(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101977915 B
(45)授权公告日 2014.08.13

(21)申请号 200980109867.8
(22)申请日 2009.02.03
(30)优先权数据
61/026,086 2008.02.04 US
61/083,867 2008.07.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.09.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2009/000688 2009.02.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2009/099596 EN 2009.08.13
(73)专利权人 埃迪尼克斯医药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 克里斯托夫·克劳德·帕齐
弗兰西斯-雷内·亚历山大
多米尼克·苏拉劳克斯
米歇尔·戴洛克
弗雷德里克·勒罗伊
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 武晶晶 郑霞
(51)Int.Cl.
C07D 487/08(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
(56)对比文件
WO 2007/014919 A1,2007.02.08, 权利要求1-16.
WO 2007/014926 A1,2007.02.08, 权利要求1-24.
审查员 张英姝

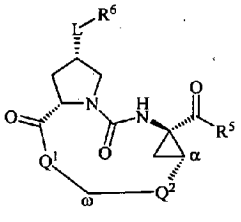
权利要求书11页 说明书158页

(54)发明名称

大环丝氨酸蛋白酶抑制剂

(57)摘要

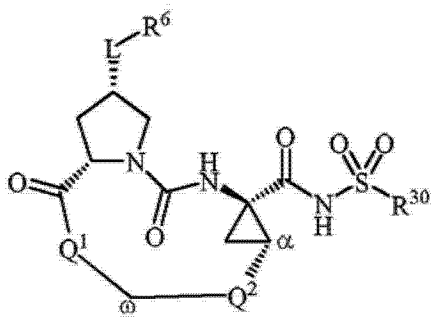
本发明提供了大环丝氨酸蛋白酶抑制剂化合物，例如式(I)的化合物，包含所述化合物的药物组合物，和其制备方法。本发明还提供了它们在有此需要的宿主中治疗HCV感染的使用方法。



(I)

CN 101977915 B

1. 式 II 的化合物：



(II)，

或其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐；

其中：

R^{30} 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基

R^6 是双环杂芳基；

L 是 -O-；

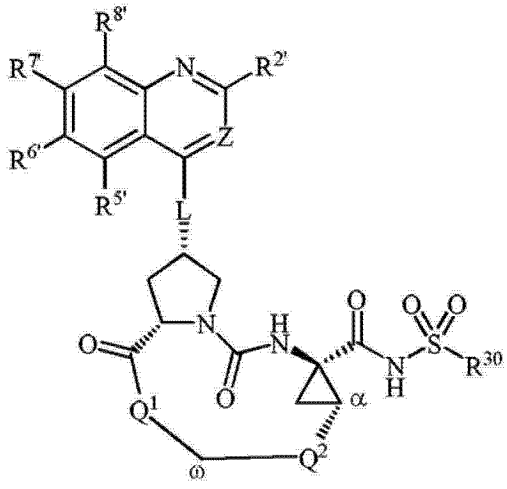
Q^1 是 $-N(R^{17})-$；其中 R^{17} 是 C_{1-6} 烷基；和

Q^2 是 C_{3-9} 亚烯基；

其中每个烷基、亚烯基、环烷基、亚环烷基和杂芳基任选被以下基团取代：一个或多个基团，每一个独立地选自卤素；或 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 炔基或杂芳基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 $-OR^a$；其中 R^a 是氢或 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代；

其中每个 Q 独立地选自氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-7} 环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其具有式 IV 的结构：



(IV)，

其中：

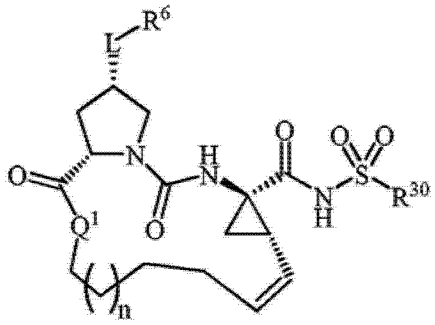
Z 是 $CR^{3'}$ 或 N；

$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 每一个独立地是 (i) 氢或卤素；(ii) C_{1-6} 烷基或杂芳基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 (iii)-OR^a；其中 R^a 是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Q^2 是 C_{3-9} 亚烯基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Q^2 是

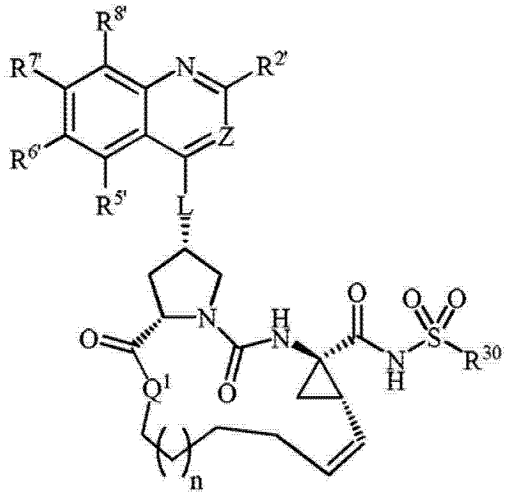
5. 如权利要求 1 所述的化合物，其具有式 VI 的结构：



(VI)，

其中 n 是整数 1 或 2。

6. 如权利要求 2 所述的化合物，其具有式 VIII 的结构：



(VIII)，

其中 n 是整数 1 或 2。

7. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^{17} 是甲基。

8. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{2'}$ 是杂芳基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。

9. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{2'}$ 选自：

其中每个 A 独立地是氰基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代。

10. 如权利要求 9 所述的化合物，其中 A 是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。

11. 如权利要求 9 所述的化合物，其中 A 是氰基、甲基、三氟甲基、异丙基、环丙基、环丁基、乙烯基或乙炔基。

12. 如权利要求 9 所述的化合物，其中 A 是异丙基。

13. 如权利要求 9 所述的化合物，其中 A 是三氟甲基。

14. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{7'}$ 是氢、卤素或 $-OR^a$，其中 R^a 是 C_{1-6} 烷基；任选被一个或多个取代基 Q 取代。

15. 如权利要求 14 所述的化合物，其中 $R^{7'}$ 是 $-OR^a$。

16. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{7'}$ 是氯或甲氧基。

17. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{8'}$ 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。

18. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{8'}$ 是氢、氟、氯、溴或甲基。

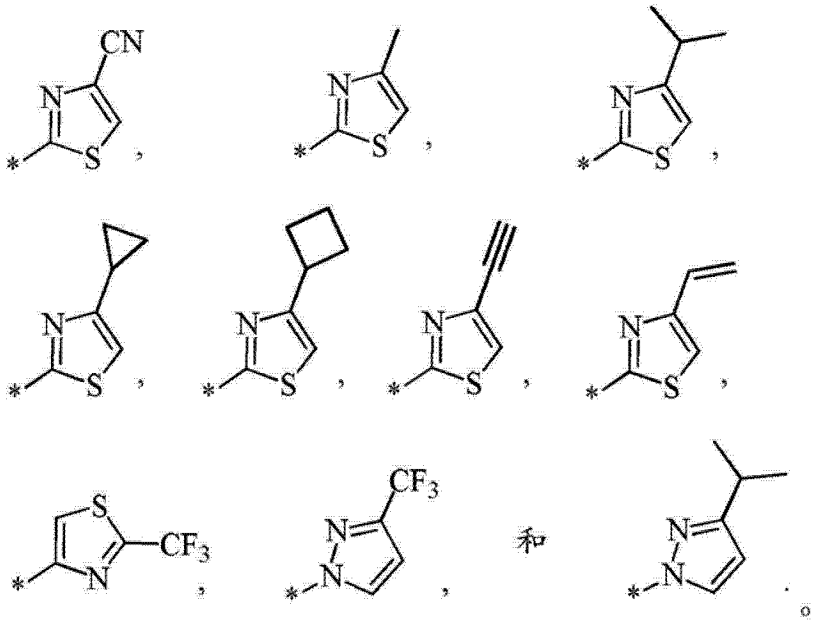
19. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{6'}$ 是氢或 $-OR^a$，其中 R^a 是 C_{1-6} 烷基，其任选被一个或多个取代基 Q 取代。

20. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{6'}$ 是氢或甲氧基。

21. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{5'}$ 是氢。

22. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{3'}$ 是氢。

23. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 $R^{2'}$ 选自：



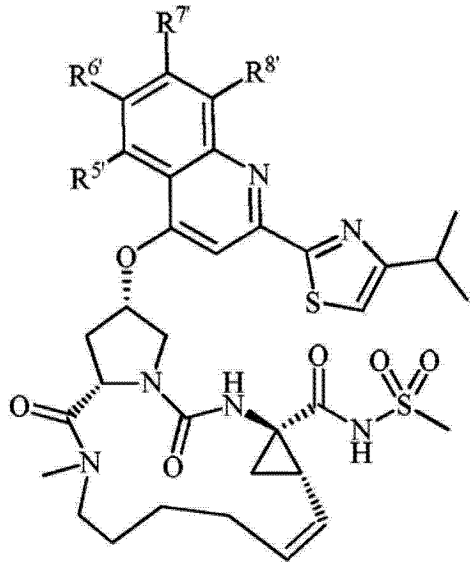
24. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^{30} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。

25. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^{30} 是甲基、环丙基、1- 甲基环丙基或 1- 乙炔基环丙基。

26. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 Z 是 CH。

27. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 Z 是 N。

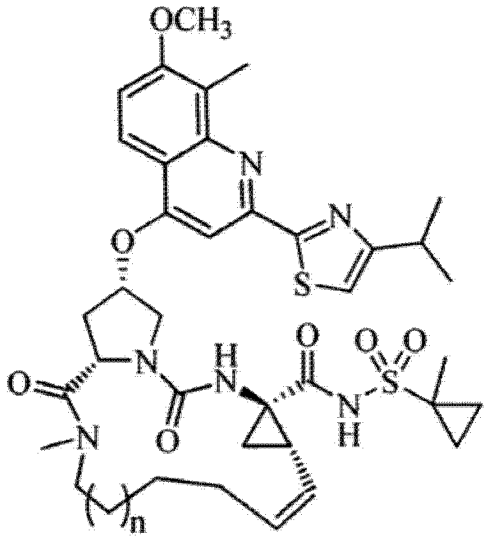
28. 如权利要求 1 所述的化合物，其中该化合物是



63b :$R^{5'}$ =H, $R^{6'}$ =H, $R^{7'}$ =OCH_3, $R^{8'}$ =CH_3 ;

或其药学上可接受的盐。

29. 如权利要求 1 所述的化合物,其选自

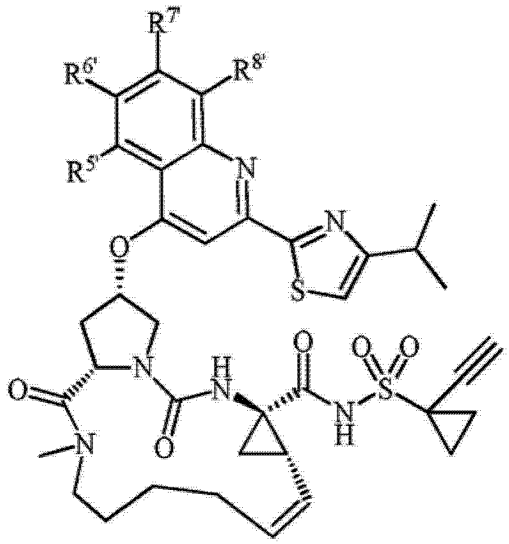


76a :n=1 ;和

76b :n=2 ;

及其药学上可接受的盐。

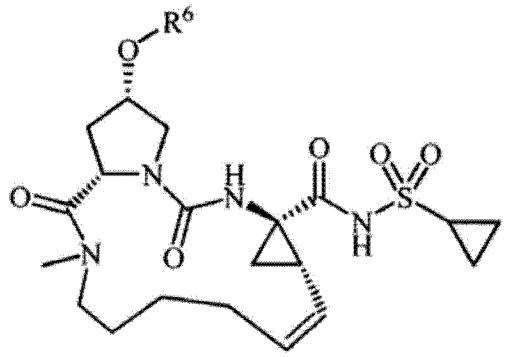
30. 如权利要求 1 所述的化合物,其中该化合物是



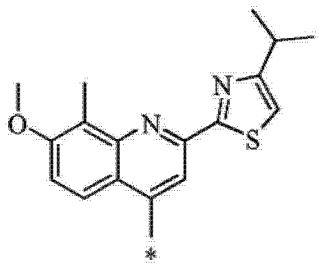
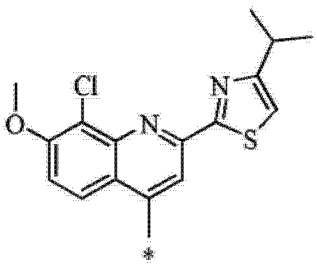
83b ：$R^{5'}$ =H，$R^{6'}$ =H，$R^{7'}$ =OCH_3，$R^{8'}$ =CH_3 ‘

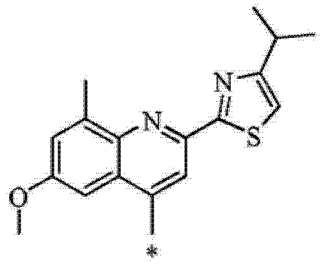
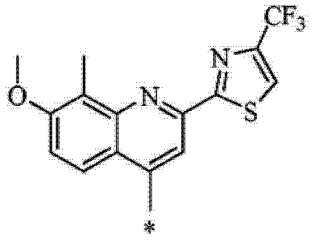
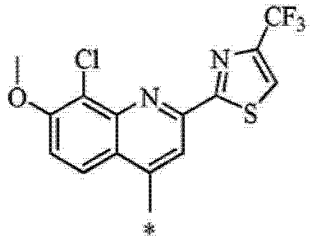
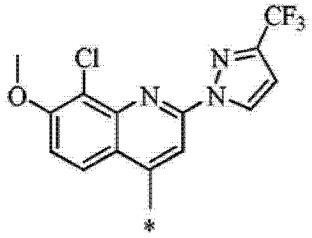
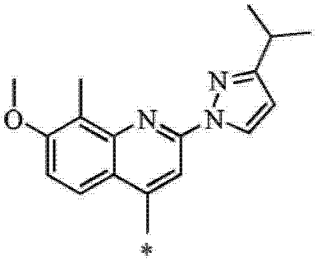
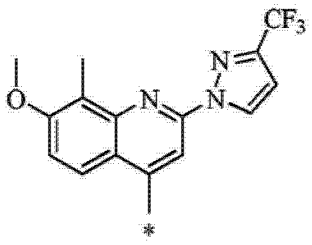
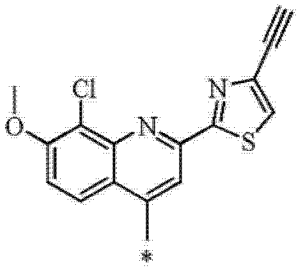
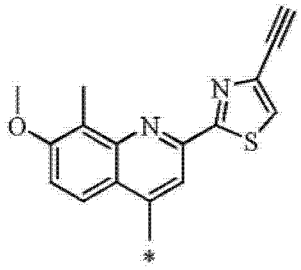
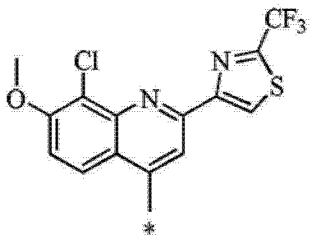
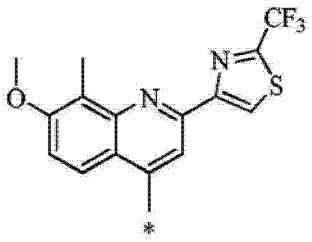
或其药学上可接受的盐。

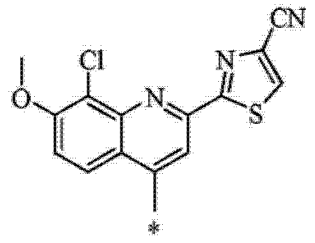
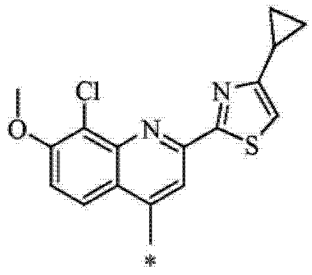
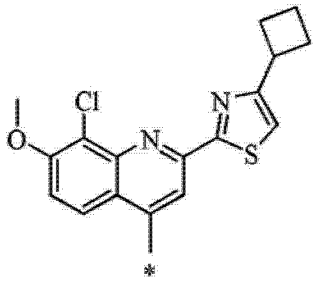
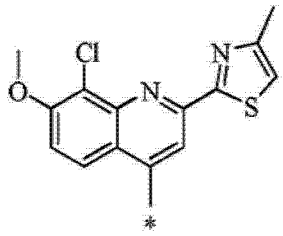
31. 如权利要求 1 所述的化合物，其选自：



及其药学上可接受的盐；

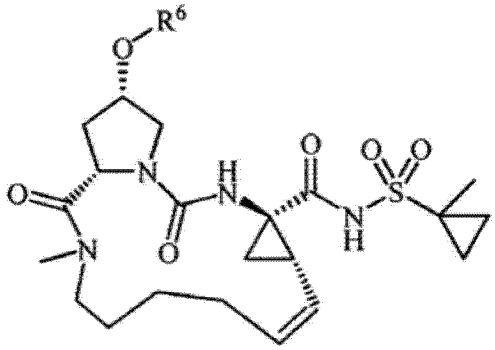
化合物#	R^6	化合物#	R^6
62b		62d	

化合物#	R^6	化合物#	R^6
62f		69b	
69d		91e	
91f		91g	
G_1		G_3	
O_1		O_3	

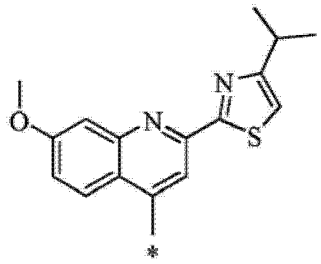
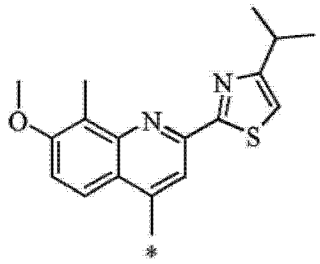
化合物#	R^6	化合物#	R^6
T_1		AC_1	
AC_2		AN	

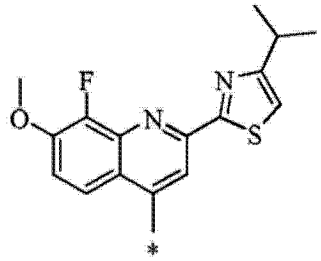
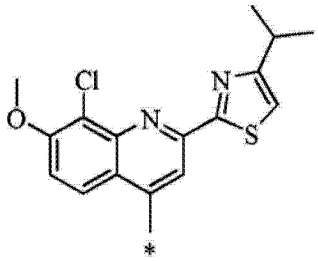
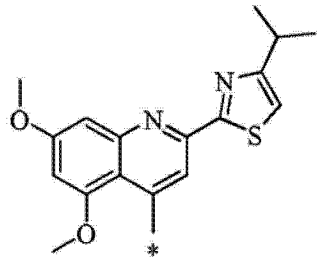
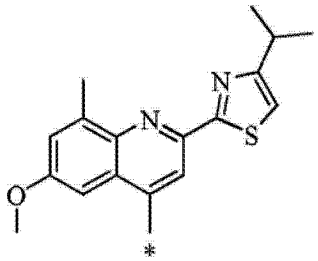
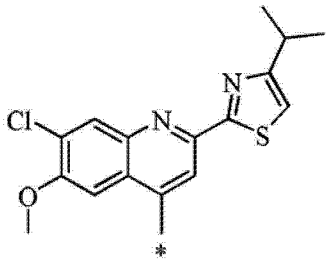
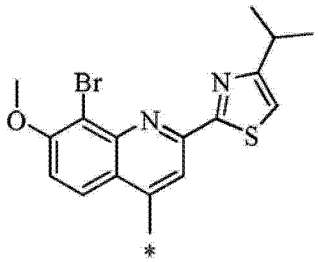
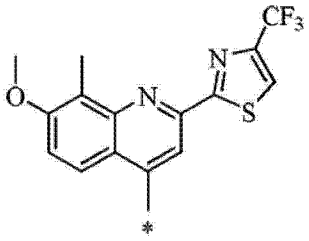
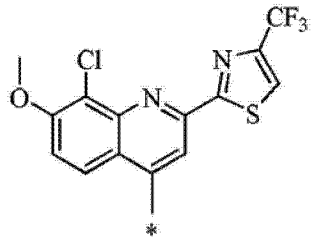
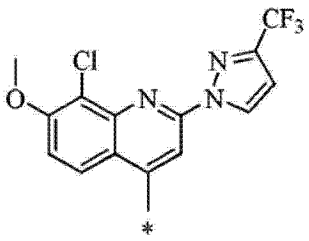
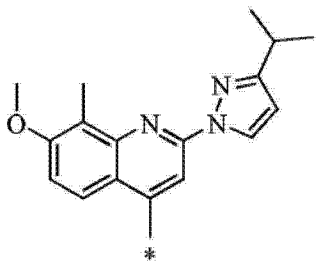
其中符号＊表示连接点。

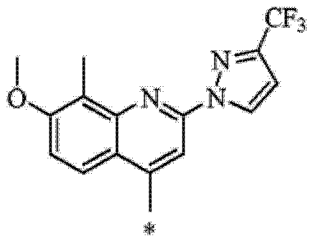
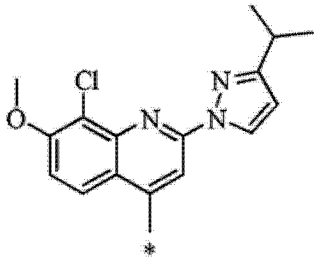
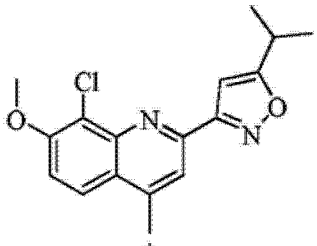
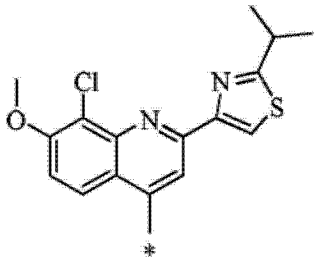
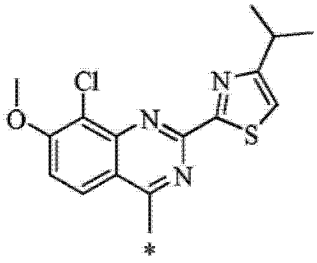
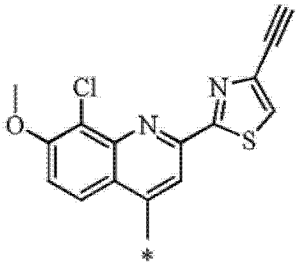
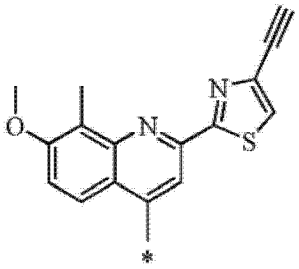
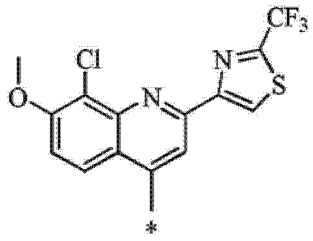
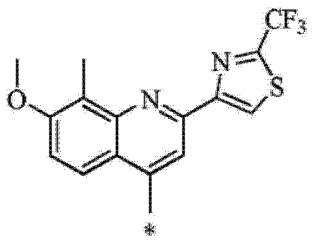
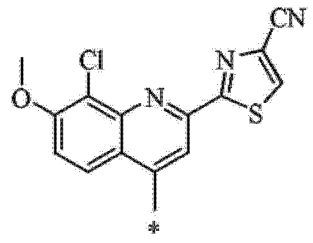
32. 如权利要求 1 所述的化合物，其选自

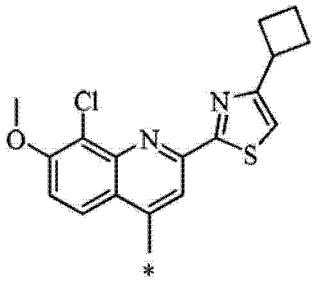
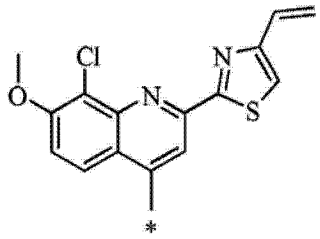


及其药学上可接受的盐；

化合物#	R^6	化合物#	R^6
56a		56b	

化合物#	R^6	化合物#	R^6
56c		56d	
56e		56f	
56g		56h	
68b		68d	
91a		91b	

化合物#	R^6	化合物#	R^6
91c		91d	
96d		101d	
110d		G_2	
G_4		O_2	
O_4		T_2	

化合物#	R^6	化合物#	R^6
AC_3		AH	

其中符号＊表示连接点。

33. 药物组合物，其包含如权利要求 1 ～ 32 中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。

34. 如权利要求 33 所述的药物组合物，其还包含第二抗病毒剂。

35. 如权利要求 34 所述的药物组合物，其中所述第二抗病毒剂选自干扰素、利巴韦林、白细胞介素、NS3 蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、菲醌、噻唑烷、苯甲酰替苯胺、解旋酶抑制剂、聚合酶抑制剂、核苷酸类似物、胶黏毒素、浅蓝菌素、反义硫代磷酸去氧寡核苷酸、IRES- 依赖性翻译的抑制剂和核酶。

36. 如权利要求 34 所述的药物组合物，其中所述第二抗病毒剂是干扰素。

37. 如权利要求 36 所述的药物组合物，其中所述干扰素选自聚乙二醇化的干扰素 α 2a、干扰素 α -1、天然干扰素、albuferon、干扰素 β -1a、σ 干扰素、干扰素 α 、干扰素 γ 、干扰素 τ 、干扰素 δ 和干扰素 γ -1b。

38. 如权利要求 33 所述的药物组合物，其中所述组合物配制成单剂量给予。

39. 如权利要求 33 的药物组合物，其中所述组合物配制成口服、胃肠外或静脉剂型。

40. 如权利要求 39 所述的药物组合物，其中所述口服剂型是片剂或胶囊。

41. 如权利要求 33 所述的药物组合物，其中该药物组合物包含约 0.5 毫克至约 1,000 毫克的所述化合物。

42. 如权利要求 1 ～ 32 中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防 HCV 感染的药物中的用途。

43. 如权利要求 1 ～ 32 中任一项所述的化合物在制备用于治疗、预防或缓解一种或多种与 HCV 感染相关的肝病或紊乱的症状的药物中的用途。

44. 如权利要求 42 所述的用途，其中所述药物组合物被制备成与第二抗病毒剂组合。

45. 如权利要求 44 所述的用途，其中所述第二抗病毒剂选自干扰素、利巴韦林、金刚烷胺、白细胞介素、NS3 蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、菲醌、噻唑烷、苯甲酰替苯胺、解旋酶抑制剂、聚合酶抑制剂、核苷酸类似物、胶黏毒素、浅蓝菌素、反义硫代磷酸去氧寡核苷酸、IRES- 依赖性翻译的抑制剂和核酶。

46. 如权利要求 44 所述的用途，其中所述第二抗病毒剂是干扰素。

47. 如权利要求 46 所述的用途，其中所述干扰素选自聚乙二醇化的干扰素 α 2a、干扰素 α -1、天然干扰素、albuferon、干扰素 β -1a、σ 干扰素、干扰素 α 、干扰素 γ 、干扰素

τ、干扰素 δ 和干扰素 γ-1b。

48. 如权利要求 1 ～ 32 中任一项所述的化合物在制备用于抑制病毒在宿主中复制的药物中的用途。

49. 如权利要求 48 所述的用途，其中所述宿主是人。

50. 如权利要求 48 所述的用途，其中所述宿主是细胞。

51. 如权利要求 1 ～ 32 中任一项所述的化合物在制备用于抑制病毒复制的药物中的用途。

52. 如权利要求 1 ～ 32 中任一项所述的化合物在制备用于抑制丝氨酸蛋白酶活性的药物中的用途。

53. 如权利要求 52 所述的用途，其中所述丝氨酸蛋白酶是 HCV NS3 蛋白酶。

大环丝氨酸蛋白酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2008 年 2 月 4 日提交的美国临时申请号 61/026,086 和 2008 年 7 月 25 日提交的美国临时申请号 61/083,867 的优先权，在此通过引用将其全文并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了大环丝氨酸蛋白酶抑制剂化合物、包含所述化合物的药物组合物和其制备方法。还提供了它们在有此需要的宿主中治疗 HCV 感染的使用方法。

背景技术

[0004] 丙型肝炎病毒 (HCV) 已知会导致至少 80％的输血后肝炎和很大比例的散发性急性肝炎 (Houghton 等人，Science 1989,244,362-364 ;Thomas，Curr.Top.Microbiol.Immunol.2000,25-41)。初步证据也表明，HCV 存在于许多情况下与其他肝炎病毒（如乙型肝炎病毒）无关的“特发性”慢性肝炎、“隐发性”肝硬化和可能的肝细胞癌等 (Di Besceglie 等人，Scientific American,1999，October,80-85 ;Boyer 等人，J.Hepatol.2000,32,98-112)。

[0005] HCV 是含有大约 9.4kb 的正义单链 RNA 基因组的包膜病毒 (Kato 等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1990,87,9524-9528 ;Kato,Acta Medica Okayama,2001,55,133-159)。病毒基因组由 5′ 非翻译区 (UTR) 和短的 3′ UTR 构成，其中 5′ 非翻译区是编码大约 3011 个氨基酸的多聚蛋白前体的长的开放阅读框。5′ 非编码区是 HCV 基因组的最高度保守的部分，对于启动和控制多聚蛋白的翻译很重要。HCV 基因组的翻译是由被称作内部核糖体进入的冠端独立机制启动的。这一机制涉及核糖体与被称作内部核糖体进入位点 (IRES) 的 RNA 序列的结合。RNA 的假结结构最近被确定为是 HCV IRES 的重要结构因素。病毒的结构蛋白包括一个核壳体核蛋白 (C) 和两个包膜糖蛋白 E1 和 E2。HCV 也编码两种蛋白酶，即由 NS2-NS3 区编码的锌依赖性金属蛋白酶和在 NS3 区中编码的丝氨酸蛋白酶。对于将前体多聚蛋白的特定区裂解为成熟肽需要这些蛋白酶。非结构蛋白 5 的羧基半 (NS5B) 含有 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。其余非结构蛋白 (NS4A 和 NS4B) 以及 NS5A（即非结构蛋白 5 的氨基端半）的功能还是未知的。

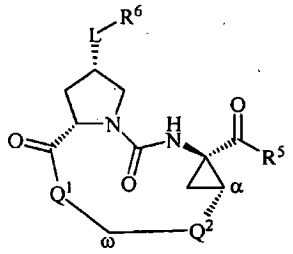
[0006] 目前，最有效的 HCV 治疗采用 α－干扰素与利巴韦林 (ribavirin) 的组合，其对约 40％的患者有持续疗效 (Poynard 等人，Lancet 1998,352,1426-1432)。最近的临床结果表明，聚乙二醇化的 α－干扰素作为单药治疗优于未修饰的 α－干扰素。然而，即使使用涉及到聚乙二醇化的 α－干扰素与利巴韦林组合的实验治疗方案，有很大一部分患者的病毒载量并没有持续减少 (Manns 等人，Lancet 2001,358,958-965 ;Fried 等人，N.Engl.J Med.2002,347,975-982 ;Hadziyannis 等人，Ann.Intern.Med.2004,140,346-355)。因此，对于发展治疗 HCV 感染的有效治疗剂有一个明确且未满足的需要。

发明内容

[0007] 本发明提供了大环丝氨酸蛋白酶抑制剂化合物、包含所述化合物的药物组合物和其制备方法。还提供了所述化合物在有此需要的宿主中治疗 HCV 感染的使用方法。

[0008] 在一个实施方案中，本发明提供了式 I 的化合物：

[0009]



(I)

[0010] 或其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药；

[0011] 其中：

[0012] R^5 是 -OH、$-NR^8R^9$、$-NHS(O)_2R^8$、$-NHS(O)_2NR^8R^9$、$-NHC(O)R^8$、$-NHC(O)NR^8R^9$、$-C(O)R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$；其中：

[0013] 每个 R^8 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基、C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基、$-CH_2NR^{8a}R^{8b}$、$-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$、$-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 或 $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$，其中：

[0014] 每个 R^{8a}、R^{8c} 和 R^{8d} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{6-14} 芳基 $-C_{1-6}$ 亚烷基；和

[0015] 每个 R^{8b} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基、$-S(O)_kR^{11}$、$-S(O)_kNR^{11}R^{12}$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$；其中每个 R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；或

[0016] R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；和

[0017] 每个 R^9 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或

[0018] R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；

[0019] R^6 是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0020] L 是键、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-7} 亚环烷基、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、X 或 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$；其中 p 是整数 1、2 或 3；R^{6a} 和 R^{6b} 每一个独立地是氢、卤素、氰基、羟基或烷氧基；和 X 是 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、$-C(O)NR^{14}-$、$-C(=NR^{14})NR^{15}-$、$-NR^{14}-$、$-NR^{14}C(O)NR^{15}-$、$-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$、$-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$、$-S(O)_k-$、$-S(O)_kNR^{14}-$、$-P(O)(OR^{14})-$ 或 $-OP(O)(OR^{14})-$，其中每个 R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0021] Q^1 是 -O-、$-N(R^{17})-$、$-C(R^{18}R^{19})$ 或 $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$；其中：

[0022] 每个 R^{17} 和 R^{18} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；和

[0023] 每个 R^{19} 独立地是 $-R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-C(O)NR^{21}R^{22}$、$-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$

或 $-S(O)_kR^{20}$；其中每个 R^{20}、R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；或

[0024] R^{18} 和 R^{19} 与它们所连接的碳原子或氮原子一起形成 C_{3-7} 环烷基或杂环基；

[0025] Q^2 是 C_{3-9} 亚烷基、C_{3-9} 亚烯基或 C_{3-9} 亚炔基，每一个任选在链中含有独立地选自 O、N 和 S 的 1 ～ 3 个杂原子；和

[0026] 每个 k 独立地是整数 1 或 2；

[0027] 其中每个烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基、亚炔基、芳基、环烷基、亚环烷基、杂环基和杂芳基任选被以下基团取代：一个或多个基团，每一个各自独立地选自氰基、卤素或硝基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个（在一个实施方案中被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；或 $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$，$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个（在一个实施方案中被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个（在一个实施方案中被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；

[0028] 其中每个 Q 独立地选自氰基、卤素或硝基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 $-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^f$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^f$、$-NR^eS(O)_2R^f$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$ 或 $-S(O)_2R^e$，其中每个 R^e、R^f、R^g 和 R^h 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 R^f 和 R^g 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基。

[0029] 本发明还提供了含有本发明所公开的化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物，例如，式 I 的化合物，包括其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0030] 本发明还提供了一种治疗或预防 HCV 感染的方法，包括给予个体治疗有效量的本发明所公开的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0031] 本发明还提供了一种治疗、预防或缓解一种或多种与 HCV 感染相关的肝病或紊乱的症状的方法，包括给予个体治疗有效量的本发明所公开的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0032] 本发明还提供了一种抑制病毒在宿主中复制的方法，包括给予宿主治疗有效量的本发明所公开的化合物，例如，式 I 的化合物，包括其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0033] 本发明提供了一种抑制丝氨酸蛋白酶活性的方法，包括使丝氨酸蛋白酶与本发明所公开的化合物接触，例如，式 I 的化合物，包括其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0034] 发明详述

[0035] 为方便理解本文所公开的内容，一些术语定义如下。

[0036] 一般来说，此处使用的命名和本文所述的有机化学、药物化学和药理学的实验程序是本领域中众所周知的和常用的那些。除非另有规定，此处所用的所有技术和科学术语一般具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。倘若对于此处所用的术语有多个定义，除非另有说明，以本部分中的为准。

[0037] 术语“个体”是指动物，包括但不限于灵长类动物（例如人）、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“个体”和“患者”互换使用，例如，用于指哺乳动物个体，如人个体。

[0038] 术语“宿主”是指病毒能够在其中复制的单细胞或多细胞生物体，包括但不限于细胞、细胞系和动物，如人。

[0039] 术语“治疗”的含义包括减轻或消除紊乱、疾病或病情，或与紊乱、疾病或病情相关的一种或多种症状；或减轻或消除紊乱、疾病或病情的病因。

[0040] 术语“预防”的含义包括延缓和 / 或解除紊乱、疾病或病情和 / 或其伴随症状的发作；阻止个体获得疾病；或减少个体获得紊乱、疾病或病情的风险。

[0041] 术语“治疗有效量”的含义包括当给予时足以防止正在接受治疗的紊乱、疾病或病情的一种或多种症状发展或在一定程度上使之减轻的化合物量。术语“治疗有效量”也指足以引起研究人员、兽医、医生或临床医师正寻求的细胞、组织、系统、动物或人的生物或医学响应的化合物量。

[0042] 术语“IC_{50}”指在测量响应的分析中最大响应的 50％抑制所需的化合物量、浓度或剂量。

[0043] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理上可接受的载体”或“生理上可接受的赋形剂”指的是药学上接受的材料、组合物或介质，如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。在一个实施方案，“药学上可接受的”每种成分是指与药剂配方的其他成分兼容，并且适用于与人和动物的细胞、组织或器官接触，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应、免疫原性或其他问题或并发症，具有合理的利益 / 风险比。参见，Remington：The Science and Practice of Pharmacy，第 21 版；Lippincott Williams & Wilkins；Philadelphia，PA，2005；Handbook of Pharmaceutical Excipients， 第 5 版；Rowe 等人，Eds.，The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association：2005；和 Handbook of Pharmaceutical Additives，第 3 版；Ash and Ash 编，Gower Publishing Company：2007；Pharmaceutical Preformulation andFormulation，Gibson Ed.，CRC Press LLC：Boca Raton，FL，2004。

[0044] 术语“约”或“大约”是指由本领域技术人员确定的可以接受的误差，其部分取决于如何测量或确定值。在某些实施方案中，术语“约”或“大约”是指在 1、2、3 或 4 个标准偏差之内。在某些实施方案中，术语“约”或“大约”是指在给定值或范围的 50％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％或 0.05％之内。

[0045] 术语“活性成分”和“活性物质”是指被单独给予或与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合给予至个体以治疗、预防或缓解病情、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物。本文中所用的“活性成分”和“活性物质”可以是此处所述的化合物的光学活性异构体。

[0046] 术语“药物”、“治疗剂”和“化疗剂”是指被给予至个体以治疗、预防或缓解病情、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0047] 术语“控释赋形剂”指的是与传统立即释放剂型相比，其主要功能是改变活性物质从剂型释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0048] 术语“非控释赋形剂”指的是与传统立即释放剂型相比，其主要功能不包括改变活性物质从剂型释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0049] 术语“烷基”指的是直链或支链的饱和单价烃基，其中如本文所述烷基可以任选被取代。除非另有说明，术语“烷基”还包括直链的和支链的烷基。在某些实施方案中，烷基是具有 1 ～ 20(C_{1-20})、1 ～ 15(C_{1-15})、1 ～ 10(C_{1-10}) 或 1 ～ 6(C_{1-6}) 个碳原子的直链的饱和单价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的饱和单价烃基。本文中所用的直链的 C_{1-6} 和支链的 C_{3-6} 烷基也被称为“低级烷基”。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基（包括所有异构体形式）、正丙基、异丙基、丁基（包括所有异构体形式）、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基（包括所有异构体形式）和己基（包括所有异构体形式）。例如，C_{1-6} 烷基指 1 ～ 6 个碳原子的直链的饱和单价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的饱和单价烃基。

[0050] 术语“亚烷基”指直链或支链的饱和二价烃基，其中如本文所述亚烷基可以任选被取代。除非另有说明，术语“亚烷基”包括直链的和支链的亚烷基。在某些实施方案中，亚烷基是具有 1 ～ 20(C_{1-20})、1 ～ 15(C_{1-15})、1 ～ 10(C_{1-10}) 或 1 ～ 6(C_{1-6}) 个碳原子的直链的饱和二价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的饱和二价烃基。本文中所用的，直链的 C_{1-6} 和支链的 C_{3-6} 亚烷基也被称为“低级亚烷基”。亚烷基的例子包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基（包括所有异构体形式）、正亚丙基、异亚丙基、亚丁基（包括所有异构体形式）、正亚丁基、异亚丁基、叔亚丁基、亚戊基（包括所有异构体形式）和亚己基（包括所有异构体形式）。例如，C_{1-6} 亚烷基指 1 ～ 6 个碳原子的直链的饱和二价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的饱和二价烃基。

[0051] 术语“烯基”指含有一个或多个（在一个实施方案中，1 ～ 5 个）碳 - 碳双键的直链或支链的单价烃基。如本文所述烯基可以任选被取代。术语“烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型，或者，“Z”和“E”构型的基团，这本领域技术人员可以理解。除非另有说明，本文中所用的术语“烯基”包括直链的和支链的烯基。例如，C_{2-6} 烯基指 2 ～ 6 个碳原子的直链的不饱和单价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的不饱和单价烃基。在某些实施方案中，烯基是 2 ～ 20(C_{2-20})、2 ～ 15(C_{2-15})、2 ～ 10(C_{2-10}) 或 2 ～ 6(C_{2-6}) 个碳原子的直链的单价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的单价烃基。烯基的例子包括但不限于乙烯基、丙烯 -1- 基、丙烯 -2- 基、烯丙基、丁烯基和 4- 甲基丁烯基。

[0052] 术语“亚烯基”指含有一个或多个（在一个实施方案中，1 ～ 5 个）碳 - 碳双键的直链或支链的二价烃基。如本文所述亚烯基可以任选被取代。相似地，术语“亚烯基”还包括具有“顺式”和“反式”构型，或者，“E”和“Z ”构型的基团。除非另有说明，本文中所用

的术语″亚烯基″包括直链的和支链的亚烯基。例如，C_{2-6} 亚烯基指 2 ～ 6 个碳原子的直链的不饱和二价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的不饱和二价烃基。在某些实施方案中，亚烯基是 2 ～ 20(C_{2-20})、2 ～ 15(C_{2-15})、2 ～ 10(C_{2-10})，或 2 ～ 6(C_{2-6}) 个碳原子的直链的二价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的二价烃基。亚烯基的例子包括但不限于亚乙烯基、亚烯丙基、亚丙烯基、亚丁烯基和 4- 甲基亚丁烯基。

[0053] 术语“炔基”指含有一个或多个（在一个实施方案中，1 ～ 5 个）碳 - 碳三键的直链或支链的单价烃基。如本文所述炔基可以任选被取代。除非另有说明，术语“炔基”还包括直链的和支链的炔基。在某些实施方案中，炔基是 2 ～ 20(C_{2-20})、2 ～ 15(C_{2-15})、2 ～ 10(C_{2-10}) 或 2 ～ 6(C_{2-6}) 个碳原子的直链的单价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的单价烃基。炔基的例子包括但不限于乙炔基 (-C ≡ CH) 和炔丙基 (-CH_2C ≡ CH)。例如，C_{2-6} 炔基指 2 ～ 6 个碳原子的直链的不饱和单价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的不饱和单价烃基。

[0054] 术语“亚炔基”指含有一个或多个（在一个实施方案中，1 ～ 5 个）碳 - 碳三键的直链或支链的二价烃基。如本文所述亚炔基可以任选被取代。除非另有说明，术语“亚炔基”还包括直链的和支链的亚炔基。在某些实施方案中，亚炔基是 2 ～ 20(C_{2-20})、2 ～ 15(C_{2-15})、2 ～ 10(C_{2-10}) 或 2 ～ 6(C_{2-6}) 个碳原子的直链的二价烃基或 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 6(C_{3-6}) 个碳原子的支链的二价烃基。亚炔基的例子包括但不限于亚乙炔基 (-C ≡ C-) 和亚炔丙基 (-CH_2C ≡ C-)。例如，C_{2-6} 亚炔基指 2 ～ 6 个碳原子的直链的不饱和二价烃基或 3 ～ 6 个碳原子的支链的不饱和二价烃基。

[0055] 术语“环烷基”指环状饱和的桥接和 / 或非桥接的单价烃基，如本文所述可以任选被取代。在某些实施方案中，环烷基具有 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 7(C_{3-7}) 个碳原子。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基和金刚烷基。

[0056] 术语“亚环烷基”指环状饱和的桥接和 / 或非桥接的二价烃基，如本文所述可以任选被取代。在某些实施方案中，亚环烷基具有 3 ～ 20(C_{3-20})、3 ～ 15(C_{3-15})、3 ～ 10(C_{3-10}) 或 3 ～ 7(C_{3-7}) 个碳原子。亚环烷基的例子包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚十氢萘基和亚金刚烷基。

[0057] 术语“芳基”指含有至少一个芳香族烃环的单环芳香族基团和 / 或多环单价芳香族基团。在某些实施方案中，芳基具有 6 ～ 20(C_{6-20})、6 ～ 15(C_{6-15}) 或 6 ～ 10(C_{6-10}) 个环原子。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、芴基、甘菊环基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基也指双环或三环碳环，其中一个环是芳香族的，其他的环可以是饱和的、部分饱和的或芳香族的，例如，二氢萘基、茚基、茚满基或四氢萘基 (tetralinyl)。在某些实施方案中，如本文所述芳基也可以任选被一个或多个取代基 Q 取代。

[0058] 术语“亚芳基”指含有至少一个芳香族烃环的单环和 / 或多环二价芳香族基团。在某些实施方案中，亚芳基具有 6 ～ 20(C_{6-20})、6 ～ 15(C_{6-15}) 或 6 ～ 10(C_{6-10}) 个环原子。亚芳基的例子包括但不限于亚苯基、亚萘基、亚芴基、亚甘菊环基、亚蒽基、亚菲基、亚芘基、亚联苯基和亚三联苯基。亚芳基也指双环或三环碳环，其中一个环是芳香族的，其他的环可以是饱和的、部分饱和的或芳香族的，例如，亚二氢萘基、亚茚基、亚茚满基或亚四氢萘基 (tetralinyl)。在某些实施方案中，如本文所述亚芳基也可以任选被取代。

[0059] 术语“杂芳基”指含有至少一个芳香族烃环的单环芳香族基团和/或多环芳香族基团，其中至少一个环含有独立地选自O、S和N的一个或多个杂原子。杂芳基的每个环可以含有一个或两个O原子、一个或两个S原子和/或一个至四个N原子，条件是每个环中的杂原子总数为四个或更少且每个环含有至少一个碳原子。在某些实施方案中，杂芳基具有5～20、5～15或5～10个环原子。单环杂芳基的例子包括但不限于吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。双环杂芳基的例子包括但不限于吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、香豆素基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、嘌呤基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、二氢异吲哚基和四氢喹啉基。三环杂芳基的例子包括但不限于咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吖啶、菲啶基和氧杂蒽基。在某些实施方案中，如本文所述杂芳基也可以任选被一个或多个取代基Q取代。

[0060] 术语“杂环基”或“杂环”指含有至少一个非芳香族环的单环非芳香环系和/或多环非芳香环系，其中一个或多个非芳香环原子是独立地选自O、S或N的杂原子；和其余环原子是碳原子。在某些实施方案中，杂环基或杂环具有3～20、3～15、3～10、3～8、4～7或5～6个环原子。在某些实施方案中，杂环基是单环、双环、三环或四环环系，其可以包括稠合或桥接环系，并且其中氮或硫原子可以任选被氧化，氮原子可以任选被季铵化，一些环可以是部分或完全饱和的，或者芳香的。杂环基可以在任何杂原子或碳原子处与主要结构连接，生成稳定的化合物。杂环基的例子包括但不限于吖啶基、azepinyl、苯并咪唑基、苯并吲哚基、苯并异噁唑基、苯并异噁嗪基、苯并二噁烷基、苯并二氧基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并萘并呋喃基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并硫代吡喃基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、β-咔啉基、咔唑基、苯并二氢吡喃基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氢异喹啉基、二苯并呋喃基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二氧戊环基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢吡唑基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲唑基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并噻吩基、异苯并二氢吡喃基、异香豆素基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑烷基、异噁唑基、吗啉基、萘并吡啶基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁二唑基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、噁唑并吡啶基、噁唑基、环氧乙基、啶基、菲啶基、菲咯啉基、氯化吩砒嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、吡啶并吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃甲基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四唑基、噻二唑并嘧啶基、噻二唑基、硫代吗啉基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、三嗪基、三唑基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施方案中，如本文所述杂环也可以任选被一个或多个取代基Q取代。

[0061] 术语“烷氧基”指-OR基团，其中R例如是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其每一个如本文所定义。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环己氧基、苯氧基、苯甲酰氧基和2-萘

氧基。在某些实施方案中，如本文所述烷氧基也可以任选被取代。

[0062] 术语“酰基”指 -C(O)R 基团，其中 R 例如是烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，每一个如本文所定义。酰基的例子包括但不限于乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、十二烷酰基、十四烷酰基、十六烷酰基、十八烷酰基、二十烷酰基、二十二烷酰基、肉豆寇酰基、棕榈酰基、油酰基、亚油酰基、花生四烯酰基、苯甲酰基、吡啶基羰基和呋喃甲酰基。在某些实施方案中，如本文所述酰基也可以任选被取代。

[0063] 术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”指氟、氯、溴和 / 或碘。

[0064] 术语“任选被取代”用于指基团，如烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基、亚炔基、环烷基、亚环烷基、芳基、亚芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基或酰基，可以被独立地选自例如以下的一个或多个取代基取代：烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基、亚炔基、环烷基、亚环烷基、芳基、亚芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个（在一个实施方案中，被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；卤素、氰基 (-CN)、硝基 ($-NO_2$)、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)R^bR^c$ 或 $-NR^aS(O)_2R^bR^c$，其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个（在一个实施方案中，被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个（在一个实施方案中，被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代。除非另有说明，本文中所用的，可以被取代的所有基团均是“任选被取代”的。

[0065] 在一个实施方案中，每个 Q 独立地选自氰基、卤素和硝基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基和杂环基；和 $-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^f$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^f$、$-NR^eS(O)_2R^f$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$ 和 $-S(O)_2R^e$；其中每个 R^e、R^f、R^g 和 R^h 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 R^f 和 R^g 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基。

[0066] 在某些实施方案中，“光学活性”和“对映体活性”指对映体过量不低于约 50％、不低于约 70％、不低于约 80％、不低于约 90％、不低于约 91％、不低于约 92％、不低于约 93％、不低于约 94％、不低于约 95％、不低于约 96％、不低于约 97％、不低于约 98％、不低于约 99％、或不低于约 99.5％、不低于约 99.8％的分子集合。在某些实施方案中，按相关外消旋物总重量计，化合物包括约 95％以上的所需对映体和约 5％以下的不优选的对映体。

[0067] 在描述光学活性化合物时，前缀 R 和 S 用来表示分子绕其手性中心的绝对构型。(+) 和 (-) 用来表示该化合物的光学旋转，即由光学活性化合物旋转的偏振光面的方向。(-) 前缀表明该化合物是左旋的，即化合物使偏振光面向左或逆时针方向旋转。(+) 前缀表明该化合物是右旋的，即化合物使偏振光面向右或顺时针方向旋转。然而，光学旋转的符

号，(+) 和 (-) 不涉及到分子的绝对构型，R 和 S。

[0068] 术语“溶剂化物”指本文提供的化合物或其盐，其还包括化学计量或非化学计量量的通过非共价的分子间力结合的溶剂。如果溶剂是水，则溶剂化物是水合物。

[0069] 化合物

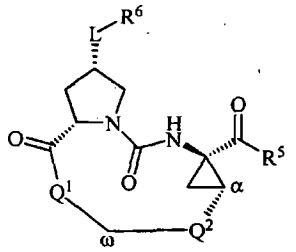
[0070] HCV 具有长度大约 9.4kb 的正义单链 RNA 基因组，其编码具有约 3010 个氨基酸的大的多聚蛋白。然后，这种前体多聚蛋白通过宿主信号肽酶和两个病毒蛋白酶 NS2-3 和 NS3 被加工成多种结构蛋白，包括核心蛋白 C 和包膜糖蛋白 E1 和 E2；以及非结构蛋白，包括 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B。NS3 蛋白在其 N- 端含有胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶域，而其 C- 端域具有解旋酶活性。由于它在病毒复制中的重要作用，HCV NS3 丝氨酸蛋白酶已被积极研究，作为开发新的抗 -HCV 治疗的目标药物。

[0071] 已经报道的 HCV NS3 蛋白酶抑制剂包括直链和环状的肽和肽类似物以及非肽分子 (Llinàs-Brunet 等 人，Bioorg.Med.Chem.Lett.1998,8,1713-1718；Steinkühler 等人，Biochemistry 1998,37,8899-8905；美国专利号：5,538,865、5,990,276、6,143,715、6,265,380、6,323,180、6,329,379、6,410,531、6,420,380、6,534,523、6,608,027、6,642,204、6,653,295、6,727,366、6,838,475、6,846,802、6,867,185、6,869,964、6,872,805、6,878,722、6,908,901、6,911,428、6,995,174、7,012,066、7,041,698、7,091,184、7,169,760、7,176,208、7,208,600；美国专利申请公开号：2002/0016294、2002/0016442、2002/0032175、2002/0037998、2004/0229777、2005/0090450、2005/0153877、2005/176648、2006/0046956、2007/0021330、2007/0021351、2007/0049536、2007/0054842、2007/0060510、2007/0060565、2007/0072809、2007/0078081、2007/0078122、2007/0093414、2007/0093430、2007/0099825、2007/0099929、2007/0105781、WO 98/17679、WO 98/22496、WO 99/07734、WO 00/09543、WO 00/59929、WO 02/08187、WO 02/08251、WO 02/08256、WO 02/08198、WO 02/48116、WO 02/48157、WO 02/48172、WO 02/60926、WO 03/53349、WO 03/64416、WO 03/64455、WO 03/64456、WO 03/66103、WO 03/99274、WO 03/99316、WO 2004/032827、WO 2004/043339、WO 2005/037214、WO 2005/037860、WO 2006/000085、WO 2006/119061、WO 2006/122188、WO 2007/001406、WO 2007/014925、WO 2007/014926、WO 2007/015824，和 WO 2007/056120)。然而，对这些参考文献的引用不是承认它们是本发明的现有技术。

[0072] 本发明提供了用于治疗 HCV 感染的化合物，在一个实施方案中，其可以具有作为 HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂的活性。本本发明还提供了包含所述化合物的药物组合物、制备所述化合物的方法以及所述化合物在有治疗需要的宿主中治疗 HCV 感染的使用方法。

[0073] 在一个实施方案中，本发明提供了式 I 的化合物：

[0074]



(I)

[0075] 或其单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药；

[0076] 其中：

[0077] R^5 是 -OH、$-NR^8R^9$、$-NHS(O)_2R^8$、$-NHS(O)_2NR^8R^9$、$-NHC(O)R^8$、$-NHC(O)NR^8R^9$、$-C(O)R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$；其中：

[0078] 每个 R^8 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基、C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基、$-CH_2NR^{8a}R^{8b}$、$-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$、$-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 或 $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$，其中：

[0079] 每个 R^{8a}、R^{8c} 和 R^{8d} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{6-14} 芳基 $-C_{1-6}$ 亚烷基；和

[0080] 每个 R^{8b} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基、$-S(O)_kR^{11}$、$-S(O)_kNR^{11}R^{12}$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$；其中每个 R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；或

[0081] R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；和

[0082] 每个 R^9 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或

[0083] R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；

[0084] R^b 是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0085] L 是键、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-7} 亚环烷基、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、X 或 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$；其中 p 是整数 1、2 或 3；R^{6a} 和 R^{6b} 每一个独立地是氢、卤素、氰基、羟基或烷氧基；和 X 是 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、$-C(O)NR^{14}-$、$-NR^{14}C(O)NR^{15}-$、$-C(=NR^{14})NR^{15}-$、$-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$、$-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$、$-S(O)_k-$、$-S(O)_kNR^{14}-$、$-P(O)(OR^{14})-$ 或 $-OP(O)(OR^{14})-$，其中每个 R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0086] Q^1 是 -O-、$-N(R^{17})-$、$-C(R^{18}R^{19})$ 或 $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$；其中：

[0087] 每个 R^{17} 和 R^{18} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；和

[0088] 每个 R^{19} 独立地是 $-R^{20}$、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-C(O)NR^{21}R^{22}$、$-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ 或 $-S(O)_kR^{20}$；其中每个 R^{20}、R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基；或

[0089] R^{18} 和 R^{19} 与它们所连接的碳原子氮原子一起形成环烷基或杂环基；

[0090] Q^2 是 C_{3-9} 亚烷基、C_{3-9} 亚烯基或 C_{3-9} 亚炔基，每一个任选在链中含有独立地选自 O、N 和 S 的 1 ～ 3 个杂原子；和

[0091] 每个 k 独立地是整数 1 或 2；

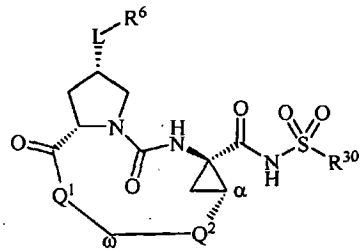
[0092] 其中每个烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基、亚炔基、芳基、环烷基、亚环烷基、杂环基和杂芳基任选被以下基团取代：一个或多个基团，每一个独立地选自氰基、卤素或硝基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个（在一个实施方案中，被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；

或 $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$，$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个（在一个实施方案中，被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个（在一个实施方案中，被一个、二个、三个或四个）取代基 Q 取代；

[0093] 其中每个 Q 独立地选自氰基、卤素或硝基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 $-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^f$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^f$、$-NR^eS(O)_2R^f$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$ 或 $-S(O)_2R^e$；其中每个 R^e、R^f、R^g 和 R^h 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或 R^f 和 R^g 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基。

[0094] 在另一个实施方案中，式 I 的化合物具有式 II 的结构：

[0095]



(II)

[0096] 其中：

[0097] R^6、L、Q^1 和 Q^2 每一个如本文所定义；和

[0098] R^{30} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基，其每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$、$-CHR^{30c}NR^{30a}R^{30b}$、$-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ 或 $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$，其中：

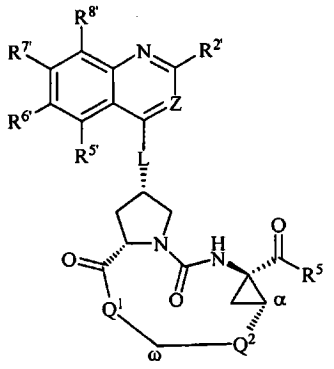
[0099] 每个 R^{30a}、R^{30c} 和 R^{30d} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{6-14} 芳基 $-C_{1-6}$ 亚烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；和

[0100] 每个 R^{30b} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；$-S(O)_kR^{11}$，$-S(O)_kNR^{11}R^{12}$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$；其中每个 R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个取代基 Q 取代；或

[0101] R^{30a} 和 R^{30b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代。

[0102] 在另一个实施方案中，式 I 的化合物具有式 III 的结构：

[0103]



(III)

[0104] 其中：

[0105] R^5、L、Q^1 和 Q^2 每一个如本文所定义；和

[0106] Z 是 $CR^{3'}$ 或 N；

[0107] $R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 每一个独立地是：

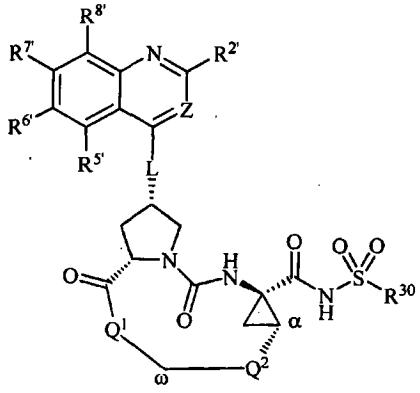
[0108] 氢、卤素、氰基、三氟甲基或硝基；

[0109] C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或

[0110] $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0111] 在另一个实施方案中，式 I 的化合物具有式 IV 的结构：

[0112]



(IV)

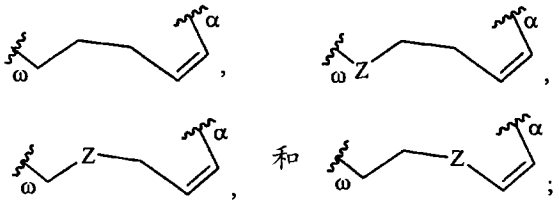
[0113] 其中 R^{30}、$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{8'}$、L、Q^1、Q^2 和 Z 每一个如本文所定义。

[0114] 在某些实施方案中，Q^2 是 C_{3-9} 亚烷基。在某些实施方案中，Q^2 是 C_{3-9} 亚烯基。在某些实施方案中，Q^2 是在顺式或反式构型中具有一个碳－碳双键的 C_{3-9} 亚烯基。在某些实施

方案中，Q^2 是在顺式构型中具有一个碳 - 碳双键的 C_{3-9} 亚烯基。在某些实施方案中，Q^2 是 C_{3-9} 亚炔基。

[0115] 在某些实施方案中，Q^2 选自：

[0116]



[0117] 其中：

[0118] Z 是 -O-、-S- 或 $-N(R^Z)-$，其中 R^Z 是氢、C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C(O)R^{Za}$、$-C(O)OR^{Za}$、$-C(O)NR^{Zb}R^{Zc}$、$-S(O)_2NR^{Zb}R^{Zc}$ 或 $-S(O)_2R^{Za}$；和

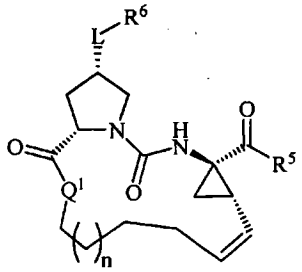
[0119] 每个 R^{Za}、R^{zb} 和 R^{Zc} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；或

[0120] R^{Zb} 和 R^{Zc} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基；

[0121] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0122] 在一个实施方案中，式 I 的化合物具有式 V 的结构：

[0123]



(V)

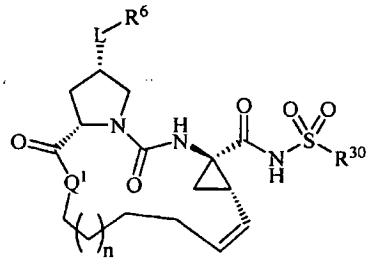
[0124] 其中

[0125] R^5、R^6、L 和 Q^1 每一个如本文所定义；和

[0126] n 是整数 0、1、2、3、4 或 5。

[0127] 在另一个实施方案中，式 V 的化合物具有式 VI 的结构：

[0128]

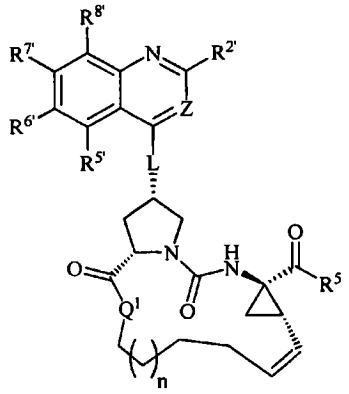


(VI)

[0129] 其中 R^6、R^{30}、L、Q^1 和 n 每一个如本文所定义。

[0130] 在另一个实施方案中，式 V 的化合物具有式 VII 的结构：

[0131]

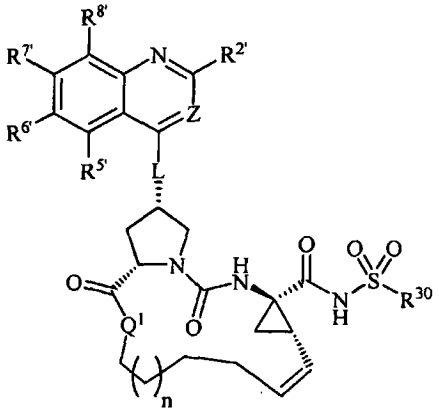


(VII)

[0132] 其中 R^5、$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{8'}$、L、Q^1、Z 和 n 每一个如本文所定义。

[0133] 在另一个实施方案中，式 V 的化合物具有式 VIII 的结构：

[0134]



(VIII)

[0135] 其中 R^{30}、$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{8'}$、L、Q^1、Z 和 n 每一个如本文所定义。

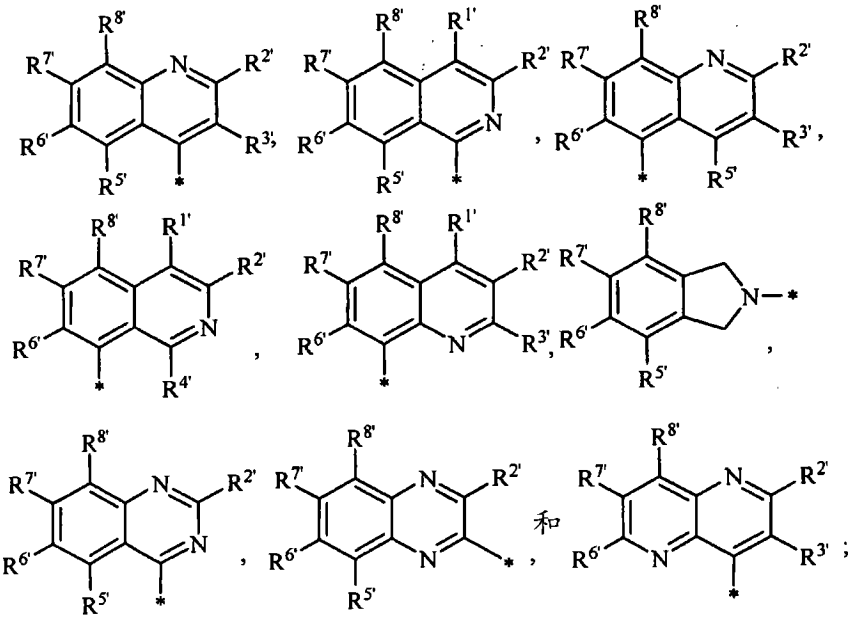
[0136] 式 I、II、III、IV、V、VI、VII 和 VIII 中的基团 R^5、R^6、R^{30}、$R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{8'}$、L、Q^1、Q^2 和 n 均是按本文所定义的。本发明提供的上述基团的各种实施方案的组合均在本发明的范围内。

[0137] 在某些实施方案中，n 是 0、1、2、3、4 或 5。在某些实施方案中，n 是 0。在某些实施方案中，n 是 1。在某些实施方案中，n 是 2。在某些实施方案中，n 是 3。在某些实施方案中，n 是 4。在某些实施方案中，n 是 5。

[0138] 在某些实施方案中，R^6 是氢。在某些实施方案中，R^6 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^6 是 C_{1-6} 烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^6 是 C_{2-6} 烯基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^6 是 C_{2-6} 炔基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^6 是 C_{3-7} 环烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^6 是 C_{6-14} 芳基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^6 是杂芳基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^6 是杂环基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。

[0139] 在某些实施方案中，R^6 选自：

[0140]



[0141] 其中：

[0142] $R^{2'}$、$R^{3'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 每一个如本文所定义；

[0143] $R^{1'}$ 独立地是：

[0144] 氢、卤素、氰基、三氟甲基或硝基；

[0145] C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或

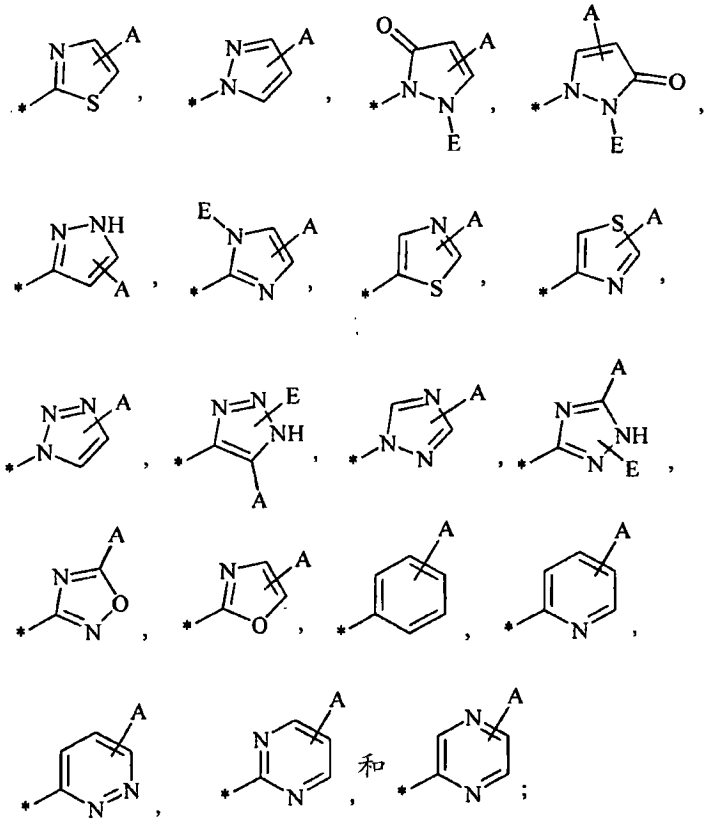
[0146] $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；和

[0147] 每个星号 (*) 代表连接点。

[0148] 在某些实施方案中，$R^{2'}$ 是 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，$R^{2'}$ 是 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0149] 在某些实施方案中，$R^{2'}$ 选自：

[0150]



[0151] 其中

[0152] 每个 A 独立地是氢、卤素、氰基或硝基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；

[0153] 每个 E 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；和

[0154] 每个星号 (*) 是连接点。

[0155] 在某些实施方案中，A 是氢、卤素、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环

基任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0156] 在某些实施方案中，A 是氢、卤素、氰基或硝基；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基胺（即，$-NR^bR^c$，其中 R^b 是氢和 R^c 是 C_{1-6} 烷基）或二（C_{1-6} 烷基）氨基（即，$-NR^bR^c$，其中 R^b 和 R^c 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基），每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

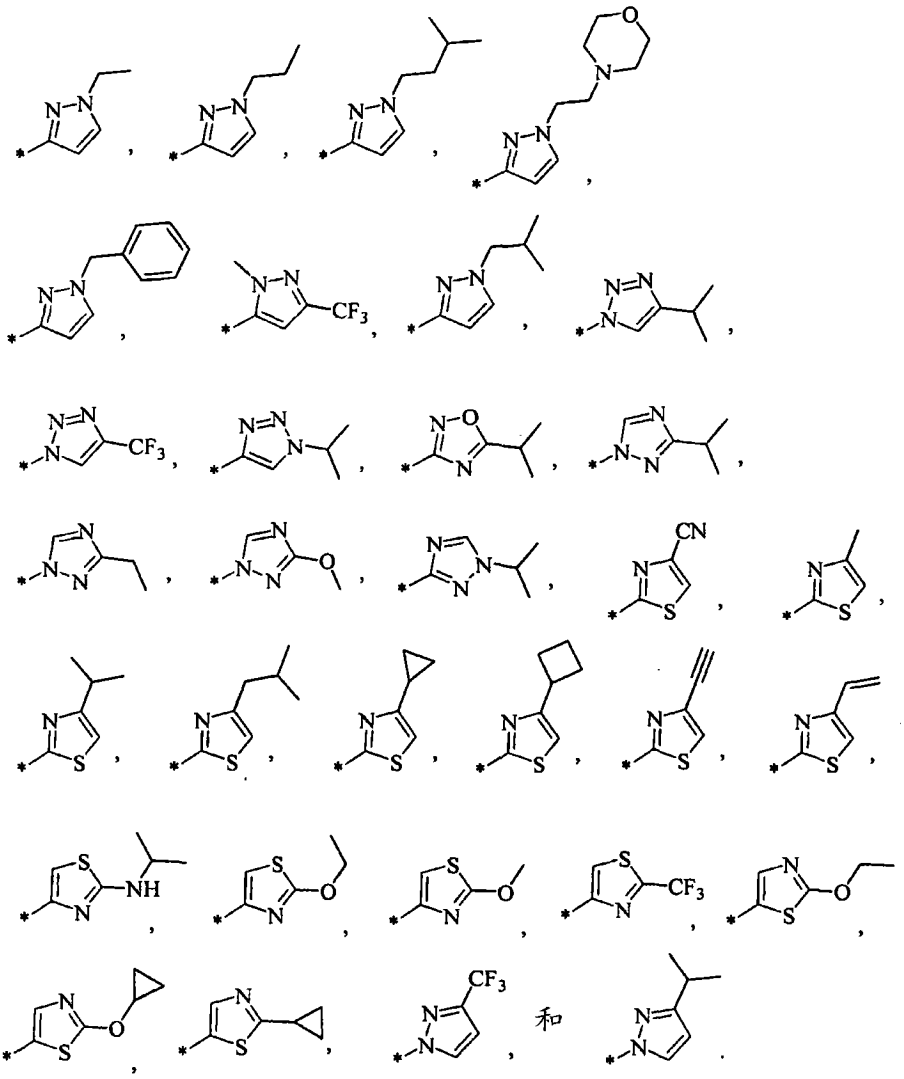
[0157] 在某些实施方案中，A 是氢或 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是氢。在某些实施方案中，A 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是 C_{2-6} 烯基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是 C_{2-6} 炔基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，A 是 $-OR^a$，其中 R^a 是按本文所定义的。在某些实施方案中，A 是 $-NR^bR^c$，其中 R^b 和 R^c 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，A 是异丙基氨基。

[0158] 在某些实施方案中，A 是氢、氰基、氟、甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、异戊基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、苄基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、甲氧基、乙氧基或异丙基氨基。在某些实施方案中，A 是氢、氰基、甲基、异丙基、异丁基、三氟甲基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基或异丙基氨基。

[0159] 在某些实施方案中，E 是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂环基或杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，E 是氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、异丁基、异戊基、三氟甲基、苄基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、环丁基、乙炔基、甲氧基、乙氧基或异丙基氨基。在某些实施方案中，E 是氢、甲基、乙基，正丙基、异丙基、异丁基、异戊基、苄基或 2- 吗啉 -4- 基 - 乙基。

[0160] 在某些实施方案中，$R^{2'}$ 选自：

[0161]



[0162] 在某些实施方案中，L 是键。在某些实施方案中，L 是 C_{1-6} 亚烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0163] 在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、X 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{6a} 和 R^{6b} 每一个独立地是氢或卤素。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pO-$，其中 R^{6a}、R^{6b} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)-$，其中 R^{6a}、R^{6b} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)O-$，其中 R^{6a}、R^{6b} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(O)-$，其中 R^{6a}、R^{6b} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(O)O-$，其中 R^{6a}、R^{6b} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)NR^{14}-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(O)-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(O)NR^{15}-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、R^{15} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})pC(=NR^{14})NR^{15}-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、R^{15} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(=NR^{15})-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、R^{15} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、R^{15}、R^{16} 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_k-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、k 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_kNR^{14}-$，其

中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、k 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)_k-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、k 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)_kNR^{15}-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、R^{15}、k 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pP(O)OR^{14}-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、k 和 p 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-(CR^{6a}R^{6b})_pOP(O)OR^{14}-$，其中 R^{6a}、R^{6b}、R^{14}、k 和 p 每一个如本文所定义。

[0164] 在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_p-$，其中 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-CH_2-$。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pCF_2-$ 或 $-CF_2(CH_2)_p-$，其中 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-CF_2-$。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pO-$，其中 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pC(O)-$，其中 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pC(O)O-$，其中 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pOC(O)-$，其中 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pC(O)NR^{14}-$，其中 R^{14} 和 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pNR^{14}C(O)-$，其中 R^{14} 和 p 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-(CH_2)_pNR^{14}C(O)NR^{15}-$，其中 R^{14}、R^{15} 和 p 是按本文所定义的。

[0165] 在某些实施方案中，p 是 1。在某些实施方案中，p 是 2。在某些实施方案中，p 是 3。

[0166] 在某些实施方案中，L 是 C_{2-6} 亚烯基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，L 是 C_{2-6} 亚炔基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，L 是 C_{3-7} 亚环烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。

[0167] 在某些实施方案中，L 是 -X-，其中 X 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 -O-。在某些实施方案中，L 是 -C(O)-。在某些实施方案中，L 是 -C(O)O-。在某些实施方案中，L 是 -OC(O)-。在某些实施方案中，L 是 -OC(O)O-。在某些实施方案中，L 是 $-C(O)NR^{14}-$，其中 R^{14} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$，其中 R^{14} 和 R^{15} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-NR^{14}-$，其中 R^{14} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-NR^{14}C(O)-$，其中 R^{14} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$，其中 R^{14} 和 R^{15} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-NR^{14}C(=NR^{15})-$，其中 R^{14} 和 R^{15} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$，其中 R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $NR^{14}S(O)_k-$，其中 R^{14} 和 k 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$，其中 k、R^{14} 和 R^{15} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-S(O)_k-$，其中 k 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-S(O)_kNR^{14}-$，其中 R^{14} 和 k 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，L 是 $-P(O)(OR^{14})-$，其中 R^{14} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，L 是 $-OP(O)(OR^{14})-$，其中 R^{14} 是按本文所定义的.

[0168] 在某些实施方案中，每个 R^{14} 和 R^{15} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，每个 R^{14} 和 R^{15} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{14} 和 R^{15} 是氢。

[0169] 在某些实施方案中，$R^{3'}$ 是氢。在某些实施方案中，$R^{5'}$ 是氢。在某些实施方案中，$R^{3'}$ 和 $R^{5'}$ 是氢。在某些实施方案中，$R^{5'}$ 是甲氧基。

[0170] 在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是氢、羟基、氰基或卤素；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；

或 -OR^a，其中 R^a 是 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0171] 在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是卤素或 -OR^a，其中 R^a 是按本文所定义的。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是 -OR^a，其中 R^a 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^a 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基或 C_{6-14} 芳基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^a 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是甲氧基。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是卤素。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是氯。在某些实施方案中，R^6 是氟。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是氢。

[0172] 在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是氢、羟基、氰基或卤素；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 -OR^a，其中 R^a 是 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0173] 在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是卤素或 -OR^a，其中 R^a 是按本文所定义的。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是 -OR^a，其中 R^a 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^a 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基或 C_{6-14} 芳基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^a 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^7 是甲氧基。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是卤素。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是氯。在某些实施方案中，R^7 是氟。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是氢。

[0174] 在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是 -OR^a 和 $R^{7'}$ 是氢，其中 R^a 是按本文所定义的。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是甲氧基和 $R^{7'}$ 是氢。

[0175] 在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是氢和 $R^{7'}$ 是 -OR^a，其中 R^a 是按本文所定义的。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是氢和 $R^{7'}$ 是甲氧基。

[0176] 在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是氢、羟基、氰基或卤素；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 -OR^a，其中 R^a 是 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-14} 芳基、C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是氢。

[0177] 在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是卤素。在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是氟。在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是氯。在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是溴。在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是碘。

[0178] 在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，$R^{8'}$ 是甲基。

[0179] 在某些实施方案中，$R^{5'}$ 是氢或甲氧基；$R^{6'}$ 是氢或甲氧基；$R^{7'}$ 是氢、氯或甲氧基；和 $R^{8'}$ 是氢、氯、氟、溴或甲基。在某些实施方案中，$R^{5'}$ 是甲氧基，和 $R^{7'}$ 是氟。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是甲氧基，和 $R^{7'}$ 是氯。在某些实施方案中，$R^{6'}$ 是甲氧基，和 $R^{8'}$ 是甲基。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是甲氧基，和 $R^{8'}$ 是氟。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是甲氧基，和 $R^{8'}$ 是氯。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是甲氧基，和 $R^{8'}$ 是溴。在某些实施方案中，$R^{7'}$ 是甲氧基，和 $R^{8'}$ 是甲基。

[0180] 在某些实施方案中，$R^{1'}$ 是氢。

[0181] 在某些实施方案中，Q^1 是 -O-。

[0182] 在某些实施方案中，Q^1 是 -N(R^{17})-，其中 R^{17} 是按本文所定义的。在一个实施方案

中，R^{17} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{17} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{17} 是氢或 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{17} 是氢。在另一个实施方案中，R^{17} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{17} 是甲基。

[0183] 在某些实施方案中，Q^1 是 $-C(R^{18}R^{19})-$，其中 R^{18} 和 R^{19} 每一个如本文所定义。在一个实施方案中，R^{18} 和 R^{19} 每一个独立地是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{18} 是氢。在另一个实施方案中，R^{19} 是氢。在另一个实施方案中，R^{18} 和 R^{19} 是氢。在另一个实施方案中，R^{18} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{19} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{18} 和 R^{19} 每一个独立地是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0184] 在某些实施方案中，Q^1 是 $-C(R^{18}R^{19})-$，其中 R^{18} 和 R^{19} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0185] 在某些实施方案中，Q^1 是 $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$，其中 R^{17}、R^{18} 和 R^{19} 每一个如本文所定义。在一个实施方案中，R^{17} 和 R^{18} 每一个独立地是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{17} 是氢或 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{17} 是氢。在另一个实施方案中，R^{17} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{17} 是甲基。在一个实施方案中，R^{18} 是氢或 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{18} 是氢。在另一个实施方案中，R^{18} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{18} 是甲基。在另一个实施方案中，R^{17} 和 ^{18} 是氢。

[0186] 在某些实施方案中，R^{19} 是氢、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-C(O)NR^{21}R^{22}$ 或 $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$，其中 R^{20}、R^{21} 和 R^{22} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{19} 是氢。在某些实施方案中，R^{19} 是 $-C(O)R^{20}$，其中 R^{20} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^{19} 是 $-C(O)NR^{21}R^{22}$，其中 R^{21} 和 R^{22} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{19} 是 $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$，其中 R^{20}、R^{21} 和 R^{22} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0187] 在某些实施方案中，R^{19} 是 $-C(O)OR^{20}$，其中 R^{20} 是按本文所定义的。在一个实施方案中，R^{20} 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{20} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{20} 是叔丁基。在另一个实施方案中，R^{20} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在另一个实施方案中，R^{20} 是苄基。

[0188] 在某些实施方案中，R^{18} 和 R^{19} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0189] 在某些实施方案中，R^5 是 -OH。

[0190] 在某些实施方案中，R^5 是 $-NR^8R^9$，其中 R^8 和 R^9 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

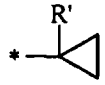
[0191] 在某些实施方案中，R^5 是 $-NHS(O)_kR^8$，其中 R^8 和 k 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^8 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$、$-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 或 $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$，其中 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 和 R^{8d} 每一个如本文所定义。

[0192] 在某些实施方案中，R^8 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$、$-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 或 $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$，其中 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 和 R^{8d} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^8 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^8 是甲基。在某些实施方案中，R^8 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^8 是环丙基、1- 甲基环丙基、1- 乙炔基环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在某些实施方案中，R^8 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^8 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^8 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0193] 在某些实施方案中，R^8 是 $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$，其中 R^{8a} 和 R^{8b} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^8 是 $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$，其中 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 和 R^{8d} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^8 是 $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$，其中 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 和 R^{8d} 每一个如本文所定义。

[0194] 在某些实施方案中，R^8 具有以下结构

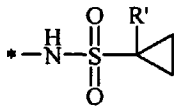
[0195]



[0196] 其中 R′ 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、卤素、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在一个实施方案中，R′ 是 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中，R′ 是氢。在另一个实施方案中，R′ 是甲基。在另一个实施方案中，R′ 是 C_{2-6} 炔基。在另一个实施方案中，R′ 是乙炔基。

[0197] 因此，当 R^5 是 $-NHS(O)_2R^8$ 时，R^5 具有以下结构

[0198]



[0199] 其中 R′ 是按本文所定义的。在一个实施方案中，R′ 是 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中，R′ 是氢。在另一个实施方案中，R′ 是甲基。在另一个实施方案中，R′ 是 C_{2-6} 炔基。在另一个实施方案中，R′ 是乙炔基。

[0200] 在某些实施方案中，R^{8a} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8a} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8a} 是氢。在某些实施方案中，R^{8a} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取

代。在某些实施方案中，R^{8a} 是甲基。在某些实施方案中，R^{8a} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8a} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8a} 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8a} 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0201] 在某些实施方案中，R^{8b} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-S(O)_kR^{11}$、$-S(O)_kNR^{11}R^{12}$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=NR^{11})NR^{12}R^{13}$，其中 R^{11}、R^{12}、R^{13} 和 k 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{8b} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$ 或 $-C(O)NR^{11}R^{12}$，其中 R^{11} 和 R^{12} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{8b} 是氢。在某些实施方案中，R^{8b} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8b} 是甲基、乙基或异丙基。在某些实施方案中，R^{8b} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8b} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8b} 是苯基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8b} 是 C_{6-14} 芳基 $-C_{1-6}$ 亚烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8b} 是苄基。在某些实施方案中，R^{8b} 是 $-C(O)R^{11}$，其中 R^{11} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^{8b} 是 $-C(O)R^{11}$，和 R^{11} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8b} 是乙酰基。在某些实施方案中，R^{8b} 是 $-C(O)OR^{11}$，其中 R^{11} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^{8b} 是 $-C(O)OR^{11}$，和 R^{11} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8b} 是 -C(O)O- 叔丁基 (Boc)。在某些实施方案中，R^{8b} 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$，其中 R^{11} 和 R^{12} 每一个如本文所定义。

[0202] 在某些实施方案中，R^{8c} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8c} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8c} 是氢。在某些实施方案中，R^{8c} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8c} 是甲基。在某些实施方案中，R^{8c} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8c} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8c} 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8c} 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0203] 在某些实施方案中，R^{8d} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8d} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8d} 是氢。在某些实施方案中，R^{8d} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8d} 是甲基。在某些实施方案中，R^{8d} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8d} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8d} 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{8d} 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个

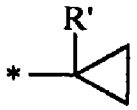
取代基 Q 取代。

[0204] 在某些实施方案中，R^{30} 是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 -C_{3-7} 亚环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$、$-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ 或 $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$，其中 R^{30a}、R^{30b}、R^{30c} 和 ^{30d} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{30} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30} 是甲基。在某些实施方案中，R^{30} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30} 是环丙基、1- 甲基环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在某些实施方案中，R^{30} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30} 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30} 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0205] 在某些实施方案中，R^{30} 是 $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$，其中 R^{30a} 和 R^{30b} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{30} 是 $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$，其中 R^{30a}、R^{30b}、R^{30c} 和 R^{30d} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{30} 是 $-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$，其中 R^{30a}、R^{30b}、R^{30c} 和 R^{30d} 每一个如本文所定义。

[0206] 在某些实施方案中，R^{30} 具有以下结构

[0207]



[0208] 其中 R′ 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-14} 芳基、C_{3-7} 环烷基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在一个实施方案中，R′ 是 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中，R′ 是氢。在另一个实施方案中，R′ 是甲基。在另一个实施方案中，R′ 是 C_{2-6} 炔基。在另一个实施方案中，R′ 是乙炔基。

[0209] 在某些实施方案中，R^{30a} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30a} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30a} 是氢。在某些实施方案中，R^{30a} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30a} 是甲基。在某些实施方案中，R^{30a} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30a} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30a} 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30a} 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0210] 在某些实施方案中，R^{30b} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-S(CO_k)R^{11}$，$-S(CO)_kNR^{11}R^{12}$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=NR^{11})NR^{12}R^{13}$，其中 R^{11}、R^{12}、R^{13} 和 k 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{30b} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 $-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$ 或 $-C(O)NR^{11}R^{12}$，其中 R^{11} 和 R^{12} 每一个如本文所定义。在某些实施方案中，R^{30b} 是氢。在某些实施方案中，R^{30b} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30b} 是甲基、乙基或异丙基。在某些实施方案中，R^{30b} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一

个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30b} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30b} 是苯基，任选被一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30b} 是 C_{6-14} 芳基 $-C_{1-6}$ 亚烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30b} 是苄基。在某些实施方案中，R^{30b} 是 $-C(O)R^{11}$，其中 R^{11} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^{30b} 是 $-C(O)R^{11}$，和 R^{11} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30b} 是乙酰基。在某些实施方案中，R^{30b} 是 $-C(O)OR^{11}$，其中 R^{11} 是按本文所定义的。在某些实施方案中，R^{30b} 是 $-C(O)OR^{11}$，和 R^{11} 是 C^{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30b} 是 -C(O)O- 叔丁基 (Boc)。在某些实施方案中，R^{30b} 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$，其中 R^{11} 和 R^{12} 每一个如本文所定义。

[0211] 在某些实施方案中，R^{30c} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30c} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30c} 是氢。在某些实施方案中，R^{30c} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30c} 是甲基。在某些实施方案中，R^{30c} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30c} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30c} 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30c} 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

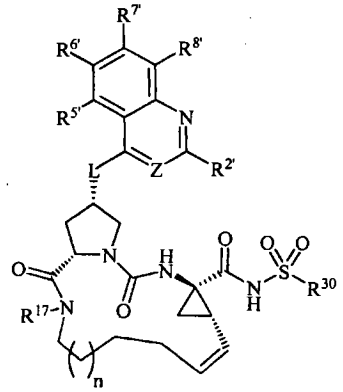
[0212] 在某些实施方案中，R^{30d} 是氢；C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30d} 是氢；C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30d} 是氢。在某些实施方案中，R^{30d} 是 C_{1-6} 烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30d} 是甲基。在某些实施方案中，R^{30d} 是 C_{3-7} 环烷基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30d} 是 C_{6-14} 芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30d} 是杂芳基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。在某些实施方案中，R^{30d} 是杂环基，任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代。

[0213] 在某些实施方案中，k 是 1。在某些实施方案中，k 是 2。

[0214] 在某些实施方案中，Z 是 $CR^{3'}$。在某些实施方案中，Z 是 CH。在某些实施方案中，Z 是 N。

[0215] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IX) 的化合物：

[0216]

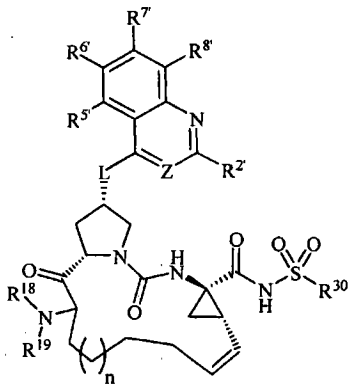


(IX)

[0217] 其中 R^{17}、R^{30}、$R^{2'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{8'}$、L 和 n 每一个如本文所定义；和 Z 是 CH 或 N。在一个实施方案中，L 是 -O-。在另一个实施方案中，R^{17} 是 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中，R^{17} 是甲基。在另一个实施方案中，R^{17} 是 C_{1-6} 烷基和 L 是 -O-。在另一个实施方案中，R^{17} 是甲基和 L 是 -O-。

[0218] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (X) 的化合物：

[0219]



(X)

[0220] 其中 R^{18}、R^{19}、R^{30}、$R^{2'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$、$R^{8'}$、L 和 n 每一个如本文所定义；和 Z 是 CH 或 N。在一个实施方案中，L 是 -O-。在另一个实施方案中，R^{18} 是氢。在另一个实施方案中，R 是氢和 L 是 -O-。

[0221] 在一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中

[0222] 每个 R^{17} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0223] 每个 R^{30} 独立地是 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 -C_{3-7} 亚环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$、$-CHR^{30c}NR^{30a}R^{30b}$、$-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ 或 $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$，其中：

[0224] 每个 R^{30a}、R^{30c} 和 R^{30d} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{6-14} 芳基 -C_{1-6} 亚烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；和

[0225] 每个 R^{30b} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；$-S(O)_kR^{11}$、$-S(O)_kNR^{11}R^{12}$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$；其中每个 R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个取代基 Q 取代；或

[0226] R^{30a} 和 R^{30b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0227] 每个 $R^{2'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 独立地是：

[0228] 氢、卤素、氰基、三氟甲基或硝基；

[0229] C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或

[0230] $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0231] 每个 L 独立地是键、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-7} 亚环烷基、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、X 或 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$；其中 p 是整数 1、2 或 3；R^{6a} 和 R^{6b} 每一个独立地是氢、卤素、氰基、羟基或烷氧基；和 X 是 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、$-C(O)NR^{14}-$、$-C(=NR^{14})NR^{15}-$、$-NR^{14}-$、$-NR^{14}C(O)NR^{15}-$、$-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$、$-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$、$-S(O)_k-$、$-S(O)_kNR^{14}-$、$-P(O)OR^{14}-$ 或 $-OP(O)OR^{14}-$，其中每个 R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0232] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0233] 每个 n 独立地是整数 0、1、2、3、4 或 5。

[0234] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中：

[0235] 每个 R^{17} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0236] 每个 R^{30} 独立地是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$、$-CHR^{30c}NR^{30a}R^{30b}$、$-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ 或 $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$，其中：

[0237] 每个 R^{30a}、R^{30c} 和 R^{30d} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基、杂环基或 C_{6-14} 芳基 $-C_{1-6}$ 亚烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；和

[0238] 每个 R^{30b} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；$-S(O)_kR^{11}$、$-S(O)_kNR^{11}R^{12}$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$；其中每个 R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个取代基 Q 取代；或

[0239] R^{30a} 和 R^{30b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0240] 每个 $R^{2'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 独立地是：

[0241] 氢、卤素、氰基、三氟甲基或硝基；

[0242] C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或

[0243] $-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^3S(O)R^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$ 或 $-S(O)_2R^a$；其中每个 R^a、R^b、R^c 和 R^d 独立地是氢；C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被按本文所述的一个或多个取代基 Q 取代；或 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0244] 每个 L 独立地是键、X 或 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$；其中 p 是时 1、2 或 3；R^{6a} 和 R^{6b} 每一个独立地是氢或卤素；和 X 是 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、$-C(O)NR^{14}-$、$-C(=NR^{14})NR^{15}-$、$-NR^{14}-$、$-NR^{14}C(O)NR^{15}-$、$-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$、$-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$、$-S(O)_k-$ 或 $-S(O)_kNR^{14}-$，其中每个 R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0245] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0246] 每个 n 独立地是整数 1、2、3、4 或 5。

[0247] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中：

[0248] 每个 R^{17} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0249] 每个 R^{30} 独立地是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0250] 每个 $R^{2'}$ 独立地是 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0251] 每个 $R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、卤素、氰基、甲磺酰氨基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 $-OR^a$，其中每个 R^a 独立地是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0252] 每个 L 独立地是键、X 或 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$；其中 p 是整数 1、2 或 3；R^{6a} 和 R^{6b} 每一个独立地是氢或卤素；和 X 是 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、$-C(O)NR^{14}-$、$-C(=NR^{14})NR^{15}-$、$-NR^{14}-$、$-NR^{14}C(O)NR^{15}-$、$-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$、$-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$、$-S(O)_k-$ 或 $-S(O)_kNR^{14}-$，其中每个 R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基；

[0253] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0254] 每个 n 独立地是整数 1、2、3、4 或 5。

[0255] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中：

[0256] 每个 R^{17} 独立地是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；

[0257] 每个 R^{30} 独立地是 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{6-14} 芳基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-7}$ 亚环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0258] 每个 $R^{2'}$ 独立地是 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q

取代；

[0259] 每个 $R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 $-OR^a$，其中每个 R^a 独立地是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0260] 每个 L 独立地是 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-C(O)NR^{14}- 或 -NR^{14}-，其中 R^{14} 是氢、C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；

[0261] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0262] 每个 n 独立地是整数 1、2、3、4 或 5。

[0263] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中：

[0264] 每个 R^{17} 独立地是 C_{1-6} 烷基；

[0265] 每个 R^{30} 独立地是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0266] 每个 $R^{2'}$ 独立地是 C_{6-14} 芳基、杂芳基或杂环基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0267] 每个 $R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 独立地是卤素、氰基、甲磺酰氨基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；或 $-OR^a$，其中每个 R^a 独立地是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，每一个任选被一个或多个取代基 Q 取代；

[0268] L 是 -O-；

[0269] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0270] 每个 n 独立地整数 1、2 或 3。

[0271] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中：

[0272] 每个 R^{17} 独立地是 C_{1-6} 烷基；

[0273] 每个 R^{30} 独立地是 C_{1-6} 烷基或任选被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 炔基取代的 C_{3-7} 环烷基；

[0274] 每个 $R^{2'}$ 独立地是 C_{6-14} 芳基或杂芳基，每一个任选被选自氰基、氟、甲基、异丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、乙烯基和乙炔基的一个或多个取代基取代；

[0275] 每个 $R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 独立地是氢、卤素、甲磺酰氨基；C_{1-6} 烷基，任选被 1 ～ 3 个氟基团取代；$-OR^a$，其中 R^a 是 C_{1-6} 烷基，任选被 1 ～ 3 个氟基团取代；

[0276] L 是 -O-；

[0277] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0278] 每个 n 独立地是整数 1、2 或 3。

[0279] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中：

[0280] 每个 R^{17} 独立地是甲基或乙基；

[0281] 每个 R^{30} 独立地是甲基、环丙基、1- 甲基环丙基或 1- 乙炔基环丙基；

[0282] 每个 $R^{2'}$ 独立地是苯基、4- 氟苯基、2- 异丙基氨基噻唑 -4- 基、2- 异丙基噻唑 -4- 基、2- 三氟甲基噻唑 -4- 基、4- 氰基噻唑 -2- 基、4- 甲基噻唑 -2- 基、4- 三氟甲基噻唑 -2- 基、4- 异丙基噻唑 -2- 基、4- 环丙基噻唑 -2- 基、4- 环丁基噻唑 -2- 基、4- 乙烯基噻唑 -2- 基、4- 乙炔基噻唑 -2- 基、3- 异丙基吡唑 -1- 基、3- 三氟甲基吡唑 -1- 基或 5- 异丙基 - 异噁唑 -3- 基；

[0283] 每个 $R^{5'}$ 独立地是氢或甲氧基；

[0284] 每个 $R^{6'}$ 独立地是氢、氯或甲氧基；

[0285] 每个 $R^{7'}$ 独立地是氢、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲磺酰氨基或氯；

[0286] 每个 $R^{8'}$ 独立地是氢、甲基、二氟甲基、氟、氯或溴；

[0287] L 是 -O-；

[0288] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0289] 每个 n 独立地是整数 1、2 或 3。

[0290] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 IX 或 X 的化合物，其中：

[0291] 每个 R^{17} 独立地是甲基或乙基；

[0292] 每个 R^{30} 独立地是甲基、环丙基、1- 甲基环丙基或 1- 乙炔基环丙基；

[0293] 每个 $R^{2'}$ 独立地是苯基、4- 氟苯基、2- 异丙基氨基噻唑 -4- 基、2- 异丙基噻唑 -4- 基、2- 三氟甲基噻唑 -4- 基、4- 氰基噻唑 -2- 基、4- 甲基噻唑 -2- 基、4- 三氟甲基噻唑 -2- 基、4- 异丙基噻唑 -2- 基、4- 环丙基噻唑 -2- 基、4- 环丁基噻唑 -2- 基、4- 乙烯基噻唑 -2- 基、4- 乙炔基噻唑 -2- 基、3- 异丙基吡唑 -1- 基、3- 三氟甲基吡唑 -1- 基或 5- 异丙基 - 异噁唑 -3- 基；

[0294] 每个 $R^{5'}$ 独立地是氢或甲氧基；

[0295] 每个 $R^{6'}$ 独立地是氢或甲氧基；

[0296] 每个 $R^{7'}$ 独立地是氢、氯或甲氧基；

[0297] 每个 $R^{8'}$ 独立地是氢、甲基、氟、氯或溴；

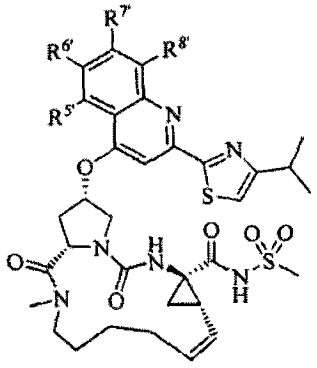
[0298] L 是 -O-；

[0299] 每个 Z 独立地是 CH 或 N；和

[0300] 每个 n 独立地是整数 1、2 或 3。

[0301] 在一个实施方案中，本发明提供了选自以下的化合物

[0302]



[0303] 63a：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = H；

[0304] 63b：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = CH_3；

[0305] 63c：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = F；

[0306] 63d：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = Cl；

[0307] 63e：$R^{5'}$ = OCH_3，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = H；

[0308] 63f：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = OCH_3，$R^{7'}$ = H，$R^{8'}$ = CH_3；

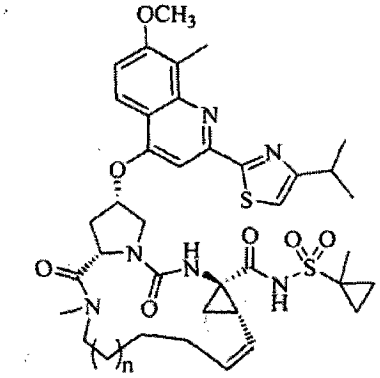
[0309] 63g：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = OCH_3，$R^{7'}$ = Cl，$R^{8'}$ = H；和

[0310] 63h：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = Br；

[0311] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0312] 在另一个实施方案中，本发明提供了选自以下的化合物

[0313]



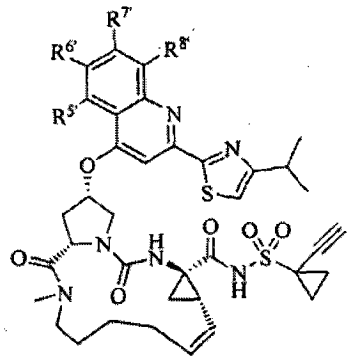
[0314] 76a：n = 1；和

[0315] 76b：n = 2；

[0316] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0317] 在另一个实施方案中，本发明提供了选自以下的化合物

[0318]



[0319] 83a：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = H；

[0320] 83b：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = CH_3；

[0321] 83c：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = F；

[0322] 83d：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = Cl；

[0323] 83e：$R^{5'}$ = OCH_3，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = H；

[0324] 83f：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = OCH_3，$R^{7'}$ = H，$R^{8'}$ = CH_3；

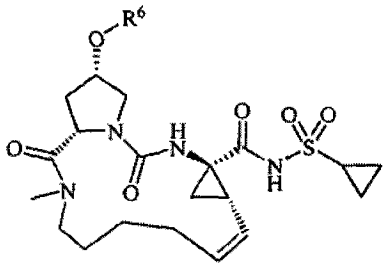
[0325] 83g：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = OCH_3，$R^{7'}$ = Cl，$R^{8'}$ = H；和

[0326] 83h：$R^{5'}$ = H，$R^{6'}$ = H，$R^{7'}$ = OCH_3，$R^{8'}$ = Br；

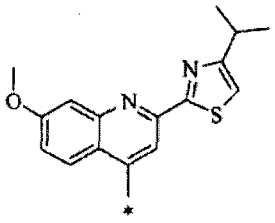
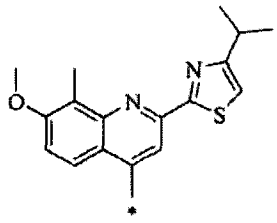
[0327] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0328] 在另一个实施方案中，式 I 的化合物选自：

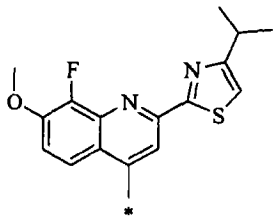
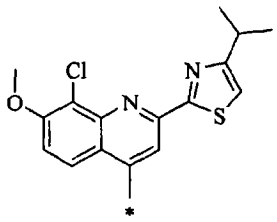
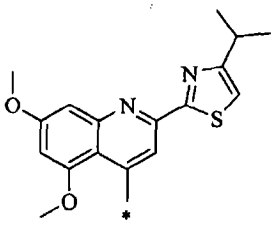
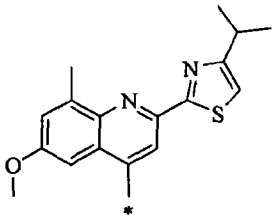
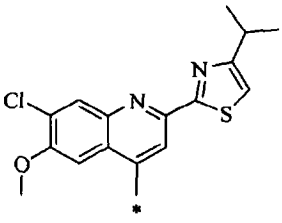
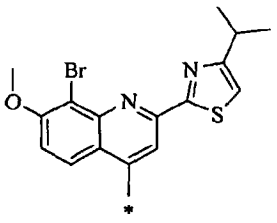
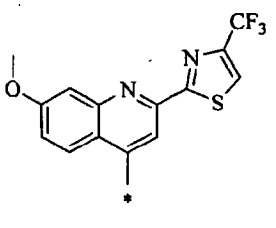
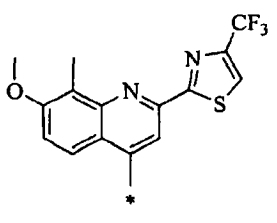
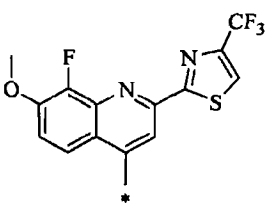
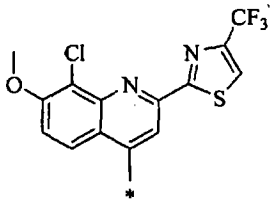
[0329]



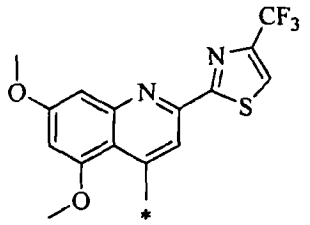
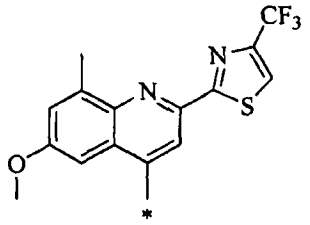
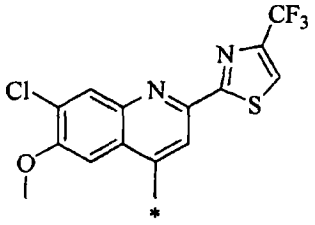
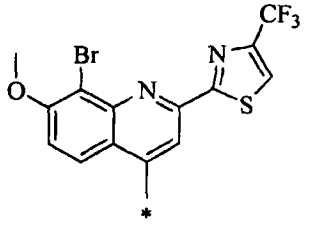
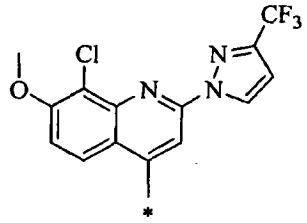
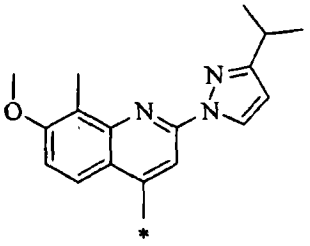
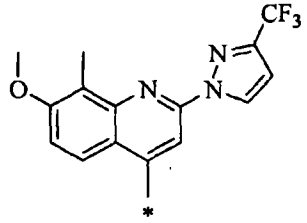
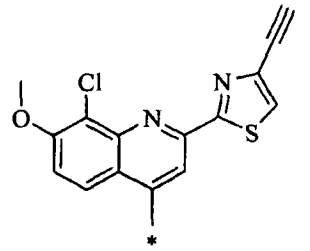
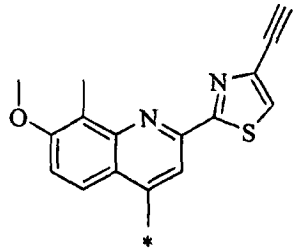
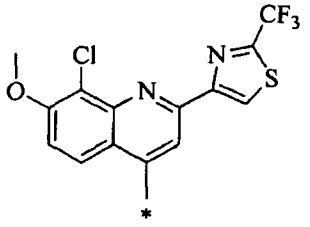
[0330] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药；

化合物 #	R^6	化合物 #	R^6
62a		62b	

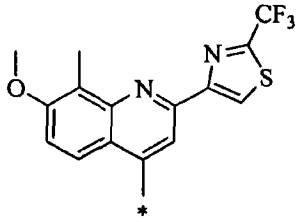
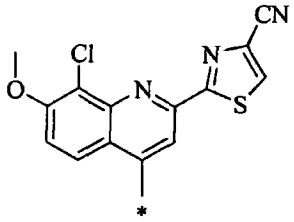
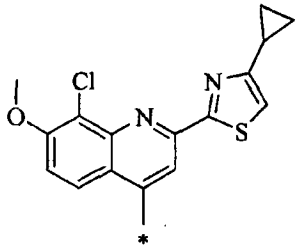
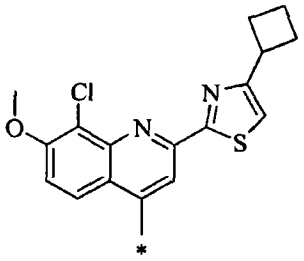
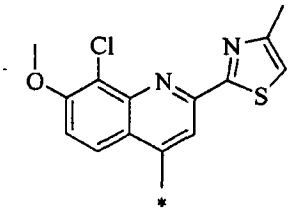
[0331]

62c		62d	
62e		62f	
62g		62h	
69a		69b	
69c		69d	

[0332]

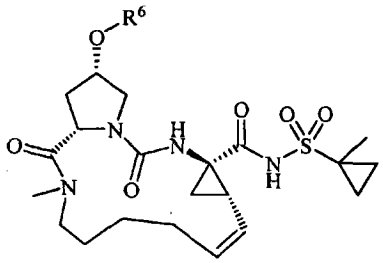
69e		**69f**	
69g		**69h**	
91e		**91f**	
91g		**G_1**	
G_3		**O_1**	

[0333]

O_3		T_1	
AC_1		AC_2	
AN			

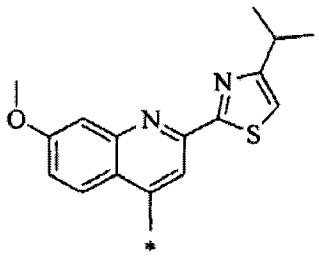
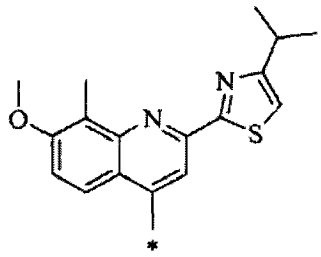
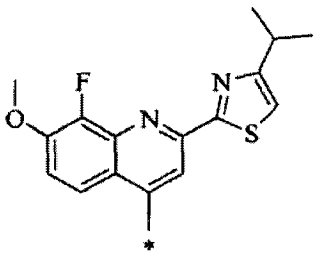
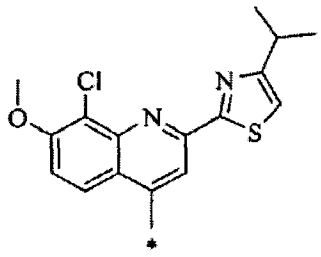
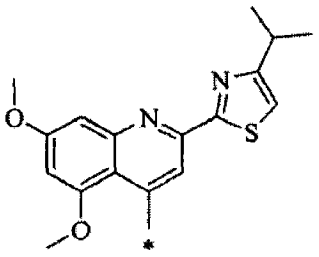
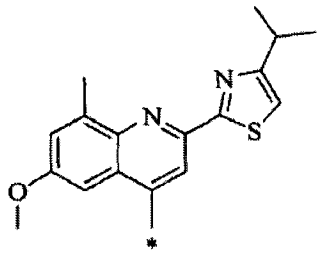
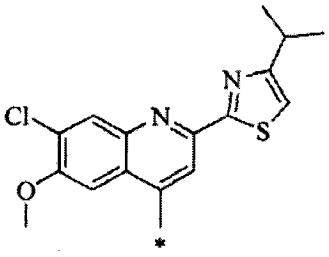
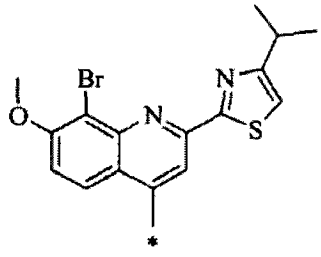
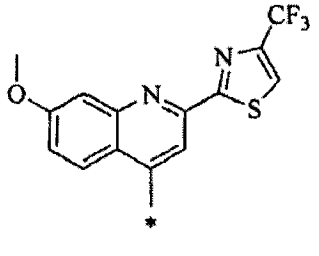
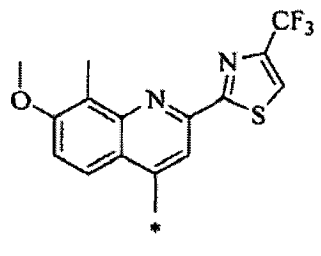
[0334] 在另一个实施方案中，式 I 的化合物选自：

[0335]

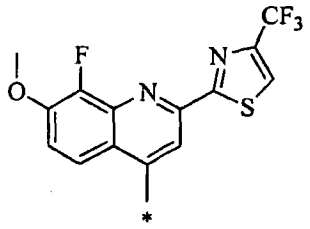
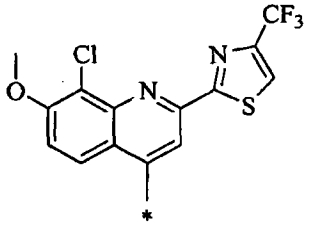
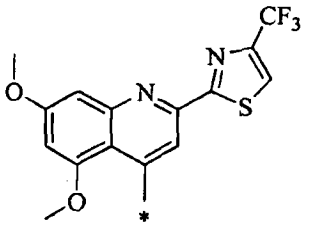
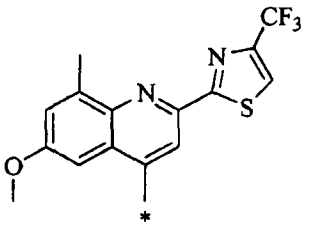
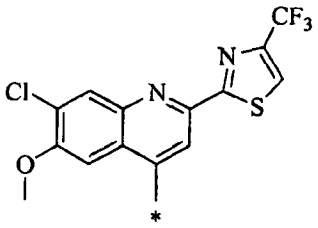
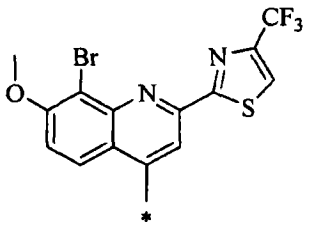
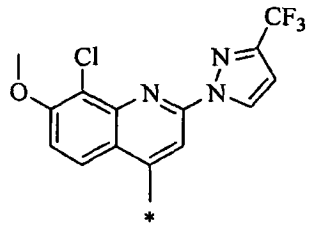
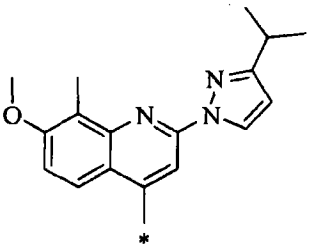
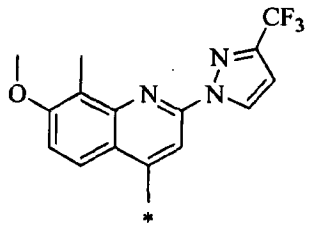
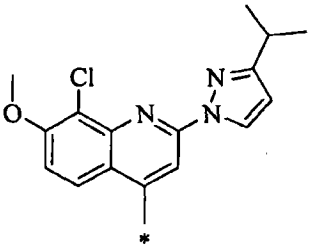


[0336] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药；

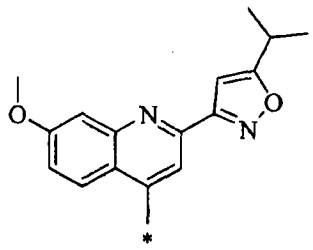
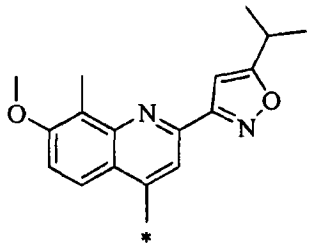
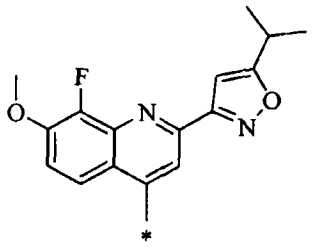
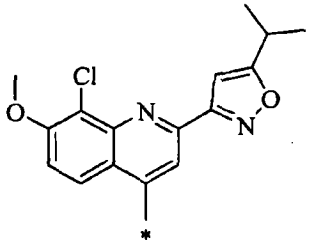
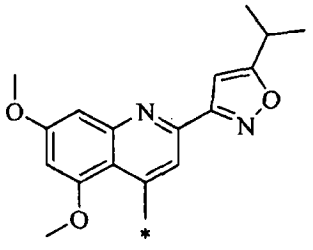
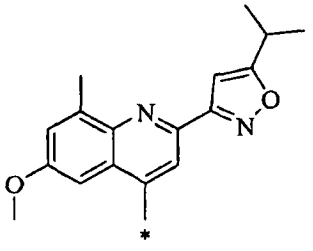
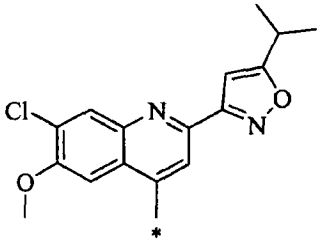
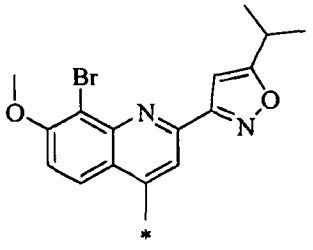
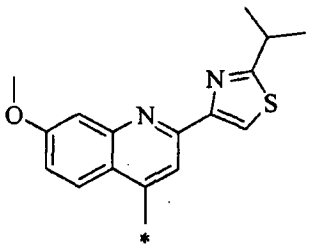
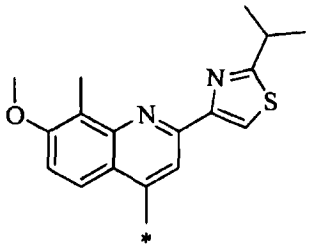
[0337]

化合物 #	R^6	化合物 #	R^6
56a		56b	
56c		56d	
56e		56f	
56g		56h	
68a		68b	

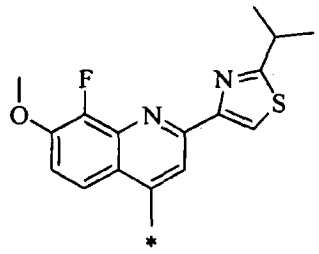
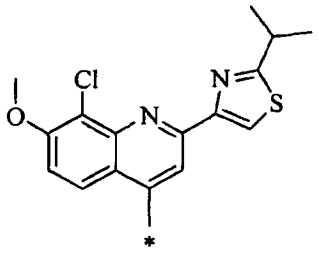
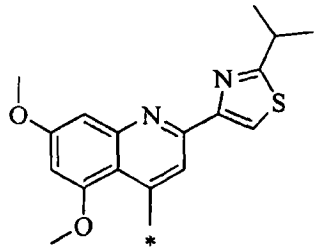
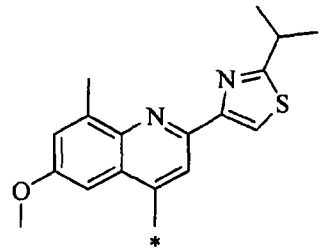
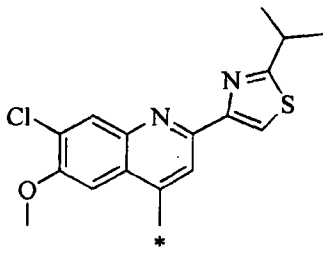
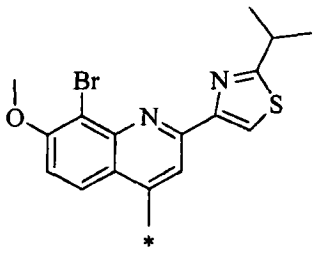
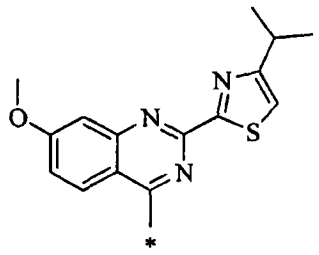
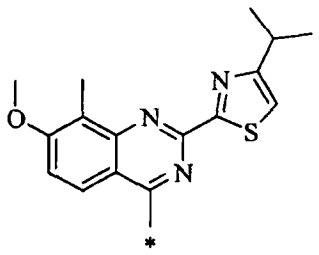
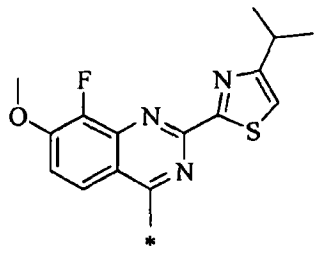
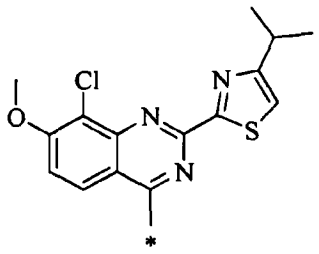
[0338]

68c		**68d**	
68e		**68f**	
68g		**68h**	
91a		**91b**	
91c		**91d**	

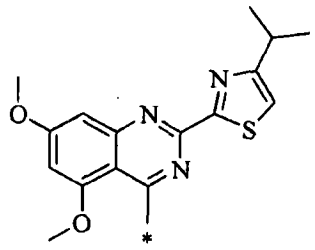
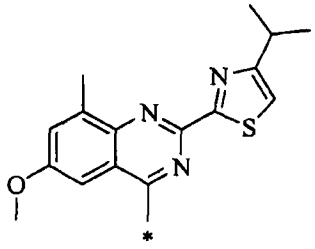
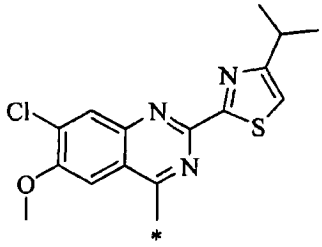
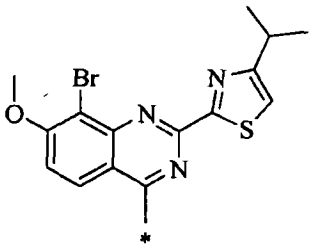
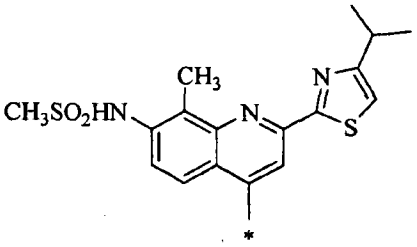
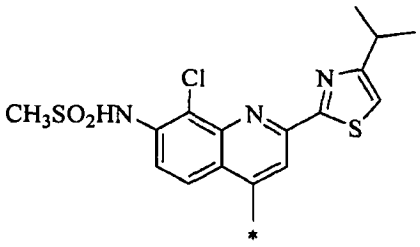
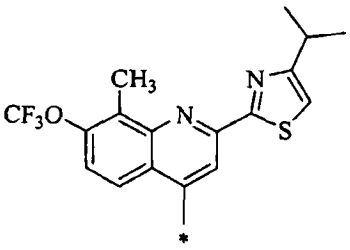
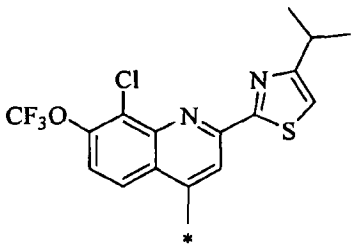
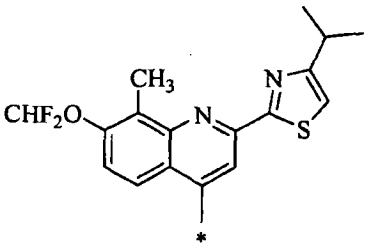
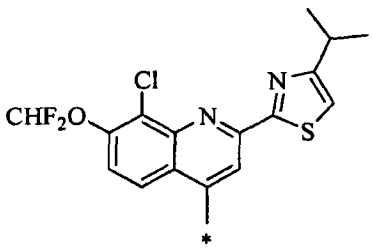
[0339]

96a		**96b**	
96c		**96d**	
96e		**96f**	
96g		**96h**	
101a		**101b**	

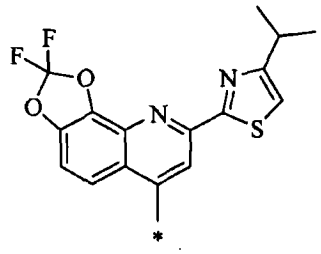
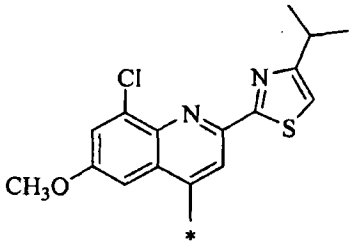
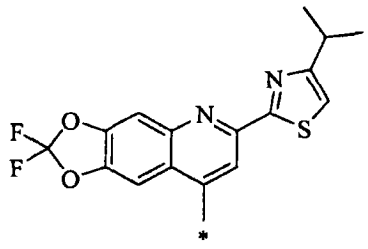
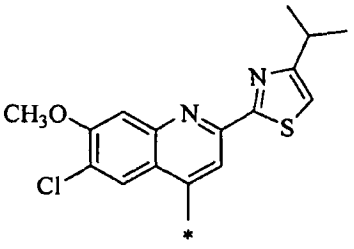
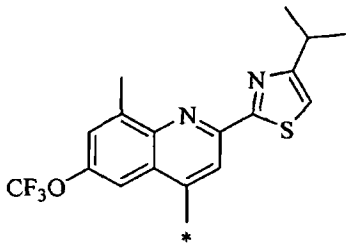
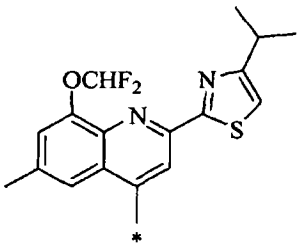
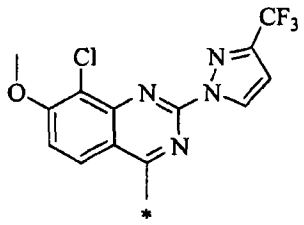
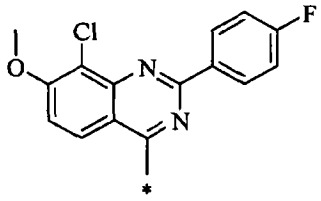
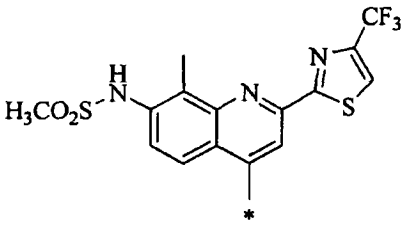
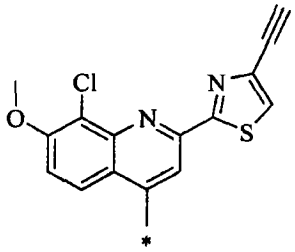
[0340]

101c		**101d**	
101e		**101f**	
101g		**101h**	
110a		**110b**	
110c		**110d**	

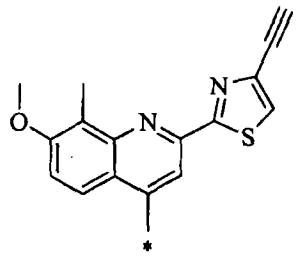
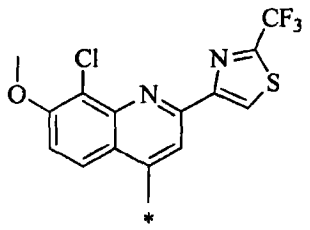
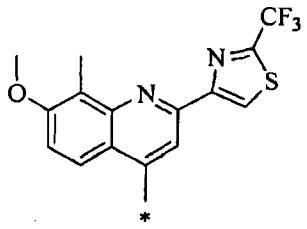
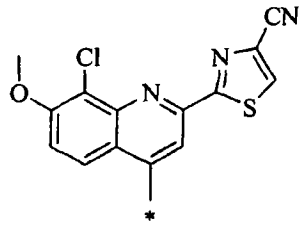
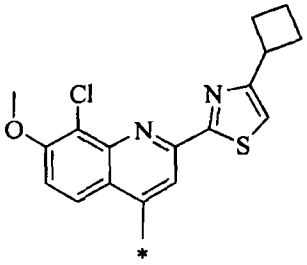
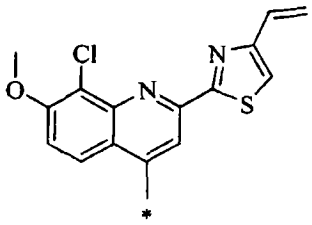
[0341]

110e		**110f**	
110g		**110h**	
121		**122**	
123		**124**	
125		**126**	

[0342]

127		**128**	
129		**130**	
131		**132**	
133		**134**	
135		**G_2**	

[0343]

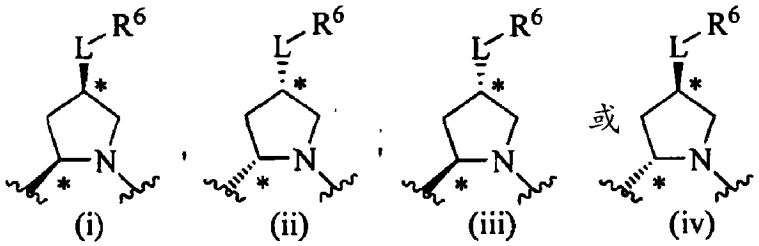
G_4		O_2	
O_4		T_2	
AC_3		AH	

[0344] 其中符号 * 表示连接点。

[0345] 除非指定了特定的立体化学，本发明提供的化合物意图包括所有可能的立体异构体。如果本发明提供的化合物含有烯基或亚烯基，则该化合物可以作为一种几何顺式 / 反式（或 Z/E）异构体或它们的混合物存在。如果结构异构体通过低能障可以相互转换，则该化合物可以作为单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。这可以在含有例如亚氨基、酮基或肟基的化合物中采用质子互变异构形式；或在含有芳香族部分的化合物中采用所谓的价态互变异构形式。因此，单一化合物可以出现一种以上的异构形式。

[0346] 在本发明提供的化合物中与大环稠合的杂环部分含有由星号表示的两个手性中心。因此，杂环部分可以存在如下所示的四种不同的立体异构形式，包括两个顺式异构体 (i) 和 (ii)，和两个反式异构体 (iii) 和 (iv)。

[0347]



[0348] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是顺式构型 (i)、(ii) 或其混合物。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是顺式构型 (i)。在某些

实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是顺式构型（ii）。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是顺式构型（i）和（ii）。

[0349] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是反式构型（iii）、（iv）或其混合物。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是反式构型（iii）。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是反式构型（iv）。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是反式构型（iii）和（iv）。

[0350] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（i）、（iii）或其混合物。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（i）。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（iii）。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（i）和（iii）。

[0351] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（ii）、（iv）或其混合物。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（ii）。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（iv）。在某些实施方案中，本发明提供的化合物中的杂环部分是构型（ii）和（iv）。

[0352] 通过选择能够产生所需手性的手性原料可以容易地引入特定构型的杂环部分。例如，各种手性 4- 羟基脯氨酸是市售的，包括顺式 -4- 羟基 -D- 脯氨酸、顺式 -4- 羟基 -1- 脯氨酸和反式 -4- 羟基 -1- 脯氨酸。

[0353] 本发明提供的化合物可以是对映体纯的，如单一对映体或单一非对映体，或可以是立体异构的混合物，如外消旋混合物或非对映体混合物。因此，本领域技术人员会认识到，对于体内发生差向立体异构化作用的化合物，给予 (R) 形式的化合物相当于给予 (S) 形式的化合物。制备 / 分离各对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体合成、从非手性原料不对称合成或拆分对映体混合物，例如，手性色谱法、重结晶、拆分、非对映体盐形成或分离之后衍生成非对映体加合物。

[0354] 当本发明提供的化合物含有含有酸性或碱性部分时，也可能作为药学上可接受的盐提供（参见，Berge 等人，J.Pharm.Sci.1977,66,1-19 ;和“Handbookof Pharmaceutical Salts,Properties,and Use”,Stahl 和 Wermuth 编 ;Wiley-VCH 和 VHCA,Zurich,2002）。

[0355] 制备药学上可接受的盐中使用的适合酸包括但不限于乙酸、2,2- 二氯乙酸、酰基化的氨基酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、L- 天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)- 樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)- 樟脑 -10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷 -1,2- 二磺酸、乙磺酸、2- 羟基 - 乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D- 葡萄糖酸、D- 葡萄糖醛酸、L- 谷氨酸、α - 酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-1- 乳酸、(±)-DL- 乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-1- 苹果酸、丙二酸、(±)-DL- 扁桃酸、甲磺酸、萘 -2- 磺酸、萘 -1,5- 二磺酸、1- 羟基 -2- 萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L- 焦谷氨酸、葡萄糖二酸、水杨酸、4- 氨基 - 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-1- 酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一烯酸和戊酸。

[0356] 制备药学上可接受的盐中使用的适合碱包括但不限于无机碱，如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠有限 ;和有机碱，如伯、仲、叔和季、脂肪族和芳香族胺，包括 L- 精氨酸、苯乙苄胺、苄星、胆碱、二甲基乙醇胺、乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙

胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡萄糖胺、哈胺、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨基丁三醇。

[0357] 本发明提供的化合物也可作为前药提供，其是例如式I的化合物的功能衍生物，并且很容易体内转化成母体化合物。前药往往是有用的，因为在某些情况下它们可能会比母体化合物更易于给予。它们可以例如被口服生物利用，而母体化合物不能口服。前药药物组合物也可以比母体化合物具有更高的溶解度。前药可以通过各种机制转化为母体药物，包括酶解过程和新陈代谢水解。参见Harper，Progress in Drug Research 1962，4，221-294；Morozowich 等 人，“Design of Biopharmaceutical Properties through prodrugs and Analogs”，Roche 编，APHA Acad. Pharm. Sci. 1977；“Bioreversible Carriers in Drug in DrugDesign，Theory and Application”，Roche 编，APHA Acad. Pharm. Sci. 1987；“Design of prodrugs”，Bundgaard，Elsevier，1985；Wang 等 人，Curr. Pharm. Design 1999，5，265-287；Pauletti 等 人，Adv. Drug. Delivery Rev. 1997，27，235-256；Mizen 等 人，Pharm. Biotech. 1998，11，345-365；Gaignault 等 人，Pract. Med. Chem. 1996，671-696；Asgharnejad，“Transport Processes in Pharmaceutical Systems”，Amidon 等 人 编，Marcell Dekker，185-218，2000；Balant 等 人，Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990，15，143-53；Balimane 和 Smko，Adv. DrugDelivery Rev. 1999，39，183-209；Browne，Clin. Neuropharmacol. 1997，20，1-12；Bundgaard，Arch. Pharm. Chem. 1979，86，1-39；Bundgaard，Controlled DrugDelivery 1987，17，179-96；Bundgaard，Adv. Drug Delivery Rev. 1992，8，1-38；Fleisher等人，Adv. Drug Delivery Rev. 1996，19，115-130；Fleisher 等 人，MethodEnzymol. 1985，112，360-381；Farquhar 等 人，J. Pharm. Sci. 1983，72，324-325；Freeman 等 人，J Chem. Soc，Chem. Commun. 1991，875-877；Friis 和 Bundgaard，Eur. J. Pharm. Sci. 1996，4，49-59；Gangwar 等 人，Des. Biopharm. Prop. prodrugsAnalogs，1977，409-421；Nathwani 和 Wood，Drug 1993，45，866-94；Sinhababu 和 Thakker，Adv. Drug Delivery Rev. 1996，19，241-273；Stella 等 人，Drug 1985，29，455-73；Tan等人，Adv. Drug Delivery Rev. 1999，39，117-151；Taylor，Adv. Drug Delivery Rev. 1996，19，131-148；Valentino 和 Borchardt，Drug DiscoveryToday 1997，2，148-155；Wiebe 和 Knaus，Adv. Drug Delivery Rev. 1999，39，63-80；和 Waller 等 人，Br. J. Clin. Pharmac. 1989，28，497-507。

[0358] 合成方法

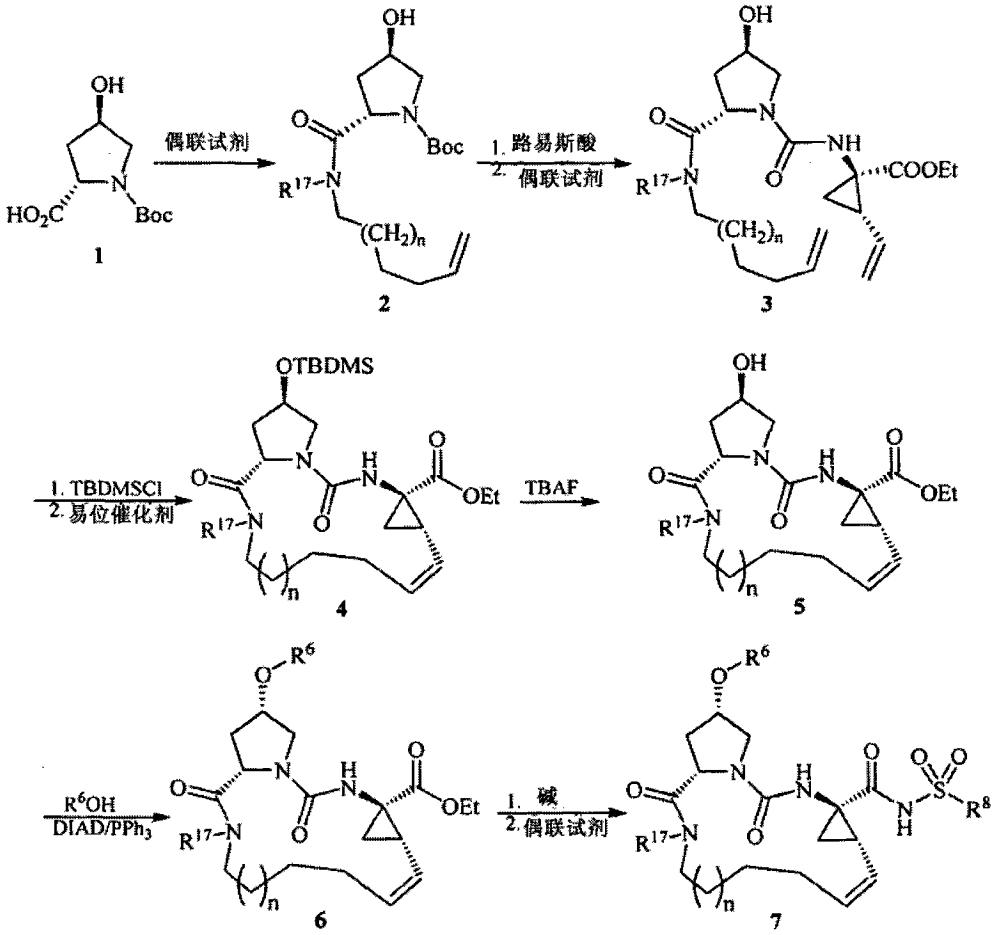
[0359] 本发明提供的化合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法制备、分离或获得。举例来说，式I的化合物可以按方案1所示制备。

[0360] 具有所需立体化学的N-保护的4-羟基脯氨酸1与具有末端碳-碳双键的胺偶联，形成酰胺2。然后，通过用路易斯酸如三氟乙酸除去脯氨酸上的N-保护基，使化合物2转化成游离胺，然后通过与环丙胺偶联，生成化合物3，然后用羟基保护基如TBDMSCl保护，并在易位催化剂存在下环化，生成大环化合物4。除去化合物4的羟基保护基生成带有游离羟基的化合物5。此时，可以使用各种化学方法在羟基位置引用各种R^6-L基团，如偶联反应形成带有羟基的酯、碳酸酯或氨基甲酸酯，或亲核取代反应形成醚、胺或硫醚。形成醚键

的亲核取代反应示于方案 1 中。化合物 5 在使羟基位置立体化学倒置的 Mitsunobu 条件下与 R^6OH 反应，生成本发明提供的式 I 的带有氧基作为 L 的化合物 6。从化合物 6 的羧基除去乙基保护基，生成游离离，其容易与各种胺偶联，形成所需的大环丝氨酸蛋白酶抑制剂，如磺酰胺 7。

[0361] 方案 1

[0362]

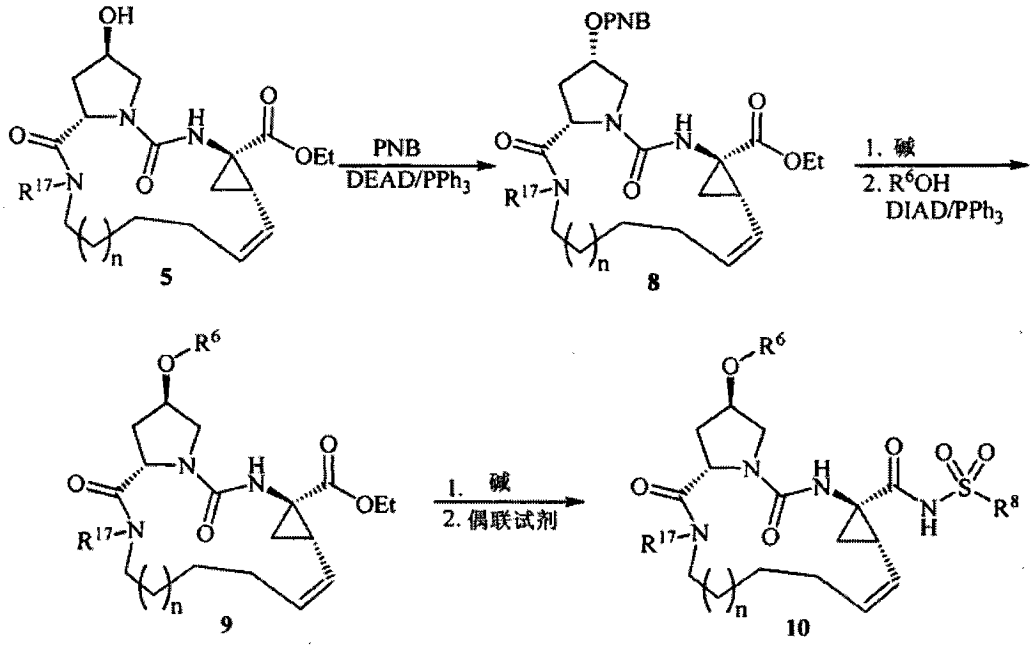


[0363] 可选的策略示于方案 2，其中羟基位置立体化学的双倒置被用于保持初始立体化学。首先，化合物 5 在使羟基位置立体化学第一次倒置的 Mitsunobu 条件下转化成对硝基苯甲酰基 (PNB) 酯 8。PNB 酯 8 水解，然后在使羟基位置立体化学第二次倒置的 Mitsunobu 条件下与 R^6OH 反应，生成在羟基位置保持初始立体化学的化合物 10。

[0364] 本发明提供的化合物合成中使用的原料可以是市售的，或者可以容易地制备。例如，β 氨基磺酰胺的合成示于方案 3，喹啉衍生物的合成示于方案 4，其中 A、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 是按本文所定义的。

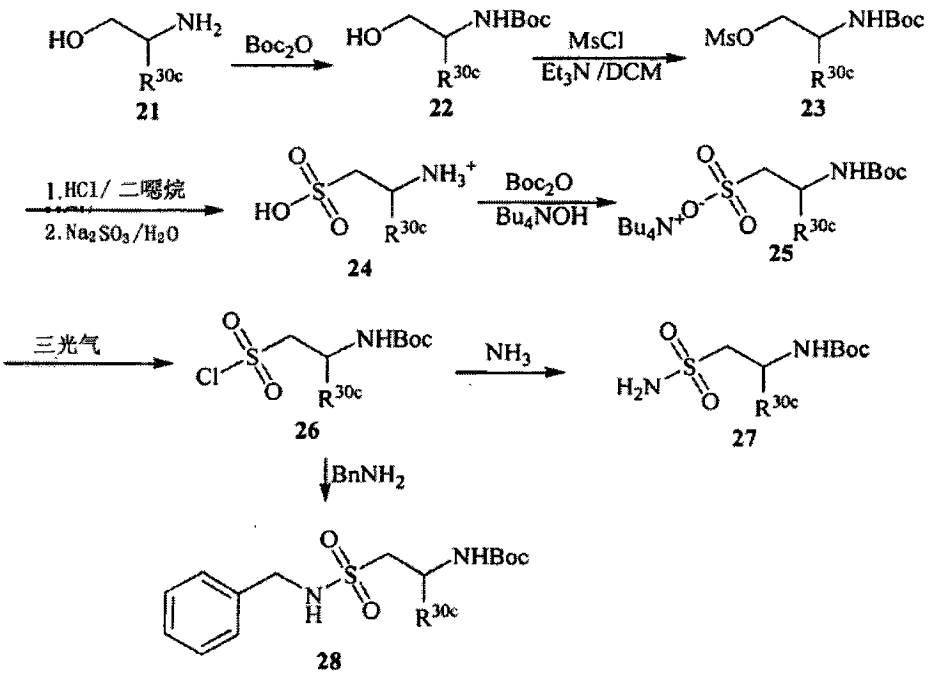
[0365] 方案 2

[0366]



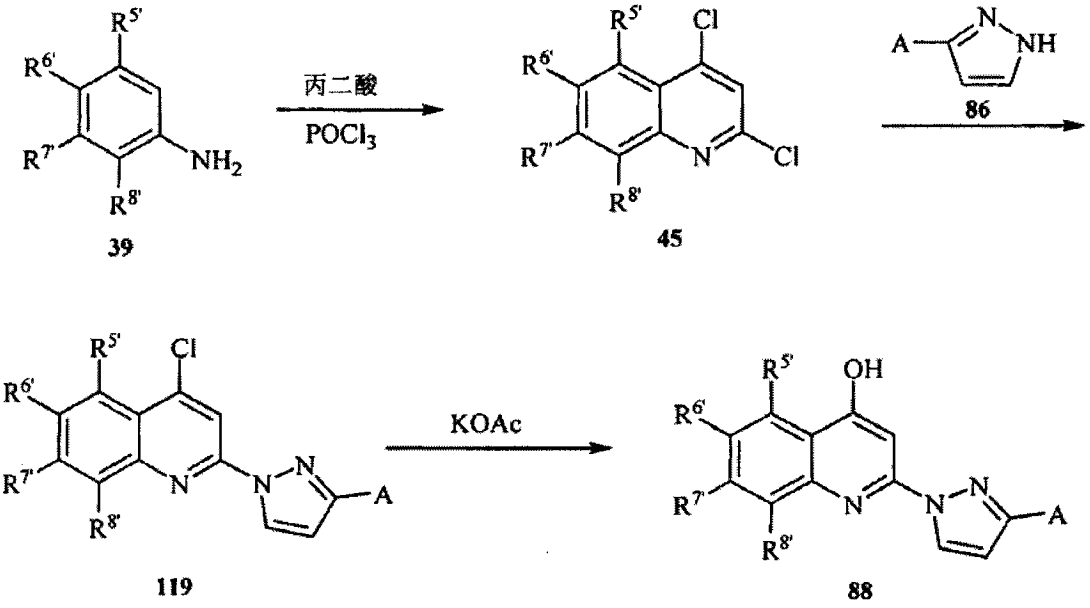
[0367] 方案 3

[0368]



[0369] 方案 4

[0370]

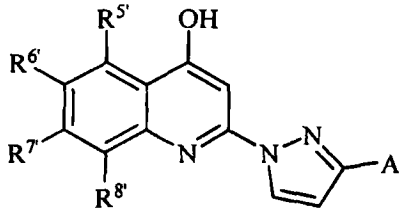


39 45 119 88

[0371] 为合成喹啉衍生物，通过苯胺 39 和丙二酸的缩合制备二氯喹啉。用吡唑 86 对 2 位置的氯基团进行选择性取代在单一步骤中没有保护基下生成化合物 119。然后，化合物 119 的 4 位置的氯在碱的存在下转化成羟基，包括但不限于 NaOH、KOH、KOAc 和 NaOAc。

[0372] 本发明提供了一种制备具有以下结构的喹啉的方法：

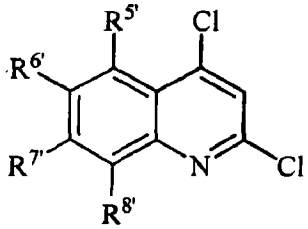
[0373]



88 ，

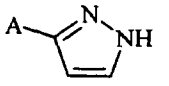
[0374] 所述方法包括以下步骤：使具有以下结构的二氯喹啉：

[0375]



[0376] 与具有以下结构的吡唑反应

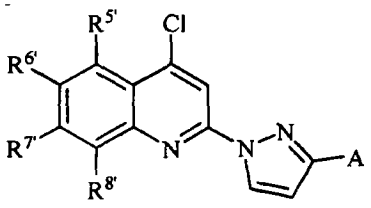
[0377]



，

[0378] 从而形成具有以下结构的氯喹啉：

[0379]



[0380] 其中 A、$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 每一个如本文所定义。

[0381] 在一个实施方案中，在升高的温度例如 90 ℃下，在 NaH(1.1eq.)、DMF 和 86(1.1eq.) 的存在下进行选择性取代。在另一个实施方案中，在升高的温度例如 200℃下，在 N- 甲基吡咯烷和 DMF 的存在下进行选择性取代。在另一个实施方案中，在升高的温度例如 110℃下，在 Cs_2CO_3 和 DMF 的存在下进行选择性取代。在另一个实施方案中，在升高的温度下，在 TEA 和 ACN 的存在下进行选择性取代。在另一个实施方案中，在室温至 140℃的温度下，在 $EtN(iPr)_2$ 和二噁烷的存在下进行选择性取代。在另一个实施方案中，在升高的温度下，在甲苯中进行选择性取代。在另一个实施方案中，在升高的温度例如 120℃下，在没有任何溶剂存在下进行选择性取代。

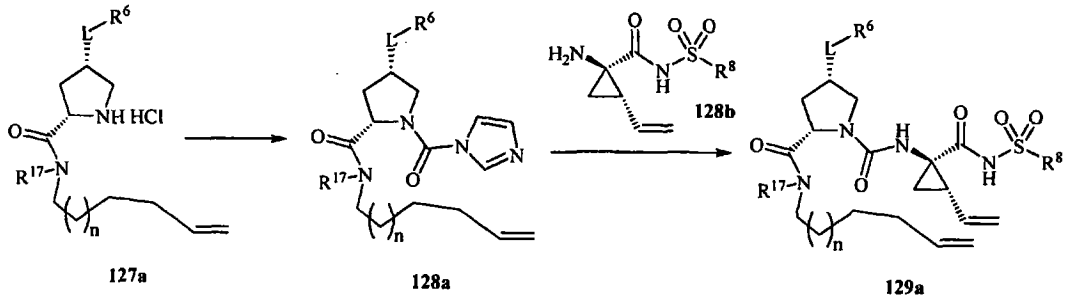
[0382] 在另一个实施方案中，所述方法还包括在碱的存在下使氯转化成羟基的步骤。适合的碱包括但不限于 NaOH、KOH、NaOAc 和 KOAc。在一个实施方案中，碱是 NaOH。在另一个实施方案中，碱是 KOH。在另一个实施方案中，碱是 NaOAc。在另一个实施方案中，碱是 KOAc。

[0383] 本发明提供了一种制备化合物 129a 的方法。如方案 4a 所示，所述方法包括以下步骤：(a) 使化合物 127a 与 CDI 反应，形成化合物 128a，和 (b) 使化合物 128a 与化合物 128b 偶联，形成化合物 129a。

[0384] 本本发明还提供了一种制备本发明提供的大环丝氨酸蛋白酶抑制剂的方法，例如化合物 7，如方案 4b 所示。所述方法包括以下步骤：使化合物 129a 在闭环易位 (RCM) 催化剂的存在下转化成化合物 7。在一个实施方案中，RCM 催化剂是 Zhan 1B 催化剂。

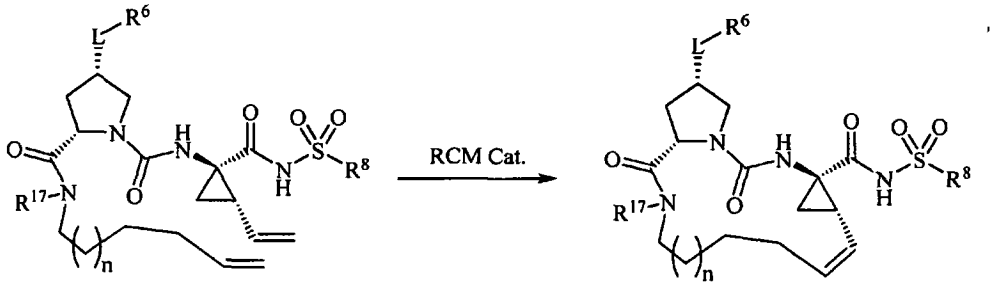
[0385] 方案 4a

[0386]



[0387] 方案 4b

[0388]



129a 7

[0389] 药物组合物

[0390] 本发明提供的药物组合物包含本发明提供的化合物作为活性成分，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药；以及药学上可接受的介质、载体、稀释剂或赋形剂或其混合物。在某些实施方案中，所述药物组合物包含至少一种控释赋形剂或载体。在某些实施方案中，所述药物组合物包含至少一种非控释赋形剂或载体。在某些实施方案中，所述药物组合物包含至少一种控释和至少一种非控释赋形剂或载体。

[0391] 本发明提供的化合物可以单独给予，或与本发明提供的一种或多种其他化合物、一种或多种其他活性成分组合给予。包括本发明提供的化合物的药物组合物可以配制成各种剂型，用于口服、胃肠外和表面给予。药物组合物也可以配制成为改性的释放剂型，包括延时的-、扩展的-、延长的-、持续的-、脉冲的-、受控的-、加速的-和快速的-、靶向的-、编程释放的-和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备（参见，Remington：The Science and Practice of Pharmacy，同上；Modified-Release Drug Deliver Technology，Rathbone 等人编，Drug and the Pharmaceutical Science，Marcel Dekker，Inc.：New York，NY，2003；Vol. 126）。

[0392] 在一个实施方案中，药物组合物以口服给予剂型提供，其包含本发明提供的化合物，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药；和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0393] 在另一种实施方案中，药物组合物以胃肠外给予剂型提供，其包含本发明提供的化合物，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药；和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0394] 在另一个实施方案中，药物组合物以表面给予剂型提供，其包含本发明提供的化合物，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药；和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0395] 本发明提供的药物组合物可以以单位-剂型或多个-剂型提供。本文中所用的单位-剂型指物理上分散的单位，适于给予至人和动物个体，并按本领域已知的独立包装。每个单位-剂量含有足以产生所需治疗效果的预定量的活性成分以及所需的药物载体或赋形剂。单位-剂型的例子包括安瓿、注射剂和单独包装的片剂和胶囊。单位-剂型可以分次或多次给予。多个-剂型是在一个容器中包装的多个相同单位-剂型，以分散的单位-剂型给予。多个-剂型的例子包括小瓶、片剂或胶囊瓶、或者品脱或加仑瓶。

[0396] 本发明提供的药物组合物可以一次给予，或以一定的时间间隔多次给予。应该理解，精确剂量和治疗时间可以随正在接受治疗的患者的年龄、体重和病情变化，并且可以利

用已知的试验协议或者从体内或体外试验或诊断数据外推来经验地确定。应该进一步理解，对于任何特定的个人，具体给药方案应该根据个人的需要和给予或监督制剂给予的人员的专业判断随时间调整。

[0397] A. 口服给予

[0398] 本发明提供的药物组合物可以固体、半固体或液体的口服给予剂型提供。本文中所用的口服给予还包括口腔、舌和舌下给予。适合的口服剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、丸剂、药片、止咳糖、锭剂、药包、小药丸、药用口香糖、颗粒剂、散装粉、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、溶液、乳剂、悬浮液、圆片、喷剂、药酒和糖浆。除了活性成分之外，药物组合物可以含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂，包括但不限于粘结剂、填料、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、滑动剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂和调味剂。

[0399] 粘结剂或制粒剂赋予片剂凝聚力，以确保片剂在压缩后完好无损。适合的粘结剂或制粒剂包括但不限于淀粉，如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉（例如，STARCH 1500）；明胶；糖类，如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖；天然和合成树胶，如洋槐、藻酸、藻、爱尔兰苔提取、潘瓦尔胶、盖提胶、依莎贝果外皮的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮（PVP 胶）、Veegum、落叶松阿拉伯半乳聚糖、粉状黄氏胶和瓜尔豆胶；纤维素类，如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素（HEC）、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）；微晶纤维素，如 VICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp.，Marcus Hook，PA）；和其混合物。适合的填料包括但不限于滑石粉、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉和其混合物。粘结剂或填料在本发明提供的药物组合物中可以为约 50 ～约 99％重量。

[0400] 适合的稀释剂包括但不限于磷酸氢钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和粉状糖。某些稀释剂，如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇，当有足够量时，可以赋予一些压缩片剂各种性能，以允许通过咀嚼在嘴中崩解。这种压缩片剂可以用作咀嚼片。

[0401] 适合的崩解剂包括但不限于琼脂；膨润土；纤维素类，如甲基纤维素和羧甲基纤维素；木制品；天然海绵；阳离子交换树脂；藻酸；树胶类，如瓜尔豆胶和 Veegum HV；柑橘纸浆；交联纤维素类，如交联羧甲基纤维素；交联聚合物，如交联吡咯烷酮；交联淀粉；碳酸钙；微晶纤维素，如淀粉乙醇酸钠；波拉克林钾、淀粉；如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉；粘土；aligns；其混合物。崩解剂在本发明提供的药物组合物中的量随制剂类型变化，并可以由本领域技术人员容易地确定。本发明提供的药物组合物可以含有约 0.5 ～约 15％或约 1 ～约 5％重量的崩解剂。

[0402] 适合的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙；硬脂酸镁；矿物油；轻质矿物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇类，如甘油山嵛酸酯和聚乙二醇（PEG）；硬脂酸；十二烷基硫酸钠；滑石；氢化植物油；包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油；硬脂酸锌；油酸乙酯；月桂酸乙酯；琼脂；淀粉；石松；硅石或硅胶，如 AEROSIL® 200（W. R. Grace Co.，Baltimore，MD）和 CAB-O-SIL®（Cabot Co. of Boston，MA）；和其混合物。本发明提供的药物组合物可以含有约 0.1 ～约 5％重量的润滑剂.

[0403] 适合的滑动剂包括胶体二氧化硅、CAB-O-SIL®（Cabot Co. of Boston，MA）和无石

棉滑石粉。着色剂包括任何经批准认证的溶于水的 FD&C 染料和在氧化铝水合物上悬浮的不溶于水的 FD&C 染料和色淀和其混合物。色淀是由水溶性染料吸附到重金属水合氧化物上组合，导致不溶性的染料形式。调味剂包括从诸如水果等植物中提取的天然香料，并产生愉快味觉的化合物的合成混合物，如薄荷油和水杨酸甲酯。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和诸如糖精和天冬氨酰苯丙氨酸甲酯等人造甜味剂。适合的乳化剂包括明胶、刺槐、黄氏胶、膨润土和表面活性剂，如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯 (TWEEN® 20)、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯 80(TWEEN® 80) 和三乙醇胺油酸酯。悬浮和分散剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄氏胶、Veegum、刺槐、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、羟基苯甲酸甲酯和丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯和月桂醇聚氧乙烯醚。溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。乳液中使用的非水性液体的例子包括矿物油和棉籽油。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0404] 应该理解，许多载体和赋形剂可以发挥多种功能，即使在同一制剂中。

[0405] 本发明提供的药物组合物可以作为压缩片剂、片剂粉碎物、咀嚼止咳糖、迅速溶解片剂、多压缩片剂、肠包衣片剂、糖衣或膜衣片剂提供。肠包衣片是用抵抗胃酸作用但在肠道内溶解或崩解的物质涂布的压缩片剂，从而在胃部的酸性环境中保护活性成分。肠包衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氨化虫胶和醋酸纤维素邻苯二甲酸酯。糖衣片剂是用糖衣包围的压缩片剂，可用于盖住味道或气味和保护片剂不被氧化。膜衣片剂是用水溶性物质的薄层或膜覆盖的压缩片剂。膜衣包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和醋酸纤维素邻苯二甲酸酯。膜包衣赋予与糖衣相同的一般特性。多压缩片剂是由超过一个的压缩周期形成的压缩片剂，包括分层片剂和压涂或干涂的片剂。

[0406] 片剂剂型可以从粉末、结晶或颗粒状形式的活性成分单独或与一种或多种本发明所述的载体或赋形剂（包括粘结剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和 / 或着色剂）组合来制备。调味剂和甜味剂特别用于形成咀嚼片和止咳糖。

[0407] 本发明提供的药物组合物可作为软或硬胶囊提供，可从明胶、甲基纤维素、淀粉或藻酸钙制造。硬明胶胶囊，也被称作干填充胶囊 (DFC)，由两部分组成，一部分滑过覆盖另一部分，从而完全封闭活性成分。软弹性胶囊 (SEC) 是一种柔软、球状壳，如明胶壳，通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂是如本文所述的那些，包括对甲苯甲酸甲酯和丙酯和山梨酸。本发明提供的液体、半固体、固体剂型可以封装在胶囊中。适合的液体和半固体剂型包括在碳酸亚丙酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液。含有此类溶液的胶囊可以根据美国专利号 4,328,245、4,409,239 和 4,410,545 描述的制备。本领域技术人员已知的是，胶囊也可以被涂布，从而改变或维持活性成分的溶解。

[0408] 本发明提供的药物组合物可以液体和半固体剂型提供，包括乳液、溶液、悬浮液、药酒和糖浆。乳液是一种两相体系，其中一种液体以小球的形式分散在另一种液体中，可以是水包油型或油包水型。乳液可以包括药学上可接受的非水液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可以包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。水性醇溶液可以包括药学上可接受的乙缩醛，如低级烷基醛的二（低级烷基），例如，乙醛二乙基缩醛；和具有一个或多个羟基的水

混溶性溶剂，如丙二醇和乙醇。药酒是透明的、有甜味的水醇溶液。糖浆是糖的浓水溶液，例如蔗糖，也可以含有防腐剂。对于液体剂型，例如，聚乙二醇中的溶液可以用足够量的药学上可接受的液体载体（例如，水）稀释，以方便给予。

[0409] 其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本发明提供的活性成分和二烷基化的单或聚烷撑二醇的那些，包括 1,2- 二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇 -350- 二甲醚、聚乙二醇 -550- 二甲醚、聚乙二醇 -750- 二甲醚，其中 350、550 和 750 指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包括一种或多种抗氧化剂，如丁基化的羟基甲苯 (BHT)、丁基化的羟基茴香醚 (BHA)、没食子酸、维生素 E、对苯二酚、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨糖醇、磷酸、酸性亚硫酸盐、偏亚硫酸氢钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0410] 口服给予的本发明提供的药物组合物也可以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。胶束剂型可以根据美国专利 No.6,350,458 所述的制备。

[0411] 本发明提供的药物组合物可以作为非泡腾片或泡腾片、颗粒和粉末提供，将重构为液体剂型。非泡腾颗粒或粉末中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。泡腾颗粒或粉末中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳的来源。

[0412] 着色剂和调味剂可用于上述所有剂型中。

[0413] 本发明提供的药物组合物可以配制为立即或改性释放剂型，包括延时的、持续的、脉冲的、受控的、靶向的和编程释放的形式。

[0414] 本发明提供的药物组合物可以与不损害所需治疗作用的其他活性成分或与补充所需作用的物质一起配制。

[0415] B. 胃肠外给予

[0416] 本发明提供的药物组合物可以通过注射、输液或植入而胃肠外给予，从而局部或全身给予。本文中所使用的胃肠外给予包括静脉、动脉、腹腔、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉、滑膜内和皮下给予。

[0417] 本发明提供的药物组合物可以配制成适合于胃肠外给予的任何剂型，包括溶液、悬浮液、乳液、胶束、脂质体、微球、纳米系统以及在注射之前适合于溶液或悬浮液的固体形式。这种剂型可以根据药物科学领域技术人员已知的常规方法制备（参见，Remington :The Science and Practice of Pharmacy，同上）。

[0418] 用于胃肠外给予的药物组合物可以包含一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂，包括但不限于水性介质、水混溶性介质、非水性介质、抵抗微生物生长的抗菌剂或防腐剂、稳定剂、溶解度促进剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、遮蔽或螯合剂、抗冻剂、冻干保护剂、增稠剂、pH 调节剂和惰性气体。

[0419] 适合的水性介质包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化的林格氏注射液。非水性介质包括但不限于蔬菜源的固定油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、椰子油的中链甘油三酯和棕榈籽油。水混溶性介质包括但不限于乙醇、1,3- 丁二醇、液体聚乙二醇（例如，聚乙二醇 300 和聚乙二醇 400）、丙二醇、甘油、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、N,N- 二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0420] 适合的抗菌剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、噻汞撒、苯扎氯铵（例如，氯化苄索）、对甲苯甲酸甲酯和对甲苯甲酸丙酯和山梨酸。适合的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和葡萄糖。适合的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。适合的抗氧化剂是如本文所述的那些，包括酸性亚硫酸盐和偏亚硫酸氢钠。适合的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。适合的悬浮和分散剂是如本文所述的那些，包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。适合的乳化剂包括如本文所述的那些，包括聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯 80 和三乙醇胺油酸酯。适合的隐蔽或螯合剂包括但不限于 EDTA。合适的 pH 调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。适合的络合剂包括但不限于环糊精，包括 α－环糊精、β－环糊精、羟丙基－β－环糊精、磺丁基醚－β－环糊精和磺丁基醚 7-β－环糊精 (CAPTISO®，CyDex，Lenexa，KS)。

[0421] 本发明提供的药物组合物可以配制成用于单剂量或多剂量给予。单剂量制剂封装在安瓿、小瓶或注射器中。多剂量胃肠外制剂必须含有抑菌或抑真菌浓度的抗菌剂。所有胃肠外制剂必须消毒，这是本领域中已知的并被实践。

[0422] 在一个实施方案，药物组合物以易于使用的无菌溶液提供。在另一种实施方案中，药物组合物以无菌干的可溶性产品提供，包括冻干粉和皮下注射片剂，以在使用之前用介质重构。在另一个实施方案中，药物组合物以易于使用的无菌悬浮液提供。在另一个实施方案中，药物组合物以无菌干的不可溶性产品提供，以在使用之前用介质重构。在另一个实施方案中，药物组合物以易于使用的无菌乳液提供。

[0423] 本发明提供的药物组合物可以配制为立即释放或改性释放剂型，包括延时的、持续的、脉冲的、控制的、靶向的和编程释放形式。

[0424] 药物组合物可以配制为悬浮液、固体、半固体或触变液体，以作为植入的储器给予。在一个实施方案中，本发明提供的药物组合物分散在固体内部基质中，被不溶于体液中但允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外部聚合物膜包围。

[0425] 适合的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯或增塑或未塑化的聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物（如丙烯酸和甲基丙烯酸的水凝胶）、胶原蛋白、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0426] 适合的外部聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯／丙烯共聚物、乙烯／丙烯酸乙酯共聚物、乙烯／乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯／乙烯醇共聚物、乙烯／乙酸乙烯酯／乙烯醇共聚物和乙烯／乙烯氧基乙醇共聚物。

[0427] C. 表面给予

[0428] 本发明提供的药物组合物可以表面给予至皮肤、口或粘膜。本文中所使用的表面给予包括：真皮（内）、结膜、角膜内、眼内、眼、耳、透皮、鼻、阴道、尿道、呼吸系统和直肠给予。

[0429] 本发明提供的药物组合物可以配制成适于表面给予以获得局部或全身效果的任

何剂型，包括乳液、溶液、悬浮液、霜剂、凝胶、水凝胶、药膏、尘粉、敷料、药酒、洗液、悬浮液、酊剂、糊剂、泡沫、膜剂、气雾剂、灌注剂、喷雾剂、栓剂、绷带、真皮贴。本发明提供的药物组合物的表面制剂还可以包括脂质体、胶束、微球、纳米系统和其混合物。

[0430] 适用于本发明提供的表面制剂的药学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性介质、水混溶性介质、非水性介质、抵抗微生物生长的抗菌剂或防腐剂、稳定剂、溶解度促进剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、隐蔽或螯合剂、渗透促进剂、抗冻剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0431] 药物组合物也可以通过电击、离子导入、声透入、超音波导入或微针或无针注射而表面给予，如POWDERJECT™(Chiron Corp.，Emeryville，CA)和BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc.，Tualatin，OR)。

[0432] 本发明提供的药物组合物可以药膏、霜剂和凝胶的形式提供。适合的药膏介质包括油质或烃介质，包括猪油、苯偶姻化的猪油、橄榄油、棉籽油和其他油、白凡士林；可乳化或吸收的介质，如亲水性凡士林、羟基硬脂硫酸酯和无水羊毛脂；可除水的介质，如亲水性药膏；水溶性药膏介质，包括不同分子量的聚乙二醇；乳液介质，油包水(W/O型)乳剂或水包油(O/W型)乳液，包括十六烷醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸(参见，Remington：TheScience and Practice of Pharmacy，同上)。这些介质是润肤的，但一般需要加入抗氧化剂和防腐剂。

[0433] 适合的霜剂可以是水包油或油包水型的。霜剂介质可以是可水洗的，并含有油相(乳化剂)和水相。油相也被称为“内部”相，一般由凡士林和诸如十六烷基或硬脂基醇等脂肪醇构成。水相的量一般超过油相，但也不是必须，并一般含有保温剂。霜剂中的乳化剂可以是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。

[0434] 凝胶是半固体的悬浮型系统。单相凝胶含有在液体载体内基本上均匀分布的有机大分子。适合的胶凝剂包括交联的丙烯酸聚合物，如卡波姆、羧基聚烷撑、CARBOPOL®；亲水性聚合物，如聚环氧乙烷、环氧乙烷-环氧丙烷共聚物和聚乙烯醇；纤维素聚合物，如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素；树胶，如黄氏胶和黄原胶；藻酸钠；和明胶。为了制备均匀的凝胶，可以加入诸如醇或甘油等分散剂，或可以通过滴定、机械混合和/或搅拌分散胶凝剂。

[0435] 本发明提供的药物组合物可以直肠、尿道、阴道、阴道前庭给予，以栓剂、阴道栓剂、探针、药膏或糊剂、糊剂、粉剂、敷料、霜剂、橡皮膏、避孕药、药膏、溶液、乳液、悬浮液、止血垫、凝胶、泡沫、喷雾剂或灌肠剂的形式。这些制剂可以使用Remington：The Science and Practice of Pharmacy，同上中所述的常规方法制造。

[0436] 直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体孔腔的固体，在常温下为固体但在体温下熔化或软化而在孔腔内释放活性成分。当配制本发明提供的药物组合物时直肠和阴道栓剂中使用的药学上可接受的载体包括基材或介质，如硬化剂，在接近体温时达到熔点；和如本文所述的抗氧化剂，包括酸性亚硫酸盐和偏亚硫酸氢钠。适合的介质包括但不限于可可脂(可可油)、甘油-明胶、聚乙二醇(聚氧乙烯乙二醇)、鲸蜡、石蜡、白和黄蜡以及脂肪酸的甘油单、二和三酸脂的适宜混合物、水凝胶，如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯、聚丙烯酸；甘油酯化的明胶。可以使用各种介质的组合。直肠和阴道栓剂可以通过压缩方法或成型来制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约2～约3g。

[0437] 本发明提供的药物组合物可以以溶液、悬浮液、药膏、乳液、凝胶形成溶液、溶解用粉末、凝胶、眼插入物和植入物的形式眼内给予。

[0438] 本发明提供的药物组合物可以鼻内或通过吸入呼吸道给予。药物组合物可以气溶胶或溶液的形式提供，以使用压力容器、泵、喷射器、雾化器（如使用电水动力学以产生薄雾的雾化器）或喷雾器单独或与诸如 1,1,1,2- 四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3- 七氟丙烷等适合的推进剂组合输送。药物组合物还可以作为喷射用的干粉单独或与惰性载体（如乳糖或磷脂）组合和滴鼻液提供。对于鼻内使用，粉末可以含有生物粘附剂，包括壳聚糖或环糊精。

[0439] 压力容器、泵、喷射器、雾化器或喷雾器中使用的溶液或悬浮液可以配制成含有乙醇、水性乙醇或适合替代剂，用于分散、增溶或延长本发明提供的活性成分的释放，作为溶剂的推进剂；和 / 或表面活性剂，如失水山梨醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0440] 本发明提供的药物组合物可以微粉化至适于吸入输送的尺寸，如约 50 微米或更小，约 10 微米或更小。这种粒径的粒子可以使用本领域技术人员已知的粉碎方法制备，如螺旋气流磨、流化床气流磨、超临界流体加工形成纳米粒子、高压均质化或喷雾干燥。

[0441] 吸入器或吹入器中使用的胶囊、泡罩和药筒可以配制成含有本发明提供的药物组合物的混合粉末；适合的粉末基材，如乳糖或淀粉；及性能改善剂，如 L- 亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水或一水合物的形式。其他适合的赋形剂或载体包括右旋糖酐、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和藻糖。吸入 / 鼻内给予的本发明提供的药物组合物可以进一步包括适合的风味剂，如薄荷醇和左旋薄荷脑，或甜味剂，如糖精或糖精钠。

[0442] 用于表面给予的本发明提供的药物组合物可以配制为立即释放或改性释放的剂型，包括延时的、持续的、脉冲的、控制的、靶向的和编程释放形式。

[0443] D. 改性释放

[0444] 本发明提供的药物组合物可以配制为改性释放剂型。本文中所用的，术语 " 改性释放 " 指当通过相同的路径给予时，活性成分的释放速率和位置不同于立即释放剂型的剂型。改性释放剂型包括延时的 -、扩展的 -、延长的 -、持续的 -、脉冲的、控制的、加速的和快速的、靶向的、编程释放和胃滞留剂型。可以使用本领域技术人员已知的各种改性释放装置和方法制备改性释放剂型中的药物组合物，包括但不限于基质控释装置、渗透控释装置、多粒子控释装置、离子交换树脂、肠包衣、多层包衣、微球、脂质体以及它们的组合。活性成分的释放速率也可以通过改变活性成分的粒子大小和多晶型来改变。

[0445] 改性释放的例子包括但不限于美国专利号：3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、5,639,480、5,733,566、5,739,108、5,891,474、5,922,356、5,972,891、5,980,945、5,993,855、6,045,830、6,087,324、6,113,943、6,197,350、6,248,363、6,264,970、6,267,981、6,376,461、6,419,961、6,589,548、6,613,358 和 6,699,500 中所述的那些。

[0446] 1. 基质控释装置

[0447] 改性释放剂型中的本发明提供的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的基质控释装置制造（参见，Takada 等人，" Encyclopedia of Controlled DrugDelivery "，Vol.2，Mathiowitz 编，Wiley，1999）。

[0448] 在一个实施方案中，使用侵蚀基质装置配制改性释放剂型中的本发明提供的药物组合物，该侵蚀基质装置是水可溶胀的、可侵蚀的或可溶解的聚合物，包括合成聚合物和天然聚合物及其衍生物，如多糖和蛋白质。

[0449] 形成侵蚀基质的材料包括但不限于甲壳素、壳聚糖、葡聚糖和茁霉多糖、胶琼脂、阿拉伯树胶、梧桐胶、刺槐豆胶、胶黄氏、卡拉胶、胶盖提、瓜尔豆胶、黄原胶和硬葡聚糖；淀粉，如糊精和麦芽糊精；亲水性胶体，如果胶；磷脂，如卵磷脂；藻酸盐；藻酸丙二醇酯；明胶；胶原蛋白；和纤维素，如乙基纤维素 (EC)、甲基乙基纤维素 (MEC)、羧甲基纤维素 (CMC)、CMEC、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、醋酸纤维素 (CA)、丙酸纤维素 (CP)、丁酸纤维素 (CB)、醋酸丁酸纤维素 (CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、HPMCP、HPMCAS、醋酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸 (HPMCAT) 和乙基羟基乙基纤维素 (EHEC)；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；甘油脂肪酸酯；聚丙烯酰胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物 (EUDRAGIT®，Rohm America，Inc.，Piscataway，NJ)；聚 (2- 羟乙基甲基丙烯酸酯)；聚乳酸；L- 谷氨酸和乙基 -1- 谷氨酸的共聚物；可降解的乳酸 - 乙醇酸共聚物；聚 D-(-)-3- 羟丁酸；和其他丙烯酸衍生物，如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2- 二甲基氨基乙基) 甲基丙烯酸酯和 (三甲基氨基乙基) 甲基丙烯酸氯化物均聚物和共聚物。

[0450] 在进一步实施方案中，使用非侵蚀基质装置配制药物组合物。活性成分溶解或分散在惰性基质中，并主要通过在给予后从惰性基质扩散释放出来。适用作非侵蚀基质装置的材料包括但不限于不溶性塑料，如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸本酯、氯化的聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯 - 乙酸乙烯酯共聚物、乙烯 / 丙烯共聚物、乙烯 / 丙烯酸乙酯共聚物；氯乙烯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯与乙酸乙烯酯的共聚物；离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯 / 乙烯醇共聚物、乙烯 / 乙酸乙烯酯 / 乙烯醇三元共聚物、乙烯 / 乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷和硅树脂碳酸酯共聚物；和亲水性聚合物，如乙基纤维素、醋酸纤维素、交聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯；和脂肪化合物，如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酸酯。

[0451] 在基质控释系统中，例如通过采用的聚合物类型、聚合物粘度、聚合物和 / 或活性成分的粒子大小、活性成分与聚合物的比例以及组合物中的其他赋形剂或载体，可以控制所需的释放动力学。

[0452] 改性释放剂型中的本发明提供的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备，包括直接压缩、干或湿造粒然后压缩、熔化 - 造粒然后压缩。

[0453] 2. 渗透控释装置

[0454] 可以使用渗透控释装置，包括一室系统、二室系统、非对称膜技术 (AMT) 和挤出核心系统 (ECS) 制造改性释放剂型中的本发明提供的药物组合物。一般来说，这种装置具有至少两个组成部分：(a) 含有活性成分的核心；和 (b) 带有至少一个输送端口并封装核心的半透膜。半透膜控制水从使用的水性环境流入到核心，从而通过输送端口挤出而释放药物。

[0455] 除了活性成分之外，渗透装置的核心任选地包括渗透剂，其产生水从使用的环境输送进装置的核心的驱动力。一类渗透剂是水可溶胀的亲水性聚合物，也被称为“渗透聚

合物”和“水凝胶”，包括但不限于亲水性乙烯基和丙烯酸类聚合物、多糖（藻酸钙）、聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇 (PPG)、聚（甲基丙烯酸 2- 羟乙酯）、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、交联的 PVP、聚乙烯醇 (PVA)、PVA/PVP 共聚物、PVA/PVP 与疏水性单体如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、含有大的 PEO 嵌段的聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、卡拉胶、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素 (CMC) 和羧乙基纤维素 (CEC)、藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和淀粉乙醇酸钠。

[0456] 另一类渗透剂是酶原 (osmogen)，其能够吸收水而影响周围涂层屏障的渗透压梯度。适合的酶原包括但不限于无机盐，如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、和硫酸钠；糖类，如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、藻糖和木糖醇；有机酸，如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸；尿素；和其混合物。

[0457] 不同溶出度的渗透剂可被用来影响活性成分最初从剂量输送的速度。例如，无定形糖如 MANNOGEM™ EZ(SPI Pharma，Lewes，DE) 可用于提供在最初几个小时的快速输送，以迅速产生所需的治疗效果，并逐步和连续释放其余量以在较长时期内保持治疗或预防效果的理想水平。在这种情况下，活性成分以一定的速率释放，以代替代谢和分泌的活性成分的量。

[0458] 核心还可以包含如本文所述的各种其他赋形剂和载体，以提高剂型的性能或促进稳定性或加工。

[0459] 形成半透膜时使用的材料包括各种等级的丙烯酸酯类、乙烯类、醚类、聚酰胺类、聚酯类和纤维素衍生物，它们在生理相关的 pH 下是水可渗透的和水不溶性的，或容易通过化学改变，如交联变成水不溶性的。用于形成包衣的适合聚合物的例子包括塑化的、未塑化的和加强的醋酸纤维素 (CA)、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸 CA、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素 (CAB)、CA 乙基氨基甲酸酯、CAP、CA 甲基氨基甲酸酯、CA 琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸 (CAT)、CA 二甲基氨基醋酸酯、CA 乙基碳酸酯、CA 氯乙酸酯、CA 乙基草酸酯、CA 甲基磺酸酯、CA 丁基磺酸酯、CA 对甲苯磺酸酯、醋酸琼脂、直链淀粉三醋酸酯、β - 葡聚糖醋酸酯、β - 葡聚糖三醋酸酯、乙醛二甲基醋酸酯、刺槐豆胶的三醋酸酯、羟基化的乙烯 - 乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG 共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚丙烯酸和酯及聚甲基丙烯酸和酯及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0460] 半透膜也可以是疏水性微孔膜，其中孔基本上充满了气体，没有被水性介质浸湿，但水蒸汽可透过，如美国专利号 5,798,119 中披露的。这种疏水性但水蒸汽可透过的膜通常由疏水性聚合物构成，如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0461] 半透膜上的输送端口可以通过机械或激光钻孔在涂布后形成。输送端口也可以通过侵蚀水溶性材料的塞子或通过在核心的缩进上使膜的较薄部分破裂而原位形成。此外，输送端口可以在涂布过程中形成，如同在美国专利号 5,612,059 和 5,698,220 披露的非对称膜涂层类型。

[0462] 活性成分的释放总量和释放速率基本上可以通过半透膜的厚度和孔隙度、核心的组成以及输送端口的数量、大小和位置来调节。

[0463] 渗透控释剂型中的药物组合物可以进一步包括如本文所述的额外的常规赋形剂或载体，以促进制剂的性能或加工。

[0464] 渗透控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备（参见，Remington：The Science and Practice of Pharmacy，同上；Santus 和 Baker，J.Controlled Release 1995，35，1-21；Verma 等人，Drug Development andIndustrial Pharmacy 2000，26，695-708；Verma 等人，J.Controlled Release 2002，79，7-27）。

[0465] 在某些实施方案中，本发明提供的药物组合物配制为 AMT 控释剂型，其包括涂布含有活性成分和其他药学上可接受的赋形剂或载体的核心的非对称渗透膜。参见，美国专利号 5，612，059 和 WO 2002/17918。AMT 控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备，包括直接压缩、干燥造粒、湿造粒以及浸涂法。

[0466] 在某些实施方案中，本发明提供的药物组合物配制为 ESC 控释剂型，其包括涂布含有活性成分、羟乙基纤维素和其他药学上可接受的赋形剂或载体的核心的渗透膜。

[0467] 3. 多粒子控释装置

[0468] 改性释放剂型中的本发明提供的药物组合物可以配制成多粒子控释装置，其包括多个粒子、颗粒剂或小球，直径约 10μm～约 3mm、约 50μm～约 2.5mm 或约 100μm～约 1mm。可以通过本领域技术人员已知的方法制备这种多粒子，包括干湿造粒、挤出 / 滚圆、辊 - 压实、熔融 - 凝固和喷涂种子核心。参见，例如，Multiparticulate Oral Drug Delivery；Marcel Dekker：1994；和 Pharmaceutical Pelletization Technology；Marcel Dekker：1989。

[0469] 如本文所述的其他赋形剂或载体可以与药物组合物共混，以有助于加工和形成多粒子。由此产生的粒子本身可以构成多粒子装置或可以通过各种膜形成材料涂布，如肠衣聚合物、水可溶胀的和水溶性聚合物。多粒子可以被进一步处理成胶囊或片剂。

[0470] 4. 靶向输送

[0471] 本发明提供的药物组合物可以被配制成靶向特定组织、受体或将要治疗的个体的身体其他区域，包括脂质体 -、加封红细胞 - 及抗体 - 基输送系统。其例子包括但不限于美国专利号 6，316，652、6，274，552、6，271，359、6，253，872、6，139，865、6，131，570、6，120，751、6，071，495、6，060，082、6，048，736、6，039，975、6，004，534、5，985，307、5，972，366、5，900，252、5，840，674、5，759，542；和 5，709，874。

[0472] 使用方法

[0473] 本发明提供了治疗或预防个体中丙型肝炎病毒感染的方法，包括给予个体治疗有效量的本发明提供的化合物，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中，个体是哺乳动物。在另一种实施方案中，个体是人。

[0474] 此外，本发明提供了一种抑制病毒在宿主中复制的方法，包括使宿主与治疗有效量的式 I 的化合物接触，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中，宿主是细胞。在另一种实施方案中，宿主是人细胞。在另一个实施方案中，宿主是哺乳动物。在另一个实施方案中，宿主是人。

[0475] 在某些实施方案中，通过本领域中已知的方法，例如病毒滴度测定，在给予 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、10 天、15 天或 30 天后测定，给予治疗有效量的本发明提供的化合物（包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药），相对于没有给予化合物的个体，导致病毒复制降低 10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％、99％或更大。

[0476] 在某些实施方案中，通过本领域中已知的方法在给予 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、10 天、15 天或 30 天后测定，给予治疗有效量的本发明提供的化合物（括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药），相对于没有给予化合物的个体，导致病毒复制降低 1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100 倍或更大。

[0477] 在某些实施方案中，通过本领域中已知的方法在给予 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、10 天、15 天或 30 天后测定，给予治疗有效量的本发明提供的化合物（包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药），相对于没有给予化合物的个体，导致病毒滴度降低 10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％、99％或更大。

[0478] 在某些实施方案中，通过本领域中已知的方法在给予 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、10 天、15 天或 30 天后测定，给予治疗有效量的本发明提供的化合物（包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药），相对于没有给予化合物的个体，导致病毒滴度降低 1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100 倍或更大。

[0479] 本发明进一步提供了一种抑制 HCV 病毒复制的方法，包括使病毒与治疗有效量的本发明提供的化合物接触，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药接触。

[0480] 在某些实施方案中，通过本领域中已知的方法在最初接触 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、10 天、15 天或 30 天后测定，使病毒与治疗有效量的本发明提供的化合物（包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药）接触，相对于没有这种接触的病毒，导致病毒滴度降低 10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％、99％或更大。

[0481] 在某些实施方案中，通过本领域中已知的方法在最初接触 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、10 天、15 天或 30 天后测定，使病毒与治疗有效量的本发明提供的化合物（包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药）接触，相对于没有这种接触的病毒，导致病毒滴度降低 1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100 倍或更大。

[0482] 本本发明还提供了一种治疗、预防或缓解一种或多种与 HCV 感染相关的肝病或紊乱的症状的方法，包括给予个体治疗有效量的本发明提供的化合物，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。与 HCV 感染相关的疾病的非限制性例子包括慢性肝炎、肝硬化、肝癌或肝外表现。

[0483] 本发明提供了一种抑制丝氨酸蛋白酶活性的方法，包括使丝氨酸蛋白酶与有效量的本发明提供的化合物接触，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中，丝氨酸蛋白酶是丙型肝炎 NS3 蛋白酶。

[0484] 取决于将要治疗的病情、紊乱或疾病和个体的病情，本发明提供的化合物可以通过口服、胃肠外（例如，肌肉、腹腔、静脉、ICV、脑池内（intracistemal）注射或输液、皮下注射或植入）、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下或表面（例如，透皮或局部）的给予途径给予，并可以单独或与适于各种给予途径的药学上可接受的载体、辅料和介质配组合制成适合的剂量单位。

[0485] 剂量可以是一个、二个、三个、四个、五个、六个或更多分剂量的形式，每天以适当的时间间隔给予。剂量或分剂量可以剂量单位的形式给予，每个剂量单位含有约 0.1 ～约 1000 毫克、约 0.1 ～约 500 毫克或约 0.5 ～约 100 毫克活性成分，并且如果患者病情需要，作为另一种方法，剂量可以作为持续输注给予。

[0486] 在某些实施方案中，适宜的剂量水平为约 0.01 ～约 100mg/kg 患者体重 / 天 (mg/kg/ 天)，约 0.01 ～约 50mg/kg/ 天，约 0.01 ～约 25mg/kg/ 天，或约 0.05 ～约 10mg/kg/ 天，可以单个或多个剂量给予。适合的剂量水平可以为约 0.01 ～约 100mg/kg/ 天，约 0.05 ～约 50mg/kg/ 天，或约 0.1 ～约 10mg/kg/ 天。在这个范围内，剂量可以为约 0.01 ～约 0.1，约 0.1 ～约 1.0，约 1.0 ～约 10，或约 10 ～约 50mg/kg/ 天。

[0487] 联合治疗

[0488] 本发明提供的化合物还可以与用于治疗和 / 或预防 HCV 感染的其他治疗剂组合或组合使用。

[0489] 本文中所用的术语“联合”包括使用多于一种的治疗（例如，一种或多种预防剂和 / 或治疗剂）。然而，使用术语“联合”不限制其中治疗（例如，预防剂和 / 或治疗剂）被给予至患有疾病或紊乱的个体的顺序。第一种治疗（例如，预防剂或治疗剂，如本发明提供的化合物）可以在给予第二种治疗（例如，预防剂或治疗剂）至个体之前（例如，5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周前）、同时或之后（例如，5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周后）给予。在本发明中三联疗法也是可预期的。

[0490] 本文中所用的术语“协同”包括将本发明提供的化合物和已经被或当前正被用于治疗、预防或控制疾病或紊乱的另一种治疗（例如，预防剂或治疗剂）组合，其比所述治疗的加成效果更有效。治疗组合（例如，预防剂或治疗剂的组合）的协同作用允许使用低剂量的一种或多种治疗和 / 或更不频繁地给予所述治疗至紊乱个体。使用低剂量治疗（例如，预防剂或治疗剂）和 / 或更不频繁地给予所述治疗的能力降低了与给予所述治疗至个体相关的毒性，而没有降低所述治疗预防或治疗疾病的功效。此外，协同作用可以改善试剂预防或治疗疾病的功效。最后，治疗组合（例如，预防剂或治疗剂的组合）的协同作用可以避免或减少与单独使用任一种治疗相关的不利或不希望的副作用。

[0491] 本发明提供的化合物可以与另一种治疗剂组合或交替给予，如抗 -HCV 剂。在联合治疗中，有效剂量的两种或更多种试剂共同给予，而在交替或序贯步骤治疗中，有效剂量的每种试剂连续或顺序地给予。给定的剂量将取决药物的于吸收、失活和排泄率，以及本领域技术人员已知的其他因素。应当指出，剂量值也随着将要缓解的病情的严重程度变化。还应进一步理解的是，对于任何特定的个体，具体剂量方案和时间应该根据个人需要和给予或监督组合物给予的人员的专业判断随着时间调整。

[0492] 已经认识到，在用抗病毒试剂长期治疗后出现了 HCV 的耐药变种。最典型的耐药性发生是由于编码病毒复制中使用的酶的基因突变。通过组合或交替给予化合物与诱导不同于主要药物引起的突变的第二种和可能的第三种抗病毒化合物，可以延长、增加或恢复药物对病毒感染的功疗。可选择地，药代动力学、生物分布或药物的其他参数可以通过这种组合或交替治疗改变。一般而言，联合治疗通常优于交替疗法，因为它对病毒诱发多个同步的应力。

[0493] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物与选自干扰素、利巴韦林、金刚烷胺、白细胞介素、NS3 蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、菲醌、噻唑烷、苯甲酰替苯胺、解旋酶抑制剂、聚合酶抑制剂、核苷酸类似物、胶黏毒素、浅蓝菌素、反义硫代磷酸去氧寡核苷酸、IRES 依赖性翻译的抑制剂和核酶的一种或多种试剂组合。

[0494] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物与 HCV 蛋白酶抑制剂组合，包括但不限于 Medivir HCV 蛋白酶抑制剂 (Medivir/Tobotec) ;ITMN-191(InterMune)、SCH 503034(Schering)、VX950(Vertex) ;WO 98/22496、Attwood 等人，Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999,10,259-273、DE 19914474、WO 98/17679、WO 99/07734 中公开的底物基 NS3 蛋白酶抑制剂 ;非底物基 NS3 蛋白酶抑制剂，如 2,4,6- 三羟基 -3- 硝基 - 苯甲酰胺衍生物 (Sudo 等人，Biochem.Biophys.Res.Commun.1997,238,643-647)、RD3-4082、RD3-4078、SCH 68631 和菲醌 (Chu 等人，Tetrahedron Letters 1996,37,7229-7232) ;SCH351633(Chu等人,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 1999,9,1949-1952) ;Eglin c(一种高效的丝氨酸蛋白酶抑制剂)(Qasim 等人，Biochemistry 1997,36,1598-1607)。

[0495] 用于治疗 HCV 的其他适合的蛋白酶抑制剂包括例如在美国专利号 6,004,933 中公开的那些，其中披露了 HCV 肽链内切酶 2 的一类半胱氨酸蛋白酶抑制剂。

[0496] 额外的丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶抑制剂包括例如以下文献中公开的那些 :Llinàs-Brunet 等人，Bioorg.Med.Chem.Lett.1998,8,1713-1718 ;Steinkühler 等人，Biochemistry 1998,37,8899-8905 ; 美国专利号 :5,538,865、5,990,276、6,143,715、6,265,380、6,323,180、6,329,379、6,410,531、6,420,380、6,534,523、6,608,027,6,642,204、6,653,295、6,727,366、6,838,475、6,846,802、6,867,185、6,869,964、6,872,805、6,878,722、6,908,901、6,911,428、6,995,174、7,012,066、7,041,698、7,091,184、7,169,760、7,176,208、7,208,600 ; 美国专利申请公开号 :2002/0016294、2002/0016442、2002/0032175、2002/0037998、2004/0229777、2005/0090450、2005/0153877、2005/176648、2006/0046956、2007/0021330、2007/0021351、2007/0049536、2007/0054842、2007/0060510、2007/0060565、2007/0072809、2007/0078081、2007/0078122、2007/0093414、2007/0093430、2007/0099825、2007/0099929、2007/0105781、WO 98/17679、WO 98/22496、WO 99/07734、WO 00/09543、WO 00/059929、WO 02/060926、WO 02/08187、WO 02/008251、WO 02/008256、WO 02/08198、WO 02/48116、WO 02/48157、WO 02/48172、WO 02/60926、WO 03/053349、WO 03/064416、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 03/066103、WO 03/099274、WO 03/099316、WO2004/032827、WO 2004/043339、WO 2005/037214、WO 2005/037860、WO2006/000085、WO 2006/119061、WO 2006/122188、WO 2007/001406、WO2007/014925、WO 2007/014926、WO 2007/015824、和 WO

2007/056120。

[0497] 其他蛋白酶抑制剂包括噻唑烷衍生物，如 RD-1-6250、RD46205 和 RD46193，其在利用 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物的反相 HPLC 分析中表现出相关的抑制 (Sudo 等人，Antiviral Research 1996,32,9-18)；噻唑烷和苯甲酰替苯胺，Kakiuchi 等人，FEBS Lett.1998,421,217-220；Takeshita等人，Analytical Biochemistry 1997,247,242-246。

[0498] 适合的解旋酶抑制剂包括但不限于美国专利号 5,633,358 和 WO 97/36554 中公开的那些。

[0499] 适合的核苷酸聚合酶抑制剂包括但不限于胶黏毒素 (Ferrari 等人，Journalof Virology 1999,73,1649-1654) 和天然产物浅蓝菌素 (Lohmann 等人，Virology1998,249,108-118)。

[0500] 适合的干扰 RNA(iRNA) 基抗病毒药物包括但不限于短干扰 RNA(siRNA) 基抗病毒药物，如 Sirna-034 和 WO/03/070750、WO 2005/012525 和美国专利公开号 2004/0209831 中记载的那些。

[0501] 与 HCV 病毒的 5′ 非编码区 (NCR) 的序列延伸互补的适合的反义硫代磷酸去氧寡核苷酸 (S-ODN) 包括但不限于在 Alt 等人，Hepatology 1995,22,707-717 中记载的那些以及包括 NCR 的 3′ 端的核苷酸 326-348 和位于 HCV RNA 的核心编码区域中的核苷酸 371-388(Alt 等人，Archives of Virology 1997,142,589-599；Galderisi 等人，Journal of Celluular Physiology 1999,181,251-257)。

[0502] IRES 依赖性翻译的适合的抑制剂包括但不限于日本专利公开号：JP08268890 和 JP 10101591 中记载的那些。

[0503] 适合的核酶包括例如美国专利号 6,043,077、5,869,253 和 5,610,054 中记载的那些。

[0504] 适合的核苷类似物包括但不限于以下文献中记载的化合物：美国专利号：6,660,721、6,777,395、6,784,166、6,846,810、6,927,291、7,094,770、7,105,499、7,125,855 和 7,202,224；美国专利公开号 2004/0121980、2005/0009737、2005/0038240；和 2006/0040890、WO 99/43691、WO 01/32153、WO 01/60315、WO 01/79246、WO 01/90121、WO 01/92282、WO 02/18404、WO 02/32920、WO 02/48165、WO 02/057425、WO 02/057287、WO 2004/002422、WO2004/002999 和 WO 2004/003000。

[0505] 可用作第二种试剂的其他多种化合物包括例如 1- 氨基 - 烷基环己烷（美国专利号 6,034,134)、烷基脂类（美国专利号 5,922,757)、维生素 E 和其他抗氧化剂（美国专利号 5,922,757)、角鲨烯、金刚烷胺、胆汁酸（美国专利号 5,846,964)、N-(膦乙酰基)-1- 天冬氨酸（美国专利号 5,830,905)、苯二甲酰胺（美国专利号 5,633,388)、多聚腺苷酸衍生物（美国专利号 5,496,546)、2′ ,3′ - 双脱氧肌苷（美国专利号 5,026,687)、苯并咪唑（美国专利号 5,891,874)、植物提取物（美国专利号 5,725,859、5,837,257、和 6,056,961) 和哌啶（美国专利号 5,830,905)。

[0506] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与抗丙型肝炎病毒干扰素组合或交替给予，包括但不限于 INTRON® A(干扰素 α-2b) 和 PEGASYS® (Peg 干扰素 α-2a)；ROFERON® A(重组干扰素 α-2a)、INFERGEN®(干扰素 alfacon-1) 和 PEG-INTRON®（聚乙二醇化的干扰素 α-2b)。在一个实施方案中，抗丙型肝炎病毒干扰素

是 INFERGEN®、IL-29(PEG- 干扰素 λ)、R7025(Maxy-α)、BELEROFON®、口服干扰素 α、BLX-883(LOCTERON®)、σ 干扰素、MULTIFERON®、水母体干扰素、ALBUFERON®或 REBIF®。

[0507] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与抗丙型肝炎病毒聚合酶抑制剂组合或交替给予，如利巴韦林、viramidine、NM 283(valopicitabine)、PSI-6130、R1626、HCV-796 或 R7128。

[0508] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与利巴韦林和抗丙型肝炎病毒干扰素组合给予，如 INTRON®A(干扰素 α-2b)、PEGASYS®(Peg 干扰素 α-2a)、ROFERON®A(重组干扰素 α-2a)、INFERGEN®(干扰素 alfacon-1) 和 PEG-INTRON®(聚乙二醇化的干扰素 α-2b)。

[0509] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与抗丙型肝炎病毒蛋白酶抑制剂组合或交替给予，如 ITMN-191、SCH 503034、VX950(telaprevir) 或 Medivir HCV 蛋白酶抑制剂。

[0510] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与抗丙型肝炎病毒疫苗组合或交替给予，包括但不限于 TG4040、PEVIPRO™、CGI-5005、HCV/MF59、GV1001、IC41 和 INNO0101(E1)。

[0511] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与抗丙型肝炎病毒单克隆抗体组合或交替给予，如 AB68 或 XTL-6865(原来的 HepX-C)；或与抗丙型肝炎病毒多克隆抗体组合或交替给予，如 cicavir。

[0512] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与抗丙型肝炎病毒免疫调节剂组合或交替给予，如 ZADAXIN®(thymalfasin)、NOV-205 或 oglufanide。

[0513] 在某些实施方案中，本发明提供的一种或多种化合物与以下药物组合或交替给予：NEXA V AR®、多柔比星、PI-88、金刚烷胺、JBK-122、VGX-410C、MX-3253(celgosivir)、SUVUS®(BIVN-401 或 virostat)、PF-03491390(原来的 IDN-6556)、G126270、UT-231B、DEBIO-025、EMZ702、ACH-0137171、MitoQ、ANA975、AVI-4065、bavituximab(tarvacin)、ALINIA®(硝唑尼特) 或 PYN 17。

[0514] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种类固醇药物组合，包括但不限于醛固酮、倍氯米松、倍他米松、醋酸去氧皮质酮、氟氢可的松、氢化可的松(皮质醇)、泼尼松龙、泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松和去炎松。

[0515] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗菌剂组合，包括但不限于氨基羟丁基卡那霉素、阿莫西林、氨苄青霉素、肿凡纳明、阿奇霉素、氨曲南、阿洛西林、杆菌肽、羧苄青霉素、头孢克罗、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢地尼、头孢托仑酯、头孢吡肟、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、氯霉素、西司他丁、环丙沙星、克拉霉素、克林霉素、氯唑西林、粘菌素、达福普汀、美环素、双氯西林、地红霉素、强力霉素、红霉素、恩诺沙星、艾他培南、乙胺丁醇、氟氯西林、磷霉素、呋喃唑酮、加替沙星、格尔德霉素、庆大霉素、除莠霉素、亚胺培南、异烟肼、卡那霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、洛美沙星、氯碳头孢、磺胺米隆、莫西沙星、美罗培南、甲硝唑、美洛西林、米诺环素、莫匹罗星、萘夫西林、新霉素、奈替米星、呋喃妥因、诺氟沙星、氧氟沙星、土霉素、青霉素、哌拉西林、平板霉素、多粘菌素 B、prontocil、吡嗪酰胺、quinupristine、利福平、罗红霉素、大观霉素、链霉

素、磺乙酰胺、磺胺甲噻二唑、磺胺甲噁唑、替考拉宁、泰利霉素、四环素、替卡西林、妥布霉素、甲氧苄啶、竹桃霉素、曲氟沙星和万古霉素。

[0516] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗真菌剂组合，包括但不限于阿莫罗芬、两性霉素 B、阿尼芬净、联苯苄唑、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吲酮胺、克霉唑、益康唑、芬替康唑、菲利平、氟康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬净、咪康唑、萘替芬、纳他霉素、制霉菌素、奥昔康唑、福康唑、泊沙康唑、利福霉素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑和伏立康唑。

[0517] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗凝血剂组合，包括但不限于醋硝香豆素、阿加曲班、比伐卢定、来匹卢定、fondaparinux、肝素、苯茚二酮、华法林和希美加群。

[0518] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种溶栓剂组合，包括但不限于阿尼普酶、瑞替普酶、t-PA（阿替普酶活化酶）、链激酶、替奈普酶和尿激酶。

[0519] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种非甾体抗炎剂组合，包括但不限于醋氯芬酸、阿西美、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来昔布、水杨酸胆碱镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、faisl胺、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、鲁米昔布、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、甲基水杨酸、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗、帕瑞昔布、保泰松、炎痛喜康、水杨基水杨酸、舒林酸、苯磺唑酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美汀。

[0520] 在某些实施方案中，本发明提供的化合物可以与本领域中已知的一种或多种抗血小板剂组合，包括但不限于阿昔单抗、西洛他唑、氯吡格雷、潘生丁、噻氯匹定和替罗非班。

[0521] 本发明提供的化合物也可以与其他类化合物组合给予，包括但不限于内皮素转化酶 (ECE) 抑制剂，如磷氨米酮；血栓素受体拮抗剂，如伊非曲班；钾通道开放剂；凝血酶抑制剂，如水蛭素；生长因子抑制剂，如 PDGF 活性调节剂；血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂；抗血小板剂，如 GPIIb/IIIa 阻滞剂（例如，阿昔单抗、依非巴特和替罗非班）、P2Y(AC) 拮抗剂（例如，氯吡格雷、噻氯匹定和 CS-747）和阿司匹林；抗凝血剂，如华法林；低分子量肝素，如依诺肝素；因子 VIIa 抑制剂和因子 Xa 抑制剂；肾素抑制剂；中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂；血管肽酶抑制剂（双 NEP-ACE 抑制剂），如 omapatrilat 和 gemopatrilat；HMG CoA 还原酶抑制剂，如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104（又名，伊伐他汀、尼伐他汀或 nisbastatin）和 ZD-4522（也称为罗苏伐他汀、atavastatin 或 visastatin）；角鲨烯合成酶抑制剂；贝特类；胆汁酸螯合剂，如 questran；尼亚新；抗动脉粥样硬化剂，如 ACAT 抑制剂；MTP 抑制剂；钙通道阻滞剂，如苯磺酸氨氯地平；钾通道激活剂；α - 肾上腺素能药物；β - 肾上腺素能药物，如卡维地洛和美托洛尔；抗心律失常药；利尿剂，如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟甲噻、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯甲噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、腹安酸、莫唑胺、bumetanide、氨苯喋啶、阿米洛利和安体舒通；溶栓剂，如组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、重组 tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和苯甲酰纤溶酶原激酶激活物 (APSAC)；抗糖尿病药物，如双胍类（例如，二甲双胍）、葡萄糖苷酶抑制剂（例如，阿卡波糖）、胰岛素、meglitinides（例如，瑞格列奈）、磺脲类（例如，格列美脲、格列苯和格

列吡嗪）、噻唑烷二酮类（例如，曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮）和 PPAR-γ 激动剂；盐皮质激素受体拮抗剂，如螺内酯和醛固酮；生长激素促分泌素受体；aP2 抑制剂；磷酸二酯酶抑制剂，如 PDE III 抑制剂（例如，西洛他唑）和 PDE V 抑制剂（例如，西地那非、他达拉非和伐地那非）；蛋白酪氨酸激酶抑制剂；抗炎药；抗增生药，如甲氨蝶呤、FK506（他克莫司）、霉酚酸酯；化疗药剂；免疫抑制剂；抗癌药物和细胞毒素药物（例如，烷化剂，如氮芥、烷基磺酸盐、亚硝基脲、环乙亚胺和三氮烯）；抗代谢药物，如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物；抗生素，如蒽环类抗生素、博来霉素、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素；酶，如 L- 天冬酰胺酶；法尼基蛋白转移酶抑制剂；激素剂，如糖皮质激素（例如，可的松）、雌激素 / 抗雌激素、雄激素 / 抗雄激素、孕激素和促黄体激素释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽；微管干扰素剂，如 ecteinascidin；微管稳定剂，如紫杉醇、多西紫杉醇和埃博霉素 A-F；植物衍生产物，如长春花生物碱、鬼臼素和紫杉醇；和拓扑异构酶抑制剂；异戊烯基蛋白转移酶抑制剂；环孢菌素；类固醇，如强的松和地塞米松；抗细胞毒素药物，如硫唑嘌呤和环磷酰胺；TNF-α 抑制剂，如替尼达普；抗 TNF 抗体或可溶性 TNF 受体，如依那西普、雷帕霉素和来氟米特；环氧合酶 -2(COX-2) 抑制剂，如塞来昔布和罗非昔布；以及其他试剂，例如，羟基脲、卡巴肼、米托坦、六甲基三聚氰胺、金化合物、铂配合物（如顺铂、赛特铂和卡铂）。

[0522] 在某些实施方案中，本发明提供的药物组合物还包括如本文所述的第二种抗病毒剂。在一个实施方案中，第二种抗病毒剂选自干扰素、利巴韦林、白细胞介素、NS3 蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、菲醌、噻唑烷、苯甲酰替苯胺、解旋酶抑制剂、聚合酶抑制剂、核苷酸类似物、胶黏毒素、浅蓝菌素、反义硫代磷酸去氧寡核苷酸、IRES- 依赖性翻译的抑制剂和核酶。在另一种实施方案中，第二种抗病毒剂是干扰素。在另一个实施方案中，所述干扰素选自聚乙二醇化的干扰素 α 2a、干扰素 α -1、天然干扰素、ALBUFERON ®、干扰素 β -1a、σ 干扰素、干扰素 α、干扰素 γ、干扰素 τ、干扰素 δ 和干扰素 γ -1b。

[0523] 本发明提供的化合物也可以使用本领域技术人员公知的包装材料作为制造品提供。参见，例如，美国专利号 5,323,907、5,052,558 和 5,033,252。药物包装材料的例子包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器以及适于给予和治疗的选定制剂和预期模式的任何包装材料。

[0524] 本发明也提供试剂盒，当由医生使用时，可以简化将适量的活性成分给予至个体。在某些实施方案中，本发明提供的试剂盒包括容器和本发明提供的化合物的剂型，包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0525] 在某些实施方案中，试剂盒包括含有本发明提供的化合物（包括单一对映体、外消旋混合物或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药）的剂型的容器，在容器中含有一种或多种本发明所述的其他治疗剂。

[0526] 本发明提供的试剂盒可以进一步包括用来给予活性成分的装置。所述装置的例子包括但不限于注射器、无针头注射器滴包、贴片和吸入器。本发明提供的试剂盒还可以包括给予活性成分的避孕套。

[0527] 本发明提供的试剂盒可以进一步包括可用于给予一种或多种活性成分的药学上可接受的介质。例如，如果以活性成分必须重构而胃肠外给予的固体形式提供，试剂盒可以包括活性成分可以在其中溶解的适合介质的密封容器，形成适于胃肠外给予的无颗粒消毒溶液。药学上可接受的介质的例子包括但不限于：水性介质，包括但不限于美国药典注射用

水、氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液；水混溶性介质，包括但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；和非水性介质，包括但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0528] 通过以下非限制实施例将进一步理解本发明内容。

实施例

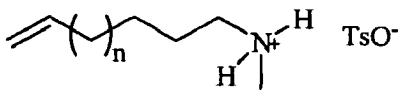
[0529] 本文中所用的，这些方法、方案和实施例中的符号和约定，不论是否是具体定义的缩写，均与当代科学文献中所采用的那些一致，例如，the Journal of the American Chemical Society 或 the Journal of Biological Chemistry。具体来说，但不限于此，以下缩写可用于实施例和整个说明书中：g（克）；mg（毫克）；mL（毫升）；μL（微升）；mM（毫摩尔）；μM（微摩尔）；Hz（赫兹）；MHz（兆赫）；mmol（毫摩尔）；eq.（当量）；hr（小时）；min（分钟）；MS（质谱）；NMR（核磁共振）；ESI（电喷雾电离）；ACN（乙腈）；$CDCl_3$（氘代氯仿）；DCE（二氯乙烷）；DCM（二氯甲烷）；DMF（N，N-二甲基甲酰胺）；DMSO（二甲亚砜）；DMSO-d_6（氘代二甲亚砜）；EtOAc（乙酸乙酯）；MeOH（甲醇）；THF（四氢呋喃）；DIPEA（N，N-二异丙基乙基胺）；TEA（三乙胺）；DBU（1，8-二氮杂双环[5，4，0]十一-7-烯）；CDI（羰基二咪唑）；EDCI 或 EDC（N′-乙基-N-（3-二甲基氨基丙基）-碳二亚胺）；P_2O_5（五氧化二磷）；TBAF（四丁基氯化铵）；TBTU（O-（苯并三唑-1-基）-N，N，N′，N′-四甲基脲四氟硼酸酯）；Me（甲基）；Et（乙基）；iPr（异丙基）；tBu（叔丁基）；Boc（叔丁氧羰基）；Bn（苄基）；PMB（对甲氧基苄基）；TsO（对甲苯磺酸酯）；DEAD（二乙基偶氮二羧酸酯）；DIAD（二异丙基偶氮二羧酸酯）；PPh_3（三苯基胺）；PNBA（对硝基苯甲酸）；PNB（对硝基苯甲酰基）；和 Zhan IB 催化剂（（1，3-二均三甲苯基咪唑烷-2-基）（5-（N，N-二甲基氨磺酰基）-2-异丙氧基苄叉基）氯化钌（V））。

[0530] 对于下面的所有实施例，可以利用本领域技术人员已知的标准处理和纯化方法。除非另有说明，所有的温度以℃（摄氏度）表达。除非另有说明，所有反应均在室温下进行。方案 4 ～ 18 中示出的合成方法是为了通过使用具体实例来举例说明适用的化学方法，而不意味本发明的公开范围。

[0531] 实施例 1

[0532] 制备 N-甲基-ω-烯基-1-胺甲苯磺酸盐 32

[0533]



[0534] 32a：n = 0

[0535] 32b：n = 1

[0536] 32c：n = 2

[0537] 合成 N-甲基-ω-烯基-1-胺甲苯磺酸盐 32 示于方案 5。

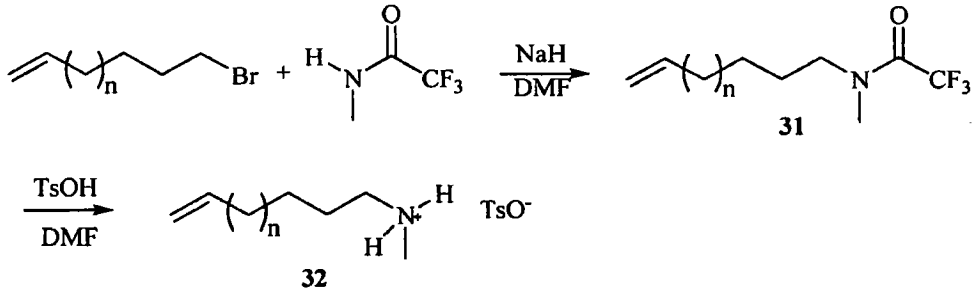
[0538] 步骤 A：制备 2，2，2-三氟-N-（己-5-烯基）-N-甲基乙酰胺 31a。在氮气中将氢化钠（60％分散体，矿物油中，31.5g，1.28eq.）缓慢加到 N-甲基-2，2，2-三氟乙酰胺（100g，1.28eq.）的 DMF（500mL）的 0℃溶液中。反应混合物在 0℃下搅拌 90min，然后在 45min 内滴加 6-溴-1-己烯（100g，1eq.）。反应混合物升至室温，在室温下搅拌 3 天。反应混合物

然后倒入水中，用 EtOAc 萃取三次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物通过硅胶快速色谱纯化，生成化合物 31a，无色油，56％产率。

[0539] ^{1}H NMR(DMSO-d_6，400MHz) δ 1.27-1.38(m，2H)，1.48-1.60(m，2H)，2.00-2.06(m，2H)，2.93-3.07(2m，3H)，3.35-3.40(m，2H)，4.92-5.04(m，2H)，5.73-5.83(m，1H)。

[0540] 方案 5

[0541]



[0542] 步骤 B：N- 甲基己 -5- 烯 -1- 胺甲苯磺酸盐 32a。在室温下，化合物 31a(71.88g，1eq.) 和对甲苯磺酸 (74.4g，1.2eq.) 溶解在 MeOH(640mL) 中。反应混合物回流 7 天。然后真空除去溶剂，残余物在丙酮中重结晶。过滤分离产物，用 P_2O_5 干燥，得到化合物 32a，白色粉末，76％产率。

[0543] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 1.38(q，J = 7.76Hz，2H)，1.71(q，J = 7.76Hz，2H)，1.99(q，J = 6.98Hz，2H)，2.38(s，3H)，2.70(t，J = 5.17Hz，3H)，2.87-2.93(m，2H)，4.92-4.99(m，2H)，5.67-5.73(m，1H)，7.20(d，J = 7.76Hz，2H)，7.75(d，J = 7.76Hz，2H)，8.62(br s，2H)。

[0544] 步骤 C：N- 甲基庚 -5- 烯 -1- 胺甲苯磺酸盐 32b。根据合成化合物 32a 所述的过程，从 7- 溴 - 庚烯合成化合物 32b，白色固体，定量产率。

[0545] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 1.38(q，J = 7.76Hz，2H)，1.71(q，J = 7.76Hz，2H)，1.80(q，J = 6.98Hz，2H)，1.99(q，J = 6.98Hz，2H)，2.38(s，3H)，2.70(t，J = 5.17Hz，3H)，2.87-2.93(m，2H)，4.92-4.99(m，2H)，5.67-5.73(m，1H)，7.20(d，J = 7.76Hz，2H)，7.75(d，J = 7.76Hz，2H)，8.62(br s，2H)。

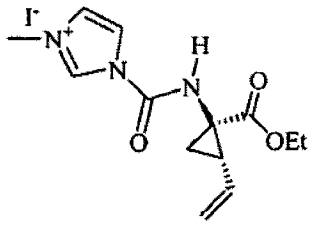
[0546] 步骤 D：N- 甲基辛 -5- 烯 -1- 胺甲苯磺酸盐 32c。根据合成化合物 32a 所述的过程，从 7- 溴 - 辛烯合成化合物 32c，白色粉末，定量产率。

[0547] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 1.38(q，J = 7.76Hz，2H)，1.71(q，J = 7.76Hz，2H)，1.80(q，J = 6.98Hz，2H)，1.90(q，J = 6.9Hz，2H)，1.99(q，J = 6.98Hz，2H)，2.38(s，3H)，2.70(t，J = 5.17Hz，3H)，2.87-2.93(m，2H)，4.92-4.99(m，2H)，5.67-5.73(m，1H)，7.20(d，J = 1.16Hz，2H)，7.75(d，J = 7.76Hz，2H)，8.62(brs，2H)。

[0548] 实施例 2

[0549] 制备 1-((1R，2S)-1-(乙氧基羰基)-2- 乙烯基环丙基氨基甲酰基)-3- 甲基 -1H- 咪唑 -3- 鎓碘化物

[0550]

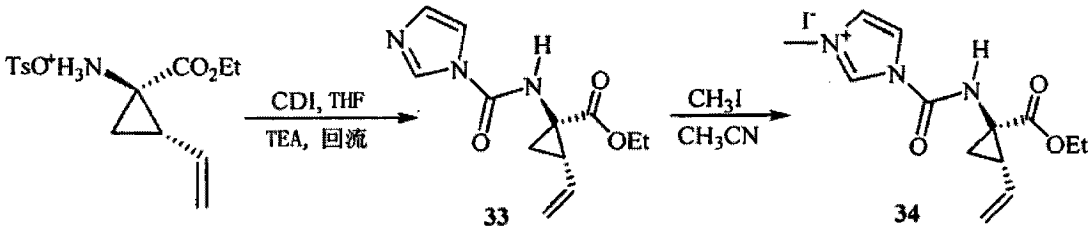


34

[0551] 合成 1-((1R,2S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙烯基环丙基-氨基甲酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物 34 示于方案 6。

[0552] 方案 6

[0553]



[0554] 步骤 A:制备 (1R,2S)-1-(1H-咪唑-1-甲酰氨基)-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯 33。在氮气中,将 (1R,2S)-乙基 1-氨基-2-乙烯基环丙烷甲酸酯甲苯磺酸盐 (5g,1eq.) 和 CDI(2.7g,1.1eq.) 溶解在含有 TEA(2.3mL,1.1eq.) 的 THF(50mL) 中。然后反应混合物回流过夜。减压除去溶剂。残余物溶解在 DCM 中,用水洗涤两次。有机层用硫酸钠干燥,然后浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物 33,淡黄色油,70%产率。

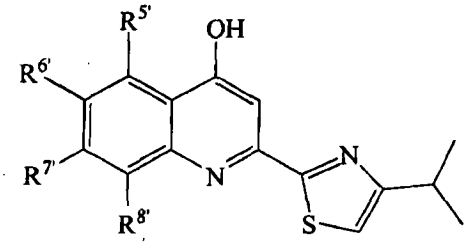
[0555] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ 1.13(t, J = 7.11Hz,3H),1.54(dd, J = 5.43 和 9.57Hz,1H),1.74(dd,J = 5.43 和 8.28Hz,1H),2.35(q,J = 8.54Hz,1H),4.08-4.13(q,J = 7.11Hz,2H),5.13-5.16(dd,J = 10.41 和 1.84Hz,1H),5.32-5.36(dd,J = 17.13 和 1.73Hz,1H),5.63-5.71(m,1H),7.02(s,1H)$_5$7.65(s,1H),8.23(s,1H),9.31(s,1H);MS(ESI$^+$):m/z = 250.2(MH$^+$)。

[0556] 步骤 B:制备 1-((1R,2S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙烯基环丙基-氨基甲酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物 34。在氮气中,将碘甲烷 (1.9mL,4eq.) 加到化合物 33(2g,1eq.) 的 ACN(16mL) 溶液中。反应混合物在室温下搅拌 2hr。减压除去溶剂,生成化合物 34,黄色油,未进一步纯化直接用在下一步中。

[0557] 实施例 3

[0558] 制备 2-(4-异丙基噻唑-2-基)-取代的喹啉-4-醇 43

[0559]



[0560] 43a:$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0561] 43b:$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0562] 43c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0563] 43d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0564] 43e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0565] 43f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0566] 43g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0567] 43h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[0568] 合成化合物 43 示于方案 7 ～ 9,其中化合物 39 ～ 42 和 45 ～ 47 中的 $R^{5'}$ 、$R^{6'}$ 、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 与化合物 43 中的定义相同。

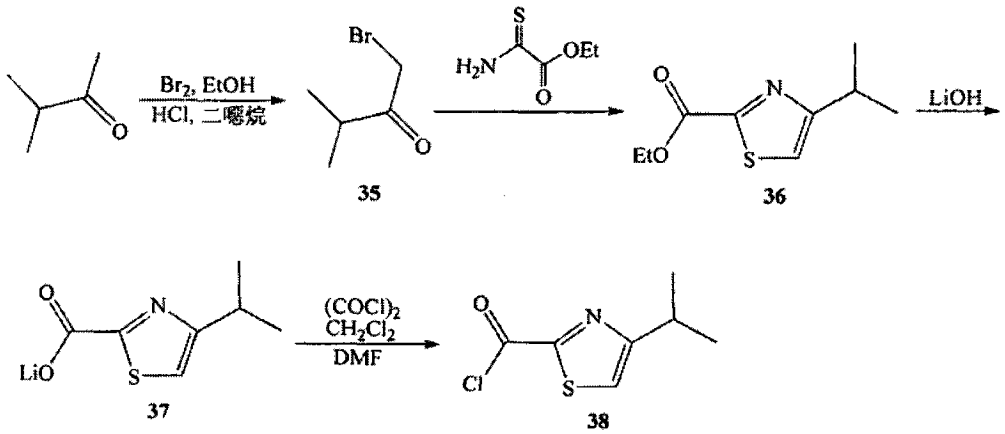
[0569] 方法 1 :

[0570] 步骤 A :制备 1- 溴 -3- 甲基丁 -2- 酮 35。在氮气中,在 30min 内,0℃下向 3- 甲基 -2- 丁酮 (40.7g,1eq.) 的乙醇 (391mL) 溶液中加入溴化物 (62.4g,0.83eq.)。反应混合物在 0℃下搅拌 4hr,然后用 1M 偏亚硫酸氢钠水溶液 (100mL) 猝灭,用石油醚萃取 (750mL)。有机层用水洗涤两次 (100mL),用冷的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,然后减压浓缩。产物通过真空蒸馏纯化,生成化合物 35,无色油,42% 产率。

[0571] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) :δ 1.17(d, J = 6.98Hz,6H),2.99(m, J = 6.98Hz,1H),3.99(s,2H)。

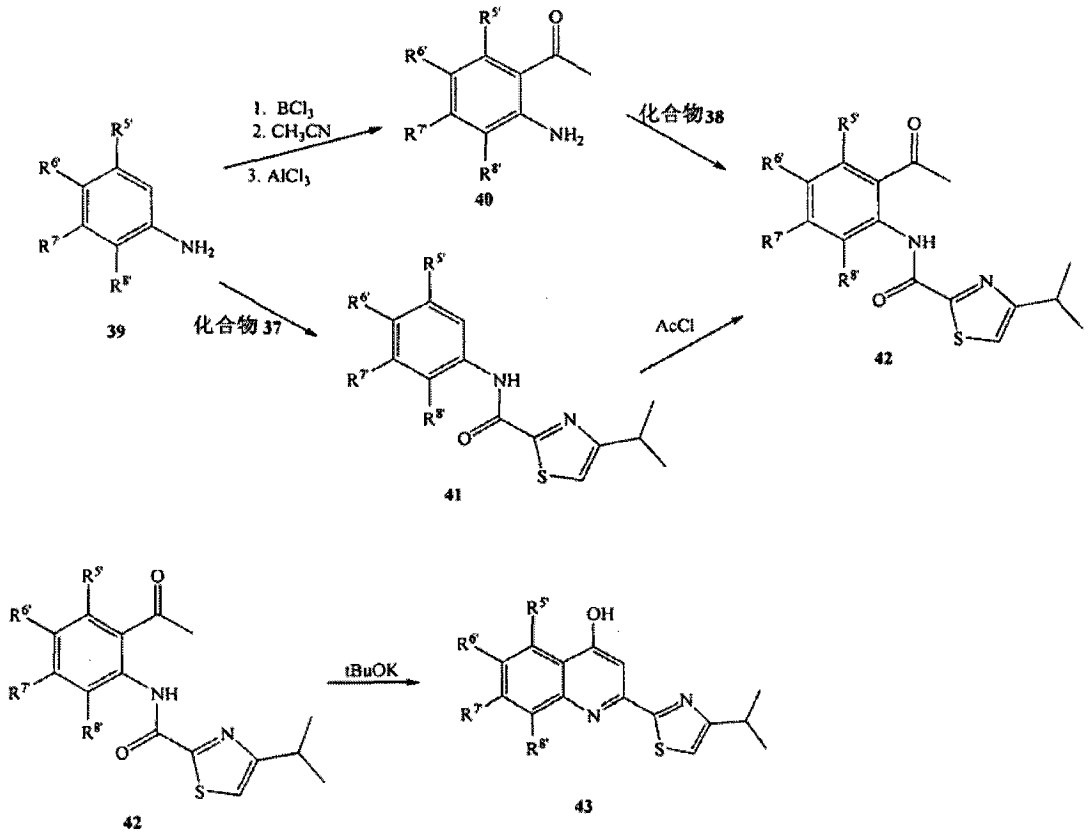
[0572] 方案 7

[0573]



[0574] 方案 8

[0575]



[0576] 步骤B:制备4-异丙基噻唑-2-甲酸乙酯36。将化合物35(3.5g,1.25eq.)和硫代草酰胺乙酯(2.3g,1eq.)的乙醇(40mL)溶液加热到80℃保持6hr,然后冷却到0℃。反应混合物用水和EtOAc稀释,然后用NH_3(28%)中和到pH 7。水层用EtOAc萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,然后减压除去。残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物36,黄色油,定量产率。

[0577] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ 1.25(d,J = 6.73Hz,6H),1.31(t,J = 7.24Hz,3H),3.11(hep,J = 6.73Hz,1H),4.35(q,J = 7.24Hz,2H),7.72(s,1H)。

[0578] 步骤C:制备4-异丙基噻唑-2-甲酸锂盐37。向化合物36(26g,1eq.)的MeOH(78mL)和THF(260mL)混合物的溶液中,加入氢氧化锂(2.8g,0.9eq.)。反应混合物在室温下搅拌过夜。然后减压除去溶剂。残余物用石油醚(500mL)研磨,过滤,用石油醚洗涤,真空干燥,生成化合物37,米黄色固体,56%产率。

[0579] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ 1.21(d,J = 6.73Hz,6H),2.95(hep,J = 6.73Hz,1H),7.19(s,1H)。

[0580] 步骤D:制备4-异丙基噻唑-2-羰基氯38。在氮气中,在0℃下,将草酰氯(2.9g,1.5eq.)滴加到化合物37(1.8g,1eq.)的DCM(25mL)和DMF(50μL)的悬浮液中。反应混合物在0℃下搅拌30min,然后在室温下再搅拌90min。通过过滤从反应混合物中除去氯化锂盐。然后减压除去溶剂,得到化合物38,黄色油,定量产率,保存在氮气中,未进一步纯化直接用在下一步中。

[0581] 步骤E:制备1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)乙酮40a。在氮气中,在0-5℃下1hr内将三氯硼烷(1M)的DCM(82mL,1eq.)溶液滴加到间茴香胺39a(10g,1eq.)的甲苯(56mL)溶液中。在0℃下搅拌10min后,加入ACN(5.2mL,1.20eq.)。反应混合物在0℃下再搅拌1hr后,在0℃下加入氯化铝(III)(11.9g,1.1eq.)。反应混合物在50℃下搅拌16hr。然后,反

应混合物冷却到0℃，在10min内加入丙-2-醇(38mL)，然后在30min内加入水(110mL)。反应混合物加热到50℃保持3hr。冷却到0℃，加入氢氧化钠水溶液(25%)。水层用甲苯(100mL)萃取。合并有机层，用NaOH(25%)、盐水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂，生成化合物40a，黄色固体，63%产率。

[0582] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 2.52(s，3H)，3.80(s，3H)，6.07(d，J = 2.43，1H)，6.23(dd，J = 2.43和8.98Hz，1H)，6.43(br s，2H)，7.63(d，J = 8.98Hz)。

[0583] 步骤F：制备1-(2-氨基-3-甲基-4-甲氧基苯基)乙酮40b。按制备化合物40a所述的过程，从3-甲氧基-2-甲基苯胺39b合成化合物40b，黄色固体，23%产率。

[0584] MS(ESI，EI^+)：m/z = 180(MH^+)。

[0585] 步骤G：制备1-(2-氨基-4-氯-5-甲氧基-苯基)-乙酮40g。按制备化合物40a所述的过程，从3-氯-4-甲氧基-苯胺39g合成化合物40g，棕色固体，50%产率。

[0586] MS(ESI，EI^+)：m/z = 200(MH^+)。

[0587] 步骤H：制备N-(3，5-二甲氧基-苯基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺41e。在氮气中，向化合物37(1.38g，7.8mmol)的DCM(50mL)的搅拌溶液中加入草酰氯(1.16g，9.1mmol)。反应混合物在室温下搅拌90min。在氮气中过滤溶液，用DCM洗涤。减压浓缩滤液，残余物溶解在二噁烷(20mL)中。滴加3，5-二甲氧基苯胺(1g，6.5mmol)的二噁烷(9mL)溶液。反应混合物在室温下搅拌90min。减压除去溶剂，粗物质通过硅胶色谱纯化(EtOAc/DCM)，生成化合物41e，白色固体，90%产率。

[0588] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 1.35(s，3H)，1.37(s，3H)，3.14-3.17(m，1H)，3.82(s，6H)，6.30(brs，1H)，6.97(d，J = 2.30Hz，2H)，7.19(s，1H)；MS(ESI，EI^+)m/z = 307(MH^+)。

[0589] 步骤I：制备N-(2-乙酰基-5-甲氧基苯基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺42a。在氮气中，在0℃下将化合物40a(3g，1eq.)的1，4-二噁烷(30mL)的溶液加到化合物38(4.1g，1.2eq.)的1，4-二噁烷的溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化，生成化合物，米黄色固体42a，75%产率。

[0590] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ (ppm)1.43(d，J = 6.98Hz，6H)，2.65(s，3H)，3.26(hep，J = 6.98Hz，1H)，3.92(s，3H)，6.69(dd，J = 2.59和8.80Hz，1H)，7.2(d，J = 0.84，1H)，7.87(d，J = 8.9Hz，1H)，8.58(d，J = 2.59Hz，1H)，13.5(br s，1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 319(MH^+)。

[0591] 步骤J：制备N-(6-乙酰基-2-甲基-3-甲氧基苯基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺42b。按制备化合物42a所述的过程，从化合物40b和化合物38合成化合物42b，米黄色固体，66%产率。

[0592] MS(ESI，EI^+)：m/z = 333(MH^+)。

[0593] 步骤K：制备N-(6-乙酰基-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺42c。按制备化合物42a所述的过程，从1-(2-氨基-3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮和化合物38合成化合物42c，米黄色固体，84%产率。

[0594] MS(ESI，EI^+)：m/z = 337(MH^+)。

[0595] 步骤L：制备N-(6-乙酰基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺42d。按制备化合物42a所述的过程，从1-(2-氨基-3-氯-4-甲氧基苯基)乙酮和化合物38合成化合物42d，米黄色固体，80%产率。

[0596] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ (ppm)1.47(s,3H),1.48(s,3H),2.57(s,3H),3.34-3.41(quint, J = 6.90Hz,1H),3.98(s,3H),6.86(d, J = 8.48Hz,1H),7.64(d, J = 8.48Hz,1H),8.07(s,1H) ;MS(ESI,EI)m/z = 351(MH) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 353(MH^+)。

[0597] 步骤M:制备N-(2-乙酰基-3,5-二甲氧基-苯基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺42e。在0℃下向Et_2AlCl(1.61g,12.04mmol)的DCM的悬浮液中加入乙酰氯(630mg,8.02mmol)。混合物在0℃下搅拌30min。然后加入化合物41e(1.23g,4.01mmol),反应混合物在80℃下搅拌90min。反应倒入冰中,加入DCM。分离有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化(EtOAc/DCM),生成化合物42e,白色固体,82%产率。

[0598] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.41(s,3H),1.43(s,3H),2.63(s,3H),3.20-3.27(m,1H),3.89(s,3H),3.90(s,3H),6.27(d, J = 2.30,1H),7.19(s,1H),8.12(d, J = 2.30Hz,1H)。

[0599] 步骤N:制备N-(6-乙酰基-3-氯-4-甲氧基苯基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺42g。按制备化合物42a所述的过程,从化合物38和40g合成化合物42g,米黄色固体,69%产率。

[0600] MS(ESI,EI^+) :m/z = 354(MH^+)。

[0601] 步骤O:制备2-(4-异丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇43a。在氮气中向化合物42a(4.312g,1eq.)的tBuOH(60mL)的溶液中加入叔丁醇钾(3.8g,2.5eq.)。混合物在70℃下搅拌16hr,然后冷却到0℃,用MeOH(10mL)和乙酸(2.5mL)猝灭。减压除去溶剂,残余物在MeOH/水混合物中研磨,过滤分离,用ACN洗涤,然后用石油醚洗涤,生成化合物43a,黄色固体,71%产率。

[0602] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz) :δ 1.32(d, J-6.98Hz,6H),3.14(m,1H),3.89(s,3H),7.06(br s,1H),7.50-7.66(m,3H),8(d,J=9.05Hz,1H),11.62(br s,1H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 301(MH^+)。

[0603] 步骤P:制备2-(4-异丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基喹啉-4-醇43b。按制备化合物43a所述的过程,从化合物42b合成化合物43b,黄色固体,60%产率。

[0604] MS(ESI,EI^+) :m/z = 315(MH^+)。

[0605] 步骤Q:制备2-(4-异丙基噻唑-2-基)-8-氟-7-甲氧基喹啉-4-醇43c。按制备化合物43a所述的过程,从化合物42c合成化合物43c,黄色固体,90%产率。

[0606] MS(ESI,EI^+) :m/z = 319(MH^+)。

[0607] 步骤R:制备2-(4-异丙基噻唑-2-基)-5,7-二甲氧基喹啉-4-醇43e。按制备化合物43a所述的过程,从化合物42e合成化合物43e,黄色固体,60%产率。

[0608] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.37(s,3H),1.39(s,3H),3.15-3.22(m,1H),3.95(s,3H),4.05(s,3H),6.45(s,1H),7.03(s,2H),7.62(brs,1H),9.55(s,1H) ;MS(ESI, EI^+) :m/z = 331(MH^+)。

[0609] 步骤S:制备7-氯-2-(4-异丙基噻唑-2-基)-6-甲氧基喹啉-4-醇43g。按制备化合物43a所述的过程,从化合物42g合成化合物43g,黄色固体,70%产率。

[0610] MS(ESI,EI^+) :m/z = 335(MH^+)。

[0611] 步骤T:制备8-溴-7-甲氧基-2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-喹啉-4-醇43h。按制备化合物42a和43a所述和WO 2007014919中的过程合成化合物43h,在此并入其全部

内容作为参考。

[0612] MS(ESI, EI^+) :m/z = 380(MH^+)。

[0613] 方法 B :

[0614] 步骤 AA :制备 4- 异丙基 -2- 三丁基甲锡烷基 - 噻唑 44。在 -78℃下向 4- 异丙基噻唑 (9g,71mmol) 的无水 THF(100mL) 搅拌溶液中加入 nBuLi(40mL,99mmol)。反应搅拌 1hr,温度到达 -40℃。反应混合物冷却到 -78℃,加入三正丁基氯化锡 (23g,71mmol)。反应混合物在室温下搅拌 48hr。加入水,减压蒸发溶剂。残余物在水和 EtOAc 之间分配。有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,生成化合物 44,无色油,55%产率。

[0615] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 0.88-1.62(m,27H),1.40(s,3H),1.42(s,3H),3.17-3.24(m,1H)。

[0616] 步骤 AB :制备 2,4,8- 三氯 -7- 甲氧基喹啉 45d。将 2- 氯 -3- 甲氧基苯胺盐酸盐 39d(15g,1eq.)、丙二酸 (12.06g,1.5eq.) 和三氯氧化磷 (80mL) 的混合物回流 16hr。反应混合物缓慢倒入水中,用 DCM 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩。粗物质在硅胶垫上纯化,用 DCM 洗脱,生成化合物 45d,白色固体,74%产率。

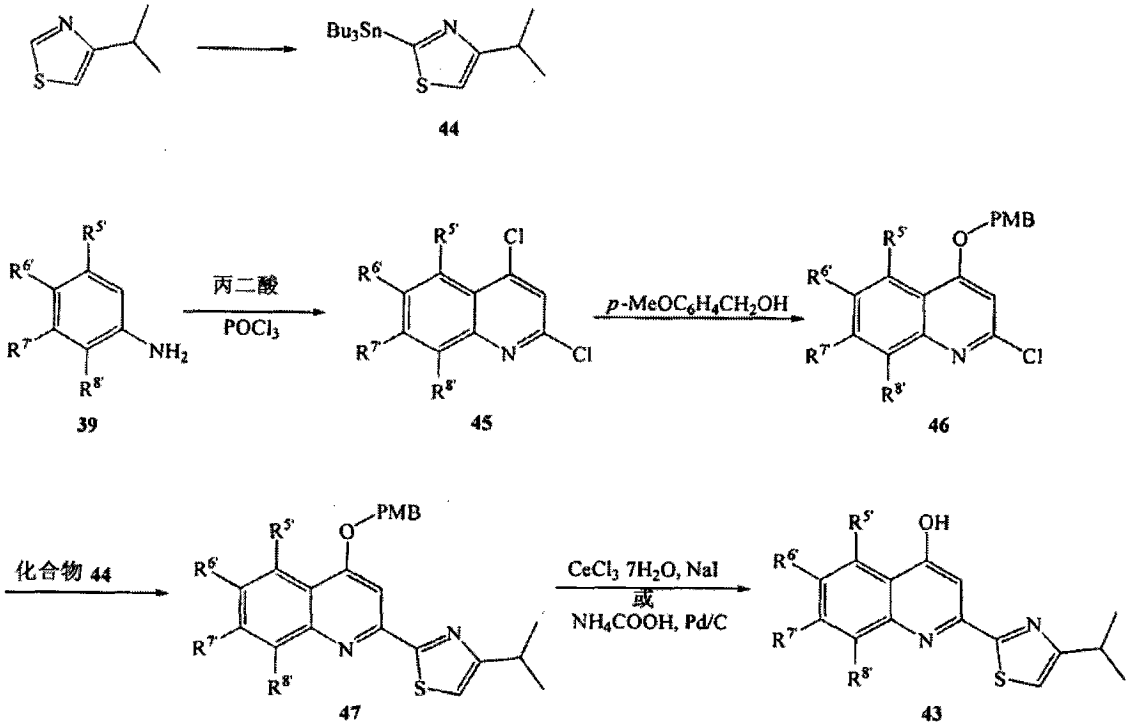
[0617] ^1H NMR($CDCl_3$,376MHz) δ 4.10(s,3H),7.43(t, J = 4.88Hz,2H),8.12(d, J = 9.48Hz,1H)。

[0618] 步骤 AC :制备 2,4- 二氯 -8- 甲基 -7- 甲氧基喹啉 45b。按制备化合物 45d 所述的过程,从 2- 甲基 -3- 甲氧基苯胺盐酸盐 39b 和丙二酸合成化合物 45b,白色粉末,43%产率。

[0619] ^1H NMR($CDCl_3$,376MHz) δ 2.62(s,3H),4.03(s,3H),7.34(s,1H),7.37(d, J = 9.02Hz,1H),8.05(d, J = 9.02Hz,1H)。

[0620] 方案 9

[0621]



[0622] 步骤 AD :制备 2,4- 二氯 -6- 甲氧基 -8- 甲基 - 喹啉 45f。将 4- 甲氧基 -2- 甲基苯胺 39f(5g,36.45mmol)、丙二酸 (5.68g,54.67mmol) 和三氯氧化磷 (36mL) 的混合物回流

16hr。然后，反应混合物滴加倒入冰水（400mL）中，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，通过硅胶色谱纯化（DCM），生成化合物 45f，米黄色固体，43％产率。

[0623] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 2.72(s，3H)，3.95(s，3H)，7.27-7.28(m，2H)，7.47(s，1H)。

[0624] 步骤 AE：制备 2，8-二氯-7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-喹啉 46d。NaH(60％，油中)(670mg，1.2eq.) 分批加到对甲氧基苄基醇 (2.31g，1.2eq.) 和 15-冠-5(3.32mL，1.2eq.) 的无水 DMF(10mL) 的搅拌溶液中。混合物在室温下搅拌 30min。然后加入化合物 45d(3.66g，1eq.) 的无水 DMF(25mL) 溶液，反应混合物在室温下搅拌 16hr。反应混合物然后倒入水 (300mL) 中，用 EtOAc 萃取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩。粗物质通过硅胶色谱纯化（石油醚 /DCM，50/50)，得到化合物 46d，黄色固体，38％产率。

[0625] ^1H NMR($CDCl_3$，376MHz) δ 3.86(s，3H)，4.05(s，3H)，5.20(s，2H)，6.77(s，1H)，6.98(d，J = 8.53Hz，2H)，7.23(d，J = 9.41，1H)，7.42(d，J = 8.53Hz，2H)，8.08(d，J = 9.41Hz，1H)。

[0626] 步骤 AF：制备 2-氯-8-甲基-7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-喹啉 46b。按制备化合物 46d 所述的过程，从化合物 45b 合成化合物 46b，白色粉末，50％产率。

[0627] ^1H NMR($CDCl_3$，376MHz) δ 2.60(s，3H)，3.85(s，3H)，3.97(s，3H)，5.18(s，2H)，6.69(s，1H)，6.97(d，J = 8.57Hz，1H)，7.19(d，J = 8.57Hz，1H)，7.42(d，J = 8.57Hz，1H)，8.02(d，J = 8.57Hz，1H)。

[0628] 步骤 AG：制备 2-氯-6-甲氧基-4-(4-甲氧基苄氧基)-8-甲基-喹啉 46f。按制备化合物 46a 所述的过程，从化合物 45f 合成化合物 46f，白色固体，58％产率。

[0629] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 2.68(s，3H)，3.80(s，3H)，3.83(s，3H)，5.11(s，2H)，6.72(s，1H)，6.97(d，J = 9.03Hz，2H)，7.15(dd，J = 3.01Hz 和 J = 0.96Hz，1H)，7.20(d，J = 3.00Hz，1H)，7.40(d，J = 9.03Hz，2H)。

[0630] 步骤 AH：制备 2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-6-甲氧基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-8-甲基-喹啉 47f。化合物 44(100mg，0.29mmol)、化合物 46f(242mg，0.35mmol) 和碳酸钾 (48mg，0.35mmol) 的脱气无水 DMF 的溶液在微波照射下于 80℃下搅拌 1hr。减压除去溶剂，粗物质通过硅胶色谱纯化（石油醚 /DCM)，生成化合物 47f，黄色粉末，63％产率。

[0631] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 1.40(s，3H)，1.42(s，3H)，2.80(s，3H)，3.17-3.24(m，1H)，3.85(s，3H)，3.89(s，3H)，5.31(s，2H)，6.99(d，J = 9.10Hz，2H)，7.00(s，1H)，7.21(m，1H)，7.31(d，J = 2.93Hz，1H)，7.49(d，J = 9.10Hz，2H)，7.79(s，1H)。

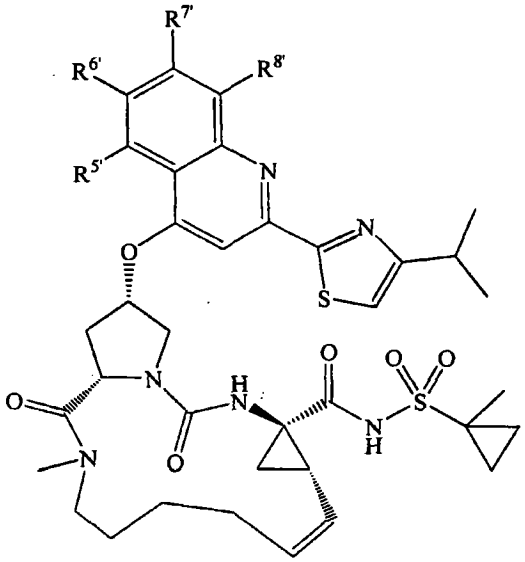
[0632] 步骤 AI：制备 4-羟基-[2-(4-异丙基-噻唑-2-基)]-6-甲氧基-8-甲基-喹啉 43f。将化合物 47f(1.23g，2.82mmol)、三氯化铯 (1.58g，4.23mmol) 和碘化钠 (423mg，2.82mmol) 的 ACN(26mL) 溶液在 85℃下搅拌 1hr。然后通过硅藻土过滤混合物，蒸发溶剂。得到的棕色固体悬浮在水中，用 1N HCl 将 pH 调节到 5。混合物用 DCM 萃取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，通过硅胶色谱纯化（石油醚 /DCM)，生成化合物 43f，棕色固体，55％产率。

[0633] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 1.40(d，J＝6.91Hz，6H)，2.80(s，3H)，3.17-3.24(m，1H)，3.89(s，3H)，7.00(s，1H)，7.21(m，1H)，7.55(s，1H)，7.79(s，1H)，9.56(brs，1H)。

[0634] 实施例 4

[0635] 制备大环化合物 56

[0636]



[0637] 56a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0638] 56b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0639] 56c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0640] 56d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0641] 56e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0642] 56f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

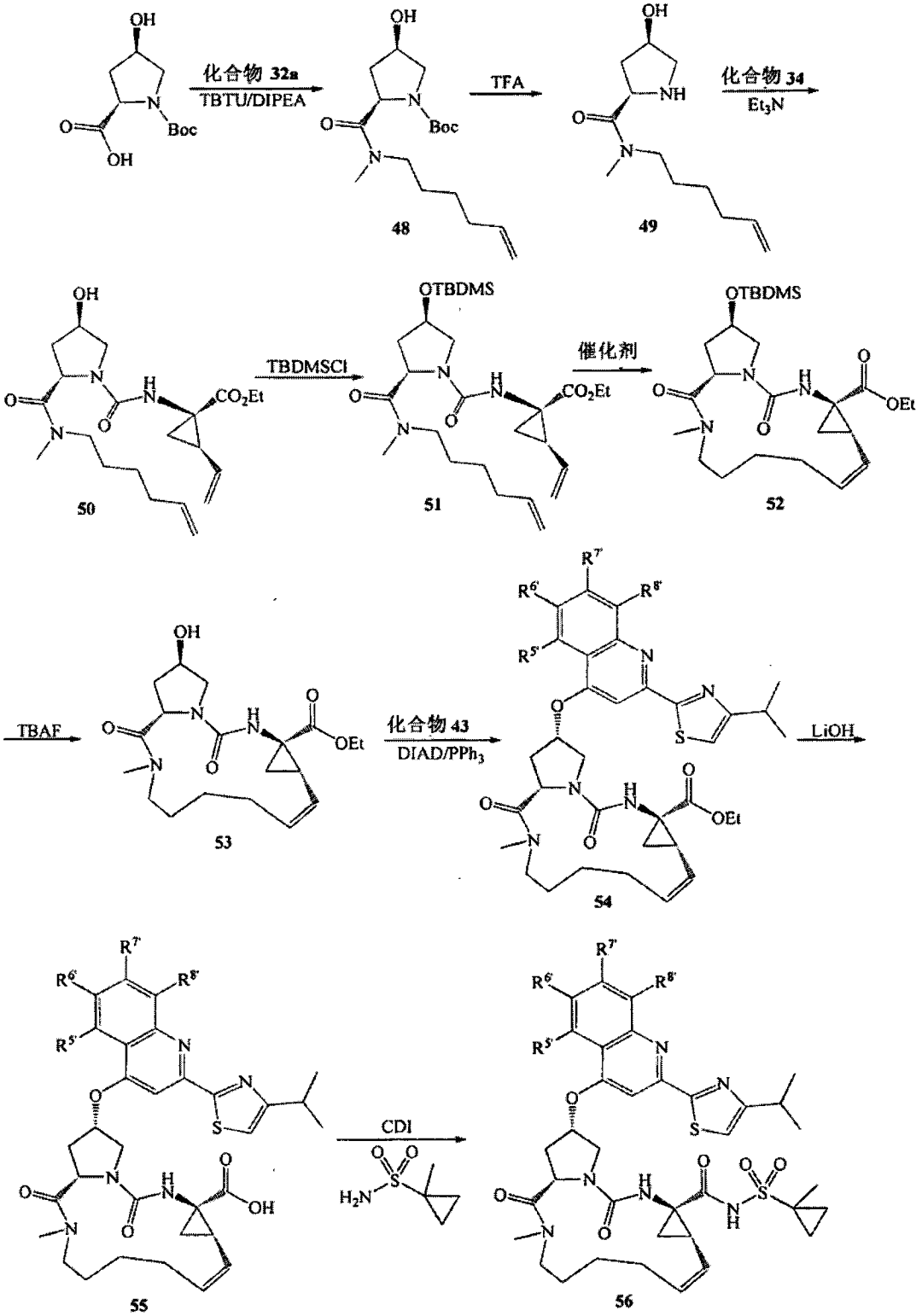
[0643] 56g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0644] 56h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[0645] 合成大环化合物 56 示于方案 10,其中化合物 54 和 55 中的 $R^{5'}$ 、$R^{6'}$ 、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 与化合物 56 中的相同。

[0646] 方案 10

[0647]



[0648] 步骤 A :制备 (2S,4R)-2-(N-(己-5-烯基)-N-甲基-氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 48。在氮气中,在 0℃下,向顺式-N-Boc-4-羟基-1-脯氨酸 (10g,1eq.) 的冷溶液中,滴加 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基异脲四氟化硼 (TBTU,15.5g,1.12eq.) 和化合物 32a(13.6g,1.1eq.) 的含有 DIPEA(29.4mL,3.9eq.) 的 DMF(80mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水猝灭,用二乙醚萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物 48,玫瑰色粉末,95%产率。

[0649] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz) :δ 1.29-1.3(m,9H),1.33-1.55(m,4H),1.70-1.80(m,

1H),1.97-2.12(m,3H),2.77-2.97(m,3H),3.15-3.40(m,4H),4.22(br s,1H),4.50-4.62(m,1H),4.90-5.04(m,3H),5.71-5.83(m,1H);MS(ESI^+):m/z = 327(MH^+)。

[0650] 步骤B:制备(2S,4R)-N-(己-5-烯基)-4-羟基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺49。将三氟乙酸滴加到化合物48(1g,1eq.)的DCM(10mL)的溶液中。反应混合物在室温下搅拌3hr,然后减压除去三氟乙酸。残余物与甲苯共同蒸发,生成化合物49,淡黄色油,定量产率。

[0651] MS(ESI^+):m/z = 227(MH^+)。

[0652] 步骤C:制备(1R)-1-{[2(5)-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-4(R)-羟基-吡咯烷-N-羰基]氨基}-2(R)-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯50。在室温下,在氮气中,将三乙胺(1.3mL,3eq.)加到化合物34(0.7g,1eq.)和化合物49(1.2g,1eq.)的DCM(15mL)的混合物中。反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用1M盐酸水溶液猝灭。有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物50,白色固体,70%产率。

[0653] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ1.10-1.14(td,J = 7.07 和 2.01Hz,3H),1.15-1.17(m,1H),1.22-1.30(m,1H),1.33-1.41(m,2H),1.42-1.50(m,1H),1.54-1.57(m,1H),1.71-1.79(m,1H),1.97-2.07(m,4H),2.74(s,1H),2.97(s,2H),3.11(d,J = 10.24Hz,1H),3.15-3.21(m,1H),3.43-3.48(m,1H),3.91-4.07(m,2H),4.29-4.30(m,1H),4.65-4.69(d,J = 6.50Hz,1H),4.90-4.96(m,3H),5.00-5.06(m,2H),5.19-5.25(dd,J = 17.04 和 6.50Hz,1H),5.51-5.61(m,1H),5.71-5.83(m,1H),7.08(s,1H);MS(ESO:m/z = 406(MH^-)。

[0654] 步骤D:制备(1R)-1-{[2(S)-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-4(R)-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-吡咯烷-N-羰基]-氨基}-2(R)-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯51。在氮气中,将叔丁基二甲基甲硅烷基氯加到化合物50(750mg,1eq.)和TEA(537μL,1eq.)的DCM(6mL)的溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜,用水猝灭。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物51,70%产率。

[0655] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ0.03(s,6H),0.83(s,9H),1.09-1.13(td,J = 7.09 和 2.24Hz,3H),1.14-1.18(m,1H),1.21-1.29(m,2H),1.32-1.41(m,2H),1.54-1.57(m,2H),1.80-1.86(m,2H),1.91-2.09(m,4H),2.75(s,1H),2.97(s,2H),3.06-3.19(m,2H),3.47-3.57(m,1H),3.94-4.07(m,2H),4.48-4.52(m,1H),4.66-4.71(m,1H),4.90-5.06(m,2H),5.19-5.25(dd,J = 17.24 和 7.39Hz,1H),5.51-5.61(m,1H),5.75-5.83(m,1H),7.12(s,1H);MS(ESI^+):m/z = 522(MH^+)。

[0656] 步骤E:制备(Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14-二氧代-13-N-甲基-17-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯52。向化合物51(708mg,1eq.)的DCE(700mL)(通过鼓泡通入氮气脱气45min)的溶液中,加入催化剂(Hoveyda-Grubbs催化剂,第二代)(6%)。反应混合物用氮气冲洗15min。回流3hr,反应混合物冷却到室温,倒在硅胶垫上,用EtOAc洗脱,然后用EtOAc/MeOH洗脱。粗产物通过硅胶色谱纯化,生成化合物52,黄色粉末,51%产率。

[0657] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ1.05(s,6H),0.85(s,9H),1.01-1.07(m,1H),1.11-1.15(t,J = 7.29Hz,3H),1.16-1.21(m,1H),1.22-1.28(m,1H),1.39-1.43(m,2H),1.55-1.59(m,1H),1.63-1.77(m,2H),1.87-2.02(m,3H),2.53-2.60(m,1H),2.89(s,3H),3.02-3.05(dd,J = 9.67 和 2.97Hz,1H),3.50-3.53(dd,J = 10.04 和 6.01Hz,

1H),3.90-3.99(m,1H),4.00-4.11(m,1H),4.28-4.34(td,J = 13.20 和 3.04Hz,1H),4.58-4.60(m,1H),4.66-4.69(dd,J = 13.20 和 3.04Hz,1H),5.32-5.38(m,1H),5.40-5.47(m,1H),7.04(s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 494(MH^+)。

[0658] 步骤 F:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14-二氧代-17-羟基-13-N-甲基-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 53。在氮气中和在室温下,将 TBAF(1M,THF 中,1.3mL,2eq.)的溶液滴加到化合物 52(330mg,1eq.)的 THF(2mL)的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 2hr。减压除去溶剂。残余物溶解在 DCM 中,用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物 53,棕色固体,94%产率。

[0659] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ 1.02-1.07(m,1H),1.12-1.15(t,J = 6.89Hz,3H),1.20-1.27(m,2H),1.33-1.38(m,1H),1.40-1.43(dd,J = 4.50 和 4.76Hz,1H),1.56-1.59(dd,J = 4.50 和 4.96Hz,1H),1.65-1.69(m,1H),1.73-1.79(m,2H),1.94-2.05(m,2H),2.54-2.66(m,1H),2.89(s,3H),3.07(d,J = 10.32Hz,1H),3.34-3.37(dd,J = 4.97 和 4.90Hz,1H),3.90-3.98(m,1H),4.04-4.12(m,1H),4.29-4.33(m,1H),4.36-4.38(m,1H),4.65-4.68(dd,J = 5.55 和 2.60Hz,1H),5.00(d,J = 4.68Hz,1H),5.32-5.37(m,1H),5.40-5.47(m,1H),6.95(s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 380(MH^+)。

[0660] 步骤 G:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-氟-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 54c。在氮气中,在 0℃下,向化合物 53(240mg,1eq.)、化合物 43c(201mg,1eq.)和三苯基膦 (331mg,2eq) 的 THF(60mL) 的溶液中滴加 DIAD(249μL,2eq.)。反应混合物在室温下搅拌过夜。然后蒸发溶剂。残余物溶解在 EtOAc 中,用 $NaHCO_3$ 饱和溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。减压除去溶剂,残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物 54c,61%产率。

[0661] MS(ESI,EI^+):m/z = 680(MH^+)。

[0662] 步骤 H:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 54a。按制备化合物 54c 所述的过程,从化合物 53 和化合物 43a 合成化合物 54a,68%产率。

[0663] MS(ESI,EI^+):m/z = 662(MH^+)。

[0664] 步骤 I:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 54b。按制备化合物 54c 所述的过程,从化合物 53 和化合物 43b 合成化合物 54b,42%产率。

[0665] MS(ESI,EI^+):m/z = 676(MH^+)

[0666] 步骤 J:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 54d。按制备化合物 54c 所述的过程,从化合物 53 和化合物 43d 合成化合物 54d,48%产率。

[0667] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 696(MH$^+$)。

[0668] 步骤K:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[5,7-二甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯54e。按制备化合物54c所述的过程,从化合物53和化合物43e合成化合物54e,89%产率。

[0669] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 693(MH$^+$)。

[0670] 步骤L:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[6-甲氧基-8-甲基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯54f。按制备化合物54c所述的过程,从化合物53和化合物43f合成化合物54f,米黄色固体,60%产率。

[0671] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 676(MH$^+$)。

[0672] 步骤M:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-氯-6-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯54g。按制备化合物54c所述的过程,从化合物53和化合物43g合成化合物54g,白色固体,57%产率。

[0673] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 696(MH$^+$)。

[0674] 步骤N:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-溴-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯54h。按制备化合物54c所述的过程,从化合物53和化合物43h合成化合物54h,米黄色固体,80%产率。

[0675] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 740(MH$^+$)。

[0676] 步骤O:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-氟-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸55c。将化合物54c(453mg,1eq.)和LiOH(75.8mg,5eq.)的水/THF的溶液在室温下搅拌过夜。蒸发THF,水层用1M盐酸水溶液酸化到pH = 6。产物用EtOAc萃取三次。合并有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化,生成化合物55c,白色粉末,44%产率。

[0677] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 652(MH$^+$)。

[0678] 步骤P:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸55a。按制备化合物55c所述的过程,从化合物54a合成化合物55a,白色固体,22%产率。

[0679] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 1.20-1.26(m,2H),1.28-1.34(m,2H),1.08(d,J = 6.77Hz,6H),1.55-1.62(m,2H),1.81-1.86(t,J = 7.20Hz,1H),1.90-1.93(m,1H),2.23-2.37(m,2H),2.63(d,J = 13.90Hz,1H),2.82-2.90(m,1H),2.96-3.02(m,1H),3.05(s,3H),3.18-3.25(m,1H),3.79-3.83(t,J = 7.79Hz,1H),3.97(s,3H),4.01-4.05(t,J = 7.75Hz,1H),4.59-4.65(td,J = 14.00和2.70Hz,1H),4.89-4.92(t,J = 10.50Hz,1H),4.97-5.00(m,1H),5.14(s,1H),5.48-5.55(m,1H),5.63-5.69(td,J = 11.00和4.47Hz,1H),7.07(s,1H),7.11-7.14(dd,J = 9.20和2.40Hz,1H),7.37(dd,J = 2.40Hz,1H),

7.55(s,1H),8.01(d,J = 9.20Hz,1H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 634(MH$^+$)。

[0680] 步骤 Q:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 55b。按制备化合物 55c 所述的过程,从化合物 54b 合成化合物 55b,白色固体,25%产率。

[0681] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz) :δ 0.84-0.89(m,2H),1.20-1.23(t, J = 6.90Hz,2H),1.28-1.34(m,2H),1.40(d, J = 6.93Hz,6H),1.56-1.58(m,2H),1.81-1.85(t, J = 7.00Hz,1H),1.86-1.93(m,1H),2.21-2.27(m,1H),2.62(d, J = 13.20Hz,1H),2.70(s,3H),2.82-2.90(m,1H),3.04(s,3H),3.17-3.24(m,1H),3.46-3.51(q, J = 6.85Hz,1H),3.78-3.82(t,J = 7.60Hz,1H),3.99(s,3H),4.59-4.65(t,J = 13.29Hz,1H),4.89-4.99(m,2H),5.11(s,1H),5.47-5.54(m,1H),5.63-5.69(td, J = 5.54 和 4.45Hz,1H),7.05(s,1H),7.23(d, J = 9.20Hz,1H),7.50(s,1H),7.98(d, J = 9.20Hz,1H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 648(MH$^+$)。

[0682] 步骤 R:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 55d。按制备化合物 55c 所述的过程,从化合物 54d 合成化合物 55d,白色固体,15%产率。

[0683] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz) :δ 1.26-1.34(m,2H),1.39-1.41(d, J = 6.40Hz,6H),1.55-1.61(m,6H),1.82-1.90(m,2H),2.23-2.36(m,1H),2.63(d, J = 14.03Hz,1H),2.81-2.90(m,1H),3.05(s,3H),3.18-3.26(m,1H),3.81-3.86(t, J = 7.68Hz,1H),4.03-4.05(m,1H),4.08(s,3H),4.58-4.64(td, J = 13.40 和 2.34Hz,1H),4.89-4.95(t, J = 10.69Hz,1H),4.97-5.01(dd, J = 5.01 和 4.01Hz,1H),5.15(s,1H),5.50-5.57(m,1H),5.63-5.70(td, J = 10.81 和 4.47Hz,1H),7.10(s,1H),7.27(d, J = 9.20Hz,1H),7.59(s,1H),8.06(d,J = 9.20Hz,1H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 668(MH$^+$)。

[0684] 步骤 S:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[5,7- 二甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 55e。按制备化合物 55c 所述的过程,从化合物 54e 合成化合物 55e,白色固体,36%产率。

[0685] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 664(MH$^+$)。

[0686] 步骤 T:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[6- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 55f。按制备化合物 55c 所述的过程,从化合物 54f 合成化合物 55f,白色固体,10%产率。

[0687] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 648(MH$^+$)。

[0688] 步骤 U:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7- 氯 -6- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 55g。按制备化合物 55c 所述的过程,从化合物 54g 合成化合物 55g,白色固体,40%产率。

[0689] MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 668(MH$^+$)。

[0690] 步骤 V：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 溴 -7- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 55h。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 54h 合成化合物 55h，米黄色固体，90％产率。

[0691] MS(ESI,EI^+)：m/z = 713(MH^+)。

[0692] 步骤 W：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氟 -7- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基）磺酰胺 56c。在氮气中，化合物 55c(76mg，1eq.）和 CDI(37.6mg,2eq.）的 THF(6mL) 的溶液在微波照射下加热到 80℃保持 50min。然后，在氮气中加入 1- 甲基 - 环丙基磺酰胺 (31.32mg,4eq.）和 DBU(35.3mg,2eq.）。反应混合物在微波照射下加热到 80℃再保持 90min。减压除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化，生成化合物 56c，白色固体，22％产率。

[0693] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)：δ 0.86(m,2H)，1.09-1.12(m,1H)，1.21-1.23(m,1H)，1.34(d，J = 6.54Hz,6H)，1.39(s,3H)，1.45-1.58(m,5H)，1.83-1.85(m,1H)，2.00-2.03(m,1H)，2.20-2.25(m,2H)，2.55-2.59(m,1H)，2.71(s,1H)，2.75-2.80(m,1H)，2.87(s,1H)，2.90-2.95(m,1H)，2.97(s,3H)，3.12-3.18(m，J = 6.87Hz,1H)，3.49-3.53(m,1H)，4.00(s,3H)，4.08-4.12(t，J = 8.20Hz,1H)，4.39-4.45(t，J = 12.97Hz,1H)，4.78-4.83(t，J = 10.45Hz,1H)，4.91-4.95(m,1H)，5.52-5.54(m,1H)，5.65(brs,1H)，7.57-7.60(m,3H)，7.86-7.89(d，J = 9.52Hz,1H)，11.70(s,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 769(MH^+)。

[0694] 步骤 X：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基）磺酰胺 56a。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 55a 合成化合物 56a，白色固体，20％产率。

[0695] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 0.74(m,2H)，1.10-1.22(m,3H)，1.32(d，J = 6.51Hz,6H)，1.53(s,3H)，1.50-1.64(m,6H)，1.73-1.85(m,2H)，2.14-2.19(m,1H)，2.36-2.37(m,1H)，2.51-2.54(m,1H)，2.77-2.81(m,1H)，2.97(s,3H)，3.13-3.15(m,1H)，3.69-3.71(m,1H)，3.89(s,3H)，3.92-3.97(m,1H)，4.51-4.58(t，J = 13.51Hz,1H)，4.81-4.88(m,2H)，4.98(s,1H)，5.42-5.45(m,1H)，5.55-5.60(m,1H)，6.98(s,1H)，7.03-7.06(d，J = 8.64Hz,1H)，7.19(s,1H)，7.49(s,1H)，7.93(d,J = 8.64Hz,1H)，11.08(s,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 751(MH^+)。

[0696] 步骤 Y：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基）磺酰胺 56b。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 55b 合成化合物 56b，白色固体，14％产率。

[0697] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 0.82-0.89(m,6H)，1.40(d，J = 6.60Hz,6H)，1.53(s,3H)，1.65-1.76(m,2H)，1.81-1.84(m,1H)，1.91-1.95(m,2H)，2.19-2.25(m,1H)，2.41-2.49(m,1H)，2.21-2.25(m,1H)，2.59-2.63(d，J = 13.63Hz,1H)2.70(s,3H)，2.86(d，J = 5.52Hz,1H)，2.90-3.03(m,2H)，3.06(s,3H)，3.21-3.24(m,1H)，3.75-3.79(t，J = 7.60Hz,1H)，4.00(s,3H)，4.60-4.66(t，J = 13.30Hz,1H)，4.89-4.98(m,2H)，5.04(s,1H)，

5.49-5.53(m,1H),5.61-5.68(m,1H),7.05(s,1H),7.21-7.24(d,J = 9.09Hz,1H),7.54(s,1H),7.97-8.00(d,J-9.07Hz,1H),11.16(s,1H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 765(MH^+)。

[0698] 步骤 Z:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基) 磺酰胺 56d。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55d 合成化合物 56d,白色固体,15%产率。

[0699] ^1H NMR($CDCl_3$,400Hz) :δ 0.82(m,2H),1.28(s,2H),1.40(d,J = 6.93Hz,6H),1.57(m,8H),1.87-1.93(m,2H),2.22-2.24(m,1H),2.43-2.46(m,1H),2.60(d,J = 13.85Hz,1H),2.84-2.90(m,1H),2.97-3.00(m,1H),3.06(s,3H),3.20-3.23(m,1H),3.79-3.81(m,1H),4.04-4.06(m,1H),4.07(s,3H),4.37(d,J = 6.93Hz,1H),4.58-4.66(t,J = 13.85Hz,1H),4.89-4.95(m,2H),5.06(s,1H),5.52-5.54(m,1H),5.64-5.66(m,1H),7.10(s,1H),7.21-7.24(d,J = 9.70Hz,1H),7.59(s,1H),8.05(d,J = 9.70Hz,1H),11.13(s,1H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 785(MH^+)。

[0700] 步骤 AA:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[5,7- 二甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基) 磺酰胺 56e。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55e 合成化合物 56e,白色固体,48%产率。

[0701] MS(ESI,EI^+) :m/z = 781(MH^+)。

[0702] 步骤 AB:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[6- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基) 磺酰胺 56f。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55f 合成化合物 56f,白色固体,23%产率。

[0703] MS(ESI,EI^+) :m/z = 765(MH^+)。

[0704] 步骤 AC:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 氯 -6- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基) 磺酰胺 56g。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55g 合成化合物 56g,白色固体,20%产率。

[0705] MS(ESI,EI^+) :m/z = 785(MH^+)。

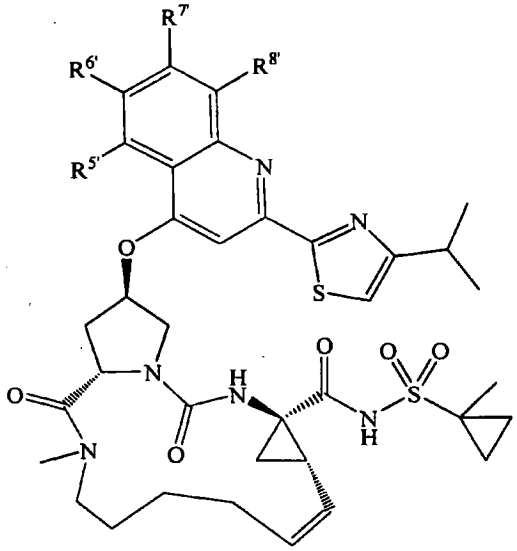
[0706] 步骤 AD:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 溴 -7- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基) 磺酰胺 56h。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55h 合成化合物 56h,白色固体,18%产率。

[0707] MS(ESI,EI^+) :m/z = 831(MH^+)。

[0708] 实施例 5

[0709] 制备大环化合物 61

[0710]



[0711] 61a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0712] 61b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0713] 61c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0714] 61d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0715] 61e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0716] 61f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

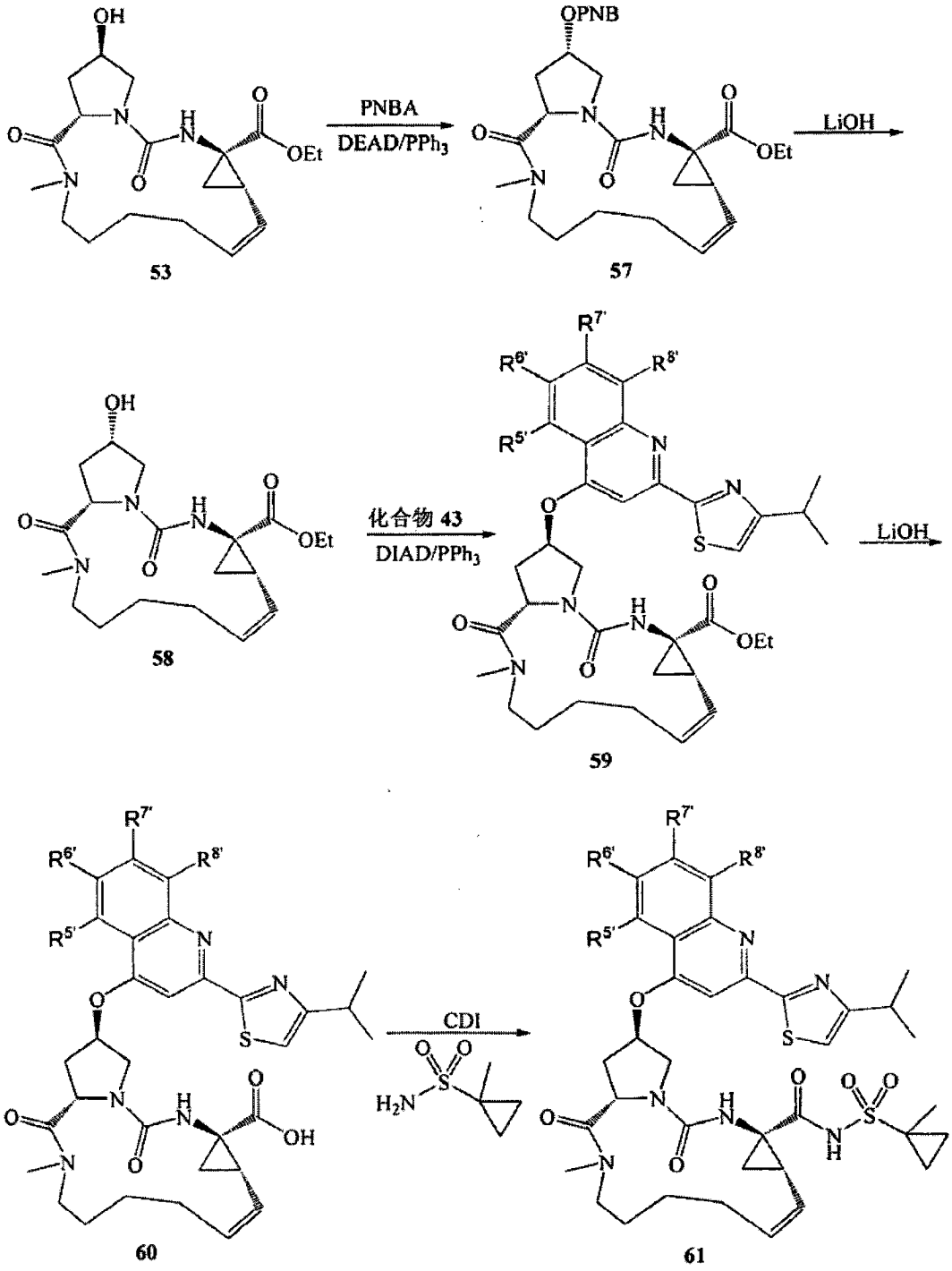
[0717] 61g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0718] 61h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[0719] 合成大环化合物61以化合物61d为例示于方案11,其中化合物59和60中的$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$和$R^{8'}$与化合物61中的相同。相同过程也适用于其他化合物61。

[0720] 方案11

[0721]



[0722] 步骤 A :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-2,14- 二氧代 -13-N- 甲基 -17-(4- 硝基苯甲酰基氧基)-1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 57。在氮气中,在 0℃下,向化合物 52(500mg,1eq.)、4- 硝基 - 苯甲酸 (290mg,1.2eq.) 和三苯基膦 (450mg,1.2eq.) 的干 THF(10mL) 的搅拌溶液中加入 DEAD(300mg,1.2eq.)。反应混合物在室温下搅拌 3hr,减压浓缩。粗物质通过硅胶快速色谱纯化,生成化合物 57,16%产率。

[0723] MS(ESI,EI+) :m/z = 529(MH+)。

[0724] 步骤 B :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-2,14- 二氧代 -17- 羟基 -13-N- 甲基 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 58。将化合物 57(700mg,1eq.) 和 LiOH(75.8mg,5eq.) 的水 /THF 的溶液在室温下搅拌,直到反应完成。蒸发 THF,水层用 1M

盐酸水溶液酸化到pH＝6。产物用乙酸乙酯萃取三次。合并有机层，用盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化，得到化合物58，70％产率。MS(ESI，EI^+)：m/z ＝ 380(MH^+)。

[0725] 步骤C：制备(Z)-(4R,6S,15S,17R)-N-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯59d。按制备化合物54c所述的过程，从化合物58和化合物43d合成化合物59d，50％产率。

[0726] MS(ESI，EI^+)：m/z ＝ 696(MH^+)。

[0727] 步骤D：制备(Z)-(4R,6S,15S,17R)-N-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸60d。按制备化合物55c所述的过程，从化合物59d合成化合物60d，白色固体，40％产率。

[0728] ^1H NMR(DMSO-d_6，400MHz)：δ 1.26-1.34(m,4H)，1.33(d，J ＝ 6.40Hz,6H)，1.41-1.50(m,3H)，1.82-1.90(m,2H)，1.97-2.01(m,1H)，2.23-2.36(m,2H)，2.63(d，J ＝ 14.03Hz,2H)，2.96(s,3H)，3.12-3.15(m,1H)，3.62-3.65(d，J ＝ 11.30Hz,1H)，3.77-3.81(m,1H)，4.02(s,3H)，4.58-4.64(td，J ＝ 13.40 和 2.34Hz,1H)，4.89-4.95(t，J ＝ 10.69Hz,1H)，5.25(s,1H)，5.44(m,1H)，5.65(s,1H)，7.51(s,1H)，7.54(s,1H)，7.56(d,J ＝ 9.78,1H)，8.17(d，J ＝ 9.78Hz,1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z ＝ 668(MH^+)。

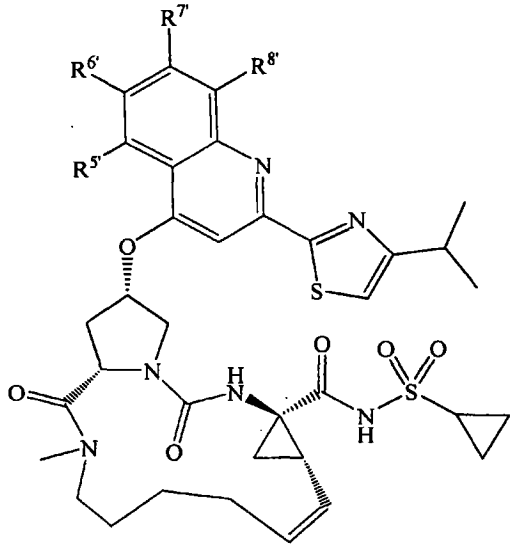
[0729] 步骤E：制备(Z)-(4R,6S,15S,17R)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基(1-甲基-环丙基)磺酰胺61d。按制备化合物56c所述的过程，从化合物60d合成化合物61d，白色固体，15％产率。

[0730] ^1H NMR(DMSO-d_6，400MHz)：δ 0.82(m,2H)，1.06-1.09(t，J ＝ 7.50Hz,2H)，1.21-1.26(m,2H)，1.34(d，J ＝ 6.93Hz,6H)，1.37(s,3H)，1.44-1.59(m,5H)，1.85-1.88(t，J ＝ 13.26Hz,1H)，2.16-2.20(q，J ＝ 9.36Hz,1H)，2.22-2.24(m,1H)，2.56-2.60(d，J ＝ 13.26Hz,2H)，2.66-2.77(m,3H)，3.00(s,3H)，3.12-3.18(m,1H)，3.34-3.39(q，J ＝ 7.02Hz,1H)，3.67-3.70(d，J ＝ 10.94Hz,1H)，3.81-3.85(dd，J ＝ 5.53 和 4.57Hz,1H)，4.02(s,3H)，4.39-4.45(t，J ＝ 13.46Hz,1H)，4.78-4.84(t，J ＝ 9.80Hz,1H)，5.08-506(t，J ＝ 7.04Hz,1H)，5.52-5.54(m,1H)，5.66-5.68(m,1H)，7.52(s,1H)，7.55-7.57(d，J ＝ 9.53Hz,1H)，7.59(s,1H)，8.18(d，J ＝ 9.53Hz,1H)，11.66(s,1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z ＝ 785(MH^+)。

[0731] 实施例6

[0732] 制备大环化合物62

[0733]



[0734] 62a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0735] 62b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0736] 62c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0737] 62d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0738] 62e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0739] 62f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0740] 62g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0741] 62h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[0742] 合成大环化合物 62 以化合物 62b、62d 和 62f 为例。相同过程也适用于其他化合物 62。

[0743] 步骤 A :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 62b。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55b 和环丙基磺酰胺合成化合物 62b,米黄色固体,52% 产率。

[0744] MS(ESI, EI^+) :m/z = 751(MH^+)。

[0745] 步骤 B :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 62d。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55d 和环丙基磺酰胺合成化合物 62d,白色固体,15% 产率。

[0746] MS(ESI, EI^+) :m/z = 771(MH^+)。

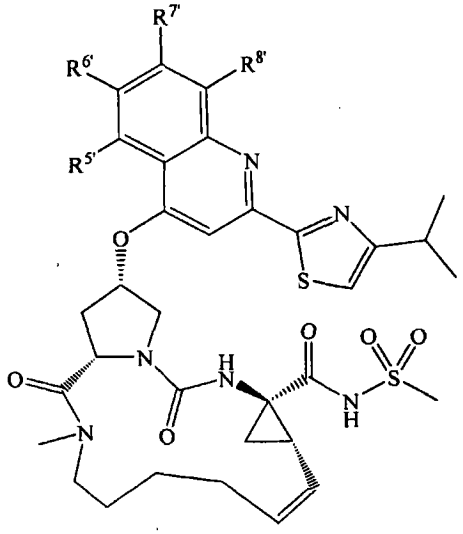
[0747] 步骤 C :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[6- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 62f。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55f 和环丙基磺酰胺合成化合物 62f,白色固体,37% 产率。

[0748] MS(ESI, EI^+) :m/z = 751(MH^+)。

[0749] 实施例 7

[0750] 制备大环化合物 63

[0751]



[0752] 63a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0753] 63b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0754] 63c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0755] 63d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0756] 63e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0757] 63f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0758] 63g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0759] 63h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[0760] 合成大环化合物 63 以化合物 63b 为例。相同过程也适用于其他化合物 63。

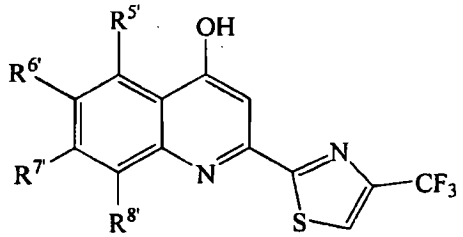
[0761] 制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 - 甲基磺酰胺 63b。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 55b 和甲烷磺酰胺合成化合物 63b,白色固体,24%产率。

[0762] MS(ESI, EI^+) :m/z = 725(MH^+)。

[0763] 实施例 8

[0764] 制备取代的喹啉 65

[0765]



[0766] 65a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0767] 65b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0768] 65c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0769] 65d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0770] 65e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0771] 65f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0772] 65g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0773] 65h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[0774] 合成取代的喹啉 65 以化合物 65b 和 65d 为例。相同过程也适用于其他化合物 65。中间体 64 中的取代基与化合物 65 的相同。

[0775] 制备 N-(6- 乙酰基 -3- 甲氧基 -2- 甲基苯基)-4- 三氟甲基噻唑 -2- 甲酰胺 64b。按制备化合物 42a 所述的过程,从 4-(三氟甲基)-1,3- 噻唑 -2- 甲酸和 1-(2- 氨基 -4- 甲氧基 -3- 甲基苯基)- 乙酮合成化合物 64b,米黄色固体,74% 产率。

[0776] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 2.15(s,3H),2.58(s,3H),3.94(s,3H),6.82(d, J = 8.55Hz,1H),7.78(d, J = 8.55Hz,1H),8.01(s,1H),11.25(s,1H)。

[0777] 制备 N-(6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯基)-4- 三氟甲基噻唑 -2- 甲酰胺 64d。按制备化合物 42a 所述的过程,从 4-(三氟甲基)-1,3- 噻唑 -2- 甲酸和 1-(2- 氨基 -3- 氯 -4- 甲氧基苯基)- 乙酮合成化合物 64d,米黄色固体,65% 产率。

[0778] 按制备化合物 43a 所述的过程,制备 7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 三氟甲基 - 噻唑 -2- 基)- 喹啉 -4- 醇 65b。从化合物 64b 合成化合物 65b,黄色粉末,73% 产率。

[0779] MS(ESI, EI^+)m/z = 341(MH^+)。

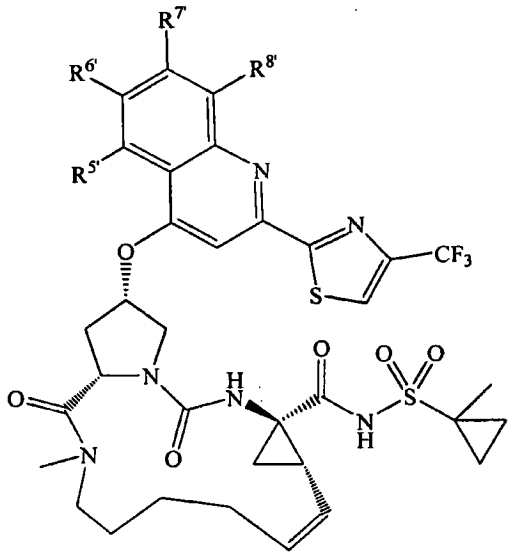
[0780] 按制备化合物 43a 所述的过程,制备 8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 三氟甲基 - 噻唑 -2- 基)- 喹啉 -4- 醇 65d。从化合物 64d 合成化合物 65d,黄色粉末,70% 产率。

[0781] MS(ESI, EI^+)m/z = 361(MH^+)。

[0782] 实施例 9

[0783] 制备大环化合物 68

[0784]



[0785] 68a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0786] 68b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0787] 68c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0788] 68d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0789] 68e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0790] 68f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0791] 68g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0792] 68h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

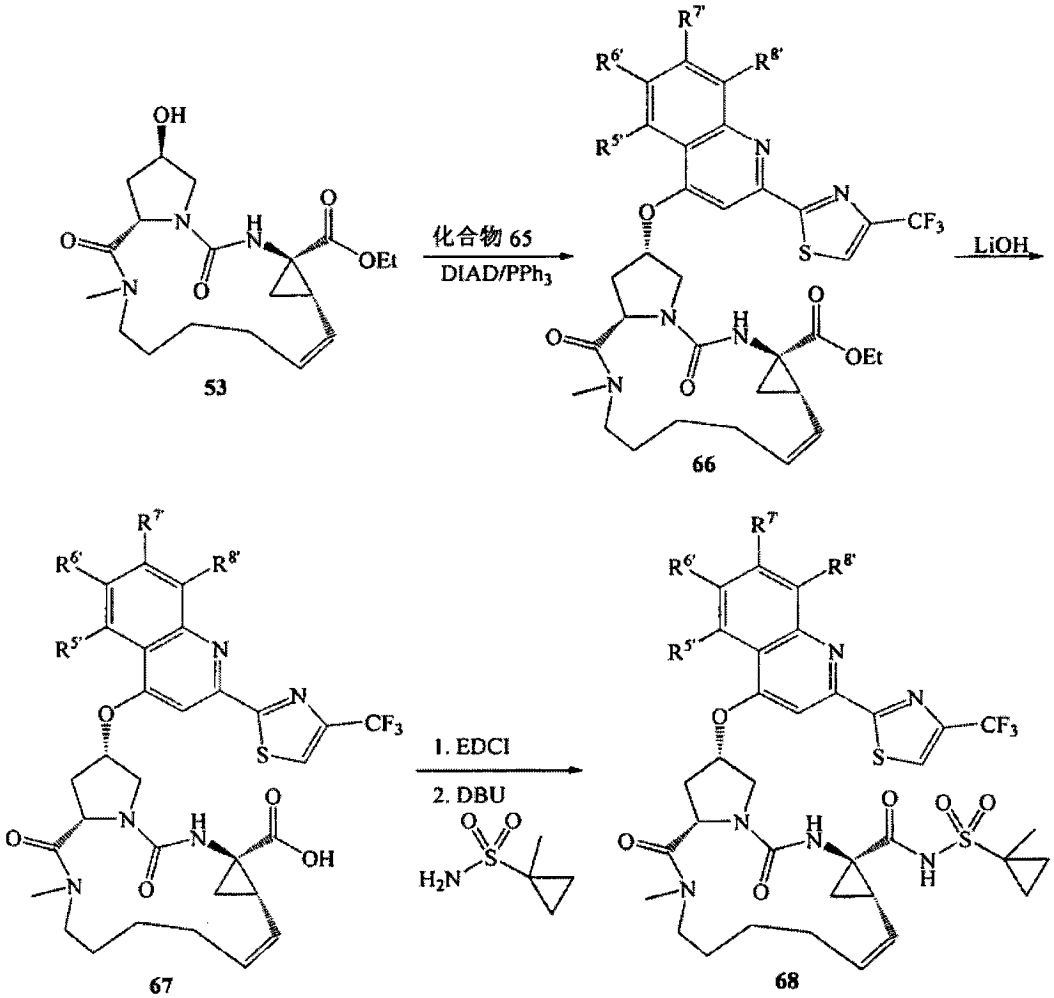
[0793] 合成大环化合物 68 以化合物 68b 和 68d 为例,如方案 12 所示。相同过程也适用于其他大环化合物 68。中间体 66 和 67 中的取代基与化合物 68 的相同。相同过程也适用于其他化合物 68。

[0794] 步骤 A :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 三氟甲基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 甲酸乙酯 66b。按制备化合物 54c 所述的过程,从化合物 53 和 65b 合成化合物 66b,白色固体,60% 产率。

[0795] MS(ESI, EI^+)m/z = 702(MH^+)。

[0796] 方案 12

[0797]



[0798] 步骤 B :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 三氟甲基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 甲酸乙酯 66d。按制备化合物 54c 所述的过程,从化合物 53 和 65d 合成化合物 66d,粉红色固体,90% 产率。

[0799] MS(ESI, EI^+)m/z = 724(MH^+)。

[0800] 步骤 C :制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 三氟甲基噻

唑-2-基）喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]甲酸67b。按制备化合物55c所述的过程,从化合物66b合成化合物67b,白色固体,38%产率。

[0801] MS(ESI,EI^+)m/z = 674(MH^+)。

[0802] 步骤D:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基）喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]甲酸67d。按制备化合物55c所述的过程,从化合物66d合成化合物67d,白色固体,16%产率。

[0803] MS(ESI,EI^+)m/z = 694(MH^+)。

[0804] 步骤E:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基）喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基(1-甲基环丙基）磺酰胺68b。按制备化合物56c所述的过程,从化合物67b和1-甲基环丙基磺酰胺合成化合物68b,白色固体,40%产率。

[0805] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ0.737(m,2H),1.10-1.21(m,2H),1.26-1.33(m,2H),1.44(s,3H),1.41-1.53(m,1H),1.56-1.65(m,1H),1.71-1.76(m,1H),1.84(dd,J = 6.2和8.1Hz,2H),2.11(dt,J = 5.7和13.5Hz,1H),2.36(dd,J = 9.3和18.9Hz,1H),2.53(dd,J = 3.0和13.5Hz,1H),2.61(s,3H),2.81(ddd,J = 4.7,12.4和17.1Hz,1H),2.90-2.96(m,1H),2.98(s,3H),3.73(dd,J = 7.0和8.3Hz,1H),3.92(s,3H),3.96(t,J = 7.7,1H),4.54(dd,J = 2.6和13.7Hz,1H),4.84(t,J = 10.7Hz,1H),4.89(dd,J = 5.3和8.9Hz,1H),5.10(s,1H),5.41(q,J = 7.0Hz,1H),5.56(td,J = 5.8和10.8Hz,1H),7.18(d,J = 9.2Hz,1H),7.42(s,1H),7.80(s,1H),7.94(d,J = 9.2Hz,1H),11.12(s,1H);MS(ESI,EI^+)m/z = 791(MH^+)。

[0806] MS(ESI,EI^+)m/z = 791(MH^+)。

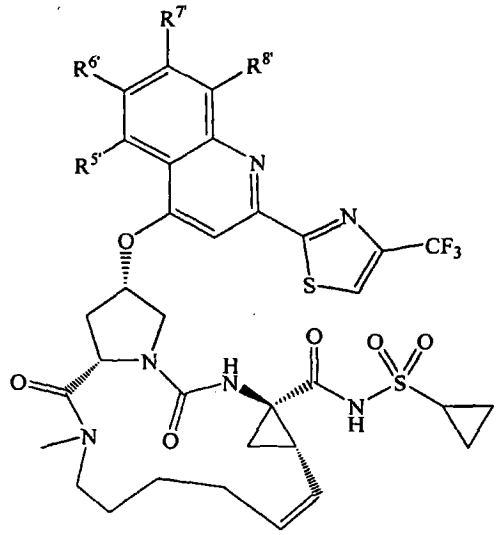
[0807] 步骤F:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基）喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基(1-甲基环丙基）磺酰胺68d。将化合物67d(502mg,1eq.)和EDCI(200mg,1.4eq.)的干DCM(10mL)的溶液在室温下搅拌16hr。然后加入DBU(445mg,4eq.)和1-甲基环丙基磺酰胺(402mg,4eq.),混合物放置16小时。粗物质通过硅胶色谱纯化,生成化合物68d,白色固体,37%产率。

[0808] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ0.73-0.81(m,2H),1.10-1.21(m,2H),1.26-1.34(m,2H),1.45(s,3H),1.42-1.46(m,1H),1.57-1.65(m,1H),1.72-1.76(m,1H),1.86(dd,J = 8.45和6.07Hz,2H),2.13(dt,J = 13.65和5.38Hz,1H),2.36(dd,J = 19.27和9.31Hz,1H),2.51-2.55(m,1H),2.76-2.88(m,1H),2.91-2.98(m,1H),2.99(s,3H),3.76(dd,J = 8.41和6.72Hz,1H),3.97(t,J = 7.80,1H),4.02(s,3H),4.54(dd,J = 13.75和2.63Hz,1H),4.85(t,J = 10.7Hz,1H),4.91(dd,J = 8.91和5Hz,1H),5.04(s,1H),5.42-5.49(m,1H),5.57(td,J = 10.72和5.79Hz,1H),7.24(d,J = 9.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.85(s,1H),8.02(d,J = 9.25Hz,1H),11.05(s,1H);MS(ESI,EI^+)m/z = 811(MH^+)。

[0809] 实施例10

[0810] 制备大环化合物69

[0811]



[0812] 69a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0813] 69b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0814] 69c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0815] 69d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0816] 69e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0817] 69f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0818] 69g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0819] 69h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[0820] 合成大环化合物 69 以化合物 69b 为例。相同过程也适用于其他大环化合物 69。

[0821] 制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 三氟甲基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-1 3-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 69b。按制备化合物 68d 所述的过程,从化合物 67b 和环丙基磺酰胺合成化合物 69b,白色固体,49 % 产率。^{1}HNMR($CDCl_3$,400MHz) : δ 0.78-0.90(m,2H),0.99-1.12(m,3H),1.17-1.24(m,3H),1.26-1.62(m,4H),1.87(dd, J = 6.1 和 8.5Hz,2H),2.12(dt, J = 5.8 和 13.5Hz,1H),2.36(dd, J = 9.3 和 19.2Hz,1H),2.49-2.55(m,1H),2.77-2.95(m,3H),2.98(s,3H),3.73(m,1H),3.92(s,3H),3.96-4.01(m,1H),4.54(dd,J = 2.8 和 13.9Hz,1H),4.81-4.89(m,2H),5.02(s,1H),5.42(qt,J = 7.0Hz,1H),5.57(td, J = 5.7 和 10.7Hz,1H),7.19(d, J = 9.3Hz,1H),7.42(s,1H),7.80(s,1H),7.94(d, J = 9.3Hz,1H),11.13(s,1H) ;MS(ESI, EI^+)m/z = 777(MH^+)。

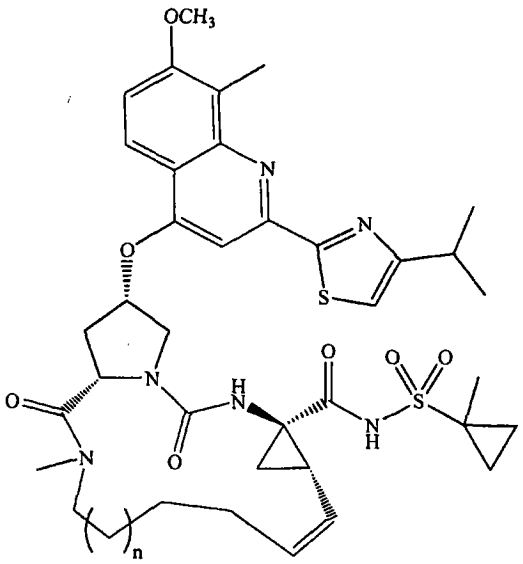
[0822] 制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 三氟甲基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 69d。按制备化合物 68d 所述的过程,从化合物 67d 和环丙基磺酰胺合成化合物 69d。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) : δ 0.90-0.98(m,1H),1.06-1.19(m,2H),1.23-1.31(m,3H),1.35-1.54(m,4H),1.87-1.94(m,1H),1.95(dd, J = 8.48 和 6.05Hz,2H),2.21(dt, J = 13.54 和 5.50Hz,1H),2.58-2.63(m,1H),2.89-2.96(m,1H),2.98-3.04(m,1H),3.05(s,3H),3.83(dd, J = 8.31 和 6.76Hz,1H),4-4.05(m,1H),4.09(s,3H),4.57-4.65(m,1H),4.89-4.94(m,1H),4.95-4.98(m,1H),5.05(s,1H),

5.53(qt, J = 6.86Hz,1H),5.65(td, J = 10.75 和 5.65Hz,1H),7.31(d, J = 9.27Hz,1H),7.57(s,1H),7.92(s,1H),8.09(d, J = 9.27Hz,1H),11.14(s,1H)。

[0823] 实施例 11

[0824] 制备大环化合物 76

[0825]



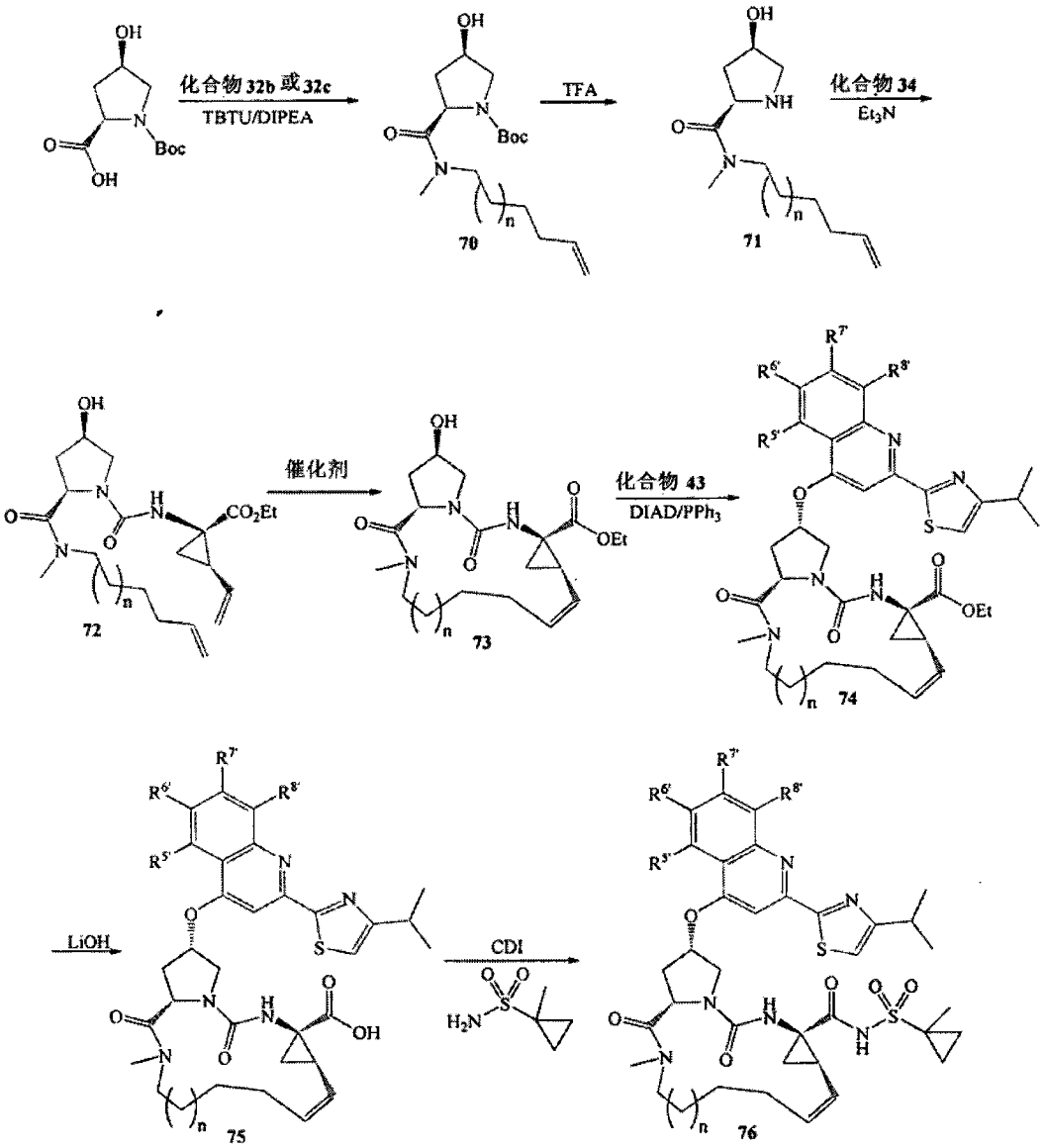
[0826] 76a :n = 1 ;

[0827] 76b :n = 2.

[0828] 合成大环化合物 76 示于方案 13,其中化合物 74 和 75 中的 $R^{5'}$ 、$R^{6'}$ 、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 与化合物 76 中的相同。

[0829] 方案 13

[0830]



[0831] 步骤A:制备(2S,4R)-2-(N-(庚-6-烯基)-N-甲基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯70a。按制备化合物48所述的过程,从化合物32b和顺式-N-Boc-4-羟基-1-脯氨酸合成化合物70a,橙色油,定量产率。

[0832] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ1.29-1.3(m,9H),1.33-1.55(m,4H),1.70-1.80(m,1H),1.97-2.12(m,4H),2.77-2.97(m,4H),3.15-3.40(m,4H),4.22(br s,1H),4.50-4.62(m,1H),4.90-5.04(m,3H),5.71-5.83(m,1H)。

[0833] 步骤B:制备(2S,4R)-2-(N-(辛-6-烯基)-N-甲基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯70b。按制备化合物48所述的过程,从化合物32c和顺式-N-Boc-4-羟基-1-脯氨酸合成化合物70b,黄色油,定量产率。

[0834] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ1.29-1.3(m,9H),1.33-1.55(m,4H),1.70-1.80(m,1H),1.97-2.12(m,4H),2.77-2.97(m,4H),3.01-3.10(m,2H),3.15-3.40(m,4H),4.22(br s,1H),4.50-4.62(m,1H),4.90-5.04(m,3H),5.71-5.83(m,1H)。

[0835] 步骤C:制备(2S,4R)-2-N-(庚-6-烯基)-4-羟基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺71a。按制备化合物49所述的过程,从化合物70a合成化合物71a,黄色油,35%产率。

[0836] MS(ESI,EI$^+$)m/z = 241(MH$^+$)。

[0837] 步骤 D：制备 (2S,4R)-2-N-(辛 -6- 烯基)-4- 羟基 -N- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺 71b。按制备化合物 49 所述的过程，从化合物 70b 合成化合物 71b，黄色油，51％产率。

[0838] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 255(MH^+)。

[0839] 步骤 E：制备 (1R)-1-{[2(S)-(庚 -5- 烯基 - 甲基 - 氨基甲酰基)-4(R)- 羟基 - 吡咯烷 -N- 羰基] 氨基 }-2(R)- 乙烯基 - 环丙烷甲酸乙酯 72a。按制备化合物 50 所述的过程，从化合物 34 和 71a 合成化合物 72a，米黄色固体，38％产率。

[0840] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 422(MH^+)。

[0841] 步骤 F：制备 (1R)-1-{[2(S)-(辛 -5- 烯基 - 甲基 - 氨基甲酰基)-4(R)- 羟基 - 吡咯烷 -N- 羰基] 氨基 }-2(R)- 乙烯基 - 环丙烷甲酸乙酯 72b。按制备化合物 50 所述的过程，从化合物 34 和 71b 合成化合物 72b，米黄色固体，48％产率。

[0842] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 436(MH^+)。

[0843] 步骤 G：制备 (Z)-(4R,6S,16S,18R)-2,15- 二氧代 -18- 羟基 -14-N- 甲基 -1,3,14- 三氮杂三环 [14.3.0.0] 十九碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 73a。按制备化合物 52 所述的过程，从化合物 72a 合成化合物 73a，白色固体，42％产率。

[0844] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 394(MH^+)。

[0845] 步骤 H：制备 (Z)-(4R,6S,17S,19R)-2,16- 二氧代 -19- 羟基 -15-N- 甲基 -1,3,15- 三氮杂三环 [15.3.0.0] 二十碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 73b。按制备化合物 52 所述的过程，从化合物 72b 合成化合物 73b，白色固体，71％产率 .

[0846] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 408(MH^+)。

[0847] 步骤 I：制备 (Z)-(4R,6S,16S,18R)-2,15- 二氧代 -18-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-14-N- 甲基 -1,3,14- 三氮杂三环 [14.3.0.0] 十九碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 74a。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 43b 和 73a 合成化合物 74a，米黄色固体，89％产率。

[0848] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 690(MH^+)。

[0849] 步骤 J：制备 (Z)-(4R,6S,17S,19R)-2,16- 二氧代 -19-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-15-N- 甲基 -1,3,15- 三氮杂三环 [15.3.0.0] 二十碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 74b。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 43b 和 73b 合成化合物 74b，白色固体，93％产率 .

[0850] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 704(MH^+)。

[0851] 步骤 K：制备 (Z)-(4R,6S,16S,18R)-2,15- 二氧代 -18-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-14-N- 甲基 -1,3,14- 三氮杂三环 [14.3.0.0] 十九碳 -7- 烯 -4- 甲酸 75a。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 74a 合成化合物 75a，白色固体，32％产率。

[0852] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 662(MH^+)。

[0853] 步骤 L：制备 (Z)-(4R,6S,17S,19R)-2,16- 二氧代 -19-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-15-N- 甲基 -1,3,15- 三氮杂三环 [15.3.0.0] 十九碳 -7- 烯 -4- 甲酸 75b。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 74b 合成化合物 75b，白色固体，36％产率。

[0854] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 676(MH^+)。

[0855] 步骤 M：制备 (Z)-(4R,6S,16S,18R)-[2,15- 二氧代 -18-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-14-N- 甲基 -1,3,14- 三氮杂三环 [14.3.0.0] 十九碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基）磺酰胺 76a。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 75a 和 1- 甲基 - 环丙基磺酰胺合成化合物 76a，白色固体，12% 产率。

[0856] MS(ESI, EI^+)m/z = 779(MH^+)。

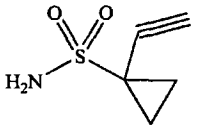
[0857] 步骤 N：制备 (Z)-(4R,6S,17S,19R)-[2,16- 二氧代 -19-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-15-N- 甲基 -1,3,15- 三氮杂三环 [15.3.0.0] 十九碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基）磺酰胺 76b。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 75b 和 1- 甲基 - 环丙基磺酰胺合成化合物 76b，白色固体，27% 产率。

[0858] MS(ESI, EI^+)m/z = 793(MH^+)。

[0859] 实施例 12

[0860] 制备环丙烷磺酰胺 82

[0861]



82

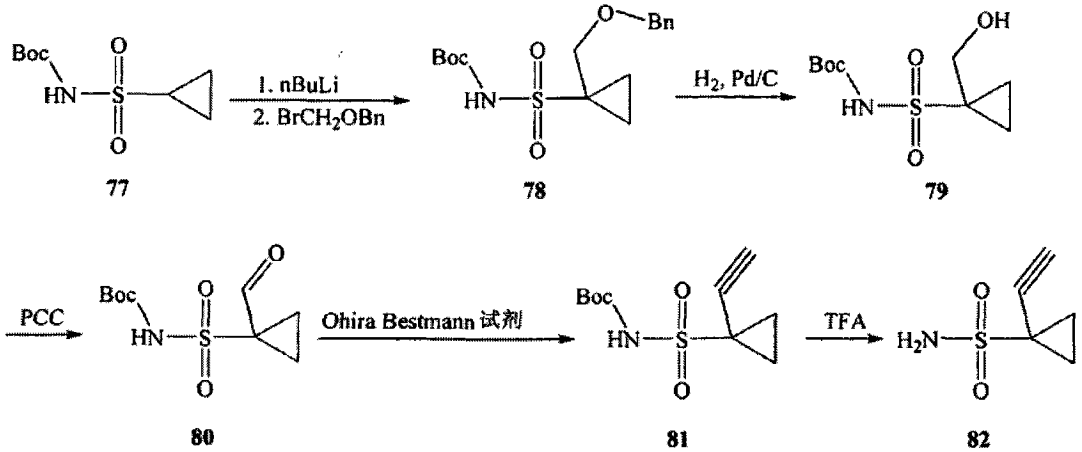
[0862] 合成环丙烷磺酰胺 82 示于方案 14。

[0863] 步骤 A：制备 N-Boc- 环丙烷磺酰胺 77。在 0℃下 30min 内向环丙烷磺酰胺 (10.72g, 88.6mmol)、TEA(13.9mL,100.4mmol) 和 (4- 二甲基氨基）吡啶 (1.11g,9.07mmol) 的 DCM(160mL) 的搅拌溶液中滴加 Boc_2O(21.88g,100.4mmol) 的 DCM(100mL) 的溶液。混合物升至室温，搅拌 3hr。然后混合物用 1N HCl、水和盐水洗涤。有机物用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，用已烷研磨，生成化合物 77，白色粉末，87% 产率。

[0864] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 0.92(td, J = 1.72Hz 和 J = 6.40Hz,2H),1.49(s,9H), 1.59(td, J = 1.72 和 6.40Hz,2H),1.95(m,2H)。

[0865] 方案 14

[0866]



[0867] 步骤 B：制备 N-Boc-1- 苄氧基 - 环丙烷磺酰胺 78。在 -80℃下向化合物 77(500mg,

2.26mmol) 的无水 THF(5mL) 的搅拌溶液中滴加 nBuLi(2.26mL,5.65mmol)。混合物在 -80℃下搅拌 10min,在 -80℃下滴加溴甲基苯 (271μL,3.39mmol)。然后混合物升至 -30℃。然后水缓慢加入,然后加入 EtOAc。有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,通过硅胶色谱纯化 (EtOAc/DCM),生成化合物 78,白色粉末,30%产率。

[0868] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.04(td, J = 1.72Hz 和 J = 6.40Hz,2H),1.49(s,9H),1.73(td, J = 1.72 和 6.40Hz,2H),3.78(s,2H),4.56(s,2H),7.07(brs,1H),7.30-7.38(m,5H)。

[0869] 步骤 C :制备 N-Boc-1- 羟基甲基 - 环丙烷磺酰胺 79。化合物 78(2g,5.87mmol) 在 H-Cube® (Thales Technology) 中在 20bars 和 50℃下与 Pd/C10%料筒反应。粗物质通过硅胶色谱纯化 (EtOAc/DCM),生成化合物 79,70%产率。

[0870] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.09(t, J = 6.32Hz,2H),1.49(s,9H),1.61(t, J = 6.32Hz,2H),3.72(s,1H),3.89(s,2H),8.23(brs,1H)。

[0871] 步骤 D :制备 N-Boc-1- 甲酰基 - 环丙烷磺酰胺 80。向化合物 79(100mg,0.39mmol) 的 DCM(2mL) 的搅拌溶液加入氯铬酸吡啶盐 (130mg,0.60mmol)。混合物在室温下搅拌 16hr,通过含有 DCM 的硅胶柱过滤,减压浓缩有机溶液,生成化合物 80,66%产率。

[0872] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.49(s,9H),1.76(m,2H),2.01(m,2H),9.91(s,1H)。

[0873] 步骤 E :制备 N-Boc-1- 乙炔基 - 环丙烷磺酰胺 81。在 0℃下向化合物 80(230mg,0.92mmol) 的 MeOH(5mL) 的搅拌溶液中加入 K_2CO_3(255mg,1.84mmol) 和 Ohira-Bestmann 试剂 (215g,1.10mmol)(Tetr.Lett.2008,49,4454)。混合物在室温下搅拌 16hr,减压浓缩。加入水、EtOAc 和柠檬酸使 pH 为 4-5。有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,生成化合物 81,85%产率。

[0874] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.50(m,2H),1.53(s,9H),1.92(m,2H),2.37(s,1H),7.15(brs,1H)。

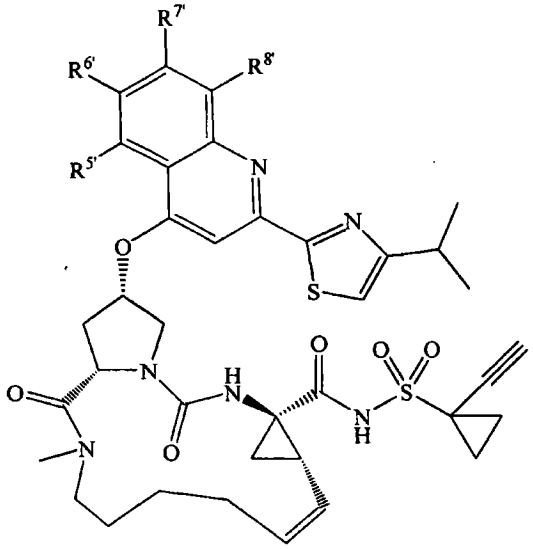
[0875] 步骤 F :制备 1- 乙炔基 - 环丙烷磺酰胺 82。将化合物 81(200mg,0.81mmol) 和 TFA(0.3mL) 的 DCM(5mL) 的混合物在室温下搅拌 16hr。减压浓缩反应混合物,粗物质通过硅胶色谱纯化 (MeOH/DCM),生成化合物 82,70%产率。

[0876] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.43(td,J = 2.90 和 4.80Hz,2H),1.70(td,J = 2.90 和 4.80Hz,2H),2.38(s,1H),4.79(s,2H)。

[0877] 实施例 13

[0878] 制备大环化合物 83

[0879]



[0880] 83a :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0881] 83b :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0882] 83c :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0883] 83d :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0884] 83e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0885] 83f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0886] 83g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0887] 83h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

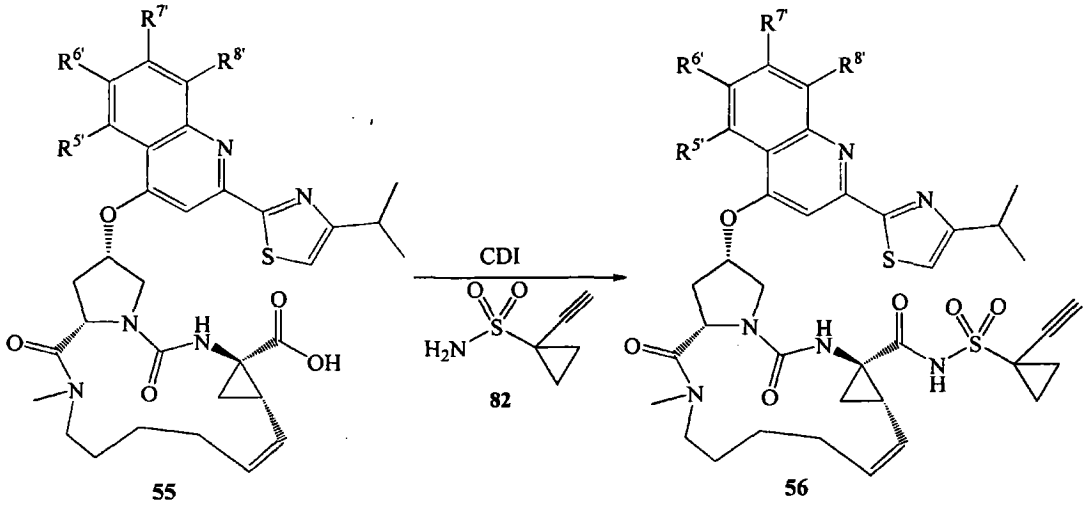
[0888] 合成大环化合物83以化合物83b为例，示于方案15，其中化合物83中的$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$和R^{8}与化合物56中的相同。相同过程也适用于其他化合物83。

[0889] 制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基(1-乙炔基环丙基)磺酰胺83b。按制备化合物56c所述的过程，从化合物55b和82合成化合物83b，白色固体，30％产率。

[0890] MS(ESI, EI^+)m/z = 775(MH^+)。

[0891] 方案15

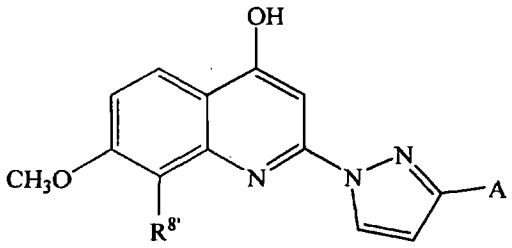
[0892]



[0893] 实施例 14

[0894] 制备取代的喹啉 88

[0895]



[0896] 88a :$R^{8'}$ = Cl, A = CF_3

[0897] 88b :$R^{8'}$ = CH_3, A = iPr

[0898] 88c :$R^{8'}$ = CH_3, A = CF_3

[0899] 88d :$R^{8'}$ = Cl, A = iPr

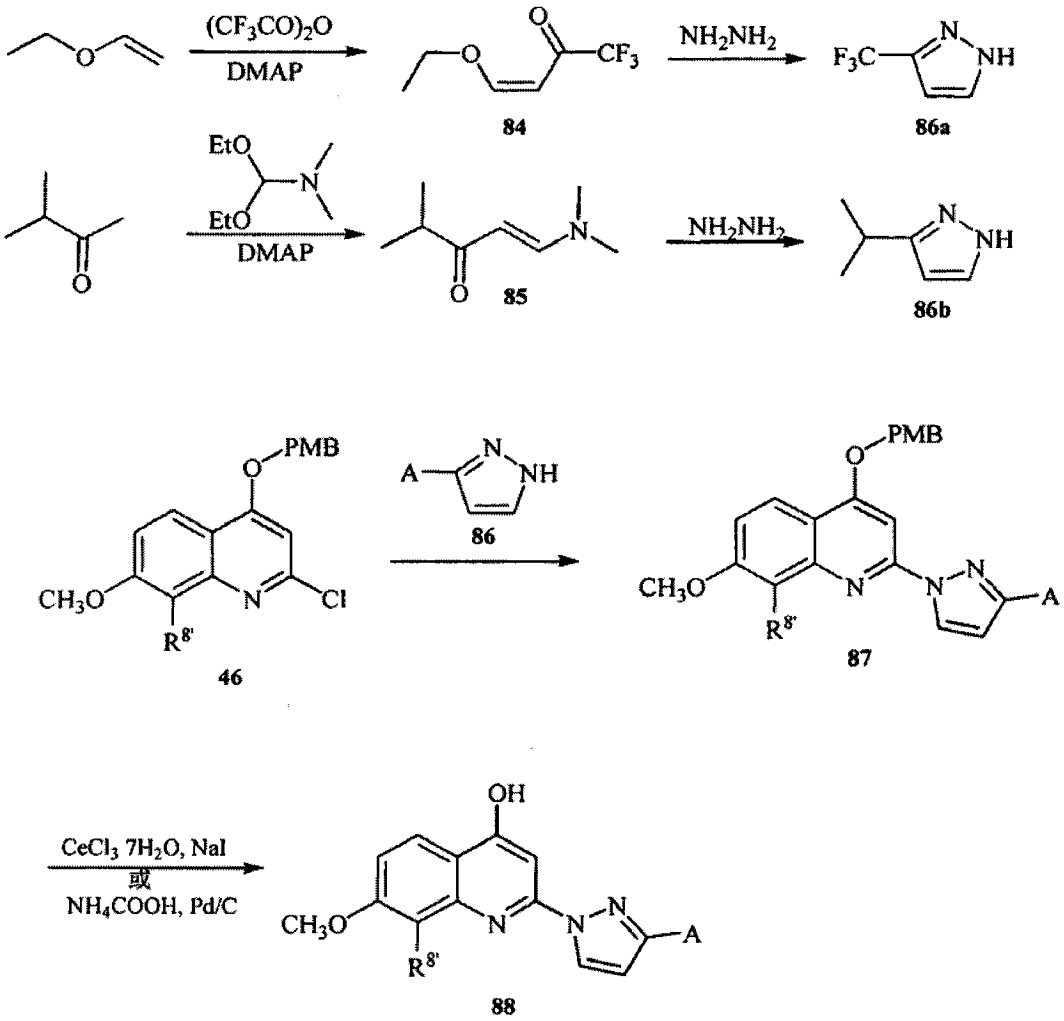
[0900] 合成取代的喹啉示于方案 16,其中化合物 87 中的 $R^{8'}$ 和 A 与化合物 88 中的相同。

[0901] 步骤 A :制备 4- 乙氧基 - 三氟 - 丁 -3- 烯 -2- 酮 84。在 -10℃下和在氮气中将乙基乙烯基醚 (5g,1eq.) 滴加到三氟乙酸酐 (10mL,1.05eq.) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (80mg,0.06eq.) 的 DCM(90mL) 的搅拌溶液中。反应混合物在 0℃下搅拌 8hr,升至室温过夜。然后混合物倒入冷的 $NaHCO_3$ 水溶液中。分离有机层,用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,生成化合物 84,棕色油,87% 产率。

[0902] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.39-1.43(t, J = 7.04Hz,3H),4.08-4.13(q, J = 7.04Hz,2H),5.86(d, J = 12.40Hz,1H),7.90(d, J = 12.40Hz,1H)。

[0903] 方案 16

[0904]



[0905] 步骤 B：制备 3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 86a。向肼一氯化物 (6.62g,1.6eq.) 的 EtOH(300mL) 的搅拌溶液中滴加化合物 84(10.16g,1eq.) 的 EtOH(200mL) 溶液。反应混合物回流 6hr，蒸发至干。将水和 EtOAc 加到残余物中。有机层用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，生成化合物 86a，棕色固体，86％产率。

[0906] ^1H NMR($CDCl_3$,376MHz) δ 6.66(d, J = 2.30Hz,1H),7.72(d, J = 2.30Hz,1H)；^{19}F NMR($CDCl_3$, MHz) δ 61.41(s,3F)。

[0907] 步骤 C：制备 1- 二甲基氨基 -4- 甲基 - 戊 -1- 烯 -3- 酮 85。将 3- 甲基丁 -2- 酮 (2.5g,1eq.) 和二甲基甲酰胺二乙基乙缩醛 (7.46mL,1.5eq.) 在 100℃下加热 4 天，得到化合物 85，黄色粘稠油，80％产率，未进一步纯化直接用于下一步中。

[0908] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz) δ 0.94(s,3H),0.95(s,3H),2.52(s,1H),2.74(brs,3H),3.01(brs,3H),4.96(d, J = 12.97Hz,1H),7.45(d, J = 12.97Hz,1H)。

[0909] 步骤 D：制备 3- 异丙基 -1H- 吡唑 86b。将化合物 85(6.6g,1eq.) 滴加到肼一氯化物 (3.2g,1eq.)、硫酸 (1.13mL) 和 H_2O(6mL) 的搅拌溶液中。反应混合物在 68℃下搅拌 2hr。然后，用 1N NaOH 中和混合物，用乙醚萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，生成化合物 86b，米黄色固体，94％产率。

[0910] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz) δ 1.17(s,3H),1.19(s,3H),2.87-2.93(m,1H),5.99(s,1H),7.40(s,1H)。1.39-1.43(t, J = 7.04Hz,3H),4.08-4.13(q, J = 7.04Hz,2H),5.86(d,

J = 12.40Hz,1H),7.90(d,J = 12.40Hz,1H)。

[0911] 步骤E:制备8-氯-7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉87a。在0℃下向化合物86a(821mg,1.1eq.)的无水DMF(20mL)的搅拌溶液中分批加入NaH(241mg,1.1eq.)。反应混合物在室温下搅拌1hr后,加入化合物46d(2g,1eq),混合物在90℃下搅拌16hr。反应混合物冷却到室温后,加入EtOAc。有机相用HCl(2.5N)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。粗物质通过硅胶色谱纯化(石油醚/DCM,50/50),得到化合物65a,白色固体,51%产率。

[0912] MS(ESI,EI⁻)m/z = 461.9(MH^-)。

[0913] 步骤F:制备7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-8-甲基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉87c。按制备化合物86a所述的过程,从化合物46b和86a合成化合物87c,白色固体,19%产率。

[0914] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ2.64(s,3H),3.86(s,3H),3.99(s,3H),5.33(s,2H),6.75(d,J = 2.58Hz,1H),6.98(d,J = 8.78Hz,2H),7.20(d,J = 9.22Hz,1H),7.48(d,J = 8.78Hz,2H),7.57(s,1H),8.07(d,J = 9.08Hz,1H),8.88(s,1H)。

[0915] 步骤G:制备8-氯-4-羟基-7-甲氧基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉88a。化合物87(800mg,1eq.)、$CeCl_3 \cdot 7H_2O$(965mg,1.5eq.)和NaI(258mg,1eq.)的ACN(10mL)溶液在微波照射下于85℃下搅拌1hr。加入水,混合物用1N HCl酸化至pH 5。反应混合物用乙醚萃取。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。粗物质通过硅胶色谱纯化(MeOH/DCM),得到化合物86,米黄色固体,96%产率。

[0916] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ4.02(s,3H),7.07(s,1H),7.43(s,1H),7.51(d,J = 9.11Hz,1H),8.11(d,J = 9.11Hz,1H),8.88(s,1H);MS(ESI,EI^+)m/z = 343.9(MH^+)。

[0917] 步骤H:制备4-羟基-7-甲氧基-8-甲基-2-(3-异丙基-吡唑-1-基)-喹啉88b。将化合物86b(350mg,1eq.)和化合物46b(480mg,6eq.)的N-甲基吡咯烷酮(5mL)的溶液在200℃下加热30min。反应混合物冷却到室温后,加入水。混合物用EtOAc萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。粗物质通过硅胶色谱纯化(EtOAc/DCM)。在乙醚中重结晶,得到化合物88b,白色固体,49%产率。

[0918] ^1H NMR($CDCl_3$,376MHz)δ1.35(s,3H),1.36(s,3H),2.85(s,3H),3.97(s,3H),6.40(d,J = 2.65Hz,2H),7.01(d,J = 9.00Hz,1H),8.00(brs,1H),8.23(d,J = 9.00Hz,1H),9.81(brs,1H);MS(ESI,EI^+)m/z = 298(MH^+)。

[0919] 步骤I:制备4-羟基-7-甲氧基-8-甲基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉88c。将化合物87c(885mg,1.99mmol)、甲酸铵(629mg,9.98mmol)和Pd/C(89mg,10% w)的EtOH(16mL)的混合物回流1hr。然后通过硅藻土过滤反应,减压浓缩。残余物用DCM稀释,用水洗涤。有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,通过硅胶色谱纯化(石油醚/EtOAc),生成化合物88c,白色固体,93%产率。

[0920] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ2.54(s,3H),3.94(s,3H),7.06(d,J = 2.48Hz,1H),7.37-7.40(m,2H),8.02(d,J = 9.18Hz,1H),8.97(s,1H),11.89(s,1H)。

[0921] 步骤J:制备8-氯-4-羟基-7-甲氧基-2-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-喹啉88d。将化合物46a(500mg,1.37mmol)和化合物86b(452mg,4.11mmol)的N-甲基吡咯烷酮(2mL)的混合物在微波照射下于200℃下搅拌30min。反应混合物冷却到室温后,加入水。

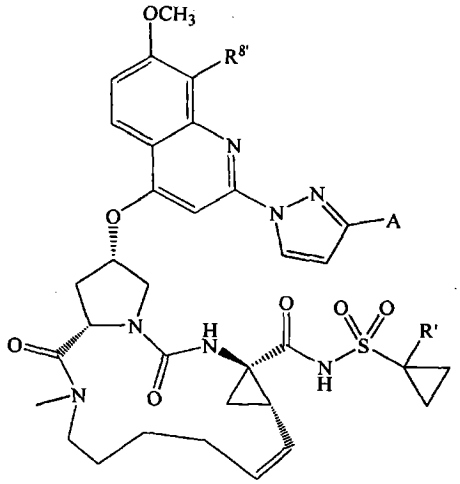
然后，反应混合物用 EtOAc 萃取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，通过硅胶色谱纯化 (DCM/EtOAc)，生成化合物 88d，白色固体，35％产率。

[0922] ^1H NMR(DMSO-d_6，400MHz) δ 1.26(s，3H)，1.28(s，3H)，2.98-3.01(m，1H)，4.00(s，3H)，6.46(m，1H)，7.16(d，9.32Hz，1H)，7.89(d，J = 9.32Hz，1H)，8.05(d，J = 10.85Hz，1H)，8.60(m，1H)，10.69(s，1H)。

[0923] 实施例 15

[0924] 制备大环化合物 91

[0925]



[0926] 91a：$R^{8'}$ = Cl，A = CF_3，R′ = CH_3

[0927] 91b：$R^{8'}$ = CH_3，A = iPr，R′ = CH_3

[0928] 91c：$R^{8'}$ = CH_3，A = CF_3，R′ = CH_3

[0929] 91d：$R^{8'}$ = Cl，A = iPr，R′ = CH_3

[0930] 91e：$R^{8'}$ = Cl，A = CF_3，R′ = H

[0931] 91f：$R^{8'}$ = CH_3，A = iPr，R′ = H

[0932] 91g：$R^{8'}$ = CH_3，A = CF_3，R′ = H

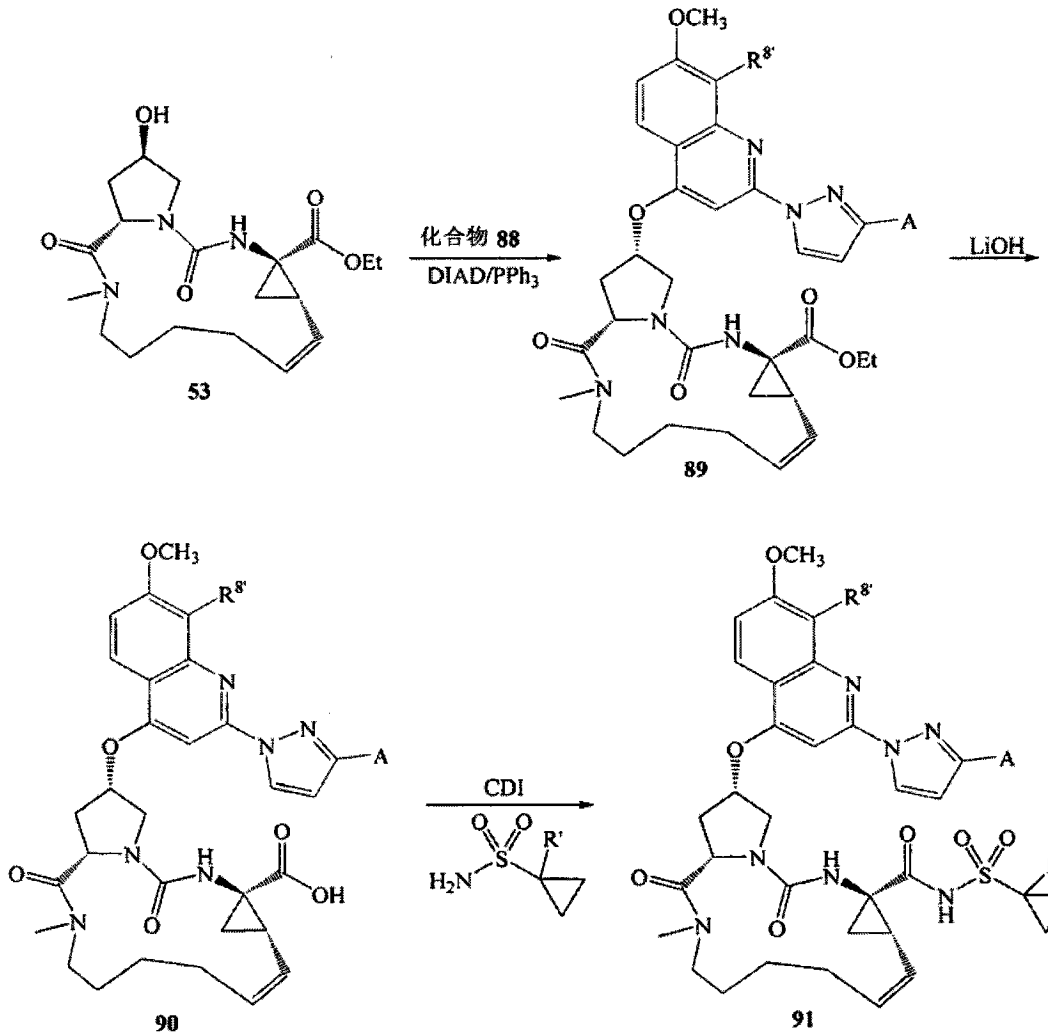
[0933] 合成大环化合物 91 示于方案 17，其中化合物 89 和 90 中的 $R^{8'}$ 和 A 与化合物 91 中的相同。

[0934] 步骤 A：制备 (Z)-(4R，6S，15S，17S)-17-[8-氯-7-甲氧基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基）喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2，14-二氧代-1，3，13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 89a。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 53 和 88a 合成化合物 89a，米黄色固体，40％产率。

[0935] MS(ESI，EI^+)m/z = 705(MH^+)。

[0936] 方案 17

[0937]



[0938] 步骤 B：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 甲基 -7- 甲氧基 -2-(3- 异丙基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 89b。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 53 和 88b 合成化合物 89b，白色泡沫，50％产率。MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 659(MH^+)。

[0939] 步骤 C：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7- 甲氧基 -8 甲基 -2-(3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 89c。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 53 和 88c 合成化合物 89c，棕色泡沫，80％产率。

[0940] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 685(MH^+)。

[0941] 步骤 D：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3- 异丙基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 89d。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 53 和 88d 合成化合物 89d，棕色泡沫，90％产率。

[0942] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 679(MH^+)。

[0943] 步骤 E：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 90a。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 89a 合

成化合物 90a，白色固体，77％产率。

[0944] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 677(MH^+)。

[0945] 步骤 F：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 甲基 -7- 甲氧基 -2-(3- 异丙基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 90b。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 89b 合成化合物 90b，黄色固体，50％产率。

[0946] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 631(MH^+)。

[0947] 步骤 G：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7- 甲氧基 -8 甲基 -2-(3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 90c。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 89c 合成化合物 90c，淡黄色固体，18％产率。

[0948] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 657(MH^+)。

[0949] 步骤 H：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3- 异丙基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 90d。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 89d 合成化合物 90d，淡黄色固体，36％产率。

[0950] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 650(MH^+)。

[0951] 步骤 I：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基）磺酰胺 91a。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 90a 和 1- 甲基环丙基磺酰胺，白色固体合成化合物 91a，12％产率。

[0952] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 794(MH^+)。

[0953] 步骤 J：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 甲基 -7- 甲氧基 -2-(3- 异丙基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基）磺酰胺 91b。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 90b 和 1- 甲基环丙基磺酰胺合成化合物 91b，白色固体，30％产率。

[0954] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 748(MH^+)。

[0955] 步骤 K：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基）磺酰胺 91c。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 90c 和 1- 甲基环丙基磺酰胺合成化合物 91c，白色固体，9％产率。

[0956] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 774(MH^+)。

[0957] 步骤 L：制备 (2)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3- 异丙基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基）磺酰胺 91d。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 90d 和 1- 甲基环丙基磺酰胺合成化合物 91d，白色固体，28％产率。

[0958] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 768(MH^+)。

[0959] 步骤 M：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -1- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环

[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 91e。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 90a 和环丙基磺酰胺合成化合物 91e，米黄色固体，46％产率。

[0960] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 780(MH^+)。

[0961] 步骤 N：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 甲基 -7- 甲氧基 -2-(3- 异丙基 -1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 91f。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 90b 和环丙基磺酰胺合成化合物 91f，白色固体，30％产率。

[0962] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 734(MH^+)。

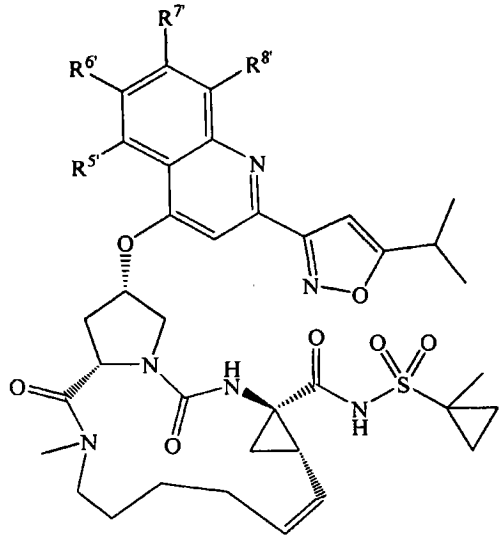
[0963] 步骤 O：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(3- 三氟甲基 -1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (环丙基) 磺酰胺 91g。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 90c 和环丙基磺酰胺合成化合物 91g，白色固体，46％产率。

[0964] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 760(MH^+)。

[0965] 实施例 16

[0966] 制备大环化合物 96

[0967]



[0968] 96a：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ H

[0969] 96b：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ CH_3

[0970] 96c：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ F

[0971] 96d：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ Cl

[0972] 96e：$R^{5'}$ ＝ OCH_3，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ H

[0973] 96f：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ OCH_3，$R^{7'}$ ＝ H，$R^{8'}$ ＝ CH_3

[0974] 96g：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ OCH_3，$R^{7'}$ ＝ Cl，$R^{8'}$ ＝ H

[0975] 96h：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ Br

[0976] 合成大环化合物 96 以化合物 96d 为例，示于方案 18，其中化合物 92 ～ 96 中的 $R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 与化合物 56 中的相同。相同过程也适用于其他化合物 96.

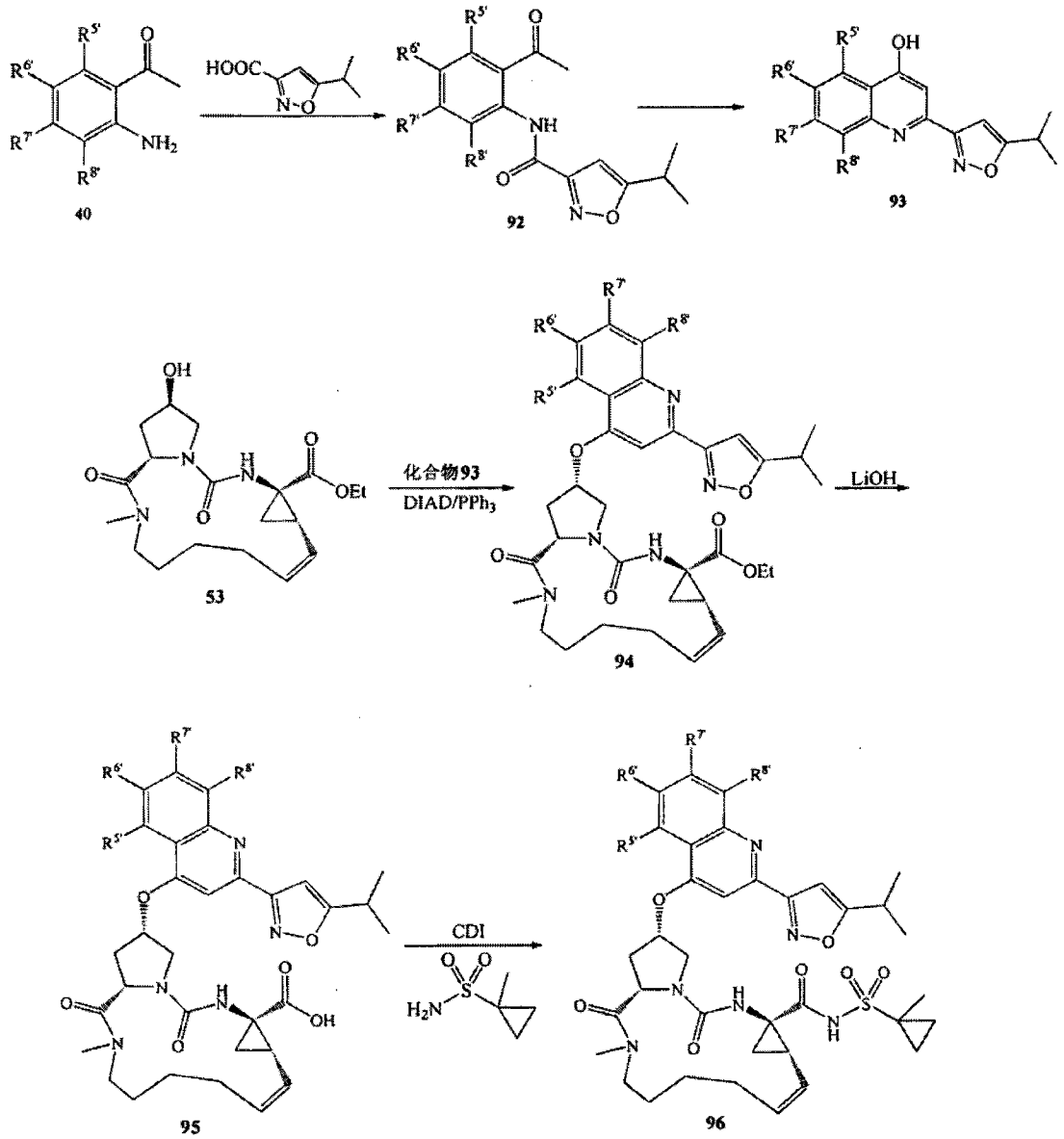
[0977] 步骤 A：制备 N-(6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯基)-5- 异丙基异噁唑 -3- 甲酰胺 92d。在氮气中，在 0℃下，向 5- 异丙基异噁唑 -3- 甲酸 (3.5g，22.6mmol) 的 DCM(35mL) 的

搅拌溶液中加入无水 DMF(几滴)和草酰氯(3.82mL,43.2mmol)。在气体逸出结束时,反应混合物升至室温。混合物在室温下搅拌 2hr,蒸发。在氮气中加入二噁烷(70mL),然后加入 1-(2-氨基-3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙酮 40d(4.10g,20.6mmol)的二噁烷(15mL)的溶液。反应混合物在室温下搅拌 16hr。然后加入 $NaHCO_3$。混合物用 EtOAc 萃取。有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩。粗物质在 Et_2O 中研磨,生成化合物 92d,棕色固体,60%产率。

[0978] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.47(s,3H),1.48(s,3H),1.76(brs,1H),2.57(s,3H),3.34-3.40(m,1H),3.98(s,3H),6.86(d,J = 8.53Hz,1H),7.64(d,J = 8.53Hz,1H),8.07(s,1H)。

[0979] 方案 18

[0980]



[0981] 步骤 B:制备 8-氯-2(5-异丙基-异噁唑-3-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇 93d。按制备化合物 43a 所述的过程,从化合物 92d 合成化合物 93d,白色固体,定量产率。

[0982] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.39(s,3H),1.41(s,3H),3.17-3.31(m,1H),4.06(s,3H),6.36(s,1H),6.59(s,1H),7.06(d,J = 8.48Hz,1H),8.28(d,J = 8.48Hz,1H),9.42(s,

1H)。

[0983] 步骤 C：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(5- 异丙基异噁唑 -3- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 94d。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 53 和 93d 合成化合物 94d，米黄色固体，56％产率。

[0984] MS(ESI, EI^+)m/z = 680(MH^+)。

[0985] 步骤 D：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(5- 异丙基异噁唑 -3- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 95d。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 94d 合成化合物 95d，白色固体，10％产率。

[0986] MS(ESI, EI^+)m/z = 652(MH^+)。

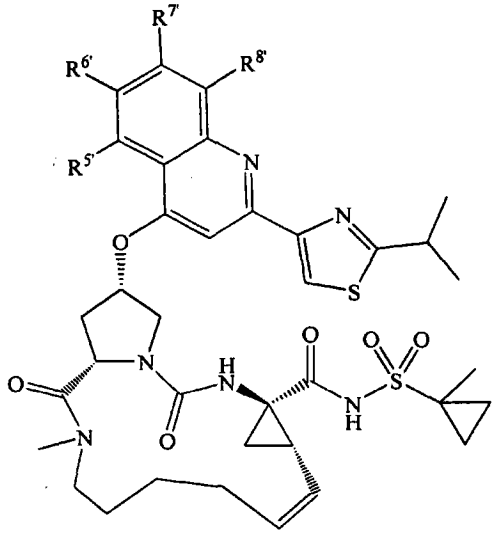
[0987] 步骤 E：制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(5- 异丙基异噁唑 -3- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基）磺酰胺 96d。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 95d 合成化合物 96d，白色固体，16％产率。

[0988] MS(ESI, EI^+)m/z = 769(MH^+)。

[0989] 实施例 17

[0990] 制备大环化合物 101

[0991]



[0992] 101a：$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0993] 101b：$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = CH_3

[0994] 101c：$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = F

[0995] 101d：$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Cl

[0996] 101e：$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[0997] 101f：$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[0998] 101g：$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[0999] 101h：$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

[1000] 合成大环化合物 101 以化合物 101d 为例，示于方案 19，其中化合物 92 ～ 96 中的

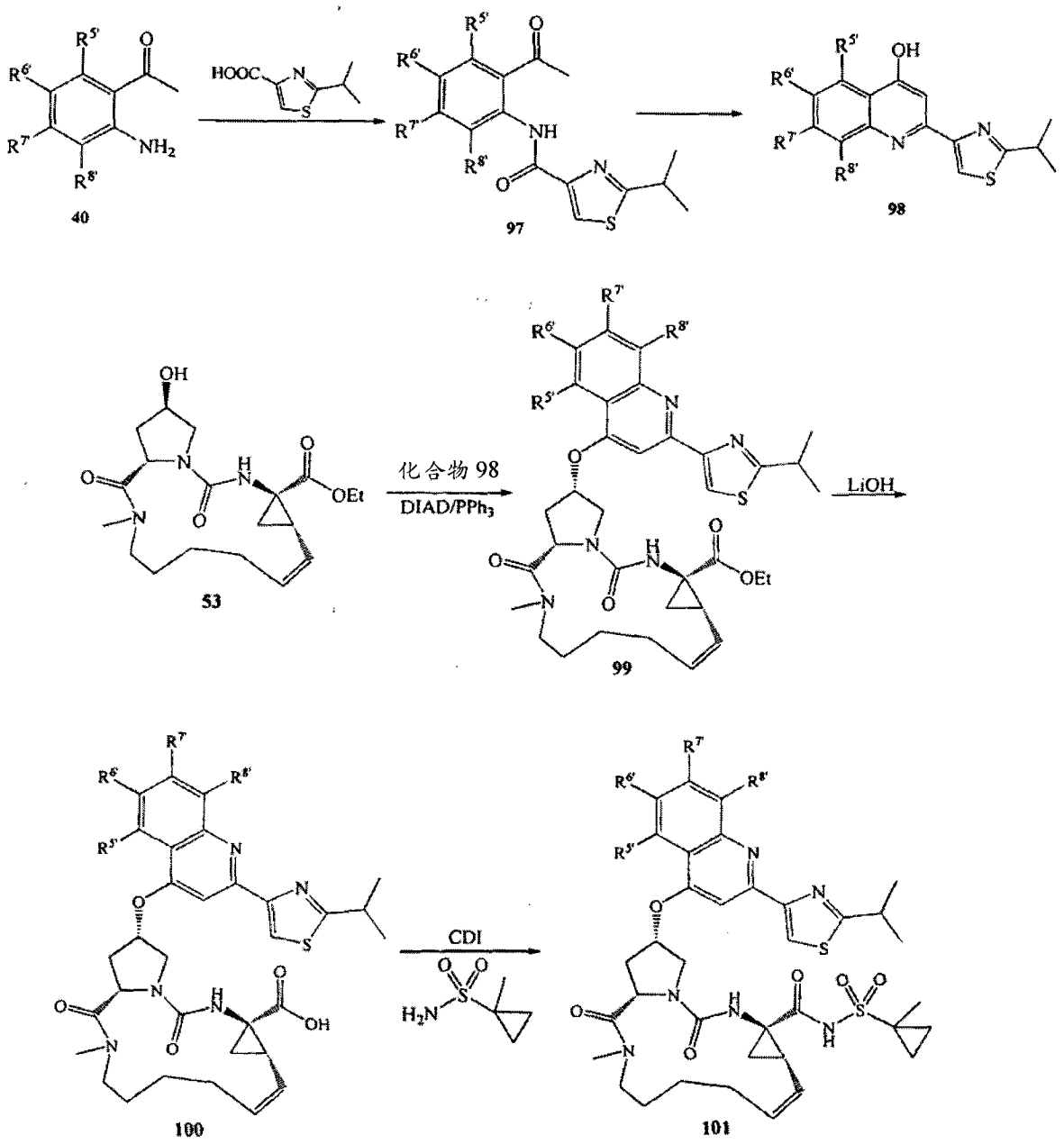
$R^{5'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 与化合物 56 中的相同。相同过程也适用于其他化合物 101。

[1001] 步骤 A：制备 N-(6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯基)-2- 异丙基噻唑 -4- 甲酰胺 97d。在 0℃下，向 2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 甲酸 (3.5g,20.4mmol) 的 DCM(35mL) 搅拌溶液中加入草酰氯 (3.46mL,40.9mmol) 和几滴无水 DMF。在气体逸出结束时，混合物升至室温下，然后搅拌 2hr。反应混合物减压浓缩，并溶解在二噁烷 (70mL) 中。然后缓慢加入 1-(2- 氨基 -3- 氯 -4- 甲氧基 - 苯基)- 乙酮 40d(3.71g,18.6mmol) 的二噁烷 (15mL) 的溶液。混合物在室温下搅拌 16hr。加入 $NaHCO_3$。混合物用 EtOAc 萃取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩。粗物质在乙醚中研磨，生成化合物 97b,60％产率。

[1002] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.47(s,3H),1.48(s,3H),2.57(s,3H),3.34-3.41(quint, J = 6.90Hz,1H),3.98(s,3H),6.86(d, J = 8.48Hz,1H),7.64(d, J = 8.48Hz,1H),8.07(s,1H) ;MS(ESI,EI^-)m/z = 351(MH^-)。

[1003] 方案 19

[1004]



[1005] 步骤 B：制备 8- 氯 -2-(2- 异丙基 - 噻唑 -4- 基)-7- 甲氧基 - 喹啉 -4- 醇 98d。化合物 97d(352mg，1mmol) 和叔丁醇钾 (236mg，2.1mmol) 的叔丁醇 (10mL) 溶液在密封容器中在微波照射下于 120℃下搅拌 1hr。然后混合物倒入乙醚中，用 2.5N HCl 酸化至 pH 5，用乙酸乙酯萃取，减压浓缩，生成化合物 98b，82％产率。

[1006] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 1.49(s，3H)，1.51(s，3H)，3.38-3.45(quint，J＝6.90Hz，1H)，4.06(s，3H)，6.70(brs，1H)，7.05(d，J ＝ 9.35Hz，1H)，7.76(s，1H)。

[1007] 步骤 C：制备 (Z)-(4R，6S，15S，17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(2- 异丙基噻唑 -4- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2，14- 二氧代 -1，3，13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 99d。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 53 和 98d 合成化合物 99d，白色固体，31％产率。

[1008] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 696(MH^+)。

[1009] 步骤 D：制备 (Z)-(4R，6S，15S，17S)-17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(2- 异丙基噻唑 -4- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2，14- 二氧代 -1，3，13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 100d。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 99d 合成化合物 100d，白色固体，47％产率。

[1010] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 668(MH^+)。

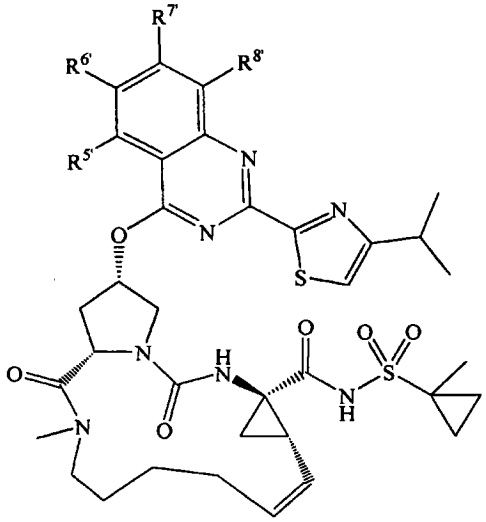
[1011] 步骤 E：制备 (2)-(4R，6S，15S，17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(2- 异丙基噻唑 -4- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2，14- 二氧代 -1，3，13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基) 磺酰胺 101d。按制备化合物 56c 所述的过程，从化合物 100d 合成化合物 101d，白色固体，38％产率。

[1012] MS(ESI，EI^+)m/z ＝ 785(MH^+)。

[1013] 实施例 18

[1014] 制备大环化合物 110

[1015]



[1016] 110a：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ H

[1017] 110b：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ CH_3

[1018] 110c：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ F

[1019] 110d：$R^{5'}$ ＝ H，$R^{6'}$ ＝ H，$R^{7'}$ ＝ OCH_3，$R^{8'}$ ＝ Cl

[1020] 110e :$R^{5'}$ = OCH_3, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = H

[1021] 110f :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = H, $R^{8'}$ = CH_3

[1022] 110g :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = OCH_3, $R^{7'}$ = Cl, $R^{8'}$ = H

[1023] 110h :$R^{5'}$ = H, $R^{6'}$ = H, $R^{7'}$ = OCH_3, $R^{8'}$ = Br

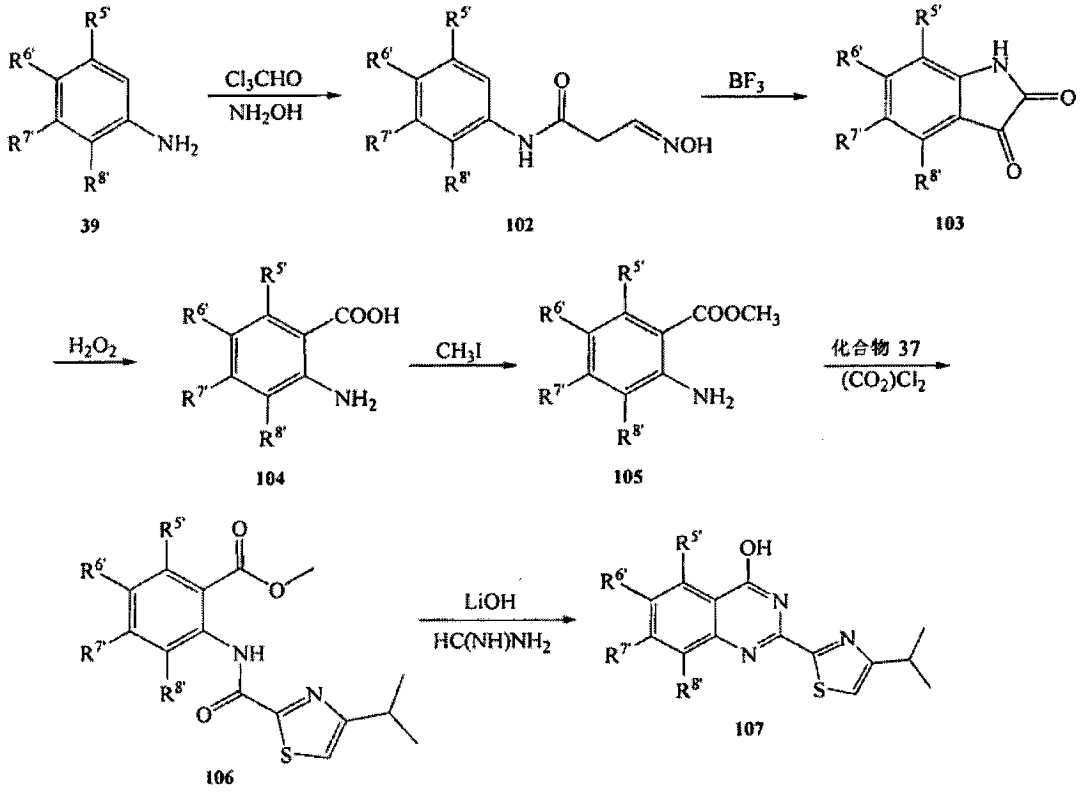
[1024] 合成大环化合物 110 以化合物 110d 为例，示于方案 20 和 21，其中化合物 102 ～ 110 中的 $R^{5'}$ 、$R^{6'}$ 、$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 与化合物 56 中的相同。相同过程也适用于其他化合物 110。

[1025] 步骤 A :制备 N-(2- 氯 -3- 甲氧基苯基)-2- 羟基亚氨基 - 乙酰胺 102d。向硫酸钠 (58.5g,412mmol) 的水 (100mL) 的搅拌溶液中加入三氯乙醛水合物 (9.36g,56.6mmol) 的水 (120mL) 的溶液。加入氯茴香胺 39d(10g,51.5mmol)，然后加入 37％ HCl(20mL)。然后加入羟基胺 (50％，水中，4.7mL,154.5mmol) 的 50mL 溶液，反应混合物回流 90min。过滤出悬浮固体，用水和醚洗涤。有机物用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，生成化合物 102d，棕色固体。

[1026] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz) δ 3.86(s,3H),6.98(d, J = 8.07Hz,1H),7.31(t, J = 8.07Hz,1H),7.61(d, J = 8.07Hz,1H),7.66(s,1H),9.43(s,1H),12.43(s,1H)。

[1027] 方案 20

[1028]



[1029] 步骤 B :制备 7- 氯 -6- 甲氧基 -1H- 吲哚 -2,3- 二酮 103d。在 40℃下将化合物 102d(10.46g,45.74mmol) 分批加到 BF_3-Et_2O 中。然后混合物在 90℃下加热 3hr。冷却到室温后，反应混合物倒入碎冰中，用 EtOAc 萃取。有机物用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，通过硅胶色谱纯化 (石油醚 /EtOAc)。得到的化合物用 EtOH 重结晶，生成化合物 103d，棕色固体，63％产率。

[1030] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz) δ 3.96(s,3H),6.79(d, J = 9.10Hz,1H),7.52(d, J = 9.10Hz,1H),11.40(s,1H)。

[1031] 步骤 C :制备 2- 氨基 -3- 氯 -4- 甲氧基苯甲酸 104d。将化合物 103d(6.03g,

28.52mmol)、NaOH(1.25g,31.37mmol)和NaCl(3.49g,59.89mmol)的水(60mL)的悬浮液在室温下搅拌30min,然后冰冷却。滴加H_2O_2。混合物在0℃下搅拌20min,在室温下搅拌3hr。反应混合物用冰AcOH猝灭,过滤,用水洗涤。得到的固体溶解在DCM中,用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。粗物质通过硅胶色谱纯化(DCM/MeOH),生成化合物104d,橙色固体,36%产率。

[1032] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ3.85(s,3H),6.41(d,J=9.05Hz,1H),6.77(brs,2H),7.74(d,J=9.05Hz,1H),12.7(brs,1H)。

[1033] 步骤D:制备2-氨基-3-氯-4-甲氧基苯甲酸甲酯105d。在室温下向化合物104d(1.9g,9.6mmol)的干DMF(25mL)的搅拌溶液中加入K_2CO_3(1.32g,9.6mmol)。反应混合物搅拌30min,加入碘甲烷(0.77mL,12.4mmol)。在室温下2hr后,加入5%柠檬酸水溶液。混合物用EtOAc萃取。有机物用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,通过硅胶色谱纯化(石油醚/EtOAc),生成化合物105d,米黄色固体,50%产率。

[1034] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)3.79(s,3H),3.86(s,3H),6.23(d,J=9.03Hz,IH),7.75(d,J=9.03Hz,1H)。

[1035] 步骤E:制备甲基3-氯-2-(4-异丙基噻唑-2-甲酰氨基)-4-甲氧基苯甲酸酯106d。在0℃下向化合物37(758mg,4.28mmol)的干DCM的搅拌溶液中加入草酰氯(720μL,8.56mmol)和几滴DMF。反应混合物在0℃下搅拌30min,在室温下搅拌2hr。过滤混合物,减压浓缩,溶解在二噁烷(3mL)中。然后加入化合物105d(770mg,3.56mmol)的二噁烷(6mL)溶液。反应混合物在室温下搅拌16hr。蒸发溶剂。将水加到混合物中。反应混合物用EtOAc萃取。有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,通过硅胶色谱纯化(石油醚/EtOAc),生成化合物106d,淡黄色固体,92%产率。

[1036] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ1.19(d,J=6.63Hz,6H),3.09-3.16(m,1H),3.79(s,3H),3.91(s,3H),6.82(d,J=9.02Hz,1H),7.19(s,1H),7.82(d,J=9.02Hz,1H),9.97(s,1H)。

[1037] 步骤F:制备8-氯-2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹唑啉-4-醇107d。向化合物106d(1.32g,3.58mmol)的EtOH/H_2O(1/1,10mL)的搅拌溶液中加入LiOH(10.3mg,4.29mmol)。反应混合物在60℃下搅拌2hr。加入柠檬酸的水溶液(5%),混合物用EtOAc萃取。有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。残余物与甲脒(26mL)在150℃下搅拌4hr,混合物冷却到室温过夜。混合物倒入水中,用DCM萃取。有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,通过硅胶色谱纯化(石油醚/EtOAc),生成化合物107d,米黄色固体,58%产率。

[1038] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ1.32(d,J=6.71Hz,6H),3.09-3.15(m,1H),4.01(s,3H),7.42(d,J=9.03Hz,1H),7.67(s,1H),8.11(d,J=9.03Hz,1H),12.42(s,1H)。

[1039] 步骤G:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯108d。按制备化合物54c所述的过程,从化合物53和107d合成化合物108d,黄色油,16%产率。

[1040] MS(ESI,EI^+)m/z=697(MH^+)。

[1041] 步骤H:制备(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸109d。按制备化合物55c所述的过程,从化合物108d合成化合物

109d,白色固体,16%产率。

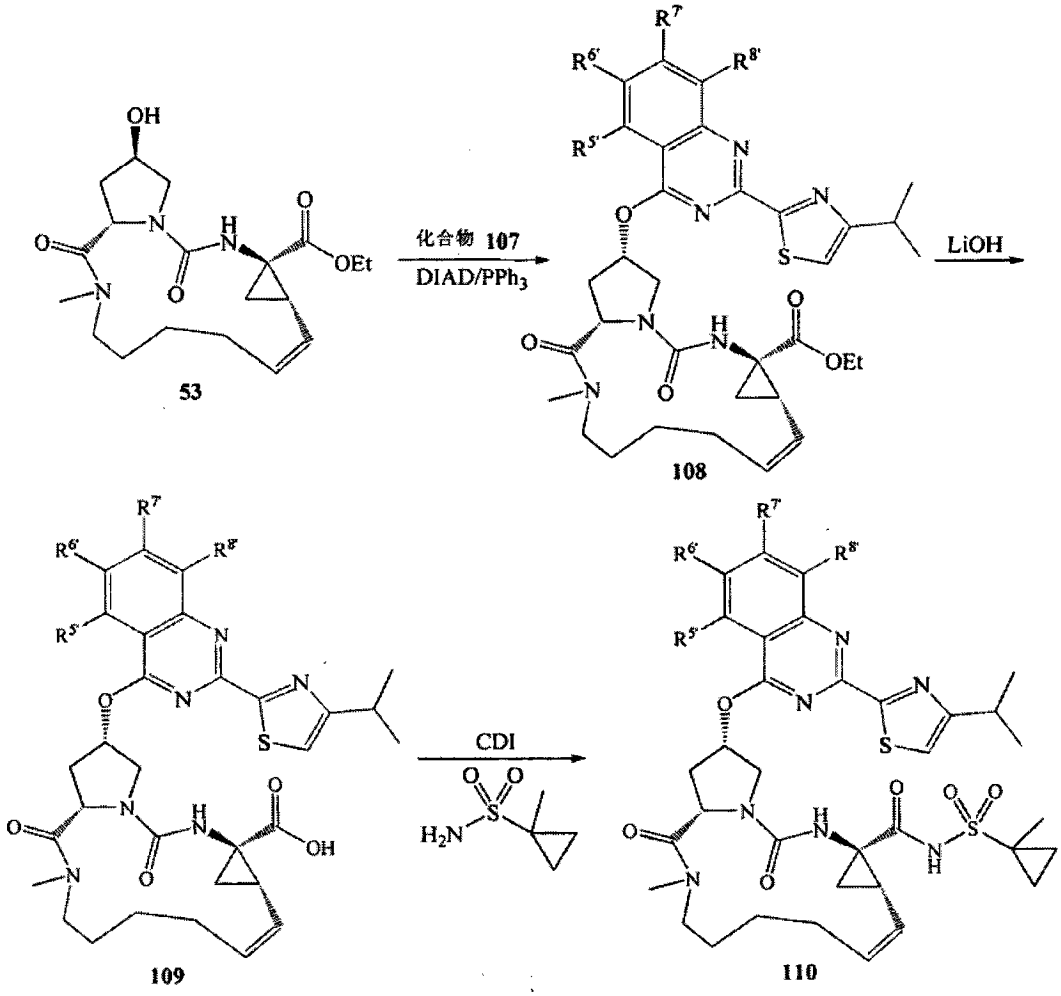
[1042] MS(ESI,EI+)m/z = 669(MH+)。

[1043] 步骤 I:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-异丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基(1-甲基环丙基)磺酰胺 110d。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 109d 合成化合物 110d,白色固体,16%产率。

[1044] MS(ESI,EI+)m/z = 786(MH+)。

[1045] 方案 21

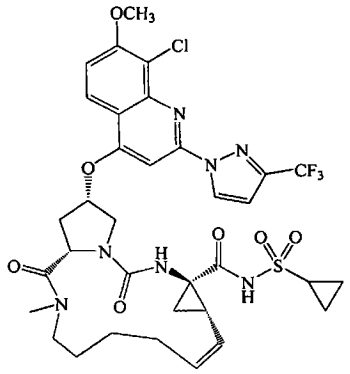
[1046]



[1047] 实施例 19

[1048] 制备大环化合物 91e

[1049]



91e

[1050] 合成大环化合物 91e 示于方案 22。

[1051] 步骤 A：制备 (2S,4S)-1- 叔丁基 2- 甲基 4-(8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基) 吡咯烷 -1,2- 二甲酸酯 112。按制备化合物 54c 所述的过程，从 N-Boc- 反式 -4- 羟基 -1- 脯氨酸 - 甲酯 111 和化合物 88a 合成化合物 112，米黄色泡沫，90％产率。

[1052] MS(ESI, EI^+)m/z = 571(MH^+)。

[1053] 步骤 B：制备 (2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基) 吡咯烷 -2- 甲酸 113。向化合物 112(650mg, 1.13mmol) 的 THF(12mL) 的搅拌溶液中加入 LiOH(82mg,3.41mmol) 和水。反应混合物在室温下搅拌 16hr，用 1N HCl 酸化至 pH 5-6。水层用 EtOAc 萃取。有机物用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，生成化合物 113，粉红色固体，95％产率。

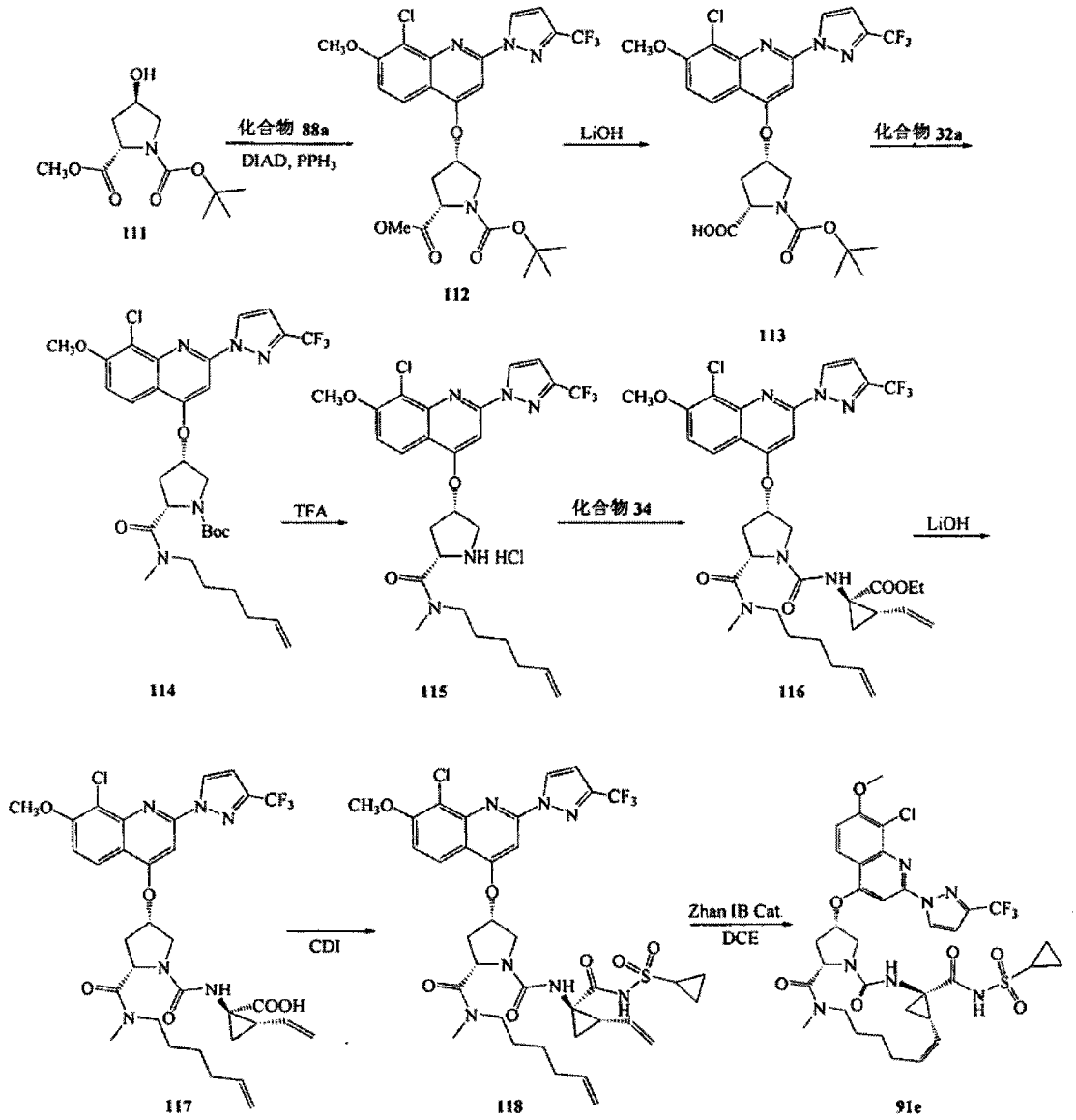
[1054] MS(ESI, EI^+)m/z = 558(MH^+)。

[1055] 步骤 C：制备 (2S,4S)- 叔丁基 4-(8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-2-(己 -5- 烯基 (甲基) 氨基甲酰基) 吡咯烷 -1- 甲酸酯 114。按制备化合物 48 所述的过程，从化合物 32a 和 113 合成化合物 114，白色泡沫，87％产率。

[1056] MS(ESI, EI^+)m/z = 653(MH^+)。

[1057] 方案 22

[1058]



[1059] 步骤 D：制备 (2S,4S)-4-(8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-N-(己 -5- 烯基)-N- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺 115。按制备化合物 82 所述的过程，从化合物 114 合成化合物 115，白色固体，定量产率。

[1060] MS(ESI, EI^+)m/z = 553(MH^+)。

[1061] 步骤 E：制备 (1R,2S)- 乙基 1-((2S,4S)-4-(8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-2-(己 -5- 烯基 (甲基) 氨基甲酰基) 吡咯烷 -1- 甲酰氨基)-2- 乙烯基环丙烷甲酸酯 116。按制备化合物 50 所述的过程，从化合物 33 和 115 合成化合物 116，白色固体，75％产率。

[1062] MS(ESI, EI^+)m/z = 734(MH^+)。

[1063] 步骤 F：制备 (1R,2S)-1-((2S,4S)-4-(8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-2-(己 -5- 烯基 (甲基) 氨基甲酰基) 吡咯烷 -1- 甲酰氨基)-2- 乙烯基环丙烷甲酸 117。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 116 合成化合物 117，白色固体，60％产率。

[1064] MS(ESI, EI^+)m/z = 706(MH^+)。

[1065] 步骤 G：制备 (2S,4S)-4-(8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基)

喹啉-4-基氧基)-N1-((1R,2S)-1-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基)-N2-(己-5-烯基)-N2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酰胺 118。按制备化合物 56c 所述的过程,从化合物 117 和环丙胺合成化合物 118,白色固体,40%产率。

[1066] MS(ESI,EI$^+$)m/z = 809(MH$^+$)。

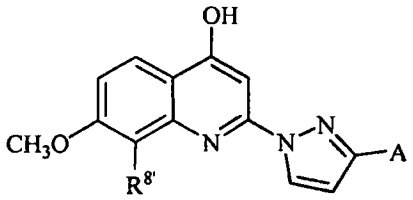
[1067] 步骤 H:制备 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基(环丙基)磺酰胺 91e。在 40℃下向化合物 118(55mg,0.07mmol)的脱气的 DCE(68ml)的搅拌溶液中加入 Zhan IB 催化剂 (1mg,2% mol)。反应混合物在 40℃下搅拌 1hr 后,加入第二批 ZhanIB 催化剂 (0.5mg)。反应混合物在 60℃下搅拌 1hr 后,加入第三批 Zhan IB 催化剂 (0.5mg)。反应混合物在 60℃下搅拌 16hr。减压浓缩混合物,通过硅胶色谱纯化(石油醚/EtOAc),生成化合物 91e,米黄色固体,40%产率。

[1068] MS(ESI,EI$^+$)m/z = 780(MH$^+$)。

[1069] 实施例 20

[1070] 制备取代的喹啉 88

[1071]



[1072] 88a :$R^{8'}$ = CH_3, A = CF_3

[1073] 88b :$R^{8'}$ = Cl, A = CF_3

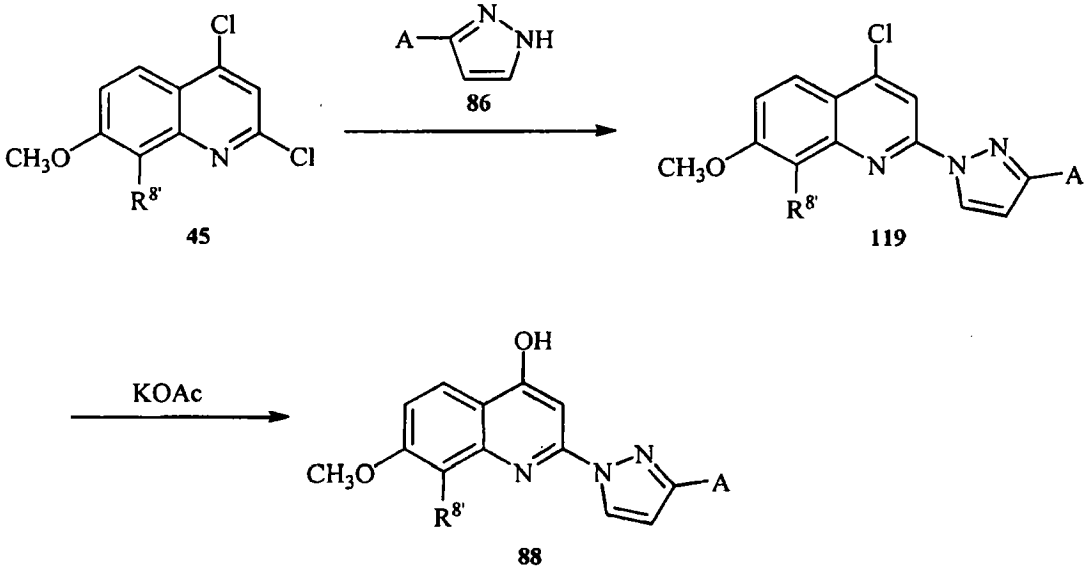
[1074] 88c :$R^{8'}$ = Cl, A = iPr

[1075] 88d :$R^{8'}$ = CH_3, A = iPr

[1076] 合成取代的喹啉示于方案 23,其中化合物 119 中的 $R^{8'}$ 和 A 与化合物 88 中的相同。

[1077] 方案 23

[1078]



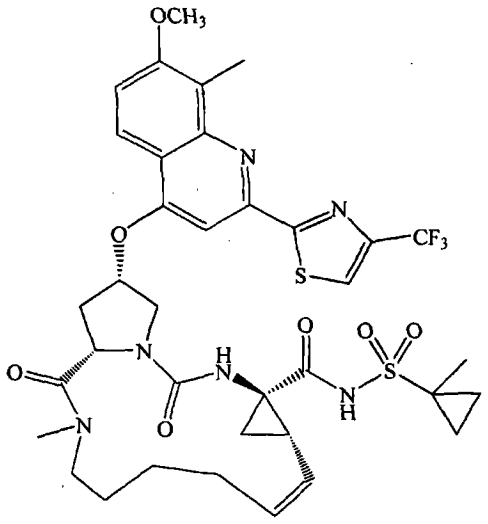
[1079] 步骤 A：合成 4,8- 二氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 119b。将化合物 45d(5g,19mmol) 和 3- 三氟甲基吡唑 86a(7.76g,57mmol) 的混合物在 120℃下加热 4-6hr，用 LCMS 和 TLC 监测反应。反应混合物通过硅胶柱纯化 (制备单和二吡唑)，使用 DCM 和庚烷作为移动相，生成化合物 119b(3.5g)，51％产率。

[1080] 步骤 B：合成 8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -1- 基) 喹啉 -4- 醇 88b。向化合物 119b(250mg) 的 DMSO(2.5mL) 的溶液中加入 CH_3COOK(3eq.)、水 (2eq.)。反应混合物加热到 140℃保持 4hr。冷却到室温后，搅拌下将水 (1mL) 缓慢加到反应混合物中。过滤固体，用水洗涤，生成化合物 88b，＞ 80％产率。在另一反应中，当使用 5eq. 的 CH_3COOK 时，反应在 1hr 内完成。

[1081] 实施例 21

[1082] 制备大环化合物 68b

[1083]



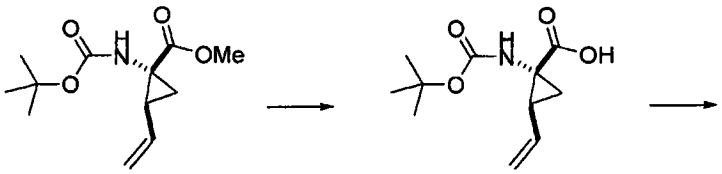
68b

[1084] 合成大环化合物 68b 示于方案 24 和 25。

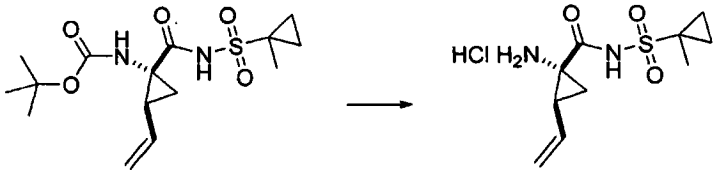
[1085] 步骤 A：合成 (1R,2S)-1-(叔丁氧基羰基氨基)-2- 乙烯基环丙烷甲酸 121。在室温下将化合物 120(51g) 溶解在 THF(170mL) 中。加入氢氧化钠的水溶液 (1.47eq.，170mL)。反应混合物在室温下搅拌 15hr，升至 50℃保持 1.5hr，冷却，然后用 5M HCl 中和。用 5M HCl 中和后，反应混合物用 DCM 萃取。有机层用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩，生成化合物 121(47.7g)，粘稠黄色油，99％产率。

[1086] 方案 24

[1087]



120 121



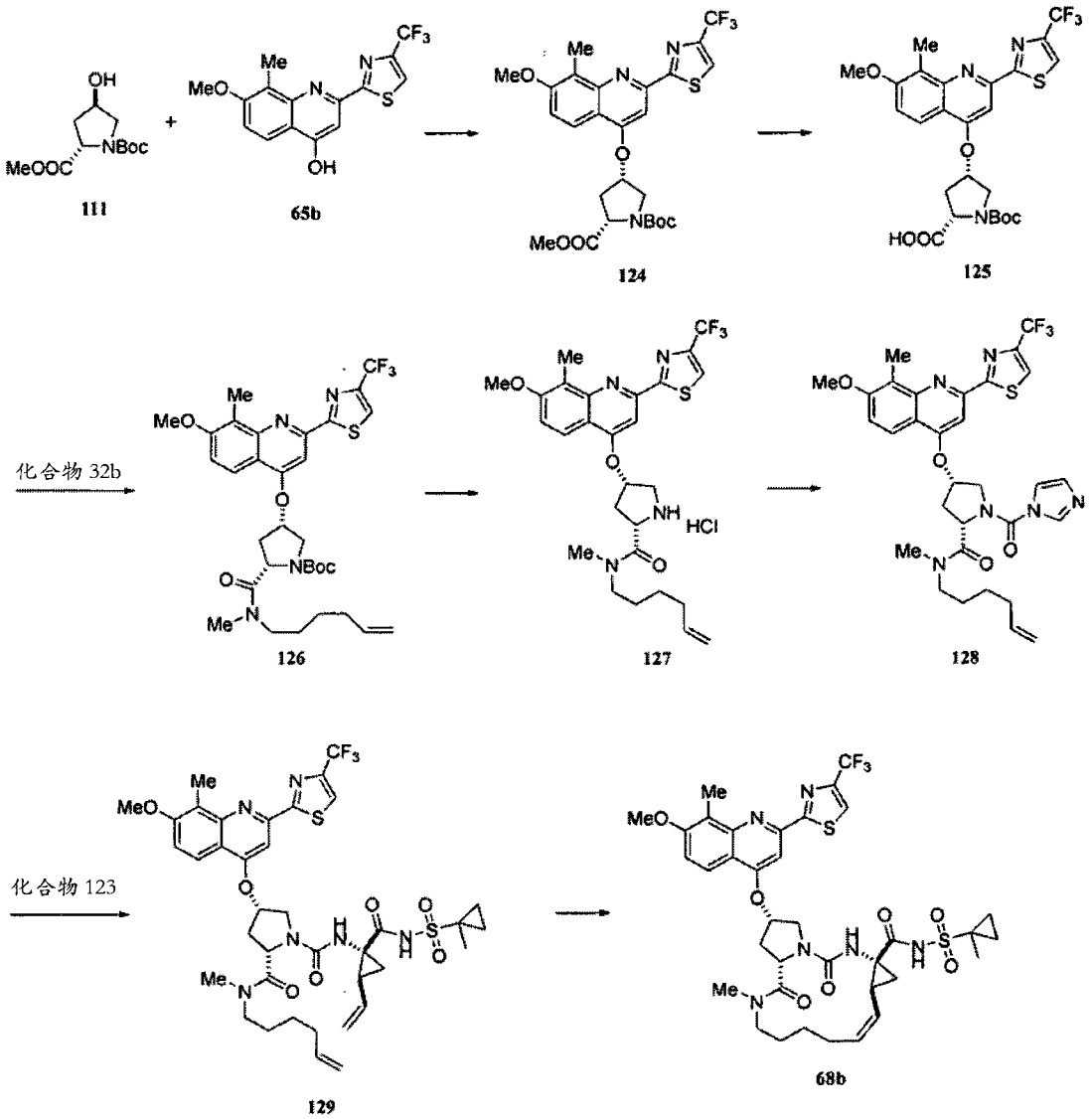
122 123

[1088] 步骤 B :合成叔丁基 (1R,2S)-1-(1- 甲基环丙基磺酰基 - 氨基甲酰基)-2- 乙烯基环丙基氨基甲酸酯 122。在室温下,在氩气中,将化合物 121(104.6g) 溶解在 THF(1.0L) 中。加入 CDI(1.5eq.),反应混合物回流 20min。反应混合物冷却到 4-6℃后,加入磺酰胺 (1.5eq.),然后加入 DBU(2eq.)。在室温下搅拌 64hr 后,反应混合物用 DCM 稀释,用 1M HCl 中和,用饱和盐水洗涤至 pH 7。有机物用硫酸钠干燥,浓缩,得到灰白色固体,106.4g。用甲醇 / 水结晶,得到化合物 122(91g),白色固体,77%产率。

[1089] 步骤 C :合成 (1R,2S)-1- 氨基 -N-(1- 甲基环丙基磺酰基)-2- 乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐 123。将化合物 122(51.5g) 悬浮在甲醇 (150mL) 中。将乙酰氯 (3eq.) 的甲醇溶液加到悬浮液中。反应混合物在 50℃下加热 3hr。反应混合物在 45-50℃下浓缩,与 DCM 共同蒸发,得到化合物 123(42.4g),白色粉末,由于 DCM 的缘故使得产率为 102%。

[1090] 方案 25

[1091]



[1092] 步骤D：合成(2S,4S)-1-叔丁基2-甲基4-(7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯124。在氩气中，将三苯基膦(1.5eq.)溶解在180mL四氢呋喃中。溶液冷却到0-5℃。15-20min内缓慢加入DIAD(1.5eq.)。在0-5℃的温度下在5-10min内加入化合物65b(20g,1eq.)。加入化合物111(17.6g,1.2eq.)，反应混合物升至室温。1小时后，反应混合物在40-45℃下真空浓缩，粗产物用MeOH、TBME和庚烷研磨，生成化合物124(22.24g)，白色粉末，67%产率和98.7%纯度。

[1093] MS：m/z(ESI$^+$) = 568.27[M+H]$^+$，100%；m/z(ESI$^-$) = 626.50[M+OAc]$^-$，100%。

[1094] 步骤E. 合成(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基)吡咯烷-2-甲酸125。在室温下将化合物124(22.24g)溶解在THF(66mL)中。加入水(66mL)，然后一次加入氢氧化锂(5eq.)。反应混合物在40℃下加热3hr，冷却，用5M HCl酸化，用DCM萃取。有机相用Na_2SO_4干燥，真空浓缩，得到化合物125(21.33g)，灰白色粉末，92%产率(7.5%的THF)和99%纯度。

[1095] MS：m/z(ESI$^+$) = 554.24[M+H]$^+$，100%；m/z(ESI-) = 552.37[M-H]$^-$，100%。

[1096] 步骤F：合成(2S,4S)-2-(己-5-烯基(甲基)氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯126。在

室温下将化合物 125(21.33g) 溶解在无水 DMF(48mL) 中。在室温下加入 O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N′ , N′ - 四甲基异脲四氟化硼 (1.25eq.), 反应混合物搅拌 10min。加入化合物 32b(1.1eq.), 反应混合物再搅拌 10-15min。冷却到 5℃后, 加入二异丙基乙基胺 (3eq.)。升至室温保持 1hr 后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水和氯化铵洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 126(22.09g), 橙色泡沫。粗产物用乙酸乙酯和庚烷结晶, 得到化合物 126(20.8g), 灰白色粉末, 90％产率和 99％纯度。

[1097] MS :m/z(ESI$^+$) = 649.43[M+H]$^+$, 100％ ;m/z(ESI$^-$) = 707.57[M+OAc]$^-$, 100％。

[1098] 步骤 G :合成 (2S,4S)-N-(己 -5- 烯基)-4-(7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4-(三氟甲基) 噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-N- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺 127。在氩气中, 在室温下, 将化合物 126(19.92g) 悬浮在无水甲醇 (120mL) 中。单独地, 在 10-20℃下将乙酰氯 (3eq.) 加到无水甲醇 (60mL) 中。在 5℃下该溶液加到化合物 126 的溶液中。反应混合物在 40℃下加热 3-4hr。反应完成后, 真空浓缩反应混合物, 然后与 200mL 无水二氯甲烷共同蒸发。然后产物在真空烘箱中于 40-45℃下干燥。回收化合物 127(18.35g), 黄色泡沫, 定量产率和 100％纯度 (HPLC)。

[1099] MS :m/z(ESI$^+$) = 549.31[M+H]$^+$, 100％ ;m/z(ESI$^-$) = 607.50[M+OAc]$^-$, 100％。

[1100] 步骤 H :合成 (2S,4S)-N-(己 -5- 烯基)-1-(1H- 咪唑 -1- 羰基)-4-(7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4-(三氟甲基) 噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-N- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺 128。在氩气中将化合物 127(18.35g) 溶解在无水二氯甲烷 (37mL) 中。在室温下加入 1, 1′ - 羰基二咪唑 (2eq.)。反应混合物搅拌 40min。混合物用 DCM 稀释, 用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。回收化合物 128(19.39g), 淡黄色泡沫, 两步 99％产率和 98％纯度 (HPLC)。

[1101] MS :m/z(ESI$^-$) :701.63[M+OAc]$^-$, 100％。

[1102] 步骤 I :合成 (2S,4S)-N^2-(己 -5- 烯基)-4-(7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4-(三氟甲基) 噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-N^2- 甲基 -N^1-((1R,2S)-1-(1- 甲基环丙基磺酰基氨基甲酰基)-2- 乙烯基环丙基) 吡咯烷 -1,2- 二甲酰胺 129。将化合物 128(18.89g) 和 123 在室温下在无水乙腈 (76mL) 中混合, 在 65℃下加热, 直到反应完成。然后, 反应混合物真空浓缩, 生成第一橙色泡沫 (36.21g)。将第一泡沫溶解在中 DCM, 反复用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到第二橙色泡沫 (25.08g)。化合物 129(12.2g) 从第二橙色泡沫、DCM、乙酸乙酯和庚烷的溶液中结晶, 为白色固体, 50.8％产率和 98％纯度。

[1103] MS :m/z(ESI$^+$) = 819.54[M+H]$^+$, 100％ ;m/z(ESI$^-$) = 817.60[M-H]$^-$, 100％。

[1104] 步骤 J :合成 1- 甲基 - 环丙烷磺酸 {(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 三氟甲基 - 噻唑 -2- 基)- 喹啉 -4- 基氧基]-13- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0*4,6*] 十八碳 -7- 烯 -4- 羰基 }- 酰胺 68b。在氩气中, 在室温下, 将化合物 129(3.91g) 溶解在二氯乙烷 (980mL) 中。溶液用氩气脱气, 然后在 73-77℃下加热。将 Zhan IB 催化剂 (1％) 的二氯乙烷溶液缓慢加到反应溶液中。在 25min 时, 加入 1％的催化剂的 DCE 溶液。总计, 在 4hr 和 20min 内加入 8％的催化剂。反应混合物用 2- 巯基烟酸 (″ MNA″)(1g) 处理。反应混合物冷却到室温, 真空浓缩至～ 100mL, 然后用 0.5M$NaHCO_3$ 水溶液洗涤。向分离的有机相中加入 MNA(1g), 混合物在室温下搅拌 55-65min。混合物用 0.5M $NaHCO_3$ 水溶液洗涤两次, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤。将木炭 (11g) 加到有机溶液中, 混合物在室温下搅拌 15hr。混合物真空浓缩至～ 10-15mL, 通过硅胶塞过滤。粗固体用热甲醇研

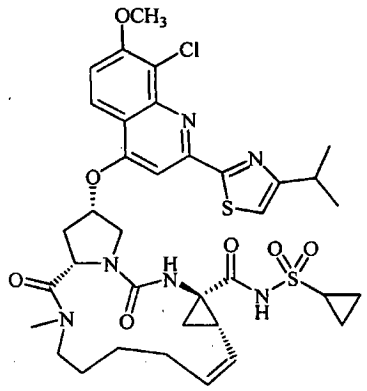
磨，得到化合物 68b(1.1g)，灰白色固体，30％产率和 98％纯度。

[1105] MS :m/z(ESI$^+$) = 791.47[M+H]$^+$，100％ ;m/z(ESI$^-$) = 789.57[M-H]$^-$，100％。

[1106] 实施例 22

[1107] 制备大环化合物 62d

[1108]



62d

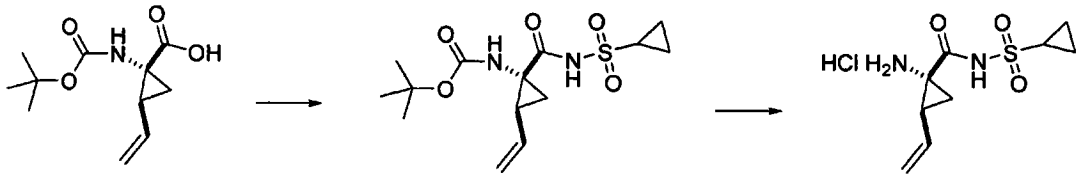
[1109] 合成大环化合物 62d 示于方案 26 和 27。

[1110] 步骤 A :合成 (1R,2S)-1-(环丙基磺酰基 - 氨基甲酰基)-2- 乙烯基环丙基氨基甲酸叔丁酯 130。在室温下将化合物 121(47.75g) 溶解在 THF(480mL) 中。加入 CDI(1.3eq.)，反应混合物回流 30min。在反应混合物冷却到 20℃后，加入磺酰胺 (1.5eq.)，然后加入 DBU(2eq.)。在室温下搅拌 15hr 后，反应混合物用 DCM 稀释，用 5M HCl 中和，用饱和盐水洗涤至 pH 7。有机物用硫酸钠干燥，浓缩，得到灰白色固体，65g。用甲醇 / 水结晶，得到化合物 130(60.17g)，白色固体，87％产率。

[1111] 步骤 B :合成 (1R,2S)-1- 氨基 -N-(环丙基磺酰基)-2- 乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐 131。将化合物 130(1g) 悬浮在甲醇 (2.5mL) 中。将乙酰氯 (3eq.) 的甲醇溶液加到悬浮液中。反应混合物在 50℃下中热 3hr。反应混合物在 45-50℃下浓缩，与 DCM 共同蒸发，得到化合物 131(833mg)，白色泡沫，由于 DCM 的缘故产率为 103％。

[1112] 方案 26

[1113]



121 130 131

[1114] 步骤 C :合成 (2S,4S)-2- 甲基 4-(8- 氯 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)-7- 甲氧基喹啉 -4- 基氧基) 吡咯烷 -1,2- 二甲酸 1- 叔丁酯 132。在氩气中将三苯基膦 (1.5eq.) 溶解在 250mL 四氢呋喃中。溶液冷却到 0-5℃。15-20min 内缓慢加入 DIAD(1.5eq.)。在温度 0-5℃下在 5-10min 内加入化合物 56d(25g,1eq.)。加入化合物 111(22.48g,1.2eq.)，反应混合物升至室温。3 小时后，反应混合物在 40-45℃下真空浓缩，粗产物用 MeOH、TBME 和庚烷研磨，生成化合物 132(30g)，白色粉末，70％产率和 98.7％纯度。

[1115] MS :m/z(ESI$^+$) = 562.35[M+H]$^+$，100 ％，564.31，[M+H]$^+$，35 ％ ;m/z(ESI$^-$) =

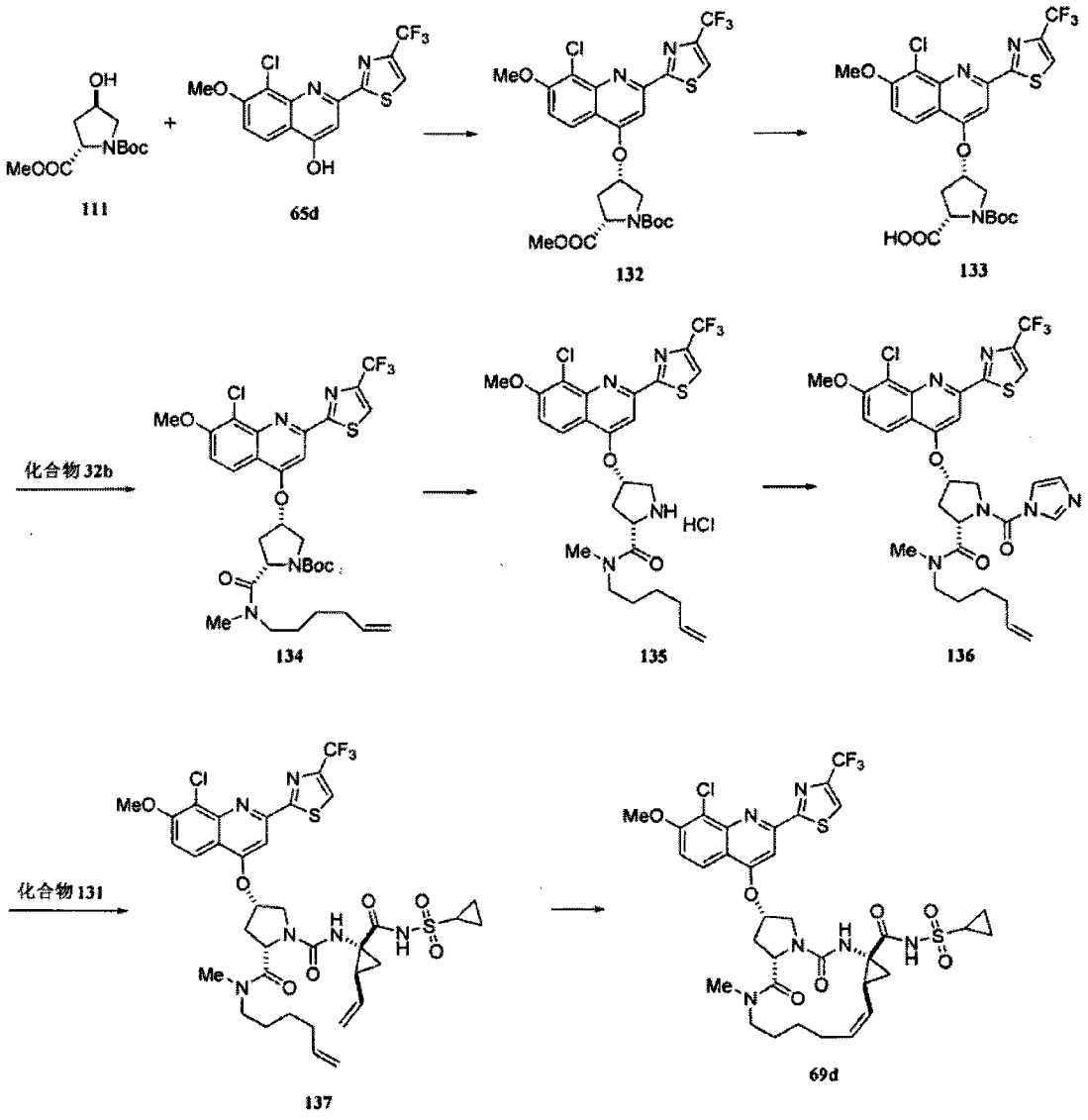
620.55[M+OAc]⁻,100%,622.55[M+OAc]⁻35%。

[1116] 步骤D.合成(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(8-氯-2-(4-异丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)吡咯烷-2-甲酸133。在室温下将化合物132(20g)溶解在THF(66mL)中。加入水(66mL),然后一次加入氢氧化锂(5eq.)。反应混合物在40℃下加热3hr,冷却,用5M HCl酸化,用DCM萃取。有机相用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到化合物133(20.57g),黄色泡沫,99%产率和96-97%纯度。

[1117] MS:m/z(ESI⁺) = 548.37[M+H]⁺,100 %,550.33,[M+H]⁺,35 %;m/z(ESI⁻) = 546.49[M-H]⁻,100%,548.52[M-H]⁻,35%。

[1118] 方案27

[1119]



[1120] 步骤E:合成(2S,4S)-4-(8-氯-2-(4-异丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-(己-5-烯基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯134。在室温下将化合物133(20.5g)溶解在无水DMF(48mL)中。在室温下加入O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基异脲四氟化硼(1.25eq.),反应混合物搅拌10min。加入化合物32b(1.1eq.),反应混合物再搅拌10-15min。冷却到5℃后,加入二异丙基乙基胺(3eq.)。升至室温保持1hr后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水和氯化铵洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到

粗产的 134(22.09g),橙色泡沫。粗产物用乙酸乙酯和庚烷结晶,得到化合物 134(20.55g),白色粉末,92%产率和 98%纯度。

[1121] MS :m/z(ESI$^+$) = 643.48[M+H]$^+$,100 %,645.48, [M+H]$^+$,35 % ;m/z(ESI$^-$) = 701.74[M+OAc]$^-$,100%,703.71[M+OAc]$^-$,35%。

[1122] 步骤 F :合成 (2S,4S)-4-(8- 氯 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)-7- 甲氧基喹啉 -4- 基氧基)-N-(己 -5- 烯基)-N- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺盐酸盐 135。在氩气中,在室温下,将化合物 134(20.37g) 悬浮在无水甲醇 (120mL) 中。单独地在 10-20℃下将乙酰氯 (3eq.) 加到无水甲醇 (70mL) 中。在 5℃下将该溶液加到化合物 134 的溶液中。反应混合物在 40℃下加热 3-4hr。反应完成后,反应混合物真空浓缩,然后与 100mL 无水二氯甲烷共同蒸发。然后产物在 40-45℃的真空烘箱中干燥。回收化合物 135(19.81g),黄色泡沫,定量产率和 100%纯度 (HPLC)。

[1123] MS :m/z(ESI$^+$) = 543.36[M+H]$^+$,100 %,545.33, [M+H]$^+$,35 % ;m/z(ESI$^-$) = 601.59[M+OAc]$^-$,100%,603.57[M+OAc]$^-$,35%。

[1124] 步骤 G :合成 (2S,4S)-4-(8- 氯 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)-7- 甲氧基喹啉 -4- 基氧基)-N-(己 -5- 烯基)-1-(1H- 咪唑 -1- 羰基)-N- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺 136。在氩气中将化合物 135(10g) 溶解在中无水二氯甲烷 (20mL) 中。在室温下加入 1,1′ - 羰基二咪唑 (2eq.)。反应混合物搅拌 45min。混合物用 DCM 稀释,用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩。回收化合物 136(9.9g),灰白色泡沫,99%产率和 98%纯度 (HPLC)。

[1125] MS :m/z(ESI$^+$) = 637.54[M+H]$^+$,100%,639.56, [M+H]$^+$,35%。

[1126] 步骤 H :合成 (2S,4S)-4-(8- 氯 -2-(4- 异丙基噻唑 -2- 基)-7- 甲氧基喹啉 -4- 基氧基)-N^1-((1R,2S)-1-(环丙基磺酰基氨基甲酰基)-2- 乙烯基环丙基)-N^2-(己 -5- 烯基)-N^2- 甲基吡咯烷 -1,2- 二甲酰胺 137。将化合物 136(7.2g) 和 131 在室温下在无水乙腈 (29mL) 中混合,并在 65℃下加热,直到反应完成。然后,反应混合物真空浓缩,生成第一橙色泡沫 (14.0g)。将第一泡沫溶解在 DCM 中,反复用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到第二橙色泡沫 (9.63g)。化合物 137(4.48g) 从第二橙色泡沫、丙酮和 TBME 的溶液结晶出来,白色固体,49%产率和 98%纯度。第二次收集再得到 554mg 化合物 137,从而总产率是 55%。

[1127] MS :m/z(ESI$^+$) = 799.61[M+H]$^+$,100 %,801.57, [M+H]$^+$,35 % ;m/z(ESI$^-$) = 797.72[M+OAc]$^-$,100%,799.71[M+OAc]$^-$,35%。

[1128] 步骤 I :合成环丙烷磺酸 {(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8- 氯 -2-(4- 异丙基 - 噻唑 -2- 基)-7- 甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基]-13- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0*4,6*] 十八碳 -7- 烯 -4- 羰基 }- 酰胺 62d。在氩气中,在室温下,将化合物 137(5.5g) 溶解在二氯己烷 (1.375mL) 中。溶液用氩气脱气,然后在 73-77℃下加热。将 Zhan IB 催化剂 (1%) 的二氯乙烷溶液缓慢加到反应溶液中。在 25min 时,再加入 1%的催化剂的 DCE 溶液。在 5min 时,加入 2- 巯基烟酸 (0.5eq.)。反应混合物冷却到室温,真空浓缩至～ 130mL,然后用 0.5M $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。向分离的有机相中加入 MNA(0.5eq.),混合物在室温下搅拌 55-65min。混合物用 0.5M $NaHCO_3$ 水溶液洗涤两次,用 Na_2SO_4 干燥,过滤。将木炭 (5.5g) 加到有机溶液中,混合物在室温下搅拌 15hr。混合物真空浓缩至约 10-15mL,通过硅胶塞过滤。粗固体用甲醇和 DCE 结晶,得到化合物 62d(2.87g),白色固体,54%产率

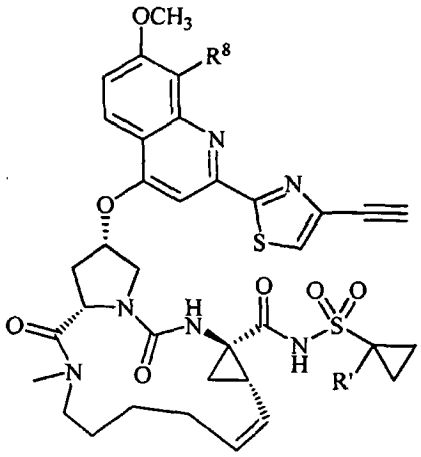
和 98%纯度。相似地从滤液得到更多产物，得到 487mg 白色固体。因此，总产率 63%。

[1129] MS :m/z(ESI$^+$) = 771.54[M+H]$^+$,100 %,773.79, [M+H]$^+$,35 % ;m/z(ESI$^-$) = 769.54[M+OAc]$^-$,100%,771.61[M+OAc]$^-$,35%。

[1130] 实施例 23

[1131] 制备大环化合物 G_1、G_2、G_3 和 G_4

[1132]



[1133] G_1 :R^8 = Cl, R′ = H

[1134] G_2 :R^8 = Cl, R′ = CH_3

[1135] G_3 :R^8 = CH_3, R′ = H

[1136] G_4 :R^8 = CH_3, R′ = CH_3

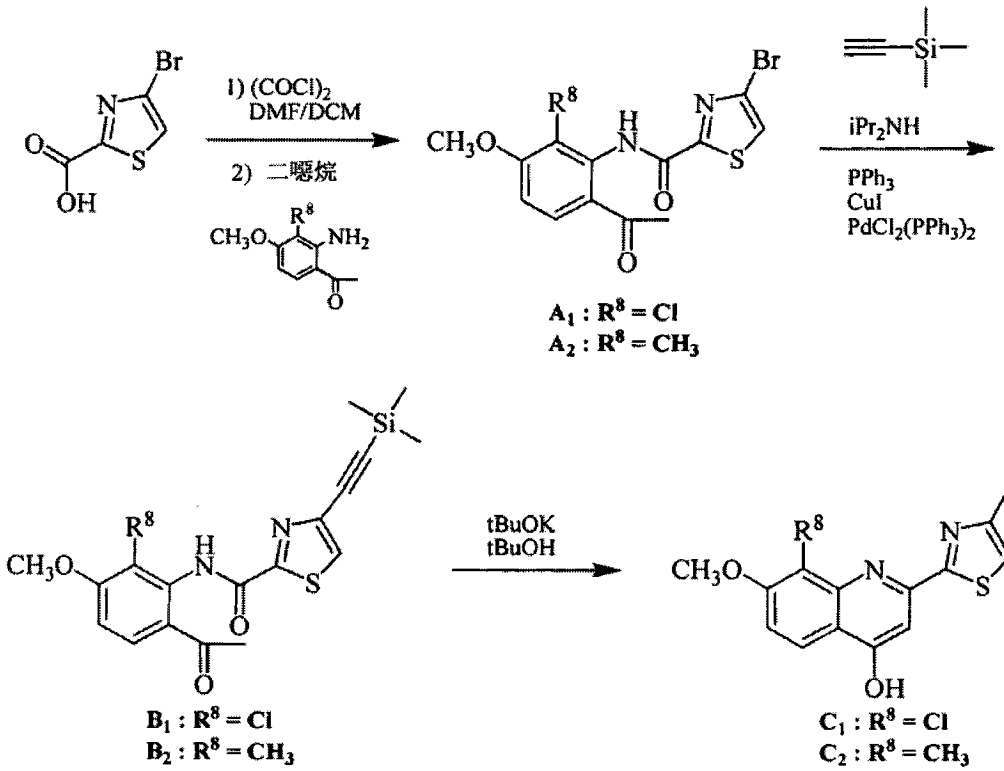
[1137] 合成大环化合物 G_1、G_2、G_3 和 G_4 示于方案 28 和 29。

[1138] 步骤 A :合成 N-(6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯基)-4- 溴噻唑 -2- 甲酰胺 A_1。在氮气中，在 0℃下，将草酰氯 (6.77g,1.4eq.) 滴加到 4- 溴噻唑 -2- 甲酸 (9.52g,1.2eq.) 的 DCM(310mL) 和 DMF(315μL) 的悬浮液中。反应混合物在 0℃下搅拌 30min，然后在室温下再搅拌 90min。然后减压除去溶剂，得到酰氯，直接用在下一步中未进一步纯化。在氮气中，在 0℃下，将 6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯胺 (7.6g,1eq.) 的 1,4- 二噁烷 (310mL) 的溶液加到酰氯在 1,4- 二噁烷的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 2.5hr，减压除去溶剂。残余物在醚中研磨，然后在乙酸异丙酯中研磨，生成化合物 A_1，14%产率。

[1139] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) : δ (ppm)2.59(s,3H),4(s,3H),6.91(d, J-8.78Hz,1H), 7.54(s,1H),7.72(d, J = 8.78Hz,1H),10.28(s,1H)。

[1140] 方案 28

[1141]

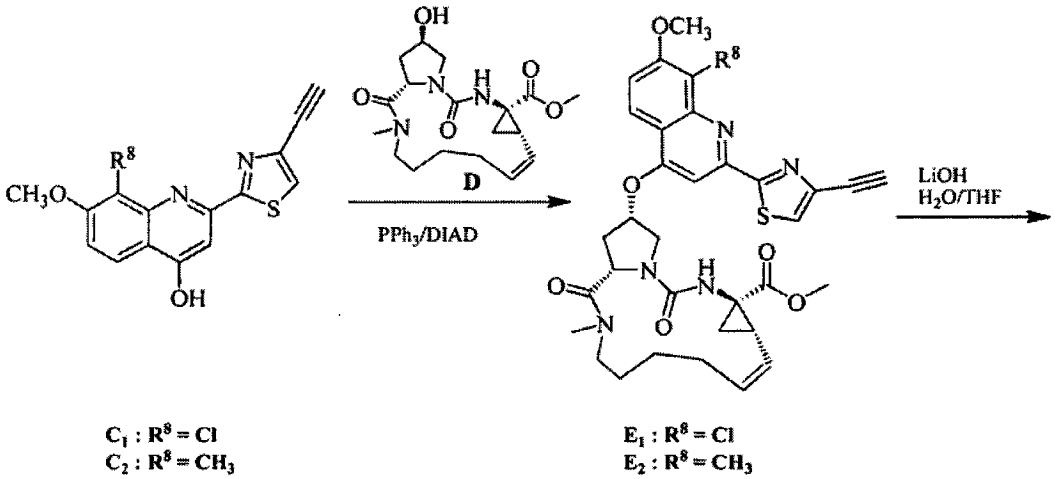


[1142] 步骤 B：合成 N-(6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯基)-4-(2- 三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 噻唑 -2- 甲酰胺 B_1。将化合物 A_1(3g,1eq.)、乙炔基三甲基硅烷 (1.6mL,1.5eq.)、二异丙基胺 (12mL)、三苯基膦 (0.081g,4%)、碘化铜 (0.059mg,4%)、$Cl_2Pd(PPh_3)_2$(0.113g,2%) 混合在一起，在 90℃下搅拌过夜。冷却到室温后，加入二异丙基醚。过滤收集沉淀，用二异丙基醚和戊烷洗涤。固体在二氯甲烷中溶解，用水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 B_1，棕色固体，93% 产率。

[1143] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 0.29(s,9H),2.57(s,3H),4(s,3H),6.91(d, J = 8.91Hz, 1H), (d, J = 8.65Hz,1H),7.73(s,1H) ;MS(ESI, EI^+)m/z = 407(MH^+)。

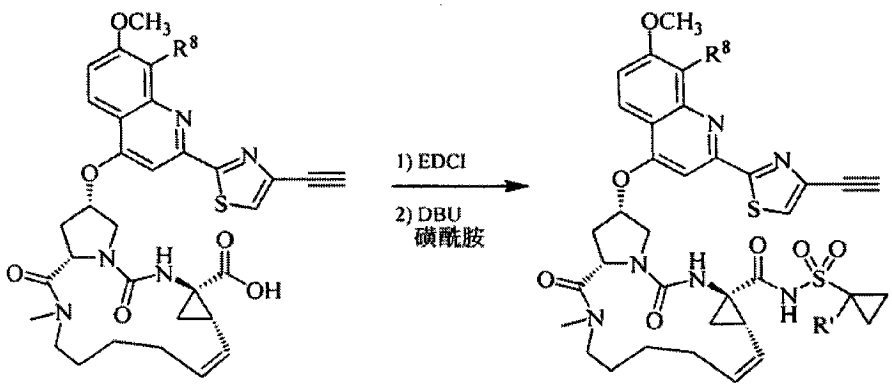
[1144] 方案 29

[1145]



C_1 : R^8 = Cl
C_2 : R^8 = CH_3

E_1 : R^8 = Cl
E_2 : R^8 = CH_3



F_1 : R^8 = Cl
F_2 : R^8 = CH_3

G_1 : R^8 = Cl, R' = H
G_2 : R^8 = Cl, R' = CH_3
G_3 : R^8 = CH_3, R' = H
G_4 : R^8 = CH_3, R' = CH_3

[1146] 步骤 C：合成 8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 醇 C_1。向化合物 B_1(2.94g,1eq.) 的叔丁醇 (15mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (1.7g,2.1eq.)，混合物在 90℃下搅拌 2hr。真空蒸发叔丁醇，加入水，然后通过加入 1N HCl 酸化至 pH 5。产物用二氯甲烷萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩。残余物在二异丙基醚中研磨，过滤。滤液通过硅胶柱色谱纯化（甲醇 / 二氯甲烷），生成化合物 B_1，橙色固体，48％产率。

[1147] 1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 3.26(s,1H),4.06(s,3H),6.75(s,1H),7.07(d, J = 9.15Hz,1H),7.72(s,1H),8.27(d, J = 9.15Hz,1H),9.84(brs,1H) ;MS(ESI, EI^+)m/z = 316.92(MH^+)。

[1148] 步骤 D：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14- 二氧代 -17- 羟基 -13-N- 甲基 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸甲酯 D。按制备化合物 53 所述的过程，合成化合物 D（米黄色粉末）。

[1149] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.23(t, J = 7.02Hz,1H),1.29-1.38(m,1H),1.49-1.56(m,2H),1.64(dd,J = 8.81 和 5.02Hz,1H),1.69-1.77(m,1H),1.85-1.97(m,2H),2.14-2.20(m,1H),2.34-2.42(m,1H),2.51-2.56(m,1H),2.73-2.84(m,1H),3.01(s,3H),3.54(s,2H),3.71(s,3H),4.10(br s,1H),4.51-4.61(m,2H),4.97(t, J = 7.49Hz,1H),5.45(t, J = 10.69Hz,1H),5.63(td, J = 10.76 和 5.64Hz,1H),6.32(s,1H)。

[1150] 步骤 E：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸甲酯 E_1。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 C_1(740mg，1eq.) 和化合物 D(850mg，1eq.) 合成化合物 E_1，其是非对映体的混合物（棕色油）。

[1151] MS(ESI，EI^+)m/z = 664.13(MH^+)。

[1152] 步骤 F：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 F_1。按制备化合物 55c 所述的过程，从粗化合物 E_1 合成化合物 F_1（白色固体），两步 16％产率（通过 HPLC 纯化）。

[1153] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 1.26-1.33(m,2H)，1.43-1.47(m,2H)，1.54-1.56(m,2H)，1.79-1.83(m,1H)，1.87-1.93(m,1H)，2.2-2.32(m,2H)，2.62(d，J = 13.64Hz，1H)，2.79-2.87(m,1H)，2.99-3.04(m,1H)，3.05(s,3H)，3.23(s,1H)，3.81-3.85(m,1H)，4.05-4.08(m,1H)，4.09(s,3H)，4.60(td，J = 13.56Hz 和 J = 2.38Hz,1H)，4.91(t，J = 10.69Hz,1H)，4.94-4.98(m,1H)，5.39-5.45(m,1H)，5.46(s,1H)，5.64(td，J = 10.77Hz 和 J = 4.68Hz,1H)，7.29(d，J = 9.30Hz,1H)，7.55(s,1H)，7.68(s,1H)，8.05(d，J = 9.30Hz，1H)。

[1154] 步骤 G：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基）磺酰胺 G_2。在氮气中，化合物 F_1(140mg，1eq.) 和 EDCI(82mg,2eq.) 的干二氯甲烷 (5mL) 溶液在室温下搅拌 2hr。然后在氮气中加入 1- 甲基 - 环丙基磺酰胺 (116mg,4eq.) 和 DBU(130mg,2eq.)，反应混合物再搅拌 20hr。加入二氯甲烷和水，分离两层。有机层用水（三次）和盐水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化，生成化合物 G_2，米黄色固体，33％产率。

[1155] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 0.80-0.84(m,2H)，0.86-0.90(m,1H)，1.24-1.33(m,1H)，1.37-1.42(m,2H)，1.50-1.55(m,5H)，1.79-1.84(m,1H)，1.90-1.94(m,2H)，2.15-2.22(m,1H)，2.40-2.46(m,1H)，2.57-2.63(m,1H)，2.82-2.92(m,1H)，2.99-3.06(m,1H)，3.05(s,3H)，3.24(s,1H)，3.80-3.84(m,1H)，4.03-4.07(m,1H)，4.08(s,3H)，4.61(td，J = 13.77 和 2.56Hz,1H)，4.89-4.97(m,2H)，5.19(s,1H)，5.43-5.49(m,1H)，5.64(td，J = 10.73 和 5.78Hz,1H)，7.29(dd，J = 9.24Hz,1H)，7.60(s,1H)，7.69(s,1H)，8.05(dd，J = 9.24Hz,1H)，11.14(br s,1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 766.97(MH^+)。

[1156] 步骤 H：合成 N-(6- 乙酰基 -3- 甲氧基 -2- 甲基苯基)-4- 溴噻唑 -2- 甲酰胺 A_2。按制备化合物 A_1 所述的过程，从 4- 溴噻唑 -2- 甲酸 (5g,1eq.) 和 6- 乙酰基 -3- 甲氧基 -2- 甲基苯胺 (3.58g,1eq.) 合成化合物 A_2（米黄色固体），61％产率。

[1157] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 2.13(s,3H)，2.59(s,3H)，3.93(s,3H)，6.81(d，J = 8.73Hz,1H)，7.50(s,1H)，7.77(d，J = 8.73Hz,1H)，11.18(br s,1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 392(MNa^+)。

[1158] 步骤 I：合成 N-(6- 乙酰基 -3- 甲氧基 -2- 甲基苯基)-4-(2- 三甲基甲硅烷基）乙炔基）噻唑 -2- 甲酰胺 B_2。按制备化合物 B_1 所述的过程，从化合物 A_2(3.9g,1eq.) 和乙炔基三甲基硅烷 (2.2mL,1.5eq.) 合成化合物 B_2（黄色固体），98％产率。

[1159] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.29(s,9H),2.13(s,3H),2.58(s,3H),3.93(s,3H),6.81(d,J = 8.73Hz,1H),7.69(s,1H),7.76(d,J = 8.73Hz,1H),11.05(br s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 409(MNa^+)。

[1160] 步骤 J:合成 7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 醇 C_2。按制备化合物 C_1 所述的过程,从化合物 B_2(3.81g,1eq.)合成化合物 C_2(白色固体),21%产率。

[1161] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 2.44(s,3H),3.25(s,1H),3.98(s,3H),6.77(s,1H),7.03(d,J = 9.05Hz,1H),7.70(s,1H),8.25(d,J = 9.05Hz,1H),9.39(br s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 297(MH^+)。

[1162] 步骤 K:合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸甲酯 E_2。按制备化合物 54c 所述的过程,从化合物 C_2(600mg,1eq.)和化合物 D(768mg,1eq.)合成化合物 E_2,其是对映体的混合物(黄色泡沫)。

[1163] MS(ESI,EI^+):m/z = 644(MH^+)。

[1164] 步骤 L:合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 F_2。按制备化合物 55c 所述的过程,从化合物 E_2(2.08g,1eq.)合成化合物 F_2(白色固体)。

[1165] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 1.27-1.92(m,8H),2.19-2.25(m,1H),2.28-2.35(m,1H),2.54-2.64(m,2H),2.68(s,3H),2.83-2.89(m,1H),2.94-3.04(m,1H),3.05(s,1H),3.79-3.83(m,1H),3.99(s,3H),4-4.09(m,1H),4.57-4.65(m,1H),4.89-4.98(m,2H),5.21(s,1H),5.39-5.46(m,1H),5.62-5.69(m,1H),6.99(s,1H),7.25(d,J = Hz,1H),7.50(s,1H),7.66(s,1H),7.98(d,J = 9.25Hz,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 630(MH^+)。

[1166] 步骤 M:合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基]羰基(环丙基)磺酰胺 G_1。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 F_2(63mg,1eq.)和环丙基磺酰胺 (47mg,4eq.)合成化合物 G_1(膏状固体),75%产率(通过 HPLC 纯化所需的化合物)。

[1167] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.90-0.97(m,1H),1.06-1.20(m,2H),1.21-1.35(m,1H),1.37-1.43(m,1H),1.46-1.53(m,1H),1.53-1.73(m,4H),1.86-1.93(m,1H),1.94(dd,J = 8.48 和 6.05Hz,1H),2.15-2.21(m,1H),2.37-2.45(m,1H),2.57-2.62(m,1H),2.90-2.97(m,1H),3-3.03(m,1H),3.04(s,3H),3.23(s,1H),3.78-3.82(m,1H),4.02-4.06(m,1H),4.08(s,3H),4.60(td,J = 13.68 和 2.60Hz,1H),4.89-4.94(m,2H),5.22(s,1H),5.40-5.47(m,1H),5.64(td,J = 10.79 和 5.70Hz,1H),7.28(dd,J = 9.25Hz,1H),7.57(s,1H),7.70(s,1H),8.05(dd,J = 9.25Hz,1H),11.21(br s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 753(MH^+)。

[1168] 步骤 N:合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基]羰基(环丙基)磺酰胺 G_3。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 F_2(120mg,1eq.)和环丙基磺酰胺 (91mg,4eq.)合成化合物 G_3(米黄色固体),35%产率。

[1169] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.76-1.72(m,10H),1.94(dd,J = 8.45 和 6.04Hz,2H),2.15-2.22(m,1H),2.39-2.46(m,1H),2.57-2.63(m,1H),2.68(s,3H),2.84-3.04(m,2H),3.05(s,3H),3.22(s,1H),3.76-3.80(m,1H),3.99(s,3H),3.99-4.04(m,1H),4.61(td,J = 13.45 和 2.65Hz,1H),4.89-4.94(m,2H),5.06(s,1H),5.39-5.46(m,1H),5.64(td,J = 10.78 和 5.77Hz,1H),7.24(d,J = 9.25Hz,1H),7.51(s,1H),7.66(s,1H),7.98(d,J = 9.25Hz,1H),11.17(br s,1H);MS(ESI,EI$^+$):m/z = 733(MH^+)。

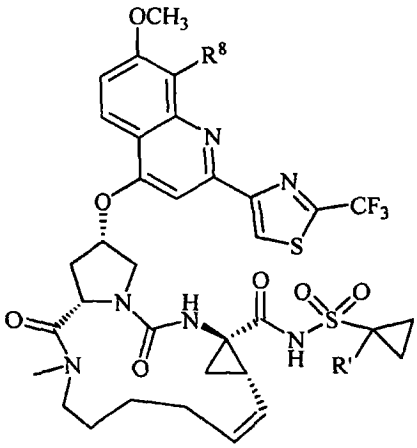
[1170] 步骤 0:合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 乙炔基噻唑 -2- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0]十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基) 磺酰胺 G_4。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 F_2(150mg,1eq.) 和 1- 甲基环丙基 - 磺酰胺 (138mg,4eq.) 合成化合物 G_4(白色固体),8%产率。

[1171] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.82-1.38(m,4H),1.53(s,3H),1.55-1.84(m,5H),1.90-1.95(m,2H),2.15-2.21(m,1H),2.41-2.48(m,1H),2.57-2.63(m,1H),2.68(s,3H),2.83-2.93(m,1H),2.99-3.04(m,1H),3.05(s,3H),3.22(s,1H),3.77-3.81(m,1H),3.99(s,3H),4-4.04(m,1H),4.58-4.65(m,1H),4.89-4.96(m,2H),5.07(s,1H),5.39-5.46(m,1H),5.61-5.68(m,1H),7.24(d,J = 9.17Hz,1H),7.52(s,1H),7.66(s,1H),7.99(d,J = 9.17Hz,1H),11.12(br s,1H);MS(ESI,EI$^+$):m/z = 747.21(MH^+)。

[1172] 实施例 24

[1173] 制备大环化合物 O_1、O_2、O_3 和 O_4

[1174]



[1175] O_1:R^8 = Cl,R′ = H

[1176] O_2:R^8 = Cl,R′ = CH_3

[1177] O_3:R^8 = CH_3,R′ = H

[1178] O_4:R^8 = CH_3,R′ = CH_3

[1179] 合成大环化合物 O_1、O_2、O_3 和 O_4 示于方案 30 和 31。

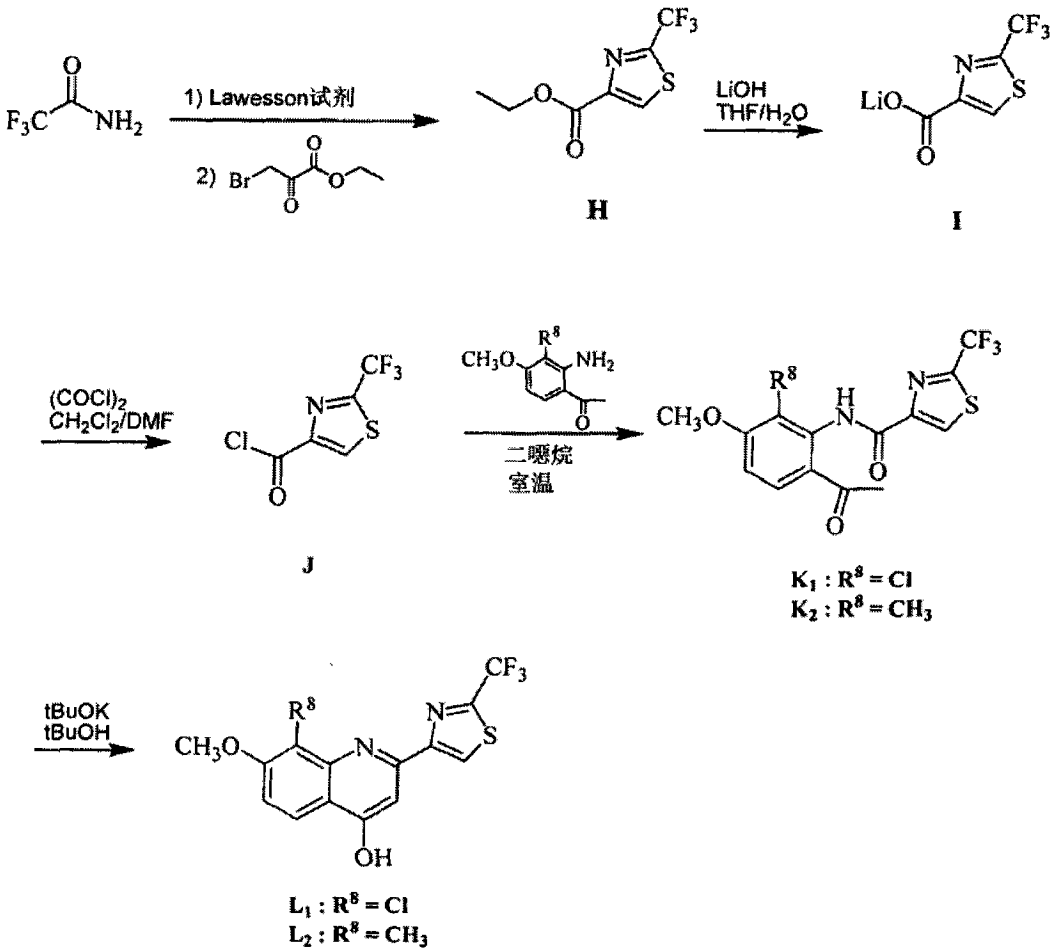
[1180] 步骤 A:合成 2-(三氟甲基噻唑)-4- 甲酸乙酯 H。将 2,2,2- 三氟乙酰胺 (14.24g,1eq.) 和 Lawesson 试剂 (30.6g,0.6eq.) 的 THF(120mL) 溶液回流搅拌 18hr。冷却混合物,加入溴丙酮酸乙酯 (16mL,1eq.),反应回流过周末。冷却反应,真空蒸发,得到的粗物质用二氯甲烷萃取,用水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到橙色油。通过硅胶色谱纯化油 (石油醚 / 二氯甲烷),生成化合物 H,40%产率。

[1181] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)：δ 1.32(t, J = 7.10Hz,3H),4.34(q, J = 7.10Hz,2H),8.9(s,1H)；^{19}F NMR(DMSO-d_6,376MHz)：δ -60.29(s,3F)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 225.9(MH^+)。

[1182] 步骤 B：合成 2-(三氟甲基)噻唑 -4- 甲酸锂 I。按制备化合物 37 所述的过程，从化合物 H(12.14g,1eq.) 合成化合物 I(粉红色固体),75％产率。MS(ESI,EI^+)：m/z = 198(MH^+)。

[1183] 方案 30

[1184]

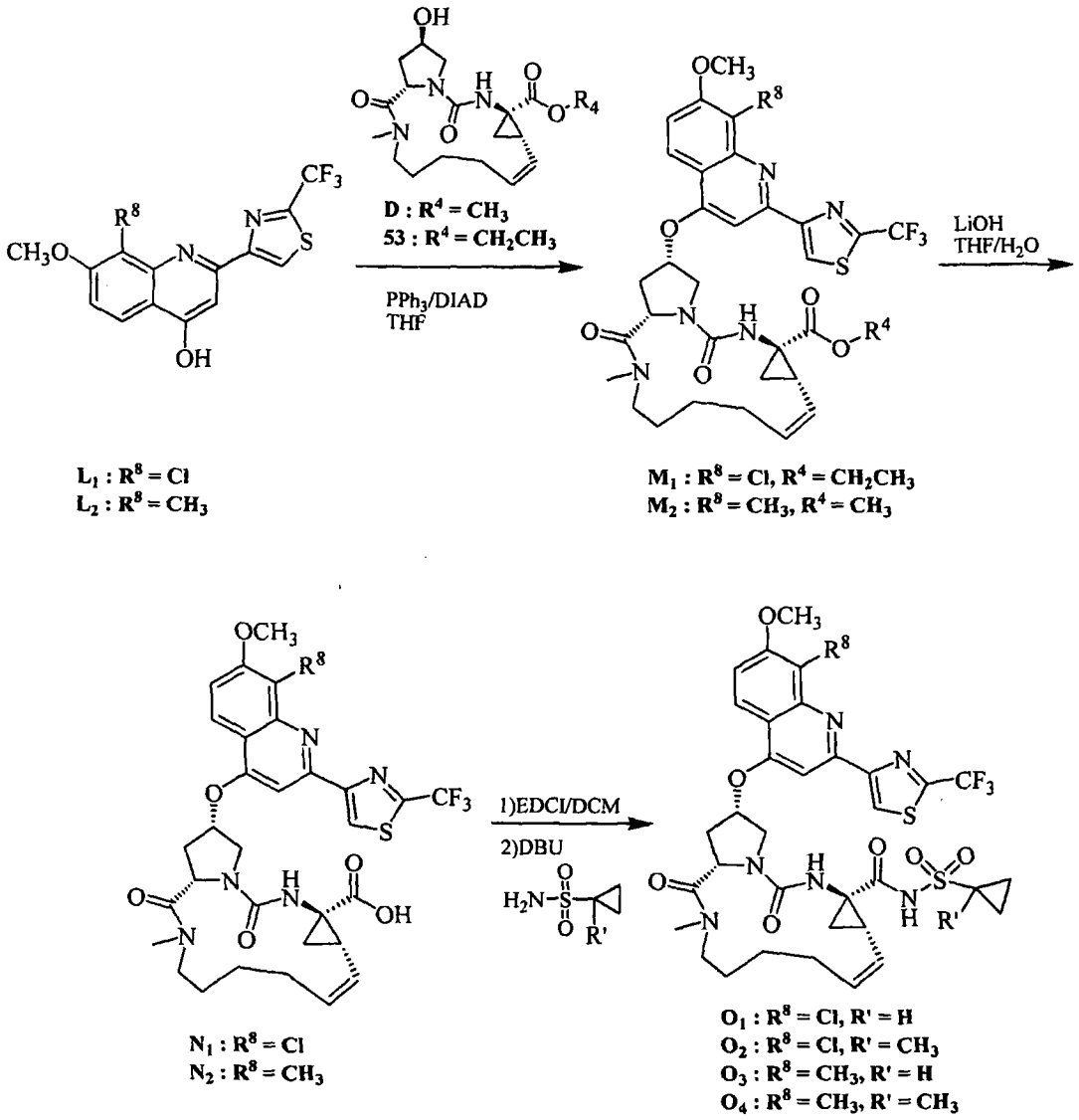


[1185] 步骤 C：合成 N-(6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯基)-2-(三氟甲基)噻唑 -4- 甲酰胺 K_1。在氮气中，在 0℃下，将草酰氯 (1.9mL,1.4eq.) 滴加到化合物 I(4g,1.2eq.) 的 DCM(120mL) 和 DMF(几滴) 的悬浮液中。反应混合物在 0℃下搅拌 30min，然后在室温下再搅拌 3hr。在氮气中通过过滤除去固体，蒸发滤液，得到黄色油。将该油溶解在二噁烷 (30mL) 中，在氮气中加到 6- 乙酰基 -2- 氯 -3- 甲氧基苯胺 (3.26g,1eq.) 的 1,4- 二噁烷 (60mL) 的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 天。减压除去溶剂，残余物溶解在二氯甲烷中，用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。粗油在 MeOH/Et_2O 混合物中研磨，得到化合物 K_1，白色固体，69％产率。

[1186] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 2.59(s,3H),4(s,3H),6.90(d, J = 8.75Hz,1H),7.70(d, J = 8.75Hz,1H),8.44(s,1H),10.28(s,1H)；^{19}F NMR($CDCl_3$,376MHz)：δ -61.08(s,3F)。

[1187] 方案 31

[1188]



[1189] 步骤D：合成8-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇L_1。按制备化合物C_1所述的过程，从化合物K_1(1g，1eq.)合成化合物L_1(白色固体)，26%产率。

[1190] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ(ppm)4.07(s，3H)，6.78(s，1H)，7.09(d，J = 9.13Hz，1H)，8.14(s，1H)，8.30(d，J = 9.13Hz，1H)，9.93(s，1H)；^{19}F NMR($CDCl_3$，376MHz)：δ-61.14(s，3F)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 360.91(MH^+)。

[1191] 步骤E：合成(Z)-(4R，6S，15S，17S)-17[8-氯-7-甲氧基-2-(2-三氟甲基噻唑-4-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2，14-二氧代-1，3，13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯M_1。按制备化合物54c所述的过程，从化合物L_1(570mg，1eq.)和化合物53(600mg，1eq.)合成化合物M_1，其是非对映体的混合物。MS(ESI，EI^+)：m/z = 722.04(MH^+)。

[1192] 步骤F：合成(Z)-(4R，6S，15S，17S)-17[8-氯-7-甲氧基-2-(2-三氟甲基噻唑-4-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2，14-二氧代-1，3，13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸N_1。按制备化合物55c所述的过程，从化合物M_1(1eq.)合成化合物N_1。

[1193] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 1.27-1.60(m，6H)，1.81-1.93(m，1H)，2.21-2.26(m，

1H),2.28-2.35(m,1H),2.59-2.64(m,1H),2.81-2.88(m,1H),3-3.07(m,1H),3.05(s,3H),3.83-3.87(m,1H),4.02-4.07(m,1H),4.09(s,3H),4.57-4.64(m,1H),4.89-4.94(m,1H),4.99-5.02(m,1H),5.22(s,1H),5.50-5.57(m,1H),5.65(td,J = 10.75 和 4.70Hz,1H),7.29(d,J = 9.25Hz,1H),7.60(br s,1H),8.09(d,J = 9.25Hz,1H),8.73(br s,1H);^{19}F NMR($CDCl_3$,376MHz):δ -60.90(s,3F);MS(ESI,EI^+):m/z = 693.98(MH^+)。

[1194] 步骤 G:合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(2- 三氟甲基噻唑 -4- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0]十八碳 -7- 烯 -4- 基]羰基 -(环丙基)磺酰胺 O_1。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 N_1(115mg,1eq.)合成化合物 O_1(白色固体),21%产率。

[1195] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.89-0.96(m,1H),1.06-1.17(m,1H),1.22-1.29(m,2H),1.38-1.43(m,2H),1.45-1.52(m,1H),1.55-1.69(m,1H),1.88-1.96(m,2H),2.17-2.23(m,1H),2.39-2.46(m,1H),2.57-2.63(m,1H),2.80-2.89(m,1H),2.89-2.95(m,1H),2.97-3.03(m,1H),3.05(s,3H),3.60-3.69(m,1H),3.80-3.84(m,1H),4-4.04(m,1H),4.08(s,3H),4.58-4.64(m,1H),4.91(t,J = 10.69Hz,1H),4.96(dd,J = 8.75 和 5.10Hz,1H),5.15(s,1H),5.49-5.55(m,1H),5.64(td,J = 10.71 和 5.65Hz,1H),7.28(d,J = 9.20Hz,1H),7.59(s,1H),8.08(d,J = 9.20Hz,1H),8.72(s,1H),11.18(br s,1H);^{19}F NMR($CDCl_3$,376MHz):δ -60.89(s,3F);MS(ESI,EI^+):m/z = 797.02(MH^+)。

[1196] 步骤 H:合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(2- 三氟甲基噻唑 -4- 基)喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0]十八碳 -7- 烯 -4- 基]羰基 -(1- 甲基环丙基)磺酰胺 O_2。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 N_1(80mg,1eq.)合成化合物 O_2(白色固体),19%产率。

[1197] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.77-0.84(m,2H),1.18-1.26(m,2H),1.33-1.43(m,2H),1.49-1.56(m,1H),1.52(s,3H),1.64-1.74(m,1H),1.79-1.83(m,1H),1.86-1.94(m,2H),2.17-2.24(m,1H),2.41-2.48(m,1H),2.58-2.63(m,1H),2.83-2.92(m,1H),2.96-3.04(m,1H),3.05(s,3H),3.80-3.84(m,1H),4-4.04(m,1H),4.08(s,3H),4.58-4.65(m,1H),4.91(t,J = 10.71Hz,1H),4.98(dd,J = 8.86 和 5.07Hz,1H),5.10(s,1H),5.50-5.56(m,1H),5.64(td,J = 10.77 和 5.68Hz,1H),7.28(d,J = 9.20Hz,1H),7.60(s,1H),8.09(d,J = 9.20Hz,1H),8.72(s,1H),11.16(br s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 811.03(MH^+)。

[1198] 步骤 I:合成 N-(6- 乙酰基 -3- 甲氧基 -2- 甲基苯基)-4-(2- 三氟甲基)噻唑 -4- 甲酰胺 K_2。按制备化合物 K_1 所述的过程,从化合物 J(5.2g,1.2eq.)和 6- 乙酰基 -3- 甲氧基 -2- 甲基苯胺 (3.6g,1eq.)合成化合物 K_2(白色固体),52%产率。

[1199] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ 2.01(s,3H),3.90(s,3H),7.02(d,J = 8.81Hz,1H),7.81(d,J = 8.81Hz,1H),8.82(s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 381(MNa^+)。

[1200] 步骤 J:合成 7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(2- 三氟甲基 - 噻唑 -4- 基)喹啉 -4- 醇 L_2。按制备化合物 C_1 所述的过程 (80℃过夜),从合成化合物 K_2(3.76g,1eq.)合成化合物 L_2(棕色固体),52%产率。

[1201] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 2.42(s,3H),3.98(s,3H),6.72(s,1H),7.04(d,J = 9.02Hz,1H),8.10(s,1H),8.25(d,J = 9.02Hz,1H),9.45(br s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z =

341.06(MH^+)。

[1202] 步骤 K：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(2- 三氟甲基噻唑 -4- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸甲酯 M_2。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 L_2(359mg,1eq.) 和化合物 D(400mg,1eq.) 合成化合物 M_2，为非对映体的混合物，64％产率。

[1203] MS(ESI,EI^+)：m/z = 688(MH^+)。

[1204] 步骤 L：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(2- 三氟甲基噻唑 -4- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 N_2。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 M_2(460mg,1eq.) 合成化合物 N_2，40％产率（通过硅胶色谱纯化）。

[1205] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.26-1.34(m,1H)，1.38-1.43(m,2H)，1.52-1.69(m,2H)，1.82(dd,J = 8.12 和 6.26Hz,1H)，1.84-1.94(m,1H)，2.23(td,J = 13.52 和 5.65Hz,1H)，2.29-2.36(m,1H)，2.61(td,J = 13.52 和 3.32Hz,1H)，2.70(s,3H)，2.82-2.89(m,1H)，2.97-3.04(m,1H)，3.04(s,3H)，3.80-3.84(m,1H)，3.98-4.02(m,1H)，3.99(s,3H)，4.61(td,J = 13.63 和 2.73Hz,1H)，4.91(t,J = 10.70Hz,1H)，4.98(dd,J = 8.97 和 5.22Hz,1H)，5.14(s,1H)，5.47-5.53(m,1H)，5.65(td,J = 10.85 和 4.81Hz,1H)，7.24(d,J = 9.25Hz,1H)，7.52(s,1H)，8(d,J = 9.25Hz,1H)，8.59(s,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 674(MH^+)。

[1206] 步骤 M：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(2- 三氟甲基噻唑 -4- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 -（环丙基）磺酰胺 O_3。按制备化合物 G_2 所述的过程，从化合物 N_2(100mg,1eq.) 和环丙基磺酰胺 (72mg,4eq.) 合成化合物 O_3（白色固体），27％产率。

[1207] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 0.88-0.94(m,1H)，1.07-1.15(m,2H)，1.21-1.29(m,2H)，1.33-1.41(m,2H)，1.44-1.51(m,1H)，1.53-1.72(m,2H)，1.87-1.95(m,2H)，2.15-2.20(m,1H)，2.38-2.46(m,1H)，2.56-2.62(m,1H)，2.69(s,3H)，2.82-3.03(m,2H)，2.97(s,3H)，3.74-3.81(m,1H)，3.95-4.02(m,4H)，4.58-4.64(m,1H)，4.88-4.95(m,2H)，5.10-5.13(m,1H)，5.44-5.52(m,1H)，5.59-5.67(m,1H)，7.20-7.24(m,1H)，7.49-7.54(m,1H)，7.98-8.02(m,1H)，8.55-8.59(m,1H)，11.16(br s,1H)；^{19}F NMR($CDCl_3$,376MHz)：δ -60.88(s,3F)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 777(MH^+)。

[1208] 步骤 N：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(2- 三氟甲基噻唑 -4- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 -(1- 甲基环丙基）磺酰胺 O_4。按制备化合物 G_2 所述的过程，从化合物 N_2(80mg,1eq.) 和 (1- 甲基环丙基）- 磺酰胺 (64mg,4eq.) 合成化合物 O_4（白色固体），24％产率。

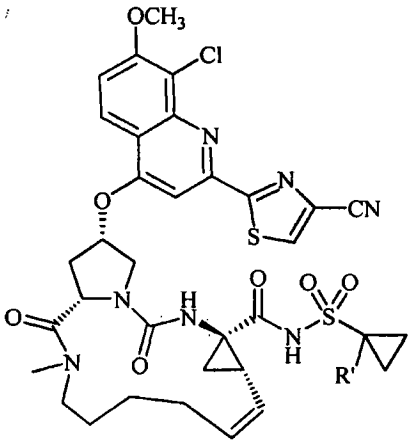
[1209] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 0.79-0.84(m,1H)，0.86-0.90(m,1H)，1.20-1.43(m,4H)，1.52(s,3H)，1.65-1.73(m,2H)，1.78-1.83(m,1H)，1.90-1.93(m,2H)，2.17-2.22(m,1H)，2.40-2.48(m,1H)，2.57-2.62(m,1H)，2.70(s,3H)，2.84-2.94(m,1H)，2.95-3.02(m,1H)，3.05(s,3H)，3.77-3.81(m,1H)，3.99(s,3H)，3.98-4.01(m,1H)，4.58-4.66(m,1H)，4.91(t,J = 10.82Hz,1H)，4.96(dd,J = 8.86 和 5.44Hz,1H)，5.07(s,1H)，5.47-5.54(m,

1H),5.63(td, J = 10.67 和 5.85Hz,1H),7.23(d, J = 9.24Hz,1H),7.53(s,1H),8.01(d, J = 9.24Hz,1H),8.59(s,1H),11.16(br s,1H) ;^{19}F NMR($CDCl_3$,376MHz) :δ -60.88(s,3F) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 791(MH^+)。

[1210] 实施例 25

[1211] 制备大环化合物 T_1 和 T_2

[1212]



[1213] T_1 :R′ = H

[1214] T_2 :R′ = CH_3

[1215] 合成大环化合物 T_1 和 T_2 示于方案 32。

[1216] 步骤 A :合成 2-(4- 溴噻唑 -2- 基)-8- 氯 -7- 甲氧基 - 喹啉 -4- 醇 P。按制备化合物 AE 所述的过程 (80℃过夜),从化合物 A_1(2g,1eq.) 合成化合物 P(黄色固体),92% 产率。

[1217] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 4.06(s,3H),6.73(s,1H),7.07(d, J = 9.10Hz,1H),7.46(s,1H),8.27(d,J = 9.10Hz,1H),9.74(br s,1H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 372.90(MH^+)。

[1218] 步骤 B :合成 8- 氯 -2-(4- 氰基噻唑 -2- 基)-7- 甲氧基 - 喹啉 -4- 醇 Q。在微波中于 110℃下将脱气的二甲基乙酰胺 (10mL) 中的化合物 P(286mg,1eq.) 以及 Zn(4.5mg,0.09eq.)、$Zn(CN)_2$(84mg,0.6eq.)、Pd_2dba_3(21mg,0.03eq.) 和 dppf(26mg,0.06eq.) 加热 30min。然后,加入水,过滤沉淀,溶解在乙酸乙酯中,干燥,真空浓缩。残余物通过纯化硅胶色谱,得到化合物 Q,黄色固体,81% 产率。

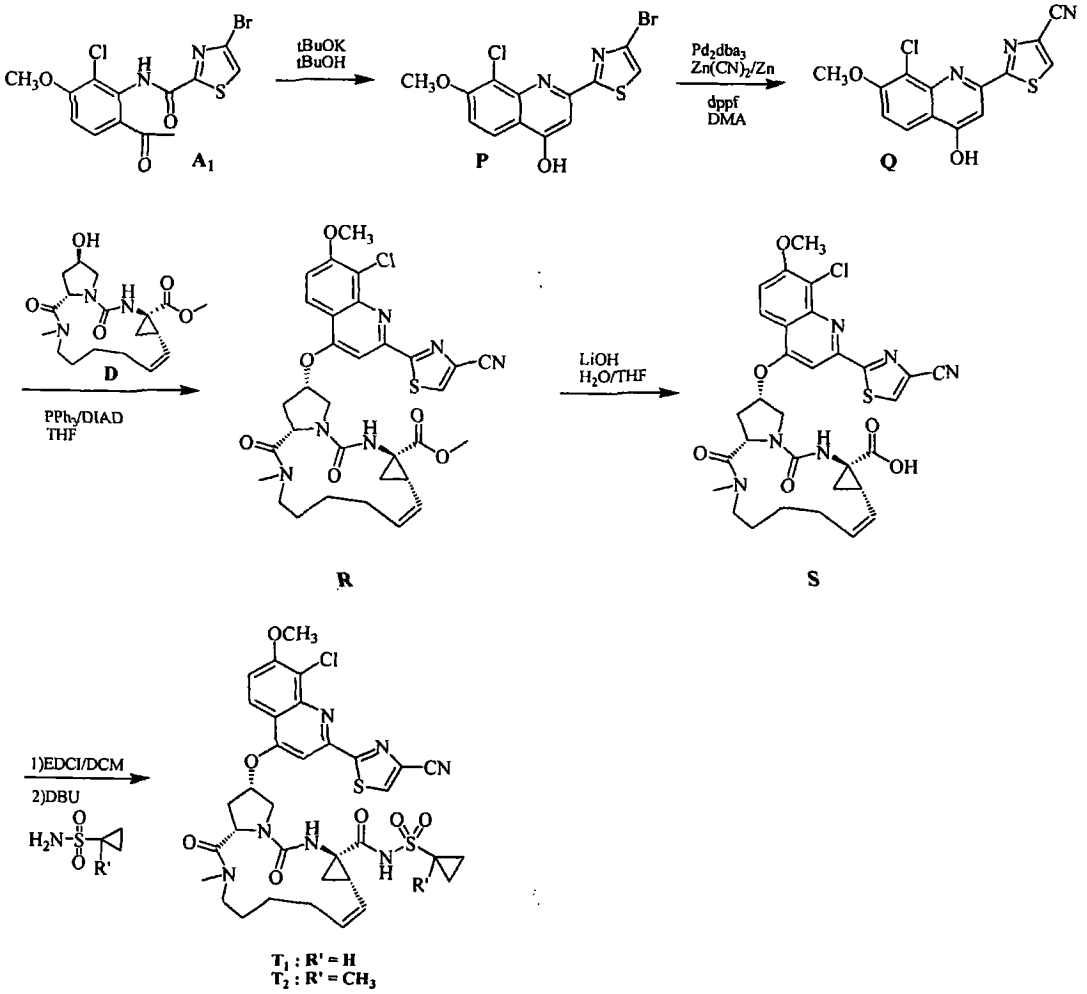
[1219] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 4.07(s,3H),6.79(br s,1H),7.08(d, J = 9.11Hz,1H),8.19(s,1H),8.28(d,J = 9.11Hz,1H),9.74(br s,1H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 318.15(MH^+)。

[1220] 步骤 C 合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 氰基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸甲酯 R。按制备化合物 54c 所述的过程,从化合物 Q(250mg,1eq.) 和化合物 D(299mg,1eq.) 合成化合物 R,非对映体的混合物 (米黄色固体)。

[1221] MS(ESI,EI^+) :m/z = 665(MH^+)。

[1222] 方案 32

[1223]



[1224] 步骤D合成(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-氯-7-甲氧基-2-(4-氰基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸S。按制备化合物55c所述的过程,从粗化合物R合成化合物S(白色固体)。

[1225] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 0.83-1.60(m,8H),2.21-2.27(m,1H),2.29-2.36(m,1H),2.58-2.64(m,1H),2.80-2.88(m,1H),3.02-3.10(m,1H),3.06(s,3H),3.87-3.91(m,1H),4.02-4.09(m,1H),4.09(s,3H),4.56-4.64(m,1H),4.92(t,J = 10.80Hz,1H),5.02(dd,J = 8.95和4.79Hz,1H),5.17(s,1H),5.46-5.52(m,1H),5.66(td,J = 10.81和4.38Hz,1H),7.33(d,J = 9.26Hz,1H),7.53(s,1H),8.09(d,J = 9.26Hz,1H),8.14(s,1H);MS(ESI,EI$^+$):m/z = 651.29(MH^+)。

[1226] 步骤E:合成(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(2-氰基噻唑-4-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基-(环丙基)磺酰胺T_1。按制备化合物G_2所述的过程,从化合物S(80mg,1eq.)合成化合物T_1(黄色固体),17%产率。

[1227] ^{1}H NMR(丙酮-d_6,400MHz) δ 0.83-1.74(m,16H),2.59-2.66(m,2H),3.13(s,3H),3.13-3.24(m,2H),3.84-3.94(m,1H),4.15(s,3H),4.20-4.30(m,1H),4.61-4.69(m,1H),5.03-5.09(m,1H),5.51-5.62(m,1H),5.73-5.83(m,1H),7.65(d,J = 9.35Hz,1H),7.74(s,1H),8.27(d,J = 9.35Hz,1H),8.80(s,1H);MS(ESI,EI$^+$):m/z = 754.39(MH^+)。

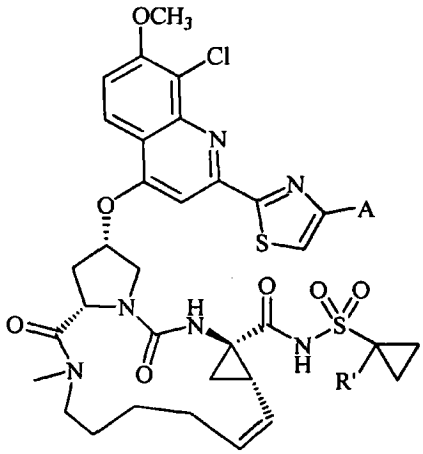
[1228] 步骤F：合成(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(2-氰基噻唑-4-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基-(1-甲基环丙基)磺酰胺T_2。按制备化合物G_2所述的过程，从化合物S(40mg,1eq.)合成化合物T_2(白色固体)，11%产率。

[1229] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 0.81-1.96(m,9H),2.17-2.24(m,3H),2.41-2.48(m,2H),2.57-2.63(m,2H),2.85-2.90(m,1H),3.01-3.09(m,2H),3.06(s,3H),3.85-3.89(m,1H),4-4.04(m,1H),4.09(s,3H),4.57-4.65(m,1H),4.90-4.95(m,1H),4.98-5.02(m,1H),5.03(s,1H),5.46-5.53(m,1H),5.61-5.68(m,1H),7.33(d, J = 9.27Hz,1H),7.55(s,1H),8.10(d,J = 9.27Hz,1H),8.14(s,1H),11.05(br s,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 768.06(MH^+)。

[1230] 实施例26

[1231] 制备大环化合物AC_1、AC_2和AC_3

[1232]



[1233] AC_1：A = cPr，R′ = H

[1234] AC_2：A = cBu，R′ = H

[1235] AC_3：A = cBu，R′ = CH_3

[1236] 合成大环化合物AC_1、AC_2和AC_3示于方案33。

[1237] 步骤A：合成2-溴-1-环丙基乙酮U_1。向环丙基甲基酮(21g,1eq.)的甲醇(150mL)搅拌冰冷却溶液中滴加溴(12.9ml,1eq.)。反应在10℃以下进行(脱色)。在室温下继续搅拌1hr，然后加入水(75mL)。再15min后，用水(225mL)稀释混合物，用乙醚萃取(两次)。醚层用10%Na_2CO_3溶液和盐水洗涤。干燥有机层，真空蒸发，生成粗橙色油，通过蒸馏纯化，生成化合物U_1，无色油，52%产率。

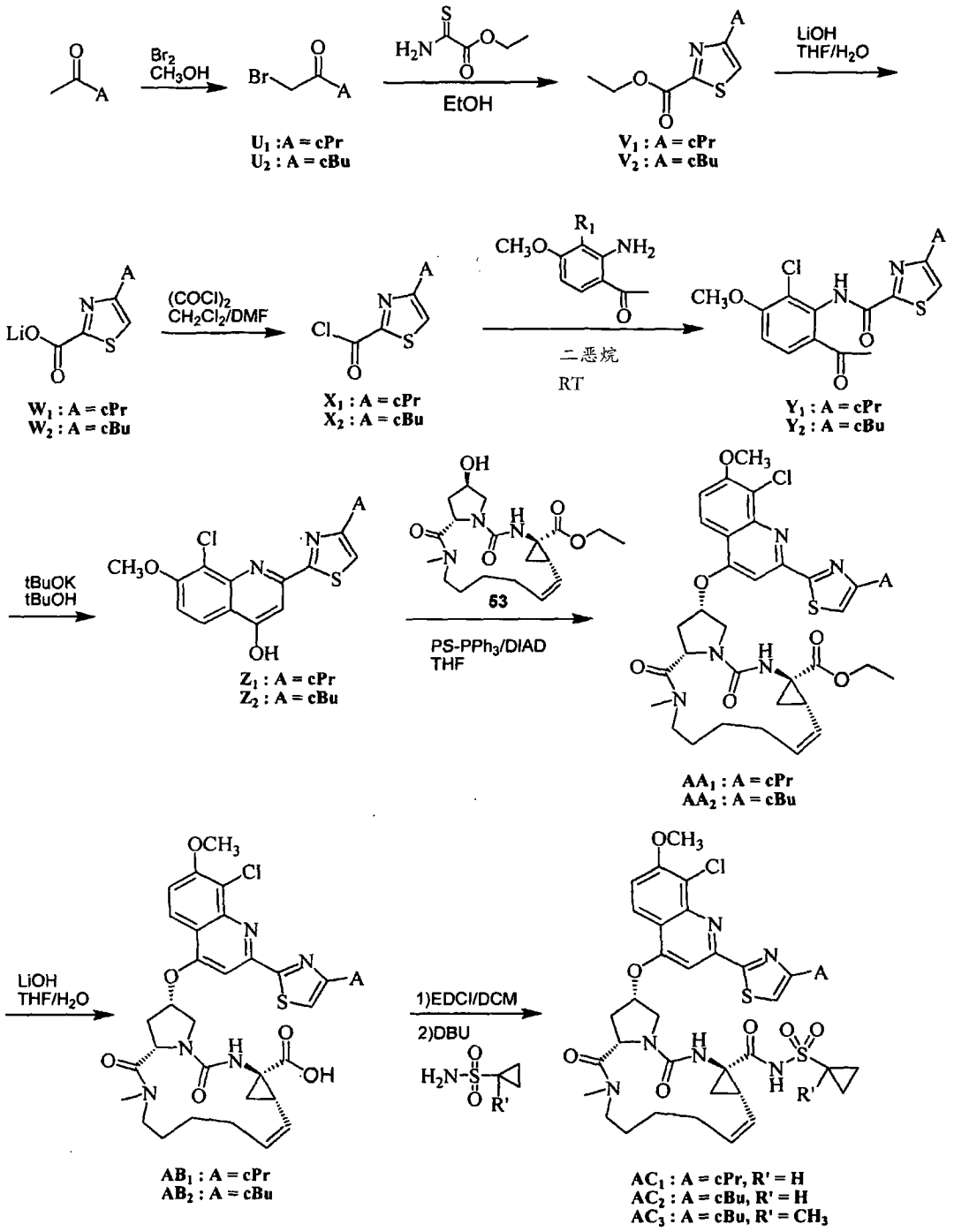
[1238] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 0.98-1.02(m,2H),1.09-1.13(m,2H),2.15-2.22(m,1H),4(s,2H)。

[1239] 步骤B：合成4-环丙基噻唑-2-甲酸乙酯V_1。按制备化合物36所述的过程，从化合物U_1(10g,1.25eq.)合成化合物V_1(棕色油)，73%产率。

[1240] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)：δ 0.80-0.84(m,2H),0.92-0.97(m,2H),1.30(t, J = 7.10Hz,3H),2.13-2.20(m,1H),4.34(q,J = 7.10Hz,2H),7.70(s,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 198(MH^+)。

[1241] 方案33

[1242]



[1243] 步骤C：合成4-环丙基噻唑-2-甲酸锂W_1。按制备化合物37所述的过程，从化合物V_1(6g，1eq.)合成化合物W_1(棕色固体)，91%产率。

[1244] ^1H NMR(DMSO-d_6，400MHz)：δ 0.780-0.80(m，2H)，0.81-0.84(m，2H)，1.95-2.01(m，1H)，7.11(s，1H)。

[1245] 步骤D：合成4-环丙基噻唑-2-羰基氯X_1。按制备化合物38所述的过程，从化合物W_1(3g，1eq.)合成化合物X_1(棕色固体)，定量产率。MS(ESI，EI^+)：m/z = 170(MH^+)。

[1246] 步骤E：合成N-(6-乙酰基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-环丙基噻唑-2-甲酰胺Y_1。向化合物X_1(3.4g，1.2eq.)的二噁烷(60mL)溶液中加入6-乙酰基-2-氯-3-甲氧基苯胺(3.01g，1eq.)的二噁烷溶液。混合物在室温下搅拌过夜。加入水，混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯)，

生成化合物 Y_1，棕色固体，66％产率。

[1247] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 1-1.06(m,4H)，2.08-2.15(m,1H)，2.58(s,3H)，3.99(s,3H)，6.87(d，J = 8.78Hz,1H)，7.16(s,1H)，7.67(d，J = 8.78Hz,1H)，10.27(br s,1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 351(MH^+)。

[1248] 步骤 F：合成 8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 环丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 醇 Z_1。按制备化合物 AE 所述的过程，从化合物 Y_1(3.50g,1eq) 合成化合物 Z_1（橙色固体），84％产率 (80℃过夜）。

[1249] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 1.04-1.07(m,4H)，2.13-2.18(m,1H)，4.06(s,3H)，6.75(s,1H)，7.06(d，J = 9.10Hz,1H)，7.09(s,1H)，8.27(d，J = 9.10Hz,1H)，9.92(br s,1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 333.13(MH^+)。

[1250] 步骤 G：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 环丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸乙酯 AA_1。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 53(342mg,1eq.)、化合物 Z_1(300mg,1eq.) 和支撑的三苯基膦 (1.08g,2.2eq.) 合成化合物 AA_1，非对映体的混合物（膏状固体），95％产率。MS(ESI，EI^+)：m/z = 694(MH^+)。

[1251] 步骤 H：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 环丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 AB_1。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 AA_1(599mg,1eq.) 合成化合物 AB_1（白色固体），15％产率。在这种情况下，通过色谱纯化纯的非对是映体 (DCM/MeOH)。MS(ESI，EI^+)：m/z = 666(MH^+)。

[1252] 步骤 I：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 环丙基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 -（环丙基）磺酰胺 AC_1。按制备化合物 G_2 所述的过程，从化合物 AB_1(88mg,1eq.) 和环丙基磺酰胺 (64mg,4eq.) 合成化合物 AC_1（黄色固体），51％产率（通过 HPLC 纯化）。

[1253] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 0.93-0.97(m,2H)，1-1.04(m,2H)，1.08-1.17(m,2H)，1.37-1.41(m,2H)，1.46-1.53(m,1H)，1.55-1.69(m,4H)，1.87-1.96(m,2H)，2.14-2.59(m,2H)，2.38-2.45(m,1H)，2.58-2.63(m,1H)，2.90-3.01(m,2H)，3.04(s,3H)，3.78(dd，J = 8.26 和 7.03Hz,1H)，4.01-4.05(m,2H)，4.07(s,3H)，4.61(td，J = 13.74 和 2.79Hz,1H)，4.88-4.95(m,2H)，5.14(s,1H)，5.45-5.51(m,1H)，5.64(td,J = 10.78 和 5.78Hz,1H)，7(s,1H)，7.25(d，J = 9.30Hz,1H)，7.53(s,1H)，8.04(d，J = 9.30Hz,1H)，11.22(br s,1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 769(MH^+)。

[1254] 步骤 J：合成 2- 溴 -1- 环丁基乙酮 U_2。按制备化合物 U_1 所述的过程，从环丁基甲基酮 (22g,1eq.) 和溴 (11.5mL,1eq.) 合成化合物 U_2（黄色油），60％产率。

[1255] ^1H NMR($CDCl_3$，400MHz)：δ 1.75-1.84(m,1H)，1.89-2(m,1H)，2.10-2.27(m,4H)，3.49-3.57(m,1H)，3.82(s,2H)。

[1256] 步骤 K：合成 4- 环丁基噻唑 -2- 甲酸乙酯 V_2。按制备化合物 36 所述的过程，从化合物 U_2(23.87g,1eq.) 和硫代草酰胺乙酯 (21.41g,1eq.) 合成化合物 V_2（黄色油），64％产率。

[1257] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)：δ 1.32(t, J = 7.12Hz,3H),1.82-1.89(m,1H),1.92-2.02(m,1H),2.15-2.33(m,4H),3.65-3.74(m,1H),4.36(q, J = 7.12Hz,2H),7.76(d, J = 0.64Hz,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 212(MH^+)。

[1258] 步骤 L：合成 4-环丁基噻唑-2-甲酸锂 W_2。按制备化合物 37 所述的过程，从化合物 V_2(17.5g,1eq.) 合成化合物 W_2(米黄色固体)，97%产率。

[1259] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)：δ 1.73-1.85(m,1H),1.88-2(m,1H),2.18-2.24(m,4H),3.50-3.61(m,1H),7.14(s,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 184(MH^+)。

[1260] 步骤 M：合成 4-环丁基噻唑-2-羰基氯 X_2。按制备化合物 38 所述的过程，从化合物 W_2(5g,1eq.) 合成化合物 X_2。MS(ESI,EI^+)：m/z = 198(MH^+)。

[1261] 步骤 N：合成 N-(6-乙酰基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-环丁基噻唑-2-甲酰胺 Y_2。按制备化合物 Y_1 所述的过程，从化合物 X_2(5.48g,1.2eq.) 合成化合物 Y_2(白色固体)，70%产率。

[1262] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.96-2.12(m,2H),2.34-2.44(m,4H),2.59(s,3H),3.70-3.78(m,1H),3.99(s,3H),6.88(d,J = 8.82Hz,1H),7.20(s,1H),7.68(d,J = 8.76Hz,1H),10.33(br s,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 365(MH^+)。

[1263] 步骤 O：合成 8-氯-7-甲氧基-2-(4-环丁基噻唑-2-基)喹啉-4-醇 Z_2。按制备化合物 AE 所述的过程，从化合物 Y_2(5.68g,1eq.) 合成化合物 Z_2(米黄色固体)，84%产率 (80℃过夜)。

[1264] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)：δ 1.87-1.95(m,1H),1.96-2.07(m,1H),2.23-2.35(m,4H),3.67-3.76(m,1H),4.02(s,3H),7.51(s,1H),7.53(d, J = 9.30Hz,1H),7.63(s,1H),8.11(d,J = 9.30Hz,1H),11.89(brs,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 347(MH^+)。

[1265] 步骤 P：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-氯-7-甲氧基-2-(4-环丁基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 AA_2。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 Z(365mg,1eq.) 和化合物 53(400mg,1eq.) 合成化合物 AA_2，非对映体的混合物，34%产率。

[1266] MS(ESI,EI^+)：m/z = 708(MH^+)。

[1267] 步骤 Q：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-氯-7-甲氧基-2-(4-环丁基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸 AB_2。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 AA_2 合成化合物 AB_2(灰白色固体)，35%产率。

[1268] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.22-1.33(m,2H),1.38-1.42(m,2H),1.52-1.63(m,2H),1.81-1.84(m,1H),1.88-2(m,2H),2.03-2.14(m,1H),2.22-2.36(m,4H),2.40-2.48(m,2H),2.59-2.64(m,1H),2.80-2.88(m,1H),2.97-3.04(m,1H),3.04(s,3H),3.72-3.83(m,2H),4.03-4.07(m,1H),4.07(s,3H),4.61(td, J = 13.46 和 2.20Hz,1H),4.91(t, J = 10.65Hz,1H),4.98(dd, J = 8.96 和 4.96Hz,1H),5.19(s,1H),5.49-5.55(m,1H),5.65(td,J = 10.65 和 4.55Hz,1H),7.14(s,1H),7.26(d,J = 9.25Hz,1H),7.58(s,1H),8.05(d,J = 9.25Hz,1H)；MS(ESI,EI^+)：m/z = 680.23(MH^+)。

[1269] 步骤 R：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-环丁基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]

十八碳-7-烯-4-基]羰基-(环丙基)磺酰胺 AC_2。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 AB_2(120mg,1eq.)合成化合物 AC_2(灰白色固体),24%产率。

[1270] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.86-0.90(m,2H),0.91-0.97(m,1H),1.06-1.19(m,2H),1.22-1.43(m,3H),1.46-1.69(m,3H),1.88-2(m,2H),2.03-2.15(m,1H),2.19-2.25(m,1H),2.29-2.35(m,2H),2.41-2.46(m,3H),2.58-2.64(m,1H),2.80-2.90(m,1H),2.91-3.02(m,1H),3.05(s,3H),3.74-3.82(m,2H),4.02-4.07(m,1H),4.07(s,3H),4.58-4.65(m,1H),4.91(t,J = 10.79Hz,1H),4.94(dd,J = 8.95 和 5.40Hz,1H),5.08(s,1H),5.48-5.55(m,1H),5.64(td,J = 10.74 和 5.66Hz,1H),7.14(s,1H),7.26(d,J = 9.24Hz,1H),7.59(s,1H),8.05(d,J = 9.24Hz,1H),11.19(brs,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 783.24(MH^+)。

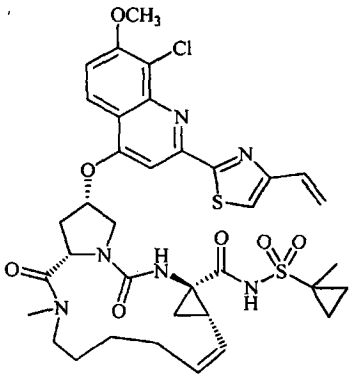
[1271] 步骤S:合成(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-环丁基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二氧代-1,3,13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基-(1-甲基环丙基)磺酰胺 AC_3。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 AB_2(95mg,1eq.)合成化合物 AC_3(灰白色固体),27%产率。

[1272] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 0.79-0.84(m,2H),0.86-0.90(m,1H),1.22-1.41(m,3H),1.52(s,3H),1.49-1.75(m,3H),1.80-1.83(m,1H),1.89-2.01(m,2H),2.05-2.15(m,1H),2.17-2.24(m,1H),2.29-2.34(m,2H),2.39-2.48(m,3H),2.58-2.63(m,1H),2.82-2.92(m,1H),2.95-3.04(m,1H),3.05(s,3H),3.73-3.82(m,2H),4.03-4.06(m,1H),4.07(s,3H),4.61(td,J = 13.71 和 2.41Hz,1H),4.91(t,J = 10.72Hz,1H),4.96(dd,J = 8.85 和 5.24Hz,1H),5.14(s,1H),5.47-5.54(m,1H),5.64(td,J = 10.80 和 5.79Hz,1H),7.14(s,1H),7.25(d,J = 9.25Hz,1H),7.59(s,1H),8.05(d,J = 9.25Hz,1H),11.16(br s,1H);MS(ESI,EI^+):m/z = 797.48(MH^+)。

[1273] 实施例27

[1274] 制备大环化合物AH

[1275]



AH

[1276] 合成大环化合物AH示于方案34。

[1277] 步骤A:合成N-(6-乙酰基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-乙烯基噻唑-2-甲酰胺AD。通过在15min内鼓泡通入氮气使化合物 A_1(2.10g,1eq.)和三丁基乙烯基锡(2.06g,1.2eq.)的甲苯(55mL)溶液脱气。然后,在氮气中加入三苯基膦(250mg,4%),反应混合物加热到100℃过夜。冷却后,减压浓缩溶剂,残余物用乙醚研磨,生成化合物G,米黄色粉末,

88％产率。

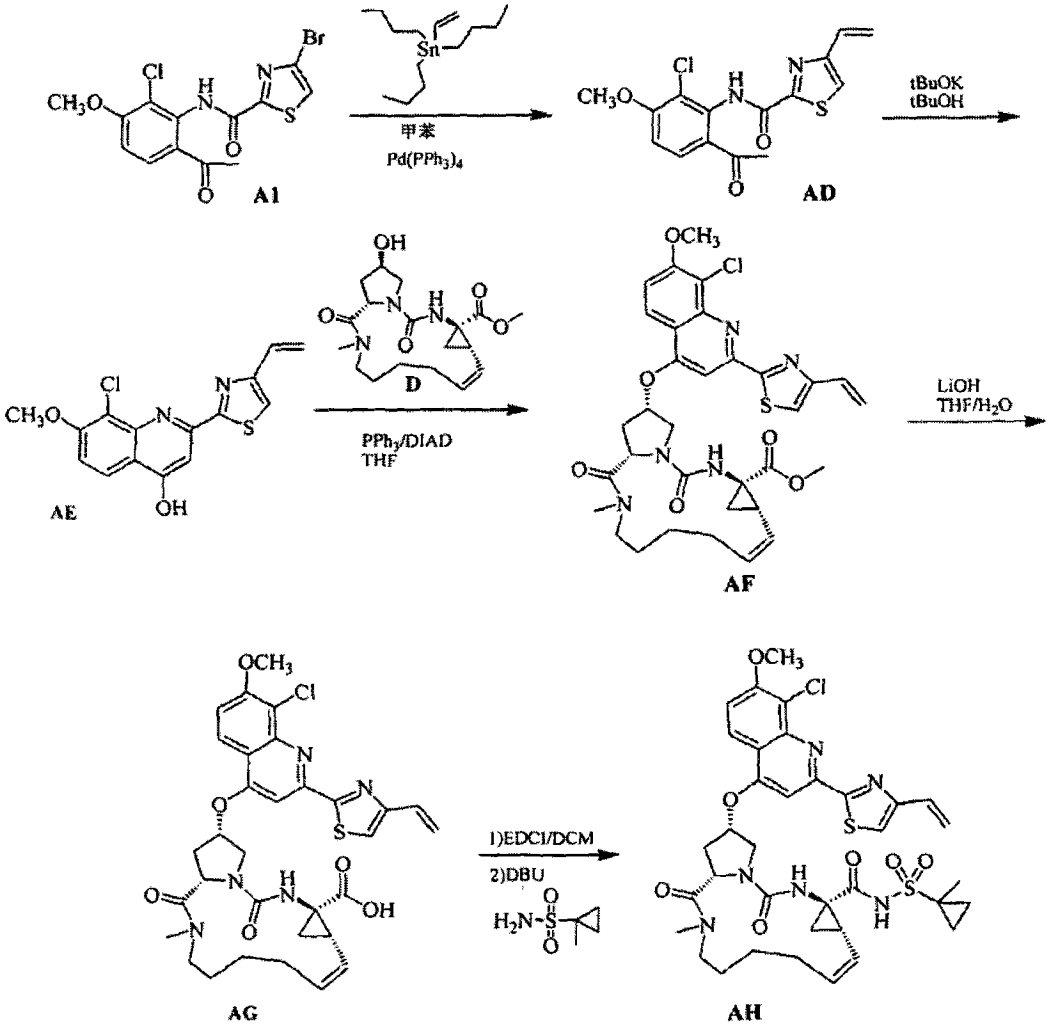
[1278] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 2.60(s,3H),4(s,3H),5.5(dd,J = 10.85 和 1.24Hz,1H),6.24(dd,J = 17.26 和 1.24Hz,1H),6.79(dd,J = 17.34 和 10.78Hz,1H),6.90(d,J = 8.74Hz,1H),7.40(s,1H),7.71(d,J = 8.74Hz,1H),10.45(br s,1H)。

[1279] 步骤 B：合成 8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙烯基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 醇 AE。将叔丁醇钾 (2.13g,2.2eq.) 加到化合物 AD(2.91g,1eq.) 的叔丁醇 (30mL) 的悬浮液中。反应混合物加热到 100℃保持 5hr。在室温下放置一晚后，混合物用乙醚稀释，过滤沉淀，用乙醚洗涤，在水中溶解。通过加入 1N HCl 将 pH 调节到 6-7，过滤沉淀，用水洗涤，用乙醚研磨，生成化合物 AE，73％产率。

[1280] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 4.06(s,3H),5.54(d,J = 10.82Hz,1H),6.25(d,J = 17.31Hz,1H),6.74(s,1H),6.79(dd,J = 17.31 和 10.82Hz,1H),7.06(d,J = 9.10Hz,1H),7.32(s,1H),8.28(d,J = 9.10Hz,1H),9.97(br s,1H)。

[1281] 方案 34

[1282]



[1283] 步骤 C：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙烯基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸甲酯 AF。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 D(2.80g,1.2eq.) 和化合物 AE(2g,1eq.) 合成化合物 AF，非对映体的混合物（白色粉末），43％产率。MS(ESI,

EI^+) :m/z = 666.37(MH^+)。

[1284] 步骤 D：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙烯基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 甲酸 AG。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 AF(1.62g,1eq.) 合成化合物 AG,45％产率。

[1285] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) ：δ 1.24-1.32(m,2H),1.40-1.44(m,2H),1.51-1.58(m,2H),1.80(dd, J = 8.16 和 6.33Hz,1H),1.83-1.91(m,1H),2.2-2.32(m,2H),2.58-2.63(m,1H),2.95-3.01(m,1H),3.03(s,3H),3.81(dd, J = 8.53 和 6.88Hz,1H),4.02-4.06(m,1H),4.07(s,3H),4.59(td, J = 13.50 和 2.70Hz,1H),4.89-4.96(m,2H),5.33(s,1H),5.44(dd, J = 10.82 和 1.44Hz,1H),5.45-5.51(m,1H),5.63(td,J = 10.82 和 4.72Hz,1H),6.16(dd, J = 17.34 和 1.31Hz,1H),6.81(dd,J = 17.34 和 10.90Hz,1H),7.26(d,J = 9.29Hz,1H),7.33(s,1H),7.61(s,1H),8.04(d,J = 9.29Hz,1H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 652.14(MH^+)。

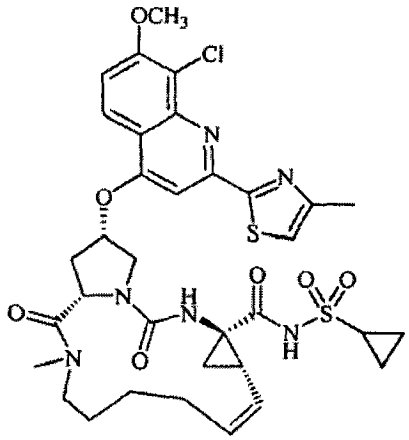
[1286] 步骤 E：合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 乙烯基噻唑 -2- 基）喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 -[13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基 - 环丙基）磺酰胺 AH。按制备化合物 G_2 所述的过程，从化合物 AG(160mg,1eq.) 和 1- 甲基 - 环丙基磺酰胺 (133mg,4eq.) 合成化合物 AH(白色粉末),13％产率。

[1287] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) ：δ 0.79-0.85(m,2H),1.19-1.26(m,1H),1.33-1.41(m,2H),1.53-1.60(m,5H),1.62-1.72(m,2H),1.81-1.85(m,1H),1.92-1.95(m,1H),2.19-2.25(m,1H),2.40-2.47(m,1H),2.58-2.63(m,1H),2.82-2.93(m,1H),2.96-3.04(m,1H),3.05(s,3H),3.79-3.83(m,1H),4.01-4.05(m,1H),4.08(s,3H),4.58-4.65(m,1H),4.92(t, J = 10.77Hz,1H),4.97(dd, J = 8.93 和 5.12Hz,1H),5.06(s,1H),5.46(dd, J = 10.80 和 1.21Hz,1H),5.47-5.54(m,1H),5.61-5.68(m,1H),6.19(dd,J = 17.36 和 1.24Hz,1H),6.83(dd,J = 17.36 和 10.87Hz,1H),7.28(d,J = 9Hz,1H),7.34(s,1H),7.64(s,1H),8.06(d,J = 9.25Hz,1H),11.12(brs,1H) ;MS(ESI,EI^+) :m/z = 769.26(MH^+)。

[1288] 实施例 28

[1289] 制备大环化合物 AN

[1290]

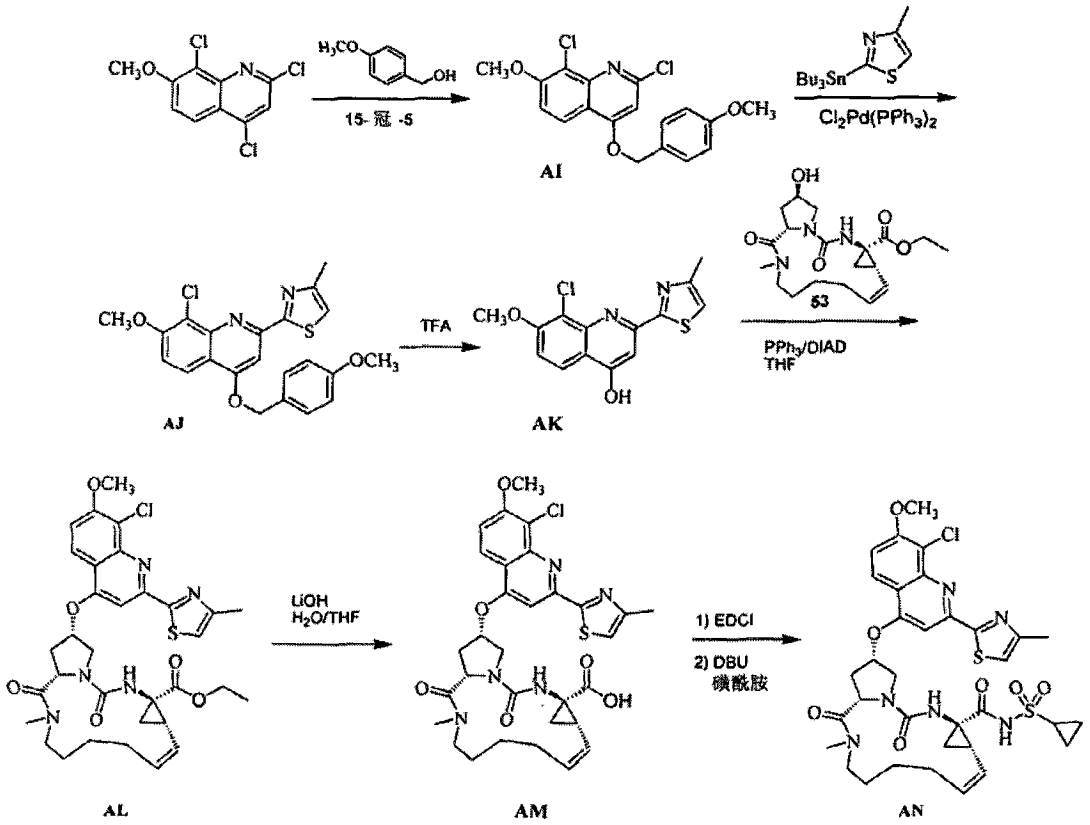


AN

[1291] 合成大环化合物 AN 示于方案 35。

[1292] 方案 35

[1293]



[1294] 步骤 A：合成 4-(4- 甲氧基苄氧基)-2,8- 二氯 -7- 甲氧基喹啉 AI。将氢化钠 (2.74g,1.2eq.) 分批加到对甲氧基苄基醇 (8.55mL,1.2eq.) 和 15- 冠 -5(13.6mL,1.2eq.) 的 35mL DMF 的溶液中。混合物在室温下搅拌 30min,然后通过导管加到 2,4,8- 三氯 -7- 甲氧基喹啉 (15g,1eq.) 的 DMF(75mL) 溶液中。在室温下搅拌 18hr 后,混合物倒在 500mL 水和 NH_4Cl 溶液中。加入乙酸乙酯 (200mL),过滤沉淀。滤液通过硅胶色谱纯化,生成化合物 AI,56％产率。

[1295] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 3.85(s,3H),4.05(s,3H),5.19(s,2H),6.77(s,1H),6.97(d,J = 8.64Hz,2H),7.23(d,J = 9.25Hz,1H),7.41(d,J = 8.64Hz,2H),8.08(d,J = 9.25Hz,1H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 386.1(MNa^+)。

[1296] 步骤 B：合成 4-(4- 甲氧基苄氧基)-8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 喹啉 AJ。向化合物 AI(1g,1eq.) 和 2-(三丁基甲锡烷基)-4- 甲基噻唑 (1.28g,1.2eq.) 的 DMF(14mL) 溶液中加入 $PdCl_2(PPh_3)_2$(193mg,10％) 和碳酸钾 (455mg,1.2eq.),得到的混合物在 90℃下搅拌过夜。真空浓缩 DMF,加入水和二氯甲烷。水层用二氯甲烷萃取,合并有机层,用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。残余物通过纯化硅胶色谱,生成化合物 AJ,白色固体,65％产率。

[1297] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 2.57(s,3H),3.86(s,3H),4.06(s,3H),5.33(s,2H),6.98(d,J = 8.64Hz,2H),7.08(s,1H),7.25(d,J = 9.25Hz,1H),7.46(d,J = 8.64Hz,2H),7.74(s,1H),8.12(d,J = 9.25Hz,1H) ;MS(ESI,EI$^+$) :m/z = 427.1(MH^+)。

[1298] 步骤 C：合成 8- 氯 -7- 甲氧基 -2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 醇 AK。将化合物 AJ(750mg,1eq.) 的三氟乙酸 (5mL) 溶液在室温下搅拌 10min。然后,蒸发酸,加入乙酸乙

酯，减压浓缩。残余物在乙醚中研磨，得到化合物 AK，白色固体，定量产率。

[1299] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 2.59(d，J = 0.81Hz，3H)，4.10(s，3H)，7.19(d，J = 9.25Hz，1H)，7.22(d，J = 0.81Hz，1H)，7.25(s，1H)，8.36(d，J = 9.25Hz，1H)，10.51(br s，1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 306.93(MH^+)。

[1300] 步骤 D：合成 (Z)-(4R，6S，15S，17S)-17[8-氯-7-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2，14-二氧代-1，3，13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯 AL。按制备化合物 54c 所述的过程，从化合物 AK(365mg，1eq.)和化合物 53(450mg，1eq.)合成化合物 AL，非对映体的混合物，40％产率。

[1301] MS(ESI，EI^+)：m/z = 668.08(MH^+)。

[1302] 步骤 E：合成 (Z)-(4R，6S，15S，17S)-17[8-氯-7-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2，14-二氧代-1，3，13-三氮杂三环[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-甲酸 AM。按制备化合物 55c 所述的过程，从化合物 AL(320mg，1eq.)合成化合物 AM，11％产率。

[1303] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHZ) δ 1.20-1.55(m，6H)，1.75-1.79(m，1H)，1.84-1.91(m，1H)，2.17-2.28(m，2H)，2.53(s，3H)，2.56-2.63(m，1H)，2.76-2.84(m，1H)，2.97-3.05(m，1H)，3.02(s，3H)，3.76-3.80(m，1H)，4.06(s，3H)，4.08-4.11(m，1H)，4.54-4.62(m，1H)，4.91-4.98(m，2H)，5.41-5.47(m，1H)，5.56-5.62(m，1H)，7.08(s，1H)，7.25(d，J = 9.25Hz，1H)，7.55(s，1H)，8.05(d，J = 9.25Hz，1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 640.06(MH^+)。

[1304] 步骤 F：合成 (Z)-(4R，6S，15S，17S)-[17-[8-氯-7-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-4-基)喹啉-4-基氧基]-13-N-甲基-2，14-二氧代-1，3，13-三氮杂三环-[13.3.0.0]十八碳-7-烯-4-基]羰基-(环丙基)磺酰胺 AN。按制备化合物 G_2 所述的过程，从化合物 AM(34mg，1eq.)和环丙基磺酰胺 (26mg，4eq.)合成化合物 AN(白色固体)，9％产率。

[1305] ^{1}H NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 0.85-0.96(m，1H)，1.07-1.17(m，2H)，1.2-1.79(m，6H)，1.87-1.95(m，2H)，2.17-2.24(m，1H)，2.36-2.44(m，1H)，2.53-2.57(m，3H)，2.57-2.62(m，1H)，2.81-3(m，3H)，3.02-3.05(m，3H)，3.75-3.80(m，1H)，4.05-4.12(m，4H)，4.56-4.64(m，1H)，4.87-4.94(m，2H)，5.27(br s，1H)，5.43-5.50(m，1H)，5.59-5.67(m，1H)，7.08-7.09(m，1H)，7.24-7.28(m，1H)，7.61(s，1H)，8.03-8.06(m，1H)，11.24(brs，1H)；MS(ESI，EI^+)：m/z = 743.12(MH^+)。

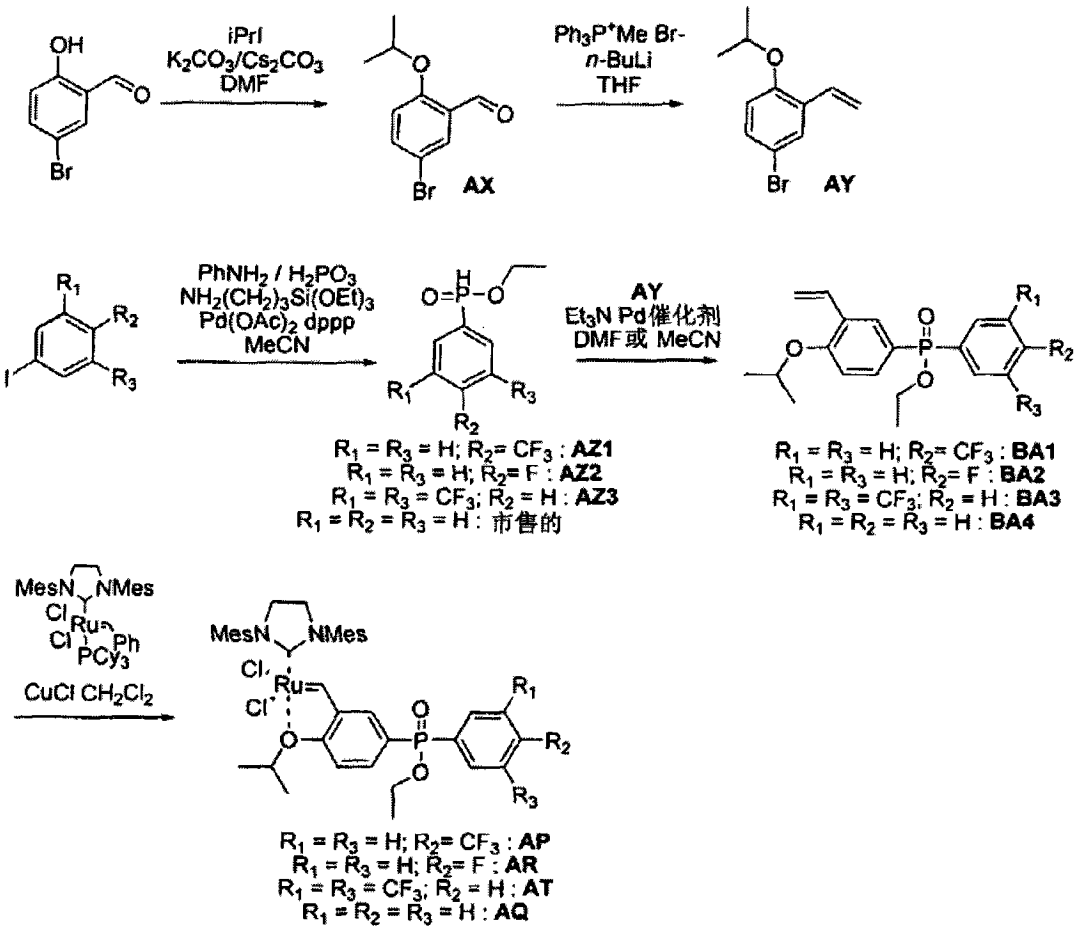
[1306] 实施例 29

[1307] 合成 DArPhin 催化剂

[1308] DArPhin 催化剂，如 AP、AQ、AR 和 AT，根据本文所述的方法制备，示于方案 36。

[1309] 方案 36

[1310]



[1311] 步骤 A：合成 5- 溴 -2- 异丙氧基苯甲醛 AX。向碳酸钾 (34.4g,249mmol) 和碳酸铯 (16.2g,50mmol) 的二甲基甲酰胺的悬浮液中加入 5- 溴水杨醛 (25.0g,124mmol) 和 2- 碘丙烷 (25.0mL,249mmol)。悬浮液在室温下搅拌过夜，然后在 70℃下搅拌 4hr。除去挥发物，残余物在甲基叔丁基醚和水之间分配。水层用甲基叔丁基醚萃取，合并有机相，用水、氢氧化钠和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥。干燥浓缩得到化合物 AX(30.0g)，淡黄色油，99％产率。

[1312] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.40(d, J = 6.3Hz,6H)，4.65(sept., J = 6.0Hz,1H)，6.89(d,J = 9.0Hz,1H)，7.59(dd,J = 9.0 和 2.7Hz,1H)，7.91(d,J = 2.7Hz,1H)，10.39(s,1H)。

[1313] 步骤 B：合成 4- 溴 -1- 异丙氧基 -2- 乙烯基苯 AY。向甲基三苯基溴化鏻 (41.1g,115mmol) 的冷却到 -70℃的 THF(1.2L) 的悬浮液中加入正丁基锂 (123mmol,2.5M，己烷中)。混合物再搅拌 10min，然后升至 0℃，在该温度下搅拌 10min。然后反应混合物再冷却到 -50℃，加入 5- 溴 -2- 异丙氧基苯甲醛 (20.0g,82.2mmol) 的 THF(5mL) 溶液。混合物搅拌 10min，然后升至室温。加入氯化铵溶液，反应混合物用甲基叔丁基醚 / 己烷的混合物稀释，通过硅藻土过滤，然后用硫酸镁干燥。真空除去溶剂，得到化合物 AY(18.9g)，淡黄色油，95％产率。

[1314] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.34(d, J = 6.0Hz,6H)，4.50(sept., J = 6.0Hz,1H)，5.27(dd,J = 11.0 和 1.1Hz,1H)，5.71(dd,J = 17.9 和 1.2Hz,1H)，6.75(d,J = 8.7Hz,1H)，6.97(dd, J = 17.7 和 11.2Hz,1H)，7.28(dd, J = 8.7 和 2.5Hz,1H)，7.57(d, J = 2.5Hz,1H)。

[1315] 步骤 C：合成 4-(三氟甲基) 苯基亚膦酸乙酯 AZ1。向 4- 碘三氟甲苯 (4.70g,

17.2mmol)、次磷酸苯胺盐(3.51g,22.1mmol)和3-氨基丙基三乙氧基硅烷(4.88g,22.1mmol)的无水乙腈(110mL)的脱气溶液中加入乙酸钯(82.5mg,0.367mmol,2mol%)和1,3-双(二苯基亚膦基)丙烷(167mg,0.404mol,2.2mol%)。混合物回流加热32hr,然后冷却到室温,用乙酸乙酯和盐酸(1M)稀释,并分配。水层再用乙酸乙酯萃取,合并萃取物,用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥。真空除去溶剂,残余物通过柱色谱纯化,使用石油醚中的25～100%乙酸乙酯。通过蒸馏进一步纯化,得到化合物AZ1(1.14g),28%产率。

[1316] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.35-1.43(m,3H),4.12-4.27(m,2H),7.63(d,J=570.8Hz,1H),7.75-7.80(m,2H),7.90-7.94(m,2H)。

[1317] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz):δ22.6。

[1318] 步骤D:合成[4-(三氟甲基)苯基]-{4-(异丙氧基)-3-乙烯基苯基}亚膦酸乙酯BA1。向4-(三氟甲基)-苯基亚膦酸乙酯(1.00g,4.20mmol)和4-溴-1-异丙氧基-2-乙烯基苯(921mg,3.81mmol)的DMF(40mL)的脱气溶液中加入三乙胺(1.1mL,7.62mmol)和三(二苄叉基丙酮)二钯(698mg,0.762mmol)。混合物在70℃下加热过夜。真空除去挥发物,残余物通过柱色谱纯化,使用石油醚中的5～100%乙酸乙酯,化合物BA1(130mg),深绿色油,8.6%产率。

[1319] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.37(d,J=6.0Hz,6H),1.38(t,J=7.1Hz,3H),4.07-4.17(m,2H),4.63(sept,J=6.1Hz,1H),5.31(dd,J=11.2和1.1Hz,1H),5.79(dd,J=17.7和1.1Hz,1H),6.92(dd,J=8.6和3.1Hz,1H),6.99(dd,J=17.3和10.8Hz,1H),7.59-7.66(m,1H),7.67-7.72(m,2H),7.87-7.96(m,3H)。

[1320] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz):δ30.7。

[1321] 步骤E:合成1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氢咪唑-2-叉基[2-(异丙氧基-5-(4-三氟甲基苯基乙基亚磷酸酯))苯基]亚甲基-二氯化钌(II)AP。在管中加入Grubbs第二代催化剂(277mg,0.326mmol)和氯化铜(I),并脱气。通过导管将[4-(三氟甲基)苯基]-{4-(异丙氧基)-3-乙烯基苯基}亚膦酸乙酯(130mg,0.326mmol)的无水二氯甲烷(17mL)的脱气溶液转移到固体中,混合物在30℃下加热70min。真空除去溶剂,残余物通过柱色谱纯化,使用石油醚中的20～66%乙酸乙酯,得到化合物AP(115mg),绿色粉末,41%产率。

[1322] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.26(d,J=6.0Hz,6H),1.39(t,J=7.0Hz,3H),2.38(br s)和2.45(br s)(18H),4.07-4.16(m,2H),4.19(br s,4H),4.93(sept.,J=6.0Hz,1H),6.88(br dd,J=8.5和2.0Hz,1H),7.05(br s,4H),7.27-7.47(m,3H),7.86-7.99(m,3H),16.4(br s,1H)。

[1323] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz):δ29.0。

[1324] 步骤F:合成苯基-{4-(异丙氧基)-3-乙烯基苯基}亚膦酸乙酯BA4。向苯基亚膦酸乙酯(1.87g,11.0mmol)和4-溴-1-异丙氧基-2-乙烯基苯(2.43g,10.0mmol)的乙腈(66mL)的脱气混合物中加入三乙胺(3.1mL,22.0mmol)、乙酸钯(112mg,0.5mmol)和1,1′-双(二苯基亚膦基)二茂铁(277mg,0.5mmol)。混合物再次脱气,并在68℃下加热24hr。真空除去挥发物,粗产物通过柱色谱纯化,使用石油醚中的50～80%乙酸乙酯,得到化合物BA4(3.74g),87%产率。

[1325] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.36(d, J = 5.7Hz,6H),1.37(t, J = 6.9Hz,3H),4.15-4.05(m,2H),4.62(sept,J = 6.0Hz,1H),5.28(dd,J = 11.2 和 1.4Hz,1H),5.78(dd,J = 17.7 和 1.4Hz,1H),6.91(dd,J = 8.45 和 3.0Hz,1H),6.99(dd,J = 17.9 和 11.4Hz,1H),7.41-7.47(m,2H),7.47-7.55(m,1H),7.63(ddd,J = 11.7,8.5 和 2.0Hz,1H),7.79(dd,J = 12.3 和 1.4Hz,1H),7.81(dt,J = 12.3 和 1.4Hz,1H),7.90(dd,J = 12.4 和 2.0Hz,1H)。

[1326] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz)：δ 32.61。

[1327] 步骤 G：合成 1,3- 双 (2,4,6- 三甲基苯基)-4,5- 二氢咪唑 -2- 叉基 [2-(2- 丙氧基 -5-(苯基乙基亚磷酸酯)) 苯基] 亚甲基二氯化钌 (II)AQ。在 Schlenk 管中加入 Grubbs 第二代催化剂 (2.00g,2.36mmol) 和氯化铜 (I)(233mg,2.36mmol)，并脱气。通过导管将苯基 -{4-(异丙氧基)-3- 乙烯基苯基 } 亚膦酸乙酯 (778mg,2.36mmol) 的无水二氯甲烷 (120mL) 的脱气溶液转移到固体中，混合物在 30℃下加热 60min。真空除去溶剂，残余物通过柱色谱纯化，使用石油醚中的 40 ～ 100％乙酸乙酯，得到化合物 AQ(775mg)，41％产率。

[1328] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.27(d, J = 6.1Hz,6H),1.37(t, J = 7.0Hz,3H),2.39(br s) 和 2.47(br s)(18H),3.98-4.17(m,2H),4.18(br s,4H),4.93(sept., J = 6.0Hz,1H),6.87(d, J = 7.2Hz,1H),7.05(s,4H),7.32(d, J = 11.9Hz,1H),7.42-7.57(m,3H),7.77(dd,J = 12.3 和 7.2Hz,2H),7.94-8.08(m,1H),16.43(s,1H)。

[1329] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz)：δ 30.79。

[1330] 步骤 H：合成 4- 氟苯基亚膦酸乙酯 AZ2。向 4- 氟 -1- 碘 - 苯 (25.0g,112.6mmol)、次磷酸苯胺盐 (21.5g,135.1mmol) 和 3- 氨基丙基三乙氧基硅烷 (24.9g,135.1mmol) 的无水乙腈 (750mL) 的脱气混合物中加入乙酸钯 (560mg,2.48mmol) 和 1,3- 双 (二苯基亚膦基) 丙烷 (1.02g,2.48mmol)。混合物回流加热过夜，然后冷却到室温，真空除去挥发物。残余物用乙酸乙酯和盐酸 (1M) 稀释，并分配。水层再用乙酸乙酯萃取，合并萃取物，用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。真空除去挥发物，然后残余物通过柱色谱纯化，使用石油醚中的 50 ～ 100％乙酸乙酯，得到化合物 AZ2(10.1g)，深橙色油，48％产率。

[1331] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.84(t, J = 7.1Hz,3H),4.08-4.24(m,2H),7.20(td, J = 8.7 和 2.5Hz,2H),7.58(d, J = 566.6Hz,1H),7.74-7.85(m,2H)。

[1332] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz)：δ 23.62(J = 566.8Hz)。

[1333] 步骤 I：合成 (4- 氟苯基)-[4-{ 异丙氧基 }-3- 乙烯基苯基]- 亚膦酸乙酯 BA2。向 4- 氟 - 苯基亚膦酸酯 (2.07g,11.0mmol) 和 4- 溴 -1- 异丙氧基 -2- 乙烯基苯 (2.43g,10.0mmol) 的乙腈 (66mL) 的脱气混合物中加入三乙胺 (3.1mL,22.0mmol)、乙酸钯 (112mg,0.5mmol) 和 1,1′ - 双 (二苯基亚膦基) 二茂铁 (277mg,0.5mmol)。混合物在 68℃下加热 24hr。真空除去挥发物，残余物通过柱色谱纯化，使用石油醚中的 40 ～ 80％乙酸乙酯，得到 2.84g 化合物 BA2,82％产率。

[1334] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.36(d, J = 6.0Hz,6H),1.38(t, J = 7.1Hz,3H),4.02-4.15(m,2H),4.62(sept.,J = 6.0Hz,1H),5.29(dd,J = 11.2 和 1.1Hz,1H),5.78(dd,J = 17.7 和 1.4Hz,1H),6.91(dd,J = 8.7 和 3.0Hz,1H),6.99(dd,J = 17.4 和 10.9Hz,1H),7.12(td,J = 8.8 和 2.5Hz,2H),7.61(ddd,J = 11.7,8.6 和 1.9Hz,1H),7.75-7.84(m,2H),7.88(dd,J = 12.5 和 1.9Hz,1H)。

[1335] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz)：δ 30.71。

[1336] 步骤 J：合成 1,3- 双 (2,4,6- 三甲基苯基)-4,5- 二氢咪唑 -2- 叉基 [2-(异丙氧基 -5-({4- 氟 - 苯基 } 乙基亚磷酸酯)) 苯基] 亚甲基二氯化钌 (II)AR。在 Schlenk 管中加入 Grubbs 第二代催化剂 (2.00g,2.36mmol) 和氯化铜 (I)(233mg,2.36mmol)，并脱气。通过导管将苯基 -{4-(异丙氧基)-3- 乙烯基苯基 } 亚膦酸乙酯 (822mg,2.36mmol) 的无水二氯甲烷 (120mL) 的脱气溶液转移到固体中，混合物在 30℃下加热 60min。真空除去溶剂，残余物通过柱色谱纯化，使用石油醚中的 30 ～ 60％乙酸乙酯，得到化合物 AR(552mg)，29％产率。

[1337] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.27(d, J = 6.1Hz,6H),1.37(t, J = 7.0Hz,3H), 2.39(br s) 和 2.45(br s)(18H),3.98-4.15(m,2H),4.19(br s,4H),4.93(sept., J = 6.0Hz,1H),6.87(d, J = 8.2Hz,1H),7.05(br s,4H),7.15(dt, J = 8.6 和 2.2Hz,2H), 7.29(d, J = 11.9Hz,1H),7.72-7.81(m,2H),7.91-7.99(m,1H),16.44(s,1H)。

[1338] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz)：δ 29.94。

[1339] 步骤 K：合成 3,5- 双 (三氟甲基) 苯基亚膦酸乙酯 AZ3。向 1- 碘 -3,5- 双三氟甲基苯 (10.0g,29.4mmol)、次磷酸苯胺盐 (5.62g,35.3mmol) 和 3- 氨基丙基三乙氧基硅烷 (7.81g,35.3mmol) 的无水乙腈 (200mL) 的脱气溶液中加入乙酸钯 (132mg,0.588mmol, 2mol％) 和 1,3- 双 (二苯基亚膦基) 丙烷 (267mg,0.647mol,2.2mol％)。混合物回流加热过夜，然后冷却到室温，用乙酸乙酯和盐酸 (1M) 稀释，并分配。水层再用乙酸乙酯萃取，合并萃取物，用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用硫酸钠干燥。真空除去挥发物，残余物通过柱色谱纯化，使用石油醚中的 30 ～ 70％乙酸乙酯，得到化合物 AZ3(4.65g)，浑浊油，52％产率。

[1340] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.45(t, J = 7.1Hz,3H),4.18-4.35(m,2H),7.69(d, J = 579.6Hz,1H),8.10(s,1H),8.23(s,1H),8.27(s,1H)。

[1341] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz)：δ 19.59(J = 580.6Hz)。

[1342] 步骤 L：合成 [3,5- 双 (三氟甲基) 苯基]-{4-(异丙氧基)-3- 乙烯基苯基 } 亚膦酸乙酯 BA3。向 3,5- 双 (三氟甲基)- 苯基亚膦酸乙酯 (3.33g,15.24mmol) 和 4- 溴 -1- 异丙氧基 -2- 乙烯基苯 (3.33mg,13.8mmol) 的 DMF(25mL) 的脱气溶液中加入三乙胺 (3.85mL, 27.6mmol) 和三 (二苄叉基丙酮) 二钯 (2.53g,2.76mmol)。混合物在油浴中于 70℃下加热过夜。真空除去挥发物，混合物通过柱色谱纯化，使用石油醚中的 20 ～ 70％乙酸乙酯，得到化合物 BA3(185mg)，油，2.8％产率。

[1343] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ 1.38(dd, J = 6.1 和 1.4Hz,6H) 重叠 1.41(t, J = 7.1Hz, 3H),4.11-4.21(m,2H),4.65(sept, J = 6.1Hz,1H),5.33(dd, J = 11.2Hz 和 1.4Hz,1H), 5.80(dd, J = 17.9 和 1.2Hz,1H),6.96(dd, J = 8.6 和 3.0Hz,1H) 重叠 7.00(dd, J = 18.0 和 11.4Hz,1H),7.63(ddd, J = 11.9,11.9 和 2.0Hz,1H),7.90(dd, J = 12.7 和 2.1Hz,1H), 7.99(s,1H),8.22(s,1H),8.25(s,1H)。

[1344] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz)：δ 28.59。

[1345] 步骤 M：合成 1,3- 双 (2,4,6- 三甲基苯基)-4,5- 二氢咪唑 -2- 叉基 [2-(异丙氧基 -5-(3,5- 双 (三氟甲基) 苯基乙基亚磷酸酯)) 苯基] 亚甲基 - 二氯化钌 (II) AT。在 Schlenk 管中加入 Grubbs 第二代催化剂 (326mg,0.384mmol) 和氯化铜 (I)(38mg, 0.384mmol)，并脱气。通过导管将 [3,5- 双 (三氟甲基) 苯基]-{4-(异丙氧基)-3- 乙烯

基苯基}-亚膦酸乙酯(179mg,0.384mmol)的无水二氯甲烷(20mL)的脱气溶液转移到固体中,混合物在30℃下加热70min。真空除去溶剂,残余物通过柱色谱纯化,使用石油醚中的20～80%乙酸乙酯,得到化合物AT(185mg),绿色粉末,52%产率。

[1346] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.26(dd,J=6.0和4.0Hz,6H),1.43(t,J=7.0Hz,3H),2.41(br s)和2.44(br s)(18H),4.07-4.25(m,2H)重叠4.20(br s,4H),4.94(sept.,J=6.1Hz,1H),6.91(dd,J=8.5和2.4Hz,1H),7.06(br s,4H),7.29(dd,J=11.9和1.7Hz,1H),8.02(br s,1H),8.03(m,1H),8.20(s,1H),8.23(s,1H),16.40(s,1H)。

[1347] ^{31}P NMR($CDCl_3$,161.8MHz):δ26.33。

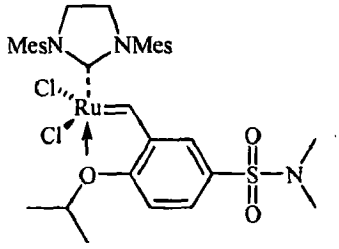
[1348] 实施例30

[1349] 闭环复分解反应

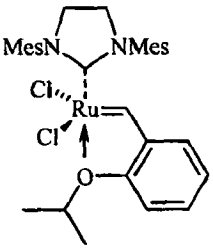
[1350] 使用烯烃底物评价方案37中所示的催化活性AP、AQ、AR和AT以及AO和AS,示于方案38。

[1351] 方案37

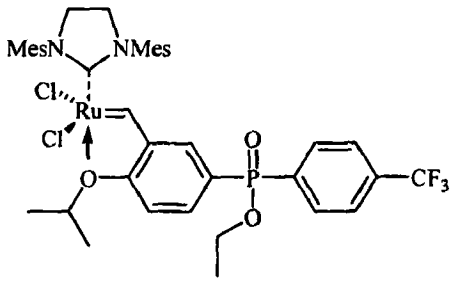
[1352]



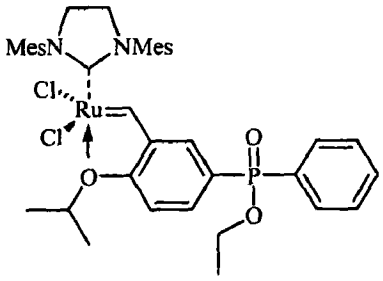
AO



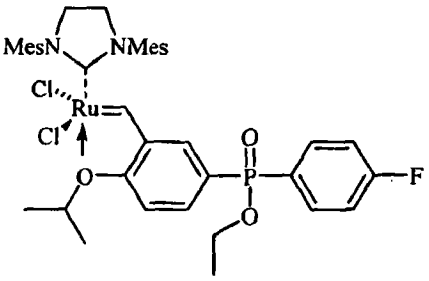
AS



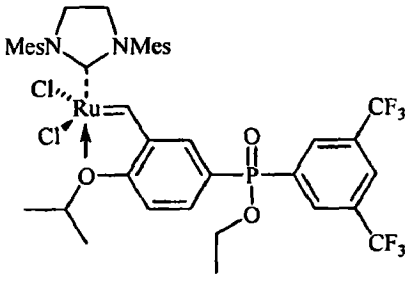
AP



AQ



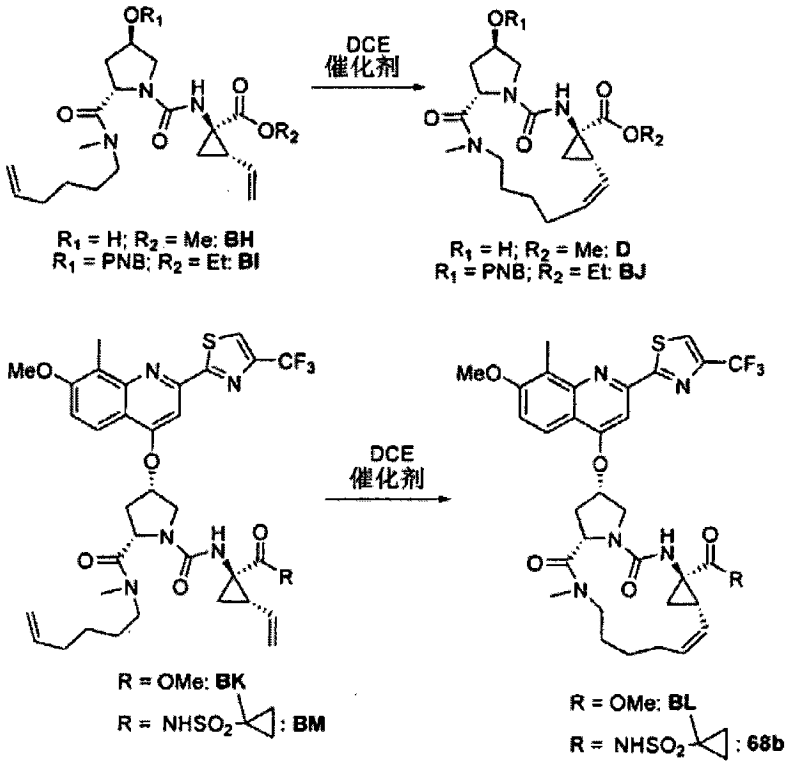
AR



AT

[1353] 方案38

[1354]



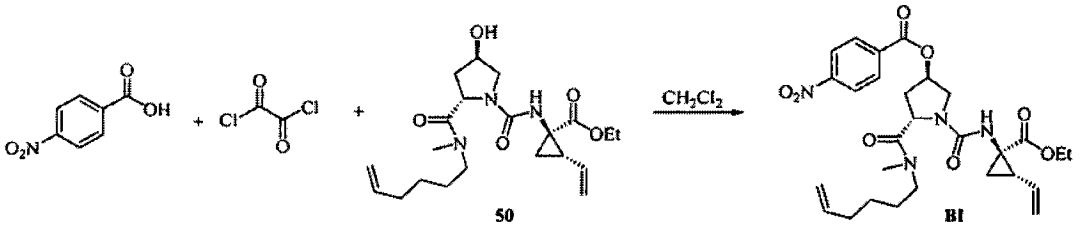
[1355] 合成底物

[1356] 合成化合物 BH 和 BI

[1357] 根据方案 39 合成化合物 BI。

[1358] 方案 39

[1359]



[1360] 制备 (3R,5S)-1-((1R,2S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙烯基环丙基-氨基甲酰基)-5-(己-5-烯基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基 4-硝基苯甲酸酯 BI。向 4-硝基苯甲酸 (3.1g,1.5eq) 的 CH_2Cl_2(61mL) 的溶液中滴加 3.1mL 草酰氯 (3eq),然后滴加 60μL DMF。反应混合物在室温下搅拌 2hr,真空浓缩。将得到的固体的 CH_2Cl_2(30mL) 的溶液滴加到化合物 50(5.0g,1eq) 和三乙胺 (3.4mL,2eq) 的 CH_2Cl_2(30mL) 的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 2hr,然后用水和碳酸钠饱和水溶液洗涤。水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机相,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干。用 TBME 重结晶,得到化合物 BI,黄色粉末,滤液进行快速色谱,使用 CH_2Cl_2/MeOH 作为洗脱剂,得到总计 6.42g 化合物 BI,93%产率。

[1361] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.23(m,3H),1.36-1.61(m,5H),1.69(m,1H),1.86(td, J = 5.1 和 7.8Hz,1H),2.05-2.19(m,3H),2.35-2.50(m,2H),2.95 和 3.15(2s,旋转异构体,3H),3.21 和 3.80(2m,旋转异构体,1H),3.38(m,1H),3.61(m,1H),4.09(m,2H),4.21(m,1H),4.94-5.00(m,1H),5.05(br d, J = 10.3Hz,2H),5.10(dd, J = 1.30 和 10.2Hz,1H),5.27(d, J = 17.0Hz,1H),5.68-5.84(m,3H),8.20(d, J = 8.8Hz,2H),8.31(d, J = 8.8Hz,

2H)。

[1362] 使用与化合物 50 相同过程合成化合物 BH(白色粉末)。

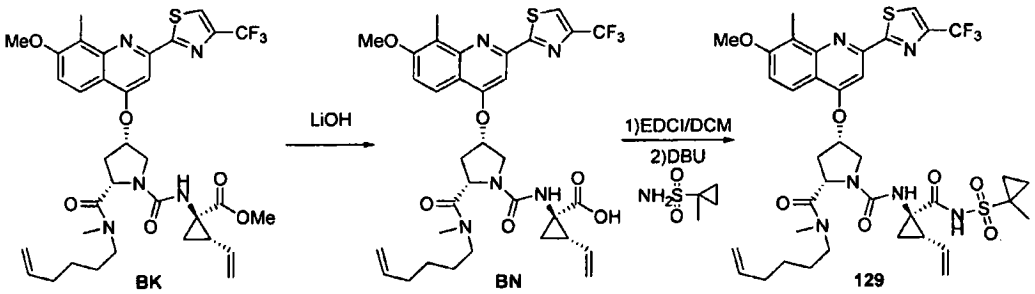
[1363] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.34-1.46(m,2H),1.49-1.57(m,3H),1.70(s,2H),1.86(td,J = 8.0 和 5.4Hz,1H),2.03-2.28(m,6H),2.92 和 3.11(2s,旋转异构体,3H),3.27-3.44(m,2H),3.69(s,3H),3.79(m,J = 5.1 和 4.5Hz,1H),4.71(br s,1H),4.90-4.97(m,1H),4.97-5.05(m,1H),5.09(dd,J = 10.3 和 1.5Hz,1H),5.20(br s,1H),5.27(dd,J = 17.1 和 1.0Hz,1H),5.67-5.85(m,2H)。

[1364] 合成化合物 BK 和 BM

[1365] 根据方案 40 制备化合物 BK 和 BM。

[1366] 方案 40

[1367]



[1368] 步骤 A:制备 1-((2S,4S)-2-(己-5-烯基(甲基)氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酰氨基)-2-乙烯基环丙烷甲酸(1R,2S)-甲酯 BK。从化合物 111 和 65b 起始,使用与化合物 116 相同过程合成化合物 BK(黄色固体)。

[1369] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 1.18-1.45(m,4H),1.48-1.58(m,1H),1.81-1.90(m,2H),2.05(m,J = 7.6Hz,1H),2.21(se,J = 7.3Hz,1H),2.27-2.36(m,1H),2.67(s,3H),2.88 和 3.00(2s,旋转异构体,3H),3.06-3.14 和 3.20-3.29(2m,旋转异构体,1H),3.33-3.42 和 3.49-3.58(2m,旋转异构体,1H),3.71(s,3H),3.92(td,J = 10.1 和 3.8Hz,1H),3.98 和 3.99(2s,旋转异构体,3H),4.06-4.13(m,1H),4.83-5.03(m,3H),5.10(d,J = 10.5Hz,1H),5.14(dd,J = 10.3 和 1.2Hz,1H),5.21(s,1H),5.26-5.34(m,1H),5.40-5.46(m,1H),5.58-5.80(m,2H),7.24-7.28(m,1H),7.45(d,J = 7.1Hz,1H),7.86(s,1H),8.05(t,J = 8.1Hz,1H);MS(ESI,EI^+)m/z = 716.2(MH^+)。

[1370] 步骤 B:制备(1R,2S)-1-((2S,4S)-2-(己-5-烯基(甲基)氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基)吡咯烷-1-甲酰氨基)-2-乙烯基环丙烷甲酸 BN。按制备化合物 AC 所述的过程,从化合物 BK(4.30g,1eq.)和 LiOH(290mg,2eq.)合成化合物 BN(黄色固体),定量产率。

[1371] MS(ESI,EI^+)m/z = 702.4(MH^+)。

[1372] 步骤 C:制备(2S,4S)-N^2-(己-5-烯基)-4-(7-甲氧基-8-甲基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基)-N^2-甲基-N^1-((1R,2S)-1-(1-甲基环丙基磺酰基氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺 129。按制备化合物 G_2 所述的过程,从化合物 BN(4.22g,1eq.)和甲基环丙基磺酰胺(3.25g,4eq.)合成化合物 129(白色固体),31%产率。

[1373] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 0.74-0.86(m,2H),1.11-1.21(m,2H),1.30-1.40(m,3H),1.50(s,3H),1.60-1.68(m,3H),1.78(q,J = 6.0Hz,1H),1.88-1.94(m,1H),2.00-2.08(m,1H),2.22(q,J = 8.7Hz,1H),2.33(dd,J = 14.0 和 2.1Hz,1H),2.67(s,3H),2.78-2.82(m,1H),2.87 和 2.97(2s,旋转异构体,3H),3.15-3.36(m,1H),3.58-3.68(m,1H),3.90-4.01(m,5H),4.82-4.91(m,1H),4.92-5.01(m,2H),5.11(d,J = 10.2Hz,1H),5.25-5.35(m,2H),5.46-5.51(m,1H),5.54-5.76(m,2H),7.25-7.30(m,1H),7.46(d,J = 7.0Hz,1H),7.87(s,1H),8.02(t,J = 10.1Hz,1H) ;MS(ESI,EI$^+$)m/z = 819.2(MH^+)。

[1374] 闭环复分解反应

[1375] 所有反应均在 0.005M 的 1,2- 二氯乙烷中进行,同时氮气鼓泡通过反应混合物。对于方案 38 中所示的底物,反应的典型规模是 200-250mg。在预加热的反应混合物中,在 0.5mL DCE 的溶液中加入催化剂。通过 TLC 和 / 或 HPLC 监视原料的转化。在快速色谱后分离产物(注 :化合物 BJ 与木炭搅拌,并且纯化前在硅藻土上过滤)。

[1376] 不同催化剂的催化活性的实验结果分别列于表 1 ～ 4。

[1377] 合成 (1aR,6R,7aS,15aS,Z)-6- 羟基 -9- 甲基 -3,8- 二氧代 -1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a- 十四氢 -1H- 环丙 [m] 吡咯并 [1,2-c][1,3,6] 三氮杂环十四烷 -1a- 甲酸甲酯 D。

[1378] 表 1. 化合物 D

[1379]

条目	催化剂	温度	催化剂加载	分离的产率	时间 (hr)
1	AO	80℃	2% +1% (1.5hr)	51%	2.5
2	AP	80℃	2% +2% (1.5hr)	44%	3.0
3	AQ	80℃	2% +1% (1.5hr)	56%	2.5
4	AR	80℃	2% +1% (1.5hr)	47%	2.5
5	AS	80℃	2% +1% (1.5hr)	50%	2.5
6	AT	80℃	2% +2% (1.5hr)	53%	3.0

[1380] 合成 (1aR,6R,7aS,15aS, Z)-9- 甲基 -6-(4- 硝基苯甲酰基氧基)-3,8- 二氧代 -1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a- 十四氢 -1H- 环丙 [m] 吡咯并 [1,2-c][1,3,6] 三氮杂环十四烷 -1a- 甲酸甲酯 BJ。

[1381] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) :δ 1.24(t, J = 7.1Hz,3H),1.27-1.35(m,1H),1.37-1.47(m,1H),1.49-1.62(m,1H),1.66-1.79(m,3H),1.87(brt, J = 13.2Hz,1H),2.26-2.47(m,2H),2.60(br d, J = 13.5Hz,1H),3.05(s,3H),3.51(d, J = 9.3Hz,1H),3.94(dd, J = 9.8 和 5.3Hz,1H),4.06-4.16(m,1H),4.18-4.27(m,1H),4.57(td, J = 13.2 和 3.0Hz,1H),5.00(s,3H),5.00-5.05(m,1H),5.48(t,J = 10.3Hz,1H),5.60-5.68(m,1H),5.72(br s,1H),8.20(d,J = 8.8Hz,2H),8.31(d,J = 8.8Hz,2H)。

[1382] 表 2. 化合物 BJ

[1383]

条目	催化剂	温度	催化剂加载	分离的产率	时间 (hr)
1	AO	80℃	2% +2% (20min)	65%	0.67
2	AP	80℃	2% +2% (20min)+1% (40min)	78%	1.0
3	AT	80℃	2% +2% (20min)	75%	0.67

[1385] 合成 (1aR,6S,7aS,15aS, Z)-6-(7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4-(三氟甲基) 噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基)-9- 甲基 -3,8- 二氧代 -1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a- 十四氢 -1H- 环丙 [m] 吡咯并 [1,2-c][1,3,6] 三氮杂环十四烷 -1a- 甲酸甲酯 BL。

[1386] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz) : δ 1.29-1.44(m,2H),1.50-1.62(m,2H),1.66(s,1H),1.68-1.78(m,2H),1.88(td, J = 13.5 和 2.5Hz,1H),2.15-2.23(m,1H),2.40(dd, J = 9.9 和 9.5Hz,1H),2.58(td,J = 13.7 和 3.5Hz,1H),2.68(s,3H),2.97(td,J = 13.3 和 8.4Hz,1H),3.04(s,3H),3.74(s,3H),3.74-3.80(m,1H),3.99(s,3H),4.07(t, J = 7.5Hz,1H),4.62(td, J = 13.4 和 2.9Hz,1H),4.95(br t, J = 6.7Hz,1H),5.07(s,1H),5.41-5.53(m,2H),5.65(s, J = 5.4Hz,1H),7.25(d, J = 9.1Hz,1H),7.51(s,1H),7.87(s,1H),8.02(d, J = 9.1Hz,1H)。MS(ESI,EI^+) :m/z = 687.98(MH^+)。

[1387] 表 3. 化合物 BL

[1388]

条目	催化剂	温度	催化剂加载	分离的产率	时间 (hr)
1	AO	80℃	2% +2% (1hr)+2% (2hr)	51%	3.5
2	AP	80℃	2% +2% (1hr)+2% (2hr)	49%	3.5
3	AQ	80℃	2% +2% (1hr)+2% (2hr)	49%	3.5
4	AR	80℃	2% +2% (1hr)+2% (2hr)	48%	3.5
5	AS	80℃	2% +2% (1hr)+2% (2hr)	49%	3.5
6	AT	80℃	2% +2% (1hr)+2% (2hr)	49%	3.5

[1389] 合成 (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7- 甲氧基 -8- 甲基 -2-(4- 三氟甲基噻唑 -2- 基) 喹啉 -4- 基氧基]-13-N- 甲基 -2,14- 二氧代 -1,3,13- 三氮杂三环 [13.3.0.0] 十八碳 -7- 烯 -4- 基] 羰基 (1- 甲基环丙基) 磺酰胺 68b。

[1390] 表 4. 化合物 68b

[1391]

条目	催化剂	温度	催化剂加载	分离的产率	时间 (hr)

[1392]

1	AO	60℃	2% +2% (45m)+2% (2h)	79%	4.0
2	AP	60℃	2% +2% (45m)+2% (2h)+2% (3h)	45%	24.0
3	AQ	60℃	2% +2% (45m)+2% (2h)+2% (3h)	63%	24.0
4	AR	60℃	2% +2% (45m)+2% (2h)+2% (3h)	30%	24.0
5	AS	60℃	2% +2% (45m)+2% (2h)+2% (3h)	60%	24.0
6	AT	60℃	2% +2% (45m)+2% (2h)+2% (3h)	53%	24.0

[1393] 实施例 31

[1394] HCV 蛋白酶分析

[1395] 一般程序：使用根据 Taremi 等人 (Protein Science,1998,7,2143-2149) 获得的 1.2nM HCV NS3-NS4A 蛋白酶，在供应商描述的条件下，利用 AnaSpec，Inc.(San Jose，CA) 的 SensoLyte™ 620HCV 蛋白酶分析试剂盒测量化合物对 HCV 蛋白酶活性的抑制作用。在含有 5％最终 DMSO 浓度的分析缓冲液中，以不同浓度测试化合物。反应在室温下进行 60 分钟，使用 TecanInfinity 分光荧光计记录荧光结果。使用 sigmoidal 非线性回归分析，基于 TecanMagellan 软件的 4 个参数，从抑制百分比对浓度数据确定 IC_{50} 值。

[1396] 实施例 32

[1397] HCV 复制子分析

[1398] 一般程序：在补充有 10％胎牛血清 (FBS)、2mM 1-谷氨酰胺、110mg/L 丙酮酸钠、1X 非必需氨基酸、100U/mL 青霉素-链霉素和 0.5mg/mL G418(Invitrogen) 的 Dulbecco′ s 改良的 Eagle 培养基 (DMEM) 中，生长含有 HCV Con1 亚基因型复制子 (GS4.1 细胞) 的 Huh-7 细胞。对于剂量反应测试，将细胞接种到 96-孔板中，浓度为 7.5×10^3 细胞 / 孔，体积 50μL，并在 37℃ /5％ CO_2 中培养。铺板 3 小时后，加入 50μL 的 10 个 2 倍系列稀释的化合物 (最高浓度，75μM)，在 0.5％ DMSO 的存在下，在 37℃ /5％ CO_2 下培养细胞培养物。可选择地，在单一浓度 15μM 下测试化合物。在所有情况下，缺乏 HCV 复制子的 Huh-7 细胞用作阴性对照。细胞在化合物的存在下培养 72 小时，其后，通过酶联免疫吸附法 (ELISA) 监测它们的 NS4A 蛋白的表达。为此，将板用丙酮 / 甲醇 (1 ： 1，v/v) 固定 1 分钟，用磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、0.1％ Tween 20 洗涤两次，用含有 10％ FBS 的 TNE 缓冲液在室温下阻断 1 小时，然后在 37℃下用在相同缓冲液中稀释的抗 -NS4A 小鼠单克隆抗体 A-236(ViroGen) 于 37℃下培养 2 小时。用 PBS、0.1％ Tween 20 洗涤三次后，细胞用 TNE，10％ FBS 中的抗 - 小鼠免疫球蛋白 G 过氧化物酶结合物在 37℃下培养 1 小时。按上述洗涤后，用 O- 苯二胺 (Zymed) 显影反应。30 分钟后使用 2N H_2SO_4 停止该反应，并使用 Sunrise Tecan 分光光度计在 492nm 下读取吸光度。使用 sigmoidal 非线性回归分析，基于 Tecan Magellan 软件的 4 个参数，从抑制百分比对浓度数据确定 EC_{50} 值。当在单一浓度下筛选时，结果表示为 15μM 下的抑制百分比。

[1399] 对于细胞毒性评价，使用上述化合物处理 GS4.1 细胞，使用 Cell Titer 96AQ$_{ue0us}$

One Solution Cell Proliferation Assay(Promega)监测细胞存活率。使用上述 Tecan Magellan 软件,从细胞毒性百分比对浓度数据确定 CC_{50} 值。

[1400] 生物结果总结在表 5 中,其中 A 代表小于 1μM 的值,B 代表 1μM ～ 10μM 的值,C 代表 10μM ～ 75μM 的值,D 代表大于 75μM 的值。

[1401] 表 5

[1402]

化合物	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
56a	A	A	D
56b	A	A	D
56c	A	A	D
56d	A	A	D
56e	A	B	D
56f	A	A	D
56g	A	A	D
56h	A	A	D
62b	A	A	D

[1403]

62d	A	A	D
62f	A	A	D
63b	A	B	D
68b	A	A	D
68d	A	A	D
69b	A	A	D
69d	A	A	C
76a	B	B	D
76b	A	B	D
83b	A	A	D
91a	A	A	D
91b	A	A	C
91c	A	A	D
91d	A	A	D
91e	A	A	D

91f	A	A	D
91g	A	A	D
96d	A	B	D
101d	A	A	D
110d	A	A	D
G1	A	A	C
G2	A	A	C
G3	A	A	C
G4	A	A	C
O1	A	A	C
O2	A	A	C
O3	A	A	C
O4	A	A	D
T1	A	A	C
T2	A	A	D
AC1	A	A	C
AC2	A	A	C
AC3	A	A	D
AH	A	A	C
AN	A	A	C

[1404] 实施例 33

[1405] 基因型 1b 复制子分析中的抗病毒活性

[1406] 在实施例 32 所述的基因型 1b 复制子分析中测试化合物，结果总结在表 6 中，其中 A 代表小于 1μM 的值，B 代表 1μM ～ 10μM 的值，C 代表 10μM ～ 75μM 的值，D 代表大于 75μM 的值。

[1407] 表 6

[1408]

化合物编号	EC_{50}	CC_{50}
56b	A	C
56d	A	＞C
62d	A	C
68b	A	C
69b	A	D
91e	A	C

[1409] 实施例 34

[1410] HCV 基因型 2a 感染病毒分析中的抗病毒活性

[1411] 在 HCV 基因型 2a 感染病毒分析中测试化合物，结果总结在表 7 中，其中 A 代表小于 1μM 的值，B 代表 1μM ～ 10μM 的值，C 代表 10μM ～ 75μM 的值，D 代表大于 75μM 的值。

[1412] 表 7

[1413]

化合物 No.	EC_{50}
56b	B
56d	A
62d	A
68b	A
69b	A
91e	A

[1414] 实施例 35

[1415] 耐药性

[1416] 针对 3 个突变蛋白酶 R155Q、A156S 和 D168A 评价化合物，总结在表 8 中，其中 A 代表小于 1 的值，B 代表 1 ～ 10 的值，C 代表大于 10 的值。通过测量化合物对突变酶的抑制活性与同一化合物对非突变酶的抑制活性之比来确定抑制活性的变化倍数。用如实施例 31 中所述的过程确定抑制活性。

[1417] 表 8

[1418]

化合物号	倍数-变化		
	R155Q	A156S	D168A
56b	A	A	C

[1419]

56d	A	A	C
62d	A	A	C
91e	A	A	C

[1420] 实施例 36

[1421] 重组 JFH-1 病毒悬液的产生

[1422] 通过用体外转录生成的 JFH-1 RNA 转染 HPC 细胞产生 HCV 体外感染中使用的重组 JFH-1 HCV 病毒。使用来自 NCBI 登录号 AB047639(Wakita 等人,Nat. Med. 2005,11 :791-796) 的序列信息合成出 JFH-1 DNA 模板。来源 :DNA 2.0,Menlo Park,CA。

[1423] 通过 DNA 2.0 合成 JFH-1 HCV 克隆用的 cDNA,其含有 T7 启动子,用于驱动 JFH-1 基因组 RNA 的转录。使用高速质粒 Midi 试剂盒 (Qiagen 公司) 根据制造商的指示扩增这种质粒。

[1424] 使用 300U Xbal 将 30 微克的纯化 DNA 在 37℃下消化过夜。使用 MEGAScript T7 试剂盒 (Ambion) 根据制造商的指示将消化后的 DNA 用作 JFH-1 基因组 RNA 体外转录的模板。将 JFH-1 RNA 产物在 RNA 储备溶液 (Ambion) 中再悬浮至 1μg/μL。在电穿孔之前通过琼脂糖凝胶电泳 (1.2% E-gel) 核实 JFH-1 RNA 的质量。

[1425] Huh-7 和 HPC 细胞 (Huh-7 介质) 的完全生长介质准备如下 :DMEM(含有葡萄糖、1- 谷氨酰胺和丙酮酸钠)、10% FBS、100IU/mL 青霉素、100μg/mL 链霉素,2mM GlutaMAX、1% MEM 非必需氨基酸。用胰蛋白酶 -EDTA 处理亚融合的 HPC 细胞,用 Huh-7 介质收集,在 Allegra 6R 离心机 (Beckman Coulter) 的 50mL 锥形管中,以 1,500rpm 在 4℃下离心 5min。然后通过在 50mL PBS 中再悬浮细胞并以 1,500rpm 在 4℃下离心 5min 来冲洗细胞。

[1426] 使用 Thermo Scientific Hybaid OptiBuffer 试剂盒 (含有缓冲液 A、溶液 B 和化合物 C 和 D) 将 JFH-1 RNA 电穿孔进 HPC 细胞。洗涤后,HPC 细胞在 OptiBuffer 缓冲液 A 中再悬浮成 1×10^7 细胞 /mL,将 400μL(4×10^6 细胞) 转移到 1.5mL 无 RNase 的微离心管中,并在 Microfuge 18(Beckman Coulter) 离心机中在室温下以 2,000rpm 温和离心 5 分钟。在离心步骤过程中,通过混合 2.5mL OptiBuffer 溶液 B 与 1 小瓶的 OptiBuffer 化合物 C(5.5mgATP)、1 小瓶的 OptiBuffer 化合物 D(7.7mg 谷胱甘肽) 和 2.5mL 高压消毒的水准备电穿孔介质。吸出上清液后,将细胞颗粒再悬浮在 400μL 电穿孔介质中。将 JFH-1RNA(8μg) 加到再悬浮的细胞中,接着将它们转移到 0.4cm 的试管中,在 Bio-Rad GenePulser XCell 电穿孔模块中利用 960μf、270V 和最大阻力的单脉冲进行电穿孔。电穿孔没有 RNA 的模拟转染,作为阴性对照。将生长介质 (600μL) 立即加到试管中。然后细胞被转移到含有 3.4mL Huh-7 介质的 15mL 锥形管中。将大约 1.2×10^5 细胞接种到 Corning Costar 6 孔板的每个孔中,在 37℃,5% CO_2 下培养。

[1427] 当融合时,转染的 HPC 细胞被胰蛋白酶化,并以 1 ： 5 分裂到新的 6 孔板中。在转

染后第 5 和 14 天，从培养物收集经调节的介质，在台式离心机 (Beckman Coulter Allegra 6R，GH3.8 转子）中以 2,000rpm 离心 10min 去除细胞碎片，介质通过 0.2μm 注射顶部过滤器过滤。转染细胞还被固定以用于免疫组织化学，和被裂解以用于免疫印迹分析。

[1428] 按 Zhong 等人 (Proc.Nat.Acad.Sci.USA.2005，102：9294-9299) 所述的方式扩增重组的 JFH-1 HCV 病毒。HPC 细胞在 225cm^2 烧瓶中分裂成 10％融合度，并在接种后第 5 小时用 1mL 转染的细胞培养液（如上所述）感染。在感染后 (p.i.) 第 5 天，培养物以 1 ： 2 分裂到新的 225cm^2 烧瓶中。一半的初始培养基被转移到分裂的培养物中，以促进病毒扩增。在感染后第 10 天，从 225cm^2 烧瓶收集经调节的介质，在台式离心机中以 2,000rpm 离心 10min，通过 MF 75 消毒过滤器 (0.45μm) 瓶顶单元过滤。在 -80℃下保存这种病毒的两毫升等分试样以备将来使用。

[1429] 实施例 37

[1430] HCV 体外感染核心 ELISA 分析

[1431] HCV 体外感染核心 ELISA 分析测量测试化合物抑制 HCV（菌株 JFH-1；基因型 2a）在细胞培养物中复制的能力。最近，发现 Wakita 等人 (Nat.Med.2005，11：791-796) 的体外感染模型复制维甲酸诱导基因 I(RIG-I) 缺失或分化 (CD)-81- 阳性 Huh-7 肝癌细胞系的簇。我们已经研究了这个模型，使用 HCV 生成细胞 (HPC)（其是能够传播 JFH-1HCV 病毒的专有 Huh-7- 衍生的细胞亚系）确定抗病毒化合物对体外感染病毒的药效。用 JFH-1 病毒感染和用测试化合物处理后的第 5 天通过 ELISA 分析的读数是 HCV 核心蛋白的量化。

[1432] 用 50μL Huh-7 介质中的 HPC 细胞接种 96 孔 Corning Costar 板，密度为 3.0×10^3 细胞 / 孔。化合物储备溶液由 Huh-7 介质 (DMEM（含有葡萄糖、1- 谷氨酰胺和丙酮酸钠）、10％ FBS、100IU/mL 青霉素、100μg/mL 链霉素、2mM GlutaMAX、1％ MEM 非必需氨基酸）新制构成，作为 2× 储液。在 Huh-7 介质中从 2× 储液制备 7 个额外的 3 倍药物稀释液。HPC 细胞接种后至少 4 小时，吸出 96 孔培养板中的介质，将 50μL 各药物稀释液和 50μL JFH-1HCV 加到各孔中。

[1433] 在处理和感染后 16 小时，通过吸出去除病毒接种体。用在 Huh-7 介质中稀释到 1× 的相同最终浓度药物处理培养物，至最终体积 200μL。在药物的存在下，在 37℃ /5％ CO_2 下再培养细胞 4 天。

[1434] 通过吸出从板去除介质。用 250μL 1 ： 1 丙酮 ： 甲醇固定细胞 90 秒，在 PBS 中洗涤一次，然后用 1×KPL 洗涤溶液洗涤三次。在室温下，用 150μL/ 孔的 10％ FBS-TNE(50mM Tris-HCl(pH 7.5；Sigma)、100mM NaCl、含 10％ FBS 的 1mM EDTA) 阻断分析板 1hr。细胞用 1×KPL 洗涤溶液洗涤三次，用 100μL/ 孔抗丙型肝炎核心 mAb(1mg/mL 储液，在 10％ FBS-TNE 中稀释至 1 ： 500) 在 37℃下培养 2 小时。细胞用 1×KPL 洗涤溶液洗涤三次，用 HRP- 羊抗鼠抗体（在 10％ FBS-TNE 中稀释至 1 ： 2,500) 在 37℃下培养 1 小时。

[1435] 使用 1OPD 片 +12mL 柠檬酸盐 / 磷酸盐缓冲液 (16mM 柠檬酸，27mMNa_2HPO_4)+5μL 30％ H_2O_2/ 板准备 OPD 溶液。细胞用 1×KPL 洗涤溶液洗涤三次，在室温下，在暗室中，用 100μL/ 孔 OPD 溶液显影 30 分钟。用 100μL/ 孔的 2N H_2SO_4 停止反应，在 Victor^3 V 1420 多标记计数器 (PerkinElmer) 中于 A_{490}nm 下测量吸光度。从通过 Microsoft Excel 和 XLfit 4.1 软件确定的最佳拟合方程得到的剂量反应曲线计算出每个化合物的 EC_{50} 值。抑制病毒复制的阴性对照是未处理的用 JFH-1 HCV 病毒菌株感染的 HPC 细胞。阴性 ELISA 对照是未

处理的未感染的 HPC 细胞。阳性 ELISA 对照是用 JFH-1HCV 病毒菌株感染的未处理的 HPC 细胞。

[1436] 实施例 38

[1437] MTS 细胞毒性分析

[1438] 细胞毒性分析测量经测试化合物处理 5 天后的细胞存活率。分析读数是黄色 MTS 四氮唑化合物到紫色呋咱产物的生物还原。这种转换是由 NADPH 或 NADH 介导的，并与培养物中的活细胞数成正比。

[1439] 用 50μL Huh-7 介质中的 HPC 细胞接种 96 孔 Corning Costar 板，密度为 3.0×10^3 细胞 / 孔。化合物储备溶液由 Huh-7 介质新制构成，作为 2× 储液。在 Huh-7 介质中从 2× 储液制备 7 个额外的 3 倍药物稀释液，总计 8 个稀释液。

[1440] HPC 细胞接种后至少 4 小时，将 50μL 各药物稀释液加到培养物中。在处理后 16 小时，通过吸出去除现在介质。用在 Huh-7 介质中稀释到 1× 的相同最终浓度药物处理培养物，至最终体积 100μL。在药物的存在下，在 37℃ /5% CO_2 下再培养细胞 4 天。

[1441] 在处理 5 天后，通过将 20μL MTS 溶液加到各孔中进行 CellTiter 96® Aqueous One 溶液细胞增殖分析。然后在 37℃ /5% CO_2 下将各板培养 3 小时。在 Victor^{3}V 1420 多标记计数器 (Perkin Elmer) 中于 A_{490}nm 下读取板，使用 Microsoft Excel 和 XLfit 4.1 软件确定 CC_{50} 浓度。细胞死亡的阳性对照 :培养物孔仅限含有 Huh-7 介质。细胞死亡的阴性对照组 :培养物孔含有未处理的未感染的 HPC 细胞。

[1442] 实施例 39

[1443] HCV 体外感染 Western 印迹分析

[1444] 该分析测量测试化合物抑制 JFH-1 HCV 菌株在细胞培养物中复制的能力。用 JFH-1 病毒感染和用药物处理后的第 5 天通过 Western 印迹分析的读数是 HCV NS3 或核心蛋白的量化。阴性对照 :未处理的未感染的 HPC 细胞。阳性对照 :用 JFH-1 HCV 病毒菌株感染的未处理的 HPC 细胞。

[1445] 用 0.8mL Huh-7 介质 (DMEM(含有葡萄糖、1- 谷氨酰胺和丙酮酸钠)、10％ FBS、100IU/mL 青霉素、100μg/mL 链霉素、2mM GlutaMAX、1％ MEM 非必需氨基酸) 中的 HPC 细胞接种 24 孔 Corning Costar 板，密度为 3.0×10^3 细胞 / 孔。化合物储备溶液在 Huh-7 介质中新制构成，作为 10× 储液。在 Huh-7 介质中从 10X 储液制备 4 个额外的 5 倍药物稀释液。

[1446] HPC 细胞接种后至少 3 小时，将 100μL 各药物稀释液和 100μL JFH-1HCV 加到各孔中。在处理和感染后 16 小时，通过吸出去除病毒接种体。用在 Huh-7 介质中稀释到 1× 的相同最终浓度药物处理培养物，至最终体积 1mL。在药物的存在下，在 37℃ /5% CO_2 下再培养细胞 4 天。

[1447] 通过吸出从板去除介质，细胞用 1mL PBS 洗涤。去除 PBS 后，加入 100μL/ 孔的 SDS 样本缓冲液 (50mM Tris-HCl，pH7.5，2％超纯 SDS，10％甘油，0.01％溴酚蓝，0.1M DTT)。将样本收集到无 RNase 的微离心管，在 95℃下培养 5-10 分钟，在 Eppendorf 5415D 离心机中在最大速度下离心 2 分钟。

[1448] 为了准备 Western 印迹，将 15 微升的每个样本加载到 XCell II BlotModule(Invitrogen) 的 4-20％ Tris- 甘氨酸聚丙烯酰胺凝胶的各泳道；还将 6μL SeeBluePlus2 预染蛋白标准加载到一个泳道。每个凝胶在 Novex SDS(1XTris/ 甘氨

酸/SDS)运行缓冲液(Invitrogen)中125V下运行1.5hr。使用iBlot装置(Invitrogen)根据制造商建议将每个凝胶转移到iBlot硝酸纤维素膜上。该膜在PBST(Sigma)中冲洗,然后在摇动下,用6mL阻断缓冲液(5%(w/v)脱脂乳,PBST溶液中)在室温下阻断1小时。在摇动下,每个印迹在含有HCVNS3小鼠mAb(1∶500;ViroGen Corp.)和抗-GAPDH小鼠IgG Ab(1∶1,000,000;Calbiotech)或抗核心mAb(1∶500;Affinity BioReagents)的6mL阻断缓冲液在4℃下培养过夜。在室温下摇动下用PBST洗涤30分钟后,每个印迹摇动下在含有HRP共轭驴抗鼠Ab(1∶5,000)的6mL阻断缓冲液(5%(w/v)脱脂乳,PBST溶液中)在室温下培养1小时。如上所述洗涤每个印迹,然后根据制造商建议暴露于来自SuperSignal West Dura底物试剂盒(Pierce)的底物。然后使用Florochem 5,500成像仪(Alpha Innotech)曝光印迹。

[1449] 通过使用ImageQuant 5.2软件确定NS3和核心蛋白的带密度来量化病毒复制。从NS3、核心和GAPDH的带密度减去背景(在NS3和核心区内利用模拟转染细胞确定密度)。然后,对于同一样本,将各个校正的NS3或核心值归一化到相应的校正的GAPDH值。使用Microsoft Excel和XLfit 4.1软件确定每个化合物的EC_{50}值,其是使NS3或核心蛋白产生减少50%的测试化合物的浓度。每个EC_{50}值测定进行一式两份。

[1450] 提供上面例子用于向本领域技术人员充分公开如何制造和使用要求保护的实施方案,而不是限制本文所披露的范围。本领域技术人员显然可以在所附权利要求书的范围内作出变化。本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请全部通过参考并入本文,就如每个出版物、专利或专利申请均被具体和单独地通过参考并入本文一样。