

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 12 月 11 日 (11.12.2014)



WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2014/194826 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07H 19/10 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/079165
- (22) 国际申请日: 2014 年 6 月 4 日 (04.06.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310225156.5 2013 年 6 月 6 日 (06.06.2013) CN
- (71) 申请人: 南京圣和药业有限公司 (NANJING SAN-HOME PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。
- (72) 发明人: 王勇 (WANG, Yong); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。赵立文 (ZHAO, Liwen); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。毕胜 (BI, Sheng); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。高毅平 (GAO, Yiping); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。王德忠 (WANG, Dezhong); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。陈宏雁 (CHEN, Hongyan); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。刘阳 (LIU, Yang); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。张仓 (ZHANG, Cang); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。张文萍 (ZHANG, Wenping); 中国江苏省南京市南京经济技

术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。郭啸 (GUO, Xiao); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。南阳 (NAN, Yang); 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号, Jiangsu 210038 (CN)。

(74) 代理人: 南京众联专利代理有限公司 (NANJING ZHONGLIAN PATENT AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市建邺区福园街 129 号万达商务楼 7 层, Jiangsu 210017 (CN)。

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

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: THREE-CIRCLE FUSED-HETEROCYCLE NUCLEOSIDE PHOSPHORAMIDATE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其制备方法及应用

(57) Abstract: The present invention provides a three-circle fused-heterocycle nucleoside phosphoramidate compound, a preparation method therefor, a composition containing the fused-heterocycle nucleoside phosphoramidate compound, and an application of the compound or composition serving as a medicine for curing the virus-infectious disease, and especially, an application of the compound or composition serving as a medicine for curing viral hepatitis.

(57) 摘要: 本发明提供了一类三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其制备方法、含有该核苷氨基磷酸酯化合物的组合物, 以及所述化合物或组合物作为病毒感染性疾病治疗药物的用途, 特别是作为病毒性肝炎治疗药物的用途。



WO 2014/194826 A1

三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其制备方法及应用

技术领域

本发明属于医药化学领域，具体涉及一类三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其制备方法、含有该核苷氨基磷酸酯化合物的组合物，以及所述化合物或组合物作为病毒感染性疾病治疗药物的用途，特别是作为病毒性肝炎治疗药物的用途。

背景技术

丙型肝炎病毒（HCV）是引起大多数非甲非乙型肝炎的主要病原体。丙型肝炎病毒感染是导致慢性肝病，如肝硬化和肝癌的主要健康问题。根据世界卫生组织的数据，全世界有超过 2 亿的受感染人口，一旦感染，只有约 20% 的人可清除病毒，其余的人将携带 HCV。

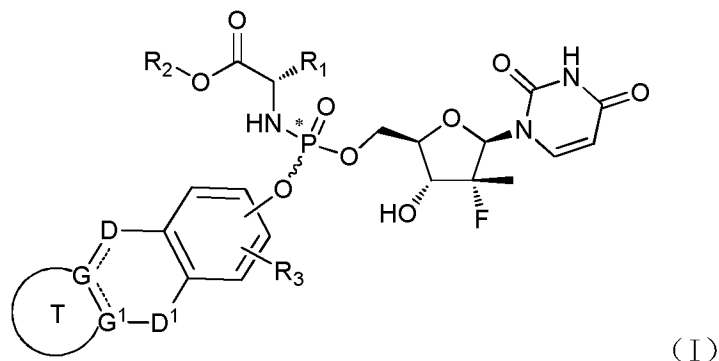
HCV 是一种属于黄病毒科的病毒，是黄病毒家族中的有包膜正链 RNA 病毒。单链 HCV RNA 基因组的长度约 9500 核苷酸，含单个开放读框（ORF），编码一个约 3000 个氨基酸的大聚合蛋白。

HCV 与黄病毒科中的另外两个属即瘟病毒属和黄病毒属的基因结构相似。目前，治疗 HCV 感染的标准方法有干扰素以及干扰素和利巴韦林联合疗法。不过，仅 50% 的治疗者对该方法都有反应，且干扰素具有明显的副作用，例如流行性感 冒样症状、体重减低以及疲乏无力，而干扰素和利巴韦林联合疗法则产生相当大的副作用，包括溶血、贫血症和疲乏。

长期以来，由于缺乏合适的体外病毒复制的细胞模型，开发新型的抗 HCV 药物进展缓慢。直到 1999 年，Lohmann 建立了在肝癌细胞中可以高水平自主复制的亚基因组复制模型（复制子），该模型为选择性双顺反子亚基因组 HCV RNA 复制子系统，其被公认为是 HCV RNA 体外复制模型研究获得突破进展的里程碑。复制子在人肝癌细胞株 Huh7 细胞株中能高水平的自主复制。研究发现复制子在细胞中复制对宿主细胞生长和代谢无明显影响，高水平复制与病毒基因组的适应性突变和宿主细胞的容受性有关。这些研究结果为选择性 HCV 全序列基因组复制子的研究奠定了基础。

发明内容

本发明的一个目的在于提供用于治疗 and/或预防 HCV 感染的通式 (I) 所示的三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物，



P*表示手性磷原子，

其中，(1) R_1 选自 H 和烷基，所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(2) R_2 选自 H、烷基、氨基酰基、芳基和杂芳基，所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、芳基或杂芳基取代；

(3) R_3 为不存在，或选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、烷基氨基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、酰氨基、酯基、-CN、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基；

(4) D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$ ，其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烯基或卤代烯基，或者 R_{a1} 、 R_{a2} 与它们连接的 C 一起构成环烷基，所述的 m 为 0 或 1，所述的 R_b 为不存在、氢、烷基、烷基磺酰基或烷基羰基，所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基或卤代烯基，或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为烷基时，C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环烷基；

(5) D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 、 $-(CH)_n-$ ，其中所述的 R_d 为不存在、氢、烷基或卤代烷基，所述的 n 为 0、1 或 2，所述的 $-(CH)_n-$ 任选被烷氧基、烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(6) G、 G^1 各自为 $-N-$ 或 $-CH-$ ；

(7) “ $\equiv$ ” 为单键或双键，其中两个 “ $\equiv$ ” 均为单键，或者一个 “ $\equiv$ ” 为单键，而另一个为双键；和

(8) 环 T 选自：

a、芳环或杂芳环，所述的芳环或杂芳环可以被 R_4 取代，其中 R_4 为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基；和

b、环烷烃或杂环烷烃，所述的环烷烃或杂环烷烃可以被 R_4 取代，其中 R_4 为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。本发明的另一个目的在于提供制备本发明的通式 (I) 的核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶的方法。

本发明的再一个目的在于提供包含本发明的通式 (I) 的核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物和药效可接受的载体的组合物以及包含本发明的通式 (I) 的核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物和另一种抗病毒药物的组合物。

本发明的还一个目的在于提供本发明的通式 (I) 的核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物治疗和/或预防丙型肝炎病毒感染的的方法以及本发明的通式 (I) 的核苷氨基磷酸酯化合物及其立体异构体、盐、水合物、溶剂合物或结晶在制备用于治疗/或预防丙型肝炎

炎病毒感染的药物中的应用。

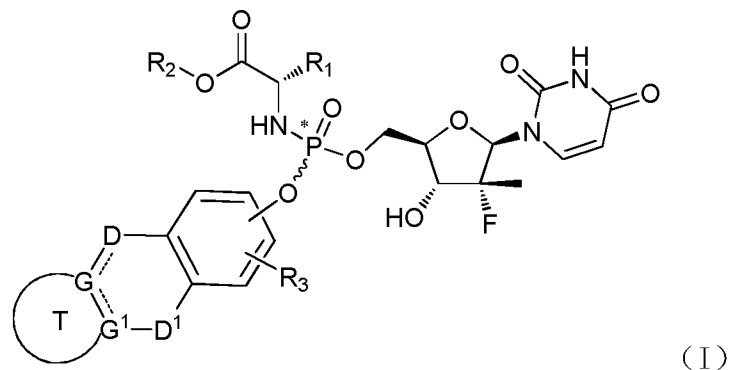
本发明的进一步目的是提供抑制 RNA 依赖性 RNA 病毒聚合酶，特别是抑制 HCV NS5B 聚合酶的方法。

本发明的目的还在于提供在治疗 RNA 依赖性 RNA 病毒复制，特别是治疗 HCV 复制中的应用。

本发明的另一个目的还在于提供用于治疗 RNA 依赖性 RNA 病毒感染，特别是治疗 HCV 感染中的应用。

针对上述发明目的，本发明提供以下技术方案：

第一方面，本发明提供一种三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，所述化合物如通式 (I) 所示：



P*表示手性磷原子，
其中，

(1) R_1 选自 H 和烷基，所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(2) R_2 选自 H、烷基、氨基酰基、芳基和杂芳基，所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、芳基或杂芳基取代；

(3) R_3 为不存在，或选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、烷基氨基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、烷氨基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、酰氨基、酯基、-CN、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基；

(4) D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$ ，其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烯基或卤代烯基，或者 R_{a1} 、 R_{a2} 与它们连接的 C 一起构成环烷基，所述的 m 为 0 或 1，所述的 R_b 为不存在、氢、烷基、烷基磺酰基或烷基羰基，所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基或卤代烯基，或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为烷基时，C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环烷基；

(5) D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 、 $-(CH)_n-$ ，其中所述的 R_d 为不存在、氢、烷基或卤代烷基，所述的 n 为 0、1 或 2，所述的 $-(CH)_n-$ 任选被烷氧基、烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(6) G、 G^1 各自为 $-N-$ 或 $-CH-$ ；

(7) “ $\equiv$ ” 为单键或双键，其中两个 “ $\equiv$ ” 均为单键，或者一个 “ $\equiv$ ” 为单

键，而另一个为双键；和

(8) 环 T 选自：

a、芳环或杂芳环，所述的芳环或杂芳环可以被 R_4 取代，其中 R_4 为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基；和

b、环烷烃或杂环烷烃，所述的环烷烃或杂环烷烃可以被 R_4 取代，其中 R_4 为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

在第一方面的一些实施方案中，本发明提供上述通式 (I) 的核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中

D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$ ，其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或卤代 C_{2-6} 烯基，或者 R_{a1} 、 R_{a2} 与它们连接的 C 一起构成 C_{3-8} 环烷基，所述的 m 为 0 或 1，所述的 R_b 为不存在、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基或 C_{1-6} 烷基羰基，所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或卤代 C_{2-6} 烯基，或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为烷基时，C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成 C_{3-8} 环烷基；

D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 、 $-(CH)_n-$ ，其中所述的 R_d 为不存在、氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基，所述的 n 为 0、1 或 2，所述的 $-(CH)_n-$ 任选被 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；和

环 T 选自：

a、 C_{5-10} 芳环或杂芳环，所述的芳环或杂芳环可以被 R_4 取代，其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基；和

b、 C_{3-10} 环烷烃或杂环烷烃，所述的环烷烃或杂环烷烃可以被 R_4 取代，其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

在第一方面的另一些实施方案中，本发明提供上述通式 (I) 的核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中

R_1 选自 H 和 C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

R_2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氨基酰基、芳基和杂芳基，所述烷基任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、羟基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、芳基或杂芳基取代；和

R_3 为不存在，或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、氨基磺酰基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、酰氨基、酯

基、-CN、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、芳基、杂芳基、芳 C₁₋₆烷基。

在第一方面的另一些实施方案中，本发明提供上述通式(I)的核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中

(1) R₁选自H和C₁₋₆烷基，所述烷基任选被一个或多个C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基酰基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(2) R₂选自H、C₁₋₆烷基、氨基酰基、芳基和杂芳基，所述烷基任选被一个或多个C₁₋₆烷氧基、卤素、羟基、氨基、单C₁₋₆烷基氨基、双C₁₋₆烷基氨基、芳基或杂芳基取代；

(3) R₃为不存在，或选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基、硝基、氨基、单C₁₋₆烷基氨基、双C₁₋₆烷基氨基、酰氨基、酯基、-CN、C₃₋₈环烷基、杂C₃₋₈环烷基、芳基、杂芳基、芳C₁₋₆烷基；

(4) D选自-(CR_{a1}R_{a2})_mO-、-(CR_{a1}R_{a2})_mS-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-N(R_b)-、-N(R_b)-CO-、-C(R_{c1}R_{c2})-，其中所述的R_{a1}、R_{a2}各自为氢、C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或卤代C₂₋₆烯基，或者R_{a1}、R_{a2}与它们连接的C一起构成C₃₋₈环烷基，所述的m为0或1，所述的R_b为不存在、氢、烷基、烷基磺酰基或烷基羰基，所述的R_{c1}、R_{c2}各自为氢、卤素、烷基、烯基或卤代烯基，或当R_{c1}、R_{c2}均为烷基时，C可与R_{c1}、R_{c2}构成环烷基；

(5) D¹选自氧、硫、-SO-、-SO₂-、-CO-、-N(R_d)-、-(CH)_n-，所述的R_d为不存在、氢、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基，所述的n为0、1或2，所述的-(CH)_n-任选被C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基酰基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(6) G、G¹各自为-N-或-CH-；

(7) “—”为单键或双键，其中两个“—”均为单键，或者一个“—”为单键，而另一个为双键，和

a、当G、G¹均为-CH-，且G与G¹相连的“—”为双键时，D与G相连的“—”为单键；

b、当G为-CH-、-N-，G¹为-N-时，G与G¹相连的“—”为单键，D与G相连的“—”为单键；只是当G为-CH-，G¹为-N-，且D为-N-时，G与G¹相连的“—”为单键，D与G相连的“—”为双键；

c、当G为N，G¹为-CH-时，G与G¹相连的“—”为单键，D与G相连的“—”为单键；

(8) 环T选自：

a、五元及六元芳环或杂芳环，所述的五元及六元芳环或杂芳环可以被R₄取代，其中R₄为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基；和

b、C₃₋₈环烷烃或杂环烷烃，所述的环烷烃或杂环烷烃可以被R₄取代，其中R₄为C₁₋₆烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

在一些优选的实施方案中，本发明提供通式(I)的三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合

物或结晶, 其中

R_1 选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R_2 选自 C_{1-6} 烷基、苄基;

R_3 为不存在, 或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氟、氯、溴、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基、酰氨基、酯基、 $-CN$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基;

D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$, 其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢或 C_{1-6} 烷基; 所述的 m 为 0 或 1; 所述的 R_b 为不存在、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基或 C_{1-6} 烷基羰基; 所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或卤代 C_{2-6} 烯基, 或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均选自 C_{1-3} 烷基时, C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成 C_{3-7} 环烷基;

D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 、 $-(CH)_n-$, 所述的 R_d 为不存在、氢、 C_{1-6} 烷基; 所述的 n 为 0、1 或 2;

G 、 G^1 各自为 $-N-$ 或 $-CH-$; 以及

环 T 选自:

(a)、至少含有一个杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环或苯环, 所述的五元或六元杂芳环或苯环可以被 R_4 取代, 其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基、酰氨基或 $-CN$; 和

(b)、 C_{3-8} 环烷烃或杂环烷烃, 所述的环烷烃或杂环烷烃可以被 R_4 取代, 其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基、酰氨基或 $-CN$ 。

在另一些优选的实施方案中, 本发明提供通式 (I) 的三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶, 其中

R_1 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R_2 选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、环戊基、苄基;

R_3 为不存在, 或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氟、氯、溴和苯基;

D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$, 其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、甲基或乙基; 所述的 m 为 0 或 1; 所述的 R_b 为不存在、氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲基磺酰基或甲基羰基; 所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、氟、甲基、乙基、 C_{2-4} 烯基或卤代 C_{2-4} 烯基, 或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为甲基时, C 与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环丙基;

D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 、 $-(CH)_n-$, 其中所述的 R_d 为不存在、氢或 C_{1-4} 烷基; 所述的 n 为 0 或 1;

G 、 G^1 各自为 N 或 $-CH-$; 以及

环 T 选自:

(a)、至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环或苯环, 所述的五元或六元杂芳环或苯环可以被 R_4 取代, 其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基、甲酰氨基、乙酰氨基或 $-CN$; 和

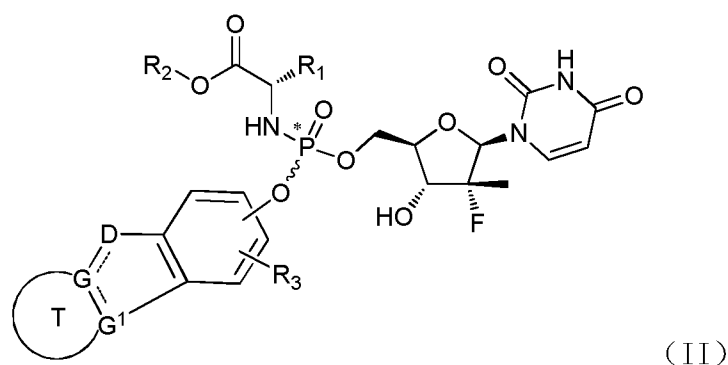
(b)、环戊烷、环己烷、环庚烷或至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的杂环戊烷、杂环己烷、杂环庚烷。

在一些进一步优选的实施方案中, 本发明提供通式 (I) 的三环稠杂环类核

苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中 R_1 选自 H 和 C_{1-6} 烷基； R_2 选自 C_{1-6} 烷基、苄基； R_3 为不存在，或选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氟、氯、溴、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、-CN；D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-(CR_{c1}R_{c2})-$ ，其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢或 C_{1-6} 烷基，所述的 m 为 0 或 1，所述的 R_b 为不存在、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基或 C_{1-6} 烷基羰基，所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或卤代 C_{2-6} 烯基，或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均选自 C_{1-3} 烷基时，C 与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成 C_{3-7} 环烷基； D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR_d-$ 、 $-(CH)_n-$ ，其中所述的 R_d 为不存在、氢或 C_{1-6} 烷基，所述的 n 为 0、1 或 2；G、 G^1 各自为 $-N-$ 或 $-CH-$ ；以及环 T 选自：(a) 至少含有一个杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环、苯环，其中所述的五元或六元杂芳环或苯环可以被 R_4 取代，其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、酰氨基或 -CN；和 (b) C_{3-8} 环烷烃或杂环烷烃，所述的环烷烃或杂环烷烃可以被 R_4 取代，其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、酰氨基或 -CN。

在一些进一步优选的实施方案中，本发明提供通式 (I) 的三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中 R_1 选自 H 和 C_{1-4} 烷基； R_2 选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、环戊基、苄基； R_3 为不存在，或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氟、氯、溴；D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$ ，其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、甲基或乙基，所述的 m 为 0 或 1，所述的 R_b 为不存在、氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲基磺酰基或甲基羰基，所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、氟、甲基、乙基、 C_{2-4} 烯基或卤代 C_{2-4} 烯基，或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为甲基时，C 与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环丙基； D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 、 $-(CH)_n-$ ，其中所述的 R_d 为不存在、氢或 C_{1-4} 烷基，所述的 n 为 0 或 1；G、 G^1 各自为 $-N-$ 或 $-CH-$ ；以及环 T 选自：(a)、至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环、苯环，所述的五元或六元杂芳环或苯环可以被 R_4 取代，其中 R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C_{1-6} 烷氨基、双 C_{1-6} 烷氨基、甲酰氨基、乙酰氨基或 -CN；和 (b)、环戊烷、环己烷、环庚烷或至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的杂环戊烷、环己烷、环庚烷。

根据本发明的第一方面，在一些优选的实施方案中，当 D^1 为 $-(CH)_n-$ ，其中 n 为 0，即 D^1 不存在时，D、G、 G^1 与它们连接的苯环构成苯并五元或六元环，如通式 (II) 所示



其中

(1) R_1 选自 H 和 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代;

(2) R_2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、氨基酰基、芳基和杂芳基, 所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、芳基或杂芳基取代, 例如卤代 C_{1-6} 烷基、苄基;

(3) R_3 为不存在, 或选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、烷基氨基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、酰氨基、酯基、-CN、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基;

(4) D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$, 其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烯基或卤代烯基, 或者 R_{a1} 、 R_{a2} 与它们连接的 C 一起构成环烷基, 所述的 m 为 0 或 1, 所述的 R_b 为不存在、氢、烷基、烷基磺酰基或烷基羰基, 所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基或卤代烯基, 或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为烷基时, C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环烷基;

(5) G、 G^1 各自为 -N- 或 -CH-;

(6) “ --- ” 为单键或双键, 其中两个 “ --- ” 均为单键, 或者一个 “ --- ” 为单键, 而另一个为双键;

(7) 环 T 选自:

a、芳环或杂芳, 例如可以为五元及六元芳环或杂芳环, 所述的芳环或杂芳环可以被 R_4 取代, 其中 R_4 为烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、酰氨基或 -CN; 和

b、环烷烃或杂环烷烃, 所述的环烷烃或杂环烷烃可以被 R_4 取代, 其中 R_4 为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

在一些实施方案中, 本发明提供通式 (II) 的三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶, 其中

R_1 选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R_2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基;

R_3 为不存在, 或选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氟、氯、溴、苯基;

D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$, 其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、甲基或乙基, 所述的 m 为 0 或 1, 所述的 R_b 为不存在、氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲基磺酰基或甲基羰基, 所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、 C_{2-6} 烯基或卤代 C_{2-6} 烯基, 或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为甲基时, C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环丙基;

G、 G^1 各自为 -N- 或 -CH-;

“ --- ” 为单键或双键, 其中两个 “ --- ” 均为单键, 或者一个 “ --- ” 为单键, 而另一个为双键,

a、当 G、 G^1 均为 -CH-, 且 G 与 G^1 相连的 “ --- ” 为双键时, D 与 G 相

连的“—”为单键，和

b、当 G 为-CH-、-N-，G¹为-N-时，G 与 G¹相连的“—”为单键，D 与 G 相连的“—”为单键；只是当 G 为-CH-，G¹为-N-，且 D 为-N-时，G 与 G¹相连的“—”为单键，D 与 G 相连的“—”为双键；和

环 T 选自：

a、至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环、苯环，所述的五元或六元杂芳环或苯环可以被 R₄取代，其中 R₄为 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C₁₋₄烷氨基、双 C₁₋₄烷氨基、酰氨基或-CN；和

b、环戊烷、环己烷、环庚烷或至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的杂环戊烷、杂环己烷、杂环庚烷。

在一些优选的实施方案中，本发明提供通式 (II) 的三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中

R₁为 H、C₁₋₄烷基；

R₂选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基、苄基；

R₃为不存在，或选自氟、氯、溴、苯基；

D 选自-(CR_{a1}R_{a2})_mO-、-(CR_{a1}R_{a2})_mS-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-N(R_b)-、-N(R_b)-CO-、-C(R_{c1}R_{c2})-，其中所述的 R_{a1}、R_{a2}各自为氢、甲基或乙基，所述的 m 为 0 或 1，所述的 R_b为不存在、氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基，所述的 R_{c1}、R_{c2}各自为氢、氟、甲基、乙基、C₂₋₆烯基或卤代 C₂₋₆烯基，或当 R_{c1}、R_{c2}各自为甲基或乙基时，C 可与 R_{c1}、R_{c2}构成环烷基；

G、G¹各自为 N 或-CH-；

“—”为单键或双键，其中两个“—”均为单键，或者一个“—”为单键，而另一个为双键，

a、当 G、G¹均为-CH-，且 G 与 G¹相连的“—”为双键时，D 与 G 相连的“—”为单键，和

b、当 G 为-CH-、N，G¹为 N 时，G 与 G¹相连的“—”为单键，D 与 G 相连的“—”为单键；只是当 G 为-CH-，G¹为 N，且 D 为-N-时，G 与 G¹相连的“—”为单键，D 与 G 相连的“—”为双键；和

环 T 选自：

a、至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环、苯环，所述的五元或六元杂芳环或苯环可以被 R₄取代，其中 R₄为 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C₁₋₄烷氨基、双 C₁₋₄烷氨基、甲酰氨基、乙酰氨基或-CN；和

b、环戊烷、环己烷、环庚烷或至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的杂环戊烷、杂环己烷、杂环庚烷，所述环烷基或杂环烷基可以被 R₄取代，其中 R₄为 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、羟基、硝基、氨基、单 C₁₋₄烷氨基、双 C₁₋₄烷氨基、甲酰氨基、乙酰氨基或-CN。

在另一些优选的实施方案中，本发明提供通式 (II) 的三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中

R₁为 H、甲基、乙基；

R₂选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、环戊基、苄基；

R₃为不存在，或选自氟、氯、溴；

D选自-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-N(R_b)-、-N(R_b)-CO-、-C(R_{c1}R_{c2})-，其中所述的R_b为不存在、氢、甲基、乙基、丙基、异丙基，所述的R_{c1}、R_{c2}各自为氢、氟、甲基、乙基、C₂₋₄烯基，或当R_{c1}、R_{c2}各自为甲基或乙基时，C与R_{c1}、R_{c2}构成环烷基；

G、G¹各自为-N-或-CH-；

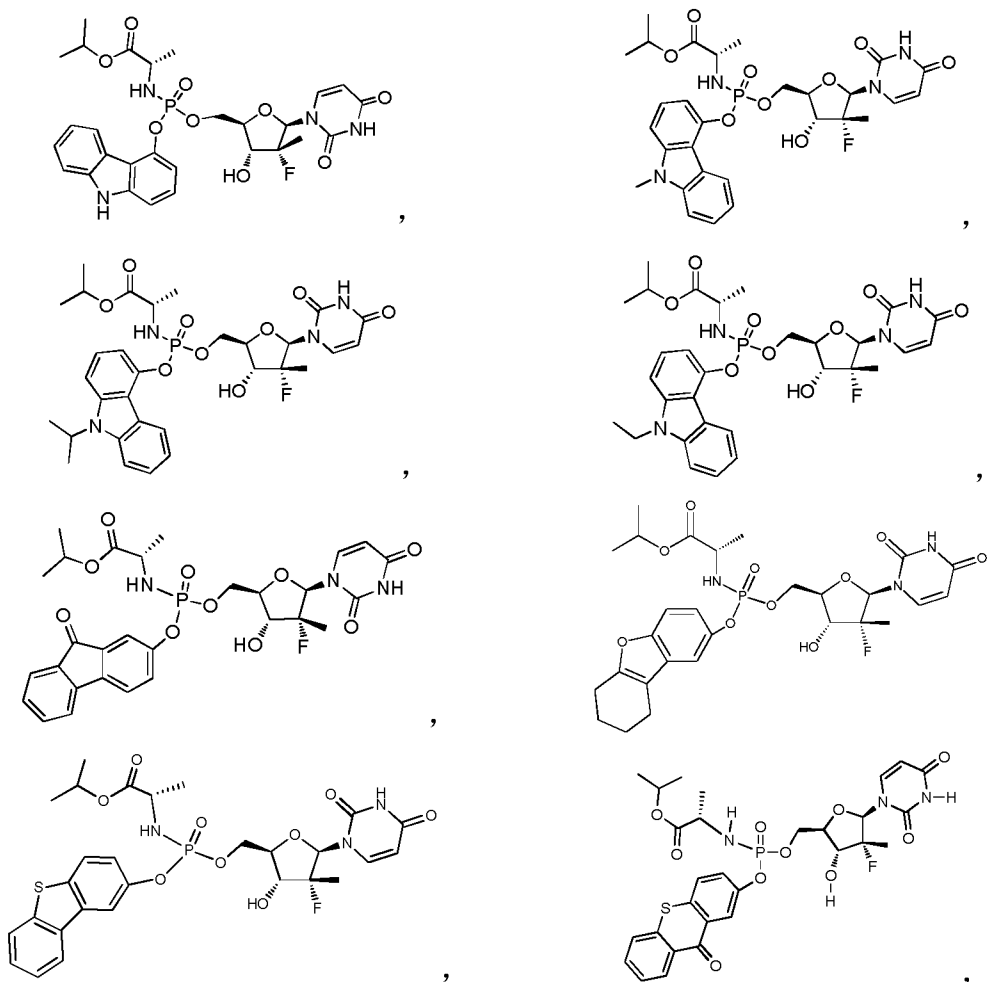
“====”为单键或双键，其中两个“====”均为单键，或者一个“====”为单键，而另一个为双键，

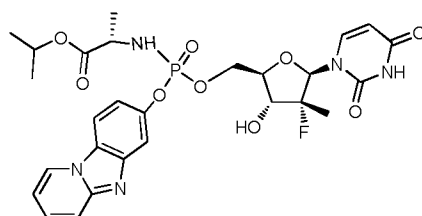
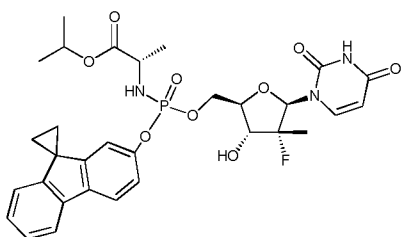
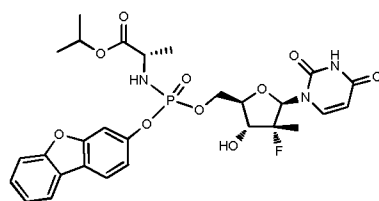
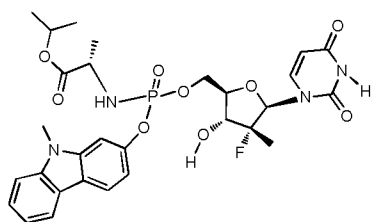
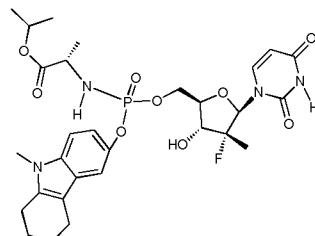
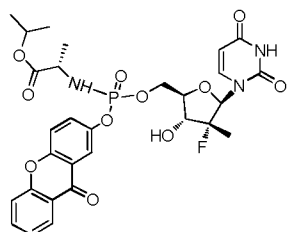
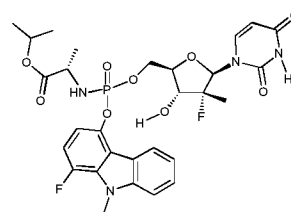
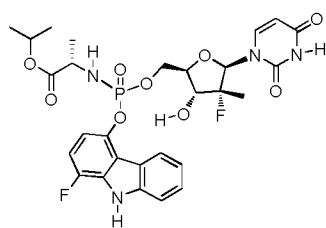
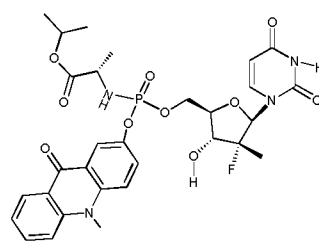
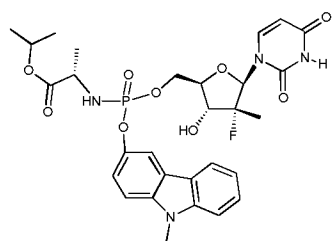
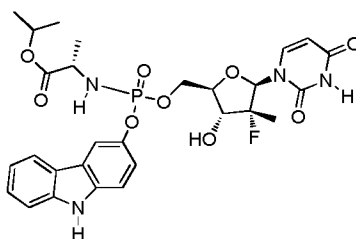
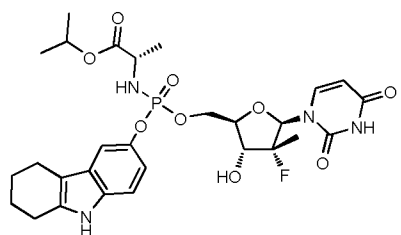
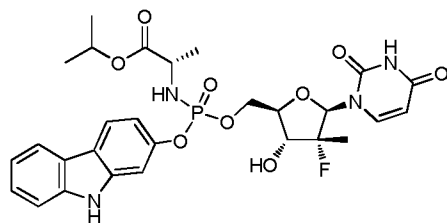
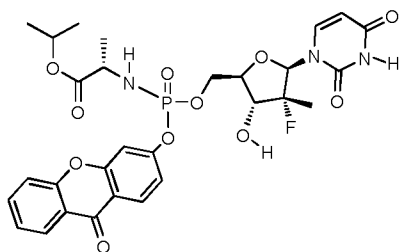
a、当G、G¹均为-CH-，且G与G¹相连的“====”为双键时，D与G相连的“====”为单键，和

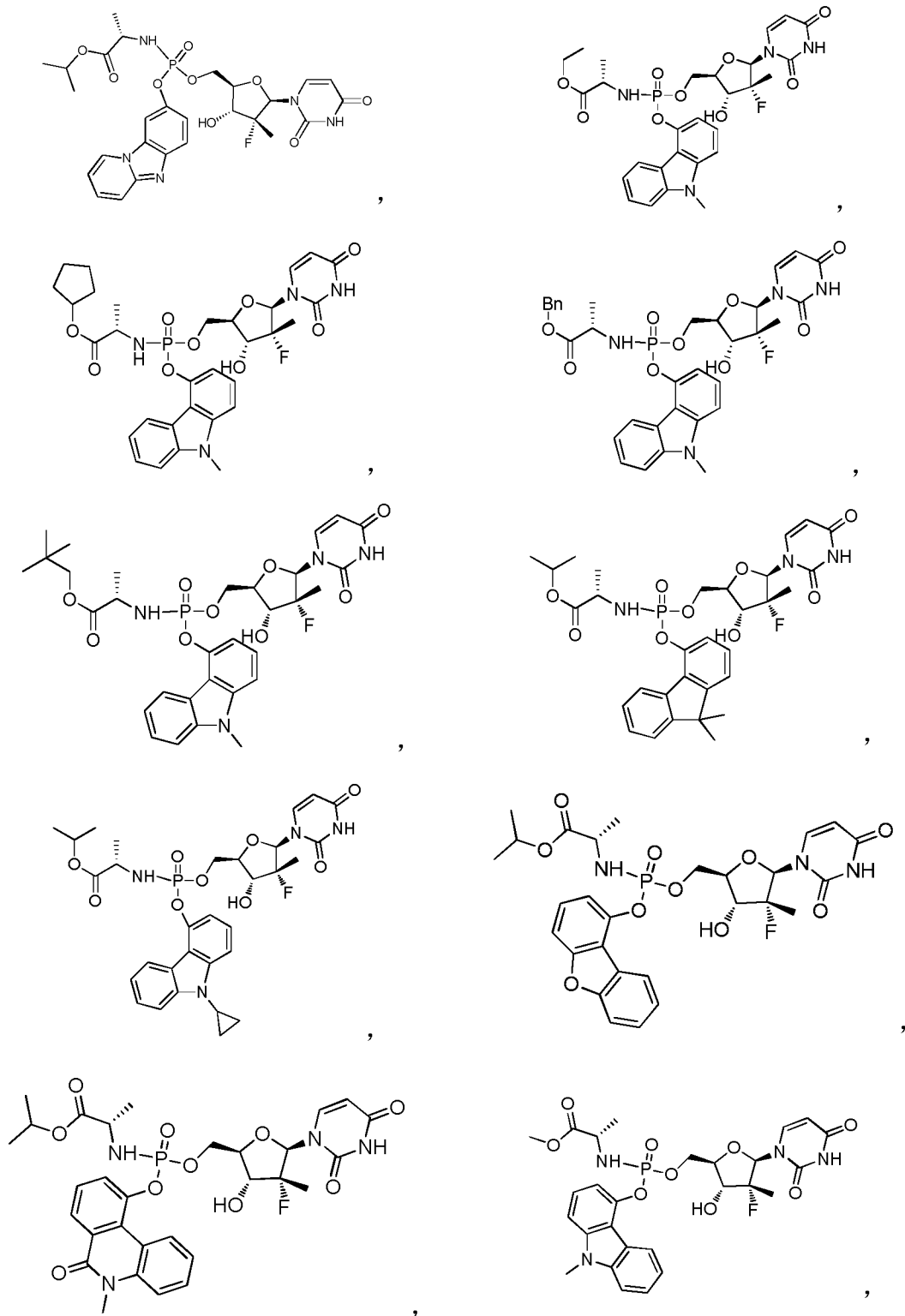
b、当G为-CH-、-N-，G¹为N时，G与G¹相连的“====”为单键，D与G相连的“====”为单键；只是当G为-CH-，G¹为-N-，且D为-N-时，G与G¹相连的“====”为单键，D与G相连的“====”为双键；和

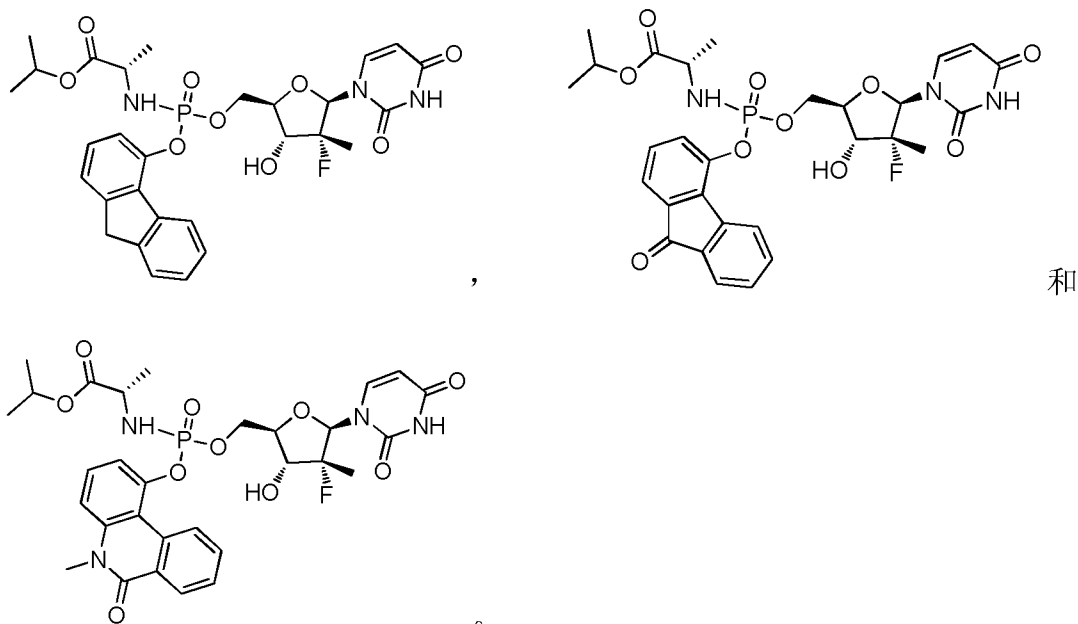
环T为苯环或环己烷，其中所述苯环或环己烷可以被R₄取代，其中R₄为C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₄烷氧基、羟基、硝基、氨基、单C₁₋₄烷氨基、双C₁₋₄烷氨基、甲酰氨基、乙酰氨基或-CN。

本发明提供了以下具体化合物及其非对应异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物：

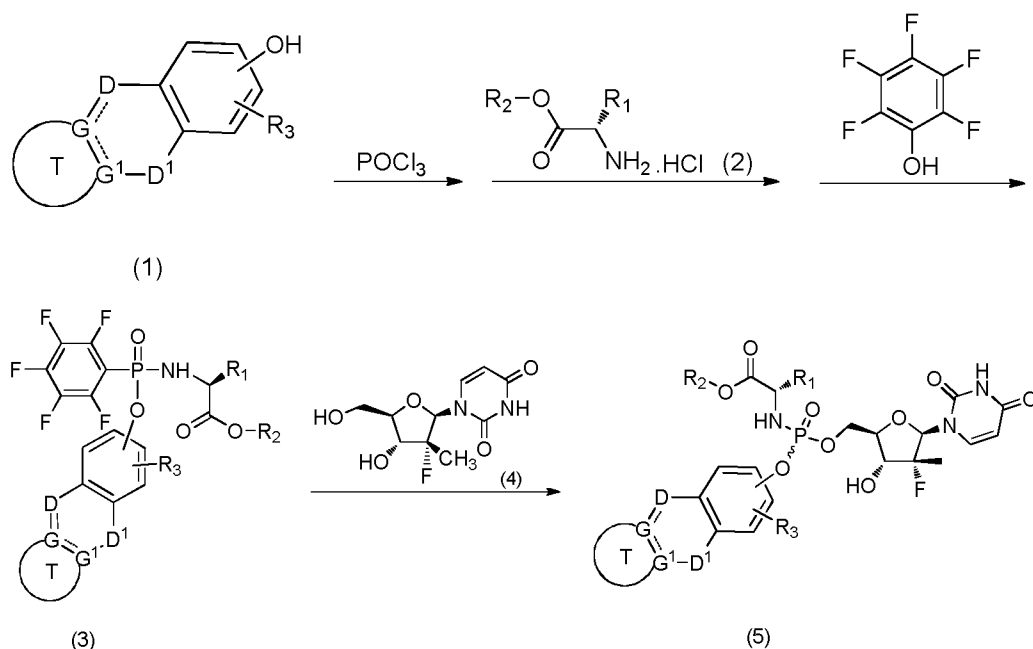








另一方面，本发明提供本发明的通式 (I) 化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：



a) 式 (1) 的化合物在碱性条件下与三氯氧磷反应后，加入式 (2) 的化合物反应，再加入五氟苯酚反应得到式 (3) 的化合物；和

b) 低温条件下，式 (3) 的化合物与式 (4) 的化合物反应，得到式 (5) 的目标化合物。

其中，R₁、R₂、R₃、D、D¹、G、G¹、“—”、环 T 具有以上定义。

第三方面，本发明提供药物组合物，其包含本发明的通式 (I) 所示化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶。

在一些实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含通式 (I) 所示化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，还包

含选自下列组成的一种或多种抗 HCV 治疗剂：HCV NS3 蛋白酶抑制剂、HCV NS5B RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂、核苷类似物、干扰素 α 、聚乙二醇化的干扰素、利巴韦林、左旋韦林、韦拉米啉、TLR7 激动剂、TLR9 激动剂、亲环蛋白抑制剂、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、NS5A 抑制剂和 NS3 解螺旋酶抑制剂。

可以将本发明的通式 (I) 所示化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合制备成药物制剂，以适合于经口或胃肠外给药。给药方法包括，但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内和经口途径。所述制剂可以通过任何途径施用，例如通过输注或推注，通过经上皮或皮肤粘膜（例如口腔粘膜或直肠等）吸收的途径施用。给药可以是全身的或局部的。经口施用制剂的实例包括固体或液体剂型，具体而言，包括片剂、丸剂、粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、混悬剂等。所述制剂可通过本领域已知的方法制备，且包含药物制剂领域常规使用的载体、稀释剂或赋形剂。

第四方面，本发明提供本发明的通式 (I) 所示化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶或本发明的药物组合物治疗黄病毒科病毒感染的受治疗者的方法，包括向所述受治疗者施用通式 (I) 的化合物、立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶或者包含通式 (I) 的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，以有效减少所述受治疗者中所述病毒的病毒载量的量。在一些实施方案中，本发明提供用于治疗 and/或预防 RNA 病毒例如黄病毒科病毒感染的方法，包括向有此需要的个体给予本发明的化合物、其立体异构体、盐、水合物、溶剂合物或结晶或其药物组合物。在另一些实施方案中，本发明提供抑制 RNA 病毒例如黄病毒科病毒感染的方法，包括使所述病毒与治疗有效量的本发明的化合物、其立体异构体、盐、水合物、溶剂合物或结晶或其药物组合物接触。

“黄病毒科病毒”是指黄病毒科的任何病毒，包括感染人和非人动物的那些病毒，例如黄病毒、鼠疫病毒和丙型肝炎病毒。本发明的化合物和组合物可特别用于治疗或预防性治疗 HCV。

另一方面，本发明提供本发明的通式 (I) 化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶用于预防或治疗病毒性感染，尤其是黄病毒感染疾病的应用，以及在制备预防/治疗病毒性感染疾病的药物中的应用，特别是在制备预防/治疗 HCV 病毒感染，如 HCV 病毒性肝炎疾病的药物中的应用。

术语定义

除非另有说明，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

如本文所用，术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。所有立体异构体均属于本发明的范围。

如本文所用，术语“前体药物”是指本发明所述的化合物当被施用于哺乳动物提供活性化合物的该化合物的任何药学上可接受的形式（例如酯、酰胺化合物）。

如本文所用，术语“盐”是指本发明所述的化合物与酸形成的药学上可接受的盐，所述的酸例如可选自，但不限于：磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、柠檬酸、

马来酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富马酸、醋酸、乳酸、硝酸、磺酸、对甲苯磺酸、苹果酸、甲烷磺酸或其类似物。

如本文所用，术语“溶剂合物”是指通过与溶剂分子配位形成固态或液态的配合物的本发明化合物的形式。水合物是溶剂合物的特殊形式，其中与水发生配位。在本发明范围内，溶剂合物优选是水合物。

如本文所用，术语“结晶”是指本发明所述的化合物形成的各种固体形态，包括晶型、无定形。

如本文所用，术语“烷基”是指直链、支链或环状的饱和烃基，“C₁₋₆烷基”是指6个碳原子以下的饱和烃基，包括直链或支链C₁₋₆烷基以及C₁₋₆环烷基。例如，合适的C₁₋₆烷基基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、正己基。该术语包括取代或未取代的烷基，所述烷基可任选被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、烷氧基、芳氧基、烷氨基、芳基氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基。

如本文所用，术语“烯基”是指含有一个或多个碳碳双键(C=C)的直链或支链不饱和烃基，优选含有2至6个碳原子的烯基，更优选含有2至4个碳原子的烯基，最优选含有2个碳原子的烯基。术语“C₂₋₆烯基”是指含有1个或2个碳碳双键且含有2至6个碳原子的不饱和烃基。术语“C₂₋₄烯基”是指含有1个或2个碳碳双键且含有2至4个碳原子的不饱和烃基，合适的烯基基团包括但不限于乙烯基、丙烯基。类似地，术语“炔基”是指含有一个或多个碳碳三键(C≡C)的直链或支链不饱和烃基，优选含有2至6个碳原子的炔基，更优选含有2至4个碳原子的炔基。

如本文所用，术语“烷氧基”是指-O-烷基，优选C₁₋₆烷氧基，合适的烷氧基基团包括但不限于甲氧基、乙氧基等。

如本文所用，术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

如本文所用，术语“卤代烷基”是指至少被一个卤素原子取代的烷基，优选卤代C₁₋₆烷基。

如本文所用，术语“烷基磺酰基”表示“烷基-SO₂-”，优选C₁₋₆烷基-SO₂-，合适的烷基磺酰基基团包括但不限于甲基磺酰基、乙基磺酰基。

如本文所用，术语“烷基羰基”表示“C₁₋₆烷基-C(=O)-”，合适的烷基羰基基团包括但不限于甲基羰基、乙基羰基。

如本文所用，术语“芳环”包括但不限于苯环、萘环、联苯环、蒽环、四氢萘环、茚环、茚满环、亚联苯环和茚环，优选苯环。该术语包括取代和未取代的基团。所述芳环可任选被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、芳基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

如本文所用，术语“杂芳环”是指含有1-4个选自N、O和S的杂原子的3-10元杂芳族环系，优选C₃₋₇元杂芳族环系，如噻吩、吡啶、咪唑、呋喃、吡咯、噻唑、1,2,3-三氮唑、1,2,4-三氮唑、1,2,3-噻二唑、噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑等，合适的杂芳环包括但不限于噻吩、吡啶、咪唑。该术语包括取代和未取代的基团。所述杂芳环可任选被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单

烷基氨基、双烷基氨基、芳基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

如本文所用，术语“杂环烷烃”是指至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的环烷烃，优选 C₃₋₇ 杂环烷烃，包括但不限于杂环戊烷、杂环己烷、杂环庚烷。本文中的环烷烃或杂环烷烃包括取代和未取代的基团。所述环烷烃或杂环烷烃可任选被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷基氨基、双烷基氨基、芳基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

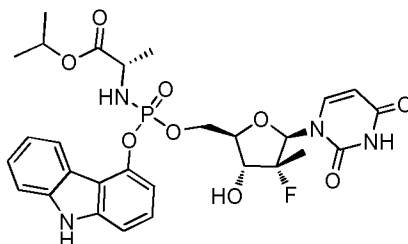
如本文所用，术语“酰氨基”是“C₁₋₆ 烷基-CONH₂”，合适的酰氨基基团包括但不限于甲酰氨基、乙酰氨基。

本发明的化合物含有多个不对称中心，因此，可以以外消旋物和外消旋混合物、单一对映异构体、非对应异构体、非对应异构体混合物和单一非对应异构体的形式存在。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细阐述，但本发明不限于这些实施例。除另有说明，本发明使用的试剂和原料均为商购所得。

实施例 1 (2S)-2-(((9H-咪唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、(2S)-2-(((五氟苯氧基) (9H-咪唑-4-基氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

在反应瓶中加入三氯氧磷 (0.84 g, 0.01 mol)，加二氯甲烷 (DCM, 30 mL)，冷却到 -60℃，滴加 4-羟基咪唑 (1 g, 0.01 mol) 和三乙胺 (0.55 g, 0.01 mol) 的二氯甲烷溶液，滴毕，室温反应过夜。将此混合液冷却到 -60℃，加入 L-丙氨酸异丙酯盐酸盐，搅拌 20 min 后滴加三乙胺 (1.38 g, 0.025 mol) 的二氯甲烷溶液，滴加完毕，升温到 -5℃，滴加五氟苯酚 (1 g, 10 mmol) 和三乙胺 (0.82 g, 0.015 mol) 的二氯甲烷溶液，滴毕，至室温搅拌。反应完全，加水萃取，干燥，浓缩，硅胶色谱柱分离，得到标题化合物。

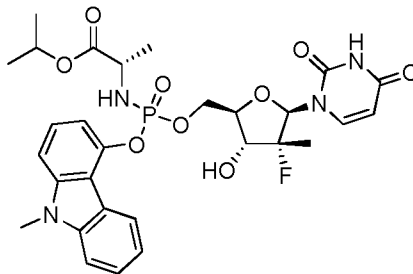
步骤 2、(2S)-2-(((9H-咪唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

反应瓶中加入 (2S)-2-(((五氟苯氧基) (9H-咪唑-4-基氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯 (26 mg, 0.1 mmol)，密封，氩气保护。注射四氢呋喃 (THF, 1.5 mL)，冰浴冷却下注射叔丁基氯化镁 (0.3 mL)，室温反应 3 h。冰浴下，注射 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷 (70 mg, 0.15 mmol) 的 THF 的溶液，反应 15 h，反应结束。在冰浴下，用 6 mL 的 2N HCl 淬灭，乙酸乙酯萃取，饱和碳酸氢钠溶液洗涤，干燥，减压浓缩，浓缩液经硅胶色谱柱分离，纯化得到标题化合物。

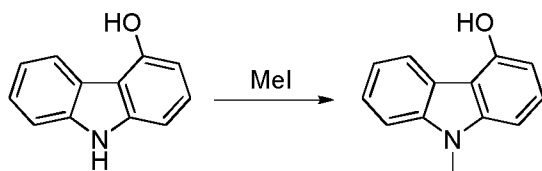
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.46 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.18 (t, 1H), 6.01 (t, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.86 (q, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.32-4.33 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.02 (q, 1H), 3.84-3.90 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.13 (d, 6H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 619$ 。

实施例 2 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、4-羟基-9-甲基-9H-吡唑的制备



在反应瓶中，将 4-羟基吡唑(2 g)溶解在 DMF (15 mL) 中，于 0℃ 下缓慢加入 NaH (880 mg)，然后至室温搅拌 30 min。再加入 MeI (1.5 g)，继续在室温下反应 1h，TLC 显示反应结束，乙酸乙酯(100 mL)稀释，有机相依次用水、10% LiCl 水溶液以及饱和食盐水洗，干燥，除去有机相得粗品，粗品经硅胶柱 (PET:EA=10:1) 纯化得到标题化合物，淡黄色固体产品。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.10 (s, 1H), 8.16-8.18 (d, 1H), 7.50-7.53 (d, 1H), 7.38-7.41 (t, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 6.99-7.01 (d, 1H), 6.60-6.62 (d, 1H), 3.81 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198$ 。

步骤 2、(2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

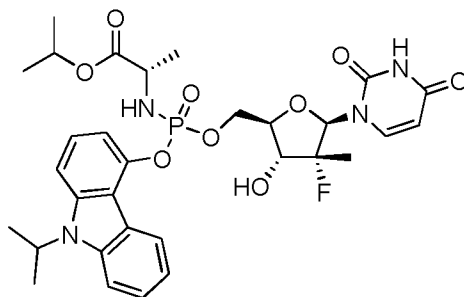
以 4-羟基-9-甲基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料，同实施例 1 的方法，可制得标题化合物。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.51 (s, 1H), 8.22-8.24 (d, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.24-6.33 (m, 1H), 5.90-6.05 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.83-4.89 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 2H), 3.93-4.14 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 5H), 1.06-1.22 (m, 12H)。

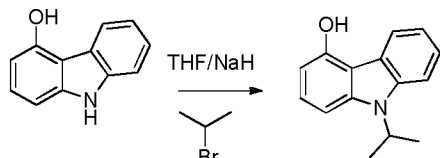
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 633$ 。

实施例 3 (2S)-2-(((9-异丙基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基)

磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、4-羟基-9-异丙基-9H-吡唑的制备



在反应瓶中，加入 4-羟基吡唑(1g, 5.46mmol)，THF (20mL)，溶解后冷却至-10℃，缓慢加 NaH(0.55g, 14mmol)，加毕，搅拌 30 分钟，加 2-溴丙烷 0.74g (6mmol)，加毕，至室温反应 3h，加水淬灭，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩，浓缩液经制备色谱纯化，PET: EA=10%，得到标题化合物，灰褐色液体。

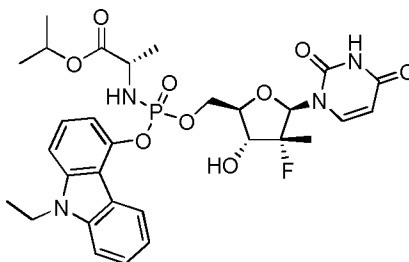
步骤 2、(2S)-2-(((9-异丙基-9H-吡唑-4-基氧基)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的制备

以 4-羟基-9-异丙基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料，同实施例 1 的方法，制得标题化合物。

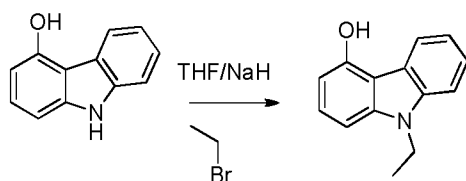
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.46 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.73-7.13 (m, 7H), 6.27-5.67 (m, 3H), 5.14-4.31 (m, 4H), 4.02-3.80 (m, 4H), 1.63 (d, 6H), 1.26-1.22 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 6H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 661.2$ 。

实施例 4 (2S)-2-(((9-乙基-9H-吡唑-4-基氧基)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、4-羟基-9-乙基-9H-吡唑的制备



在反应瓶中, 加入 4-羟基吡唑(1 g, 5.46 mmol), 溶于 THF (20 mL), 冷却至 -10°C , 加 NaH (0.55 g, 14 mmol), 加毕, 搅拌 30 分钟后, 加溴乙烷 (0.66 g, 6 mmol), 加毕, 室温反应 3 h, 反应结束, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 经制备色谱纯化, PET: EA=10%, 得标题化合物, 灰褐色液体。

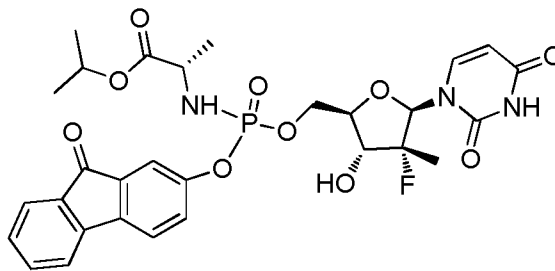
步骤 2、(2S)-2-(((9-乙基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 4-羟基-9-乙基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.47 (s, 1H), 7.61-8.23 (m, 3H), 7.15-7.50 (m, 5H), 5.96-6.02 (m, 2H), 5.64-5.75 (m, 2H), 5.16-5.32 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 1.21-1.33 (m, 9H), 1.12-1.17 (m, 6H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 647.2$ 。

实施例 5 (2S)-2-(((9-氧代-9H-芴-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯

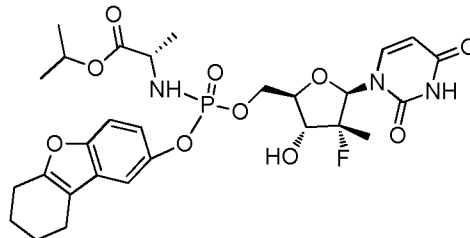


以 2-羟基-9-芴酮、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

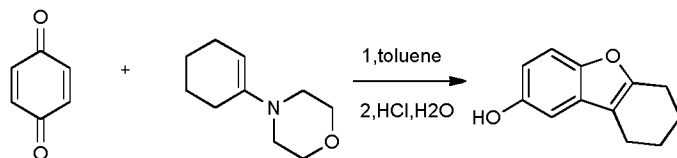
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.43 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.62-5.66 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.62-3.65 (m, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.13 (dd, 3H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 654.2$ 。

实施例 6 (2S)-2-(((6,7,8,9-四氢二苯并[b,d]呋喃-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、2-羟基-6,7,8,9-四氢二苯并[b,d]呋喃的制备



苯醌(5 g, 46 mmol)溶于甲苯中, 0℃下滴加 4-(环己基-1-烯-1-基)吗啡啉(8.5 g, 51 mmol), 0℃搅拌反应过夜, 过滤, 滤渣用甲苯充分洗涤后干燥 4 h。加入 100 mL 水, 滴加 HCl (20 mL, 1.5M), 室温搅拌 18 h, 过滤, 滤渣用水充分洗涤, 用二氯甲烷溶解后加水萃取, 干燥有机层, 柱纯化得标题化合物。

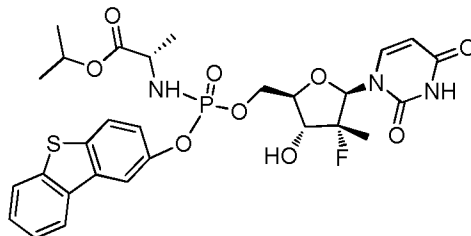
步骤 2、(2S)-2-(((6,7,8,9-四氢二苯并[b,d]呋喃-2-基氧基) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的制备

以 2-羟基-6,7,8,9-四氢二苯并[b,d]呋喃、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.51 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.49 (d, 1H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.23-4.24 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.86-1.87 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.13 (t, 6H)。

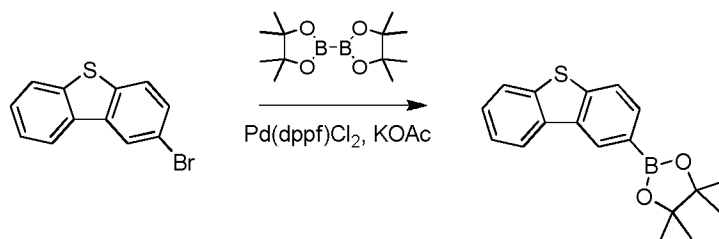
ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 624.3$ 。

实施例 7 (2S)-2-(((二苯并[b,d]噻吩-2-基氧基) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、2-羟基-二苯并[b,d]噻吩的制备

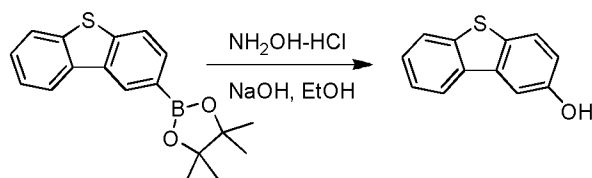
1.1 2-(二苯并[b,d]噻吩-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代硼烷的制备



在干燥的反应瓶中, 加入 2-溴-二苯并[b,d]噻吩(2.64 g, 10.0 mmol), 联硼酸频那醇酯(6.09 g, 24.0 mmol), 醋酸钾(2.94 g, 30.0 mmol), 1,4-二氧六环(50 mL)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 364 mg, 0.5 mmol)。在氮气保护下加热到 90℃, 反应 24h, TLC 检测。反应结束, 反应体系降至室温后, 向其中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯提取(60 mL×3)三次, 合并有机相, 用饱和食盐水(60 mL)洗涤一次。干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱纯化得到标题化合物, 黄色油状。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.61 (s, 1H), 8.25–8.23 (m, 1H), 7.88–7.82 (m, 3H), 7.45–7.43 (m, 2H), 1.39–1.33 (m, 12H)。

1.2 2-羟基-二苯并[b, d]噻吩的制备



在干燥的反应瓶中，加入上述步骤 1.1 制得的化合物 2-(二苯并[b, d]噻吩-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼烷(2.0 g, 6.44 mmol)，乙醇(20 ml)，羟胺盐酸盐(1.34 g, 19.32 mmol)和氢氧化钠固体(1.03 g, 25.76 mmol)。在氮气保护下室温搅拌 10 分钟后，加热到 60℃ 反应 24h，TLC 检测。反应体系降至室温后，向其中加入水(100 mL)，用乙酸乙酯提取(60 mL)三次，合并有机相，然后用饱和食盐水(60 mL)洗涤一次。干燥，过滤，浓缩，经硅胶柱纯化得到标题化合物，黄色油状。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.06–8.05 (m, 1H), 7.83–7.81 (m, 1H), 7.69–7.37 (m, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.01–6.99 (m, 1H), 4.79 (brs, 1H)。

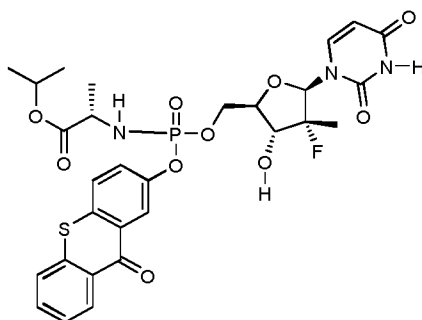
步骤 2、(2S)-2-(((二苯并[b, d]噻吩-2-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的制备

以制备的 2-羟基-二苯并[b, d]噻吩、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料，同实施例 1 的方法，制得标题化合物。

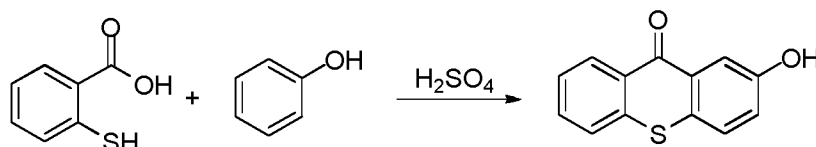
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm: 11.47 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.41–7.40 (d, 1H), 6.13–6.03 (m, 2H), 5.85 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 4.87–4.82 (m, 1H), 4.44–4.38 (m, 1H), 4.30–4.28 (m, 1H), 4.05–4.01 (m, 1H), 3.90–3.86 (m, 2H), 1.28–1.23 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 6H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 636.0$ 。

实施例 8 (2S)-2-(((9-氧代-9H-硫杂蒽-2-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、2-羟基-9-氧代-9H-硫杂蒽的制备



硫代水杨酸 (9 g), 苯酚 (24.7 g), 投入反应瓶中, 然后慢慢加入浓硫酸 (85 mL), 反应在 75°C 下加热至 2h, TLC 监测, 停止反应。反应液在搅拌下缓慢倒入 60°C 水中, 有固体析出, 过滤, 固体用二氯甲烷重结晶, 得标题化合物, 淡绿色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.24 (s, 1H), 8.49–8.52 (m, 1H), 7.80–7.92 (m, 4H), 7.53–7.63 (m, 1H), 7.31–7.34 (m, 1H)。

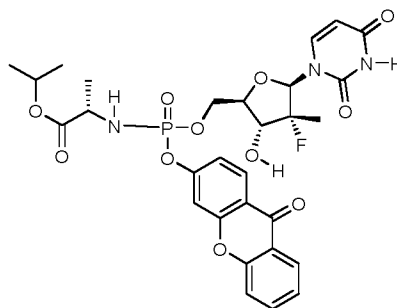
步骤 2、(2S)-2-(((9-氧代-9H-硫杂蒽-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 2-羟基-9-氧代-9H-硫杂蒽、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.49 (s, 1H), 8.41–8.44 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83–7.91 (m, 3H), 7.56–7.76 (m, 3H), 6.19–6.22 (t, 1H), 5.94–5.99 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.75–4.82 (m, 1H), 4.23–4.29 (m, 2H), 3.78–3.82 (m, 3H), 1.11–1.24 (m, 6H), 1.05–1.11 (m, 6H)。

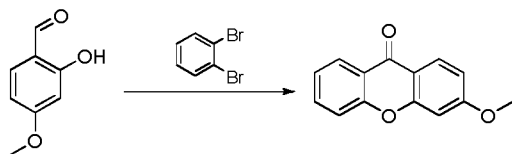
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 664$ 。

实施例 9 (2S)-2-(((9-氧代-9H-氧杂蒽-3-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、3-羟基-9-氧代-9H-氧杂蒽的制备

1.1 3-甲氧基-9-氧代-9H-氧杂蒽的制备



在反应瓶中, 将 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (1.5 g) 溶解在 DMF (40 mL) 中, 室温下缓慢加入 1,2-二溴苯 (4.6 g) 和碳酸钾 (2.76 g), 然后加热到 120°C, 在氮气保护下搅拌 12 h, TLC 显示反应结束, 冷却至室温, 用乙酸乙酯 (150 mL) 稀释, 有机相依次用水、10% LiCl 水溶液以及饱和食盐水洗涤, 干燥, 除去有机相, 粗品经硅胶柱 (PE:EA=10:1) 纯化得到标题化合物, 白色固体产品。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.16–8.19 (q, 1H), 8.09–8.12 (d, 1H),

7.83-7.88 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.17-7.20 (d, 1H), 7.05-7.08 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H)。

1.2 3-羟基-9-氧代-9H-氧杂蒽的制备

在反应瓶中, 将上述步骤 1.1 制得的化合物 3-甲氧基-9-氧代-9H-氧杂蒽 (300 mg) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中, 在干冰丙酮浴及氮气保护下, 滴加 BBr_3 (983 mg), 搅拌直到反应结束, 用 1 mL 水淬灭, 加入 10 mL 二氯甲烷, 有机相依次用水、饱和食盐水洗涤, 干燥二氯甲烷, 减压蒸去有机相得到粗产品, 经硅胶柱纯化 (PE:EA=5:1) 后得到标题化合物, 白色固体产品。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.00 (s, 1H), 8.15-8.17 (t, 1H), 8.04-8.06 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H)。

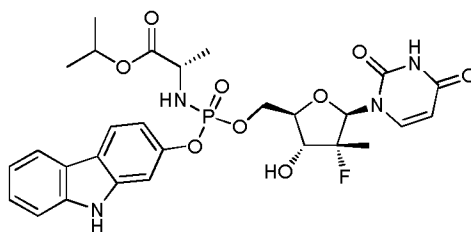
步骤 2、(2S)-2-(((9-氧代-9H-氧杂蒽-3-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 3-羟基-9-氧代-9H-氧杂蒽、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.51 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.66-7.68 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 1H), 6.33-6.40 (m, 1H), 5.91-6.07 (m, 2H), 5.57-5.59 (d, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 3H), 1.14-1.29 (m, 6H), 1.10-1.15 (m, 6H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 648$ 。

实施例 10 (2S)-2-(((9H-吡唑-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



以 2-羟基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。经过 HPLC 纯化后得到异构体 I, 白色固体和异构体 II, 白色固体。

HPLC 条件: 仪器: 岛津公司制备 HPLC (Preparative liquid chromatography Shimadzu); 色谱柱: Benetnoch™-C18, 20x250 mm, 10 μm ; 检测波长: 254 nm; 流动相 H_2O : MeOH = 30 : 70。

对应异构体 I:

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.48 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.60-7.58 (d, 1H), 7.46-7.45 (d, 1H), 7.36-7.35 (d, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.14-7.13 (d, 1H), 6.08-6.12 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.67-4.32 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 1.30-1.20 (m, 9H)。

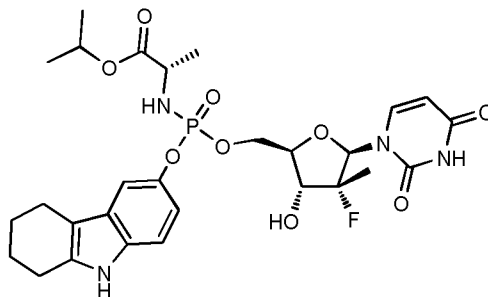
ESI-MS m/z : $[M+Na]^+ = 641.3$ 。

对应异构体 II:

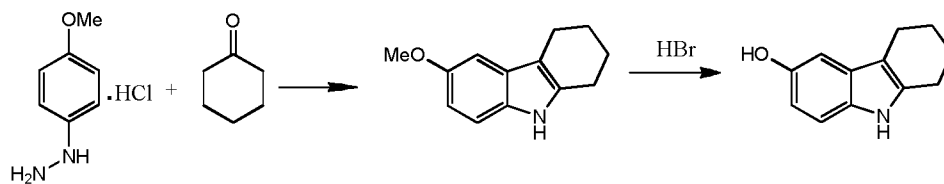
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.48 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.61-7.59 (d, 1H), 7.47-7.45 (d, 1H), 7.36-7.34 (d, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.14-7.13 (d, 1H), 6.08-6.12 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.67-4.32 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 9H), 1.58 (d, 3H)。

ESI-MS m/z : $[M+Na]^+ = 641.3$ 。

实施例 11 (2S)-2-(((2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-6-基氧基) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、6-羟基-2,3,4,9-1H-四氢吡啶的制备



在反应瓶中, 加入对甲氧基苯肼盐酸盐 (5 g, 29 mmol), 乙酸 (30 mL), 环己酮 (2.8 g, 29 mmol), 加热到 70℃, 全溶, 继续搅拌 5 分钟后, 大量黄色固体析出, TLC 监控至反应完全, 降到室温, 加 HBr/H₂O 溶液 30 mL, 再加热到 80℃, 反应 4 小时, TLC 监控至原料消失, 停止反应, 降到室温, 加乙酸乙酯和水萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 干燥, 浓缩, 经制备色谱柱纯化 (PET : EA = 20%), 得到标题化合物, 黄色固体。

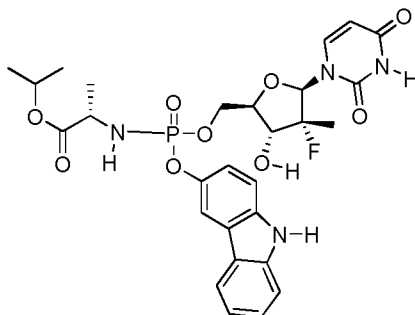
步骤 2、(2S)-2-(((2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-6-基氧基) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯

以 6-羟基-2,3,4,9-1H-四氢吡啶、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.47 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.03-5.99 (m, 1H), 5.86-5.80 (m, 2H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 4H), 1.81-1.78 (m, 4H), 1.26-1.21 (m, 6H), 1.17-1.14 (m, 6H)。

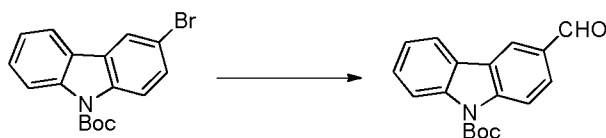
ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 623.0$ 。

实施例 12 (2S)-2-(((9H-吡啶-3-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



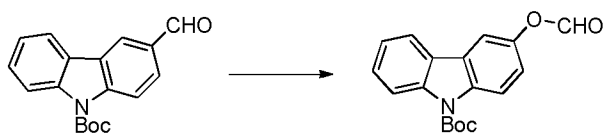
步骤 1、3-羟基-9H-吡啶的制备

1.1 3-甲酰基-9-叔丁氧基羰基-9H-吡啶的制备



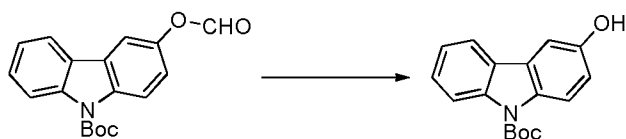
在反应瓶中，将 N-Boc-3-溴吡啶(3 g)溶解在 THF (10 mL)中，在氮气保护下冷却到-78℃，加入 n-BuLi (6.5 mL)，反应液在-78℃搅拌 1 h，然后向其中加入 DMF (952 mg)，加完后，停止冷却，使反应温度自然升至室温，用饱和的 NH₄Cl 溶液(1 mL)淬灭，用 EA (20 mL)稀释，有机相依次用水、饱和食盐水洗，干燥有机相，浓缩除去溶剂，粗产品经硅胶柱色谱纯化(PE: EA=10:1)得到标题化合物，白色固体。

1.2 3-甲酰基氧基-9-叔丁氧基羰基-9H-吡啶的制备



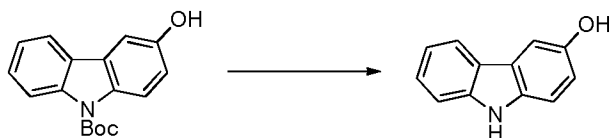
在反应瓶中，将 3-甲酰基-9-叔丁氧基羰基-9H-吡啶(600 mg)溶解在 THF (10 mL)中，再加入间氯过氧苯甲酸(m-CPBA, 688 mg)，反应液在室温搅拌 5 h，用二氯甲烷(20 mL)稀释，有机相依次用水，饱和碳酸氢钠水溶液洗，干燥有机相，浓缩除去溶剂，得到标题化合物，黄色固体。

1.3 3-羟基-9-叔丁氧基羰基-9H-吡啶的制备



在反应瓶中，将 3-甲酰基氧基-9-叔丁氧基羰基-9H-吡啶(670 mg)溶解在 MeOH/H₂O(7.5 mL (体积比 2:1))中，再加入 K₂CO₃ (890 mg)，反应液在室温搅 12 h，用乙酸乙酯(20 mL)稀释，有机相依次用水、饱和食盐水水洗，干燥有机相，浓缩除去溶剂，粗产品经硅胶柱色谱(PET:EA=20:1)纯化得到标题化合物，淡黄色固体。

1.4 3-羟基-9H-吡啶的制备



将 3-羟基-9-叔丁氧基羰基-9H-吡唑 (240 mg) 溶解在二氯甲烷 (4 mL) 中, 于 0°C 下滴加三氟乙酸 (TFA, 2 mL), 搅拌 2h, 反应结束, 将反应液在搅拌下倒入适量的冰水中, 用饱和的碳酸氢钠溶液调节 pH 至中性, 用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 2), 有机相依次用水、饱和食盐水洗涤, 干燥二氯甲烷, 减压蒸去有机相得到粗产品, 经硅胶柱纯化 (PET:EA = 3:1) 得到标题化合物, 淡黄色固体。

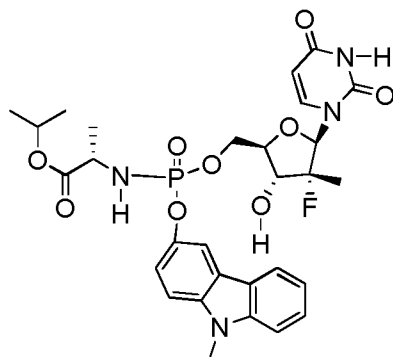
步骤 2、(2S)-2-(((9H-吡唑-3-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 3-羟基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.53 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 7.59–8.06 (m, 2H), 7.57–7.60 (m, 1H), 7.40–7.47 (m, 3H), 7.16–7.28 (m, 1H), 7.12–7.14 (m, 1H), 6.03–6.06 (m, 2H), 5.52–5.55 (m, 1H), 4.82–4.86 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 1.21–1.27 (m, 6H), 1.11–1.14 (m, 6H)。

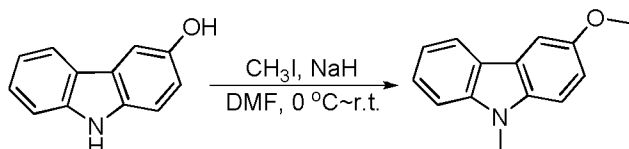
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 619$ 。

实施例 13 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-3-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、3-羟基-9-甲基-9H-吡唑的制备

1.1 3-甲氧基-9-甲基-9H-吡唑的制备



在反应瓶中, 0°C 下将 3-羟基-9H-吡唑 (400 mg) 溶解于无水 DMF (10 mL), 加入碘甲烷 (0.55 mL), 保持 0°C 继续搅拌 0.5 h。再加入氢化钠 (352 mg), 搅拌 5 分钟后, 升至室温搅拌至 TLC 显示反应结束。用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 有机相依次用水、10% LiCl 溶液以及饱和食盐水洗涤, 干燥, 除去有机相, 粗品经硅胶柱 (PE:EA=10:1) 纯化得到标题化合物, 灰白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.04–8.06 (d, 1H), 7.58–7.59 (d, 1H),

7.11-7.48 (m, 5H), 3.94 (m, 3H), 3.83 (m, 3H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 212$ 。

1.2 3-羟基-9-甲基-9H-吡啶的制备



在反应瓶中, 将 3-甲氧基-9-甲基-9H-吡啶 (115 mg) 溶解在二氯甲烷 (5 mL), 在干冰丙酮浴及氮气保护下, 缓慢滴加 BBr_3 (0.1 mL), 滴毕, 升至室温搅拌至 TLC 显示反应结束。用水 (1 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (10 mL), 有机相依次用水、饱和食盐水洗, 干燥二氯甲烷, 减压蒸去有机相得到粗产品, 经柱层析纯化分离 (PET:EA=5:1) 得到标题化合物, 白色固体产品。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 9.01 (s, 1H), 8.01-8.03 (d, 1H), 7.37-7.51 (m, 4H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。

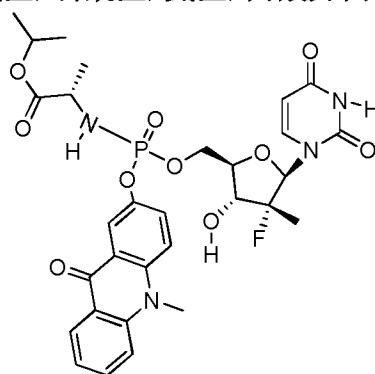
步骤 2、(2S)-2-(((9-甲基-9H-吡啶-3-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的制备

以 3-羟基-9-甲基-9H-吡啶、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.53 (s, 1H), 7.95-8.13 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.18-7.37 (m, 2H), 5.92-6.08 (m, 3H), 5.51-5.55 (m, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 4.24-2.32 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 5H), 1.10-1.27 (m, 12H)。

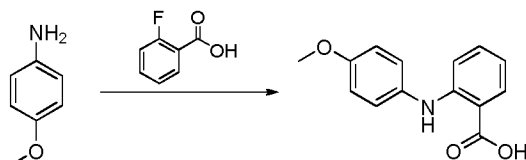
LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 633$ 。

实施例 14 (2S)-2-(((10-甲基-9-氧代-9,10-二氢吡啶-2-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、2-羟基-10-甲基-9-氧代-9,10-二氢吡啶的制备

1.1 2-(4-甲氧基苯基氨基)苯甲酸的制备



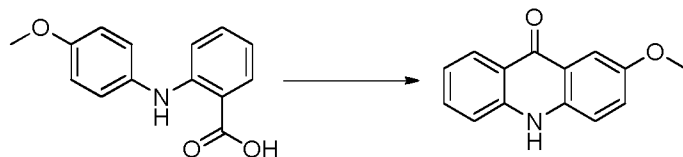
在反应瓶中, 将 2-氟苯甲酸 (1.68 g) 和对甲氧基苯胺 (1.23g) 溶解在 THF

(15mL)中, 室温下缓慢加入氨基锂 (460 mg), 在氮气保护下, 加热到 50℃ 搅拌 4 h, 反应结束。冷却至室温, 用水 (1 mL) 淬灭, 反应混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 和浓盐酸 (2 mL) 稀释, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 浓缩后得到粗产品, 加入异丙醇 (10 mL), 并加热到 65℃ 至固体完全溶解, 冷却到室温, 再加入水 (10 mL), 在冰浴下冷却, 过滤得到标题化合物, 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.90–7.93 (m, 1H), 7.37–7.39 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.97–7.02 (m, 3H), 6.71–6.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244$ 。

1.2 2-甲氧基-9-氧代-9,10-二氢吲哚的制备

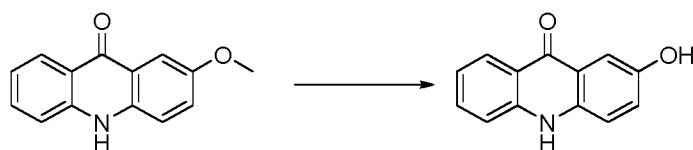


在反应瓶中, 将 2-(4-甲氧基苯胺基) 苯甲酸 (800 mg) 悬浮在 POCl_3 (10 mL) 中, 加热回流直到反应完成 (LC-MS 检测), 减压蒸去 POCl_3 ; 浓缩液中加入乙醇: 10% 的盐酸=8:1 (V:V) 溶液 (10mL), 加热回流 1h, 冷却到室温, 加入水 (10 mL), 有黄色固体析出, 过滤, 得到标题化合物, 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.77 (s, 1H), 8.22–8.24 (d, 1H), 7.40–7.73 (m, 5H), 7.22–7.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226$ 。

1.3 2-羟基-9-氧代-9,10-二氢吲哚的制备

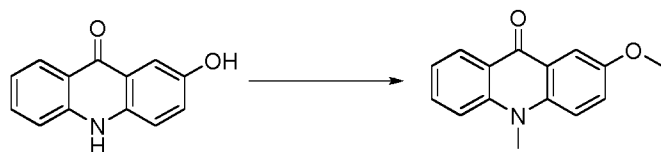


在反应瓶中, 将 2-甲氧基-9-氧代-9,10-二氢吲哚 (670 mg) 加到 40% HBr 水溶液 (13 mL) 中, 然后加热回流 24h, 反应结束, 冷却到室温, 过滤, 得到标题化合物, 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.64 (s, 1H), 8.18–8.20 (m, 1H), 7.68–7.69 (m, 1H), 7.45–7.56 (m, 3H), 7.17–7.27 (m, 2H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212$ 。

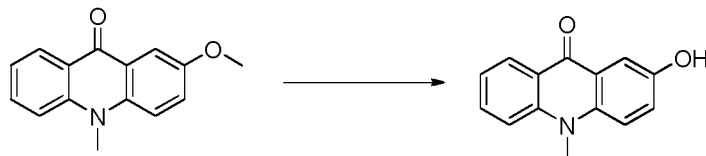
1.4 2-甲氧基-10-甲基-9-氧代-9,10-二氢吲哚的制备



在反应瓶中, 将 2-羟基-9-氧代-9,10-二氢吲哚 (211 mg) 溶解在 DMF (3 mL) 中, 于 0℃ 下, 加入 NaH (160 mg), 然后搅拌 30min, 再加入 MeI (0.18 mL), 至室温继续反应 30 min, 反应结束。用水 (1 mL) 淬灭, 混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 有机相依次用水、10% LiCl 水溶液及饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤后浓缩得到粗产品, 经硅胶柱色谱 (PE:EA=3:1) 纯化得到标题化合物, 黄色固体。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240$ 。

1.5 2-羟基-10-甲基-9-氧代-9,10-二氢吲哚的制备



在反应瓶中，将 2-甲氧基-10-甲基-9-氧代-9,10-二氢吡啶 (156 mg) 溶解在二氯甲烷 (3 mL)，干冰丙酮浴及氮气保护下，缓慢滴加 BBr_3 (0.125 mL)，滴毕，升至室温搅拌至 TLC 显示反应结束。用水 (1 mL) 淬灭，加入二氯甲烷 (10 mL)，有机相依次用水、饱和食盐水洗，干燥二氯甲烷，减压蒸去有机相得到粗产品，经柱层析分离 (PE:EA=5:1) 纯化得到标题化合物，黄色固体产品。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.69 (s, 1H), 8.29–8.31 (d, 1H), 7.67–7.79 (m, 4H), 7.26–7.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212$ 。

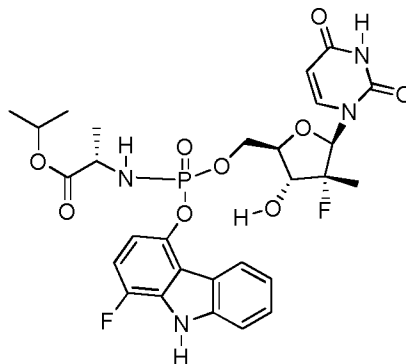
步骤 2、(2S)-2-(((10-甲基-9-氧代-9,10-二氢吡啶-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 2-羟基-10-甲基-9-氧代-9,10-二氢吡啶、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料，同实施例 1 的方法，制得标题化合物 (白色固体)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.53 (s, 1H), 8.32–8.34 (d, 1H), 8.13–8.14 (d, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.16 (t, 1H), 5.86–6.04 (m, 2H), 5.53–5.55 (d, 1H), 4.81–4.85 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 1.22–1.28 (m, 6H), 1.10–1.134 (m, 6H)。

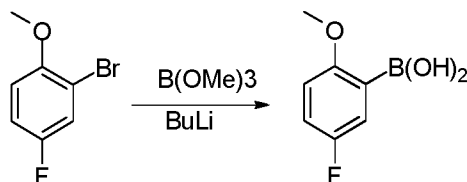
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 661$ 。

实施例 15 (2S)-2-(((1-氟-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、1-氟-4-羟基-9H-吡唑的制备

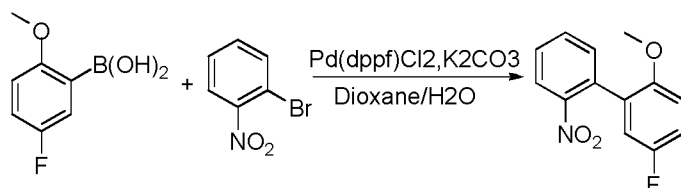
1.1 5-氟-2-甲氧基苯硼酸的制备



2-溴-4-氟苯甲醚 (5 g) 投于反应瓶中，然后加入无水 THF (80 mL)，冰浴、

氮气保护下缓慢滴加正丁基锂 (20 mL)，滴完，反应 1 h，再缓慢加入硼酸三甲酯 (5.5 mL)，室温搅拌 3h，TCL 监测，停止反应。反应液用 18 %的盐酸调至 pH 值至 1，然后加入乙酸乙酯 (200 mL)，饱和氯化钠水溶液，有机层水洗 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物，白色固体，粗产品可直接用于下一步反应。

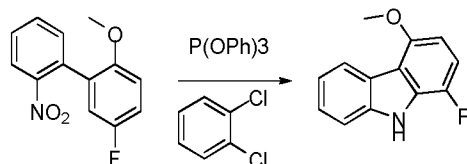
1.2 5-氟-2-甲氧基-2'-硝基联苯的制备



将 5-氟-2-甲氧基苯硼酸 (500 mg)，1-溴-2-硝基苯 (591 mg)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (215 mg)，碳酸钾 (811 mg) 投入反应瓶中，再加入 1,4-二氧六环 20 mL 和水 4 mL，氮气保护下加热至 90℃ 搅拌 1.5 h，TCL 监测，停止反应。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL)，饱和氯化钠水溶液 (50 mL)，用分液漏斗来萃取，有机层水洗 3 次，合并有机相，无水硫酸钠来干燥，浓缩得到粗品，粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:1-50:1) 得到标题化合物，淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.99–8.01 (d, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.63–7.65 (m, 1H), 7.50–7.53 (m, 1H), 7.23–7.28 (m, 2H), 7.03–7.07 (m, 1H), 3.60 (s, 3H)。

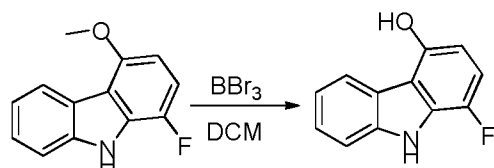
1.3 1-氟-4-甲氧基-9H-吡啶的制备



将 5-氟-2-甲氧基-2'-硝基联苯 (1 g)，投入反应瓶中，再加入三苯基膦 (2.1 g)，1,2-二氯苯 (10 mL)，氮气保护下搅拌加热至 190℃ 过夜。TLC 监测，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯= 80:1 到 30:1) 纯化得到标题化合物，白色固体。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216$ 。

1.4 1-氟-4-羟基-9H-吡啶的制备



在反应瓶中，将 1-氟-4-甲氧基-9H-吡啶 (250 mg) 溶解在二氯甲烷 (5 mL)，在干冰丙酮浴及氮气保护下，慢慢滴加 BBr_3 (0.22 mL)，滴毕，升至室温搅拌至 TLC 显示反应结束。用水 (1 mL) 淬灭，加入二氯甲烷 (20 mL)，有机相依次用水、饱和食盐水洗，干燥二氯甲烷，减压蒸去有机相得到粗产品，经柱层析分离 (PET:EA=5:1) 纯化后得到标题化合物，白色固体。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202$ 。

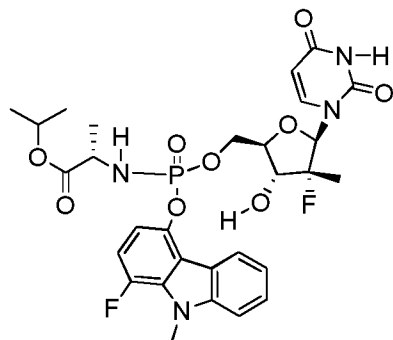
步骤 2、2S)-2-(((1-氟-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 1-氟-4-羟基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物, 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.96-11.96 (m, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.26-8.29 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.15-7.33 (m, 3H), 6.32-6.38 (m, 1H), 5.96-5.98 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.90-4.93 (m, 1H), 4.38-4.54 (m, 2H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.91-3.92 (m, 2H), 1.05-1.14 (m, 12H)。

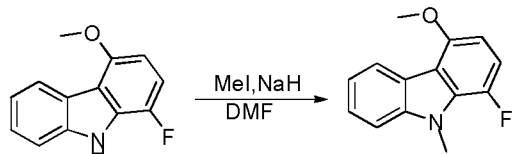
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 637$ 。

实施例 16 (2S)-2-(((1-氟-9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



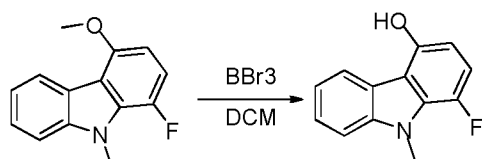
步骤 1、1-氟-4-羟基-9-甲基-9H-吡唑的制备

1.1 1-氟-4-甲氧基-9-甲基-9H-吡唑的制备



将 1-氟-4-甲氧基-9H-吡唑 (200 mg), 投于反应瓶中, 冰浴搅拌下缓慢加入氢化钠 (45 mg), 加完, 继续反应 30 分钟, 然后再加入碘甲烷 (0.15 mL), 于室温下反应 1h。TLC 监测, 停止反应。反应液加水淬灭, 然后加入乙酸乙酯 (80 mL), 饱和氯化钠水溶液 50 mL, 分层, 有机层水洗 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物, 白色固体。

1.2 1-氟-4-羟基-9-甲基-9H-吡唑的制备



在反应瓶中, 将 1-氟-4-甲氧基-9-甲基-9H-吡唑 (190 mg) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 在干冰丙酮浴及氮气保护下, 滴加 BBr_3 (0.2 mL), 在 -78°C 搅拌 2h 后, 再室温继续搅拌反应 2h, 反应结束, 加入二氯甲烷 (10 mL), 用 1mL 饱和的碳酸氢钠溶液淬灭, 有机相依次用水饱和食盐水洗涤, 干燥有机层, 减压浓缩有机相得到粗产品, 经硅胶柱纯化 (PE:EA=5:1) 得到标题化合物, 白色固体。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 216$ 。

步骤 2、(2S)-2-(((1-氟-9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 1-氟-4-羟基-9-甲基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料，同实施例 1 的方法，制得标题化合物。

经 HPLC 进一步分离得到异构体 I (白色固体) 和异构体 II (白色固体)。

HPLC 条件：

仪器：SHIMADZU LC-6A；色谱柱：Shim-pack PREP-ODS(H) (250*20mm, 10um)；流速：12 mL/min；检测波长：220/254 nm；流动相：A 相：H₂O (0.1% FA) B 相：CH₃OH。

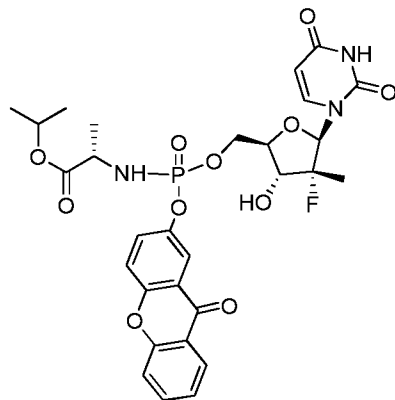
异构体 I：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.52 (s, 1H), 8.24-8.26 (d, 1H), 7.66-7.68 (d, 1H), 7.45-7.59 (m, 2H), 7.12-7.30 (m, 3H), 6.28-6.35 (m, 1H), 5.91-6.03 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.83-4.87 (t, 1H), 4.31-4.44 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.84-3.89 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 6H), 1.12-1.24 (m, 6H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 651$ 。

异构体 II：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.53 (s, 1H), 8.23-8.25 (d, 1H), 7.65-7.67 (d, 1H), 7.5-7.56 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 3H), 6.33-6.37 (m, 1H), 5.97-6.07 (m, 2H), 5.21-5.27 (m, 1H), 4.73-4.76 (t, 1H), 4.35-4.36 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 4H), 3.85-3.89 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 6H), 0.99-1.14 (m, 6H)。

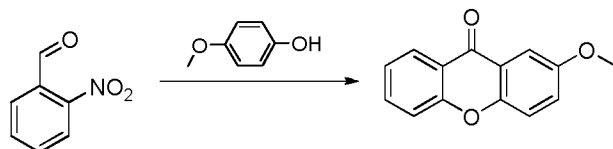
LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 651$ 。

实施例 17 (2S)-2-(((9-氧代-9H-氧杂蒽-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、2-羟基-9-氧代-9H-氧杂蒽的制备

1.1 2-甲氧基-9-氧代-9H-氧杂蒽的制备

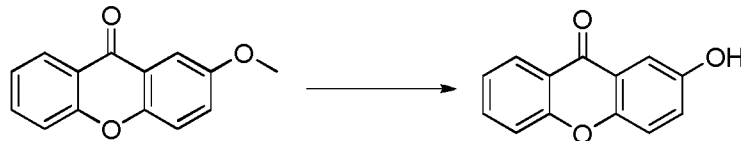


在反应瓶中，将 2-硝基苯甲醛 (1.5 g) 溶解在甲苯 (10mL) 中，室温下缓慢加

入对甲氧基苯酚(1.24 g), 氯化铜(66 mg), 三苯基膦(196 mg)和磷酸钾(4.6 g), 反应液暴露在空气中, 加热到 110°C 搅拌 24 h, TLC 显示反应结束, 冷却至室温, 过滤, 滤液用乙酸乙酯(150 mL)稀释, 有机相用水及饱和食盐水洗涤, 干燥, 除去有机相, 粗品经硅胶柱(PE:EA=10:1)纯化得到标题化合物, 淡黄色固体产品。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.17–8.20 (m, 1H), 7.83–7.90 (m, 1H), 7.60–7.65 (m, 2H), 7.53–7.55 (d, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)。

1.2 2-羟基-9-氧代-9H-氧杂蒽的制备



在反应瓶中, 将 2-甲氧基-9-氧代-9H-氧杂蒽(200 mg)溶解在二氯甲烷(5 mL)中, 干冰丙酮浴及氮气保护下, 滴加 BBr_3 (437 mg), 在 -78°C 搅拌 2h, 再于室温继续搅拌 2h, 反应结束, 加入 1mL 饱和的碳酸氢钠溶液及二氯甲烷(10 mL), 有机相依次用水、饱和食盐水洗涤, 干燥有机层, 减压浓缩有机相得到粗产品, 经硅胶柱纯化(PET:EA = 5:1)后得到标题化合物, 淡黄色固体产品。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.00 (s, 1H), 8.17–8.19 (m, 1H), 7.83–7.88 (m, 1H), 7.55–7.66 (m, 2H), 7.44–7.49 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H)。

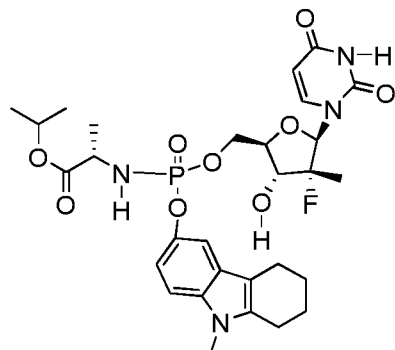
步骤 2、(2S)-2-(((9-氧代-9H-氧杂蒽-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 2-羟基-9-氧代-9H-氧杂蒽、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物(白色固体)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.54 (s, 1H), 8.24–8.27 (d, 1H), 7.93–8.05 (m, 2H), 7.73–7.82 (m, 3H), 7.54–7.84 (m, 2H), 6.27–6.28 (m, 1H), 5.94–6.13 (m, 2H), 5.60–5.62 (m, 1H), 4.86–4.89 (t, 1H), 4.31–4.49 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.89–3.93 (m, 2H), 1.28–1.34 (m, 6H), 1.15–1.20 (m, 6H)。

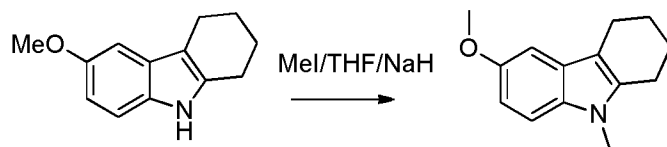
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 648$ 。

实施例 18 (2S)-2-(((9-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-咪唑-6-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



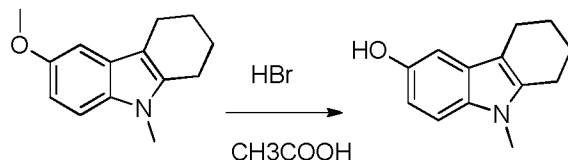
步骤 1、6-羟基-9-甲基-2, 3, 4, 9-1H-四氢咪唑的制备

1.1 6-甲氧基-9-甲基-2,3,4,9-1H-四氢吡啶的制备



在反应瓶中, 加入 6-甲氧基-2,3,4,9-1H-四氢吡啶 (2.5 g, 12 mmol) 及 THF (20 mL), 溶解后冷却至 -10°C , 缓慢加入 NaH (1.5 g, 36 mmol), 加毕, 搅拌 30 分钟后, 再加碘甲烷 2.5 mL, 加毕, 至室温反应 30 分钟, 再加热到 50°C , 反应 1.5 小时, 反应结束, 冷却至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 制备色谱纯化, PET: EA=10%, 得到标题化合物, 白色固体。

1.2 6-羟基-9-甲基-2,3,4,9-1H-四氢吡啶的制备



在反应瓶中, 加入上述步骤 1.1 制得的化合物 6-甲氧基-9-甲基-2,3,4,9-1H-四氢吡啶 (0.7 g, 3.2 mmol), 40% HBr 水溶液和乙酸各 10 mL, 加热到 110°C , 反应 6 小时, 原料基本反应完全, 冷却到室温, 加水和乙酸乙酯萃取, 浓缩, 制备色谱纯化, PET: EA=10%, 得到标题化合物, 黄色固体。

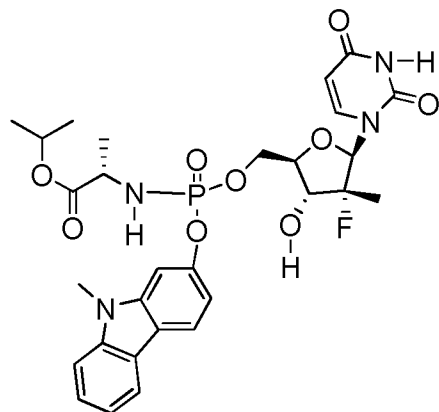
步骤 2、(2S)-2-(((9-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-6-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

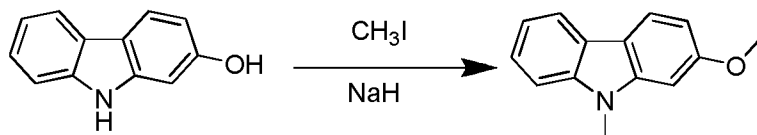
以 6-羟基-9-甲基-2,3,4,9-1H-四氢吡啶、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ ppm: 11.48 (s, 1H), 7.49–6.90 (m, 4H), 6.04–5.97 (m, 2H), 5.90–5.81 (m, 1H), 5.49–5.41 (m, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.38–4.33 (m, 1H), 4.22–4.20 (m, 1H), 4.02–3.99 (m, 1H), 3.82–3.79 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.69 (m, 4H), 1.84–1.77 (m, 4H), 1.27–1.22 (m, 6H), 1.19–1.13 (m, 6H)。

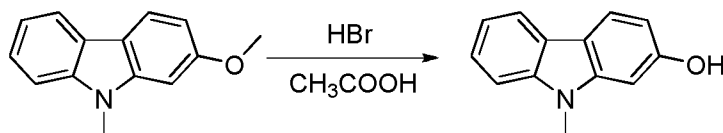
ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 659.2$ 。

实施例 19 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡啶-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



步骤 1、2-羟基-9-甲基-9H-吡啶的制备**1.1 2-甲氧基-9-甲基-9H-吡啶的制备**

将 2-羟基-9H-吡啶 (915 mg, 5 mmol), THF (15 mL) 加入反应瓶中, 在 0 °C 条件下, 分批加入 NaH (130 mg, 20 mmol), 反应 30 min, 再加入碘甲烷 (568 mg, 20 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液, 于 30 °C 反应过夜 (约 10 h)。TLC 监测反应完毕, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 硅胶柱纯化, 得到标题化合物。

1.2 2-羟基-9-甲基-9H-吡啶的制备

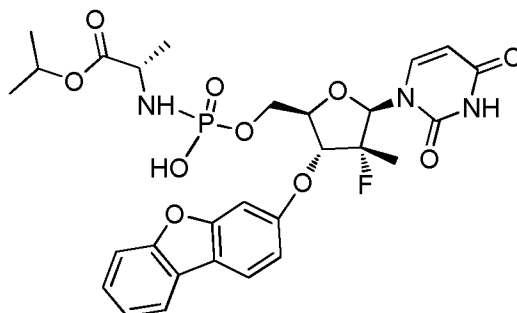
将 2-甲氧基-9-甲基-9H-吡啶 (730 mg) 加入到反应瓶中, 加入 40% HBr 水溶液和冰乙酸, 于 105 °C 反应 24 h 后, TLC 监测反应完毕。将反应液加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取 3 次, 硅胶柱纯化。得到标题化合物。

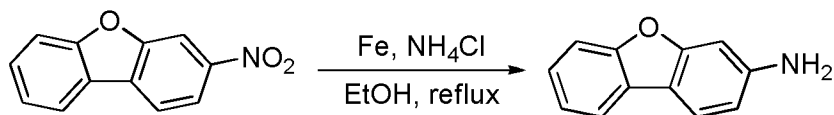
步骤 2、(2S)-2-(((9-甲基-9H-吡啶-2-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 2-羟基-9-甲基-9H-吡啶、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.45 (s, 1H), 8.10-8.11 (d, 1H), 7.95-7.97 (d, 1H), 7.60-7.61 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 6.05-6.07 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.83-4.89 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 1H), 3.92-4.14 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 5H), 1.25-1.26 (m, 6H), 1.11-1.14 (m, 6H)。

ESI-MS *m/z*: [M+H]⁺ = 633.3。

实施例 20 (2S)-2-(((二苯并[*b*, *d*]呋喃-3-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯**步骤 1、3-羟基-二苯并[*b*, *d*]呋喃的制备****1.1 3-氨基-二苯并[*b*, *d*]呋喃的制备**

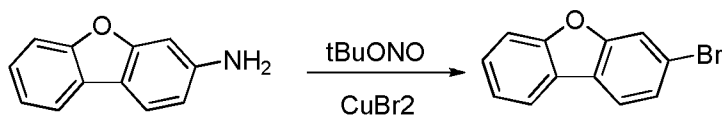


将 3-硝基二苯并呋喃(4 g), 还原铁粉(5.26 g), 氯化铵(5 g)投于反应瓶中, 加入乙醇(150 mL), 于 90℃回流, 至 TLC 监测原料反应完全, 停止反应。冷却, 抽滤, 滤液减压浓缩后, 经柱层析分离纯化, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.84–7.82 (m, 1H), 7.71–7.69 (d, 1H), 7.52–7.50 (m, 1H), 7.30–7.25 (m, 2H), 6.75–6.75 (d, 1H), 6.64–6.62 (m, 1H), 5.57 (s, 2H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 184$ 。

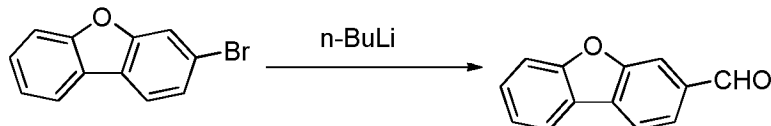
1. 23-溴-二苯并[b, d]呋喃的制备



将 3-氨基-二苯并[b, d]呋喃(1 g, 5.46 mmol)溶解于乙腈(10 mL), 冰浴条件下缓慢滴加亚硝酸特丁酯(731 mg, 7.10 mmol), 然后再慢慢加入溴化铜(1.46 g, 6.55 mmol), 加毕, 反应液至 50℃搅拌反应 1 个小时, 反应结束, 原料反应完, 加水(1 mL)淬灭, 过滤, 滤液加入二氯甲烷(20 mL), 用水(40 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析纯化得到标题化合物, 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.16 (m, 1H), 8.11–8.13 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71–7.73 (d, 1H), 7.56–7.58 (m, 2H), 7.42–7.45 (m, 1H)。

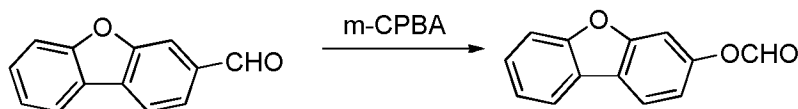
1.3 3-甲酰基-二苯并[b, d]呋喃的制备



将 3-溴-二苯并[b, d]呋喃(247 mg, 1 mmol)溶于无水四氢呋喃(3 mL), 于 -78℃缓慢滴加正丁基锂(0.6 mL), 加毕, 继续低温-78℃下搅拌 30 分钟, 然后再缓慢滴加 DMF(0.1 mL), 滴完, 升至室温搅拌 10 分钟, 反应结束, 滴加氯化胺水溶液(0.2 mL)淬灭, 硅胶柱纯化得到标题化合物, 黄色固体。

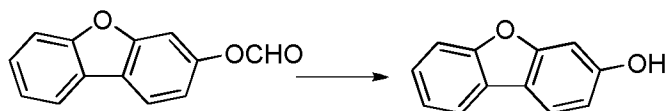
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.15 (s, 1H), 8.38–8.40 (d, 1H), 8.300 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98–7.98 (m, 1H), 7.79–7.82 (d, 1H), 7.65–7.66 (m, 1H), 7.47–7.49 (m, 1H)。

1.4 3-甲酰氧基-二苯并[b, d]呋喃的制备



将 3-甲酰基-二苯并[b, d]呋喃(160 mg, 0.81 mmol)溶解于无水二氯甲烷(4 mL)中, 然后室温条件下慢慢加入间氯过氧苯甲酸(m-CPBA), 加毕, 反应液在室温下搅拌过夜至反应结束。然后加入水(2 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液(4 mL), 二氯甲烷(20 mL), 萃取, 过滤干燥, 浓缩得标题化合物, 黄色固体。

1.5 3-羟基-二苯并[b, d]呋喃的制备



将 3-甲酰氧基-二苯并[*b*, *d*]呋喃(130 mg, 0.6 mmol)溶解于甲醇(3 mL)中, 然后缓慢加入 5%氢氧化钠水溶液(3 mL), 加毕, 于室温反应 30 分钟, 反应结束, 用 2N 的盐酸调节 pH 值至 2, 用二氯甲烷萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=50: 1)得到标题化合物, 白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.94 (s, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.58-7.60 (d, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.01-7.02 (d, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H)。

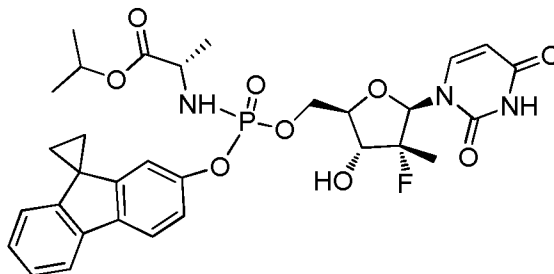
步骤 2、(2S)-2-(((二苯并[*b*, *d*]呋喃-3-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的制备

以 3-羟基-二苯并[*b*, *d*]呋喃、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.51 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 7.68-7.71 (d, 1H), 7.60-7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.17-6.18 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.56-5.59 (d, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 6H), 1.09-1.12 (m, 6H)。

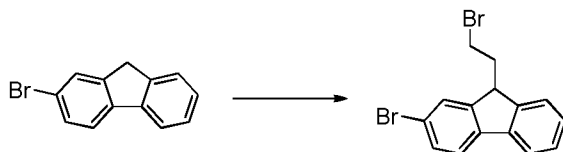
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620$ 。

实施例 21(2S)-2-(((螺[环丙烷-1,9'-茱]-2'-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、2'-羟基螺[环丙烷-1,9'-茱]的制备

1.1 2-溴-9-(2-溴乙基)-9H-茱的制备

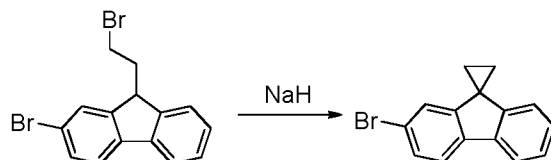


在反应瓶中, 将 2-溴茱(2 g)溶解在 THF (10 mL)中, 于-78°C缓慢加入 LiHMDS (六甲基二硅基胺基锂) (9.8 mL), 加完并搅拌 1 h, 然后至 0°C。将上述混合物缓慢加入到 1, 2-二溴乙烷 (10.5 g) 的 THF (10 mL) 溶液中, 反应混合物在 0°C 下继续反应 1 h, TLC 显示反应结束, 用甲醇(1 mL)淬灭, 除去溶剂, 粗品经硅胶柱色谱(PE: EA=100:1)纯化得到标题化合物, 黄色固体产品。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.83-7.91 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 2H),

7.37-7.41 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H)。

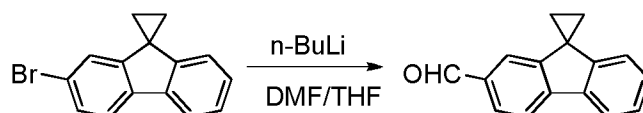
1.2 2'-溴螺[环丙烷-1,9'-茚]的制备



在反应瓶中, 将 2-溴-9-(2-溴乙基)-9H-茚 (1.1 g) 溶解在 DMF (5 mL) 中, 于 0°C 缓慢加入 NaH (248 mg), 然后至室温下反应 12 h。TLC 显示反应结束, 用饱和 NH_4Cl (1 mL) 溶液淬灭, 加入 EA (20 mL) 稀释, 并依次用 10% 的 LiCl 溶液 (5 mL $\times$ 3)、饱和食盐水 (5 mL) 洗, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去乙酸乙酯, 粗品经硅胶柱色谱 (PE: EA=50:1) 纯化得到标题化合物, 黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.87-7.95 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H)。

1.3 2'-甲酰基螺[环丙烷-1,9'-茚]的制备



在反应瓶中, 将 2'-溴螺[环丙烷-1,9'-茚] (500 mg) 溶解在 THF (5 mL) 中, 在 -78°C 与氮气保护下, 缓慢加入正丁基锂 (0.86 mL), 维持此温度下反应 1 h; 然后加入 DMF (0.5 mL), 停止冷却, 自然升温至室温, 并 TLC 显示反应结束, 用饱和 NH_4Cl (1 mL) 溶液淬灭, 加入 EA (20 mL) 稀释, 并依次用 10% 的 LiCl 溶液 (5 mL $\times$ 2), 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 粗品用硅胶柱色谱 (PET: EA= 30:1) 纯化得到标题化合物, 黄色固体。

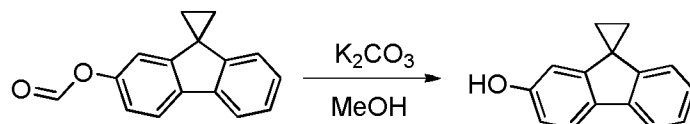
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.03 (s, 1H), 8.16-8.18 (d, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.766 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H)。

1.4 2'-甲酰氧基螺[环丙烷-1,9'-茚]的制备



在反应瓶中, 将 2'-甲酰基螺[环丙烷-1,9'-茚] (210 mg) 溶解在 DCM (二氯甲烷) (10 mL) 中, 室温下缓慢加入 m-CPBA (328 mg) (间氯过氧苯甲酸), 然后在 25°C 下反应 3 h, 至 TLC 显示反应结束。再加入 DCM (20 mL) 稀释, 并依次用饱和的 NaHCO_3 溶液 (5 mL $\times$ 2), 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去 DCM, 得到标题化合物, 黄色固体, 直接用于下一步反应。

1.5 2'-羟基螺[环丙烷-1,9'-茚]的制备



在反应瓶中, 将 2'-甲酰氧基螺[环丙烷-1,9'-茛] (260 mg) 溶解在 MeOH/H₂O (3 mL/1 mL) 中, 室温下缓慢加入 K₂CO₃ (303 mg), 然后在 50°C 下反应 1.5 h, 至 TLC 显示反应结束。减压除去甲醇, 用 EA (20 mL) 稀释, 并依次用 H₂O (5 mL × 2), 饱和食盐水 (5 mL) 洗, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去 EA, 粗品经硅胶柱色谱 (PE: EA= 15 :1) 纯化得到标题化合物, 淡黄色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.48 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.08-7.29 (m, 3H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.52-6.53 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 2H)。

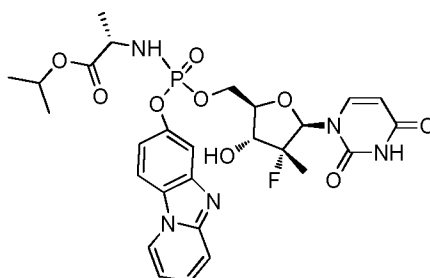
步骤 2、(2S)-2-(((螺[环丙烷-1,9'-茛]-2'-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以 2'-羟基螺[环丙烷-1,9'-茛]、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.44 (s, 1H), 7.88-7.91 (s, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.17-7.36 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.07-6.13 (m, 2H), 5.93 (br, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.25-4.27 (m, 1H), 4.0-4.04 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 4H), 1.23-1.28 (m, 6H), 1.13-1.15 (m, 6H)。

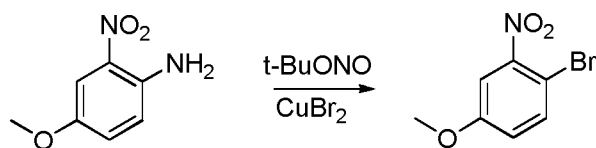
LC-MS *m/z*: [M+H]⁺ = 644。

实施例 22 (2S)-2-(((吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



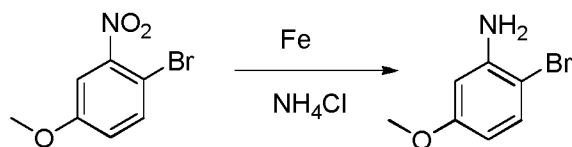
步骤 1、7-羟基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑的制备

1.1 1-溴-4-甲氧基-2-硝基苯的制备



4-甲氧基-2-硝基苯胺 (1.68 g) 溶解于乙腈 (30 mL) 中, 然后在冰浴温度下慢慢滴加亚硝酸叔丁酯 (1.34 g), 再将溴化铜 (2.67 g) 慢慢加入到反应瓶中, 反应液在氮气保护下加热到 80°C 反应 2 小时, 反应结束, 减压浓缩, 经硅胶柱色谱纯化 (PE: EA=20:1) 得标题化合物, 黄色固体。

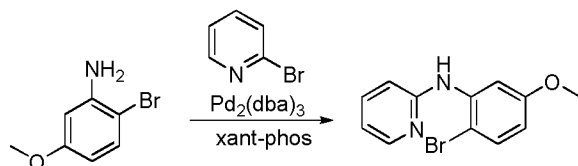
1.2 2-溴-5-甲氧基苯胺的制备



将 1-溴 4-甲氧基-2-硝基苯 (2.1 g) 溶解于甲醇 (10 mL), 然后加入铁粉 (1.5 g), 再向反应液中加入浓盐酸 (2 mL), 反应液回流 2 h 后, 冷却到室温, 加入碳酸钠固体直到没有气泡冒出, 用 EA 萃取, EA 层用饱和食盐水洗, 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 粗产品经硅胶柱色谱分离 (PE: EA=20:1) 纯化得到标题化合物, 淡黄色的油状物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 202$ 。

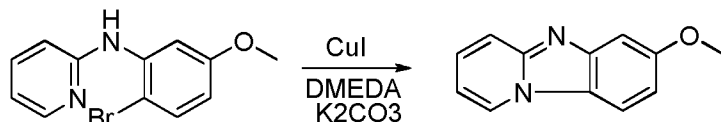
1.3 N-(2-溴-5-甲氧基苯基)吡啶基-2-胺的制备



将 2-溴-5-甲氧基苯胺 (1.2 g) 溶解于无水二氧六环 (6 mL), 加入 2-溴吡啶 (0.68 mL), 三(二亚苄基丙酮)二钯 ($Pd_2(dba)_3$, 100 mg), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (Xant-phos, 50 mg) 和碳酸铯 (2.87 g), 加毕, 反应液在氮气保护下加热到 100°C 搅拌反应 3 小时, 反应结束, 减压除去溶剂, 直接硅胶柱色谱分离 (PET: EA=30:1) 得到标题化合物, 淡黄色油状产品。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 280$ 。

1.4 7-甲氧基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑的制备

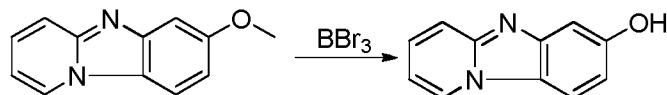


将 N-(2-溴-5-甲氧基苯基)吡啶基-2-胺 (1 g) 溶解于无水乙腈 (10 mL) 中, 然后加入碳酸钾 (590 mg), N,N'-二甲基乙二胺 (315 mg) 和碘化亚铜 (68 mg), 反应液在氮气保护下加热到 80°C 反应过夜, 反应结束, 过滤, 将滤液减压浓缩, 浓缩液直接硅胶柱色谱分离得到标题化合物, 黄色固体。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 9.06–9.08 (d, 1H), 8.23–8.25 (d, 1H), 7.66–7.68 (d, 1H), 7.56–7.58 (m, 1H), 7.31–7.32 (d, 1H), 7.01–7.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 199$ 。

1.5 7-羟基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑的制备



将 7-甲氧基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑 (210 mg) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 冷却到 -78°C, 然后慢慢加入三溴化硼 (550 mg), 加毕, 在室温条件下反应 1 小时, 反应结束后, 用冰水淬灭, 然后加入甲醇 (5 mL), 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物, 淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.55 (br, 1H), 8.95–8.97 (d, 1H), 8.07–8.09 (d, 1H), 7.45–7.57 (m, 2H), 7.05–7.06 (d, 1H), 6.91–6.94 (m, 1H), 6.84–6.86 (m, 1H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185$ 。

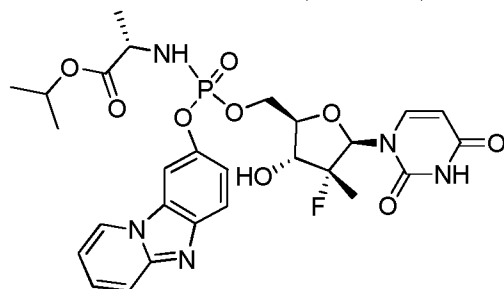
步骤 2、(2S)-2-(((吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的制备

以 7-羟基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料,同实施例 1 的方法,制得标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.51 (br, 1H), 9.07–9.09 (d, 1H), 8.30–8.32 (d, 1H), 7.55–7.68 (m, 4H), 7.22–7.25 (m, 1H), 7.01–7.04 (m, 1H), 5.92–6.14 (m, 3H), 5.51–5.57 (m, 1H), 4.82–4.85 (m, 1H), 4.28–4.38 (m, 2H), 4.02–4.04 (m, 1H), 3.80–3.89 (m, 2H), 1.19–1.28 (m, 6H), 1.12–1.15 (m, 6H)。

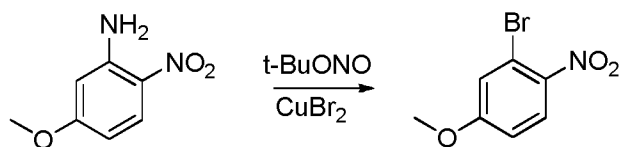
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620$ 。

实施例 23 (2S)-2-(((吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-8-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



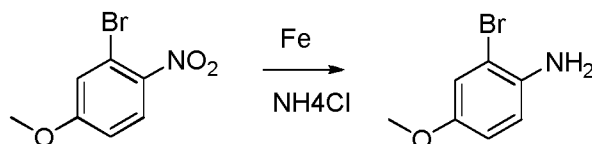
步骤 1、8-羟基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑的制备

1.1 2-溴 4-甲氧基-1-硝基苯的制备



将 5-甲氧基-2-硝基苯胺 (3 g) 溶解于乙腈 (30 mL) 中,然后在冰浴温度下缓慢滴加亚硝酸叔丁酯 (2.78 mL),再将溴化铜 (4.7 g) 缓慢加入到反应瓶中,反应液在氮气保护下加热到 65℃ 反应 2 小时,反应结束,直接减压蒸除溶剂,经柱层析分离纯化得到标题化合物。

1.2 2-溴-4-甲氧基苯胺的制备



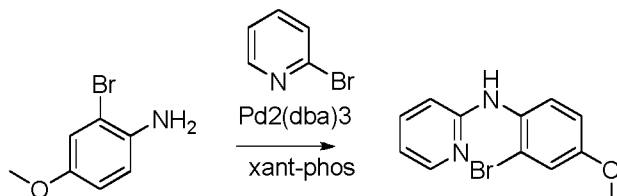
将 2-溴 4-甲氧基-1-硝基苯 (4.3 g) 溶解于乙醇 (15 mL),然后加入铁粉 (4 g) 和氯化铵 (7.8 g),最后加入水 (15 mL),反应液置于 90℃ 反应 3 个小时,反应结束,将反应液冷却到室温,滤出固体,并用二氯甲烷洗涤滤饼,滤液用二

氯甲烷萃取，饱和食盐水洗涤，干燥，经柱层析分离纯化得到标题化合物，棕色油状物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.69–6.96 (m, 1H), 6.67–6.74 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202$ 。

1.3 N-(2-溴-4-甲氧基苯基)吡啶基-2-胺的制备

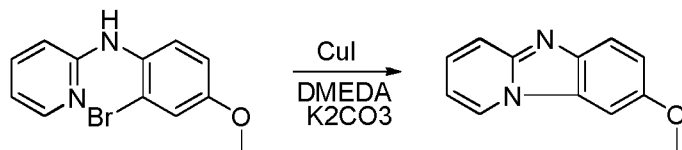


将 2-溴-4-甲氧基苯胺 (1.2 g) 溶解于无水二氧六环 (6 mL)，加入 2-溴吡啶 (0.68 mL)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (100 mg)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (50 mg) 和碳酸铯 (2.87 g)，加毕，反应液在氮气保护下加热到 100℃ 搅拌反应 3 小时，反应结束，减压浓缩。残留物直接经硅胶柱分离得到标题化合物，黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.13 (s, 1H), 7.99–8.00 (m, 1H), 7.46–7.54 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.93–6.94 (m, 1H), 6.63–6.66 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280$ 。

1.4 8-甲氧基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑的制备

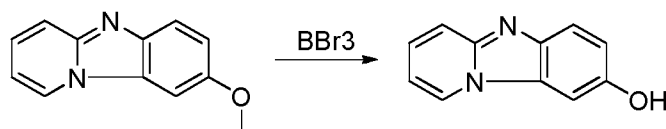


将 N-(2-溴-4-甲氧基苯基)吡啶基-2-胺 (1 g) 溶解于无水乙腈 (10 mL) 中，然后加入碳酸钾 (590 mg)，N,N'-二甲基乙二胺 (315 mg) 和碘化亚铜 (68 mg)，反应液在氮气保护下加热到 80℃ 反应过夜，反应结束，滤出固体，滤液减压浓缩，浓缩液直接经硅胶柱分离得到标题化合物，黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.98–9.00 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68–7.71 (d, 1H), 7.58–7.60 (m, 1H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.11–7.14 (m, 1H), 6.92–6.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 199$ 。

1.5 8-羟基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑的制备



将 8-甲氧基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑 (100 mg) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中，冷却到 -78℃，然后慢慢加入三溴化硼 (0.096 mL)，加毕，在室温条件下反应 1 小时，反应结束后，用冰水淬灭，然后加入甲醇 (5 mL)，用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物，淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.54 (s, 1H), 8.84–8.86 (d, 1H),

7.60–7.62 (d, 1H), 7.54–7.55 (m, 2H), 7.38–7.40 (m, 1H), 7.01–7.04 (d, 1H), 6.85–6.88 (m, 1H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 185$ 。

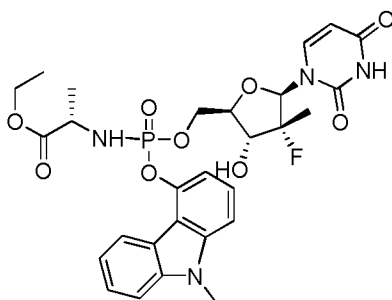
步骤 2、(2S)-2-(((吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的制备

以 8-羟基-吡啶并[1,2a]苯并咪唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料,同实施例 1 的方法,制得标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.50 (s, 1H), 8.98–8.99 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77–7.80 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.40–7.43 (m, 1H), 6.97–6.99 (m, 1H), 6.07–6.13 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 5.51–5.55 (m, 1H), 4.80–4.84 (m, 1H), 4.41–4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.88–4.02 (m, 1H), 3.82–3.86 (m, 2H), 1.21–1.26 (m, 6H), 1.08–1.11 (m, 6H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 620$ 。

实施例 24 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸乙酯

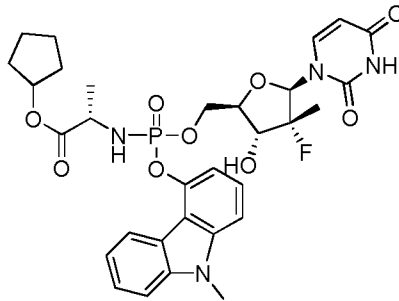


以实施例 2 步骤 1 制备的 4-羟基-9-甲基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸乙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料,同实施例 1 的方法,制得目标化合物。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.46 (s, 1H), 8.20–8.23 (d, 1H), 7.61–7.63 (m, 1H), 7.40–7.50 (m, 4H), 7.17–7.24 (m, 2H), 6.24–6.32 (m, 1H), 5.90–6.05 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.83–4.89 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.92–3.93 (m, 2H), 3.84–3.92 (m, 5H), 1.05–1.22 (m, 6H), 1.01–1.02 (m, 3H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 619$ 。

实施例 25 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸环戊酯



步骤 1、L-丙氨酸环戊酯盐酸盐的合成

称取 L-丙氨酸 (8.9g, 100mmol) 投入 250mL 圆底烧瓶中, 加入环戊醇 20ml, 在冰浴条件下, 缓慢加入二氯亚砷 (11.9g, 100mmol), 缓慢升温至室温, 在室温下反应过夜, 浓缩, 加入异丙醚, 在 -10℃ 条件下打浆, 析出大量白色固体, 过滤, 得到标题化合物。

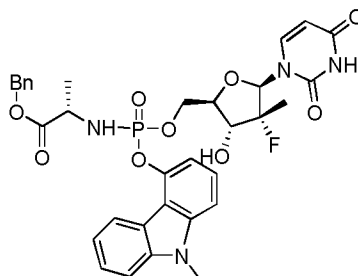
步骤 2、(2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸苄酯

以实施例 2 步骤 1 制备的 4-羟基-9-甲基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸环戊酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2' R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得目标化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.15 (s, 1H), 8.21-8.24 (d, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.16-7.21 (m, 2H), 6.22-6.26 (m, 1H), 6.04-6.18 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.02-5.17 (m, 1H), 4.44-4.45 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.01-4.02 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 5H), 1.25-1.28 (m, 6H), 1.21-1.22 (m, 8H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 659$ 。

实施例 26 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸苄酯



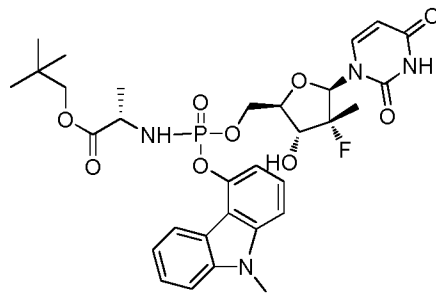
以实施例 2 步骤 1 制备的 4-羟基-9-甲基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸苄酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2' R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得目标化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.508 (s, 1H), 8.22-8.25 (d, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 3H), 6.36-6.40 (m, 1H), 5.90-6.04 (m, 2H), 4.83-5.15 (m, 3H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 1.24-1.26 (m, 6H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 681$ 。

实施例 27 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二

氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊酯



步骤 1、L-丙氨酸新戊酯盐酸盐的合成

以 L-丙氨酸和新戊醇为原料, 同实施例 25 步骤 1 的方法, 制得标题化合物。

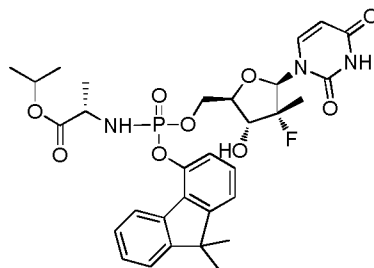
步骤 2、(2S)-2-(((9-甲基-9H-吡唑-4-基氧基)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊酯

以实施例 2 步骤 1 制备的 4-羟基-9-甲基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸新戊酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得目标化合物。

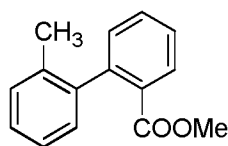
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.48 (s, 1H), 8.22-8.24 (d, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 2H), 6.29-6.33 (m, 1H), 5.91-5.98 (m, 1H), 5.20-5.22 (s, 1H), 4.46-4.47 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 4H), 3.80-3.87 (m, 2H), 1.24-1.28 (m, 6H), 1.22-1.23 (m, 9H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 661$ 。

实施例 28 (2S)-2-(((9,9-二甲基-9H-芴-4-基氧基)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



步骤 1、2'-甲基联苯-2-甲酸甲酯的合成

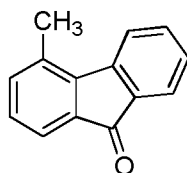


称取 2-甲基苯硼酸(1g, 7.35mmol), 邻碘苯甲酸甲酯(1.75g, 6.7mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0.47g, 0.67mmol), 碳酸铯(2.8g, 20mmol)投于 250mL 的茄形瓶中, 然后加入 1,4-二氧六环 50 mL 和水 5 mL, 氮气保护下 90 °C 反应 1.5 h, 反应结束后, 加入乙酸乙酯(100 mL), 饱和氯化钠水溶液(50 mL), 用分液漏斗来萃取, 水洗 3 遍, 然后收集有机相, 用无水硫酸钠来干燥, 过滤、浓缩, 柱层析

纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 227$ 。

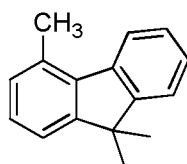
步骤 2、4-甲基-9-茚酮的合成



称取步骤 1 所得物 2'-甲基联苯-2-羧酸甲酯 (1g, 4.42mmol), 投于 100mL 的茄形瓶中, 然后加入浓硫酸 2mL, 室温搅拌 1.5 h, 停止反应, 将反应液倒入冰水中, 加入饱和碳酸钠溶液, 调节 PH 值至中性, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 用分液漏斗来萃取, 水洗 3 遍, 然后收集有机相, 用无水硫酸钠来干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 195$ 。

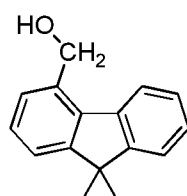
步骤 3、4,9,9-三甲基-9-茚的合成



在 50mL 的单口瓶中, 氩气置换 3 次, 量取二甲基锌甲苯溶液 (30mL, 30mmol), -50°C 的条件下加四氯化钛 (3.5mL, 60mmol) 搅拌 1 小时, 再将步骤 2 所得物 4-甲基-9-茚酮 (1.94g, 10mmol) 加到 2mL 二氯甲烷中, 缓慢滴入单口瓶中, 反应完全后, 倒入冰水中淬灭, 加入乙酸乙酯 (500 mL), 用分液漏斗来萃取, 水洗 3 遍, 然后收集有机相, 用无水硫酸钠来干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 209$ 。

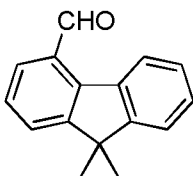
步骤 4、9,9-二甲基-4-羟甲基-9H-茚



在 100mL 的单口瓶中, 加入步骤 3 所得物 4,9,9-三甲基-9-茚 (1.1g, 5mmol)、四氯化碳 5mL、NBS (1g, 5.6mmol) 和偶氮二异丁腈 (AIBN, 700mg, 4.2mmol), 加热回流过夜, 加入乙酸乙酯 (500 mL), 用分液漏斗来萃取, 水洗 3 遍, 然后收集有机相, 用无水硫酸钠来干燥, 浓缩得到粗品。将所得粗品投入 250mL 的单口瓶中, 加入碳酸钾 (910mg, 6.6mmol)、水 20mL 和 1,4-二氧六环 50mL, 加热到 90°C , 反应 3 小时, 反应完全, 加入乙酸乙酯 (500 mL), 用分液漏斗来萃取, 水洗 3 遍, 然后收集有机相, 用无水硫酸钠来干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 225$ 。

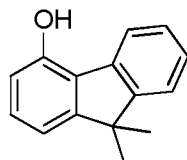
步骤 5、9,9-二甲基-4-甲酰基-9H-茚



将步骤4所得物9,9-二甲基-4-羟甲基-9H-芴(400mg, 1.7mmol)投入50mL的单口瓶中,加入二氯甲烷15mL,冰浴条件下加吡啶氯铬酸盐(PCC, 1.2g, 6mmol),反应完全后,加入乙酸乙酯(200 mL),用分液漏斗来萃取,水洗3遍,然后收集有机相,用无水硫酸钠来干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 223$ 。

步骤6、4-羟基-9,9-二甲基-9H-芴的合成



将步骤5所得物9,9-二甲基-4-甲酰基-9H-芴(200mg, 0.95mmol)投入50mL的单口瓶中,加入二氯甲烷15mL,冰浴下,加间氯过氧苯甲酸(mCPBA, 500mg, 3mmol),升至室温,室温搅拌过夜,反应完全后,加入乙酸乙酯(200 mL),用分液漏斗来萃取,有机相加10%硫代硫酸钠水溶液洗3遍,用无水硫酸钠来干燥,过滤,浓缩干燥后,加入15mL甲醇, KOH(56mg, 1mmol), 常温反应,反应完全后,加入乙酸乙酯(200 mL),用分液漏斗来萃取,水洗3遍,然后收集有机相,用无水硫酸钠来干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 211$ 。

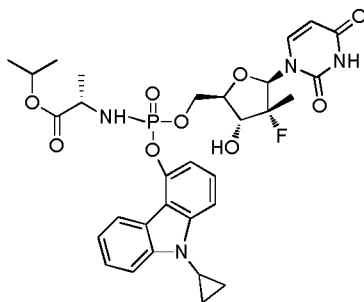
步骤7、(2S)-2-(((9,9-二甲基-9H-芴-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯

以步骤6所得物4-羟基-9,9-二甲基-9H-芴、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料,同实施例1的方法,制得目标化合物。

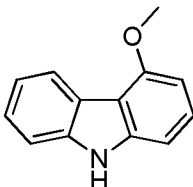
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.46 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.19-7.21 (m, 2H), 6.23-6.27 (m, 1H), 6.02-6.19 (m, 1H), 5.86-5.95 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.88-4.90 (m, 1H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.30-4.31 (m, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 2H), 1.05-1.22 (m, 18H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 659$ 。

实施例29 (2S)-2-(((9-环丙基-9H-吡啶-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯



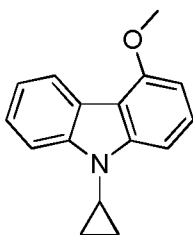
步骤 1、4-甲氧基-9H-吡啶的合成



称取 4-羟基吡啶 (9.1g, 50mmol), 碳酸钾 (6.9g, 50mmol) 投入 500ml 的三颈瓶中, 加入 250ml 丙酮, 在冰浴条件下, 缓慢加入硫酸二甲酯 (4.8ml, 50mmol), 室温下反应 2h, 反应结束后, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 有机相依次用水, 饱和食盐水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 198$.

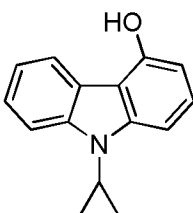
步骤 2、9-环丙基-4-甲氧基-9H-咔唑的合成



称取步骤 1 所得物 4-甲氧基-9H-吡唑(3.96g, 20mmol)、醋酸铜(4.0g, 20mmol)、环丙基硼酸(3.44g, 40mmol)和 DMAP(7.32g, 60mmol)投入 500ml 的茄形瓶中,加入 200ml 甲苯和 20ml 二(三甲基硅基)氨基钠(NaHMDS), 95℃反应 4h, 反应完全后, 加入乙酸乙酯(500 mL)稀释, 有机相依次用水, 饱和食盐水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 238$.

步骤 3、9-环丙基-4-羟基-9H-咪唑的合成



称取步骤 2 所得物 9-环丙基-4-甲氧基-9H-吡唑(1.19g, 5mmol)投入 250ml 的茄形瓶中, 加入 100ml 二氯甲烷, 在-50℃条件下, 缓慢加入 BBr_3 (7ml, 7.5mmol), 加毕, -20℃反应 4h, 反应完全后, 缓慢加入 200ml 水, 乙酸乙酯(500ml)萃取, 有机相依次用水, 饱和食盐水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 224$ 。

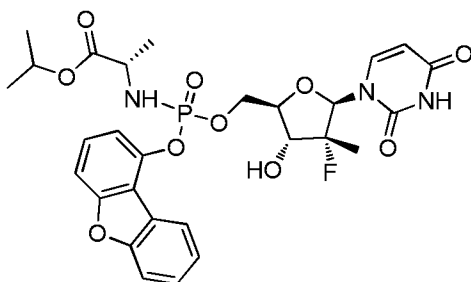
步骤 4、(2S)-2-(((9-环丙基-9H-吡唑-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

以步骤 3 所得物 9-环丙基-4-羟基-9H-吡唑、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料，同实施例 1 的方法，制得目标化合物。

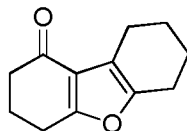
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.45 (s, 1H), 7.97-7.98 (d, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 3H), 6.20-6.22 (m, 1H), 6.18-6.20 (m, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.86-4.89 (m, 1H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.32-4.33 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 3.87-3.89 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.42-1.43 (m, 6H), 1.32 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.23-1.24 (m, 6H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 659$ 。

实施例 30 (2S)-2-(((二苯并[b, d]呋喃-1-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯

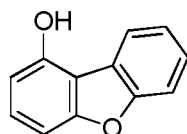


步骤 1、3, 4, 6, 7, 8, 9-六氢二苯并[b, d]呋喃-1(2H)-酮的制备



在 250mL 的三口瓶中，加入 1, 3-环己二酮 (11g, 0.1mol)，环己酮 (10g, 0.1mol)，二甲苯 100ml，对甲苯磺酸 0.45g (0.01mol)，加分水器，170℃回流 5h，反应完全后，冷却到室温，浓缩，柱层析纯化得标题化合物。

步骤 2、1-羟基二苯并[b, d]呋喃的制备



在 250mL 的单口瓶中，加入步骤 1 所得物 3, 4, 6, 7, 8, 9-六氢二苯并[b, d]呋喃-1(2H)-酮 5.2g (0.027mmol)、对异丙基甲苯 80mL，10%Pa/C3g，氮气保护下，170℃回流 18 小时，反应完全后，降温，过滤，浓缩，柱层析纯化得标题化合物。

步骤 3、(2S)-2-(((二苯并[b, d]呋喃-1-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯的制备

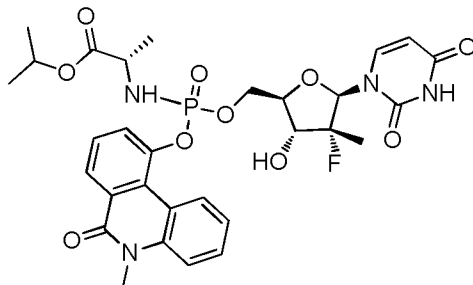
以步骤 2 所得物 1-羟基二苯并[b, d]呋喃、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸

盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料,同实施例1的方法,制得目标化合物。

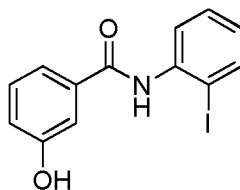
$^1\text{H NMR}$ ((300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.49(s, 1H), 8.43(m, 1H), 8.16(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.53-7.38(m, 5H), 6.34(m, 1H), 6.05(m, 1H), 5.89(m, 1H), 5.37(m, 1H), 5.19(m, 1H), 4.84(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.91(m, 2H), 1.26-1.10(m, 12H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620$ 。

实施例 31 (2S)-2-(((5-甲基-6-氧代-5,6-二氢菲啶-10-基氧基)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯

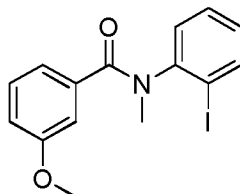


步骤 1、3-羟基-N-(2-碘苯基)苯甲酰胺的制备



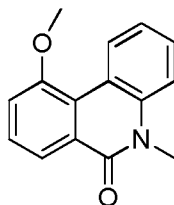
将间羟基苯甲酸(1g, 7.25mmol)溶于 20ML N,N-二甲基乙酰胺中, 0-4℃下滴加二氯亚砷(1.3g, 10.9mmol), 加毕, 室温反应 0.5h 后, 滴加邻碘苯胺(1.6g, 7.25mmol), 加毕, 室温下继续反应 3h, 反应完全后, 加水 and 乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

步骤 2、3-甲氧基-N-(2-碘苯基)-N-甲基苯甲酰胺的制备



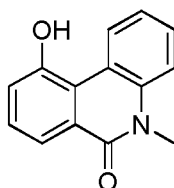
在 100mL 的单口瓶中, 加入步骤 1 所得物 3-羟基-N-(2-碘苯基)苯甲酰胺(0.5g, 1.47mmol)溶于 DMF, 冰浴下, 加 NaH(0.2g, 4.42mmol), 搅拌 0.5h 后, 加硫酸二甲酯 1.33g(10.5mmol), 加毕, 室温反应 2h, 反应完全, 冰浴下加水淬灭, 乙酸乙酯和水萃取, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

步骤 3、10-甲氧基-5-甲基菲啶-6(5H)-酮的制备



在 100mL 的单口瓶中, 加步骤 2 所得物 3-甲氧基-N-(2-碘苯基)-N-甲基苯甲酰胺 (0.5g, 1.36mmol), 溶于 DMF 20ml, 加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50mg, 0.22mmol), PPh_3 (70mg, 0.267mmol), K_2CO_3 (0.4g, 2.9mmol), 氮气置换三次, 160℃回流 3h, 反应完全后降温, 加水 and 乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

步骤 4、10-羟基-5-甲基菲啶-6(5H)-酮的制备



在 100mL 的单口瓶中, 加步骤 3 所得物 10-甲氧基-5-甲基菲啶-6(5H)-酮 (0.15g, 0.6mmol), $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}$ (40%, 5ml), 乙酸 5mL, 110℃反应, 反应完全后, 加水 and 乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得标题化合物。

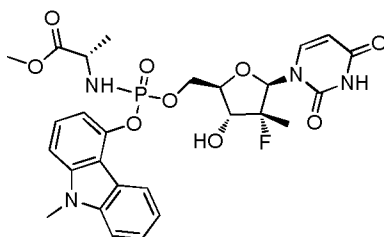
步骤 5、(2S)-2-(((5-甲基-6-氧代-5,6-二氢菲啶-10-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯

以步骤 4 所得物 10-羟基-5-甲基菲啶-6(5H)-酮、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得目标化合物。

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.47 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.8-7.3 (m, 6H), 6.39-6.30 (m, 1H), 5.80-6.06 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.05-1.25 (m, 12H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 661$ 。

实施例 32 (2S)-2-(((9-甲基-9H-吡啶-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸甲酯

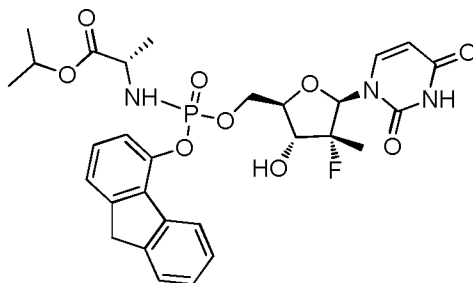


以实施例 2 步骤 1 所得物 4-羟基-9-甲基-9H-吡啶、三氯氧磷、L-丙氨酸甲酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料, 同实施例 1 的方法, 制得目标化合物。

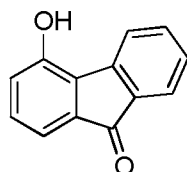
^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.47 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.24-6.32 (m, 1H), 5.90-6.05 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.83-4.89 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.92-3.93 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 1.05-1.25 (m, 6H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 605$ 。

实施例 33 (2S)-2-(((9H-芴-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯

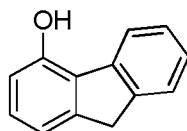


步骤 1、4-羟基-9H-芴-9-酮的制备



以实施例 28 步骤 2 所得物 4-甲基-9-芴酮为原料，同实施例 28 步骤 3、4、5 和 6 的方法制得标题化合物。

步骤 2、4-羟基-9H-芴的制备



在 100mL 的单口瓶中，加入步骤 1 所得物 4-羟基-9H-芴-9-酮 (200mg, 1.02mmol)，溶于甲醇 20ml，加 10%钯碳 20mg，氢气分为下室温反应过夜，反应完全后，过滤，浓缩，得标题化合物。

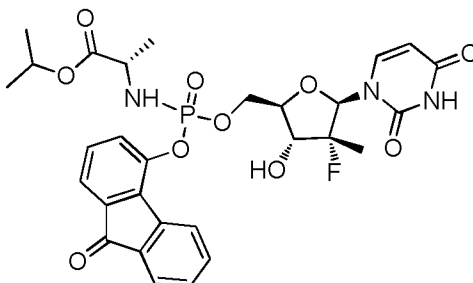
步骤 3、(2S)-2-(((9H-芴-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸甲酯

以步骤 2 所得物 4-羟基-9H-芴、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和 (2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料，同实施例 1 的方法，制得目标化合物。

^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.46 (s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.61-7.20 (m, 7H), 6.24-6.32 (m, 1H), 5.85-6.05 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 12H)。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 618.2$ 。

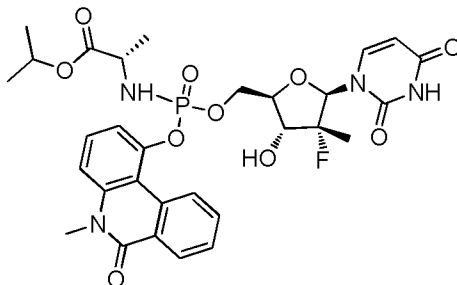
实施例 34 (2S)-2-(((9-氧代-9H-芴-4-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 磷酰基) 氨基) 丙酸异丙酯



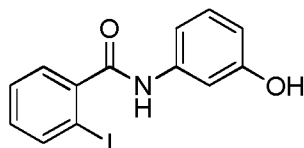
以实施例 33 步骤 1 所得物 4-羟基-9H-芴-9-酮、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料,同实施例 1 的方法,制得目标化合物。

^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.46 (s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.61-7.20 (m, 7H), 6.24-6.32 (m, 1H), 5.85-6.05 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.80(d, 2H), 1.05-1.25 (m, 12H)。
LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 632$ 。

实施例 35 (2S)-2-(((5-甲基-6-氧代-5,6-二氢菲啶-1-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯

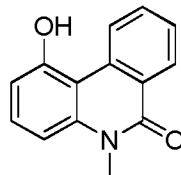


步骤 1、N-(3-羟基苯基)-2-碘苯甲酰胺的制备



于 500ml 的单口瓶中,加入间氨基苯酚 5g(45.9mmol),溶于 80ml THF 中,加入邻碘苯甲酸 14g(56.5mmol),EDCI13g(67.8mmol)和 DMAP1.3g(10.6mmol),室温搅拌过夜,反应完全后,浓缩,加入乙酸乙酯和水萃取,干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得标题化合物。

步骤 2、1-羟基-5-甲基菲啶-6(5H)-酮的制备



以步骤 1 所得物 N-(3-羟基苯基)-2-碘苯甲酰胺为原料,按照实施例 31 步骤 2、3 和 4 的方法制得标题化合物。

步骤 3、(2S)-2-(((5-甲基-6-氧代-5,6-二氢菲啶-1-基氧基) (((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯

以步骤 2 所得物 1-羟基-5-甲基菲啶-6(5H)-酮、三氯氧磷、L-丙氨酸异丙酯盐酸盐、五氟苯酚和(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基尿苷为原料,同实施例 1 的方法,制得目标化合物。

^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.50(s, 1H), 9.0 (d, 1H) 8.23(d, 1H), 7.8-7.20 (m, 5H), 6.40-6.30 (m, 1H), 5.82-6.06 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.40-4.25(m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.05-1.25 (m, 12H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 661$ 。

实验例 1 药理活性研究:

1. 实验材料

1.1 试剂:

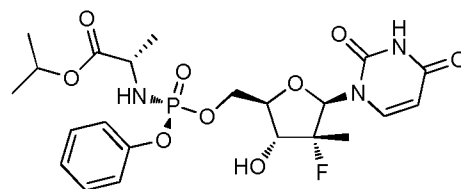
表 1. 试剂列表

试剂名称	供应商
DMEM 细胞培养基	Invitrogen
胎牛血清 (FBS)	Gibco
L-谷氨酰胺	Invitrogen
青霉素-链霉素溶液	Invitrogen
DPBS/Modified	Hyclone
胰蛋白酶/EDTA	Invitrogen
二甲基亚砜 (DMSO)	Sigma
Bright-Glo	Promega
细胞生长荧光滴定检测试剂	Promega

1.2 Huh7 1b 细胞系:

Huh7 1b 细胞系由上海药明康德新药开发有限公司提供, 为包含带有稳定的荧光素酶(Luc)报告子的 HCV 1b 复制子的 Huh7 细胞系。其通过基因重组技术将 HCV 非结构蛋白基因、neo (G418 抗性) 及荧光素酶报告基因克隆入 pBR 载体构建。然后将携带有 HCV 复制子的载体转染入 huh7 细胞, 通过 G418 抗性筛选, HCV 复制子可稳定复制且相关蛋白和荧光素酶在 huh7 细胞内稳定表达。该细胞模型用于抗 HCV 化合物体外筛选。通过检查荧光素酶的表达水平而测定化合物的抗 HCV 的活性。参见 Lohmann V, et al. 1999. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science. 285(5424): 110-113.

1.3 阳性对照药:



本发明实验例中使用的对照药结构为:

其为 WO 2008/121634 (PCT/US2008/058183) 实施例 25 的化合物, 即 (S)-2-[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧化-3, 4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-呋喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酸基氨基)-丙酸异丙酯 ((S)-2-[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-dioxo-3, 4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyl-tetrahydro-furan-2-ylmethoxy]-phenoxy-phosphorylamino}-propionic acid isopropyl ester)。

该化合物参照 J. Org. chem, 2011, 76, 8311-8319 中描述的方法制得并通过氢谱和质谱鉴定。

2. 实验步骤:

- 2.1 化合物准备：用POD 810全自动微孔板预处理系统(LabCyte公司，美国)将以上实施例制备的本发明的化合物加入到孔板中，化合物起始终浓度均为10 μ M，每个化合物做双复孔，3倍稀释10个点，DMSO终浓度0.5%；
- 2.2 细胞准备：分别种Huh7 1b细胞到96孔板，125 μ l体系， 8×10^3 个细胞/孔，37℃，5% CO₂培养箱培养细胞72小时；
- 2.3 细胞活性检测：每孔加30 μ l细胞生长荧光滴定检测试剂，37℃，5% CO₂培养箱培养细胞1小时，分光光度仪上检测荧光信号值，所得数据用于化合物细胞毒性计算；
- 2.4 Bright-Glo检测：每孔加100 μ l荧光素酶发光底物Bright-Glo，5分钟内用化学发光检测系统EnVision (PerkinElmer公司，美国)检测荧光信号值，所得数据用于化合物效力计算。
- 2.5 数据处理：使用如下公式将所得数据转换为细胞活力百分比(Viability%)：

$$Viability \% = \frac{CPD}{ZPE} \times 100$$

CPD：化合物孔的荧光信号值

ZPE (Zero percent effect)：无效作用对照荧光信号值

使用如下公式将原始数据处理为抑制百分数(Inhibition%)：

$$Inhibition \% = \frac{CPD - HPE}{ZPE - HPE} \times 100$$

CPD：化合物孔的荧光信号值

HPE (Hundred percent effect)：100%有效作用对照荧光信号值

ZPE (Zero percent effect)：无效作用对照荧光信号值

将抑制百分数导入GraphPad Prism进一步处理得出对应曲线和EC₅₀值。数据见表2。

表 2

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	化合物编号	EC ₅₀ (nM)
阳性对照	80	实施例 1	113.6
实施例 2	32	实施例 3	60.46
实施例 4	75.69	实施例 5	539.2
实施例 6	363.1	实施例 7	31
实施例 8	316	实施例 9	>3330
实施例 10-I	291.1	实施例 10-II	1425
实施例 11	1475	实施例 12	638.4
实施例 13	165.3	实施例 14	622.1
实施例 15	62.53		
实施例 16-I	42.52	实施例 16-II	260.1
实施例 17	192.9	实施例 18	577.1
实施例 19	185.5	实施例 20	45
实施例 21	63	实施例 24	33
实施例 25	37	实施例 26	68
实施例 27	150	实施例 28	58
实施例 29	36	实施例 32	46
实施例 33	68		

实验例 2 本发明的化合物对 HCV 感染模型 (HCVcc) 2a 的抗病毒活性检测

1 实验材料

1.1 化合物

以上实施例 2、7 和 25 制备的本发明的化合物及对照化合物，用 DMSO 配制成 10 mM 母液后，用含 0.5% DMSO 的 DMEM 完全培养液稀释至 10 μ M，然后依次 3 倍稀释，共 10 个浓度。

1.2 细胞

Huh 7.5.1 细胞，由药明康德（上海）新药开发有限公司提供。

1.3 病毒

HCVcc 报告病毒，即转染了 luciferase 和 GFP 的 HCV 全长突变株，可以产生与 JFH-1 野生型具有相同感染能力的病毒，由药明康德（上海）新药开发有限公司提供。

1.4 试剂

DMEM 细胞培养液 (DMEM medium)，购自美国 Invitrogen 公司；
胎牛血清 (Fetal bovine serum, FBS)，购自美国 Sigma 公司；
L-谷氨酰胺 (L(+)-Glutamine)，购自美国 Invitrogen 公司；
青霉素-链霉素 (Pen-Strep)，购自美国 Invitrogen 公司；
磷酸盐缓冲液 (Phosphate buffered saline, PBS)，购自美国 Hyclone 公司；

胰酶 (Trypsin)，购自美国 Invitrogen 公司；
二甲基亚砷 (Dimethyl sulfoxide, DMSO)，购自美国 Sigma 公司；
细胞裂解液 (lysis buffer)，购自美国 Promega 公司；
Renilla luciferase 检测试剂，购自美国 Promega 公司；
Alamar Blue 检测试剂，购自美国 Invitrogen 公司。

1.4 仪器

EnVision 多功能酶标仪，购自美国 Perkin-Elmer 公司。

2 实验方法

- 1) Huh7.5.1 细胞准备：收集对数期的 Huh 7.5.1 细胞，用 DMEM 完全培养液重悬后，接种于 96 孔板中 (7×10^3 个细胞/孔)，置于 37°C，5% CO₂ 培养箱中培养过夜；
- 2) 病毒感染：HCVcc 报告病毒用 DMEM 完全培养液重悬后，加入 100 μ l 病毒上清 (MOI = 0.2) 至上述 96 孔板中；
- 3) 化合物准备：在 HCVcc 报告病毒感染的 Huh7.5.1 细胞中加入实施例 2、实施例 7、实施例 25 的化合物以及上述对照化合物，每个化合物每个浓度设双复孔；同时设立无效作用对照组 (Zero percent effect, ZPE) 和 100% 有效作用对照组 (Hundred percent effect, HPE)：ZPE 组用含 0.5% DMSO 的完全培养液代替化合物，HPE 组孔为无病毒感染的细胞；
- 4) 细胞培养：将 96 孔板置于 37°C，5% CO₂ 培养箱中培养 72 hr；
- 5) 抗 HCV 病毒活性检测：培养结束后，弃去每孔上清，向每孔中加入 20 μ l 细胞裂解液和 luciferase 检测试剂，用 EnVision 多功能酶标仪读取相对发光强度 (RLU)，原始数据用于化合物抗 HCV 活性计算，计算公式为：

$$\text{Inhibition\%} = (RLU_{ZPE} - RLU_{CPD}) / (RLU_{ZPE} - RLU_{HPE}) \times 100$$

其中 RLU_{CPD} 为测试化合物孔的荧光信号值， RLU_{ZPE} 为无效作用对照孔的荧光信号值， RLU_{HPE} 为 100% 有效作用对照孔的荧光信号值。

- 6) 细胞活力检测：在 96 孔板中种入相同数量的 Huh 7.5.1 细胞，并加入上述浓

度梯度的本发明的化合物处理 72 hr；同时设立 DMSO 溶媒对照组。培养结束后，向每孔中加入 10% Alamar Blue 检测试剂，37°C，5% CO₂ 培养箱培养 2 hr 后，用 EnVision 多功能酶标仪读取相对荧光强度 (RFU)，使用所得数据用于化合物细胞毒性计算，计算公式为：

$$Viability\% = RFU_{CPD} / RFU_{DMSO} \times 100$$

- 7) 数据处理：将 Inhibition%、Viability% 分别导入 GraphPad Prism 软件进行数据处理，得出化合物对 HCVcc 的半数有效浓度 EC₅₀ 和半数细胞毒性浓度 CC₅₀，实验结果见表 3。

表 3

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	化合物编号	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
阳性对照	12.18	>10000	实施例 2	2.074	>10000
实施例 7	1.604	>10000	实施例 25	0.615	>10000

从表 3 可以看出，对于 HCV 体外细胞感染模型，本发明实施例 2、7 和 25 的化合物具有优异的抗病毒活性，同时对细胞毒性小。

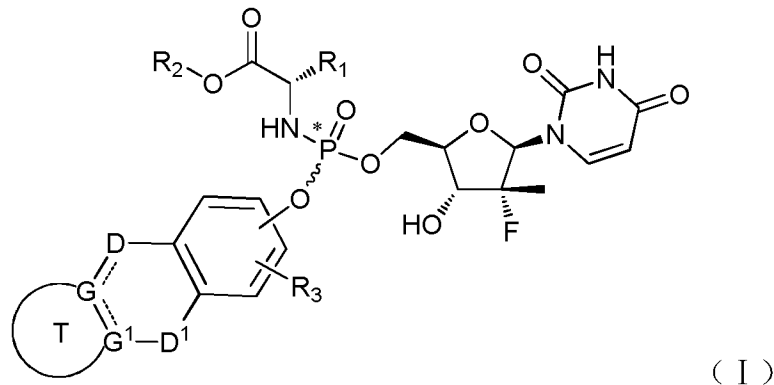
另外，实验还表明，使用 HCV 体外细胞感染模型，本发明的实施例制备的其他化合物如实施例 1、5、6、8、9、10-I、10-II、11、12、13、14、15、16-I、16-II、17、18、19、20、21、22、23、24、26、27、30、31、32、33、34、35 等的化合物对 HCVcc GT2a 病毒具有低的半数有效浓度 EC₅₀ 以及高的半数细胞毒性浓度 CC₅₀，显示出良好的抑制活性以及小的细胞毒性。

以上实验结果表明，本发明的化合物具有高效的抑制 HCV 病毒的能力，与阳性对照药相比，EC₅₀ 具有相当或更优异的效果，对于治疗 HCV 感染具有好的前景。

尽管以上已经对本发明作了详细描述，但是本领域技术人员理解，在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以对本发明进行各种修改和改变。本发明的权利范围并不限于上文所作的详细描述，而应归属于权利要求书。

权 利 要 求

1. 三环稠杂环类核苷氨基磷酸酯化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，如通式 (I) 所示，



P*表示手性磷原子，

其中，

(1) R_1 选自 H 和烷基，所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(2) R_2 选自 H、烷基、氨基酰基、芳基和杂芳基，所述烷基任选被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、芳基或杂芳基取代；

(3) R_3 为不存在，或选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、烷基氨基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、酰氨基、酯基、-CN、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基；

(4) D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 、 $-C(R_{c1}R_{c2})-$ ，其中所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烯基或卤代烯基，或者 R_{a1} 、 R_{a2} 与它们连接的 C 一起构成环烷基，所述的 m 为 0 或 1，所述的 R_b 为不存在、氢、烷基、烷基磺酰基或烷基羰基，所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、烷基、卤代烷基、烯基或卤代烯基，或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为烷基时，C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环烷基；

(5) D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 、 $-(CH)_n-$ ，其中所述的 R_d 为不存在、氢、烷基或卤代烷基，所述的 n 为 0、1 或 2，所述的 $-(CH)_n-$ 任选被烷氧基、烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基

酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

(6) G、G¹各自为-N-或-CH-；

(7) “====”为单键或双键，其中两个“====”均为单键，或者一个“====”为单键，而另一个为双键；和

(8) 环T选自：

a、芳环或杂芳环，所述的芳环或杂芳环可以被R₄取代，其中R₄为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基；和

b、环烷烃或杂环烷烃，所述的环烷烃或杂环烷烃可以被R₄取代，其中R₄为烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、单烷氨基、双烷氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷氨基酰基、酰氨基、-CN、芳基或杂芳基。

2. 根据权利要求1的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中

R₁选自H和C₁₋₆烷基，所述烷基任选被一个或多个C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基酰基、氨基酰基、C₁₋₆烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代；

R₂选自H、C₁₋₆烷基、氨基酰基、芳基和杂芳基，所述烷基任选被一个或多个C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、羟基、氨基、单C₁₋₆烷氨基、双C₁₋₆烷氨基、芳基或杂芳基取代；和

R₃为不存在，或选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、氟、氯、溴、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰氨基、氨基磺酰基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基、硝基、氨基、单C₁₋₆烷氨基、双C₁₋₆烷氨基、-CN、酰氨基、酯基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、芳基和杂芳基。

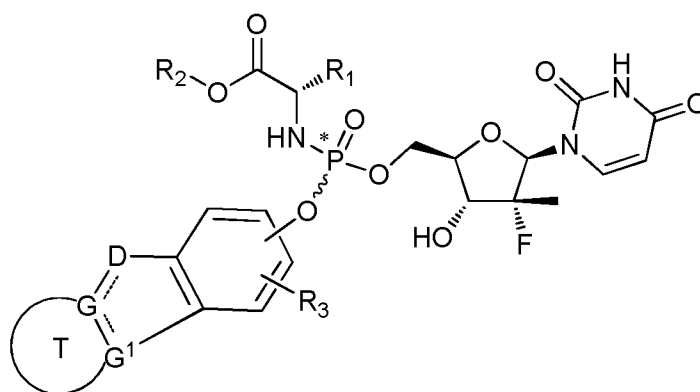
3. 根据权利要求1或2的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，其中D选自-(CR_{a1}R_{a2})_mO-、-(CR_{a1}R_{a2})_mS-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-N(R_b)-、-N(R_b)-CO-和-C(R_{c1}R_{c2})-，所述的R_{a1}、R_{a2}各自为氢、C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或卤代C₂₋₆烯基，或者R_{a1}、R_{a2}与它们连接的

C 一起构成 C_{3-8} 环烷基, 所述的 m 为 0 或 1, 所述的 R_b 为不存在、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基或 C_{1-6} 烷基羰基, 所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或卤代 C_{2-6} 烯基, 或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均选自 C_{1-3} 烷基时, C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成 C_{3-7} 环烷基; 优选 D 选自 $-(CR_{a1}R_{a2})_mO-$ 、 $-(CR_{a1}R_{a2})_mS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_b)-$ 、 $-N(R_b)-CO-$ 和 $-C(R_{c1}R_{c2})-$, 所述的 R_{a1} 、 R_{a2} 各自为氢、甲基或乙基, 所述的 m 为 0 或 1, 所述的 R_b 为不存在、氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲基磺酰基或甲基羰基, 所述的 R_{c1} 、 R_{c2} 各自为氢、氟、甲基、乙基、 C_{2-4} 烯基或卤代 C_{2-4} 烯基, 或当 R_{c1} 、 R_{c2} 均为甲基时, C 可与 R_{c1} 、 R_{c2} 构成环丙基。

4. 根据权利要求 1 至 3 之任一项的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶, 其中 D^1 选自氧、硫、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R_d)-$ 和 $-(CH)_n-$, 所述的 R_d 为不存在、氢、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基, 所述的 n 为 0、1 或 2, 所述的 $-(CH)_n-$ 任选被 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷氨基酰基、磺酰基、亚磺酰基、巯基、芳基或杂芳基取代。

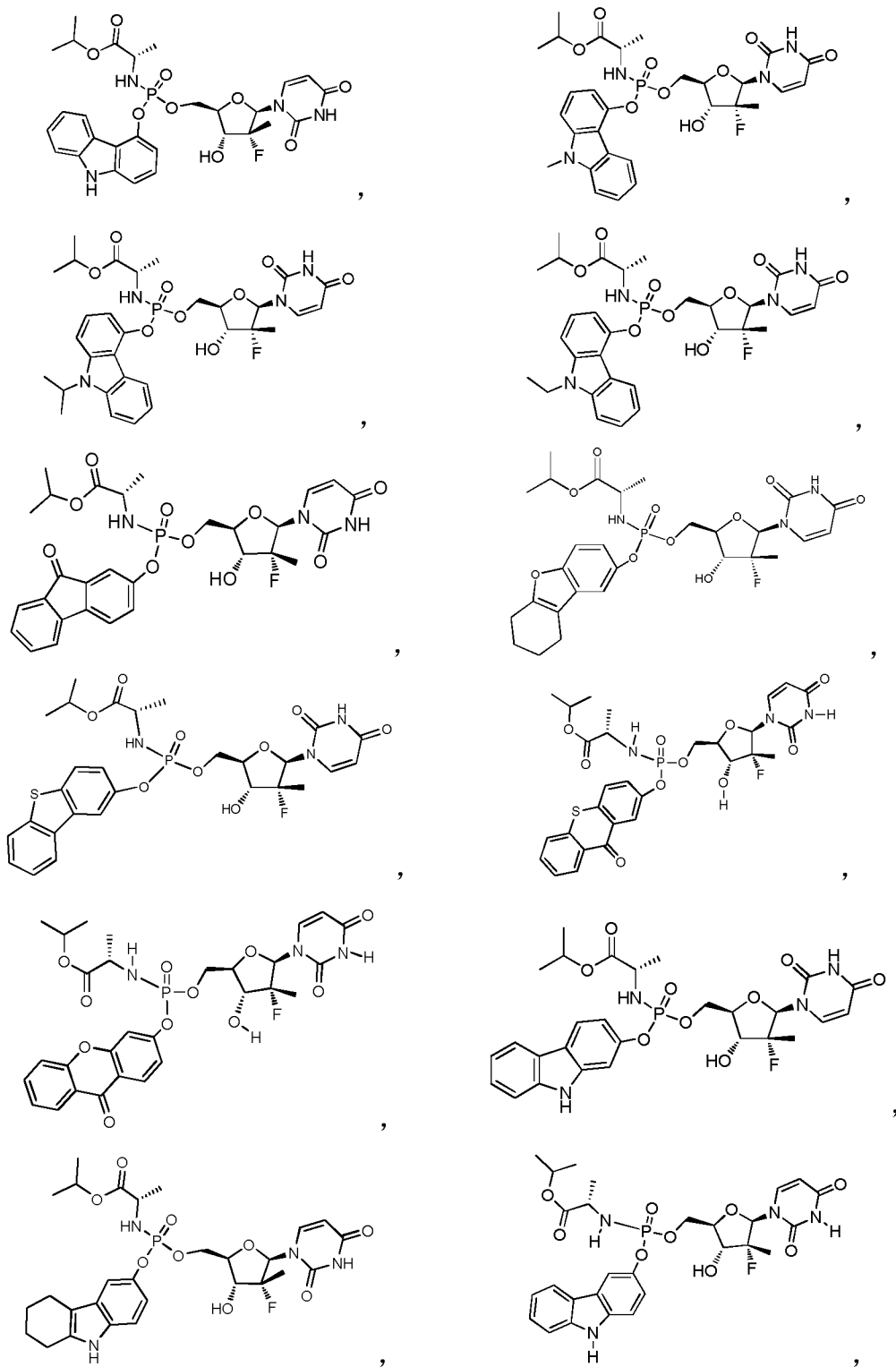
5. 根据权利要求 1 至 3 之任一项的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶, 其中环 T 选自至少含有一个杂原子的五元芳杂环及六元芳杂环、苯环、 C_{3-8} 环烷烃和 C_{3-8} 杂环烷烃, 优选环 T 选自至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的五元杂芳环及六元芳杂环、苯环、环戊烷、环己烷、环庚烷。

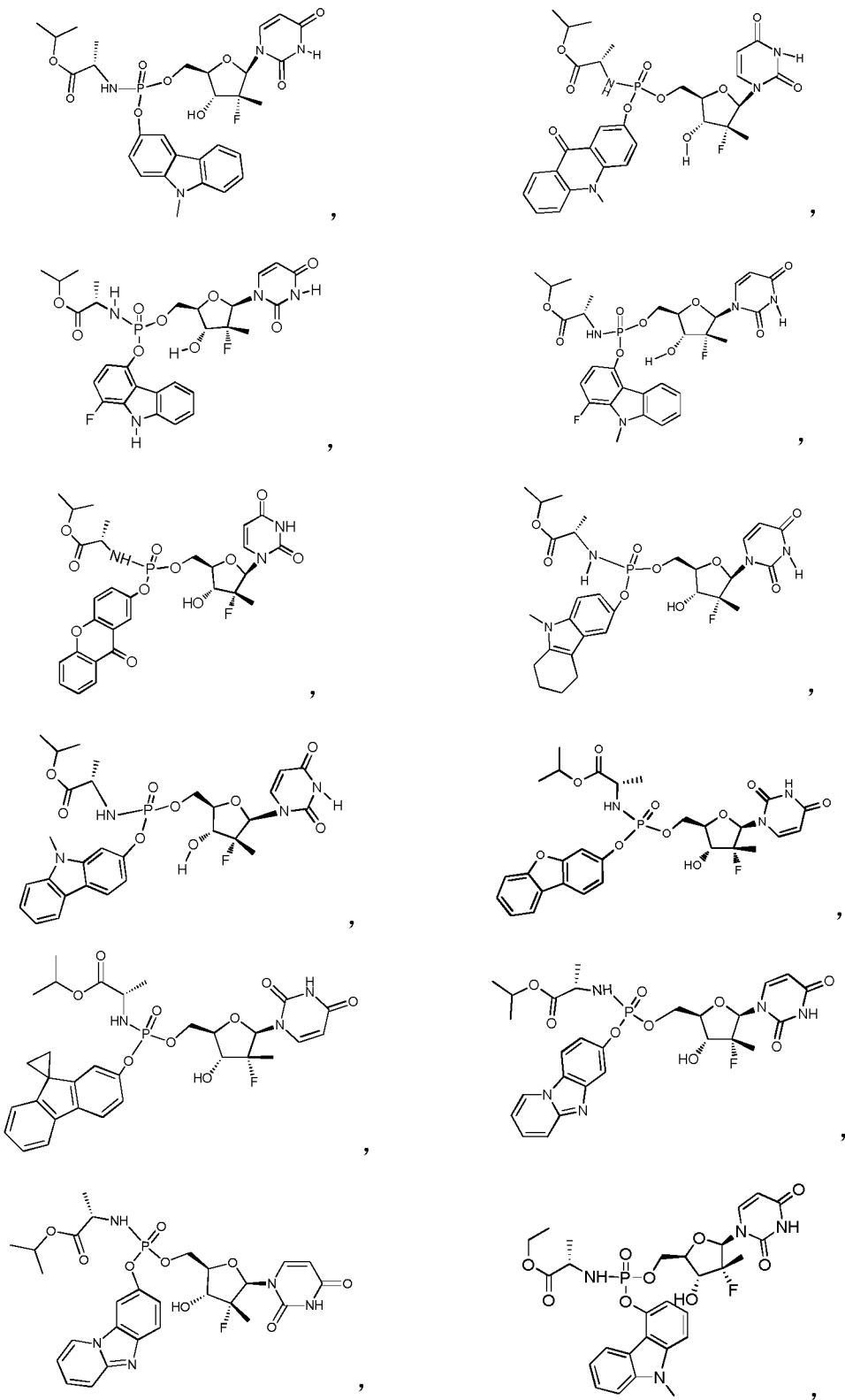
6. 根据权利要求 1-5 之任一项的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶, 其中 D^1 为不存在, 则 D、G、 G^1 与它们连接的苯环构成苯并五元或六元环, 如通式 (II) 所示,

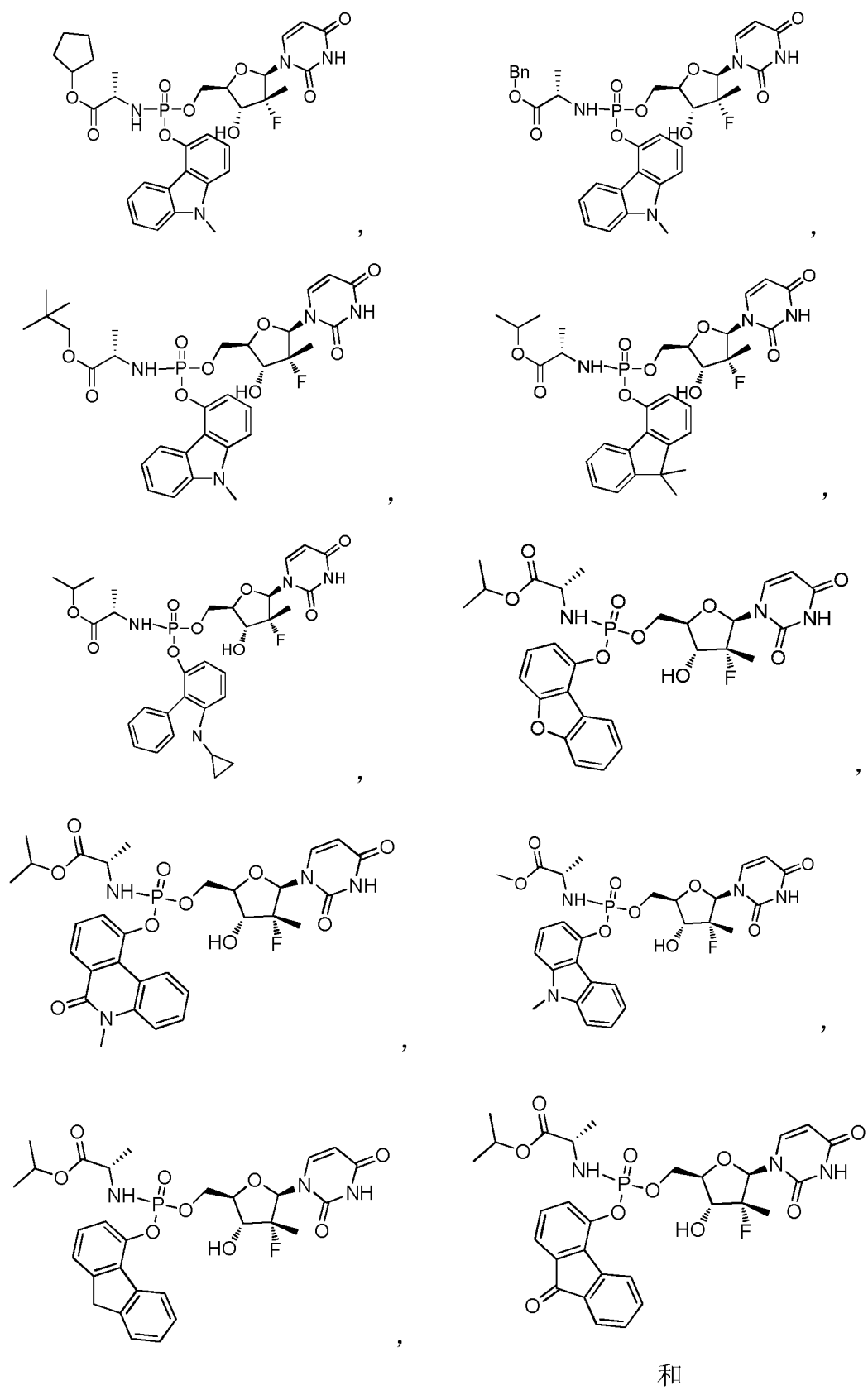


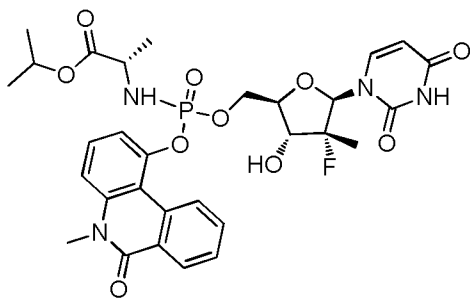
(II)。

7. 根据权利要求 1 的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶，所述的化合物为以下具体结构的化合物及其非对应异构体：









8. 药物组合物，其包含权利要求 1-7 之任一项的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶和药学可接受的载体。
9. 权利要求 1-7 之任一项的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶或权利要求 8 的药物组合物，其用于治疗黄病毒科病毒，尤其是丙型肝炎病毒感染。
10. 用于治疗 and/or 预防黄病毒科病毒，尤其是丙型肝炎病毒感染的方法，包括向需要其的个体给予治疗有效量的权利要求 1-7 之任一项的化合物、其立体异构体、前体药物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或结晶或权利要求 8 的药物组合物。
11. 权利要求 1-7 之任一项的化合物或权利要求 8 的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防黄病毒科病毒，尤其是丙型肝炎病毒感染的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/079165

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, and falls within the range of methods for the treatment of diseases, and does not meet the requirements of PCT Rule 39.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/079165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 19/10 (2006.01) i; C07H 1/00 (2006.01) i; A61K 31/7072 (2006.01) i; A61P 31/14 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H 19/-

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

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

CNKI, CNPAT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS: phosphoryl, hepatitis C, tetrahydrofuran??, phosphorus??, HCV, structure search according to formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101918425 A (PHARMASSET LTD.), 15 December 2010 (15.12.2010), description, page 963, compound 54, and claim 6	1-11
A	WO 2012040127 A1 (ALIOS BIOPHARMA INC. et al.), 29 March 2012 (29.03.2012), the whole document	1-11

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
02 September 2014 (02.09.2014)

Date of mailing of the international search report
15 September 2014 (15.09.2014)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
XIE, Jiaye
Telephone No.: (86-10) **62086348**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/079165

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101918425 A	15 December 2010	MY 147409 A	30 November 2012
		CA 2682230 C	22 April 2014
		NZ 579880 A	25 May 2012
		JP 2010532747 A	14 October 2010
		US 2010016251 A1	21 January 2010
		AR 066898 A1	23 September 2009
		KR 20100016041 A	12 February 2010
		WO 2008121634 A3	20 May 2010
		WO 2008121634 A2	09 October 2008
		JP 5318085 B2	16 October 2013
		SG 179445 A1	27 April 2012
		RU 2009139968 A	10 May 2011
		IL 201239 A	24 March 2013
		IL 217228 D0	31 January 2012
		TWI 357332 B	01 February 2012
		US 7964580 B2	21 June 2011
		KR 20120034801 A	12 April 2012
		US 8735372 B2	27 May 2014
		CO 6260023 A2	22 March 2011
		US 2014045783 A1	13 February 2014
		IL 201239 D0	31 May 2010
		CA 2682230 A1	09 October 2008
		EP 2203462 A2	07 July 2010
		MX 2009010401 A	10 November 2009
		AU 2008232827 B2	16 August 2012
		NZ 599206 A	30 August 2013
		US 8334270 B2	18 December 2012
		US 2011257122 A1	20 October 2011
		US 8580765 B2	12 November 2013
		RU 2012152811 A	20 June 2014
		IL 222810 D0	31 December 2012
		JP 2012121903 A	28 June 2012
		US 2014187511 A1	03 July 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/079165

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012040127 A1	29 March 2012	TW 200904453 A	01 February 2009
		AU 2008232827 A1	09 October 2008
		RU 2478104 C2	27 March 2013
		IL 217228 A	29 August 2013
		US 2013029929 A1	31 January 2013
		EP 2203462 B1	21 May 2014
		DK 2203462 T3	11 August 2014
		UY 33621 A	30 April 2012
		EP 2619216 A1	31 July 2013
		CA 2810928 A1	29 March 2012
		US 2012071434 A1	22 March 2012
		AR 083070 A1	30 January 2013
		MX 2013003153 A	01 May 2013
		CN 103209987 A	17 July 2013
		SG 188497 A1	31 May 2013
		CO 6690792 A2	17 June 2013
		KR 20130110170 A	08 October 2013
		JP 2013537907 A	07 October 2013
		EA 201390230 A1	30 September 2013
		AU 2011305655 A1	02 May 2013
		PE 06082014 A1	12 June 2014
		EP 2619216 A4	02 April 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/079165

A. 主题的分类

C07H 19/10(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; A61K 31/7072(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07H 19/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CNPAT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS: 四氢呋喃, 磷酸, 丙肝, tetrahydrofuran, phosphorus, HCV, 根据通式(I)进行结构检索。

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101918425 A (法莫赛特股份有限公司) 2010年 12月 15日 (2010 - 12 - 15) 说明书第963页化合物54, 权利要求6	1-11
A	WO 2012040127 A1 (ALIOS BIOPHARMA INC等) 2012年 3月 29日 (2012 - 03 - 29) 全文	1-11

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2014年 9月 02日

国际检索报告邮寄日期

2014年 9月 15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

解佳桦

电话号码 (86-10)62086348

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 10
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求10涉及对人体或动物体实施的治疗方法，属于疾病的治疗方法的范畴，不符合PCT实施细则第39条的规定。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/079165

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101918425	A	2010年 12月 15日	MY	147409	A	2012年 11月 30日
				CA	2682230	C	2014年 4月 22日
				NZ	579880	A	2012年 5月 25日
				JP	2010532747	A	2010年 10月 14日
				US	2010016251	A1	2010年 1月 21日
				AR	066898	A1	2009年 9月 23日
				KR	20100016041	A	2010年 2月 12日
				WO	2008121634	A3	2010年 5月 20日
				WO	2008121634	A2	2008年 10月 09日
				JP	5318085	B2	2013年 10月 16日
				SG	179445	A1	2012年 4月 27日
				RU	2009139968	A	2011年 5月 10日
				IL	201239	A	2013年 3月 24日
				IL	217228	D0	2012年 1月 31日
				TW	I357332	B	2012年 2月 01日
				US	7964580	B2	2011年 6月 21日
				KR	20120034801	A	2012年 4月 12日
				US	8735372	B2	2014年 5月 27日
				CO	6260023	A2	2011年 3月 22日
				US	2014045783	A1	2014年 2月 13日
				IL	201239	D0	2010年 5月 31日
				CA	2682230	A1	2008年 10月 09日
				EP	2203462	A2	2010年 7月 07日
				MX	2009010401	A	2009年 11月 10日
				AU	2008232827	B2	2012年 8月 16日
				NZ	599206	A	2013年 8月 30日
				US	8334270	B2	2012年 12月 18日
				US	2011257122	A1	2011年 10月 20日
				US	8580765	B2	2013年 11月 12日
				RU	2012152811	A	2014年 6月 20日
				IL	222810	D0	2012年 12月 31日
				JP	2012121903	A	2012年 6月 28日
				US	2014187511	A1	2014年 7月 03日
				TW	200904453	A	2009年 2月 01日
				AU	2008232827	A1	2008年 10月 09日
				RU	2478104	C2	2013年 3月 27日
				IL	217228	A	2013年 8月 29日
				US	2013029929	A1	2013年 1月 31日
				EP	2203462	B1	2014年 5月 21日
				DK	2203462	T3	2014年 8月 11日
WO	2012040127	A1	2012年 3月 29日	UY	33621	A	2012年 4月 30日
				EP	2619216	A1	2013年 7月 31日
				CA	2810928	A1	2012年 3月 29日
				US	2012071434	A1	2012年 3月 22日
				AR	083070	A1	2013年 1月 30日
				MX	2013003153	A	2013年 5月 01日
				CN	103209987	A	2013年 7月 17日
				SG	188497	A1	2013年 5月 31日
				CO	6690792	A2	2013年 6月 17日
				KR	20130110170	A	2013年 10月 08日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际申请号	PCT/CN2014/079165
-------	-------------------

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)	
	JP	2013537907	A	2013年 10月 07日
	EA	201390230	A1	2013年 9月 30日
	AU	2011305655	A1	2013年 5月 02日
	PE	06082014	A1	2014年 6月 12日
	EP	2619216	A4	2014年 4月 02日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)