



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I532735 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：103146591

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07D403/14 (2006.01)

C07D491/113(2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2013/12/31 中國大陸

201310754318.4

(71)申請人：南京聖和藥業股份有限公司(中國大陸) NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：王勇 WANG, YONG (CN)；趙立文 ZHAO, LIWEN (CN)；王德忠 WANG, DEZHONG (CN)；周海平 (CN)；張先 (CN)；陳宏雁 CHEN, HONGYAN (CN)；張迪 ZHANG, DI (CN)；張倉 ZHANG, CANG (CN)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

(56)參考文獻：

TW 201321373A1

US 5888422

審查人員：蔡榮哲

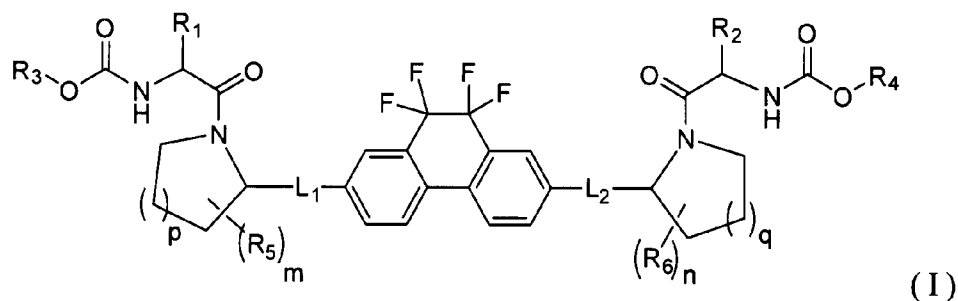
申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 101 頁

(54)名稱

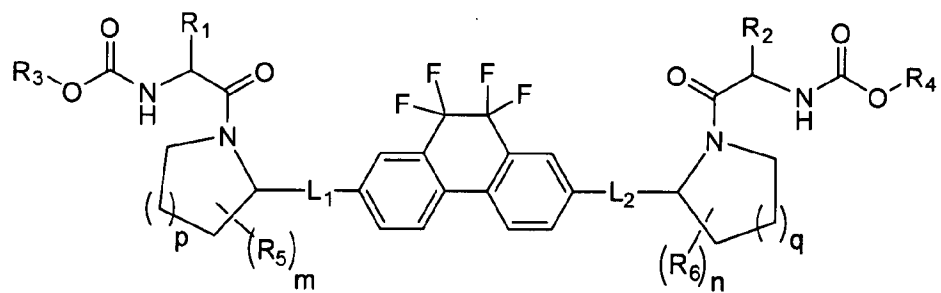
9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氫菲 C 型肝炎病毒抑制劑及其應用

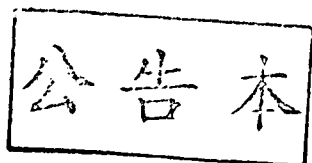
(57)摘要

本發明屬於化學醫藥領域，具體涉及式 I 所示的一類具有 9,9,10,10-四氟-9,10 二氫菲結構、能夠抑制 C 型肝炎病毒活性的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物在藥物製備中的應用。本發明的化合物具有良好的 HCV 抑制效果。



特徵化學式：





103146591
103. 12. 31

【發明摘要】

【中文發明名稱】 9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲C型肝炎
病毒抑制劑及其應用

【英文發明名稱】

Co7D403/14 (2006.01)

Co7D491/113 (2006.01)

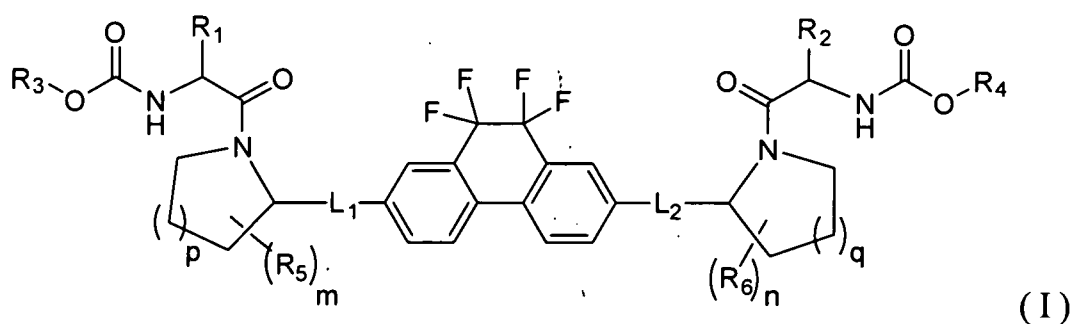
A61K31/4178 (2006.01)

A61K31/4184 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

【中文】

本發明屬於化學醫藥領域，具體涉及式I所示的一類具有9,9,10,10-四氟-9,10二氫菲結構、能夠抑制C型肝炎病毒活性的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物在藥物製備中的應用。本發明的化合物具有良好的HCV抑制效果。

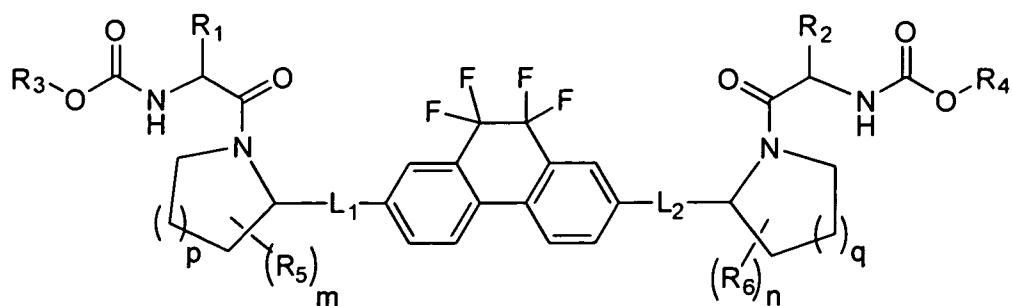


【英文】

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



公告本

【發明說明書】

【中文發明名稱】 9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲類C型肝炎病毒抑制劑及其應用

【英文發明名稱】

【技術領域】

【0001】 本發明屬於化學醫藥領域，具體涉及一類具有9,9,10,10-四氟-9,10二氫菲結構、能夠抑制C型肝炎病毒活性的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物在藥物製備中的應用。

【先前技術】

【0002】 C型病毒性肝炎(Viral hepatitis C)是由C型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)引起的肝臟急、慢性炎症的傳染性疾病，HCV感染後極易演變為慢性肝病，如慢性肝炎、肝硬化和肝癌等，嚴重影響人們身體健康。

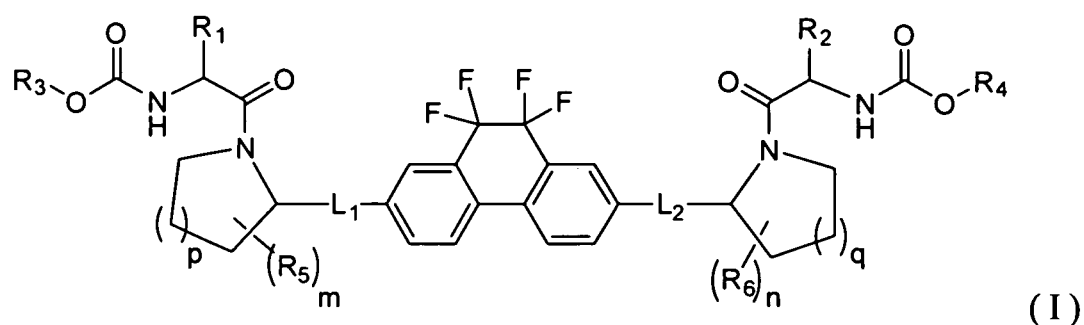
【0003】 HCV屬於黃病毒科，目前可分為6個基因型及不同亞型，按照國際通行的方法，以阿拉伯數字表示HCV基因型，以小寫的英文字母表示基因亞型，其中基因1型呈現全球性的分佈，占有所有HCV感染的70%以上，中國人群的主要感染類型是HCV 1b亞型。經研究發現HCV的正鏈RNA的5'和3'端都含有非編碼區(UTR)，UTR之間是一個大的多蛋白開放閱讀框架(ORF)。ORF編碼一個長約3000個胺基酸的多蛋白前體，經宿主編碼的信號肽酶及HCV編

碼的蛋白酶共同作用，裂解為多種HCV成熟蛋白。HCV成熟蛋白包括4個結構蛋白和6個非結構蛋白，其中6個非結構蛋白分別命名為NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B。研究表明，6個非結構蛋白在HCV的複製中起著非常重要的作用，如NS3，調節NS3絲胺酸蛋白酶的活性，NS5A為一種磷酸化蛋白，含有干擾素敏感性決定區域，在干擾素療效預測、病毒複製、抗病毒抗性、肝細胞癌變等方面具有重要作用，已經成為HCV非結構蛋白研究的重點。

【0004】 當前，HCV感染的治療方式一般為重組干擾素 α 單獨或與核苷類似物利巴韋林聯合治療，但是無論是干擾素還是利巴韋林，都存在著多種禁忌症，具有有限的臨床益處。因此，對能夠有效治療HCV感染的藥物仍然有著很大的需求。

【發明內容】

【0005】 本發明的目的是提供通式I的一類能夠抑制HCV，具有9,9,10,10-四氟-9,10二氫菲結構的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，



其中：

L_1 、 L_2 分別獨立地選自芳基、雜芳基、-芳基-芳基-、-芳基-雜芳基-、-雜芳基-雜芳基-，所述的芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、烷氧基烷基、單烷基胺基、單烷基胺基烷基、雙烷基胺基、雙烷基胺基烷基、烷基醯基、烷基醯基烷基、烷氧基醯基、烷氧基醯基烷基、烷基醯基氧基、烷基醯基氧基烷基、胺基醯基、胺基醯基烷基、單烷基胺基醯基、單烷基胺基醯基烷基、雙烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基烷基、烷基醯基胺基、烷基醯基胺基烷基取代；

p 、 q 分別獨立地選自 1、2 和 3；

R_1 、 R_2 分別獨立地選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，所述的烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基、烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基、烷基醯基胺基取代；

R_3 、 R_4 分別獨立地選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基，所述的烷基、環烷基或雜環烷基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、芳基、雜芳基取代；和

R_5 、 R_6 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、雜芳基，其中 m 和 n 分別獨立地選自 1、2 和 3，當 m 或 n 為 2 時，各 R_5 或 R_6 與其連接的 C 原子可形成環烷基或雜環烷基；所述的羥基、胺基、羧基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基、烷基醯基胺基取代。

【0006】 本發明的另一個目的是提供製備本發明的通式 I 的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥的方法。

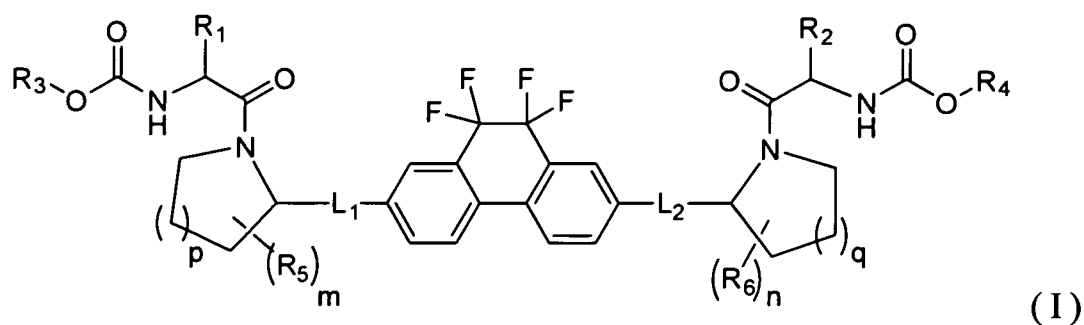
【0007】 本發明的再一個目的是提供包含本發明的通式 I 的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥和藥學可接受的載體的組合物，以及包含本發明的通式 I 的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥和另一種或多種 HCV 抑制劑的組合物。

【0008】 本發明的還一個目的是提供本發明的通式 I 的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥治療和/或預防 C 型肝炎病毒引起的疾病，例如肝臟疾病的方法，以及本發明的通式 I 的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥在製備用於治療和/或

HCV 感染的藥物中的應用。

【0009】 針對上述目的，本發明提供以下技術方案：

第一方面，本發明提供通式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，



其中：

L_1 及 L_2 分別獨立地選自芳基、雜芳基、-芳基-芳基-、-芳基-雜芳基-或-雜芳基-雜芳基-，所述的芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、烷氧基烷基、單烷基胺基、單烷基胺基烷基、雙烷基胺基、雙烷基胺基烷基、烷基醯基、烷基醯基烷基、烷氧基醯基、烷氧基醯基烷基、烷基醯基氧基、烷基醯基氧基烷基、胺基醯基、胺基醯基烷基、單烷基胺基醯基、單烷基胺基醯基烷基、雙烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基烷基、烷基醯基胺基或烷基醯基胺基烷基取代；

p 及 q 分別獨立地選自 1、2 或 3；

R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，所述的烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、

硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基、
 烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷
 氧基醯基、烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙
 烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代；

R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基，
 所述的烷基、環烷基或雜環烷基可以被一個或複數個鹵素、
 羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、
 烷氧基、芳基或雜芳基取代；和

R_5 及 R_6 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、羧基、
 氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、烷氧基烷
 基、芳基或雜芳基，其中， m 和 n 分別獨立地選自 1、2 或
 3，當 m 或 n 為 2 時，各 R_5 或 R_6 與其連接的碳原子可形成
 環烷基或雜環烷基；所述的羥基、胺基、羧基、烷基、環烷
 基、雜環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基或雜芳基可以被
 一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、
 環烷基、雜環烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基
 胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基、烷基醯基氧基、
 胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺
 基取代。

【0010】 在一些優選的實施方案中，本發明的化合物為
 通式I的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、
 結晶或前藥，其中：

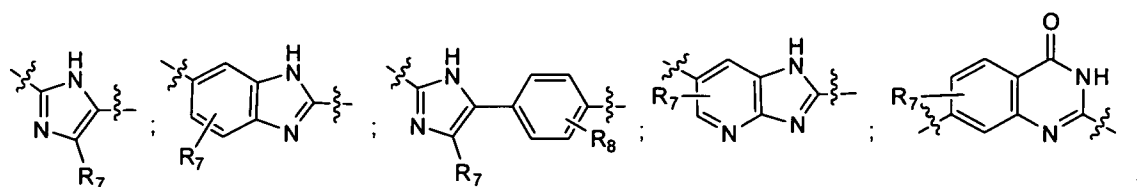
L_1 及 L_2 分別獨立地選自苯基、萘基、咪唑基、苯並咪
 唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑並吡啶基、喹啉酮基、吡咯

基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基，所述的苯基、萘基、咪唑基、苯並咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑並吡啶基、喹唑啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 雜環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、鹵代 C_{1-10} 烷基、羥基- C_{1-10} 烷基、胺基- C_{1-10} 烷基、羧基- C_{1-10} 烷基、氰基- C_{1-10} 烷基、硝基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-10} 烷基胺基、單 C_{1-10} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-10} 烷基胺基、雙 C_{1-10} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 烷基醯基、 C_{1-10} 烷基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基醯基、 C_{1-10} 烷氧基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 烷基醯基氧基、 C_{1-10} 烷基醯基氧基- C_{1-6} 烷基、胺基醯基、胺基醯基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-10} 烷基胺基醯基、單 C_{1-10} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-10} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-10} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 烷基醯基胺基或 C_{1-10} 烷基醯基胺基- C_{1-6} 烷基取代；

優選地， L_1 及 L_2 分別獨立地選自苯基、萘基、咪唑基、1H-苯並[d]咪唑基、5-苯基-1H-咪唑基、1H-咪唑並[4,5-b]吡啶基、喹唑啉-4(3H)酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基，所述的苯基、萘基、咪唑基、1H-苯並[d]咪唑基、5-苯基-1H-咪唑基、1H-咪唑並[4,5-b]吡啶

基、喹啉-4(3H)酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、單 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、雙 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯基、 C_{1-6} 烷基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基醯基、 C_{1-6} 烷氧基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基- C_{1-6} 烷基、胺基醯基、胺基醯基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯基胺基或 C_{1-6} 烷基醯基胺基- C_{1-6} 烷基取代；

進一步優選地， L_1 及 L_2 分別獨立地選自以下基團：



其中， R_7 和 R_8 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、烷氧基烷基、單烷基胺基、單烷基胺基烷基、雙烷基胺基、雙烷基胺基烷基、烷基醯基、烷基醯基烷基、烷氧基醯基、烷氧基醯基烷基、烷基

醯基氧基、烷基醯基氧基烷基、胺基醯基、胺基醯基烷基、
 單烷基胺基醯基、單烷基胺基醯基烷基、雙烷基胺基醯基、
 雙烷基胺基醯基烷基、烷基醯基胺基或烷基醯基胺基烷基；
 優選地， R_7 和 R_8 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、
 羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷
 基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基- C_{1-6}
 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基 C_{1-6} 烷基、
 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷
 氧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、單 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6}
 烷基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、雙 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
 烷基醯基、 C_{1-6} 烷基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基醯基、 C_{1-6}
 烷氧基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基、 C_{1-6} 烷基醯基
 氧基- C_{1-6} 烷基、胺基醯基、胺基醯基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6}
 烷基胺基醯基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-6}
 烷基胺基醯基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基
 醯基胺基或 C_{1-6} 烷基醯基胺基- C_{1-6} 烷基。

【0011】 在一些優選的實施方案中，本發明的化合物為
 通式I的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、
 結晶或前藥，其中：

R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、
 C_{3-8} 雜環烷基、芳基或雜芳基，所述的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 環
 烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵
 素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環
 烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基

胺基、烷基醯基、烷氧基醯基、烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代；

優選地， R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、芳基或雜芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 環烷基、 C_{1-6} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基醯基、 C_{1-6} 烷氧基醯基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基、胺基醯基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基或 C_{1-6} 烷基醯基胺基取代；

進一步優選地， R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、四氫吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、呋啶基、呋嗪基、N-烷基呋嗪基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基或吡啶基，所述的甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、四氫吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、呋啶基、呋嗪基、N-烷基呋嗪基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基或吡啶基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，

如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基或雙 C_{1-6} 烷基胺基取代。

【0012】 在一些優選的實施方案中，本發明的化合物為通式I的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其中：

R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基，所述的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、芳基或雜芳基取代；

進一步優選地， R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 雜環烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 雜環烷基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基或雜芳基取代；

更進一步優選地， R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、四氫吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、呋啶基或呋嗪基，所述的甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、四氫吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、呋啶基或呋嗪基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、環丙基、

環丁基、環戊烷基、環己烷基、四氫吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、呋啉基、呋嗪基、N-烷基呋嗪基、C₁₋₆烷氧基、苯基或雜芳基取代。

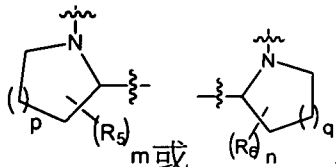
【0013】 在一些優選的實施方案中，本發明的化合物為通式I的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其中：

R₅及R₆分別獨立地選自氫、氰基、羥基、胺基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈雜環烷基、鹵素、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、芳基或雜芳基，其中，m和n分別獨立地選自1、2或3，當m或n為2時，各R₅或R₆與其連接的碳原子可形成C₃₋₈環烷基或C₃₋₈雜環烷基；所述的羥基、胺基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈雜環烷基、鹵素、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基、烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代；

優選地，R₅及R₆分別獨立地選自氫、氰基、羥基、胺基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇雜環烷基、鹵素、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、芳基或雜芳基，其中，m和n分別獨立地選自1、2或3，當m或n為2時，各R₅或R₆與其連接的C原子可形成C₃₋₆環烷基或C₃₋₆雜環烷基；所述的羥基、胺基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇雜環烷基、鹵素、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、

氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基、烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代；

更進一步優選地， R_5 及 R_6 分別獨立地選自氫、氰基、羥基、胺基、甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、四氫吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、1,3-二氧戊環基、呋啶基、呋嗪基、N-烷基呋嗪基、1,3-二氧己環基、氟、氯、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基或吡啶基，或者當

m 或 n 為 2 時，各自獨立地選自氮雜螺烷

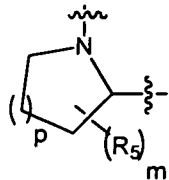
基(例如氮雜螺[2.4]庚烷基、氮雜螺[3.4]辛烷基、氮雜螺[4.4]壬烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[3.5]壬烷基、氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜螺[2.6]壬烷基或氮雜螺[3.6]癸烷基)、氧氮雜螺烷基(例如氧雜-氮雜螺[2.4]庚烷基、氧雜-氮雜螺[3.4]辛烷基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、二氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、二氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基或三氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基)、氮雜雙環烷基(例如氮雜雙環[3.1.0]己烷、氮雜雙環[3.2.0]庚烷

基、八氫環戊並吡咯基、八氫-1H-異吡啶基、八氫-1H-吡啶基或氮雜雙環[2.2.1]庚烷基)；所述的羥基、胺基、甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、四氫吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻唑基、四氫噁唑基、1,3-二氧戊環基、呋啶基、呋嗪基、N-烷基呋嗪基、1,3-二氧己環基、氟、氯、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基或吡啶基，或者當 m 或 n 為 2 時，所述的氮雜螺烷基(氮雜螺[2.4]庚烷基、氮雜螺[3.4]辛烷基、氮雜螺[4.4]壬烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[3.5]壬烷基、氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜螺[2.6]壬烷基或氮雜螺[3.6]癸烷基)、氧氮雜螺烷基(例如氧雜-氮雜螺[2.4]庚烷基、氧雜-氮雜螺[3.4]辛烷基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、二氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、二氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基或三氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基)、氮雜雙環烷基(例如氮雜雙環[3.1.0]己烷、氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、八氫環戊並吡咯基、八氫-1H-異吡啶基、八氫-1H-吡啶基或氮雜雙環[2.2.1]庚烷基)可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、

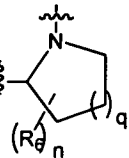
雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代。

【0014】 在一些具體的實施方案中，本發明提供通式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或

前藥，其中

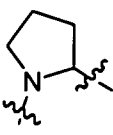


或

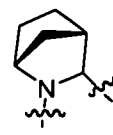


各自獨立地選自取代或未取代

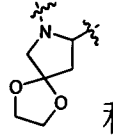
的



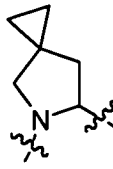
、



、

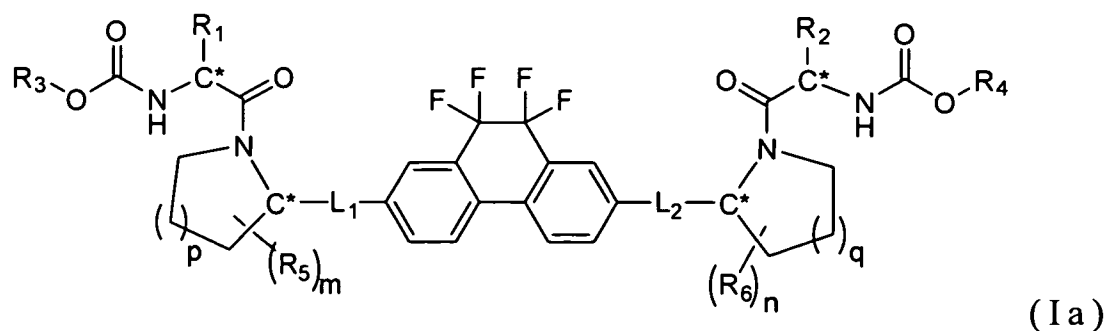


和



，所述取代基選自鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代。

【0015】 在一些優選的實施方案中，本發明提供通式Ia的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，



其中：

C* 為 S 構型；

L_1 及 L_2 分別獨立地選自芳基、雜芳基、-芳基-芳基-、-芳基-雜芳基-或-雜芳基-雜芳基-，所述的芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、烷氧基烷基、單烷基胺基、單烷基胺基烷基、雙烷基胺基、雙烷基胺基烷基、烷基醯基、烷基醯基烷基、烷氧基醯基、烷氧基醯基烷基、烷基醯基氧基、烷基醯基氧基烷基、胺基醯基、胺基醯基烷基、單烷基胺基醯基、單烷基胺基醯基烷基、雙烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基烷基、烷基醯基胺基或烷基醯基胺基烷基取代；

p 及 q 分別獨立地選自 1、2 或 3；

R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，所述的烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基、烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代；

R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫、烷基、環烷基或雜環烷基，所述的烷基、環烷基或雜環烷基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、芳基或雜芳基取代；

R_5 及 R_6 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基或雜芳基，其中， m 和 n 分別獨立地選自 1、2 或 3，當 m 或 n 為 2 時，各 R_5 或 R_6 與其連接的碳原子可形成環烷基或雜環烷基；所述的羥基、胺基、羧基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、羥基烷基、羧基烷基、單烷基胺基、雙烷基胺基、烷基醯基、烷氧基醯基烷基醯基氧基、胺基醯基、單烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基或烷基醯基胺基取代。

【0016】 根據本發明，在一些優選的實施方案中，本發明的化合物為通式 I 或通式 Ia 的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其中：

p 及 q 分別獨立地選自 1、2 或 3；

L_1 及 L_2 分別獨立地選自苯基、萘基、咪唑基、苯並咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑並吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基，所述的苯基、萘基、咪唑基、苯並咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑並吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵

代 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、單 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、雙 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯基、 C_{1-6} 烷基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基醯基、 C_{1-6} 烷氧基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基- C_{1-6} 烷基、胺基醯基、胺基醯基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯基胺基或 C_{1-6} 烷基醯基胺基- C_{1-6} 烷基取代；

R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、芳基或雜芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、芳基或雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 環烷基、 C_{1-8} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基醯基、 C_{1-6} 烷氧基醯基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基、胺基醯基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基或 C_{1-6} 烷基醯基胺基取代；

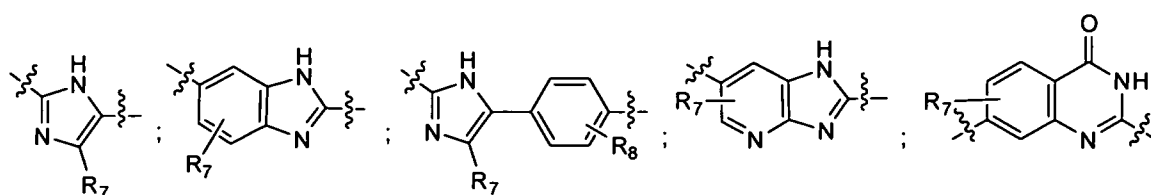
R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、

硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基或雜芳基取代；

R_5 及 R_6 分別獨立地選自氫、氰基、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基，其中， m 和 n 分別獨立地選自 1、2 或 3，當 m 或 n 為 2 時，各 R_5 或 R_6 與其連接的 C 原子可形成 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基；所述的羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基醯基、 C_{1-6} 烷氧基醯基 C_{1-6} 烷基醯基氧基、胺基醯基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基或 C_{1-6} 烷基醯基胺基取代。

【0017】 進一步優選地，本發明提供的化合物為通式I或通式Ia的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其中：

L_1 及 L_2 分別獨立地選自以下基團所組成之群組：



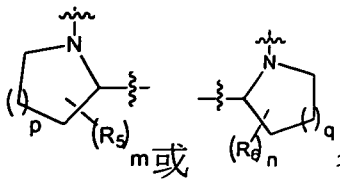
，其中， R_7 和 R_8 分別獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基；

p 及 q 分別獨立地選自 1 或 2；

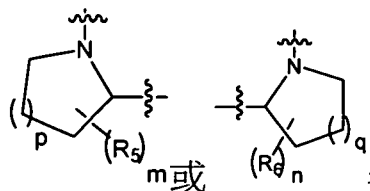
R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基或苯基，所述的甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基或苯基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基醯基、 C_{1-6} 烷氧基醯基、 C_{1-6} 烷基醯基氧基、胺基醯基、單 C_{1-6} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-6} 烷基胺基醯基或 C_{1-6} 烷基醯基胺基取代；

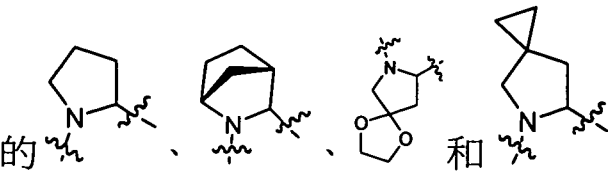
R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 雜環烷基或 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基-，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 雜環烷基或 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基-可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基或雜芳基取代；

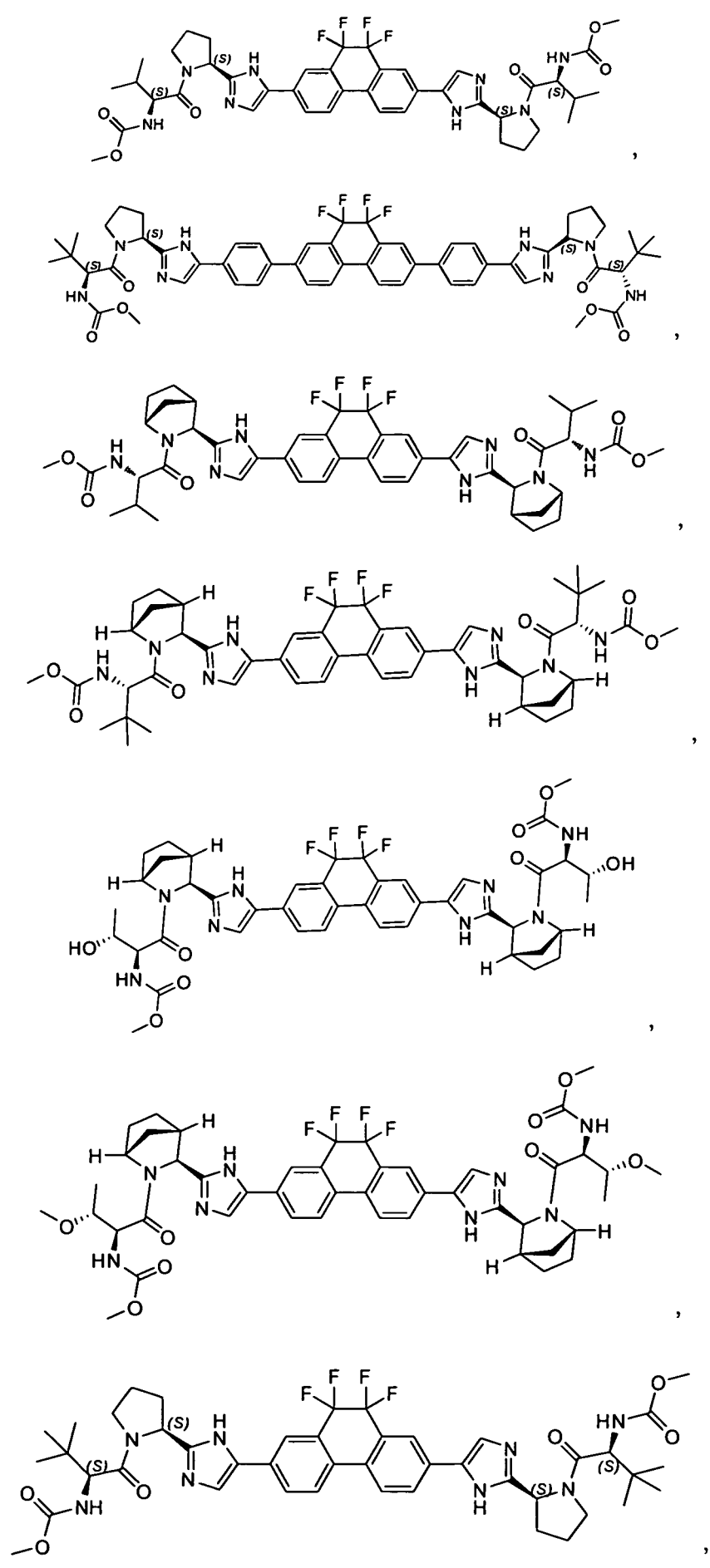
R_5 及 R_6 分別獨立地選自氫、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基鹵代烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、硝基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基，或者當 m 或 n 為 2 時，

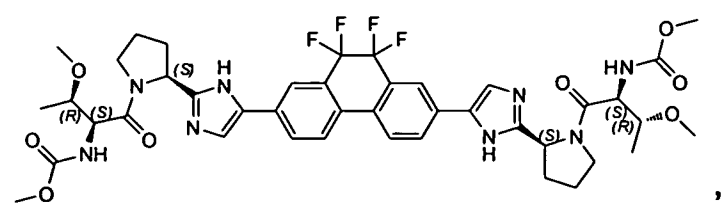
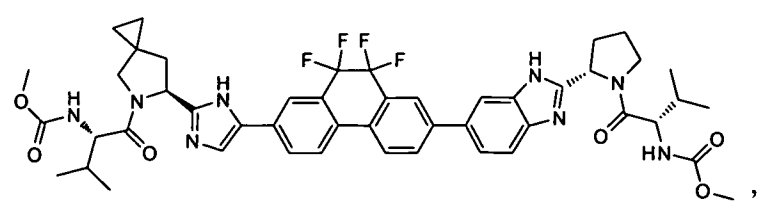
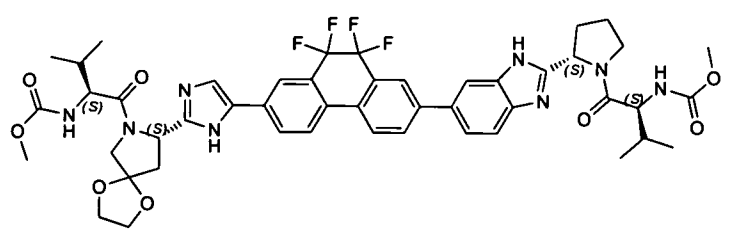
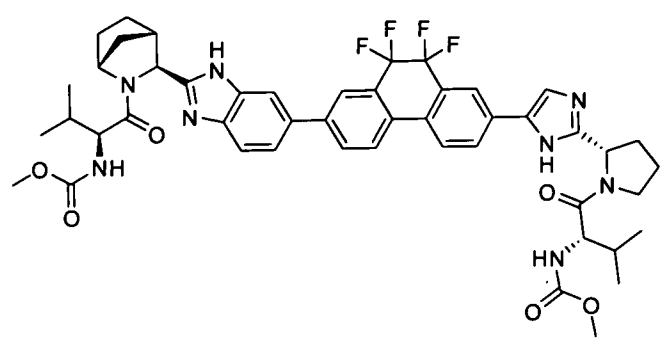
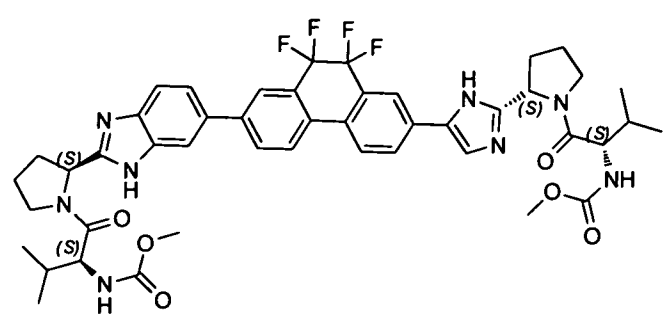
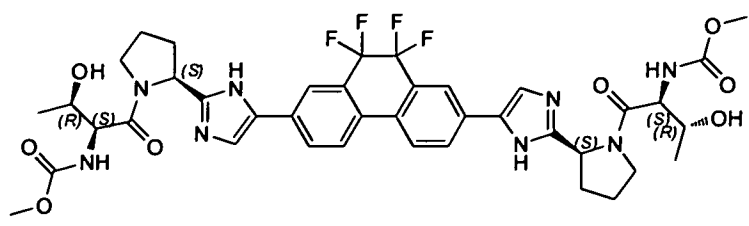

各自獨立地選自氮雜螺烷基（例如氮雜螺[2.4]庚烷基、氮雜螺[3.4]辛烷基、氮雜螺[4.4]壬烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[3.5]壬烷基、氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜螺[2.6]壬烷基或氮雜螺[3.6]癸烷基）、氧氮雜螺烷基（例如氧雜-氮雜螺[2.4]庚烷基、氧雜-氮雜螺[3.4]辛烷基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、二氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、二氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基或三氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基）或氮雜雙環烷基（例如氮雜雙環[3.1.0]己烷、氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、八氫環戊並吡咯基、八氫-1H-異吲哚基、八氫-1H-吲哚基或氮雜雙環[2.2.1]庚烷基）。

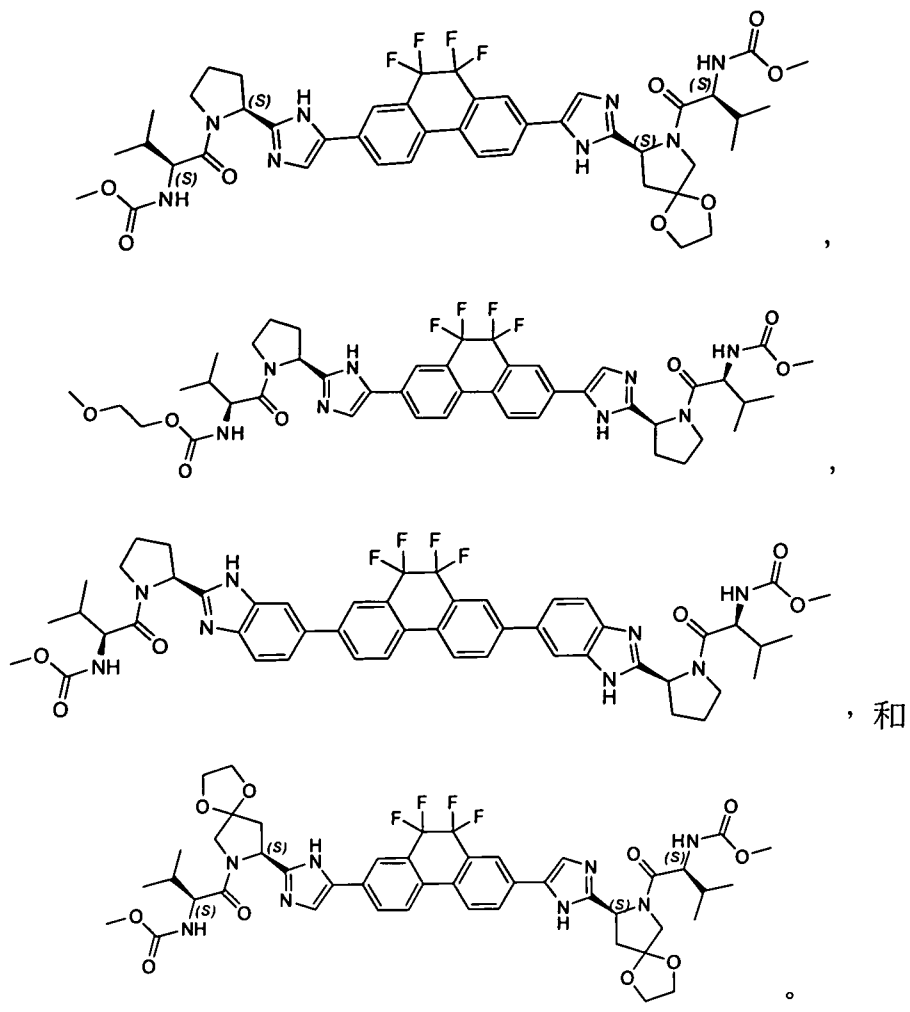
【0018】 在一些具體的實施方案中，本發明提供通式Ia的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或

前藥，其中  各自獨立地選自取代或未取代

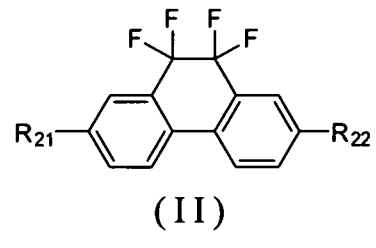
的 。本發明提供了以下具體化合物：







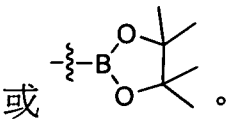
【0019】 本發明還提供了式(II)的製備本發明化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥的中間體：



其中，

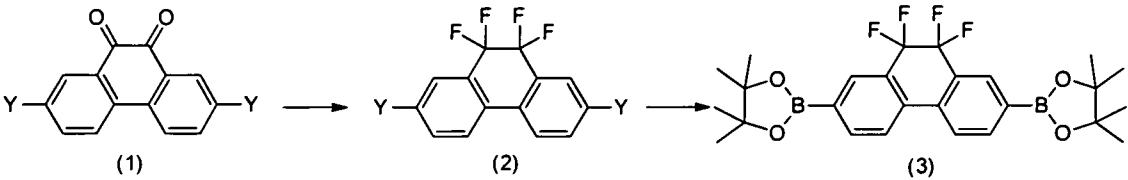
R₂₁ 及 R₂₂ 分別獨立地選自氫、鹵素、三氟甲磺酸酯基、甲磺酸酯基、對甲苯磺酸酯基或 $\text{-}\overset{\text{O-R}_{31}}{\underset{\text{O-R}_{32}}{\text{B}}}\text{-}$ ，其中 R₃₁ 及 R₃₂ 分別獨立地選自氫、C₁₋₆ 烷基或 R₃₁、R₃₂ 環合，一起與它

們連接的原子構成 5 至 7 元任選被一個或複數個 C₁₋₆ 烷基、鹵素、胺基、羧基、氰基、硝基或 C₁₋₆ 烷氧基取代的雜環；優選地，R₂₁ 及 R₂₂ 分別獨立地選自氫、氯、溴、碘



另一方面，本發明提供本發明的通式化合物的製備方法。通式 I 的化合物的製備方法包括如下步驟：

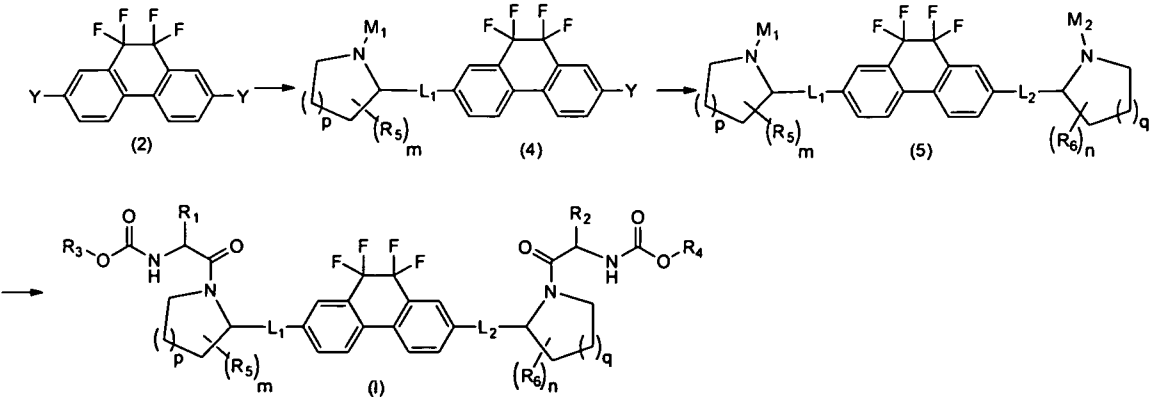
(1) 式(3)的中間體的製備：



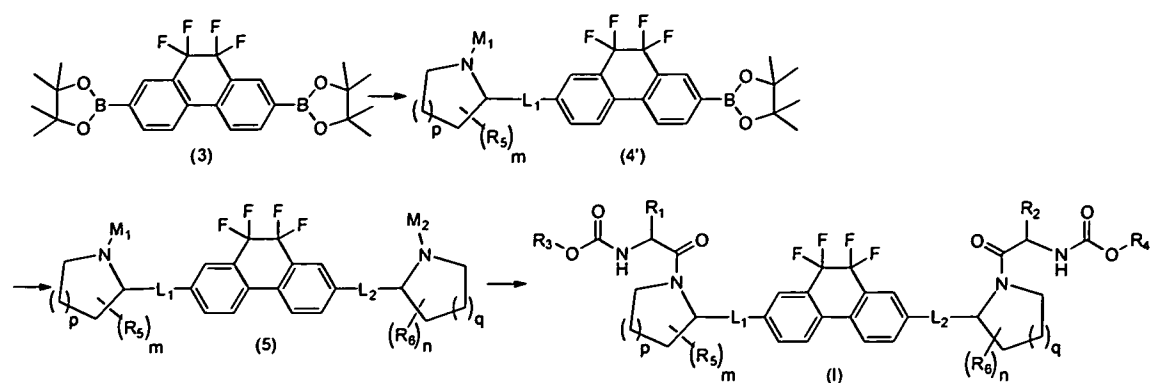
a) 式(1)的化合物進行氟化反應得到式(2)的中間體；

b) 式(2)的中間體與聯硼酸頻哪醇酯反應得到式(3)的中間體；

(2) 通式(I)的化合物的製備：



或



c) 式(2)的中間體經過偶聯反應得到式(4)的中間體或式(3)的中間體經過偶聯反應得到式(4')的中間體；

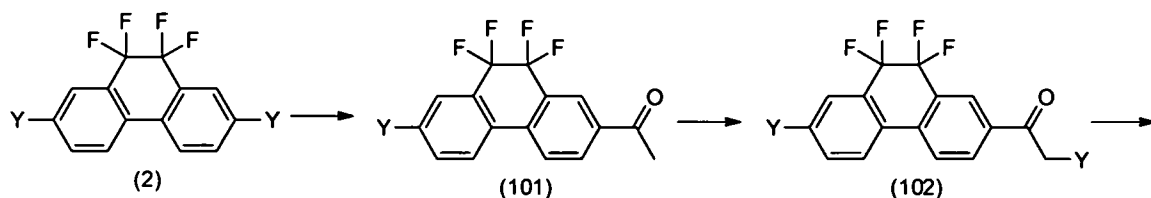
d) 式(4)的中間體或式(4')的中間體再經過偶聯反應得到式(5)的中間體，必要的時候可以有脫去保護基團的步驟；

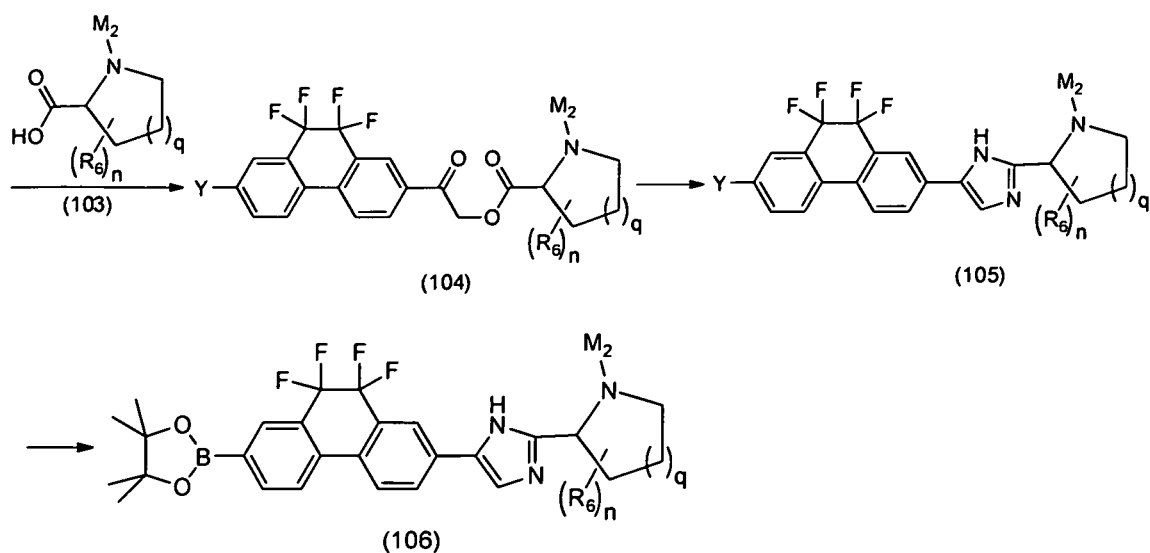
e) 式(5)的中間體醯胺化得到通式(I)的化合物，必要的時候可以有脫去保護基團的步驟。

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 L_1 及 L_2 具有通式 I 中的含義， M_1 表示氫、三甲基矽基乙氧基或叔丁氧羰基， M_2 表示氫、三甲基矽基乙氧基或叔丁氧羰基，Y表示鹵素，優選為氯、溴或碘。

【0020】特別地，對於 L_1 及 L_2 中至少有一個選自咪唑基的通式I的化合物的製備，還可以用如下方法，包括：

(1) 式(106)的中間體的製備：





b-1) 式(2)的中間體經 Stille 反應反應、酸催化水解反應得到式(101)的中間體；

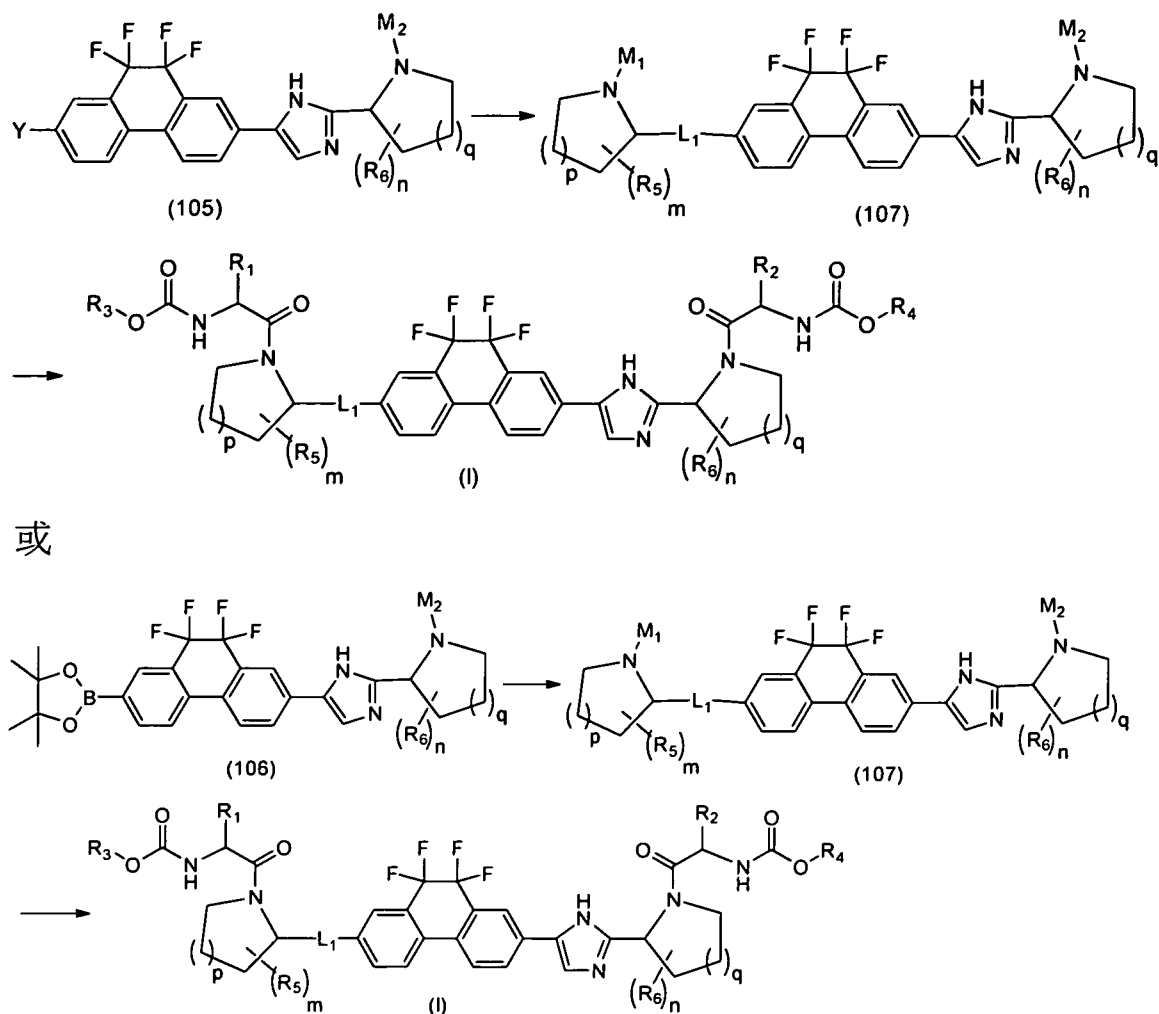
b-2) 式(101)的中間體經鹵代反應得到式(102)的中間體；

b-3) 式(102)的中間體與式(103)的中間體反應得到式(104)的中間體；

b-4) 式(104)的中間體在胺源的作用下得到式(105)的中間體；

b-5) 式(105)的中間體與聯硼酸頻哪醇酯反應得到式(106)的中間體；

(2) L_1 或 L_2 中至少有一個選自咪唑基的通式 I 的化合物的製備；



b-6) 式(105)的中間體經過偶聯反應得到式(107)的中間體或式(106)的中間體經過偶聯反應得到式(107)的中間體，必要的時候可以有脫去保護基團的步驟；

b-7) 式(107)的中間體醯胺化得到通式 I 的化合物，必要的時候可以有脫去保護基團的步驟。

【0021】 其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、L₁及L₂具有通式I中的含義，M₁表示氫、三甲基矽基乙氧基或叔丁氧羰基，M₂表示氫、三甲基矽基乙氧基或叔丁氧羰基，Y表示鹵素，優選為氯、溴或碘，所述的胺源是指胺水、胺氣或者銨鹽化合物，如硫酸銨、碳酸銨、碳酸氫銨、醋酸銨或氯化銨等。

【0022】 第三方面，本發明提供藥物組合物，其包含本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥。

【0023】 在一些實施方案中，本發明提供本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥及包含本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥的藥物組合物，所述化合物或藥物組合物用於治療和/或預防由C型肝炎病毒引起的肝臟疾病。

【0024】 在一些實施方案中，本發明提供藥物組合物，其包含本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，還包含選自下列組成之群組中的一種或多種：干擾素、三唑類核苷類藥物、甘草甜素複方製劑及HCV蛋白酶抑制劑等。

【0025】 可以將本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥與藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑混合製備成藥物製劑，以適合於經口或胃腸外給藥。給藥方法包括，但不限於皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內和經口途徑。所述製劑可以通過任何途徑施用，例如通過輸注或推注，通過經上皮或皮膚粘膜(例如口腔粘膜或直腸等)吸收的途徑施用。給藥可以是全身的或局部的。經口施用製劑的實例包括固體或液體劑型，具體而言，包括片劑、丸劑、粒劑、粉劑、膠囊劑、糖漿、乳劑及混懸劑等。所述製劑可通過本領域已知的方法製備，且包含藥物製劑領域常規使用的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0026】 第四方面，本發明提供本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或本發明的藥物組合物治療和/或預防由C型肝炎病毒引起的肝臟疾病的方法和在製備預防和/或治療C型肝炎病毒引起的肝臟疾病藥物中的應用，包括向C型肝炎病毒引起的肝臟疾病患者施用本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或者包含本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥的藥物組合物，以有效抑制HCV，阻止病程進展。在一些實施方案中，本發明提供用於治療和/或預防由C型肝炎病毒引起的感染的方法，所述方法包括向有此需要的個體給予治療和/或預防有效量的本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或本發明的藥物組合物。可以向有需要的哺乳動物給予本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或本發明的藥物組合物以抑制HCV，阻止病程進展。

【0027】 在另一些實施方案中，所述治療和/或預防由C型肝炎病毒引起的感染的方法或用途還包括向所述個體給予本發明的式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或含有它們的藥物組合物且在給予本發明的式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或含有它們的藥物組合物之前、之後或同時給予至少一種具有抗HCV活性的其他化合物。在一些實施方案中，所述其他化合物中的至少一種為干擾素或利巴韋林。在

一些具體的實施方案中，所述干擾素選自干擾素 $\alpha 2B$ 、PEG化的干擾素 α 、同感干擾素、干擾素 $\alpha 2A$ 和成淋巴細胞樣干擾素 τ 。在另一些實施方案中，所述其他化合物中的至少一種選自白細胞介素2、白細胞介素6、白細胞介素12、干擾RNA、反義RNA、咪喹莫特、利巴韋林、5'-單磷酸肌苷脫氫酶抑制劑、金剛烷胺和金剛乙胺。在另一些實施方案中，所述其他化合物中的至少一種可有效抑制靶標的功能以治療HCV感染，所述靶標選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV NS5B蛋白、HCV進入、HCV組裝、HCV釋出、HCV NS3/4A蛋白和IMPDH。

【圖式簡單說明】 無

【實施方式】

【0028】 術語說明

本發明的“烷基”是指直鏈或支鏈的飽和烴基。合適的烷基為取代或未取代的 C_{1-10} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、正戊基、異戊基、環戊基、環己基或正己基等。

【0029】 本發明的“環烷基”是指環狀的飽和烴基。合適的環烷基可以為取代或未取代的具有3-10個碳原子的單環、二環或三環飽和烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0030】 本發明的“烷氧基”是指-O-烷基。根據本發明，合適的烷氧基為C₁₋₁₀烷氧基，如C₁₋₈烷氧基，C₁₋₇烷氧基，C₁₋₆烷氧基，C₁₋₅烷氧基，C₁₋₄烷氧基，C₁₋₃烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基或仲丁氧基等。

【0031】 本發明的“鹵素”是指氟、氯、溴或碘。

【0032】 本發明的“鹵代烷基”是指至少被一個鹵素取代的烷基。

【0033】 本發明的“鹵代烷氧基”是指至少被一個鹵素取代的烷氧基。

【0034】 本發明的“胺基醯基”是指-C(O)-NH₂。

【0035】 本發明的“單烷基胺基醯基”是指-C(O)-NH-烷基。

【0036】 本發明的“雙烷基胺基醯基”是指-C(O)-N(烷基)(烷基)。

【0037】 本發明的“芳基”是指可以包含單環或多稠環例如二環或三環的芳香環的芳香系，其中至少稠合的環的一部分形成共軛的芳香系，其含有5至50個碳原子，優選約6至約14個碳原子。合適的芳基包括但不限於苯基、萘基、聯苯基、蒽基、四氫萘基、芴基、茚滿基、亞聯苯基或茚基。

【0038】 本發明的“雜芳基”是指芳族單環或多稠環如二環或三環的至少有一個碳原子被雜原子替代的芳香性基團，所述的雜原子為O、S或N。合適的雜芳基包括但不限於咪唑基、苯並咪唑基、咪唑並吡啶基、喹啉酮基、吡咯

基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基等。

【0039】 本發明的“溶劑合物”在常規意義上是指溶質（如活性化合物、活性化合物的鹽）和溶劑（如水）組合形成的複合物。溶劑是指本領域的技術人員所知的或容易確定的溶劑。如果是水，則溶劑合物通常被稱作水合物，例如一水合物、二水合物或三水合物等。

【0040】 本發明的“結晶”是指本發明所述的化合物形成的各種固體形態，包括晶型或無定形。

【0041】 本發明的“異構體”是指分子中原子在空間上排列方式不同所產生的立體異構體，包括對映異構體和非對映異構體。

【0042】 本發明的“前藥”是指在生物體的生理條件下，由於與酶、胃酸等反應而轉化成本發明的化合物的化合物，即通過酶的氧化、還原、水解等轉化成本發明的化合物的化合物和/或通過胃酸等的水解反應等轉化成本發明的化合物的化合物。

【0043】 本發明的“藥學可接受的鹽”是指本發明的化合物與酸形成的藥學上可接受的鹽，所述的酸包括但不限於磷酸、硫酸、鹽酸、氫溴酸、檸檬酸、馬來酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富馬酸、醋酸、乳酸或硝酸等等。

【0044】 本發明的“藥物組合物”是指包含任何一種本文所述的化合物，包括異構體、前藥、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或其化學的保護形式，和一種或多種藥學上可接受載

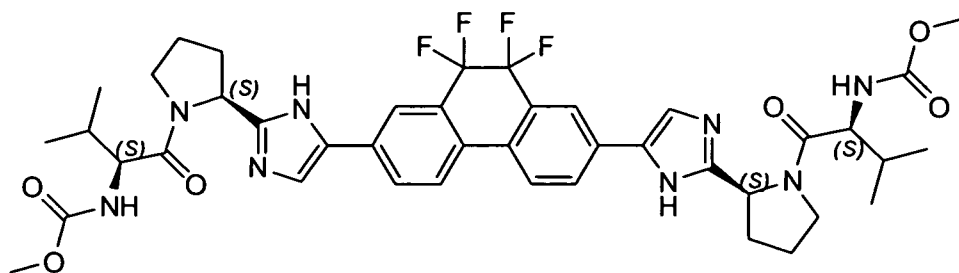
體的混合物。

【0045】 本發明的“藥學上可接受的載體”是指對有機體不引起明顯刺激性和不干擾所給予化合物的生物活性和性質的載體，包含溶劑、稀釋劑或其他賦形劑、分散劑、表面活性劑、等滲劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體粘合劑或潤滑劑等。除非任何常規載體介質與本發明化合物不相容。可以作為藥學上可接受的載體的一些實例包括，但不限於糖類，如乳糖、葡萄糖或蔗糖；澱粉，如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、纖維素或乙酸纖維素；麥芽或明膠等。

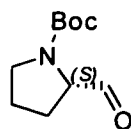
【0046】 本發明的“賦形劑”指加入到藥用組合物中以進一步促進給予化合物的惰性物質。賦形劑可以包括碳酸鈣、磷酸鈣、多種糖類或多種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油或聚乙二醇。

【0047】 下面代表性的實施例是為了更好地說明本發明，而非用於限制本發明的保護範圍。

【0048】 實 施 例 1：
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯烷-2,1-二基))雙(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備，



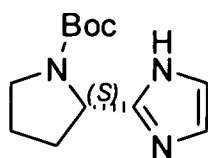
【0049】 步驟1：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲醯基吡咯烷的製備



在 250mL 的茄形瓶中，加入 16mL 草醯氯和 125mL 無水二氯甲烷，氮氣保護且 -78°C 下，緩慢加入 10mL 溶有 23mL DMSO 的二氯甲烷溶液和 10mL 溶有 10g (s)-1-叔丁氧基-2-羧甲基吡咯烷的二氯甲烷溶液，加完後， -78°C 下繼續攪拌 30min，然後慢慢滴加 46mL 三乙胺(TEA)，滴畢， $0-4^{\circ}\text{C}$ 攪拌 30min，反應結束後，把反應液慢慢倒入 100g 冰塊中，加入 200mL 飽和氯化鈉水溶液，二氯甲烷萃取($3 \times 200\text{mL}$)，收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到標題化合物，直接用於下一步反應。

LC-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^{+}=200$ 。

【0050】 步驟2：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備

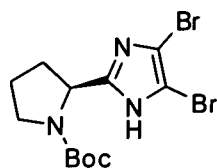


稱取 12g 步驟 1 制得的化合物(s)-1-叔丁氧基羰基-2-甲醯基吡咯烷於 100mL 反應瓶中，加入 30mL 無水甲醇和 30mL 胺水溶液溶解， $0-4^{\circ}\text{C}$ 下，緩慢滴加 14mL 乙二醛，室溫反應 16h，反應結束後，反應液經濃縮去除大部分的乙醇，加入二氯甲烷萃取($3 \times 50\text{mL}$)，合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗品，所述粗品在 100mL

體積比為 1 : 1 的石油醚/乙酸乙酯混合溶液中重結晶得到標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 238$ 。

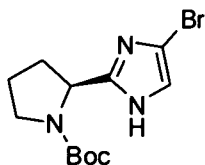
【0051】 步驟3: (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備



稱取 2.4 g 步驟 2 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷於 100 mL 反應瓶中，加入 3.6 g N-溴代丁二醯亞胺(NBS)和 30 mL THF，氮氣保護條件下室溫反應 3 h，反應結束後，加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取 (3×60 mL)，合併有機相，乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 394.0$ ，計算值為 393.9。

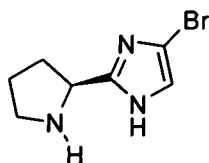
【0052】 步驟4: (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備



稱取 9.58 g 步驟 3 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷和 3.0 g 亞硫酸鈉於 100 mL 反應瓶中，加入 50 mL 體積比為 1:1 的乙醇/水混合溶液，90℃ 反應 24 h，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

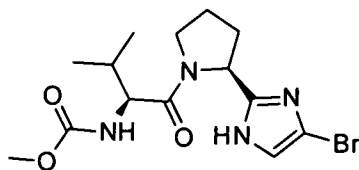
ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 316.1, 318.1$, 計算值為 316.1, 318.1。

【0053】 步驟5：(S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備



稱取 1g 步驟 4 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷於 50mL 反應瓶中，加入 2mL 三氟乙酸(TFA)和 8mL 二氯甲烷，室溫反應 3h，反應結束後，濃縮，加入 30mL 二氯甲烷稀釋，飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(1×20mL)，飽和食鹽水洗滌(1×20mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到標題化合物。

【0054】 步驟6：(S)-1-((S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯

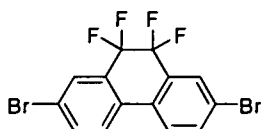


稱取 1.2g 步驟 5 製備的化合物(S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷、665mg (S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸、1.44g 2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)和 1.23g DIPEA 於 50mL 反應瓶中，加入 10mL DMF，室溫反應 24h，反應結束後，加入 20mL 水，乙酸乙酯萃取(3×60mL)，合併有機相，乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 12.0-13.2 (brs, 1H), 7.39(s, 1H), 7.19(s, 1H), 4.91-4.93(m, 1H), 4.51-4.55(m, 1H), 3.61-3.65(m, 1H), 3.49-3.52(m, 1H), 3.47(s, 3H), 2.66-2.72(m, 1H), 2.02-2.12(m, 2H), 1.96-2.02(m, 2H), 0.79-0.87(m, 6H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}-56+\text{H}]^+ = 317.2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算值為 373.1。

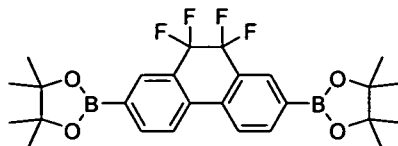
【0055】 步驟 7：2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲的製備



稱取 1.0g 2,7-二溴菲醌和 5.0g 雙(2-甲氧乙基)胺基三氟化硫 (BAST)於 50mL 四氟悶罐中, 80°C 反應 48h, 反應結束後, 加入 30mL 冰水淬滅反應, 乙酸乙酯萃取(4×60mL), 合併有機相, 飽和食鹽水洗滌 (3×60mL), 合併有機相, 乾燥, 過濾, 濃縮, 柱層析純化得到標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.93(s, 2H), 7.65-7.75(m, 4H)。

【0056】 步驟 8：2,2'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷)的製備



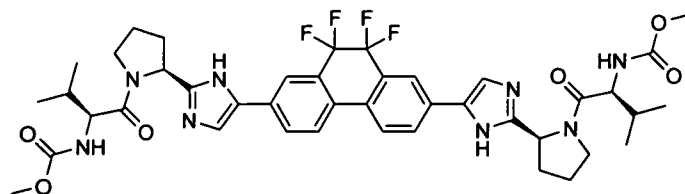
稱取 0.8g 步驟 7 製備的化合物 2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲、1.98g 聯硼酸頻哪醇酯、1.2g 醋酸鉀和

70.2 mg 1,1'-二(二苯膦基)二茂鐵二氯化鈹(Pd(dppf)Cl_2) 於 100 mL 反應瓶中，加入 5 mL 1,4-二氧六環，氮氣保護條件下 100°C 反應 24 h，反應結束後，加入 100 mL 水，乙酸乙酯萃取 (3×60 mL)，合併有機相，飽和食鹽水洗滌 (3×60 mL)，合併有機相，乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.24 (s, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 1.37 (s, 24H)。

● 【0057】 步 驟 9 :

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯烷-2,1-二基))雙(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

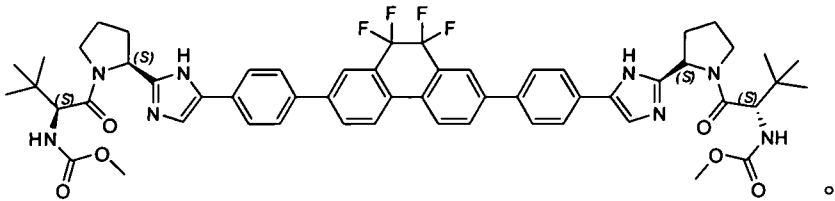


● 稱取 155 mg 步驟 6 製備的化合物(S)-1-((S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯、80 mg 步驟 8 製備的化合物 2,2'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷)、406 mg 碳酸鉀和 29.13 mg $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 於 100 mL 反應瓶中，加入 6 mL 體積比為 2:1 的 DMF/ H_2O 混合溶液，氮氣保護條件下 100°C 反應 24 h，反應結束後，加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取(3×60 mL)，合併有機相，乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

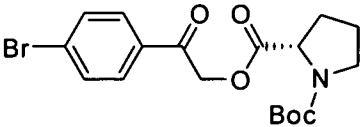
¹HNMR:(300MHz,MeOD) δ ppm: 8.24-8.30(m,4H),8.06-8.09(m,2H),7.92-7.97(m,2H),5.23-5.28(m,2H),4.23-4.26(m,2H),4.06-4.11(m,2H),3.72-3.86(m,2H),3.68-3.78(m,6H),2.52-2.56(m,2H),2.23-2.27(m,8H),0.86-0.95(m,12H)。

ESI-MSm/z:[M+H]⁺=837.2，計算值為 837.2。

【0058】 實 施 例 2：
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(9,9,10,10-四
氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(4,1-亞苯基))雙(1H-咪唑
-5,2-二基))雙(吡咯烷-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-氧代
丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備，

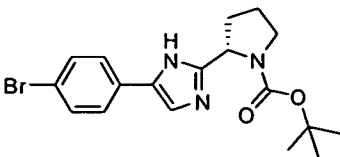


【0059】 步驟 1：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-(4-溴苯
基)-2-氧代乙氧基羰基)吡咯烷的製備



稱取 5g 2-溴-1-(4-溴苯基)乙基酮於 250mL 反應瓶
中，加入 30mL 乙腈，0℃ 條件下，加入 4g (S)-1-叔丁氧
基羰基脯胺酸，分批加入 5.45g 三乙胺後，25℃ 下攪拌 2h，
反應結束後直接濃縮得到標題化合物，直接用於下一步。

【0060】 步驟 2：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-溴苯
基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備

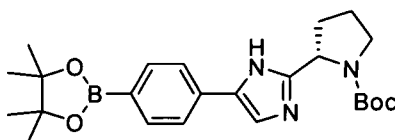


稱取 4g 步驟 1 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-(4-溴苯基)-2-氧代乙氧基羰基)吡咯烷和 7.5g 醋酸鉍於 250mL 反應瓶中，加入 50mL 二甲苯，120℃下反應 4h，反應結束後，旋幹，加入 60mL 乙酸乙酯溶解，飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌（2×60mL），飽和食鹽水洗滌（1×60mL），有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.92(brs, 1H), 7.66-7.69(m, 2H), 7.48-7.51(m, 3H), 4.75-4.81(m, 1H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.31-3.37(m, 1H), 1.85-2.02(m, 4H), 1.23-1.39(m, 9H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392.0$ ，計算值為 392.0。

【0061】步驟 3：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備

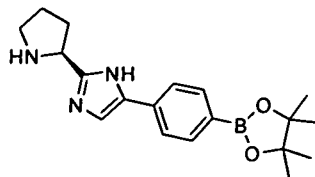


以步驟 2 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷和聯硼酸頻那醇酯為原料，按照實施例 1 步驟 8 的方法制得標題化合物。

^1H NMR(300MHz, CD_3Cl) δ ppm: 7.79-7.81(m, 2H), 7.62-7.69(m, 2H), 7.26-7.27(m, 1H), 4.97-4.99(m, 1H), 3.39-3.43(m, 2H), 2.97-3.02(b, 1H), 2.09-2.16(m, 2H), 1.96-2.00(m, 2H), 1.26-1.49(m, 21H)。

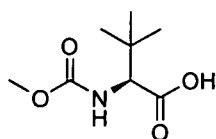
ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 440.3$ ，計算值為 440.2。

【0062】 步驟4：(S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備



以步驟 3 製備的化合物 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷為原料，按照實施例 1 步驟 5 的方法制得標題化合物。

【0063】 步驟5：(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸的製備

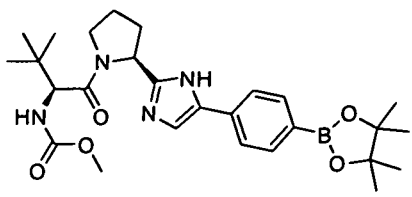


稱取 2g (S)-2-胺基-3,3-二甲基丁酸於 100mL 茄型瓶中，加入 15.27mL NaOH 水溶液(1M)和 809mg 碳酸鈉，0-4℃下，緩慢滴加 1.3mL 氯甲酸甲酯，滴畢，0-4℃下繼續反應 20min 後，室溫反應 4h，冷卻到 0℃，加入 20mL 乙醚稀釋後，緩慢滴加 3mL 濃鹽酸，乙酸乙酯萃取 (2×50mL)，合併有機相，飽和食鹽水洗 (1×50mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H] = 190$ 。

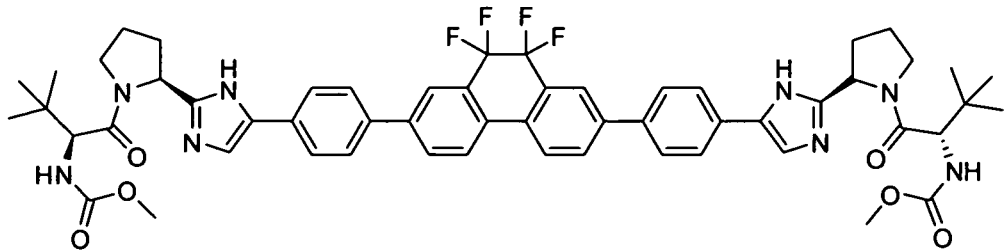
【0064】 步驟 6：(S)-3,3-二甲基-1-氧代-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷

-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丁烷-2-基)胺基
甲酸甲酯的製備



稱取 0.5 g 步驟 4 製備的化合物(S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷於 100mL 反應瓶中，加入 5mL 二氯甲烷溶解後，加入 284mg 步驟 5 製備的化合物(S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸、621mg HATU 和 421mg DIPEA，20℃反應 2h，反應結束後，加入 20mL 水，二氯甲烷萃取 (3×60mL)，合併有機相，乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

【0065】 步 驟 7 :
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(4,1-亞苯基))雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯烷-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備



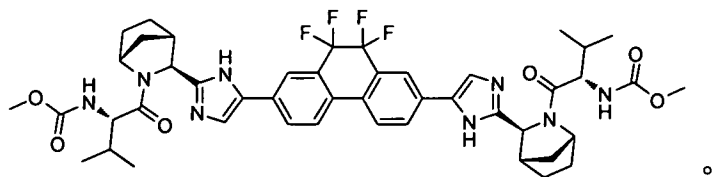
以步驟 6 製備的化合物(S)-3,3-二甲基-1-氧代-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丁烷-2-基)胺基

甲酸甲酯和實施例 1 步驟 7 製備的化合物 2,7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲為原料，按照實施例 1 步驟 9 的方法制得標題化合物。

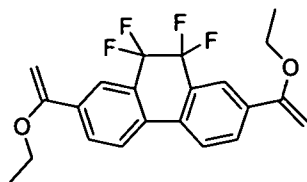
$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, MeOD) δ ppm: 7.56-8.20 (m, 12H), 7.30-7.428 (m, 4H), 5.20-5.25 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 2H), 3.92-4.02 (m, 4H), 3.66-3.68 (m, 6H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.00-2.11 (m, 4H), 0.86-0.95 (m, 18H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}/2+\text{H}]^+=509.2$, $[\text{M}+\text{H}]^+=1017.6$ ，計算值為 1017.4。

【0066】 實 施 例 3 :
(2S,2'S)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3,2-二基))雙(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備，



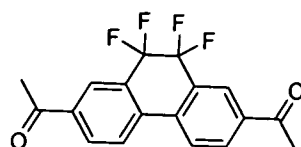
【0067】 步 驟 1 : 2,7-雙(1-乙氧基乙烯-1-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲



稱取 1g 實施例 1 步驟 7 製備的化合物 2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲於 50mL 三頸反應瓶中，加入 15mL 甲苯、1.95g 三丁基(1-乙氧基乙烯)錫和 0.1g

(PPh₃)₂PdCl₂，Ar 氣置換 3 次後，90℃ 攪拌 8h。將反應液冷至室溫，加入 5mL 溶解有 5g 氟化鉀的水溶液，攪拌 3h，加入乙酸乙酯萃取，碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到標題化合物。

【0068】 步驟2：2,7-二乙醯基-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲

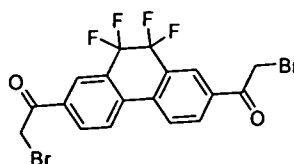


將步驟 1 製備的化合物 2,7-雙(1-乙氧基乙烯-1-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲粗品加入反應瓶中，加入 20mL THF 溶解後，加入 10mL 2N 鹽酸，室溫攪拌 5h，反應結束後，加入乙酸乙酯萃取(1×30mL)，碳酸氫鈉溶液洗滌(2×30mL)，飽和食鹽水洗滌(2×50mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得到標題化合物。

¹HNMR(300MHz,DMSO-*d*₆):8.46(2H,d),8.35((4H,d),2.71(6H,s)。

MS(ESI):[M+1]⁺=337.1。

【0069】 步驟3：1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(2-溴乙酮)



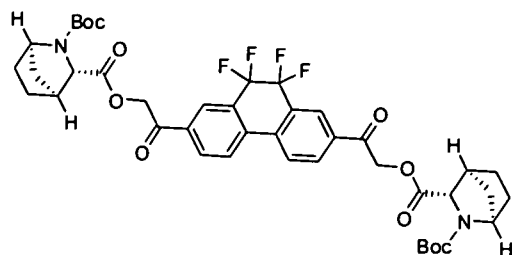
稱取 412mg 步驟 2 製備的化合物 2,7-二乙醯基-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲於 25mL 反應瓶中，加入

8mL CHCl₃ 溶解後，加入 392mg 溴素，室溫反應 2h，反應結束後，濃縮得到標題化合物。

MS(ESI):[M+1]⁺=495.0。

【0070】 步 驟 4 :

(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙((2-氧代乙氧基)羰基)雙(2-叔丁氧基羰基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)

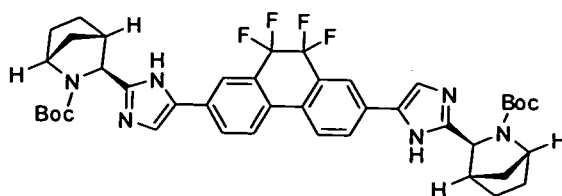


稱取 580mg 步驟 3 製備的化合物 1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(2-溴乙酮)於 25mL 反應瓶中，加入 5mL 乙腈、135mg (1R,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸和 137uL N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)，室溫反應 1h，反應結束後，濃縮反應液得到標題化合物。

MS(ESI):[M+Na]⁺=837.3。

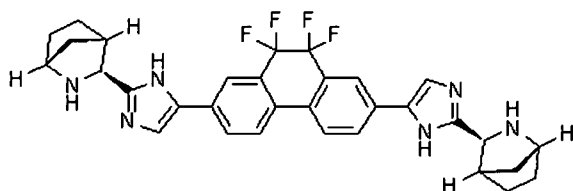
【0071】 步 驟 5 :

(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯)



以步驟4製備的化合物
(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙((2-氧代乙氧基)羰基)雙(2-叔丁氧基羰基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)和醋酸鉍為原料，按照實施例2步驟2的方法制得標題化合物。

【0072】 步 驟 6 :
(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)

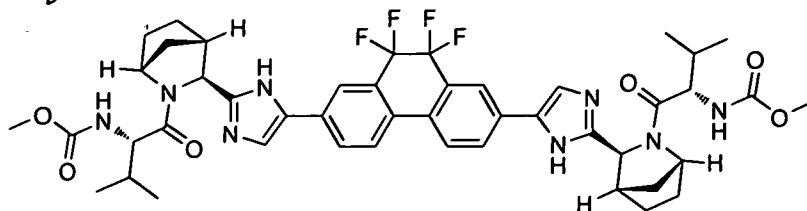


以步驟5製備的化合物
(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯)為原料，按照實施例1步驟5製備的方法制得標題化合物。

MS(ESI): $[M+1]^+=575.2$ 。

【0073】 步 驟 7 :
(2S,2'S)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3,2-二基))雙(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

100 10 2



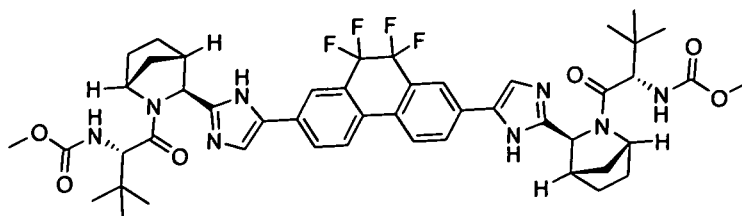
稱取 110mg 步驟 6 製備的化合物 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)、67mg MOC-纈胺酸(N-甲氧基羰基-L-纈胺酸)於 50mL 反應瓶中,加入 137uL DIPEA、145mg HATU、47mg DMAP 和 3mL DMF, 50℃ 反應 12h, 反應結束後,加入 20mL 水,乙酸乙酯萃取(2×20mL),飽和食鹽水洗滌,無水硫酸鈉乾燥,過濾,濃縮,柱層析純化制得標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 9.96(2H, s), 8.10-8.23(4H, m), 7.98-8.10(4H, m), 7.44(1H, m), 7.25-7.32(1H, m), 4.61(2H, s), 4.52(2H, s), 4.19-4.20(2H, m), 3.56(6H, s), 2.67-2.69(2H, s), 2.06-2.26(4H, m), 1.80-1.84(6H, m), 1.50-1.54(4H, m), 0.98-1.00(6H, m), 0.87-0.89(6H, m)。

MS(ESI): $[M+1]^+ = 889.5$ 。

【0074】 實 施 例 4 :

(2S,2'S)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3,2-二基))雙(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備,

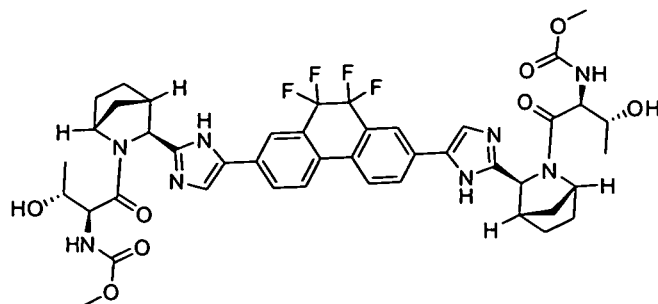


【0075】以實施例3步驟6製備的化合物(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)和實施例2步驟5製備的化合物(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸為原料，按照實施例3步驟7的方法制得標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 10.00(2H, s), 8.21-8.24(4H, m), 8.05-8.08(2H, m), 7.96-8.05(2H, m), 7.12-7.29(2H, m), 4.59-4.63(4H, m), 4.27-4.30(2H, m), 3.19(1H, s), 3.57(6H, s), 2.64(1H, s), 2.18-2.21(2H, m), 1.71-1.79(6H, m), 1.44-1.51(4H, m), 0.92-1.01(18H, m).

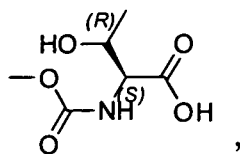
MS(ESI): $[M/2+1]^+ = 459.4$ 。

【0076】實施例5：
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3,2-二基))雙(3-羥基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯，



【0077】 步驟1：(2S,3R)-3-羥基-2-(甲氧基羰基氨基)

丁酸，



以 L-蘇胺酸和氯甲酸甲酯為原料，按照實施例 2 步驟 5 的方法制得標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ ppm:6.86-6.88(d,1H),4.02-4.09(m,1H),3.91-3.94(m,1H),3.55(s,3H),1.08-1.09(d,3H)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+=178$ 。

【0078】 步 驟 2

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3,2-二基))雙(3-羥基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備，

以 實 施 例 3 步 驟 6 製 備 的 化 合 物 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)和步驟 1 製備的化合物(2S,3R)-3-羥基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸為原料，按照實施例 3 步驟 7 的方法制得標題化合物。

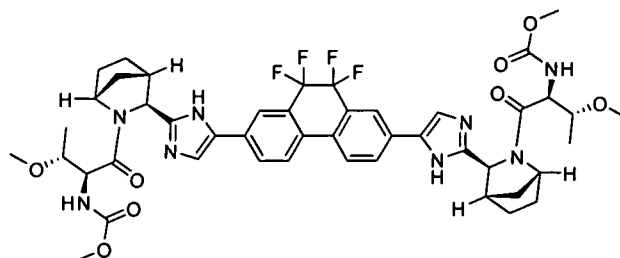
$^1\text{H NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6):9.95(2H,s),8.22-8.25(4H,m),7.95-8.10(4H,m),7.43-7.98(2H,m),7.28-7.41(2H,m),6.95-6.98(2H,m),4.60-4.64(4H,m),4.32-4.34(

2H,m), 3.95-3.99(2H,m), 3.48(6H,s), 2.47-2.50(2H,m),
2.05-2.09(2H,m), 1.75-1.81(4H,m), 1.45-1.49(4H,m),
1.16-1.23(6H,m)。

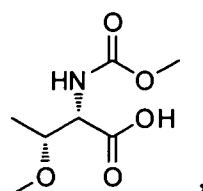
MS(ESI): $[M+1]^+ = 893.6$ 。

【0079】 實 施 例 6 :

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3,2-二基))雙(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備，

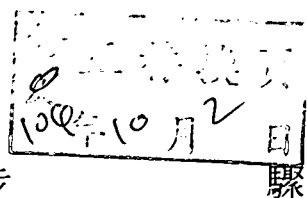


【0080】 步驟1 (2S,3R)-3-甲氧基-2-((甲氧羰基)胺基)丁酸的製備，



稱取 1g O-甲基-L-蘇胺酸于 50mL 單口瓶中，加入 10mL 四氫呋喃溶解後，0℃下，加入 10mL 溶解有 0.33g 氫氧化鈉的水溶液，攪拌 10min，繼續在 0℃下滴加 5mL 溶解有 0.64mL 氯甲酸甲酯的 THF 溶液。室溫攪拌 12h，反應結束後，濃縮，加 20mL 乙酸乙酯稀釋，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到標題化合物。

MS(ESI): $[M+1]^+ = 192$ 。



【0081】 步 驟 2 :

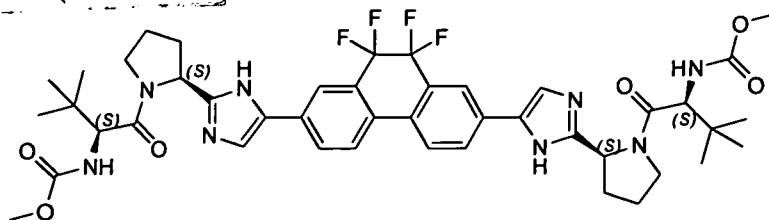
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3,2-二基))雙(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備，以實施例 3 步驟 6 製備的化合物(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)和步驟 1 製備的化合物(2S,3R)-3-甲氧基-2-((甲氧羰基)胺基)丁酸為原料，按照實施例 3 步驟 7 的方法制得標題化合物。

^1H NMR(300MHz,DMSO-*d*6):8.10-8.26(4H,m),8.01-8.07(4H,m),7.15-7.19(2H,m),4.54-4.61(4H,m),4.32-4.34(2H,m),3.56(6H,s),3.23(6H,s),2.49-2.52(2H,m),1.83-2.15(2H,m),1.72-1.78(6H,m),1.46-1.52(4H,m),1.08-1.16(6H,m)。

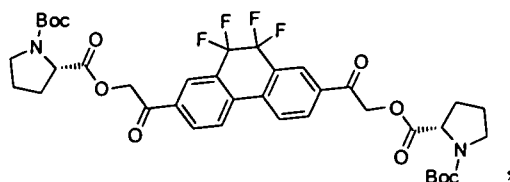
MS(ESI):[M+1] $^+$ =921.5。

【0082】 實 施 例 7 :

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯烷-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯的製備，

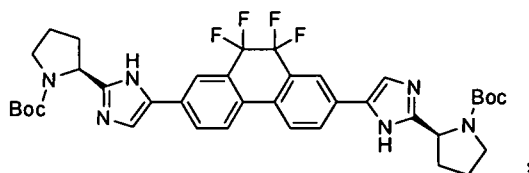


【0083】 步驟 1：(2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基-2,2'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙((2-氧代乙氧基)羰基))雙吡咯烷的製備，



以實施例 3 步驟 3 製備的化合物 1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(2-溴乙酮)和(S)-1-叔丁氧基羰基-2-羧基吡咯烷為原料，同實施例 3 步驟 4 的方法制得標題化合物。

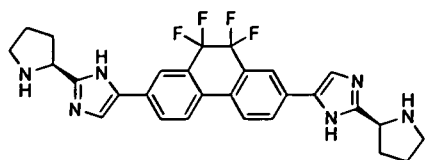
【0084】 步驟 2：(2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基-2,2'-((5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙吡咯烷的製備，



以步驟 1 製備的化合物(2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基-2,2'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙((2-氧代乙氧基)羰基))雙吡咯烷為原料，同實施例 2 步驟 2 的方法制得標題化合物。

【0085】 步驟 3：(2S,2'S)-2,2'-((5,5'-(9,9,10,10-四氟

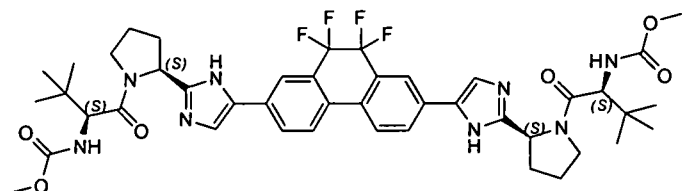
9
104 10 2
-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙吡咯烷
的製備，



以步驟 2 製備的 (2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基
-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙
(1H-咪唑-5,2-二基))雙吡咯烷為原料，同實施例 1 步驟 5
的方法制得標題化合物。

【0086】 步 驟 4 :

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10- 四 氟
-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯
烷-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二胺
基甲酸二甲酯的製備，



以步驟 3 製備的化合物(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四
氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙吡咯
烷和實施例 2 步驟 5 製備的化合物(S)-2-(甲氧基羰基胺
基)-3,3-二甲基丁酸為原料，同實施例 3 步驟 7 的方法制得
標題化合物。

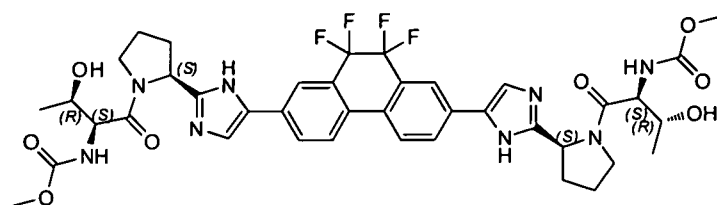
¹HNMR:(300MHz,MeOD) δ ppm:8.24-8.30(m,4H),8
.05-8.08(m,2H),7.93-7.97(m,2H),5.20-5.25(m,2H),4.
32(s,2H),4.06-4.11(m,2H),3.72-3.86(m,2H),3.66(s,6

H), 2.52-2.56(m, 2H), 2.23-2.27(m, 6H), 0.86-0.95(m, 18H)。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 865.3, 432.1$, 計算值為 865.4。

【0087】 實 施 例 8 :

((2S, 2'S, 3R, 3'R)-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氫菲-2, 7-二基)雙(1H-咪唑-5, 2-二基))雙(吡咯烷-2, 1-二基))雙(3-羥基-1-氧代丁烷-2, 1-二基))二胺基甲酸二甲酯的製備，



以實施例7步驟3製備的化合物(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氫菲-2, 7-二基)雙(1H-咪唑-5, 2-二基))雙吡咯烷和實施例5步驟1製備的化合物(2S, 3R)-3-羥基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸為原料，同實施例3步驟7的方法制得標題化合物。

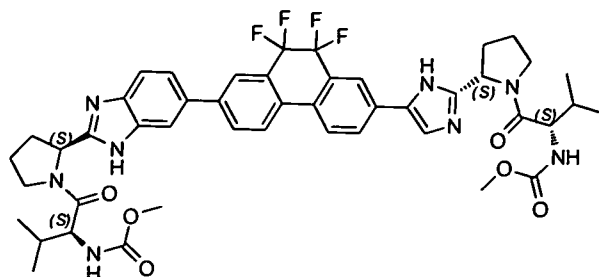
$^1\text{H NMR}$: (500MHz, MeOD) δ ppm: 8.24-8.30(m, 4H), 8.06-8.09(m, 2H), 7.92-9.97(m, 2H), 5.23-5.28(m, 2H), 4.51-4.56(m, 2H), 4.11-4.16(m, 2H), 3.94-4.02(m, 4H), 3.68(s, 6H), 2.52-2.56(m, 2H), 2.23-2.27(m, 6H), 1.15-1.20(m, 6H)。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 841.5$, 計算值為 841.3。

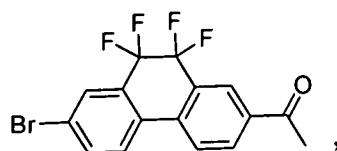
【0088】 實 施 例 9 :

N-((2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-((甲氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯烷-2-基))-1H-咪唑-5-

基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基))-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



【0089】 步驟1：2-乙醯基-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲的製備，



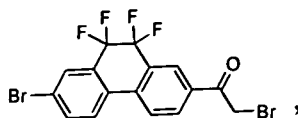
稱取 2.07g 實施例 1 步驟 7 製備的化合物 2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲於 50mL 三頸瓶中，加入 2.33g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、1.65g $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、1.7mL 三丁基(1-乙氧基乙烯)錫，加入 30mL 1,4-二氧六環， N_2 保護下 80℃ 反應 8h，反應結束後，柱層析純化得到 2-(1-乙氧基乙烯-1-基)-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲。

加入 30mL 四氫呋喃於柱層析純化得到的 2-(1-乙氧基乙烯-1-基)-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲中，加入 3N 鹽酸，室溫攪拌 6h，反應結束後，柱層析純化得到標題化合物。

^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.37(1H, d), 8.32(2H, d), 8.24(1H, d), 8.13(1H, s), 8.05(1H, d), 2.69(3H, s)。

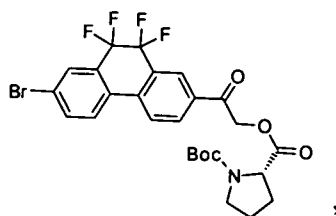
MS (ESI): $[M+1]^+ = 373.0$ 。

【0090】 步驟 2：2-溴-1-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)乙酮的製備，



稱取 0.74g 步驟 1 製備的化合物 2-乙醯基-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲於 50mL 三頸瓶中，加入 20mL 無水二氯甲烷、0.35mL 三乙胺， N_2 保護且 $0^\circ C$ 下，滴加 0.43mL 三甲矽基三氟甲磺酸脂(TMSOTf)， $0^\circ C$ 下繼續攪拌 30min 後，升至室溫反應 1h，反應結束後，室溫下加入 0.53g NBS，繼續反應 1h，反應結束後，濃縮反應液得到標題化合物，直接進行下一步反應。

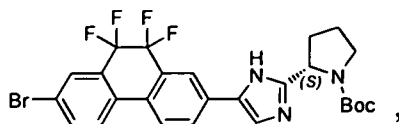
【0091】 步驟 3：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(((7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-2-氧代乙氧基)羰基)吡咯烷的製備，



將步驟 2 制得的化合物 2-溴-1-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)乙酮加入 50mL 茄形瓶中，加入 20 mL 乙腈、0.65mL DIEA 和 425mg N-Boc-L-脯胺酸，室溫反應 3h，反應結束後，濃縮反應液得到標題化合物，直接進行下一步反應。

MS (ESI): $[M-100+1]^+ = 486.1$, $[M+1]^+ = 586.1$ (計算值)。

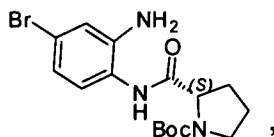
【0092】 步驟 4：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備，



以步驟 3 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(((7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-2-氧代乙氧基)羰基)吡咯烷為原料，按照實施例 2 步驟 2 的方法，制得標題化合物。

MS (ESI): $[M+1]^+ = 566.1$ 。

【0093】 步驟 5：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-胺基-4-溴代苯基胺基醯基)吡咯烷的製備，

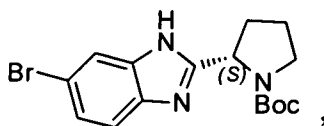


稱取 12.9g Boc-L-脯胺酸於 250mL 的茄形瓶中，加入 150mL DMF 溶解後，加入 27.4g 2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)和 11.6g N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)，室溫攪拌 30min 後，緩慢加入 11g 4-溴鄰苯二胺，加完後，室溫下反應 16h，停止反應，將反應液倒入 200mL 冰水中，加入乙酸乙酯萃取 (2×200mL)，合併有機相，飽和氯化鈉水溶液洗滌

(2×200mL)，無水硫酸鈉來乾燥，濃縮得到標題化合物，直接用於下一步反應。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 384$ 。

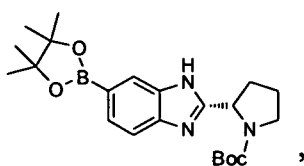
【0094】 步驟6：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷的製備，



稱取 22g 步驟 5 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-胺基-4-溴代苯基胺基醯基)吡咯烷於反應瓶中，加入 150mL 醋酸溶解，85℃下反應 2h，停止反應，0-4℃攪拌下，慢慢滴加 40%氫氧化鈉水溶液，調節 PH 至 9 左右，乙酸乙酯萃取(2×200mL)，合併有機相，飽和氯化鈉水溶液洗滌(2×200mL)，無水硫酸鈉乾燥，濃縮並經矽膠柱色譜純化，得到標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 366$ 。

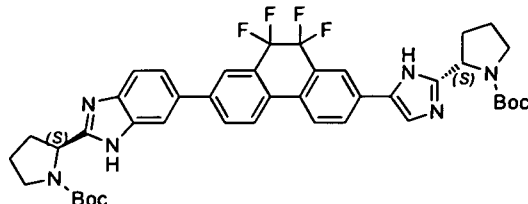
【0095】 步驟7：(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷的製備，



以步驟 6 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷為原料，按照實施例 1 步驟 8 的方法制得標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 414$ 。

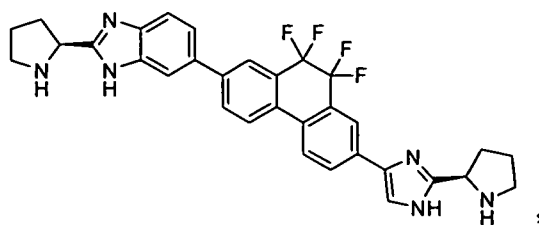
【0096】 步驟 8 : (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備，



稱取 150mg 步驟 7 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷、109mg 步驟 4 製備的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷、31mg 四三苯基膦鉀(Pd(PPh₃)₄)和110mg 碳酸鉀於50mL 三頸瓶中，加入8mL 乙二醇二甲醚，2mL 水，氮氣保護下80℃反應2h，反應結束後，冷卻至室溫，加入10mL 水，乙酸乙酯萃取(2×10mL)，飽和食鹽水洗滌(1×20mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到標題化合物。

LC-MS m/z: [M+H]⁺=773.4。

【0097】 步驟 9 : (S)-2-(5-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的製備，

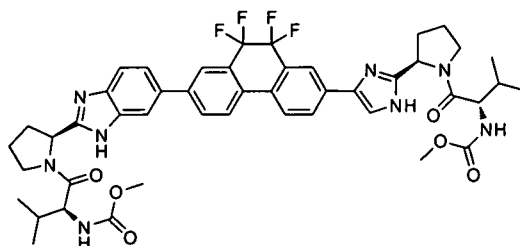


以步驟 8 製備的化合物 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷為原料，按照實施例 1 步驟 5 的方法制得標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 573.4$ 。

【0098】 步 驟 10 :

N-((2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-((甲氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基))-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



以步驟 9 製備的化合物 (S)-2-(5-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷和 MOC-纈胺酸為原料，按照實施例 1 步驟 6 的方法制得標題化合物。

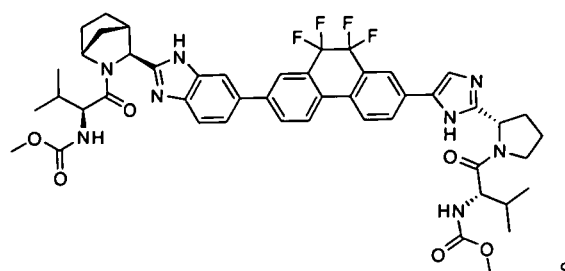
LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 887.5$ 。

$^1\text{H NMR}$: (500 MHz, DMSO) δ ppm: 8.34~8.36 (3H, m), 8.17~8.20 (4H, m), 8.07 (1H, s), 7.78~7.83 (2H, m), 5.15~5.18 (1H, m), 4.80 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.24~4.25 (1H, m), 4.15~4.17 (1H, m), 3.87~3.91 (1H, m), 3.60 (3H

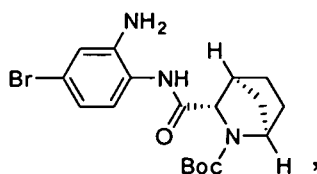
,s),3.59(3H,s),3.20~3.21(1H,m),2.79~2.81(1H,m),2.67~2.69(1H,m),2.39~2.42(1H,m),2.20~2.28(1H,m),2.04~2.07(2H,m),1.81~1.88(2H,m),1.58~1.61(2H,m),1.27~1.33(1H,m),0.84~0.99(12H,m)。

【0100】 實 施 例 10 :

N-((2S)-1-((2S)-2-(6-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-((甲氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基))-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



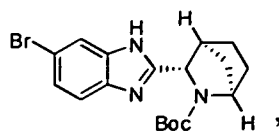
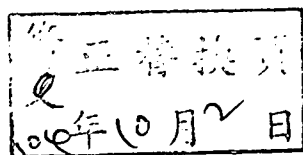
【0101】 步驟 1：(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(2-胺基-4-溴苯胺基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷的製備，



以 4-溴鄰苯二胺和(1R,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-甲酸為原料，按實施例 9 步驟 5 的方法制得標題化合物。

LC-MSm/z:[M+H]⁺=410，計算值為 410.1。

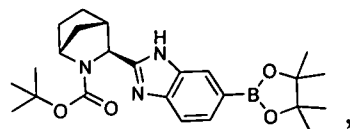
【0102】 步驟 2：(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷的製備，



以步驟 1 制得的化合物(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(2-胺基-4-溴苯胺基羰基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷為原料，按實施例 9 步驟 6 的方法制得標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 392.2$ 。

【0103】 步驟 3：(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷的製備，



以步驟 2 制得化合物(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷為原料，按照實施例 1 步驟 8 的方法制得標題化合物。

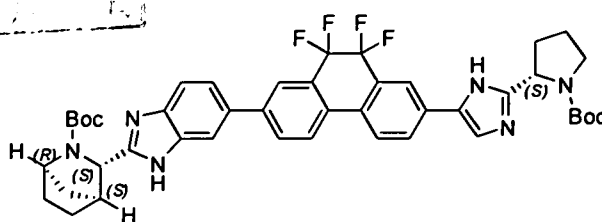
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

δ : 10.65(1H, br), 8.01(1H, m), 7.66(2H, d), 4.55(1H, s), 4.15(1H, m), 3.49(1H, m), 1.9(2H, m), 1.7(4H, m), 1.52(9H, s), 1.35(12H, s)。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 440.3$ 。

【0104】 步驟 4：(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷的製備，

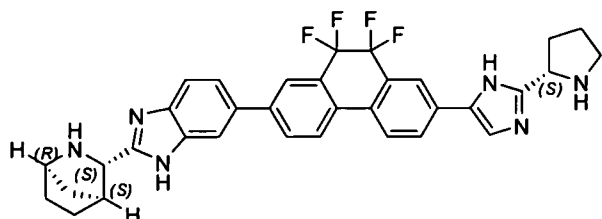
106-1072



以步驟 3 制得的化合物(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷和實施例 9 步驟 4 制得的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷為原料，按照實施例 9 步驟 8 的方法制得標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 799.4$ 。

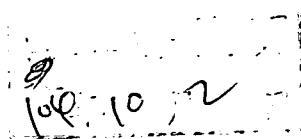
【0105】 步驟 5：(1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷的製備，



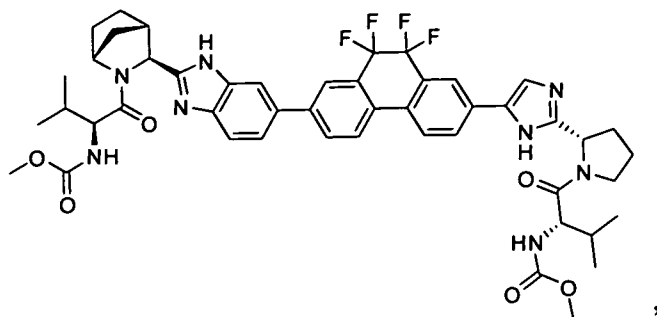
以步驟 4 制得的化合物(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷為原料，按實施例 1 步驟 5 的方法制得標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 599.3$ 。

【0106】 步 驟 6 :



N-((2S)-1-((2S)-2-(6-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-((甲氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基))-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



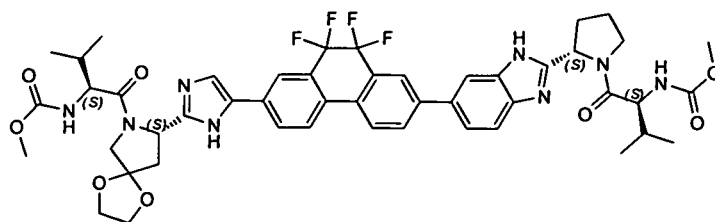
以步驟 5 制得的化合物(1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷和 MOC-纈胺酸爲原料，按實施例 1 步驟 6 的方法制得標題化合物。

LC-MS m/z : $[M+H]^+ = 913.5$ 。

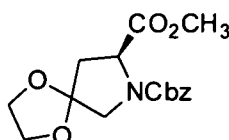
$^1\text{H NMR}$: (500 MHz, DMSO) δ ppm: 8.32~8.35 (2H, m), 8.26~8.28 (1H, m), 8.16~8.19 (4H, m), 8.06 (1H, s), 7.76 (2H, s), 7.27~7.35 (2H, m), 5.18~5.20 (1H, m), 4.79 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.15~4.26 (3H, m), 3.88~3.91 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.60 (3H, s), 2.78 (1H, m), 2.38~2.39 (2H, m), 2.13~2.20 (1H, m), 2.06~2.10 (4H, m), 1.95~1.97 (1H, m), 1.81~1.87 (2H, m), 1.29~1.33 (1H, m), 0.87~1.02 (12H, m)。

【0107】 實 施 例 11 :

N-((2S)-1-((S)-2-(6-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，

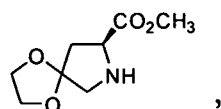


【0108】 步驟1：7-苄氧基羰基-(S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷的製備，



稱取 10g (S)-1-苄氧基羰基-2-甲氧基羰基-4-氧代吡咯於反應瓶中，加入 100mL 甲苯和 100mL 乙二醇溶解，加入 620mg 對甲苯磺酸，165℃下 Dean-Stark 回流帶水 5h，反應結束後，濃縮除去甲苯，加入乙酸乙酯和水萃取，有機層用飽和食鹽水洗滌、乾燥、濃縮得標題化合物。

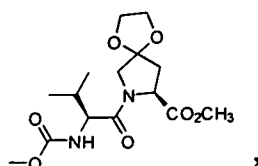
【0109】 步驟2：(S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷的製備，



稱取 218mg 步驟 1 所得物 7-苄氧基羰基-(S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷於反應瓶中，加入 5mL 甲醇溶解，室溫攪拌下加入 43mg 鈹碳，氫氣條件下室溫反

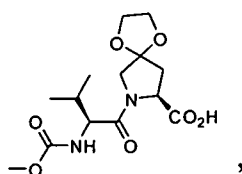
應 1 小時，過濾，濃縮，得標題化合物，直接用於下一步反應。

【0110】 步驟3：(S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷的製備，



稱取 187 mg 步驟 2 所得物(S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷、380mg HATU、0.5mL DIEA 和 175mg MOC-纈胺酸，置於反應瓶中，加入 20mL 二氯甲烷，室溫反應 2h，反應結束後，加入二氯甲烷和水萃取，有機層乾燥，過濾，柱層析純化，得標題化合物。

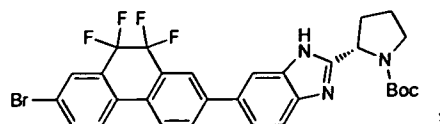
【0111】 步驟4：(S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-甲酸的製備，



稱取 2g 步驟 3 所得物(S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷，置於反應瓶中，加入 20mL 1,4-二氧六環溶解，加入 1N LiOH 水溶液 15mL，室溫反應 1h 後，調 pH 至 4-5，二氯甲烷萃取，有機相乾燥，濃縮，直接用於下一步反應。

【0112】 步驟 5：(S)-2-(6-(7-溴-9,9,10,10-四氟

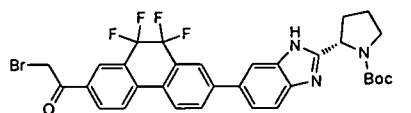
-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯的製備，



稱取 1g 實施例 1 步驟 7 所得物 2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲、1.2g 實施例 9 步驟 7 化合物(S)-1-叔丁氧羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷和 283mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，置於反應瓶中，加入 20mL N,N-二甲基乙醯胺(DME)溶解後，加入 4mL K_2CO_3 水溶液(2M)，氬氣保護下，回流反應 4h，反應結束後，乙酸乙酯萃取($3 \times 20\text{mL}$)，乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得標題化合物。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 616$ 。

【0113】 步驟 6：(S)-2-(6-(7-(2-溴乙醯基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯的製備，

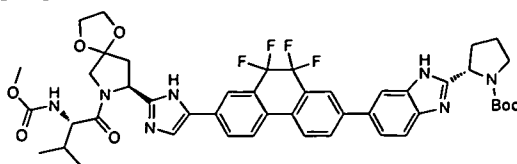


稱取 930mg 步驟 5 所得物(S)-2-(6-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯、653mg 三丁基(1-乙氧基乙烯)錫和 106mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ，置於反應瓶中，加入 20mL 二氧六環溶解，氬氣保護下 80°C 反應 3h，冷卻至室溫，加入 5mL 水和

270mg NBS，室溫反應 2h，反應結束後，乙酸乙酯萃取 (3×20mL)，乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得標題化合物。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 658$ 。

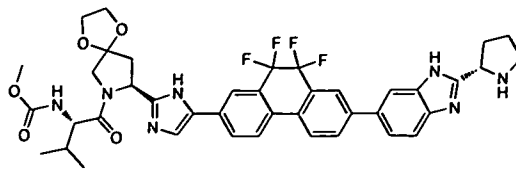
【0114】 步驟 7：(S)-2-(6-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯的製備，



稱取 220mg 步驟 6 所得物 (S)-2-(6-(7-(2-溴乙醯基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯和 100mg 步驟 4 所得物 (S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-甲酸，置於反應瓶中，加入 5mL 乙腈溶解，加入 77mg DIPEA，回流反應 0.5h，濃縮，加入 10mL 甲苯和 254mg 乙酸銨，130℃反應 2h，反應結束後，濃縮，柱層析純化，得標題化合物。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 888$ 。

【0115】 步驟 8：N-((S)-3-甲基-1-氧代-1-((S)-8-(5-(7-(2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，

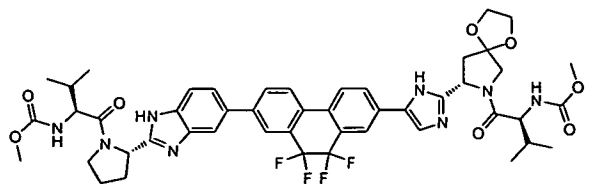


稱取 130mg 步驟 7 所得物 (S)-2-(6-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯，置於反應瓶中，加入 3mL 二氯甲烷溶解，加入 1mL 三氟乙酸，室溫反應 1h，反應結束後，濃縮幹，加水，飽和碳酸氫鈉溶液調 PH 至 8，過濾，水洗，乾燥得標題化合物。

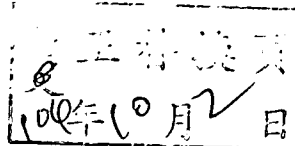
ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 788$ 。

【0116】 步 驟 9 :

N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



稱取 115mg 步驟 8 所得物 N-((S)-3-甲基-1-氧代-1-((S)-8-(5-(7-(2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基)胺基



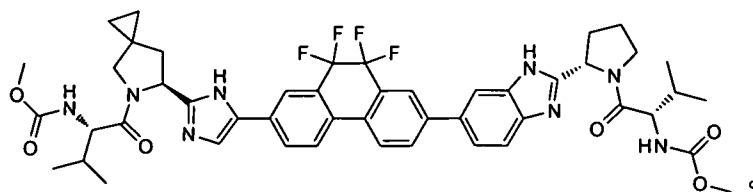
甲酸甲酯和 31mg MOC-纈胺酸，置於反應瓶中，加入 10mL 二氯甲烷溶解，加入 40mg DIPEA 和 86mg 2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)，室溫反應 15h，濃縮，柱層析純化得目標化合物。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 8.09-8.20 (m, 6H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.68-4.07 (m, 12H), 3.32 (s, 6H), 1.95-2.09 (m, 6H), 0.88 (m, 12H)。

ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=945$ 。

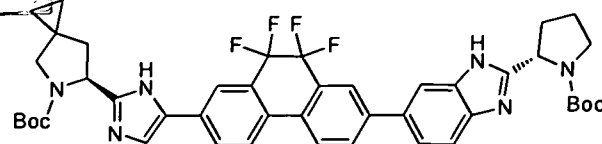
【0117】 實 施 例 12 :

N-((2S)-1-((S)-2-(6-(7-((S)-2-(5-((S)-2-((甲氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



【0118】 步 驟 1 : 5-叔丁氧基羰基-(S)-6-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷的製備，

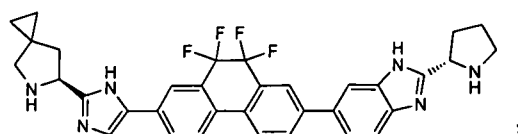
100-107



以實施例 11 步驟 6 所得物 (S)-2-(6-(7-(2-溴乙基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯和(S)-5-(叔丁氧羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-甲酸鉀為原料，按照實施例 11 步驟 7 的方法制得標題化合物。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 799$ 。

【0119】 步驟 2：6-(7-(2-((S)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯並[d]咪唑的製備，



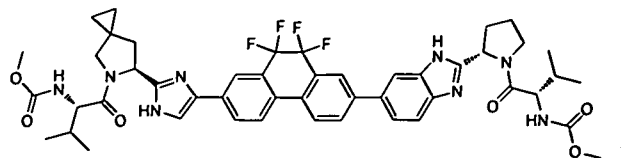
以步驟 1 所得物 5-叔丁氧基羰基-(S)-6-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷為原料，按照實施例 11 步驟 8 的方法制得標題化合物。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 599$ 。

【0120】 步 驟 3：

N-((2S)-1-((S)-2-(6-(7-((S)-2-(5-((S)-2-((甲氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺

基甲酸甲酯的製備，



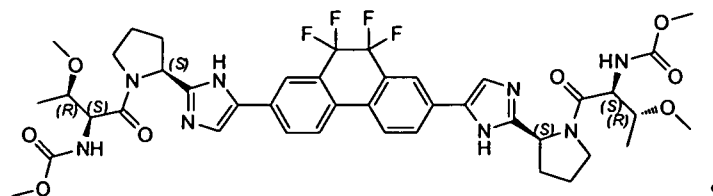
以步驟 2 所得物 6-(7-(2-((S)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯並[d]咪唑和 MOC-纈胺酸為原料，按照實施例 11 步驟 9 的方法制得標題化合物。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.08-8.21 (m, 6H), 7.77-7.90 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 5.21 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.64-3.90 (m, 4H), 3.54-3.57 (m, 6H), 1.91-2.24 (m, 8H), 0.60-0.95 (m, 16H)。

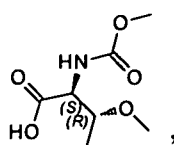
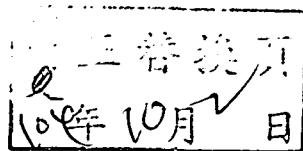
ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=913$ 。

【0121】 實 施 例 13 :

((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(吡咯-2,1-二基))雙(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二胺基甲酸二甲酯的製備，



【0122】 步驟 1：(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基胺基)丁酸的製備，

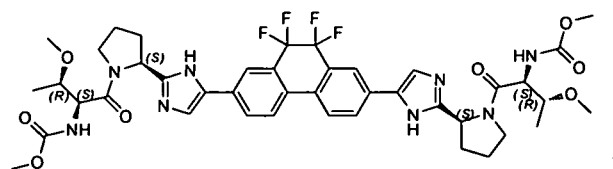


稱取 3.0 g O-甲基-L-蘇胺酸和 0.902 g 氫氧化鈉於 100 mL 乾燥單口瓶中，加入 15 mL 水，0℃下加入 1.74 mL 氯甲酸甲酯，在冰浴條件下攪拌自然升到室溫，反應 12h，反應結束後，反應液用 1N HCl 溶液調節 pH 到 1，加入乙酸乙酯萃取(5×100mL)，有機相乾燥，過濾，濃縮得到標題化合物，直接用於下一步反應。

MS (ESI): $[M+H]^+ = 192$ 。

【0123】 步 驟 2 :

((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(9,9,10,10-四
氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(吡
咯-2,1-二基))雙(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二胺基
甲酸二甲酯的製備，



以實施例 7 步驟 3 製備的化合物
(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-
二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙吡咯烷和步驟 1 所得物
(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸為原料，同實
施例 3 步驟 7 的方法制得標題化合物。

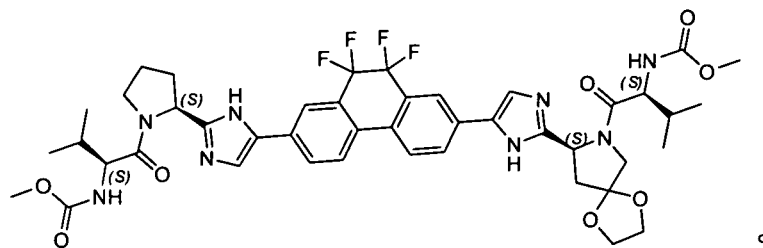
^1H NMR: 300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96-12.13 (m, 2H), 7.89-8.32 (m, 6H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.22-7.29

(m, 2H), 5.03-5.09 (m, 2H), 4.25-4.33 (m, 2H), 3.60-3.92 (m, 4H), 3.40-3.59 (m, 8H), 3.18 (s, 6H), 1.89-2.32 (m, 8H), 0.96-1.18 (m, 6H)。

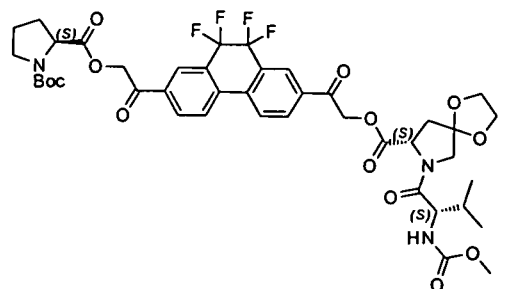
MS (ESI): $[M+H]^+ = 869$ 。

【0124】 實 施 例 14 :

N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



【0125】 步驟1：(S)-2-(2-(7-(((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)羰基氧基)乙醯基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-2-氧代乙氧基羰基)-1-叔丁氧羰基吡咯的製備，

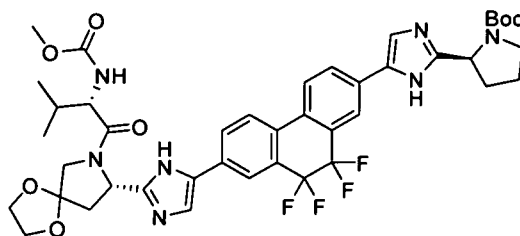


稱取 1g 實施例 3 步驟 3 製備的化合物 1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(2-溴乙酮)於 50mL 反應瓶中，加入 25mL 乙腈、650mg 實施例 11 步驟 4 所得化合物

(S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-甲酸和 1mL N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA)，室溫反應 0.5h 後，加入 430mg (叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸，室溫反應 0.5h。反應結束後，濃縮反應液，得到標題化合物。

MS(ESI):[M+H]=878.3。

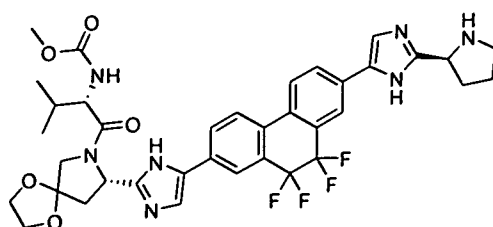
【0126】 步驟2：(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-叔丁氧基羰基吡咯的製備，



以步驟 1 所得物(S)-2-(2-(7-(((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)羰基氧基)乙醯基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-2-氧代乙氧基羰基)-1-叔丁氧基羰基吡咯和醋酸鉍為原料，按照實施例 2 步驟 2 的方法制得標題化合物。

MS(ESI):[M+H]=838。

【0127】 步驟3：(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯的製備，

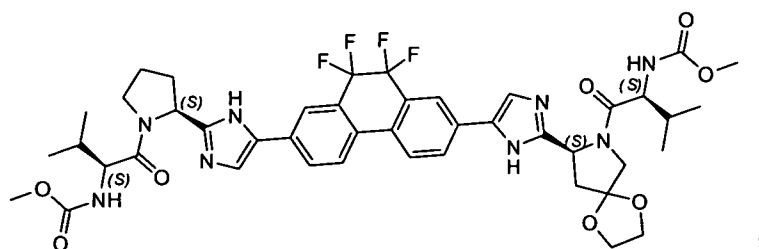


稱取 1g 步驟 2 所得物(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-叔丁氧基羰基吡咯，置於反應瓶中，加入 20mL 二氯甲烷溶解，0-4℃下加入 5mL 三氟醋酸，室溫反應 2h，除去溶劑，油泵抽幹，得標題化合物，直接用於下一步。

MS(ESI):[M+H]=738。

【0128】 步 驟 4

N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



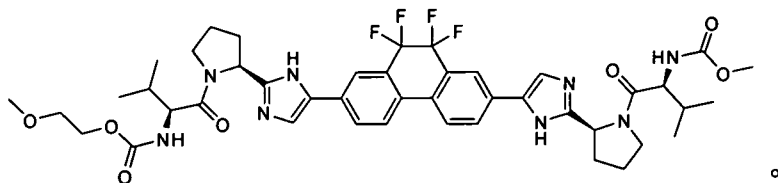
以步驟 3 所得物(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-

基)-1H-咪唑-2-基)吡咯和 MOC-纈胺酸為原料，按照實施例 11 步驟 9 的方法制得目標化合物。

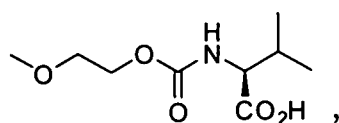
^1H NMR:(500MHz, DMSO- d_6) δ :
 11.97-12.04(m, 2H), 8.01-8.15(m, 6H), 7.75(m, 2H),
 7.25(m, 2H), 5.08(m, 2H), 3.75-5.09(m, 10H),
 3.55(m, 6H), 1.96-2.42(m, 8H), 0.88-0.96(m, 12H)。

ESI-MS m/z : $[M+H]=895$ 。

【0129】 實 施 例 15 : N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸-2-甲氧基乙酯的製備，



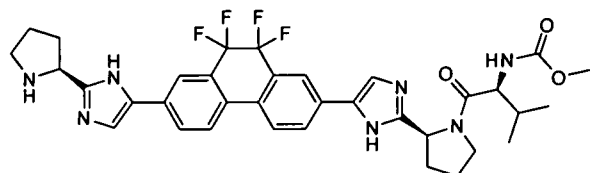
【0130】 步驟 1 : (S)-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁酸的製備，



稱取 2.52g 三光氣於反應瓶中，0-4℃下加入 50mL 二氯甲烷和 2.02g 吡啶。稱取 1.6g 乙二醇單甲醚，用 5mL 二氯甲烷稀釋後，滴加至反應瓶中。反應 1 小時後，逐漸升溫至室溫，將反應液濃縮，加入 1,4-二氧六環 10mL，溶解後待用。

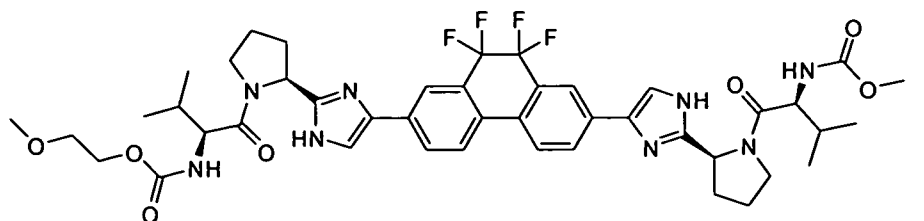
稱取 1.17g MOC-纈胺酸於另一反應瓶中，加入 10mL 2N 氫氧化鈉溶液，室溫攪拌下，將上述待用的 1,4-二氧六環溶液滴加至反應瓶中，室溫反應 12h，反應結束後，調節 pH 至 4-5，氯仿萃取，有機相濃縮得標題化合物，直接用於下一步反應。

【0131】 步驟2：(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯的製備，



以實施例 7 步驟 3 所得物(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙吡咯烷和 MOC-纈胺酸為原料，按照實施例 11 步驟 9 的方法得標題化合物。

【0132】 步 驟 3 : N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸-2-甲氧基乙酯的製備，



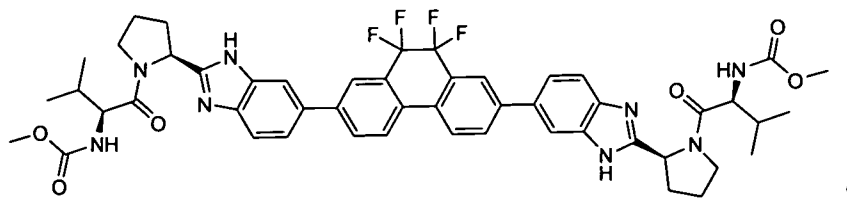
以步驟 2 所得物(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯和步驟 1 所得物(S)-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁酸為原料，按照實施例 11 步驟 9 的方法制得目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$:(500MHz,DMSO- d_6) δ : 11.98(m,2H), 7.24-8.41(m,10H), 5.09(m,2H), 3.25-4.06(m, 16H), 1.98-2.14(m,10H), 0.87-0.96(m,12H)。

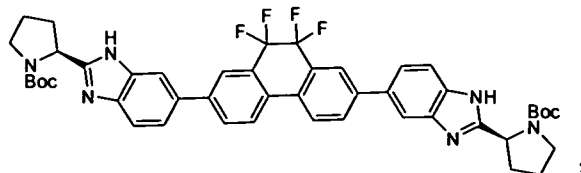
ESI-MS m/z : $[M+H]=881$ 。

【0133】 實 施 例 16 :

((2S,2'S)-((2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-苯並[d]咪唑-6,2-二基))雙(吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二胺基甲酸二甲酯，

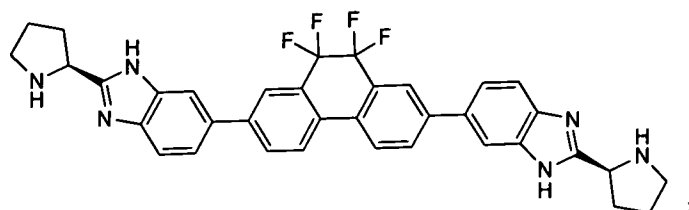


【0134】 步驟1：(2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-苯並[d]咪唑-6,2-二基))雙(1-叔丁氧基羰基吡咯)的製備，



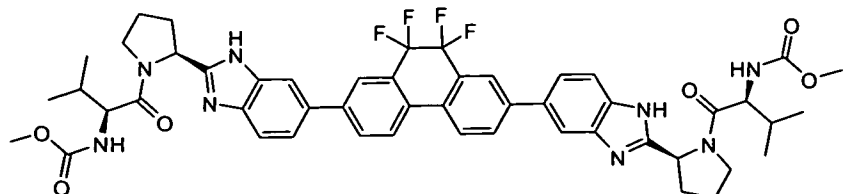
以實施例 9 步驟 7 所得物 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環硼烷-2-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)吡咯烷和實施例 1 步驟 7 所得物 2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲為原料，按照實施例 9 步驟 8 的方法制得標題化合物。

【0135】 步驟 2：(2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-苯並[d]咪唑-6,2-二基))雙吡咯的製備，



以步驟 1 所得物 (2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-苯並[d]咪唑-6,2-二基))雙(1-叔丁氧基羰基吡咯)為原料，按照實施例 11 步驟 8 的方法制得標題化合物。

【0136】 步驟 3：N-((S)-3-甲基-1-氧代-1-((S)-2-(5-(9,9,10,10-四氟-7-(2-((S)-1-(3-甲基-2-(甲氧基羰基胺基)丁醯基)吡咯-2-基)-1H-苯[d]咪唑-5-基)-9,10-二氫菲-2-基)-1H-苯[d]咪唑-2-基)吡咯-1-基)丁基-2-基)胺基甲酸甲酯的製備，



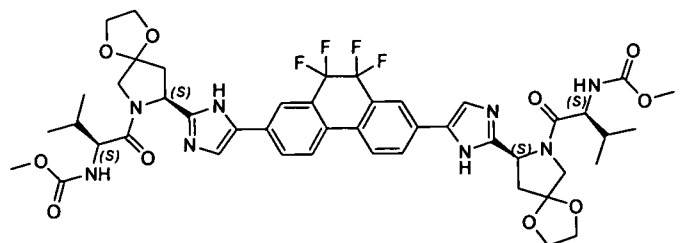
以步驟 2 所得物 (2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-苯並[d]咪唑-6,2-二基))雙吡咯和 MOC-纈胺酸為原料，按照實施例 11 步驟 9 的方法制得標題化合物。

^1H NMR:(500MHz,DMSO- d_6) δ :12.29 (m, 2H), 7.28-8.28(m,14H), 5.22(m, 2H), 4.08-4.11(m,2H), 3.85-3.87(m,4H), 3.30(m,6H), 1.93-2.25(m,10H), 0.83-0.91(m,12H)。

ESI-MS m/z : $[M+H]=938$ 。

【0137】 實 施 例 17 :

((2S,2'S)-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(1H-咪唑-5,2-二基))雙(1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7,8-二基))雙(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二胺基甲酸二甲酯的製備，



以實施例 3 步驟 3 所得物 1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氫菲-2,7-二基)雙(2-溴乙酮)和實施例 11 步驟 4 所得物 (S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-8-甲酸為原料，按照實施例 11 步驟 7 的方法制得標題化合物。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 5.60-5.57 (d, 2H),

5.38-5.33 (t, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.06-4.05 (d, 6H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.25 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.98-1.96 (d, 6H), 1.26 (d, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.92-0.82 (dd, 8H)。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 953$ 。

【0138】 實驗例1：本發明的化合物的抗HCV-1b複製子活性檢測

1 實驗材料

1.1 化合物

以上實施例製備的本發明的化合物，每個化合物用DMSO溶解至10 mM後，用DMEM完全培養液稀釋至50 μ M，然後用含0.5% DMSO的完全培養液稀釋至20 nM後，依次3倍稀釋，共10個濃度。

1.2 細胞 HCV 1b 複製子細胞，即 Huh7 細胞系穩定轉入 HCV 基因型 1b 複製子，由藥明康德(上海)新藥開發有限公司提供。Huh7 1b 複製子細胞系統的具體製備方法參見 Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line, Science 285(5424): 110-113 (1999). 1.3 試劑

DMEM 細胞培養液(DMEM medium)，購自美國 Invitrogen 公司；

胎牛血清(Fetal bovine serum, FBS)，購自美國 Sigma 公司；

L-穀胺醯胺(L(+)-Glutamine)，購自美國 Invitrogen 公司；

青黴素-鏈黴素(Pen-Strep)，購自美國 Invitrogen 公司；

磷酸鹽緩衝液(Phosphate buffered saline, PBS)，購自美國 Hyclone 公司；

胰酶(Trypsin)，購自美國 Invitrogen 公司；

二甲基亞砜(Dimethyl sulfoxide, DMSO)，購自美國 Sigma 公司；

Bright-Glo 檢測試劑，購自美國 Promega 公司；

細胞生長螢光測定檢測試劑(CellTiter-Fluor)，購自美國 Promega 公司。

1.4 儀器

自動聚焦螢光多功能酶標儀(PHERAstar Plus)，購於德國 BMG Labtech 公司。

2 實驗方法

- 1) 化合物準備：用 POD810 系統將 75 μ l 上述濃度梯度的本發明的化合物加入 96 孔板中，每個化合物每個濃度重複 2 次；
- 2) 細胞準備：收集對數期的 HCV 1b 複製子細胞，重懸于 DMEM 完全培養液中，向上述 96 孔板每孔中加入 75 μ l 細胞懸液(8×10^3 個細胞/孔)；同時設立無效作

用對照組(Zero percent effect, ZPE)和 100%有效作用對照組(Hundred percent effect, HPE)：ZPE 組用含 0.5% DMSO 的完全培養液代替化合物，HPE 組孔中只含 DMEM 培養液；

- 3) 細胞培養：將 96 孔板置於 37℃，5% CO₂ 培養箱中培養 3 天；
- 4) 細胞活力檢測：每孔加入細胞生長螢光滴定檢測試劑，37℃，5% CO₂ 培養箱培養細胞 1 小時後，用多功能酶標儀檢測 Fluorescence 信號值，原始資料(RFU)用於化合物細胞毒性計算；
- 5) 抗 HCV 病毒複製子活性檢測：每孔加螢光素酶發光底物 Bright-Glo，5 分鐘內用多功能酶標儀檢測 Luminescence 信號值，原始資料(RLU)用於化合物抗 HCV 活性計算；
- 6) 資料處理：使用如下公式將原始資料處理為化合物對 HCV 複製子的抑制百分比(Inhibition%)和細胞活力百分比(Viability%)：

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

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

其中，CPD：化合物孔的螢光信號值；ZPE (Zero percent effect)：無效作用對照螢光信號值；HPE (Hundred percent effect)：100%有效作用對照螢

10

光信號值。

將 Inhibition%、Viability%分別導入 GraphPad Prism 軟體進行資料處理，得出化合物對 HCV 複製子的半數有效濃度 EC₅₀ 和半數細胞毒性濃度 CC₅₀。實驗結果顯示，本發明的化合物對 HCV-1b 複製子的 EC₅₀ 均遠小於 0.1nm，而 CC₅₀ 均遠大於 10nm。部分化合物的結果見表 1。

【0139】 表 1

受試化合物	EC ₅₀ (nm)	CC ₅₀ (nm)	受試化合物	EC ₅₀ (nm)	CC ₅₀ (nm)
實施例 1	0.0046	>10	實施例 2	0.017	>10
實施例 3	0.017	>10	實施例 4	0.047	>10
實施例 5	0.041	>10	實施例 6	0.014	>10
實施例 7	0.0063	>10	實施例 8	0.058	>10
實施例 11	0.006	>10	實施例 12	0.008	>10
實施例 13	0.056	>10	實施例 14	0.006	>10
實施例 17	0.007	>10			

【0140】 從以上實驗可以看出，本發明的化合物對C肝病毒具有較好的抑制活性，同時對宿主細胞具有低的毒性，有效性高，安全性好，非常有希望成為治療和/或預防與HCV感染相關的疾病的藥物。

【0141】 實驗例2：本發明的化合物的抗HCV-1a複製子活性檢測

【0142】 用HCV 1a複製子細胞，即穩定轉入HCV基因型1a複製子的Huh7細胞系(由藥明康得(上海)新藥開發有限公司提供)為實驗細胞。如以上HCV 1b複製子細胞系統

pe 10 2

所述，類似地製備HCV基因型1a複製子細胞系統。

【0143】 按照實驗例1測試抗HCV-1b複製子活性的方法，測定本發明化合物抗HCV-1a的活性。結果表明，本發明的化合物對HCV-1a複製子的EC₅₀均小於0.2nm，而CC₅₀均遠大於10nm。部分化合物的結果見表2。

【0144】 表2

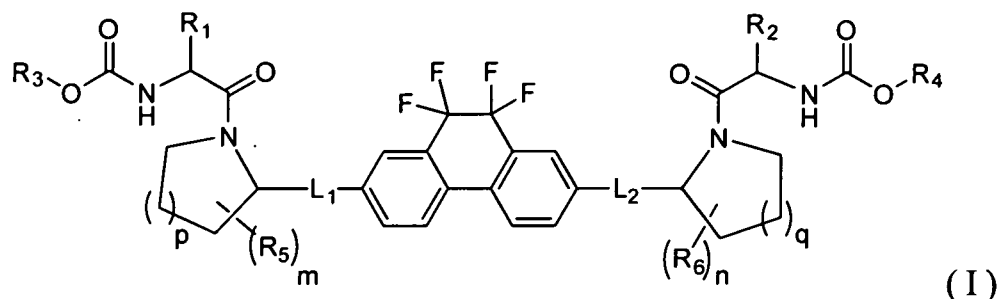
受試化合物	EC ₅₀ (nm)	CC ₅₀ (nm)	受試化合物	EC ₅₀ (nm)	CC ₅₀ (nm)
實施例 1	0.19	>10	實施例 11	0.079	>10
實施例 12	0.061	>10	實施例 14	0.15	>10
實施例 17	0.175	>10			

【0145】 本發明的化合物對丙肝病毒1a亞型也表現出良好的抑制活性，同時對宿主細胞具有低的毒性，有效性高，安全性好，非常有希望成為治療和/或預防與HCV感染相關的疾病的藥物。儘管以上已經對本發明作了詳細描述，但是本領域技術人員理解，在不偏離本發明的精神和範圍的前提下可以對本發明進行各種修改和改變。本發明的專利申請範圍並不限於上文所作的詳細描述，而應歸屬於申請專利範圍。

【符號說明】 無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種如通式 I 所示的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，



其中：

L_1 及 L_2 分別獨立地選自芳基、雜芳基、-芳基-芳基-、-芳基-雜芳基-或-雜芳基-雜芳基-，所述的芳基或雜芳基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 雜環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、鹵代 C_{1-10} 烷基、羥基 C_{1-10} 烷基、胺基 C_{1-10} 烷基、羧基 C_{1-10} 烷基、氰基 C_{1-10} 烷基、硝基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 雜環烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、單烷基胺基、單 C_{1-10} 烷基胺基 C_{1-10} 烷基、雙 C_{1-10} 烷基胺基、雙 C_{1-10} 烷基胺基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基醯基、 C_{1-10} 烷基醯基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基醯基、 C_{1-10} 烷氧基醯基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基醯基氧基、 C_{1-10} 烷基醯基氧基 C_{1-10} 烷基、胺基醯基、胺基醯基 C_{1-10} 烷基、單 C_{1-10} 烷基胺基醯基、單 C_{1-10} 烷基胺基醯基 C_{1-10} 烷基、雙 C_{1-10} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-10} 烷基胺基醯基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基醯基胺基或 C_{1-10} 烷基醯基胺基 C_{1-10} 烷基取代；

p 及 q 分別獨立地選自 1、2 或 3；

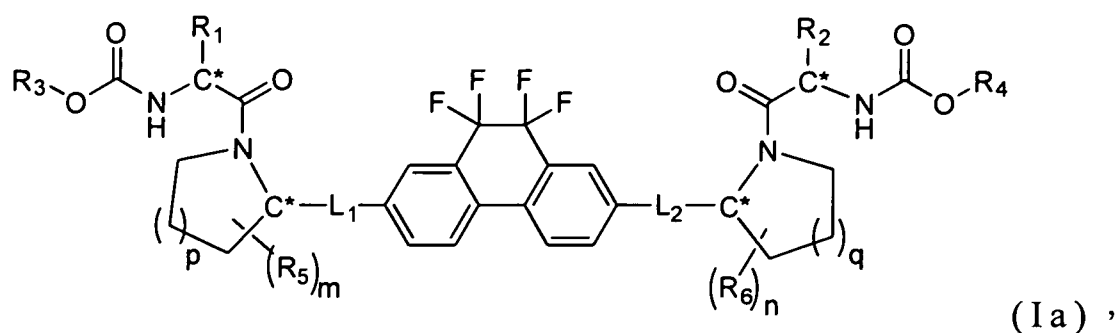
R_1 及 R_2 分別獨立地選自氫和 C_{1-10} 烷基，所述的 C_{1-10} 烷基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰

基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、鹵代 C_{1-10} 烷基、羥基 C_{1-10} 烷基、羧基 C_{1-10} 烷基、單 C_{1-10} 烷基胺基、雙 C_{1-10} 烷基胺基、 C_{1-10} 烷基醯基、 C_{1-10} 烷氧基醯基、 C_{1-10} 烷基醯基氧基、胺基醯基、單 C_{1-10} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-10} 烷基胺基醯基或 C_{1-10} 烷基醯基胺基取代；

R_3 及 R_4 分別獨立地選自氫和 C_{1-10} 烷基，所述的烷基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷氧基取代；和

R_5 及 R_6 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 雜環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、芳基或雜芳基，其中， m 和 n 分別獨立地為 1、2 或 3；當 m 或 n 為 2 時，各 R_5 或 R_6 可與其連接的碳原子形成 C_{3-10} 環烷基或 C_{3-10} 雜環烷基；所述的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 雜環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷氧基 C_{1-10} 烷基、芳基或雜芳基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 雜環烷基、 C_{1-10} 烷氧基、羥基 C_{1-10} 烷基、羧基 C_{1-10} 烷基、單 C_{1-10} 烷基胺基、雙 C_{1-10} 烷基胺基、 C_{1-10} 烷基醯基、 C_{1-10} 烷氧基醯基 C_{1-10} 烷基醯基氧基、胺基醯基、單 C_{1-10} 烷基胺基醯基、雙 C_{1-10} 烷基胺基醯基或 C_{1-10} 烷基醯基胺基取代。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中，該化合物為式 Ia 的化合物，



其中，C* 為 S 構型。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中：

L₁ 及 L₂ 分別獨立地選自苯基、萘基、咪唑基、苯並咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑並吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基，所述的苯基、萘基、咪唑基、苯並咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑並吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基或三唑基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 雜環烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、鹵代 C₁₋₁₀ 烷基、羥基-C₁₋₁₀ 烷基、胺基-C₁₋₁₀ 烷基、羧基-C₁₋₁₀ 烷基、氰基-C₁₋₁₀ 烷基、硝基 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 雜環烷基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、單 C₁₋₁₀ 烷基胺基、單 C₁₋₁₀ 烷基胺基-C₁₋₆ 烷基、雙 C₁₋₁₀ 烷基胺基、雙 C₁₋₁₀ 烷基胺基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₁₀ 烷基醯基、C₁₋₁₀ 烷基醯基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基醯基、C₁₋₁₀ 烷氧基醯基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₁₀ 烷基醯基氧基、C₁₋₁₀ 烷基醯基氧基

-C₁₋₆ 烷基、胺胺基醯基、胺胺基醯基-C₁₋₆ 烷基、單 C₁₋₁₀ 烷基胺胺基醯基、單 C₁₋₁₀ 烷基胺胺基醯基-C₁₋₆ 烷基、雙 C₁₋₁₀ 烷基胺胺基醯基、雙 C₁₋₁₀ 烷基胺胺基醯基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₁₀ 烷基醯基胺胺基或 C₁₋₁₀ 烷基醯基胺基-C₁₋₆ 烷基取代；

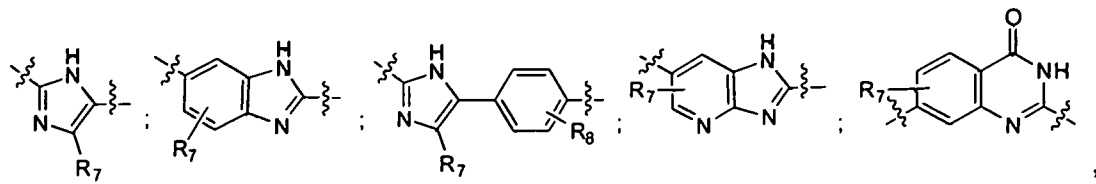
R₁ 及 R₂ 分別獨立地選自氫和 C₁₋₆ 烷基，所述的 C₁₋₆ 烷基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基取代；

R₃ 及 R₄ 分別獨立地選自氫、C₁₋₆ 烷基，所述的 C₁₋₆ 烷基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代；和

R₅、R₆ 分別獨立地選自氫、氰基、羥基、胺基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₃₋₈ 雜環烷基、鹵素、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、芳基或雜芳基，其中，m 和 n 分別獨立地選自 1、2 或 3；當 m 或 n 為 2 時，各 R₅ 或 R₆ 可與其連接的碳原子形成 C₃₋₈ 環烷基或 C₃₋₈ 雜環烷基；所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₃₋₈ 雜環烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、芳基或雜芳基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₃₋₈ 雜環烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₆ 烷基、羧基 C₁₋₆ 烷基、單 C₁₋₆ 烷基胺基、雙 C₁₋₆ 烷基胺基、C₁₋₆ 烷基醯基、C₁₋₆ 烷氧基醯基 C₁₋₆ 烷基醯基氧基、胺基醯基、單 C₁₋₆ 烷基胺基醯基、雙 C₁₋₆ 烷基胺基醯基或 C₁₋₆ 烷基醯基胺基取代。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中：

L_1 及 L_2 分別獨立地選自以下基團：



其中， R_7 和 R_8 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、鹵代烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、烷氧基烷基、單烷基胺基、單烷基胺基烷基、雙烷基胺基、雙烷基胺基烷基、烷基醯基、烷基醯基烷基、烷氧基醯基、烷氧基醯基烷基、烷基醯基氧基、烷基醯基氧基烷基、胺基醯基、胺基醯基烷基、單烷基胺基醯基、單烷基胺基醯基烷基、雙烷基胺基醯基、雙烷基胺基醯基烷基、烷基醯基胺基或烷基醯基胺基烷基。

【第 5 項】如申請專利範圍第 4 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中， R_7 和 R_8 分別獨立地選自氫、鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 雜環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、單 C_{1-6} 烷基胺基、單 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基、雙 C_{1-6} 烷基胺基、

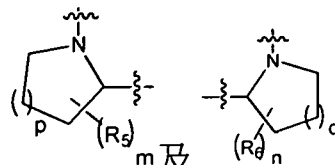
雙 C₁₋₆ 烷基胺基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基醯基、C₁₋₆ 烷基醯基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基醯基、C₁₋₆ 烷氧基醯基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基醯基氧基、C₁₋₆ 烷基醯基氧基-C₁₋₆ 烷基、胺基醯基、胺基醯基-C₁₋₆ 烷基、單 C₁₋₆ 烷基胺基醯基、單 C₁₋₆ 烷基胺基醯基-C₁₋₆ 烷基、雙 C₁₋₆ 烷基胺基醯基、雙 C₁₋₆ 烷基胺基醯基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基醯基胺基或 C₁₋₆ 烷基醯基胺基-C₁₋₆ 烷基。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中，R₁ 及 R₂ 分別獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基，所述的甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基更包含被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羥基-C₁₋₆ 烷基、羧基-C₁₋₆ 烷基、單 C₁₋₆ 烷基胺基或雙 C₁₋₆ 烷基胺基取代。

【第 7 項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中，R₃ 及 R₄ 分別獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基，所述的甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基可以被一個或複數個鹵素、羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基取代。

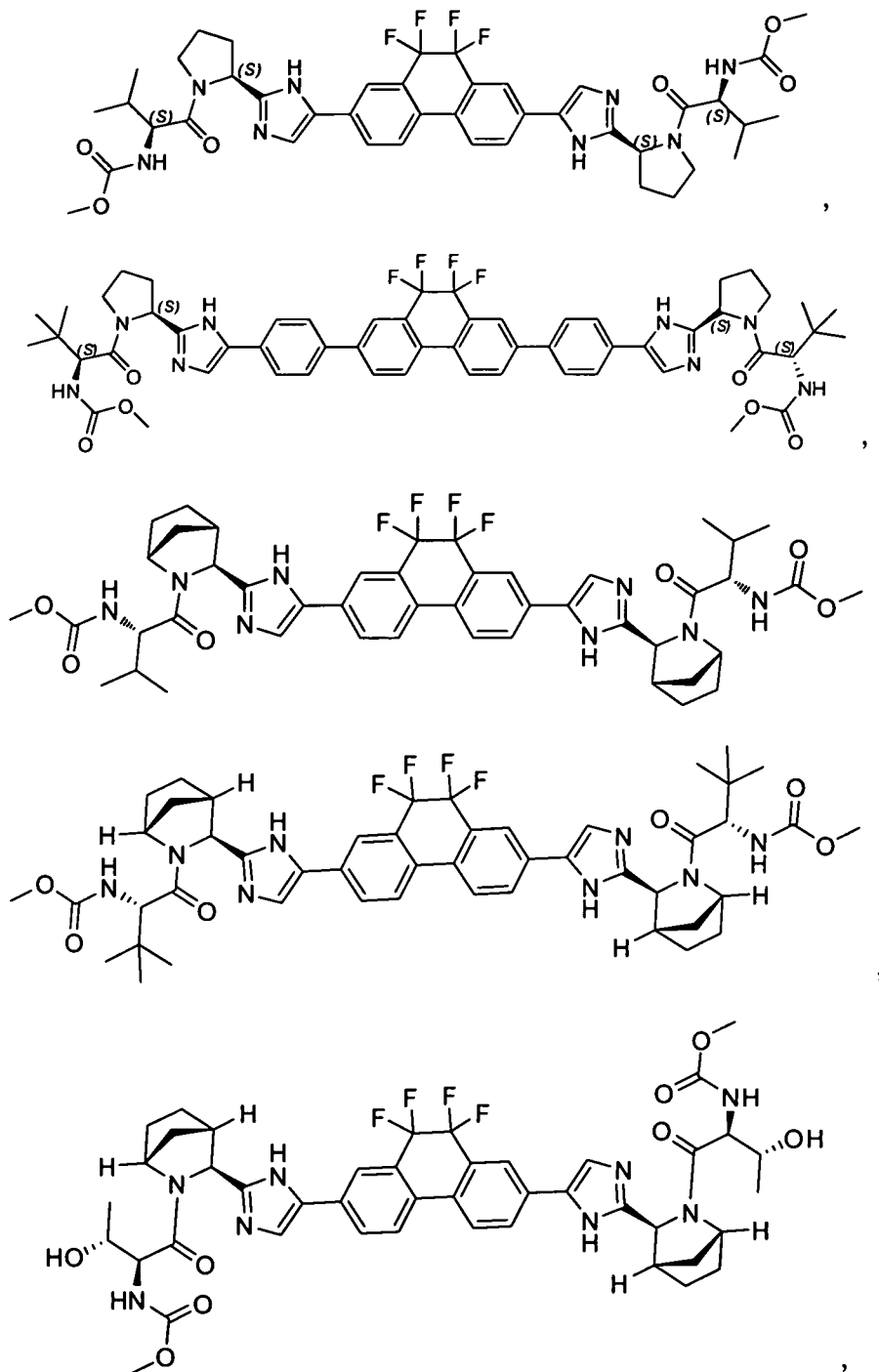
【第 8 項】如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中，R₅ 及 R₆ 分別獨立地選

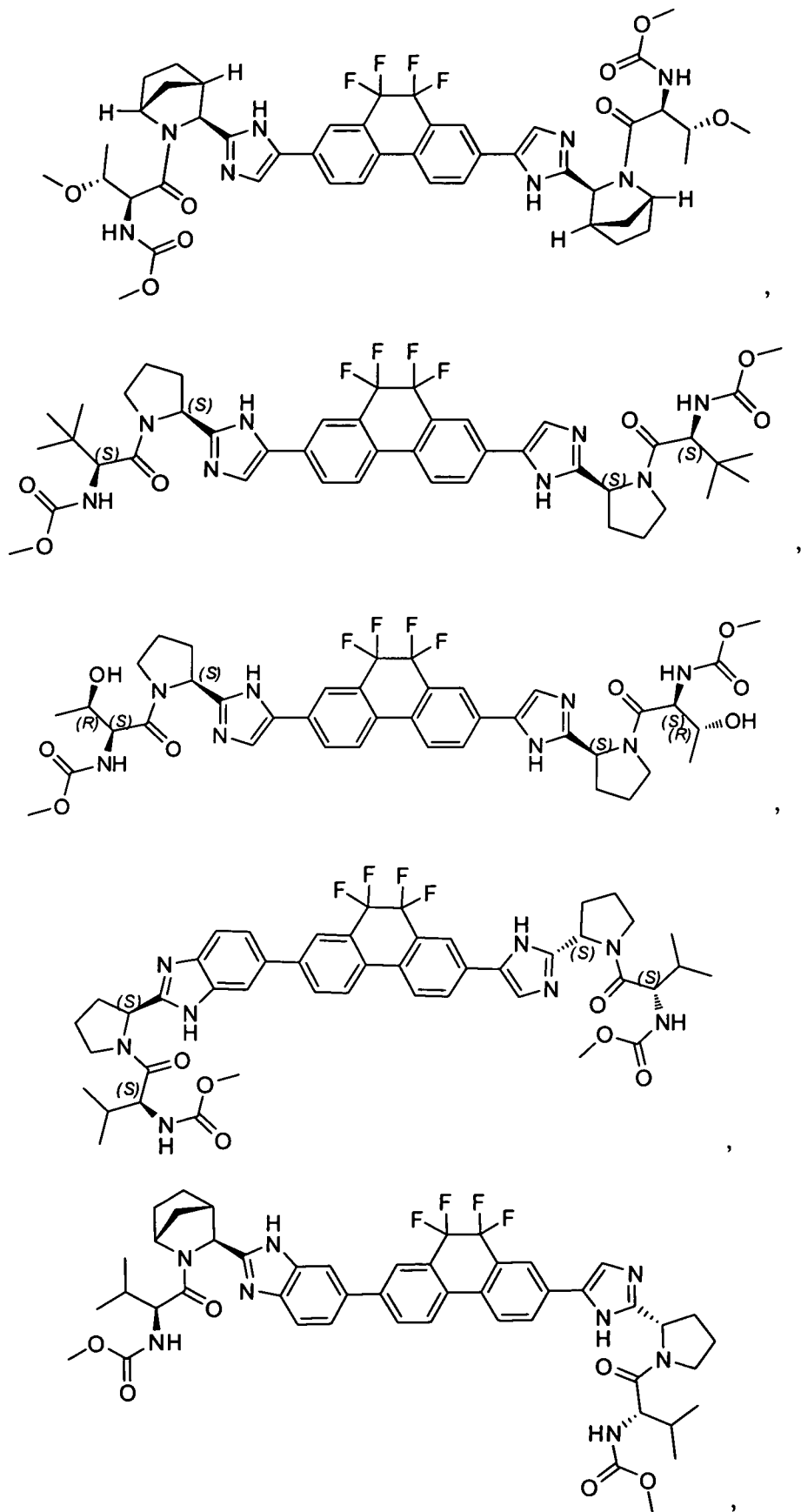
自氫、鹵素、氰基、羥基、胺基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基鹵代烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、硝基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 雜環烷基

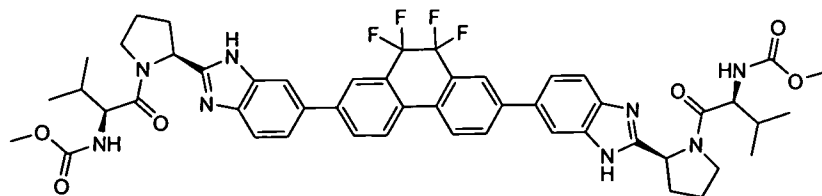
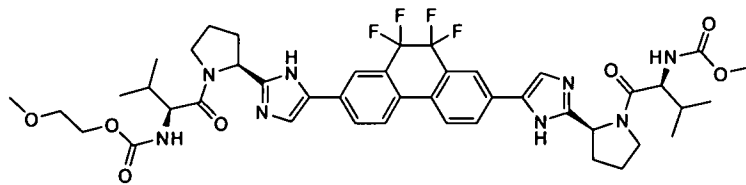
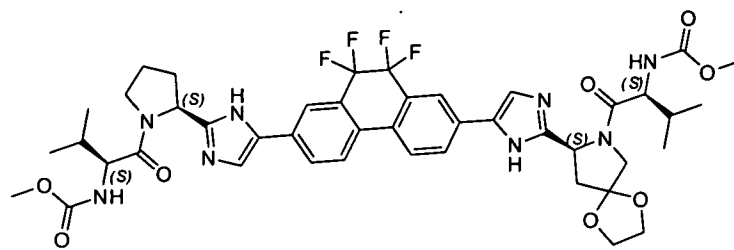
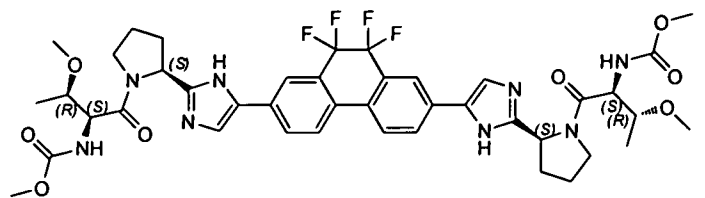
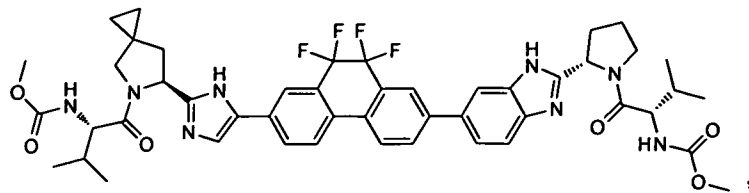
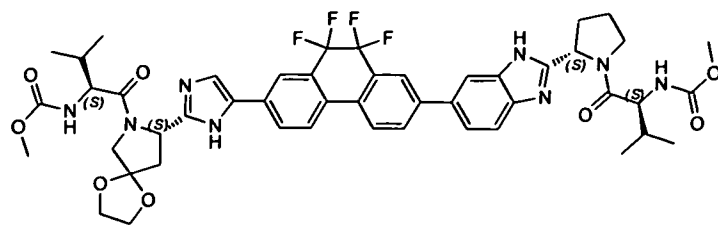
基- C_{1-6} 烷基，或者 m 或 n 為 2 時，各自獨立地選自氮雜螺烷基、氧氮雜螺烷基或氮雜雙環烷基。

【第 9 項】如申請專利範圍第 8 項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中，所述氮雜螺烷基為氮雜螺[2.4]庚烷基、氮雜螺[3.4]辛烷基、氮雜螺[4.4]壬烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[3.5]壬烷基、氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜螺[2.6]壬烷基或氮雜螺[3.6]癸烷基，所述氧氮雜螺烷基為氧雜-氮雜螺[2.4]庚烷基、氧雜-氮雜螺[3.4]辛烷基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、二氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、二氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基或三氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基，以及所述氮雜雙環烷基為氮雜雙環[3.1.0]己烷、氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、八氫環戊並吡咯基、八氫-1H-異吡咯基、八氫-1H-吡咯基或氮雜雙環[2.2.1]庚烷基。

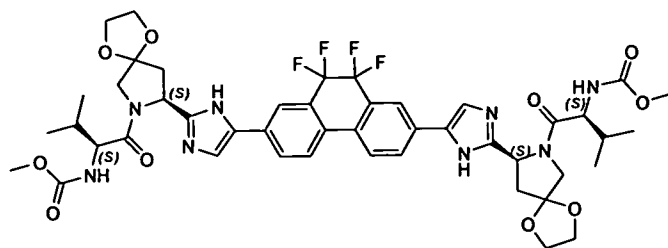
【第 10 項】如申請專利範圍 1 的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體，其中所述化合物選自以下的化合物，







，和



【第 11 項】一種藥物組合物，包含如申請專利範圍第 1 至 10 項之任一項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體及可藥用載體。

【第 12 項】一種利用如申請專利範圍第 1 至 10 項之任一項所述的化合物或其藥學可接受的鹽或異構體或如申請專利範圍第 11 項所述的藥物組合物在製備用於治療由 C 型肝炎病毒引起的疾病的藥物中的用途。