



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104918943 B

(45)授权公告日 2017.04.05

(21)申请号 201380066203.4

(22)申请日 2013.12.19

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104918943 A

(43)申请公布日 2015.09.16

(30)优先权数据  
61/745,452 2012.12.21 US  
13/830,346 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.06.17

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/076734 2013.12.19

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/100500 EN 2014.06.26

(73)专利权人 吉利德科学公司  
地址 美国加利福尼亚州福斯特惠

(72)发明人 伊丽莎白·M·培根  
杰瑞米·J·柯特尔  
约翰·O·林克  
特里萨·亚历杭德拉·特雷霍·马  
丁

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

代理人 陈文平

(51)Int.Cl.  
C07D 491/04(2006.01)  
A61K 31/4188(2006.01)  
A61P 31/12(2006.01)

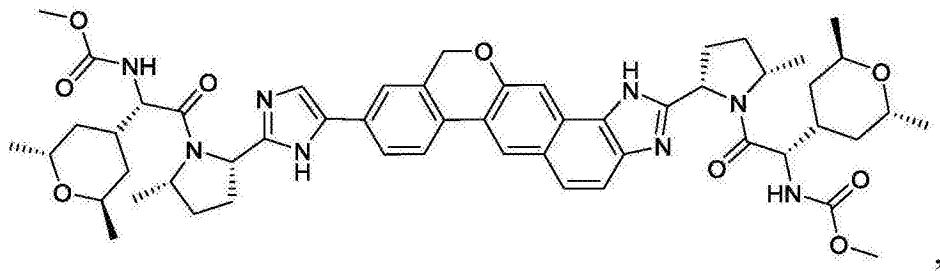
(56)对比文件  
CN 101754966 A,2010.06.23,  
WO 2010/096777 A1,2010.08.26,  
WO 2012/068234 A2,2012.05.24,  
审查员 刘辰

权利要求书2页 说明书107页

(54)发明名称  
抗病毒化合物

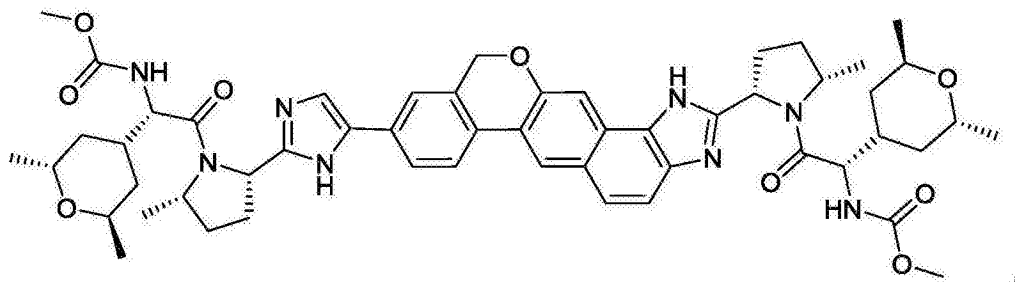
(57)摘要  
本发明涉及具有多环核心和至少一个2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基、4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基或四氢-2H-吡喃-3-基封端基团的化合物,提供的该化合物用于治疗丙肝(HCV)的药物组合物和方法中。

1. 一种化合物,所述化合物选自:



或其药物学上可接受的盐。

2. 下式的化合物:



3. 一种药物组合物,包含权利要求1或2中所述的化合物或其药物学上可接受的盐;和至少一种药物学上可接受的载体。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物,用于治疗丙肝 (HCV) 疾病中。

5. 根据权利要求3所述的药物组合物,进一步包含至少一种用于治疗HCV的附加治疗剂。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述附加治疗剂选自病毒唑、NS3蛋白酶抑制剂、HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂、 $\alpha$ -葡糖苷酶1抑制剂、保肝药、HCV聚合酶的非核苷抑制剂,或其组合。

7. 根据权利要求3所述的药物组合物,进一步包含HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂选自病毒唑、盐酸塔利韦林、左旋韦林、L-核苷或艾沙托立宾。

9. 一种药物组合物,其包含权利要求1或2描述的化合物或其药学上可接受的盐,至少一种HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂和至少一种药物学上可接受的载体。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,进一步包含干扰素、PEG化干扰素、病毒唑或其组合。

11. 根据权利要求9或10所述的药物组合物,其中HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂是索非布韦。

12. 一种药物组合物,其包含权利要求1或2描述的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种NS3蛋白酶抑制剂和至少一种药物学上可接受的载体。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,进一步包含索非布韦。

14. 权利要求1或2中所述的化合物或其药物学上可接受的盐,其用于治疗丙肝的方法中,所述方法包括将包含治疗有效量的所述的化合物或其药物学上可接受的盐的药物组合物给药于人类患者。

15. 根据权利要求14所述的化合物或其药物学上可接受的盐,其中所述方法进一步包括将干扰素或PEG化干扰素给药于患者。

16. 根据权利要求14或15所述的化合物或其药物学上可接受的盐,其中所述方法进一步包括将病毒唑给药于患者。

17. 如权利要求1或2所述的化合物或其药物学上可接受的盐,用于医疗中。

## 抗病毒化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 依据35U.S.C. §119(e), 本申请要求2012年12月21日提交的美国临时申请系列No. 61/745,452的权益和2013年3月14日提交的美国申请系列No. 13/830,346的优先权, 将其全部内容通过引用并入本文中。

### 背景技术

[0003] 丙肝被认为是一种特征在于肝病的慢性肝脏病毒性疾病。尽管靶向肝脏的药物广泛使用并且显示出效力, 但毒性和其他副作用限制了其实用性。丙肝病毒 (HCV) 的抑制剂用于限制HCV感染的建立和进展以及用于HCV的诊断试验中。

[0004] 对新的HCV治疗剂存在着需求。特别地, 对具有广泛地对抗HCV基因型 (例如, 基因型1a、1b、2a、3a、4a) 的活性的HCV治疗剂存在着需求。对不易于产生病毒耐药性的药剂也存在特别的需求。在Antimicrobial Agents and Chemotherapy (抗微生物剂和化疗), 2010年9月, 第54卷, p. 3641-3650中描述了用于基因型1a和1b的HC NS5A的抑制剂的耐药性突变。

### 发明内容

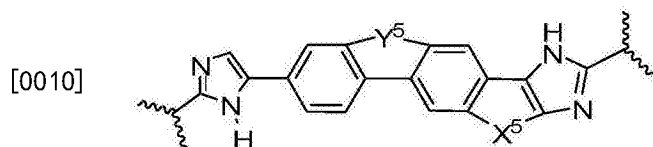
[0005] 本发明提供了用于治疗丙肝 (HCV) 的药物组合物和方法中的化合物。特别地, 本文中提供了具有多环核心和至少一个2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基、4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基或四氢-2H-吡喃-3-基封端基团的化合物, 该化合物呈现出有益的特性, 如, 例如, 增强的生物利用率和/或增强的对抗特定HCV基因型的活性, 包括但不限于, 其已知的耐药性突变 (参见, 例如, 表1、2A和2B)。

[0006] 在一个实施方案中, 本发明提供通式 (I) 的化合物:

[0007]  $E^{1a}-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-W^{1a}-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-E^{1b}$  (I)

[0008] 其中:

[0009]  $W^{1a}$  是:

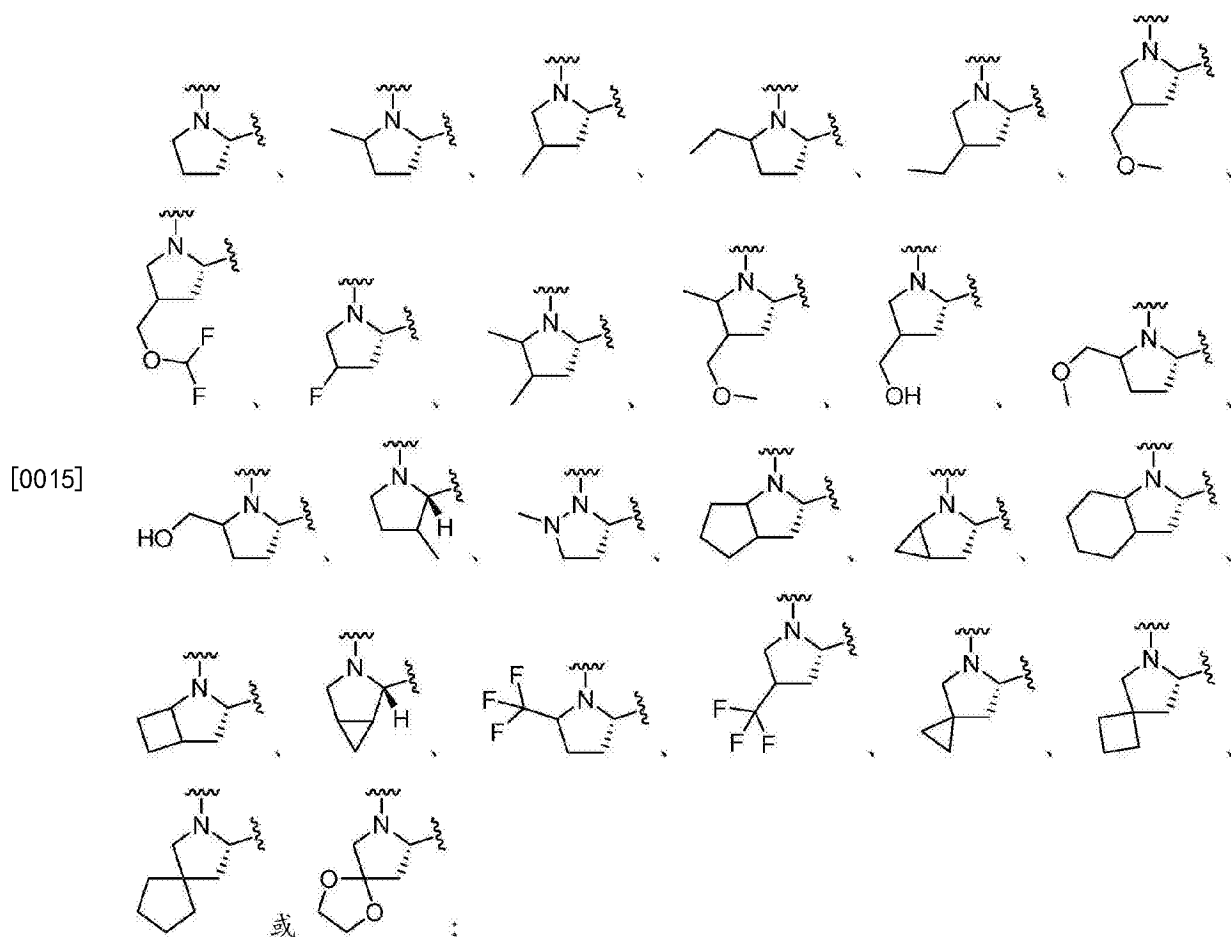


[0011] 和 $W^{1a}$ 可选被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂环或氰基取代;

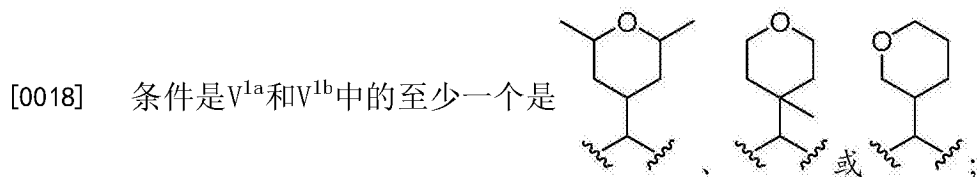
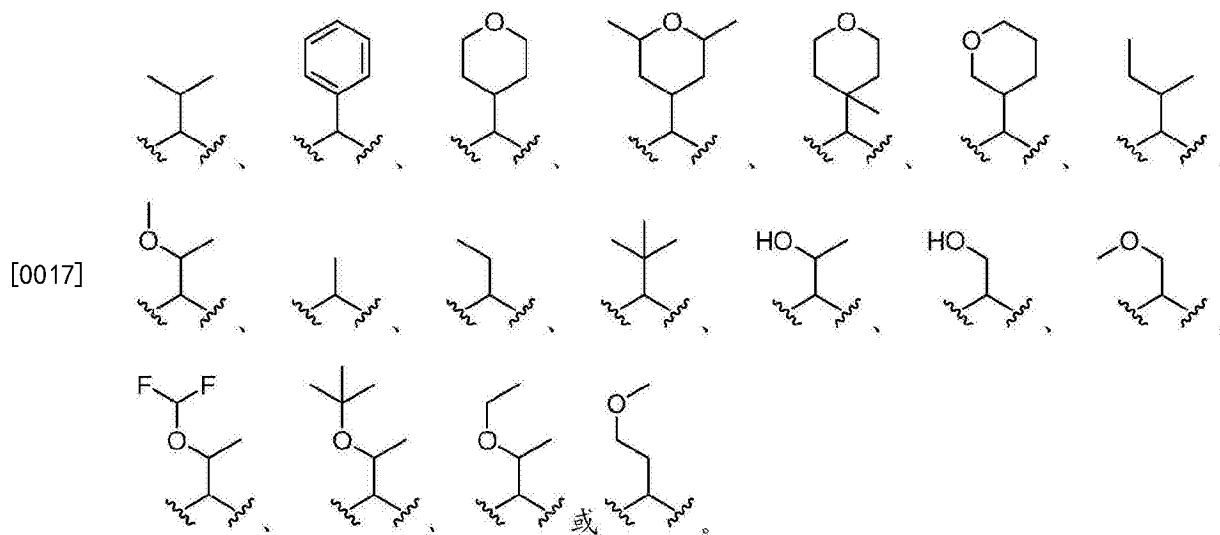
[0012]  $Y^5$ 是 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-O-$ ;

[0013]  $X^5$ 是 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ;

[0014]  $P^{1a}$ 和 $P^{1b}$ 各自独立是:

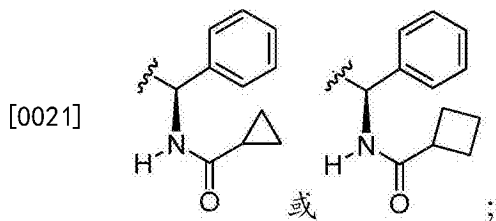


[0016]  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 各自独立地是:



[0019]  $E^{1a}$ 和 $E^{1b}$ 各自独立地是-N(H) (烷氧基羰基)、-N(H) (环烷基羰基) 或-N(H) (环烷氧基羰基); 或 $E^{1a}$ - $V^{1a}$ 合在一起是 $R^{9a}$ ; 或 $E^{1b}$ - $V^{1b}$ 合在一起是 $R^{9b}$ ; 和

[0020]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地是：



[0022] 或其药物学上可接受的盐或前药。

[0023] 本发明还提供了是本发明化合物的同位素富集化合物,所述本发明化合物在化合物的一个或多个位置上包含富集的同位素。

[0024] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药物学上可接受的盐或前药和至少一种药物学上可接受的载体。

[0025] 本发明还提供了一种用于治疗丙肝 (HCV) 的药物组合物。在一个实施方案中,该组合物包含至少一种用于治疗HCV的附加治疗剂。在一个实施方案中,该治疗剂选自病毒唑、NS3蛋白酶抑制剂、HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制剂、保肝药、HCV聚合酶的非核苷抑制剂,或其组合。在一个实施方案中,所述组合物进一步包含HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂。在一个实施方案中,HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂选自病毒唑、盐酸塔利韦林 (viramidine)、左旋韦林 (levovirin)、L-核苷或艾沙托立宾 (isatoribine)。

[0026] 在一个实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含在此所述的化合物和至少一种HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂,以及至少一种药物学上可接受的载体。在一个实施方案中,该组合物进一步包含干扰素、PEG化干扰素、病毒唑或其组合。在一个实施方案中,HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂是索非布韦 (sofosbuvir)。在一个实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含本文中所述的化合物和至少一种NS3蛋白酶抑制剂,和至少一种药物学上可接受的载体。在一个实施方案中,组合物进一步包含索非布韦。

[0027] 本发明还提供了进一步包含干扰素或PEG化干扰素的药物组合物。

[0028] 本发明还提供了进一步包含核苷类似物的药物组合物。

[0029] 本发明还提供了一种药物组合物,其中所述核苷类似物选自病毒唑、盐酸塔利韦林、左旋韦林、L-核苷或艾沙托立宾,并且所述干扰素是 $\alpha$ -干扰素或PEG化 $\alpha$ -干扰素。

[0030] 本发明还提供了一种治疗丙肝的方法,所述方法包括将包含治疗有效量的本发明的化合物的药物组合物给药于人类患者。

[0031] 本发明还提供了一种抑制HCV的方法,包括将有效抑制HCV含量的本发明的化合物给药于患有与HCV活性相关病症的哺乳动物。

[0032] 本发明还提供了用于医疗(例如,用于抑制HCV活性或治疗与HCV活性相关的病症)的本发明的化合物,以及本发明的化合物用于制造用于抑制哺乳动物中的HCV或治疗与HCV活性相关病症的药物的用途。

[0033] 本发明还提供了合成方法和在此公开的新中间产物,其用于制备本发明的化合物。本发明的一些化合物用于制备本发明的其他化合物。

[0034] 在另一个方面中,本发明提供了一种本发明的化合物,或其药物学上可接受的盐或前药,用于丙肝或丙肝相关疾病的预防性或治疗性处理。

[0035] 在另一个方面中,本发明提供了一种抑制样本中HCV活性的方法,包括用本发明的化合物处理样本。

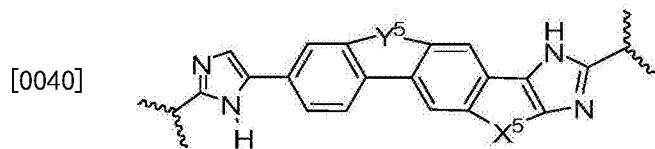
[0036] 已经发现通式(I)的化合物具有有用的对抗HCV基因型的活性。另外,通式(I)的特定化合物具有显著的对抗GT1中的耐药性变体的功效。

### 具体实施方式

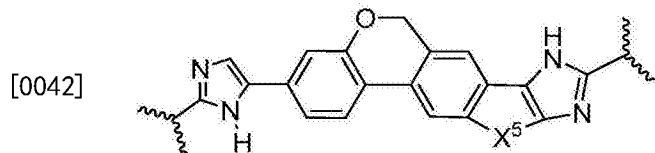
[0037] 现在将详细参照本发明的特定实施方案,在附带的结构和通式中说明了其实例。尽管将结合列举的实施方案来描述本发明,但将理解它们不是用来将本发明限于那些实施方案。相反,本发明用来涵盖所有替换、改变和等价物,其被包括在实施方案限定的本发明的范围内。

[0038] 化合物

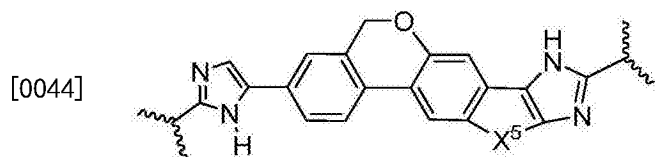
[0039] 对在此的通式(I)限定的“P”基团(例如, $P^{1a}$ 和 $P^{1b}$ )具有一个连接通式(I)的 $-C(=O)-$ 的键,一个连接 $W^{1a}$ 基团的键。将理解P基团的氮连接通式(I)的 $-C(=O)-$ 基团并且P基团的碳连接 $W^{1a}$ 基团。



[0041] 在 $W^{1a}$ 基团中,存在 $Y^5$ 基团。将 $Y^5$ 基团限定为 $-O-CH_2-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团时,那些 $Y^5$ 基团具有方向性。 $Y^5$ 基团连接 $W^{1a}$ 基团,每个 $W^{1a}$ 基团的绘制都是相同的从左到右方向。因此,例如,当 $Y^5$ 是 $-O-CH_2-$ 时,直接确定为以下的结构:



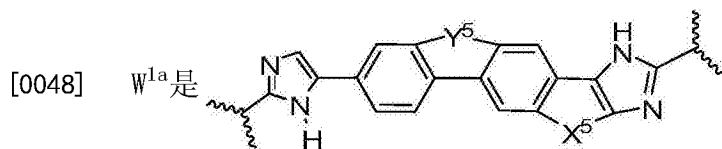
[0043] 例如,当 $Y^5$ 是 $-CH_2-O-$ 时,直接确定为以下的结构:



[0045] 在结构I中, $W^{1a}$ 基团具有如I中所示的从左至右的方向,并且 $W^{1a}$ 如所绘制的。

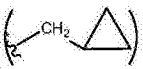
[0046]  $E^{1a}-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-W^{1a}-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-E^{1b}$  (I)

[0047] 其中:



[0049] 例如, $P^{1a}$ 基团连接 $W^{1a}$ 的咪唑基团,而 $P^{1b}$ 基团连接 $W^{1a}$ 的五环系统。

[0050] “烷基”是含有正、仲、叔或环碳原子的 $C_1-C_{18}$ 烃。实例是甲基(Me, $-CH_3$ )、乙基(Et, $-CH_2CH_3$ )、1-丙基(n-Pr、n-丙基, $-CH_2CH_2CH_3$ )、2-丙基(i-Pr、i-丙基, $-CH(CH_3)_2$ )、1-丁基(n-

Bu、n-丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、i-丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、t-丁基、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-戊基(n-戊基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-3-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)和环丙基甲基().

[0051] “烯基”是含有正、仲、叔或碳原子的具有至少一个不饱和位点(即,碳-碳sp<sup>2</sup>双键)的C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>烃。实例包括,但不限于,乙烯(ethylene)或乙烯基(vinyl)(-CH=CH<sub>2</sub>)、烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、环戊烯基(-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>)和5-己烯基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)。

[0052] “炔基”是含有正、仲、叔或碳原子的具有至少一个不饱和位点(即,碳-碳sp三键)的C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>烃。实例包括,但不限于,乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)。

[0053] “烷撑”指的是1-18个碳原子的饱和、支链或直链或环状烃残基,并且具有两个通过从母体链烷的相同或两个不同碳原子除去两个氢原子产生的单价根心。通常的烷撑残基包括,但不限于,亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,2-乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,3-丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。

[0054] “亚烯基(alkenylene)”指的是2-18个碳原子的不饱和、支链或直链或环状烃残基,并且具有两个通过从母体烯烃的相同或两个不同碳原子除去两个氢原子产生的单价根心。通常的亚烯基残基包括,但不限于,1,2-乙烯(-CH=CH-)。

[0055] “亚炔基(alkynylene)”指的是2-18个碳原子的不饱和、支链或直链或环状烃残基,并且具有两个通过从母体炔烃的相同或两个不同碳原子除去两个氢原子产生的单价根心。通常的亚炔基残基包括,但不限于,乙炔基(-C≡C-)、炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡C-)和4-戊炔基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH)。

[0056] 如在此所用的术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷基氧(alkyloxy)”指的是通过氧原子连接母体分子部分的烷基。

[0057] 如在此所用的术语“烷氧基羰基”指的是通过羰基连接母体分子部分的烷氧基。

[0058] 如在此所用的术语“环烷基”指的是具有三至七个碳原子和零个杂原子的饱和单环、烃环系统。环烷基基团的代表性实例包括,但不限于,环丙基、环戊基和环己基。本发明的环烷基可选被一个、两个、三个、四个或五个独立地选自烷氧基、烷基、芳基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂环基、羟基、羟烷基、硝基和-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>的取代基取代,其中芳基和杂环基进一步可选被一个、两个或三个独立地选自烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和硝基的取代基取代。

[0059] 如在此所用的术语“环烷基羰基”指的是通过羰基基团连接母体分子部分的环烷基基团。

[0060] 如在此所用的术语“环烷氧基”指的是通过氧原子连接母体分子部分的环烷基基团。

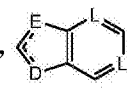
[0061] 如在此所用的术语“环烷氧基羰基”指的是通过羰基基团连接母体分子部分的环烷氧基基团。

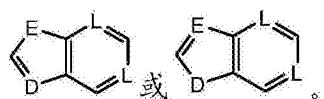
[0062] “芳基”意思是通过从母体芳香环系统的单个碳原子除去一个氢原子产生的6-20个碳原子的单价芳香烃残基。通常的芳基基团包括,但不限于,源自苯的残基、取代的苯、萘、蒽、联苯等。

[0063] “芳烷基”指的是其中一个氢原子键合碳原子的无环烷基残基,通常末端或 $sp^3$ 碳原子被芳基残基替代。通常的芳烷基基团包括,但不限于,苄基、2-苄乙烷-1-基、2-萘乙烷-1-基、萘并苄基、2-萘并苄乙烷-1-基等。芳烷基基团包含6至20个碳原子,例如,芳烷基基团的烷基部分(包括链烷基、烯基或炔基基团)是1至6个碳原子,而芳基部分是5至14个碳原子。

[0064] “取代的烷基”、“取代的芳基”和“取代的芳烷基”意思是各自其中的一个或多个氢原子分别独立地被非氢取代基替代的烷基、芳基和芳烷基。通常的取代基包括,但不限于:卤素(例如,F、Cl、Br、I)、-R、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R)C(=O)R、-C(=O)R、-OC(=O)R、-C(O)OR、-C(=O)NRR、-S(=O)R、-S(=O)<sub>2</sub>OR、-S(=O)<sub>2</sub>R、-OS(=O)<sub>2</sub>OR、-S(=O)<sub>2</sub>NRR,并且每个R独立地是H、烷基、芳基、芳烷基或杂环。烷撑、亚烯基和亚炔基基团也可以被相似地替代。

[0065] 关于通式I的化合物的特定部分的术语“可选取代的”(例如,可选取代的芳基)指的是具有0、1、2或多个取代基的部分。

[0066] 环结构中的符号“”意思是单或双键的键。在非限制性实例中,可以是

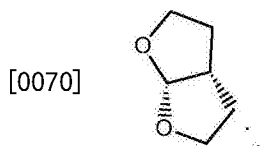


[0067] 如本文所用的“卤代烷基”包括被一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br、I)取代的烷基基团。卤代烷基的代表性实例包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基和2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基。

[0068] 如本文所用的“杂环”或“杂环基”包括,只是举例并不是限于Paquette,Leo A.;现代杂环化学原理(Principles of Modern Heterocyclic Chemistry)(W.A.Benjamin,New York,1968),特别是第1、3、4、6、7和9章;杂环化合物化学,专著系列(The Chemistry of Heterocyclic实施例ounds,A Series of Monographs)”(John Wiley&Sons,New York,1950至今),特别是第13、14、16、19和28卷;和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566中描述的这些杂环。在一个特定的实施方案中,“杂环”包括如如本文中所定义的“碳环”,其中一个或多个(例如,1、2、3或4)碳原子已经被杂原子(例如,O、N或S)替代。术语杂环还包括其是杂环的“杂芳基”,其中至少一个杂环是芳香族的。

[0069] 杂环的实例包括,只是举例并不限于吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢苯硫基、硫氧化的四氢苯硫基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫代萘基、吲唑基、吲哚烯基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶基、吡咯烷基、2-吡咯烷基、吡咯啉基、四氢呋喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡辛基(azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二唑基、2H,6H-1,

5, 2-二噻唑基、噻吩基、噻蒾基、吡喃基、异苯并呋喃基、色满基、咕吨基、酚黄素基(phenoxathinyl)、2H-吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、1H-吡啶基、嘌呤基、4H-喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4H-咪唑基、咪唑基、 $\beta$ -咪唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋喃基、吩噻嗪基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、奎宁环基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑啉基、靛红酰基(isatinoyl)和双-四氢呋喃基:



[0071] 只是举例并不是限制,碳键合的杂环在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位键合。更典型地,碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0072] 只是举例并不是限制,氮键合的杂环在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌啶基、二氢吡啶、1H-吡啶的1位,异吡啶或异二氢吡啶的2位,吗啉的4位和咪唑或 $\beta$ -咪唑的9位键合。更典型地,氮键合的杂环包括1-吡啶基(1-aziridyl)、1-氮杂环丁二烯基(azetedylyl)、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

[0073] “碳环”指的是具有多达约25个碳原子的饱和、不饱和或芳香环。通常,碳环具有约3至7个碳原子的作为单环,约7至12个碳原子的作为双环,和多达约25个碳原子的作为多环。单环碳环具有3至6个环原子,更典型的是5或6个环原子。双环碳环具有7至12个环原子,例如排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统;或9或10个环原子,排列为双环[5,6]或[6,6]系统。术语碳环包括为饱和或不饱和碳环的“环烷基”。单环碳环的实例包括环丙基、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、1-环己-3-烯基、苯基、螺环基(spiryl)和奈基。

[0074] 如在此所用的术语“氨基”指的是 $\text{-NH}_2$ 。

[0075] 术语“手性的”指的是具有镜像配偶体的不可重叠性质的分子,而术语“非手性的”指的是在其镜像配偶体上可重叠的分子。

[0076] 术语“立体异构体”指的是具有同一化学构成,但是原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0077] “非对映异构体”指的是具有两个或更多个手性中心并且其分子互相不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。在高分辨率的分析程序(如,电泳和色谱)下,可以分离非对映体的混合物。

[0078] “对映异构体”指为互相非可重叠镜像的化合物的两种立体异构体。

[0079] 术语“治疗(treatment)”或“治疗中(treating)”在涉及疾病或病症的范围中,包括预防疾病或病症发生、抑制疾病或病症、消除疾病或病症和/或减轻疾病或病症的一种或多种症状。

[0080] 本文中使用的立体化学的定义和惯例一般遵循S.P.Parker编辑,McGraw-Hill化学术语字典(McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms) (1984),McGraw-Hill Book实施例any,New York;和Eliel,E.和Wilens,S.,有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic实施例ounds) (1994),John Wiley&Sons,Inc.,New York.许多有机化合物以光学活性形式存在,即,它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物中,前缀(D和L)或(R和S)被用于指代有关分子手性中心的分子绝对构型。前缀d和l、或(+)和(-)被用于表示平面偏振光被化合物旋转的信号,(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学构造来说,除了它们是互为镜像之外,这些立体异构体是相同的。一种特殊的立体异构体也被称为对映异构体,并且这类异构体的混合物常被称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,它可以产生。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构体物质的等摩尔混合物,缺乏旋光性。本发明包括在此所述化合物的所有立体异构体。

#### [0081] 前药

[0082] 如在此所用的术语“前药”指的是给药于生物系统时产生本发明的抑制HCV活性的化合物(“活性抑制化合物”)的任何化合物。可以作为以下的结果从前药形成化合物:(i)自发的化学反应,(ii)酶催化的化学反应,(iii)光解作用,和/或(iv)代谢化学反应。

[0083] “前药部分”指的是在代谢过程中,全身地、在细胞内,通过水解、酶切割,或通过一些其它过程,从活性抑制性化合物分离出的不稳定的官能团(Bundgaard,Hans,药物设计和研发教科书(Textbook of Drug Design and Development) (1991)中的“前药的设计和應用(Design and Application of Prodrugs),P.Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,Harwood Academic Publishers,113-191页)。能够对本发明的前药化合物产生酶激活机制的酶包括,但不限于,酰胺酶、酯酶、微生物酶、磷脂酶、胆碱酯酶和磷酸酶。前药部分可以用于增强溶解度、吸收和亲脂性,以优化药物递送、生物利用度和功效。前药部分可以包括有活性的代谢物或药物本身。

[0084] 示例性的前药部分包括水解敏感的或不稳定的酰氧基甲基酯-CH<sub>2</sub>OC(=O)R<sup>99</sup>和酰氧基甲基碳酸酯-CH<sub>2</sub>OC(=O)OR<sup>99</sup>,其中R<sup>99</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>取代的烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基或C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>取代的芳基。酰氧基烷基酯首先用作羧酸的前药策略,然后应用于磷酸酯和膦酸酯,参见Farquhar等人(1983)J.Pharm.Sci.72:324;以及美国专利No.4816570、4968788、5663159和5792756。随后,酰氧基烷基酯用于递送磷酸穿过细胞膜和增强口服生物利用率。酰氧基烷基酯的一种相近变体,烷氧基羰基氧基烷基酯(碳酸酯),也可以作为本发明组合的化合物中的前药部分来增强口服生物利用率。一种示例性的酰氧基甲基酯是特戊酰基氧基甲氧基(POM)-CH<sub>2</sub>OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。一种示例性的酰氧基甲基碳酸酯前药部分是特戊酰氧基甲基碳酸酯(POC)-CH<sub>2</sub>OC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

#### [0085] 保护基

[0086] 在本发明的上下文中,保护剂包括前药部分和化学保护基。

[0087] “保护基”指的是掩蔽或改变官能团的性质或化合物整体的性质的化合物部分。化学保护基和保护/去受保护的策略是本领域公知的。参见：例如，“有机化学中的保护基”(Protective Groups in Organic Chemistry), Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991。保护基经常用于掩蔽某些官能团的反应性, 辅助希望的化学反应的功效, 例如, 以有序的和有计划的方式产生和断裂化学键。除了受保护的官能团的反应性以外, 化合物官能团的保护会改变其它物理性质, 例如极性、亲脂性(疏水性)和可以通过普通分析工具测量的其它性质。化学上受保护的中间体本身可以是生物学上有活性的或无活性的。

[0088] 受保护的化合物也可以表现出改变的, 且在有些情况下, 优化的体外和体内性质, 例如穿过细胞膜和对酶降解或螯合的抵抗力。在该作用中, 具有预期疗效的受保护的化合物可以称作前药。保护基的另一个功能是, 将母体药物转化成前药, 由此前药在体内转化后释放出母体药物。因为有活性的前药可以比母体药物更有效地被吸收, 前药可以具有比母体药物更大的体内效力。在体外(在化学中间体的情况下)或在体内(在前药的情况下)去除保护基。利用化学中间体, 在去保护后得到的产物(例如, 醇)是生理上可接受的并不特别重要, 尽管如果产物是药理学上无害的, 通常更希望这样。

[0089] 保护基是可用的、通常已知和使用的, 并且可选用于防止合成程序(即, 制备本发明化合物的途径或方法)过程中与受保护基团的副反应。对于大部分关于保护哪个基团、什么时候进行的决定和化学保护基“PG”的性质将取决于保护所对抗反应的化学性质(例如, 酸性、碱性、氧化、还原或其他条件)和所确定的合成方向。如果化合物被多个PG取代, PG不需要是, 并且通常不是相同的。通常, PG将用于保护官能团, 如羧基、羟基、硫代或氨基基团, 并且因此用于防止副反应或用于另外促进合成效率。去保护来产生游离的去保护基团的顺序取决于所计划的合成方向和将遇到的反应条件, 并且可以以技术人员确定的任何顺序来进行。

[0090] 可以保护本发明的化合物的各种官能团。例如, 用于-OH基团(羟基、羧酸、磷酸或其他官能团)的保护基包括“醚-或酯-形成基团”。醚-或酯-形成基团能够用于在此所列合成方案中的化学保护基。然而, 一些羟基和硫代保护基既不是醚-形成基团, 也不是酯-形成基团, 如本领域技术人员所了解的, 并且包括酰胺, 以下将讨论。

[0091] 多种羟基保护基以及酰胺-形成基团和相应的化学分裂反应描述于有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”)。还可以参见Kocienski, Philip J.; 保护基(Protecting Groups) (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), 在此将其全部引入作为参考。特别地, 第1章, 保护基: 综述(Protecting Groups: An Overview), 第1-20页, 第2章, 羟基保护基(Hydroxyl Protecting Groups), 第21-94页, 第3章, 二醇保护基(Diol Protecting Groups), 第95-117页, 第4章, 羧基保护基(Carboxyl Protecting Groups), 第118-154页, 第5章, 羰基保护基(Carbonyl Protecting Groups), 第155-184页。对于用于羧酸、磷酸、磷酸盐、磺酸的保护基, 和用于酸的其他保护基, 参见以下所列的Greene。

[0092] 立体异构体

[0093] 本发明的化合物可以具有手性中心, 例如, 手性碳或磷原子。本发明的化合物因此

包括所有立体异构体的外消旋混合物,包括对映异构体、非对映体和阻转异构体。另外,本发明的化合物包括在任何或所有的不对称的手性原子处富集或拆分的旋光异构体。换句话说,从描述明显的手性中心作为手性异构体或外消旋的混合物形式来提供。外消旋的和非对映异构体的混合物,以及分离或合成的、基本上不含其对映异构体或非对映异构体配偶体的单独的旋光异构体,都在本发明的范围之内。通过公知技术将外消旋混合物分离成其单独的、基本上旋光纯的异构体,所述公知技术例如,分离与旋光活性助剂(例如,酸或碱)形成的非对映异构体的盐,之后将其转变回旋光活性物质。在多数情况下,从所需原料的适当的立体异构体开始或通过对映选择性反应,通过立体特异性反应,合成所需的旋光异构体。

[0094] 在特定的情况中,本发明的化合物也可以呈现为互变异构体。尽管只描绘了一种互变异构体,但在本发明的范围内考虑所有这样的形式。例如,对于嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒和四唑系统,存在烯-胺互变异构体,并且所有它们可能的互变异构形式在本发明的范围内。

[0095] 盐和水合物

[0096] 本发明的化合物的生理上或药物学上可接受的盐的实例包括源自适当碱的盐,所述碱例如碱金属(例如,钠)、碱土金属(例如,镁)、铵和 $NX_4^+$ (其中X是 $C_1$ - $C_4$ 烷基)。氢原子或氨基的生理上可接受的盐包括:有机羧酸的盐,所述有机羧酸如醋酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、羟乙磺酸、乳糖酸和琥珀酸;有机磺酸的盐,所述有机磺酸如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和p-甲苯磺酸;和无机酸的盐,所述无机酸如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸。羟基化合物的生理上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与诸如 $Na^+$ 和 $NX_4^+$ (其中X独立地选自H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基)。

[0097] 对于治疗用途,本发明的化合物的活性成分的盐通常是生理上可接受的,即,它们是源自生理上可接受的酸或碱的盐。然而,也可以将不是生理上可接受的酸或碱的盐用于,例如,制备或纯化生理上可接受的化合物。所有盐,无论是否源自生理上可接受的酸或碱,都在本发明的范围内。

[0098] 通常通过将金属氢氧化物与本发明的化合物反应来制备金属盐。以这种方式制备的金属盐的实例是含有 $Li^+$ 、 $Na^+$ 和 $K^+$ 的盐。可以通过加入合适的金属化合物,将溶解性较低的化合物从溶解性较高的盐的溶液中沉淀出来。

[0099] 此外,可以从特定的有机和无机酸(例如, $HCl$ 、 $HBr$ 、 $H_2SO_4$ 、 $H_3PO_4$ )或有机磺酸的酸加成至碱性中心(通常是胺)或酸性基团来形成盐。最后,将理解本文中的组合物包括未离子化的以及两性离子形式的本发明的化合物,以及与水合物中的化学计量的水结合。

[0100] 本发明的范围内还包括母体化合物与一种或多种氨基酸的盐。任何天然或非天然的氨基酸是合适的,尤其是作为蛋白质成分发现的天然产生的氨基酸,尽管氨基酸通常是带有具有碱性或酸性基团的侧链的氨基酸,例如,赖氨酸、精氨酸或谷氨酸,或是带有具有中性基团的侧链的氨基酸,如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸。

[0101] HCV的抑制方法

[0102] 本发明的另一个方面涉及抑制HCV活性的方法,包括用本发明的化合物或组合物处理怀疑含有HCV的样本的步骤。

[0103] 本发明的处理步骤包括向所述样本中添加本发明的化合物,或它包括向所述样本

中添加所述组合物的前体。添加步骤包括上面描述的任意施用方法。

[0104] 如果需要,通过任何方法,包括直接和间接的检测HCV活性的方法,可以观察在施用组合物后的HCV活性。全面考虑了检测HCV活性的定量、定性和半定量方法。通常,应用上述筛选方法之一,然而,也可应用任何其它方法,如观测活生物体的生理性能。

[0105] 许多生物体含有HCV。本发明的化合物可用于动物或人类中与HCV激活相关病症的治疗或预防中。

[0106] 然而,在筛选能够抑制HCV活性的化合物的过程中,应牢记,酶试验的结果不可能总是与细胞培养试验相关。因此,基于细胞的试验通常应为主要的筛选工具。

[0107] 药物制剂

[0108] 本发明的化合物用常规载体和赋形剂配制,它们将按照常规实践进行选择。片剂将含有赋形剂、助流剂、填充剂、粘合剂等。含水制剂以无菌的形式制备,并且当预期以口服给药以外形式递送时,通常将是等渗的。所有制剂将可选含有赋形剂,如药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)(1986)中列举的那些。赋形剂包括抗坏血酸和其它抗氧化剂、螯合剂(如EDTA)、碳水化合物(如糊精、羟基烷基纤维素、羟基烷基甲基纤维素)、硬脂酸等。制剂的pH值范围从约3到约11,但通常是约7到10。通常,化合物将以0.01毫克至2克的剂量来给药。在一个实施方案中,剂量将为约10毫克至450毫克。考虑了所述化合物可以一天给药一次、两次或三次。

[0109] 尽管能够将活性成分单独给药,但是优选将它们制成药物制剂。本发明的制剂,无论是用于兽类还是人类应用,均包含至少一种本本发明的化合物(本文中称为活性成分),与一种或多种可接受的载体,且可选包含其它治疗成分。载体必须是“可接受的”,其含义是与制剂中的其它成分相容,并且在生理上对其接受者而言无害。

[0110] 制剂包括适合于上述给药途径的那些。可以将制剂便利地制成单位剂型,并且可以通过制药领域众所周知的任意方法制成制剂。技术和制剂一般可以在雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Mack Publishing Co.,Easton,PA.)中找到。这类方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体混合的步骤。通常,如下制备制剂:通过均匀和紧密混合活性成分与液体载体或细分散固体载体或两者,且然后如果必要,使产物成形。

[0111] 可以将适合于口服给药的本发明的制剂制成分散单位,如各自包含预定量活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;作为在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂;或作为水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。还可以将活性成分作为大丸剂、药糖剂或糊剂给药。

[0112] 通过可选使用一种或多种辅助成分压制或模制来制备片剂。可以通过在合适的机器中压制自由流动形式(如粉末或颗粒))的可选混合了粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂的活性成分来制备压制片。可以通过在合适的机器中模制使用经惰性液体稀释剂湿润的粉状活性成分混合物来制备模制片。可以可选地给片剂包衣或刻痕,并且可选配制,以使活性成分从中缓慢或受控释放。

[0113] 就眼或其它外部组织(如口腔和皮肤)感染而言,优选将制剂作为局部用软膏剂或霜剂施用,其含有例如0.075%至20%w/w含量的活性成分(包括范围为0.1%至20%w/w,以0.1%w/w递增,诸如0.6%w/w,0.7%w/w等的活性成分),优选0.2%至15%w/w且最优选

0.5%至10%w/w。当配制成软膏剂时,可以将活性成分与石蜡或与水易混溶的软膏剂基质一起使用。或者,可以使用水包油型霜剂基质将活性成分配制成霜剂。

[0114] 如果需要,霜剂基质的水相可以包括,例如,至少30%w/w的多元醇,即具有两个或多个羟基的醇,如丙二醇、丁1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG400),及其混合物。局部用制剂可以理想地包括增强活性成分通过皮肤或其它受侵害区域吸收或渗透的化合物。这类透皮增强剂的实例包括二甲亚砷和相关类似物。

[0115] 本发明的乳剂的油相可以由已知组分按照已知方式构成。尽管该相可以仅包含乳化剂(也称作利泄剂),但是理想地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选,包括亲水性乳化剂与作为稳定剂的亲脂性乳化剂。还优选包括油和脂肪两者。乳化剂与或不与稳定剂共同构成所谓的乳化蜡,并且该蜡与油和脂肪共同构成所谓的乳化软膏剂基质,该基质形成霜剂的油分散相。

[0116] 适用于本发明的制剂中的利泄剂和乳剂稳定剂包括吐温®60、司盘®80、十六十八醇、苧醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0117] 用于制剂的合适的油或脂肪的选择基于实现所需的化妆品特性(cosmetic properties)。霜剂应优选为具有合适的稠度的非油腻性的无染色和可洗涤的产品,以避免从管或其它容器中渗漏。可以使用直链或支链、一或二元烷基酯,如二-异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰子油脂肪酸丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称作Crodamol CAP的支链酯类的混合物,最后三种为优选的酯。这些可以单独或结合使用,这取决于所需的特性。或者,使用高熔点脂质,如白软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

[0118] 根据本发明的药物制剂包含一种或多种本发明的化合物与一种或多种药物学上可接受的载体或赋形剂和可选的其它治疗剂。含有活性成分的药物制剂可以是适合于指定给药方法的任意形式。当用于口服应用时,例如,可以制备片剂、糖锭、锭剂、水或油混悬剂、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、糖浆剂或酏剂。可以按照制备药物组合物领域公知的任意方法制备指定用于口服应用的组合物,并且这类组合物可以含有一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供适口的制剂。含有活性成分与适合于制备片剂的无毒性药学上可接受赋形剂的片剂为可接受的。这些赋形剂可以为,例如,惰性稀释剂,如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖单水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚烯吡酮、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,如纤维素、微晶纤维素、淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。可以给片剂不包衣或通过公知技术,包括微囊化包衣,以便延缓在胃肠道中崩解和吸收,且由此在延长时间内提供持续作用。例如,可以使用延时材料,如单独或与蜡一起使用的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0119] 还可以将口服使用的制剂制成硬胶囊,其中将活性成分与惰性固体稀释剂(如磷酸钙或高岭土)混合,或制成软胶囊,其中将活性成分与水或油介质混合,如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0120] 本发明的含水混悬剂含有活性物质与适于制备含水混悬剂的赋形剂的混合物。这类赋形剂包括悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶,以及分散或湿润剂,如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产

物(例如,十七烯氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol))、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)。含水混悬剂还可以含有一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精。

[0121] 可以通过将活性成分悬浮于植物油(如,花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如,液体石蜡)中来配制油混悬剂。口服混悬剂可以含有增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入如上面所述那些的甜味剂和调味剂,以便提供适口的口服制剂。可以通过添加抗氧化剂,如抗坏血酸,对这些组合物防腐。

[0122] 适合于通过添加水制备含水混悬剂的本发明的可分散粉末和颗粒提供了活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。通过上述披露举例说明那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂。还可以存在其它赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0123] 本发明的药物组合物还可以为水包油型乳剂的形式。油相可以为植物油(如,橄榄油或花生油)、矿物油(如,液体石蜡),或这些的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶(如,阿拉伯树胶和黄蓍树胶)、天然存在的磷脂(如,大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯类或偏酯类,如失水山梨糖醇单油酸酯和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。该乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。可以使用甜味剂,如甘油、山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。这类制剂还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0124] 本发明的药物组合物可以为无菌可注射制剂形式,如无菌可注射的水或油混悬剂。可以按照公知技术,使用上面所述的合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬剂。无菌可注射制剂还可以为在无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮剂,如在1,3-丁-二醇中的溶液,或制备成冻干粉末。在可以使用的可接受的媒介物和溶剂中有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油常用作溶剂或悬浮介质。为了这一目的,可以使用任意温和的固定油,包括合成的甘油一酯或二酯。此外,脂肪酸,如油酸,同样可以用于制备可注射制剂。

[0125] 可以与载体材料合并产生单一剂型的活性成分的量根据所治疗宿主和特定给药方式的不同而改变。例如,指定用于对人体口服给药的定时释放制剂可以包含混合了适当和便利含量的载体物质的约1mg至1000mg活性成分,所述的载体物质的适当和便利含量可以占总组合物的约5%至约95%(重量:重量)。可以制备该药物组合物以便提供可易于测定的给药用量。例如,指定用于静脉内输注的水溶液可以包含约3 $\mu$ g至500 $\mu$ g活性成分/毫升溶液,以便可以约30mL/h的速率输注适当的体积。

[0126] 适合于对眼给药的制剂包括滴眼剂,其中将活性成分溶于或悬浮于合适的载体中,尤其是用于活性成分的含水溶剂中。活性成分优选以0.5%至20%,有利的是0.5%至10%,特别是约1.5%w/w的浓度存在于这类制剂中。

[0127] 适合于在口腔中局部给药的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中包含活性成分的锭剂;在惰性基质(如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性成分的软锭剂;和在合适的液体载体中包含活性成分的漱口药。

[0128] 可以将用于直肠给药的制剂制成含合适基质的栓剂,所述的合适的基质例如为可可脂或水杨酸酯。

[0129] 适合于肺内或鼻部给药的制剂具有例如0.1微米至500微米的粒度(包括递增微米的0.1至500微米范围中的粒度,如0.5、1、30微米、35微米等),其通过经鼻道快速吸入或通过经口腔吸入给药,以便达到肺泡囊。合适的制剂包括活性成分的水或油溶液。可以按照常规方法制备适合于气雾剂或干粉给药的制剂并且可以使其与其它治疗剂(如本文中所述的迄今用于治疗或预防与HCV活性相关的化合物)一起递送。

[0130] 可以将适合于阴道给药的制剂制成阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂,除包含活性成分外,其还包含如本领域公知的合适的这类载体。

[0131] 适合于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性的无菌注射溶液,其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和赋予制剂与指定接受者血液等渗的溶质;和可以包括悬浮剂和增稠剂的水和非水的无菌混悬剂。

[0132] 将制剂提供在单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶,并且可以将其储存在冷冻干燥(冻干)条件下,这仅需要在使用前即刻添加无菌液体载体,例如注射用水。由上述类型的无菌粉末,颗粒和片剂制备临时注射溶液和混悬液。优选的单位剂量制剂为包含如上文所述活性成分的每日剂量或单位每日亚剂量或其适当部分的那些制剂。

[0133] 应理解,除上面具体提到的组分外,本发明的制剂可以包括本领域中常规有所讨论制剂类型的其它试剂,例如适合于口服给药的那些可以包括调味剂。

[0134] 本发明进一步提供了兽用组合物,其包含至少一种如上定义的活性成分与用于此的兽用载体。

[0135] 兽用载体为用于给药组合物目的的物质并且可以为固体,液体或气态物质,另外其为惰性的或兽药领域中可接受的且与活性成分相容。可以通过口服,肠胃外或通过任意其它所需途径给予这些兽用组合物。

[0136] 还可以将本发明的化合物进行配制,以用于提供活性成分的受控释放,使得可以更低剂量给药或改善活性成分的药物动力学或毒性性质。因此,本发明还提供了包含一种或多种本发明化合物的配制用于持续或受控释放的组合物。

[0137] 活性成分的有效剂量至少取决于待治疗病症的性质、毒性(不管化合物是否是预防使用(更低剂量))、递送的方法和药物制剂,且将通过临床医生使用常规剂量递增研究而决定。

[0138] 在一个实施方案中,活性成分(即,如本文中描述的一种或多种化合物)或包含活性成分的药物组合物在治疗基因型1HCV感染患者、基因型2HCV感染患者、基因型3HCV感染患者、基因型4HCV感染患者、基因型5HCV感染患者和/或基因型6HCV感染患者中的一种或多种中是有效的。在一个实施方案中,活性成分或包含活性成分的药物组合物在治疗基因型1HCV感染患者中是有效的,包括基因型1a和/或基因型1b。在另一个实施方案中,活性成分或包含活性成分的药物组合物在治疗基因型2HCV感染患者中是有效的,包括基因型2a、基因型2b、基因型2c和/或基因型2d。在另一个实施方案中,活性成分或包含活性成分的药物组合物在治疗基因型3HCV感染患者中是有效的,包括基因型3a、基因型3b、基因型3c、基因型3d、基因型3e和/或基因型3f。在另一个实施方案中,活性成分或包含活性成分的药物组合物在治疗基因型4HCV感染患者中是有效的,包括基因型4a、基因型4b、基因型4c、基因型4d、基因型4e、基因型4f、基因型4g、基因型4h、基因型4i和/或基因型4j。在另一个实施方案中,活性成分或包含活性成分的药物组合物在治疗基因型5HCV感染患者中是有效的,包括

基因型5a。在另一个实施方案中,活性成分或包含活性成分的药物组合物在治疗基因型6HCV感染患者中是有效的,包括基因型6a。

[0139] 在一些实施方案中,给药活性成分或包含活性成分的药物组合物,单独地或结合一种或多种用于治疗HCV的治疗剂(如,HCV NS3蛋白酶抑制剂或HCV NS5B聚合酶抑制剂),持续约24周,约16周,或约12周,或更短时间。在进一步的实施方案中,给药活性成分或包含活性成分的药物组合物,单独地或结合一种或多种用于治疗HCV的治疗剂(如,HCV NS3蛋白酶抑制剂或HCV NS5B聚合酶抑制剂),持续约24周或更短时间,约22周或更短时间,约20周或更短时间,约18周或更短时间,约16周或更短时间,约12周或更短时间,约10周或更短时间,约8周或更短时间,或约6周或更短时间,或约4周或更短时间。活性成分或包含活性成分的药物组合物可以每日给药一次、每日两次、每隔一天一次、一周两次、一周三次、一周四次或一周五次。

[0140] 在进一步的实施方案中,在约4周,6周,8周,12周,或16周,或在约20周,或在约24周,或在约4个月,或在约5个月,或在约6个月,或在约1年,或在约2年时,获得了持续的病毒学应答。

[0141] 给药途径

[0142] 本发明的一种或多种化合物(本文称为活性成分)通过适于待治疗的病况的任何途径给药。合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道和胃肠外(包括皮下、肌肉、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可随着例如接受者的状况而变化。本发明的化合物的优点是它们是口服生物可利用的且可以口服给药。

[0143] HCV联合治疗

[0144] 在另一个实施方案中,合适组合的非限制性实例包括通式(I)和(A1-A4)的一种或多种化合物与一种或多种干扰素、病毒唑或其类似物、HCV NS3蛋白酶抑制剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制剂、保肝药、HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂、HCV NS5B聚合酶的非核苷抑制剂、HCV NS5A抑制剂、TLR-7激动剂、亲环素抑制剂、HCV IRES抑制剂、药物动力学增强剂和用于治疗HCV的其它药物或治疗剂。

[0145] 更具体地,在此所述的一种或多种化合物可以与一种或多种选自以下组成的组中的化合物组合:

[0146] 1) 干扰素,例如,PEG化的rIFN- $\alpha$ 2b (PEG-Intron)、PEG化的rIFN- $\alpha$ 2a (Pegasys®)、rIFN- $\alpha$ 2b (Intron® A)、rIFN- $\alpha$ 2a (Roferon®-A)、干扰素 $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone®、Alfanative®、Multiferon®、subalin)、干扰素 $\alpha$ 1con-1 (Infergen®)、干扰素 $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干扰素 $\alpha$ -n3 (Alferon®)、干扰素 $\beta$  (Avonex®, DL-8234)、干扰素- $\omega$  ( $\omega$  DUROS®, Biomed® 510)、albinterferon $\alpha$ -2b (Albuferon®)、IFN $\alpha$ -2b XL、BLX-883 (Locteron®)、DA-3021、糖基化的干扰素 $\alpha$ 2b (AVI-005)、PEG-Infergen、PEG化的干扰素 $\lambda$ -1 (PEG化的IL-29)和beleroferon®;

[0147] 2) 病毒唑及其类似物,例如病毒唑 (Rebetol®、Copegus®) 和塔利韦林 (盐酸塔利韦林®);

[0148] 3) HCV NS3蛋白酶抑制剂,例如,波普瑞韦 (SCH-503034、SCH-7)、替拉瑞韦

(telaprevir) (VX-950)、TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、GS-9256、GS-9451、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531、ABT-450、ACH-1625、ITMN-191、MK5172、MK6325和MK2748；

[0149] 4)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制剂,例如,西戈韦(celgosivir) (MX-3253)、米格列醇和UT-231B；

[0150] 5) 保肝药,例如,emerican (IDN-6556)、ME-3738、GS-9450 (LB-84451)、silibilin和MitoQ；

[0151] 6) HCV NS5B聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂,例如,R1626、R7128 (R4048)、IDX184、IDX-102、BCX-4678、伐洛他滨(valopicitabine) (NM-283)、MK-0608、索非布韦(GS-7977 (之前为PSI-7977))、VLX-135 (之前为ALS-2200) 和INX-189 (现在为BMS986094)；

[0152] 7) HCV NS5B聚合酶的非核苷抑制剂,例如,PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、GS-9190、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796 (nesbuvir)、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、ABT-072、ABT-333、GS-9669、PSI-7792和GS-9190；

[0153] 8) HCV NS5A抑制剂,例如,AZD-2836 (A-831)、BMS-790052、ACH-3102、ACH-2928、MK8325、MK4882、MK8742、PSI-461、IDX719、GS-5885和A-689；

[0154] 9) TLR-7激动剂,例如,咪喹莫特、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848 (DSP-3025) 和SM-360320；

[0155] 10) 亲环素抑制剂,例如,DEBIO-025、SCY-635和NIM811；

[0156] 11) HCV IRES抑制剂,例如,MCI-067；

[0157] 12) 药物动力学增强剂,例如,BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350 (可比西他(cobicistat))、GS-9585和罗红霉素；和

[0158] 13) 用于治疗HCV的其他药物,例如,胸腺肽 $\alpha 1$  (日达仙(Zadaxin))、硝唑尼特(nitazoxanide) (Alinea、NTZ)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、GS-9525、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、Bavituximab、MDX-1106 (ONO-4538)、Oglufanide和VX-497 (merimepodib)。

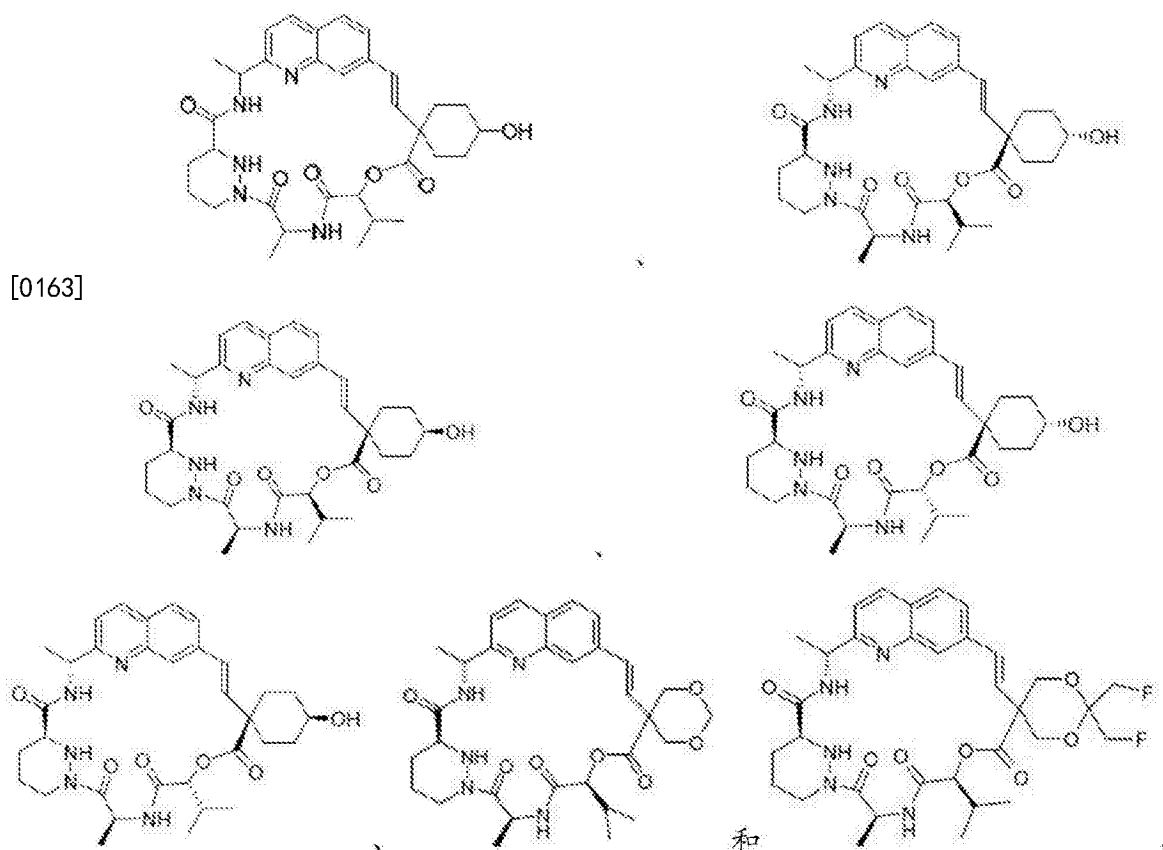
[0159] 再在另一个实施方案中,本申请公开了包含本文中所述的化合物,或其药物学上可接收的盐、溶剂化物和/或酯的药物组合物,结合至少一种附加治疗剂,和药物学上可接收的载体或赋形剂。

[0160] 更具体地,所述附加治疗剂可以结合一种或多种选自HCV NS5B聚合酶的非核苷酸抑制剂(ABT-072和ABT-333)、HCV NS5A抑制剂(ACH-3102和ACH-2928) 和HCV NS3蛋白酶抑制剂(ABT-450和ACH-125)的化合物。

[0161] 在另一个实施方案中,结合本文中公开的药物组合物使用的治疗剂可以是,当与在此所述的化合物结合使用时具有治疗效果的任意药剂。例如,与在此所述的化合物结合使用的治疗剂可以是干扰素、病毒唑类似物、NS3蛋白酶抑制剂、NS5B蛋白酶抑制剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制剂、保肝药、HCV的非核苷抑制剂和用于治疗HCV的其他药物。

[0162] 在另一个实施方案中,结合本文中公开的药物组合物使用的附加治疗剂是亲环素

抑制剂,包括例如,W0/2013/185093中公开的亲环素抑制剂。非限制性实例包括一种或多种选自以下的化合物组成的组:



[0164] 及其立体异构体和立体异构体的混合物。

[0165] 在另一个实施方案中,结合本文中公开的药物组合物使用的附加治疗剂是HCV NS5B聚合酶的非核苷酸抑制剂。非限制性实例包括GS-9669。

[0166] 可以结合本文中提供的组合物的其他抗-HCV剂的实例包括,但不限于以下的:

[0167] A. 干扰素,例如,PEG化的rIFN- $\alpha$ 2b (PEG-Intron)、PEG化的rIFN- $\alpha$ 2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$ 2b (Intron A)、rIFN- $\alpha$ 2a (Roferon-A)、干扰素 $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干扰素alfaon-1 (Infergen)、干扰素 $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干扰素 $\alpha$ -n3 (Alferon)、干扰素 $\beta$  (Avonex, DL-8234)、干扰素- $\omega$  ( $\omega$  DUROS, Biomed 510)、albinterferon $\alpha$ -2b (Albuferon)、IFN $\alpha$ -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、糖基化的干扰素 $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-Infergen、PEG化的干扰素 $\lambda$ -1 (PEG化的IL-29) 或belerofon、IFN $\alpha$ -2b XL、rIFN- $\alpha$ 2a、共有IFN $\alpha$ 、infergen、rebif、PEG化IFN- $\beta$ 、口服干扰素 $\alpha$ 、feron、reaferon、inermox $\alpha$ 、r-IFN- $\beta$ 和infergen+actimuneribavirin和病毒唑类似物,例如,rebetol、copegus、VX-497和盐酸塔利韦林(塔利韦林);

[0168] B. NS5A抑制剂,例如,化合物B(以下描述的)、化合物C(以下描述的)、ABT-267、化合物D(以下描述的)、JNJ-47910382、daclatasvir (BMS-790052)、ABT-267、MK-8742、EDP-239、IDX-719、PPI-668、GSK-2336805、ACH-3102、A-831、A-689、AZD-2836 (A-831)、AZD-7295 (A-689) 和BMS-790052;

[0169] C. NS5B聚合酶抑制剂,例如,化合物E(以下所述的)、化合物F(以下所述的)、ABT-333、化合物G(以下所述的)、ABT-072、化合物H(以下所述的)、tegobuvir (GS-9190)、GS-

9669、TMC647055、setrobuvir (ANA-598)、非利布韦 (PF-868554)、VX-222、IDX-375、IDX-184、IDX-102、BI-207127、valopicitabine (NM-283)、PSI-6130 (R1656)、PSI-7851、BCX-4678、nesbuvir (HCV-796)、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、GSK625433、XTL-2125、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、A848837、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、BMS-791325和BILB-1941;

[0170] D.NS3蛋白酶抑制剂,例如,化合物I、化合物J、化合物K、ABT-450、化合物L (以下描述的)、simeprevir (TMC-435)、波普瑞韦 (SCH-503034)、narlaprevir (SCH-900518)、vaniprevir (MK-7009)、MK-5172、丹诺普韦 (ITMN-191)、sovaprevir (ACH-1625)、neceprevir (ACH-2684)、特拉匹韦 (VX-950)、VX-813、VX-500、faldaprevir (BI-201335)、asunaprevir (BMS-650032)、BMS-605339、VBY-376、PHX-1766、YH5531、BILN-2065和BILN-2061;

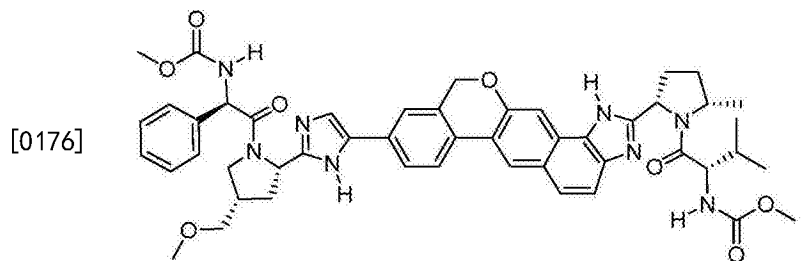
[0171] E.  $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制剂,例如,西戈韦 (MX-3253)、米格列醇和UT-231B;

[0172] F. 保肝药,例如, IDN-6556、ME3738、MitoQ和LB-84451;

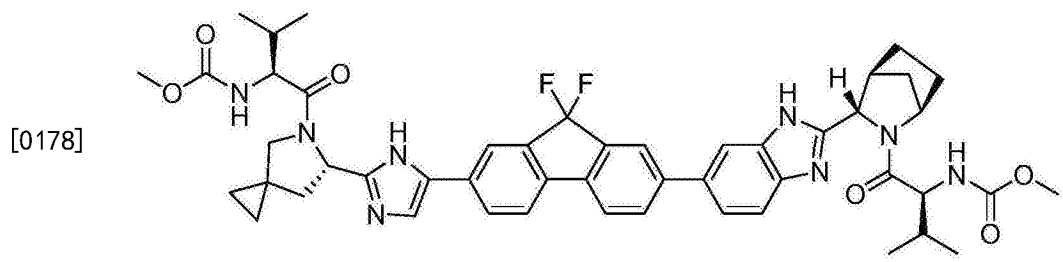
[0173] G. HCV的非核苷抑制剂,例如,苯并咪唑衍生物、苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物和苯丙氨基酸衍生物;和

[0174] H. 其他抗HCV剂,例如,日达仙、硝唑尼特 (alinec)、BIVN-401 (virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、巴维昔单抗、oglufanide、PYN-17、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18和NIM811。

[0175] 化合物B是NS5A抑制剂并由以下化学结构表示:

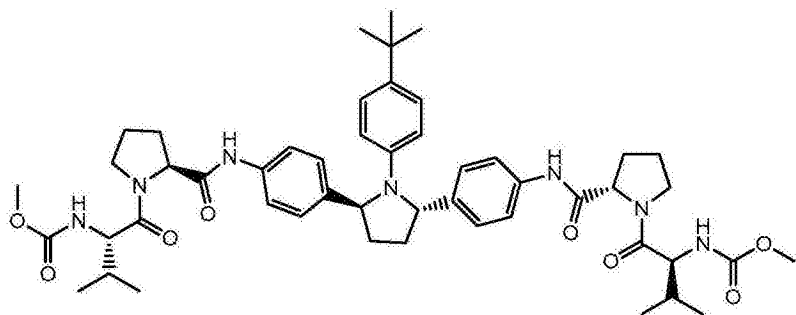


[0177] 化合物C是NS5A抑制剂并由以下化学结构表示:



[0179] 化合物D是NS5A抑制剂并由以下化学结构表示:

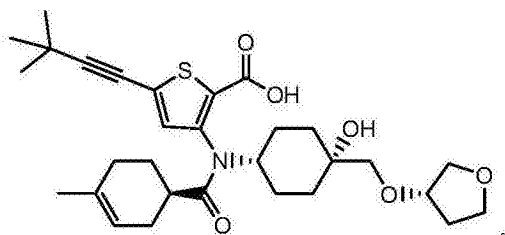
[0180]



[0181] 参见美国公开No.2013/0102525和其中的参考文献。

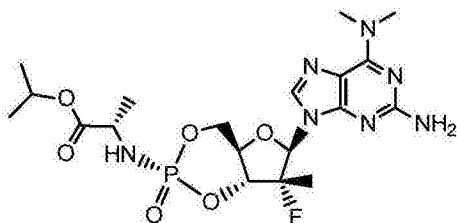
[0182] 化合物E是NS5B Thumb II聚合酶抑制剂并且由以下的化学结构来表示：

[0183]



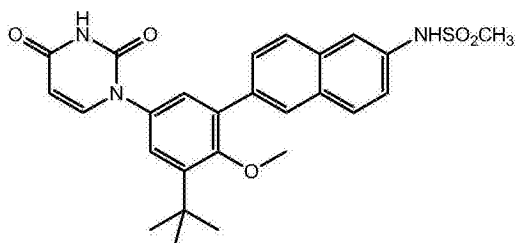
[0184] 化合物F是设计来通过HCV NS5B聚合酶抑制病毒RNA复制的核苷抑制剂前药,并且由以下化学结构来表示：

[0185]



[0186] 化合物G是HCV聚合酶抑制剂并且由以下的结构来表示：

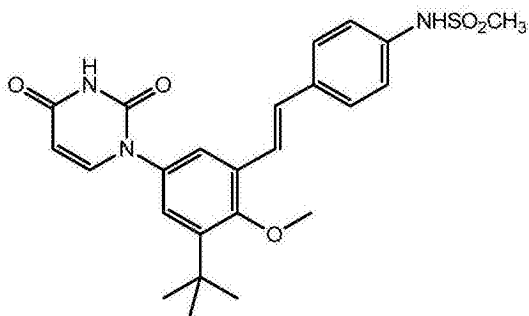
[0187]



[0188] 参见美国公开No.2013/0102525和其中的参考文献。

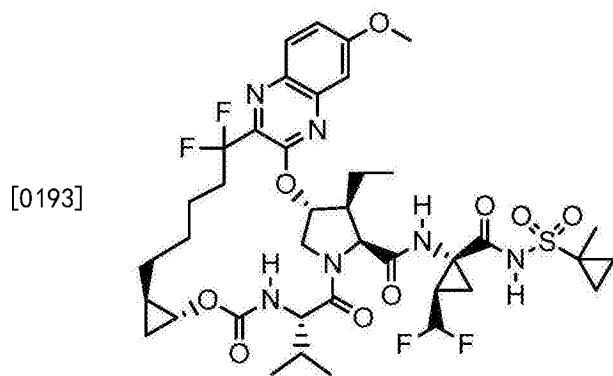
[0189] 化合物H是HCV聚合酶抑制剂并且由以下结构来表示：

[0190]



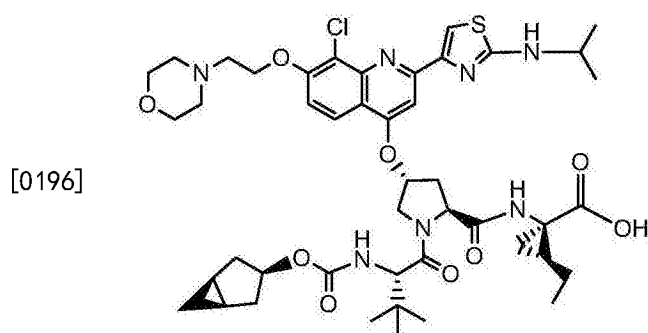
[0191] 参见美国公开No.2013/0102525和其中的参考文献。

[0192] 化合物I是HCV蛋白酶抑制剂,并且由以下化学结构来表示:

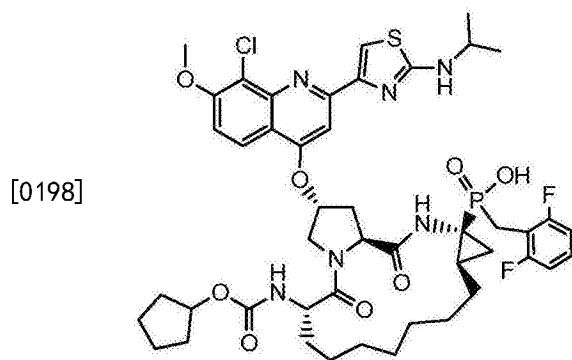


[0194] 参见2013年7月2日提交的PCT/US2013/049119,和其中的参考文献。

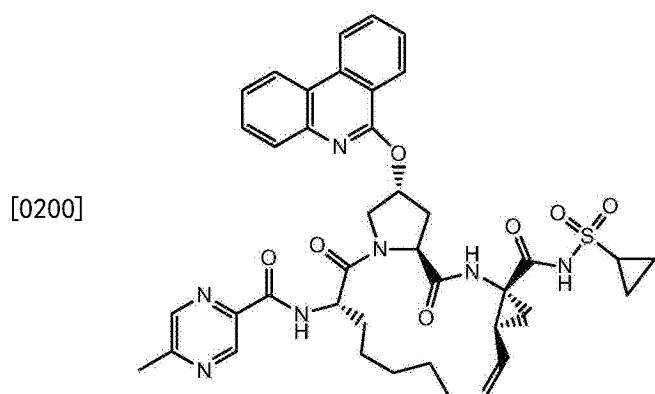
[0195] 化合物J是HCV蛋白酶抑制剂并且由以下化学结构来表示:



[0197] 化合物K是HCV蛋白酶抑制剂,并且由以下化学结构来表示:

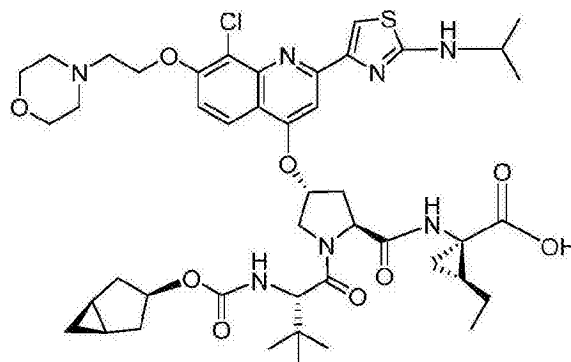
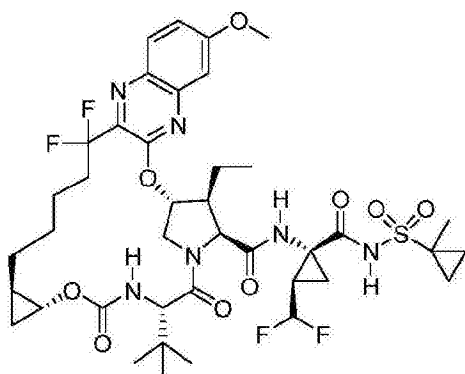


[0199] 化合物L是HCV蛋白酶抑制剂并且由以下化学结构来表示:

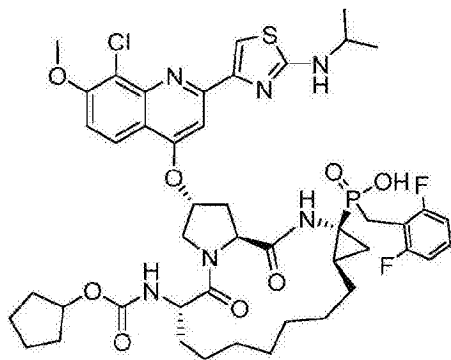


[0201] 参见美国公开No. 2013/0102525和其中的参考文献。

[0202] 在一个实施方案中,结合本文中所述的药物组合物使用的附加治疗剂是HCV NS3蛋白酶抑制剂。非限制性实例包括选自以下组成的组的一种或多种化合物:



[0203]



[0204] 在另一个实施方案中,本申请提供了一种治疗需要的人类患者中的丙肝的方法,包括将治疗有效量的本文中所述的药物组合物和附加治疗剂给药于患者,所述附加治疗剂选自:PEG化rIFN- $\alpha$ 2b、PEG化rIFN- $\alpha$ 2a、rIFN- $\alpha$ 2b、rIFN- $\alpha$ 2b XL、rIFN- $\alpha$ 2a、共有IFN $\alpha$ 、干复津、rebif、locteron、AVI-005、PEG-干复津、PEG化IFN- $\beta$ 、口服干扰素 $\alpha$ 、feron、reaferon、intermax $\alpha$ 、r-IFN- $\beta$ 、干复津+干扰素(infergen+actimmune)、IFN- $\omega$ 和DUROS、albuferon、reberol、copegus、左旋韦林、VX-497、盐酸塔利韦林(塔利韦林)、A-831、A-689、NM-283、valopicitabine、R1626、PSI-61309(R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、XTL-2125、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(特拉匹韦)、ITMN-191和BILN-2065、MX-3253(西戈斯韦)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、MitoQ和LB-84451、苯并咪唑衍生物、苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物,和苯丙氨酸衍生物、日达仙、硝唑尼特(alinea)、BIVN-401(virostat)、DEBI0-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、巴维昔单抗、oglufanide、PYN-17、KPE02003002、actilon(CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-975(艾沙托立宾)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18和NIM811,以及药物学上可接收的载体或赋形剂。

[0205] 在另一个实施方案中,提供了包含本文中所述的通式(I)的化合物和索非布韦和/或GS-5885和可选的干扰素或病毒唑的药物组合物。

[0206] 考虑了将以本领域已知的方式来给药附加治疗剂并且由某位本领域技术人员来选择剂量。例如,可以以约0.01微克至约3克/天的剂量来给药附加治疗剂。

[0207] 化合物的代谢产物

[0208] 本文所述化合物的体内代谢产物也落在本发明的范围之内。这些产物可产生自,

例如,所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等,主要是由于酶过程产生的。因此,本发明包括通过以下方法产生的化合物,该方法包括将本发明的化合物与哺乳动物接触足够产生其代谢产物的一段时间。通常如下来鉴定此类产物:制备放射标记(例如, $C^{14}$ 或 $H^3$ )的本发明的化合物,将其以可检测的剂量(例如大于约0.5mg/kg)肠胃外地施用给动物,如大鼠、小鼠、豚鼠、猴,或施用给人,允许发生代谢的足够时间(通常,约30秒到30小时),并从尿液、血液或其它生物样本中分离它的转化产物。由于它们被标记,这些产物很容易分离(其它是使用能结合残留在代谢产物中的表位的抗体来分离)。代谢产物的结构以常规方式测定,例如用MS或NMR分析。通常,代谢产物的分析以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方法进行。转化产物,只要它们不以其他方式在体内被发现,即使它们自身不具有HCV抑制活性,也可用于本发明的化合物的治疗给药的诊断测定。

[0209] 用于测定化合物在替代胃肠分泌物中的稳定性的方法是已知的。

[0210] 制备化合物的示例性方法

[0211] 本发明还涉及制备本发明组合物的方法。通过有机合成的任一种适用技术来制备组合物。许多这样的技术是本领域公知的。然而,许多已知技术详细阐述于有机合成方法简编(实施列endium of Organic Synthetic Methods) (John Wiley&Sons, New York), Vol.1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol.2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol.3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol.4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol.5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; 和 Vol.6, Michael B. Smith; 以及 March, J., 高级有机化学 (Advanced Organic Chemistry), 第三版, (John Wiley&Sons, New York, 1985), 全面的有机合成(实施列rehensive Organic Synthesis)。现代有机化学的选择、策略和效率 (Selectivity, Strategy&Efficiency in Modern Organic Chemistry), 见第9卷, Barry M. Trost 总编 (Pergamon Press, New York, 1993 印刷)。适用于制备本发明的化合物的其 他方法描述于国际专利申请公开号 W02006/020276 中。

[0212] 在以下的图解和实施例中提供了用于制备本发明的组合物的多种示例性方法。这些方法用来说明这些制备的性质,而不是用来限制适用方法的范围。

[0213] 通常,反应条件,例如,温度、反应时间、溶剂、提纯(work-up)程序等,对于待进行的特定反应,将是本领域中常用的那些。所述的参考材料,与在此引用的材料一起,包含这些条件的详细描述。通常,温度将是 $-100^{\circ}\text{C}$ 至 $200^{\circ}\text{C}$ ,溶剂将是质子惰性的或质子的,并且反应时间将为10秒至10天。提纯通常由淬灭任何未反应的试剂接着在水/有机层系统之间分离(萃取)并且分离含产物层组成。

[0214] 氧化和还原反应通常在接近室温(约 $20^{\circ}\text{C}$ )的温度下进行,尽管对于金属氧化物还原,常常将温度降至 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $-100^{\circ}\text{C}$ ,对于还原,溶剂通常是质子惰性的,而对于氧化,可以是质子的或质子惰性的。调节反应时间以实现所需的转化。

[0215] 缩合反应通常在接近室温的温度下进行,尽管对于非平衡、动力学控制的缩合还原的温度( $0^{\circ}\text{C}$ 至 $-100^{\circ}\text{C}$ )也是常用的。溶剂可以是质子的(常用于平衡反应中)或质子惰性的(常用于动力学控制的反应)。

[0216] 标准合成技术,如,例如,共沸除去反应副产物和使用无水反应条件(例如,惰性气体环境),是本领域常用的,并且合适时将使用。

[0217] 当结合化学合成操作使用时,术语“处理过的”、“处理中”、“处理”等,意思是接触、

混合、反应、使其反应、使其接触和本领域中常用于表示以这样的方式处理一种或多种化学物质使其转化成一种或多种其他化学物质的其他术语。这表示“用化合物二处理化合物一”与“使化合物一与化合物二反应”、“将化合物一接触化合物二”、“将化合物一与化合物二反应”和有机合成领域常用于合理地表示用化合物二“处理”、“反应”、“使其接触”化合物一等的其他表述同义。例如,处理表示其中使有机化学物质反应的合理且常用的方式。除非另外指出,否则确定使用通常的浓度(0.01M至10M,通常为0.1M至1M)、温度(-100℃至250℃,通常为-78℃至150℃,更常见为-78℃至100℃,再更常见为0℃至100℃)、反应容器(通常为玻璃、塑料、金属的)、溶剂、压力、气氛(通常对于氧气和水不敏感性反应,使用空气,对于氧气和水敏感性反应,使用氮气和氩气)等。有机合成领域中已知的相似反应的知识可用于选择给定方法中“处理”的条件和装置。特别地,有机合成领域的普通技术人员根据本领域的知识选择合理预期能成功进行所需方法的化学反应的条件和装置。

[0218] 示例性图解和实施例(下文中称为“示例性图解”)的每个改变导致产生特定示例性材料的各种类似物。以上引用的描述有机合成合适方法的引用适用于这样的改变。

[0219] 在每个示例性图解中,从另一种产物和/或起始材料中分离出反应产物将是有利的。通过本领域常用技术,将每个步骤或一系列步骤的所需产物分离和/或纯化(下文中称为分离)至所需的均一度。通常,这样的分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物结晶、蒸馏、升华或色谱。色谱可以涉及多种方法,包括,例如:反相和正相;大小排阻;离子交换;高、中和低压液相色谱方法和装置;小规模分析;模拟移动床(SMB)和制备性薄层或厚层色谱,以及小规模薄层和快速色谱技术。

[0220] 另一类分离方法涉及用选定的试剂处理混合物,以结合或另外呈现可分离的所需产物、未反应的起始材料、反应副产物等。这样的试剂包括吸附剂或吸收剂,如,例如,活性炭、分子筛、离子交换介质等。或者,在碱性材料的情况中,试剂可以是酸,在酸性材料的情况中,试剂可以是碱,结合试剂,如,例如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂,如冠醚、液体/液体离子萃取剂(LIX)等。

[0221] 合适的分离方法的选择取决于所涉及材料的性质。例如,蒸馏和升华中的沸点和分子量、色谱中极性官能团的存在或不存在、多相萃取中酸性和碱性介质中材料的稳定性等。本领域技术人员将使用最可能的技术来实现所需的分离。

[0222] 通过使用如非对映异构体的形成的方法,使用可选活性拆分剂,通过外消旋混合物的拆分,获得单一的立体异构体,如对映异构体,基本上不含其立体异构体(Stereochemistry of Carbon实施例ounds(碳化合物的立体化学),(1962),E.L.Eliel, McGraw Hill;Lochmuller,C.H.,(1975) J.Chromatogr.,113,3) 283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何合适的方法来分开和分离,包括:(1)用手性化合物形成离子的、非对映异构盐,并且通过分步结晶或其他方法分离,(2)用手性衍生剂形成非对映异构化合物、分离非对映异构体并转化成纯的立体异构体,和(3)在手性条件下直接分离基本上纯的或富集的立体异构体。

[0223] 在方法(1)下,可以通过对映异构纯的手性碱(如,番木鳖碱、奎宁、麻黄碱、马钱子碱、 $\alpha$ -甲基- $\beta$ -苯乙胺(安非他明)等)与带有酸性官能团的不对称化合物(如,羧酸和磺酸)的反应来形成非对映异构盐。可以促使非对映异构盐来通过分步结晶或离子色谱来分离。对于氨基化合物的光学异构体的分离,手性羧酸或磺酸(如,樟脑磺酸)、酒石酸、扁桃酸或

乳酸的添加可以导致非对映异构盐的形成。

[0224] 或者,通过方法(2),将待分解的底物与手性化合物的一个对映异构体反应,来形成非对映异构对(ElieI,E.和Wilén,S.(1994) Stereochemistry of Organic 实施例ounds (有机化合物的立体化学), John Wiley&Sons, Inc., p.322)。可以通过将不对称化合物与对映异构纯的手性衍生剂反应来形成非对映异构化合物,如,薄荷基衍生物,接着分离非对映异构体,并且水解,以产生游离的、非对映异构富集的底物。测定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物的手性酯,如薄荷酯,例如,在碱存在下的(-)薄荷基氯甲酸酯,或Mosher酯、 $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯基醋酸酯(Jacob III.(1982), J.Org.Chem.47:4165),并且分析NMR光谱的两种阻旋异构(atropisomeric)非对映异构体的存在。可以按照分离阻旋异构奈基-异喹啉(Hoye,T., W096/15111)通过正-和反-相色谱来分开和分离阻旋异构化合物的稳定非对映异构体。

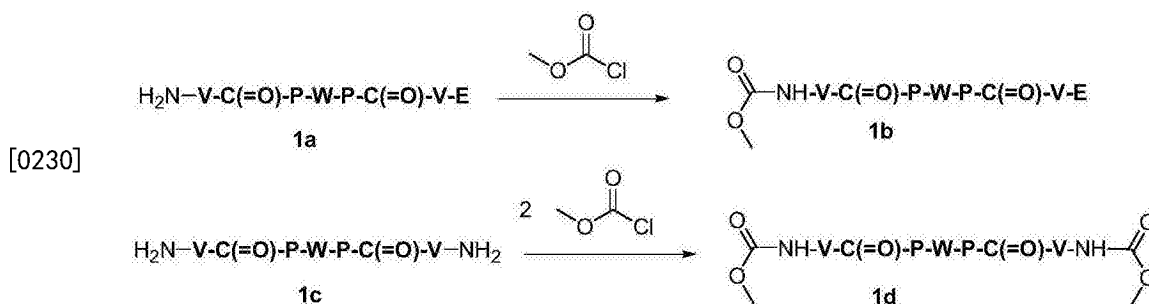
[0225] 通过方法(3),使用手性固定相,通过色谱分离两种对映异构体的外消旋混合物(Chiral Liquid Chromatography(1989)W.J.Lough编辑, Chapman and Hall, New York; Okamoto,(1990) J.of Chromatogr.513:375-378)。可以通过用于使用不对称碳原子区分其他手性分子的方法,如炫光度和圆二色性,来区分富集或纯化的对映异构体。

[0226] 图解和实施例

[0227] 以下和在实施例中描述了这些示例性方法的一般方面。以下方法的每种产物可选在其用于随后的过程之前进行分开、分离和/或纯化。

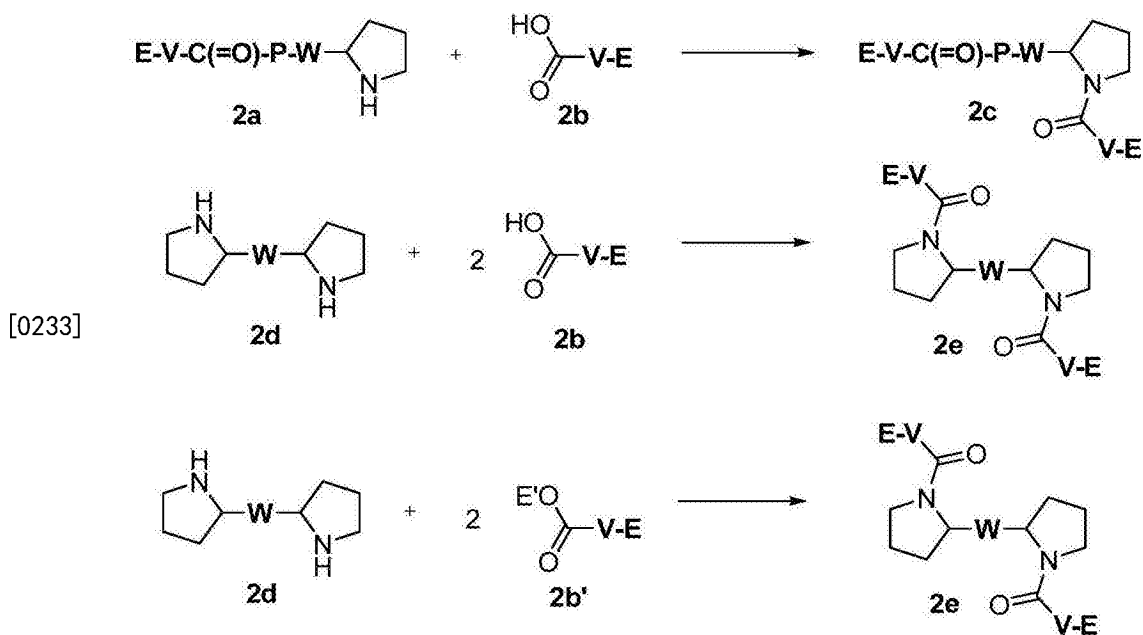
[0228] 在此,例如,在以下的实施例中,提供了用于制备本发明化合物的各种示例性方法。这些方法用来说明这些制备的性质并不是用来限制适用方法的范围。本发明的特定化合物可以用作用于制备本发明的其他化合物的中间体。在在此所述的示例性方法中,片段E-V-也可以写成R9-。PG表示用于其连接的给定官能团的常用保护基。可以使用标准技术,如Wuts,P.G.M., Greene,T.有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis),第4版, John Wiley&Sons, Inc.:Hoboken, New Jersey, 2007中所述的那些,来完成保护基的安置和去除。

[0229] 图解1.E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E的代表性合成



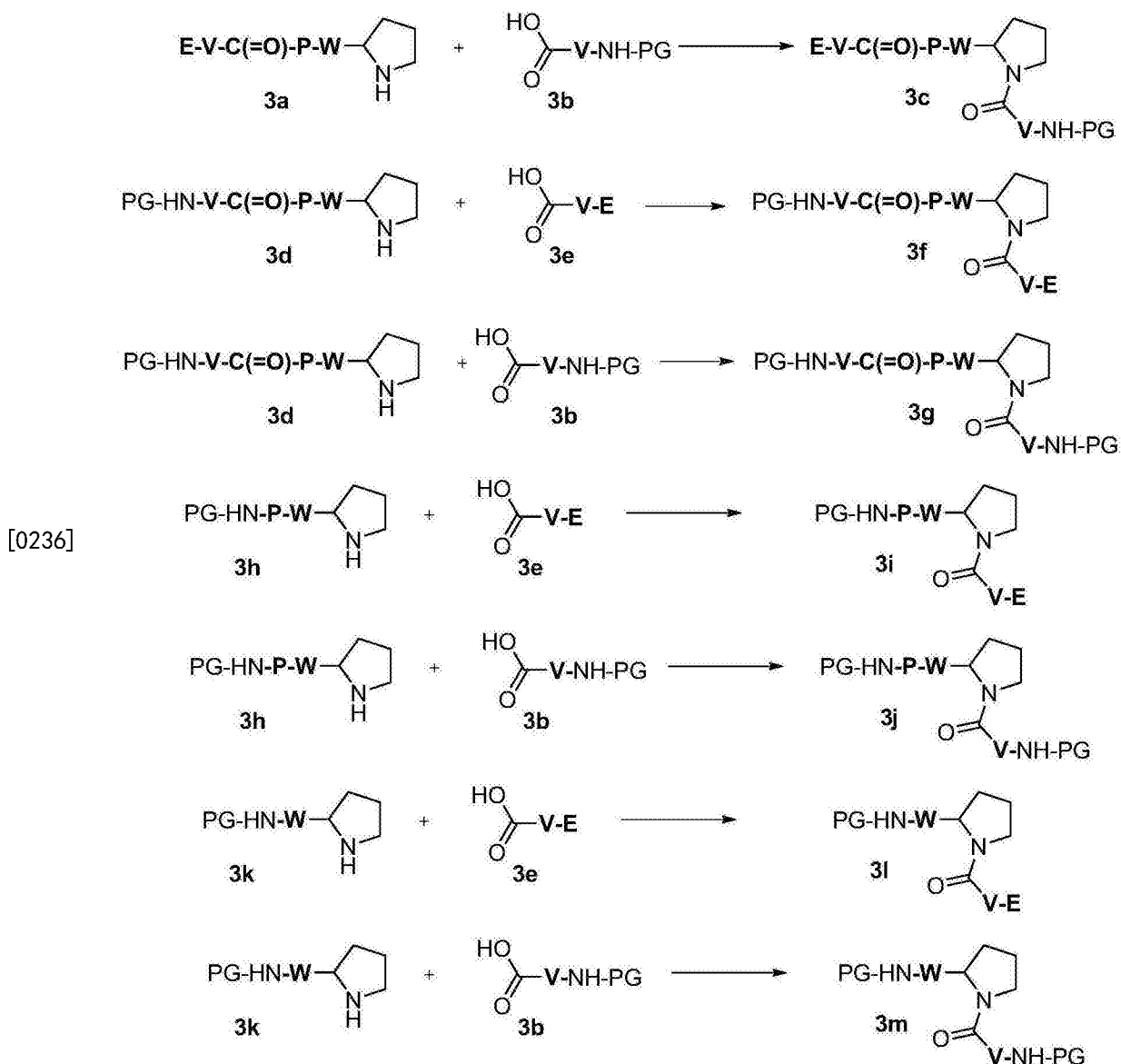
[0231] 图解1显示了本发明的E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E分子的一般合成,其中,为了说明的目的,E是甲氧基羰基氨基。在碱性条件下(例如,氢氧化钠),分别用一或二当量的氯甲酸甲酯处理1a或1c提供了分子1b或1d。

[0232] 图解2.E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E的代表性合成



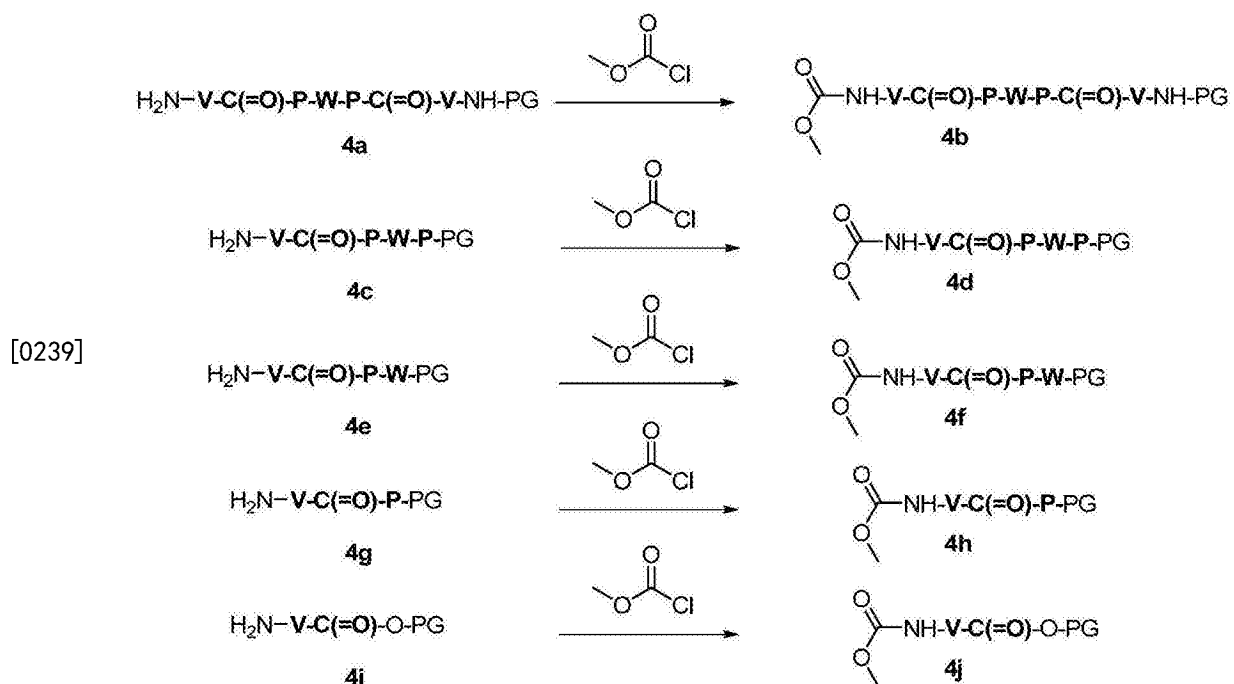
[0234] 图解2显示了本发明的E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E分子的一般合成,其中,为了说明的目的,P是吡咯烷。使用肽耦合剂(例如,HATU)完成了用酸2b耦合胺2a,获得了2c。或者,在相似的条件,用二当量的2b耦合胺2d,提供了2e。或者,将胺2d与二当量的2b'直接反应,以提供2e,其中E'是离去基团,如羟基苯并三唑、对-硝基苯酚等,使得结构2b'为活性酯。

[0235] 图解3.  $\text{R}^1\text{-V-C(=O)-P-R}^2$ 的代表性合成



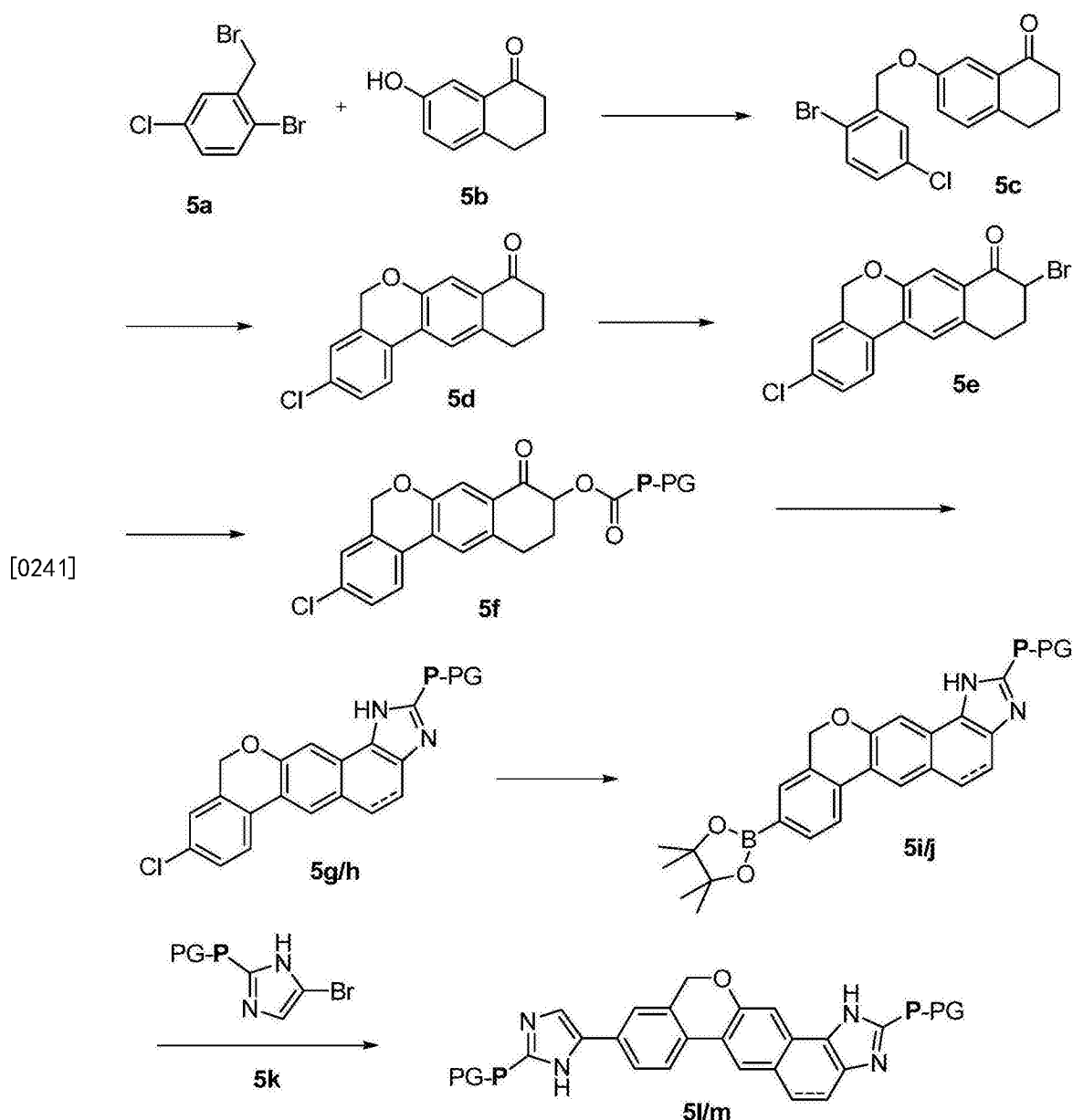
[0237] 图解3显示了 $R^1\text{-V-C(=O)-P-R}^2$ 中间体的合成,其中,为了说明的目的,P是吡咯烷, $R^1$ 是描述为-E的一般基团或氨基保护基,而 $R^2$ 是描述为-W-P-C(=O)-V-E、-W-P-C(=O)-V-NH-PG、-W-P-NH-PG或-W-NH-PG的一般基团。使用肽耦合剂(例如,HATU)完成了用酸3b或3e耦合胺3a(或3d、3h、3k),分别获得了3c(或3f、3g、3i、3j、3l、3m)。

[0238] 图解4.E-V-C(=O)- $R^1$ 的代表性合成



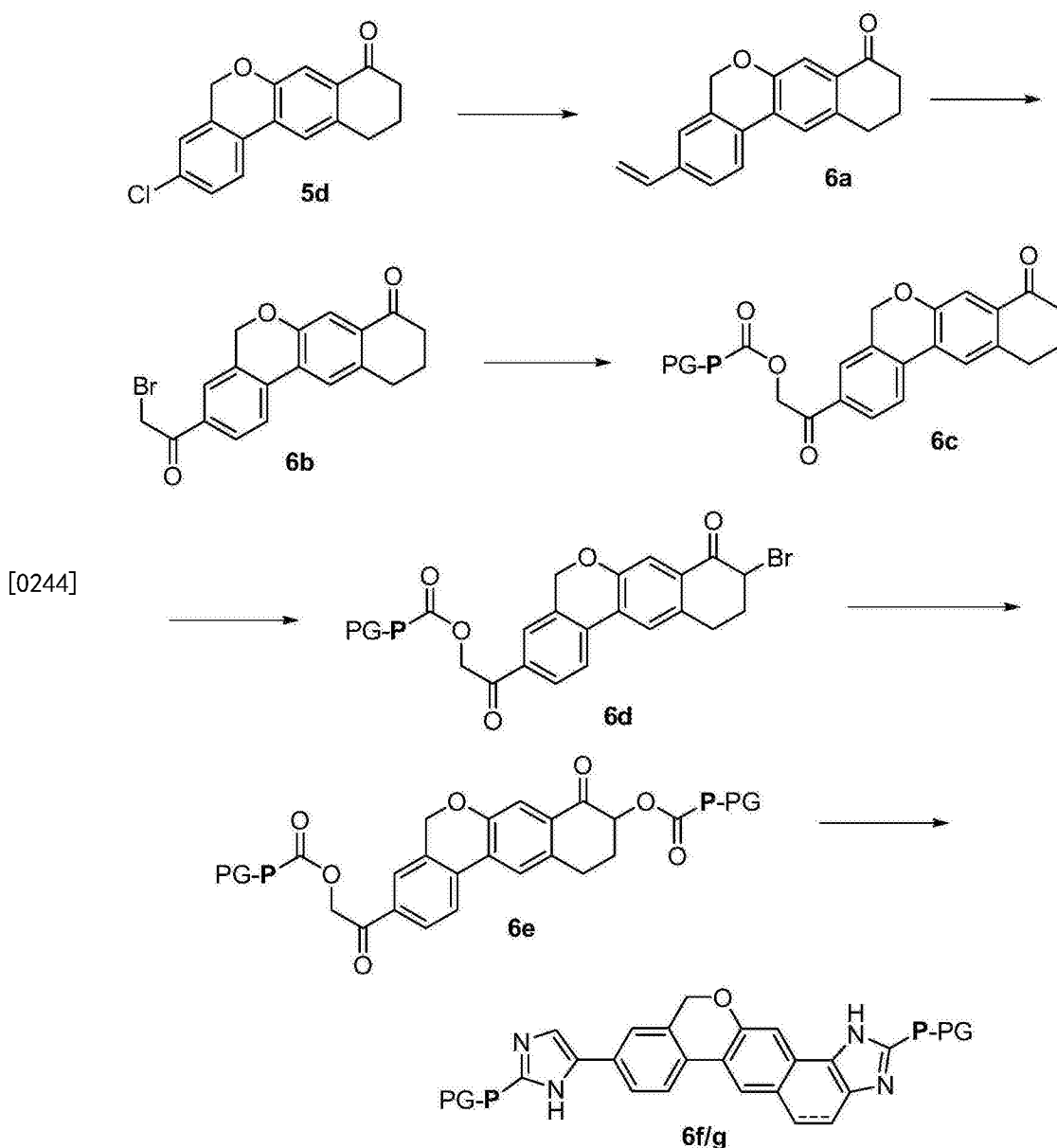
图解4显示了E-V-C(=O)-R<sup>1</sup>中间体的一般合成,其中,为了说明的目的,E是甲氧基羰基氨基,而R<sup>1</sup>是描述为P-W-P-C(=O)-V-NH-PG、-P-W-P-PG、-P-W-PG、-P-PG或-O-PG的一般基团。在碱性条件下(例如,氢氧化钠),用氯甲酸甲酯处理4a(或4c、4e、4g、4i)提供了分子4b(或4d、4f、4h、4j)。

[0240] 图解5. R<sup>1</sup>-P-W-P-R<sup>2</sup>的代表性合成



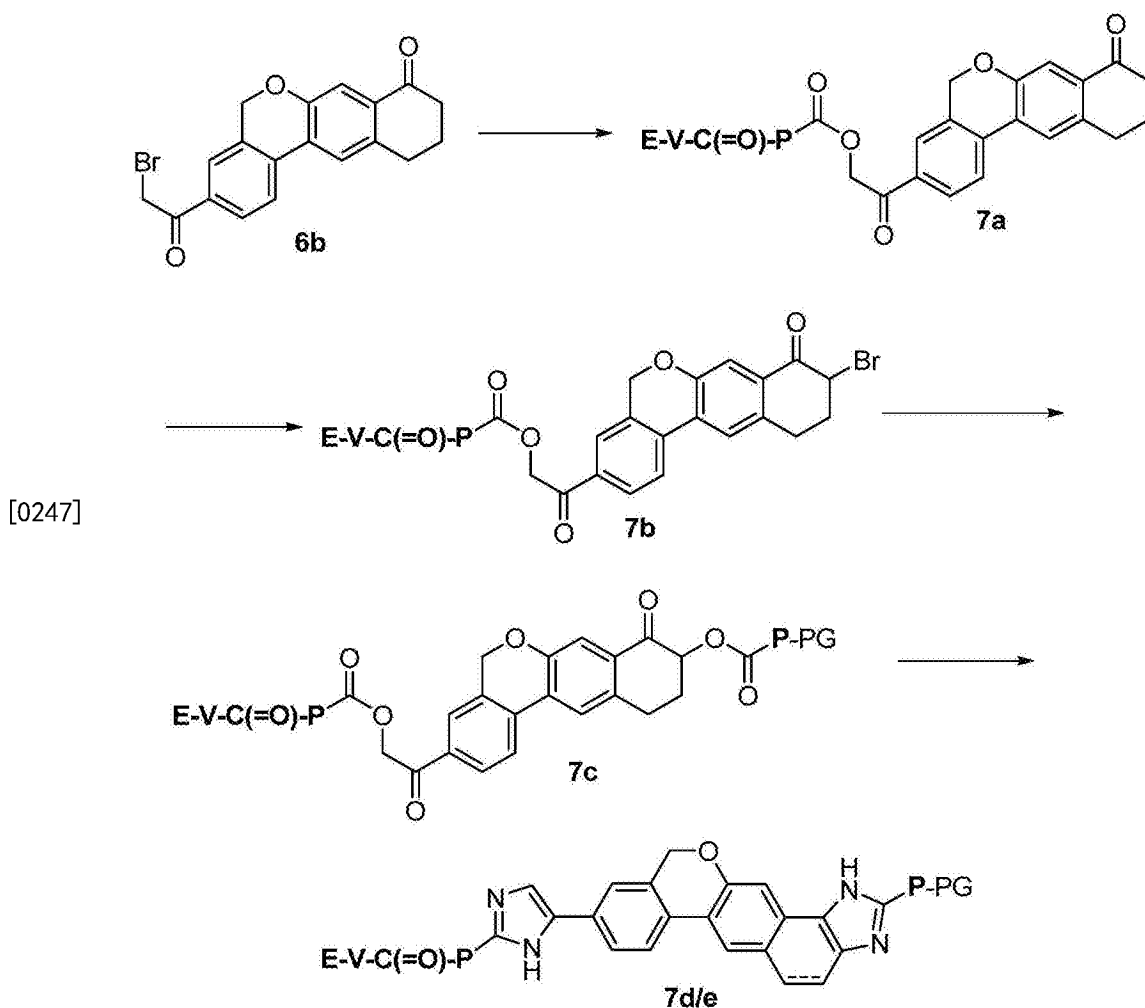
[0242] 图解5显示了本发明的 $R^1$ -P-W-P- $R^2$ 中间体的一般合成,其中,为了说明的目的, $R^1$ 和 $R^2$ 是独立的保护基,并且W是通过过渡金属元素介导的环化构建的两个芳香环单体。用烷基溴化物如5a烷化苯酚5b,提供了醚5c。在钯催化剂的存在下,芳香环的环化提供了化合物5d。用 $\text{CuBr}_2$ 处理5d提供了 $\alpha$ -卤代酮5e,其在碱性条件下(例如, $\text{Et}_3\text{N}$ )添加酸时提供了5f。5f与胺或胺盐(例如,醋酸铵)的反应获得了含咪唑分子5g。可以在 $\text{MnO}_2$ 存在下,通过加热来完成5g、5i或5l的氧化,分别提供了5h、5j或5m。用钯催化剂,如 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ 和X-Phos,以及硼源(如双(戊酰)二硼)转化5g或5h,提供了硼酸酯5i或5j。使用钯催化剂,如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,用合适的耦合伴侣(例如,5k)耦合硼酸酯,获得了5l或5m。对于每个过渡金属介导的交联耦合反应,亲核试剂和亲电子试剂的作用可以颠倒,以提供相同的耦合产物。能够构建W但使用替换的耦合伴侣和试剂的其他过渡金属介导的交联耦合包括但不限于,Negishi、Kumada、Stille和Ullman耦合。对于含交替的两个芳香环的W基团的制备,通过起始试剂的合适选择来使用这个一般性的图解。

[0243] 图解6. $R^1$ -P-W-P- $R^2$ 的代表性合成



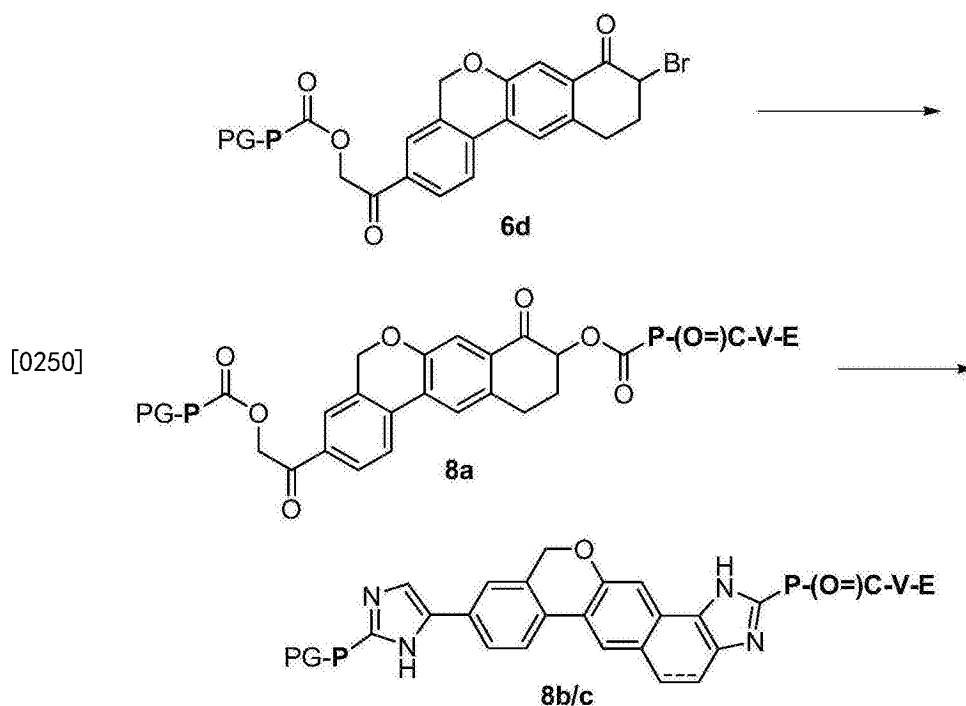
[0245] 图解6显示了本发明的 $R^1$ -P-W-P- $R^2$ 中间体的一般合成,其中,为了说明的目的, $R^1$ 和 $R^2$ 是独立的保护基,并且W是通过过渡金属元素介导的环化构建的两个芳香环单体。在钯催化剂(例如,醋酸钯和S-Phos)的存在下,用激活的乙烯基试剂(例如,乙烯基三氟硼酸钾)处理5d,提供了乙烯基化合物6a。可以用N-溴琥珀酸亚胺溴化,接着用 $MnO_2$ 氧化,可以实现转化成相应的 $\alpha$ -卤代酮。通过在碱性条件下(例如, $Et_3N$ )添加酸来进行 $\alpha$ -卤代酮的置换。用三溴化吡啶处理时进行了6d的溴化,并且接着在碱性条件下添加第二种酸,以提供二酯6e。用胺或胺盐(例如,醋酸铵)与6e反应,获得了含咪唑分子6f。可以在 $MnO_2$ 的存在下,实现6f的氧化,以提供6g。

[0246] 图解7.E-V-C(=O)-P-W-P-R的代表性合成



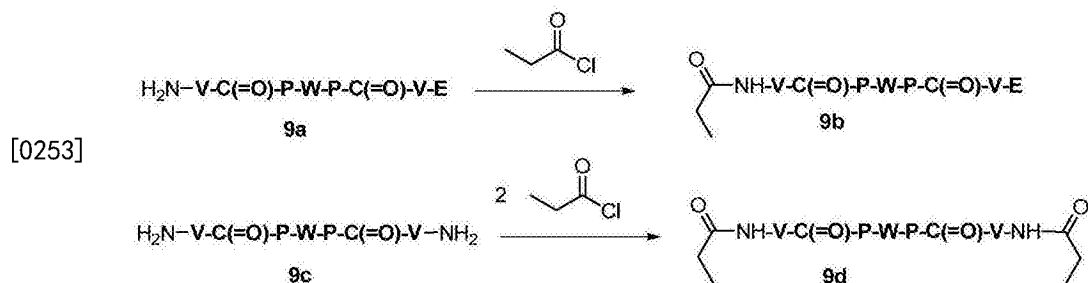
[0248] 图解7显示了本发明的 $E-V-C(=O)-P-W-P-R$ 中间体的一般合成,其中,为了说明的目的,R是保护基,而W是两个芳香环单体。通过在碱性条件下(例如, $Et_3N$ )添加酸来进行 $\alpha$ -卤代酮6b的置换。用三溴化吡啶处理时进行了7b的溴化,并且接着在碱性条件下添加第二种酸,以提供二酯7e。用胺或胺盐(例如,醋酸铵)与7c反应,获得了含咪唑分子7d。可以在 $MnO_2$ 的存在下,实现7d的氧化,以提供7e。

[0249] 图解8. $R-P-W-P-C(=O)-V-E$ 的代表性合成



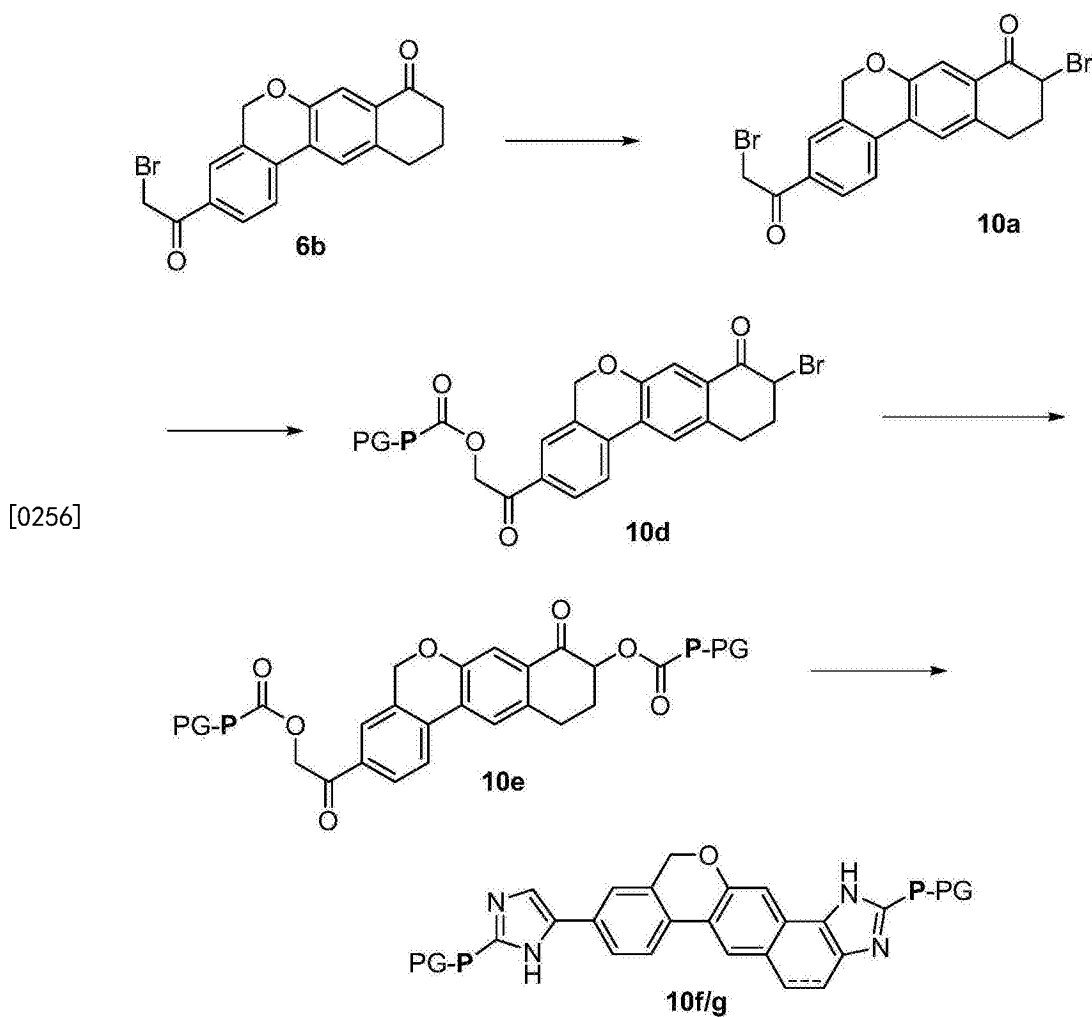
[0251] 图解8显示了本发明的E-V-C(=O)-P-W-P-R中间体的一般合成,其中,为了说明的目的,R是保护基,而W是两个芳香环单体。通过在碱性条件下(例如,Et<sub>3</sub>N)添加酸来进行α-卤代酮6d的置换。用胺或胺盐(例如,醋酸铵)与8a反应,获得了含咪唑分子8b。可以在MnO<sub>2</sub>的存在下,实现8b的氧化,以提供8c。

[0252] 图解9.E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E的代表性合成



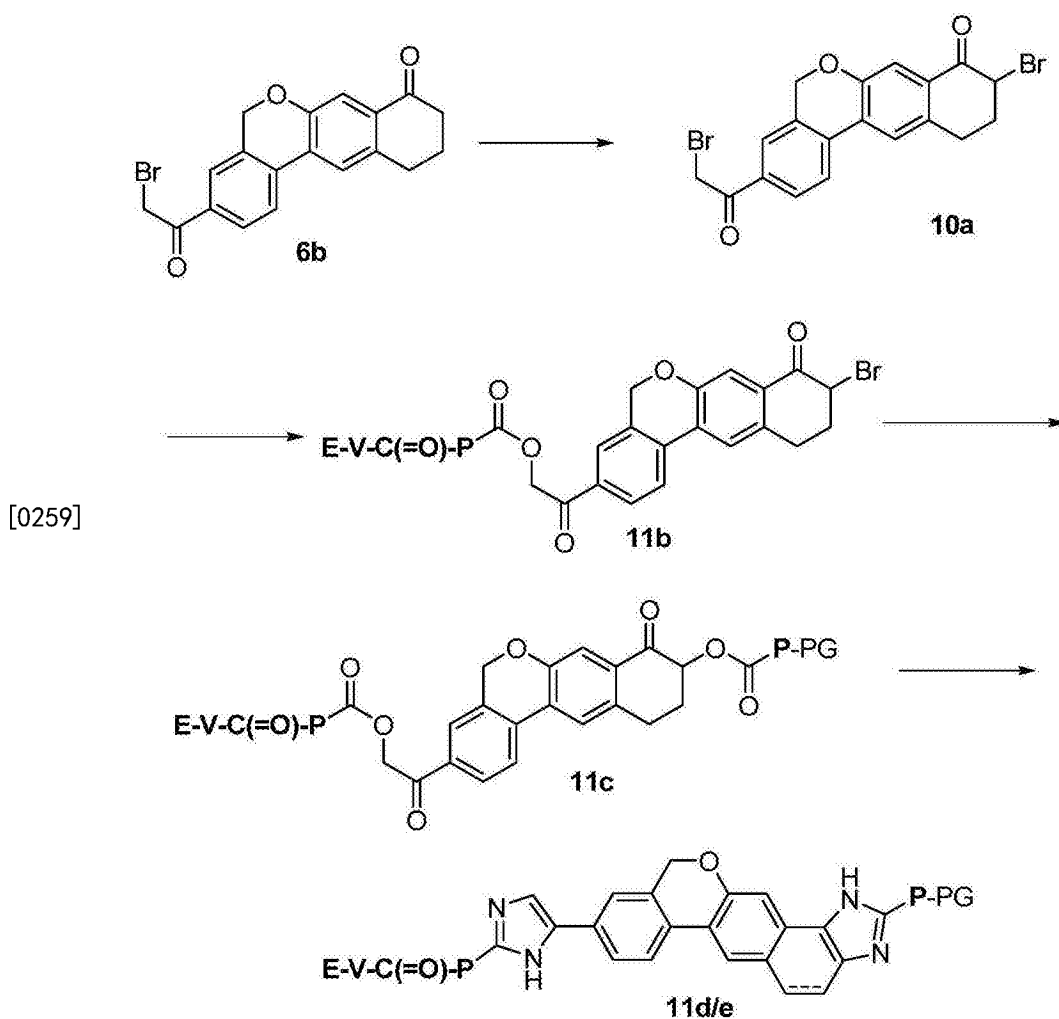
[0254] 图解9显示了本发明的E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E分子的一般合成,其中,为了说明的目的,E是乙基羰基氨基。在碱性条件下(例如,氢氧化钠),分别用一或二当量的丙酰氯处理9a或9c提供了分子9b或9d。

[0255] 图解10.R<sup>1</sup>-P-W-P-R<sup>2</sup>的代表性合成



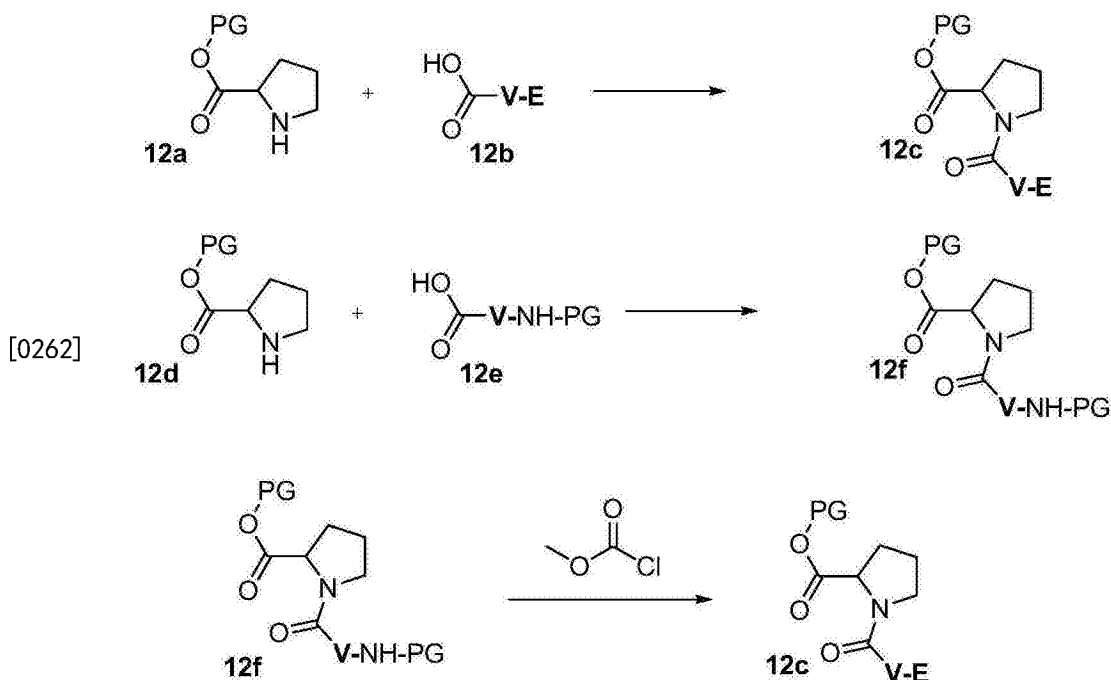
[0257] 图解10显示了本发明的 $R^1$ -P-W-P- $R^2$ 中间体的可替换一般合成,其中,为了说明的目的, $R^1$ 和 $R^2$ 是独立的保护基,并且W是通过过渡金属元素介导的环化构建的两个芳香环单体。用溴化剂(即,三溴化吡啶)溴化6b提供了二溴化物10a。在碱性条件下(例如, $K_2CO_3$ ),通过添加酸进行伯溴的置换,以提供10d。按照图解8中所述的方法可以实现10f或10g的转化。

[0258] 图解11.E-V-C(=O)-P-W-P-R的代表性合成



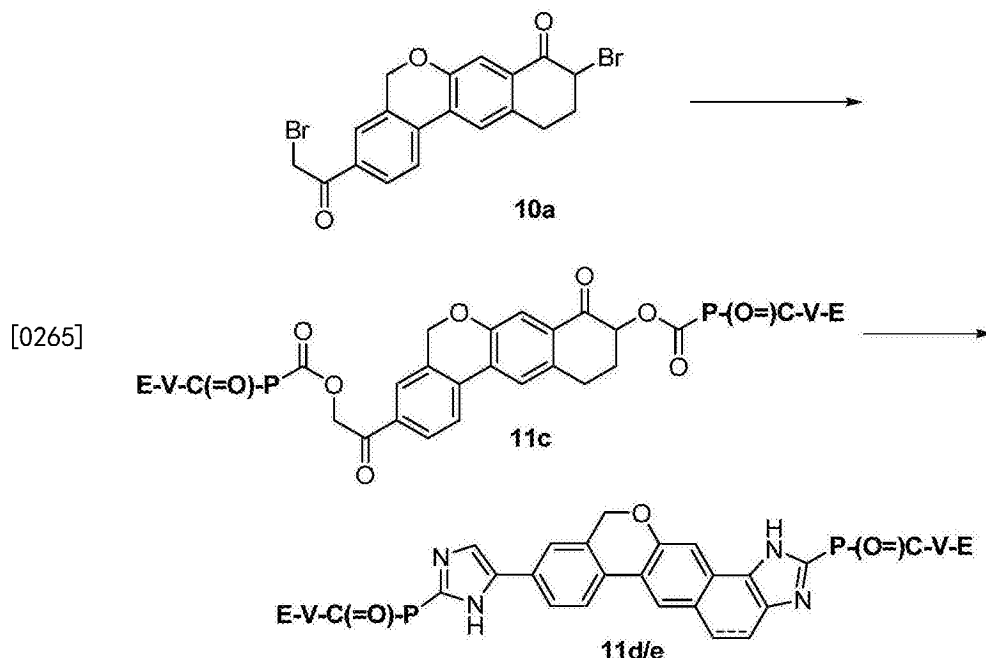
[0260] 图解11显示了本发明的E-V-C(=O)-P-W-P-R的可替换一般合成,其中,为了说明的目的,R是保护基,而W是两个芳香环单体。用溴化剂(即,三溴化吡啶)溴化6b提供了二溴化物10a。然后在碱性条件下(例如, $K_2CO_3$ ),通过添加酸进行伯溴的置换,以提供11b。按照图解8中所述的方法可以实现11d或11e的转化。

[0261] 图解12. $R^1$ -V-C(=O)-P- $R^2$ 的代表性合成



[0263] 图解12显示了 $R^1-V-C(=O)-P-R^2$ 中间体的一般合成,其中,为了说明的目的,P是吡咯烷, $R^1$ 是描绘为-E或氨基保护基的一般基团,而 $R^2$ 是描绘为 $-C(=O)-O-PG$ 的一般基团。使用肽耦合剂(例如,HATU),完成了用酸12b或12e的胺12a(或12d)的耦合,分别获得了12c(或12f)。可以通过除去适当的保护基,接着在碱性条件下(例如,氢氧化钠),用氯甲酸甲酯处理,来实现12f至12c的转化。

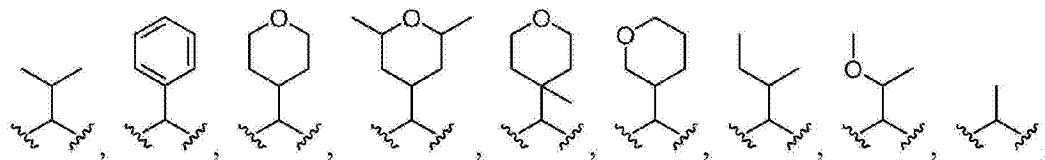
[0264] 图解13.E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E的代表性合成



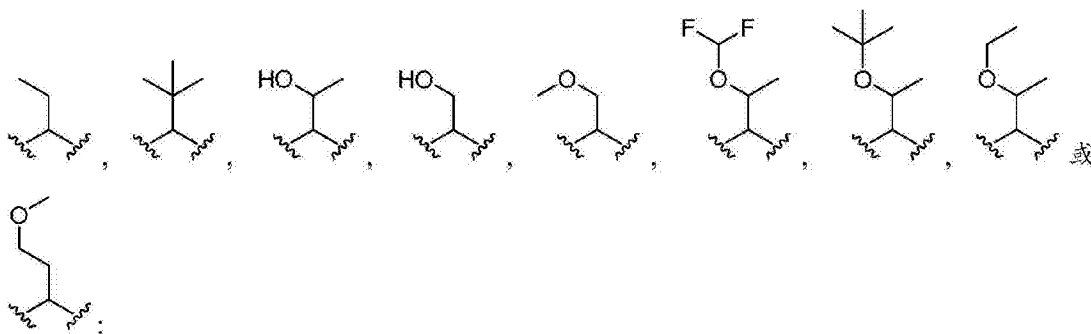
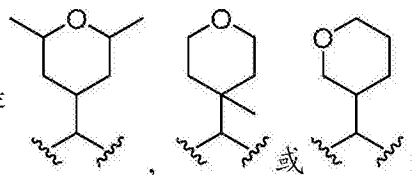
[0266] 图解13显示了本发明的E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E中间体的替换一般合成,其中,为了说明的目的,W是两个芳香环单体。通过在碱性条件下(例如, $K_2CO_3$ )添加酸来进行两个溴化物的置换,以提供11c。可以按照图解8中所述的方法来完成11d或11e的转化。

[0267] 特定的实施方案





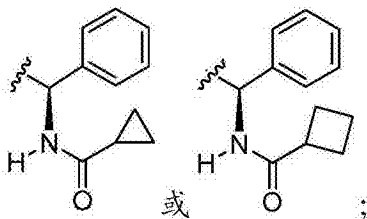
[0279]

[0280] 条件是V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>中的至少一个是

[0281] E<sup>1a</sup>和E<sup>1b</sup>各自独立地是-N(H) (烷氧基羰基)、-N(H) (环烷基羰基)或-N(H) (环烷氧基羰基);或E<sup>1a</sup>-V<sup>1a</sup>合在一起是R<sup>9a</sup>;或E<sup>1b</sup>-V<sup>1b</sup>合在一起是R<sup>9b</sup>;和

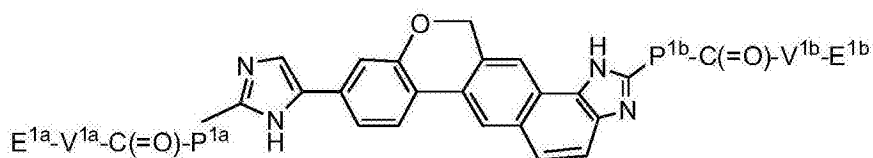
[0282] R<sup>9a</sup>和R<sup>9b</sup>各自独立地是:

[0283]

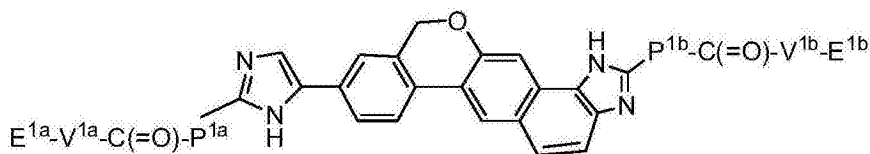


[0284] 或其药物学上可接受的盐或前药。

[0285] 在一个实施方案中,本发明提供具有以下通式的化合物:

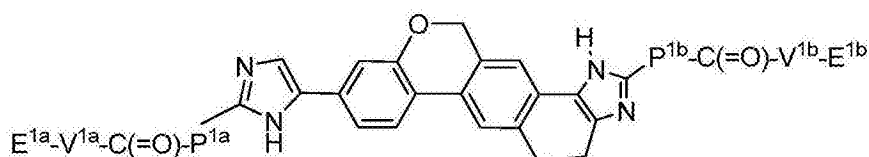


(A1)



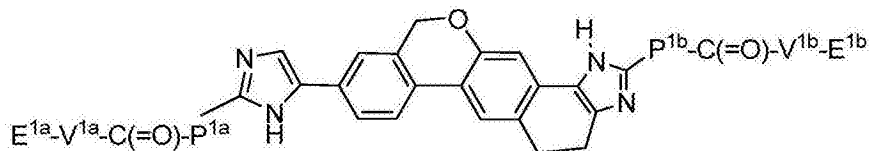
(A2)

[0286]



(A3)

; 或

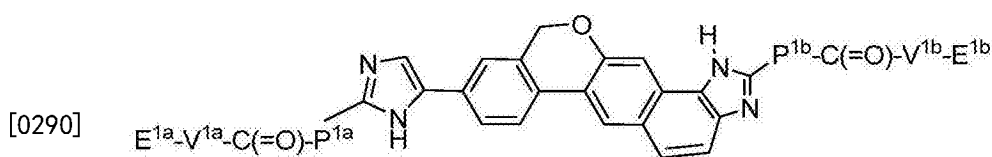


(A4)

[0287] 其中通式A1、A2、A3和A4中显示的咪唑环可选被一个或多个卤素、卤代烷基、氰基或烷基取代;

[0288] 或其药物学上可接受的盐或前药。

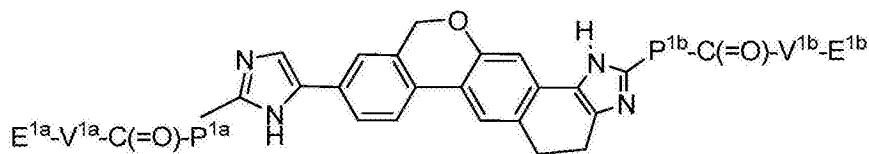
[0289] 在一个实施方案中,本发明提供了具有以下结构式的化合物:



[0290]

(A2)

; 或



[0291]

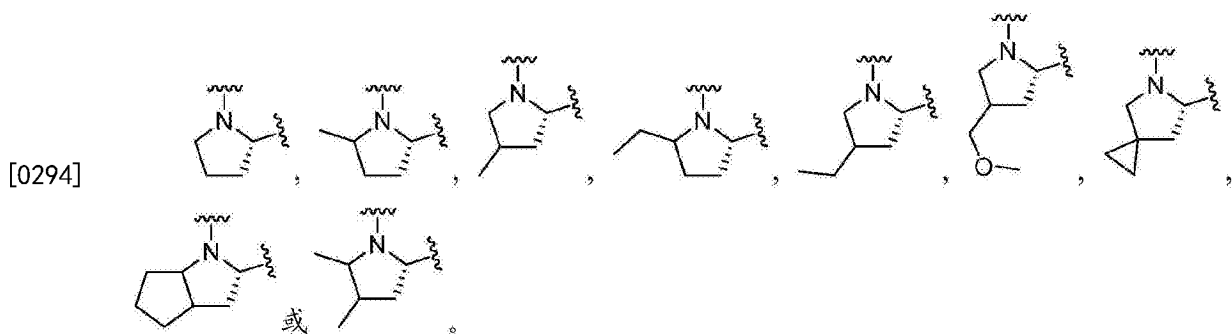
(A4)

取代;其中通式A2

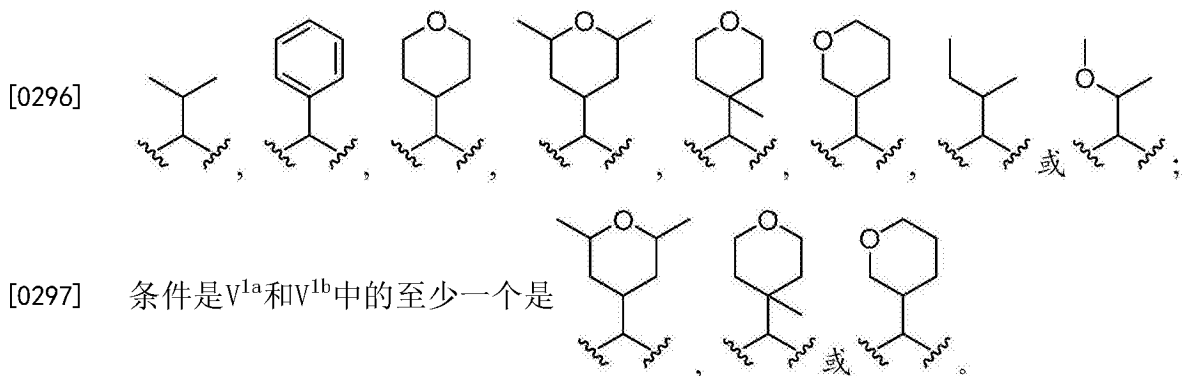
和A4中显示的咪唑环可选被一个或多个卤素、卤代烷基、氰基或烷基

[0292] 或其药物学上可接受的盐或前药。

[0293] 在一个实施方案中,P¹ᵃ和P¹ᵇ各自独立地是:



[0295] 在一个实施方案中,  $V^{1a}$  和  $V^{1b}$  各自独立地是:



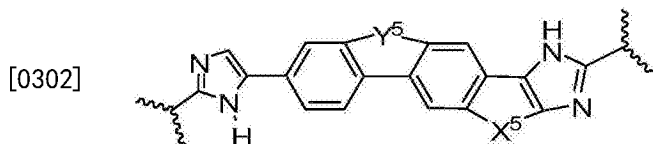
条件是 $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的至少一个是

[0298] 在一个实施方案中,提供了通式(I)的化合物:

[0299] E<sup>1a</sup>-V<sup>1a</sup>-C (=O) -P<sup>1a</sup>-W<sup>1a</sup>-P<sup>1b</sup>-C (=O) -V<sup>1b</sup>-E<sup>1b</sup> (I)

[0300] 其中：

[0301] W<sup>la</sup>是

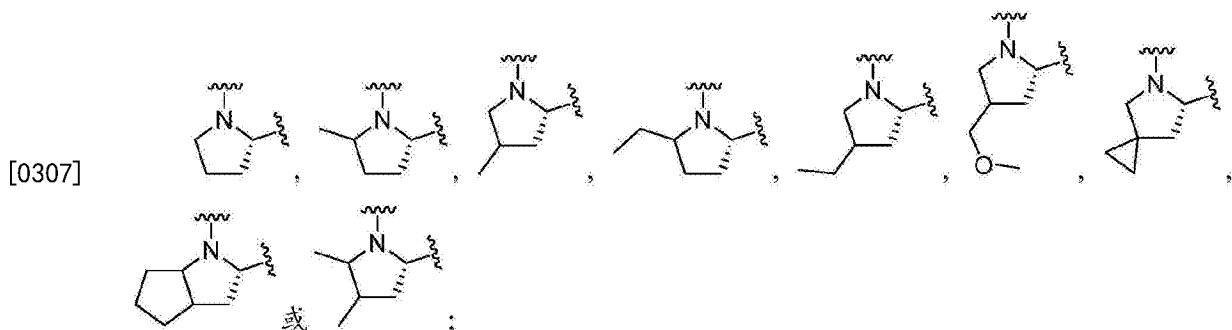


[0303] 并且W<sup>1a</sup>可选被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基或氰基取代;

[0304] Y<sup>5</sup>是-0-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-0-;

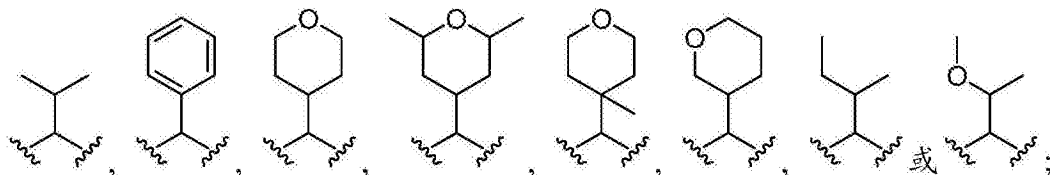
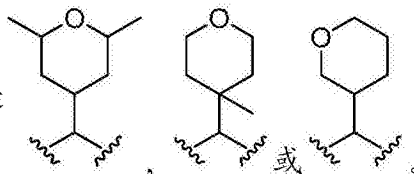
[0305]  $X^5$  是  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

[0306]  $P^{1a}$ 和 $P^{1b}$ 各自独立地是:



[0308]  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 各自独立地是:

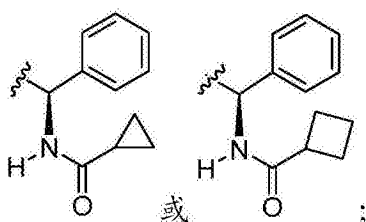
[0309]

[0310] 条件是 $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的至少一个是

[0311]  $E^{1a}$ 和 $E^{1b}$ 各自独立地是-N(H) (烷氧基羰基)、-N(H) (环烷基羰基)或-N(H) (环烷氧基羰基);或 $E^{1a}-V^{1a}$ 合在一起是 $R^{9a}$ ;或 $E^{1b}-V^{1b}$ 合在一起是 $R^{9b}$ ;和

[0312]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地是:

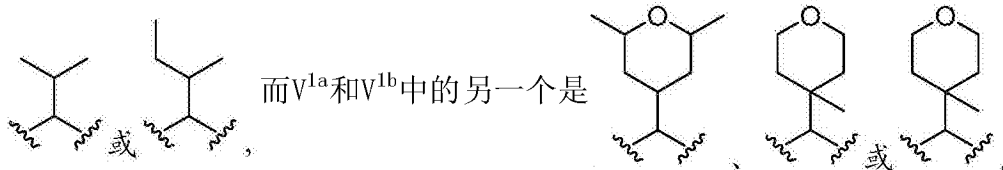
[0313]



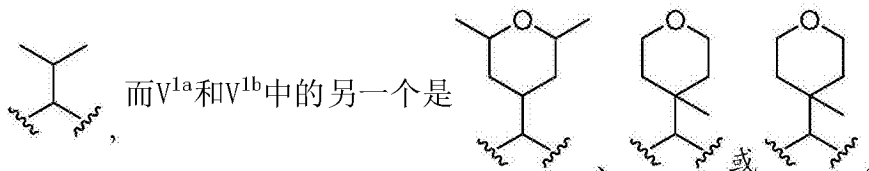
[0314] 或其药物学上可接受的盐或前药。

[0315] 在一个实施方案中, $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个:

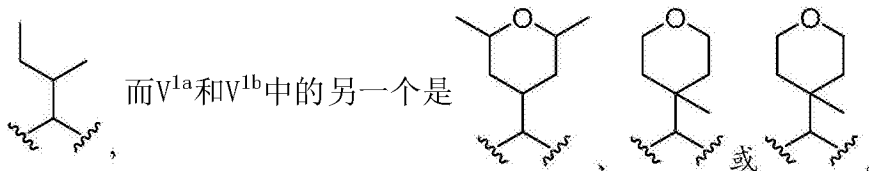
[0316]

[0317] 在一个实施方案中, $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个:

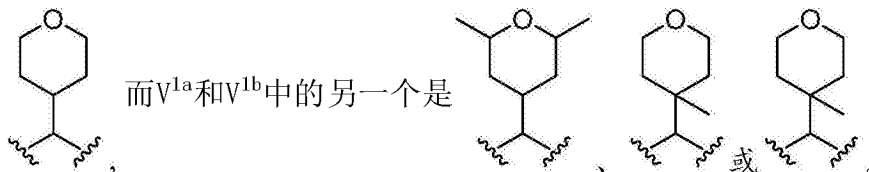
[0318]

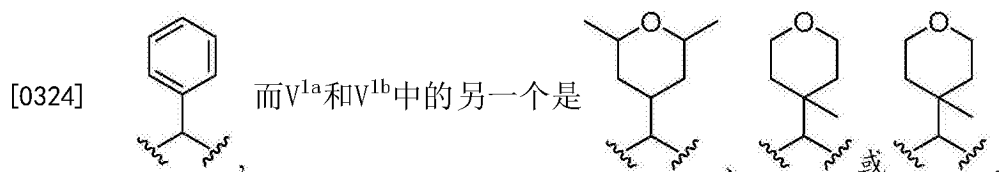
[0319] 在一个实施方案中, $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个:

[0320]

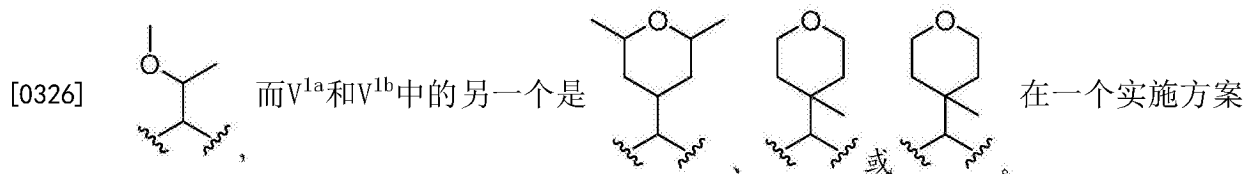
[0321] 在一个实施方案中, $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个:

[0322]

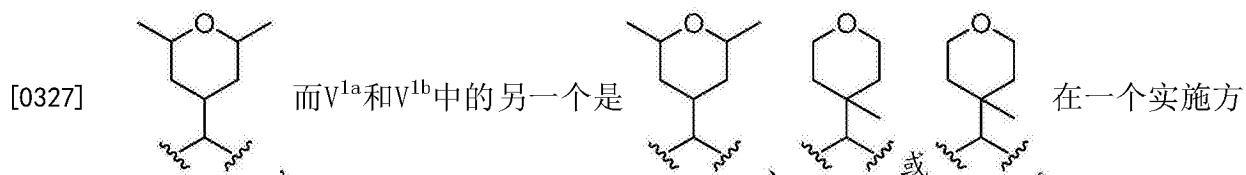
[0323] 在一个实施方案中, $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个:



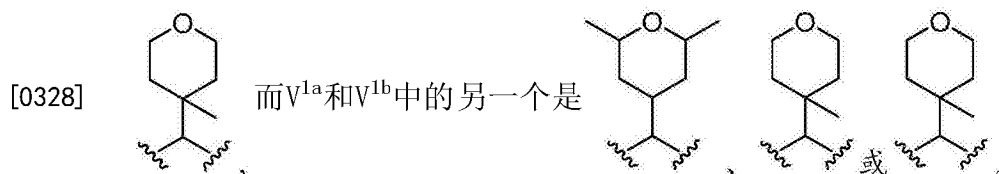
[0325] 在一个实施方案中,V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>中的一个:



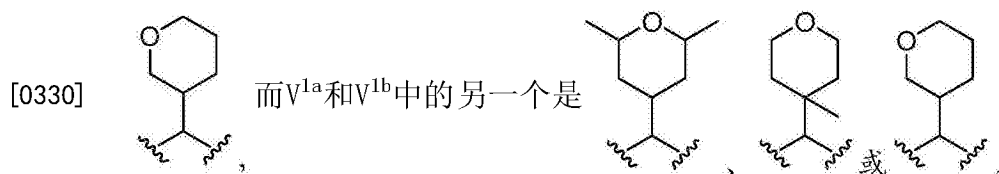
中,V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>中的一个:



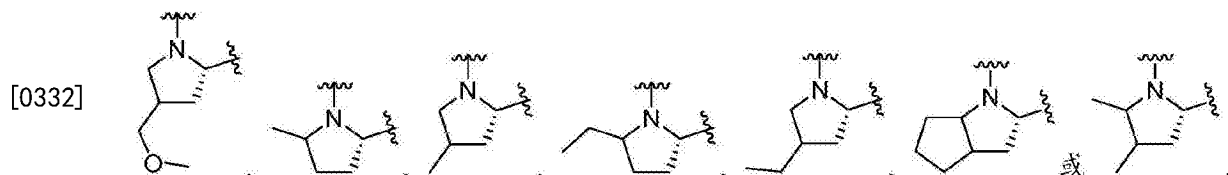
案中,V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>中的一个:



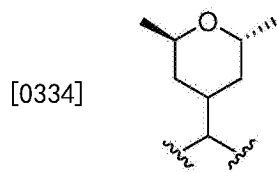
[0329] 在一个实施方案中,V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>中的一个:



[0331] 在一个实施方案中,P<sup>1a</sup>和P<sup>1b</sup>各自独立地是:

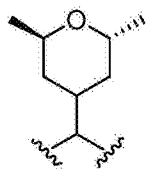


[0333] 在一个实施方案中,V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>中的一个:

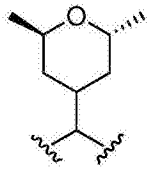


[0335] 在一个实施方案中,V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>都是:

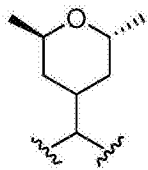
[0336]

[0337] 在一个实施方案中,  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个是:

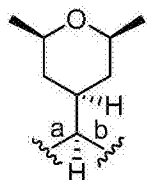
[0338]

[0339] 在一个实施方案中,  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 都是:

[0340]

[0341] 在一个实施方案中,  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个是:

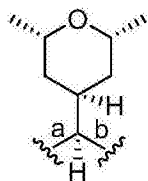
[0342]

条件是键 (a) 连接 $E^{1a}$ 或 $E^{1b}$ , 并且键 (b) 连接通式 (1) 或 (A1、A2、A3或A4)

的-C(=O)-基团。

[0343] 在一个实施方案中,  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个是:

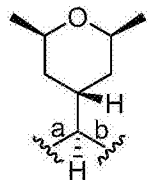
[0344]

条件是键 (a) 连接 $E^{1a}$ 或 $E^{1b}$ , 并且键 (b) 连接通式 (1) 或 (A1、A2、A3或A4)

的-C(=O)-基团。

[0345] 在一个实施方案中,  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个是:

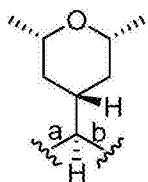
[0346]

条件是键 (a) 连接 $E^{1a}$ 或 $E^{1b}$ , 并且键 (b) 连接通式 (1) 或 (A1、A2、A3或A4)

的-C(=O)-基团。

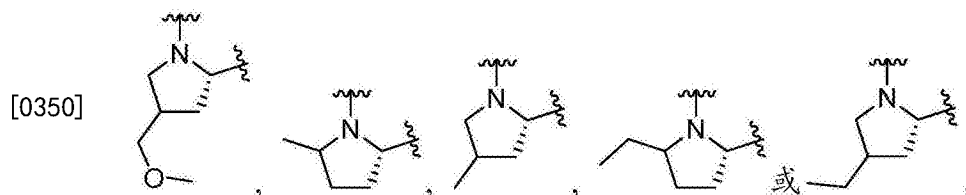
[0347] 在一个实施方案中,  $V^{1a}$ 和 $V^{1b}$ 中的一个是:

[0348]

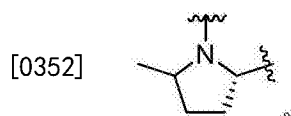
条件是键 (a) 连接 $E^{1a}$ 或 $E^{1b}$ , 并且键 (b) 连接通式 (1) 或 (A1、A2、A3或A4)

的-C(=O)-基团。

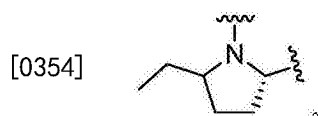
[0349] 在一个实施方案中,  $P^{1a}$ 和 $P^{1b}$ 各自独立地是:



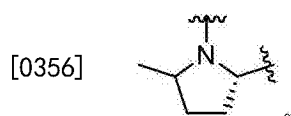
[0351] 在一个实施方案中,  $P^{1a}$ 和 $P^{1b}$ 中的一个:



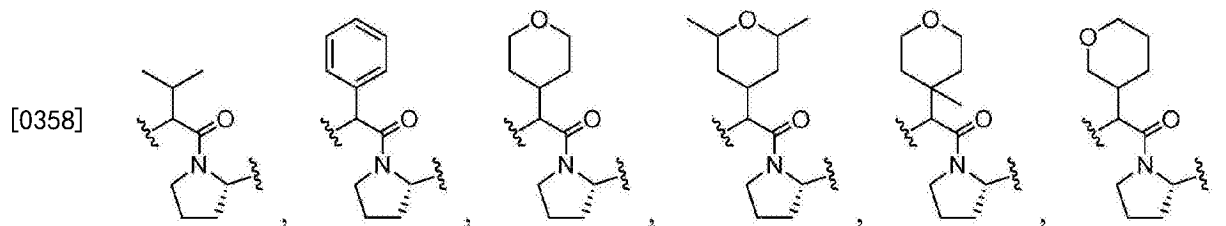
[0353] 在一个实施方案中,  $P^{1a}$ 和 $P^{1b}$ 中的一个:



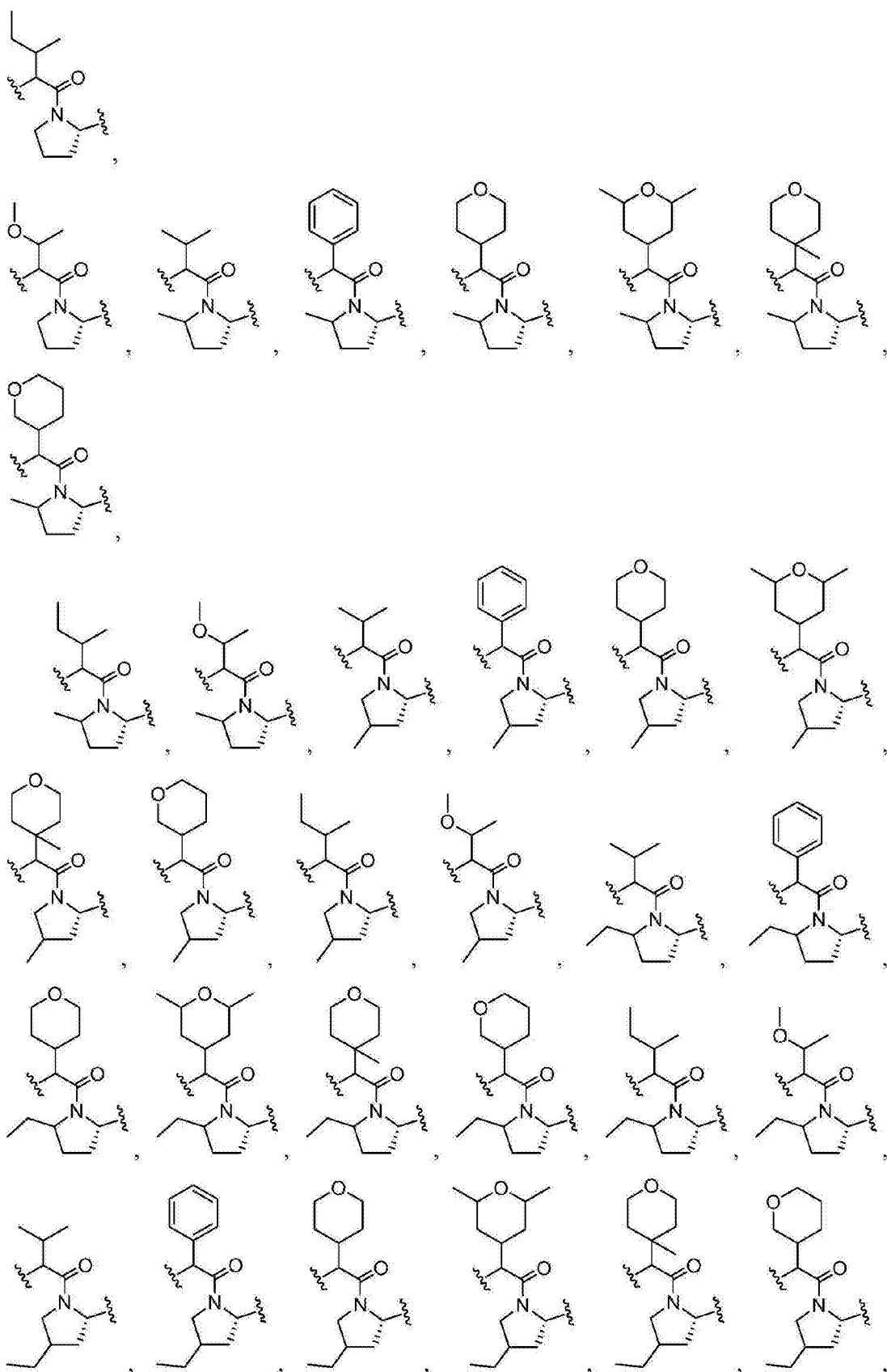
[0355] 在一个实施方案中,  $P^{1a}$ 和 $P^{1b}$ 都是:



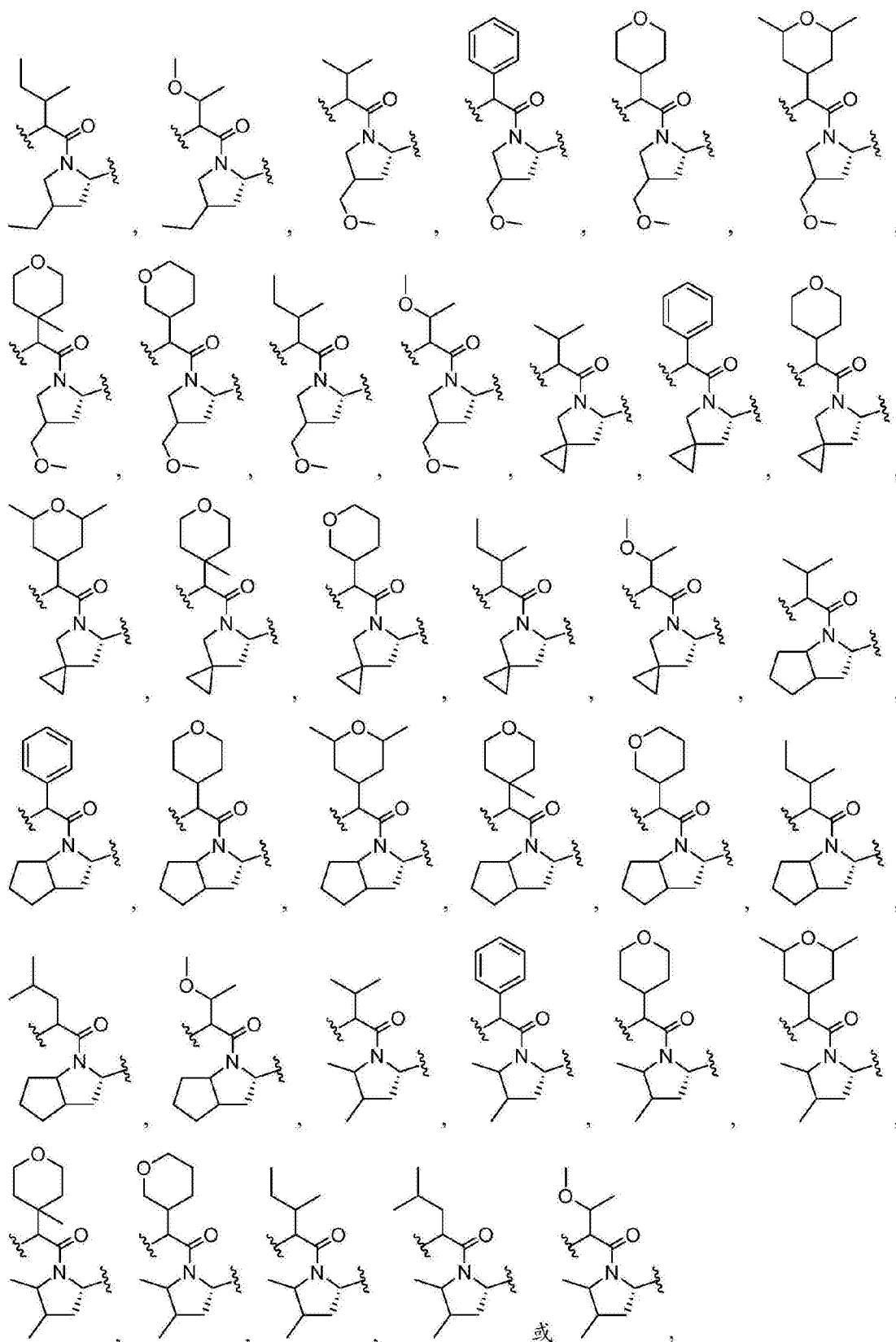
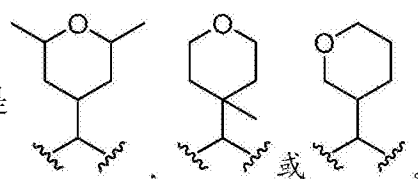
[0357] 在一个实施方案中,  $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ 和 $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ 各自独立地是:



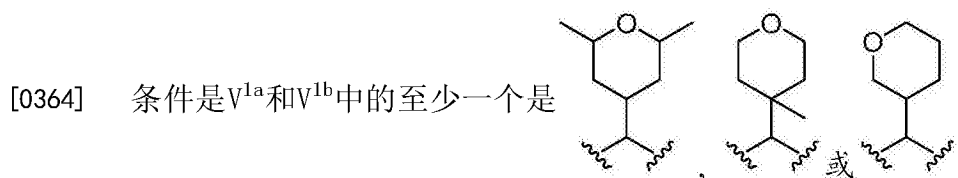
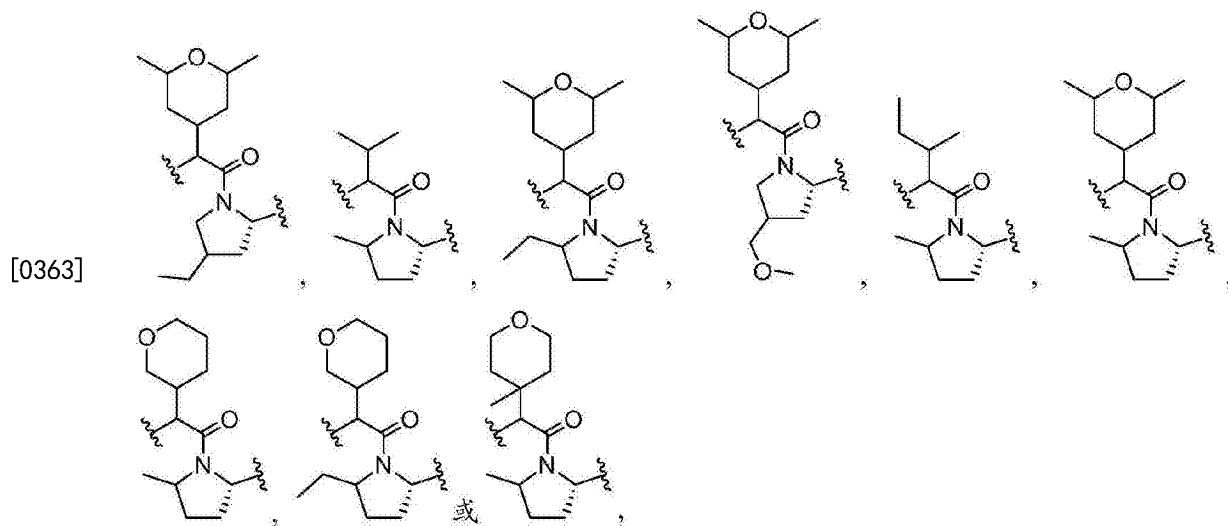
[0359]



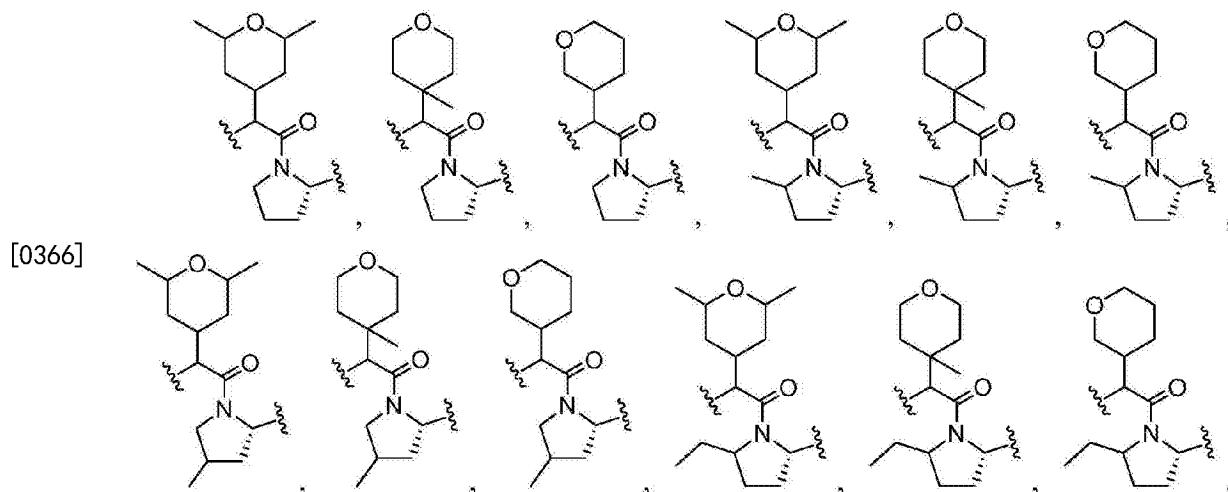
[0360]

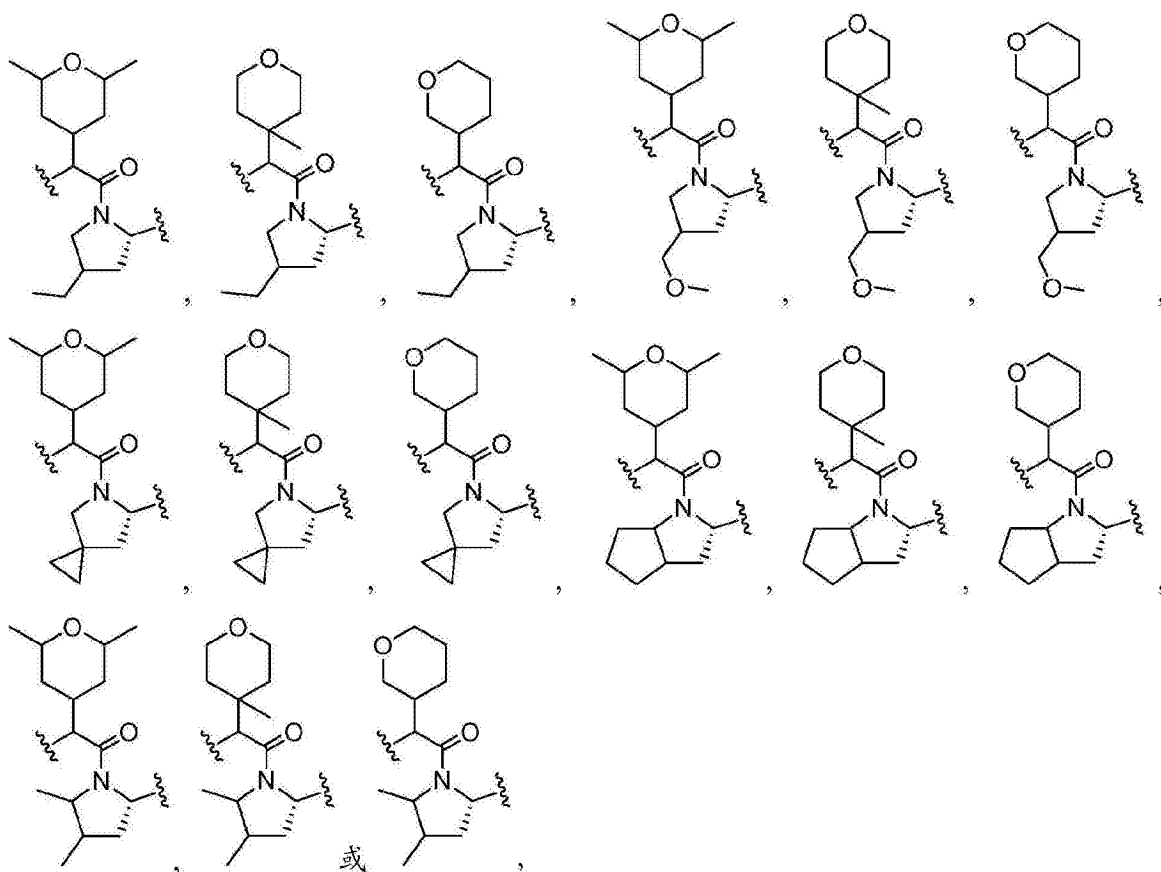
[0361] 条件是V<sup>1a</sup>和V<sup>1b</sup>中的至少一个是

[0362] 在一个实施方案中,  $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ 和 $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ 各自独立地是:

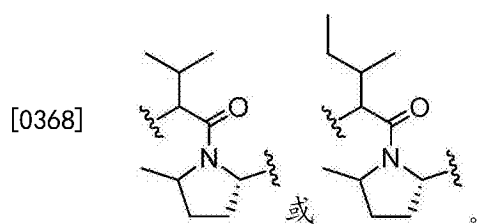


[0365] 在一个实施方案中,  $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ 和 $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ 中的一个:

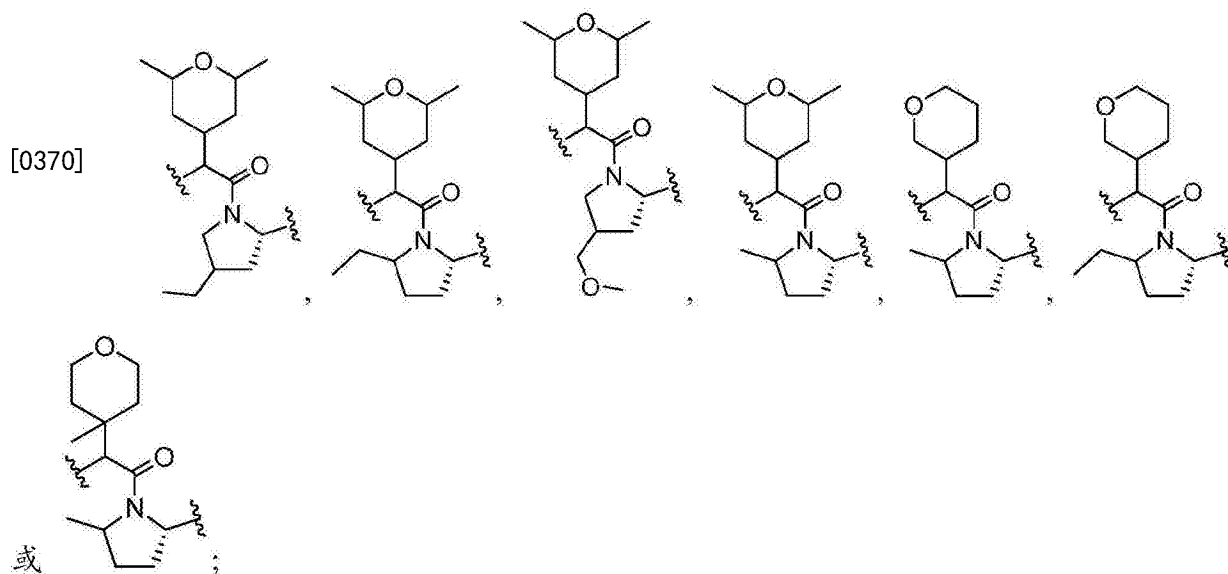




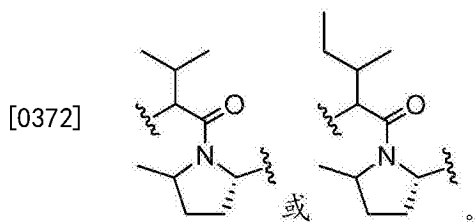
[0367] 而  $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$  和  $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$  中的另一个是：



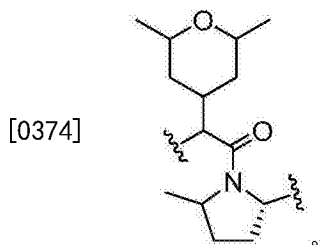
[0369] 在一个实施方案中,  $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$  和  $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$  中的一个：



[0371] 而  $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$  和  $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$  中的另一个是：



[0373] 在一个实施方案中,  $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$  和  $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$  都是



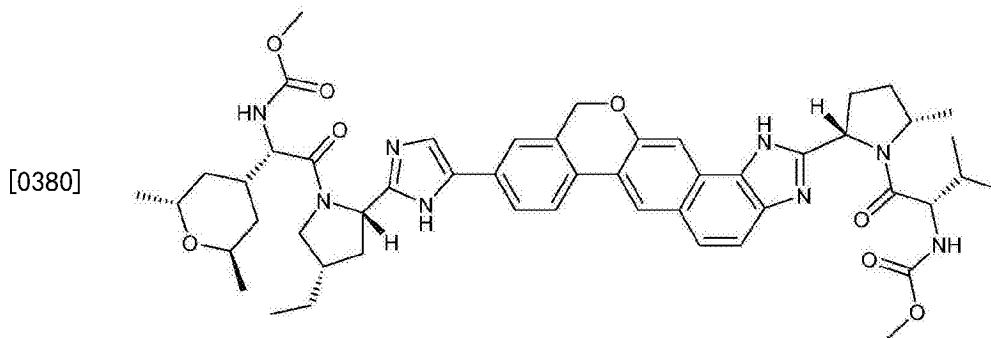
[0375] 在一个实施方案中, E<sup>1a</sup>和E<sup>1b</sup>中的至少一个是-N(H) (烷氧基羰基)。

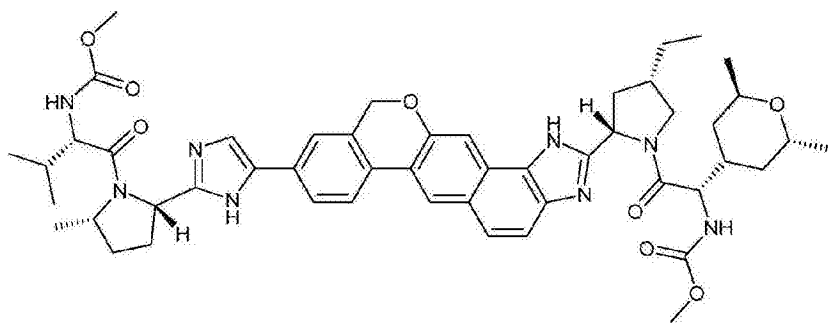
[0376] 在一个实施方案中, E<sup>1a</sup>和E<sup>1b</sup>都是-N(H) (烷氧基羰基)。

[0377] 在一个实施方案中, E<sup>1a</sup>和E<sup>1b</sup>中的至少一个是-N(H)C(=O)OMe。

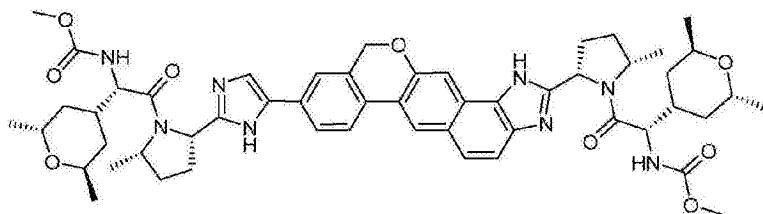
[0378] 在一个实施方案中, E<sup>1a</sup>和E<sup>1b</sup>都是-N(H)C(=O)OMe。

[0379] 在一个实施方案中,本发明提供了以下通式的化合物:

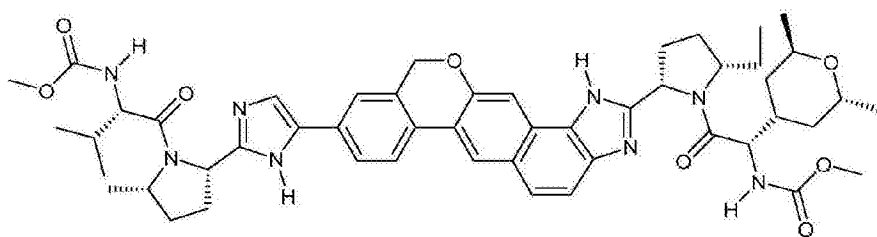




5

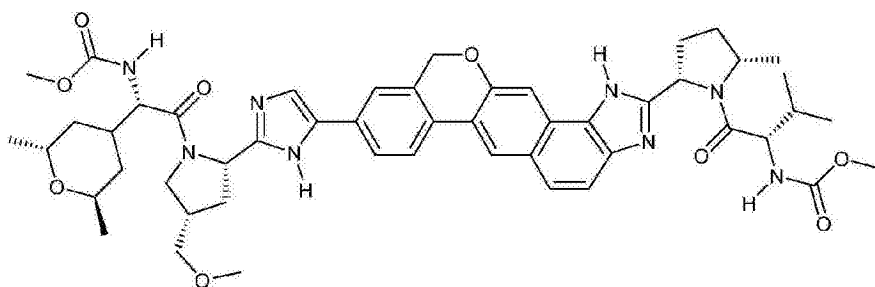


5

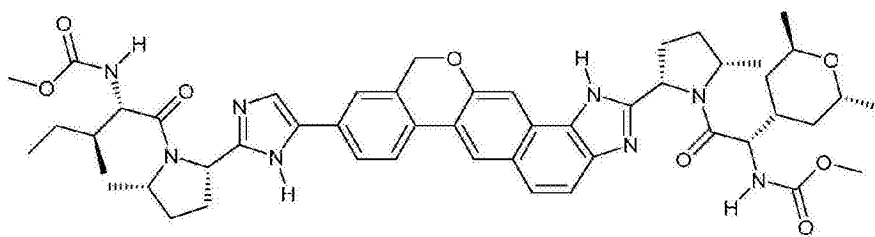


5

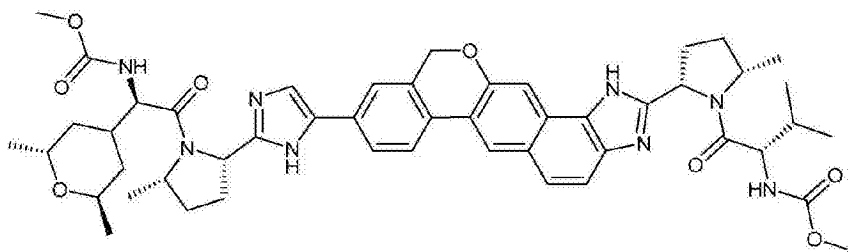
[0381]



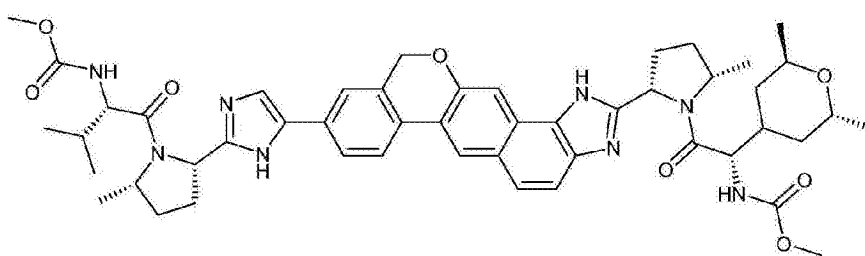
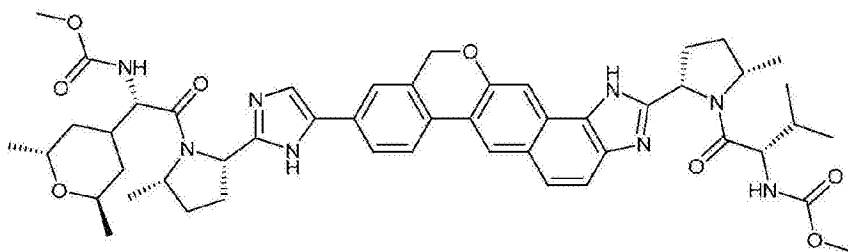
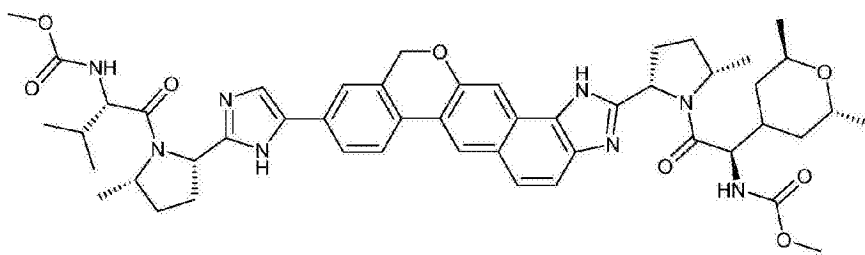
5



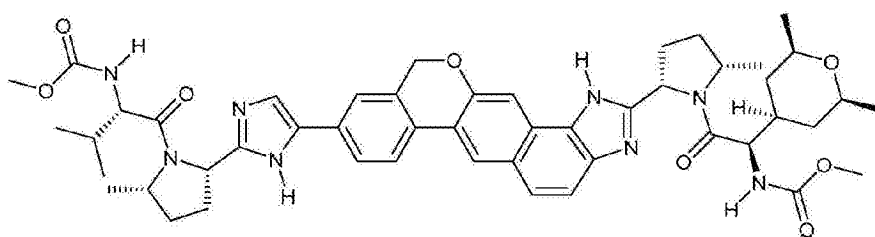
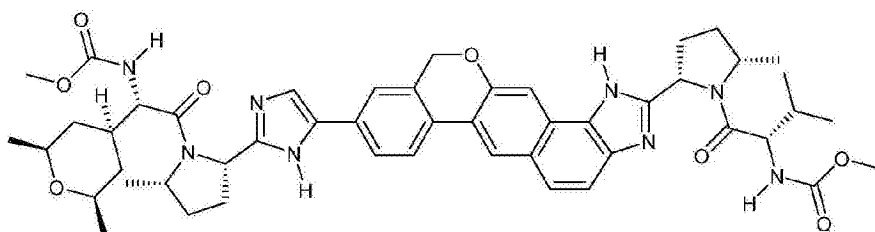
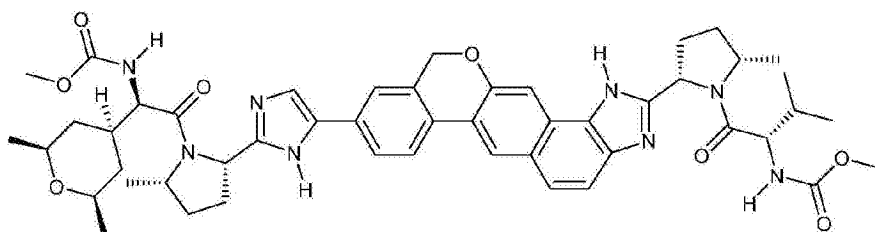
5

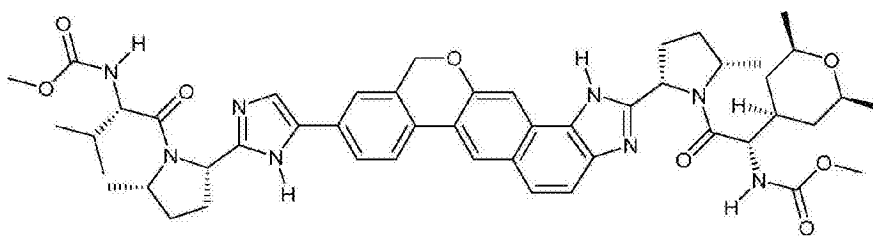


5

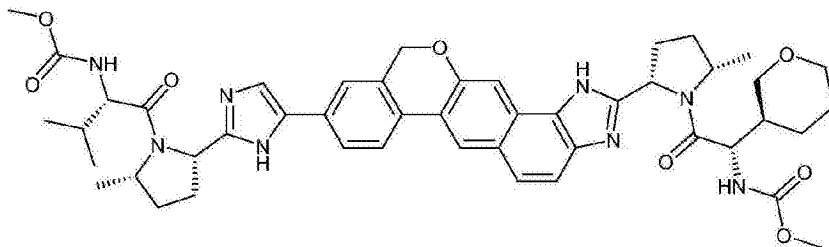


[0382]

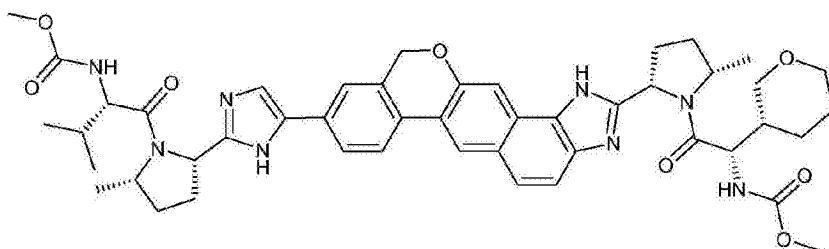




5

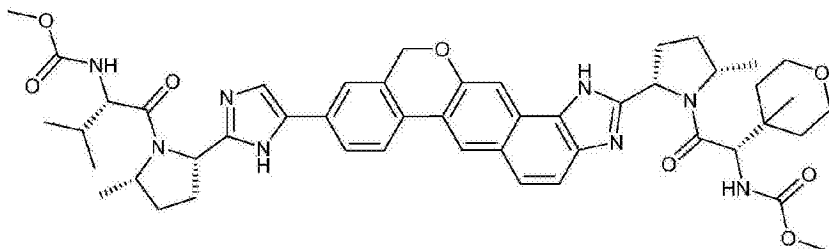


5

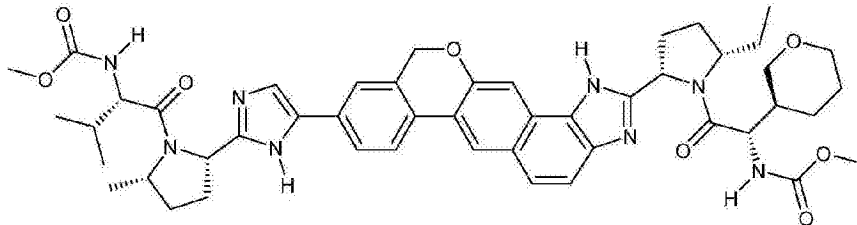


5

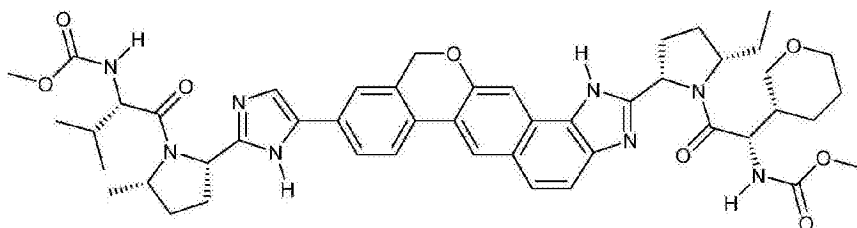
[0383]



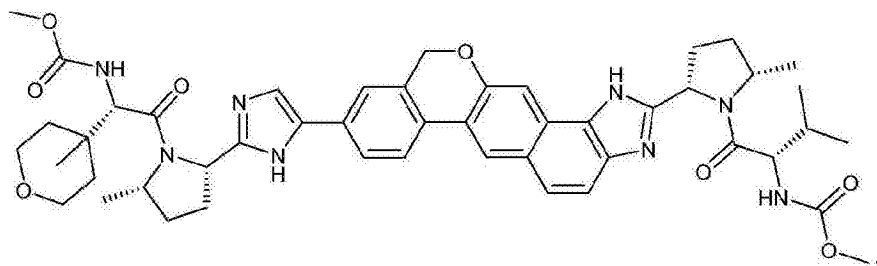
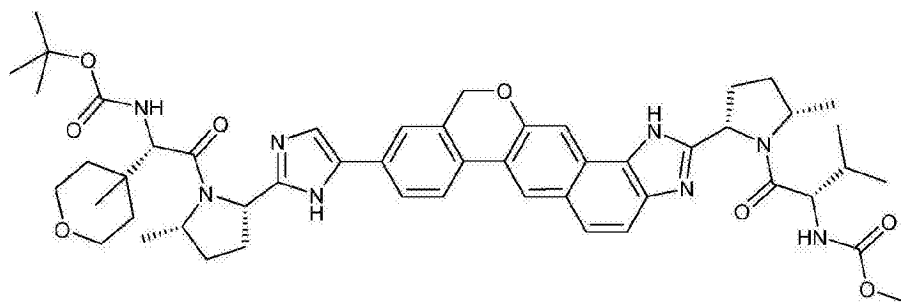
5



5



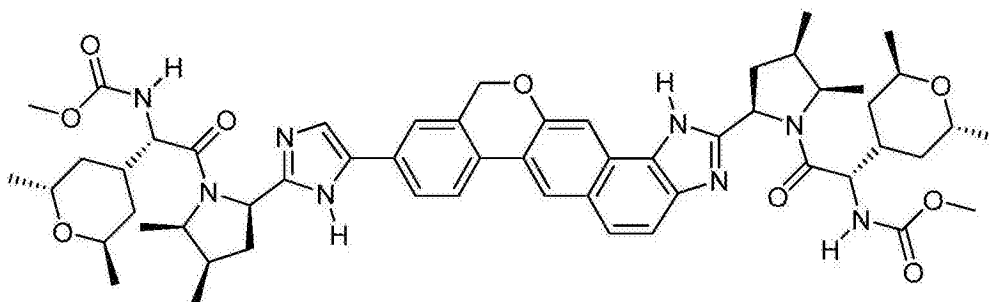
5



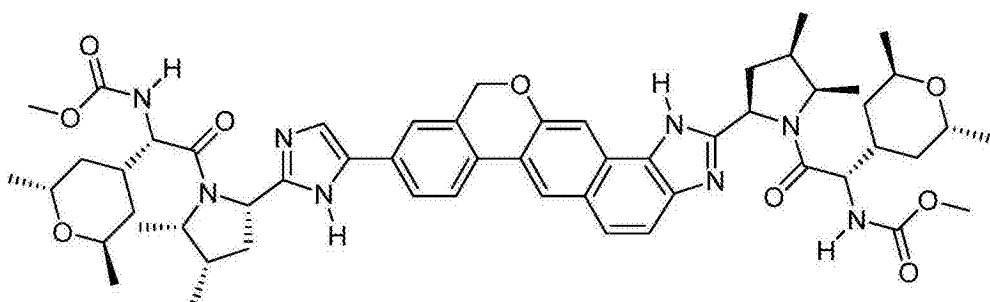
[0384] 和

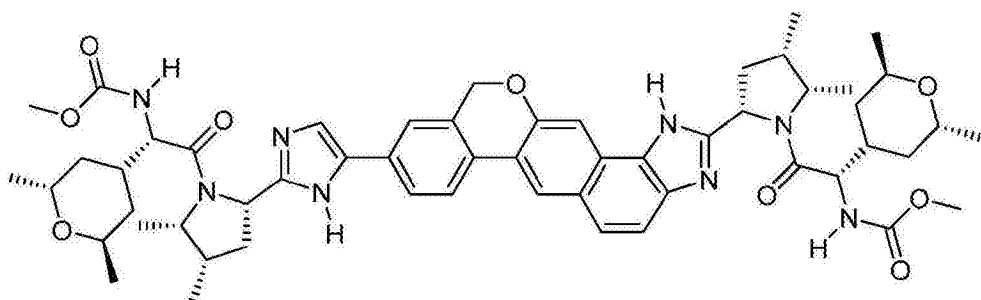
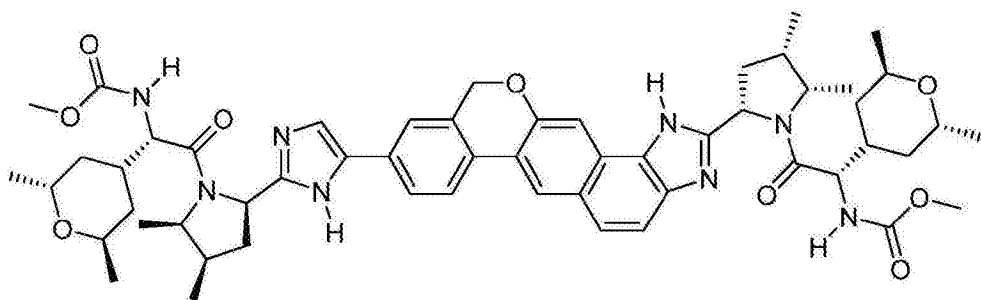
[0385] 或其药物学上可接收的盐或前药。

[0386] 在另一个实施方案中,本发明提供了以下通式的化合物:

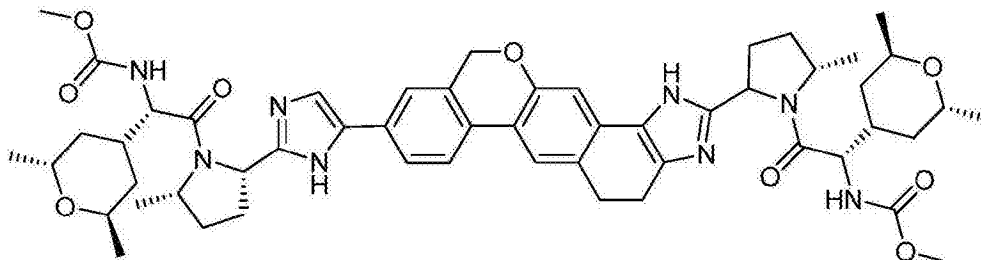
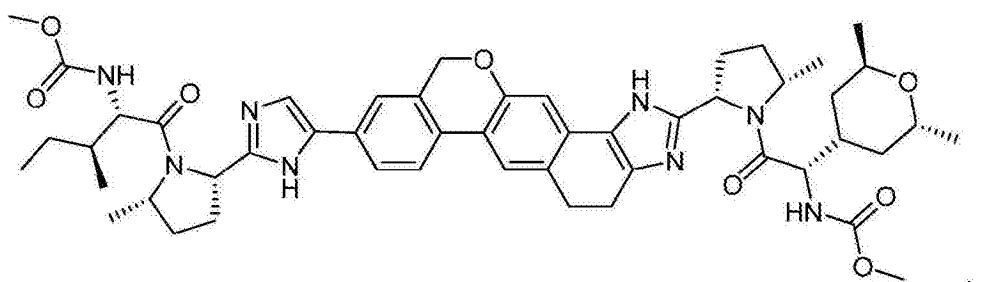
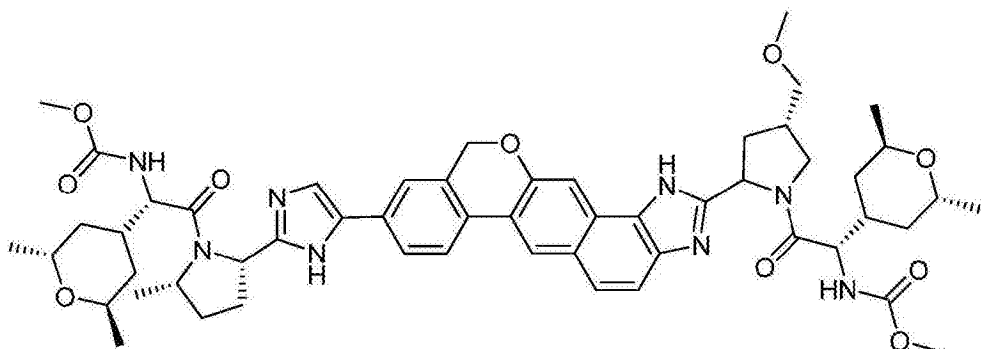


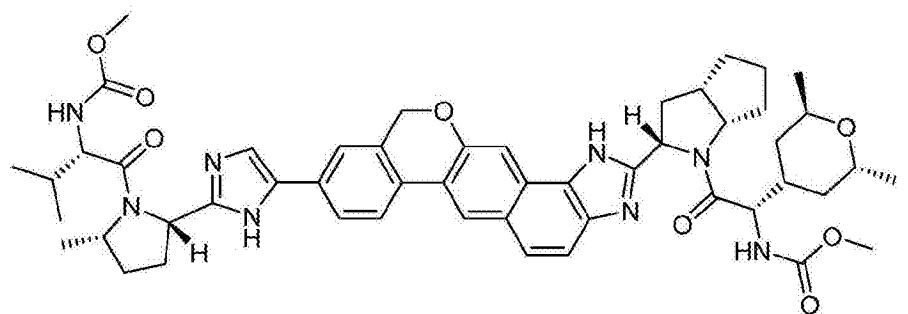
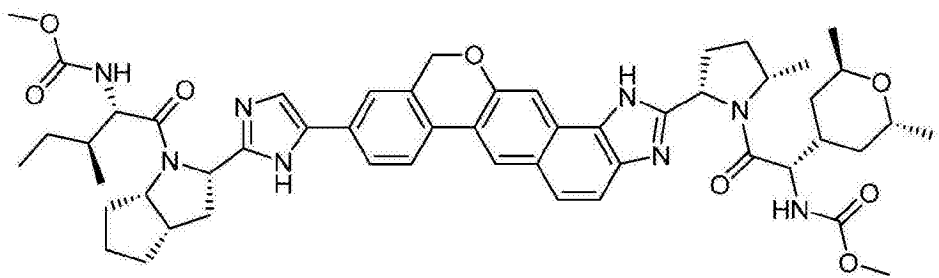
[0387]



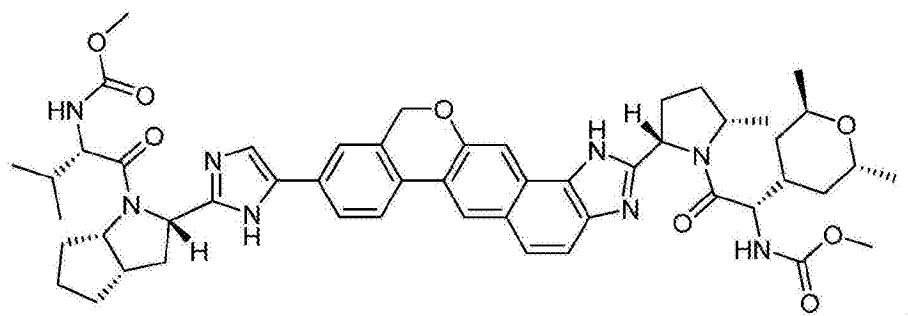
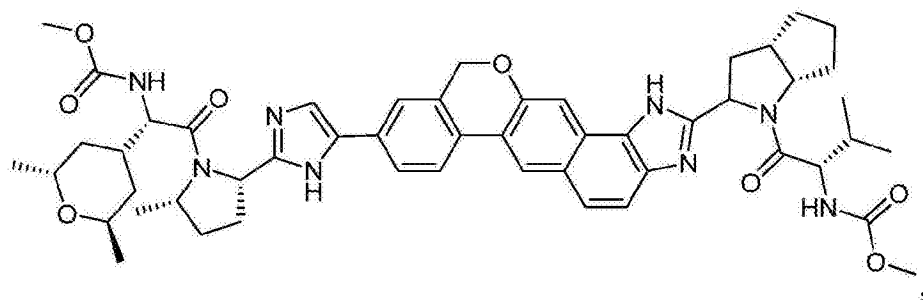
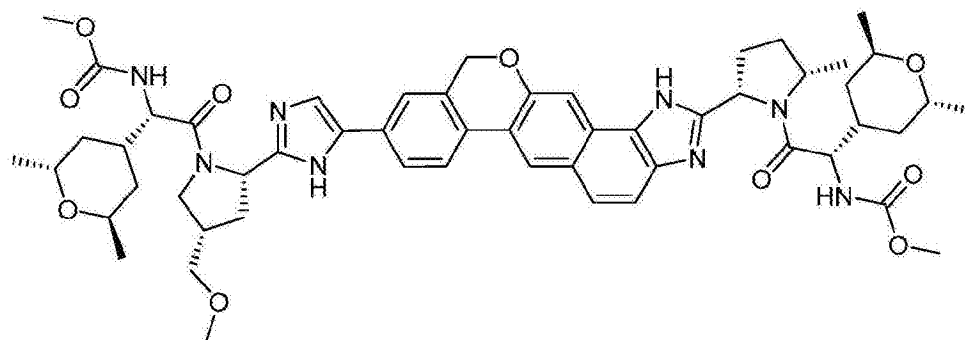


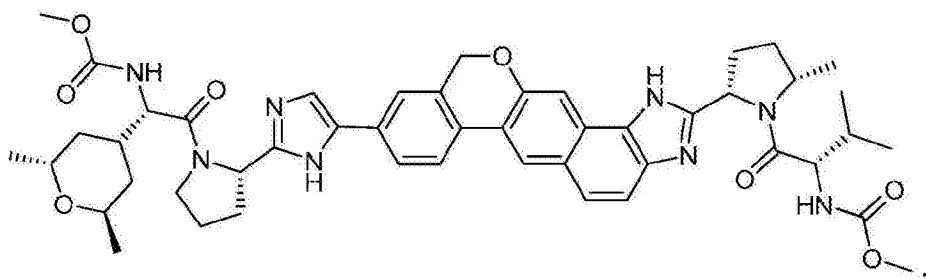
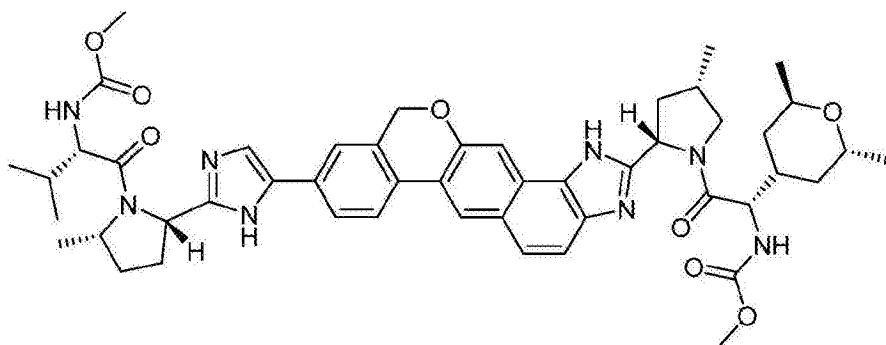
[0388]



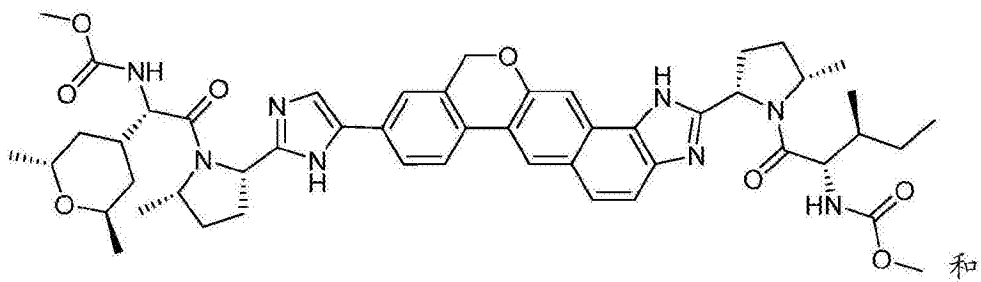
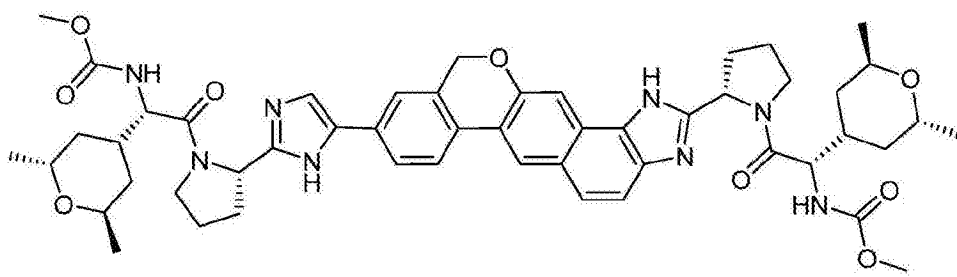
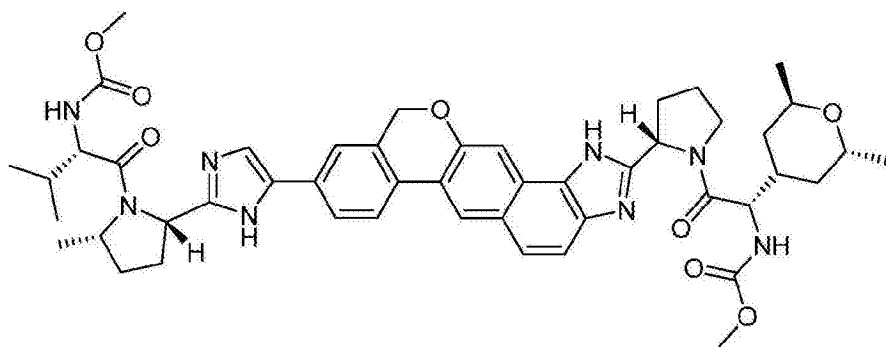


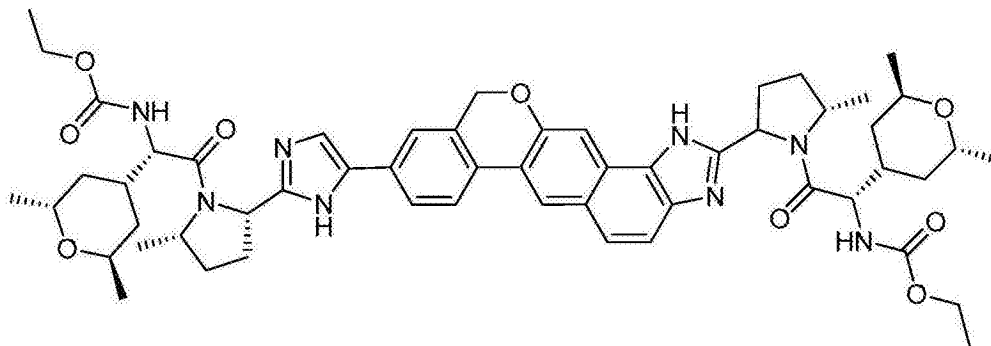
[0389]





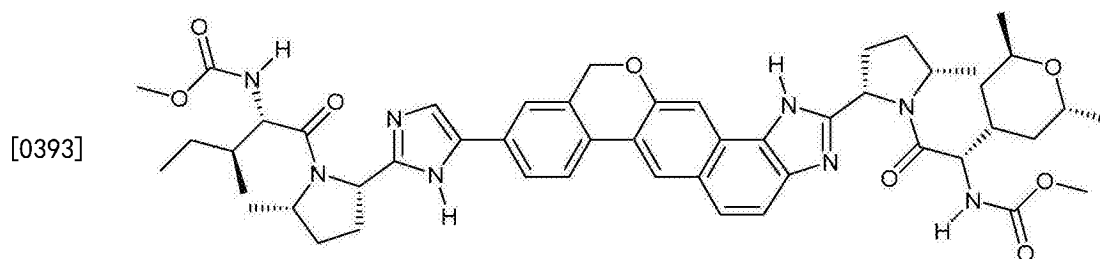
[0390]



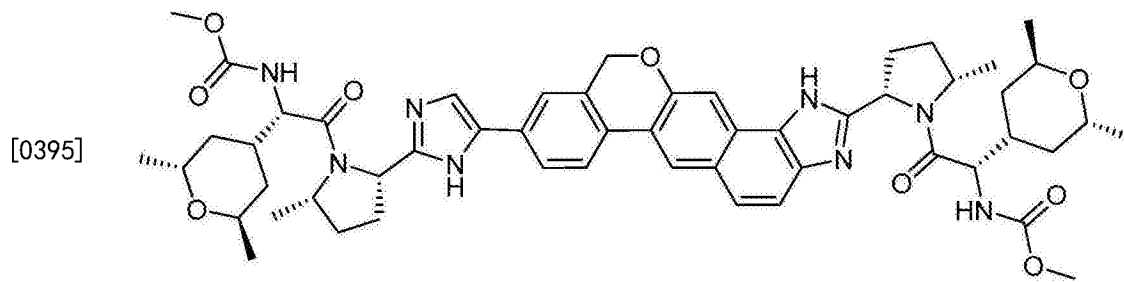


[0391] 或其药物学上可接受的盐或前药。

[0392] 在一个实施方案中,本发明提供了以下通式的化合物:



[0394] 在一个实施方案中,本发明提供了以下通式的化合物:



[0396] 现在将通过以下非限制性实施例来说明本发明。在整个说明书中,包括实施例,使用以下缩写。

|        |                |         |
|--------|----------------|---------|
| [0397] | %F             | %生物利用率  |
|        | (g)            | 气体      |
|        | °C             | 摄氏度     |
|        | Ac             | 醋酸盐     |
|        | ACN            | 乙腈      |
|        | approx./apprx. | 大约      |
|        | AUC            | 曲线下面积   |
|        | Bn             | 苯甲基     |
|        | BOC/Boc        | 叔-丁氧基羰基 |

[0398]

|                  |                                             |
|------------------|---------------------------------------------|
| br               | 宽的                                          |
| calc'd           | 分析计算值                                       |
| CC <sub>50</sub> | 50%细胞毒性浓度                                   |
| d                | 二重峰                                         |
| dba              | 二亚苄基丙酮                                      |
| DCM              | 二氯甲烷                                        |
| dd               | 双二重峰                                        |
| DIPEA/DIEA       | N,N-二异丙基乙胺                                  |
| DMA              | N,N-二甲基乙酰胺                                  |
| DMAP             | 4-二甲基氨基吡啶                                   |
| DMEM             | Eagle's 最小必需培养基                             |
| DMF              | 二甲基甲酰胺                                      |
| DMSO/dmso        | 二甲亚砜                                        |
| dppf             | 1,1'-双(联苯膦基)二茂铁                             |
| EC <sub>50</sub> | 半最大有效浓度                                     |
| EDTA             | 乙二胺四乙酸                                      |
| ESI              | 电喷雾离子化                                      |
| Et               | 乙基                                          |
| FBS              | 胎牛血清                                        |
| g                | 克                                           |
| HATU             | 2-(1H-7-偶氮苯并三氮唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲四甲基氟化铵 |
| HPLC             | 高性能液相色谱                                     |
| hr/h             | 小时                                          |
| Hz               | 赫兹                                          |
| i.d.             | 内径                                          |
| IPAm             | 异丙胺                                         |
| IV               | 静脉内                                         |
| J                | 耦合常数                                        |
| L                | 升                                           |

[0399]

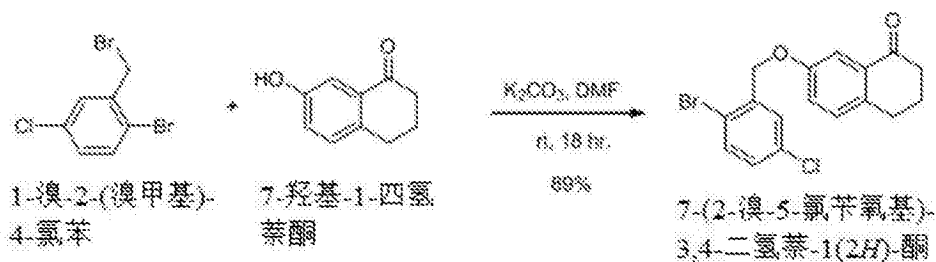
|                |              |
|----------------|--------------|
| LCMS           | 液相色谱质谱       |
| M              | 摩尔           |
| m              | 多重           |
| m/z            | 质量电荷比        |
| M <sup>+</sup> | 质量峰          |
| Me             | 甲基           |
| mg             | 毫克           |
| MHz            | 兆赫           |
| min            | 分钟           |
| mL             | 毫升           |
| mL             | 毫升           |
| mmol           | 毫摩尔          |
| MS             | 质谱           |
| MTBE           | 甲基叔-丁醚       |
| N              | 正常的          |
| NADPH          | 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 |
| NBS            | N-溴代琥珀酰亚胺    |
| nm             | 纳米           |
| NMR            | 核磁共振         |
| o/n            | 过夜           |
| Papp           | 表观磁导率        |
| PBS            | 磷酸盐缓冲系统      |
| Pd/C           | 钯碳           |
| PEG            | 聚乙二醇         |
| Ph             | 苯基           |
| Piv            | 特戊酸酯         |
| Py/pyr         | 吡啶           |
| q              | 四重峰          |
| quant          | 定量           |
| rt/RT          | 室温           |

[0400]

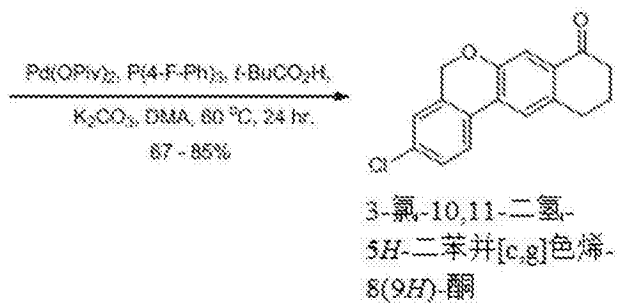
|               |                          |
|---------------|--------------------------|
| s             | 单峰                       |
| SFC           | 超临界流体色谱                  |
| SPhos/S-Phos  | 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯    |
| t             | 三重峰                      |
| t-Bu          | 叔-丁基                     |
| TEA           | 三乙胺                      |
| TEMPO         | (2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)炔氧基  |
| Tf            | 三氟甲烷磺酸盐                  |
| TFA           | 三氟醋酸                     |
| THF           | 四氢呋喃                     |
| TLC           | 薄层色谱                     |
| TMS           | 三甲基甲硅烷基                  |
| UV            | 紫外线                      |
| w/w           | 重量比                      |
| X-Phos/Xphos  | 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 |
| $\delta$      | 化学位移                     |
| $\mu\text{L}$ | 微升                       |
| $\mu\text{m}$ | 微摩尔                      |

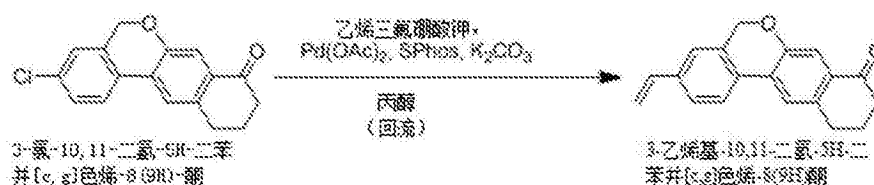
[0401] 实施例

[0402] 中间体1

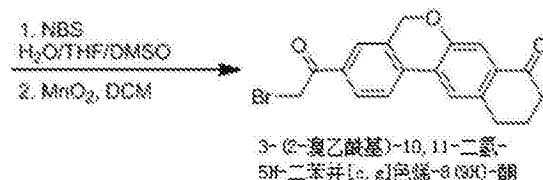


[0403]





[0404]



[0405] 7-(2-溴-5-氯苄氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮

[0406] 向二甲基甲酰胺(850mL)中的7-羟基-1-四氢萘酮(13.9g, 85.7mmol)和1-溴-2-(溴甲基)-4-氯苯(25.6g, 90.0mmol)的搅拌溶液中,加入碳酸钾(24g, 172mmol)。在氩气下将反应搅拌18小时,然后用乙酸乙酯(1L)稀释。用水将有机物洗涤三次,并用盐水洗涤一次。然后用硫酸镁干燥有机层、过滤并浓缩。向所得到的油中加入甲醇(500mL),并且将悬浮液搅拌三十分钟。通过过滤分离了7-(2-溴-5-氯苄氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(27.8g, 89%产量)。

[0407] 3-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

[0408] 向含有特戊酸钡(II)(1.18g, 3.8mmol)、三(4-氟苯基)磷化氢(1.20g, 3.8mmol)、特戊酸(2.33g, 22.8mmol)和碳酸钾(31.8g, 228mmol)的1L烧瓶中,加入二甲基乙酰胺(380mL)中的7-(2-溴-5-氯苄氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(27.8g, 76.2mmol)溶液。将烧瓶抽空并且回填氩气5次,然后在氩气和60℃下搅拌24小时。将反应冷却至室温,并且用MTBE和水稀释。将所得到的两相混合物搅拌3小时,并且通过Celite过滤,用MTBE冲洗。分离滤液的有机层,然后用水洗涤两次,并用盐水洗涤一次。然后用硫酸镁干燥有机物,过滤,浓缩和通过快速柱色谱(己烷/DCM)纯化来产生作为月白色固体的3-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(14.4g, 67%产量)。

[0409] 3-乙烯基-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

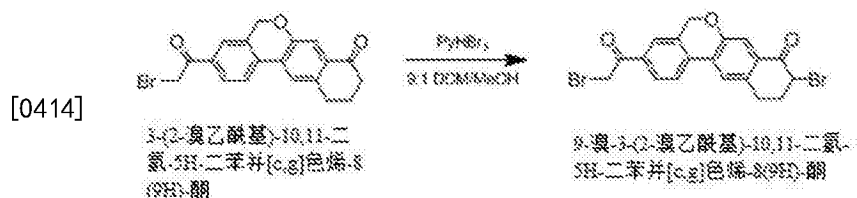
[0410] 将3-颈烘干的500mL圆底烧瓶在Ar下冷却,然后装入3-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)酮(12.0g, 42.1mmol),乙烯三氟硼酸钾(8.47g, 6.32mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(473mg, 2.11mmol)、SPhos(1.74g, 4.25mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17.5g, 126mmol)和无水戊醇(120mL)。用Ar将反应混合物喷射16min,然后加热至回流,持续5.5h。完成时,将反应混合物冷却至RT,并在减压下浓缩。将粗制残余物悬浮于DCM中,然后用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤。将有机溶液通过MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得到的残余物通过硅石塞进一步纯化,用DCM洗脱,以获得3-乙烯基-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)酮(10.2g, 87%)。

[0411] 3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)酮

[0412] 将3-乙烯基-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)酮(9.98g, 36.1mmol)溶解于搅拌的THF(70mL)、DMSO(70mL)和H<sub>2</sub>O(35mL)溶液中。一次性地加入NBS(6.75g, 37.9mmol),并将反应混合物在室温下搅拌33min。完成时,用EtOAc稀释反应介质,并用H<sub>2</sub>O洗涤两次,用盐水洗涤一次。将有机相通过MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得到的粗制溴醇(bromohydrin)悬浮于DCM(200mL)中,并且用活化MnO<sub>2</sub>(62.7g, 722mmol)处理。在室

温下搅拌15h后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并且用DCM将滤饼冲洗数次。用MeOH(~100mL)处理合并的滤液(~400mL),并将混合物在减压下逐渐浓缩,使得固体材料从溶液中沉淀出来。当液体体积达到~200mL时,滤出固体,并用MeOH冲洗。将浓缩/沉淀/过滤/冲洗顺序再进行2x,形成3次粉末状3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)酮的收集(2个步骤,7.49g,56%)。

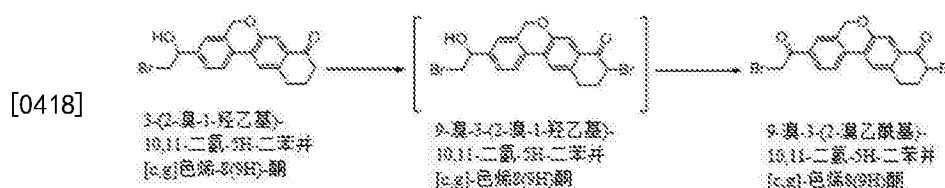
[0413] 中间体2



[0415] 9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

[0416] 将3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(2.58g, 6.95mmol)、三溴吡啶(2.56g, 8.0mmol)、二氯甲烷(22mL)和甲醇(2.5mL)在约20℃下搅拌3小时,以获得浆液。过滤沉淀的产物,用二氯甲烷(10mL)洗涤,并在真空炉中在40℃下干燥,以获得9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(2.62g, 84%产量)。400MHz <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ8.03-8.01(m, 1H), 7.85(d, J=8.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.67(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.74(dd, J=4.1, 4.1Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.37-3.29(m, 1H), 2.99-2.92(m, 1H), 2.59-2.46(m, 2H)。

[0417] 中间体2a



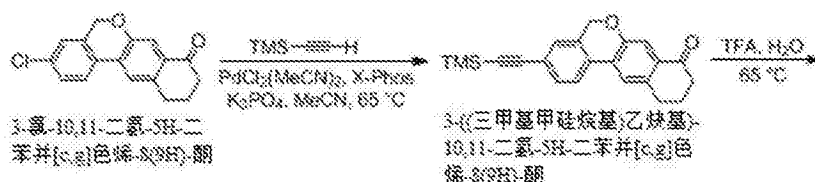
[0419] 9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

[0420] 向DCM(365mL)中的3-(2-溴-1-羟乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(20.3g, 54.4mmol)加入MeOH(22mL)和三溴吡啶(18.24g, 57.0mmol)。2h后,加入水(100mL),并在简短搅拌后,层分离,并收集底部的有机层。然后用1M HCl(100mL)洗涤有机层,并收集含有9-溴-3-(2-溴-1-羟乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)酮的底部有机层。400MHz <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 7.75(d, J=8.1Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.42(d, J=7.5Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.99-4.96(m, 1H), 4.73(dd, J=4.1, 4.1Hz, 1H), 3.69-3.66(m, 1H), 3.58-3.53(m, 1H), 3.35-3.27(m, 1H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.58-2.44(m, 2H), C-OH未观察到。

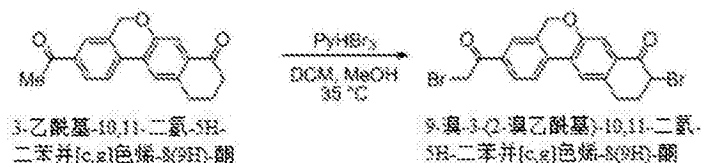
[0421] 向DCM(365mL)中的9-溴-3-(2-溴-1-羟乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)酮(大约54.4mmol)中加入碳酸氢钠(5.45g)、溴化钠(6.14g)、TEMPO(16.55mg)和水(60mL)。将溶液在0-5℃之间冷却,并加入6%漂白剂(91.5mL)。1h后,加入异丙醇(20mL),并将反应混合物温热至室温。停止搅拌后,层分离,并收集下部的有机层,浓缩,除去大约345g的溶剂。将浆液过滤,用50mL水洗涤滤饼,然后用50mL DCM(预冷至5℃)洗涤。收集固体,并在真空下干燥,以获得9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

(18.6g, 76% 产量)。400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03–8.01 (m, 1H), 7.85 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.74 (dd,  $J=4.1, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (s, 2H), 3.37–3.29 (m, 1H), 2.99–2.92 (m, 1H), 2.59–2.46 (m, 2H); 100MHz  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.4, 189.6, 154.2, 136.6, 134.1, 133.9, 132.9, 131.8, 129.3, 127.2, 125.6, 124.2, 123.3, 117.0, 68.1, 49.9, 31.8, 30.4, 25.5。

[0422] 中间体2b



[0423]



[0424] 3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

[0425] 将在氮气气氛下装备有顶置搅拌器和回流冷凝器的300mL烧瓶中装入3-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(10.0g, 35.12mmol)、粉末状无水磷酸三钾(22.4g, 105.4mmol)、XPhos(1.34g, 2.81mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (364mg, 1.40mmol)。加入乙腈(140mL),接着加入TMS乙炔(18mL, 141mmol)。将混合物加热至65℃.6h后,判断反应完成,并将混合物冷却至20℃。将混合物通过烧结玻璃漏斗过滤,并用乙腈洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩至约150mL,并用庚烷萃取(50mL,  $3 \times 100\text{mL}$ )。将N-乙酰半胱氨酸(15g)加入乙腈相中,并将混合物在45℃下搅拌5h。将混合物冷却至室温,通过烧结玻璃漏斗过滤,并用乙腈洗涤滤液。将滤液在减压下浓缩至约120mL。加入水(120mL),并将混合物在45℃下搅拌40分钟,然后冷却至室温。30分钟后,将混合物通过烧结玻璃漏斗过滤,以提供作为黄色固体的3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(4.07g, 33.4% 产量): 400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J=8.1, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.95 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.18–2.08 (m, 2H), 0.26 (s, 9H)。

[0426] 3-乙酰基-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

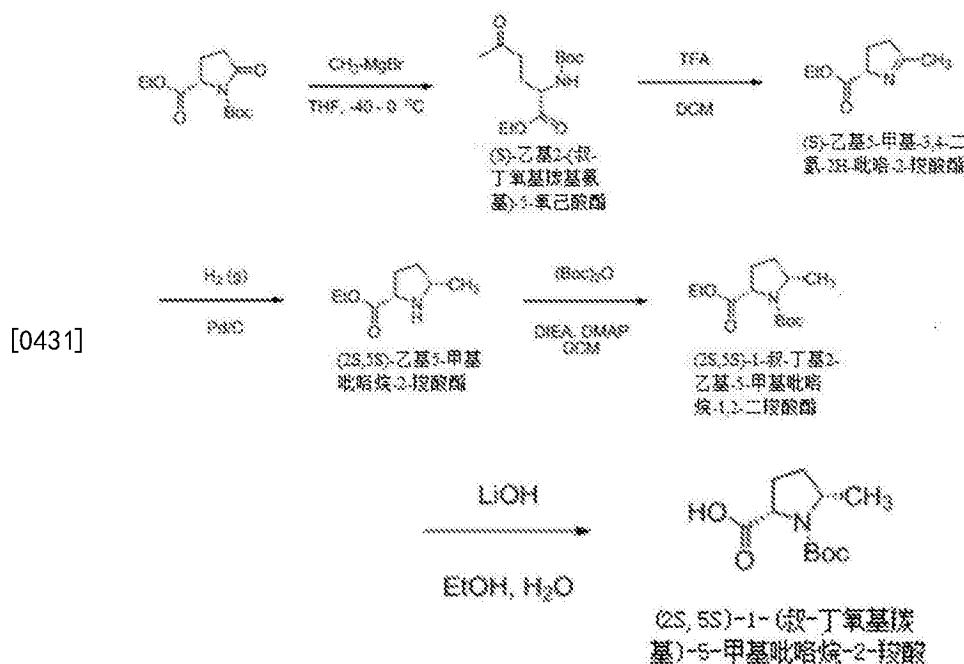
[0427] 将带有搅拌棒的20mL小瓶中装入3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(850mg, 2.44mmol)和甲酸(9.8mL)。将溶液加热至65℃.3h后,判断反应完成。将混合物在减压下浓缩;将所得到的残余物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中吸收,并装载至预填充的25g硅胶筒上。通过预填充80g硅胶柱上的色谱纯化产物,用5%至85%EtOAc/己烷的溶剂梯度洗脱。将含有产物的级分合并,并浓缩,以提供3-乙酰基-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(616mg, 86%): 400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00–7.94 (m, 1H), 7.81 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.98 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 2.69–2.64 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.21–2.09 (m, 2H)。

[0428] 9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮

[0429] 将带有搅拌棒的20mL小瓶中装入3-乙酰基-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8

(9H)-酮(100mg, 0.366mmol)、9:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(3.4mL)和三溴吡啶(246mg, 0.769mmol)。将溶液加热至35℃, 30分钟后, 判断反应完成。将混合物冷却至环境温度, 用EtOAc(50mL)稀释, 并用饱和含水Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(20mL)、2%含水NaHCO<sub>3</sub>(20mL)、水(20mL)和盐水(10mL)连续洗涤。将有机相通过MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(68mg, 41%): 400MHz <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ8.03-8.01(m, 1H), 7.85(d, J=8.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.67(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.74(dd, J=4.1, 4.1Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.37-3.29(m, 1H), 2.99-2.92(m, 1H), 2.59-2.46(m, 2H)。

[0430] 中间体3



[0432] (S)-乙基2-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-氧己酸酯

[0433] 将两口圆底烧瓶中的无水THF(150mL)中的乙基N-Boc(S)-焦谷氨酸酯(20.0g, 77.7mmol)在氩气下冷却至-40℃。将甲基-溴化镁溶液(醚中3.0M, 28.5mL, 85.5mmol)在30分钟内逐滴加入反应混合物中。将反应在-40℃下搅拌4hr, 然后在0℃下搅拌1hr。将反应在乙酸乙酯和饱和氯化铵溶液之间分离, 并且用1N HCl酸化。用乙酸乙酯将含水层再萃取两次。将有机层合并并且用硫酸钠干燥。通过柱色谱(20%-40%EtOAc/己烷)纯化粗制材料, 以产生作为粘性油的(S)-乙基2-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-氧己酸酯, 并且直接用于下一个步骤中。

[0434] (S)-乙基5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-羧酸酯

[0435] 用三氟乙酸/二氯甲烷溶液(1:1混合物, 100mL)处理1L烧瓶中的(S)-乙基2-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-氧己酸酯。观察泡沸并且使混合物在室温下搅拌4小时。该时间后, 在真空下除去挥发物, 以产生作为油的(S)-乙基5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-羧酸酯, 并且直接用于下一个步骤中。

[0436] (2S,5S)-乙基5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯

[0437] 用乙醇(400mL)溶解1L烧瓶中的(S)-乙基5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-羧酸酯, 并且排空, 用氩气冲洗三次(3x)。加入钯碳(大约750mg, 10%w/w, 干的), 并且使反应排空气体, 用氢气冲洗(3x)。使反应在氢气气氛下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土塞过滤, 并且

将滤液真空浓缩。将二乙醚加入油中,形成了沉淀物。将混合物过滤,以产生作为白色固体的 (2S,5S)-乙基5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯(三个步骤中10.6g,67.4mmol,86.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,cdcl<sub>3</sub>) δ4.48 (dd,1H),4.27 (q,2H),3.92-3.80 (m,1H),2.52-2.36 (m,1H),2.32-2.13 (m,2H),1.75-1.60 (m,1H),1.51 (d,3H),1.30 (t,3H)。

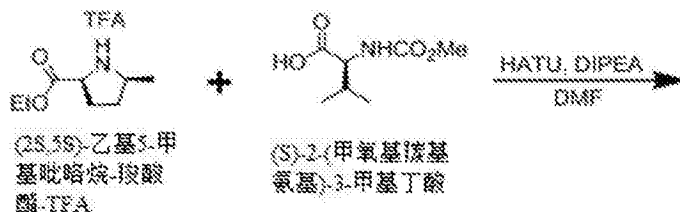
[0438] (2S,5S)-1-叔-丁基2-乙基-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯

[0439] 向二氯甲烷(250mL)中的(2S,5S)-乙基5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯(7.0g,44.5mmol)溶液中,在10分钟内逐滴加入二叔丁酐(10.7g,49.0mmol)、二异丙基乙胺(17.1mL,98.0mmol),并且连续加入二甲基氨基吡啶(0.27g,2.23mmol)。观察泡沸,并且使混合物在室温下搅拌16小时。用HCl(250mL,1N)洗涤反应。然后用硫酸钠干燥有机层。通过柱色谱(5%-25%EtOAc/己烷)纯化粗制材料,以产生作为油的(2S,5S)-1-叔-丁基2-乙基-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(6.46g,25.1mmol,56%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>:对C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>分析计算值:257.16(M<sup>+</sup>);实测值:258.70(M+H<sup>+</sup>)。

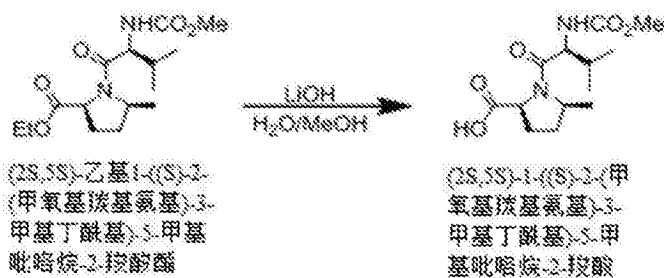
[0440] (2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸

[0441] 向乙醇(20mL)中的(2S,5S)-1-叔-丁基2-乙基-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(6.46g,25.1mmol)溶液中加入氢氧化锂单水合物(2.11g,50.2mmol)和去离子水(12mL)。将混合搅拌16小时,然后在乙酸乙酯与饱和盐水和1N HCl的1:1混合物之间分离。用乙酸乙酯将含水层再萃取一次。将有机层合并,用硫酸钠干燥并且在真空下除去溶剂,以产生作为白色固体的(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸(定量),并直接用于下一个步骤中。

[0442] 中间体4



[0443]



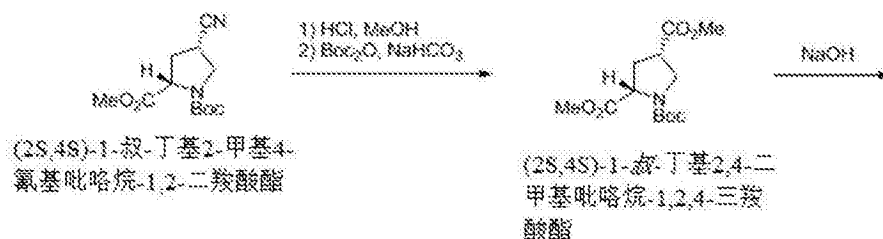
[0444] (2S,5S)-乙基1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯

[0445] 将(2S,5S)-乙基5-甲基吡咯烷-羧酸酯2,2,2-三氟醋酸酯(10.0g,39.3mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸(6.88g,39.3mmol)和HATU(14.9g,39.3mmol)在DMF(100mL)中混合,并加入DIPEA(15.0mL,86.5mmol)。在室温下搅拌1h后,用EtOAc稀释反应混合物。用10%HCl、饱和含水NaHCO<sub>3</sub>和盐水连续洗涤有机相,然后通过MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得(2S,5S)-乙基1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯。该粗制材料没有进一步纯化就继续使用。

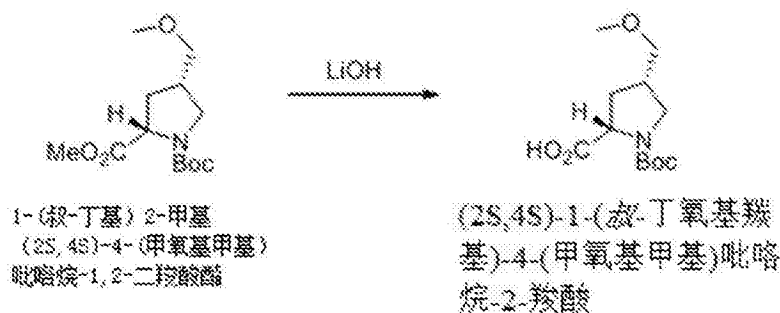
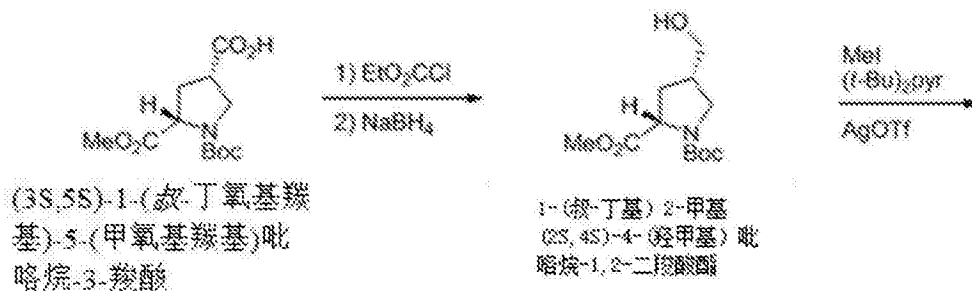
[0446] (2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸

[0447] 将(2S,5S)-乙基1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯(39.3mmol,假定从之前的转化完全转化)悬浮于MeOH(200mL)中,并加入含水LiOH(1.0M,100mL,100mmol)。将反应混合物o/n搅拌,然后在减压下浓缩,以除去大部分MeOH。用DCM将水溶液洗涤2x,然后用10%HCl酸化至pH~1-2。然后用EtOAc将酸性水相萃取5x。将合并的EtOAc萃取物通过MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸(2个步骤中6.89g,56%)。

[0448] 中间体5



[0449]



[0450] (2S,4S)-1-叔-丁基2,4-二甲基吡咯烷-1,2,4-三羧酸酯

[0451] 向MeOH(196mL)中的(2S,4S)-1-叔-丁基2-甲基4-氰基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(9.0g,35.4mmol)溶液中,加入HCl(1,4-二噁烷中4M,100mL,403mmol)。将溶液在室温下搅拌16h,并且真空浓缩。将粗制中间体溶解于EtOAc(180mL)中,并且用含水碳酸氢盐(sat.)碱化。加入二-叔-丁基碳酸氢盐(8.5g,38.9mmol),并且将两相溶液在室温下搅拌12h。然后分离层,并且用EtOAc将含水层反萃取。用盐水洗涤合并的有机层,通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。通过硅胶色谱(15%至40%至100%EtOAc/己烷)纯化粗油,以提供(2S,4S)-1-叔-丁基2,4-二甲基吡咯烷-1,2,4-三羧酸酯(9.56g,94%)。

[0452] (3S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)吡咯烷-3-羧酸

[0453] 向(2S,4S)-1-叔-丁基2,4-二甲基吡咯烷-1,2,4-三羧酸酯(9.56g,33.3mmol)的

0℃ (外部温度,冰浴) THF (70mL) 溶液中,在15分钟内逐滴加入NaOH (1N含水,33mL,33.3mmol)。将溶液在0℃下搅拌5h,然后用HCl (1N) 酸化。用EtOAc (3x) 萃取溶液。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱 (2%至5%至10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗油,以提供 (3S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)吡咯烷-3-羧酸 (6.38g,70%)。

[0454] (2S,4S)-1-叔-丁基2-甲基4-(羟甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯

[0455] 向 (3S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-(甲氧基羰基)吡咯烷-3-羧酸 (6.38g,23.3mmol) 的0℃ (外部温度,冰浴) THF (116mL) 溶液中,加入Et<sub>3</sub>N (4.9mL,35.0mmol) 和氯甲酸乙酯 (2.7mL,28.0mmol)。将所得到的溶液在0℃下搅拌45min,在该时间过程中,形成了白色沉淀物。将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩。

[0456] 将粗制中间体溶解于THF (59mL) 中并且冷却至0℃ (外部温度,冰浴)。缓慢加入H<sub>2</sub>O (59mL) 中的NaBH<sub>4</sub> (4.41g,116.7mmol) 并且将所得到的溶液在0℃下搅拌2h。用EtOAc稀释反应混合物,并且用H<sub>2</sub>O洗涤。用EtOAc反萃取含水层。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱 (42%至69%至100%EtOAc/己烷) 纯化粗油,以提供 (2S,4S)-1-叔-丁基2-甲基4-(羟甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (3.63g,60%)。

[0457] (2S,4S)-1-叔-丁基2-甲基4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯

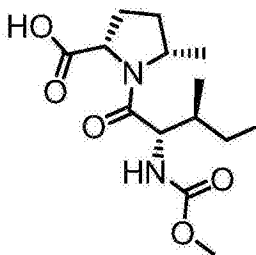
[0458] 向CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 溶液中的 (2S,4S)-1-叔-丁基2-甲基4-(羟甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (2.57g,9.9mmol) 中加入AgOTf (4.07g,15.8mmol) 和2,6-二-叔-丁基吡啶 (4.4mL,19.8mmol)。将反应混合物冷却至0℃ (外部温度,冰浴),并且缓慢加入MeI (0.98mL,15.8mmol)。将所得到的浆液在0℃下搅拌1.5h,并且在室温下搅拌1.5h。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释浆液,并且通过硅藻土过滤。将滤液浓缩至干,溶解于Et<sub>2</sub>O中,并用HCl (1N) 和盐水洗涤。用Et<sub>2</sub>O反萃取含水层。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱 (10%至75%至100%EtOAc/己烷) 纯化粗油,以提供 (2S,4S)-1-叔-丁基2-甲基4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (2.11g,78%)。<sup>1</sup>H-NMR:400MHz, (CDCl<sub>3</sub>) δ: (旋转异构体的混合物,主要报告的) 4.20 (t,1H), 3.71 (s,3H), 3.67 (m,1H), 3.34 (m,2H), 3.30 (s,3H), 3.16 (t,1H), 2.43 (m,2H), 1.74 (m,1H), 1.38 (s,9H)。

[0459] (2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-羧酸

[0460] 向THF (38mL) 和MeOH (15mL) 混合物中的 (2S,4S)-1-叔-丁基2-甲基4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (2.11g,7.7mmol) 的溶液中加入LiOH (2.5M含水,15mL,38.6mmol)。将所得到的溶液在室温下搅拌2h,并用含水HCl (1N) 酸化。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) 萃取所需产物。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以提供 (2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-羧酸 (2.0g,99%)。<sup>1</sup>H-NMR:400MHz, (CDCl<sub>3</sub>) δ: (旋转异构体的混合物,主要报告的) 4.33 (t,1H), 3.65 (m,1H), 3.35 (m,2H), 3.32 (s,3H), 3.16 (t,1H), 2.45 (m,2H), 2.12 (m,1H), 1.46 (s,9H)。

[0461] 中间体6

[0462]

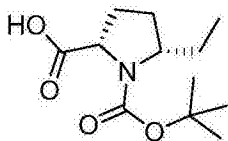


[0463] (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸

[0464] 以与中间体4相似的方式合成 (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,用 (2S,3S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-甲基戊酸替代 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸。MS (ESI)  $m/z$  301.19  $[M+H]^+$ 。

[0465] 中间体7

[0466]

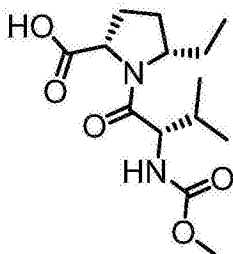


[0467] (2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-乙基吡咯烷-2-羧酸

[0468] 以与中间体3相似的方式合成 (2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-乙基吡咯烷-2-羧酸,用乙基溴化镁替代甲基溴化镁。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.37 (1H, s), 4.05-4.07 (1H, m), 3.63-3.64 (1H, m), 2.13-2.15 (1H, m), 1.63-1.90 (4H, m), 1.39 (10H, m), 0.83 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )。

[0469] 中间体8

[0470]

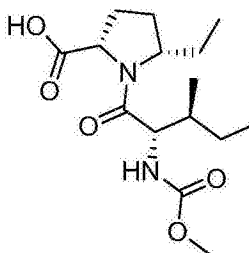


[0471] (2S,5S)-5-乙基-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)吡咯烷-2-羧酸

[0472] 以与中间体4相似的方式合成 (2S,5S)-5-乙基-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)吡咯烷-2-羧酸,用 (2S,5S)-甲基5-乙基吡咯烷-2-羧酸酯-HCl取代 (2S,5S)-乙基5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯-2,2,2-三氟醋酸酯。MS (ESI)  $m/z$  301.15  $[M+H]^+$ 。

[0473] 中间体9

[0474]

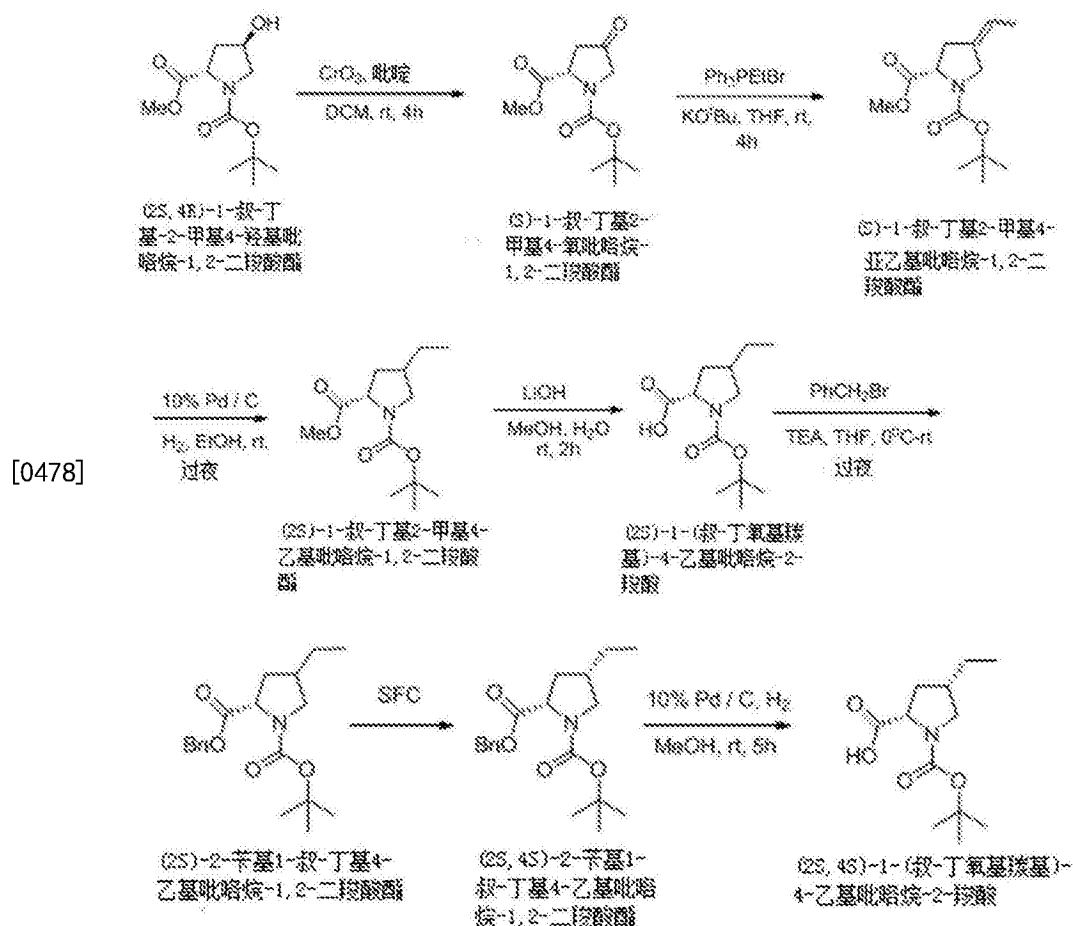


[0475] (2S,5S)-5-乙基-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)吡咯烷-2-羧酸

酸

[0476] 以与中间体4相似的方式合成 (2S,5S)-5-乙基-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)吡咯烷-2-羧酸,用 (2S,3S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-甲基戊酸替代 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸,并用 (2S,5S)-甲基5-乙基吡咯烷-2-盐酸羧酸酯替代 (2S,5S)-乙基5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯2,2,2-三氟醋酸酯。

[0477] 中间体10



[0479] (S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-氧吡咯烷-1,2-二羧酸酯

[0480] 在30分钟内,边搅拌边将 $\text{CrO}_3$  (194g, 1.94mol) 缓慢加入0°C的DCM (900mL) 中的吡啶 (340mL) 溶液中。将混合物温热至室温,并且加入DCM (700mL) 中的 (2S,4R)-1-叔-丁基-2-甲基-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (56g, 0.216mmol)。将反应在室温下强烈搅拌4h。轻轻倒出所形成的深色固体并用DCM洗涤。用含水 $\text{NaHCO}_3$ , 10%含水柠檬酸和盐水洗涤有机相,并通过无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。真空除去溶剂,并通过硅胶柱色谱 (PE:EtOAc=50:1至10:1) 纯化,获得作为黄色油的 (S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-氧吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (42.6g, 81%)。

[0481] (S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯

[0482] 在氮气气氛下,在室温下,将THF (1100mL) 中的 $\text{Ph}_3\text{PEtBr}$  (84g, 227mmol) 和 $\text{KO}^t\text{Bu}$  (76.7g, 556mmol) 溶液搅拌1h,然后逐滴加入THF (350mL) 中的 (S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-氧吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (50g, 206mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。TLC显示出反应完成。用含水 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭混合物,并浓缩,以除去THF,然后溶解于EtOAc和水中。用水、盐水洗涤合并的有机层,并通过 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱 (PE:EtOAc=30:1至5:1) 纯化粗产物,

以获得作为黄色油的 (S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (18.3g, 35%)。

[0483] (2S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯

[0484] 将 EtOH (500mL) 中的 (S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (50g, 196mmol), Pd/C (5g) 的混合物在室温下氢化过夜。将混合物过滤并浓缩, 以获得作为无色油的 (2S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (9.8g, 97%)。

[0485] (2S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-2-羧酸

[0486] 将 MeOH (1500mL) 中的 (2S)-1-叔-丁基-2-甲基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (49.5g, 0.19mol), LiOH (950mL, 1M) 的混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示出反应完成。将混合物浓缩, 用 1N HCl 调节 pH 至 2。用 EA 提取混合物, 用盐水洗涤合并的有机层, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 以获得作为白色固体的 (2S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-2-羧酸 (45.5g, 97%), 没有进一步纯化。

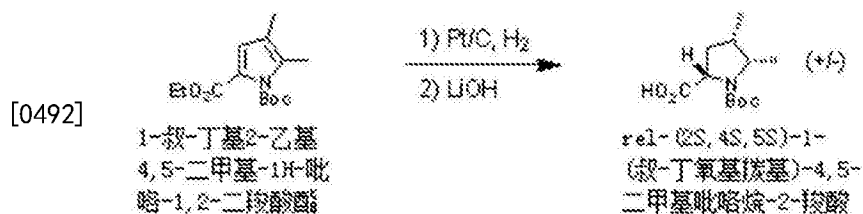
[0487] (2S)-2-苄基-1-叔-丁基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯

[0488] 在 0℃ 下, 在 THF (1L) 中的 (2S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-2-羧酸 (45.5g, 187mmol), TEA (37.8g, 374mmol) 的混合物中逐滴加入 BnBr (38.5g, 22.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示出反应完成。将混合物浓缩, 以除去溶剂。将残余物在 EtOAc 和水之间分离。用盐水洗涤合并的有机层, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。通过柱色谱纯化粗产物, 获得作为无色油的 (2S)-2-苄基-1-叔-丁基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (46g, 74%)。通过手性 OD 250\*250mm i.d. 10μ 柱 (移动相: A 为 n-己烷, 而 B 为乙醇 (0.05% IPAm), 梯度: A:B=97:3, 流速: 100ml/min, 波长: 210 和 220nm, 注射量: 0.4g/注射), 通过制备性 SFC, 分离 (2S)-2-苄基-1-叔-丁基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯, 以提供 (2S, 4S)-2-苄基-1-叔-丁基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯。

[0489] (2S, 4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-2-羧酸

[0490] 将 MeOH (1L) 中的 (2S, 4S)-2-苄基-1-叔-丁基-4-乙基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (18g, 54.1mmol), Pd/C (3.6g) 的混合物在室温下氢化过夜。TLC 显示出反应完成。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 以获得作为白色固体的 (2S, 4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-2-羧酸 (10g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR: 400MHz CDCl<sub>3</sub>: δ 9.88 (br, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 1H), 1.45 (d, J=8Hz, 11H), 0.92 (t, J=6Hz, 3H)。

[0491] 中间体 11



[0493] rel-(2S, 4S, 5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4,5-二甲基吡咯烷-2-羧酸

[0494] 向 EtOH (100mL) 中的 1-叔-丁基-2-乙基-4,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二羧酸酯 (4.016g, 15.02mmol) 的溶液中加入钯碳 (5%, 0.58g)。将浆液在氢气氛 (1atm) 下搅拌 3 天。将浆液通过硅藻土过滤, 并用 MeOH 洗涤。将滤液浓缩, 并将粗制物通过柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 5-10-20% EtOAc/己烷), 以提供 rel-(2S, 4S, 5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4,5-二甲基吡咯烷-2-羧酸。

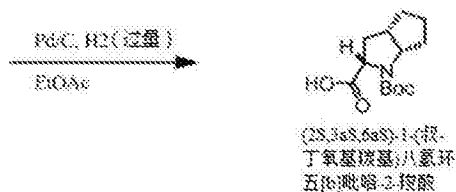
酸。

[0495] 向THF (70mL)、MeOH (25mL) 和H<sub>2</sub>O (25mL) 混合物中的rel-(2S,4S,5S)-1-叔-丁基2-乙基4,5-二甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯的溶液中加入氢氧化锂(1.53g,63.7mmol)。将浆液在室温下搅拌2.5h,在45℃下搅拌2h。将溶液冷却至室温,并加入HCl(含水,1N,70mL)。将有机物浓缩并将用EtOAc提取得到的含水层(3×)。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩,以提供rel-(2S,4S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4,5-二甲基吡咯烷-2-羧酸(3.08g,84%)。

[0496] 中间体12



[0497]



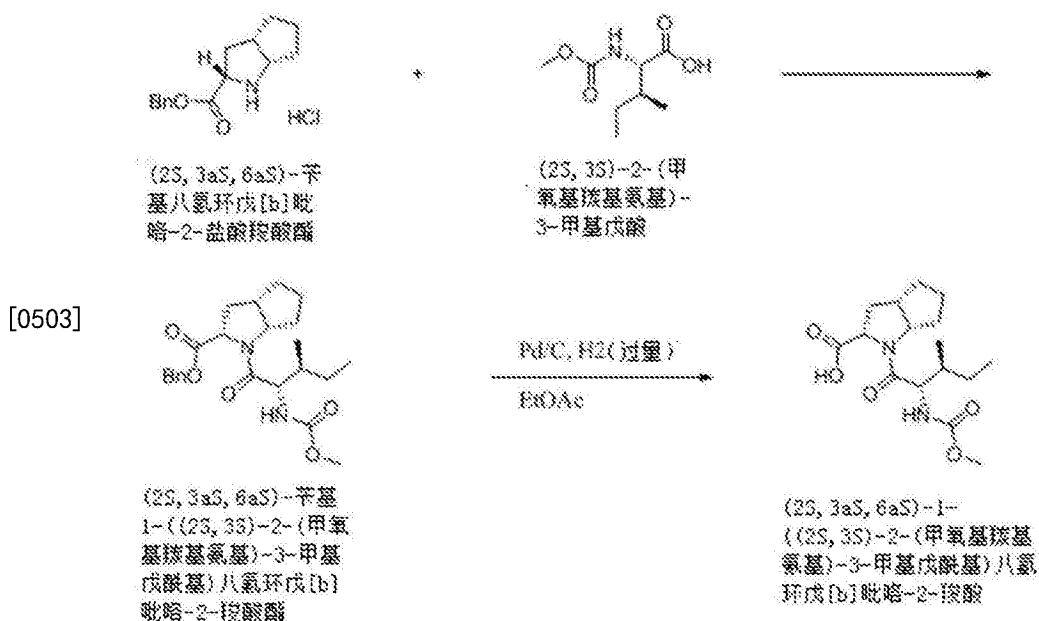
[0498] (2S,3aS,6aS)-2-苄基1-叔-丁基六氢环戊[b]吡咯-1,2(2H)-二羧酸酯

[0499] 向二氯甲烷(42mL)中的商业购得的(2S,3aS,6aS)-苄基六氢环戊[b]吡咯-2-羧酸酯(4.70g,16.68mmol)的溶液中加入二-叔-丁基二羧酸酯(7.28g,33.36mmol)、N,N-二异丙基乙胺(5.82mL,33.36mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(0.20g,1.67mmol)。将溶液在空气下搅拌16小时。完成时,将反应真空浓缩,在乙酸乙酯中稀释,并用1N HCl洗涤。用乙酸乙酯将含水层反萃取两次,并将合并的有机层通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱(己烷中5-40%乙酸乙酯)纯化所得到的残余物,以获得(2S,3aS,6aS)-2-苄基1-叔-丁基六氢环戊[b]吡咯-1,2(2H)-二羧酸酯,其没有进一步纯化就使用了。MS (ESI) m/z 368.47 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0500] (2S,3aS,6aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸

[0501] 向装有搅拌棒和(2S,3aS,6aS)-2-苄基1-叔-丁基六氢环戊[b]吡咯-1,2(2H)-二羧酸酯(5.76g,16.68mmol)的250mL圆底烧瓶中加入10%钯碳(1.77g)。将乙醇倒在混合物上,并排空反应混合物,用氢气冲洗三次。将悬浮液在室温下在氢气气氛下搅拌24小时。完成时,将反应混合物通过硅藻土过滤,并浓缩,以产生(2S,3aS,6aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸(4.45g,>99%)。MS (ESI) m/z 256.21 [M+H]<sup>+</sup>。

[0502] 中间体13



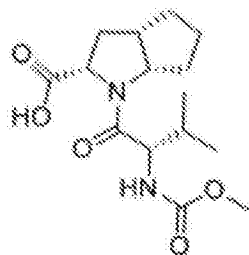
[0504] (2S,3aS,6aS)-苄基1-((2S,3S)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸酯

[0505] 向二氯甲烷(100mL)中的商业购得的(2S,3aS,6aS)-苄基八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸酯(10.0g,35.489mmol)的溶液中加入(2S,3S)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)(10.072g,53.23mmol)、HATU(21.59g,56.78mmol)和DIPEA(18.59mL,106.46mmol)。将反应搅拌过夜,在该时间,真空浓缩,在乙酸乙酯中稀释并用HCl(1N)洗涤。用乙酸乙酯反萃取含水层,并将合并的有机物通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得到的油在少量氯仿中稀释并过滤,以除去四甲基脲沉淀物。将所得到的油通过正常相色谱(己烷中的50%乙酸乙酯)纯化,以获得(2S,3aS,6aS)-苄基1-((2S,3S)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸酯(19.53g,>99%产量),将其使用,没有进一步纯化。LCMS-ESI+对C23H33N2O5分析计算值:417.23;实测值:417.37。

[0506] (2S,3aS,6aS)-1-((2S,3S)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸

[0507] 向装有搅拌棒和(2S,3aS,6aS)-苄基1-((2S,3S)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸酯(19.53g粗品,假定为35.49mmol)的250mL圆底烧瓶中加入10%钯碳(3.55g)。将乙醇倒在混合物上,并将反应混合物排空,并用氢气冲洗三次。将悬浮液在氢气气氛下在室温下搅拌3天。完成时,将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩,以获得(2S,3aS,6aS)-1-((2S,3S)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸(13.65g,>99%)。LCMS-ESI+对C16H26N2O5分析计算值:327.18;实测值:327.13。

[0508] 中间体14



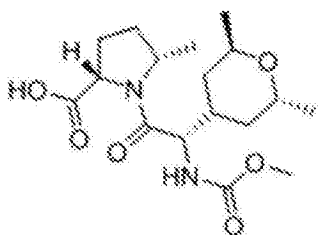
[0509]

(2S,3aS,6aS)-1-((S)-2-(甲  
氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)  
八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸

[0510] (2S,3aS,6aS)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸

[0511] 以与(2S,3aS,6aS)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸相似的方式来合成(2S,3aS,6aS)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸,用(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸替代(2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酸。LCMS-ESI+对C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>分析计算值:313.17;实测值:313.12。

[0512] 中间体15



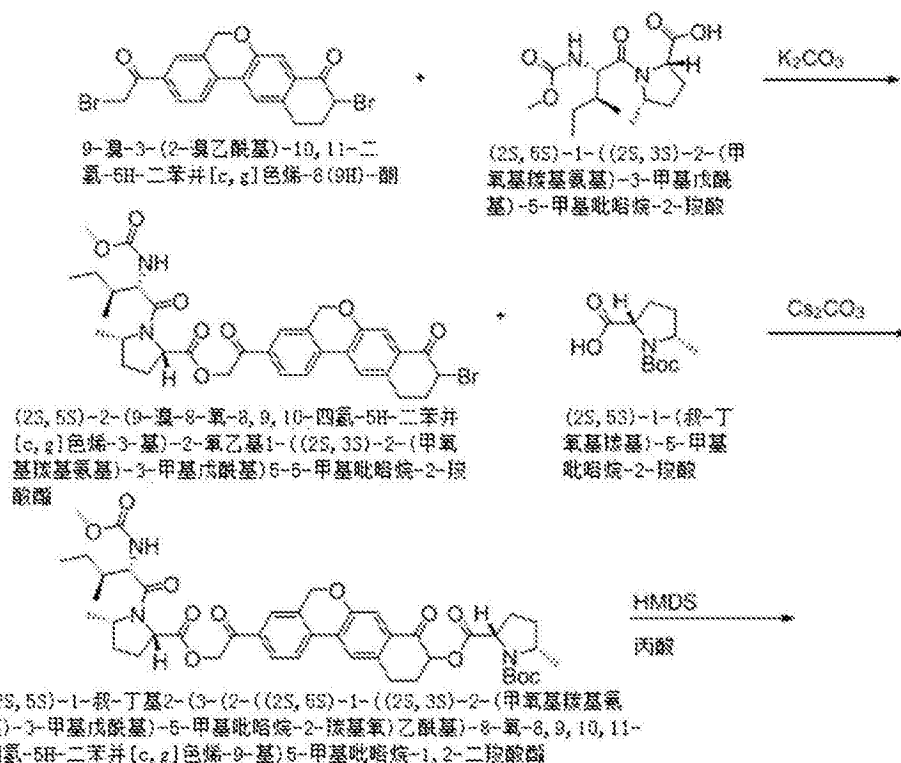
[0513]

(2S,5S)-1-((S)-2-((2R,6R)-  
2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-  
基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酰  
基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸

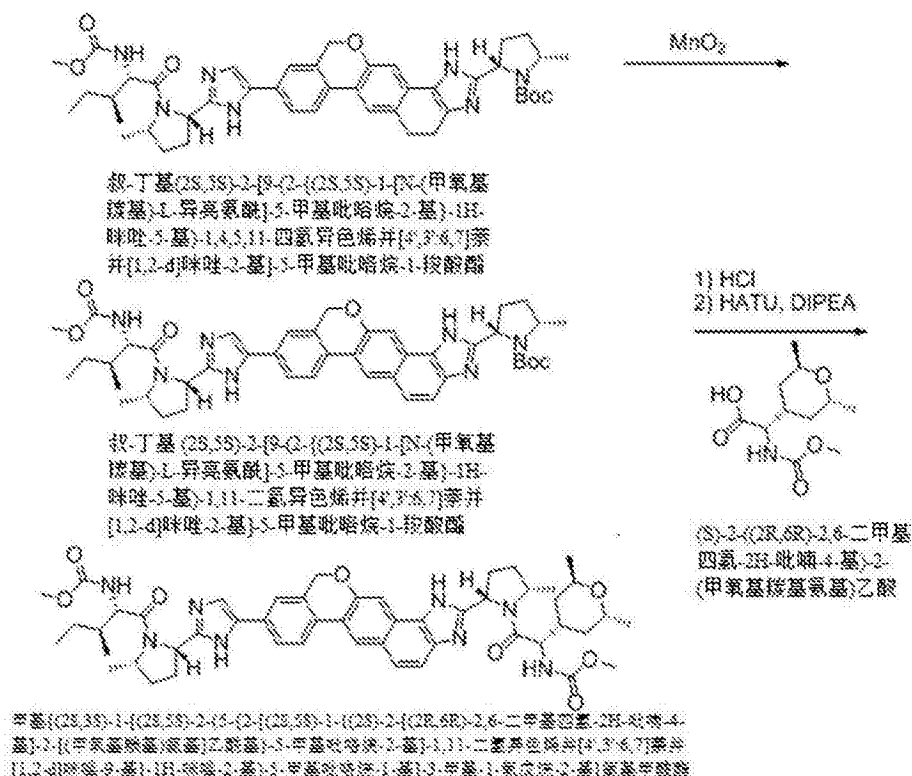
[0514] (2S,5S)-1-((S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸

[0515] 以与中间体4相似的方式来合成(2S,5S)-1-((S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,用(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸替代(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.33-5.16 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.12 (q, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.37-2.17 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.82-1.43 (m, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.26 (d, 4H), 1.11 (d, 3H), 0.96 (q, 1H)。LCMS-ESI+对C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>分析计算值:357.19;实测值:357.08。

[0516] 实施例AA



[0517]



[0518] (2S,5S)-2-(9-溴-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-3-基)-2-氧乙基-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯

[0519] 向二氯甲烷(50mL)中的9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮(4.00g,8.88mmol)的浆液中加入(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸(2.80g,9.32mmol)和 $K_2CO_3$ (1.84g,13.31mmol)。将

所得到的浆液在室温下搅拌18h。用二氯甲烷稀释反应并用含水HCl (0.5M) 和盐水洗涤。用二氯甲烷反萃取含水层 (2×), 并将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗产物直接用于下一个反应中。

[0520] (2S,5S)-1-叔-丁基-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羰基氧)乙酰基)-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-9-基)-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯

[0521] 向THF (60mL) 中的(2S,5S)-2-(9-溴-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-3-基)-2-氧乙基-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸酯 (5.95g, 8.88mmol) 的溶液中加入(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸 (3.05g, 13.3mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.31g, 7.09mmol)。将所得到的溶液加热至50℃, 持续18h。将溶液冷却至室温, 并用EtOAc稀释, 用含水HCl (0.5M) 洗涤。用EtOAc反萃取含水层 (2×), 并将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩。通过柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 25-100% EtOAc (5% MeOH) / 己烷) 纯化, 以提供作为橙色泡沫的(2S,5S)-1-叔-丁基-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羰基氧)乙酰基)-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-9-基)-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (2个步骤中, 3.116g, 43%)。LCMS-ESI+: 对C<sub>44</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>分析计算值: 817.38 (M+); 实测值: 817.65 (M+)。

[0522] 叔-丁基(2S,5S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-异亮氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯

[0523] 向甲苯 (35mL) 中的(2S,5S)-1-叔-丁基-2-(3-(2-((2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羰基氧)乙酰基)-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-9-基)-5-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (3.116g, 3.57mmol) 的溶液中加入六甲基二硅氮烷 (6.0mL, 28.7mmol) 和丙酸 (8.0mL, 107.1mmol)。将溶液加热至90℃, 持续18h, 并冷却至室温。用MeOH稀释溶液, 并且用NH<sub>4</sub>OH和水的1:1混合物碱化。用二氯甲烷萃取浆液 (3×)。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩。将粗油直接用于下一个步骤中。LCMS-ESI+: 对C<sub>44</sub>H<sub>55</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>分析计算值: 777.42 (M+); 实测值: 778.30 (M+H+)。

[0524] 叔-丁基(2S,5S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-异亮氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯

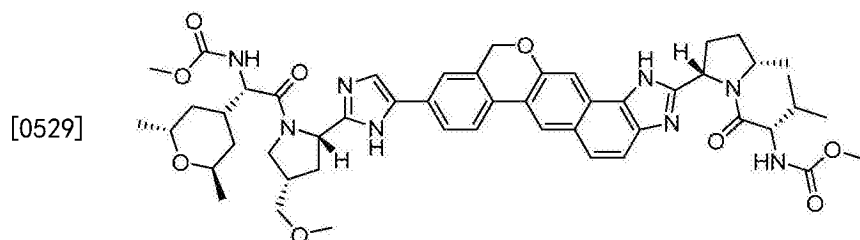
[0525] 向二氯甲烷 (25mL) 中的叔-丁基(2S,5S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-异亮氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯 (2.77g, 3.5mmol) 的溶液中加入MnO<sub>2</sub> (9.00g, 103mmol)。将所得到的浆液在室温下搅拌20h。用二氯甲烷稀释溶液, 通过硅藻土过滤, 并浓缩。将粗油通过柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 0-5-10% EtOAc/MeOH) 纯化, 以提供作为棕色泡沫的叔-丁基(2S,5S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-异亮氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯 (2个步骤中, 1.10g, 40%)。LCMS-ESI+: 对C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>分析计算值: 775.41 (M+); 实测值: 776.37 (M+H+)。

[0526] 甲基{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲

基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯

[0527] 向二氯甲烷(4mL)和甲醇(0.5mL)混合物中的叔-丁基(2S,5S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-异亮氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基}-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯(0.30g, 0.39mmol)的溶液中加入HCl(二噁烷中4M,1.45mL,5.80mmol)。将溶液加热至40℃,持续1h,并冷却至室温。然后将溶液真空浓缩。将所得到的固体溶解于DMF(3mL)中,接着加入(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸(0.11g,0.46mmol)、HATU(0.18g,0.48mmol)和二异丙基乙胺(0.3mL,1.72mmol)。将所得到的溶液在室温下搅拌3h。加入含水HCl(6M,4滴),并通过反相HPLC(Gemini柱,10-53%MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1%TFA)纯化溶液。将所需级分合并,并将有机物真空浓缩。用饱和NaHCO<sub>3</sub>碱化所得到的水溶液,以提供白色沉淀物。将固体过滤,并干燥,以提供作为白色粉末的甲基{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯(0.082g,23%)。LCMS-ESI+:对C<sub>50</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>分析计算值:903.08(M<sup>+</sup>);实测值:903.84(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ8.36-8.22(m,1H),7.98-7.82(m,1H),7.69-7.20(m,8H),5.22-5.07(m,3H),5.02(d,1H),4.73-4.64(m,1H),4.49(s,3H),4.26-3.97(m,4H),3.79(d,1H),3.72(s,1H),3.63-3.52(m,4H),3.47-3.32(m,1H),2.61-2.43(m,1H),2.32-1.98(m,4H),1.95-1.78(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.54(s,4H),1.41(d,2H),1.28-1.09(m,3H),1.04(dd,6H),0.90(d,1H),0.88-0.59(m,10H)。

[0528] 实施例AB

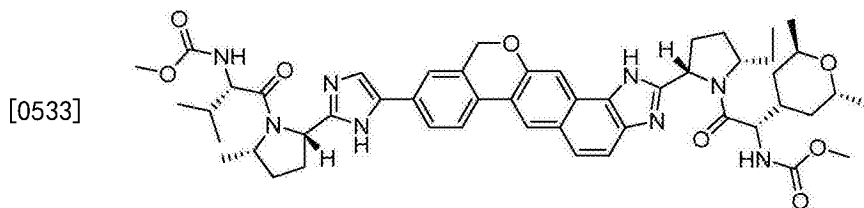


[0530] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0531] 按照实施例AA,用(2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,提供了甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并

[4',3':6,7] 萘并 [1,2-d] 咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基} 氨基甲酸酯 (0.25g)。LCMS-ESI+: 对 C<sub>50</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub> 分析计算值: 918.46 (M<sup>+</sup>); 实测值: 919.97 (M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.39-8.11 (m, 1H), 8.09-7.40 (m, 5H), 7.28 (s, 2H), 5.27-4.91 (m, 5H), 4.49 (s, 3H), 4.34-4.14 (m, 2H), 4.14-4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54-3.39 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.68-2.46 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.31-1.93 (m, 5H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.50 (d, 2H), 1.46-1.25 (m, 4H), 1.10 (dd, 3H), 1.06-0.90 (m, 9H), 0.87 (d, 2H)。

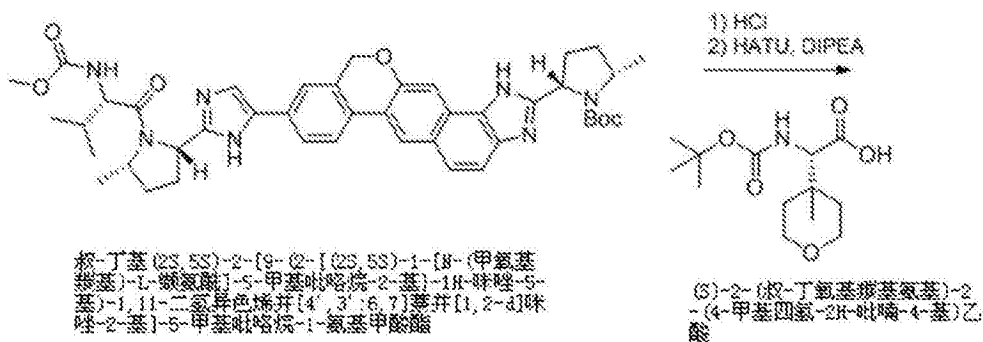
#### [0532] 实施例AC



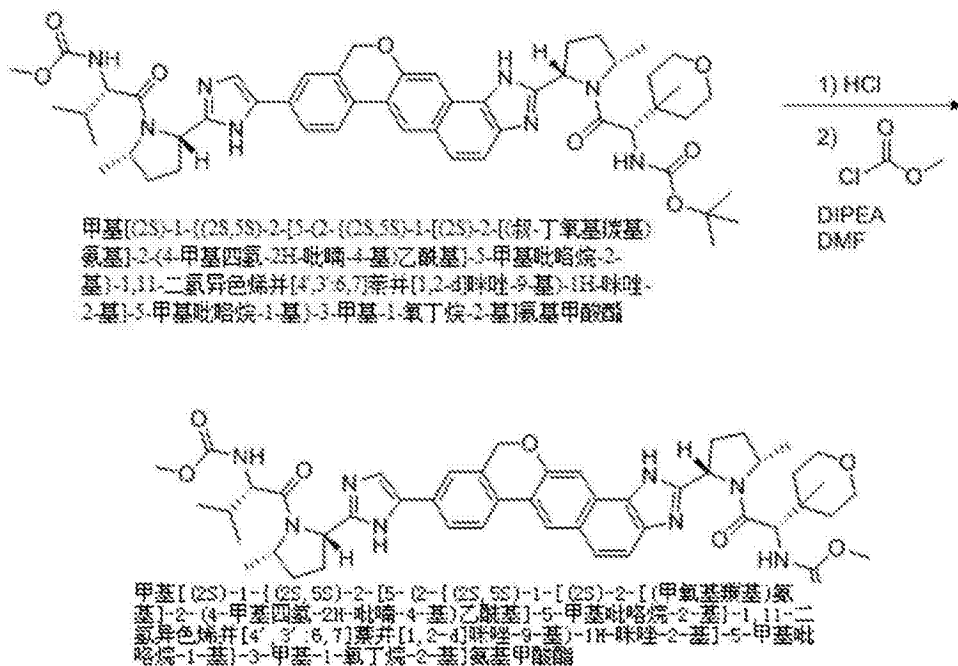
[0534] 甲基 {(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-yl]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并 [4',3':6,7] 萘并 [1,2-d] 咪唑-2-基) 吡咯烷-1-基]-2-氧乙基} 氨基甲酸酯

[0535] 按照实施例AB, 用 (2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-(甲氧基甲基) 吡咯烷-2-羧酸替代 (2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸, 并用 (2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代 (2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-乙基吡咯烷-2-羧酸, 提供了甲基 {(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-yl]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并 [4',3':6,7] 萘并 [1,2-d] 咪唑-2-基) 吡咯烷-1-基]-2-氧乙基} 氨基甲酸酯 (0.21g)。LCMS-ESI+: 对 C<sub>50</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub> 分析计算值: 902.47 (M<sup>+</sup>); 实测值: 904.14 (M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.33-8.04 (m, 1H), 8.01-7.68 (m, 1H), 7.68-7.37 (m, 14H), 7.32-7.17 (m, 1H), 5.22-4.95 (m, 3H), 4.50 (s, 6H), 4.31-3.92 (m, 5H), 3.80 (s, 1H), 3.58 (d, J=2.9Hz, 4H), 3.52-3.35 (m, 1H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.31-2.11 (m, 2H), 2.12-1.88 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.76-1.48 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.7Hz, 2H), 1.21 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.12-1.02 (m, 4H), 0.99 (t, J=7.3Hz, 1H), 0.93 (d, J=7.0Hz, 1H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 1H), 0.87-0.74 (m, 5H), 0.70-0.45 (m, 1H)。

#### [0536] 实施例AD



[0537]



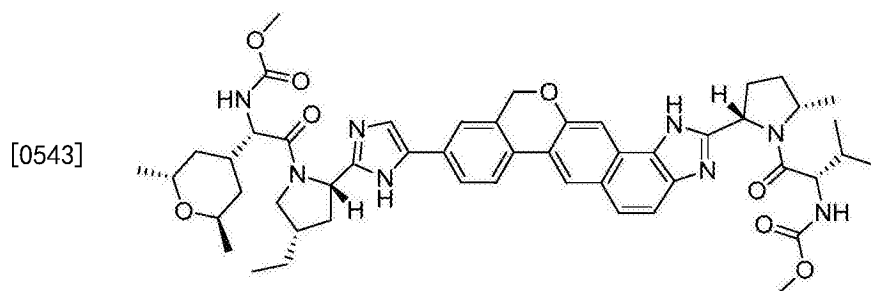
[0538] 甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯

[0539] 以实施例AA相似的方式来合成甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。MS (ESI)  $m/z$  917.62  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0540] 甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯

[0541] 向二氯甲烷(6.4mL)和甲醇(1.2mL)混合物中的甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯(0.594g,0.648mmol)的溶液中加入HCl(二噁烷中4M,2.4mL,9.72mmol)。将溶液加热至40℃,持续1h,并冷却至室温。然后将溶液真空浓缩。将所得到的固体溶解于DMF(3mL)中,接着添加氯甲酸甲酯(0.050mL,0.648mmol)和二异丙基乙胺(0.14mL,0.78mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。通过LCMS监控完成时,通过反相HPLC(Gemini柱,10-45%MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1%TFA)来纯化溶液。将所需级分冻干,以获得甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯(0.057g,10%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.63(s,1H),8.19(d,1H),8.09-7.75(m,4H),7.75-7.61(m,2H),7.46-7.24(m,1H),5.39-5.24(m,2H),5.23-5.12(m,1H),4.84-4.60(m,2H),4.44-4.22(m,1H),4.22-4.02(m,1H),3.85-3.62(m,8H),3.60-3.45(m,2H),2.84-2.44(m,2H),2.42-2.23(m,3H),2.12-1.82(m,3H),1.67(d,2H),1.56(d,4H),1.37-1.19(m,4H),1.17-1.03(m,4H),0.98(d,3H),0.88(d,3H)。MS(ESI)m/z 875.53[M+H]<sup>+</sup>。

[0542] 实施例AE

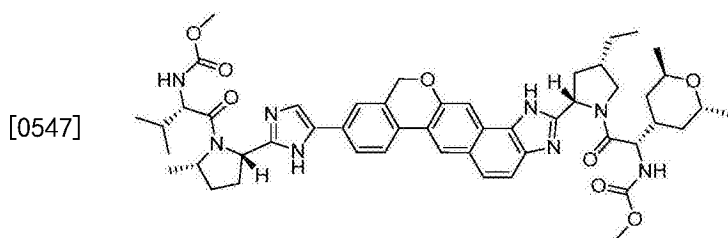


[0544] 甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,4S)-4-乙基-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢四色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-2-氧乙基]氨基甲酸酯

[0545] 以实施例AA相似的方式来合成甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,4S)-4-乙基-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢四色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-2-氧乙基]氨基甲酸酯,用(2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代,并用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.48-8.29(m,1H),8.10-7.91(m,1H),7.86-7.23(m,5H),5.35-5.15(m,2H),5.07(t,1H),4.46-4.26(m,2H),4.25-4.07(m,2H),3.91(s,1H),3.66(d,5H),3.52-3.37(m,1H),2.74-2.41(m,2H),2.40-1.89(m,6H),1.75-1.34(m,7H),1.33-0.75(m,18H)。MS(ESI)m/z 903.99

[M+H]<sup>+</sup>。

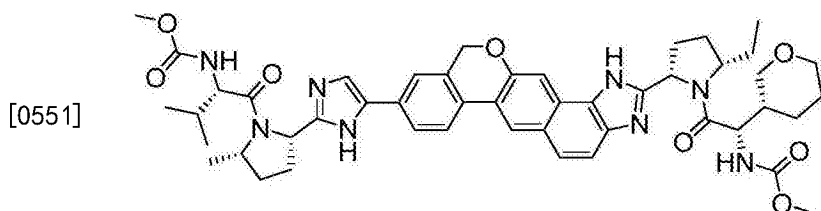
[0546] 实施例AF



[0548] 甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,4S)-4-乙基-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-2-氧乙基]氨基甲酸酯

[0549] 以实施例AA相似的方式来合成甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,4S)-4-乙基-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-2-氧乙基]氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.34 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88-7.60 (m, 3H), 7.59-7.28 (m, 2H), 5.25-5.11 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.27-4.12 (m, 2H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.62 (d, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.68-2.45 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 2H), 2.19-1.83 (m, 4H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.46 (d, 2H), 1.44-1.28 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 1.07-0.87 (m, 12H), 0.85-0.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z 903.88 [M+H]<sup>+</sup>。

[0550] 实施例AG

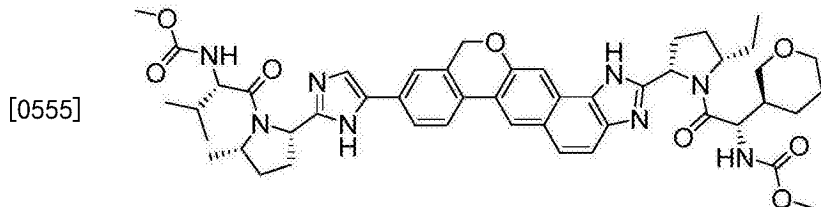


[0552] 甲基(1S)-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基]氨基甲酸酯

[0553] 以实施例AA相似的方式来合成甲基(1S)-2-[(2S,5S)-乙基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基]氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸;用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-乙基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-

(R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.25-7.43 (m, 7H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.12-3.43 (m, 14H), 3.37 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.39-1.70 (m, 10H), 1.44 (m, 5H), 1.12 (m, 2H), 0.92 (m, 5H), 0.73-0.54 (m, 3H) MS (ESI) m/z 875.95 [M+H]<sup>+</sup>。

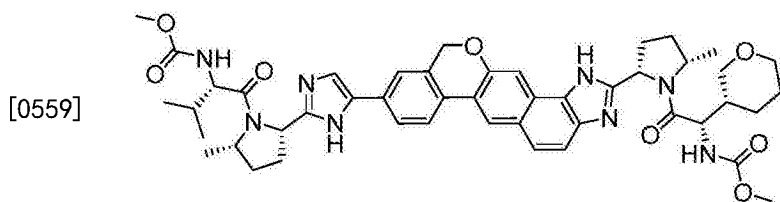
#### [0554] 实施例AH



[0556] 甲基{(1S)-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基)氨基甲酸酯

[0557] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(1S)-2-[(2S,5S)-2-乙基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基)氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸;用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-乙基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.24-7.46 (m, 8H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.12m, 5H), 3.67-3.23 (m, 8H), 3.12 (s, 1H), 2.43-2.06 (m, 6H), 2.04-1.63 (m, 8H), 1.47 (m, 4H), 1.38-1.07 (m, 3H), 0.95 (m, 6H), 0.79-0.62 (m, 3H) .MS (ESI) m/z 875.86 [M+H]<sup>+</sup>。

#### [0558] 实施例AI

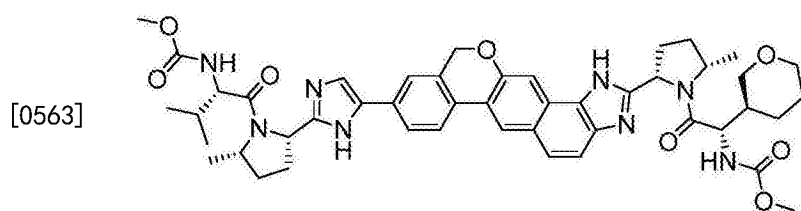


[0560] 甲基{(1S)-2-[(2S,5S)-2-甲基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基)氨基甲酸酯

[0561] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(1S)-2-[(2S,5S)-2-甲基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-

基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基]氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.25-7.46 (m, 7H), 5.23 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.16-3.58 (m, 9H), 3.56-3.31 (m, 6H), 3.08 (m, 3H), 2.19 (m, 5H), 1.86 (m, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.24-0.92 (m, 3H), 0.83 (m, 3H), 0.68 (m, 3H). MS (ESI) m/z 861.45 [M+H]<sup>+</sup>.

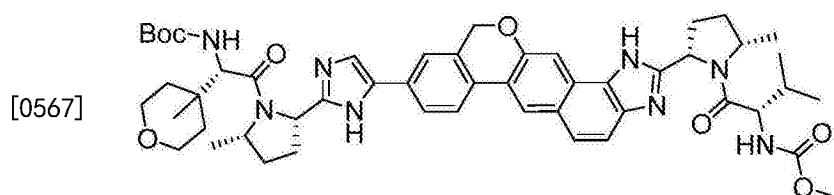
#### [0562] 实施例AJ



[0564] 甲基{(1S)-2-[(2S,5S)-2-甲基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基]氨基甲酸酯

[0565] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(1S)-2-[(2S,5S)-2-甲基-5-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧-1-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]乙基]氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)醋酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.74-8.44 (m, 1H), 8.26-7.31 (m, 9H), 5.25 (s, 2H), 5.19-5.04 (m, 1H), 5.04-4.87 (m, 1H), 4.77-4.48 (m, 1H), 4.44-3.73 (m, 2H), 3.66-2.95 (m, 4H), 2.29 (s, 8H), 1.83 (s, 7H), 1.46 (m, 12H), 0.85 (m, 5H), 0.72 (m, 3H). MS (ESI) m/z 861.41 [M+H]<sup>+</sup>.

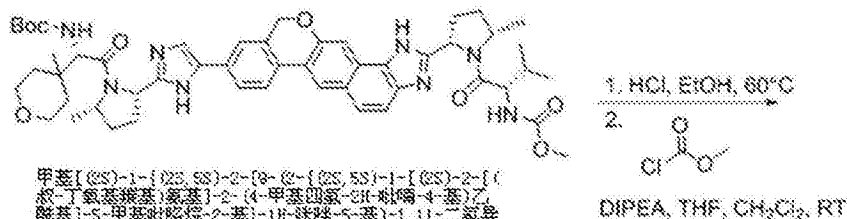
#### [0566] 实施例AK



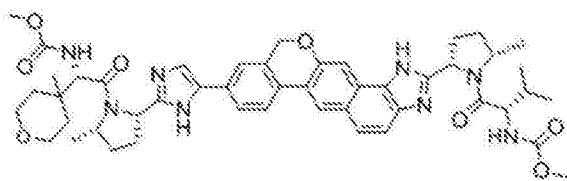
[0568] 甲基[(2S)-1-{(2S,5S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基}-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯

[0569] 以实施例AA相似的方式来合成甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-5-甲基吡咯烷-2-羧酸;用(2S,5S)-1-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基]替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸替代(S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。

[0570] 实施例AL



[0571]

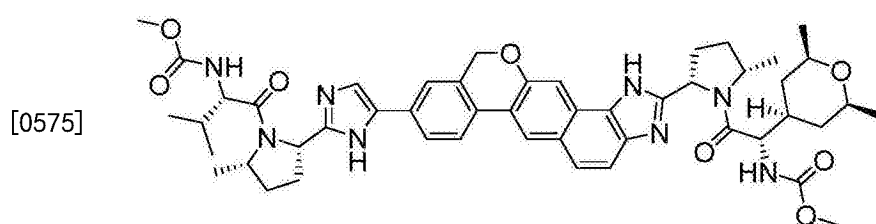


[0572] 甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯

[0573] 将甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯(316mg,0.34mmol)溶解于EtOH(3mL)和HCl(1mL)中。将反应混合物在60°C下搅拌1h,然后在减压下浓缩。将粗残余物溶解于用DIPEA(0.18mL,1.0mmol)和氯甲酸甲酯(0.03mL,0.38mmol)处理的THF(3mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中。1h后,用EtOAc稀释混合物,并用水和盐水连续洗涤。将有机物通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相HPLC(Gemini,15至45%ACN/H<sub>2</sub>O+0.1%TFA)纯化粗残余物,以获得甲基[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基]-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基]氨基甲酸酯(100mg,33%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,dmsO) δ8.67(s,1H),8.26-7.47(m,8H),5.27(m,2H),5.15(m,1H),5.02-4.90(m,1H),4.70(s,1H),4.44(s,1H),4.29-3.28(m,16H),2.21(m,5H),1.75(m,3H),1.49(m,6H),1.35-1.05(m,3H),1.02-0.86(m,4H),0.83(m,3H),0.72(m,3H)。MS(ESI)m/z875.91[M+

H]<sup>+</sup>。

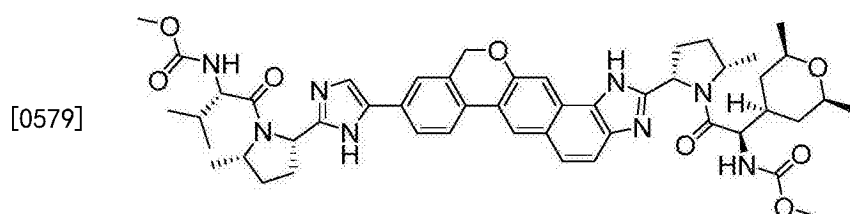
[0574] 实施例AM



[0576] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0577] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(2S)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO) δ8.64 (s, 1H), 8.29-7.49 (m, 7H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.17-3.29 (m, 16H), 2.43-2.02 (m, 8H), 1.83 (s, 2H), 1.47 (m, 5H), 1.36-0.76 (m, 12H), 0.71 (m, 3H). MS (ESI) m/z 889.60 [M+H]<sup>+</sup>。

[0578] 实施例AN

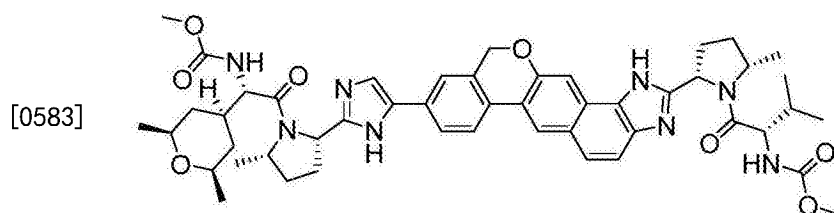


[0580] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0581] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(2R)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-

2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.59 (m, 2H), 8.27-7.25 (m, 6H), 5.23 (m, 2H), 5.06-4.86 (m, 1H), 4.76-4.21 (m, 3H), 4.12-2.96 (m, 18H), 2.51-1.69 (m, 12H), 1.65-1.33 (m, 6H), 1.25-0.55 (m, 8H), 0.07 (m, 2H). MS (ESI) m/z 889.69 [M+H]<sup>+</sup>.

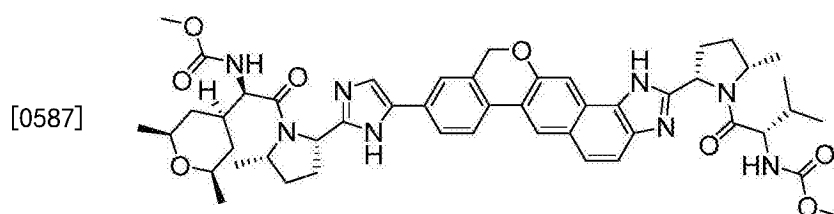
[0582] 实施例A0



[0584] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基甲酸酯

[0585] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸;用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(2S)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.60 (s, 2H), 8.25-7.37 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.56 (m, 15H), 2.25 (m, 8H), 1.80 (s, 2H), 1.44 (m, 6H), 1.26-0.54 (m, 12H) MS (ESI) m/z 889.56 [M+H]<sup>+</sup>.

[0586] 实施例AP



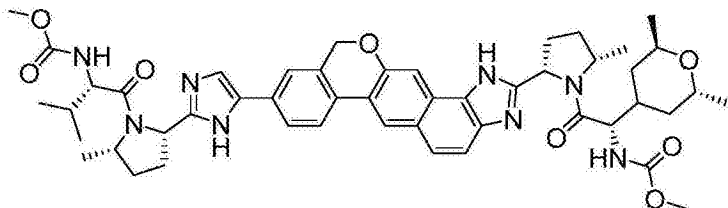
[0588] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基甲酸酯

[0589] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基

羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代 (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸;用 (2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代 (2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用 (2R)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸替代 (S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.60 (m, 1H), 8.24-7.41 (m, 8H), 5.23 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.73 (m, 14H), 2.33 (m, 11H), 1.84 (s, 3H), 1.54-1.30 (m, 5H), 1.29-0.61 (m, 11H), 0.48 (s, 1H). MS (ESI) m/z 890.05 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0590] 实施例AQ

[0591]

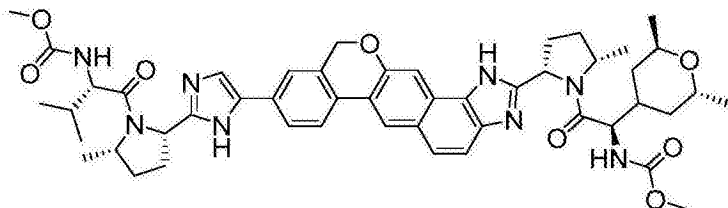


[0592] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0593] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-di甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用 (2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸来替代 (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.24-7.44 (m, 8H), 5.25 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.96 (m, 5H), 3.48 (m, 12H), 2.44-1.75 (m, 9H), 1.48 (m, 6H), 1.30-1.10 (m, 3H), 1.01 (m, 3H), 0.85 (m, 4H), 0.75 (m, 3H). MS (ESI) m/z 889.58 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0594] 实施例AR

[0595]



[0596] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2R)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0597] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2R)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-

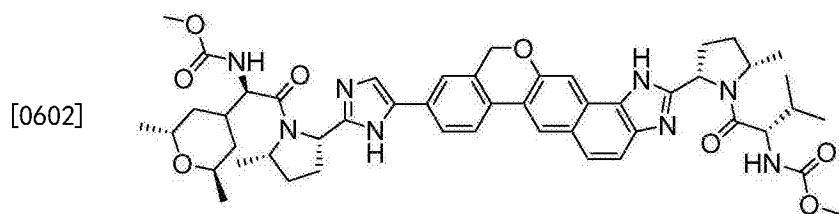
甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(R)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>) δ8.64 (m, 1H), 7.67 (m, 7H), 5.36-5.12 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.70-3.09 (m, 12H), 2.24 (m, 5H), 1.84 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.33-0.36 (m, 19H). MS (ESI) m/z 889.76 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0598] 实施例AS

[0599] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0600] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷,并用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>) δ8.65 (s, 1H), 8.23-7.44 (m, 8H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.24-3.82 (m, 4H), 3.75-3.20 (m, 12H), 2.42-1.72 (m, 10H), 1.47 (m, 5H), 1.30-0.96 (m, 6H), 0.95-0.62 (m, 8H). MS (ESI) m/z 889.88 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0601] 实施例AT

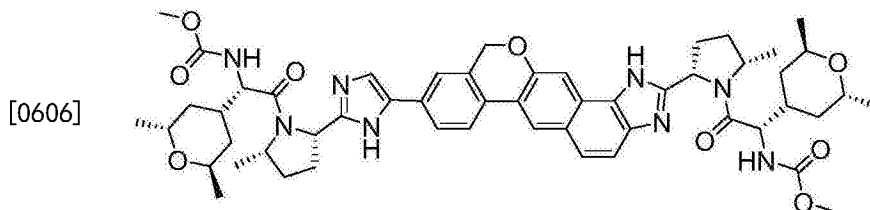


[0603] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2R)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0604] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-{(2R)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。

基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸;用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(R)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸替代(S)-2-((2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,dmsO)  $\delta$  8.65(s,1H),7.74(m,8H),5.71-5.53(m,1H),5.28(s,2H),5.15(s,1H),5.05(s,1H),4.70(s,1H),4.13(m,5H),3.82-3.15(m,10H),2.70-2.57(m,1H),2.43-1.71(m,9H),1.67-1.29(m,6H),1.28-0.54(m,14H).MS(ESI)m/z 889.53[M+H]<sup>+</sup>。

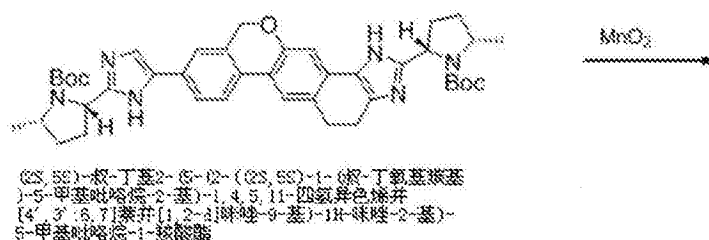
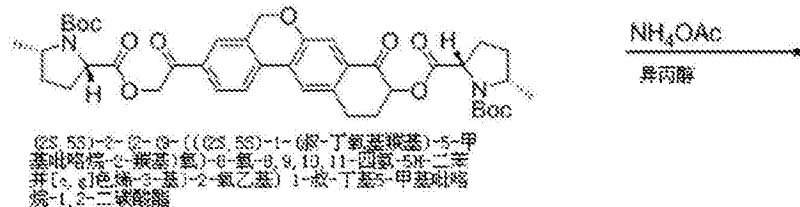
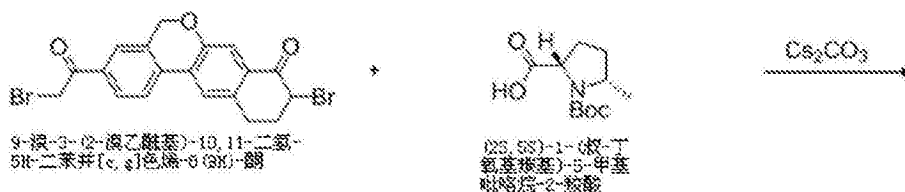
#### [0605] 实施例AU



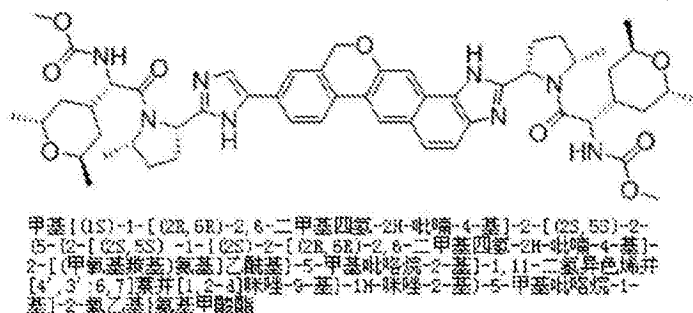
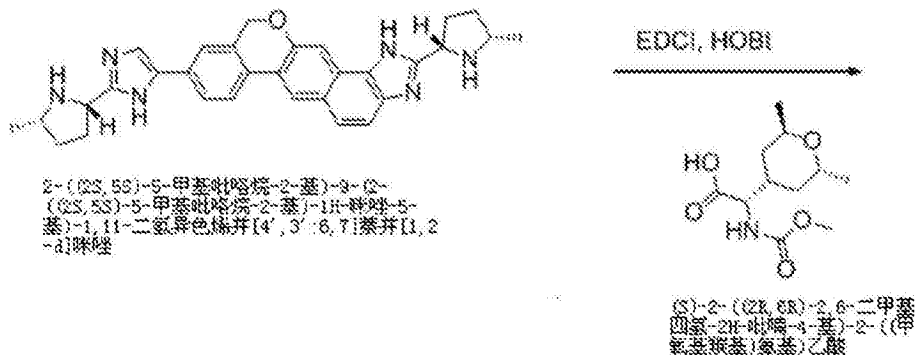
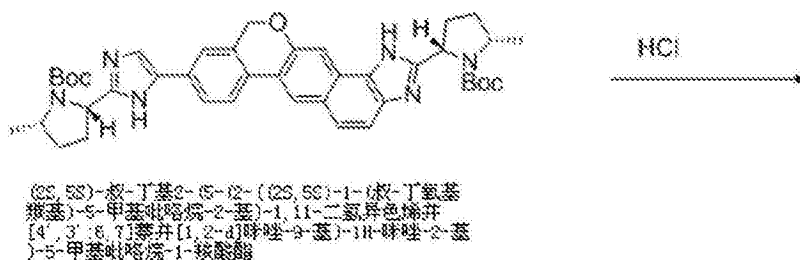
[0607] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯

[0608] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,dmsO)  $\delta$  12.94(s,1H),12.36(s,1H),11.77(s,1H),8.42(m,1H),8.13-7.16(m,7H),5.11(s,3H),4.96(s,1H),4.64(s,2H),3.97(m,4H),3.67-3.11(m,13H),2.39-1.66(m,10H),1.62-1.30(m,7H),1.30-0.92(m,9H),0.81(m,6H).MS(ESI)m/z 960.04[M+H]<sup>+</sup>。

#### [0609] 实施例AU-2



[0610]



[0611] (2S,5S)-2-(2-(9-(((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羰基)氧)-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-3-基)-2-氧乙基)-1-叔-丁基-5-甲基吡咯烷-

## 1,2-二碳酸酯

[0612] 向THF (400mL) 中的 (2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸 (25.44g, 111mmol) 的溶液中加入碳酸铯 (21.7g, 66.6mmol)。将溶液在室温下搅拌15min,接着加入9-溴-3-(2-溴乙酰基)-10,11-二氢-5H-二苯并[c,g]色烯-8(9H)-酮 (19.9g, 44.4mmol)。将浆液在室温下搅拌15分钟,然后加热至40℃,持续16小时。将反应冷却至室温,并用EtOAc稀释。用0.3M含水HCl洗涤溶液。用EtOAc反萃取含水层,并将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。然后将粗油通过硅胶塞(260g)过滤,使用40%EtOAc/己烷。将滤液合并并浓缩,以提供(2S,5S)-2-(2-(9-(((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧基)氧)-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-3-基)-2-氧乙基)-1-叔-丁基-5-甲基吡咯烷-1,2-二碳酸酯 (33g, 100%)。MS (ESI) m/z 647.57 [M-Boc]<sup>+</sup>。

[0613] (2S,5S)-叔-丁基-2-(5-(2-((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯

[0614] 向甲苯 (600mL) 和异丙醇 (66mL) 中的 (2S,5S)-2-(2-(9-(((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧基)氧)-8-氧-8,9,10,11-四氢-5H-二苯并[c,g]色烯-3-基)-2-氧乙基)-1-叔-丁基-5-甲基吡咯烷-1,2-二碳酸酯 (49.3g, 66mmol) 的溶液中加入醋酸铵 (102g, 1323mmol)。将反应加热至90℃,持续18小时,并冷却至室温。通过加入水 (200mL) 淬灭反应,并在室温下搅拌10min。分离有机层,并用水 (200mL) 洗涤。用甲苯/异丙醇/甲醇 (10:1:1, 60mL) 的混合物反萃取合并的含水层。将合并的有机层转移至圆底烧瓶,并加入硅藻土 (29g)、甲醇 (150mL) 以及盐水和6M NaOH的2:1混合物。强烈搅拌40min后,将浆液过滤并用甲苯/异丙醇的9:1混合物冲洗。分离有机层,用EtOAc稀释,并用水洗涤。然后将有机层浓缩,溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/己烷的混合物中,并浓缩至干。这提供了(2S,5S)-叔-丁基-2-(5-(2-((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯 (32.3g, 69%)。MS (ESI) m/z 707.30 [M+H]<sup>+</sup>。

[0615] (2S,5S)-叔-丁基-2-(5-(2-((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯

[0616] 向CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (420mL) 中的 (2S,5S)-叔-丁基-2-(5-(2-((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯 (32.3g, 45.7mmol) 的溶液中加入二氧化锰 (120g, 1380mmol)。将浆液在室温下搅拌46小时。然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释反应,并加入硅藻土。在室温下搅拌20min后,将浆液过滤并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤硅藻土。将滤液浓缩,以提供(2S,5S)-叔-丁基-2-(5-(2-((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯 (25.1g, 78%)。MS (ESI) m/z 705.50 [M+H]<sup>+</sup>。

[0617] 2-((2S,5S)-5-甲基吡咯烷-2-基)-9-(2-((2S,5S)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑

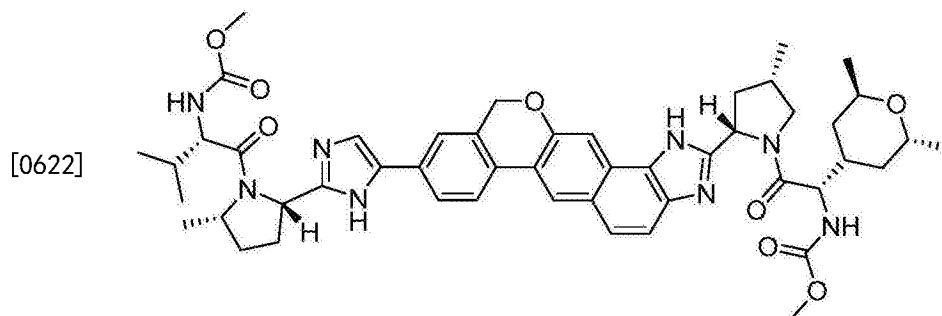
[0618] 在5分钟内向CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350mL) 中的 (2S,5S)-叔-丁基-2-(5-(2-((2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-

1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-羧酸酯(25.1g, 35.6mmol)的溶液中缓慢加入HCl(二噁烷中6M, 180mL, 720mmol)。将溶液在室温下搅拌30分钟, 然后温热至40℃, 持续1.5小时。将所得到的浆液冷却至室温并过滤。然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤沉淀物, 并干燥, 以提供作为四-HCl盐的2-((2S, 5S)-5-甲基吡咯烷-2-基)-9-(2-((2S, 5S)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1, 11-二氢异色烯并[4', 3':6, 7]萘并[1, 2-d]咪唑(21.2g, 92%)。MS (ESI) m/z 505.18 [M+H]<sup>+</sup>

[0619] 甲基{(1S)-1-[(2R, 6R)-2, 6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S, 5S)-2-(5-{2-[(2S, 5S)-1-[(2S)-2-[(2R, 6R)-2, 6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1, 11-二氢异色烯并[4', 3':6, 7]萘并[1, 2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯

[0620] 向DMF(180mL)中的1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI·HCl, 11.7g, 61mmol)的溶液中加入1-羟基苯并三唑(8.2g, 61mmol)。搅拌浆液, 直至均匀, 并冷却至2℃。加入(S)-2-((2R, 6R)-2, 6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((甲氧基羰基)氨基)乙酸(15.0g, 61.2mmol)并在1℃下搅拌1小时。然后加入2-((2S, 5S)-5-甲基吡咯烷-2-基)-9-(2-((2S, 5S)-5-甲基吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1, 11-二氢异色烯并[4', 3':6, 7]萘并[1, 2-d]咪唑四-HCl盐(15.6g, 27.1mmol)和n-甲基吗啉(17.8mL, 162.6mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌22小时。然后用EtOAc稀释反应, 并用NH<sub>4</sub>Cl(2×500mL)、含水碳酸氢盐(2×300mL)和盐水(300mL)洗涤。用EtOAc反萃取含水层。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗制材料通过硅胶塞纯化, 使用3至8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 以提供甲基{(1S)-1-[(2R, 6R)-2, 6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S, 5S)-2-(5-{2-[(2S, 5S)-1-[(2S)-2-[(2R, 6R)-2, 6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基)-1, 11-二氢异色烯并[4', 3':6, 7]萘并[1, 2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯(20.5g, 79%)。MS (ESI) m/z 959.87 [M+H]<sup>+</sup>

[0621] 实施例AV

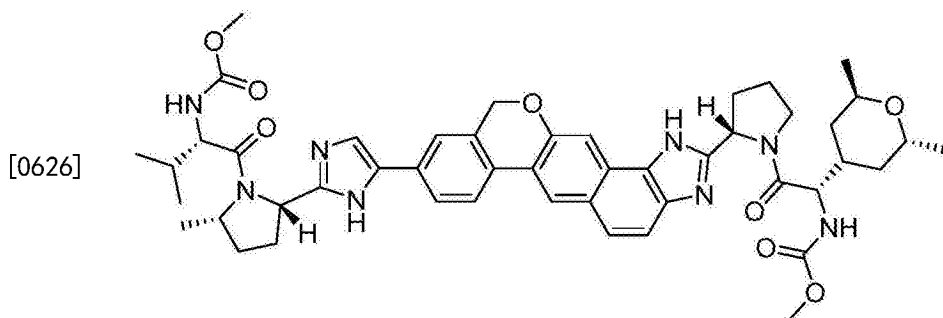


[0623] 甲基{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-[(2R, 6R)-2, 6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4-甲基吡咯烷-2-基)-1, 11-二氢异色烯并[4', 3':6, 7]萘并[1, 2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基甲酸酯

[0624] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-[(2R, 6R)-2, 6-di甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4-甲基吡咯烷-2-基)-1, 11-二氢异色烯并[4', 3':6, 7]萘并[1, 2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基甲酸酯, 用(2S, 5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S, 5S)-1-((2S, 3S)-2-(甲氧基

基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.63 (d,1H),8.19 (d,1H),8.11-7.76 (m,4H),7.72-7.57 (m,1H),5.44-5.26 (m,2H),5.23-5.11 (m,1H),5.00-4.71 (m,5H),4.47 (t,1H),4.16 (dt,3H),3.81-3.62 (m,5H),3.53 (t,1H),2.83-2.67 (m,1H),2.53 (dd,2H),2.33 (dd,2H),2.04 (dd,4H),1.54 (dd,2H),1.52-1.38 (m,3H),1.28 (d,3H),1.20 (s,1H),1.15 (s,2H),1.11-0.95 (m,6H),0.87 (t,2H).LCMS-ESI+对C<sub>49</sub>H<sub>61</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>分析计算值:890.05;实测值:889.23。

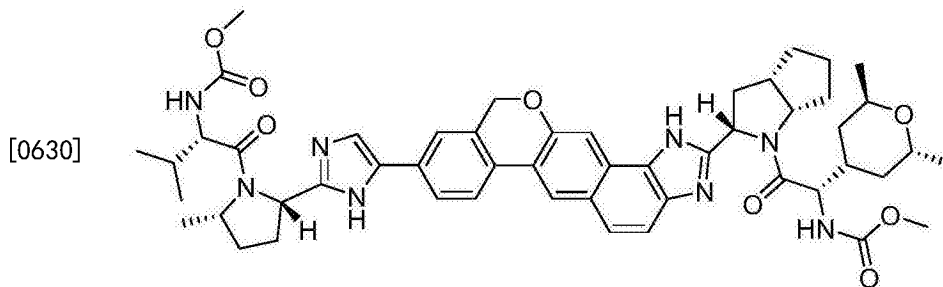
[0625] 实施例AW



[0627] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0628] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.65 (s,1H),8.21 (d,1H),8.08-7.96 (m,1H),7.92 (s,1H),7.85 (d,1H),7.75-7.59 (m,2H),5.45-5.38 (m,1H),5.33 (s,1H),5.23-5.11 (m,1H),4.35-4.06 (m,4H),4.01-3.92 (m,1H),3.82-3.44 (m,7H),2.75-2.48 (m,3H),2.46-2.09 (m,6H),2.07-1.91 (m,2H),1.56 (d,3H),1.49-1.36 (m,2H),1.32-1.21 (m,2H),1.15 (d,3H),1.10-0.93 (m,6H),0.88 (d,2H).LCMS-ESI+对C<sub>48</sub>H<sub>59</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>分析计算值:875.45;实测值:875.29。

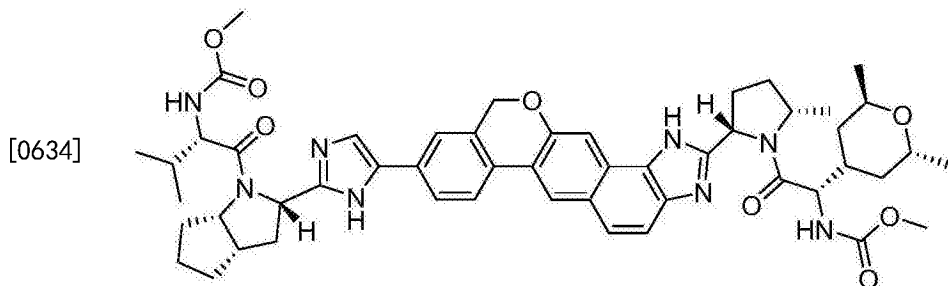
[0629] 实施例AX



[0631] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}八氢环戊[b]吡咯-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0632] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}八氢环戊[b]吡咯-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(2S,3aS,6aS)-1-(叔-丁氧基羰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.66(s,1H),8.21(d,1H),8.12-7.97(m,2H),7.94(s,1H),7.91-7.78(m,1H),7.74-7.62(m,2H),5.81-5.71(m,1H),5.39-5.26(m,3H),5.23-5.11(m,1H),4.84-4.76(m,2H),4.25(d,1H),4.21-4.06(m,2H),3.81(s,1H),3.74(s,1H),3.67(d,4H),3.63-3.52(m,1H),3.16-3.04(m,1H),2.76-2.64(m,1H),2.61-2.48(m,1H),2.44-2.29(m,3H),2.23(q,2H),2.18-2.08(m,2H),2.07-1.85(m,4H),1.84-1.66(m,2H),1.57(d,3H),1.49-1.36(m,2H),1.29(t,1H),1.27-1.18(m,1H),1.15(d,3H),1.12-1.01(m,4H),0.98(d,3H),0.88(d,2H).LCMS-ESI+对C<sub>51</sub>H<sub>63</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>分析计算值:915.48;实测值:915.29。

[0633] 实施例AY

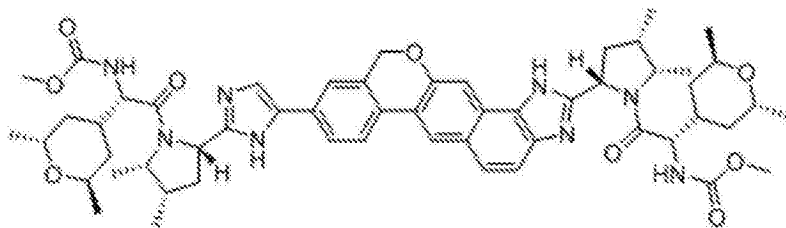


[0635] 甲基{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

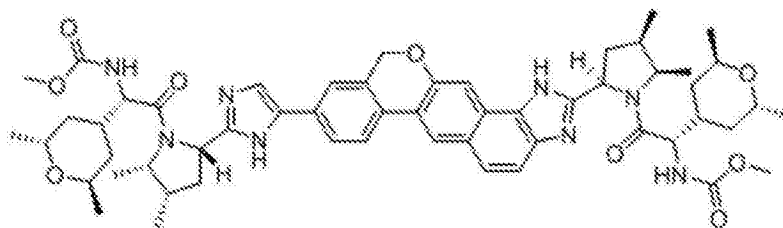
[0636] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,3aS,6aS)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.66(s,1H),8.29-8.18(m,1H),8.10-8.03(m,1H),7.94(d,1H),7.84(d,1H),7.73-7.64(m,1H),5.32(d,2H),5.24-5.13(m,1H),4.18(dd,2H),3.86-3.72(m,2H),3.67(d,3H),3.52(d,1H),3.11-2.97(m,1H),2.72-2.57(m,2H),2.54-2.21(m,3H),2.20-1.80(m,7H),1.79-1.70(m,1H),1.65(d,2H),1.61-1.52(m,1H),1.50-1.36(m,1H),

1.36-1.23 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.10-1.02 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 6H). LCMS-ESI+对 C<sub>51</sub>H<sub>63</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>分析计算值:915.48;实测值:915.379。

[0637] 实施例AZ、BA、BB、BC

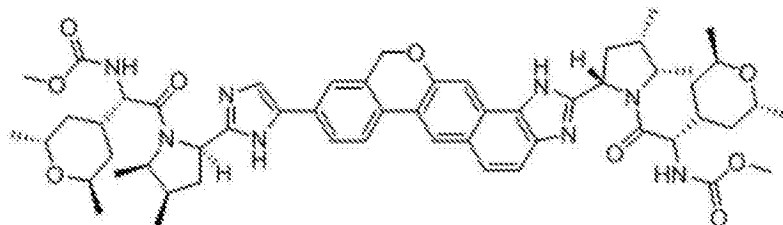


甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,3S,5S)-5-(5-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯

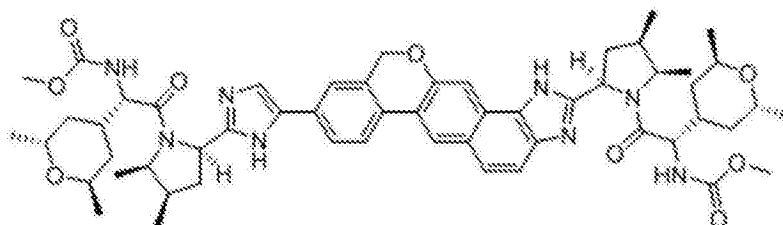


甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(5-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-9-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯

[0638]



甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(5-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯



甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(5-{2-[(2R,4R,5R)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯

[0639] 甲基[(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,3S,5S)-5-

(5-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0640] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(9-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0641] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(5-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0642] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(5-{2-[(2R,4R,5R)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0643] 按照实施例AA,用rel-(2S,4S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4,5-二甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸和(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并使用二当量的(S)-2-((2R,6R)-2,6-di甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸,提供四种非对映异构体的混合物。通过反相HPLC(Gemini柱,10-45%MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1%TFA)分离非对映异构体。

[0644] 实施例AZ。甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,3S,5S)-5-(5-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯。RT=3.757min(Gemini柱,8min内2-95%MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1%TFA)。LCMS-ESI+:对C<sub>55</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>分析计算值:986.53(M<sup>+</sup>);实测值:987.88(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.25(s,1H),7.96-7.78(m,1H),7.76-7.34(m,8H),7.27(s,1H),5.22-5.06(m,4H),5.00(t,1H),4.65-4.44(m,2H),4.17-3.95(m,4H),3.57(s,6H),3.55-3.46(m,1H),3.45-3.33(m,1H),2.50-1.97(m,9H),1.55(t,2H),1.41(d,3H),1.37-1.26(m,5H),1.24-1.13(m,1H),1.13-1.01(m,12H),1.01-0.93(m,1H),0.86(d,3H),0.83-0.74(m,5H)。

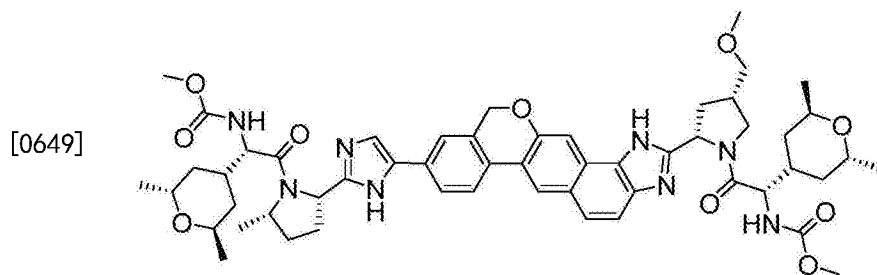
[0645] 实施例BA。甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(9-{2-[(2S,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯。RT=3.899min(Gemini柱,8min内2-95%MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1%TFA)。LCMS-ESI+:对C<sub>55</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>分析计算值:986.53(M<sup>+</sup>);实测值:987.95(M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.43-8.28(m,1H),8.05-7.88(m,1H),7.88-7.42(m,6H),7.39-7.25(m,1H),5.31-5.01(m,4H),4.70-4.55(m,1H),4.46-4.18(m,2H),4.18-4.05(m,2H),4.04-3.94(m,0H),3.85-3.71(m,1H),3.65(s,5H),3.52-3.38(m,1H),2.63-1.98(m,9H),1.75-1.50(m,3H),1.47(d,3H),

1.44-1.21 (m, 6H), 1.18-0.99 (m, 16H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.87-0.82 (m, 3H), 0.65 (d, J=6.1Hz, 1H)。

[0646] 实施例BB。甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(5-{2-[(2S,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯。RT=3.940min (Gemini柱, 8min内 2-95% MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1% TFA)。LCMS-ESI+: 对C<sub>55</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>分析计算值: 986.53 (M+); 实测值: 987.86 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.23-8.03 (m, 1H), 7.79-7.64 (m, 2H), 7.59-7.20 (m, 6H), 7.15-7.02 (m, 1H), 5.04-4.87 (m, 3H), 4.83 (t, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 4.27-3.76 (m, 5H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.45-3.36 (m, 5H), 2.55-1.68 (m, 10H), 1.56-1.27 (m, 3H), 1.23 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.20-1.11 (m, 5H), 1.08 (t, J=7.1Hz, 1H), 1.04-0.73 (m, 18H), 0.73-0.51 (m, 5H), 0.01 (d, J=6.0Hz, 1H)。

[0647] 实施例BC。甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2R,3R,5R)-5-(5-{2-[(2R,4R,5R)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-4,5-二甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-2,3-二甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯。RT=4.076min (Gemini柱, 2-95% 8min内 MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1% TFA)。LCMS-ESI+: 对C<sub>55</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>分析计算值: 986.53 (M+); 实测值: 987.91 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.22-8.08 (m, 1H), 7.81-7.67 (m, 1H), 7.65-7.17 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 5.19-5.05 (m, 1H), 5.04-4.80 (m, 3H), 4.30-3.90 (m, 6H), 3.63-3.46 (m, 4H), 3.40 (s, 5H), 2.55-1.60 (m, 10H), 1.55-1.25 (m, 4H), 1.21-0.95 (m, 12H), 0.95-0.74 (m, 14H), 0.56 (d, 2H), 0.49-0.34 (m, 1H), 0.05-0.04 (m, 1H)。

[0648] 实施例BD

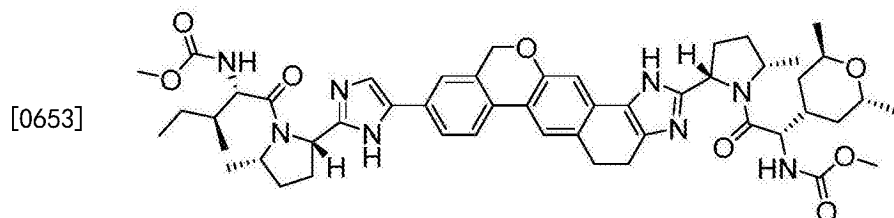


[0650] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-4-甲氧基甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0651] 以实施例AA相似的方式合成了甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基}-4-甲氧基甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯, 用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸, 并用(2S,4S)-1-(叔-

丁氧基羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.80-7.54 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 5.34-5.14 (m, 3H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.35-3.03 (m, 13H), 2.66 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.39-1.72 (m, 9H), 1.55-0.67 (m, 28H). MS (ESI) m/z 989.41 [M+H]<sup>+</sup>。

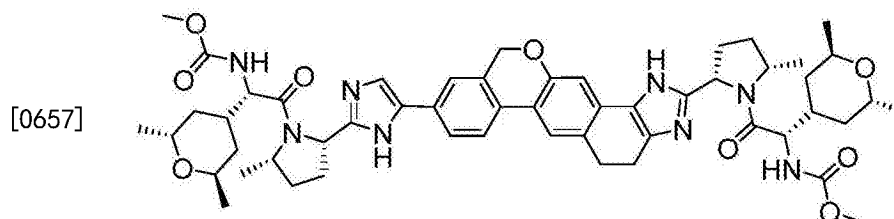
[0652] 实施例BE



[0654] 甲基{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯

[0655] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯,省略用MnO<sub>2</sub>的氧化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  7.84 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.02-4.88 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.14-3.24 (m, 16H), 3.06 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.21 (m, 8H), 1.82 (s, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.44 (m, 8H), 1.30-0.95 (m, 8H), 0.91 (m, 3H), 0.78 (m, 5H), 0.64 (m, 3H). MS (ESI) m/z 905.78 [M+H]<sup>+</sup>。

[0656] 实施例BF

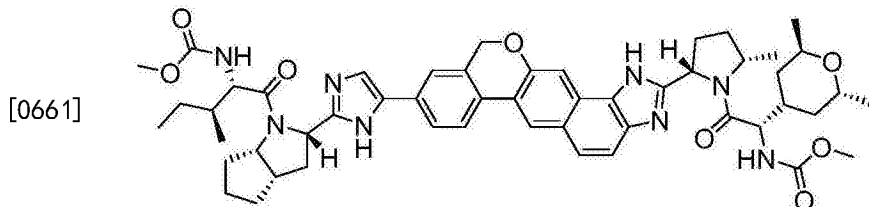


[0658] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基)-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0659] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基)-1,4,5,11-四氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯,用(2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并省略用MnO<sub>2</sub>的氧化。<sup>1</sup>H

NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.05-7.75 (m, 4H), 7.73-7.47 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.96 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.15-3.15 (m, 18H), 3.06 (s, 2H), 2.99-2.75 (m, 3H), 2.17 (m, 8H), 1.82 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 6H), 1.30-1.17 (m, 2H), 1.14-0.87 (m, 11H), 0.85-0.69 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  961.54  $[M+H]^+$ .

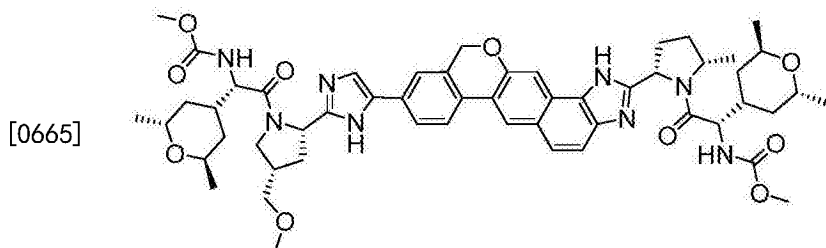
[0660] 实施例BG



[0662] 甲基{(2S,3S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯

[0663] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S,3S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,3aS,6aS)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.90-7.64 (m, 3H), 7.63-7.39 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.13-3.85 (m, 3H), 3.47 (m, 10H), 2.87 (s, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.10 (s, 5H), 1.75 (m, 5H), 1.51 (m, 7H), 1.31-0.94 (m, 7H), 0.92-0.64 (m, 9H). MS (ESI)  $m/z$  929.46  $[M+H]^+$ .

[0664] 实施例BH

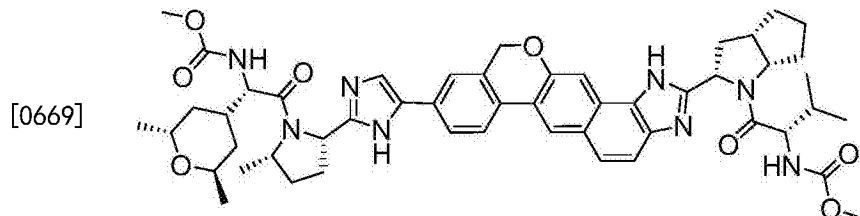


[0666] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0667] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯,用(2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-羧酸替代

(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, cdc1<sub>3</sub>) δ8.69 (s, 1H), 8.28-8.09 (m, 2H), 8.00-7.75 (m, 3H), 7.62m, 2H), 7.50 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.14 (, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.33-3.25 (m, 20H), 2.66 (s, 1H), 2.58-2.28 (m, 8H), 2.25-1.79 (m, 4H), 1.65-0.66 (m, 21H). MS (ESI) m/z 989.65 [M+H]<sup>+</sup>.

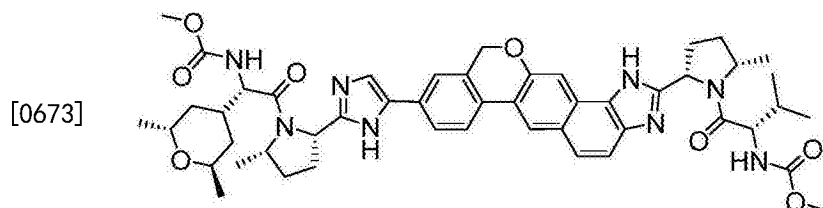
[0668] 实施例BI



[0670] 甲基{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0671] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(2S,3aS,6aS)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)八氢环戊[b]吡咯-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO) δ8.67 (s, 1H), 7.72 (m, 8H), 5.33-5.17 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.17-3.86 (m, 5H), 3.49 (m, 10H), 2.89 (s, 1H), 2.56-1.70 (m, 7H), 1.47 (m, 6H), 1.30-0.97 (m, 6H), 0.90 (s, 4H), 0.81 (m, 8H). MS (ESI) m/z 915.37 [M+H]<sup>+</sup>.

[0672] 实施例BJ

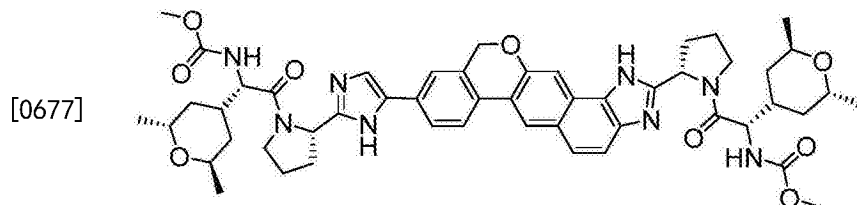


[0674] 甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯

[0675] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧丁烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡

咯烷-2-羧酸,并用(2S,5S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, dmsO)  $\delta$ 8.67(s,1H), 8.19(m,1H), 8.03(m,2H), 7.91-7.68(m,3H), 7.68-7.38(m,3H), 5.26(s,2H), 5.14(m,2H), 4.70(s,1H), 4.20-3.23(m,14H), 2.37(s,2H), 2.22-1.71(m,6H), 1.49(m,3H), 1.41-0.97(m,7H), 0.97-0.78(m,8H), 0.72(m,3H). MS (ESI) m/z 875.30 [M+H]<sup>+</sup>.

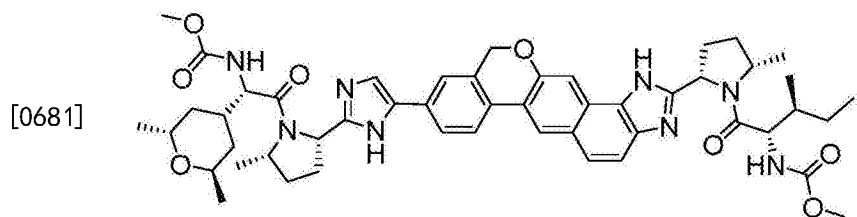
#### [0676] 实施例BK



[0678] 甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯

[0679] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S)-2-(5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基}-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基]-2-氧乙基}氨基甲酸酯,用(S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用(S)-1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸替代(2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, dmsO)  $\delta$ 8.69(s,1H), 8.19(m,1H), 8.08(s,1H), 7.86(m,3H), 7.73(s,1H), 7.62(m,1H), 7.47(m,1H), 5.26(s,3H), 5.10(m,1H), 4.12-3.24(m,18H), 2.37(s,2H), 2.31-1.89(m,8H), 1.31(m,6H), 1.06(m,7H), 0.96-0.76(m,8H). MS (ESI) m/z 931.86 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0680] 实施例BL

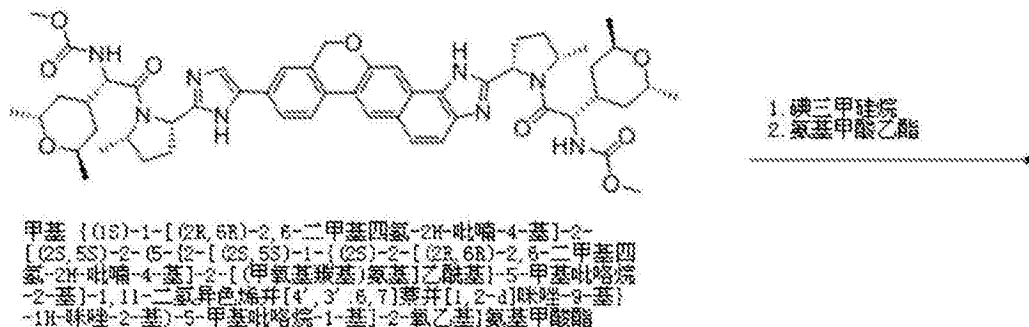


[0682] 甲基{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯

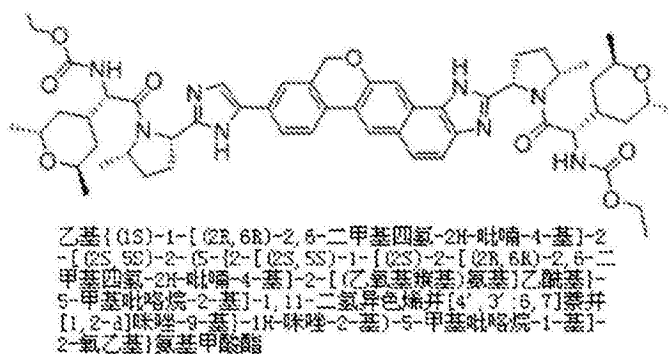
[0683] 以实施例AA相似的方式来合成甲基{(2S,3S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-5-基}-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧戊烷-2-基}氨基甲酸酯,用(2S,5S)-1-(叔-丁氧基

羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代 (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸,并用 (2S,5S)-1-((2S,3S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸替代 (2S,5S)-1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$ 8.66 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.12-7.71 (m, 5H), 7.58 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.22-3.29 (m, 11H), 2.23 (m, 7H), 1.83 (s, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.47 (m, 8H), 1.29-0.98 (m, 7H), 0.95-0.70 (m, 8H), 0.66 (m, 3H). MS (ESI) m/z 903.87 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0684] 实施例BM



#### [0685]



[0686] 乙基 {(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(乙氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯

[0687] 将碘三甲硅烷 (1.14ml, 8.03mmol) 加入二氯甲烷 (10ml) 中的甲基 {(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(甲氧基羰基)氨基]乙酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基]-1H-咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-2-氧乙基)氨基甲酸酯 (770mg, 0.8mmol) 的溶液中,然后将混合物回流3小时。冷却至室温后,将混合物浓缩;溶解于乙酸乙酯中,并用2×7ml的1N盐酸溶液提取。合并水相,冷却,然后通过加入5N氢氧化钠碱化。用3×10ml乙酸乙酯提取碱性水相。合并有机相,通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,用水 (7ml) 中的氢氧化钠 (66.25mg, 1.66mmol) 处理产物 667mg (98.5%)。将混合物在冰浴中冷却,并且加入氯甲酸乙酯 (0.16ml, 1.66mmol), 将反应混合物在0℃下搅拌30min,用2×10ml乙酸乙酯提取。将合并的有机层通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物通过反相HPLC纯化 (Gemini柱, 10-46% MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1% TFA)。合并所需级分,

冻干,以提供乙基{(1S)-1-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-2-[(乙氧基羰基)氨基]乙酰基}-5-甲基吡咯烷-2-基)-1,11-二氢异色烯并[4',3':6,7]萘并[1,2-d]咪唑-9-基)-1H-咪唑-2-基}-5-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧乙基}氨基甲酸酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO)  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.26-7.33 (m, 9H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.80-4.55 (m, 2H), 4.30-3.23 (m, 9H), 2.19 (m, 9H), 1.83 (s, 2H), 1.48 (m, 10H), 1.32-0.69 (m, 24H). MS (ESI) m/z 987.89 [M+H]<sup>+</sup>。

#### [0688] 生物学试验

[0689] 血清蛋白对复制子效力的作用:在补充了生理浓度的人血清白蛋白(40mg/mL)或 $\alpha$ -酸糖蛋白(1mg/mL)的正常细胞培养基(DMEM+10%FBS)中进行了复制子试验。将人血清蛋白存在下的EC<sub>50</sub>与正常培养基中的EC<sub>50</sub>相比,以确定效力的倍数变化(fold shift)。

[0690] MT-4细胞细胞毒性:用连续稀释的化合物将MT4细胞处理五天。在处理阶段结束时,使用Promega CellTiter-Glo试验测量了细胞生活力,并进行非线性回归来计算CC<sub>50</sub>。

[0691] EC<sub>50</sub>下与细胞相关的化合物浓度:用等于EC<sub>50</sub>浓度的化合物培养Huh-1uc培养物。在多个时间点(0-72小时),用冷的培养基洗涤细胞2X,并用85%乙腈提取;还将提取每个时间点的介质样本。通过LC/MS/MS分析细胞和培养基提取物,以确定每个级分中化合物的摩尔浓度。本发明的代表性化合物显示出活性。

[0692] 溶解度和稳定性。通过取等份的10mM DMSO储液并在测试介质溶液(PBS, pH7.4和0.1N HCl, pH1.5)中准备100 $\mu$ M终浓度的化合物来测定溶解度,使用1%的总DMSO浓度。将测试介质溶液在室温下振荡培养1h。然后将溶液离心,并在HPLC/UV上测试收集的上清液。通过在相同浓度下将限定测试溶液中检测到的化合物含量与DMSO中检测到的含量相比来计算溶解度。还将测定用PBS在37℃下培养1小时后的化合物的稳定性。

[0693] 在低温保藏的人、狗和大鼠肝细胞中的稳定性:将每种化合物在37℃下在肝细胞悬浮液(100 $\mu$ L, 80,000°细胞/孔)中培养长达1小时。将低温保藏的肝细胞在无血清培养基中重建。将悬浮液转移至96-孔平板中(50 $\mu$ L/孔)。将化合物在培养基中稀释至2 $\mu$ M,然后加入肝细胞悬浮液中,以启动培养。在启动培养后0、10、30和60分钟时取样,并用由90%乙腈/10%水中的0.3%甲酸组成的混合物淬灭反应。使用LC/MS/MS分析每个样本中的化合物浓度。通过将浓度-时间数据与单相指数方程相配来测定肝细胞悬浮液中的化合物的消失半衰期。还将数据按比例放大,以表示固有的肝清除和/或总的肝清除。

[0694] 来自人、狗和大鼠的肝S9级分的稳定性:将每种化合物在S9悬浮液(500 $\mu$ L, 3mg蛋白/mL)中在37℃下培养长达1小时(n=3)。将化合物加入S9悬浮液中,以启动培养。在启动培养后0、10、30和60分钟时取样。使用LC/MS/MS分析每个样本中的化合物浓度。通过将浓度-时间数据与单相指数方程相配来测定S9悬浮液中的化合物的消失半衰期。

[0695] Caco-2渗透性:通过合同服务部门(Absorption Systems, Exton, PA)测试化合物。以盲方式将化合物提供给合同者。将测量正向(A至B)和反向(B至A)渗透性。将Caco-2单层在12-孔Costar TRANSWELL®平板中的覆盖胶原蛋白的微孔聚碳酸酯膜上生长至汇合。将化合物定量加在顶侧,用于正向渗透性(A至B),并定量加在基侧,用于反向渗透性(B至A)。将细胞在潮湿的培养箱中在37℃和5%CO<sub>2</sub>下培养。在培养开始时以及在培养后1h和2h,从接收室取出200 $\mu$ L等份试样,并用新鲜试验缓冲液替代。使用LC/MS/MS分析每个样本中的

化合物浓度。计算了表观渗透性, Papp。

[0696] 血浆蛋白结合: 通过平衡渗析来测量血浆蛋白结合。将每种化合物以2μM的终浓度添加至(spike into)空白血浆中。将添加过的血浆和磷酸盐缓冲液置于装配好的渗析孔中, 然后将其在37℃水浴中缓慢旋转。在培养结束时, 测定血浆和磷酸盐缓冲液中的化合物浓度。使用以下等式计算未结合百分比:

$$[0697] \quad \% \text{未结合的} = 100 \cdot \left( \frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

[0698] 其中C<sub>f</sub>和C<sub>b</sub>是各自按照渗析后缓冲液和血浆浓度测定的游离和结合的浓度。

[0699] CYP450剖析: 在NAPDH存在或不存在的条件下, 用5种重组的人CYP酶(包括CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6和CYP2C19)中的每一种培养每种化合物。将从培养开始时以及培养开始后的5、15、30、45和60分钟时, 从培养混合物中取得系列样本。通过LC/MS/MS测定培养混合物中的化合物浓度。通过与培养开始时的样本比较来计算每个时间点培养后剩余化合物中的化合物浓度。

[0700] 大鼠、狗、猴子和人血浆中的稳定性: 化合物将在血浆(大鼠、狗、猴子或人)中在37℃下培养长达2小时。化合物以1和10μg/mL的终浓度加入血浆中。在添加化合物后5、5、15、30、60和120分钟时获取等份试样。通过LC/MS/MS测量每个时间点的化合物浓度和主要代谢物。

[0701] 基于细胞的抗-HCV活性的评价: 使用基于Renilla荧光素酶(RLuc)的HCV复制子受体试验来测定抗病毒效力(EC<sub>50</sub>)。为了进行用于基因型1和2a JFH-1的试验, 将稳定的HCV 1a RLuc复制子细胞(带有编码RLuc报告子的双顺反子基因型1a H77复制子)、稳定的HCV 1b RLuc复制子细胞(带有编码RLuc报告子的双顺反子1b Con1复制子)或稳定的HCV 2a JFH-1RLuc复制子细胞(带有编码RLuc报告子的双顺反子基因型2a JFH-1复制子; L31存在于NS5A中)分配至384孔平板中, 用于EC<sub>50</sub>试验。为了进行用于基因型2a (M31存在于NS5A)或2b的试验, 将编码RLuc-Neo报告子以及分别编码基因型2a J6株系NS5A基因或基因型2b MD2b-1株系NS5A基因(都存在M31)的NS5A嵌合基因型2a JFH-1复制子瞬时地转染至Huh-Lunet细胞中, 或建立为提供稳定复制的复制子细胞。将每种细胞分配至384孔平板中, 用于EC<sub>50</sub>试验。为了进行用于基因型3和4的试验, 将编码Pi-RLuc报告子以及分别编码基因型3a S52株系NS5A基因或基因型4a ED43株系NS5A基因的NS5A嵌合基因型1b Con1复制子瞬时转染(t)至Huh-Lunet细胞中, 随后将其分配至384孔平板中。将化合物以10mM的浓度溶解于DMSO中, 并手动或使用自动化吸移装置稀释于DMSO中。将连续3-倍稀释的化合物与细胞培养基手动混合, 并使用自动化装置加入接种的细胞中或直接加入细胞中。将DMSO用作阴性(溶剂; 无抑制)对照, 并将蛋白酶抑制剂ITMN-191以>100xEC<sub>50</sub>的浓度培养, 作为阳性对照。72小时后, 将细胞裂解并按照制造商(Promega-Madison, WI)推荐的, 定量Renilla荧光素酶活性。进行了非线性回归, 来计算EC<sub>50</sub>值。

[0702] 为了测定对抗抗性突变体的抗病毒效力(EC<sub>50</sub>), 通过定点诱变, 将抗性突变, 包括基因型1a NS5A中的M28T、Q30R、Q30H、Q30E、L31M、Y93C、Y93H和Y93N以及基因型1b NS5A中的Y93H和L31V/Y93H, 单独地引入1a Pi-RLuc或1b Pi-RLuc复制子中。按照以上所述的, 将每个抗性突变体的复制子RNA瞬时地转染至Huh-7-衍生的固化-51细胞中, 并对这些转染的细胞测定了抗病毒效力。

[0703] SD大鼠中的IV和PO单剂量药物动力学研究：在雄性Sprague-Dawley (SD) 大鼠 (250–300g) 中表征选定化合物的药物动力学。在该研究中，将两组原始(*naïve*)纯种 SD大鼠 (N=3/组, 禁食过夜) 通过颈静脉的静脉内 (IV) 灌注 (30分钟内1mg/kg) 或通过口服管饲 (2mg/kg) 接受选定的化合物。静脉内 (IV) 给药载体是pH2.0的5%乙醇、35%聚乙二醇400 (PEG 400) 和60%水。口服给药载体是pH2.2的5%乙醇、55%PEG 400和40%柠檬酸盐缓冲剂。

[0704] 在特定的时间点从颈静脉或其他合适的静脉收集连续血样 (每次大约0.3mL)。对于IV灌注组, 在给药前以及开始灌注后0.25、0.48、0.58、0.75、1.5、3、6、8、12和24小时收集了血样。对于口服组, 在给药前以及给药后0.25、0.50、1、2、4、6、8、12和24小时收集了血样。将血样收集至含有作为抗凝剂的EDTA-K<sub>3</sub>的Vacutainer™管中, 并且在大约4℃下离心, 以获得血浆。将血浆样本存储在-20℃直至通过LC/MS/MS分析。

[0705] 为了分析大鼠血浆中的选定化合物, 研发了利用高性能液相色谱串联质谱 (LC/MS/MS) 的生物分析方法。使用选定反应监控 (SRM) 进行了检测; 在四极1 (Q1) 中选择了表示前体 (M+H)<sup>+</sup>物质的离子, 并在碰撞池 (Q2) 中用氩气碰撞, 以产生特定的产物离子, 其随后通过四极3 (Q3) 来监控。在雄性大鼠血浆中制备了标准曲线和质量控制样本, 并且以测试样本相同的方式来处理, 以产生定量数据。

[0706] 使用非房室药物动力学分析 (Phoenix WinNonlin, 版本6.3) 产生了药物动力学参数。如果给药前和处理的作为此后缺失的, 将定量下限以下 (LLOQ) 的数值指定为零值。使用线性梯形法则计算了曲线下面积 (AUC)。通过比较化合物的曲线下面积 (AUC) 和/或比较口服给药后血浆中产生的与静脉内给药后产生的代谢物, 来确定口服生物利用率 (%F)。

[0707] 上述针对本文中所述化合物的试验中获得的数据显示于表1中。

[0708] 本发明的化合物与下列比较实施例相比时, 呈现了针对特定HCV基因型和/或其抗性突变体提高的生物利用率和/或反应性。使用合适的起始材料, 根据本文中所述的合成实验方案制备了以下表2A和2B中所示的比较实施例 (化合物1–14)。

[0709] 表1

[0710]

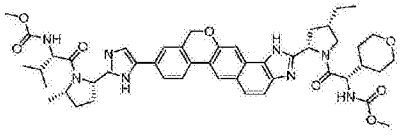
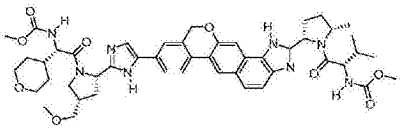
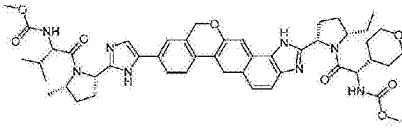
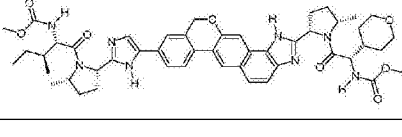
| Ex.<br>No. | 1b<br>(nm) | 1a<br>(nm) | 2a<br>JFH<br>(nm) | 2a<br>J6<br>(t)<br>(nm) | 2b<br>(t)<br>(nm) | 2b<br>(s)<br>(nm) | 3a<br>(nm) | 4a<br>(s)<br>(nm) | 大<br>概<br>%F | 1b<br>L31V/<br>Y93H<br>(nm) | 1a<br>Q30R<br>(nm) | 1a<br>Q30E<br>(nm) | 1a<br>Y93H<br>(nm) | 1a<br>Y93N<br>(nm) | 3a<br>Y93H<br>(nm) |
|------------|------------|------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|------------|-------------------|--------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| AE         | 0.02<br>2  | 0.024      | 0.01<br>2         | 0.04<br>2               | 0.03<br>8         |                   | 0.02<br>7  | 0.01<br>1         |              |                             |                    |                    | 0.230              | 1.121              | 6.933              |
| AF         | 0.03<br>7  | 0.022      | 0.01<br>2         | 0.00<br>3               | 0.01<br>4         |                   | 0.01<br>6  | 0.00<br>5         |              | 0.180                       |                    | 0.09<br>7          | 0.268              | 0.899              | 4.586              |
| AU         | 0.03<br>9  | 0.029      | 0.01<br>3         | 0.00<br>8               | 0.01<br>7         | 0.023             | 0.02<br>9  | 0.01<br>7         | 16.<br>4     | 0.059                       |                    | 0.01<br>2          | 0.026              | 0.089              | 0.130              |
| AC         | 0.03       | 0.025      | 0.01<br>6         | 0.00<br>3               | 0.02<br>0         |                   | 0.01<br>9  | 0.00<br>5         |              | 1.332                       |                    | 0.31<br>2          | 0.832              | 1.634              | 14.49<br>5         |
| AB         | 0.04<br>6  | 0.026      | 0.01<br>1         | 0.02<br>8               | 0.02<br>4         |                   | 0.02<br>5  | 0.00<br>6         |              | 0.668                       |                    | 0.08<br>2          | 0.163              | 0.418              | 8.769              |
| AA         | 0.01<br>7  | 0.016      | 0.01<br>1         | 0.00<br>6               | 0.01<br>4         | 0.029             | 0.01<br>4  | 0.00<br>8         | 28.<br>1     | 0.498                       |                    | 0.14<br>5          | 0.322              | 0.570              | 0.544              |
| AT         | 1.10<br>1  | 1.518      | 4.44<br>4         |                         |                   | 4.444             | 4.44<br>4  | 1.88<br>8         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| AR         | 0.09       | 8.983      | 2.10<br>6         | 5.13<br>7               |                   | 15.80<br>4        | 8.30<br>4  | 4.19<br>1         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| AS         | 0.04<br>5  | 0.026      | 0.02<br>8         | 0.01<br>5               | 0.02<br>6         | 0.064             | 0.05<br>1  | 0.02<br>4         | 17.<br>4     | 2.033                       |                    | 0.11<br>5          | 0.148              | 0.325              | 0.732              |
| AQ         | 0.02<br>9  | 0.019      | 0.01<br>6         | 0.01<br>1               | 0.01<br>6         | 0.032             | 0.01<br>7  | 0.01<br>2         | 22.<br>9     | 0.908                       |                    | 0.07<br>4          | 0.206              | 0.337              | 0.703              |
| AP         | 0.03<br>8  | 1.518      | 1.10<br>1         | 4.44<br>4               |                   | 4.444             | 4.44<br>4  | 1.18<br>8         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| AO         | 0.01<br>5  | 0.012      | 0.00<br>8         | 0.01<br>7               | 0.01<br>5         | 0.045             | 0.02<br>1  | 0.01<br>8         | 50.<br>3     | 17.47<br>1                  |                    | 1.78<br>4          |                    | 9.034              | 9.057              |
| AN         | 0.04<br>9  | 4.444      | 0.85<br>2         | 4.44<br>4               |                   | 4.444             | 4.44<br>4  | 0.93<br>5         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| AM         | 0.01<br>4  | 0.009      | 0.00<br>5         | 0.00<br>8               | 0.00<br>8         | 0.023             | 0.01<br>1  | 0.01<br>9         | 21.<br>9     | 11.64<br>1                  |                    | 1.21<br>3          |                    | 4.651              | 8.060              |
| AJ         | 0.02<br>1  | 0.016      | 0.01<br>9         | 0.05<br>9               |                   | 0.057             | 0.03<br>5  | 0.01<br>8         |              | 44.00<br>0                  | 0.16<br>0          | 2.70<br>0          |                    | 4.303              | 3.732              |
| AI         | 0.01<br>8  | 0.014      | 0.01<br>7         | 0.04<br>1               |                   | 0.058             | 0.02<br>8  | 0.01<br>2         |              | 21.42<br>4                  | 0.20<br>8          | 2.10<br>6          |                    | 4.054              | 2.838              |
| AD         | 0.03<br>1  | 0.021      | 0.02<br>7         | 1.01<br>7               |                   | 0.351             | 0.07<br>4  | 0.01<br>8         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| AH         | 0.02<br>1  | 0.026      | 0.03<br>1         | 0.17<br>2               |                   | 0.104             | 0.15<br>4  | 0.01<br>7         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| AG         | 0.02<br>6  | 0.023      | 0.02<br>5         | 0.12<br>1               |                   | 0.092             | 0.13<br>7  | 0.01<br>4         | 27.<br>8     |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| AL         | 0.03       | 0.02       | 0.02<br>6         | 0.77<br>6               |                   | 0.713             | 0.08<br>6  | 0.02<br>8         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| BC         | 2.47<br>4  | 10.13<br>8 | 8.03<br>9         |                         |                   | 23.05<br>8        | 23.3<br>5  | 6.23<br>5         |              |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
| BB         | 0.20<br>5  | 3.855      | 2.95<br>8         |                         |                   | 10.55<br>5        | 10.3<br>5  | 2.53<br>7         |              |                             |                    |                    | 20.22<br>3         | 29.56<br>6         |                    |
| BA         | 0.06<br>1  | 0.169      | 0.08<br>6         |                         |                   | 0.202             | 0.23<br>1  | 0.10<br>8         |              |                             |                    |                    | 0.359              | 0.496              | 40.64<br>5         |
| AZ         | 0.03<br>1  | 0.021      | 0.01              |                         |                   | 0.024             | 0.02<br>5  | 0.01<br>3         |              |                             |                    |                    | 0.025              | 0.059              | 4.516              |
| BD         | 0.09<br>6  | 0.06       | 0.01<br>7         |                         |                   | 0.026             | 0.07<br>2  | 0.02<br>9         |              |                             |                    |                    | 0.088              | 0.104              | 0.814              |
| BE         | 0.01<br>9  | 0.017      | 0.01<br>1         |                         |                   | 0.029             | 0.02<br>2  | 0.01<br>1         |              |                             |                    |                    | 0.755              | 1.423              | 2.253              |
| BF         | 0.04<br>9  | 0.048      | 0.02<br>1         | 0.03<br>5               |                   | 0.042             | 0.06<br>5  | 0.02<br>5         |              |                             |                    |                    | 0.035              | 0.125              | 0.365              |

[0711]

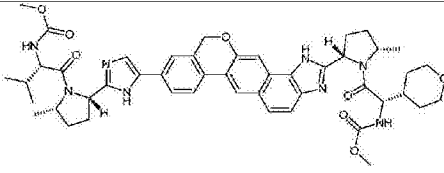
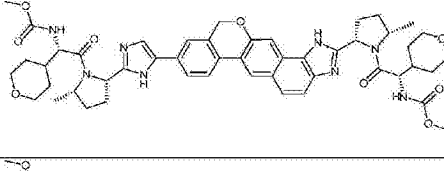
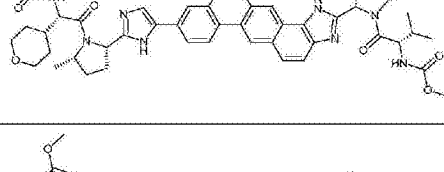
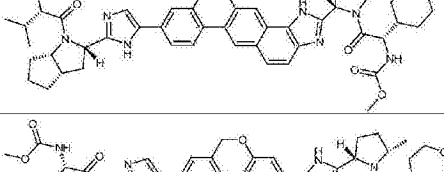
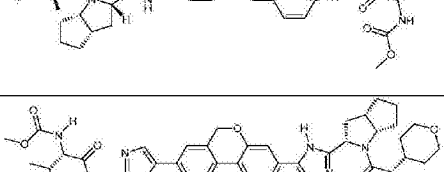
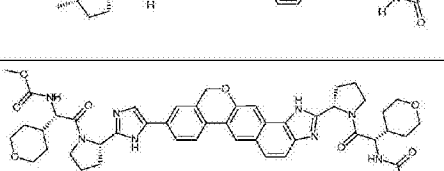
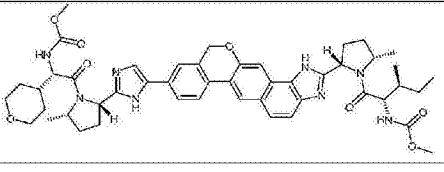
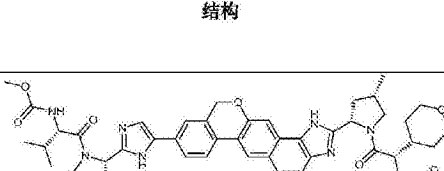
| Ex. No. | 1b (nM) | 1a (nM) | 2a JFH (nM) | 2a J6 (t) (nM) | 2b (t) (nM) | 2b (s) (nM) | 3a (nM) | 4a (s) (nM) | 大鼠 %F | 1b L31V/Y93H (nM) | 1a Q30R (nM) | 1a Q30E (nM) | 1a Y93H (nM) | 1a Y93N (nM) | 3a Y93H (nM) |
|---------|---------|---------|-------------|----------------|-------------|-------------|---------|-------------|-------|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| BG      | 0.018   | 0.02    | 0.017       | 0.045          |             | 0.039       | 0.028   | 0.017       |       |                   |              |              | 0.364        | 0.883        | 5.583        |
| AX      | 0.022   | 0.017   | 0.012       | 0.046          |             | 0.027       | 0.015   | 0.01        |       |                   |              |              | 0.480        | 0.885        | 4.966        |
| BH      | 0.118   | 0.053   | 0.013       | 0.055          |             | 0.027       | 0.056   | 0.024       | 2.7   |                   |              |              | 0.040        | 0.082        | 0.612        |
| BI      | 0.024   | 0.012   | 0.011       | 0.022          |             | 0.033       | 0.017   | 0.011       |       |                   |              |              | 0.184        | 0.466        | 3.451        |
| AV      | 0.028   | 0.027   | 0.018       | 0.013          | 0.030       |             | 0.023   | 0.011       |       |                   |              |              | 0.531        | 1.180        | 8.484        |
| AV      | 0.036   | 0.036   | 0.011       | 0.008          | 0.015       |             | 0.029   | 0.013       |       |                   |              |              | 0.140        | 1.053        | 2.388        |
| RJ      | 0.022   | 0.027   | 0.009       | 0.066          | 0.029       |             | 0.025   | 0.011       |       |                   |              |              | 0.506        | 1.490        | 1.269        |
| AW      | 0.07    | 0.029   | 0.011       | 0.021          | 0.029       |             | 0.015   | 0.008       |       |                   |              |              | 0.704        | 1.473        | 1.506        |
| BK      | 0.496   | 0.171   | 0.02        | 0.033          | 0.048       |             | 0.08    | 0.021       | 3.2   |                   |              |              | 0.100        | 0.251        | 0.263        |
| BL      | 0.024   | 0.018   | 0.009       | 0.022          | 0.021       |             | 0.014   | 0.006       |       |                   |              |              | 0.228        | 0.531        | 1.047        |
| BM      | 0.053   | 0.034   | 0.023       |                |             |             | 0.143   | 0.039       |       |                   |              |              |              |              |              |

[0712] 表2A

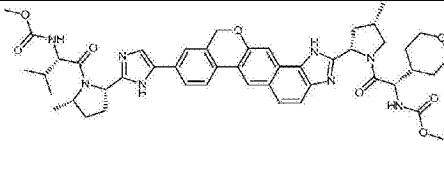
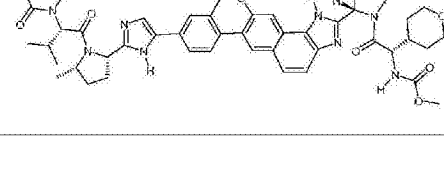
[0713]

| 结构                                                                                  | 实施例 No. | 1b (nM) | 1a (nM) | 2a JFH (nM) | 2a J6 (t) (nM) | 2b (t) (nM) | 2b (s) (nM) | 3a (nM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|-------------|----------------|-------------|-------------|---------|
|   | 化合物 1   | 0.027   | 0.018   | 0.008       | 0.012          |             | 0.112       | 0.042   |
|  | 化合物 2   | 0.064   | 0.055   | 0.025       | 0.083          |             | 0.193       | 0.126   |
|  | 化合物 3   | 0.026   | 0.021   | 0.019       | 0.061          | 0.038       | 0.095       | 0.065   |
|  | 化合物 4   | 0.028   | 0.023   | 0.018       | 0.026          | 0.044       | 0.074       | 0.043   |

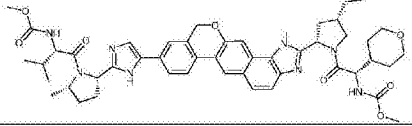
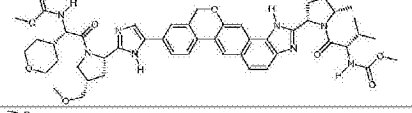
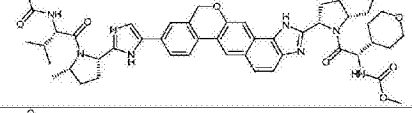
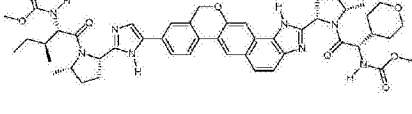
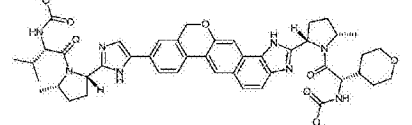
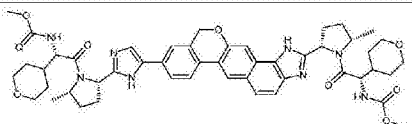
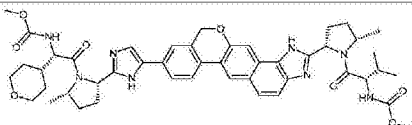
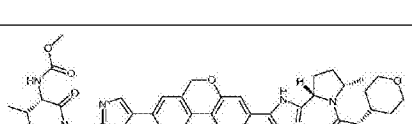
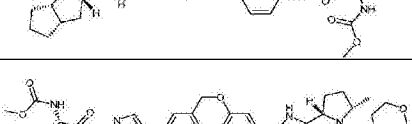
[0714]

| 结构                                                                                  | 实施例<br>No. | 1b<br>(nM) | 1a<br>(nM) | 2a<br>JFH<br>(nM) | 2a<br>J6 (t)<br>(nM) | 2b<br>(t)<br>(nM) | 2b<br>(s)<br>(nM) | 3a<br>(nM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|------------|
|    | 化合物<br>5   | 0.029      | 0.022      | 0.013             | 0.012                | 0.024             | 0.054             | 0.041      |
|    | 化合物<br>6   | 0.051      | 0.024      | 0.012             | 0.012                | 0.092             | 0.038             | 0.075      |
|    | 化合物<br>7   | 0.028      | 0.018      | 0.015             | 0.035                | 0.037             | 0.088             | 0.035      |
|    | 化合物<br>8   | 0.04       | 0.028      | 0.012             |                      |                   | 0.113             | 0.071      |
|  | 化合物<br>9   | 0.034      | 0.028      | 0.019             |                      | 0.025             | 0.143             | 0.083      |
|  | 化合物<br>10  | 0.024      | 0.015      | 0.021             | 0.024                | 0.033             | 0.062             | 0.052      |
|  | 化合物<br>11  | 0.416      | 0.203      | 0.041             | 0.2                  |                   | 0.203             | 0.447      |
|  | 化合物<br>12  | 0.022      | 0.013      | 0.009             | 0.032                |                   | 0.07              | 0.026      |

[0715]

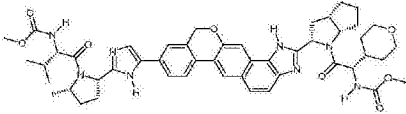
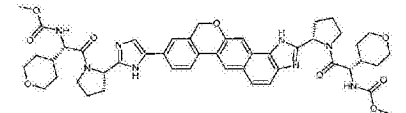
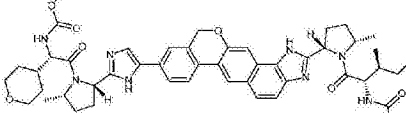
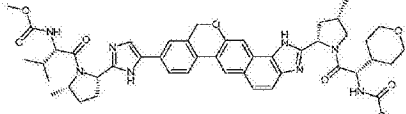
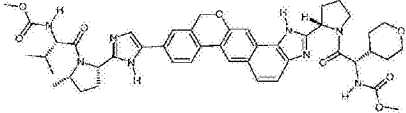
| 结构                                                                                  | 实施例<br>No. | 1b<br>(nM) | 1a<br>(nM) | 2a<br>JFH<br>(nM) | 2a<br>J6 (t)<br>(nM) | 2b<br>(t)<br>(nM) | 2b<br>(s)<br>(nM) | 3a<br>(nM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|------------|
|  | 化合物<br>13  | 0.048      | 0.025      | 0.033             | 0.022                |                   | 0.048             | 0.077      |
|  | 化合物<br>14  | 0.025      | 0.025      | 0.01              | 0.053                | 0.036             |                   |            |

[0716] 表2B

| 结构                                                                                  | 实施例<br>No. | 4a<br>(s)<br>(nM) | 大鼠<br>%F  | 1b<br>L31V/<br>Y93H<br>(nM) | 1a<br>Q30R<br>(nM) | 1a<br>Q30E<br>(nM) | 1a<br>Y93H<br>(nM) | 1a<br>Y93N<br>(nM) | 3a<br>Y93H<br>(nM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|-----------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|    | 化合物<br>1   | 0.016             | 9.9       | 0.971                       | 0.061              | 0.319              |                    | 2.04<br>7          | 8.07<br>3          |
|    | 化合物<br>2   | 0.022             |           |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
|    | 化合物<br>3   | 0.014             | 46.6      |                             | 0.052              | 0.526              | 2.537              |                    | 14.0<br>74         |
|    | 化合物<br>4   | 0.021             | 22.1      |                             | 0.032              | 0.432              | 0.978              | 1.06<br>2          | 0.69<br>5          |
|    | 化合物<br>5   | 0.021             | 22        |                             | 0.031              | 0.297              | 0.466              |                    | 0.54<br>9          |
|   | 化合物<br>6   | 0.014             |           |                             | 0.042              | 0.101              | 0.442              |                    | 0.25<br>2          |
|  | 化合物<br>7   | 0.019             | 10.2      |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
|  | 化合物<br>8   |                   |           |                             |                    | 0.979              | 1.901              | 4.57<br>6          |                    |
|  | 化合物<br>9   | 40.9              | 0.57<br>1 |                             | 0.260              |                    | 3.495              | 10.5<br>80         | 40.9               |

[0717]

[0718]

| 结构                                                                                | 实施例<br>No. | 4a<br>(s)<br>(nM) | 大鼠<br>%F  | 1b<br>L31V/<br>Y93H<br>(nM) | 1a<br>Q30R<br>(nM) | 1a<br>Q30E<br>(nM) | 1a<br>Y93H<br>(nM) | 1a<br>Y93N<br>(nM) | 3a<br>Y93H<br>(nM) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|-----------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|  | 化合物<br>10  | 21.8              |           | 0.024                       | 0.123              | 0.716              |                    | 3.73<br>9          | 21.8               |
|  | 化合物<br>11  |                   |           |                             |                    |                    |                    |                    |                    |
|  | 化合物<br>12  | 17.7              | 5.64<br>3 | 0.097                       | 1.283              |                    | 1.244              | 1.37<br>9          | 17.7               |
|  | 化合物<br>13  | 4.4               |           |                             |                    | 0.371              | 1.074              | 2.12<br>8          | 4.4                |
|  | 化合物<br>14  |                   | 6.88<br>2 | 0.130                       | 1.195              |                    | 3.664              | 1.74<br>6          |                    |