



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105873922 B

(45)授权公告日 2018.08.14

(21)申请号 201480071487.0

(22)申请日 2014.12.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105873922 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(66)本国优先权数据

201310754318.4 2013.12.31 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2014/095043 2014.12.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/101215 ZH 2015.07.09

(73)专利权人 南京圣和药业股份有限公司

地址 210038 江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路9号

(72)发明人 王勇 赵立文 王德忠 周海平
张先 陈宏雁 张迪 张仓

(51)Int.Cl.

C07D 403/14(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

(56)对比文件

WO 2012068234 A2, 2012.05.24, 权利要求1, 实施例BJ, BK, JM-JT, JR-JT, KY, LB, IK-IX, KW, LD, LE, LF.

CN 102596936 A, 2012.07.18, 权利要求1, 实施例AJ、DI、EE、EF、EG、EH.

WO 2013028953 A1, 2013.02.28, 实施例6, 8.

审查员 崔永涛

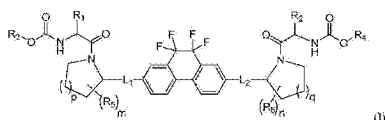
权利要求书4页 说明书45页

(54)发明名称

9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲类丙型肝炎病毒抑制剂及其应用

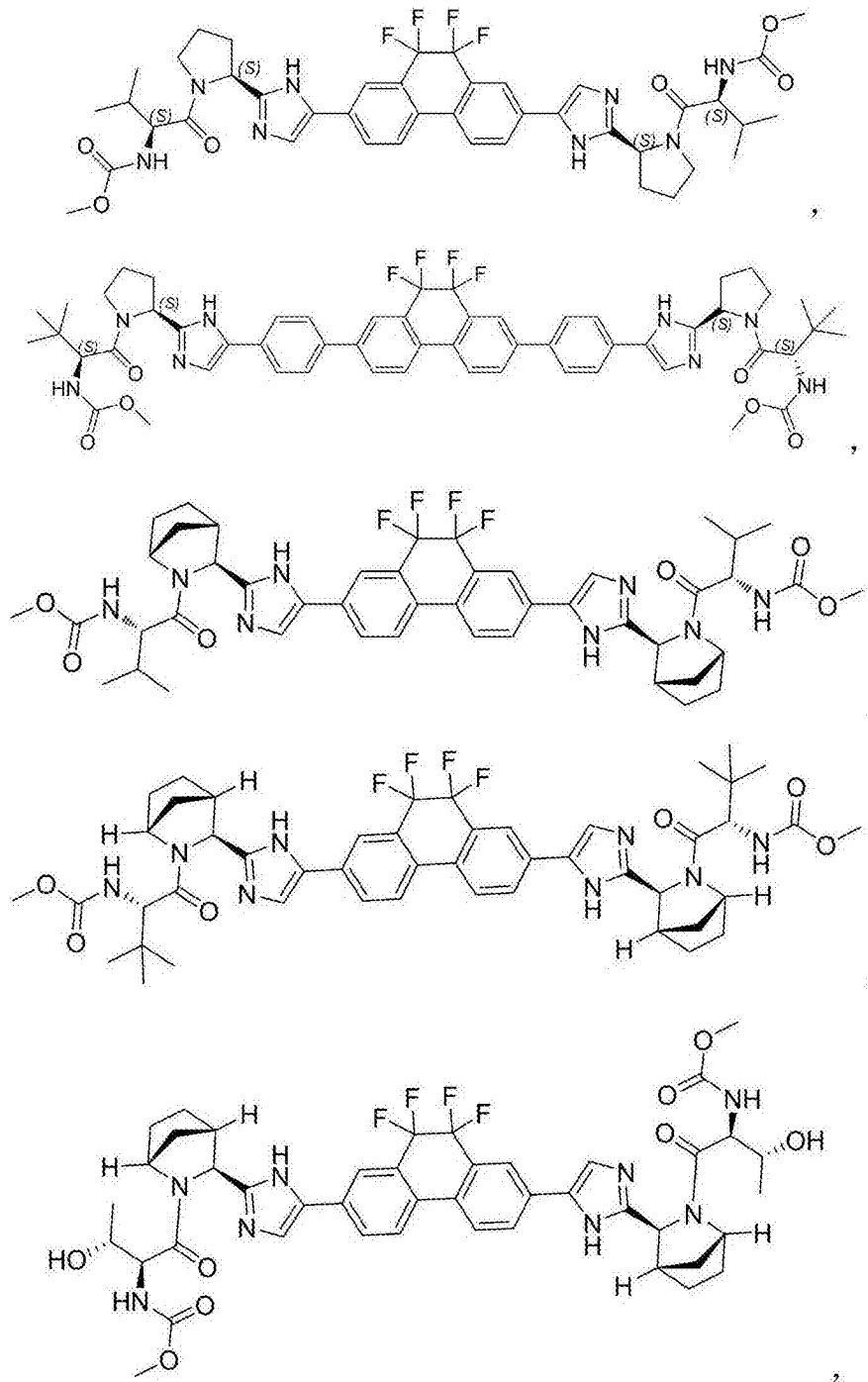
(57)摘要

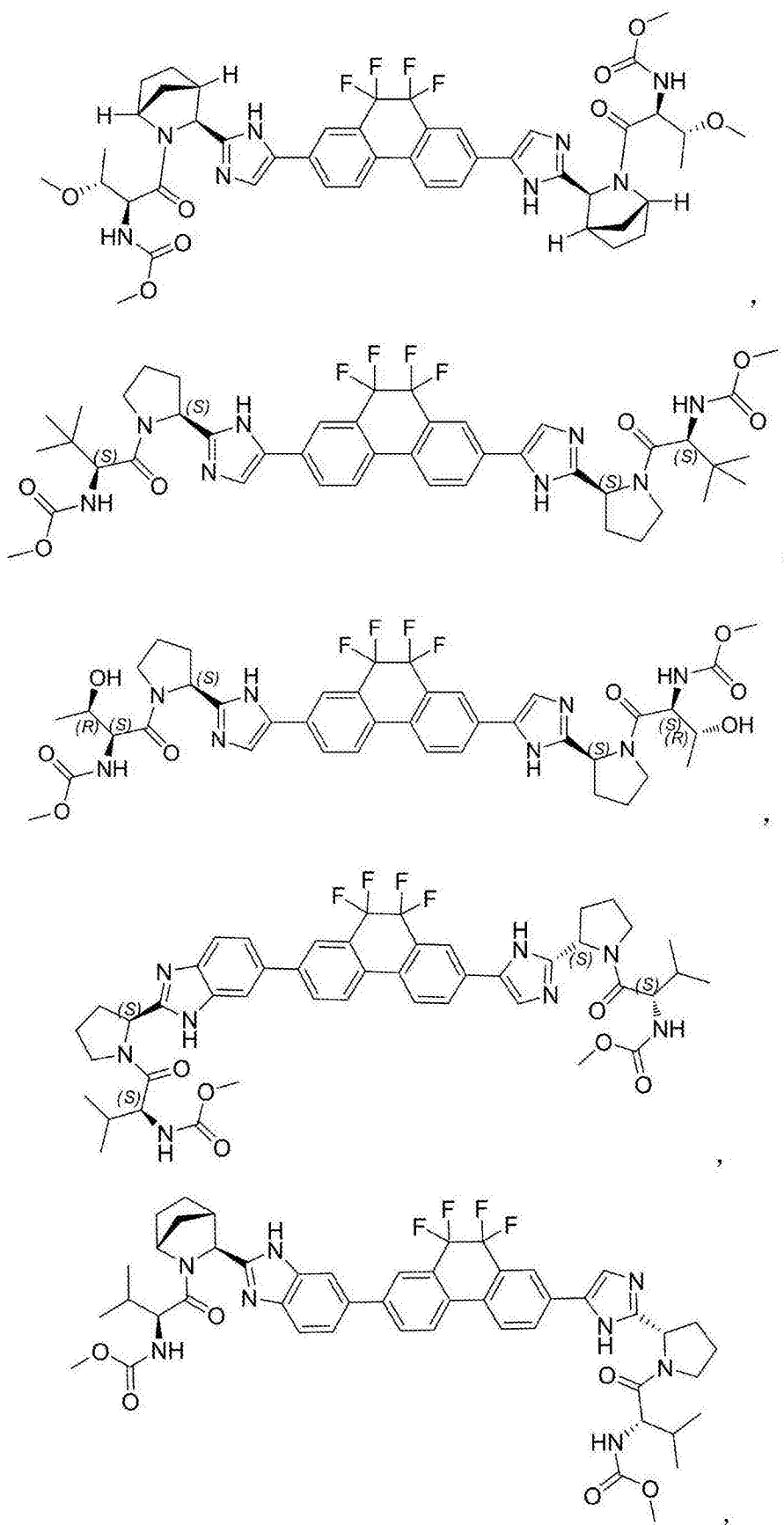
本发明属于化学医药领域,具体涉及式I所示的一类具有9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲结构、能够抑制丙型肝炎病毒活性的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,以及含有这些化合物的药物组合物和这些化合物或组合物在药物制备中的应用。本发明的化合物具有良好的HCV抑制效果。

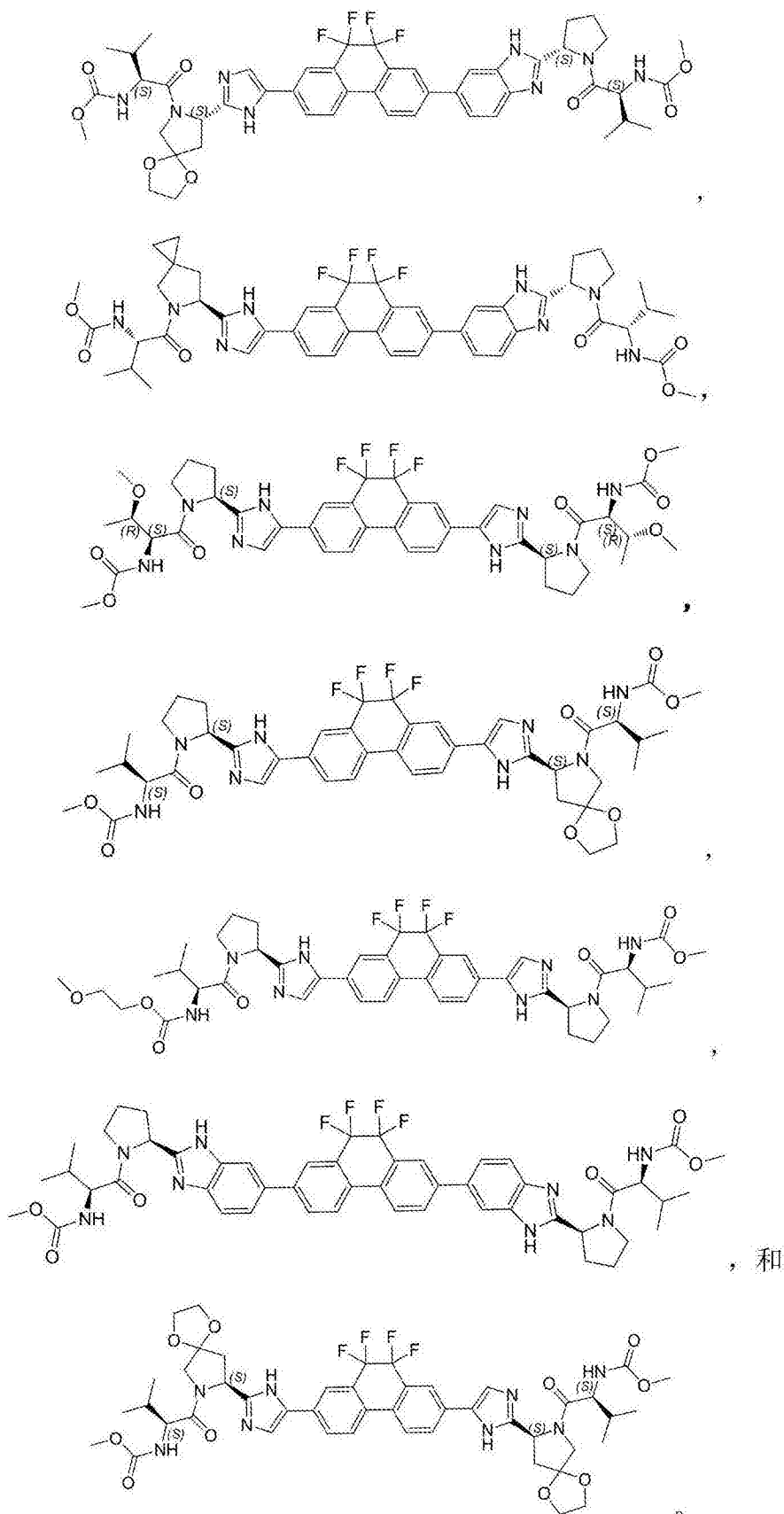


(I)

1. 一种化合物或其药学可接受的盐,其中所述化合物选自以下的化合物,







2. 一种药物组合物, 其包含权利要求1所述的化合物或其药学可接受的盐和可药用载体。

3. 权利要求1所述的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗或预防由丙型肝炎病

毒引起的疾病的药物中的应用。

9,9,10,10-四氟-9,10二氢菲类丙型肝炎病毒抑制剂及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于化学医药领域,具体涉及一类具有9,9,10,10-四氟-9,10二氢菲结构、能够抑制丙型肝炎病毒活性的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,以及含有这些化合物的药物组合物和这些化合物或组合物在药物制备中的应用。

背景技术

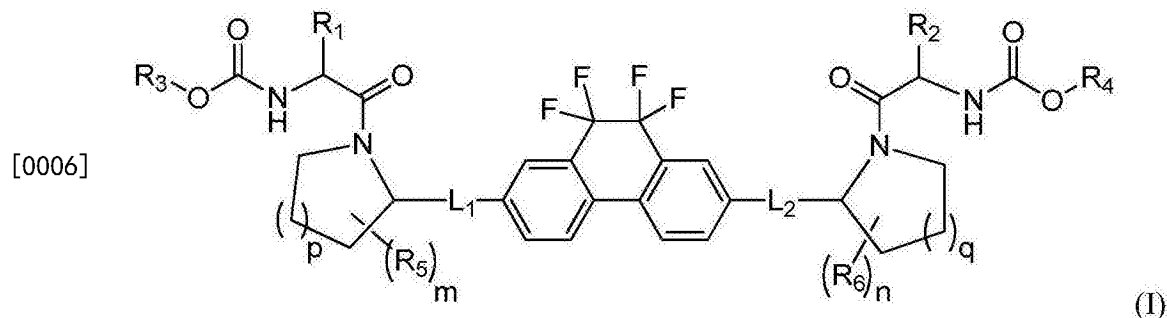
[0002] 丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)引起的肝脏急、慢性炎症的传染性疾病,HCV感染后极易演变为慢性肝病,如慢性肝炎、肝硬化和肝癌等,严重影响人们身体健康。

[0003] HCV属于黄病毒科,目前可分为6个基因型及不同亚型,按照国际通行的方法,以阿拉伯数字表示HCV基因型,以小写的英文字母表示基因亚型,其中基因1型呈现全球性的分布,占有所有HCV感染的70%以上,中国人群的主要感染类型是HCV 1b亚型。经研究发现HCV的正链RNA的5'和3'端都含有非编码区(UTR),UTR之间是一个大的多蛋白开放阅读框架(ORF)。ORF编码一个长约3000个氨基酸的多蛋白前体,经宿主编码的信号肽酶及HCV编码的蛋白酶共同作用,裂解为多种HCV成熟蛋白。HCV成熟蛋白包括4个结构蛋白和6个非结构蛋白,其中6个非结构蛋白分别命名为NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B。研究表明,6个非结构蛋白在HCV的复制中起着非常重要的作用,如NS3,调节NS3丝氨酸蛋白酶的活性,NS5A为一种磷酸化蛋白,含有干扰素敏感性决定区域,在干扰素疗效预测、病毒复制、抗病毒抗性、肝细胞癌变等方面具有重要作用,已经成为HCV非结构蛋白研究的重点。

[0004] 当前,HCV感染的治疗方式一般为重组干扰素 α 单独或与核苷类似物利巴韦林联合治疗,但是无论是干扰素还是利巴韦林,都存在着多个禁忌症,具有有限的临床益处。因此,对能够有效治疗HCV感染的药物仍然有着很大的需求。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供通式I的一类能够抑制HCV,具有9,9,10,10-四氟-9,10二氢菲结构的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,



[0007] 其中:

[0008] L_1 、 L_2 分别独立地选自芳基、杂芳基、-芳基-芳基-、-芳基-杂芳基-、-杂芳基-杂芳基-

基-,所述的芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、烷氧基烷基、单烷基氨基、单烷基氨基烷基、双烷基氨基、双烷基氨基烷基、烷基酰基、烷基酰基烷基、烷氧基酰基、烷氧基酰基烷基、烷基酰基氧基、烷基酰基氧基烷基、氨基酰基、氨基酰基烷基、单烷基氨基酰基、单烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基烷基、烷基酰基氨基、烷基酰基氨基烷基取代;

[0009] p、q分别独立地选自1、2和3;

[0010] R₁、R₂分别独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基、烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代;

[0011] R₃、R₄分别独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基,所述的烷基、环烷基或杂环烷基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基取代;和

[0012] R₅、R₆分别独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、杂芳基,其中m和n分别独立地选自1、2和3,当m或n为2时,各R₅或R₆与其连接的C原子可形成环烷基或杂环烷基;所述的羟基、氨基、羧基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基、烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代。

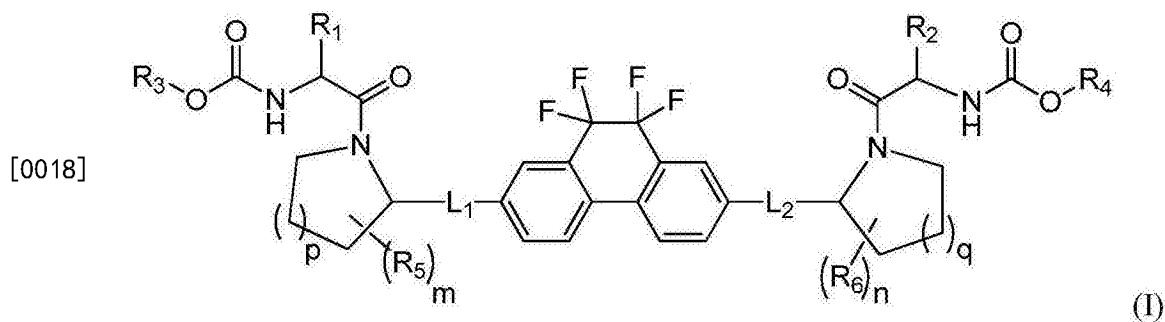
[0013] 本发明的另一个目的是提供制备本发明的通式I的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药的方法。

[0014] 本发明的再一个目的是提供包含本发明的通式I的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药和药学可接受的载体的组合物,以及包含本发明的通式I的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药和另一种或多种HCV抑制剂的组合物。

[0015] 本发明的还一个目的是提供本发明的通式I的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药治疗和/或预防丙型肝炎病毒引起的疾病,例如肝脏疾病的方法,以及本发明的通式I的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药在制备用于治疗/或HCV感染的药物中的应用。

[0016] 针对上述目的,本发明提供以下技术方案:

[0017] 第一方面,本发明提供通式I的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,



[0019] 其中：

[0020] L_1 、 L_2 分别独立地选自芳基、杂芳基、-芳基-芳基-、-芳基-杂芳基-、-杂芳基-杂芳基-，所述的芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、烷氧基烷基、单烷基氨基、单烷基氨基烷基、双烷基氨基、双烷基氨基烷基、烷基酰基、烷基酰基烷基、烷氧基酰基、烷氧基酰基烷基、烷基酰基氧基、烷基酰基氧基烷基、氨基酰基、氨基酰基烷基、单烷基氨基酰基、单烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基烷基、烷基酰基氨基、烷基酰基氨基烷基取代；

[0021] p 、 q 分别独立地选自1、2和3；

[0022] R_1 、 R_2 分别独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基、烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代；

[0023] R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基，所述的烷基、环烷基或杂环烷基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基取代；和

[0024] R_5 、 R_6 分别独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、杂芳基，其中， m 和 n 分别独立地选自1、2和3，当 m 或 n 为2时，各 R_5 或 R_6 与其连接的C原子可形成环烷基或杂环烷基；所述的羟基、氨基、羧基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基、烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代。

[0025] 在一些优选的实施方案中，本发明的化合物为通式I的化合物及其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药，其中：

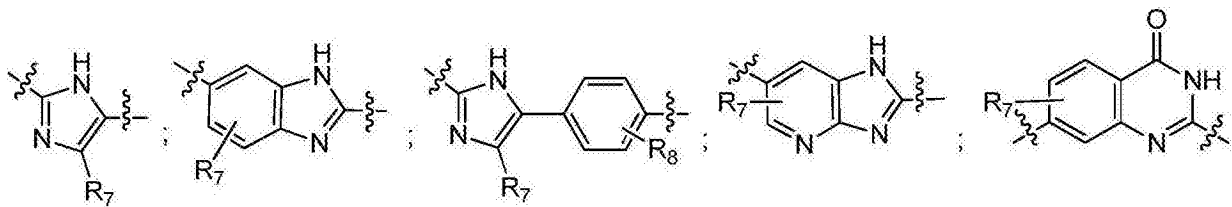
[0026] L_1 、 L_2 分别独立地选自苯基、萘基、咪唑基、苯并咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑并吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基，所述的苯基、萘基、咪唑基、苯并咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑并吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 杂环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、羟基- C_{1-10} 烷基、氨基- C_{1-10} 烷

基、羧基-C₁₋₁₀烷基、氰基-C₁₋₁₀烷基、硝基C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀杂环烷基-C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷氧基-C₁₋₆烷基、单C₁₋₁₀烷基氨基、单C₁₋₁₀烷基氨基-C₁₋₆烷基、双C₁₋₁₀烷基氨基、双C₁₋₁₀烷基氨基-C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷基酰基、C₁₋₁₀烷基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷氧基酰基、C₁₋₁₀烷氧基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷基酰基氧基、C₁₋₁₀烷基酰基氧基-C₁₋₆烷基、氨基酰基、氨基酰基-C₁₋₆烷基、单C₁₋₁₀烷基氨基酰基、单C₁₋₁₀烷基氨基酰基-C₁₋₆烷基、双C₁₋₁₀烷基氨基酰基、双C₁₋₁₀烷基氨基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷基酰基氨基、C₁₋₁₀烷基酰基氨基-C₁₋₆烷基取代；

[0027] 优选地，L₁、L₂分别独立地选自苯基、萘基、咪唑基、1H-苯并[d]咪唑基、5-苯基-1H-咪唑基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、喹啉-4(3H)酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基，所述的苯基、萘基、咪唑基、1H-苯并[d]咪唑基、5-苯基-1H-咪唑基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、喹啉-4(3H)酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、氨基-C₁₋₆烷基、羧基-C₁₋₆烷基、氰基-C₁₋₆烷基、硝基C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₈杂环烷基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、单C₁₋₆烷基氨基、单C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基、双C₁₋₆烷基氨基、双C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基酰基、C₁₋₆烷基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基酰基、C₁₋₆烷氧基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基酰基氧基、C₁₋₆烷基酰基氧基-C₁₋₆烷基、氨基酰基、氨基酰基-C₁₋₆烷基、单C₁₋₆烷基氨基酰基、单C₁₋₆烷基氨基酰基-C₁₋₆烷基、双C₁₋₆烷基氨基酰基、双C₁₋₆烷基氨基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基酰基氨基、C₁₋₆烷基酰基氨基-C₁₋₆烷基取代；

[0028] 进一步优选地，L₁、L₂分别独立地选自以下基团：

[0029]



[0030] 其中，R₇和R₈分别独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、烷氧基烷基、单烷基氨基、单烷基氨基烷基、双烷基氨基、双烷基氨基烷基、烷基酰基、烷基酰基烷基、烷氧基酰基、烷氧基酰基烷基、烷基酰基氧基、烷基酰基氧基烷基、氨基酰基、氨基酰基烷基、单烷基氨基酰基、单烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基烷基、烷基酰基氨基、烷基酰基氨基烷基；优选地，R₇和R₈分别独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、氨基-C₁₋₆烷基、羧基-C₁₋₆烷基、氰基-C₁₋₆烷基、硝基C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₈杂环烷基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、单C₁₋₆烷基氨基、单C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基、双C₁₋₆烷基氨基、双C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基酰基、C₁₋₆烷基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基酰基、C₁₋₆烷氧基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基酰基氧基、C₁₋₆烷基酰基氧基-C₁₋₆烷基、氨基酰基、氨基酰基-C₁₋₆烷基、单C₁₋₆烷基氨基酰基、单C₁₋₆烷基氨基酰基-C₁₋₆烷基、双C₁₋₆烷基氨基酰基、双C₁₋₆烷基氨基酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基酰基氨基、C₁₋₆烷基酰基氨基-C₁₋₆烷基

烷基。

[0031] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物为通式I的化合物及其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,其中:

[0032] R_1 、 R_2 分别独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、芳基或杂芳基,所述的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基、烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代;

[0033] 优选地, R_1 、 R_2 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基或杂芳基,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基、 C_{1-6} 杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羟基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、单 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、 C_{1-6} 烷氧基酰基、 C_{1-6} 烷基酰基氧基、氨基酰基、单 C_{1-6} 烷基氨基酰基、双 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基取代;

[0034] 进一步优选地, R_1 、 R_2 分别独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、哌啶基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基,所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、四氢吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、哌啶基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羟基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、单 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基取代。

[0035] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物为通式I的化合物及其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,其中:

[0036] R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基,所述的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 杂环烷基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基取代;

[0037] 进一步优选地, R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 杂环烷基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基取代;

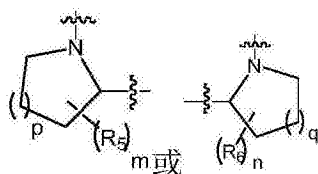
[0038] 更进一步优选地, R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、哌啶基、哌嗪基,所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、哌啶基、哌嗪基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、四氢吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、哌啶基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、杂芳基取代。

[0039] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物为通式I的化合物及其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,其中:

[0040] R_5 、 R_6 分别独立地选自氢、氰基、羟基、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基,其中, m 和 n 分别独立地选自1、2和3,当 m 或 n 为2时,各 R_5 或 R_6 与其连接的C原子可形成 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 杂环烷基;所述的羟基、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代;

[0041] 优选地, R_5 、 R_6 分别独立地选自氢、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基,其中, m 和 n 分别独立地选自1、2和3,当 m 或 n 为2时,各 R_5 或 R_6 与其连接的C原子可形成 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环烷基;所述的羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代;

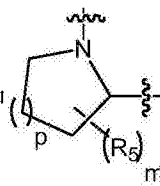
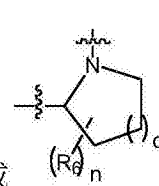
[0042] 更进一步优选地, R_5 、 R_6 分别独立地选自氢、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、四氢吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、1,3-二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基、1,3-二氧己环基、氟、氯、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基,或者当 m

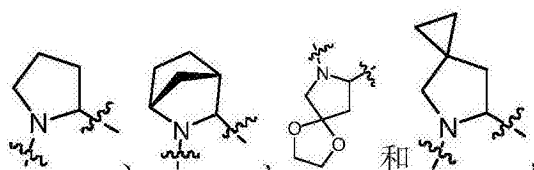
或 n 为2时,  各自独立地选自氮杂螺烷基(例如氮杂螺[2.4]庚烷基、

氮杂螺[3.4]辛烷基、氮杂螺[4.4]壬烷基、氮杂螺[2.5]辛烷基、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂螺[2.6]壬烷基、氮杂螺[3.6]癸烷基)、氧氮杂螺烷基(例如氧杂-氮杂螺[2.4]庚烷基、氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、二氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、二氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、三氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基)、氮杂双环烷基(例如氮杂双环[3.1.0]己烷、氮杂双环[3.2.0]庚烷基、八氢环戊并吡咯基、八氢-1H-异吡啶基、八氢-1H-吡啶基、氮杂双环[2.2.1]庚烷基);所述的羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、四氢吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻唑基、四氢噁唑基、1,3-二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、N-烷基哌嗪基、1,3-二氧己环基、氟、氯、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基,或者当 m 或 n 为2时,所述的氮杂螺烷基(氮杂螺[2.4]庚烷基、氮杂螺[3.4]辛烷基、氮杂螺[4.4]壬烷基、氮杂螺[2.5]辛烷基、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂螺[2.6]壬烷基、氮杂螺[3.6]癸烷基)、氧氮杂螺烷基(例如氧杂-氮杂螺[2.4]庚烷基、氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、二氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷

基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、二氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、三氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基)、氮杂双环烷基(例如氮杂双环[3.1.0]己烷基、氮杂双环[3.2.0]庚烷基、八氢环戊并吡咯基、八氢-1H-异吡咯基、八氢-1H-吡咯基、氮杂双环[2.2.1]庚烷基)可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代。

[0043] 在一些具体的实施方案中,本发明提供通式I的化合物或其药学可接受的盐、异构

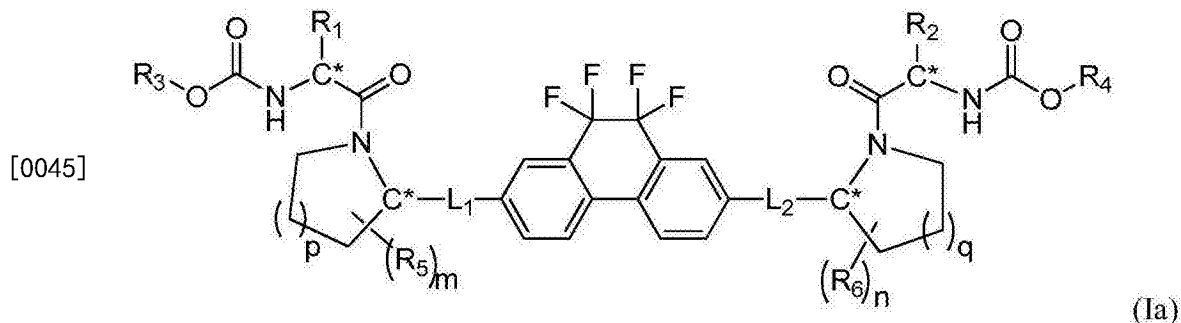
体、溶剂合物、结晶或前药,其中  或  各自独立地选自取代或未取代的



所述取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、

烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代。

[0044] 在一些优选的实施方案中,本发明提供通式Ia的化合物及其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药,



[0046] 其中:

[0047] C*为S构型;

[0048] L₁、L₂分别独立地选自芳基、杂芳基、-芳基-芳基-、-芳基-杂芳基-、-杂芳基-杂芳基-,所述的芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、氨基烷基、羧基烷基、氰基烷基、硝基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、烷氧基烷基、单烷基氨基、单烷基氨基烷基、双烷基氨基、双烷基氨基烷基、烷基酰基、烷基酰基烷基、烷氧基酰基、烷氧基酰基烷基、烷基酰基氧基、烷基酰基氧基烷基、氨基酰基、氨基酰基烷基、单烷基氨基酰基、单烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基烷基、烷基酰基氨基、烷基酰基氨基烷基取代;

[0049] p、q分别独立地选自1、2和3;

[0050] R₁、R₂分别独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、

环烷基、杂环烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基、烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代；

[0051] R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基，所述的烷基、环烷基或杂环烷基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基取代；

[0052] R_5 、 R_6 分别独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、杂芳基，其中， m 和 n 分别独立地选自1、2和3，当 m 或 n 为2时，各 R_5 或 R_6 与其连接的C原子可形成环烷基或杂环烷基；所述的羟基、氨基、羧基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、羟基烷基、羧基烷基、单烷基氨基、双烷基氨基、烷基酰基、烷氧基酰基、烷基酰基氧基、氨基酰基、单烷基氨基酰基、双烷基氨基酰基、烷基酰基氨基取代。

[0053] 根据本发明，在一些优选的实施方案中，本发明的化合物为通式I或通式Ia的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药，其中：

[0054] p 、 q 分别独立地选自1、2和3；

[0055] L_1 、 L_2 分别独立地选自苯基、萘基、咪唑基、苯并咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑并吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基，所述的苯基、萘基、咪唑基、苯并咪唑基、-苯基-咪唑基-、咪唑并吡啶基、喹啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、氨基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、单 C_{1-6} 烷基氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基、 C_{1-6} 烷基酰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基酰基、 C_{1-6} 烷氧基酰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基氧基、 C_{1-6} 烷基酰基氧基- C_{1-6} 烷基、氨基酰基、氨基酰基- C_{1-6} 烷基、单 C_{1-6} 烷基氨基酰基、单 C_{1-6} 烷基氨基酰基- C_{1-6} 烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基酰基、双 C_{1-6} 烷基氨基酰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基- C_{1-6} 烷基取代；

[0056] R_1 、 R_2 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、芳基或杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、芳基或杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 环烷基、 C_{1-8} 杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羟基- C_{1-6} 烷基、羧基- C_{1-6} 烷基、单 C_{1-6} 烷基氨基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、 C_{1-6} 烷氧基酰基、 C_{1-6} 烷基酰基氧基、氨基酰基、单 C_{1-6} 烷基氨基酰基、双 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基取代；

[0057] R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 杂环烷基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、杂芳基取代；

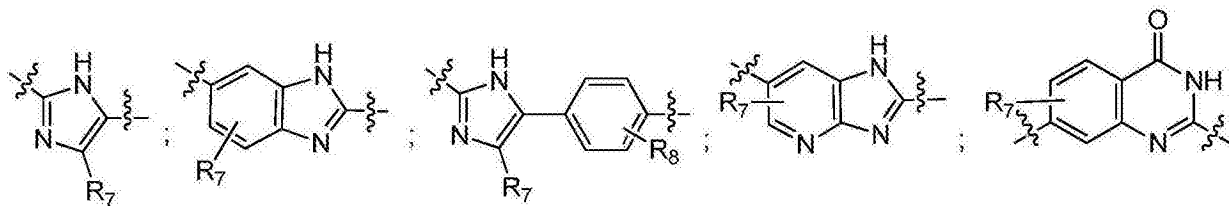
[0058] R_5 、 R_6 分别独立地选自氢、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基，其中， m 和 n 分别独立地选自1、2和3，当 m 或 n 为2时，各

R₅或R₆与其连接的C原子可形成C₃₋₈环烷基或C₃₋₈杂环烷基；所述的羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、卤素、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、芳基、杂芳基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羧基C₁₋₆烷基、单C₁₋₆烷基氨基、双C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基酰基、C₁₋₆烷氧基酰基C₁₋₆烷基酰基氧基、氨基酰基、单C₁₋₆烷基氨基酰基、双C₁₋₆烷基氨基酰基、C₁₋₆烷基酰基氨基取代。

[0059] 进一步优选地，本发明提供的化合物为通式I或通式Ia的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药，其中：

[0060] L₁、L₂分别独立地选自以下基团：

[0061]



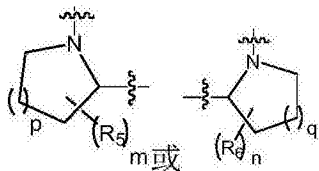
其中，R₇和R₈分别独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基；

[0062] p、q分别独立地选自1和2；

[0063] R₁、R₂分别独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、苯基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、苯基可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆杂环烷基、C₁₋₆烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、羟基-C₁₋₆烷基、羧基-C₁₋₆烷基、单C₁₋₆烷基氨基、双C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基酰基、C₁₋₆烷氧基酰基、C₁₋₆烷基酰基氧基、氨基酰基、单C₁₋₆烷基氨基酰基、双C₁₋₆烷基氨基酰基、C₁₋₆烷基酰基氨基取代；

[0064] R₃、R₄分别独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₆杂环烷基、C₃₋₆杂环烷基-C₁₋₆烷基-，所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₆烷基-、C₃₋₆杂环烷基、C₃₋₆杂环烷基-C₁₋₆烷基-可以被一个或多个卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、杂芳基取代；

[0065] R₅、R₆分别独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆杂环烷基、C₁₋₆烷氧基卤代烷基、氰基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、羧基C₁₋₆烷基、硝基C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆杂环烷基-C₁₋₆烷基，或者当m或n为2时，

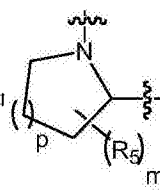
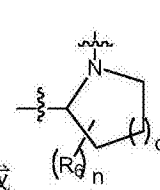


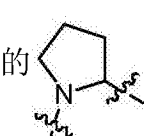
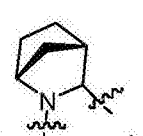
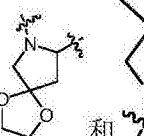
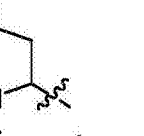
各自独立地选自氮杂螺烷基（例如氮杂螺[2.4]庚烷基、氮杂螺

[3.4]辛烷基、氮杂螺[4.4]壬烷基、氮杂螺[2.5]辛烷基、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂螺[2.6]壬烷基、氮杂螺[3.6]癸烷基）、氧氮杂螺烷基（例如氧杂-氮杂螺[2.4]庚烷基、氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、二氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、二氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、三氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基）、

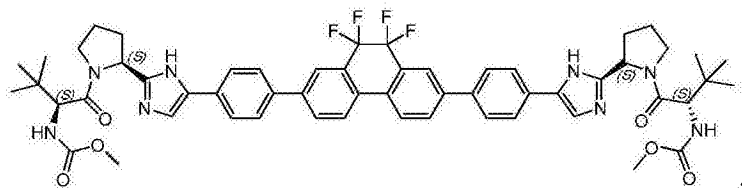
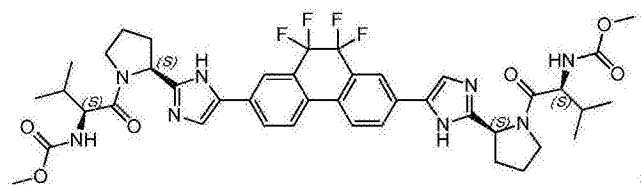
氮杂双环烷基(例如氮杂双环[3.1.0]己烷基、氮杂双环[3.2.0]庚烷基、八氢环戊并吡咯基、八氢-1H-异吡唑基、八氢-1H-吡唑基、氮杂双环[2.2.1]庚烷基)。

[0066] 在一些具体的实施方案中,本发明提供通式Ia的化合物或其药学可接受的盐、异

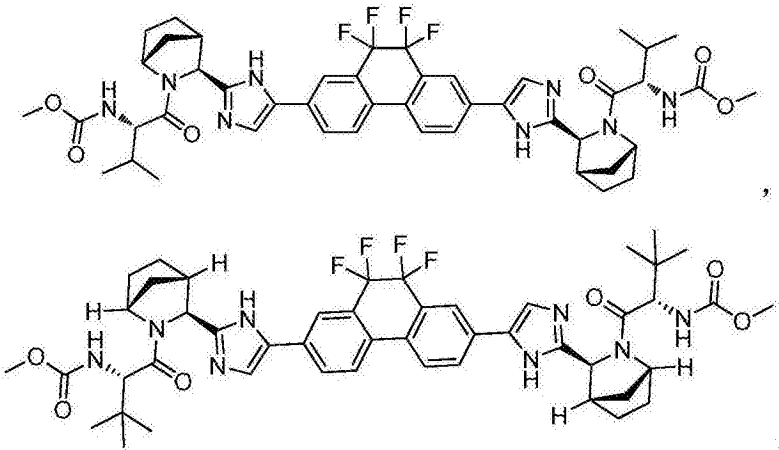
构体、溶剂合物、结晶或前药,其中  $(R_d)_m$ 或  $(R_d)_n$ 各自独立地选自取代或未取代

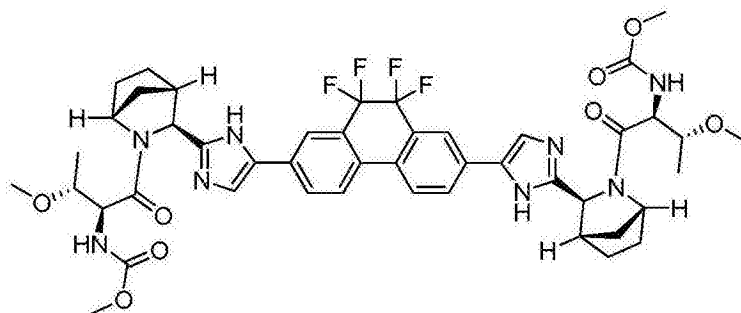
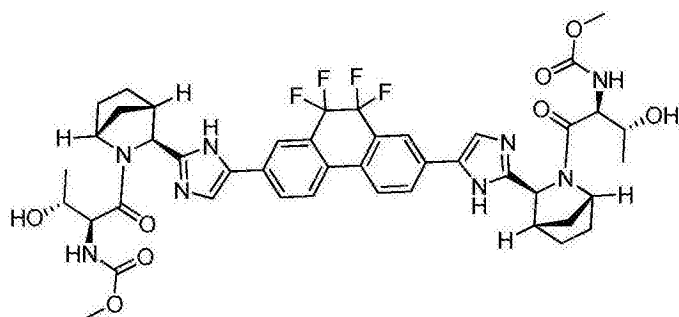
的 、、 和 。

[0067] 本发明提供了以下具体化合物:

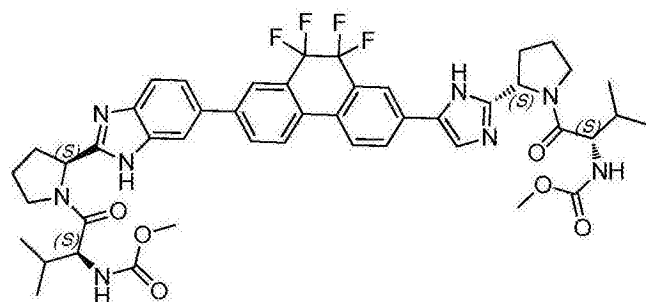
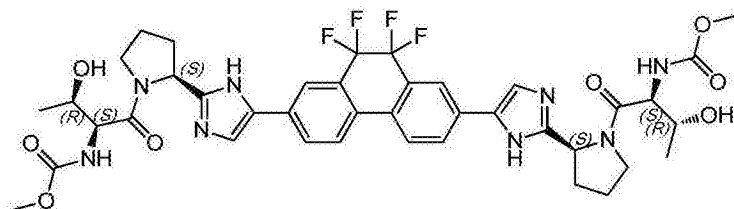
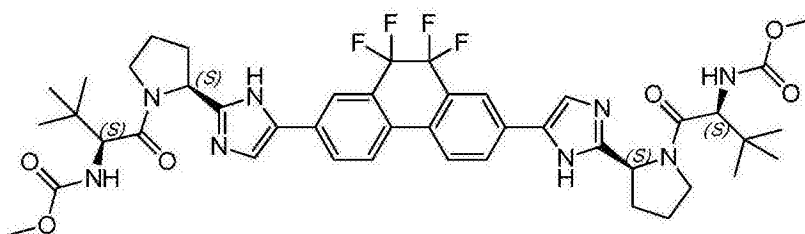


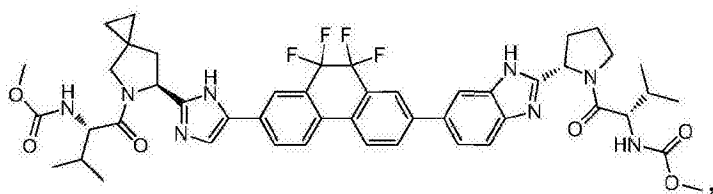
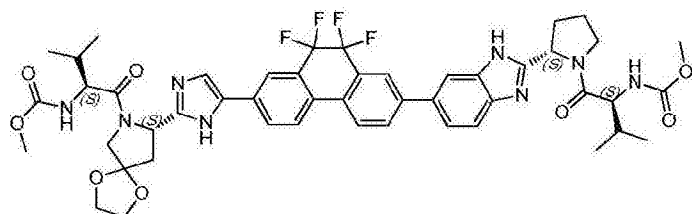
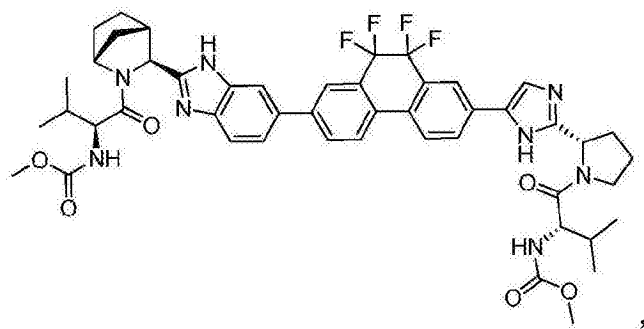
[0068]



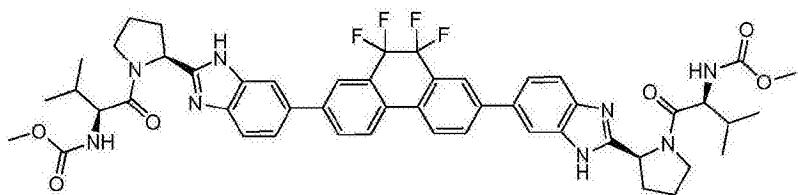
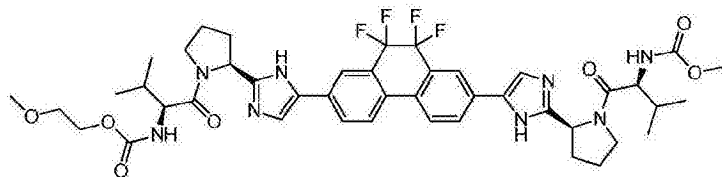
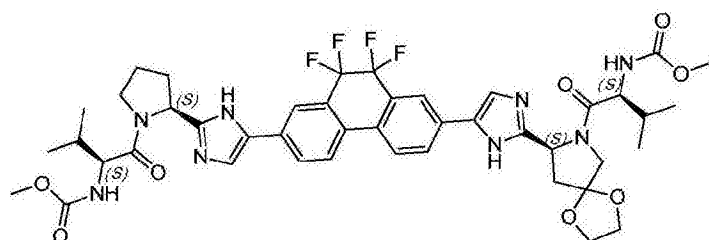
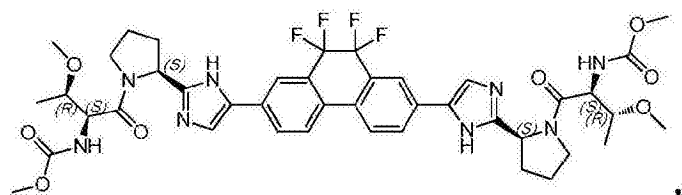


[0069]



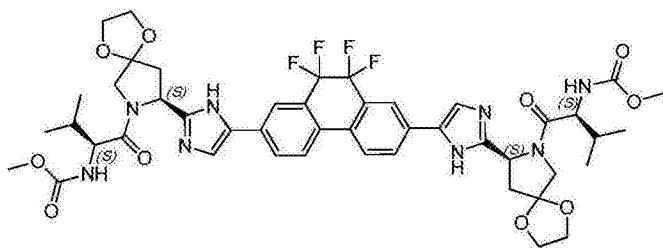


[0070]



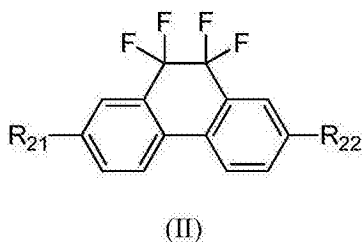
, 和

[0071]



[0072] 本发明还提供了式 (II) 的制备本发明化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药的中间体：

[0073]



[0074] 其中，

[0075] R_{21} 、 R_{22} 分别独立地选自氢、卤素、三氟甲磺酸酯基、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基

和 $-\text{B}(\text{OR}_{31})(\text{OR}_{32})$ 其中 R_{31} 、 R_{32} 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 R_{31} 、 R_{32} 环合，一起与它们连接的原子

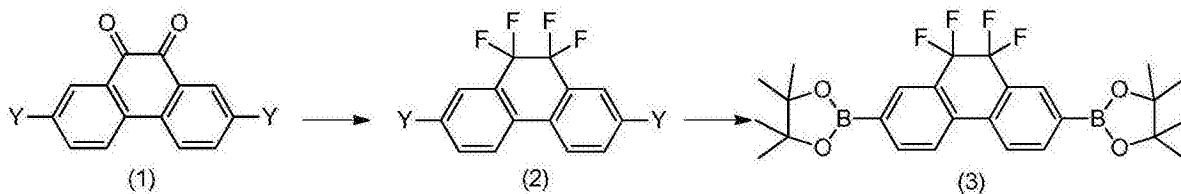
构成5至7元任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基、卤素、氨基、羧基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基取代的

杂环；优选地， R_{21} 、 R_{22} 分别独立地选自氢、氯、溴、碘或 $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_2$ 。

[0076] 另一方面，本发明提供本发明的通式化合物的制备方法。通式 I 的化合物的制备方法包括如下步骤：

[0077] (1) 式 (3) 的中间体的制备：

[0078]

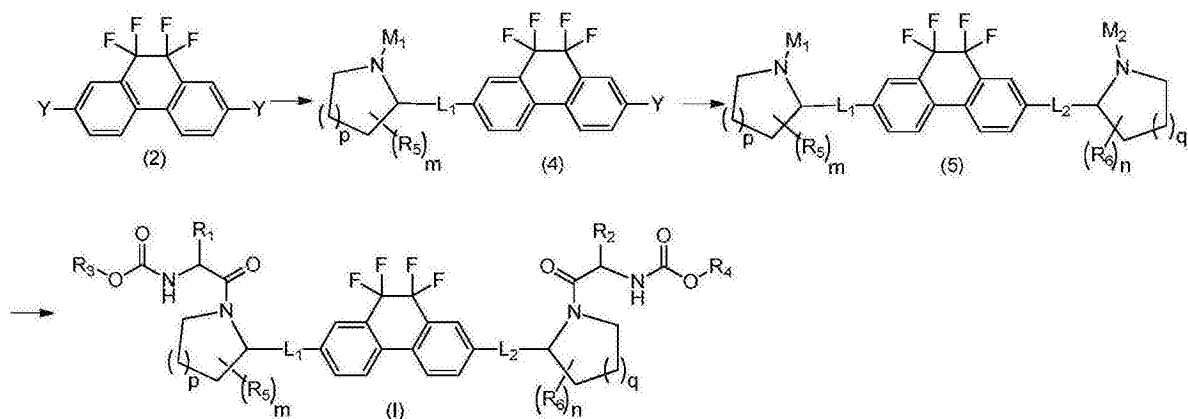


[0079] a) 式 (1) 的化合物进行氟化反应得到式 (2) 的中间体；

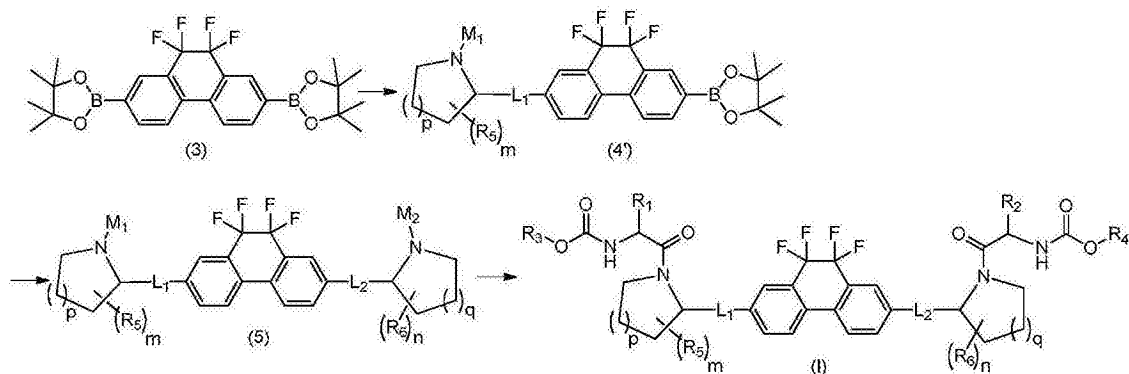
[0080] b) 式 (2) 的中间体与联硼酸频哪醇酯反应得到式 (3) 的中间体；

[0081] (2) 通式 (I) 的化合物的制备：

[0082]



或



[0083] c) 式(2)的中间体经过偶联反应得到式(4)的中间体或式(3)的中间体经过偶联反应得到式(4')的中间体;

[0084] d) 式(4)的中间体或式(4')的中间体再经过偶联反应得到式(5)的中间体,必要的时候可以有脱去保护基团的步骤;

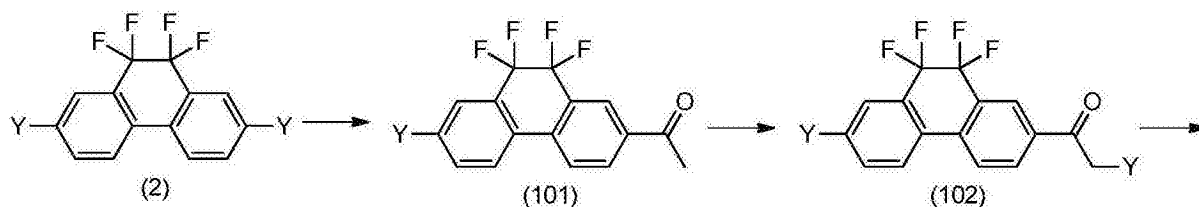
[0085] e) 式(5)的中间体酰胺化得到通式(I)的化合物,必要的时候可以有脱去保护基团的步骤。

[0086] 其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、L₁、L₂具有通式I中的含义, M₁表示氢、三甲基硅基乙氧基、叔丁氧羰基, M₂表示氢、三甲基硅基乙氧基、叔丁氧羰基, Y表示卤素, 优选为氯、溴、碘。

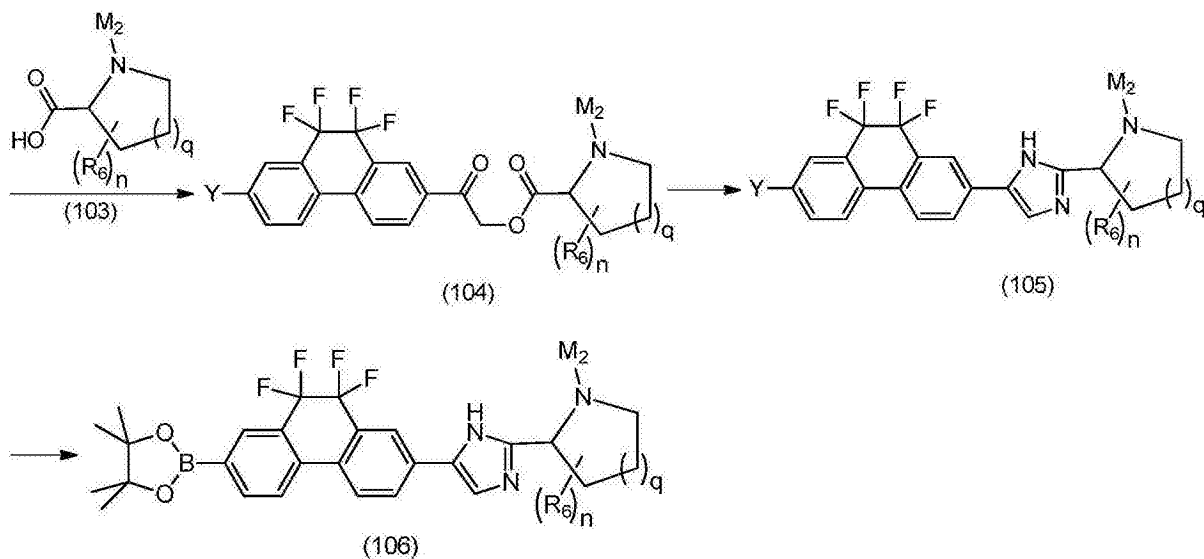
[0087] 特别地, 对于L₁或L₂中至少有一个选自咪唑基的通式I的化合物的制备, 还可以用如下方法, 包括:

[0088] (1) 式(106)的中间体的制备:

[0089]



[0090]



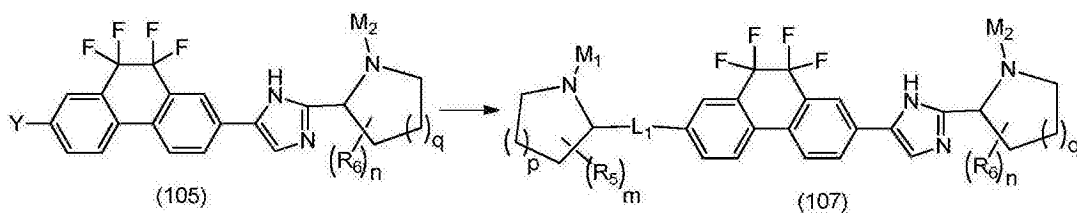
[0091] b-1) 式(2)的中间体经Stille反应反应、酸催化水解反应得到式(101)的中间体；

[0092] b-2) 式(101)的中间体经卤代反应得到式(102)的中间体；

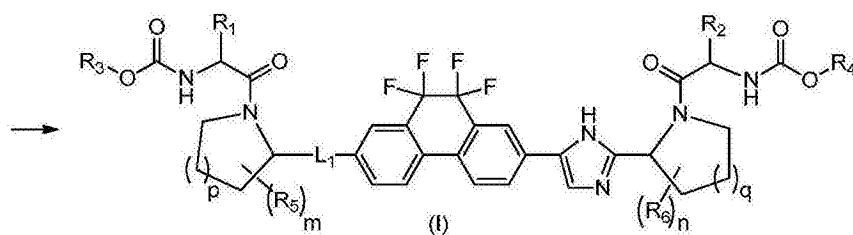
[0093] b-3) 式(102)的中间体与式(103)的中间体反应得到式(104)的中间体；

[0094] b-4) 式(104)的中间体在氮源的作用下得到式(105)的中间体；

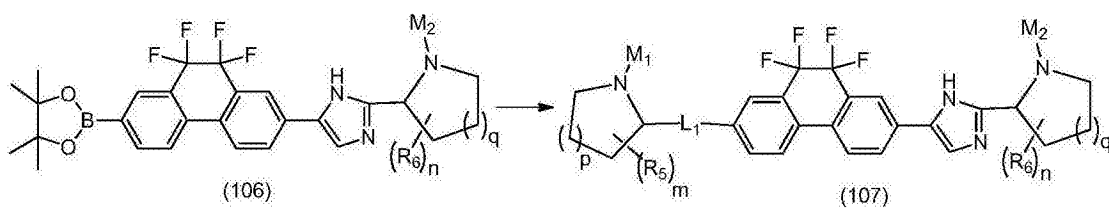
[0095] b-5) 式(105)的中间体与联硼酸频哪醇酯反应得到式(106)的中间体；

[0096] (2) L_1 或 L_2 中至少有一个选自咪唑基的通式I的化合物的制备：

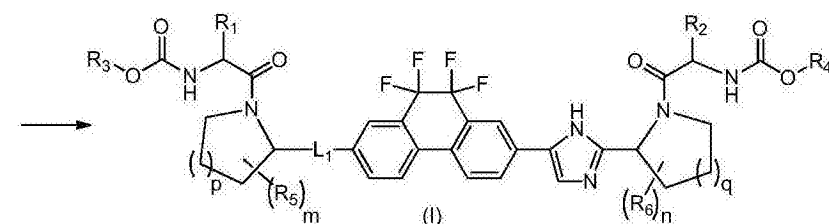
[0097]



或



[0098]



[0099] b-6) 式 (105) 的中间体经过偶联反应得到式 (107) 的中间体或式 (106) 的中间体经过偶联反应得到式 (107) 的中间体, 必要的时候可以有脱去保护基团的步骤;

[0100] b-7) 式 (107) 的中间体酰胺化得到通式 I 的化合物, 必要的时候可以有脱去保护基团的步骤。

[0101] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 具有通式 I 中的含义, M_1 表示氢、三甲基硅基乙氧基、叔丁氧羰基, M_2 表示氢、三甲基硅基乙氧基、叔丁氧羰基, Y 表示卤素, 优选为氯、溴、碘, 所述的氨源是指氨水、氨气或者铵盐化合物, 如硫酸铵、碳酸铵、碳酸氢铵、醋酸铵、氯化铵等。

[0102] 第三方面, 本发明提供药物组合物, 其包含本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药。

[0103] 在一些实施方案中, 本发明提供本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药及包含本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药的药物组合物, 所述化合物或药物组合物用于治疗 and/或预防由丙型肝炎病毒引起的肝脏疾病。

[0104] 在一些实施方案中, 本发明提供药物组合物, 其包含本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药, 还包含选自下列组成的一种或多种: 干扰素、三唑类核苷类药物、甘草甜素复方制剂、HCV 蛋白酶抑制剂等。

[0105] 可以将本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合制备成药物制剂, 以适合于经口或胃肠外给药。给药方法包括, 但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内和经口途径。所述制剂可以通过任何途径施用, 例如通过输注或推注, 通过经上皮或皮肤粘膜 (例如口腔粘膜或直肠等) 吸收的途径施用。给药可以是全身的或局部的。经口施用制剂的实例包括固体或液体剂型, 具体而言, 包括片剂、丸剂、粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、混悬剂等。所述制剂可通过本领域已知的方法制备, 且包含药物制剂领域常规使用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0106] 第四方面, 本发明提供本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药或本发明的药物组合物治疗和/或预防由丙型肝炎病毒引起的肝脏疾病的方法和在制备预防和/或治疗丙型肝炎病毒引起的肝脏疾病药物中的应用, 包括向丙型肝炎病毒引起的肝脏疾病患者施用本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药或者包含本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药的药物组合物, 以有效抑制 HCV, 阻止病程进展。在一些实施方案中, 本发明提供用于治疗和/或预防由丙型肝炎病毒引起的感染的方法, 所述方法包括向有此需要的个体给予治疗和/或预防有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药或本发明的药物组合物。可以向有需要的哺乳动物给予本发明的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药或本发明的药物组合物以抑制 HCV, 阻止病程进展。

[0107] 在另一些实施方案中, 所述治疗和/或预防由丙型肝炎病毒引起的感染的方法或用途还包括向所述个体给予本发明的式 I 的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药或含有它们的药物组合物且在给予本发明的式 I 的化合物或其药学可接受的盐、异构体、溶剂合物、结晶或前药或含有它们的药物组合物之前、之后或同时给予至少一种具有抗 HCV 活性的其它化合物。在一些实施方案中, 所述其它化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。在一些具体的实施方案中, 所述干扰素选自干扰素 $\alpha 2B$ 、PEG 化的干扰素 α 、

同感干扰素、干扰素 α 2A和成淋巴细胞样干扰素 τ 。在另一些实施方案中,所述其它化合物中的至少一种选自白细胞介素2、白细胞介素6、白细胞介素12、干扰RNA、反义RNA、咪喹莫特、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。在另一些实施方案中,所述其它化合物中的至少一种可有效抑制靶标的功能以治疗HCV感染,所述靶标选自HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV NS5B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS3/4A蛋白和IMPDH。

[0108] 术语说明

[0109] 本发明的“烷基”是指直链或支链的饱和烃基。合适的烷基为取代或未取代的 C_{1-10} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、正己基等。

[0110] 本发明的“环烷基”是指环状的饱和烃基。合适的环烷基可以为取代或未取代的具有3-10个碳原子的单环、二环或三环饱和烃基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0111] 本发明的“烷氧基”是指-O-烷基。根据本发明,合适的烷氧基为 C_{1-10} 烷氧基,如 C_{1-8} 烷氧基, C_{1-7} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-5} 烷氧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-3} 烷氧基,包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。

[0112] 本发明的“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

[0113] 本发明的“卤代烷基”是指至少被一个卤素取代的烷基。

[0114] 本发明的“卤代烷氧基”是指至少被一个卤素取代的烷氧基。

[0115] 本发明的“氨基酰基”是指 $-C(O)-NH_2$ 。

[0116] 本发明的“单烷基氨基酰基”是指 $-C(O)-NH$ -烷基。

[0117] 本发明的“双烷基氨基酰基”是指 $-C(O)-N$ (烷基)(烷基)。

[0118] 本发明的“芳基”是指可以包含单环或多稠环例如二环或三环的芳香环的芳香系,其中至少稠合的环的一部分形成共轭的芳香系,其含有5至50个碳原子,优选约6至约14个碳原子。合适的芳基包括但不限于苯基、萘基、联苯基、蒽基、四氢萘基、茚基、茚满基、亚联苯基和茈萘基。

[0119] 本发明的“杂芳基”是指芳族单环或多稠环如二环或三环的至少有一个碳原子被杂原子替代的芳香性基团,所述的杂原子为O、S、N。合适的杂芳基包括但不限于咪唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、噻唑啉酮基、吡咯基、咪唑酮基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基等。

[0120] 本发明的“溶剂合物”在常规意义上是指溶质(如活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂(如水)组合形成的复合物。溶剂是指本领域的技术人员所知的或容易确定的溶剂。如果是水,则溶剂合物通常被称作水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0121] 本发明的“结晶”是指本发明所述的化合物形成的各种固体形态,包括晶型、无定形。

[0122] 本发明的“异构体”是指分子中原子在空间上排列方式不同所产生的立体异构体,包括对映异构体和非对映异构体。

[0123] 本发明的“前药”是指在生物体的生理条件下,由于与酶、胃酸等反应而转化成本发明的化合物的化合物,即通过酶的氧化、还原、水解等转化成本发明的化合物的化合物和/或通过胃酸等的水解反应等转化成本发明的化合物的化合物。

[0124] 本发明的“药学可接受的盐”是指本发明的化合物与酸形成的药学上可接受的盐，所述的酸包括但不限于磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富马酸、醋酸、乳酸、硝酸等等。

[0125] 本发明的“药物组合物”是指包含任何一种本文所述的化合物，包括异构体、前药、溶剂合物、药学上可接受的盐或其化学的保护形式，和一种或多种药学上可接受载体的混合物。

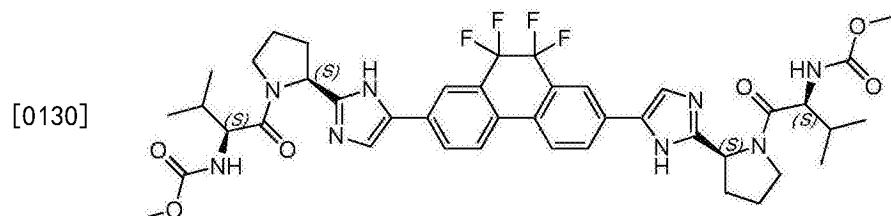
[0126] 本发明的“药学上可接受的载体”是指对有机体不引起明显刺激性和不干扰所给予化合物的生物活性和性质的载体，包含溶剂、稀释剂或其它赋形剂、分散剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。除非任何常规载体介质与本发明化合物不相容。可以作为药学上可接受的载体的一些实例包括，但不限于糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、以及纤维素和乙酸纤维素；麦芽、明胶等。

[0127] 本发明的“赋形剂”指加入到药用组合物中以进一步促进给予化合物的惰性物质。赋形剂可以包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖类和多种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇。

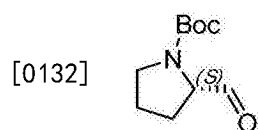
具体实施方式

[0128] 下面代表性的实施例是为了更好地说明本发明，而非用于限制本发明的保护范围。

[0129] 实施例1 (2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氢菲-2, 7-二基)双(1H-咪唑-5, 2-二基))双(吡咯烷-2, 1-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2, 1-二基)二氨基甲酸二甲酯



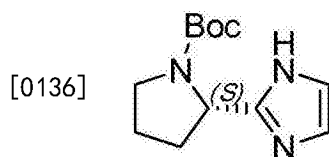
[0131] 步骤1 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲酰基吡咯烷的制备



[0133] 在250mL的茄形瓶中，加入16mL草酰氯和125mL无水二氯甲烷，氮气保护且-78℃下，缓慢加入10mL溶有23mL DMSO的二氯甲烷溶液和10mL溶有10g (s)-1-叔丁氧羰基-2-羟甲基吡咯烷的二氯甲烷溶液，加完后，-78℃下继续搅拌30min，然后慢慢滴加46mL三乙胺(TEA)，滴毕，0-4℃搅拌30min，反应结束后，把反应液慢慢倒入100g冰块中，加入200mL饱和氯化钠水溶液，二氯甲烷萃取(3×200mL)，收集有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到标题化合物，直接用于下一步反应。

[0134] LC-MSm/z: [M+H]⁺=200。

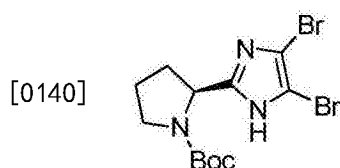
[0135] 步骤2 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷的制备



[0137] 称取12g步骤1制得的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲酰基吡咯烷于100mL反应瓶中,加入30mL无水甲醇和30mL氨水溶液溶解,0-4℃下,缓慢滴加14mL乙二醛,室温反应16h,反应结束后,反应液经浓缩去除大部分的乙醇,加入二氯甲烷萃取(3×50mL),合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,所述粗品在100mL体积比为1:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液中重结晶得到标题化合物。

[0138] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 238$ 。

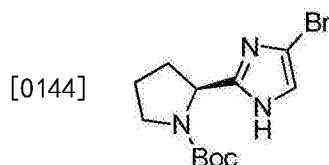
[0139] 步骤3(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的制备



[0141] 称取2.4g步骤2制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷于100mL反应瓶中,加入3.6g N-溴代丁二酰亚胺(NBS)和30mL THF,氮气保护条件下室温反应3h,反应结束后,加入20mL水,乙酸乙酯萃取(3×60mL),合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0142] ESI-MS m/z: $[M+H]^+ = 394.0$,计算值为393.9。

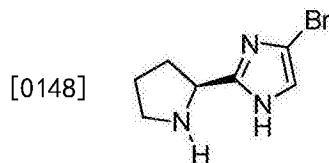
[0143] 步骤4(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的制备



[0145] 称取9.58g步骤3制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷和3.0g亚硫酸钠于100mL反应瓶中,加入50mL体积比为1:1的乙醇/水混合溶液,90℃反应24h,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0146] ESI-MS m/z: $[M+H]^+ = 316.1, 318.1$,计算值为316.1,318.1。

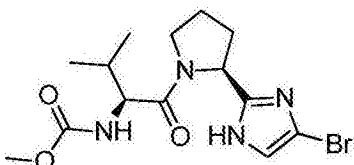
[0147] 步骤5(S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的制备



[0149] 称取1g步骤4制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷于50mL反应瓶中,加入2mL三氟乙酸(TFA)和8mL二氯甲烷,室温反应3h,反应结束后,浓缩,加入30mL二氯甲烷稀释,饱和碳酸氢钠溶液洗涤(1×20mL),饱和食盐水洗涤(1×20mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物。

[0150] 步骤6(S)-1-((S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0151]



[0152] 称取1.2g步骤5制备的化合物(S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷、665mg(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸、1.44g 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)和1.23g DIPEA于50mL反应瓶中,加入10mL DMF,室温反应24h,反应结束后,加入20mL水,乙酸乙酯萃取(3×60mL),合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

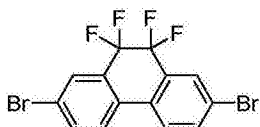
[0153] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ ppm:

[0154] 12.0-13.2 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 0.79-0.87 (m, 6H)。

[0155] ESI-MS m/z : $[\text{M}-56+\text{H}]^+ = 317.2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值为373.1。

[0156] 步骤7 2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲的制备

[0157]

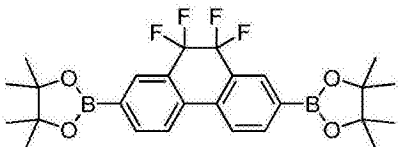


[0158] 称取1.0g 2,7-二溴菲醌和5.0g双(2-甲氧乙基)氨基三氟化硫(BAST)于50mL四氟闷罐中,80℃反应48h,反应结束后,加入30mL冰水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(4×60mL),合并有机相,饱和食盐水洗涤(3×60mL),合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0159] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.93 (s, 2H), 7.65-7.75 (m, 4H)。

[0160] 步骤8 2,2'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷)的制备

[0161]

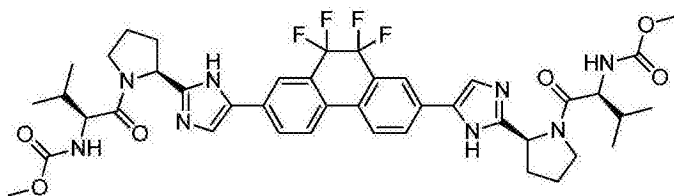


[0162] 称取0.8g步骤7制备的化合物2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲、1.98g联硼酸频哪醇酯、1.2g醋酸钾和70.2mg 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)于100mL反应瓶中,加入5mL 1,4-二氧六环,氮气保护条件下100℃反应24h,反应结束后,加入100mL水,乙酸乙酯萃取(3×60mL),合并有机相,饱和食盐水洗涤(3×60mL),合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0163] ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.24 (s, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 1.37 (s, 24H)。

[0164] 步骤9 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0165]



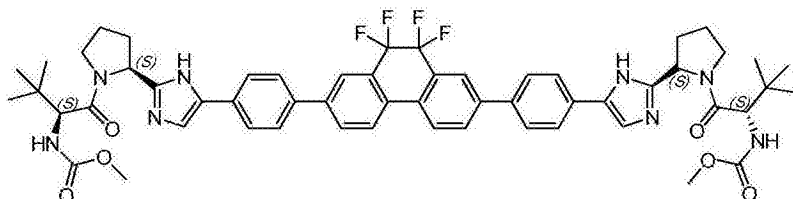
[0166] 称取155mg步骤6制备的化合物(S)-1-((S)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基氨基甲酸甲酯、80mg步骤8制备的化合物2,2'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷)、406mg碳酸铯和29.13mg Pd(PPh₃)₂Cl₂于100mL反应瓶中,加入6mL体积比为2:1的DMF/H₂O混合溶液,氮气保护条件下100℃反应24h,反应结束后,加入20mL水,乙酸乙酯萃取(3×60mL),合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0167] ¹HNMR: (300MHz, MeOD) δppm: 8.24-8.30 (m, 4H), 8.06-8.09 (m, 2H), 7.92-7.97 (m, 2H), 5.23-5.28 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 6H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 8H), 0.86-0.95 (m, 12H)。

[0168] ESI-MSm/z: [M+H]⁺=837.2, 计算值为837.2。

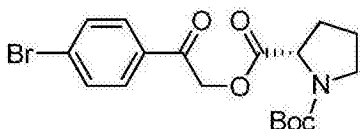
[0169] 实施例2 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(4,1-亚苯基))双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯的制备

[0170]



[0171] 步骤1: (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-(4-溴苯基)-2-氧代乙氧基羰基)吡咯烷的制备

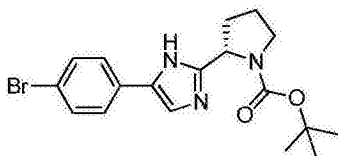
[0172]



[0173] 称取5g 2-溴-1-(4-溴苯基)乙基酮于250mL反应瓶中,加入30mL乙腈,0℃条件下,加入4g (S)-1-叔丁氧基羰基脯氨酸,分批加入5.45g三乙胺后,25℃下搅拌2h,反应结束后直接浓缩得到标题化合物,直接用于下一步。

[0174] 步骤2 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的制备

[0175]

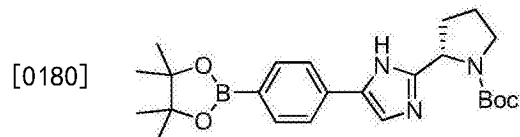


[0176] 称取4g步骤1制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-(4-溴苯基)-2-氧代乙氧基羰基)吡咯烷和7.5g醋酸铵于250mL反应瓶中,加入50mL二甲苯,120℃下反应4h,反应结束后,旋干,加入60mL乙酸乙酯溶解,饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(2×60mL),饱和食盐水洗涤(1×60mL),有机相无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0177] ^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 11.92 (brs, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 3H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.39-3.52 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 1.85-2.02 (m, 4H), 1.23-1.39 (m, 9H)。

[0178] ESI-MSm/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392.0$, 计算值为392.0。

[0179] 步骤3 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的制备

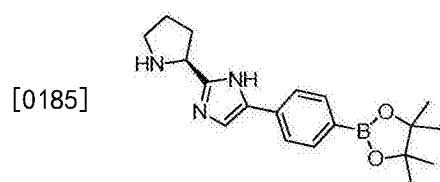


[0181] 以步骤2制备的化合物 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷和联硼酸频那醇酯为原料,按照实施例1步骤8的方法制得标题化合物。

[0182] ^1H NMR (300MHz, CD_3Cl) δ ppm: 7.79-7.81 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 1H), 4.97-4.99 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 2H), 2.97-3.02 (b, 1H), 2.09-2.16 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.26-1.49 (m, 21H)。

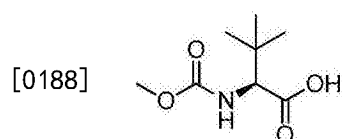
[0183] ESI-MSm/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.3$, 计算值为440.2。

[0184] 步骤4 (S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷的制备



[0186] 以步骤3制备的化合物 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷为原料,按照实施例1步骤5的方法制得标题化合物。

[0187] 步骤5 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸的制备

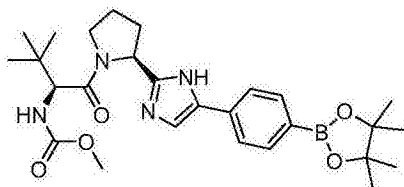


[0189] 称取2g (S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸于100mL茄型瓶中,加入15.27mL NaOH水溶液 (1M) 和809mg碳酸钠,0-4℃下,缓慢滴加1.3mL氯甲酸甲酯,滴毕,0-4℃下继续反应20min后,室温反应4h,冷却到0℃,加入20mL乙醚稀释后,缓慢滴加3mL浓盐酸,乙酸乙酯萃取 (2×50mL),合并有机相,饱和食盐水洗 (1×50mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0190] LC-MSm/z: $[\text{M}+\text{H}] = 190$ 。

[0191] 步骤6 (S)-3,3-二甲基-1-氧代-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯的制备

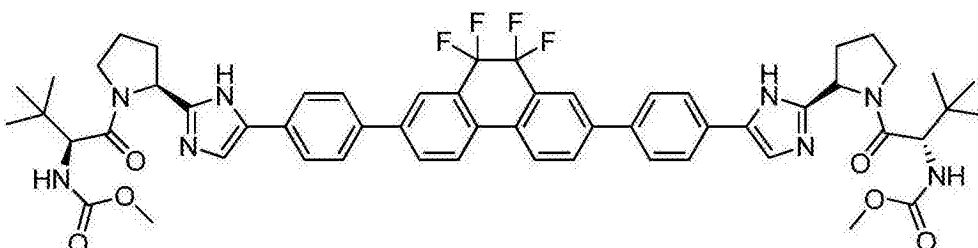
[0192]



[0193] 称取0.5g步骤4制备的化合物(S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷于100mL反应瓶中,加入5mL二氯甲烷溶解后,加入284mg步骤5制备的化合物(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸、621mg HATU和421mg DIPEA,20℃反应2h,反应结束后,加入20mL水,二氯甲烷萃取(3×60mL),合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0194] 步骤7 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(4,1-亚苯基))双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯的制备

[0195]



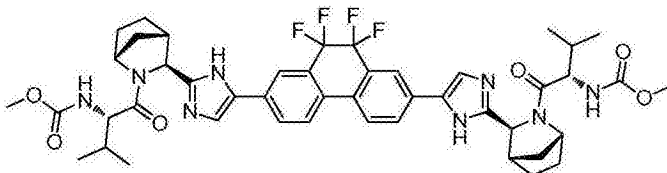
[0196] 以步骤6制备的化合物(S)-3,3-二甲基-1-氧代-1-((S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯和实施例1步骤7制备的化合物2,7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲为原料,按照实施例1步骤9的方法制得标题化合物。

[0197] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, MeOD) δ_{ppm} : 7.56-8.20 (m, 12H), 7.30-7.428 (m, 4H), 5.20-5.25 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 2H), 3.92-4.02 (m, 4H), 3.66-3.68 (m, 6H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.00-2.11 (m, 4H), 0.86-0.95 (m, 18H)。

[0198] ESI-MSm/z: $[M/2+H]^+=509.2$, $[M+H]^+=1017.6$, 计算值为1017.4。

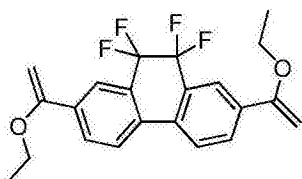
[0199] 实施例3 (2S,2'S)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3,2-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0200]



[0201] 步骤1 2,7-双(1-乙氧基乙烯-1-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲

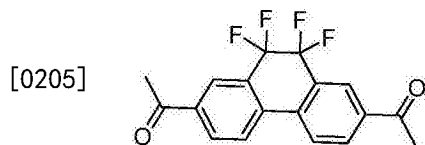
[0202]



[0203] 称取1g实施例1步骤7制备的化合物2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲于

50mL三颈反应瓶中,加入15mL甲苯、1.95g三丁基(1-乙氧基乙烯)锡和0.1g $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, Ar气置换3次后, 90℃搅拌8h。将反应液冷至室温,加入5mL溶解有5g氟化钾的水溶液,搅拌3h,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠水溶液和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物。

[0204] 步骤2 2,7-二乙酰基-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲

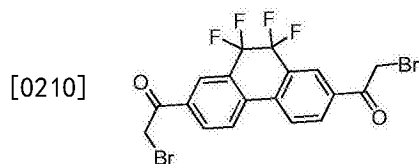


[0206] 将步骤1制备的化合物2,7-双(1-乙氧基乙烯-1-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲粗品加入反应瓶中,加入20mL THF溶解后,加入10mL 2N盐酸,室温搅拌5h,反应结束后,加入乙酸乙酯萃取(1×30mL),碳酸氢钠溶液洗涤(2×30mL),饱和食盐水洗涤(2×50mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到标题化合物。

[0207] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 8.46 (2H, d), 8.35 (4H, d), 2.71 (6H, s)。

[0208] MS (ESI): $[\text{M}+1]^+ = 337.1$ 。

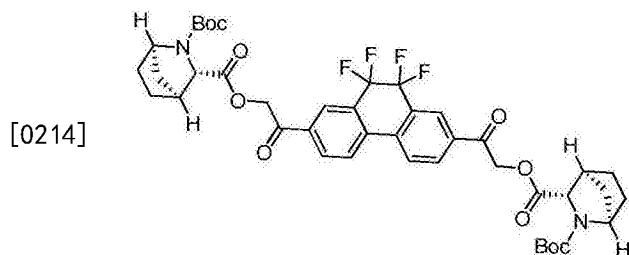
[0209] 步骤3 1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(2-溴乙酮)



[0211] 称取412mg步骤2制备的化合物2,7-二乙酰基-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲于25mL反应瓶中,加入8mL CHCl_3 溶解后,加入392mg溴素,室温反应2h,反应结束后,浓缩得到标题化合物。

[0212] MS (ESI): $[\text{M}+1]^+ = 495.0$ 。

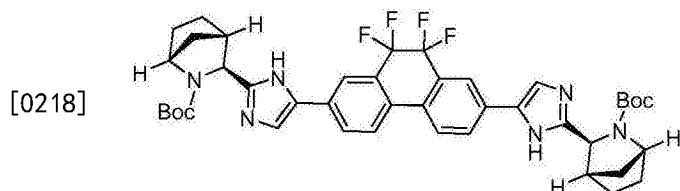
[0213] 步骤4 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双((2-氧代乙氧基)羰基)双(2-叔丁氧基羰基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷)



[0215] 称取580mg步骤3制备的化合物1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(2-溴乙酮)于25mL反应瓶中,加入5mL乙腈、135mg (1R,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸和137uL N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),室温反应1h,反应结束后,浓缩反应液得到标题化合物。

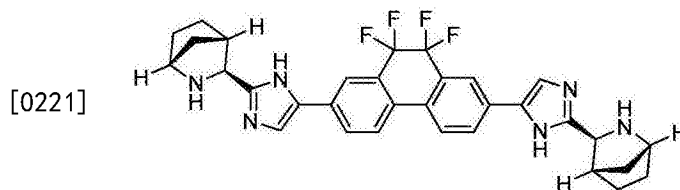
[0216] MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 837.3$ 。

[0217] 步骤5 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯)



[0219] 以步骤4制备的化合物 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基) 双((2-氧代乙氧基)羰基) 双(2-叔丁氧基羰基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷) 和醋酸铵为原料,按照实施例2步骤2的方法制得标题化合物。

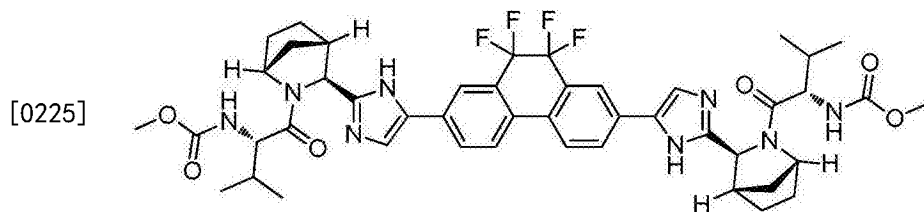
[0220] 步骤6 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基) 双(1H-咪唑-5,2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷)



[0222] 以步骤5制备的化合物 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基) 双(1H-咪唑-5,2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯) 为原料,按照实施例1步骤5制备的方法制得标题化合物。

[0223] MS (ESI) : $[M+1]^+ = 575.2$ 。

[0224] 步骤7 (2S,2'S)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基) 双(1H-咪唑-5,2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3,2-二基)) 双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基) 二氨基甲酸二甲酯



[0226] 称取110mg步骤6制备的化合物 (1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基) 双(1H-咪唑-5,2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷)、67mg MOC-缬氨酸 (N-甲氧基羰基-L-缬氨酸) 于50mL反应瓶中,加入137uL DIPEA、145mg HATU、47mg DMAP和3mLDMF,50℃反应12h,反应结束后,加入20mL水,乙酸乙酯萃取(2×20mL),饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化制得标题化合物。

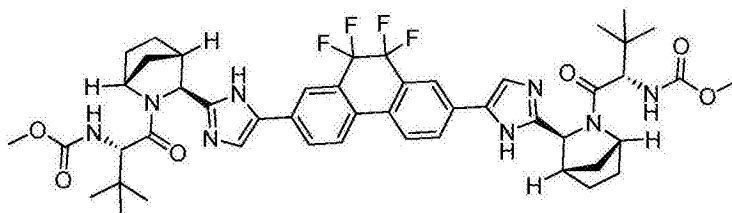
[0227] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) :

[0228] 9.96 (2H, s), 8.10-8.23 (4H, m), 7.98-8.10 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.19-4.20 (2H, m), 3.56 (6H, s), 2.67-2.69 (2H, s), 2.06-2.26 (4H, m), 1.80-1.84 (6H, m), 1.50-1.54 (4H, m), 0.98-1.00 (6H, m), 0.87-0.89 (6H, m)。

[0229] MS (ESI) : $[M+1]^+ = 889.5$ 。

[0230] 实施例4 (2S,2'S)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基) 双(1H-咪唑-5,2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3,2-二基)) 双(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基) 二氨基甲酸二甲酯

[0231]



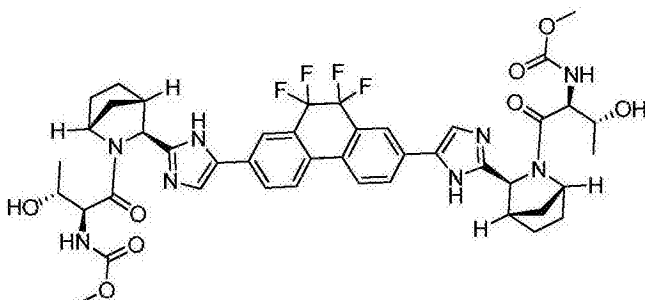
[0232] 以实施例3步骤6制备的化合物(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷)和实施例2步骤5制备的化合物(S)-2-(甲氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸为原料,按照实施例3步骤7的方法制得标题化合物。

[0233] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 10.00 (2H, s), 8.21-8.24 (4H, m), 8.05-8.08 (2H, m), 7.96-8.05 (2H, m), 7.12-7.29 (2H, m), 4.59-4.63 (4H, m), 4.27-4.30 (2H, m), 3.19 (1H, s), 3.57 (6H, s), 2.64 (1H, s), 2.18-2.21 (2H, m), 1.71-1.79 (6H, m), 1.44-1.51 (4H, m), 0.92-1.01 (18H, m)。

[0234] MS (ESI): $[M/2+1]^+ = 459.4$ 。

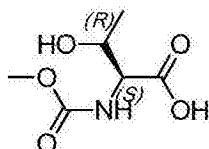
[0235] 实施例5 (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3,2-二基))双(3-羟基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0236]



[0237] 步骤1 (2S,3R)-3-羟基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸

[0238]



[0239] 以L-苏氨酸和氯甲酸甲酯为原料,按照实施例2步骤5的方法制得标题化合物。

[0240] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} : 6.86-6.88 (d, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.08-1.09 (d, 3H)。

[0241] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 178$ 。

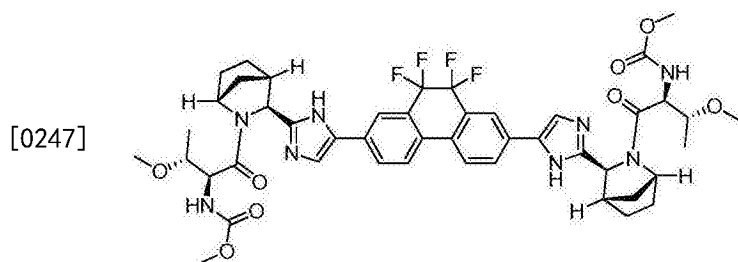
[0242] 步骤2 (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3,2-二基))双(3-羟基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0243] 以实施例3步骤6制备的化合物(1R,1'R,3S,3'S,4S,4'S)-3,3'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷)和步骤1制备的化合物(2S,3R)-3-羟基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸为原料,按照实施例3步骤7的方法制得标题化合物。

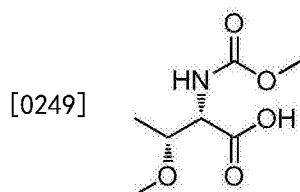
[0244] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 9.95 (2H, s), 8.22-8.25 (4H, m), 7.95-8.10 (4H, m), 7.43-7.98 (2H, m), 7.28-7.41 (2H, m), 6.95-6.98 (2H, m), 4.60-4.64 (4H, m), 4.32-4.34 (2H, m), 3.95-3.99 (2H, m), 3.48 (6H, s), 2.47-2.50 (2H, m), 2.05-2.09 (2H, m), 1.75-1.81 (4H, m), 1.45-1.49 (4H, m), 1.16-1.23 (6H, m)。

[0245] MS (ESI) : $[M+1]^+ = 893.6$ 。

[0246] 实施例6 (2S, 2'S, 3R, 3'R)-1, 1'-((1R, 1'R, 3S, 3'S, 4S, 4'S)-3, 3'-(5, 5'-(9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氢菲-2, 7-二基) 双(1H-咪唑-5, 2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3, 2-二基)) 双(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2, 1-二基) 二氨基甲酸二甲酯



[0248] 步骤1 (2S, 3R)-3-甲氧基-2-((甲氧羰基)氨基)丁酸



[0250] 称取1g 0-甲基-L-苏氨酸于50mL单口瓶中, 加入10mL四氢呋喃溶解后, 0℃下, 加入10mL溶解有0.33g氢氧化钠的水溶液, 搅拌10min, 继续在0℃下滴加5mL溶解有0.64mL氯甲酸甲酯的THF溶液。室温搅拌12h, 反应结束后, 浓缩, 加20mL乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物。

[0251] MS (ESI) : $[M+1]^+ = 192$ 。

[0252] 步骤2 (2S, 2'S, 3R, 3'R)-1, 1'-((1R, 1'R, 3S, 3'S, 4S, 4'S)-3, 3'-(5, 5'-(9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氢菲-2, 7-二基) 双(1H-咪唑-5, 2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3, 2-二基)) 双(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2, 1-二基) 二氨基甲酸二甲酯

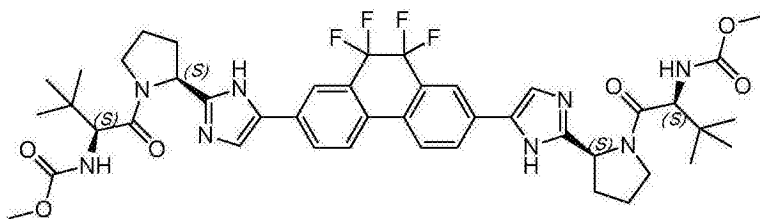
[0253] 以实施例3步骤6制备的化合物 (1R, 1'R, 3S, 3'S, 4S, 4'S)-3, 3'-(5, 5'-(9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氢菲-2, 7-二基) 双(1H-咪唑-5, 2-二基)) 双(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷) 和步骤1制备的化合物 (2S, 3R)-3-甲氧基-2-((甲氧羰基)氨基)丁酸为原料, 按照实施例3步骤7的方法制得标题化合物。

[0254] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 8.10-8.26 (4H, m), 8.01-8.07 (4H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 4.54-4.61 (4H, m), 4.32-4.34 (2H, m), 3.56 (6H, s), 3.23 (6H, s), 2.49-2.52 (2H, m), 1.83-2.15 (2H, m), 1.72-1.78 (6H, m), 1.46-1.52 (4H, m), 1.08-1.16 (6H, m)。

[0255] MS (ESI) : $[M+1]^+ = 921.5$ 。

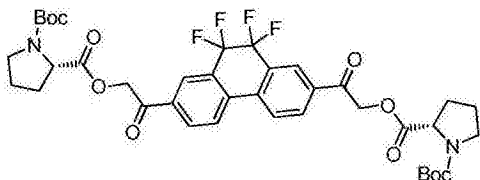
[0256] 实施例7 (2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9, 9, 10, 10-四氟-9, 10-二氢菲-2, 7-二基) 双(1H-咪唑-5, 2-二基)) 双(吡咯烷-2, 1-二基)) 双(3, 3-二甲基-1-氧代丁烷-2, 1-二基) 二氨基甲酸二甲酯

[0257]



[0258] 步骤1 (2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基-2,2'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双((2-氧代乙氧基)羰基))双吡咯烷

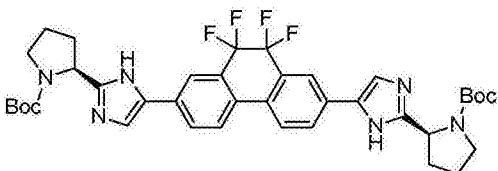
[0259]



[0260] 以实施例3步骤3制备的化合物1,1'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(2-溴乙酮)和(S)-1-叔丁氧基羰基-2-羧基吡咯烷为原料,同实施例3步骤4的方法制得标题化合物。

[0261] 步骤2 (2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基-2,2'-((5,5'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双吡咯烷

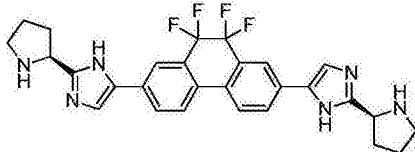
[0262]



[0263] 以步骤1制备的化合物(2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基-2,2'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双((2-氧代乙氧基)羰基))双吡咯烷为原料,同实施例2步骤2的方法制得标题化合物。

[0264] 步骤3 (2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双吡咯烷

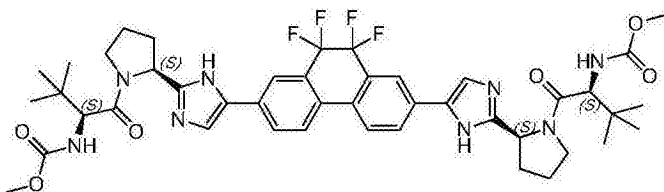
[0265]



[0266] 以步骤2制备的(2S,2'S)-1,1'-二叔丁氧基羰基-2,2'-((5,5'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双吡咯烷为原料,同实施例1步骤5的方法制得标题化合物。

[0267] 步骤4 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0268]

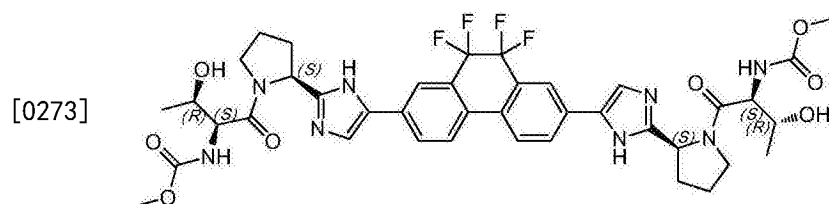


[0269] 以步骤3制备的化合物 (2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双吡咯烷和实施例2步骤5制备的化合物 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸为原料,同实施例3步骤7的方法制得标题化合物。

[0270] $^1\text{H NMR}$: (300MHz, MeOD) δ ppm: 8.24-8.30 (m, 4H), 8.05-8.08 (m, 2H), 7.93-7.97 (m, 2H), 5.20-5.25 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 6H), 0.86-0.95 (m, 18H)。

[0271] ESI-MSm/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 865.3, 432.1$, 计算值为865.4。

[0272] 实施例8 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯烷-2,1-二基))双(3-羟基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二氨基甲酸二甲酯

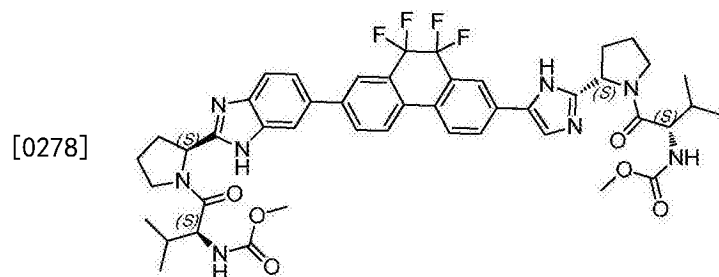


[0274] 以实施例7步骤3制备的化合物 (2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双吡咯烷和实施例5步骤1制备的化合物 (2S,3R)-3-羟基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸为原料,同实施例3步骤7的方法制得标题化合物。

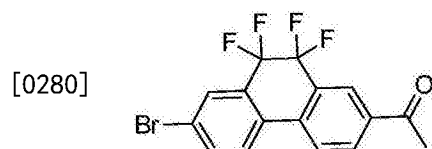
[0275] $^1\text{H NMR}$: (500MHz, MeOD) δ ppm: 8.24-8.30 (m, 4H), 8.06-8.09 (m, 2H), 7.92-9.97 (m, 2H), 5.23-5.28 (m, 2H), 4.51-4.56 (m, 2H), 4.11-4.16 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 6H), 1.15-1.20 (m, 6H)。

[0276] ESI-MSm/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 841.5$, 计算值为841.3。

[0277] 实施例9N-((2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-((甲氧羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基))-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯



[0279] 步骤1 2-乙酰基-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲



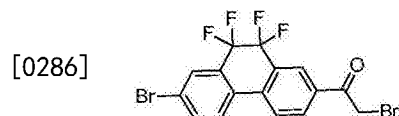
[0281] 称取2.07g实施例1步骤7制备的化合物2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲于50mL三颈瓶中,加入2.33g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、1.65g $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、1.7mL三丁基(1-乙氧基乙烯)锡,加入30mL1,4-二氧六环, N_2 保护下80℃反应8h,反应结束后,柱层析纯化得到2-(1-乙氧基乙烯-1-基)-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲。

[0282] 加入30mL四氢呋喃于柱层析纯化得到的2-(1-乙氧基乙烯-1-基)-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲中,加入3N盐酸,室温搅拌6h,反应结束后,柱层析纯化得到标题化合物。

[0283] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 8.37 (1H, d) , 8.32 (2H, d) , 8.24 (1H, d) , 8.13 (1H, s) , 8.05 (1H, d) , 2.69 (3H, s) 。

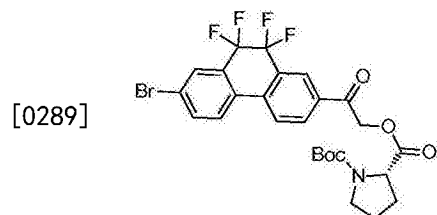
[0284] MS (ESI) : $[M+1]^+ = 373.0$ 。

[0285] 步骤2 2-溴-1-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基) 乙酮



[0287] 称取0.74g步骤1制备的化合物2-乙酰基-7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲于50mL三颈瓶中,加入20mL无水二氯甲烷、0.35mL三乙胺, N_2 保护且0℃下,滴加0.43mL三甲硅基三氟甲磺酸酯(TMSOTf),0℃下继续搅拌30min后,升至室温反应1h,反应结束后,室温下加入0.53g NBS,继续反应1h,反应结束后,浓缩反应液得到标题化合物,直接进行下一步反应。

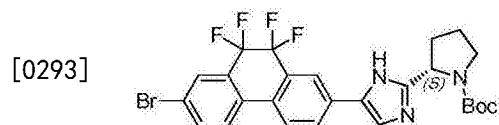
[0288] 步骤3 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(((7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-2-氧代乙氧基) 羰基) 吡咯烷



[0290] 将步骤2制得的化合物2-溴-1-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基) 乙酮加入50mL茄形瓶中,加入20mL乙腈、0.65mL DIEA和425mg N-Boc-L-脯氨酸,室温反应3h,反应结束后,浓缩反应液得到标题化合物,直接进行下一步反应。

[0291] MS (ESI) : $[M-100+1]^+ = 486.1$, $[M+1]^+ = 586.1$ (计算值) 。

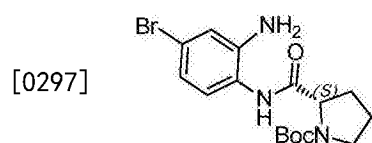
[0292] 步骤4 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基) 吡咯烷



[0294] 以步骤3制备的化合物 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(((7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-2-氧代乙氧基) 羰基) 吡咯烷为原料,按照实施例2步骤2的方法,制得标题化合物。

[0295] MS (ESI) : $[M+1]^+ = 566.1$ 。

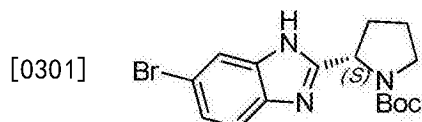
[0296] 步骤5 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-氨基-4-溴代苯基氨基酰基) 吡咯烷



[0298] 称取12.9g Boc-L-脯氨酸于250mL的茄形瓶中,加入150mL DMF溶解后,加入27.4g 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)和11.6g N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),室温搅拌30min后,缓慢加入11g 4-溴邻苯二胺,加完后,室温下反应16h,停止反应,将反应液倒入200mL冰水中,加入乙酸乙酯萃取(2×200mL),合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤(2×200mL),无水硫酸钠来干燥,浓缩得到标题化合物,直接用于下一步反应。

[0299] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 384$ 。

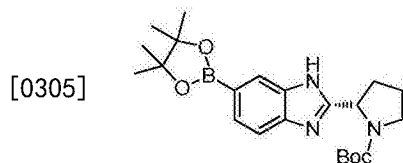
[0300] 步骤6 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷



[0302] 称取22g步骤5制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(2-氨基-4-溴代苯基氨基酰基)吡咯烷于反应瓶中,加入150mL醋酸溶解,85℃下反应2h,停止反应,0-4℃搅拌下,慢慢滴加40%氢氧化钠水溶液,调节PH至9左右,乙酸乙酯萃取(2×200mL),合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤(2×200mL),无水硫酸钠干燥,浓缩并经硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物。

[0303] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 366$ 。

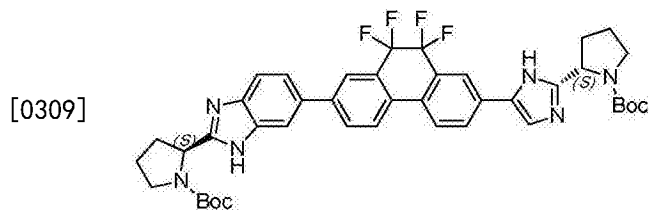
[0304] 步骤7 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷



[0306] 以步骤6制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷为原料,按照实施例1步骤8的方法制得标题化合物。

[0307] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 414$ 。

[0308] 步骤8 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷



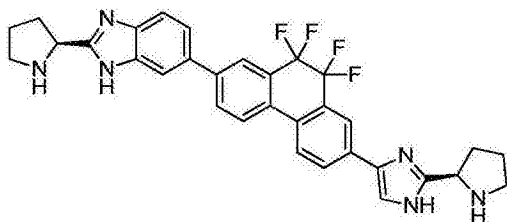
[0310] 称取150mg步骤7制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷、109mg步骤4制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷、31mg四三苯基膦钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)和110mg碳酸钾于50mL三颈瓶中,加入8mL乙二醇二甲醚,2mL水,氮气保护下80℃反应2h,反应结束后,冷却至室温,加入10mL水,乙酸乙酯萃取(2×10mL),饱和食盐水洗涤(1×20mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到标题化合物。

[0311] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 773.4$ 。

[0312] 步骤9 (S)-2-(5-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-

四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷

[0313]

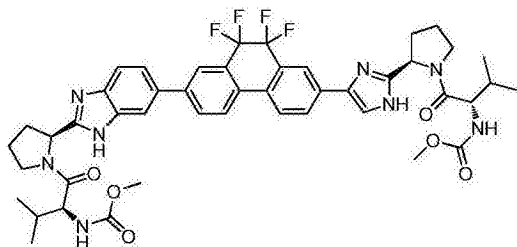


[0314] 以步骤8制备的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷为原料,按照实施例1步骤5的方法制得标题化合物。

[0315] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 573.4$ 。

[0316] 步骤10N-((2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-((甲氧羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基))-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0317]



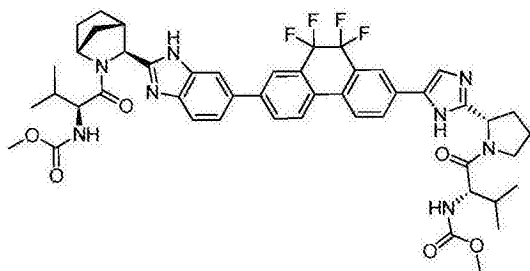
[0318] 以步骤9制备的化合物(S)-2-(5-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷和MOC-缬氨酸为原料,按照实施例1步骤6的方法制得标题化合物。

[0319] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 887.5$ 。

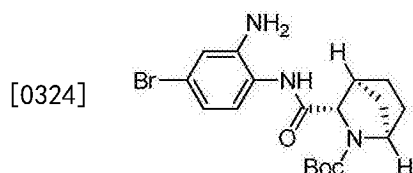
[0320] ^1H NMR: (500MHz, DMSO) δ ppm: 8.34~8.36 (3H, m), 8.17~8.20 (4H, m), 8.07 (1H, s), 7.78~7.83 (2H, m), 5.15~5.18 (1H, m), 4.80 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.24~4.25 (1H, m), 4.15~4.17 (1H, m), 3.87~3.91 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.20~3.21 (1H, m), 2.79~2.81 (1H, m), 2.67~2.69 (1H, m), 2.39~2.42 (1H, m), 2.20~2.28 (1H, m), 2.04~2.07 (2H, m), 1.81~1.88 (2H, m), 1.58~1.61 (2H, m), 1.27~1.33 (1H, m), 0.84~0.99 (12H, m)。

[0321] 实施例10N-((2S)-1-((2S)-2-(6-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-((甲氧羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基))-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0322]



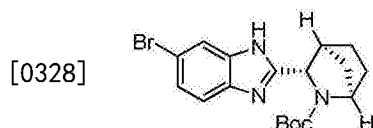
[0323] 步骤1(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(2-氨基-4-溴苯氨基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷



[0325] 以4-溴邻苯二胺和(1R,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸为原料,按实施例9步骤5的方法制得标题化合物。

[0326] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 410$, 计算值为410.1。

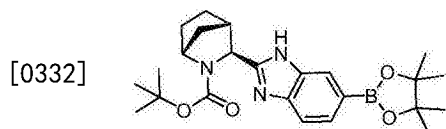
[0327] 步骤2 (1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷



[0329] 以步骤1制得的化合物(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(2-氨基-4-溴苯氨基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷为原料,按实施例9步骤6的方法制得标题化合物。

[0330] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 392.2$ 。

[0331] 步骤3 (1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷



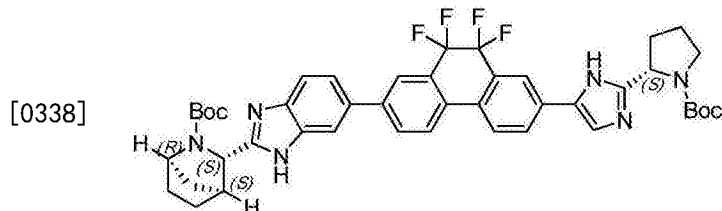
[0333] 以步骤2制得化合物(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷为原料,按照实施例1步骤8的方法制得标题化合物。

[0334] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3):

[0335] δ : 10.65 (1H, br), 8.01 (1H, m), 7.66 (2H, d), 4.55 (1H, s), 4.15 (1H, m), 3.49 (1H, m), 1.9 (2H, m), 1.7 (4H, m), 1.52 (9H, s), 1.35 (12H, s)。

[0336] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 440.3$ 。

[0337] 步骤4 (1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷

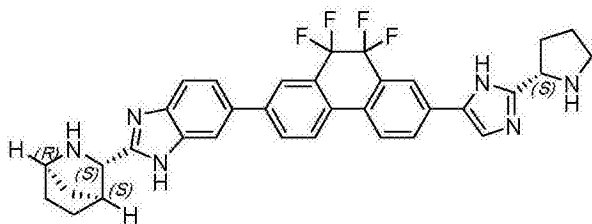


[0339] 以步骤3制得的化合物(1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷和实施例9步骤4制得的化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(5-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷为原料,按照实施例9步骤8的方法制得标题化合物。

[0340] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 799.4$ 。

[0341] 步骤5 (1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷

[0342]

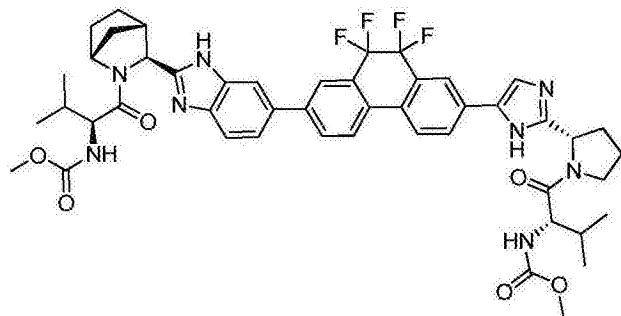


[0343] 以步骤4制得的化合物 (1R,3S,4S)-2-叔丁氧基羰基-3-(6-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷为原料,按实施例1步骤5的方法制得标题化合物。

[0344] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 599.3$ 。

[0345] 步骤6N-((2S)-1-((2S)-2-(6-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基))-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0346]



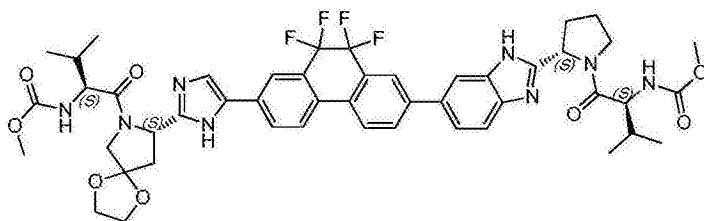
[0347] 以步骤5制得的化合物 (1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷和MOC-缬氨酸为原料,按实施例1步骤6的方法制得标题化合物。

[0348] LC-MSm/z: $[M+H]^+ = 913.5$ 。

[0349] $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, DMSO) δ_{ppm} : 8.32~8.35 (2H, m), 8.26~8.28 (1H, m), 8.16~8.19 (4H, m), 8.06 (1H, s), 7.76 (2H, s), 7.27~7.35 (2H, m), 5.18~5.20 (1H, m), 4.79 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.15~4.26 (3H, m), 3.88~3.91 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.60 (3H, s), 2.78 (1H, m), 2.38~2.39 (2H, m), 2.13~2.20 (1H, m), 2.06~2.10 (4H, m), 1.95~1.97 (1H, m), 1.81~1.87 (2H, m), 1.29~1.33 (1H, m), 0.87~1.02 (12H, m)。

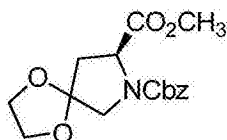
[0350] 实施例11N-((2S)-1-((S)-2-(6-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0351]



[0352] 步骤1 7-苄氧基羰基-(S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷的制备

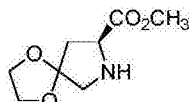
[0353]



[0354] 称取10g (S)-1-苄氧基羰基-2-甲氧基羰基-4-氧代吡咯于反应瓶中,加入100mL甲苯和100mL乙二醇溶解,加入620mg对甲苯磺酸,165℃下Dean-Stark回流带水5h,反应结束后,浓缩除去甲苯,加入乙酸乙酯和水萃取,有机层用饱和食盐水洗涤、干燥、浓缩得标题化合物。

[0355] 步骤2 (S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷的制备

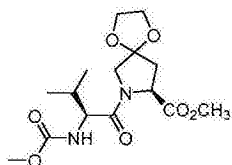
[0356]



[0357] 称取218mg步骤1所得物7-苄氧基羰基-(S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷于反应瓶中,加入5mL甲醇溶解,室温搅拌下加入43mg钯碳,氢气条件下室温反应1小时,过滤,浓缩,得标题化合物,直接用于下一步反应。

[0358] 步骤3 (S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷的制备

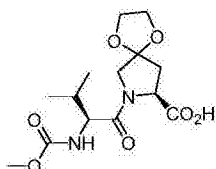
[0359]



[0360] 称取187mg步骤2所得物 (S)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷、380mg HATU、0.5mL DIEA和175mg MOC-缬氨酸,置于反应瓶中,加入20mL二氯甲烷,室温反应2h,反应结束后,加入二氯甲烷和水萃取,有机层干燥,过滤,柱层析纯化,得标题化合物。

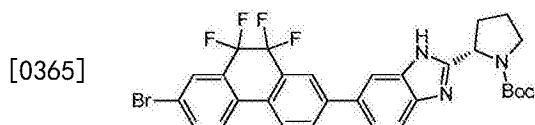
[0361] 步骤4 (S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸的制备

[0362]



[0363] 称取2g步骤3所得物 (S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-8-甲氧基羰基-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷,置于反应瓶中,加入20mL 1,4-二氧六环溶解,加入1N LiOH水溶液15mL,室温反应1h后,调pH至4-5,二氯甲烷萃取,有机相干燥,浓缩,直接用于下一步反应。

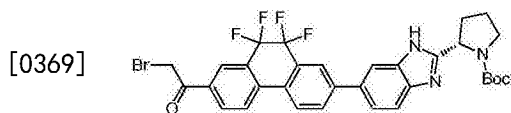
[0364] 步骤5 (S)-2-(6-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯的制备



[0366] 称取1g实施例1步骤7所得物2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲、1.2g实施例9步骤7化合物(S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷和283mg Pd(PPh₃)₄,置于反应瓶中,加入20mL N,N-二甲基乙酰胺(DME)溶解后,加入4mL K₂CO₃水溶液(2M),氩气保护下,回流反应4h,反应结束后,乙酸乙酯萃取(3×20mL),干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得标题化合物。

[0367] ESI-MSm/z: [M+H]⁺=616。

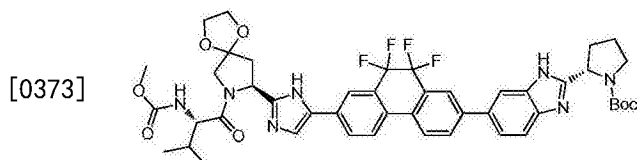
[0368] 步骤6 (S)-2-(6-(7-(2-溴乙酰基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯的制备



[0370] 称取930mg步骤5所得物(S)-2-(6-(7-溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯、653mg三丁基(1-乙氧基乙烯)锡和106mg Pd(PPh₃)₂Cl₂,置于反应瓶中,加入20mL二氧六环溶解,氩气保护下80℃反应3h,冷却至室温,加入5mL水和270mg NBS,室温反应2h,反应结束后,乙酸乙酯萃取(3×20mL),干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得标题化合物。

[0371] ESI-MSm/z: [M+H]⁺=658。

[0372] 步骤7 (S)-2-(6-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯的制备

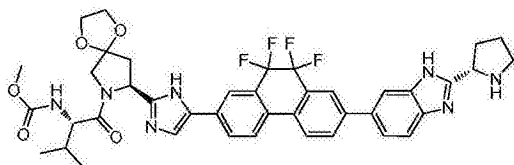


[0374] 称取220mg步骤6所得物(S)-2-(6-(7-(2-溴乙酰基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯和100mg步骤4所得物(S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸,置于反应瓶中,加入5mL乙腈溶解,加入77mg DIPEA,回流反应0.5h,浓缩,加入10mL甲苯和254mg乙酸铵,130℃反应2h,反应结束后,浓缩,柱层析纯化,得标题化合物。

[0375] ESI-MSm/z: [M+H]⁺=888。

[0376] 步骤8N-((S)-3-甲基-1-氧代-1-((S)-8-(5-(7-(2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯的制备

[0377]

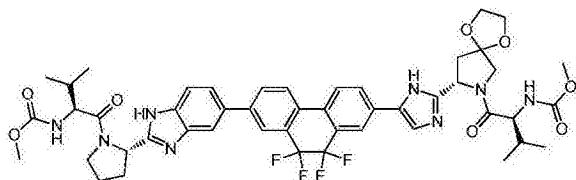


[0378] 称取130mg步骤7所得物(S)-2-(6-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯,置于反应瓶中,加入3mL二氯甲烷溶解,加入1mL三氟乙酸,室温反应1h,反应结束后,浓缩干,加水,饱和碳酸氢钠溶液调PH至8,过滤,水洗,干燥得标题化合物。

[0379] ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 788$ 。

[0380] 步骤9N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0381]



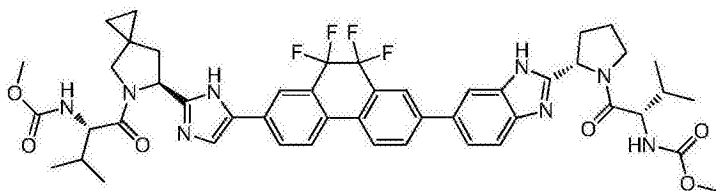
[0382] 称取115mg步骤8所得物N-((S)-3-甲基-1-氧代-1-((S)-8-(5-(7-(2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯和31mg MOC-缬氨酸,置于反应瓶中,加入10mL二氯甲烷溶解,加入40mg DIPEA和86mg 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU),室温反应15h,浓缩,柱层析纯化得目标化合物。

[0383] ^1H NMR (500MHz, d_6 -DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 8.09-8.20 (m, 6H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.68-4.07 (m, 12H), 3.32 (s, 6H), 1.95-2.09 (m, 6H), 0.88 (m, 12H)。

[0384] ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 945$ 。

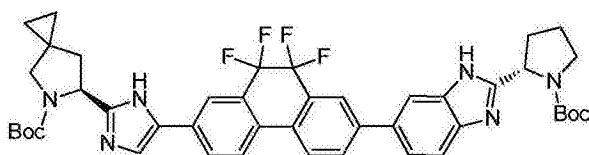
[0385] 实施例12N-((2S)-1-((S)-2-(6-(7-((S)-2-(5-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0386]



[0387] 步骤1 5-叔丁氧羰基-(S)-6-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷的制备

[0388]

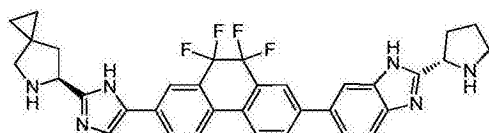


[0389] 以实施例11步骤6所得物(S)-2-(6-(7-(2-溴乙酰基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-叔丁氧羰基吡咯和(S)-5-(叔丁氧羰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸钾为原料,按照实施例11步骤7的方法制得标题化合物。

[0390] ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 799$ 。

[0391] 步骤2 6-(7-(2-((S)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑的制备

[0392]

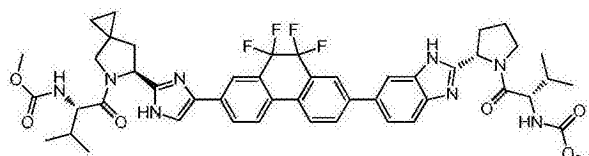


[0393] 以步骤1所得物5-叔丁氧基羰基-(S)-6-(5-(7-(2-((S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷为原料,按照实施例11步骤8的方法制得标题化合物。

[0394] ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 599$ 。

[0395] 步骤3N-((2S)-1-((S)-2-(6-(7-((S)-2-(5-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯的制备

[0396]



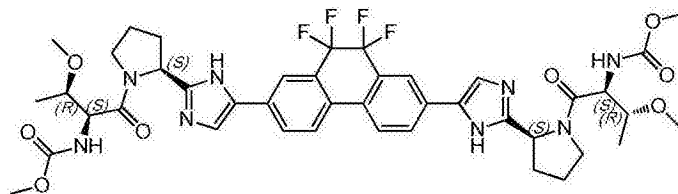
[0397] 以步骤2所得物6-(7-(2-((S)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-2-((S)-吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑和MOC-缬氨酸为原料,按照实施例11步骤9的方法制得标题化合物。

[0398] ^1H NMR (500MHz, d_6 -DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.08-8.21 (m, 6H), 7.77-7.90 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 5.21 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.64-3.90 (m, 4H), 3.54-3.57 (m, 6H), 1.91-2.24 (m, 8H), 0.60-0.95 (m, 16H)。

[0399] ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 913$ 。

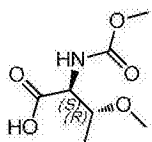
[0400] 实施例13((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯-2,1-二基))双(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二氨基甲酸二甲酯的制备

[0401]



[0402] 步骤1 (2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸的制备

[0403]

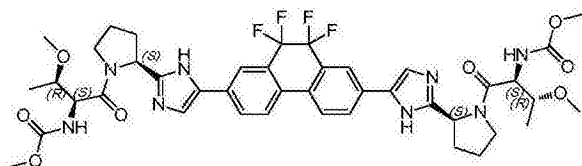


[0404] 称取3.0g 0-甲基-L-苏氨酸和0.902g氢氧化钠于100mL干燥单口瓶中,加入15mL水,0℃下加入1.74mL氯甲酸甲酯,在冰浴条件下搅拌自然升到室温,反应12h,反应结束后,反应液用1N HCl溶液调节pH到1,加入乙酸乙酯萃取(5×100mL),有机相干燥,过滤,浓缩得到标题化合物,直接用于下一步反应。

[0405] MS (ESI): $[M+H]^+ = 192$ 。

[0406] 步骤2 ((2S,2'S,3R,3'R)-(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(吡咯-2,1-二基))双(3-甲氧基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二氨基甲酸二甲酯的制备

[0407]



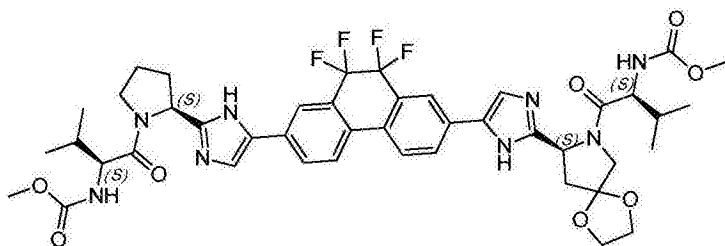
[0408] 以实施例7步骤3制备的化合物(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双吡咯烷和步骤1所得物(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸为原料,同实施例3步骤7的方法制得标题化合物。

[0409] ^1H NMR: 300MHz, DMSO- d_6) δ 11.96-12.13 (m, 2H), 7.89-8.32 (m, 6H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 5.03-5.09 (m, 2H), 4.25-4.33 (m, 2H), 3.60-3.92 (m, 4H), 3.40-3.59 (m, 8H), 3.18 (s, 6H), 1.89-2.32 (m, 8H), 0.96-1.18 (m, 6H)。

[0410] MS (ESI): $[M+H]^+ = 869$ 。

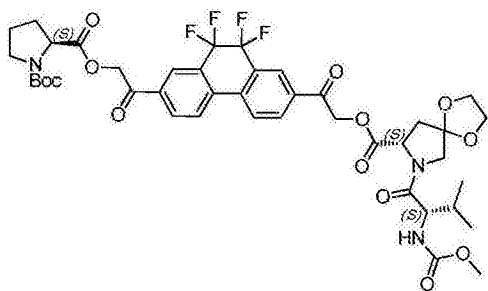
[0411] 实施例14N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯

[0412]



[0413] 步骤1 (S)-2-(2-(7-(((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)羰基氧基)乙酰基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-2-氧代乙氧基羰基)-1-叔丁氧羰基吡咯的制备

[0414]

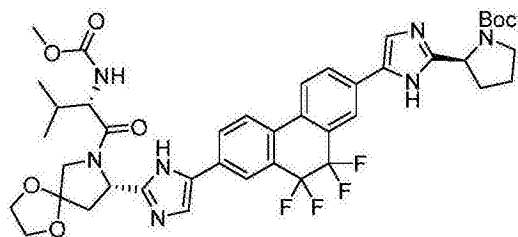


[0415] 称取1g实施例3步骤3制备的化合物1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(2-溴乙酮)于50mL反应瓶中,加入25mL乙腈、650mg实施例11步骤4所得化合物(S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸和1mL N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),室温反应0.5h后,加入430mg(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸,室温反应0.5h。反应结束后,浓缩反应液,得到标题化合物。

[0416] MS(ESI): [M+H] = 878.3。

[0417] 步骤2(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-叔丁氧基羰基吡咯的制备

[0418]

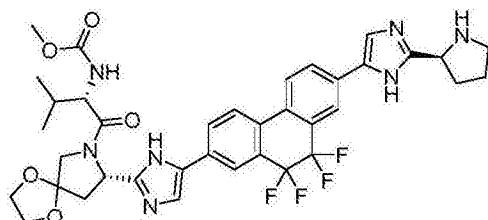


[0419] 以步骤1所得物(S)-2-(2-(7-(((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)羰基氧基)乙酰基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-2-氧代乙氧基羰基)-1-叔丁氧基羰基吡咯和醋酸铵为原料,按照实施例2步骤2的方法制得标题化合物。

[0420] MS(ESI): [M+H] = 838。

[0421] 步骤3(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯

[0422]

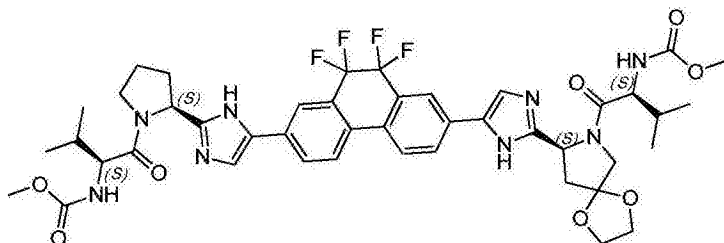


[0423] 称取1g步骤2所得物(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-叔丁氧基羰基吡咯,置于反应瓶中,加入20mL二氯甲烷溶解,0-4℃下加入5mL三氟醋酸,室温反应2h,除去溶剂,油泵抽干,得标题化合物,直接用于下一步。

[0424] MS (ESI) : $[M+H] = 738$ 。

[0425] 步骤4N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-((S)-2-(7-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸甲酯的制备

[0426]



[0427] 以步骤3所得物(S)-2-(5-(7-(2-((S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯和MOC-缬氨酸为原料,按照实施例11步骤9的方法制得目标化合物。

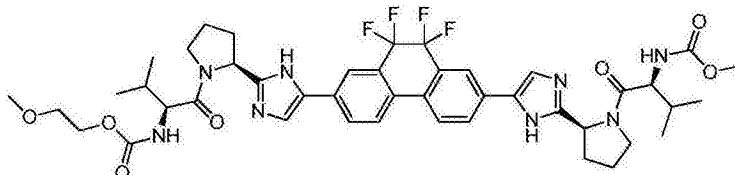
[0428] ^1H NMR: (500MHz, DMSO- d_6) δ :

[0429] 11.97-12.04 (m, 2H), 8.01-8.15 (m, 6H), 7.75 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 3.75-5.09 (m, 10H), 3.55 (m, 6H), 1.96-2.42 (m, 8H), 0.88-0.96 (m, 12H)。

[0430] ESI-MSm/z: $[M+H] = 895$ 。

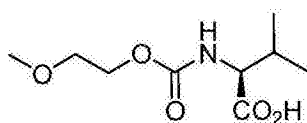
[0431] 实施例15N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸-2-甲氧基乙酯

[0432]



[0433] 步骤1 (S)-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酸的制备

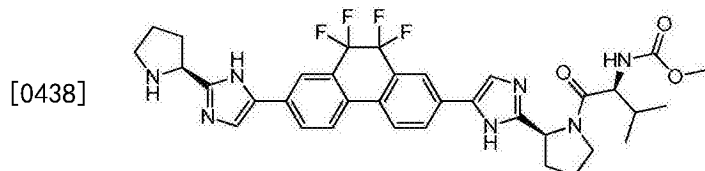
[0434]



[0435] 称取2.52g三光气于反应瓶中,0-4℃下加入50mL二氯甲烷和2.02g吡啶。称取1.6g乙二醇单甲醚,用5mL二氯甲烷稀释后,滴加至反应瓶中。反应1小时后,逐渐升温至室温,将反应液浓缩,加入1,4-二氧六环10mL,溶解后待用。

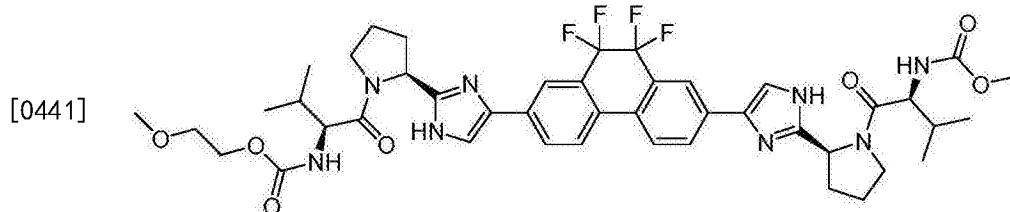
[0436] 称取1.17g MOC-缬氨酸于另一反应瓶中,加入10mL 2N氢氧化钠溶液,室温搅拌下,将上述待用的1,4-二氧六环溶液滴加至反应瓶中,室温反应12h,反应结束后,调节pH至4-5,氯仿萃取,有机相浓缩得标题化合物,直接用于下一步反应。

[0437] 步骤2 (S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯的制备



[0439] 以实施例7步骤3所得物 (2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双吡咯烷和MOC-缬氨酸为原料,按照实施例11步骤9的方法得标题化合物。

[0440] 步骤3N-((2S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯-1-基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸-2-甲氧基乙酯的制备

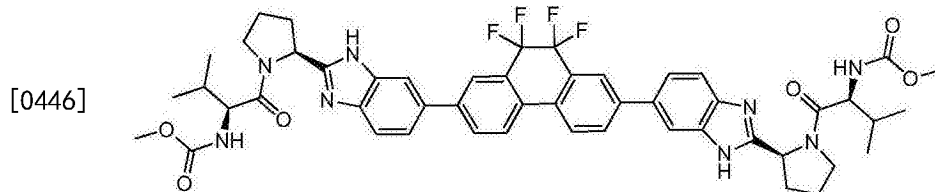


[0442] 以步骤2所得物 (S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯和步骤1所得物 (S)-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酸为原料,按照实施例11步骤9的方法制得目标化合物。

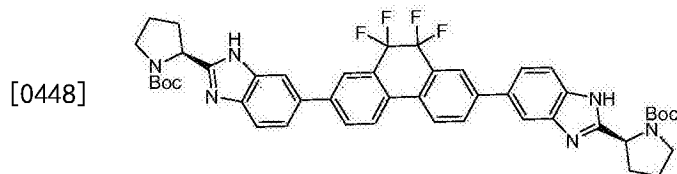
[0443] $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, DMSO- d_6) δ : 11.98 (m, 2H), 7.24-8.41 (m, 10H), 5.09 (m, 2H), 3.25-4.06 (m, 16H), 1.98-2.14 (m, 10H), 0.87-0.96 (m, 12H)。

[0444] ESI-MSm/z: [M+H] = 881。

[0445] 实施例16 ((2S,2'S)-((2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))双(吡咯-2,1-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二氨基甲酸二甲酯



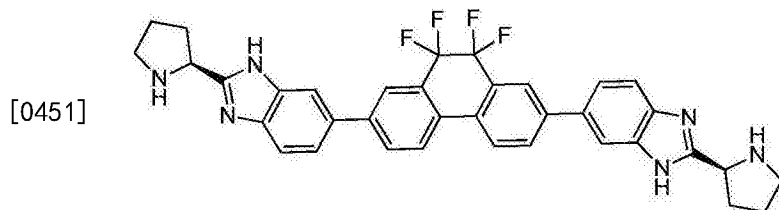
[0447] 步骤1 (2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))双(1-叔丁氧基羰基吡咯)的制备



[0449] 以实施例9步骤7所得物 (S)-1-叔丁氧基羰基-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷和实施例1步骤7所得物 2,7-二溴-9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲为原料,按照实施例9步骤8的方法制得标题化合物。

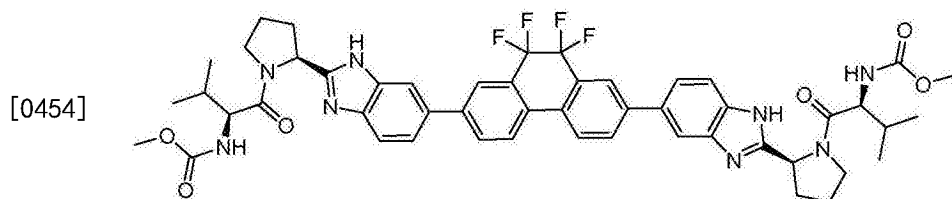
[0450] 步骤2 (2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-

苯并[d]咪唑-6,2-二基))双吡咯的制备



[0452] 以步骤1所得物(2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))双(1-叔丁氧基羰基吡咯)为原料,按照实施例11步骤8的方法制得标题化合物。

[0453] 步骤3N-((S)-3-甲基-1-氧代-1-((S)-2-(5-(9,9,10,10-四氟-7-(2-((S)-1-(3-甲基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酰基)吡咯-2-基)-1H-苯[d]咪唑-5-基)-9,10-二氢菲-2-基)-1H-苯[d]咪唑-2-基)吡咯-1-基)丁基-2-基)氨基甲酸甲酯

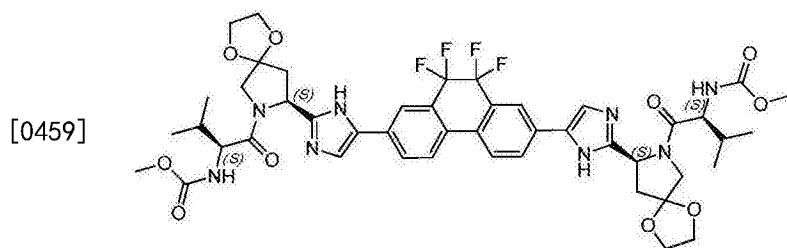


[0455] 以步骤2所得物(2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))双吡咯和MOC-缬氨酸为原料,按照实施例11步骤9的方法制得标题化合物。

[0456] $^1\text{H NMR}$: (500MHz, DMSO- d_6) δ : 12.29 (m, 2H), 7.28-8.28 (m, 14H), 5.22 (m, 2H), 4.08-4.11 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 4H), 3.30 (m, 6H), 1.93-2.25 (m, 10H), 0.83-0.91 (m, 12H)。

[0457] ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 938$ 。

[0458] 实施例17((2S,2'S)-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基))双(1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7,8-二基))双(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基))二氨基甲酸二甲酯



[0460] 以实施例3步骤3所得物1,1'-(9,9,10,10-四氟-9,10-二氢菲-2,7-二基)双(2-溴乙酰酮)和实施例11步骤4所得物(S)-7-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基)-1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸为原料,按照实施例11步骤7的方法制得标题化合物。

[0461] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 5.60-5.57 (d, 2H), 5.38-5.33 (t, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.06-4.05 (d, 6H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.25 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.98-1.96 (d, 6H), 1.26 (d, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.92-0.82 (dd, 8H)。

[0462] ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 953$ 。

[0463] 实验例1本发明的化合物的抗HCV-1b复制子活性检测

[0464] 1实验材料

[0465] 1.1化合物

[0466] 以上实施例制备的本发明的化合物,每个化合物用DMSO溶解至10mM后,用DMEM完全培养液稀释至50 μ M,然后用含0.5%DMSO的完全培养液稀释至20nM后,依次3倍稀释,共10个浓度。

[0467] 1.2细胞HCV 1b复制子细胞,即Huh7细胞系稳定转入HCV基因型1b复制子,由药明康德(上海)新药开发有限公司提供。Huh7 1b复制子细胞系统的具体制备方法参见Lohmann V,Korner F,Koch J,Herian U,Theilmann L,Bartenschlager R.,Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line,Science 285(5424): 110-113(1999)。

[0468] 1.3试剂

[0469] DMEM细胞培养液(DMEM medium),购自美国Invitrogen公司;

[0470] 胎牛血清(Fetal bovine serum,FBS),购自美国Sigma公司;

[0471] L-谷氨酰胺(L+)-Glutamine),购自美国Invitrogen公司;

[0472] 青霉素-链霉素(Pen-Strep),购自美国Invitrogen公司;

[0473] 磷酸盐缓冲液(Phosphate buffered saline,PBS),购自美国Hyclone公司;

[0474] 胰酶(Trypsin),购自美国Invitrogen公司;

[0475] 二甲基亚砷(Dimethyl sulfoxide,DMSO),购自美国Sigma公司;

[0476] Bright-Glo检测试剂,购自美国Promega公司;

[0477] 细胞生长荧光测定检测试剂(CellTiter-Fluor),购自美国Promega公司。

[0478] 1.4仪器

[0479] 自动聚焦荧光多功能酶标仪(PHERAstar Plus),购于德国BMG Labtech公司。

[0480] 2实验方法

[0481] 1) 化合物准备:用POD810系统将75 μ l上述浓度梯度的本发明的化合物加入96孔板中,每个化合物每个浓度重复2次;

[0482] 2) 细胞准备:收集对数期的HCV 1b复制子细胞,重悬于DMEM完全培养液中,向上述96孔板每孔中加入75 μ l细胞悬液(8×10^3 个细胞/孔);同时设立无效作用对照组(Zero percent effect,ZPE)和100%有效作用对照组(Hundred percent effect,HPE):ZPE组用含0.5%DMSO的完全培养液代替化合物,HPE组孔中只含DMEM培养液;

[0483] 3) 细胞培养:将96孔板置于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱中培养3天;

[0484] 4) 细胞活力检测:每孔加入细胞生长荧光滴定检测试剂,37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱培养细胞1小时后,用多功能酶标仪检测Fluorescence信号值,原始数据(RFU)用于化合物细胞毒性计算;

[0485] 5) 抗HCV病毒复制子活性检测:每孔加荧光素酶发光底物Bright-Glo,5分钟内用多功能酶标仪检测Luminescence信号值,原始数据(RLU)用于化合物抗HCV活性计算;

[0486] 6) 数据处理:使用如下公式将原始数据处理为化合物对HCV复制子的抑制百分比(Inhibition%)和细胞活力百分比(Viability%):

[0487]
$$\text{Inhibition}\% = (\text{RLU}_{\text{ZPE}} - \text{RLU}_{\text{CPD}}) / (\text{RLU}_{\text{ZPE}} - \text{RLU}_{\text{HPE}}) \times 100$$

[0488] $\text{Viability}\% = (\text{RFU}_{\text{CPD}} - \text{RFU}_{\text{HPE}}) / (\text{RFU}_{\text{ZPE}} - \text{RFU}_{\text{HPE}}) \times 100$

[0489] 其中,CPD:化合物孔的荧光信号值;ZPE (Zero percent effect):无效作用对照荧光信号值;HPE (Hundred percent effect):100%有效作用对照荧光信号值。

[0490] 将Inhibition%、Viability%分别导入GraphPad Prism软件进行数据处理,得出化合物对HCV复制子的半数有效浓度EC₅₀和半数细胞毒性浓度CC₅₀。实验结果显示,本发明的化合物对HCV-1b复制子的EC₅₀均远小于0.1nm,而CC₅₀均远大于10nm。部分化合物的结果见表1。

[0491] 表1

[0492]

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

[0493] 从以上实验可以看出,本发明的化合物对丙肝病毒具有较好的抑制活性,同时对宿主细胞具有低的毒性,有效性高,安全性好,非常有希望成为治疗和/或预防与HCV感染相关的疾病的药物。

[0494] 实验例2本发明的化合物的抗HCV-1a复制子活性检测

[0495] 用HCV 1a复制子细胞,即稳定转入HCV基因型1a复制子的Huh7细胞系(由药明康德(上海)新药开发有限公司提供)为实验细胞。如以上HCV 1b复制子细胞系统所述,类似地制备HCV基因型1a复制子细胞系统。

[0496] 按照实验例1测试抗HCV-1b复制子活性的方法,测定本发明化合物抗HCV-1a的活性。结果表明,本发明的化合物对HCV-1a复制子的EC₅₀均小于0.2nm,而CC₅₀均远大于10nm。部分化合物的结果见表2。

[0497] 表2

[0498]

受试化合物	EC ₅₀ (nm)	CC ₅₀ (nm)	受试化合物	EC ₅₀ (nm)	CC ₅₀ (nm)
实施例1	0.19	>10	实施例11	0.079	>10
实施例12	0.061	>10	实施例14	0.15	>10
实施例17	0.175	>10			

[0499] 本发明的化合物对丙肝病毒1a亚型也表现出良好的抑制活性,同时对宿主细胞具有低的毒性,有效性高,安全性好,非常有希望成为治疗和/或预防与HCV感染相关的疾病的药物。尽管以上已经对本发明作了详细描述,但是本领域技术人员理解,在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以对本发明进行各种修改和改变。本发明的权利范围并不限于上文所作的详细描述,而应归属于权利要求书。