(s, 3H)。



[1190] 实施例144

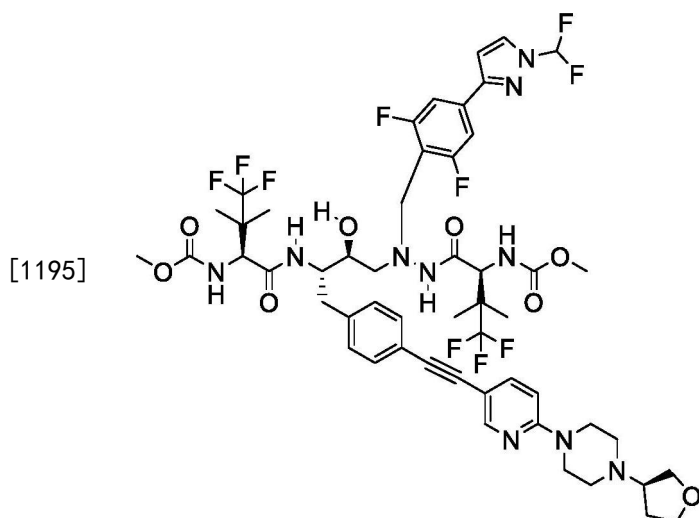
[1191] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(144)。中间体:P4、A3和S13。MS(ESI) m/z 1170.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.23-8.13(m,1H),8.10(d,J=2.8Hz,1H),7.57(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.53(t,J=59.8Hz,1H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),7.31(d,J=7.9Hz,2H),7.20(d,J=8.1Hz,2H),6.94(d,J=2.7Hz,1H),6.69(d,J=9.0Hz,1H),4.43(s,1H),4.30(s,1H),4.14(d,J=12.1Hz,2H),3.95(d,J=13.2Hz,1H),3.84(dt,J=8.2,4.5Hz,2H),3.69(s,3H),3.66(s,3H),3.49(d,J=7.1Hz,1H),3.39(s,1H),3.11(dt,J=11.9,2.1Hz,2H),2.90(d,J=8.0Hz,2H),2.83-2.76(m,1H),2.73(d,J=5.0Hz,1H),2.69(s,0H),2.62(d,J=4.9Hz,1H),2.46(d,J=13.4Hz,1H),1.97(s,2H),1.67(d,J=9.0Hz,2H),1.43(s,3H),1.16(s,3H),1.14(s,3H),1.11(s,3H),1.03(s,3H)。



[1193] 实施例145

[1194] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(4-((S)-四氢呋喃-3-基)

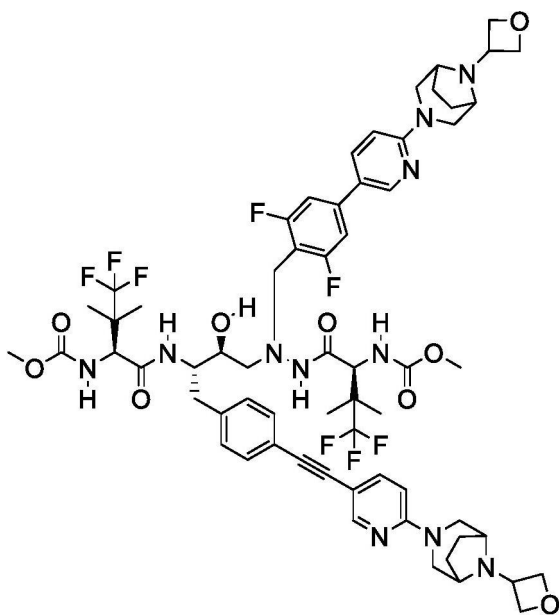
哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(145)。中间体:P4、A3和S15。MS (ESI) m/z 1143.5[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.36-8.26 (m, 1H), 8.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 0H), 7.57 (dd, $J=7.3, 3.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.81 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.45 (s, 0H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.26-4.02 (m, 5H), 4.00-3.82 (m, 3H), 3.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=10.9$ Hz, 6H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.55-2.35 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.16 (s, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



[1196] 实施例146

[1197] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(4-((R)-四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(146)。中间体:P4、A3和S14。MS (ESI) m/z 1143.5[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.4$ Hz, 0H), 7.69 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.23-4.07 (m, 4H), 3.95 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.75 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.79 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 0H), 2.21 (d, $J=8.5$ Hz, 0H), 1.16 (s, 5H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

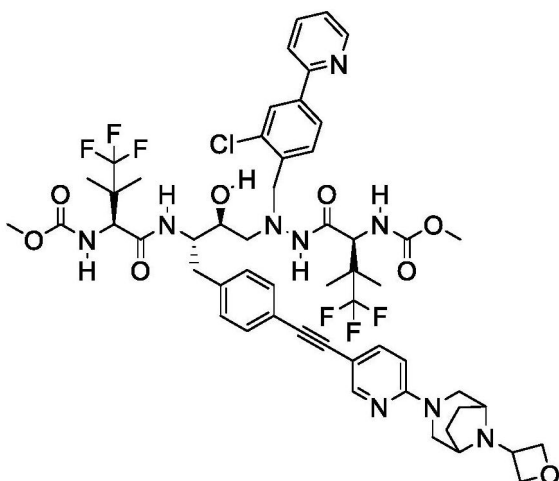
[1198]



[1199] 实施例147

[1200] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(147). 中间体:P22、A3和S3。MS (ESI) m/z 1282.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.43-8.31 (m, 1H), 8.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.17-7.04 (m, 4H), 6.86 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J=7.7$ Hz, 4H), 4.74-4.68 (m, 4H), 4.37-4.17 (m, 6H), 4.10-3.99 (m, 6H), 3.86 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 5H), 2.81 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

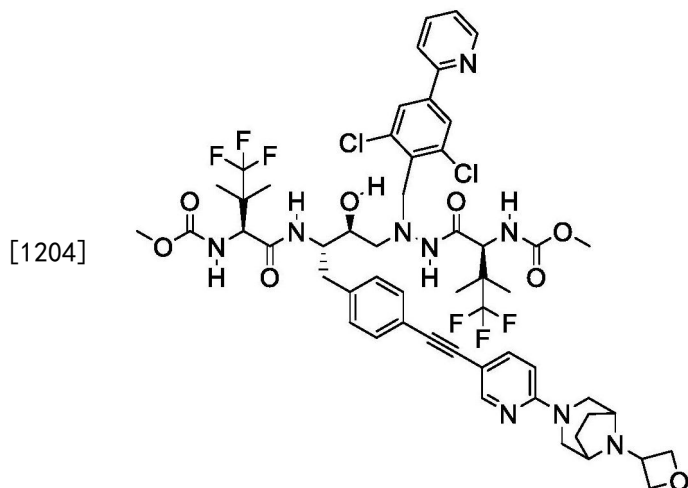
[1201]



[1202] 实施例148

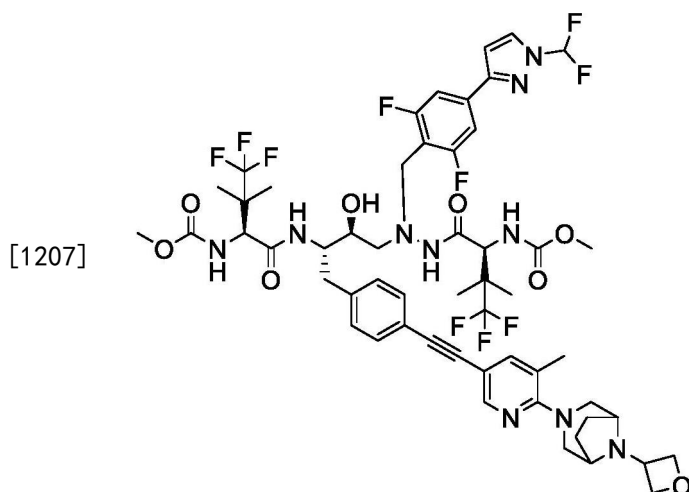
[1203] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-氯-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)

乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(148)。中间体:P25、A3和S3。MS(ESI)m/z 1114.7[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.55(d,J=5.0Hz,1H),8.20(d,J=2.1Hz,1H),8.04(d,J=9.5Hz,1H),7.94-7.85(m,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.77-7.70(m,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.60(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.42-7.32(m,1H),7.24(d,J=7.9Hz,2H),7.13(d,J=8.0Hz,2H),6.77(d,J=8.8Hz,1H),6.71(d,J=10.3Hz,1H),4.87(t,J=7.6Hz,2H),4.73-4.66(m,2H),4.31(d,J=10.0Hz,1H),4.18(d,J=9.7Hz,1H),4.14-4.03(m,3H),3.99(d,J=14.2Hz,1H),3.74-3.66(m,1H),3.58(s,3H),3.48(s,3H),3.29(s,1H),2.87-2.68(m,2H),2.21-2.07(m,1H),2.03-1.93(m,2H),1.05(s,3H),1.02(s,3H),0.96(s,3H),0.84(s,3H)。



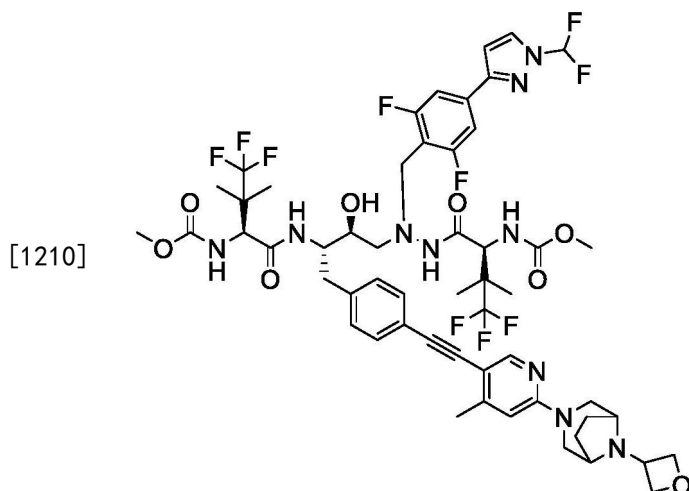
[1205] 实施例149

[1206] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氯-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(149)。中间体:P24、A3和S3。MS(ESI)m/z 1148.5[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.56(d,J=5.0Hz,1H),8.20(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=9.4Hz,1H),7.88(s,2H),7.83(d,J=7.8Hz,2H),7.64-7.54(m,1H),7.33(t,J=5.7Hz,1H),7.23(d,J=7.7Hz,2H),7.12(d,J=8.0Hz,2H),6.77(d,J=8.9Hz,1H),6.71(d,J=10.1Hz,1H),4.87(t,J=7.5Hz,2H),4.71(dd,J=8.2,4.9Hz,2H),4.36-4.23(m,2H),4.20(d,J=9.9Hz,1H),4.12-3.98(m,4H),3.69-3.62(m,1H),3.59(s,3H),3.54(s,3H),3.29(s,1H),2.83-2.75(m,2H),2.72-2.62(m,1H),2.17-2.08(m,1H),2.03-1.93(m,2H),1.05(s,6H),0.99(s,3H),0.89(s,3H)。



[1208] 实施例150

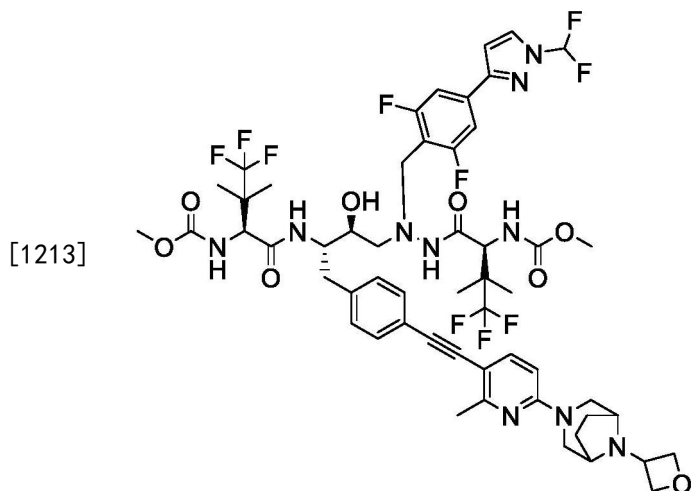
[1209] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((5-甲基-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(150). 中间体:P4、A3和S44。MS (ESI) m/z 1171.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 4H), 3.85 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.85-2.74 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.06 (d, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.38, -77.71, -77.88, -96.97 (dd, $J=59.8, 18.8$ Hz), -114.92.



[1211] 实施例151

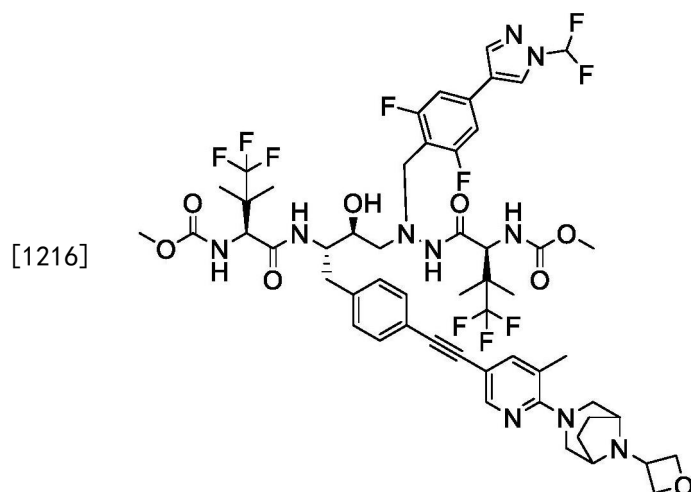
[1212] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((4-甲基-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂

二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(151)。中间体:P4、A3和S46。MS (ESI)m/z 1171.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.68 (s, 0H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.38 (s, 0H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.11 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.82 (s, 0H), 6.79 (s, 1H), 4.99-4.89 (m, 2H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.29 (s, 0H), 4.16 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.78 (dd, J=12.5, 9.0Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.16 (s, 4H), 1.13 (d, J=12.7Hz, 7H), 1.02 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.82, -96.97 (dd, J=59.8, 18.6Hz), -114.92



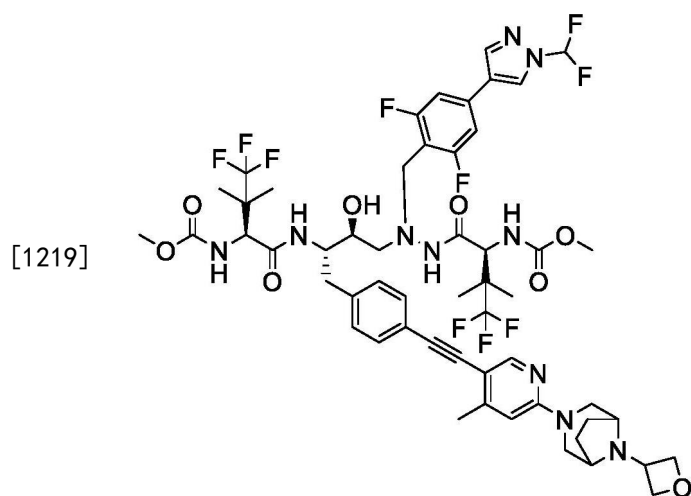
[1214] 实施例152

[1215] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-甲基-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(152). 中间体:P4、A3和S45。MS (ESI) m/z 1170.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.68 (s, 0H), 7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 0H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=8.2, 7.0$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.38 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.15 (d, $J=12.2$ Hz, 4H), 3.95 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.88 (dd, $J=18.8, 5.2$ Hz, 3H), 2.78 (dd, $J=12.5, 9.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.08 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.16 (s, 5H), 1.13 (d, $J=13.1$ Hz, 7H), 1.02 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.39, -77.71, -77.86, -96.97 (dd, $J=59.9, 18.5$ Hz), -114.92



[1217] 实施例153

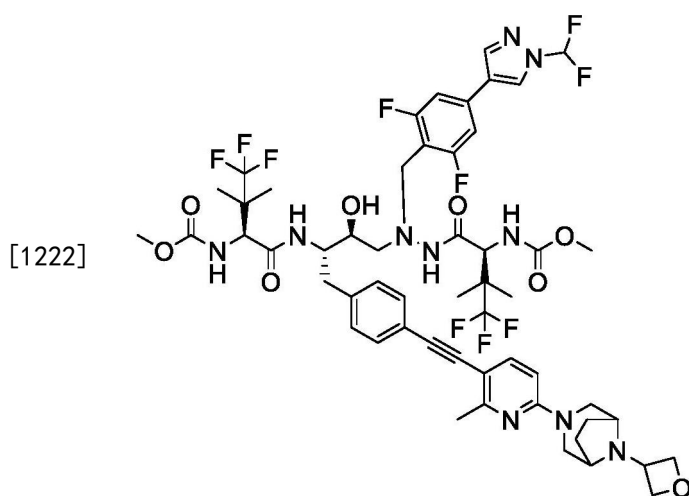
[1218] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((5-甲基-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(153). 中间体:P7、A3和S44。MS (ESI) m/z 1170.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.55 (td, $J=7.4, 3.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=8.2, 6.7$ Hz, 4H), 7.16 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.79 (dd, $J=8.2, 5.2$ Hz, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 0H), 3.47 (dt, $J=3.3, 1.7$ Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.99 (s, 0H), 2.91 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.34 (s, 0H), 2.24 (s, 2H), 2.04-1.91 (m, 0H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.39, -77.51, -77.71, -96.88 (d, $J=59.6$ Hz), -115.03, -130.01.



[1220] 实施例154

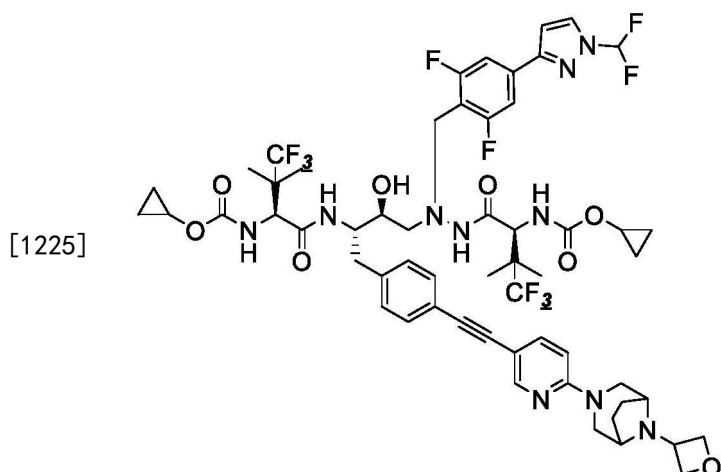
[1221] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((4-甲基-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂

二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(154)。中间体:P7、A3和S46。MS (ESI) m/z 1169.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (s, 0H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 4H), 7.11 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 0H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 3H), 4.12 (d, $J=10.0$ Hz, 4H), 3.94 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94-2.73 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.4$ Hz, 0H), 1.20-1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -77.35, -77.62, -77.67, -96.90 (d, $J=59.9$ Hz), -115.01。



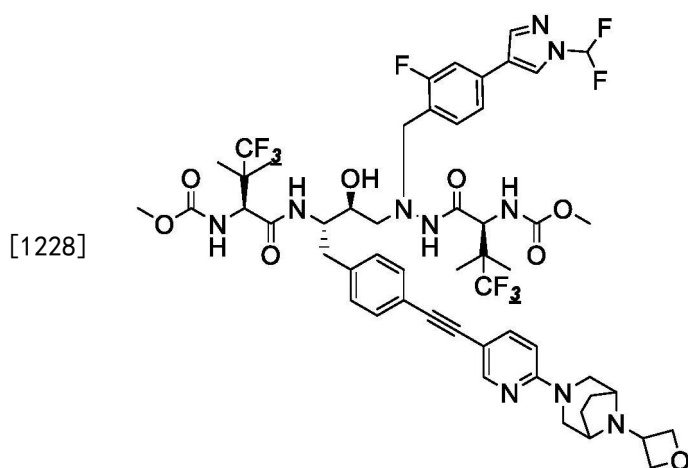
[1223] 实施例155

[1224] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-甲基-6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(155)。中间体:P7、A3和S45。MS (ESI) m/z 1169.7 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.64 (s, 0H), 7.53 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.23 (dd, $J=15.6, 8.1$ Hz, 5H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d, $J=12.6$ Hz, 3H), 3.94 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.66 (s, 4H), 2.90 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.53 (s, 4H), 2.03 (s, 0H), 1.98 (s, 1H), 1.28 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.17 (s, 5H), 1.15 (s, 4H), 1.12 (s, 4H), 1.03 (s, 4H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -77.36, -77.48, -77.68, -96.91 (d, $J=59.7$ Hz)。



[1226] 实施例156

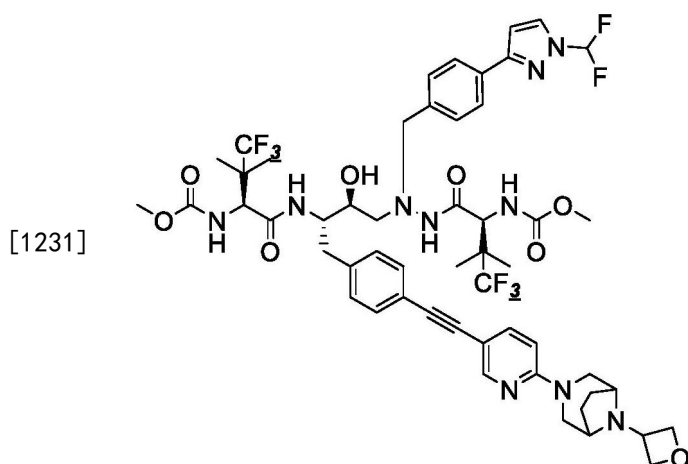
[1227] ((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((环丙氧基羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺基)-2-羟基-4-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸环丙酯(156). 中间体:P4、A6和S3. MS (ESI) m/z 1208.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (dd, $J=2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.81-7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.05-4.90 (m, 3H), 4.48 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=12.0$ Hz, 3H), 4.24-3.84 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.01-2.66 (m, 5H), 2.22 (dd, $J=12.2, 6.4$ Hz, 2H), 2.03 (s, 32H), 1.29 (s, 1H), 1.19-1.07 (m, 10H), 1.03 (s, 3H), 1.00-0.50 (m, 8H)。



[1229] 实施例157

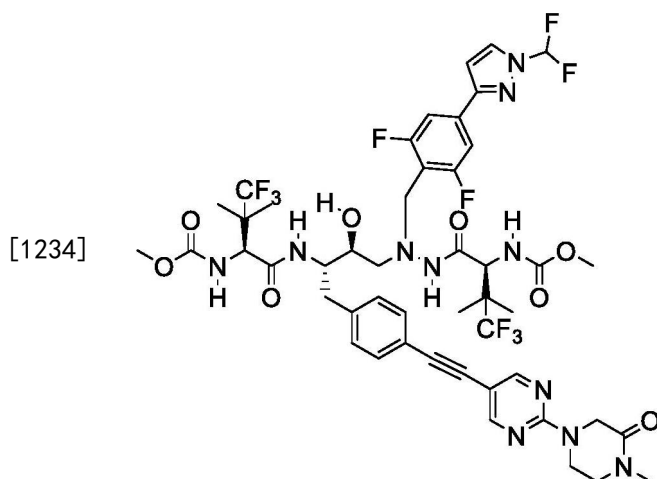
[1230] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(157). 中间体:P8、A3和S3. MS (ESI) m/z 1138.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 6H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.90-6.81 (m, 1H), 4.94 (dd, $J=8.1, 7.0$ Hz, 3H), 4.81 (dd, $J=8.1, 4.9$ Hz,

3H), 4.53 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.21 (m, 5H), 4.14 (dd, $J=4.7, 2.4\text{Hz}$, 4H), 4.08-3.83 (m, 3H), 3.70 (d, $J=24.6\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.38 (dd, $J=14.1, 1.7\text{Hz}$, 3H), 3.29 (p, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 2.93-2.66 (m, 5H), 2.28-2.02 (m, 3H), 1.11 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 7H), 1.04 (s, 4H), 0.93 (s, 4H)。



[1232] 实施例158

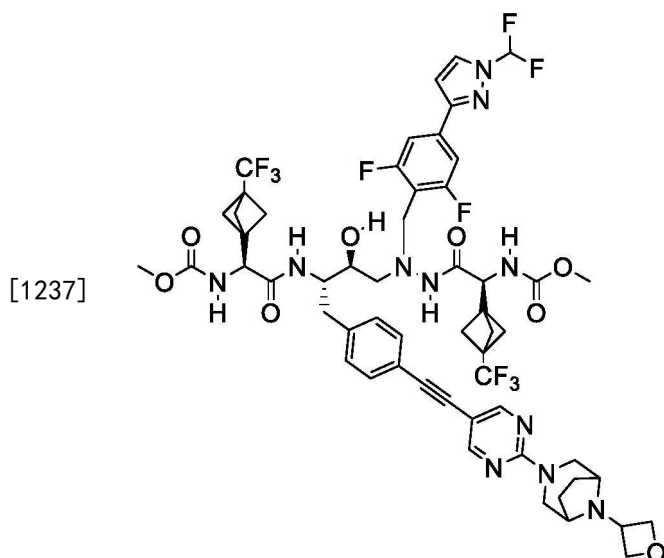
[1233] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(158)。中间体:P6、A3和S3。MS (ESI) m/z 1120.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (dd, $J=2.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.16-7.99 (m, 2H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.71-7.37 (m, 4H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 2H), 6.86 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=9.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.76 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.89 (dt, $J=13.1, 4.1\text{Hz}$, 4H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (dd, $J=12.0, 2.2\text{Hz}$, 3H), 2.98-2.60 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.11 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 7H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.76 (m, 4H)。



[1235] 实施例159

[1236] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙

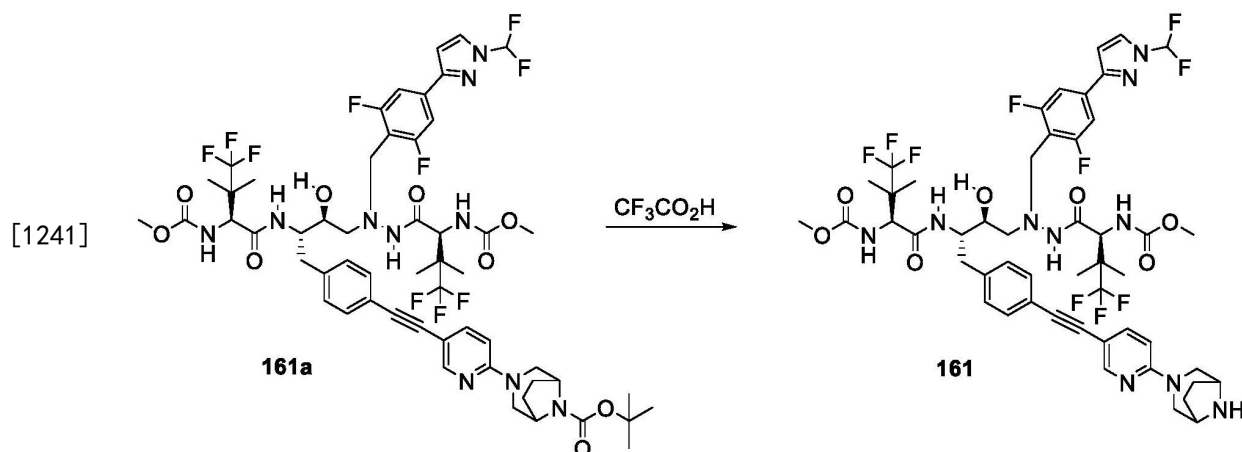
炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(159)。中间体:P4、A3和S58。MS (ESI) m/z 1102.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.50 (s, 2H), 8.20 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (t, $J=61.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (d, $J=15.7$ Hz, 4H), 3.95 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.03 (d, $J=2.8$ Hz, 3H), 2.90 (t, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。



[1238] 实施例160

[1239] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5,14-双(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十四烷-14-基)氨基甲酸甲酯(160)。中间体:P4、A8和S7。MS (ESI) m/z 1205.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.51 (s, 2H), 8.09 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=60.0$, 59.5Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=8.3, 5.1$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 3H), 4.08 (d, $J=18.2$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 3.04-2.85 (m, 3H), 2.79 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J=8.9, 3.9$ Hz, 2H), 2.01 (dd, $J=12.2, 6.9$ Hz, 2H), 1.86-1.65 (m, 12H)。

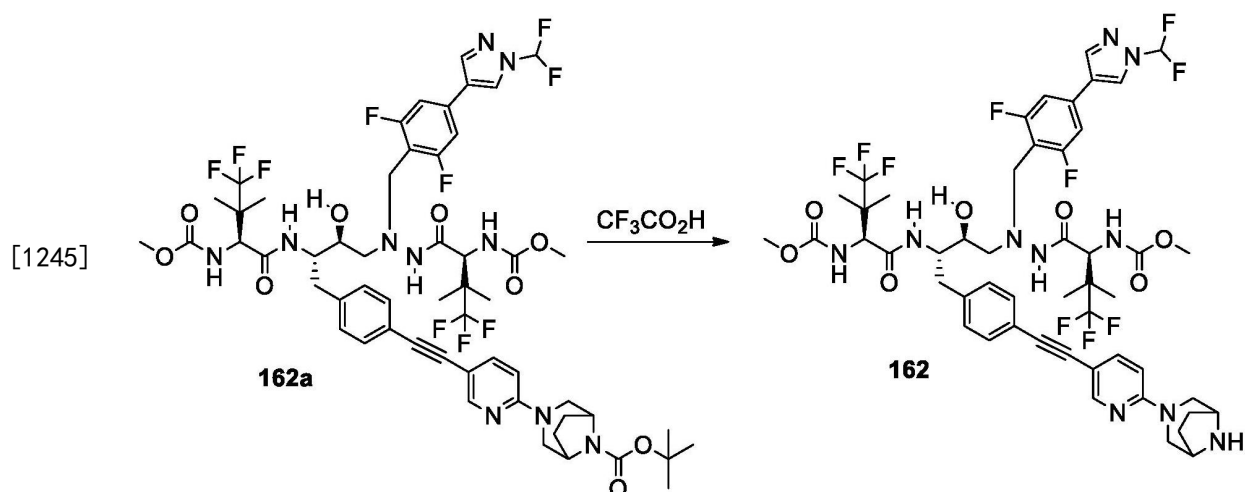
[1240] 实施例161



[1242] 3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)肼基)-3-羟基-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰胺基)丁基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(161a)。MS (ESI) m/z 1200.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.27-8.14 (m, 2H), 8.11 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=59.7\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 7.35 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 7.15 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.44 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 4H), 4.30 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 3H), 4.02-3.87 (m, 4H), 3.67 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 10H), 3.28-3.18 (m, 3H), 3.03-2.85 (m, 4H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.00 (dd, $J=9.0, 4.0\text{Hz}$, 3H), 1.81 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

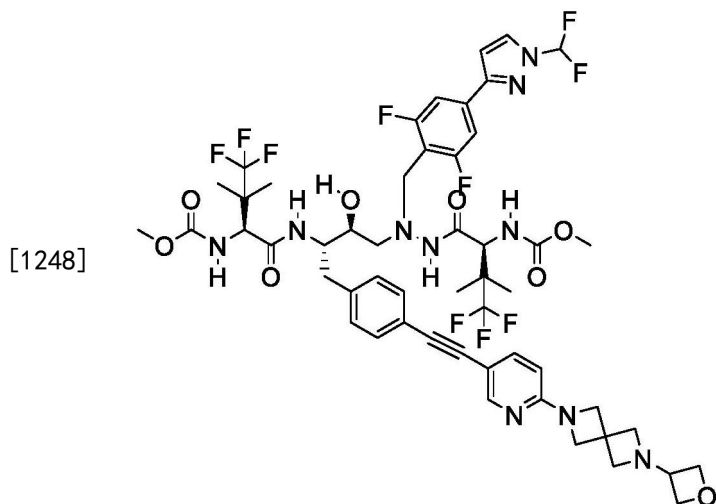
[1243] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸酯(161)。将161a (57.8mg, 0.040mmol) 和三氟乙酸 (0.150ml, 1.96mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液在室温下搅拌。3h后, 将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过HPLC纯化, 将产物冻干以得到161。MS (ESI) m/z 1200.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32-8.26 (m, 1H), 8.18 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.71-7.36 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (t, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 4.44 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.22 (m, 4H), 4.16 (d, $J=28.1\text{Hz}$, 4H), 3.94 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 8H), 3.26-3.17 (m, 3H), 2.99-2.69 (m, 5H), 2.19-1.96 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

[1244] 实施例162



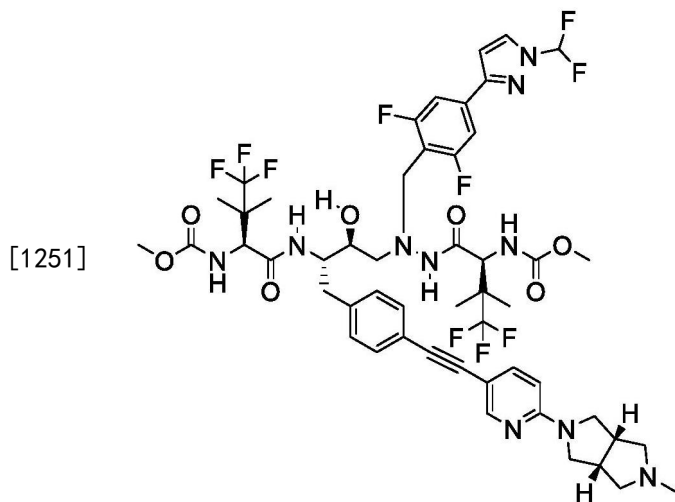
[1246] 合成3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)肼基)-3-羟基-2-((S)-4,4,4-三氟-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰胺基)丁基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(162a)。中间体:P7、A3和S16。MS (ESI)*m/z* 1199.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.53(d, J=0.7Hz, 1H), 8.21-8.09(m, 3H), 7.89(dd, J=9.4, 2.2Hz, 1H), 7.69-7.32(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.24(dd, J=8.4, 2.4Hz, 4H), 7.14(d, J=9.4Hz, 2H), 4.43(d, J=4.2Hz, 3H), 4.36-4.23(m, 1H), 4.23-4.00(m, 2H), 3.97-3.82(m, 3H), 3.67(d, J=9.7Hz, 5H), 3.28(d, J=9.6Hz, 2H), 3.00-2.70(m, 4H), 2.08-1.91(m, 2H), 1.82(t, J=6.9Hz, 2H), 1.49(s, 9H), 1.23-1.08(m, 9H), 1.03(s, 3H)。

[1247] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯。标题化合物162的制备根据用于合成化合物161所提出的方法,但替代使用162a。MS (ESI)*m/z* 1099.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.45(s, 1H), 8.18(d, J=2.3Hz, 1H), 8.08(d, J=9.4Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.63-7.55(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.14(dd, J=14.9, 8.2Hz, 4H), 6.73(t, J=9.6Hz, 2H), 4.34(d, J=9.7Hz, 1H), 4.28-4.13(m, 4H), 4.13-3.91(m, 4H), 3.83(d, J=13.1Hz, 1H), 3.58(d, J=10.5Hz, 7H), 3.14(d, J=13.5Hz, 2H), 2.75(dd, J=47.8, 9.1Hz, 4H), 2.12-1.85(m, 3H), 1.16-0.97(m, 9H), 0.94(s, 3H)。



[1249] 实施例163

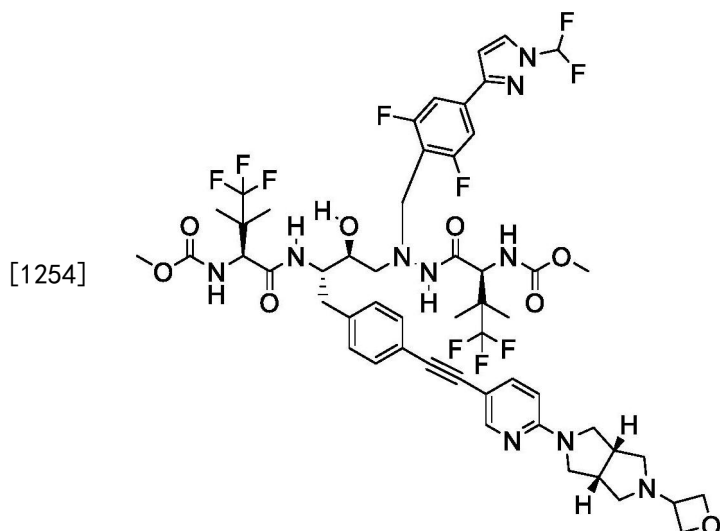
[1250] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(163). 中间体:P4、A3和S17. MS (ESI) m/z 1141.7 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17-8.03 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=59.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 6H), 4.28 (s, 4H), 4.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.74-2.63 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).



[1252] 实施例164

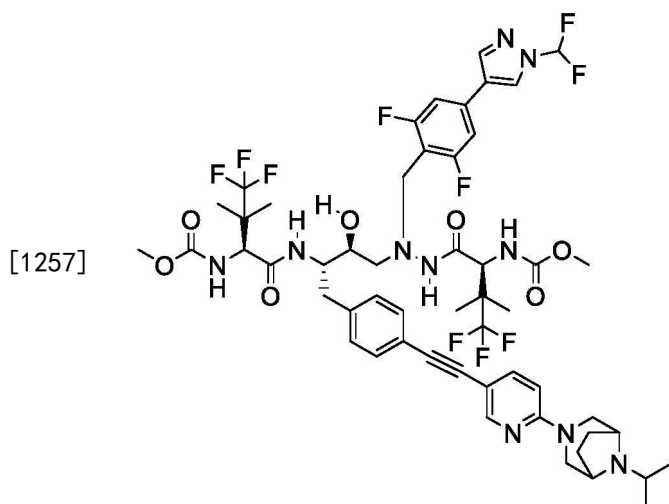
[1253] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(164). 中间体:P4、A3和S18.

MS (ESI) m/z 1114.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.19-8.05 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=59.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.58 (d, $J=10.7$ Hz, 6H), 3.36 (d, $J=14.9$ Hz, 2H), 2.84 (dd, $J=18.9, 9.2$ Hz, 5H), 2.70 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



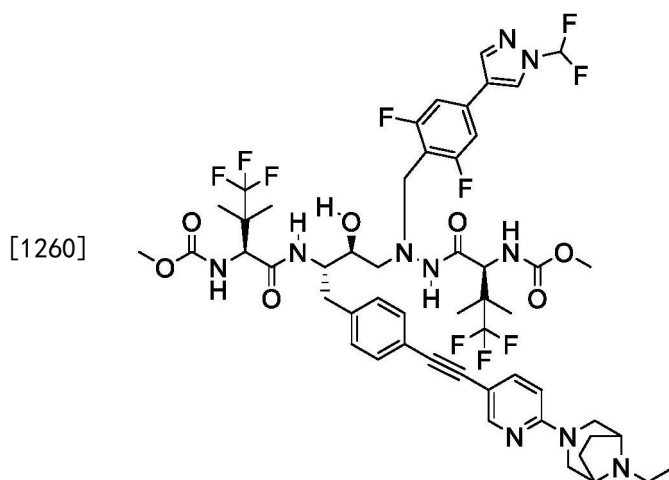
[1255] 实施例165

[1256] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-(氧杂环丁-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(165). 中间体:P4、A3和S19。MS (ESI) m/z 1156.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.09 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=59.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.81-6.67 (m, 2H), 4.63 (dd, $J=8.3, 5.1$ Hz, 2H), 4.46-4.30 (m, 2H), 4.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=4.3$ Hz, 6H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.87-2.62 (m, 4H), 1.06 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



[1258] 实施例166

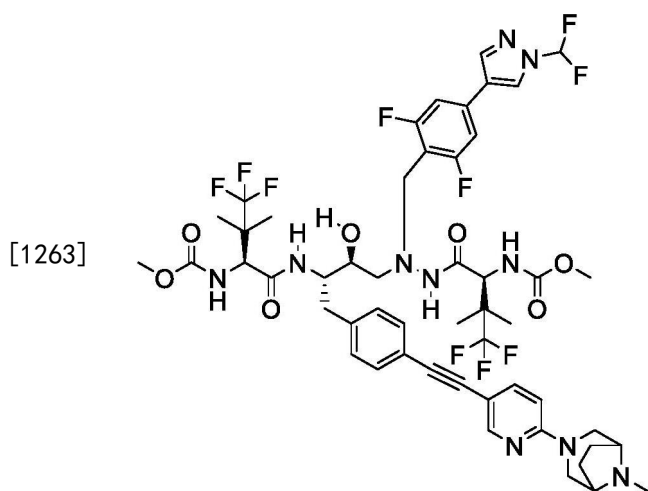
[1259] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-8-(4-((6-(8-异丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(166). 中间体:P7、A3和S22。MS (ESI) m/z 1142.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.67-7.50 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 0H), 7.41 (s, 0H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=13.7, 8.3$ Hz, 3H), 6.73 (dd, $J=18.5, 9.6$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=5.2$ Hz, 3H), 4.30-4.15 (m, 3H), 4.13-3.94 (m, 3H), 3.84 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=10.5$ Hz, 6H), 3.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.91-2.64 (m, 3H), 2.14 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.12-0.97 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。



[1261] 实施例167

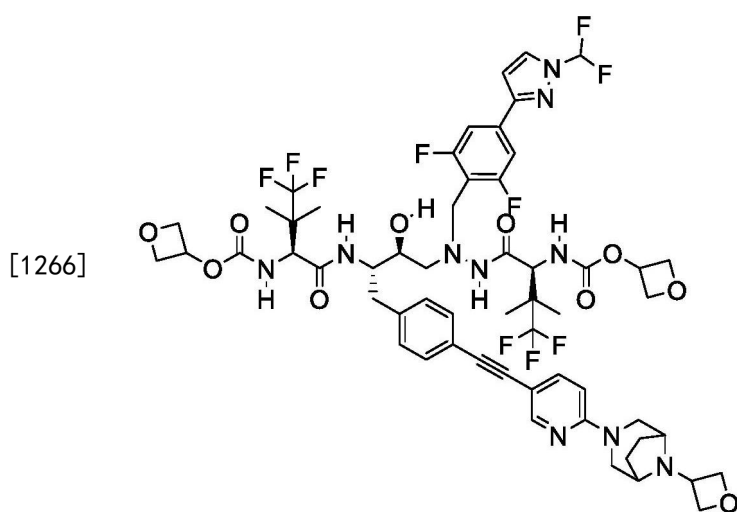
[1262] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-((6-(8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(167). 中间体:P7、A3和S21。MS (ESI) m/z 1128.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=21.7$ Hz, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=$

13.9, 8.2Hz, 4H), 6.73 (dd, $J=18.8, 9.5$ Hz, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 3H), 4.13 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=10.5$ Hz, 7H), 3.09 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.11-0.98 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。



[1264] 实施例168

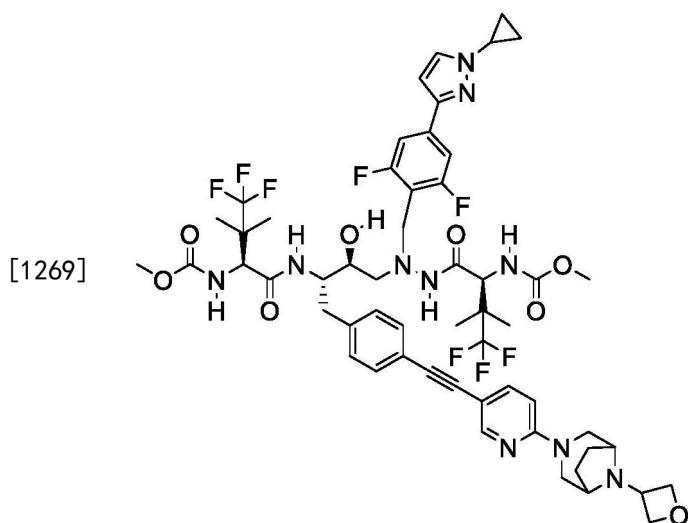
[1265] ((5S, 8S, 9S, 14S) -11- (4- (1- (二氟甲基) -1H-吡唑-4-基) -2,6-二氟苄基) -16, 16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8- (4- ((6- (8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基) 吡啶-3-基) 乙炔基) 苄基) -3,6,13-三氧代-5- (1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基) -2-氧杂-4,7, 11,12-四氮杂十六烷-14-基) 氨基甲酸甲酯 (168) . 中间体: P7、A3和S20。MS (ESI) m/z 1113.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.45 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 1H), 8.08 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=14.5, 8.2$ Hz, 5H), 6.74 (dd, $J=15.5, 9.4$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=17.7, 11.9$ Hz, 3H), 4.02 (d, $J=13.4$ Hz, 4H), 3.83 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=10.4$ Hz, 7H), 3.16 (s, 1H), 3.06-2.96 (m, 0H), 2.85-2.58 (m, 6H), 2.31-2.13 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。



[1267] 实施例169

[1268] ((2S) -1- (2- (4- (1- (二氟甲基) -1H-吡唑-3-基) -2,6-二氟苄基) -2- ((2S, 3S) -2-

羟基-4-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-3-((S)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-(((氧杂环丁-3-基氧基)羰基)氨基)丁酰胺基)丁基)肼基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸氧杂环丁-3-酯(169)。中间体:P4、A4和S3。MS (ESI) m/z 1239.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=59.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.29 (dp, $J=17.2, 5.7$ Hz, 2H), 4.76-4.73 (m, 4H), 4.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.56 (ddd, $J=10.3, 7.3, 5.4$ Hz, 2H), 4.52-4.42 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 3H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

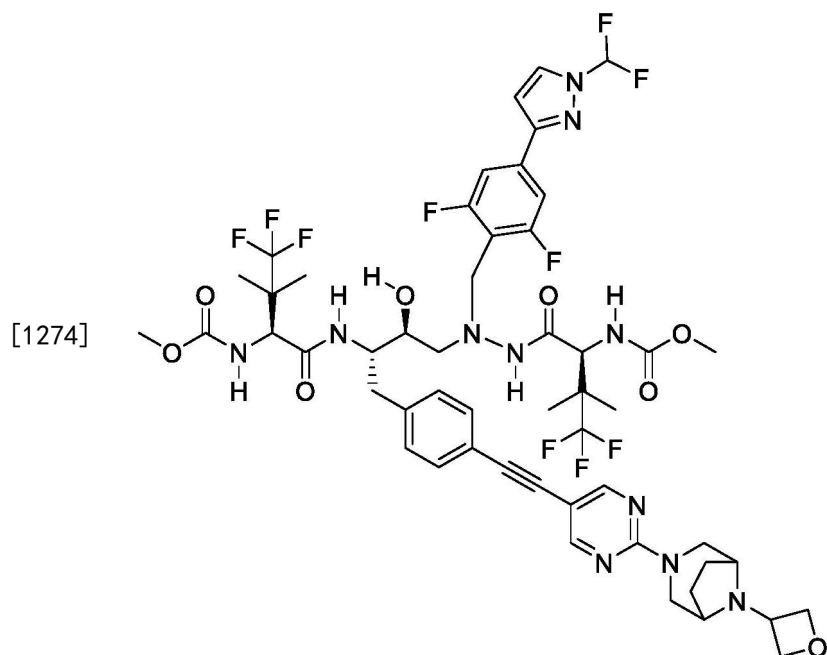


[1270] 实施例170

[1271] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡啶-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(170)。中间体:P13、A3和S3。MS (ESI) m/z 1146.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J=4.9, 4.4, 2.3$ Hz, 2H), 7.39-7.27 (m, 4H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=8.2, 7.0$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=8.3, 5.1$ Hz, 2H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 4H), 3.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.76

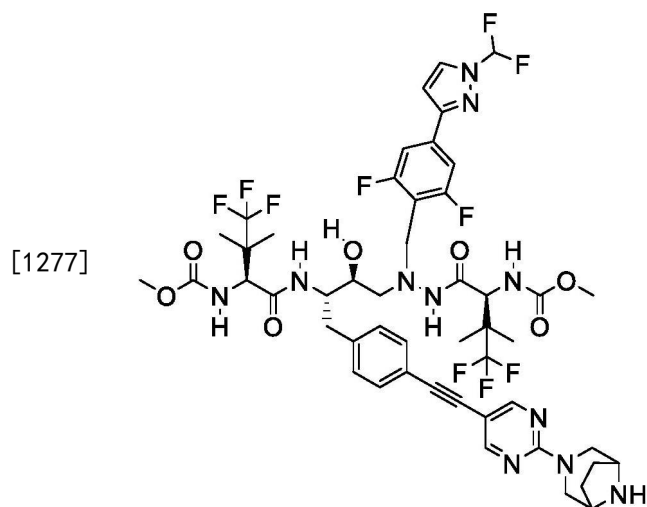
[1272] -3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.95

[1273] -2.70 (m, 4H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.22-1.04 (m, 13H), 1.02 (s, 3H)。



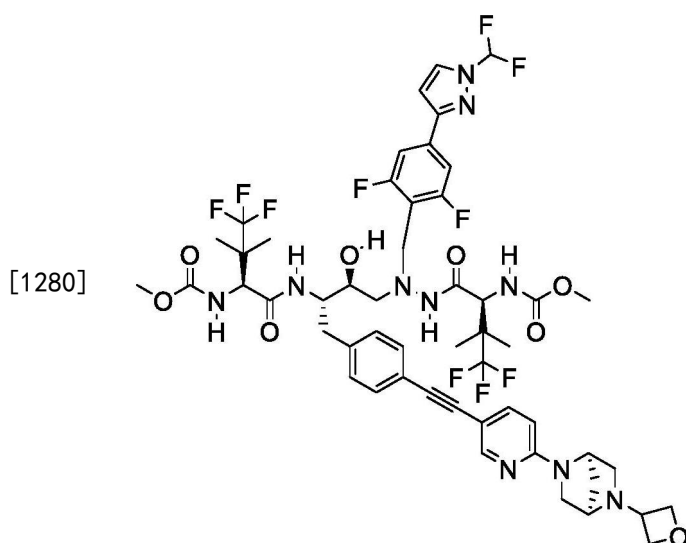
[1275] 实施例171

[1276] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(171)。中间体:P4、A3和S7。MS (ESI) m/z 1156.4[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (s, 2H), 8.08 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=59.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.03 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.87 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.72 (dd, J=8.2, 4.9Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 3H), 2.68 (dd, J=12.6, 9.1Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



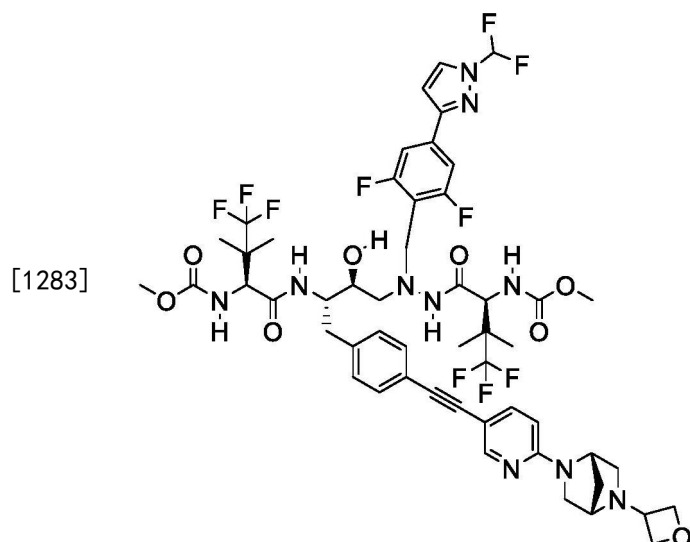
[1278] 实施例172

[1279] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((2-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(172). 中间体:P4、A3和S36。MS (ESI)m/z 1100.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.41 (s, 2H), 8.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.44 (d, J=59.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.35 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 5H), 3.85 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.87-2.61 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。



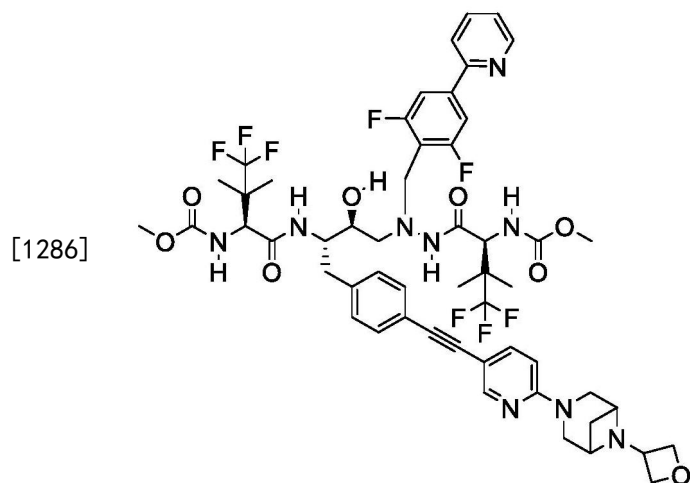
[1281] 实施例173

[1282] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(173). 中间体:P4、A3和S6。MS (ESI)m/z 1141.5[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.29-8.23 (m, 1H), 8.17 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.53 (t, J=59.7Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.13 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=10.2Hz, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.30 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.94 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.79 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。



[1284] 实施例174

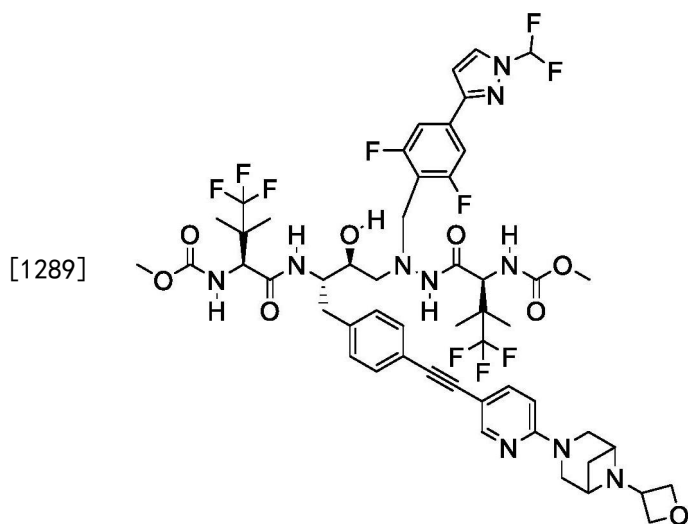
[1285] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(174)。中间体:P4、A3和S30。MS (ESI) m/z 1141.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.25 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.53 (t, $J=59.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.71-6.61 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.70 (dd, $J=8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.94 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=11.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.94-2.73 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。



[1287] 实施例175

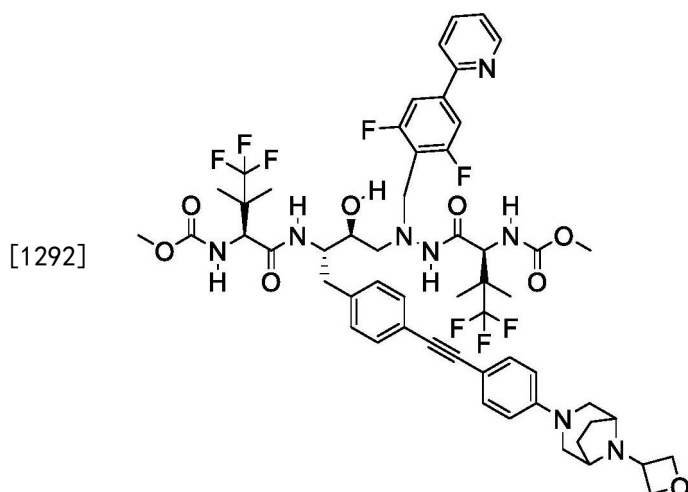
[1288] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-

四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(175)。中间体:P28、A3和S4。MS (ESI) m/z 1102.4[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.66 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.03-7.88 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.46 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.11 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.97 (s, 3H), 4.62 (dd, J=8.1, 4.1Hz, 2H), 4.44 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.26-4.07 (m, 4H), 3.98 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.99-2.85 (m, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.11 (d, J=11.2Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



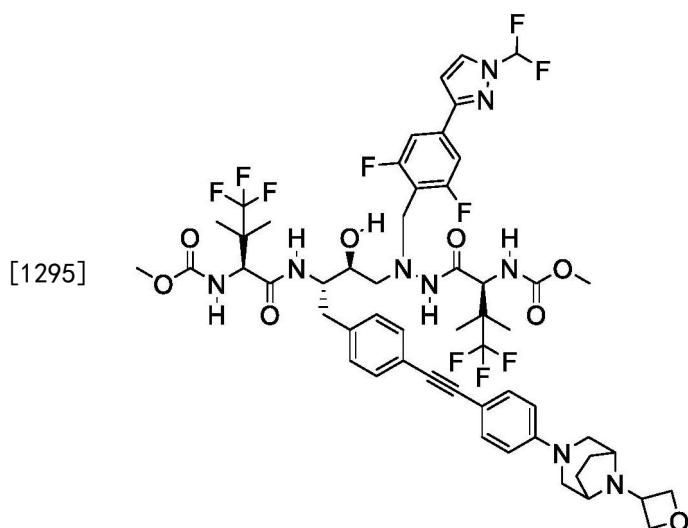
[1290] 实施例176

[1291] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(176)。中间体:P4、A3和S4。MS (ESI) m/z 1141.8[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.33 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.53 (t, J=59.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.09 (d, J=10.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.07-4.91 (m, 3H), 4.61 (dd, J=8.2, 4.1Hz, 2H), 4.44 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.31 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 3H), 3.95 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.95-2.70 (m, 4H), 2.10 (d, J=11.1Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



[1293] 实施例177

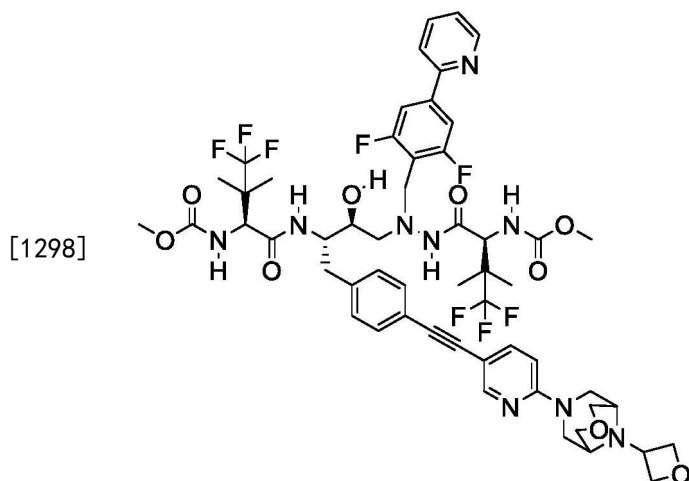
[1294] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((4-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)苯基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(177). 中间体:P28、A3和S3。MS (ESI) m/z 1115.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.69-8.60 (m, 1H), 8.18 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.94 (q, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.01-4.92 (m, 3H), 4.84-4.76 (m, 2H), 4.44 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.23-4.10 (m, 4H), 3.97 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.21 (q, $J=11.1, 10.5$ Hz, 4H), 1.27 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.39, -77.73, -77.85, -114.65.



[1296] 实施例178

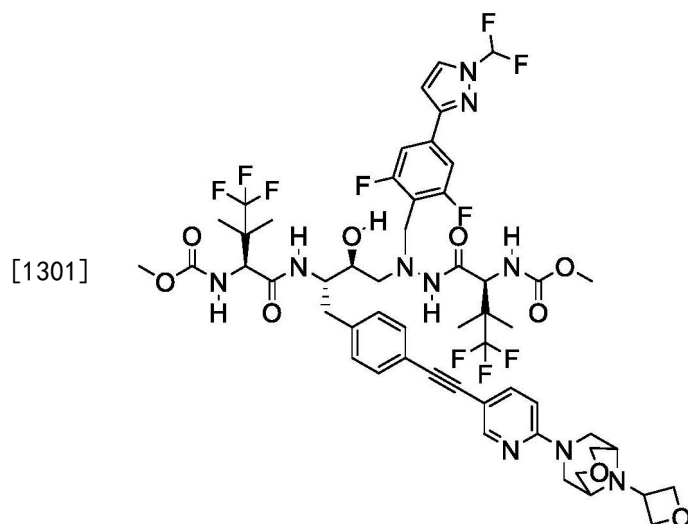
[1297] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((4-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)苯基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-

2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(178)。中间体:P4、A3和S3。MS (ESI) m/z 1154.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.07 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.89-6.82 (m, 3H), 4.86 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.72-4.64 (m, 2H), 4.35 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.85 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.85-2.63 (m, 4H), 2.18-1.99 (m, 4H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.40, -77.49, -77.73, -96.96 (dd, $J=60.0, 18.7$ Hz), -114.92。



[1299] 实施例179

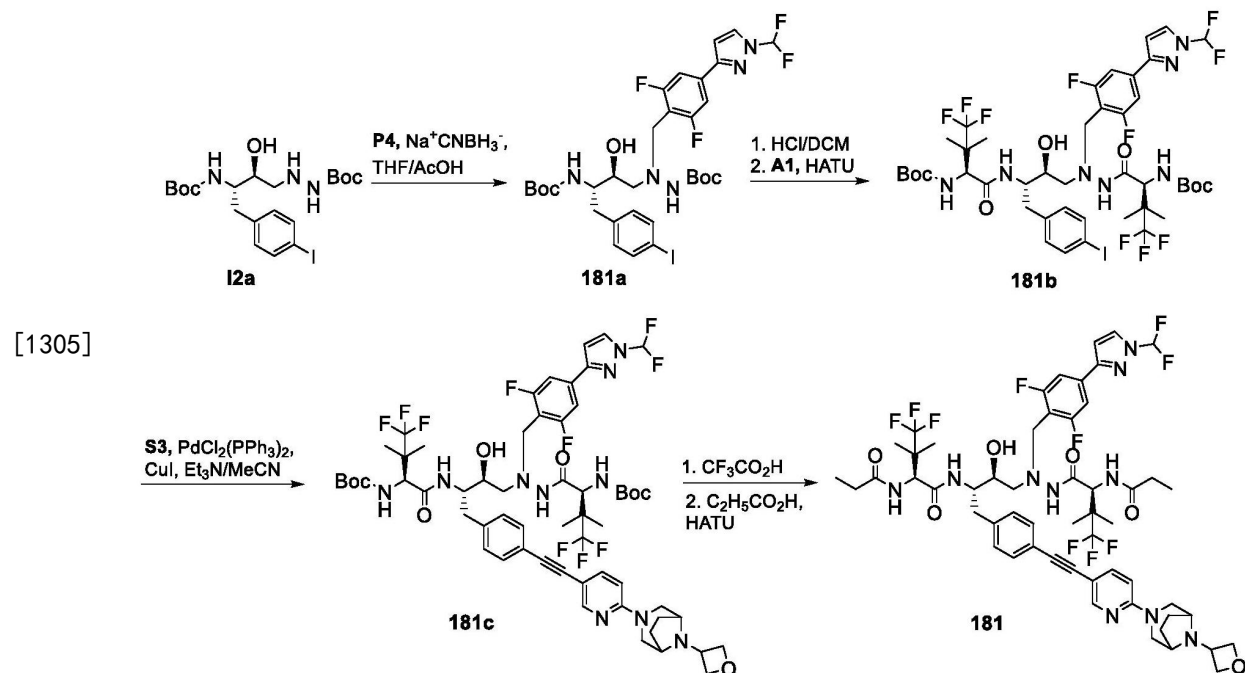
[1300] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(9-(氧杂环丁-3-基)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(179)。中间体:P28、A3和S1。MS (ESI) m/z 1133.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.66 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 8.02-7.82 (m, 3H), 7.60 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 4.13-3.89 (m, 7H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68-3.65 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.37, -77.71, -77.99, -114.58。



[1302] 实施例180

[1303] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(9-(氧杂环丁-3-基)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬-7-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(180). 中间体:P4、A3和S1。MS (ESI) m/z 1171.8[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20-8.13(m, 2H), 8.10(d, J=2.7Hz, 1H), 7.87(d, J=8.7Hz, 1H), 7.60(t, J=59.8Hz, 1H), 7.45(d, J=8.2Hz, 2H), 7.36(d, J=8.0Hz, 2H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 7.15(d, J=9.5Hz, 1H), 6.93(d, J=2.7Hz, 1H), 4.80-4.75(m, 1H), 4.74-4.67(m, 1H), 4.62(t, J=5.7Hz, 2H), 4.46-4.40(m, 1H), 4.32-4.25(m, 1H), 4.21-4.00(m, 6H), 3.99-3.89(m, 3H), 3.78-3.71(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.12(d, J=4.9Hz, 2H), 2.98-2.72(m, 4H), 1.16(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.03(s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.85, -96.97(dd, J=59.7, 19.1Hz), -114.93。

[1304] 实施例181



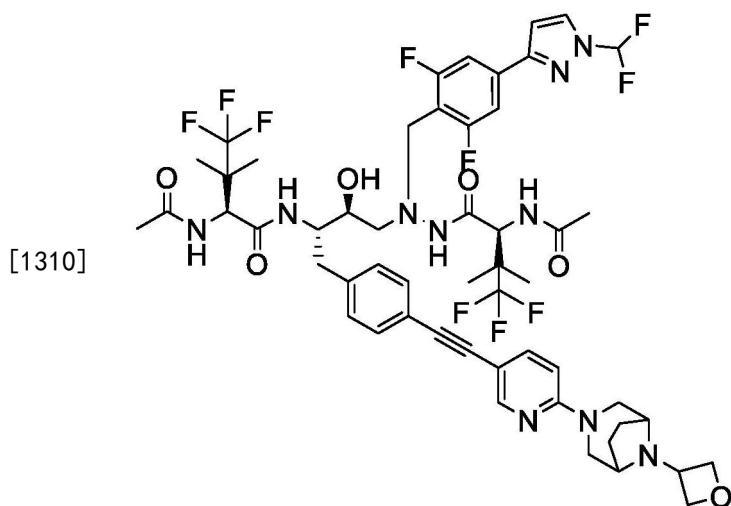
[1306] 合成2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基-4-(4-碘苄基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼-1-羧酸叔丁酯(181a)。标题化合物181a的制备根据用于合成化合物1a所提出的方法,但替代使用I2a和P4。MS (ESI) m/z 764.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.09 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=59.8$ Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=26.8$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.79 (tdd, $J=20.0, 11.2, 6.9$ Hz, 2H), 1.37 (s, 8H), 1.31 (s, 7H)。¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -96.90 (d, $J=59.8$ Hz), -115.32

[1307] 合成((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-17,17,17-三氟-11-羟基-12-(4-碘苄基)-2,2,16,16-四甲基-4,7,14-三氧代-6-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-3-氧杂-5,8,9,13-四氮杂十七烷-15-基)氨基甲酸叔丁酯(181b)。标题化合物181b的制备根据用于合成中间体I2所提出的方法,但替代使用181a和A1。MS (ESI) m/z 1098.6 $[M+H]^+$ 。

[1308] 合成((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-17,17,17-三氟-11-羟基-2,2,16,16-四甲基-12-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-4,7,14-三氧代-6-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-3-氧杂-5,8,9,13-四氮杂十七烷-15-基)氨基甲酸叔丁酯(181c)标题化合物181c的制备根据用于合成化合物133所提出的方法,但替代使用181b和S3。MS (ESI) m/z 1239.9 $[M+H]^+$ 。

[1309] (2S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-丙酰胺基丁酰基)肼基)-3-羟基-1-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)丁-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-丙酰胺基丁酰胺(181)。向181c (355mg, 0.29mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入三氟乙酸(2mL), 将混合物搅拌并在18h后, 将反应混合物在减压下浓缩, 将粗材料溶

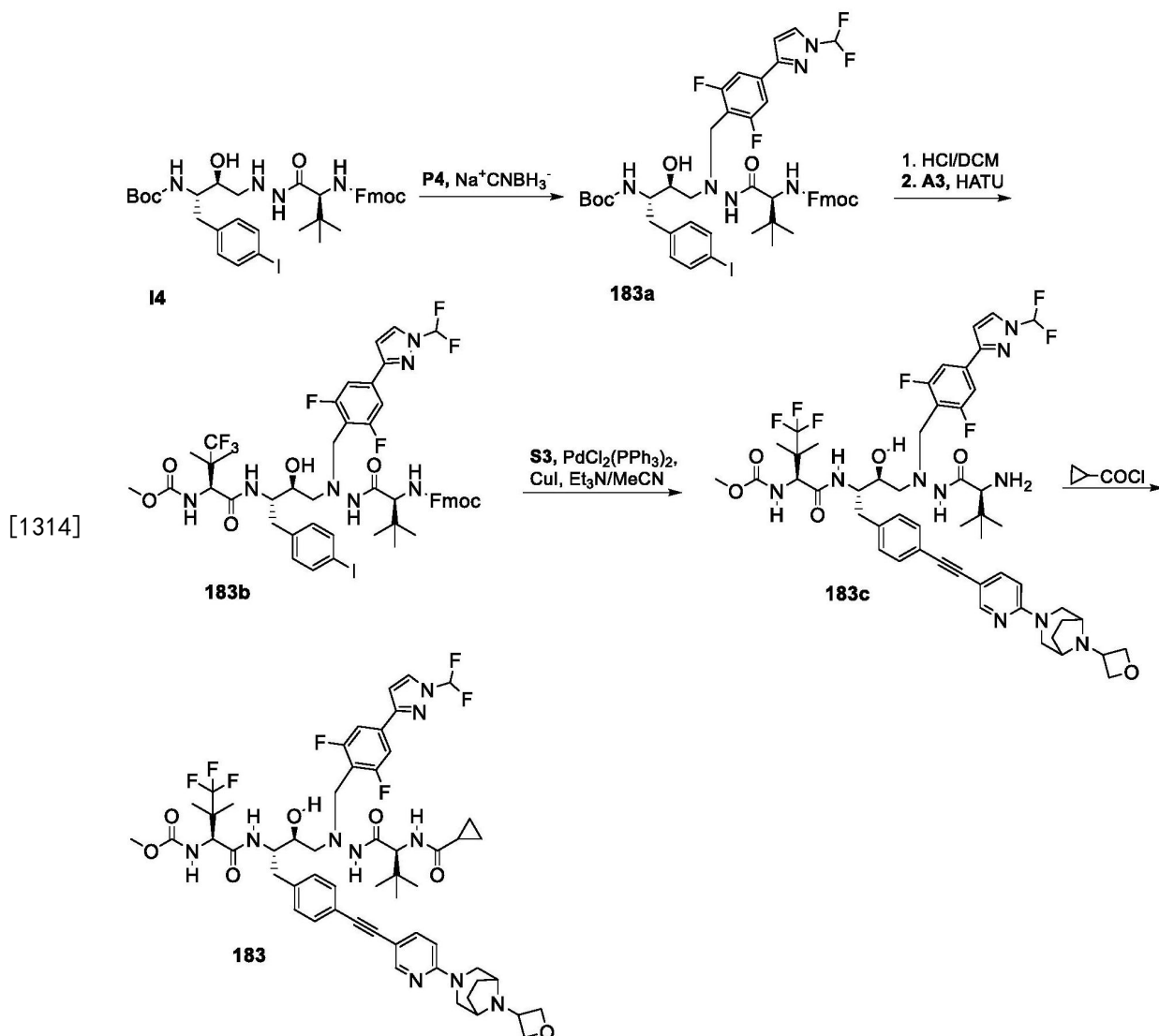
于DMF (3mL) 和HATU (35.28mg, 0.16mmol) 中, 加入N,N-二异丙基乙胺 (0.13ml, 0.74mmol), 然后是丙酸 (0.01ml, 0.16mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过HPLC纯化以得到181。MS (ESI) m/z 1152.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (dd, $J=2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.74-7.37 (m, 4H), 7.37-7.23 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.95 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=9.1, 0.8$ Hz, 1H), 4.83-4.71 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (dd, $J=6.3, 5.4$ Hz, 3H), 4.23-4.13 (m, 2H), 4.00-3.84 (m, 4H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.13 (dd, $J=12.0, 2.2$ Hz, 3H), 2.95-2.71 (m, 4H), 2.21 (tt, $J=7.5, 5.0, 2.3$ Hz, 4H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.70 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J=9.3$ Hz, 7H), 1.16-1.00 (m, 13H)。



[1311] 实施例182

[1312] (2S)-2-乙酰氨基-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-乙酰氨基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰基)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-3-羟基-1-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)丁-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺(182)。标题化合物182的制备根据用于合成化合物181所提出的方法, 但替代使用中间体:P4、A1、S3和乙酸。MS (ESI) m/z 1123.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18 (dd, $J=2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.72-7.35 (m, 4H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=9.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=12.8, 6.4$ Hz, 3H), 4.63 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=6.3, 5.4$ Hz, 3H), 4.15 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 3.98-3.65 (m, 5H), 3.11 (dd, $J=12.0, 2.2$ Hz, 3H), 2.98-2.67 (m, 4H), 2.13 (d, $J=10.3$ Hz, 0H), 1.98-1.83 (m, 9H), 1.68 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 0H)。

[1313] 实施例183

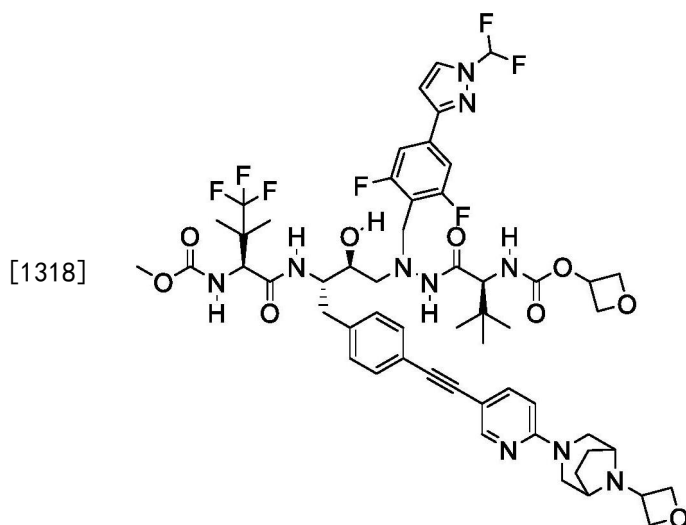


[1315] 合成((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基-4-(4-碘苄基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(183a)标题化合物183a的制备根据用于合成化合物133a所提出的方法,但替代使用I4和P4。MS (ESI) m/z 999.3 $[M+H]^+$ 。

[1316] 合成((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-8-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(183b)标题化合物183b的制备根据用于合成化合物133b所提出的方法,但替代使用4a and A3。MS (ESI) m/z 1124.6 $[M+H]^+$ 。合成((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-3-羟基-1-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)丁-2-基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(183c)标题化合物183c的制备根据用于合成化合物133所提出的方法,但替代使用183b和S3。MS (ESI) m/z 1043.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (dd, $J=2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.53 (d, $J=59.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H),

6.94 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=9.0, 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.99-4.93 (m, 3H), 4.84 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42-4.30 (m, 3H), 4.26-4.06 (m, 5H), 3.81 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.45-3.36 (m, 3H), 2.97-2.76 (m, 4H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。

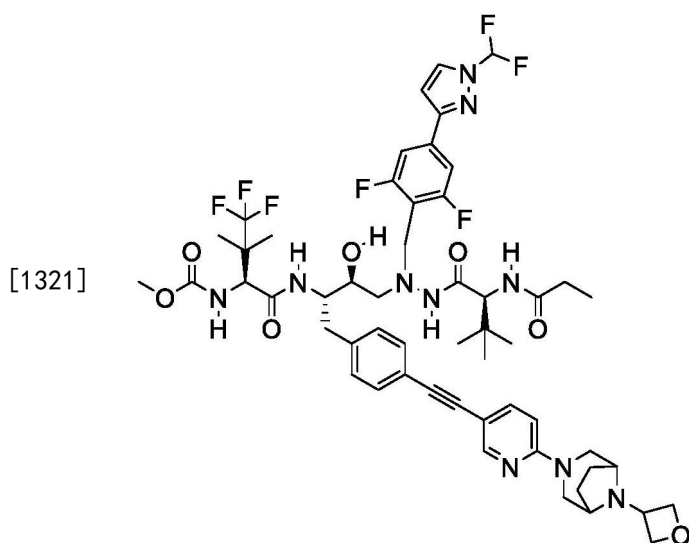
[1317] 合成((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(环丙烷甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-3-羟基-1-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)丁-2-基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(183)在5℃下向183c (45mg, 0.33mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入 Et_3N (0.03mL, 0.23mmol),加入环丙烷碳酰氯(3.54 μL , 0.39mmol)并将混合物搅拌10分钟,然后用MeOH稀释,在减压下浓缩并将残余物通过HPLC纯化以得到183。MS (ESI) m/z 1111.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.35-8.26 (m, 1H), 8.18 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=59.7\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.03-4.94 (m, 2H), 4.84-4.77 (m, 3H), 4.44 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.21-4.06 (m, 5H), 3.96 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.91 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.75 (dd, $J=8.2, 3.6\text{Hz}$, 2H)。



[1319] 实施例184

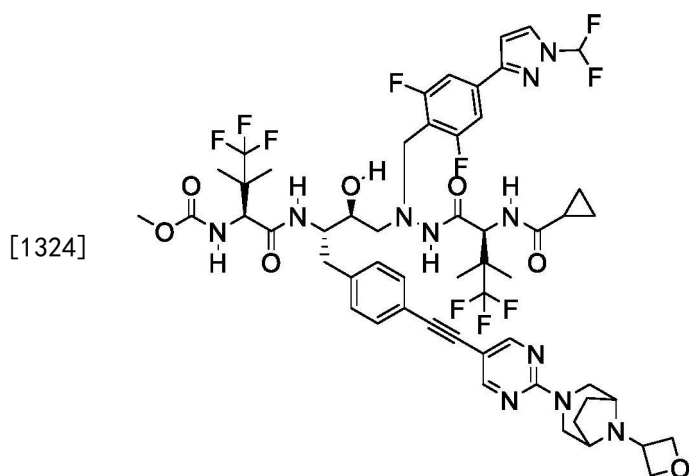
[1320] ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-3,3-二甲基-2-(((氧杂环丁-3-基氧基)羰基)氨基)丁酰基)肼基)-3-羟基-1-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)丁-2-基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯. 中间体:P4、A3、S3和氧杂环丁-3-基碳酸4-硝基苯酯。MS (ESI) m/z 1143.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.25-8.19 (m, 1H), 8.09 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.44 (t, $J=59.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 7.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 6.85 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.87 (t, $J=7.6\text{Hz}$,

3H), 4.76-4.68 (m, 2H), 4.51 (dt, $J=23.0, 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 5H), 3.87 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.89-2.60 (m, 5H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.78 (s, 9H)。



[1322] 实施例185

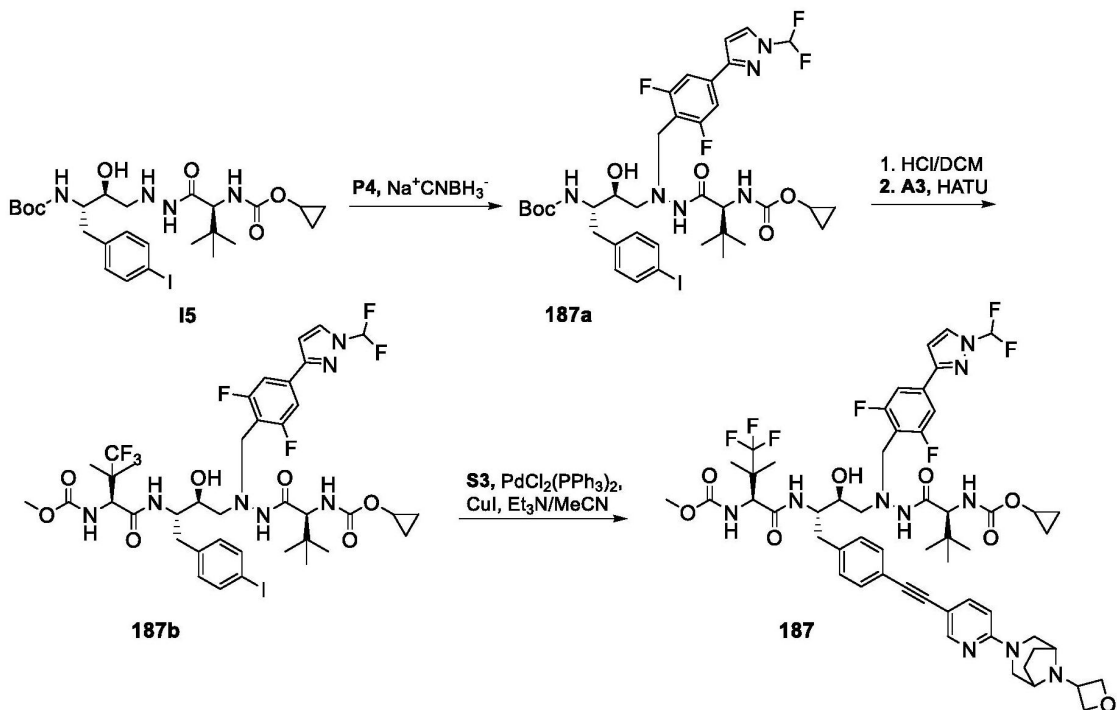
[1323] ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-3,3-二甲基-2-丙酰胺基丁酰基)肼基)-3-羟基-1-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)丁-2-基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯. 中间体:P4、A3、S3和丙酰氯MS (ESI) m/z 1099.6M+H⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.22-8.18 (m, 1H), 8.08 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=59.9\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.87 (dd, $J=8.1, 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 3H), 4.09-4.02 (m, 4H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.86 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.84-2.64 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.03-0.97 (m, 6H), 0.77 (s, 9H)。



[1325] 实施例186

[1326] ((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(环丙烷甲酰胺基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰基)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-3-羟基-1-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)丁-2-基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(186)。中间体:P4、A3、S7和环丙烷甲酸。MS (ESI) m/z 1167.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.52(s, 2H), 8.22(d, J=9.6Hz, 1H), 8.14(d, J=9.4Hz, 1H), 8.09(d, J=2.7Hz, 1H), 7.52(t, J=59.9Hz, 1H), 7.45(d, J=8.2Hz, 2H), 7.34(d, J=7.9Hz, 2H), 7.23(d, J=8.0Hz, 2H), 6.92(d, J=2.8Hz, 1H), 6.75(d, J=9.9Hz, 1H), 4.96(t, J=7.6Hz, 2H), 4.82-4.77(m, 2H), 4.75(s, 1H), 4.65(d, J=9.7Hz, 1H), 4.43(d, J=9.9Hz, 1H), 4.23-4.07(m, 4H), 3.92(d, J=13.0Hz, 1H), 3.74(d, J=8.6Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.45(d, J=14.5Hz, 2H), 2.97-2.82(m, 3H), 2.81-2.69(m, 1H), 2.27-2.10(m, 2H), 2.03-1.89(m, 2H), 1.74-1.63(m, 1H), 1.19(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.10(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.97-0.88(m, 1H), 0.87-0.70(m, 3H)。

[1327] 实施例187



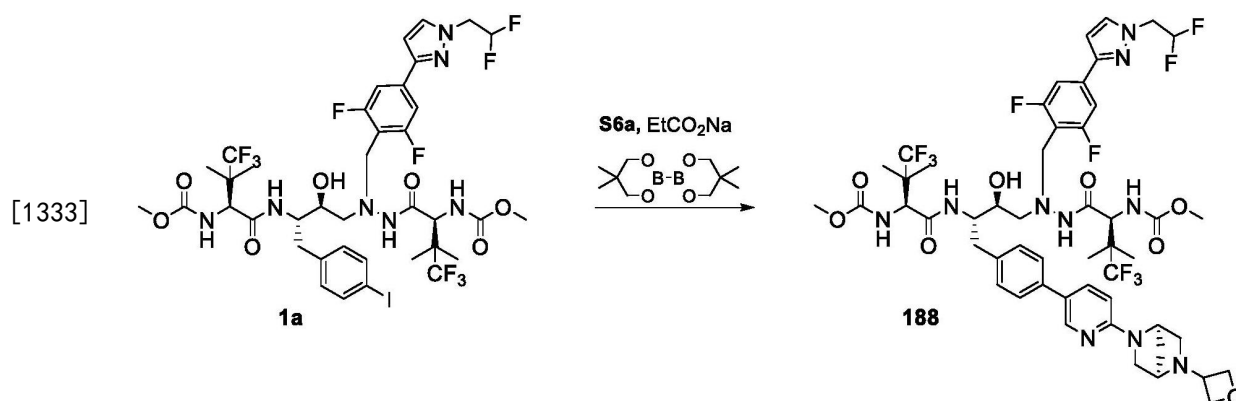
[1329] 合成((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基-4-(4-碘苄基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸环丙酯(187a)。标题化合物187a的制备根据用于合成化合物133a所提出的方法,但替代使用I5和P4。MS (ESI) m/z 861.1[M+H]⁺。

[1330] 合成((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-8-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸环丙酯(187b)。标题化合物187b的制备根据用于合成化合物133b所提出的方法,但替代使用5a。MS (ESI) m/z 986.5[M+H]⁺。

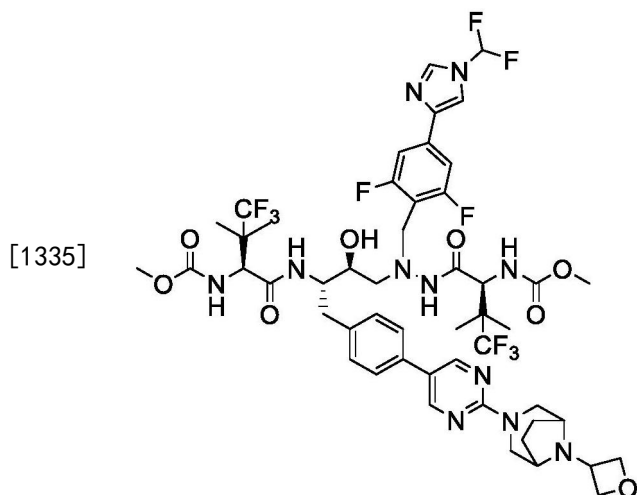
[1331] 合成((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,

11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸环丙酯(187)。标题化合物187的制备根据用于合成化合物133所提出的方法,但替代使用187b和S3。MS (ESI) m/z 1127.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.33-8.25 (m, 1H), 8.18 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.53 (d, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=8.2, 5.2$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.23-4.06 (m, 4H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.97-2.73 (m, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.68-0.58 (m, 4H)。

[1332] 实施例188

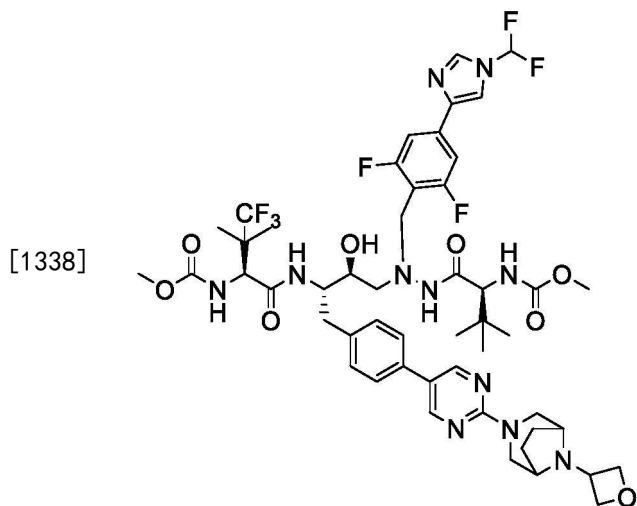


[1334] 合成((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(188)将S6a (59.8mg, 0.167mmol)、双(新戊基乙二醇)二硼(38mg, 0.168mmol)、丙酸钾(44.5mg, 0.397mmol)和Pd(PPh_3) $_2Cl_2$ (2.8mg, 0.004mmol)在2-MeTHF(1mL)中的悬浮液用氩气脱气15分钟,然后在90℃下加热过夜。冷却至室温,然后加入H₂O中的1M磷酸钾(0.39ml)并脱气5分钟。加入2-Me THF(1mL)中的Pd(tBu_2PPh) $_2Cl_2$ (4.5mg, 0.007mmol)和1a (100mg, 0.1mmol)并另外脱气5分钟。在65℃下加热。将反应混合物冷却至室温。用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将分离的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩,将残余物通过HPLC纯化并将产物冻干以得到188。MS (ESI) m/z 1131.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.32-5.96 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.61 (dd, $J=8.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.45 (dd, $J=14.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.92-2.73 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (d, $J=4.5$ Hz, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。



[1336] 实施例189

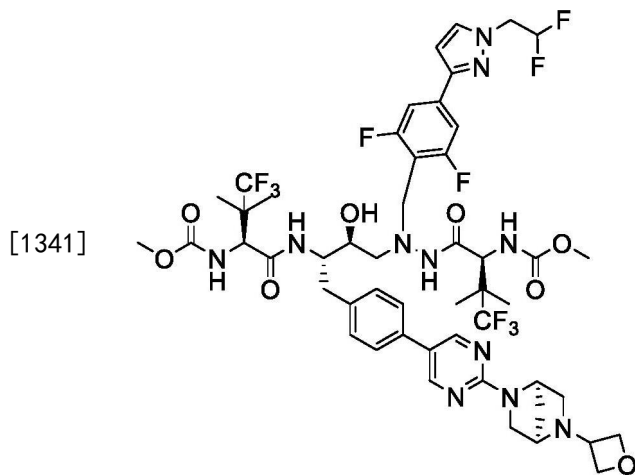
[1337] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(189). 中间体:I2、P1和S7a。MS (ESI) m/z 1132.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 8.19 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (t, $J=60.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.9$ Hz, 0H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.83 (dd, $J=8.3, 5.3$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.39-4.23 (m, 1H), 4.13 (d, $J=13.3$ Hz, 5H), 3.93 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 3.03-2.73 (m, 4H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.01 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 1.14 (d, $J=5.2$ Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。



[1339] 实施例190

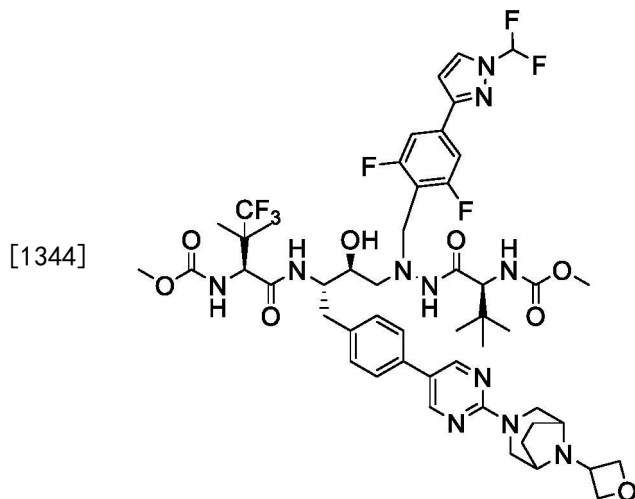
[1340] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(190). 中间体:I3、P1和S7a。MS (ESI) m/z 1079.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.56 (s, 2H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.92 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=$

59.9Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=9.9, 8.2$ Hz, 4H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=10.0$ Hz, 0H), 4.87 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.75-4.63 (m, 2H), 4.54-4.34 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.86 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.37 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.92 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.75 (s, 8H)。



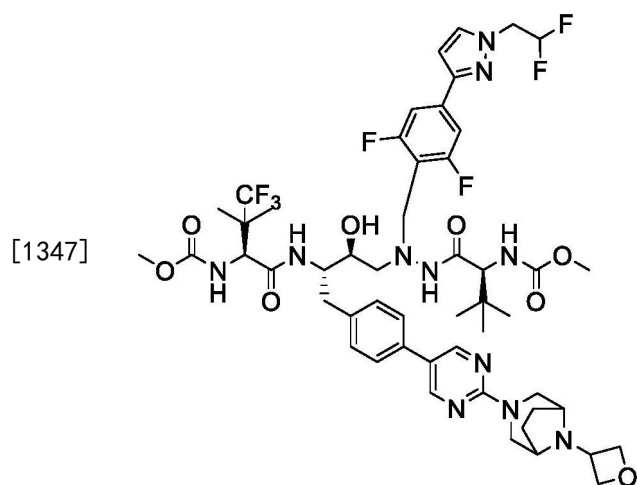
[1342] 实施例191

[1343] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯。(191)中间体:I2、P10和S6a。MS (ESI) m/z 1132.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.64 (s, 2H), 8.14 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 0H), 7.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J=15.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.50-7.21 (m, 6H), 7.09 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.21 (tt, $J=55.3, 3.9$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 4.73 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.59 (td, $J=14.1, 13.7, 6.4$ Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.46 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.87-3.69 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.44 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.29 (s, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.14 (d, $J=4.9$ Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。



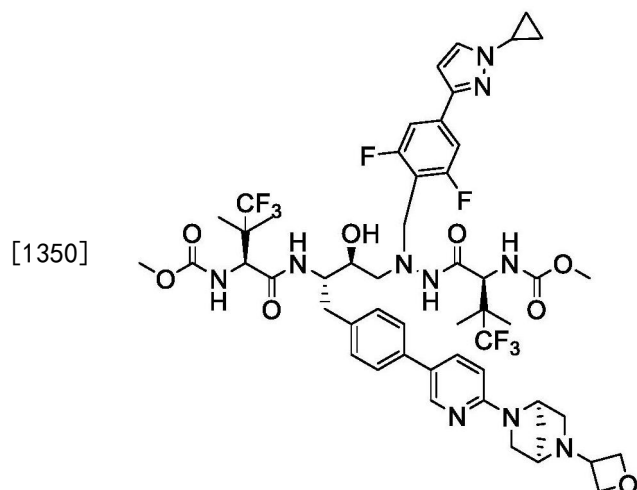
[1345] 实施例192

[1346] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(192). 中间体:I3、P4和S7a。MS (ESI) m/z 1078.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (s, 3H), 8.14 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=59.8$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J=12.4, 8.0$ Hz, 6H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 6.92 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J=13.6$ Hz, 7H), 3.97 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (s, 5H), 3.56 (s, 4H), 3.46 (d, $J=14.3$ Hz, 4H), 2.92 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=10.7$ Hz, 3H), 2.21 (d, $J=11.4$ Hz, 3H), 2.01 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.13 (s, 6H), 1.10 (s, 5H), 0.84 (s, 14H)。



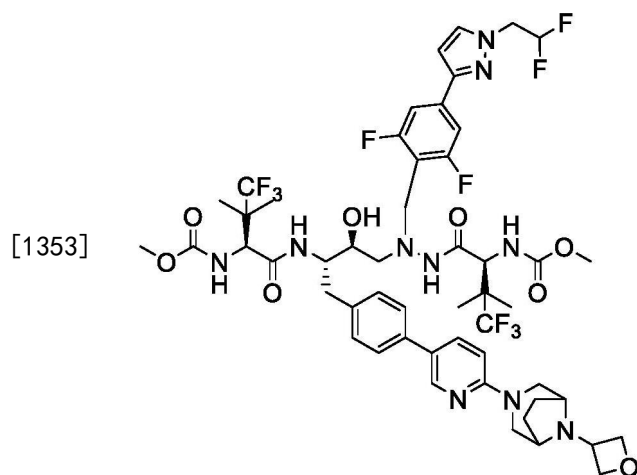
[1348] 实施例193

[1349] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(193). 中间体:I3、P10和S7a。MS (ESI) m/z 1092.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=17.0, 8.2$ Hz, 4H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.21 (tt, $J=55.4, 3.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.59 (td, $J=14.3, 4.0$ Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.12 (d, $J=20.4$ Hz, 4H), 3.96 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.01 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.85 (s, 9H)。



[1351] 实施例194

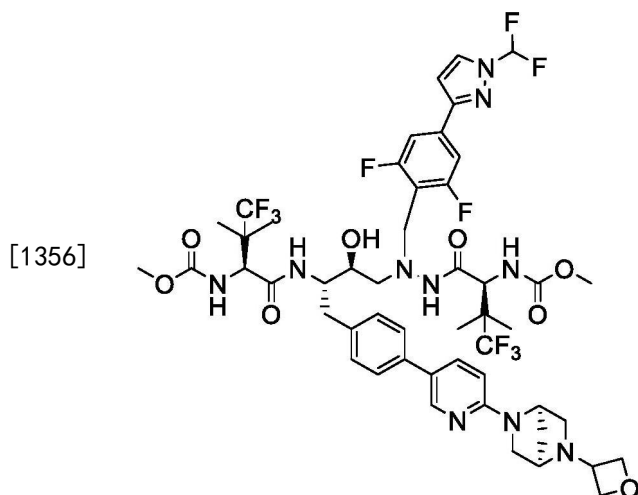
[1352] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(194)中间体:I2、P13和S6a。MS (ESI) m/z 1092.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J=14.4, 8.2$ Hz, 4H), 6.76 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 2H), 4.21 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.82 (d, $J=7.2$ Hz, 0H), 2.70 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.05 (d, $J=5.1$ Hz, 8H), 0.98 (d, $J=16.3$ Hz, 3H), 0.92 (s, 2H)。



[1354] 实施例195

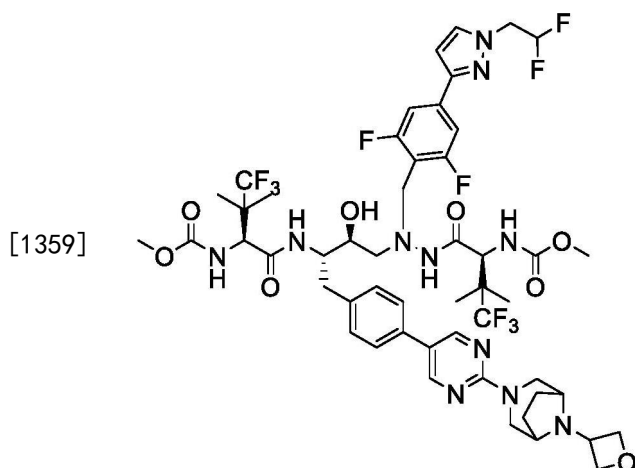
[1355] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(195)。中间体:I2、P10和S3c。MS (ESI) m/z 1146.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.3$ Hz, 1H),

7.83 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.12 (tt, J=55.3, 3.9Hz, 1H), 4.86 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.74-4.66 (m, 2H), 4.51 (td, J=14.3, 3.9Hz, 2H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.26-4.09 (m, 3H), 4.03 (d, J=8.7Hz, 4H), 3.84 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.29 (d, J=1.7Hz, 1H), 2.91-2.73 (m, 2H), 2.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.01 (d, J=8.5Hz, 2H), 1.05 (d, J=3.7Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 2H)。



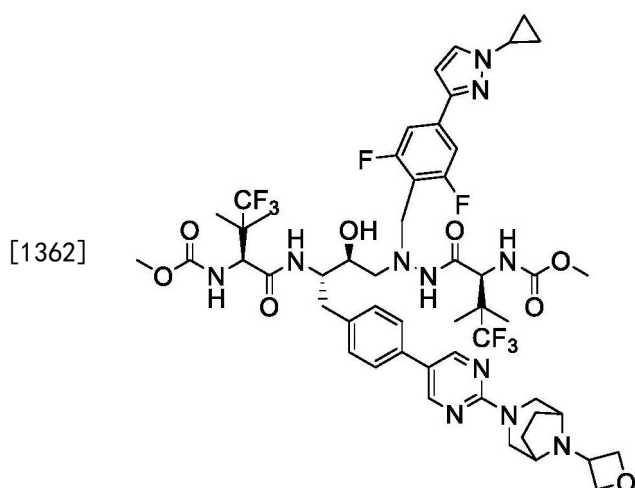
[1357] 实施例196

[1358] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(196)。中间体:I2、P4和S6a。MS(ESI)m/z 1117.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.20(s, 1H), 8.07(d, J=9.2Hz, 1H), 8.01(d, J=2.7Hz, 1H), 7.88(d, J=8.9Hz, 1H), 7.44(t, J=59.8Hz, 1H), 7.34(dd, J=11.9, 8.1Hz, 3H), 7.21(d, J=7.9Hz, 2H), 7.02(d, J=10.0Hz, 1H), 6.84(d, J=2.7Hz, 1H), 6.75(t, J=10.2Hz, 1H), 5.01-4.89(m, 1H), 4.59(dd, J=8.3, 4.8Hz, 1H), 4.51(dd, J=8.0, 5.0Hz, 1H), 4.37(dd, J=19.9, 10.1Hz, 3H), 4.20(d, J=10.0Hz, 1H), 4.06(d, J=13.2Hz, 2H), 3.85(d, J=13.2Hz, 1H), 3.81-3.61(m, 2H), 3.56(d, J=4.6Hz, 3H), 3.53-3.43(m, 2H), 2.82(d, J=9.0Hz, 2H), 2.75-2.61(m, 1H), 2.22(s, 2H), 1.05(s, 6H), 1.01(s, 3H), 0.92(s, 3H)。



[1360] 实施例197

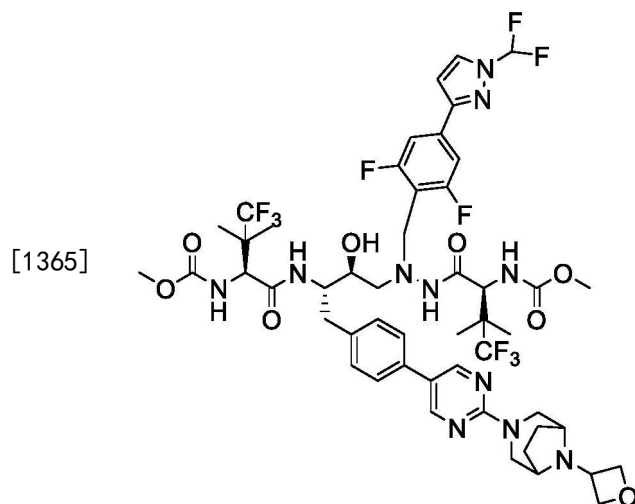
[1361] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(197). 中间体: I2、P10和S7a。MS (ESI) m/z 1146.4 $[M+H]^+$ 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 8.15 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.21 (tt, $J=55.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.84-4.73 (m, 4H), 4.60 (td, $J=14.3, 3.9$ Hz, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 4H), 3.94 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 2.99-2.74 (m, 4H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -77.37, -77.69, -77.80, -115.42, -125.27 (dt, $J=55.2, 14.3$ Hz)。



[1363] 实施例198

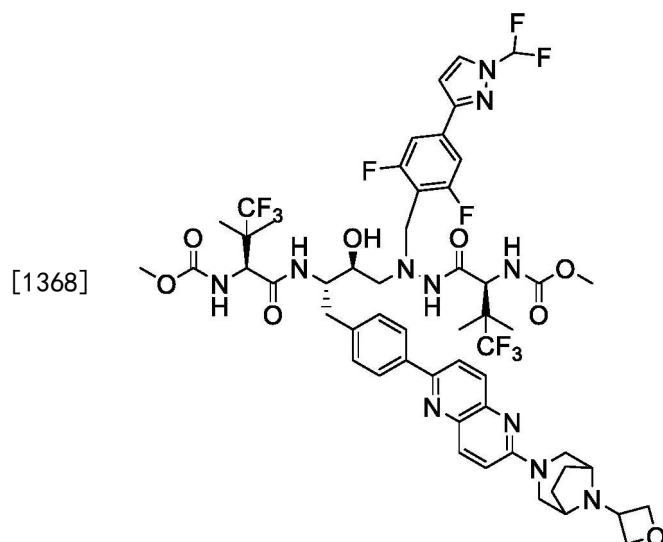
[1364] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(198). 中间体: I2、P13和S7a。MS (ESI) m/z

1122.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.56 (s, 2H), 8.07 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.03 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.37 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 4H), 3.84 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.60 (tt, $J=7.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.38 (d, $J=14.3$ Hz, 2H), 2.89-2.62 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.12-0.93 (m, 13H), 0.93 (s, 3H)。



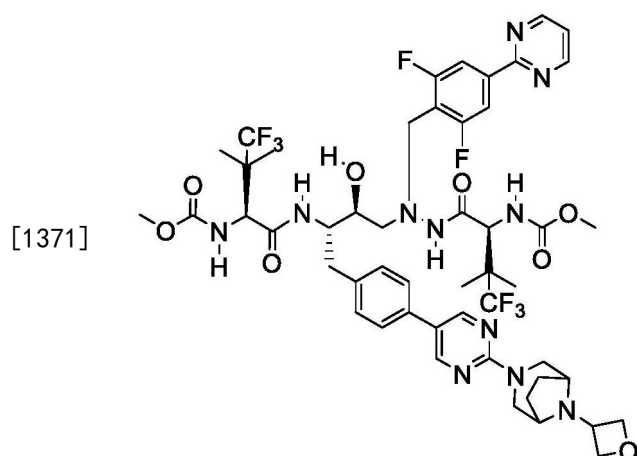
[1366] 实施例199

[1367] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(199). 中间体:I2、P4和S7a。MS (ESI) m/z 1132.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.56 (s, 2H), 8.08 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=59.9, 59.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.72 (dd, $J=8.3, 5.0$ Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.37 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.12-3.96 (m, 4H), 3.85 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (d, $J=14.3$ Hz, 2H), 2.87-2.75 (m, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 1.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。



[1369] 实施例200

[1370] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1,5-萘啶-2-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(200). 中间体: I2、P4和S31b. MS (ESI) m/z 1182.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22-8.04 (m, 3H), 8.01 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=59.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.74 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.16-4.01 (m, 4H), 3.86 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.44 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 3H), 2.95-2.63 (m, 5H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

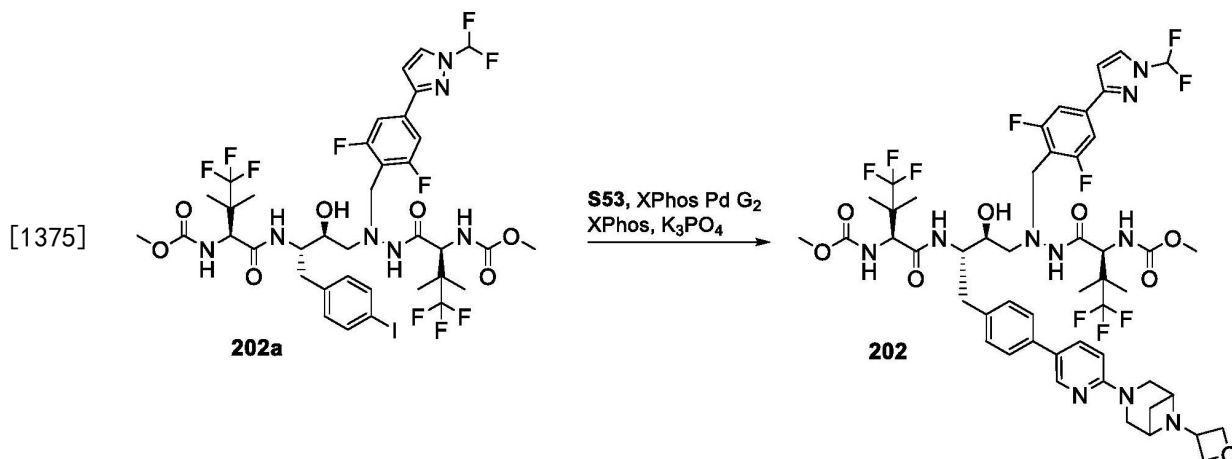


[1372] 实施例201

[1373] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(嘧啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(201). 中间体: I2、P16和S7a. MS (ESI) m/z 1094.8 $[M+H]^+$. 1H NMR

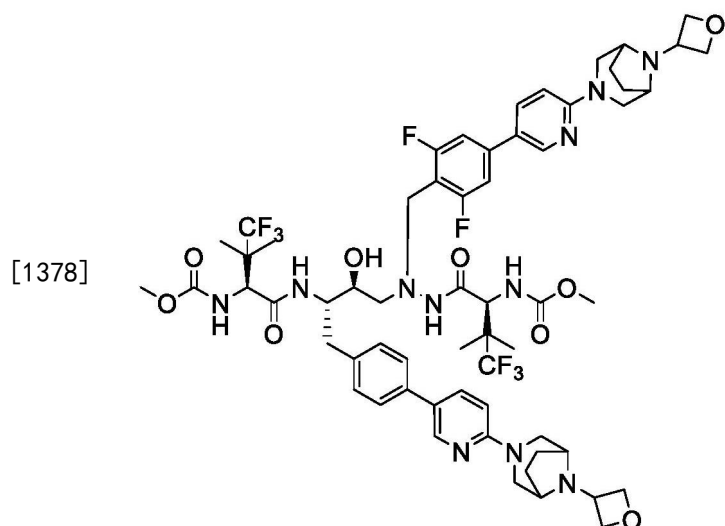
(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.86(d, J=4.9Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 8.14(d, J=9.4Hz, 0H), 7.96(d, J=8.6Hz, 1H), 7.48-7.37(m, 2H), 7.32(d, J=7.9Hz, 1H), 7.08(d, J=10.0Hz, 0H), 6.83(d, J=9.9Hz, 0H), 4.96(t, J=7.6Hz, 1H), 4.83(s, 8H), 4.53-4.41(m, 0H), 4.37-4.25(m, 1H), 4.23-4.07(m, 2H), 3.98(d, J=13.1Hz, 1H), 3.78(s, 0H), 3.65(s, 2H), 3.56(s, 1H), 3.52-3.39(m, 1H), 3.00-2.75(m, 2H), 2.26-2.14(m, 1H), 2.02(t, J=7.0Hz, 1H), 1.12(d, J=13.2Hz, 5H), 1.02(s, 1H)。

[1374] 实施例202



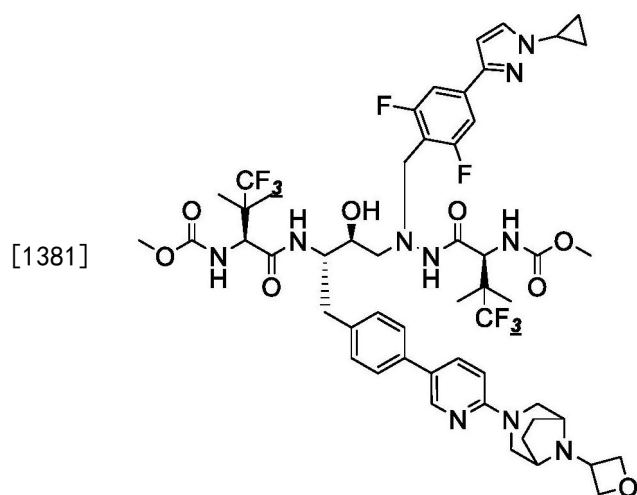
[1376] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-8-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(202a)。标题化合物202a的制备根据用于合成化合物1a所提出的方法,但替代使用P4。MS (ESI) m/z 1014.4[M+H]⁺。

[1377] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(202)在20mL小瓶中,将202a(50mg, 0.05mmol)、S53(38.1mg, 0.08mmol)、XPhos Pd G2(16.4mg, 0.01mmol)、2-(双环己基膦)-2',4',6'-三异丙基联苯(5.6mg, 0.01mmol)和磷酸三钾(106mg, 0.5mmol)在二氧六环(3mL)和水(1mL)中的溶液用氩气脱气10分钟。将混合物加热至100℃共1h。将反应冷却至室温,用MeOH稀释,过滤通过Celite并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过HPLC纯化并将产物冻干以得到202MS (ESI) m/z 1117.5[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.31(s, 1H), 8.11(d, J=9.3Hz, 1H), 8.02(d, J=2.7Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.44(t, J=59.8Hz, 1H), 7.35(dd, J=8.1, 3.9Hz, 4H), 7.22(d, J=7.9Hz, 2H), 7.05(d, J=10.0Hz, 1H), 6.90-6.80(m, 2H), 6.78(d, J=9.8Hz, 0H), 4.88(t, J=7.3Hz, 2H), 4.52(dd, J=8.1, 4.3Hz, 4H), 4.38(d, J=9.5Hz, 1H), 4.21(d, J=9.9Hz, 1H), 4.06(d, J=12.5Hz, 4H), 3.87(t, J=14.4Hz, 3H), 3.68(s, 1H), 3.55(s, 3H), 3.46(s, 2H), 2.94-2.76(m, 3H), 2.76-2.64(m, 1H), 2.03(d, J=11.1Hz, 1H), 1.05(s, 6H), 1.01(s, 3H), 0.91(s, 3H)。



[1379] 实施例203

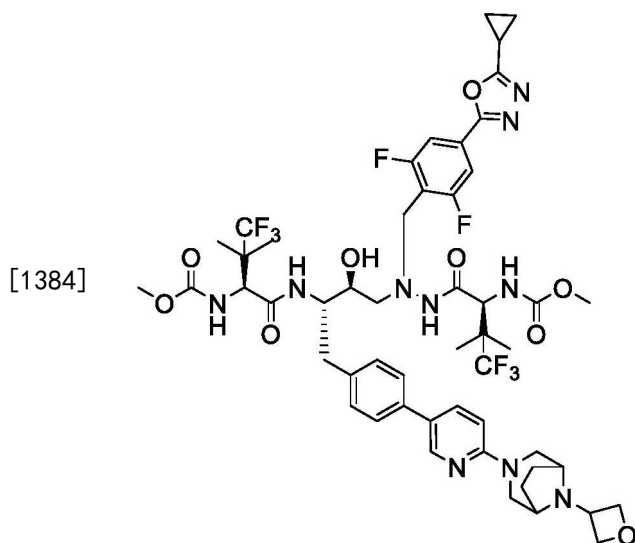
[1380] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(203). 中间体: I2、P22和S60. MS (ESI) m/z 1259.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.42 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J=19.7, 9.0$ Hz, 2H), 4.95 (dd, $J=7.5, 2.8$ Hz, 4H), 4.85-4.72 (m, 5H), 4.61-4.24 (m, 7H), 4.16 (s, 6H), 3.73-3.44 (m, 6H), 3.44-3.34 (m, 3H), 2.99-2.73 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 3H), 1.29 (s, 18H), 1.19-0.96 (m, 10H)。



[1382] 实施例204

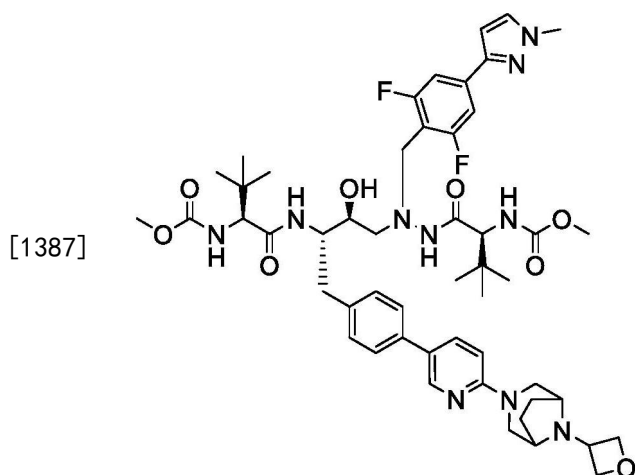
[1383] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(204). 中间体: I2、P13和S60. MS (ESI) m/z 1121.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 0H), 7.69 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.53-7.22 (m, 7H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=59.0$ Hz, 0H),

4.38-4.24 (m, 4H), 4.24-3.93 (m, 6H), 3.64 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 5H), 3.56-3.39 (m, 6H), 2.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 1.42-0.62 (m, 16H)。



[1385] 实施例205

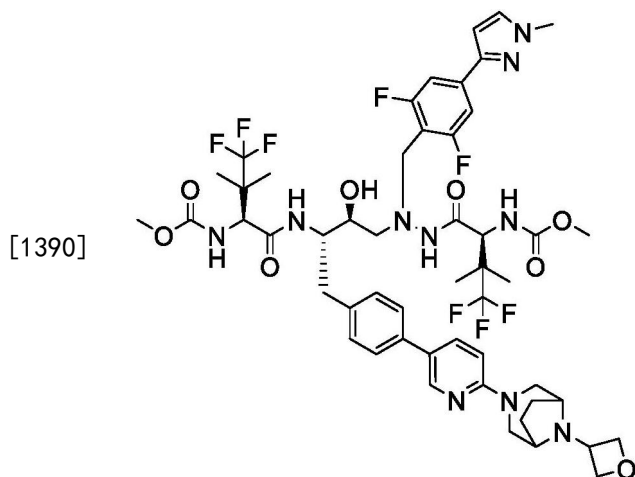
[1386] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(205)。中间体:I3、P40和S60。MS (ESI) m/z 1123.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.39-8.33 (m, 1H), 8.10 (dd, $J=19.9$, 9.2Hz, 2H), 7.53 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 7.45 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 7.32 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 7.13 (dd, $J=21.7$, 9.5Hz, 2H), 4.99-4.83 (m, 4H), 4.61-4.50 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 5H), 4.18 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 5H), 3.78 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.59 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 7H), 3.01-2.76 (m, 5H), 2.35-2.23 (m, 4H), 2.14 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.32-1.10 (m, 19H), 1.10-0.95 (m, 5H)。



[1388] 实施例206

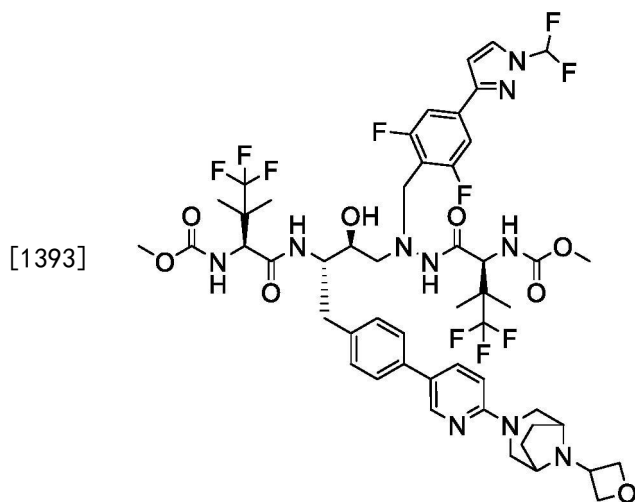
[1389] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲

酯(206)。中间体:I1、P41和S60。MS (ESI) m/z 987.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.83 (dd, $J=8.0, 5.1$ Hz, 2H), 4.53 (dq, $J=12.1, 6.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=14.1, 2.4$ Hz, 2H), 4.19-4.06 (m, 4H), 4.00-3.89 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (d, $J=16.6$ Hz, 6H), 3.49 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 2.95 (td, $J=12.3, 11.7, 7.2$ Hz, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H)。



[1391] 实施例207

[1392] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(207)。中间体:I2、P41和S60。MS (ESI) m/z 1095.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J=8.2, 5.3$ Hz, 4H), 7.12 (dd, $J=19.4, 9.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.85 (dd, $J=8.1, 5.1$ Hz, 2H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.35-4.23 (m, 3H), 4.22-4.09 (m, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.14 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.18-1.08 (m, 8H), 1.02 (s, 3H)。



[1394] 实施例208

[1395] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-(6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(208)。中间体:I2、P4和S60。MS (ESI) m/z 1131.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.16-8.02 (m, 2H), 7.44 (h, $J=4.1, 3.5$ Hz, 3H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.58-4.43 (m, 2H), 4.34-4.23 (m, 3H), 4.21-4.11 (m, 3H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.67-3.52 (m, 6H), 3.01-2.86 (m, 3H), 2.80 (dd, $J=12.6, 9.1$ Hz, 1H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.13 (d, $J=14.1$ Hz, 7H), 1.03 (s, 2H)。

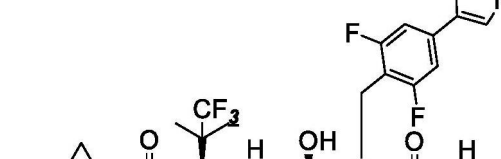
[1396]

The chemical structure is a macrocycle consisting of a 12-membered ring. The ring is formed by two amide bonds and two ether linkages. The two amide bonds are part of side chains that are 2,2,2-trifluoroethyl groups. The two ether linkages are part of side chains that are 2-(2,4-difluoro-6-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)ethyl groups. The macrocycle is shown in a chair-like conformation.

[1397] 实施例209

[1398] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(209)。中间体:I2、P4和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。MS (ESI) m/z 1004.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32 (s, 2H), 8.09 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.66 (d, $J=19.3$ Hz, 1H), 7.56-7.31 (m, 13H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 5H), 6.91 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.20-4.07 (m, 5H), 3.93 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.56 (s, 6H), 3.35 (s, 1H), 2.95-2.84 (m, 7H), 2.79 (dd, $J=12.6, 9.2$ Hz, 3H), 1.24-1.09 (m, 28H), 1.02 (s, 6H)。

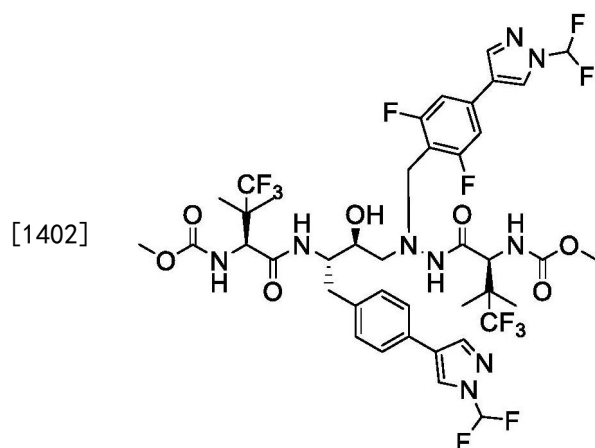
[1399]



The chemical structure of compound 1399 is a complex molecule featuring two symmetrical units linked by a central biphenyl core. Each unit consists of a cyclopropyl ester group connected to a chiral center bearing a trifluoromethyl (CF₃) group. This chiral center is further linked to an amide group, which is connected to a chiral center bearing a hydroxyl group and a trifluoromethyl group. The hydroxyl group is linked to a methylene group, which is connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a 2-(difluoromethyl)-5-fluorophenyl group. The entire molecule is symmetrical, with the central biphenyl core connecting the two units.

[1400] 实施例210

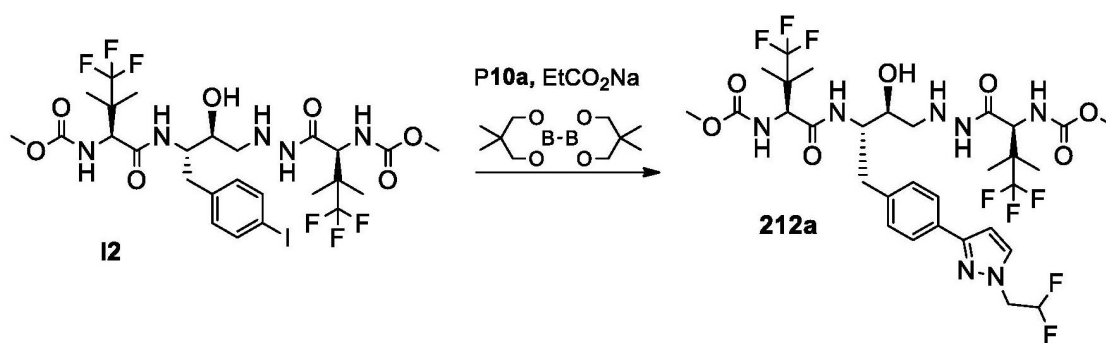
[1401] ((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((环丙氧基羰基)氨基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟基丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸环丙酯(210). 中间体: I2a、A4、P7和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑MS (ESI) m/z 1056.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.01 (td, $J=5.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.94-2.73 (m, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.17-1.09 (m, 10H), 1.02 (s, 3H), 0.69-0.51 (m, 8H)。



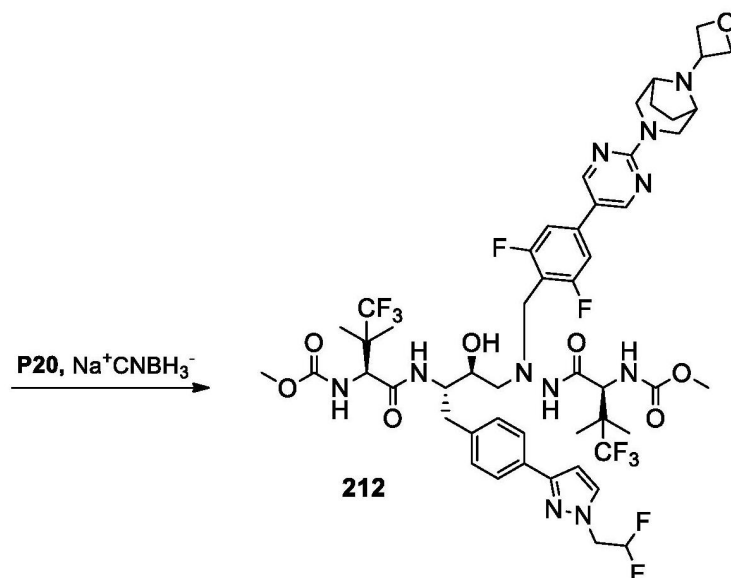
[1403] 实施例211

[1404] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(211). 中间体: I2、P7和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑MS (ESI) m/z 1004.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.25 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.82-2.65 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.08-0.99 (m, 9H), 0.92 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -76.33--79.41 (m), -96.67 (dd, $J=145.1, 59.7$ Hz)。

[1405] 实施例212



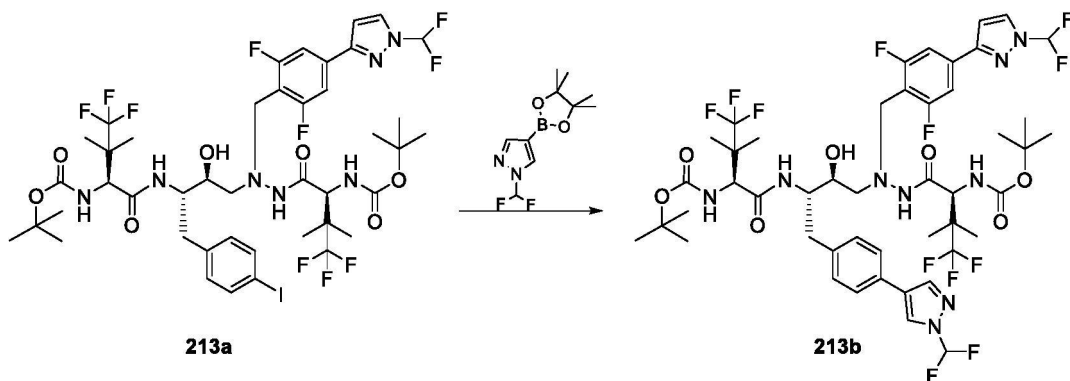
[1406]



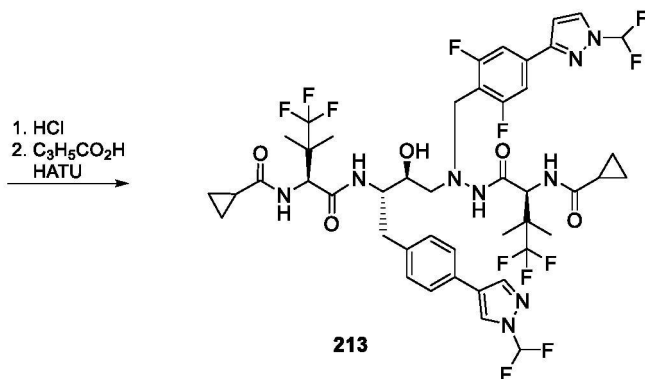
[1407] 合成((5S,10S,11S,14S)-11-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-10-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,8,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(212a)。标题化合物212a的制备根据用于合成化合物188所提出的方法,但替代使用I2和P10a。MS (ESI) m/z 776.3 $[M+H]^+$ 。

[1408] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)苄基)-8-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(212)标题化合物212的制备根据用于合成化合物1a所提出的方法,但替代使用212a和P20。MS (ESI) m/z 1146.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.71 (s, 2H), 8.11 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.19 (tt, $J=55.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.56 (td, $J=14.3, 3.9$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 4H), 3.95 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.93-2.73 (m, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

[1409] 实施例213



[1410]

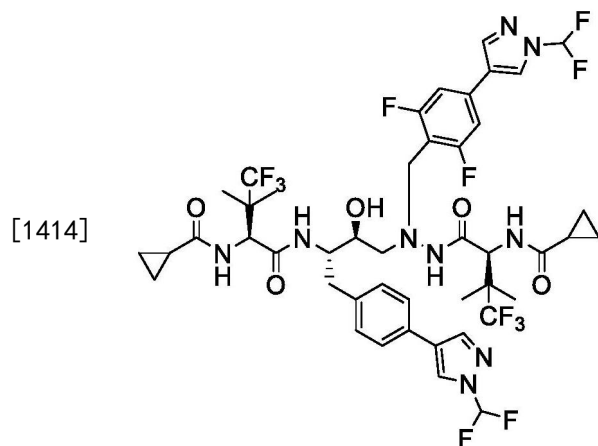


[1411] 合成((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-17,17,17-三氟-10-羟基-9-(4-碘苄基)-2,2,16,16-四甲基-4,7,14-三氧代-6-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-3-氧杂-5,8,12,13-四氮杂十七烷-15-基)氨基甲酸叔丁酯(213a).标题化合物213a的制备根据用于合成化合物188所提出的方法,但替代使用I2a、A1和P4。

[1412] 合成((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-17,17,17-三氟-10-羟基-2,2,16,16-四甲基-4,7,14-三氧代-6-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-3-氧杂-5,8,12,13-四氮杂十七烷-15-基)氨基甲酸叔丁酯(213b).标题化合物213b的制备根据用于合成化合物218所提出的方法,但替代使用213a和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。MS(ESI) m/z 1088.5[M+H]⁺。

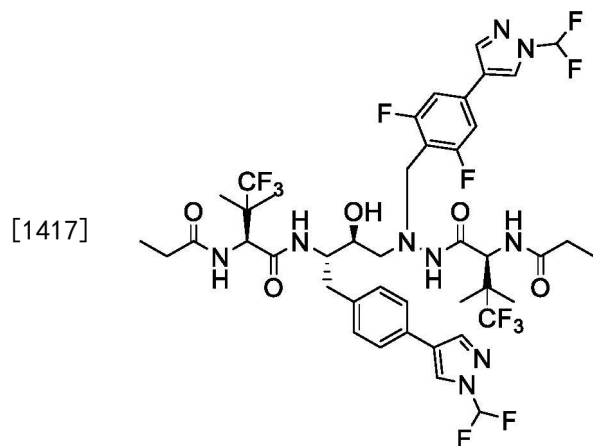
[1413] 合成N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(环丙烷甲酰胺基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-2-羟基丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)环丙烷甲酰胺(213)。向213a(255mg,0.23mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入4M盐酸(0.8mL)。搅拌18h后,将反应和混合物真空浓缩。向溶于DMF(3mL)中的此粗残余物中加入环丙烷甲酸(29.97μl,0.4mmol)、HATU(93.32mg,0.4mmol)和DIPEA(0.34ml,1.96mmol)。将混合物搅拌48h,然后通过HPLC HPLC纯化并冻干以得到212。MS(ESI) m/z 1146.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.34(d,J=0.7Hz,1H),8.25(d,J=9.8Hz,1H),8.20-8.06(m,2H),8.06-7.95(m,2H),7.56-7.45(m,4H),7.48-7.31(m,2H),7.24(d,J=8.1Hz,1H),6.93(dd,J=5.4,2.7Hz,1H),4.73-4.61(m,1H),4.16(d,J=13.2Hz,2H),3.93(d,J=13.2Hz,1H),3.77(s,1H),2.93-2.74(m,4H),1.69(dd,J=8.5,4.1Hz,1H),1.58(tt,J=8.2,4.6Hz,1H),1.36-1.20(m,1H),1.17(d,J=13.5Hz,9H),1.07(s,3H),0.91(q,J=10.2,9.5Hz,1H),

0.89-0.66 (m, 1H), 0.65-0.54 (m, 1H)。



[1415] 实施例214

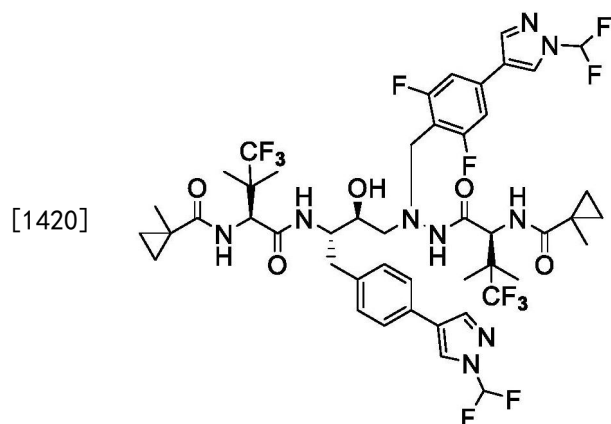
[1416] N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(环丙烷甲酰胺基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟基丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)环丙烷甲酰胺(214)。标题化合物214的制备根据用于合成化合物213所提出的方法,但替代使用P7。MS (ESI) m/z 1024.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.64 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=8.5$ Hz, 4H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.12 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.77 (dd, $J=12.5, 9.3$ Hz, 1H), 1.69 (dt, $J=8.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.57 (tt, $J=8.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 1.21-1.12 (m, 9H), 1.06 (s, 2H), 0.94-0.68 (m, 7H), 0.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。



[1418] 实施例215

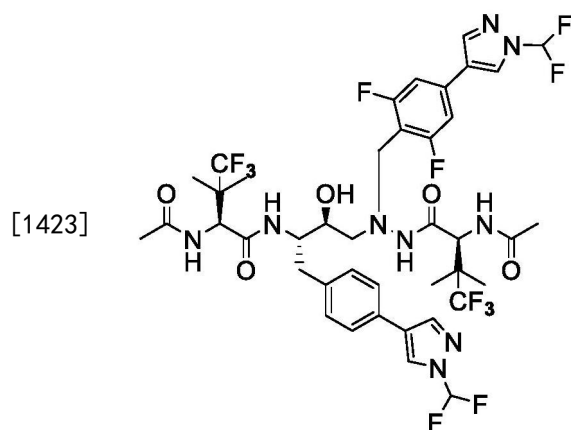
[1419] (S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-2-((S)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-丙酰胺基丁酰胺基)肼基)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-羟基丁-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-丙酰胺基丁酰胺(215)。标题化合物215的制备根据用于合成化合物213所提出的方法,但替代使用P7和丙酸。MS (ESI) m/z 1000.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.14-8.00 (m, 5H), 7.71 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.25

(t, $J=8.6\text{Hz}$, 5H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.14 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 3.92 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.88 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 2.76 (dd, $J=12.7, 9.3\text{Hz}$, 1H), 2.25-1.99 (m, 6H), 1.25-0.95 (m, 24H)。



[1421] 实施例216

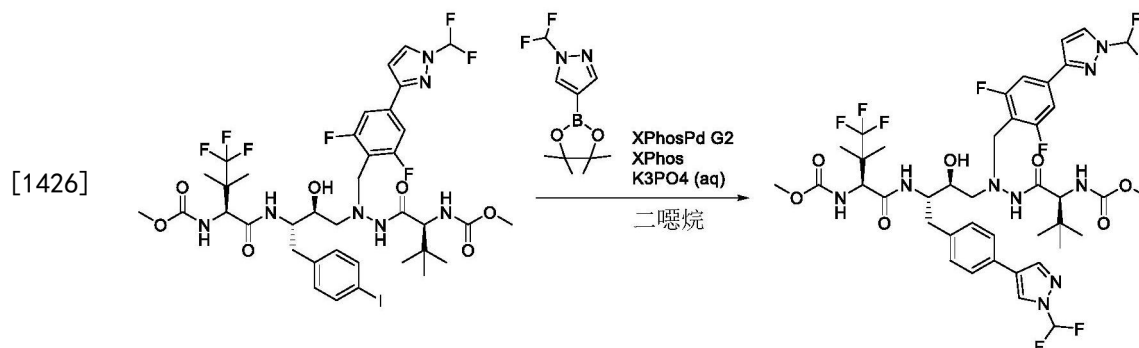
[1422] N-((S)-1-(2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-2-((2S,3S)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟基-3-((S)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-(1-甲基环丙烷-1-甲酰胺基)丁酰胺基)丁基)肼基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺(216)。标题化合物216的制备根据用于合成化合物213所提出的方法,但替代使用P7和1-甲基环丙烷甲酸。MS (ESI) m/z 1052.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15-7.07 (m, 4H), 6.87 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 6.42 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.50 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.41 (dd, $J=12.6, 9.0\text{Hz}$, 1H), 0.95-0.54 (m, 25H), 0.22 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 2H), 0.13 (ddd, $J=9.8, 6.4, 3.6\text{Hz}$, 1H)。



[1424] 实施例217

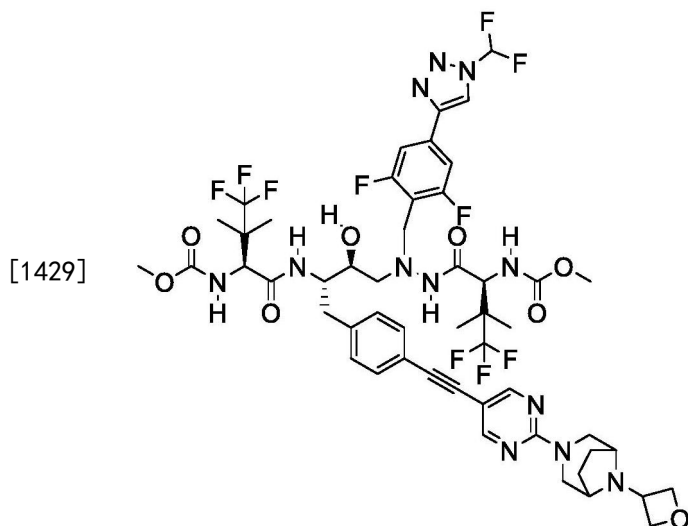
[1425] (S)-2-乙酰氨基-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-乙酰氨基-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰基)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)肼基)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-羟基丁-2-基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺(217)。标题化合物217的制备根据用于合成化合物213所提出的方法,但替代使用P7和乙酸酐。MS (ESI) m/z 972.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, $J=21.4\text{Hz}$,

2H), 8.07 (d, J=20.2Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.25 (t, J=8.3Hz, 4H), 5.48 (d, J=0.6Hz, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 3H), 2.77 (dd, J=12.7, 9.2Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.03 (d, J=0.5Hz, 15H), 1.93 (s, 2H), 1.81 (s, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -76.14--79.22 (m), -96.72 (dd, J=133.4, 59.8Hz)。



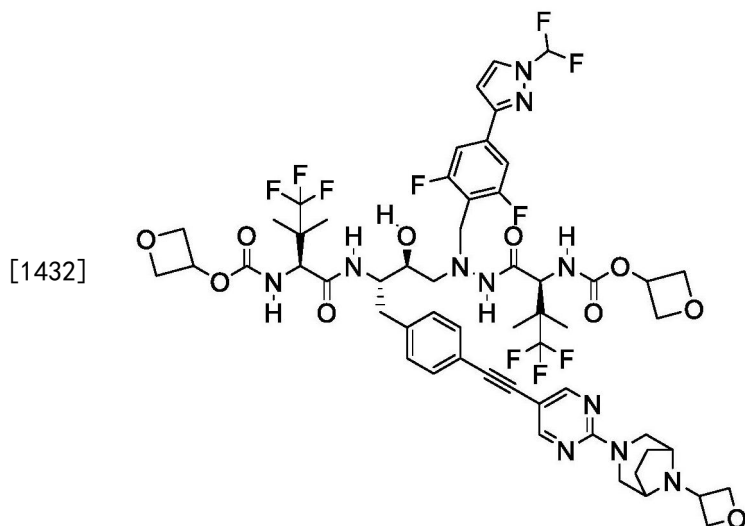
[1427] 实施例218

[1428] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(218)。向((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-8-(4-碘苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(0.02g,0.02mmol)在1,4-二氧六环(0.3mL)的溶液中加入1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.01g,0.04mmol)、XPhos Pd G2(0.005g,0.003mmol)、XPhos(0.001g,0.003mmol)和磷酸三钾(0.01mL),其为水中水溶液的形式(0.01mL)。将所得悬浮液用氩气喷洒5分钟,随后置于100℃铝加热块中并搅拌,加热,在氩气氛下过夜。一旦完成,将残余物通过反相高压液相色谱(20-83%乙腈/水,0.1%TFA缓冲)纯化。将收集的产物级分用碳酸氢钠(饱和水溶液)淬灭,用乙酸乙酯萃取并通过正相硅胶层析(0-8%甲醇于二氯甲烷中)进一步纯化以得到((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-8-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯。ES/MS m/z 950.542 [M+H]⁺。



[1430] 实施例219

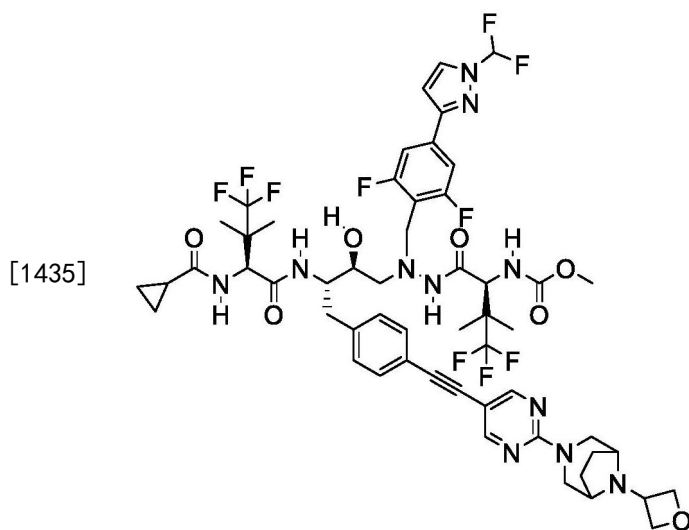
[1431] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(219). 中间体:P44、A3和S7. MS (ESI) m/z 1157.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.97 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.17 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J=58.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=8.2$, 7.1Hz, 2H), 4.83-4.78 (m, 3H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.30 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 4H), 3.96 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.37, -77.70, -77.82, -98.78 (d, $J=58.6$ Hz), -114.26.



[1433] 实施例220

[1434] ((2S)-1-(2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-2-((2S,3S)-2-羟基-4-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔

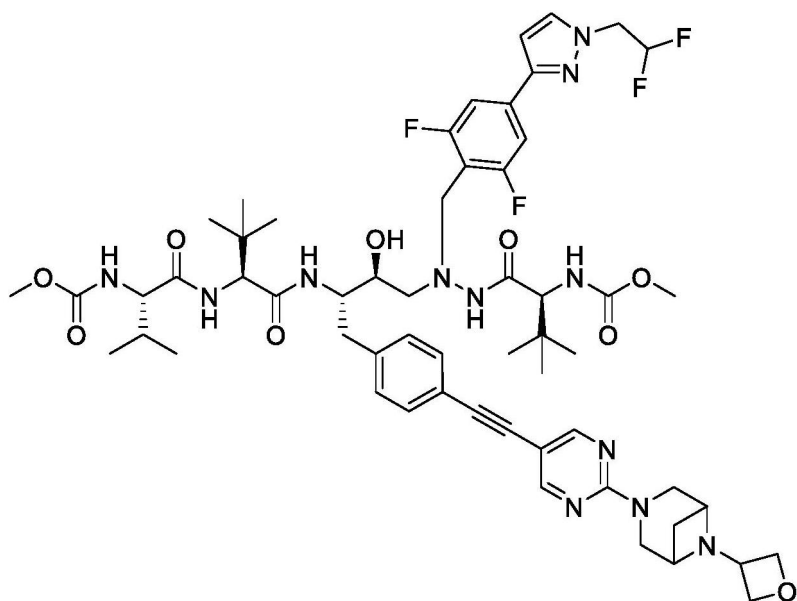
基) 苯基)-3-((S)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-2-(((氧杂环丁-3-基氧基)羰基)氨基)丁酰胺基)丁基)胍基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸氧杂环丁-3酯(220)
 中间体:P4、A4和S7。MS (ESI) m/z 1240.3[M+H]⁺。1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (s, 2H), 8.12 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.45 (t, J=59.8Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 3H), 7.07 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.37-5.21 (m, 2H), 4.92-4.83 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.56 (ddd, J=12.4, 7.3, 5.2Hz, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.33 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.20 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.13-3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.68 (dd, J=12.6, 8.9Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05-0.99 (m, 3H), 0.99-0.93 (m, 3H)。19F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.46, -77.56, -77.78, -96.92 (d, J=59.7Hz), -114.94。



[1436] 实施例221

[1437] ((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(环丙烷甲酰胺基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁酰胺基)-2-羟基-4-(4-((2-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)丁基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)胍基)-4,4,4-三氟-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸甲酯(221)。在2M NaOH水溶液的存在下,将中间体I9用环丙基碳酰氯酰化,然后以类似于实施例1中提供的程序与S7偶联。MS (ESI) m/z 1166.9[M+H]⁺。1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.42 (s, 2H), 8.07 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.44 (t, J=59.7Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.06 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 2H), 4.74-4.68 (m, 3H), 4.21 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.86-2.75 (m, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.79-0.62 (m, 2H)。19F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.41, -77.71, -77.73, -96.95 (dd, J=59.9, 20.5Hz), -114.88。

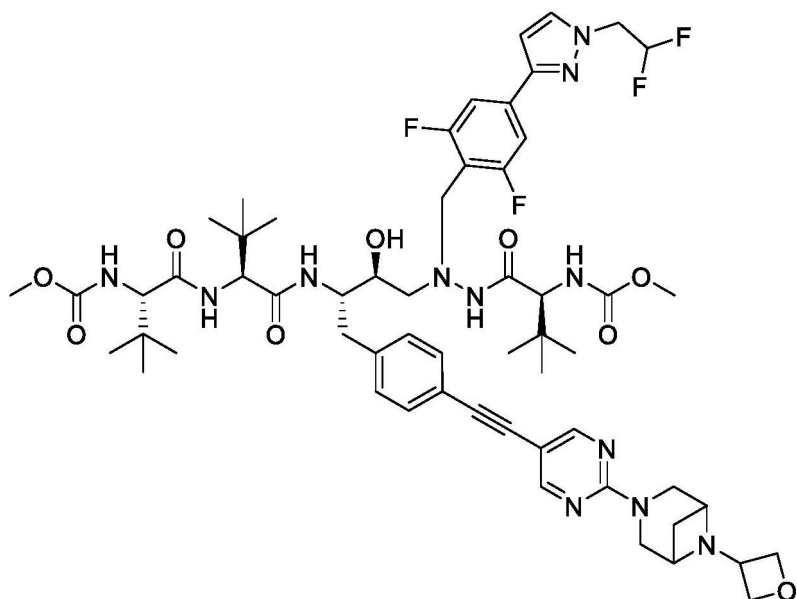
[1438]



[1439] 实施例222

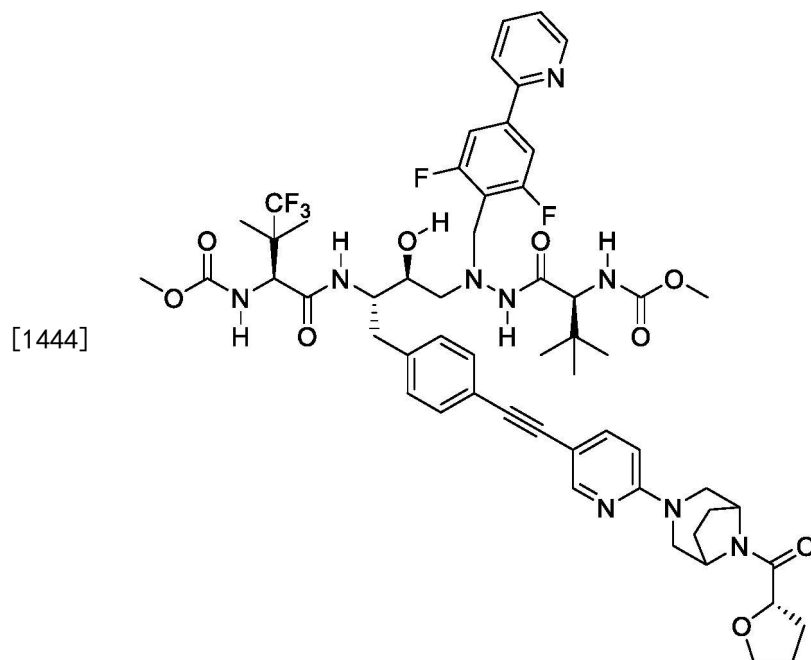
[1440] ((5S,8S,11S,12S,17S)-8-(叔丁基)-14-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-12-羟基-5-异丙基-18,18-二甲基-11-(4-((2-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,9,16-四氧代-2-氧杂-4,7,10,14,15-五氮杂十九烷-17-基)氨基甲酸甲酯(222). MS (ESI) m/z 1147.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.50 (s, 2H), 7.87 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.65 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.13 (tt, J=55.3, 3.9Hz, 1H), 4.58-4.44 (m, 4H), 4.39 (s, 0H), 4.16 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.90-2.66 (m, 3H), 2.06-1.86 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.79 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.72 (d, J=6.8Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz, 甲醇-d₄) δ -77.64, -115.17, -125.29 (dt, J=55.2, 14.2Hz)。

[1441]



[1442] 实施例223

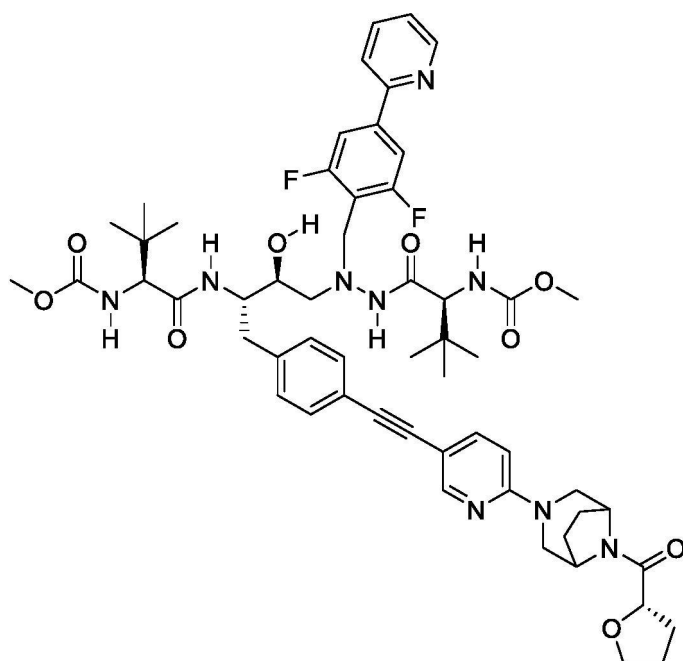
[1443] ((5S,8S,11S,12S,17S)-5,8-二叔丁基-14-(4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-12-羟基-18,18-二甲基-11-(4-((2-(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)嘧啶-5-基)乙炔基)苄基)-3,6,9,16-四氧代-2-氧杂-4,7,10,14,15-五氮杂十九烷-17-基)氨基甲酸甲酯(223). MS (ESI) m/z 1174.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.13 (tt, $J=55.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 2H), 4.74-4.68 (m, 2H), 4.51 (td, $J=14.3, 3.9$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.09-3.94 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.85 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.89-2.66 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.75 (s, 9H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.71, -115.18, -125.29 (dt, $J=55.3, 14.2$ Hz)。



[1445] 实施例224

[1446] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((S)-四氢呋喃-2-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(224). 中间体:P28、I3和S25. MS (ESI) m/z 1104.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.58 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.14-8.01 (m, 2H), 7.93 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.11-3.73 (m, 8H), 3.66 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.13 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.90-2.64 (m, 4H), 2.20-1.67 (m, 10H), 1.05 (s, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.76 (s, 9H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.33, -78.06, -114.28。

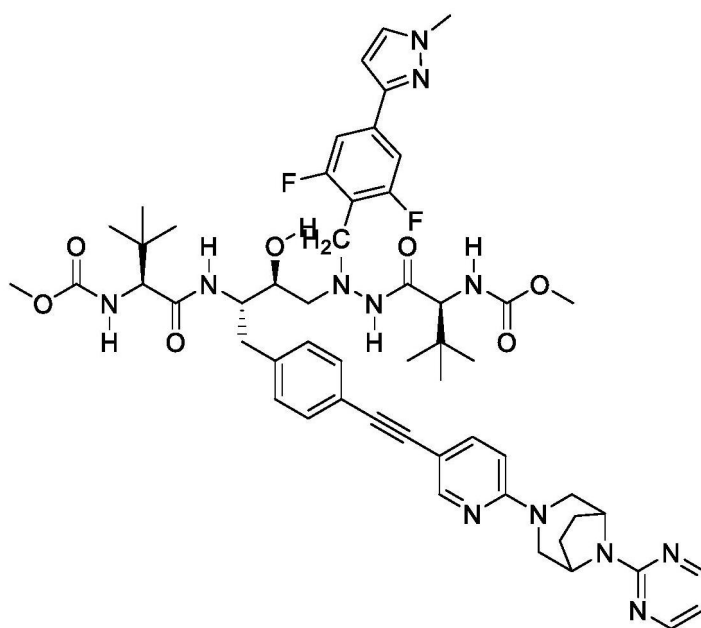
[1447]



[1448] 实施例225

[1449] ((5S,8S,9S,14S) -5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((S)-四氢呋喃-2-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(225). 中间体:P28、I1和S25. MS (ESI) m/z 1050.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.67 (dt, $J=4.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.08-6.89 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.23-3.81 (m, 8H), 3.75 (s, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.32-1.75 (m, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.84 (s, 9H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -78.01, -114.33.

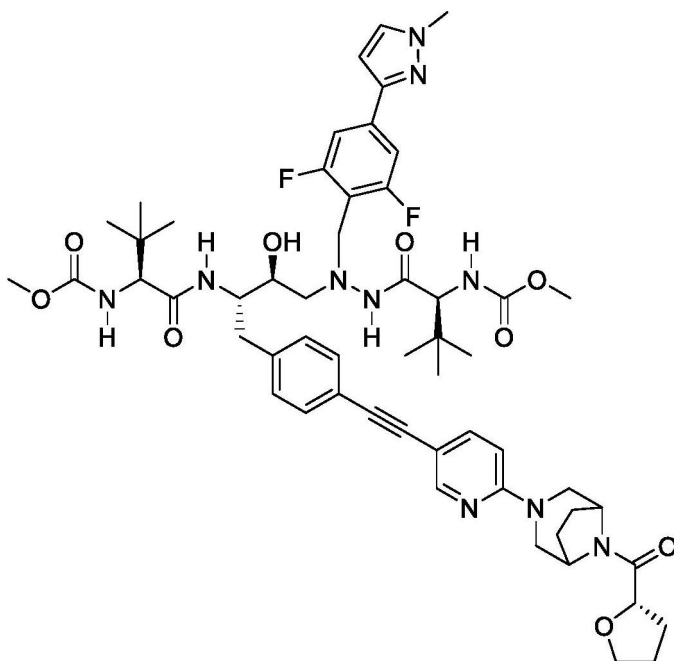
[1450]



[1451] 实施例226

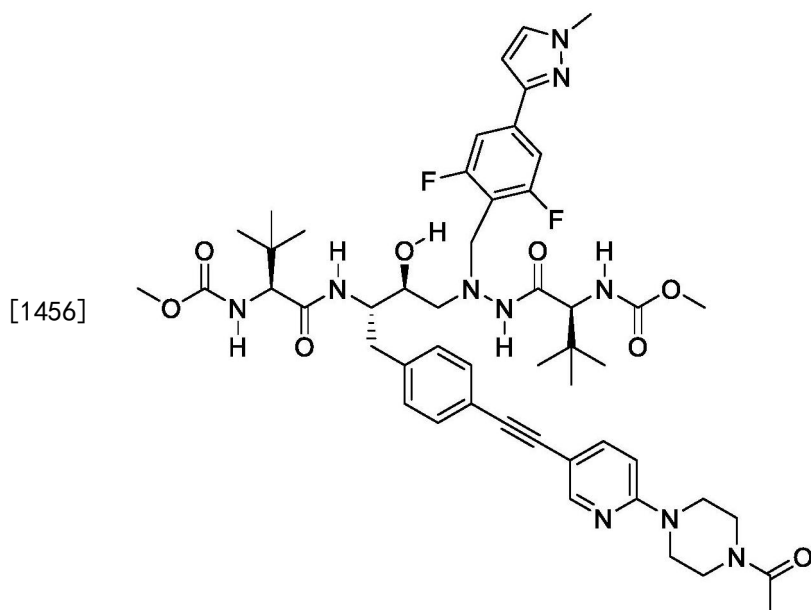
[1452] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-(嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(226). 中间体:I1、P41和S61. MS (ESI) m/z 1033.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 7.14 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.89 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.87-2.62 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.84 (q, $J=7.2, 6.6$ Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.74 (s, 9H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.75, -115.32.

[1453]



[1454] 实施例227

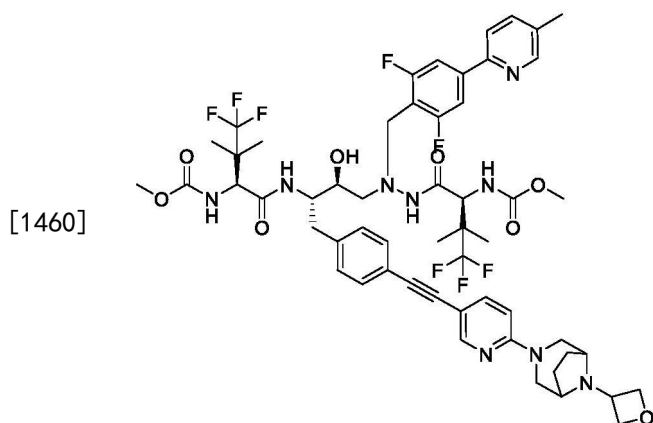
[1455] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-((S)-四氢呋喃-2-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(227). 中间体:I1、P41和S25. MS (ESI) m/z 1053.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.79-7.64 (m, 2H), 7.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.09-3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.90-2.61 (m, 4H), 2.18-1.67 (m, 7H), 0.80 (s, 9H), 0.75 (s, 9H). ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ -77.94, -115.33.



[1457] 实施例228

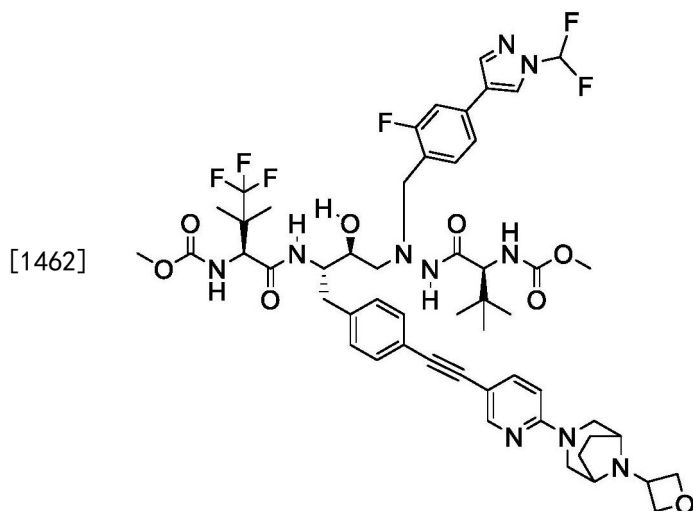
[1458] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-5-(叔丁基)-11-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(228)。中间体:I1和P41。MS(ESI) m/z 971.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.12(dd,J=2.2,0.7Hz,1H), 7.73(d,J=9.4Hz,1H), 7.65(dd,J=9.0,2.3Hz,1H), 7.52(d,J=2.3Hz,1H), 7.32-7.18(m,4H), 7.14(d,J=8.1Hz,2H), 6.88(d,J=9.2Hz,1H), 4.10-3.97(m,2H), 3.90-3.76(m,5H), 3.70-3.50(m,15H), 2.90-2.78(m,2H), 2.72(d,J=7.9Hz,2H), 2.06(s,3H), 0.80(s,9H), 0.75(s,9H)。¹⁹F NMR(377MHz,甲醇-d₄) δ -77.88,-115.32。

[1459] 实施例229



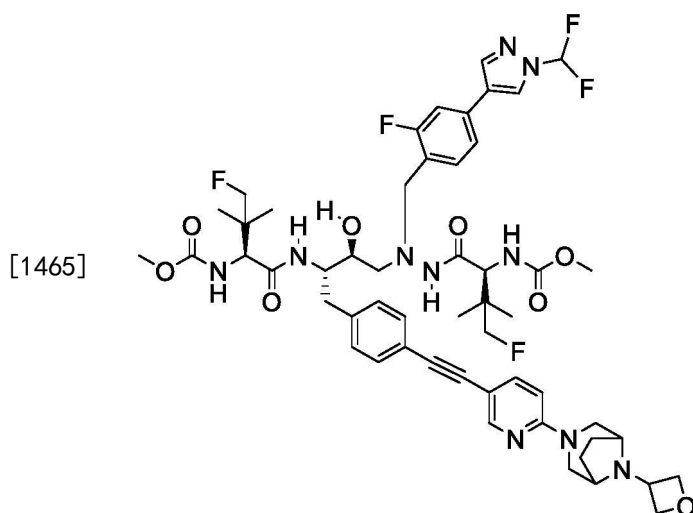
[1461] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(5-甲基吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(229)。中间体:I2、P39、S3。MS(ESI) m/z 1030.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.55(s,1H), 8.29(d,J=2.2Hz,1H), 8.13(d,J=9.4Hz,1H), 8.01-7.87(m,2H), 7.69(dd,J=8.8,2.3Hz,1H), 7.55(d,J=8.4Hz,2H), 7.33(d,J=7.9Hz,2H), 7.22(d,J=8.0Hz,2H), 7.12(d,J=9.9Hz,1H), 6.86(d,J=8.9Hz,1H), 6.79(d,

$J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.40-4.26 (m, 3H), 4.23-4.09 (m, 4H), 3.98 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 3H), 2.80 (t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。



[1463] 实施例230

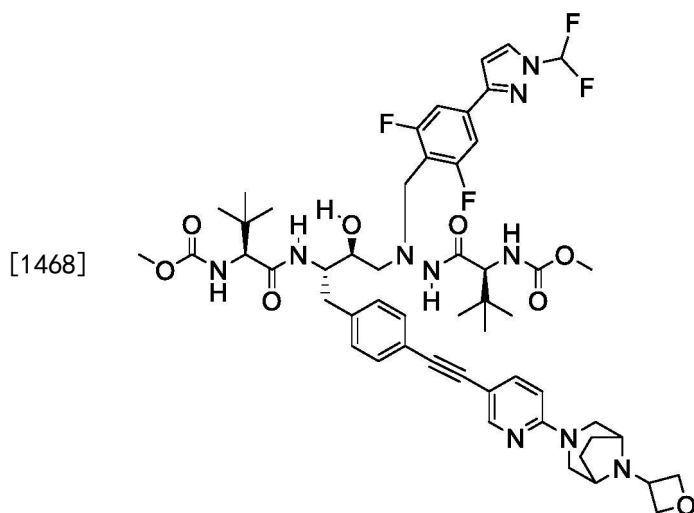
[1464] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I3、P8和S3. MS (ESI) m/z 1083.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.11 (d, $J=21.6\text{Hz}$, 4H), 7.72-7.55 (m, 3H), 7.42-7.29 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.88-6.77 (m, 1H), 4.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.81 (dd, $J=8.2, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 9H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.98-2.70 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.08 (d, $J=22.3\text{Hz}$, 6H), 0.80 (s, 10H)。



[1466] 实施例231

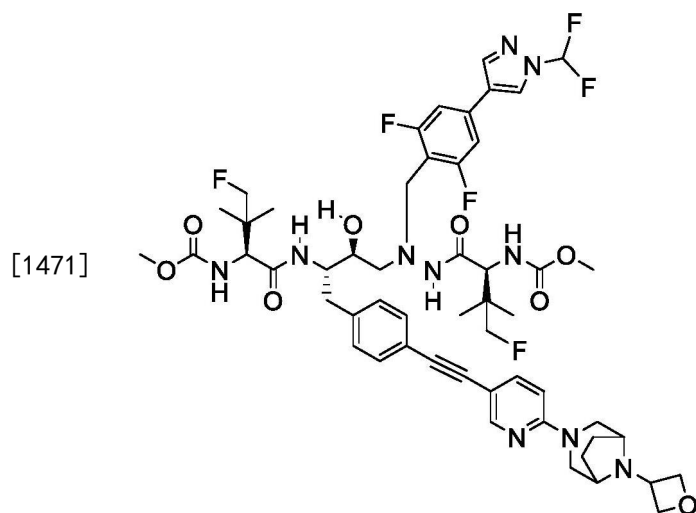
[1467] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苄基)-16-氟-5-

(1-氟-2-甲基丙-2-基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I1a、A7、P8和S3。MS (ESI) m/z 1083.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.48-8.06 (m, 3H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 2H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.82 (dd, $J=8.3, 5.1$ Hz, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.35 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 4.24-3.89 (m, 12H), 3.83-3.59 (m, 8H), 3.39 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 0.92-0.75 (m, 13H)。



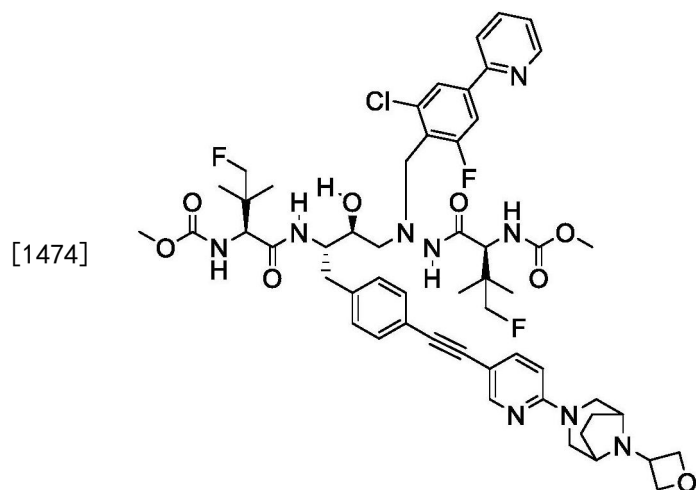
[1469] 实施例232

[1470] ((5S,8S,9S,14S)-5-(叔丁基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I1、P4和S3。MS (ESI) m/z 1047.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 8.09 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 2H), 7.48-7.31 (m, 5H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.30 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 4.18-4.02 (m, 5H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.79-3.63 (m, 9H), 3.35 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.98-2.77 (m, 5H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 0.87 (d, $J=21.8$ Hz, 19H)。



[1472] 实施例233

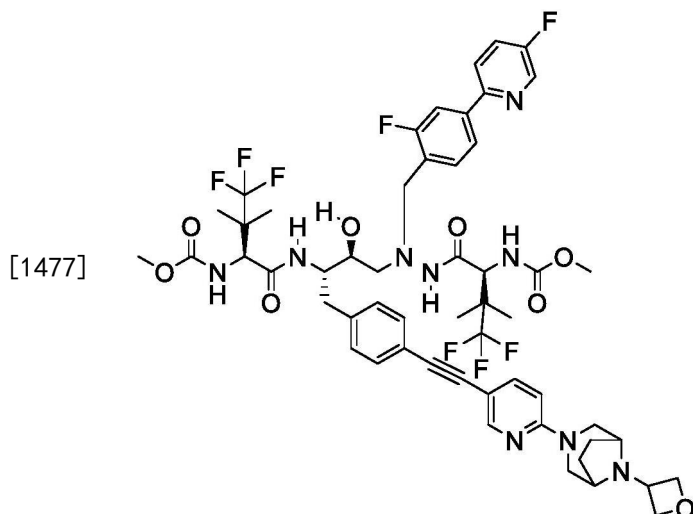
[1473] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氟苄基)-16-氟-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I1a、A7、P7和S3. MS (ESI) m/z 1084.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 7H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 4.25-3.89 (m, 13H), 3.67 (d, $J=8.3$ Hz, 8H), 3.37 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.95-2.78 (m, 4H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 0.95-0.83 (m, 13H).



[1475] 实施例234

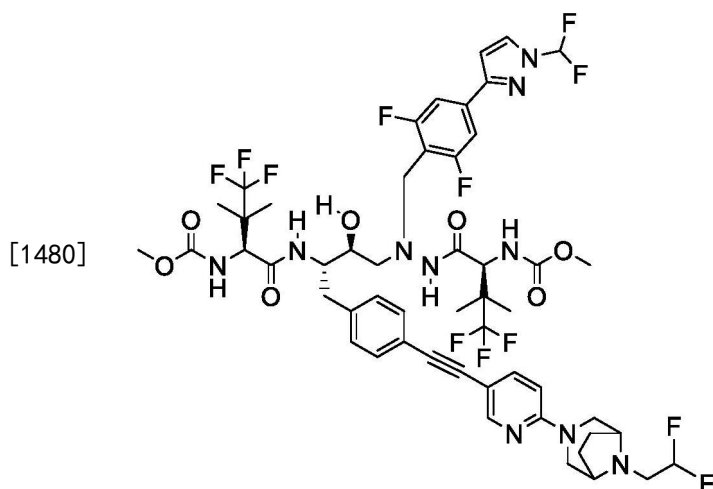
[1476] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-氯-6-氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16-氟-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I1a、A7、P26和S3. MS (ESI) m/z 1060.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 7.91 (q, $J=13.2, 11.5$ Hz, 4H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz,

2H), 4.81 (dd, $J=8.3, 5.0$ Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 4.30-3.96 (m, 12H), 3.73 (s, 1H), 3.66 (d, $J=16.2$ Hz, 6H), 3.38 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.99-2.78 (m, 5H), 2.23 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 0.93-0.81 (m, 13H)。



[1478] 实施例235

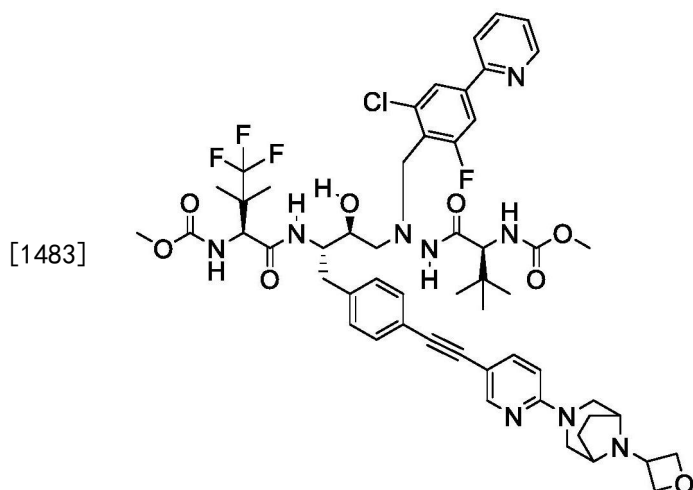
[1479] ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-三氟-11-(2-氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I2、P14和S3. MS (ESI) m/z 1116.4 $[M+H]^+$ 。



[1481] 实施例236

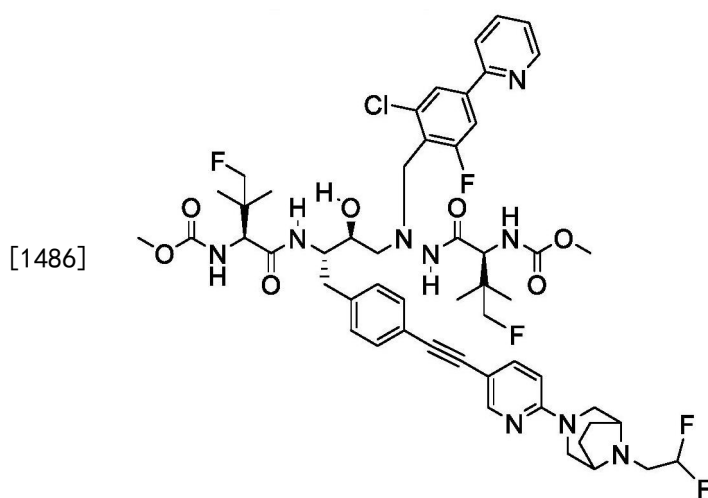
[1482] ((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(2,2-二氟乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2,6-二氟苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: P4、A3和S63. MS (ESI) m/z 1078.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29-8.24 (m, 1H), 8.18-8.08 (m, 2H), 7.74-7.61 (m, 3H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 7H), 3.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=10.7$ Hz, 10H), 3.42 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 2.95-2.73 (m,

4H), 2.29 (d, J=10.5Hz, 2H), 2.08 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.20-1.08 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。



[1484] 实施例237

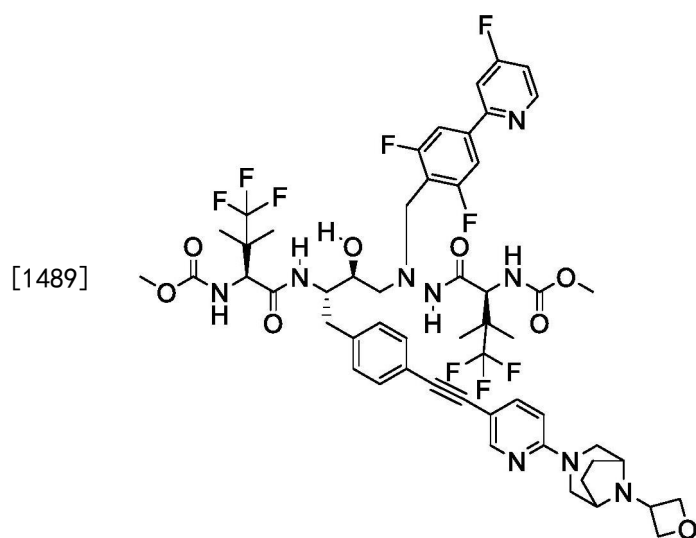
[1485] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-氯-6-氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I3、P26和S3. MS (ESI) m/z 1060.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.92 (dd, J=18.0, 8.2Hz, 3H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.42 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.81-4.76 (m, 3H), 4.46-4.23 (m, 5H), 4.18-4.03 (m, 5H), 3.68 (s, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (d, J=14.0Hz, 3H), 2.96-2.75 (m, 4H), 2.23 (d, J=10.2Hz, 2H), 2.08 (d, J=8.7Hz, 2H), 1.12 (d, J=16.0Hz, 7H), 0.84 (s, 10H)。



[1487] 实施例238

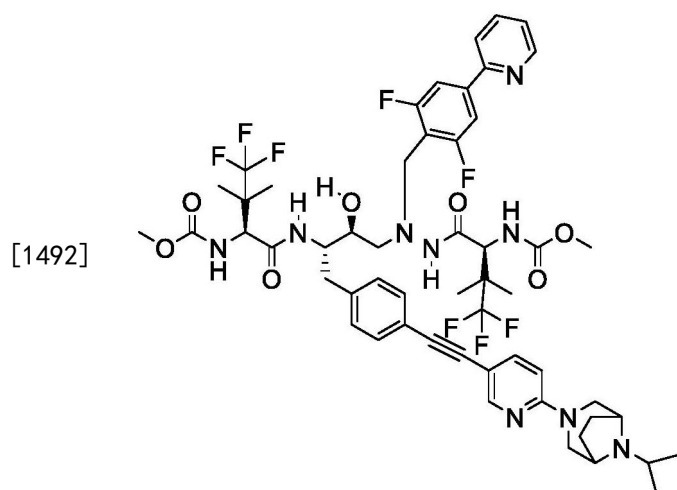
[1488] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-氯-6-氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-8-(4-((6-(8-(2,2-二氟乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-16-氟-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I1a、A7、P26和S63. MS (ESI) m/z 1068.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.00-7.82 (m, 4H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.88 (d, J=

8.9Hz, 1H), 4.31-3.95 (m, 15H), 3.66 (d, J=15.6Hz, 10H), 3.43 (d, J=13.4Hz, 2H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.08 (t, J=7.0Hz, 2H), 0.96-0.80 (m, 14H)。



[1490] 实施例239

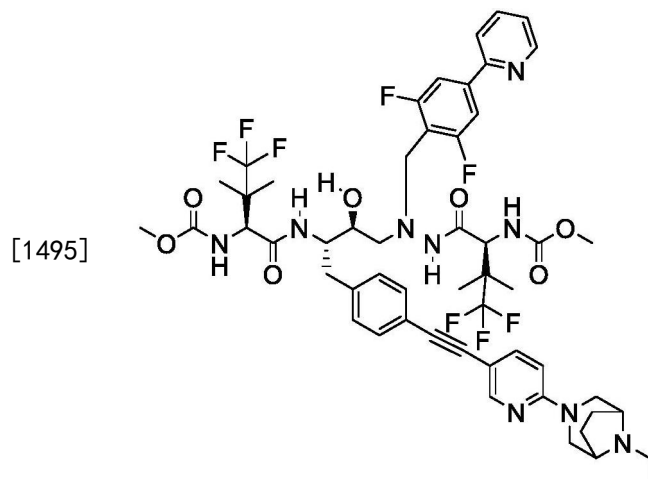
[1491] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I2、P15和S3. MS (ESI) m/z 1134.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (dd, J=8.6, 5.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.78-7.61 (m, 5H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.85 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.33 (dd, J=19.5, 12.0Hz, 4H), 4.17 (d, J=14.3Hz, 5H), 3.98 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.67 (d, J=16.2Hz, 8H), 3.38 (d, J=13.8Hz, 2H), 2.96-2.75 (m, 5H), 2.23 (d, J=11.2Hz, 2H), 2.08 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.18-1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。



[1493] 实施例240

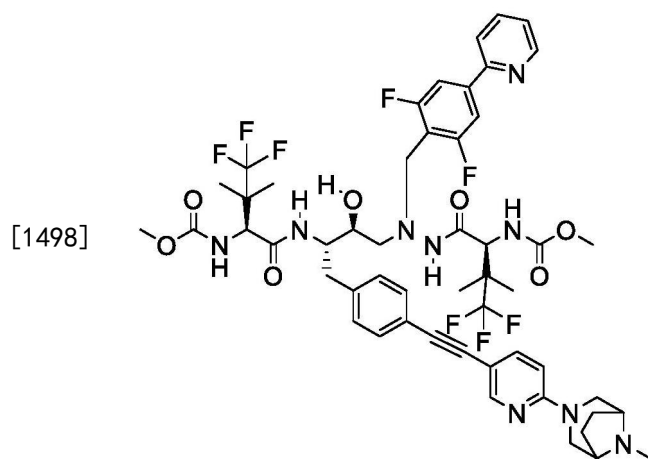
[1494] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-8-(4-((6-(8-异丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六

烷-14-基)氨基甲酸甲酯.中间体:I2、P28和S22。MS (ESI) m/z 1102.1 $[M+H]^+$ 。



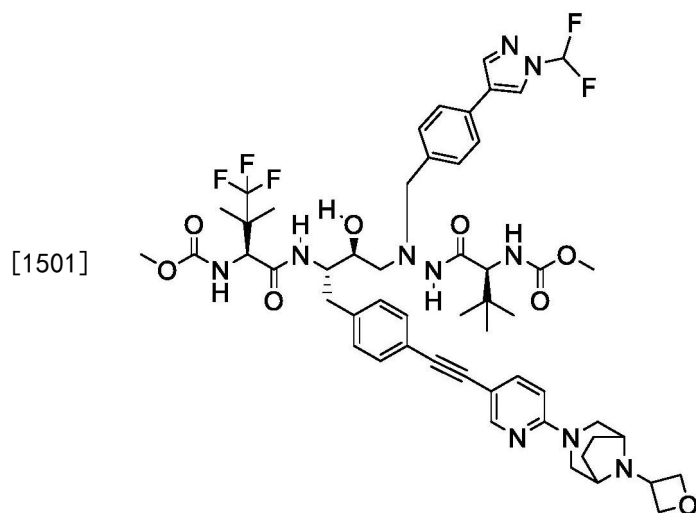
[1496] 实施例241

[1497] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-8-(4-((6-(8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯.中间体:I2、P28和S21。MS (ESI) m/z 1088.1 $[M+H]^+$ 。



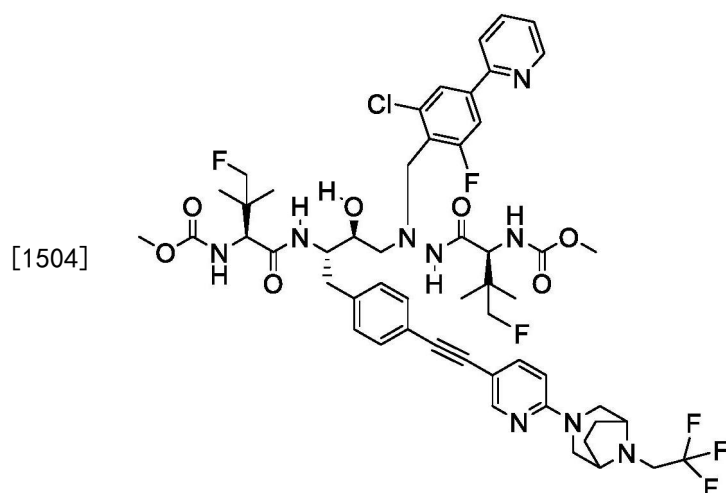
[1499] 实施例242

[1500] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16,16,16-三氟-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯.中间体:I2、P28和S20。MS (ESI) m/z 1074.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=19.0, 11.6$ Hz, 3H), 4.20-4.06 (m, 5H), 3.98 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=21.3$ Hz, 8H), 3.26 (s, 1H), 2.91 (d, $J=7.9$ Hz, 7H), 2.31 (s, 2H), 2.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.19-1.10 (m, 11H), 1.03 (s, 3H)。



[1502] 实施例243

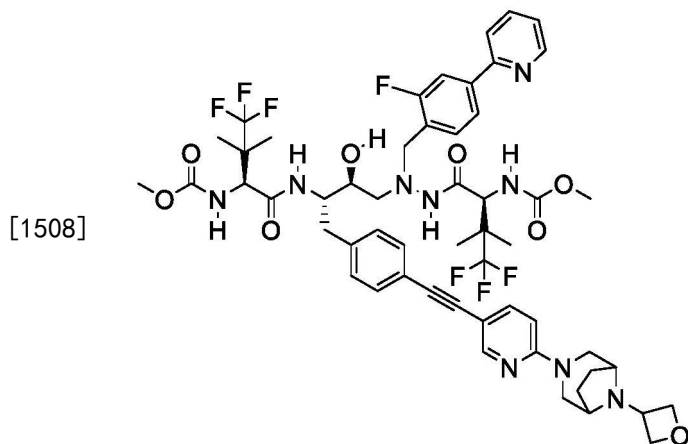
[1503] ((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I3、P9和S3. MS (ESI) m/z 1065.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.39-8.28 (m, 2H), 8.08 (d, $J=26.3$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.88-6.73 (m, 2H), 4.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=8.2, 5.0$ Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.37 (t, $J=13.2$ Hz, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (t, $J=10.7$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=10.5$ Hz, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.38 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=11.1$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.76 (s, 10H)。



[1505] 实施例244

[1506] ((5S,8S,9S,14S)-11-(2-氯-6-氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-16-氟-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-9-羟基-15,15-二甲基-3,6,13-三氧代-8-(4-((6-(8-(2,2,2-三氟乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯. 中间体: I1a、A7、P26和S62. MS (ESI) m/z 1086.4 $[M+H]^+$. 1H NMR

(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.67-8.62 (m, 1H), 7.99-7.80 (m, 5H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.44 (dd, J=7.1, 5.1Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.30-3.96 (m, 10H), 3.90 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.84 (d, J=11.5Hz, 2H), 3.77-3.46 (m, 10H), [1507] 3.23-3.11 (m, 3H), 2.99-2.80 (m, 5H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.78 (t, J=7.1Hz, 2H), 0.95-0.80 (m, 12H)。



[1509] 实施例245

[1510] ((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-三氟-11-(2-氟-4-(吡啶-2-基)苄基)-9-羟基-15,15-二甲基-8-(4-((6-(8-(氧杂环丁-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)乙炔基)苄基)-3,6,13-三氧代-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-2-氧杂-4,7,11,12-四氮杂十六烷-14-基)氨基甲酸甲酯(ABC). 中间体:I2、P29和S3。MS (ESI) m/z 1098.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65-8.61 (m, 1H), 8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.92 (dd, J=18.5, 7.8Hz, 2H), 7.75-7.62 (m, 4H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.96 (t, J=7.6Hz, 3H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.53-4.12 (m, 10H), 3.99 (d, J=13.7Hz, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (d, J=14.0Hz, 2H), 2.86 (dd, J=31.3, 7.8Hz, 4H), 2.22 (d, J=10.8Hz, 2H), 2.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.18-1.05 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。

[1511] 4.生物测定

[1512] MT-4HIV测定.

[1513] 以高通量384孔测定形式测试化合物抑制MT-4细胞中HIV-1 (IIIB) 复制的能力。在384孔聚丙烯板上将化合物在DMSO中进行系列稀释(1:3), 并进一步使用Biotek Micro Flow和Agilent ECHO声分配器将其稀释200倍到完全RPMI培养基(10%FBS, 1%P/S)中。每个板含有至多8种测试化合物, 具有阴性(无药物对照)和5uM AZT阳性对照。用10uL RPMI (模拟感染)或新鲜的1:250稀释的HIV-1 (IIIB)浓缩病毒原液预感染MT-4细胞。将感染和未感染的MT-4细胞在完全RPMI培养基中进一步稀释, 并使用Micro Flow分配器添加到每个板中。在加湿和温度控制的培养箱(37℃)中培养5天后, 将Cell Titer Glo (Promega)添加到测定板中以定量荧光素酶的量。 EC_{50} 和 CC_{50} 值定义为导致发光信号降低50%的化合物浓度, 并使用S型剂量响应模型进行计算以生成曲线拟合。某些化合物的数据记录在下表1中。

[1514] MT-4HIV高分辨率抗病毒测定

[1515] 测定方案与针对MT-4抗病毒测定所描述的方案相同, 但有以下变化: 每种药物以2

个系列,一式四份运行,每个系列的起始浓度不同,并在板上进行19次1.5倍稀释。这导致每种化合物具有40个数据点的抑制曲线。在Graph Pad Prism (San Diego, CA) 中分析数据并确定Hill系数。 EC_{95} 由式 $EC_{95} = (19)^{1/\text{Hill系数}} \times EC_{50}$ 确定。测定某些化合物的HD值,并在下表5中作为说明性实例报告。

[1516] 肝微粒体稳定性实验方案

[1517] 测试化合物和一种对照化合物(维拉帕米)一式三份地在3种不同的物种中进行测试。

[1518] 一般条件:

[1519] 测试化合物浓度:1uM;蛋白质浓度:0.5mg/mL(针对狗、大鼠和人肝微粒体);辅因子:NADPH-再生系统(NRS)溶液;时间点:2,12,25,45和65分钟。

[1520] 反应组合物(在每个培养孔中)含有:

[1521] 5uL化合物(50uM储备溶液,50:50ACN:H₂O)

[1522] 25uL NRS溶液

[1523] 6.25uL 20mg/mL肝微粒体

[1524] 213.75uL 100mM KP04,pH 7.4

[1525] -----

[1526] 250uL总体积

[1527] 在37℃的培养温度下,通过添加NADPH再生系统开始反应,在每个时间点,将25uL的反应溶液移出并添加至具有225uL淬灭溶液(50%MeOH,25%ACN,25%H₂O和200nM拉贝洛尔作为内标)的板中。将板涡旋后,离心30分钟以去除蛋白质。将约100μL上清液移至新板中,并用150μL水稀释。将约20μL混合物注入LC/MS/MS系统中,以监测化合物的响应。体外测得的t_{1/2}用于计算Cl_{int}值。数据显示在以下表1和图1中。

[1528] 表1

[1529]

化合物	EC ₅₀ (nM)	经预测大鼠 Cl. (L/H/kg)	经预测狗 Cl. (L/H/kg)	经预测人 Cl. (L/H/kg)
1	-	-		-
2	2.64			
3	6.95			
4	2.82			
5	4.37			
6	3.56	0.22		<0.11
7	3.61	0.21		<0.11
8	2.46			
9	10.13			

[1530]

10	3.46			
11	3.72	0.18		0.18
12	3.11			
13	6.3			
14	4.39	1.13		0.66
15	4.22			
16	4.64	0.45		<0.11
17	7.24			
18	5	1.03		0.13
19	8.43	0.29		<0.11
20	4.39	0.18		0.34
21	2.32			
22	3.24			
23	4.82	0.22	0.21	<0.11
24	3.82			
25	3.19	1.41		0.16
26	4.24	1.6		<0.11
27	3.5			
28	4.56			
29	4.02			
30	4.44			
31	3.06	0.75		<0.11

[1531]

32	2.65	0.59		<0.11
33	4.71			
34	5.26			
35	3.54	2.1	1.74	<0.11
36	3.68	0.27		<0.11
37	6.75	0.32		<0.11
38	6.13			
39	2.57	0.54		0.15
40	3.89	0.5		0.13
41	3.58			
42	3.18			
43	2.87	1.01	1.66	0.16
44	3.97	2.54		0.13
45	2.56	0.92		<0.11
46	4.34	0.19	1.64	<0.11
47	7.18			
48	114.29	0.18		<0.11
49	37.3			
50	4.31	<0.18		<0.11
51	2.8			<0.11
52	8.15	<0.18		0.14
53	2.98	0.2		0.51

[1532]

54	8.47			
55	4.44			
56	3.59	0.19	1.47	0.17
57	2.91	<0.18		<0.11
58	4.79	0.24		<0.11
59	3.38	0.83		0.6
60	3.42	0.65		0.12
61	4.11	<0.18		<0.11
62	8.83			
63	4.25	0.2	0.86	<0.11
64	5.4			
65	7.7			
66	14.52			
67	6.25	1.43		0.41
68	7.25	0.61		<0.11
69	3.24	<0.18		<0.11
70	4.79	<0.18		<0.11
71	3.37	<0.18	0.47	<0.11
72	5.19	<0.18		0.14
73	4.72	<0.18		0.13
74	6.79	0.2	1.53	0.17
75	3.41	0.21		<0.11

[1533]

76	3.53			
77	2.49	0.25		<0.11
78	6.27	<0.18		<0.11
79	3.53	<0.18		<0.11
80	3.13			
81	4.39	0.39		<0.11
82	4.4	0.44		0.82
83	17.25			
84	3.23			
85	3.78	0.19		0.13
86	2.61	<0.18		<0.11
87	4.26	0.23		0.13
88	4.57	<0.18	1.63	<0.11
89	3.32	<0.18	1.67	<0.11
90	3.45	0.67		0.14
91	3.69			
92	3.72			
93	2.49	1.13		0.19
94	2.57			
95	2.44	1.39		0.38
96	2.33			
97	4.54	0.31		0.46

[1534]

98	4.97	0.65		0.26
99	7.96	0.26		<0.11
100	7.96			
101	4.22	<0.18		<0.11
102	5.68	<0.18		0.18
103	4.84	0.32		0.16
104	4.97			
105	3.16			0.39
106	4.04			
107	2.23			1.1
108	7.23			
109	59.71			
110	30.8			
111	7.22			
112	4.45	0.32		<0.11
113	6.01			
114	5.1	0.28		<0.11
115	3.19	<0.18		0.12
116	2.79	0.39		0.19
117	4.15			
118	10.61			
119	3.66	0.27	1.35	<0.11

[1535]

120	5.36	0.53		0.14
121	3.31	<0.18		<0.11
122	4.57			<0.11
123	4.16	<0.18		<0.11
124	6.32	0.5		<0.11
125				
126	4.13	<0.18		0.45
127	4.19	1.3		0.54
128	3.16	0.37		0.15
129	3.62			<0.11
130	3.41	<0.18		0.32
131	5.24			<0.11
132	18.24			
133	3.44	<0.18		<0.11
134	5.52	<0.18		<0.11
135	3.64			
136	3.85			
137	3.31			
138	2.32	0.95		0.17
139	3.92			
140	5.09			
141	6.68			

[1536]

142	8.78			
143	7.79			
144	5.12			0.95
145	5.06			<0.11
146	8.17			<0.11
147	6.79			<0.11
148	6.95			
149	8.3			
150	5.86			
151	4.82			
152	6.16			
153				
154	4.81	<0.18		<0.11
155	8.95			
156	17.04			
157	4.53			
158	4.37	0.22		<0.11
159	3.83			<0.11
160	5700			
161	14			<0.11
162	12.25			
163	2.32			<0.11

[1537]

164	7.89			
165	4.05	3.2		0.56
166	7.06			
167	4.97			<0.11
168	5.48	2.42		0.19
169	6.76			
170	4.13	<0.18		<0.11
171	4.59	0.215	0.27	<0.11
172	5.86			
173	2.55	1.2		<0.11
174	2.33	0.69		0.18
175	2.17	0.7		0.67
176	3.36	0.75		<0.11
177	8.12			
178	10.32			
179	3.55	0.27		0.33
180	3.69	<0.18		<0.11
181	8.5			
182	8.82			
183		-		-
184	3.66	<0.18		<0.11
185	2.58	0.31		0.32

[1538]

186	4.74			<0.11
187	4.7			
188	9			
189	5.47			
190	7.06			
191	17.42			
192	2.89	0.36	1.04	0.22
193	2.78			
194	7.2			
195	2.76	0.52		0.12
196	10.54			
197	2.61	0.32		<0.11
198	2.19	0.33		<0.11
199	2.72	0.48	0.91	<0.11
200	4.36	0.19		<0.11
201	2.67	0.49		0.27
202	9.67			
203	5.02	1.09		0.32
204	3.18	0.48		0.19
205	5.25			
206	3.7	1.03		0.41
207	2.46	0.92		0.25

[1539]

208	2.51	0.74		0.16
209	3.19	1.21		1.12
210	14.98	<0.18		0.18
211	5.75			
212	4.97	0.33		0.33
213	4.86			
214	12.33	<0.18		<0.11
215	18.21			
216	114.29			
217	113.31			
218	2.99	0.45		0.92
219	4.1	0.24	0.19	<0.11
220	7.66	0.34	0.46	<0.11
221	4.49	0.28	0.14	<0.11
222	12.93			
223	12.88			
224	4.12			
225	4.26			
226	14.93			
227	2.9			
228	1.66			
229	7.86	0.26		<0.11

[1540]

230	3.97			
231	2.77			
232	2.47			
233	2.71	<0.18		<0.11
234	2.54			
235	16.74			
236	37.03			
237	4.89			
238	12.3			
239	4.45	<0.18		<0.11
240	5.62			
241	6.57			
242	3.45			
243	5.32			
244	19.53			
245	3.59			
DRV		2.8	1.2	1.2
ATV		3.7	1.4	1.07

[1541] 3H经预测人清除率测定：

[1542] 对于某些化合物，制备了氟化类似物 (H3)，以采用提高的分辨率来进一步确定其经预测的人清除率。这些研究如上所述使用氟化类似物进行。这些化合物的数据可在下表2中找到，并在图1中进行报告 (注意ATV和DRV未氟化)。

[1543] 表2

[1544]

化合物	3H经预测人Cl.
23	0.07
36	0.1

46	0.04
51	0.11
58	0.05
88	0.08
73	0.09
75	0.11
89	0.08
101	0.08
112	0.11
153	0.43
170	0.05
171	0.02
173	0.14
176	0.09
199	0.15
208	0.11
239	0.13

[1545] 药代动力学分析

[1546] 狗PK

[1547] 对于IV输注施用,在5%EtOH、55%PEG 300和40%水(pH 2,HCl)中配制测试化合物,对于口服给药,在5%乙醇、55%PEG 300、1%吐温80和39%水(pH 2)中配制测试化合物。每个给药组由三只非幼稚的雄性比格犬组成。给药时,动物的体重在9至12kg之间。在剂量施用前将动物禁食过夜,并且在给药后至多禁食四个小时。通过静脉内输注30分钟来施用测试物品。根据每只动物的体重调节输注速率以递送0.5或1.0mg/kg的剂量。对于口服给药组,以2mL/kg的体积剂量通过口服管饲法施用测试物品。

[1548] 对于IV给药组,在给药前和给药后0.25、0.48、0.58、0.75、1.0、1.5、2、4、8、12和24小时自每只动物采集连续静脉血样品(每次约1.0mL);对于口服给药组,在给药前、给药后0.25、0.50、1、2、4、6、8、12和24小时采集血样。将血样收集到含有EDTA-K2作为抗凝剂的Vacutainer™管中,并立即置于湿冰上,等待离心分离血浆。使用LC/MS/MS方法测量血浆中测试化合物的浓度。对血浆浓度-时间数据进行非房室药代动力学分析。某些化合物的数据记录在图2和以下表3中。VSS=表观分布容积,t_{1/2}=半衰期,F=口服生物利用度。

[1549] 表3

[1550]

化合物	狗 IV CL (L/HR/KG)	狗 IV VSS (L/KG)	狗 IV T1/2 (HR)	狗 PO F (%)	狗 PO 剂量 (mg/kg)
58	0.47	6.34	13.8	18	2
63	0.28	2.4	8.16		
170	1.39	4.35	7.62	2.45	2
171	0.26	3.12	13.4	23	2
DRV	2.7	0.87	0.37	38	2
ATV	1.0	0.90	1.3	48	10

[1551] 大鼠PK:

[1552] 在5%乙醇,55%PEG 300和40%水(pH 2)中配制用于IV输注的测试物品,并在5%乙醇,55%PEG 300、1%吐温80和39%水(pH 2)中配制用于口服施用的测试物品。每个给药组由3只雄性幼稚SD大鼠组成。给药时,动物体重在0.27至0.32kg之间。在剂量施用前将动物禁食过夜。在30分钟内通过静脉输注施用测试物品。根据每只动物的体重调整输注速度,以递送0.5或1.0mg/kg的剂量。对于口服给药组,通过口服管饲施用向动物施用测试物品。对于IV给药组动物,在给药前和给药后0.25、0.48、0.58、0.75、1.5、3、6、8、12和24小时采集连续静脉血样品(每次约0.30mL)。对于口服组动物,在给药前、给药后0.25、0.50、1、2、4、6、8、12和24小时采集血样。将血样收集到含有EDTA-K2作为抗凝剂的Vacutainer™管中,并立即置于湿冰上,等待离心分离血浆。使用LC/MS/MS方法以测量血浆中测试化合物的浓度。对血浆浓度-时间数据进行非房室药代动力学分析。

[1553] 某些化合物的数据相应报告在表4和图3中。

[1554] 表4

[1555]

化合物	大鼠 IV CL (L/HR/KG)	大鼠 IV VSS (L/KG)	大鼠 IV T1/2 (HR)	大鼠 PO F (%)	大鼠 PO 剂量 (mg/kg)
36	0.32	5.99	15.7	16.4	2.5
46	0.45	4.22	9.22	13	2.5
56	0.85	7.44	8.77	34.1	2.5
57	0.36	2.45	6.28	23.2	2.5
58	0.48	6.68	12.8	37.2	2.5
61	0.43	6.5	12.9	18.5	2.5
63	0.42	5.46	11.9	19	2.5
71	0.9	7.26	9.27	24.6	2.5
73	0.32	3.34	9.43	35	2.5

[1556]

74	0.39	5.07	11.6	35.8	2.5
79	0.77	4.07	5.13	13.1	2.5
89	0.3	3.53	10.2	44.2	2.5
101	0.48	6.07	10	38.4	2.5
130	0.39	5.27	11.5	55.7	2.5
170	0.35	3.32	9.38	36.6	2.5
171	0.32	8.11	22.5	39	2.5
180	0.39	0.52	2.81	4.29	2.5
199	0.46	1.07	2.09	14.7	2.5
221	0.32	4.41	11.5	19.9	2.5
239	0.4	5.49	12.9	26.3	2.5
DRV	2.2	0.73	0.32	24	2.0
ATV	2.7	0.87	0.37	38	5.0

[1557] 蛋白酶抗性筛选.

[1558] 在测量对细胞病变效应 (CPE) 的保护作用的5天的多周期细胞生存力测定中确定针对某些化合物的药物 EC_{50} 值对比PI抗性突变病毒。简言之,通过在37℃下轻轻摇动培养物3小时用WT或突变病毒以 2×10^6 个细胞/mL的密度,以0.01的感染复数(MOI)批量感染MT-2细胞,然后一式三份加入96-孔板(Corning Life Sciences, Tewksbury, MA, USA)。在含10点、3倍系列药物稀释(最终DMSO浓度0.5%)的完全RPMI培养基中,在5%CO₂中于37℃下培养细胞5天。此后,将100μL CellTiter-Glo试剂(Promega, Madison, WI, USA)添加到每个孔中,并在EnVision读板仪(Perkin-Elmer, Inc., Waltham, MA, USA)上定量发光信号。定义为诱导50%保护免受HIV诱导的细胞杀伤的药物浓度的 EC_{50} 值计算自使用XLFit™软件(IDBS, Ltd., Guildford, Surrey, UK)和非线性回归分析一式四份进行的至少三个独立实验。作为说明性示例,相比于其他HIV蛋白酶抑制剂(阿扎那韦和地瑞那韦)的与实施例58化合物(GSPI1)相关的数据显示在以下图4中。

[1559] MT-2细胞病毒突破试验测定。

[1560] 用HIV-1_{III}(Advanced Biotechnologies, Eldersburg, MD, USA)以相对较高的感染复数(MOI=0.05)感染MT-2细胞3小时,并以每孔 2×10^5 个细胞接种于24孔板中。16小时后,将药物以其 EC_{50} 值的固定倍数添加到最少一式四份孔中。每3-4天,将细胞稀释(1:5)到新鲜制备的细胞培养基中,该培养基含有的药物浓度为 EC_{50} 值的相同倍数,并在32天时期内监测病毒诱导的细胞病变效应(CPE)。从显示>80% CPE的孔中收获无细胞的病毒上清液,并保持在-80℃下冷冻直至进一步分析。作为说明性示例,相比于其他HIV蛋白酶抑制剂(阿扎那韦,地瑞那韦)的与实施例58化合物(GSPI1)相关的数据显示在以下图5中。

[1561] 突破性病毒的基因型分析。

[1562] 使用Qiagen病毒RNA分离试剂盒(Qiagen, Valencia, CA, USA)自从每个CPE阳性和p24阳性孔获得的无细胞上清液中纯化总RNA。通过一步RT-PCR(Qiagen)扩增每种药物所靶向的编码区,并对产物进行DNA测序。通过使用Sequencher(Gene Codes Corp., Ann Arbor, MI, USA)与输入的病毒序列比对鉴定序列变化,并确定氨基酸取代。

[1563] 平衡透析测定

[1564] 混合血浆(来自至少3位男性和3位女性)来自Bioreclamation IVT。EDTA钠用作抗凝剂。将10%血浆稀释在0.133M磷酸盐缓冲液中,该缓冲液由1.5% (w/v) EDTA钠组成。

[1565] 由吉利德科学公司的生物学部门提供包含10%FBS的RPMI细胞培养基。

[1566] 血浆蛋白结合测定:使用Dianorm平衡透析仪(Harvard Apparatus, Holliston MA)一式两份或一式三份进行研究,每个室由半透膜(工作直径为2.4cm)组成,其分离两个1mL PTFE半室(Weder HG, Schildknecht J, Kesselring P. A new equilibrium dialyzing system. American Laboratory. 1971;10:15-21)。在研究之前,将透析膜在0.133M磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中浸泡约一小时。将10%血浆和掺有1μM化合物的细胞培养基(1mL)放入组装的透析室的相对侧,然后将透析室在37℃水浴中缓慢旋转。平衡期过后,将两侧含基质的样品排入预先称重的聚丙烯管中。透析后,将10%血浆样品转移至含有1mL空白细胞培养基的离心管中。将透析后的细胞培养基样品转移至含有1mL 10%空白血浆的离心管中。测量并记录所有样品的重量,以计算体积偏移和回收率。

[1567] 通过用四倍体积的含有LC-MS内标物的90% (v/v) 乙腈,10% (v/v) 甲醇处理以使样品脱蛋白。将样品在4℃下以15,000rpm离心15分钟,然后移出200μL上清液等分试样并与

等体积的水混合。将样品涡旋2分钟,然后对等分试样(10 μ L)进行LC-MS/MS分析。

[1568] 数据分析

[1569] 使用以下公式计算血浆与细胞培养基中分析物的结合比率:

[1570] 比率= $C_{10\% \text{血浆}}/C_{\text{CCM}}$

[1571] 其中分别地, $C_{10\% \text{血浆}}$ 为透析后10%血浆浓度(由PAR确定), C_{CCM} 为透析后细胞培养基浓度(由PAR确定)。针对每种浓度用重量分析法校正透析过程中透析室中液体体积的变化。

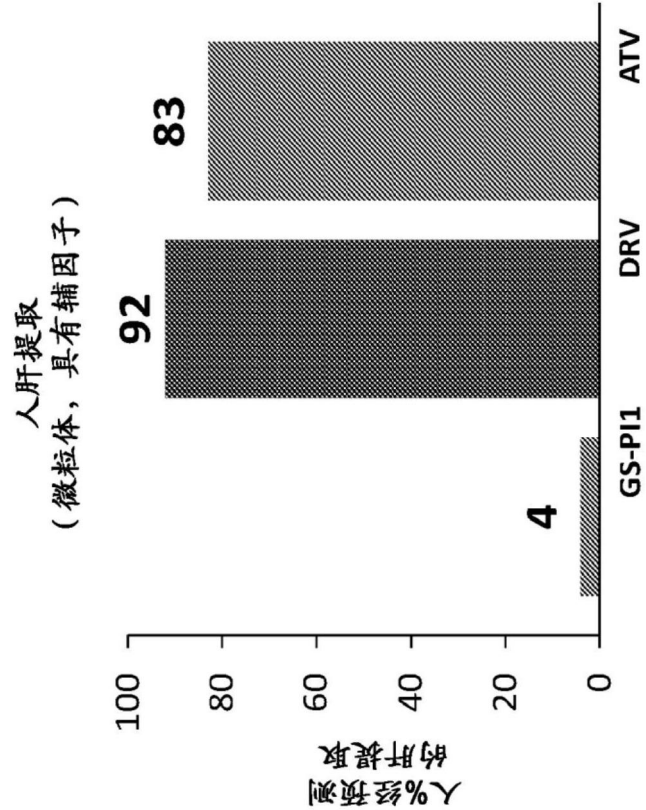
[1572] 蛋白酶Ki测定

[1573] 使用具有荧光读数的酶促测定法来测定抑制剂效力。向含有pH5.3的100mM醋酸铵,100mM NaCl,1mM EDTA,1mM DTT,0.25mg/mL BSA和1%DMSO的反应缓冲液中加入2.5nM重组HIV蛋白酶和处于各种浓度之一测试化合物。预培养20分钟后,通过添加荧光底物(2-氨基苯甲酰基)Thr-Ile-Nle-(p-硝基)Phe-Gln-Arg(Bachem)至最终浓度为40 μ M而引发酶促反应。测定溶液的总体积为100 μ L。使用320nm的激发波长和420nm的检测波长,在Tecan Infinite M1000读板器上经20分钟测量反应。进度曲线的斜率是反应速率的量度。将反应速率绘制成抑制剂浓度的函数,并使用Morrison描述的紧密结合方程式(Biochim.Biophys.Acta 1969,185,269-286)拟合数据,以得到 K_i 值。

[1574] 表5:化合物58,DRV和ATV的效力

	化合物 58	地瑞那韦	阿扎那韦
Ki(nM)	0.060	<0.030	0.035
EC ₅₀ (nM)	6.8	7.2	9.7
Hill-系数	5.8	2.9	3.1
EC ₉₅ (nM)	11.4	19.9	25
蛋白调整的 EC ₉₅ (nM)	353	42	75

[1575]



经预测CL
(微粒体, 具有辅因子)

	经预测 CL, L/h/kg		
物种	GS-PI1	DRV	ATV
大鼠	0.10	2.8	3.7
狗	0.45	1.2	1.4
人	0.05	1.20	1.07

图1

GS-PI1, DRV和ATV的
静脉内药代动力学

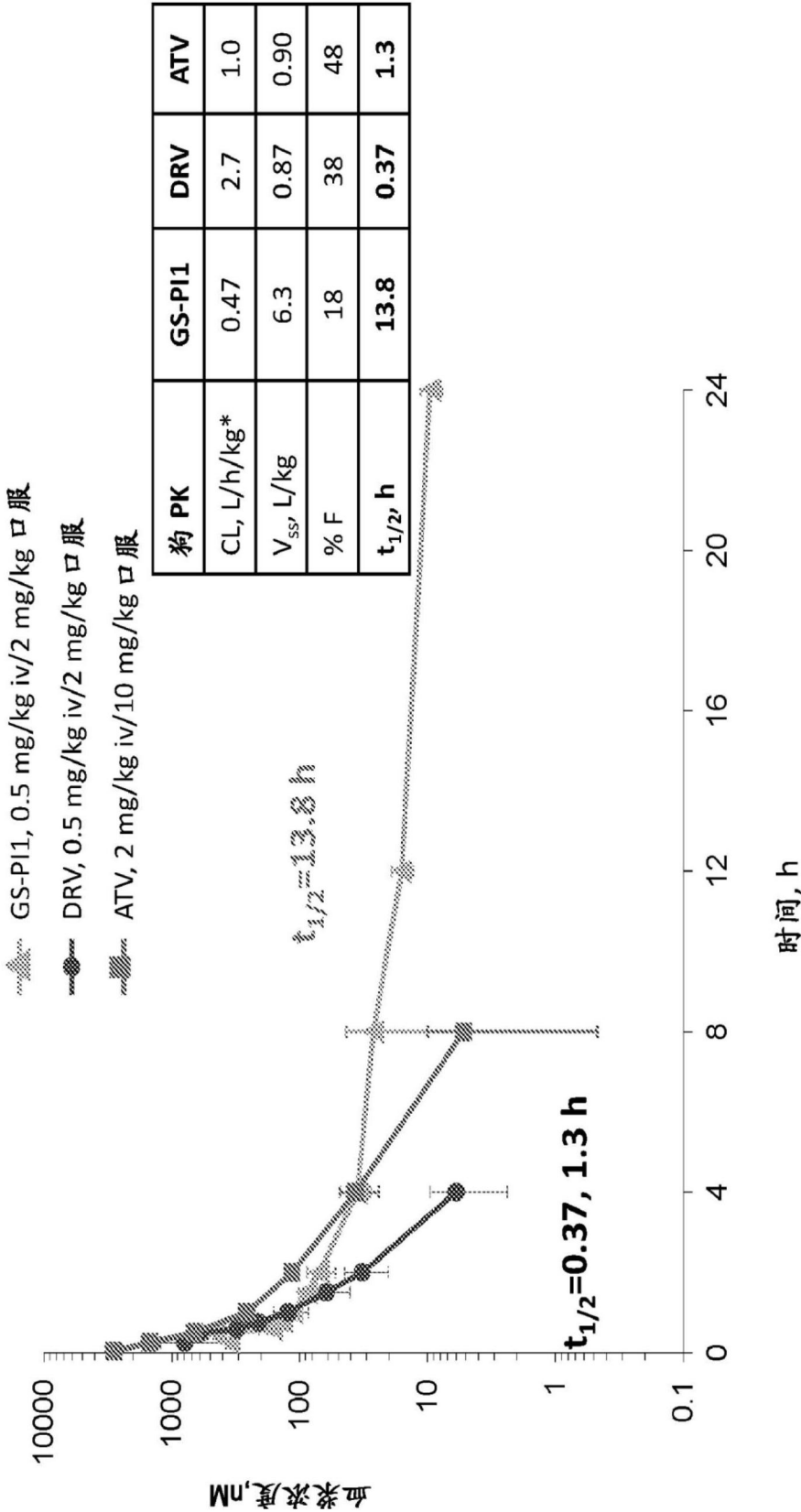


图2

GS-PI1, DRV和ATV的
静脉内药代动力学

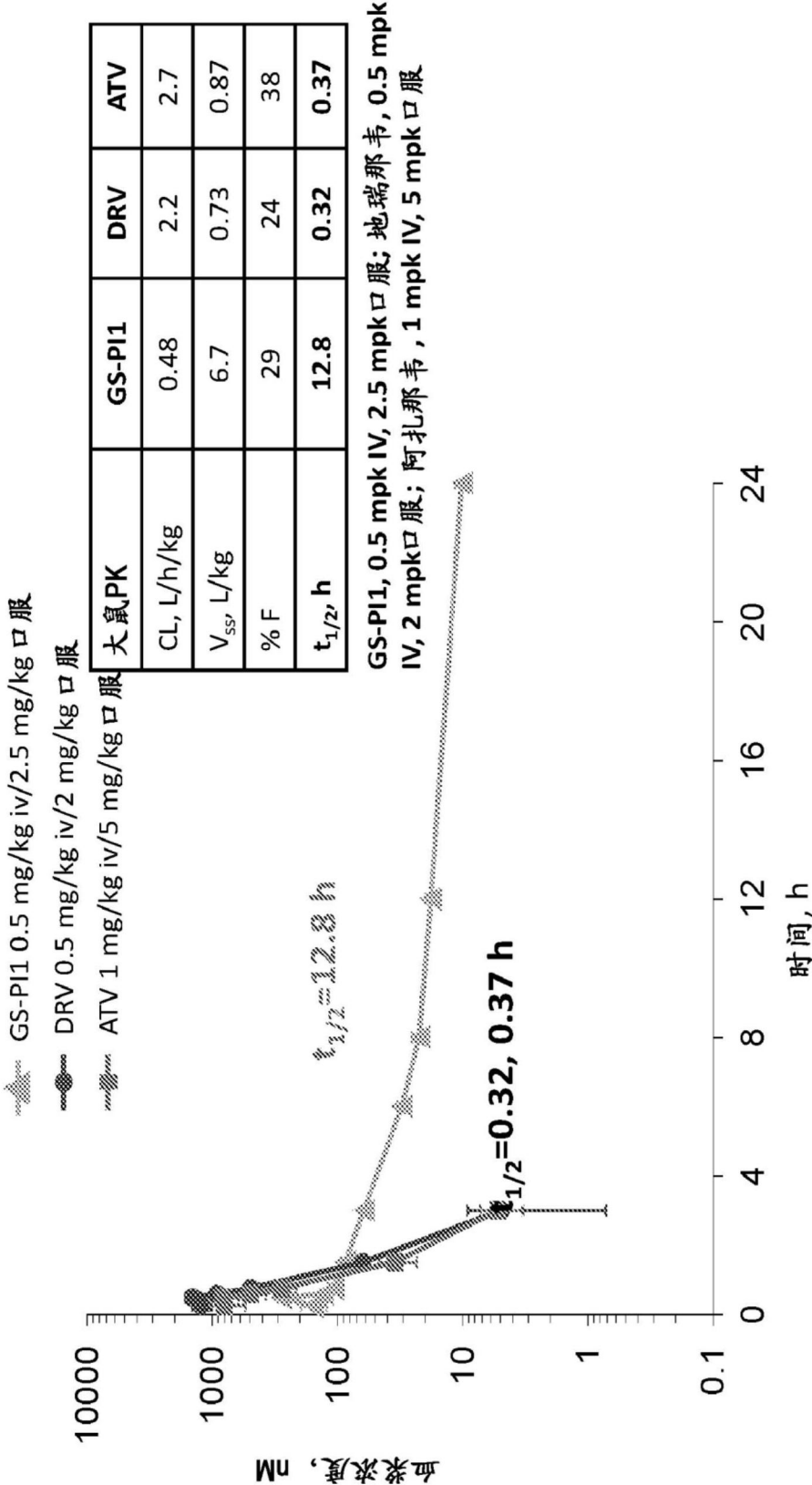


图3

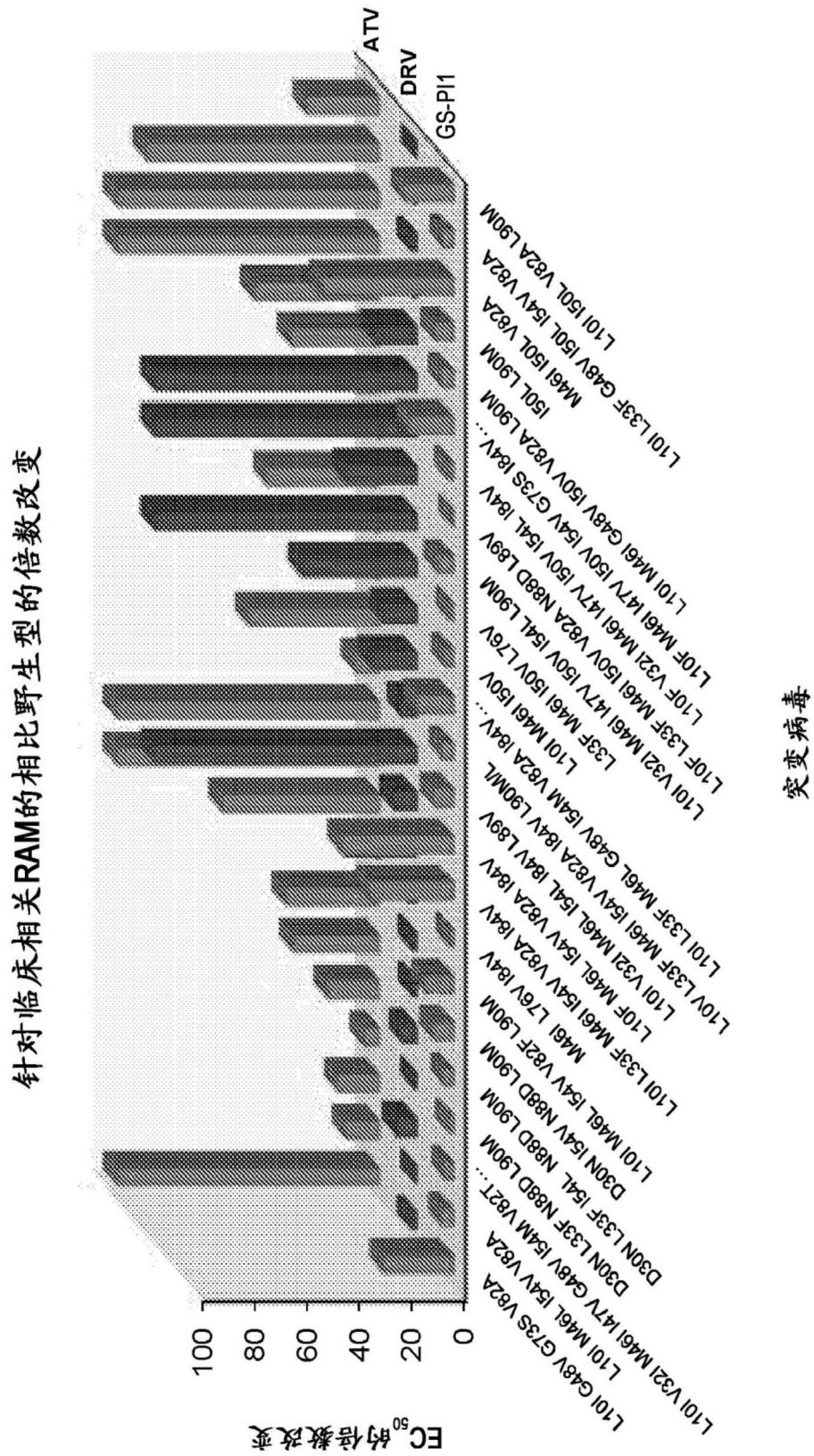


图4

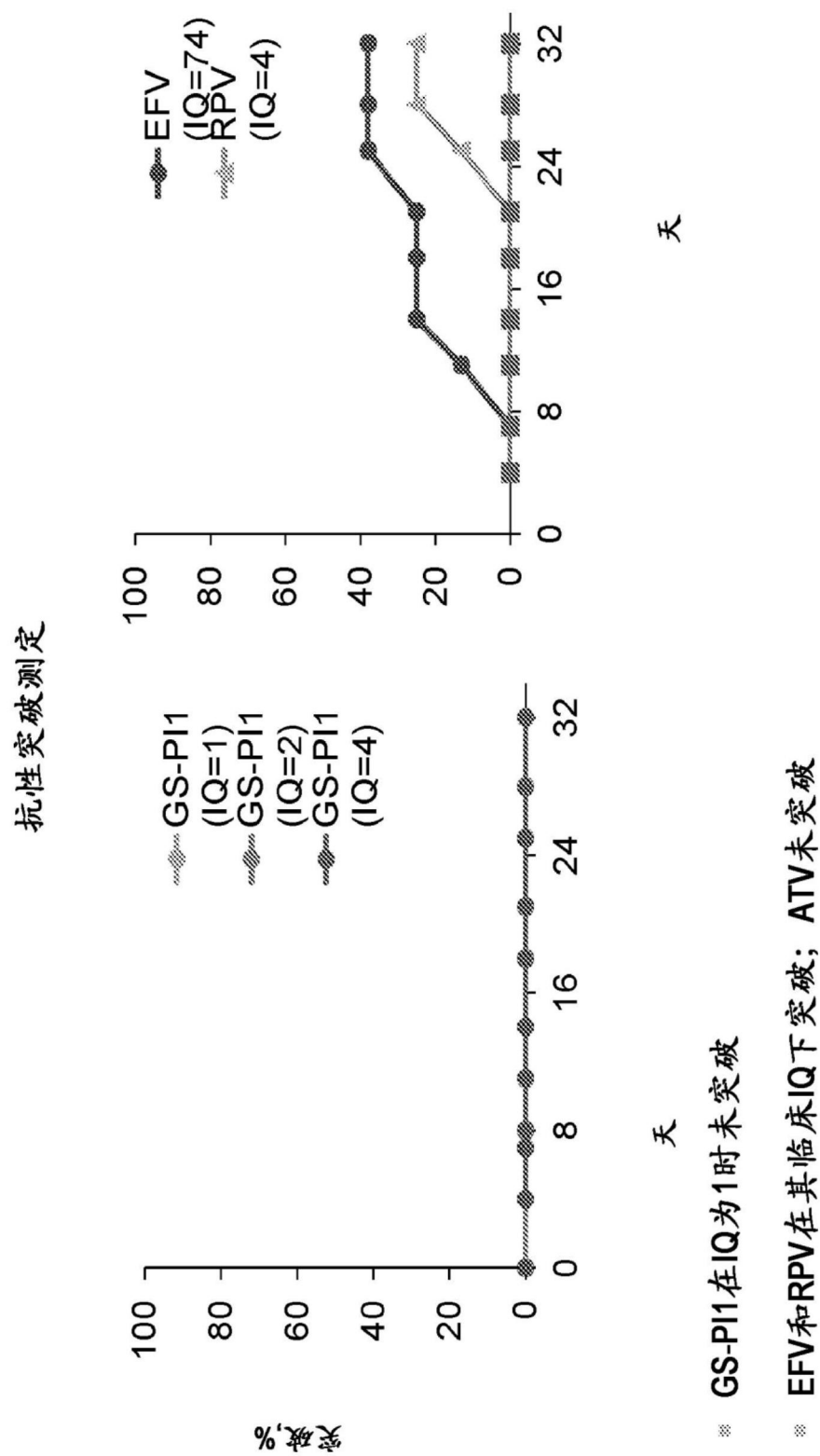


图5